

リブタヨ点滴静注 350mg に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

**リブタヨ点滴静注 350mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	リブタヨ点滴静注350mg	有効成分	セミプリマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2023年05月19日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction	発熱性好中球減少症	該当なし
大腸炎・重度の下痢	免疫性血小板減少性紫斑病	
筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症	膵炎	
心筋炎・心膜炎	ぶどう膜炎	
腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)	胎児毒性	
内分泌障害 (甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害)		
1 型糖尿病		
重度の皮膚障害		
神経障害 (ギラン・バレー症候群等)		
脳炎・髄膜炎		
肝不全・肝機能障害・肝炎		
間質性肺疾患		
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		
静脈血栓塞栓症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
市販直後調査
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
該当なし

↓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
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供
患者向け資材 (リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年12月23日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00458000
国際誕生日	2018年9月28日		
販売名	リブタヨ点滴静注 350mg		
有効成分	セミプリマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル（5mL）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）350mgを含む注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはセミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。		
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌		
承認条件	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			

変更の履歴

前回提出日：

2023年2月3日

変更内容の概要：

- ① 追加のリスク最小化資材（医療従事者向け資材）の改訂
- ② 「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」内の実施状況を更新（軽微変更）

変更理由：

- ① がん免疫療法ガイドラインの改訂に伴い、最新のガイドラインを反映した改訂及び記載整備
- ② 販売開始に伴い市販直後調査、医療従事者向け資材の作成及び提供、患者向け資材の作成及び提供を開始したため（軽微変更）

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	
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、1676試験）において、本剤との因果関係が否定できない Infusion reaction と判断した有害事象は、セミプリマブ群 300 例中 20 例（6.7%）であり、重篤に至った事象及び Grade3 以上は認められなかった。</p> <p>また PT 別では、注入に伴う反応 8 例（2.7%）、悪心 6 例（2.0%）、嘔吐 4 例（1.3%）及び発熱 3 例（1.0%）の順に発現割合が高かった。</p> <p>一方、1624 試験*¹、1423 試験*²、1620 試験*³ のセミプリマブ群において、本剤との因果関係が否定できない重篤な Infusion reaction が 5 例に認められた。</p> <p>*¹：化学療法歴のない PD-L1 陽性（$\geq 50\%$）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1624 試験）</p> <p>*²：進行固形癌患者等を対象とした海外第Ⅰ相試験（1423 試験）</p> <p>*³：局所進行又は遠隔転移を有する基底細胞癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1620 試験）</p> <p>臨床試験の結果に重篤症例を含む Infusion reaction 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>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>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</p> <ul style="list-style-type: none">・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における Infusion reaction の発現頻度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>通常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">・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 <p>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">・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し本剤における Infusion reaction に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

大腸炎・重度の下痢

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において大腸炎 (MedDRA PT) の有害事象は、セミプリマブ群では 5/300 例 (1.7%)、Grade3 以上は 1/300 例 (0.3%)、重篤に至った事象は 1/300 例 (0.3%) に認められ、IC 化学療法群では認められなかった。

1676 試験において重度の下痢 (MedDRA PT) の有害事象は、セミプリマブ群の Grade3 以上は 3/300 例 (1.0%)、重篤に至った事象は 2/300 例 (0.6%) に、IC 化学療法群の Grade3 以上は 4/290 例 (1.4%)、重篤に至った事象は 2/290 例 (0.7%) に認められた。

臨床試験の結果に重篤症例を含む大腸炎・重度の下痢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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of 医薬品安全性監視活動

追加 of 医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における大腸炎・重度の下痢の発現頻度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】

通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

追加 of 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
- ・ 患者向け資材 (リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ) の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における大腸炎・重度の下痢に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症（各 MedDRA PT）の有害事象は、セミプリマブ群では認められなかった。一方、1423 試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が 1 例に認められた。また、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な筋炎 17 例、重篤な横紋筋融解症 3 例が報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例（死亡例）を含む筋炎・横紋筋融解症・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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症の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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

心筋炎・心膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において心筋炎の有害事象はセミプリマブ群で認められなかった。

心膜炎の有害事象は、セミプリマブ群では 2/300 例 (0.6%)、Grade3 以上は 2/300 例 (0.6%)、重篤に至った事象は 1/300 例 (0.3%) に認められ、IC 化学療法群では認められなかった。

一方、1624 試験、1540 試験*、1620 試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な心筋炎または心膜炎が 6 例に認められた。また、海外の製造販売後の使用経験 (2022 年 6 月 24 日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な心筋炎または心膜炎が 22 例報告されている。

*：局所進行又は遠隔転移を有する皮膚有棘細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (1540 試験)

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例 (死亡例) を含む心筋炎・心膜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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における心筋炎・心膜炎の発現頻度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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材 (リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ) の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における心筋炎・心膜炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）に関連する有害事象は、セミブリマブ群では 24/300 例（8.0%）、Grade3 以上は 13/300 例（4.3%）、重篤に至った事象は 12/300 例（4.0%）に、IC 化学療法群では 21/290 例（7.2%）、Grade3 以上は 9/290 例（3.1%）、重篤に至った事象は 11/290 例（3.8%）に認められた。

また、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な尿細管間質性腎炎が 3 例報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例（死亡例）を含む腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）の発現頻度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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）に関連する有害事象は、セミプリマブ群では24/300例(8.0%)、Grade3以上は1/300例(0.3%)、重篤に至った事象は1/300例(0.3%)に、IC化学療法群では1/290例(0.3%)、Grade3以上及び重篤に至った事象は認められなかった。また、1423試験、1540試験、1620試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）に関連する有害事象が6例に認められた。

臨床試験の結果に重篤症例を含む内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）の発現頻度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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）に関する情報を確実に提供し、適正使用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：

1676 試験において 1 型糖尿病に関連する有害事象は、セミプリマブ群 1/300 例 (0.3%) に認められ、Grade3 以上及び重篤に至った事象は認められなかった。IC 化学療法群では認められなかった。また、1423 試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な糖尿病性ケトアシドーシスが 2 例に、海外の製造販売後の使用経験 (2022 年 6 月 24 日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な 1 型糖尿病に関連する事象が 10 例報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例 (死亡例) を含む 1 型糖尿病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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における 1 型糖尿病の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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材 (リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ) の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における 1 型糖尿病に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において皮膚障害に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 60/300 例 (20.0%)、Grade3 以上は 5/300 例 (1.7%)、重篤に至った事象は 1/300 例 (0.3%) に、IC 化学療法群では 57/290 例 (19.7%)、Grade3 以上は 1/290 例 (0.3%) に認められ、重篤に至った事象は認められなかった。また、1624 試験、1423 試験、1540 試験において、本剤との因果関係が否定できない皮膚障害に関連する有害事象 (類天疱瘡、多型紅斑等) が 6 例に認められた。また、海外の製造販売後の使用経験 (2022 年 6 月 24 日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な中毒性表皮壊死症、ステイブンス・ジョンソン症候群が 8 例報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例 (死亡例) を含む重度の皮膚障害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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における重度の皮膚障害の発現頻度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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材 (リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ) の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における重度の皮膚障害に関する情報を確実に提供し、適正使用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：

1676 試験において神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 49/300 例（16.3%）、Grade3 以上は 8/300 例（2.7%）、重篤に至った事象は 2/300 例（0.7%）に、IC 化学療法群では 60/290 例（20.7%）、Grade3 以上は 5/290 例（1.7%）、重篤に至った事象は 1/290 例（0.3%）に認められた。

なお、1676 試験のセミプリマブ群において、ギラン・バレー症候群は認められなかったが、1423 試験で本剤との因果関係が否定できない重篤なギラン・バレー症候群が 1 例、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において 3 例報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例を含む神経障害（ギラン・バレー症候群等）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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における神経障害（ギラン・バレー症候群等）の発現頻度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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

脳炎・髄膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

1676 試験において脳炎・髄膜炎に関連する有害事象は、セミプリマブ群、IC 化学療法群のいずれの群でも認められなかった。一方、1423 試験、1540 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎、髄膜炎が各 1 例ずつ、1423 試験において腫瘍随伴性脳脊髄炎の死亡に至った事象が 1 例に認められた。また、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎が 10 例、重篤な髄膜炎が 1 例報告されている。

臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例を含む脳炎・髄膜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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における脳炎・髄膜炎の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】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

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
- ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し本剤における脳炎・髄膜炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

肝不全・肝機能障害・肝炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 1676 試験において肝不全・肝機能障害・肝炎に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 51/300 例（17.0%）、Grade3 以上は 19/300 例（6.3%）、重篤に至った事象は 8/300 例（2.7%）に、IC 化学療法群では 49/290 例（16.9%）、Grade3 以上は 12/290 例（4.1%）に認められ、重篤に至った事象は認められなかった。また、1624 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験において、本剤との関連性が否定できない重篤な肝不全や肝炎等が 12 例に認められた。</p> <p>臨床試験の結果に重篤症例を含む肝不全・肝機能障害・肝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。</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】 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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における肝不全・肝機能障害・肝炎の発現頻度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】 通常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"> ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 <p>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"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における肝不全・肝機能障害・肝炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 1676 試験において間質性肺疾患に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 7/300 例（2.3%）、Grade3 以上は 2/300 例（0.7%）、重篤に至った事象は 3/300 例（1.0%）に、IC 化学療法群では 2/290 例（0.7%）、Grade3 以上は 1/290 例（0.3%）、重篤に至った事象は 1/290 例（0.3%）に認められた。</p> <p>臨床試験の結果重篤症例を含む間質性肺疾患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>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】 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における間質性肺疾患の発現頻度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】 通常 of 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"> ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 <p>追加 of 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"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における間質性肺疾患に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1676 試験において臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤を投与した際に移植関連と考えられる有害事象は、セミプリマブ群、IC 化学療法群のいずれの群でも認められなかった。一方、16113 試験 Part2* of セミプリマブ群において移植関連と考えられる有害事象が 1 例に認められた。また海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との因果関係が否定できない臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）に関連する重篤な有害事象が 11 例報告されている。</p> <p>*非小細胞肺癌患者を対象としたセミプリマブ 350 mg + 白金製剤化学療法群を併用投与する第 III 相臨床試験。</p> <p>臨床試験の結果及び海外の製造販売後に、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に対し移植関連と考えられ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。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤を投与した際の移植関連の有害事象の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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 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</p> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤を投与した際の移植関連の有害事象に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 1676 試験において静脈血栓塞栓症に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 13/300 例（4.3%）、Grade3 以上は 2/300 例（0.7%）、重篤例は 2/300 例（0.7%）に、IC 化学療法群では 5/290 例（1.7%）、Grade3 以上は 3/290 例（1.0%）、重篤例は 3/290 例（1.0%）に認められた。また、1624 試験において、本剤との関連性が否定できない重篤な肺塞栓症が 1 例に認められ、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な肺塞栓症 5 例及び深部静脈血栓症 1 例が報告されている。</p> <p>臨床試験の結果及び海外の製造販売後に重篤症例（死亡例）を含む静脈血栓塞栓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。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現頻度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】 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注意事項を記載して注意喚起する。 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 ・ 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し本剤における静脈血栓塞栓症に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
発熱性好中球減少症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1676 試験において発熱性好中球減少症は、セミプリマブ群では 3/300 例(1.0%)、Grade3 以上は 2/300 例 (0.7%) に、IC 化学療法群では 5/290 例 (1.7%)、Grade3 以上は 5/290 例 (1.7%) に認められた。</p> <p>臨床試験の結果発熱性好中球減少症が認められているものの発現例数が限られている。一方、類薬である他のチェックポイント阻害剤においてリスクと考えられていることから、重要な潜在的リスクとした。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における発熱性好中球減少症の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】 通常 of リスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ なし <p>追加 of 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"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療関係者に対し本剤における発熱性好中球減少症に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
免疫性血小板減少性紫斑病	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1676 試験において免疫性血小板減少症は認められなかった。一方、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な免疫性血小板減少症が 2 例報告されている。</p> <p>海外の製造販売後に重篤症例を含む免疫性血小板減少症が認められていること、類薬である他のチェックポイント阻害剤においてリスクと考えられていることから、重要な潜在的リスクとした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における免疫性血小板減少性紫斑病の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】 通常 リスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> • なし <p>追加 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"> • 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者に対し本剤における免疫性血小板減少性紫斑病に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腭炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1676 試験において腭炎に関連する有害事象は、セミプリマブ群では 1/300 例（0.3%）、Grade3 以上は 1/300 例（0.3%）に認められ、重篤に至った事象は認められなかった。IC 化学療法群では認められなかった。一方、海外の製造販売後の使用経験（2022 年 6 月 24 日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な腭炎が 2 例報告されている。</p> <p>臨床試験の結果腭炎が認められているものの発現例数が限られている。一方、海外の製造販売後に重篤症例を含む腭炎が認められていること、類薬である他のチェックポイント阻害剤においてリスクと考えられていることから、重要な潜在的リスクとした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における腭炎の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】 通常のリスク最小化活動 ・ なし 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</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し本剤における腭炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ぶどう膜炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1676 試験においてぶどう膜炎（虹彩毛様体炎、フォークト・小柳・原田病を含む）は認められなかった。</p> <p>一方、海外の製造販売後の使用経験（2022年6月24日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤なぶどう膜炎、虹彩毛様体炎が各1例、フォークト・小柳・原田病が2例報告されている。</p> <p>海外の製造販売後に重篤症例を含むぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、フォークト・小柳・原田病が認められていること、類薬である他のチェックポイント阻害剤においてリスクと考えられていることから、重要な潜在的リスクとした。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後におけるぶどう膜炎の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】 通常のリスク最小化活動 ・ なし 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</p> <p>【選択理由】 医療関係者に対し本剤におけるぶどう膜炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胎児毒性</p>	

重要な潜在的リスクとした理由：

1676 試験及び海外の製造販売後の使用経験（2022年6月24日時点）において胚胎児毒性に関する事象は報告されていない。一方、動物実験では、PD-1/PD-L1 経路の阻害により、発達中の胎児で免疫介在性の拒絶反応のリスクが上昇し、胎児が死亡する可能性が示唆されている¹⁾。またヒト免疫グロブリン G4 は胎盤を通過することが知られていることから、セミプリマブは母体から発達中の胎児に移行する可能性がある。

以上より、重要な潜在的リスクとした。

1) Guleria et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med. 2005 Jul;18;202(2):231-7

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

- ・なし

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 電子添文に注意事項を記載して注意喚起する。
- 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

【選択理由】

医療従事者に対し本剤における胚胎児毒性に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用及び文献・学会情報等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction、大腸炎・重度 of 下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度 of 皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者へ of 使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎、ぶどう膜炎</p> <p>【目的】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発 of 子宮頸癌患者に対し、本剤 of 使用実態下における安全性検討事項 of 発現状況 of 把握</p> <p>【実施計画】 目標症例数：120 例（安全性解析対象症例）、140 例（登録症例） 調査期間：2023 年 10 月 1 日～2028 年 3 月 31 日（4 年半） 登録期間：2023 年 10 月 1 日～2027 年 3 月 31 日（3 年半） ただし、登録期間終了前に安全性解析対象症例数 120 例 of 集積が見込まれた場合は登録を早期に終了する。 観察期間：1 年間 実施方法：中央登録方式にて実施する</p>

【実施計画の根拠】

• 目標症例数の根拠

本調査での安全性検討事項の内、1676試験の本剤投与群において発現割合が10%以上の事象は、「肝不全・肝機能障害・肝炎」17.0%及び「神経障害（ギラン・バレー症候群等）」16.3%であった。一方、発現割合が3%以下の事象は「大腸炎・重度の下痢」各1.7%、1.0%、「間質性肺疾患」2.3%、「発熱性好中球減少症」1.0%、「1型糖尿病」及び「膵炎」各0.3%、また、「筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症」、「ぶどう膜炎」、「脳炎・髄膜炎」、「免疫性血小板減少性紫斑病」、「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」については認められていない。臨床試験での発現割合が低い事象並びに発現が認められていない全ての事象について十分な確率で検出することは実施可能性の観点から困難であるが、実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、100例を超える症例数を収集することで、2%程度の発現割合の事象を90%以上の確率で1例検出することが可能である。

これら及び市販後の使用患者予測を踏まえ、登録期間3.5年で目標登録例数として140例（安全性解析対象症例：120例）の収集が可能であり、発現割合が2.3%であった「間質性肺炎」は90%以上の確率で1例の検出が可能となる。また、「発熱性好中球減少症」1.0%は70%以上、「1型糖尿病」及び「膵炎」各0.3%は30%以上の確率で1例検出の可能性がある。1.0%以下の発現割合が低い事象については、当該追加の安全性監視活動と通常の安全性監視活動である副作用報告等の分析を合わせて一定の検討は可能と考える。

• 観察期間の根拠

1676試験の本剤投与群において、本剤投与開始から安全性検討事項の初回発生時までの経過日数は、膵炎（1例のみの発現で、361日以降に発現）を除き、いずれの事象もほとんどが360日経過以前の発現であることから、1年間とした。

【節目となる予定の次期及びその根拠】

• 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
• 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定後、安全性定期報告で最終報告書を作成・提出する。

【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書（RMP）の見直しを行う。

• 本剤投与による安全性検討事項のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。

• 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎、ぶどう膜炎、胎児毒性</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、本剤投与時の安全性に関する情報、安全性検討事項の発現状況並びに発現時の対応や管理についての情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に、収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法の改訂等を検討する。</p>
患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供	

【安全性検討事項】

Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、静脈血栓塞栓症

【目的】

患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、本剤の安全性に関する情報、副作用の早期発見、早期受診を促すことを目的として行う。

【具体的な方法】

- ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。
- ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。

【節目となる時期及び措置】

安全性定期報告の報告時に、収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法の改訂等を検討する。

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
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
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	実施中	販売開始から 8ヵ月以内
特定使用成績調査	120例	-安全性定期報告作成時 -最終報告書作成時	2023年10月 1日より実施 予定	最終報告書 作成時(2029 年3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
該当なし	-	-	-	-

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。		
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

市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>
患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>