

キイトルーダ<sup>®</sup>点滴静注100mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

## 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      | ペムプロリズマブ（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8年9月16日 |                  |

## 1.1. 安全性検討事項

|                               |                                         |                                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 【重要な特定されたリスク】                 | 膝炎・膝外分泌機能不全                             | Infusion reaction                                 |
| 間質性肺疾患                        | 神経障害（ギラン・バレー症候群等）                       | 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                       |
| 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） |                                                   |
| 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                              | 結核                                                |
| 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                                  | 【重要な潜在的リスク】                                       |
|                               | 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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）    | ペムプ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〕 |
| 1型糖尿病                         | 重度の胃炎                                   | 胚・胎児毒性                                            |
| ぶどう膜炎                         | 血管炎                                     | 【重要な不足情報】                                         |
| 筋炎・横紋筋融解症                     | 血球貪食症候群                                 |                                                   |
|                               |                                         | 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パ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<br>2. 5年10ヵ月<br>3. なし<br>4. 平成29年11月30日～令和4年10月18日<br>5. 平成29年12月25日～令和4年10月18日<br>6. 4年<br>7. 令和元年12月20日～令和4年10月18日<br>8. 令和4年8月24日～令和4年10月18日<br>9. 令和元年12月20日～令和4年10月18日<br>10. なし<br>11. 令和2年8月21日～令和4年10月18日<br>12. 令和3年8月25日～令和4年10月18日<br>13. 令和3年8月25日～令和4年10月18日<br>14. 令和4年9月26日～令和4年10月18日<br>15. 10年<br>16. 4年<br>17. 令和4年9月26日～令和4年10月18日<br>18. 10年<br>19. 10年<br>20. なし<br>21. なし<br>22. なし<br>23. 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）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |                  |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>含量及び剤形</b></p> | <p>キイトルーダ®点滴静注100mg<br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>用法及び用量</b></p> | <p>悪性黒色腫<br/>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。</p> <p>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<br/>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。</p> <p>非小細胞肺癌における術前・術後補助療法<br/>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。</p> <p>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、<u>白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌</u><br/>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。</p> <p>腎細胞癌における術後補助療法<br/>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。</p> <p>局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法<br/>術前補助療法では、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、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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2回まで、術後補助療法は15回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は1回まで、術後補助療法は8回までとする。</p> <p>根治切除不能な進行・再発の食道癌<br/>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、</p> |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>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。</p> <p>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<br/>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。</p> <p>局所進行子宮頸癌<br/>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。</p> <p>治癒切除不能な胆道癌<br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                       |
| 効能又は効果 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪性黒色腫</li> <li>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>3. 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</li> <li>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</li> <li>5. 根治切除不能な尿路上皮癌</li> <li>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）</li> <li>7. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>8. 腎細胞癌における術後補助療法</li> <li>9. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</li> <li>10. 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法</li> <li>11. 根治切除不能な進行・再発の食道癌</li> <li>12. 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌</li> <li>13. 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</li> <li>14. 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</li> <li>15. 進行・再発の子宮体癌</li> <li>16. 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）</li> <li>17. 進行又は再発の子宮頸癌</li> <li>18. 局所進行子宮頸癌</li> <li>19. 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</li> <li>20. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌</li> <li>21. 治癒切除不能な胆道癌</li> <li>22. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</li> <li>23. 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌</li> </ol> |
| 承認条件   | <p>&lt;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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 腫><br>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 | <p>効能又は効果等の追加承認取得日：</p> <p>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<br/> 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<br/> 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<br/> 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<br/> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2018年12月21日<br/> 悪性黒色腫：2018年12月21日<br/> 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<br/> 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌：2019年12月20日<br/> 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<br/> 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<br/> 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<br/> 根治切除不能な進行・再発の食道癌：2021年11月25日<br/> 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<br/> 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<br/> 腎細胞癌における術後補助療法：2022年8月24日<br/> 進行又は再発の子宮頸癌：2022年9月26日<br/> 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<br/> 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<br/> 治癒切除不能な進行・再発の胃癌：2024年5月17日<br/> 治癒切除不能な胆道癌：2024年5月17日<br/> 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法：2024年8月28日<br/> 根治切除不能な尿路上皮癌：2024年9月24日<br/> 局所進行子宮頸癌：2024年11月22日<br/> 進行・再発の子宮体癌：2024年12月27日<br/> 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫：2025年5月19日<br/> 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法：2026年2月19日<br/> <u>白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌：2026年9月16日</u></p> <p>再審査結果通知日：</p> <p>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<br/> 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</p> <p>キイトルーダ®点滴静注20mg：承認整理済</p> |

| 変更の履歴                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 前回提出日：令和8年3月16日                                                                                                                                                                                                                        |  |
| 変更内容の概要：                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 品目の概要：「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」に関する承認事項一部変更承認に伴い、記載を変更</li><li>2. 1.1 安全性検討事項：各「重要な特定されたリスク」における「重要な特定されたリスクとした理由」の項に、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」に関する臨床試験成績を合算</li><li>3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂</li></ol> |  |
| 変更理由：                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 1-3.「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」に関する承認事項一部変更承認のため                                                                                                                                                                                              |  |

# 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |           |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br/>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。</p> <p><b>単独投与時：</b></p> <table> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th><th colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade 3以上</th></tr> <tr> <td>免疫性肺疾患</td><td>4(0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td><td>22(0.4%)</td><td>9(0.2%)</td></tr> <tr> <td>器質化肺炎</td><td>3(0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>肺臓炎</td><td>217(3.8%)</td><td>75(1.3%)</td></tr> </table> <p><sup>†</sup> 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例</p> <p><b>他の抗癌剤との併用投与時：</b></p> <table> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th><th colspan="2">189, 407, 426, 048（併用群）, 355<sup>‡</sup>, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade 3以上</th></tr> <tr> <td>自己免疫性肺疾患</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr> <tr> <td>免疫性肺疾患</td><td>18(0.2%)</td><td>9(0.1%)</td></tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td><td>31(0.4%)</td><td>15(0.2%)</td></tr> <tr> <td>器質化肺炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>肺臓炎</td><td>291(3.6%)</td><td>94(1.1%)</td></tr> </table> <p><sup>‡</sup> 355試験のうち CPS が10以上の症例</p> |                                                                                                                                       |           | 有害事象名 | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%) | 有害事象名 | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |  | 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 | 31(0.4%) | 15(0.2%) | 器質化肺炎 | 2(<0.1%) | 1(<0.1%) | 肺臓炎 | 291(3.6%) | 94(1.1%) |
| 有害事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%)  |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| 有害事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 31(0.4%)                                                                                                                              | 15(0.2%)  |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| 器質化肺炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2(<0.1%)                                                                                                                              | 1(<0.1%)  |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| 肺臓炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 291(3.6%)                                                                                                                             | 94(1.1%)  |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br/>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮体癌患者に対するレンパチニブ併用投与時の特定使用成績調査</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul> </li> </ol> <p>【選択理由】<br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |           |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |
| <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br/>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常 of リスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> </li> <li>追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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</li> </ul> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                       |           |       |                                                                                                                             |  |         |           |        |         |          |        |          |         |       |         |          |     |           |          |       |                                                                                                                                       |  |         |           |          |          |         |        |          |         |        |          |          |       |          |          |     |           |          |

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），<br>181 <sup>†</sup> , 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859,<br>966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|          | 全 Grade                                                                                                                                 | Grade 3以上 |
| 自己免疫性大腸炎 | 3(<0.1%)                                                                                                                                | 3(<0.1%)  |
| 大腸炎      | 168(2.1%)                                                                                                                               | 89(1.1%)  |
| 顕微鏡的大腸炎  | 2(<0.1%)                                                                                                                                | 1(<0.1%)  |
| 重度の下痢    | 385(4.7%)                                                                                                                               | 385(4.7%) |
| 小腸炎      | 25(0.3%)                                                                                                                                | 8(0.1%)   |
| 腸炎       | 34(0.4%)                                                                                                                                | 11(0.1%)  |
| 出血性腸炎    | 1(<0.1%)                                                                                                                                | 1(<0.1%)  |
| 消化管穿孔    | 5(0.1%)                                                                                                                                 | 5(0.1%)   |
| イレウス     | 32(0.4%)                                                                                                                                | 18(0.2%)  |
| 麻痺性イレウス  | 5(0.1%)                                                                                                                                 | 4(<0.1%)  |
| 免疫性腸炎    | 18(0.2%)                                                                                                                                | 11(0.1%)  |
| 腸閉塞      | 41(0.5%)                                                                                                                                | 31(0.4%)  |
| 腸管穿孔     | 14(0.2%)                                                                                                                                | 12(0.1%)  |
| 空腸穿孔     | 1(<0.1%)                                                                                                                                | 1(<0.1%)  |
| 大腸閉塞     | 14(0.2%)                                                                                                                                | 11(0.1%)  |
| 大腸穿孔     | 5(0.1%)                                                                                                                                 | 4(<0.1%)  |

|                                                                                                                 |                                                                                                               |           |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
|                                                                                                                 | 下部消化管穿孔                                                                                                       | 1(<0.1%)  | 1(<0.1%) |
|                                                                                                                 | 直腸穿孔                                                                                                          | 6(0.1%)   | 4(<0.1%) |
|                                                                                                                 | 小腸閉塞                                                                                                          | 25(0.3%)  | 23(0.3%) |
|                                                                                                                 | 小腸穿孔                                                                                                          | 3(<0.1%)  | 3(<0.1%) |
|                                                                                                                 | 亜イレウス                                                                                                         | 9(0.1%)   | 7(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パ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, 689, B96試験 (n=8,176) |           |
|          | 全 Grade                                                                                                                     | Grade 3以上 |
| 肝機能障害†   | 2,771(33.9%)                                                                                                                | 745(9.1%) |
| 自己免疫性肝炎  | 30(0.4%)                                                                                                                    | 20(0.2%)  |
| 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       | 38(0.5%)                                                                                                                    | 25(0.3%)  |
| 急性肝炎     | 1(<0.1%)                                                                                                                    | 1(<0.1%)  |
| 免疫介在性胆管炎 | 1(<0.1%)                                                                                                                    | 1(<0.1%)  |
| 免疫性肝炎    | 35(0.4%)                                                                                                                    | 31(0.4%)  |
| 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パ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），<br>181 <sup>†</sup> , 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%)   |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859,<br>966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |                  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|          | 全 Grade                                                                                                                                 | Grade 3以上        |
| 急性腎障害    | <u>287(3.5%)</u>                                                                                                                        | <u>160(2.0%)</u> |
| 急性糸球体腎炎  | 1(<0.1%)                                                                                                                                | 0(0.0%)          |
| 膜性糸球体腎炎  | <u>1(&lt;0.1%)</u>                                                                                                                      | <u>0(0.0%)</u>   |
| ネフローゼ症候群 | <u>3(&lt;0.1%)</u>                                                                                                                      | 2(<0.1%)         |
| 腎不全      | <u>95(1.2%)</u>                                                                                                                         | <u>33(0.4%)</u>  |
| 尿細管間質性腎炎 | <u>18(0.2%)</u>                                                                                                                         | <u>12(0.1%)</u>  |

<sup>‡</sup> 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パ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。
  - ・ 医療従事者向け資料（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 <sup>†</sup> , 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%)  |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|               | 全 Grade                                                                                                                               | Grade 3以上 |
| 下垂体炎          | 42(0.5%)                                                                                                                              | 27(0.3%)  |
| 下垂体機能低下症      | 18(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      | 533(6.5%)                                                                                                                             | 16(0.2%)  |
| 甲状腺機能低下症      | 1,529(18.7%)                                                                                                                          | 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          | 60(0.7%)                                                                                                                              | 3(<0.1%)  |
| 副腎機能不全        | 121(1.5%)                                                                                                                             | 47(0.6%)  |
| 続発性副腎皮質機能不全   | 3(<0.1%)                                                                                                                              | 1(<0.1%)  |

<sup>‡</sup> 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パ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 <sup>†</sup> , 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%)  |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|              | 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       | 20(0.2%)                                                                                                                              | 17(0.2%)  |

<sup>‡</sup> 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 <sup>†</sup> , 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%)   |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|        | 全 Grade                                                                                                                               | Grade 3以上 |
| 虹彩毛様体炎 | 3(<0.1%)                                                                                                                              | 0(0.0%)   |
| 虹彩炎    | 1(<0.1%)                                                                                                                              | 0(0.0%)   |
| ぶどう膜炎  | 17(0.2%)                                                                                                                              | 1(<0.1%)  |

<sup>‡</sup> 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パ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 <sup>†</sup> , 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%)  |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|         | 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   | 2(<0.1%)                                                                                                                              | 2(<0.1%)  |
| ミオパチー   | 5(0.1%)                                                                                                                               | 2(<0.1%)  |
| 筋炎      | 20(0.2%)                                                                                                                              | 8(0.1%)   |
| 横紋筋融解症  | 4(<0.1%)                                                                                                                              | 1(<0.1%)  |

<sup>‡</sup> 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) 通常の実薬品安全性監視活動

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|---------|----------|----------|-----|---------|---------|----|----------|----------|------|---------|---------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|---------|----------|----------|-------|----------|----------|----|----------|----------|------|----------|----------|
|             | <div>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>・ 子宮体癌患者に対するレンパチニブ併用投与時の特定使用成績調査</li><li>・ 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</li><li>・ 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</li></ul></div> <div>【選択理由】<br/>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。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
|             | <div>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</div> <div>【内容】<div>1) 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul></div><div>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>・ 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）</li><li>・ 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）</li></ul></div></div> <div>【選択理由】<br/>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。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 膵炎・膵外分泌機能不全 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
|             | <div>重要な特定されたリスクとした理由：<br/>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。</div> <div>単独投与時：<table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>自己免疫性膵炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>膵不全</td><td>4(0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>膵炎</td><td>21(0.4%)</td><td>11(0.2%)</td></tr><tr><td>急性膵炎</td><td>4(0.1%)</td><td>3(0.1%)</td></tr></table><div>† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例</div></div> <div>他の抗癌剤との併用投与時：<table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">189, 407, 426, 048（併用群）, 355<sup>‡</sup>, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>自己免疫性膵炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>免疫性膵炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>2(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>膵炎</td><td>44(0.5%)</td><td>28(0.3%)</td></tr><tr><td>急性膵炎</td><td>12(0.1%)</td><td>10(0.1%)</td></tr></table><div>‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例</div></div> <div>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。</div> | 有害事象名     | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%) | 有害事象名 | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |  | 全 Grade | Grade 3以上 | 自己免疫性膵炎 | 2(<0.1%) | 1(<0.1%) | 免疫性膵炎 | 2(<0.1%) | 2(<0.1%) | 膵炎 | 44(0.5%) | 28(0.3%) | 急性膵炎 | 12(0.1%) | 10(0.1%) |
| 有害事象名       | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%)   |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 有害事象名       | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
|             | 全 Grade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Grade 3以上 |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 自己免疫性膵炎     | 2(<0.1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1(<0.1%)  |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 免疫性膵炎       | 2(<0.1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2(<0.1%)  |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 膵炎          | 44(0.5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 28(0.3%)  |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
| 急性膵炎        | 12(0.1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10(0.1%)  |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |
|             | <div>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</div> <div>【内容】<div>1) 通常 of 医薬品安全性監視活動</div><div>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |                                                                                                                             |  |         |           |         |          |          |     |         |         |    |          |          |      |         |         |       |                                                                                                                                       |  |         |           |         |          |          |       |          |          |    |          |          |      |          |          |

- ・ 子宮体癌患者に対するレンパ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 <sup>†</sup> , 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%)  |

<sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|            | 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 | 955(11.7%)                                                                                                                            | 71(0.9%)  |

<sup>‡</sup> 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) 通常の実薬品安全性監視活動
- 2) 追加の実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パ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

| <p>る一般使用成績調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p>【選択理由】<br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                        |           |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|------|---------|---------|------|---------|---------|------------------|----------|----------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|------|----------|---------|------|---------|----------|----------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|------------|----------|----------|
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> </li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）</li> </ul> </li> </ol> <p>【選択理由】<br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                        |           |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| <p><b>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）</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |           |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>単独投与時：</p> <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th><th colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験<br/>(n=5,707)</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade 3以上</th></tr> <tr> <td>多形紅斑</td><td>7(0.1%)</td><td>3(0.1%)</td></tr> <tr> <td>類天疱瘡</td><td>3(0.1%)</td><td>3(0.1%)</td></tr> <tr> <td>スティーヴンス・ジョンソン症候群</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>2(&lt;0.1%)</td></tr> </table> <p><sup>†</sup> 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例</p> <p>他の抗癌剤との併用投与時：</p> <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th><th colspan="2">189, 407, 426, 048（併用群）, 355<sup>‡</sup>, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験 (n=8,176)</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade 3以上</th></tr> <tr> <td>多形紅斑</td><td>23(0.3%)</td><td>5(0.1%)</td></tr> <tr> <td>類天疱瘡</td><td>6(0.1%)</td><td>2(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>S J S - T E Nオーバーラップ</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>スティーヴンス・ジョンソン症候群</td><td>4(&lt;0.1%)</td><td>4(&lt;0.1%)</td></tr> <tr> <td>中毒性表皮壊死融解症</td><td>4(&lt;0.1%)</td><td>4(&lt;0.1%)</td></tr> </table> <p><sup>‡</sup> 355試験のうち CPS が10以上の症例</p> <p>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。</p> |                                                                                                                                        |           | 有害事象名 | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験<br>(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%) | 有害事象名 | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験 (n=8,176) |  | 全 Grade | Grade 3以上 | 多形紅斑 | 23(0.3%) | 5(0.1%) | 類天疱瘡 | 6(0.1%) | 2(<0.1%) | S J S - T E N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%) |
| 有害事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験<br>(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%)  |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| 有害事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験 (n=8,176) |           |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 全 Grade                                                                                                                                | Grade 3以上 |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| 多形紅斑                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 23(0.3%)                                                                                                                               | 5(0.1%)   |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| 類天疱瘡                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6(0.1%)                                                                                                                                | 2(<0.1%)  |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| S J S - T E N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%)  |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常の実薬品安全性監視活動</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |           |       |                                                                                                                                 |  |         |           |      |         |         |      |         |         |                  |          |          |       |                                                                                                                                        |  |         |           |      |          |         |      |         |          |                      |          |          |                  |          |          |            |          |          |

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

|            |  |  |
|------------|--|--|
| 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 |  |  |
|------------|--|--|

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                                       |  |         |           |      |          |         |         |          |          |         |          |          |       |          |          |     |          |          |        |          |          |         |          |          |     |          |          |        |          |          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|-------|----------|----------|-----|----------|----------|--------|----------|----------|---------|----------|----------|-----|----------|----------|--------|----------|----------|
|         | <div>重要な特定されたリスクとした理由：</div> <div>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。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                       |  |         |           |      |          |         |         |          |          |         |          |          |       |          |          |     |          |          |        |          |          |         |          |          |     |          |          |        |          |          |
|         | <div>単独投与時：</div> <table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>くも膜炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>脳炎</td><td>3(0.1%)</td><td>3(0.1%)</td></tr><tr><td>自己免疫性脳炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>髄膜症</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>髄膜炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>無菌性髄膜炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>2(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>非感染性髄膜炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>脊髄炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>横断性脊髄炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>2(&lt;0.1%)</td></tr></table> <div>† 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例</div> | 有害事象名     | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%) |
| 有害事象名   | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%)  |                                                                                                                                       |  |         |           |      |          |         |         |          |          |         |          |          |       |          |          |     |          |          |        |          |          |         |          |          |     |          |          |        |          |          |
|         | <div>他の抗癌剤との併用投与時：</div> <table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">189, 407, 426, 048（併用群）, 355<sup>‡</sup>, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>脳炎</td><td>6(0.1%)</td><td>6(0.1%)</td></tr><tr><td>自己免疫性脳炎</td><td>4(≤0.1%)</td><td>4(≤0.1%)</td></tr><tr><td>ウイルス性脳炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>免疫性脳炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>髄膜症</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>髄膜炎</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr><tr><td>無菌性髄膜炎</td><td>2(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr></table>                                                                                                                                                          | 有害事象名     | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |  | 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%) |     |          |          |        |          |          |
| 有害事象名   | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |                                                                                                                                       |  |         |           |      |          |         |         |          |          |         |          |          |       |          |          |     |          |          |        |          |          |         |          |          |     |          |          |        |          |          |
|         | 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パ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, 689, B96試験（n=8,176） |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                              |  |          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|-----------|
|                                                                                                              |  | 全 Grade  | Grade 3以上 |
| 重症筋無力症                                                                                                       |  | 10(0.1%) | 8(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パ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, 689, B96試験（n=8,176） |           |  |
|                                                         | 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                                                  | 2(<0.1%)                                                                                                                 | 2(<0.1%)  |  |
| 心筋炎                                                     | 20(0.2%)                                                                                                                 | 14(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：<br>【内容】<br>1) 通常の医薬品安全性監視活動<br>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 子宮体癌患者に対するレンパチニブ併用投与時の特定使用成績調査</li><li>・ 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</li><li>・ 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</li></ul> 【選択理由】<br>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：<br>【内容】<br>1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul> 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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）</li><li>・ 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）</li></ul> 【選択理由】<br>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（免疫性血小板減少症、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：<br>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：                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |       |                                                                                                                          |  |         |           |           |          |          |
|           | <table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">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）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>免疫性血小板減少症</td><td>6(0.1%)</td><td>4(0.1%)</td></tr></table>                                                                                                            |           | 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%)  |
| 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：                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |       |                                                                                                                          |  |         |           |           |          |          |
|           | <table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">189, 407, 426, 048（併用群）, 355‡, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>赤芽球癆</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr></table>                                                                                               |           | 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, 689, B96試験（n=8,176） |  | 全 Grade | Grade 3以上 | 赤芽球癆      | 1(<0.1%) | 1(<0.1%) |
| 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, 689, B96試験（n=8,176）                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |       |                                                                                                                          |  |         |           |           |          |          |
|           | 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                                                                                                                   | 6(0.1%)   | 4(<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パ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, 689, B96試験（n=8,176） |           |          |
|                                                                                                                      | 全 Grade                                                                                                                 | Grade 3以上 |          |
| 胃炎                                                                                                                   | 12(0.1%)                                                                                                                | 12(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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                            |
| <b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br><b>【内容】</b><br>1) 通常の医薬品安全性監視活動<br>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <b>【選択理由】</b><br>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。                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |
| <b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br><b>【内容】</b><br>1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）</li> </ul> <b>【選択理由】</b><br>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。 |                                                                                                                            |
| <b>血管炎</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |
| <b>重要な特定されたリスクとした理由：</b><br>国内製造販売後（2024年12月17日時点）において、本剤との因果関係を否定されない血管炎が関連事象も含めて10例（重篤：10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、臨床試験における血管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），<br>181†, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 全 Grade                      Grade 3以上                                                                                     |
| 巨細胞性動脈炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1(<0.1%)                      1(<0.1%)                                                                                     |
| 血管炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2(<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,<br>966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 全 Grade                      Grade 3以上                                                                                     |
| 中枢神経系血管炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1(<0.1%)                      1(<0.1%)                                                                                     |
| 血管炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 34(0.4%)                      6(0.1%)                                                                                      |
| ‡ 355試験のうち CPS が10以上の症例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                            |
| <b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b><br><b>【内容】</b><br>通常の医薬品安全性監視活動<br><b>【選択理由】</b><br>臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                            |
| <b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b><br><b>【内容】</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                                                                                                                                |  |         |           |            |         |         |             |          |          |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|------------|---------|---------|-------------|----------|----------|
|                   | <div>1) 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none"><li>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。</li></ul></div> <div>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>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）</li><li>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）</li></ul></div> <div>【選択理由】<br/>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。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |                                                                                                                                |  |         |           |            |         |         |             |          |          |
| 血球貪食症候群           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                                                                                                                                |  |         |           |            |         |         |             |          |          |
|                   | <div>重要な特定されたリスクとした理由：<br/>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。</div> <div>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<div>1) 通常の医薬品安全性監視活動</div><div>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>子宮体癌患者に対するレンパチニブ併用投与時の特定使用成績調査</li><li>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</li><li>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</li></ul></div><div>【選択理由】<br/>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。</div></div> <div>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<div>1) 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none"><li>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。</li></ul></div><div>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>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）</li><li>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）</li></ul></div><div>【選択理由】<br/>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。</div></div> |           |                                                                                                                                |  |         |           |            |         |         |             |          |          |
| Infusion reaction |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                                                                                                                                |  |         |           |            |         |         |             |          |          |
|                   | <div>重要な特定されたリスクとした理由：<br/>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。<br/>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。</div> <div>単独投与時：<table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群），<br/>181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>アナフィラキシー反応</td><td>8(0.1%)</td><td>5(0.1%)</td></tr><tr><td>アナフィラキシー様反応</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>1(&lt;0.1%)</td></tr></table></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 有害事象名     | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群），<br>181 <sup>†</sup> , 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%) |
| 有害事象名             | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群），<br>181 <sup>†</sup> , 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, 689, B96試験（n=8,176） |           |
|             | 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       | 71(0.9%)                                                                                                                 | 11(0.1%)  |
| 過敏症         | 126(1.5%)                                                                                                                | 16(0.2%)  |
| 輸注関連過敏反応    | 4(<0.1%)                                                                                                                 | 1(<0.1%)  |
| 注入に伴う反応     | 270(3.3%)                                                                                                                | 35(0.4%)  |
| 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パ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<sup>1)</sup> <sup>2)</sup>。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

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|-----------|-------|----------|---------|------|----------|---------|-----|----------|---------|-------|----------|---------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>Oct; 12(10): 2575-87.</p> <p>2) McGrath et al. The role of coinhibitory signaling pathways in transplantation and tolerance. Front Immunol. 2012 Mar 19; 3: 47.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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</li><li>・ 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</li><li>・ 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</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>1) 通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul> <p>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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）</li><li>・ 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）</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
| 結核    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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<sup>1)</sup>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。</p> <p>1) Lázár-Molnár E, et al. Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. PNAS. 2010; 107: 13402-7</p> <p>単独投与時：</p> <table><tr><td rowspan="2">有害事象名</td><td colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181<sup>†</sup>, 177, 564, 716, 170, A33, 204, 052試験（n=5,707）</td></tr><tr><td>全 Grade</td><td>Grade 3以上</td></tr><tr><td>硬結性紅斑</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>潜伏結核</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>肺結核</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr><tr><td>消化器結核</td><td>1(&lt;0.1%)</td><td>0(0.0%)</td></tr></table> <p><sup>†</sup> 181試験のうち CPS が10以上、かつ、扁平上皮癌の症例</p> <p>他の抗癌剤との併用投与時：</p> <table><tr><td>有害事象名</td><td>189, 407, 426, 048（併用群）, 355<sup>‡</sup>, 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）</td></tr></table> | 有害事象名     | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%) | 有害事象名 | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176） |
| 有害事象名 | 002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042, 048（単独群）, 181 <sup>†</sup> , 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%)   |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |
| 有害事象名 | 189, 407, 426, 048（併用群）, 355 <sup>‡</sup> , 590, 775, 581, 826, 522, 859, 966, 671, A39, A18, 868, 483, A17, 811, 689, B96試験（n=8,176）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |                                                                                                                             |  |         |           |       |          |         |      |          |         |     |          |         |       |          |         |       |                                                                                                                                       |

|        | 全 Grade  | Grade 3以上 |
|--------|----------|-----------|
| 肺外結核   | 1(<0.1%) | 1(<0.1%)  |
| リンパ節結核 | 1(<0.1%) | 0(0.0%)   |
| 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パ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〕 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | <p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>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。</p> <p>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<sup>1)~4)</sup>。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sureda A, Robinson S, Canals C, et.al.: J Clin Oncol. 2008; 26: 455-62. Epub 2007 Dec 17.</li> <li>2) Robinson SP, Sureda A, Canals C, et.al.: Haematologica. 2009; 94: 230-8. doi: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.</li> <li>3) Marcais A, Porcher R, Robin M, et.al.: Haematologica. 2013; 98: 1467-75. doi: 10.3324/haematol.2012.080895. Epub 2013 Mar 28.</li> <li>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.</li> </ol> |
|                                                   | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> </ul> </li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> </li> <li>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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）</li> </ul> </li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 胚・胎児毒性                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | <p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>加する報告がある<sup>1)</sup>。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。</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|  | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> </ul> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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。</p>                                                                                                                                                          |
|  | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> </li> <li>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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）</li> <li>・ 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）</li> </ul> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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。</p> |

## 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：<br>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：<br>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：<br>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                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b><br>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                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                     | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>         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（免疫性血小板減少症、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</p> <p><b>【目的】</b><br/>         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。</p> <p><b>【実施計画】</b><br/>         症例登録期間：2022年4月～2024年9月（約30ヵ月予定）<br/>         実施予定期間：2022年4月～2026年3月（約48ヵ月予定）<br/>         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）<br/>         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。<br/>         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）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/> <b>予定症例数の設定根拠</b><br/>         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。</p> <p><b>観察期間の設定根拠</b><br/>         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ヵ月以内に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。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b><br/>         ・ 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</p> |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <p>時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p>【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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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可否を検討する。</li> <li>・ 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可否を検討する。</li> <li>・ 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可否を検討する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>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</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                          | <p>【安全性検討事項】</p> <p>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（免疫性血小板減少症、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</p> <p>【目的】</p> <p>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ートルーダ点滴静注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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>症例登録期間：2022年4月～2023年9月（18ヵ月）<br/>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。</p> <p>実施予定期間：2022年4月～2025年3月（36ヵ月）<br/>調査予定症例数：32例（安全性解析対象症例）</p> <p>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。</p> <p>観察期間：本剤投与開始日から12ヵ月</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>予定症例数の設定根拠</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>た。</p> <p>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。</p> <p><b>観察期間の設定根拠</b></p> <p>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。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【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】</b></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> |
|  | <p><b>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</b></p> <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>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（免疫性血小板減少症、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</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>症例登録期間：2023年6月～2026年11月（42ヵ月）<br/>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。</p> <p>実施予定期間：2023年6月～2028年5月（60ヵ月）<br/>調査予定症例数：25例（安全性解析対象症例として22例）<br/>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</p>                                                                                                                                                     |

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。

|  |                                                                                                                                                                                                     |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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可否を検討する。</li><li>・ 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可否を検討する。</li><li>・ 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可否を検討する。</li></ul> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 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                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>通常のリスク最小化活動の概要：</b><br>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                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>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）</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                             | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、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、ペムプ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</p> <p><b>【目的】</b><br/>           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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>           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。</p> <p><b>【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】</b><br/>           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。</p> |
| <b>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）</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                             | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、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</p> <p><b>【目的】</b><br/>           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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>           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。</p>                                                                                                                                                                                                                                         |

|  |                                                                                                                                                              |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>【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】<br/>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。</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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<br>(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）<br>・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）<br>・安全性定期報告時    | 終了   | ・中間報告作成済み<br>(2018年12月提出)<br>・作成済み<br>(2023年8月提出)               |
| 子宮体癌患者に対するレンパ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）<br>・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）<br>・安全性定期報告時 | 実施中  | ・中間報告作成済み<br>(2025年5月提出)<br>・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）<br>・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）<br>・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      | <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul> | 終了   | <ul style="list-style-type: none"> <li>中間報告作成済み（2018年12月提出）</li> <li>作成済み（2023年8月提出）</li> </ul> |
| 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            | <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>                                                  | 実施中  | <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> </ul>             |

### 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 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告提出時</li> <li>・ 調査・試験結果が得られた時点</li> </ul> | 実施中  |
| 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告提出時</li> <li>・ 調査・試験結果が得られた時点</li> </ul> | 実施中  |