キイトルーダ®点滴静注100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

（別紙様式 2）

キイトルーダ®点滴静注 100mg に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg	有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年9月26日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	膵炎・膵外分泌機能不全	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用
間質性肺疾患	神経障害（ギラン・バレー症候群等）	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	結核
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	脳炎・髄膜炎・脊髄炎	【重要な潜在的リスク】
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	重症筋無力症	ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕
	心筋炎	
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）	
１型糖尿病	重度の胃炎	胚・胎児毒性
ぶどう膜炎	血球貪食症候群	【重要な不足情報】
筋炎・横紋筋融解症	Infusion reaction	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪したTMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B 細胞リンパ腫、局所進行子宮頸癌）
患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪したTMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B 細胞リンパ腫、局所進行子宮頸癌）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	874291
再審査期間	1. 10年 2. 5年10ヵ月 3. なし 4. 平成29年11月30日～令和4年10月18日 5. 平成29年12月25日～令和4年10月18日 6. 4年 7. 令和元年12月20日～令和4年10月18日 8. 令和4年8月24日～令和4年10月18日 9. 令和元年12月20日～令和4年10月18日 10. 令和2年8月21日～令和4年10月18日 11. 令和3年8月25日～令和4年10月18日 12. 令和3年8月25日～令和4年10月18日 13. 令和4年9月26日～令和4年10月18日 14. 10年 15. 4年 16. 令和4年9月26日～令和4年10月18日 17. 10年 18. 10年 19. なし 20. なし 21. なし	承認番号	22800AMX00696000
国際誕生日	2014年9月4日		
販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg		
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	キイトルーダ®点滴静注100mg 本剤1バイアル中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する。		

用法及び用量	悪性黒色腫 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 腎細胞癌における術後補助療法 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。 根治切除不能な進行・再発の食道癌 フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

	局所進行子宮頸癌 シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は24ヵ月間までとする。 治癒切除不能な胆道癌 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
効能又は効果	1. 悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 3. 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 5. 根治切除不能な尿路上皮癌 6. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 7. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 8. 腎細胞癌における術後補助療法 9. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 10. 根治切除不能な進行・再発の食道癌 11. 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌 12. PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌 13. ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 14. 進行・再発の子宮体癌 15. がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 16. 進行又は再発の子宮頸癌 17. 局所進行子宮頸癌 18. 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 19. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 20. 治癒切除不能な胆道癌 21. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
承 認 条 件	＜悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、局所進行子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備　　考	効能又は効果等の追加承認取得日： PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2016年12月19日 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫：2017年11月30日 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌：2017年12月25日 がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）：2018年12月21日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2018年12月21日 悪性黒色腫：2018年12月21日 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：2019年12月20日、2022年2月25日 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌：2019年12月20日 がん化学療法後に増悪した PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌：2020年8月21日 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌：2021年8

	月25日 PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌：2021年8月25日 根治切除不能な進行・再発の食道癌：2021年11月25日 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌：2021年12月24日 がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）：2022年2月25日 腎細胞癌における術後補助療法：2022年8月24日 進行又は再発の子宮頸癌：2022年9月26日 ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法：2022年9月26日 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫：2023年6月26日 治癒切除不能な進行・再発の胃癌：2024年5月17日 治癒切除不能な胆道癌：2024年5月17日 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法：2024年8月28日 根治切除不能な尿路上皮癌：2024年9月24日 局所進行子宮頸癌：2024年11月22日 進行・再発の子宮体癌：2024年12月27日 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫：2025年5月19日 再審査結果通知日： PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、腎細胞癌における術後補助療法、進行又は再発の子宮頸癌、ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法：2024年5月17日 がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）：2024年3月21日 キイトルーダ®点滴静注20mg：承認整理済

変更の履歴
前回提出日：令和7年5月19日
変更内容の概要： 1. 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査の実施計画書（添付資料）の改訂（軽微な変更）
変更理由： 1. 業務委託内容の変更のため

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において死亡例を含む重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
免疫性肺疾患	4(0.1%)	1(<0.1%)
間質性肺疾患	22(0.4%)	9(0.2%)
器質化肺炎	3(0.1%)	1(<0.1%)
肺臓炎	217(3.8%)	75(1.3%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性肺疾患	2(<0.1%)	0(0.0%)
免疫性肺疾患	18(0.2%)	9(0.1%)
間質性肺疾患	25(0.3%)	12(0.2%)
器質化肺炎	2(<0.1%)	1(<0.1%)
肺臓炎	261(3.5%)	89(1.2%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1）　通常の医薬品安全性監視活動

2）　追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1）　通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2）　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概

要参照）
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する注意を促すため。

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性大腸炎	7(0.1%)	5(0.1%)
大腸炎	107(1.9%)	56(1.0%)
顕微鏡的大腸炎	3(0.1%)	1(<0.1%)
重度の下痢	85(1.5%)	85(1.5%)
小腸炎	5(0.1%)	2(<0.1%)
腸炎	8(0.1%)	4(0.1%)
消化管穿孔	2(<0.1%)	2(<0.1%)
イレウス	18(0.3%)	14(0.2%)
免疫性腸炎	5(0.1%)	3(0.1%)
腸閉塞	18(0.3%)	13(0.2%)
大腸閉塞	4(0.1%)	4(0.1%)
大腸穿孔	3(0.1%)	3(0.1%)
小腸閉塞	11(0.2%)	9(0.2%)
小腸穿孔	2(<0.1%)	1(<0.1%)
亜イレウス	5(0.1%)	4(0.1%)
腸の軸捻転	1(<0.1%)	1(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性大腸炎	3(<0.1%)	3(<0.1%)
大腸炎	151(2.0%)	75(1.0%)
顕微鏡的大腸炎	2(<0.1%)	1(<0.1%)
重度の下痢	360(4.8%)	360(4.8%)
小腸炎	22(0.3%)	7(0.1%)
腸炎	32(0.4%)	10(0.1%)
出血性腸炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
消化管穿孔	4(0.1%)	4(0.1%)
イレウス	28(0.4%)	17(0.2%)
麻痺性イレウス	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性腸炎	14(0.2%)	8(0.1%)
腸閉塞	31(0.4%)	23(0.3%)
腸管穿孔	10(0.1%)	9(0.1%)
空腸穿孔	1(<0.1%)	1(<0.1%)
大腸閉塞	13(0.2%)	10(0.1%)
大腸穿孔	4(0.1%)	4(0.1%)

下部消化管穿孔	1(<0.1%)	1(<0.1%)
直腸穿孔	5(0.1%)	3(<0.1%)
小腸閉塞	17(0.2%)	16(0.2%)
小腸穿孔	2(<0.1%)	2(<0.1%)
亜イレウス	7(0.1%)	5(0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

国内製造販売後（2019年2月26日時点）において、本剤との因果関係を否定されない小腸炎が2例（重篤：2例）、腸炎から穿孔に至った症例が4例（重篤：4例）及び腸炎からイレウスに至った症例が1例（重篤：1例）報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において自己免疫性肝炎をはじめとする重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

†本項で示す「肝機能障害」は、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害である。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181‡, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
肝機能障害†	975(17.1%)	291(5.1%)
自己免疫性肝炎	32(0.6%)	27(0.5%)
薬物性肝障害	7(0.1%)	7(0.1%)
肝炎	25(0.4%)	20(0.4%)
急性肝炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性肝炎	3(0.1%)	3(0.1%)

急性肝不全	1(<0.1%)	1(<0.1%)
肝不全	3(0.1%)	3(0.1%)

‡ 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355§, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
肝機能障害†	2,537(33.8%)	668(8.9%)
自己免疫性肝炎	29(0.4%)	19(0.3%)
硬化性胆管炎	2(<0.1%)	2(<0.1%)
薬物性肝障害	6(0.1%)	2(<0.1%)
肝炎	35(0.5%)	23(0.3%)
免疫介在性胆管炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性肝炎	30(0.4%)	26(0.3%)
肝不全	8(0.1%)	5(0.1%)

§ 355試験のうち CPS が10以上の症例

国内製造販売後（2018年3月5日時点）において、硬化性胆管炎が関連事象も含めて7例（重篤：7例）報告されている。なお、硬化性胆管炎は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。
国内製造販売後（2021年1月13日時点）において、劇症肝炎及び肝不全が関連事象も含めて26例（重篤：26例）、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が6例（重篤：6例）報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
急性腎障害	110(1.9%)	56(1.0%)
糸球体腎炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
急性糸球体腎炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
膜性糸球体腎炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
腎不全	45(0.8%)	9(0.2%)
尿細管間質性腎炎	12(0.2%)	7(0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
急性腎障害	264(3.5%)	147(2.0%)
ネフローゼ症候群	2(<0.1%)	2(<0.1%)
腎不全	89(1.2%)	29(0.4%)
尿細管間質性腎炎	16(0.2%)	10(0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

国内製造販売後（2020年2月25日時点）において、糸球体腎炎が17例（重篤：17例）、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が2例（重篤：2例）報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概

要参照）
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
下垂体炎	28(0.5%)	11(0.2%)
下垂体機能低下症	16(0.3%)	11(0.2%)
リンパ球性下垂体炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(<0.1%)	0(0.0%)
自己免疫性甲状腺炎	18(0.3%)	1(<0.1%)
甲状腺機能亢進症	349(6.1%)	7(0.1%)
甲状腺機能低下症	719(12.6%)	3(0.1%)
免疫性甲状腺炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
原発性甲状腺機能低下症	1(<0.1%)	0(0.0%)
甲状腺障害	5(0.1%)	0(0.0%)
甲状腺炎	41(0.7%)	2(<0.1%)
副腎機能不全	54(0.9%)	26(0.5%)
急性副腎皮質機能不全	3(0.1%)	3(0.1%)
続発性副腎皮質機能不全	2(<0.1%)	2(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
下垂体炎	38(0.5%)	24(0.3%)
下垂体機能低下症	17(0.2%)	7(0.1%)
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(<0.1%)	0(0.0%)
自己免疫性甲状腺炎	25(0.3%)	3(<0.1%)
グレーブス病	3(<0.1%)	1(<0.1%)
甲状腺機能亢進症	485(6.5%)	16(0.2%)
甲状腺機能低下症	1,382(18.4%)	31(0.4%)
免疫性甲状腺機能低下症	2(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性甲状腺炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
原発性甲状腺機能低下症	1(<0.1%)	0(0.0%)
無痛性甲状腺炎	3(<0.1%)	1(<0.1%)
甲状腺障害	7(0.1%)	0(0.0%)
甲状腺炎	57(0.8%)	3(<0.1%)
副腎機能不全	100(1.3%)	36(0.5%)
続発性副腎皮質機能不全	3(<0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

1 型糖尿病

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
糖尿病性ケトアシドーシス	12(0.2%)	12(0.2%)
劇症 1 型糖尿病	1(<0.1%)	1(<0.1%)
1 型糖尿病	21(0.4%)	18(0.3%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
糖尿病性ケトアシドーシス	11(0.1%)	11(0.1%)
1 型糖尿病	17(0.2%)	14(0.2%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

002、006、010、024、087及び045試験以外の国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後（2017年8月15日時点）において劇症 1 型糖尿病が13例（重篤：13例）に認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

ぶどう膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
虹彩毛様体炎	4(0.1%)	0(0.0%)
虹彩炎	3(0.1%)	1(<0.1%)
ぶどう膜炎	10(0.2%)	0(0.0%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
虹彩毛様体炎	2(<0.1%)	0(0.0%)
虹彩炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
ぶどう膜炎	16(0.2%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

国内製造販売後（2022年9月25日時点）において、ぶどう膜炎が関連事象も含めて76例（Grade 3以上：12例）報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対す

る一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

筋炎・横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
ミオパチー	6(0.1%)	1(<0.1%)
筋炎	18(0.3%)	6(0.1%)
横紋筋融解症	1(<0.1%)	1(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性筋炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
皮膚筋炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
免疫性筋炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
ミオパチー	5(0.1%)	2(<0.1%)
筋炎	19(0.3%)	8(0.1%)
横紋筋融解症	4(0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない筋炎が3例（重篤：0例）、横紋筋融解症が3例（重篤：3例）及びミオパチーが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査

・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

膵炎・膵外分泌機能不全

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験において自己免疫性膵炎をはじめとする重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性膵炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
膵不全	4(0.1%)	0(0.0%)
膵炎	21(0.4%)	11(0.2%)
急性膵炎	4(0.1%)	3(0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性膵炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
免疫性膵炎	2(<0.1%)	2(<0.1%)
膵炎	39(0.5%)	26(0.3%)
急性膵炎	10(0.1%)	8(0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2024年1月31日時点）において、本剤との因果関係を否定されない膵外分泌機能不全が関連事象も含めて6例（重篤：6例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査（膵炎）
・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対す

る一般使用成績調査（膵炎）
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査（膵炎）

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

神経障害（ギラン・バレー症候群等）

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
軸索型ニューロパチー	1(<0.1%)	0(0.0%)
ギラン・バレー症候群	3(0.1%)	3(0.1%)
末梢性ニューロパチー	76(1.3%)	1(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
ギラン・バレー症候群	2(<0.1%)	2(<0.1%)
末梢性ニューロパチー	823(11.0%)	54(0.7%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない末梢性ニューロパチーが2例（重篤：0例）、ギラン・バレー症候群が1例（重篤：1例）、末梢性運動ニューロパチーが1例（重篤：0例）、多発ニューロパチーが1例（重篤：0例）及び脱髄性多発ニューロパチーが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成

績調査
【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す海外臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
多形紅斑	7(0.1%)	3(0.1%)
類天疱瘡	3(0.1%)	3(0.1%)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2(<0.1%)	2(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
多形紅斑	20(0.3%)	4(0.1%)
類天疱瘡	6(0.1%)	2(<0.1%)
ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ	1(<0.1%)	1(<0.1%)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	4(0.1%)	4(0.1%)
中毒性表皮壊死融解症	4(0.1%)	4(0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない類天疱瘡が3例（重篤：3例）報告された。国内の製造販売後（2020年1月31日時点）において、中毒性表皮壊死融解症が16例（重篤：16例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査

・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
・ 電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験並びに国内及び海外製造販売後において重篤な脳炎、髄膜炎及び脊髄炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
くも膜炎	1(<0.1%)	0(0.0%)
脳炎	3(0.1%)	3(0.1%)
自己免疫性脳炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
髄膜症	1(<0.1%)	0(0.0%)
髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
無菌性髄膜炎	2(<0.1%)	2(<0.1%)
非感染性髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
脊髄炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
横断性脊髄炎	2(<0.1%)	2(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
脳炎	6(0.1%)	6(0.1%)
自己免疫性脳炎	4(0.1%)	4(0.1%)
ウイルス性脳炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性脳炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
髄膜症	1(<0.1%)	0(0.0%)
髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
無菌性髄膜炎	2(<0.1%)	1(<0.1%)
細菌性髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)

脊髄炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
非感染性脳炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
硬膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうちCPSが10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない硬膜炎が1例（重篤：1例）及び無菌性髄膜炎が1例（重篤：1例）報告された。
国内及び海外の製造販売後（自発報告、2023年9月25日時点）において、本剤との因果関係を否定されない脊髄炎が関連事象も含めて12例（重篤：12例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査（脳炎・髄膜炎）
- がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査（脳炎・髄膜炎）
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査（脳炎・髄膜炎）

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重症筋無力症

重要な特定されたリスクとした理由：
以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な重症筋無力症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全Grade	Grade 3以上
重症筋無力症	5(0.1%)	2(<0.1%)
筋無力症候群	2(<0.1%)	1(<0.1%)

† 181試験のうちCPSが10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全Grade	Grade 3以上

重症筋無力症	9(0.1%)	7(0.1%)
筋無力症候群	2(<0.1%)	2(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない重症筋無力症が5例（重篤：5例）、筋無力症候群が1例（重篤：1例）及び重症筋無力症クリーゼが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

心筋炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な心筋炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
心筋炎	8(0.1%)	7(0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
自己免疫性心筋炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性心筋炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
心筋炎	18(0.2%)	13(0.2%)
心筋心膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

002、006、010、024、087及び045試験以外の海外臨床試験及び海外製造販売後（2016年12月8日時点）において、心筋炎が19例（重篤：17例、非重篤：2例）及び自己免疫性心筋炎が1例（重篤：1例）に認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）

重要な特定されたリスクとした理由：

002、006、010、024、087、045、158、164、054、042、189、407、426及び048試験以外の海外臨床試験及び国内外の製造販売後（2017年8月31日時点）において、免疫性血小板減少性紫斑病が17例（重篤：16例、非重篤：1例）、溶血性貧血が12例（重篤：12例）、自己免疫性溶血性貧血が9例（重篤：9例）、温式溶血性貧血が2例（重篤：2例）及び赤芽球癆が7例（重篤：7例）に認められている。国内製造販売後（2018年10月23日時点）において、無顆粒球症が関連事象も含め7例（重篤：7例）報告されている。なお、臨床試験における発現状況は以下のとおりである。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
免疫性血小板減少症	6(0.1%)	4(0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
赤芽球癆	1(<0.1%)	1(<0.1%)
自己免疫性溶血性貧血	3(<0.1%)	3(<0.1%)

クームス試験陰性溶血性貧血	1(<0.1%)	1(<0.1%)
溶血性貧血	4(0.1%)	2(<0.1%)
免疫性血小板減少症	4(0.1%)	3(<0.1%)

‡ 355試験のうちCPSが10以上の症例

また、薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重度の胃炎

重要な特定されたリスクとした理由：

国内製造販売後（2022年2月14日時点）において、重篤な胃炎が関連事象も含めて21例（Grade 3以上：9例）報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。なお、臨床試験における重度の胃炎の発現状況は以下のとおりである。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全Grade	Grade 3以上
胃炎	7(0.1%)	7(0.1%)

† 181試験のうちCPSが10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全Grade	Grade 3以上
胃炎	10(0.1%)	10(0.1%)
びらん性胃炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
免疫性胃炎	2(<0.1%)	2(<0.1%)

‡ 355試験のうちCPSが10以上の症例

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常の医薬品安全性監視活動 2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。
血球貪食症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後（2018年10月23日時点）において、血球貪食症候群が9例（重篤：9例）報告されている。また、薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常の医薬品安全性監視活動 2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査 ・ がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査 ・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は Infusion related reaction をはじめとする過敏反応を誘発する可能性がある。以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
アナフィラキシー反応	8(0.1%)	5(0.1%)
アナフィラキシー様反応	1(<0.1%)	1(<0.1%)
サイトカイン放出症候群	7(0.1%)	1(<0.1%)
薬物過敏症	13(0.2%)	2(<0.1%)
過敏症	40(0.7%)	3(0.1%)
注入に伴う反応	51(0.9%)	1(<0.1%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
アナフィラキシー反応	21(0.3%)	16(0.2%)
サイトカイン放出症候群	5(0.1%)	4(0.1%)
薬物過敏症	63(0.8%)	8(0.1%)
過敏症	116(1.5%)	14(0.2%)
輸注関連過敏反応	4(0.1%)	1(<0.1%)
注入に伴う反応	264(3.5%)	34(0.5%)
血清病	1(<0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概

要参照）
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

重要な特定されたリスクとした理由：
海外（2017年6月21日時点）において、固形臓器移植歴のある患者で拒絶反応が9例（重篤：8例）認められている。また、海外（2017年3月31日時点）において、同種造血幹細胞移植歴もしくは骨髄移植歴のある患者で移植片対宿主病が6例（重篤：6例）認められている。PD-1/PD-L1経路は同種免疫寛容において重要な役割を担っている[1)2)]。以上より、重要な特定されたリスクとした。

1） Riella et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response. Am J Transplant. 2012 Oct;12(10):2575-87.
2） McGrath et al. The role of coinhibitory signaling pathways in transplantation and tolerance. Front Immunol. 2012 Mar 19;3:47.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常の医薬品安全性監視活動
2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】
製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
1） 通常のリスク最小化活動
- 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】
医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

結核

重要な特定されたリスクとした理由：
海外（2019年3月25日時点）において、結核が関連事象も含めて12例（重篤：12例）報告されている。また、文献[1)]で、結核菌に感染させた PD-1ノックアウトマウスが野生型マウスと比較して、生存率が低下し肺で高い細菌量があったことを示した。本文献は、PD-L/PD-1経路が病原性結核菌感染後の宿主反応の調節において重要な役割を果たすことを示唆していること等から、重要な特定されたリスクとした。また、以下に示す臨床試験で重篤な結核が認められている。

1） Lázár-Molnár E, et al. Programmed death-1 (PD-1)–deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. PNAS. 2010; 107:13402–7

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）	
	全 Grade	Grade 3以上
硬結性紅斑	1(<0.1%)	0(0.0%)
潜伏結核	1(<0.1%)	0(0.0%)
肺結核	1(<0.1%)	0(0.0%)
消化器結核	1(<0.1%)	0(0.0%)

† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例

他の抗癌剤との併用投与時：

有害事象名	189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811試験（n=7,495）	
	全 Grade	Grade 3以上
肺外結核	1(<0.1%)	1(<0.1%)
肺結核	1(<0.1%)	0(0.0%)
結核	2(<0.1%)	1(<0.1%)
結核性胸膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)

‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常の医薬品安全性監視活動

2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1） 通常のリスク最小化活動

- 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。

2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）
- 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照）

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験（013試験及び087試験）において、本剤投与終了後に同種造血幹細胞移植（Allo-SCT）を受けた患者は23例であった。これら23例のうち、6例（26.1%）に急性移植片対宿主病（GVHD）が発現し1例が死亡した。さらに Allo-SCT を受けたこれら23例のうち、2例（8.7%、1例は急性 GVHD との重複発現）に肝静脈塞栓症が発現し1例が死亡した。全7例中5例で本剤による治療後（Allo-SCT 前）に多種の化学療法剤が投与されており、交絡因子となっていた。 また、ヒストリカルデータと厳密に比較することは困難だが、文献で報告されている allo-SCT 後の GVHD の発現割合は30～53%と報告されている[1)~4)]。 本検討で評価されたデータは、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加に対する根拠としては不十分と考えられる。しかし、ニボルマブの投与後に Allo-SCT を施行された古典的ホジキンリンパ腫患者の82.4%（14/17例）で急性 GVHD の発現が認められた旨が報告されており（平成28年10月17日付オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg 審査報告書引用）、また抗 PD-1抗体の作用機序から GVHD の発現が想定されることから、重要な潜在的リスクとした。 1） Robinson S, Canals C,et.al.: J Clin Oncol. 2008 ;26:455-62. Epub 2007 Dec 17. 2） Robinson SP, Sureda A, Canals C, et.al.: Haematologica. 2009 ;94:230-8. doi: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9. 3） Marcais A, Porcher R, Robin M, et.al.: Haematologica. 2013 ;98:1467-75. doi: 10.3324/haematol.2012.080895. Epub 2013 Mar 28. 4） Kako S, Izutsu K, Kato K, et.al.: Am J Hematol. 2015 ;90:132-8. doi: 10.1002/ajh.23897. Epub 2014 Nov 24.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常の医薬品安全性監視活動 2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査 【選択理由】 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査にて、調査期間終了時まで同種造血幹細胞移植及び移植に伴う重度合併症の発現状況を追跡し、発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文の「その他の注意」に、関連する情報を記載して注意喚起する。 2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後において、本剤に関する胚胎児毒性を示唆する報告はない。PD-1/PD-L1経路は、同種異系交配した妊娠マウスの母体胎児間免疫寛容の維持に必須であり、抗マウス PD-L1抗体投与により流産及び死産の割合が増加する報告がある[1)]。また、ヒト IgG4（免疫グロブリン）である本剤は胎盤を移行す

	ると推測される。以上より、重要な潜在的リスクとした。 1） Guleria et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med. 2005 Jul;18;202(2):231-7
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常の医薬品安全性監視活動 2） 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における妊娠時の本剤曝露症例の把握、事象発現の有無及び特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 1） 通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（4 リスク最小化計画の概要参照） 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： TMB-High を有する固形癌について、臨床試験に組み入れられたがん種は限られていることから、有効性の情報を可能な限り収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 一般使用成績調査において、有効性に関する情報を収集する。

2　医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価
追加の医薬品安全性監視活動
子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核 【目的】 使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とレンバチニブ併用時の安全性情報等を収集する。 【実施計画】 症例登録期間：2022年4月～2024年9月（約30ヵ月予定） 実施予定期間：2022年4月～2026年3月（約48ヵ月予定） 調査予定症例数：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者160例（安全性解析対象として） 実施方法：症例登録期間中に本剤及びレンバチニブによる併用治療を開始した子宮体癌患者を対象として中央登録方式にて実施する。 観察期間：原則として、本剤及びレンバチニブ併用治療開始日から12ヵ月（52週） 【実施計画の根拠】 予定症例数の設定根拠 子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（775/309試験）において、本調査で設定したペムブロリズマブの安全性検討事項のうち甲状腺機能障害、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、子宮体腎炎等）、間質性肺疾患等の主要な事象の発現割合は1.2%以上であった。製造販売後での発現割合を同等と仮定し、85%以上の確率で少なくとも1例の発現情報が把握可能な症例数として、安全性解析対象例数160例と設定した。なお、上記の主要な事象以外の安全性検討事項に設定した事象については、可能な限り情報収集を行う。 観察期間の設定根拠 子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（775/309試験）において、本調査の安全性検討事項とした有害事象の大部分が両剤投与開始から12ヵ月以内に発現し、9～12ヵ月や12ヵ月以上での発現頻度の増加は認められなかった。また、安全性検討事項の事象別にみると、両剤投与開始から12ヵ月以内で発現していたことから観察期間として12ヵ月（52週）を設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・　調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数（80例）のデータが集積された	

	時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。 ・ 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。 ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク最小化策の変更の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の要否を検討する。
がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核 【目的】 がん化学療法後に増悪した進行・再発の TMB-High を有する固形癌患者に対するキイトルーダ点滴静注100 mg［一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）］投与時の安全性及び有効性について検討する。 【実施計画】 症例登録期間：2022年4月～2023年9月（18ヵ月） ただし、登録例数が目標例数（登録例数として32例）に到達した時点で登録を終了する。 実施予定期間：2022年4月～2025年3月（36ヵ月） 調査予定症例数：32例（安全性解析対象症例） 実施方法：本調査の契約施設において、中央登録方式にて実施する。なお、契約締結前であっても一変承認取得後に本剤を使用開始した TMB-High を有する固形癌患者は対象とする。 観察期間：本剤投与開始日から12ヵ月 【実施計画の根拠】 予定症例数の設定根拠 調査対象施設数及び本適応推定患者数の観点から調査の実行可能性に基づき目標症例数を以下のとおり算出した。 調査実施施設は、対象とするがんゲノム医療中核拠点病院をはじめとする220施設程度のうち、既承認効能での調査受託率、同時に進行する治験の影響を考慮して約60%の施設と想定した。一方、診断薬の浸透率、MSI-High をはじめとする既承認効能で本剤が使用される患者数等を考慮し、調査開始から1年での新規患者数は50例程度、本調査の症例登録期間1.5年での推定患者数は75例程度と想定した。 前述の調査実施可能な施設の割合と推定患者数から、症例登録期間における症例数は45例となる。本調査は全例調査ではないこと等を鑑みると症例登録率はさらに低下が予想されるため、調査実施可能な症例数32例を安全性解析対象症例と想定した。

統計的には、ある特定の有害事象の発現数が、真の発現率が3.8%である二項分布に従う場合、未知の有害事象を70%以上の確率で少なくとも1例観察できる症例数は32例と算出された。なお、既承認効能の臨床試験や製造販売後において有害事象発現後の死亡例の割合が高く、主要な「重要な特定されたリスク」であることを考慮し、「間質性肺疾患」の発現率3.8%（158試験グループ A～J の TMB-High 集団）を目標症例数設定の指標とした。また、有効性においても158試験グループ A～J の TMB-High 集団の奏効率から期待奏効率を29.4%と仮定し、製造販売後に想定される比較対象集団の奏効率と同程度の5%を閾値とした帰無仮説を片側2.5%の有意水準で棄却する場合の検出力が95%以上となるために必要な症例数は29例となる。

観察期間の設定根拠
国際共同第Ⅱ相臨床試験である158試験における TMB-High を有する固形癌患者に対する安全性プロファイルは、既に承認を取得している他の効能・効果において認められた安全性プロファイルと大きな差異はなかったことから、製造販売後における安全性情報収集においては、既存の使用成績調査と同等の12ヵ月の観察期間を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】
- 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】
節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
- 調査結果に基づき、新たな情報が得られた場合には情報提供の要否を検討する。

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査

【安全性検討事項】
間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕、胚・胎児毒性

【目的】
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者（以下、rrPMBCL）に対するキイトルーダ点滴静注100 mg［一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）］投与時の安全性及び有効性について検討する。

【実施計画】
症例登録期間：2023年6月～2026年5月（36ヵ月）
ただし、登録例数が目標例数（登録例数として25例）に到達した時点で登録を終了する。
実施予定期間：2023年6月～2028年5月（60ヵ月）
調査予定症例数：25例（安全性解析対象症例として22例）
実施方法：本調査を適切に実施可能な契約施設において使用された症例を対象に中央登録方式にて実施する。なお、契約締結前であっても一変承認取得後に本

剤を使用開始したrrPMBCL患者は対象とする。
観察期間：本剤投与開始日から9ヵ月

【実施計画の根拠】
予定症例数の設定根拠
調査対象施設数及び本適応推定患者数の観点から調査の実行可能性に基づき検討を行った。
調査実施施設は、対象とするがん診療拠点病院をはじめとする施設のうち、既承認効能での調査受託率も考慮して約35%の施設と想定した。
一方、PMBCL患者における既存治療の奏効率や再発率、rrPMBCLに対する既存治療を考慮し、年間に本剤が使用される患者数は16～33例程度と想定した。

- PMBCLの患者数は、令和2年患者数調査（厚生労働省）の悪性リンパ腫の患者数約129,000人から国内報告からのPMBCLの割合0.35%で試算すると約450人と推定される。
- PMBCLに対する自家造血幹細胞移植、化学療法で治療が継続されず、rrPMBCLとなる割合は10～30%と報告されていることから、rrPMBCLの患者数は45～135人となるが、最大160人程度と仮定した。
- rrPMBCLに対する既承認の治療法の存在する中、本剤が選択される割合（市場浸透率）を10%から20%程度に推移すると仮定すると、一年あたりの使用患者数は16人から33人となる。

前述の調査実施可能な施設の割合と推定患者数から、症例登録期間3年における症例数は最大25例（74×0.35例）となる。調査の実施にあたっては、調査実施率（情報収集症例率）はさらに低下することが予想されるため、登録目標症例数を25例に設定した場合、安全性解析対象症例として22例の収集は可能と判断した。

また、安全性検討事項のうち既承認効能の臨床試験や製造販売後において有害事象発現後の死亡例の割合が高く、主要な「重要な特定されたリスク」である「間質性肺疾患」の発現割合をもとに目標症例数の検討を行った。なお、170試験（n=53）においては日本人に関する情報はなく、A33試験（n=7）の症例数も少なく「間質性肺疾患」の発現も認められなかったことから、本薬単剤投与時の臨床試験の「間質性肺疾患」の発現割合4.1%（211/5,189）と同じと仮定し、ある特定の有害事象の発現数が真の発現率が4.1%である二項分布に従う場合、使用実態下において安全性解析対象症例22例（登録目標症例数として25例）での発現情報を収集すると間質性肺疾患を60%以上の確率で少なくとも1例観察可能である。

観察期間の設定根拠
170試験及びA33試験における安全性検討事項とした有害事象の多くは投与開始から6ヵ月までに発現しており、すべての有害事象は投与開始から9ヵ月までに発現していた。
観察期間として9ヵ月を設定することで調査の安全性検討事項として設定した事項について170試験及びA33試験で発現したリスクの把握は可能であり、170試験及びA33試験で発現が認められなかったリスクについての発現の有無の確認も可能と考えることから観察期間を9ヵ月に設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】
節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク

	最小化策の変更の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の要否を検討する。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査	
	【有効性に関する検討事項】 TMB-High を有する固形癌について、臨床試験に組み入れられたがん種は限られていることから、有効性を検討する。 その他の事項に関しては「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の当該調査の内容を参照

4　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、局所進行子宮頸癌）
【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎・膵外分泌機能不全、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕、胚・胎児毒性 【目的】 本剤の安全性に関する情報を患者及び医療従事者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう理解と注意を促すため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し情報提供を行う。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。また、調査・試験結果が得られた時点において、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、最小化計画の実施方法の改訂等を検討する。
患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、局所進行子宮頸癌）
【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎・膵外分泌機能不全、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、胚・胎児毒性 【目的】 本剤の安全性に関する情報を患者に確実に情報提供し、副作用の注意喚起及び副作用の早期検出を行うため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し資材の活用を依頼する。

	【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。また、調査・試験結果が得られた時点において、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、最小化計画の実施方法の改訂等を検討する。

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
悪性黒色腫患者に対する市販直後調査	該当せず	・販売開始6ヵ月後	終了	・作成済み（2017年10月提出）
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	125例／250例	・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	終了	・中間報告作成済み（2018年12月提出） ・作成済み（2023年8月提出）
子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査	80例／160例	・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	実施中	・中間報告 ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2026年12月予定）
がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査	32例	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	実施中	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2026年2月予定）
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する特定使用成績調査	25例	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	実施中	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2029年6月予定）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	125例／250例	・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	終了	・中間報告作成済み（2018年12月提出） ・作成済み（2023年8月提出）
がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査	32例	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	実施中	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2026年2月予定）

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
悪性黒色腫患者に対する市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後6ヵ月間	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	・安全性定期報告提出時 ・調査・試験結果が得られた時点	実施中
患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供	・安全性定期報告提出時 ・調査・試験結果が得られた時点	実施中