

抗腫瘍薬の添付文書の安全性情報作成に関する
技術ガイドライン

2024年1月

目次

一、概要	1
二、警告語	2
(一) 警告目的	2
(二) 警告が必要な状況.....	2
(三) 作成要件	4
三、副作用	5
(一) 臨床試験経験	6
(二) 市販後経験	9
四、禁忌	10
五、注意事項.....	11
(一) 作成原則	11
(二) 作成要件	13
六、その他の項目における安全性情報	13
参考文献	20

一、概要

現在、中国には抗腫瘍薬の添付文書に対する安全性情報（警告語、副作用、禁忌と注意事項及びその他の項目での安全性情報に関連する内容を含む）の作成に関する技術ガイドラインがなく、添付文書における安全性に関連する情報に対する統一要件が不足し、革新的医薬品の添付文書を起草する時に基本的なフレーム案内及び作成根拠が欠ける。海外で上市されている製品は、中国国内で市販登録申請書を提出する時に通常、原産国/海外で承認された添付文書を中国語の添付文書を作成するための根拠とするが、添付文書の安全性情報作成に対する諸国の規制当局の要件はかなり異なる。こうした背景の下、審査部門が添付文書を承認する際に統一の審査原則が欠け、異なる抗悪性腫瘍薬の中国語の添付文書における安全性情報の表示構造、作成方式及び対象となる内容を標準化することができず、同一適応症、同一機序の薬物の中国語の添付文書であっても、同じ作成原則に従うことができないため、読者の混乱及び誤解を招きやすい。

この技術ガイドラインは、旧国家食品医薬品监督管理局が2006年3月15日に公布した「医薬品添付文書及びラベル管理規定（局令第24号）」及び2006年5月10日に公布した「化学薬品及び生物学的製剤の添付文書に関する規範細則」に基づき、医薬品審査センターが2022年5月20日に公布した「化学薬品及び生物学的製剤の添付文書の一般様式及び作成ガイダンス」の要件に従って、抗腫瘍薬のベネフィット・リスク評価過程における具体的な考慮に合わせて、抗腫瘍薬の添付文書における【警告語】、【副作用】、【禁忌】、【注意事項】の作成原則、表示構造、記載方式及びデータソースに基準及び指導を提供し、添付文書のその他の項目における関与する可能性のある安全性情報に作成提案を提供する

この技術ガイドラインは、抗腫瘍を治療目的とする化学薬品及び治療用生物製品（細胞治療及び遺伝子治療製品を含まない）に適用される。この技術ガイドラインに記載されている観点や提案は、医薬品審査機関の現時点での考慮事項を表すものであり、薬物の研究開発における申請者及び研究者の参照用であり、強制的な法的拘束力を持たない。この技術ガイドラインを適用する際には、医薬品規制調和国際会議（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）及び国内で公布されているその他の関連技術ガイドラインも併せて参照してください。

二、警告語

（一）警告目的

薬物の重篤な副作用及び極めて重要な治療リスクを特に強調し、臨床医が処方前又は医薬品投与中に知悉し特に注意を払うことを確保し、可能な限りリスクの発生を回避し又は早めに介入してリスクレベルを低減させる。

（二）警告が必要な状況

薬物のベネフィット・リスクのバランスを確保するために極めて重要な情報、又は医療従事者、薬剤師及び患者は医薬品の使用前に十分に承知しただけで正確な治療内容が決定できた重要なリスクが存在した場合、警告しなければならない。原則として、警告語により強調された安全性問題は、臨床試験及び/又は市販後経験において既に観察することができ、薬物との明確な相関性を示す十分な証拠が存在しなければならない。特別な場合、機序分析及び動物研究の結果に基づいて薬物のある種類の患者に使用された場合に重大なリスクが発生することが予測され、同一機序/同一標的の薬物使用経験によりメカニズムに関連する重篤な安全性の問題が示され、この薬物が臨床応用において相応する治療リスクの発生を回避することを示す十分な証拠がなく、臨床医薬品の使用において関連事象が観察されなくても、警告することが考慮される。

以下の転帰につながる副作用、有効な予防及び管理手段が欠け、又は予防及び管理手段が限られ実施が困難な場合、対応する安全性情報を「警告語」部分に記載しなければならない。

1、死亡、回復不能の障害又は無能力、出生異常のような重篤な転帰につながる副作用。

2、上記の重篤な転帰につながらないが、患者の生命に深刻な脅威（患者の急性心筋梗塞、応急手当を施された後に生存するが死亡のリスクが高い）又は生活の質に深刻で持続的な影響（例えば、重症の慢性痛につながるリスクがある）、薬物のベネフィット/リスク比に重大な悪影響を与える副作用。

以下の安全性情報が抗腫瘍薬の「警告語」部分に記載されるか否かを考慮しなければならない。

1、例外的措置を講じて重篤な転帰につながる副作用の発現率又はその重症度を減らすことにより、薬物のベネフィットがリスクを上回ることを確保することができる。例えば、特殊な病気に随伴し又は特異遺伝子変異を有する患者は薬物治療を受けた後、重篤な転帰につながることもあり、医薬品投与前に特殊な病気を除外し又は遺伝子スクリーニング検査を行う必要がある。患者に例外的な薬物又は施設を配置して重篤な副作用を予防又は治療する必要がある。

2、臨床試験データにより、薬物が承認又は承認予定の適応症以外のある種類の患者又はある状況に用いられることが示される場合、個体がこの薬物治療を受けたリスクがベネフィットを上回る可能性が極めて大きいことが予想され、この種類の承認適応症外使用を完全に回避するために医師及び患者に明確な情報を提供しなければならず、警告語において強調することを考慮することができる。

患者の予想される生存期間、生活の質に対する異なる種類又は異なる段階の悪性腫瘍の影響が大きく異なるため、全体的なベネフィット・リスク評価の結論に対するある種類の治療リスクの影響も異なる。大多数の副作用については、副作用の種類に直接従って「警告語」に記載されるか否かを判断することができず（例えば、その他の背景情報がない場合、「間質性肺疾患」又は「重症感染」が「警告語」に記載されるか否かを検討して結論を取得することができない）、副作用の重症度、重篤な事象の発現割合、事象の転帰、腫瘍疾患の特徴及び予想される治療ベネフィットの程度を総合的に考慮しなければならない。

（三）作成要件

警告語は、上記の状況に合致された薬物の重篤な副作用及び/又は極めて重要な治療リスクを要約し警告するものである。作成様式は、「化学薬品及び生物学的製剤の添付文書の一般様式及び作成ガイダンス」の要件を満たさなければならず、タイトル部分は本文と区別するために太字で表示され、言語表現をできるだけ簡潔にしなければならない。

タイトル：警告する必要があるリスク名称を記載する。

本文：リスク名称に従ってサブタイトルを設置し、サブタイトルの後、既存の研究データに基づいて重篤な転帰につながる関連事象及びその発現率、高リスク因子、予防及び/又は対応措置を簡単に説明する。機序分析、動物研究及び/又は同類製品の医薬品使用経験に基づいてリスク警告を提出する場合、文章の長さが許す限りリスク機序を簡単に説明することができる。複数の適応症が承認され、異なる適応症に必要な警告内容が同一でない場合、共通の警告内容を述べた後に適応症ごとにその特定の警告内容を

それぞれ述べることができる。添付文書に関連リスクを詳しく述べたその他の章との相互参照を行うことができる。

別添1は警告語の例を提供する。

三、副作用

【副作用】項目で医薬品が臨床試験及び市販後薬物使用経験における安全性プロフィールを科学的且つ包括的に表示し、副作用の発現種類、頻度及び重症度に注目し、発現率が高く、重篤で、臨床上に注目すべき又はその他の重大な副作用を際立たせなければならない。【副作用】部分は以下の情報を提供しなければならない：薬物の安全性データソース、薬物全体安全性特性、よく見られる副作用（米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準[CTCAE]に従って評価された全てのグレード及び \geq グレード3の副作用）、重篤な副作用、臨床上に注目すべき又はその他の重大な副作用及びその発現率（事象が発現した人数が総曝露人数に占める実際割合）又は発現頻度（発現率に基づいて種類ごとに説明し、例えば、よくある、まれに見るなど）。原則として、【副作用】項目で薬物との間に存在する因果関係を排除できない薬物の副作用を表示しなければならない。特別な場合に審査担当者の考慮又は申請者の提案に基づいて副作用の発現状況を表示することができる。有害事象と試験薬との関連性の判断原則は、このガイドラインの内容がカバーされた範囲外である。

【副反応】項目は通常2つの部分に分けて作成される。

(一) 臨床試験経験

1、曝露状況

臨床試験における全般的な曝露状況を要約しなければならない。薬物治療を受けた全体な被験者人数に注目され、実情に従ってそのうちの適応症が承認された被験者人数、推奨用量に従って治療を受けた被験者人数、単剤/併用計画で治療された被験者人数に追加的な説明を提供する。曝露時間と用量強度に注目し、必要な場合、推奨計画に従って治療を受けた被験者の暴露サイクル数/時間を要約（一定期間に従って投与した場合に計画に従って全てのサイクル治療数を受けた被験者人数又は割合を説明する。持続投与時に曝露時間が一定時間[例えば、6/12/24ヶ月]を上回る被験者の人数又は割合を提供する必要がある）。

2、副作用の具体的な表示

「抗腫瘍薬添付文書の副作用データ要約のガイドライン」は、副作用データ要約のガイドラインに対する観点を詳しく説明し、抗腫瘍薬添付文書における【副作用】項目での安全性情報が「臨床試験項目ごとに単独で要約し、複数の臨床試験項目データ要約に基づいて推定することができる」を明確化し、申請者/市販承認取得者は累積された薬物の安全性データ量及び薬物の安全性特性に基づいて適切な表示方式を選択することができ、必要でないデータ積み重ねを回避する。該当する場合、データの詳細を表示する前に薬物の安全性特性を簡単に要約することができ、例えば、臨床試験に観察されたよく見られるの薬物の副作用（発現率の定義を説明しなければならず、例えば、発現率 $\geq 10\%$ ）には、白血球数減少、好中球減少症、トランスアミナーゼ上昇、血小板数減少及び貧血が観察され、よく見られる副作用は肺感染及び間質性肺疾患であり、投与量の一時停止、減量及び永久的中止につながる最も主要な副作用は肺感染及び間質性肺疾患である。必要であれば、審査担当者の考慮又は申請者の提案に基づいて、臨床試験における臨床検査結果の異常事象リストを副作用の補足として提供する。タンパク質類の治療用生物製品は、抗薬物抗体（ADA）や中和抗体（EA）の発現状況、ADAの医薬品の薬物動態学、薬力学、安全性及び有効性に対する影響を含む「免疫原性」に関連

する情報を提供しなければならない。病勢進行又は耐えられないまで継続的に使用する必要がある抗腫瘍薬は、副作用の発現率及び重症度と治療期間との関連性に注目しなければならない。

①各臨床試験項目を単独で要約する表示方式を採用する場合、通常、ピボタル登録研究の安全性データのみ単独で要約する。臨床研究の作成順番を決める際、各臨床試験項目で支持される適応症間の関連性を考慮しなければならない。理解しやすいために各臨床試験項目の設計原則及び被験者の通常の状態を簡単に説明することを提案する。適切な表示方式（文字、リスト又は両者の組み合わせ）を採用し、発現率が高い医薬品の副作用、高い発現率CTCAE \geq グレード3の副作用、重篤な副作用、死亡につながる副作用、投与量の調整/一時停止/永久的中止につながる副作用及びその発現率を説明する。ランダム化比較試験は、比較しやすいために試験群及び対照群の副作用データを同時提供しなければならない。異なる薬物の添付文書は、薬物の安全性プロフィール及び対象集団の副作用に対する耐性に基づいて、異なる副作用の発現率を採用して「高い発現率」を定義し、治験薬を投与した被験者内の副作用の発現率が医学的判断に基づくある数値より高いことを表示根拠とし、試験群より対照群が副作用の発現率の上昇程度も表示根拠とすることができる。

②複数の臨床試験項目のデータ要約の表示方式を採用する場合：原則として、安全性データの期限切れ日前に安全性データの提供可能な臨床試験（進行中の二重盲検研究が安全性データの提供可能な臨床試験に属しない）において少なくとも1回の薬物の治療を受けた被験者がいずれも分析範囲に含め、臨床試験に実際に含める集団と投与計画、承認又は承認予定の適応症と用法・用量の関係に基づいて、副作用の要約分析のデータソースを決定する。副作用の発現頻度に従って分類表現し、国際医学団体協議会（CIOMS）が推奨された分類方式を採用することを提案し、即ち、非常によくある（ $\geq 10\%$ ）、よくある（ $1\% \sim 10\%$ 、 1% を含む）、たまにある（ $0.1\% \sim 1\%$ 、 0.1% を含む）、まれにある（ $0.01\% \sim 0.1\%$ 、 0.01% を含む）、非常にまれ（ $< 0.01\%$ ）。要約後の発現率がある数値より高い各項目の副作用及びその具体的な発現率も提供することができる。MedDRA器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）（まれにグレードが低い又は特殊な用語を使用する可能性もある）に従ってリストで表示し、CTCAEすべてのグレード及び \geq グレード3の副作用に関連する情報を提供し、死亡転帰につながる副作用を特殊な注釈を付けることを提案する。リストで表示することを推奨し、参照するために別添2のようなリストの例を提供する。

3、注目すべき又はその他の重大な副作用

薬物の作用機序と予想される治療リスクに基づいて、「注目すべき副作用」を決定し、それに重点を置いて説明することができる。例えば、CD3を1つの標的とする二重特異性抗体は、「サイトカイン放出症候群（CRS）」及び「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）」を「注目すべき副作用」に記載され、臨床試験中に観察された副作用の発現率及び重症度などの関連情報を提供する。

臨床試験で観察された一部の副作用の発現率が低い「高い発現率/よく見られる副作用」に記載されないが、申請者/市販承認取得者又は審査部門が添付文書に関連情報を提供する必要があると判断した場合、「その他の重大な副作用」として説明することができる。例えば、イブルチニブの添付文書の【副作用】項目に「不整脈」を「その他の重大な副作用」に記載し、特別な説明を与える。

(二) 市販後経験

薬物の市販を承認した後の臨床応用過程で、臨床試験で発見/報告したことがない臨床的に有意な副作用を報告する可能性があり、「市販後経験」において忠実に反映しなければならない。自発報告は、市販後経験内の副作用を収集するためのよく見られる報告方法であるため、通常、市販後に収集された副作用の発現率を正確に推定することができず、重症度及び関連性に対する推定も限界がある。薬物市販後に副作用の重症度又は発現頻度が臨床試験データより著しく高いことが明らかに観察された場合、「市販後経験」にも示唆しなければならない。

「市販後経験」部分を作成する場合に内容の数量に基づいて、例えば、一覧、リスト、文字表現又は上記形式の組み合わせのような適切な表示形式を採用することができる。市販後に報告された副作用の発現率を正確に提供することができない場合、その発現率/発現頻度が不明「既存のデータにより推定することができない」であることを説明しなければならない。

四、禁忌

薬物が特定の集団／状況に使用された場合にリスクは必ずベネフィットを上回る十分な証拠がある場合、このような集団／状況を禁忌に記載しなければならない。十分な証拠は臨床試験データのベネフィットとリスクの評価の結論からであってもよく、動物研究及び同類薬物の臨床研究データの確実な推測に基づいてもよい。確実でないリスクシグナル又は臨床試験における欠損情報を禁忌を提出する根拠としてはならない。

【禁忌】項目を作成する場合、以下の側面から整理することができる：特殊な集団（肝機能、腎機能、年齢、妊娠、授乳期など）、併存疾患、アレルゲン、併用薬、特殊なバイオマーカーなど。

過敏症については、臨床試験において臨床的定義に合致する重篤な過敏症が観察された場合、又は同類薬物又は同じ賦形剤を含む薬物の臨床使用経験から合理的に推測できる場合、アレルギーリスクがある患者の薬物治療を受けたリスクが予想されるベネフィットを上回ると判断される場合に限り、「本製品又は賦形剤に対してアレルギーがあることが分かる患者」を禁忌に記載しなければならない。同時に【注意事項】項目で「アレルギー反応」に関連する情報を説明しなければならない。

【禁忌】部分は当該医薬品を使用してはいけない患者/状況に従って逐条的に記載する。簡潔な言葉で当該医薬品を使用してはいけない患者及び当該医薬品を使用してはいけない状況を明らかに説明し、「適用しない」、「使用を推奨しない」又は「慎重に使用する」のような曖昧な表現を使用せず、「当該医薬品を使用してはいけない」のような表現を直接使用しなければならない。

【禁忌】項目で詳細な安全性情報を提供し又は禁忌の理由を説明してはならず、添付文書のその他の項目で当該医薬品を使用してはいけない患者及び当該医薬品を使用してはいけない状況の具体的な根拠を提供し、【禁忌】部分は関連章（例えば、【注意事項】、【薬物相互作用】、【妊娠、授乳期女性への薬物使用】など）との相互参照を行わなければならない。薬物に対して禁忌集団/状況が存在することを示す証拠がまだない場合、「なし」を

記載しなければならない。

五、注意事項

【注意事項】に表示された内容は薬物の安全性情報を抽出することにより取得され、重篤又は臨床的に有意な治療リスクを強調し、医療従事者及び患者の注目を集め、有効な管理及び対応策を提供して、治療リスクの低減及び/又は治療ベネフィットの増加の目的を達成する。【副作用】部分に比べて、【注意事項】部分は医療従事者に治療リスクに対する監視、予防及び介入に役立つ情報の提供をさらに強調する。

(一) 作成原則

【注意事項】項目で表示された内容は1つの副作用（例えば、発熱性好中球減少症、QT間隔延長、膵炎）であってもく、合理の原則に従って関連する副作用を組み合わせた後の1種の治療による毒性（例えば、神経系毒性、骨髄抑制、不整脈）であってもよく、医療従事者に注意を喚起する必要がある特殊問題（例えば、続発性悪性腫瘍、運転及び機械操作能力に対する影響、免疫接種に対する影響、臨床検査結果の正確性に対する影響）であってもよい。一般的に、【注意事項】に表示された治療リスクと薬物との間に合理的な関連性が存在しなければならず、必要があれば、潜在的な重要なリスクも注意事項に記載することができる。

医療従事者又は患者が十分に承知する必要があるため、必要があれば、従来の臨床診療以外の臨床介入を採用しなければならず、以下の安全性情報（含むがこれらに限定しない）を注意事項に記載することができる。

①重篤な副作用：死亡、生命を脅かすこと、回復不能の障害又は無能力、出生異常のような重篤な転帰につながる副作用。

②患者の生活の質、社会的機能に深刻で持続的な影響、又は患者の重い負担につながる副作用。例えば、医薬品の中止後に、回復できない慢性不眠症、慢性疼痛、高血圧、糖尿病などである。

③よく見られる且つ臨床的に有意及び/又は臨床介入が必要な非重篤の副作用。例えば、治療用生物製品の注入に伴う反応又はCRS管理能力を継続的に改善することに伴い、新薬の臨床試験における関連する重篤な副作用の発現を徐々に管理するが、このような事象の発現状況及び管理提案を添付文書の【注意事項】にそのまま留保しなければならない。

④機序分析、動物研究データ及び/又は同類製品に特定された重要なリスクに基づいて合理的に推測し、薬物の潜在的な重要なリスクがあることを判断する。例えば、臨床試験の全般的な曝露サンプルサイズが低い、臨床試験が高リスク因子を有する集団を排除し、臨床試験に関連する重篤な副作用が報告されないという様々な原因で、このリスクを注意事項に記載する必要性も積極的に評価しなければならない。

⑤承認された適応症以外の集団で観察された重要なリスク。このような重要なリスクを開示することで、薬物の高リスク患者への承認適応症外使用を回避することができ、【注意事項】に関連情報を含まなければならない。例えば、ある薬物が骨髄異形成症候群（MDS）の治療薬として承認されていないが、臨床試験のデータから、対照治療に比べて、MDS患者が試験治療を受けている間に急性骨髄性白血病に進行するリスクが著しく上昇することが示される。

⑥臨床的意思決定及びリスク管理に影響するその他の問題：重要な欠損情報、その他の市販された同一機序/同一種類の製品の臨床経験で観察されない重要な治療リスク、薬物の臨床検査結果に対する干渉、薬物相互作用につながる薬物併用のリスク上昇、特殊な集団のリスク上昇など。

(二) 作成要件

リスク名称をサブタイトルとして使用され、リスクの重篤度及び臨床に対する影響の大きさに従って順位付けする。

以下の構成で各リスク項目を具体的に説明することが提案される：①このリスクが【注意事項】に記載する原因を説明する。例えば、致命的/障害が残る事象が発現し、 \geq グレード3又は重篤な事象の発現率が高い。ある事象自身が【注意事項】に記載する理由になり、例えば、治療に関連するトルサード・ド・ポアント、続発性悪性腫瘍、内在性機能タンパク質誘発のEAなど。②よく見られる関連臨床事象（基本語又は医学概念）及びその発現規則。③治療に対する影響。④発現機序（該当する場合）。⑤高リスク因子を有する患者。⑥予測/監視/診療の提案。別添3は【注意事項】の例を提供する。

六、その他の項目における安全性情報

1、特別な集団における使用：【妊娠、授乳期女性への薬物使用】、【小児への薬物使用】、【高齢者への薬物使用】項目で臨床試験で観察された相応集団の安全性情報をまとめて、このような特別な集団が薬物の治療を受ける場合にさらなるリスクがあるか否かを説明する。例えば、本製品の臨床試験において、 ≥ 65 歳の患者は32.5%を占め、 ≥ 75 歳の患者は16.7%を占め、本製品の治療を受ける高齢患者の安全性プロファイルは若年患者のと類似するが、高齢患者が治療を受ける間において不整脈及び心突然死の発現率は高く、若年患者が抗不整脈薬を併用投与した割合がより高いことにつながる可能性があるため、高齢患者に使用された場合に併用投与状況を質問し治療中に厳密に監視しなければならない。特別な集団に対して臨床研究を実施し又は計画的に臨床データを収集したことがない場合、相応する項目で十分なヒト試験データがなく/不足のことを説明し、例えば、「妊娠期女性」につ

いて、「妊娠期女性への本製品使用に関連するデータがまだない」を説明する。【小児への薬物使用】項目で「18歳以下の患者への本製品使用に関連する安全性及び有効性をまだ決定しない」を説明する。

2、過量投与：臨床試験及び市販後経験における推奨用量を超えて投与された経験を要約し、該当する場合、最大用量と重篤な安全性の問題が発現するか否かを説明する。過量投与の臨床経験がない場合、「ヒト臨床試験において過量投与に関連する経験がまだない」を説明する。過量投与時に、例えば、重点に置いて観察する必要がある症状と徴候及び臨床検査項目、過量投与時の専用解毒剤があるか否か、血液透析を行うか否かという対応策を提供する。

抗腫瘍薬の添付文書の安全性情報を作成する場合、「治療リスク」の重要性、「重大な副作用」の決定、医療従事者及び患者に注意を喚起する必要がある安全性問題は、目標適応症の特徴及び治療ベネフィットの大きさに基づいて総合的に判定し、添付文書の作成及び改訂過程において具体的な問題を具体的に分析しなければならない。薬物の市販後、医療従事者及び患者の薬物についてより理解を深めることに伴い、抗腫瘍薬添付文書における安全性情報を変更する可能性が極めて大きい。リスクシグナルを特定された重要なリスクに上昇する可能性があり、最初市販の時に判断された「薬物がポジティブなリスク・ベネフィット比を表示するために極めて重要な安全性情報」も警告し続ける必要がないと認められる可能性がある。薬物のベネフィット・リスクはライフサイクルを通じて継続的に評価され、添付文書の安全性情報の正確性と信頼性を維持しなければならない。

別添1：警告語の例（挙げられた情報は同一薬物からではなく）

警告語

胚胎-胎児毒性、間質性肺疾患、造血幹細胞移植後の死亡リスク増加

- **胚胎-胎児毒性**

妊娠期に本製品を使用してはいけない。XXXXはサリドマイドの類似体で、サルの発達研究において本製品は四肢奇形につながるることができる。サリドマイドはヒトにおいて催奇形性が認められ、生命を脅かす重篤な胎児先天性欠損につながる。妊娠期にXXXXを使用した場合、胎児の先天性欠損又は胚胎-胎児死亡につながる可能性がある。妊娠可能性のある女性は、本製品による治療を開始する前に必要に応じて妊娠検査を受け、陰性であることを確認し、治療中及び治療終了後4週間内、二つ種類の避妊方法により避妊し又はその間ずっと異性とセックスをしない。（詳細は【注意事項】及び【妊娠、授乳期女性への薬物使用】を参照）

- **間質性肺疾患**

臨床試験において、本製品の治療を受けた患者内の4%は重篤及び/又は致命的な間質性肺疾患が発現する。肺症状及び間質浸潤状況を監視し、必要に応じて本製品の投与を中止することができる。（詳細は【用法・用量】及び【注意事項】を参照）

- **造血幹細胞移植後の死亡リスク増加**（注：適応症には非造血幹細胞移植の候補患者のみを含む）

臨床試験データから、本製品の治療を受けることにより造血幹細胞移植後100日間内の非疾患進行による死亡リスク増加が示される。（詳細は【注意事項】を参照）

別添2：複数の臨床試験項目のデータ要約方式を採用して副作用を表示するリストの例

表1 xxxxx単剤治療を受けた血液学的悪性疾患患者（n=xxxx）の薬物副作用*

MedDRA器官別 大分類の基本語	総発現頻度（発現率） （すべてのCTCAEグレード）	CTCAE≥グレード3事象の発現率 [†]
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	非常によくある（31.2%）	0.8%
感染性肺臓炎 [§]	よくある（9.5%）	5.1%
尿路感染	よくある（8.5%）	1.5%
アスペルギルス感染 [†]	たまにある（0.9%）	0.9%
B型肝炎再活性化	たまにある（0.1%）	0.1%
良性、悪性及び診断未決定の腫瘍		
第2原発性悪性疾患 [†]	非常によくある（15.2%）	4.3%
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症 [†]	非常によくある（19.7%）	16.4%
貧血 [†]	非常によくある（15.8%）	8.6%
血小板減少症 [†]	よくある（7.8%）	5.8%
リンパ球増加症	たまにある（0.5%）	0.3%
代謝及び栄養障害		
腫瘍崩壊症候群	たまにある（0.6%）	0.5%
神経系障害		
頭痛	非常によくある（29.8%）	1.5%
心臓障害		
心房細動/心房粗動 [†]	よくある（5.4%）	1.6%
血管障害		

MedDRA器官別 大分類の基本語	総発現頻度（発現率） （すべてのCTCAEグレード）	CTCAE≥グレード3事象の発現率 [†]
出血/血腫 [†]	非常によくある（15.6%）	2.0%
胃腸出血	よくある（3.3%）	0.6%
頭蓋内出血	よくある（2.0%）	0.6%
鼻出血	よくある（8.0%）	0.4%
胃腸障害		
下痢	非常によくある（38.7%）	3.6%
悪心	非常によくある（23.9%）	1.3%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
非感染性肺臓炎 ^{†§}	よくある（9.5%）	
間質性肺疾患 [§]	よくある（6.0%）	4.2%
非感染性肺臓炎	よくある（2.2%）	1.0%
皮膚及び皮下組織障害		
発疹 [†]	非常によくある（25.3%）	0.9%
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [†]	非常によくある（35.2%）	2.7%
関節痛	非常によくある（18.5%）	0.7%
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲れ	非常によくある（25.3%）	3.2%
臨床検査（検査結果に基づく）		
ヘモグロビン減少	非常によくある（44.8%）	10.5%
好中球絶対数減少	非常によくある（31.8%）	19.2%
血小板減少	非常によくある（21.1%）	6.9%
*米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE 5.0版）に準拠。		
[†] 複数の副作用を合併する基本語（注：実際場合に具体的に説明しなければならぬ）。		
[§] 転帰が死亡である事象を含む。		

注：表1の2列目の「総発現頻度（発現率）」は総発現頻度のみ保留することができる。

別添3：【注意事項】の例

出血

①本製品の単剤治療を受けた血液悪性腫瘍の患者内、重度の出血及び致命的出血が発現したことがある。5.0%の患者は硬膜下出血及び上部消化管出血（それぞれ1.2%）を含む重度の出血が発現した。7.0%の患者はグレード3以上の出血事象が発現し、そのうち、血尿（1.5%）、硬膜下出血（1.5%）、胃腸出血（1.2%）及び血胸（0.3%）を含む。②半数以上の患者は異なるグレードの出血事象が発現し、よく見られる事象は、鼻出血、歯肉出血、血尿である（いずれも>10%）。③それぞれ1.3%、6.1%及び2.5%の患者は出血事象につながる本製品の減量、投与中止及び治療からの離脱が発現した。④出血事象の発現機序はまだ不明である。

⑤+⑥抗血小板又は抗凝固療法を受けている患者は同時に本製品の治療を受ける場合に出血リスクが高く、患者の出血の兆候を監視しなければならない。手術を受ける必要がある患者は、手術の種類及び出血リスクに基づいて、リスク/ベネフィット評価を行い、手術前及び手術後に本製品の投与を3-7日間一時停止する。治療に関連したグレード3以上の出血又は任意グレードの頭蓋内出血が発現した場合は、本製品の投与を永久に中止しなければならない。

不整脈

①同類製品の臨床試験及び上市後の観察においていずれも心房細動、心房粗動及び心室性頻脈などの重篤な不整脈が報告されたことがある。②+③本製品の治療を受けた487例の被験者内、5例（1.0%）の被験者は心房細動の重篤な副作用が発現し、8例（1.6%）は投与の一時停止につながる。心房細動の初発までの時間の中央値は105日間（範囲：18-268日間）、心房細動の持続時間の中央値は11日間（範囲：8-166日間）⑤心臓のリスク要因があり、高血圧及び急性感染を持つ患者が不整脈が発現するリスクを増加する可能性がある。

⑥本製品の治療を受けた間、患者が不整脈が発現する否かを定期的に監視し、不整脈（例えば、動悸、失神寸前の状態、胸部不快感又は新発の呼吸困難）が発現した患者に対して臨床評価を行い、適応に従って患者が心電図（ECG）検査を受けるように要求する。不整脈が発現した場合は、速やかに治療を調整しなければならない。

間質性肺疾患

①本製品の治療を受けた患者内の4%は重篤な間質性肺疾患が発現し、致死的事象（1%）を含む。②肺の炎症、間質性肺炎、肺線維症を間質性肺疾患にまとめる。任意グレードの間質性肺疾患の発症時間の中央値は6.5ヶ月間である（範囲：4-12ヶ月間）。③それぞれ11%及び5%の患者は間質性肺疾患につながる本製品の投与中止及び治療からの離脱が発現する。

⑥投与期間中、定期的に肺のイメージング検査を行い、イメージング検査により新発の間質性変化を提示する場合、感染因子を排除した後、臨床症状の有無にかかわらず、本製品の投与を一時停止することができ、必要に応じてグルココルチコイドなどの積極的治療を提供し、回復後に本製品の投与量を減らす。治療過程において臨床症状及び徴候を観察しなければならない。患者が新発又は進行性の肺徴候及び症状を表現する場合、例えば、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、イメージング検査による間質浸潤又は酸素飽和度の低下程度が5%以上で病因学評価を行う場合に本製品の投与を一時停止する。中等度の間質性肺疾患（グレード2）については、全身性ステロイドホルモンによる治療を使用し、回復後に本製品の投与量を減量する。間質性肺疾患が再発した場合またはステロイドホルモン療法が無効な場合は、本製品による治療から離脱する。重篤または生命を脅かす間質性肺疾患は、本製品による治療から離脱し、全身性ステロイドホルモンによる治療を使用しなければならない。

注：文字における番号「① - ⑥」は技術ガイドラインの本文の「五、注意事項」章の「（二）作成要件」における関連提案における番号に対応する。

参考文献

1. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター 抗腫瘍薬添付文書の副作用データ要約に関するガイドライン[EB/OL] (2022-04-21) [2023-06-03]
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ba1a3e96f3ab0dc18a18416be7345f2f>.
2. U.S. Food and Drug Administration. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format [EB/OL].(2020-05-05) [2023-06-03].<https://www.fda.gov/media/71866/download>.
3. European Medicines Agency. A guideline on summary of product characteristics (SmPC) [EB/OL].(2008-10-20) [2023-06-03].https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.