

レンビマカプセル4 mg
レンビマカプセル10 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はエーザイ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

レンビマカプセル 4 mg/10 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レンビマカプセル 4 mg レンビマカプセル 10 mg	有効成分	レンバチニブメシル酸塩
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	874291
提出年月		2019年5月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
高血圧	4	可逆性後白質脳症症候群	11	該当なし	18
出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む）	5	心障害	12	【重要な不足情報】	頁
		手足症候群	13		
動脈血栓塞栓症	6	感染症	14		
静脈血栓塞栓症	7	血液毒性	15		
肝障害	8	低カルシウム血症	16		
急性胆嚢炎	9	創傷治癒遅延	17		
腎障害	10	間質性肺疾患	17		
消化管穿孔，消化管瘻，気胸	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
使用実態下における根治切除不能な甲状腺癌に対する有効性					19

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	20
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）	20
特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）	21
¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験	22
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）	23
¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験	23

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	24
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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供	24
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供	24

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都文京区小石川四丁目6番10号

氏 名：エーザイ株式会社

代表執行役 CEO 内藤 晴夫 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年3月26日	薬効分類	874291
再審査期間	(1) 10年(2015年3月26日～2025年3月25日) (2) 5年10ヵ月(2018年3月23日～2024年1月22日)	承認番号	①22700AMX00640000 ②22700AMX00641000
国際誕生日	2015年2月13日		
販売名	①レンビマカプセル4mg ②レンビマカプセル10mg		
有効成分	レンバチニブメシル酸塩		
含量及び剤型	①1カプセル中にレンバチニブとして4mg含有する上下黄赤色不透明の硬カプセル ②1カプセル中にレンバチニブとして10mg含有する上黄赤色不透明、下黄色不透明の硬カプセル		
用法及び用量	(1) 根治切除不能な甲状腺癌(①②) 通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (2) 切除不能な肝細胞癌(①) 通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	(1) 根治切除不能な甲状腺癌 (2) 切除不能な肝細胞癌		

承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><根治切除不能な甲状腺癌></p> <p>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>
備考	

変更の履歴

前回提出日：2018年11月14日

変更内容の概要：

1. 1.1「安全性検討事項」に重要な特定されたリスクとして「間質性肺疾患」を追加し、間質性肺疾患に関する情報を追加
2. 追加のリスク最小化活動として作成している「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」の安全性検討事項として「間質性肺疾患」を追加するとともに、当該資材について「間質性肺疾患」の項を追加
3. 1.1「安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「急性胆嚢炎」の重要な特定されたリスクとした理由について、記載整備を実施

変更理由：

1. ~2. 製造販売後に「間質性肺疾患」が複数例報告されたため
3. 記載整備

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	
高血圧	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>甲状腺分化癌患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、「303試験」）において、高血圧は有害事象として、レンバチニブメシル酸塩（以下、「本剤」）群 69.3%（181例/261例）及びプラセボ群 15.3%（20例/131例）で報告され本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3以上は本剤群 42.9%（112例/261例）及びプラセボ群 3.8%（5例/131例）、投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.1%（3例/261例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群 19.9%（52例/261例）及びプラセボ群 0.8%（1例/131例）であり、本剤群でGrade 3以上の発現頻度が高く、投与中止や休薬、減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>さらに、高血圧クリーゼが同試験のプラセボ群から本剤投与にクロスオーバーした後に2例認められていることから、発現した際に重篤化する可能性がある。</p> <p>肝細胞癌患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、「304試験」）において、高血圧は有害事象として本剤群 41.8%（199例/476例）及びソラフェニブ群 30.5%（145/475例）で報告されている。</p> <p>Grade 3以上は本剤群で 23.3%（111例/476例）、ソラフェニブ群で 14.3%（68例/475例）、投与中止に至った症例は本剤群のみで 0.2%（1例/476例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 6.1%（29例/476例）、ソラフェニブ群で 3.8%（18例/475例）であり、本剤投与後にGrade 3以上の有害事象を発現した症例や、本剤の投与中止、休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「高血圧」として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、高血圧の発現状況に関する情報収集を行い、発現の時期・頻度・状況及び減量・休薬、降圧剤投与等の対処法を検討し安全対策に活用するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成、改訂、提供</p>

	<p>【選択理由】 臨床試験における高血圧の発現状況，その対処法に関する情報及び定期的な血圧測定の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用を推進することで，安全性を確保するため。</p>
<p>出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む）</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 303 試験において，鼻出血，血尿，喀血，肺出血等の出血関連有害事象は本剤群 31.0%（81 例/261 例）及びプラセボ群 16.0%（21 例/131 例）で報告されており，本剤群で高頻度に発現している。 Grade 3 以上は，本剤群で 1.5%（4 例/261 例），プラセボ群で 3.1%（4 例/131 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 0.8%（2 例/261 例），プラセボ群で 1.5%（2 例/131 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 3.8%（10 例/261 例），プラセボ群で 3.8%（5 例/131 例）であった。 以上より，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度や投与中止，休薬又は減量に至った症例はプラセボ群と大きな差がなかったが，出血関連有害事象は本剤群で高頻度に発現していること，及び頭蓋内腫瘍出血で死亡に至った例があり，出血した際に血小板減少も影響して重篤な転帰をたどる可能性がある。 304 試験において，鼻出血，血尿，歯肉出血，喀血等の出血関連有害事象は 24.4%（116 例/476 例）及びソラフェニブ群 14.5%（69 例/475 例）で報告されている。 Grade 3 以上は本剤群で 5.0%（24 例/476 例），ソラフェニブ群で 4.2%（20 例/475 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 1.5%（7 例/476 例），ソラフェニブ群で 1.3%（6 例/475 例）であり，休薬又は減量に至った症例は本剤群で 2.9%（14 例/476 例），ソラフェニブ群で 2.9%（14 例/475 例）であり，本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や，本剤の投与中止，休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。 さらに，同試験では脳出血，上部消化管出血，腸出血及び腫瘍出血で死亡に至った例があり，出血した際に血小板減少も影響して重篤な転帰をたどる可能性がある。</p> <p>2. 国内製造販売後（2015 年 11 月時点）において，甲状腺癌患者で腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出・頸動脈出血・腫瘍出血関連症例が 14 例集積されている。また，頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。 なお，頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者ではそれらの有害事象発現リスクが高まる可能性があるため，本剤の投与期間中は十分な観察が必要である。特に甲状腺未分化癌患者では，頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いため，注意が必要と考えられる。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「出血関連事象（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を除く）」，「腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血」として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，出血関連事象の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。また，腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血</p>	

<p>等の発現リスク因子について検討するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成、改訂、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における出血関連事象の発現状況に関する情報及び定期的な血液学的検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用を推進することで、安全性を確保するため。</p>
<p>動脈血栓塞栓症</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>303 試験において、心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞、一過性脳虚血発作等の動脈血栓塞栓症は有害事象として本剤群 4.2%（11 例/261 例）及びプラセボ群 0.8%（1 例/131 例）で報告されており、本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は、本剤群で 1.9%（5 例/261 例）、プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例）であった。また、投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.5%（4 例/261 例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 1.9%（5 例/261 例）であり、本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く、投与中止や休薬、減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>さらに、同試験では心筋梗塞や出血性卒中で死亡に至った例があり、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</p> <p>304 試験において、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管発作、一過性脳虚血発作等の動脈血栓塞栓症は有害事象として本剤群 2.1%（10 例/476 例）及びソラフェニブ群 1.3%（6 例/475 例）で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 1.7%（8 例/476 例）、ソラフェニブ群で 0.8%（4 例/475 例）であった。また、投与中止に至った症例は本剤群で 1.3%（6 例/476 例）、ソラフェニブ群で 0.6%（3 例/475 例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 1.3%（6 例/476 例）、ソラフェニブ群で 0.4%（2 例/475 例）であり、本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や、本剤の投与中止、休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。さらに、同試験では脳血管発作及び心筋梗塞で死亡に至った例があり、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「血栓塞栓症」として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、動脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における動脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し適正使用の推進を図ることで、安全性を確保するとともに、脳梗塞，心筋梗塞等の重篤な動脈血栓塞栓症発現時に早期診断，早期治療を可能とするため。</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：</p> <p>303 試験において，肺塞栓症，頸静脈血栓症，骨盤静脈血栓症，網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症は有害事象として本剤群 5.4%（14 例/261 例）及びプラセボ群 4.6%（6 例/131 例）で報告されており，本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は，本剤群で 3.8%（10 例/261 例），プラセボ群で 1.5%（2 例/131 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.4%（1 例/261 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 2.7%（7 例/261 例），プラセボ群で 1.5%（2 例/131 例）であり，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く，投与中止や休薬，減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>さらに，同試験では肺塞栓症で死亡に至った例があり，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</p> <p>304 試験において，門脈血栓症，肺塞栓症，肺梗塞，血栓性静脈炎等の静脈血栓塞栓症は有害事象として本剤群 3.6%（17 例/476 例）及びソラフェニブ群 1.9%（9 例/475 例）で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 2.1%（10 例/476 例），ソラフェニブ群で 1.3%（6 例/475 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 0.8%（4 例/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1 例/475 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 0.8%（4 例/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1 例/475 例）であり，本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や，本剤の投与中止，休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</p> <p>さらに，同試験では門脈血栓症，肺塞栓症及び肺梗塞で死亡に至った例があり，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「血栓塞栓症」として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，静脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。
 - (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供
 - (2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成、改訂、提供

【選択理由】

臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し適正使用の推進を図ることで、安全性を確保するとともに、肺塞栓症等の重篤な静脈血栓塞栓症発現時に早期診断、早期治療を可能とするため。

肝障害

重要な特定されたリスクとした理由：

303 試験において、低アルブミン血症、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加等の肝障害関連事象は有害事象として本剤群 26.8%（70 例/261 例）及びプラセボ群 3.8%（5 例/131 例）で報告されており、本剤群で高頻度に発現している。

Grade 3 以上は本剤群で 6.1%（16 例/261 例）、プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例）であった。また、投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.4%（1 例/261 例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 6.5%（17 例/261 例）であり、本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く、投与中止や休薬、減量の処置を必要とする症例が多かった。

さらに、同試験では肝不全で死亡に至った例が報告されており、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。

304 試験において、血中ビリルビン増加、腹水、AST 増加、ALT 増加等の肝障害関連事象は有害事象として本剤群 47.3%（225 例/476 例）及びソラフェニブ群 41.1%（195 例/475 例）で報告されている。

Grade 3 以上は本剤群で 25.4%（121 例/476 例）、ソラフェニブ群で 23.4%（111 例/475 例）であった。また、投与中止に至った症例は本剤群で 5.5%（26 例/476 例）、ソラフェニブ群で 3.2%（15 例/475 例）、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 15.3%（73 例/476 例）、ソラフェニブ群で 10.9%（52 例/475 例）であり、本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や、本剤の投与中止、休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。

なお、同試験において、肝性脳症、肝性昏睡、脳症、代謝性脳症等の肝性脳症関連事象は有害事象として本剤群で 8.4%（40 例/476 例）及びソラフェニブ群で 2.7%（13 例/475 例）で報告されており、Grade 3 以上は本剤群で 5.5%（26 例/476 例）及びソラフェニブ群で 1.9%（9 例/475 例）であった。

さらに、同試験で肝不全、急性肝不全、慢性肝不全、肝硬変、胆管炎、肝性脳症及び肝性昏睡で死亡に至った例があり、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。

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として以下を実施する。
 - (1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「肝障害」として設定）

<p>(2)特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，肝障害及び肝性脳症の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与前，投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】 臨床試験における肝障害の発現状況に関する情報及び定期的な肝機能検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>急性胆嚢炎</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後（2017年10月31日時点）において，急性胆嚢炎関連症例が11例集積されている。胆石症の合併を有さない無石胆嚢炎も報告されており，本剤投与により急性胆嚢炎を発現する可能性が否定できない。また，急性胆嚢炎から胆嚢穿孔に至った症例も報告されており，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</p> <p>なお，303試験において，胆嚢炎，急性胆嚢炎，胆嚢穿孔等の急性胆嚢炎関連事象は有害事象として本剤群のみ1.5%（4例/261例）で報告されており，全例がGrade 3以上，投与中止に至った症例は0.4%（1例/261例），休薬又は減薬に至った症例は1.1%（3例/261例）であった。</p> <p>また，304試験において，胆嚢炎，急性胆嚢炎，水腫性胆嚢炎等の急性胆嚢炎関連事象は有害事象として本剤群0.8%（4例/476例）及びソラフェニブ群0.8%（4例/475例）で報告されている。Grade 3以上は本剤群で0.6%（3例/476例），ソラフェニブ群で0.4%（2例/475例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で0.8%（4例/476例），ソラフェニブ群で0.2%（1例/475例）であった。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に，急性胆嚢炎の発現状況に関する情報の集計・解析を行い，安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。

<p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】 製造販売後における急性胆嚢炎関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し適正使用を推進することで，安全性を確保するため。</p>
<p>腎障害</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>303 試験において，蛋白尿，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，急性腎障害等の腎障害関連事象は有害事象として本剤群 42.1%（110 例/261 例）及びプラセボ群 5.3%（7 例/131 例）で報告されており，本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は，本剤群で 13.4%（35 例/261 例），プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.5%（4 例/261 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 21.5%（56 例/261 例）であり，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く，投与中止や休薬，減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>さらに，同試験では急性腎不全で死亡に至った例が報告されており，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</p> <p>304 試験において，蛋白尿，尿中蛋白陽性，血中クレアチニン増加，急性腎障害等の腎障害関連事象は有害事象として本剤群で 28.8%（137 例/476 例）及びソラフェニブ群 15.2%（72 例/475 例）で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 7.4%（35 例/476 例），ソラフェニブ群で 2.9%（14 例/475 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 1.1%（5 例/476 例），ソラフェニブ群で 0.8%（4 例/475 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 8.2%（39 例/476 例），ソラフェニブ群で 1.7%（8 例/475 例）であり，本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や，本剤の投与中止，休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</p> <p>さらに，同試験では腎機能障害で死亡に至った例があり，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「腎障害」として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，腎障害の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与前，投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p>

<p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供 【選択理由】 臨床試験における腎障害の発現状況に関する情報及び定期的な腎機能検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>消化管穿孔，消化管瘻，気胸</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 303 試験において，痔瘻，会陰膿瘍，腸膀胱瘻，腸管膿瘍等の消化管穿孔及び消化管瘻は有害事象として本剤群 1.9%（5 例/261 例）及びプラセボ群 0.8%（1 例/131 例）で報告されており，本剤群で高頻度に発現している。 Grade 3 以上は本剤群のみ 0.8%（2 例/261 例）であった。また，休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 1.9%（5 例/261 例）であり，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く，休薬，減量の処置を必要とする症例が多かった。 304 試験において，痔瘻等の消化管穿孔及び消化管瘻は有害事象として本剤群 0.2%（1 例/476 例）及びソラフェニブ群 0.6%（3 例/475 例）で報告されている。 Grade 3 以上はソラフェニブ群のみ 0.6%（3 例/475 例），投与中止に至った症例はソラフェニブ群のみで 0.2%（1 例/475 例），休薬又は減量の処置を必要とする症例はソラフェニブ群のみで 0.2%（1 例/475 例）であった。 消化管穿孔及び消化管瘻は，VEGF シグナル阻害により腸管壁等の虚血性変化や再生障害が発現する可能性があると考えため。 国内製造販売後（2018 年 7 月 30 日時点）において，気胸が 11 例集積されている。全ての症例で肺転移が認められている。
<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> <ul style="list-style-type: none"> 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「消化管穿孔及び消化管瘻」として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，消化管穿孔，消化管瘻，気胸の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与前，投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における消化管穿孔，消化管瘻，気胸の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い適正使用に関する理解を促すことで，重篤な消化管穿孔，瘻孔形成，気胸の発現時に早期診断，早期治療を可能とするため。</p>
<p>可逆性後白質脳症症候群</p>

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 303 試験において、有害事象として可逆性後白質脳症症候群が本剤群のみ 0.4% (1 例/261 例) で報告されており、休薬又は減量に至った症例は 0.4% (1 例/261 例) であった。</p> <p>304 試験において、有害事象として可逆性後白質脳症症候群が本剤群のみ 0.2% (1 例/476 例) 報告されており、休薬又は減量に至った症例は本剤群でのみ 0.2% (1 例/476 例) であった。</p> <p>また、外国第 1 相試験 (102 試験) において 1.3% (1 例/77 例, Grade 4), 外国第 2 相試験 (203 試験) において 0.9% (1 例/113 例, Grade 不明) 報告されている。さらに、本事象が発現した際には重篤化する可能性があると考えられる。</p> <p>2. 可逆性後白質脳症症候群の原因として高血圧が挙げられることが多く (高血圧を伴わない例もある), かつ VEGF シグナル阻害により血管内皮細胞が障害され, それに起因して生じる血管原性浮腫に関連して脳症が発現すると考えられる。¹</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1) 特定使用成績調査 (全例調査) (根治切除不能な甲状腺癌) (重点調査項目「可逆性後白質脳症症候群」として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、可逆性後白質脳症症候群の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (根治切除不能な甲状腺癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>(2) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (切除不能な肝細胞癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における可逆性後白質脳症症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>心障害</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>303 試験において、心電図 QT 延長, 駆出率減少, 頻脈, 心房細動等の心障害は有害事象として本剤群 26.8% (70 例/261 例) 及びプラセボ群 11.5% (15 例/131 例) で発現しており, 本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群のみ 4.2% (11 例/261 例) であった。また, 投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.8% (2 例/261 例), 休薬又は減量に至った症例は本剤群で 6.1% (16 例/261 例), プラセボ群で 2.3% (3 例/131 例) であり, 本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く, 投与中止や休薬, 減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>304 試験において, 心電図 QT 延長, 洞性徐脈, 洞性頻脈, 心房細動等の心障害は有害事象として本剤群 13.7% (65 例/476 例) 及びソラフェニブ群 9.7% (46 例/475 例) で報告されている。</p>

<p>Grade 3 以上は本剤群で 1.7% (8 例/476 例), ソラフェニブ群で 2.1% (10 例/475 例) であった。また, 投与中止に至った症例はソラフェニブ群のみで 0.6% (3 例/475 例), 休薬又は減量に至った症例は本剤群で 0.6% (3 例/476 例), ソラフェニブ群で 1.5% (7 例/475 例) であり, 本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や, 本剤の休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</p> <p>さらに, 同試験では心肺不全で死亡に至った例があり, 発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「心機能障害」「不整脈」として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に, 心障害の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成, 改訂, 提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成, 改訂, 提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における心障害の発現状況に関する情報及び定期的な心エコー等の心機能検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>手足症候群</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>303 試験において, 手掌・足底発赤知覚不全症候群は有害事象として本剤群 32.2% (84 例/261 例) 及びプラセボ群 0.8% (1 例/131 例) で報告され, 本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群のみ 3.4% (9 例/261 例) であった。また, 休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 12.3% (32 例/261 例) であり, 本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く, 休薬又は減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>304 試験において, 手掌・足底発赤知覚不全症候群は有害事象として本剤群 26.9% (128 例/476 例) 及びソラフェニブ群で 52.4% (249 例/475 例) で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 2.9% (14 例/476 例), ソラフェニブ群で 11.4% (54 例/475 例) であった。また, 投与中止に至った症例はソラフェニブ群のみで 0.6% (3 例/475 例), 休薬又は減量に至った症例は本剤群で 5.3% (25 例/476 例), ソラフェニブ群で 18.5% (88 例/475 例) であり, 本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や, 本剤の休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「手足症候群」として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、手足症候群の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における手足症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用を推進することで，安全性を確保するため。</p>
<p>感染症</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>303 試験において，尿路感染，鼻咽頭炎，上気道感染，肺炎等の感染症関連事象は有害事象として本剤群 62.5%（163 例/261 例）及びプラセボ群 33.6%（44 例/131 例）で報告され，本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 13.0%（34 例/261 例），プラセボ群で 4.6%（6 例/131 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.1%（3 例/261 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 14.2%（37 例/261 例），プラセボ群で 2.3%（3 例/131 例）であった。</p> <p>以上より，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く，投与中止や休薬，減量の処置を必要とする症例が多かった。</p> <p>304 試験において，鼻咽頭炎，上気道感染，尿路感染，肺炎等の感染症関連事象は有害事象として本剤群 30.7%（146 例/476 例）及びソラフェニブ群 28.4%（135 例/475 例）で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 8.6%（41 例/476 例），ソラフェニブ群で 5.7%（27 例/475 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 1.5%（7 例/476 例），ソラフェニブ群で 0.6%（3 例/475 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 5.5%（26 例/476 例），ソラフェニブ群で 6.3%（30 例/475 例）であり，本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や，本剤の投与中止，休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「感染症」として設定）</p>

<p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、感染症の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供 (2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供</p> <p>【選択理由】 臨床試験における感染症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し，適正使用を推進することで，安全性を確保するため。</p>
<p>血液毒性</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 303 試験において，貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，血小板数減少等の血液毒性関連事象は有害事象として本剤群 32.2%（84 例/261 例）及びプラセボ群 13.7%（18 例/131 例）で報告され本剤群で高頻度に発現している。 Grade 3 以上は本剤群で 5.7%（15 例/261 例），プラセボ群で 1.5%（2 例/131 例）であった。また，投与中止に至った症例はプラセボ群のみ 0.8%（1 例/131 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 8.8%（23 例/261 例），プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例）であった。 以上より，本剤群で Grade 3 以上の発現頻度が高く，休薬又は減量の処置を必要とする症例が多かった。 304 試験において，血小板数減少，白血球数減少，好中球数減少，貧血等の血液毒性関連事象は有害事象として本剤群 36.8%（175 例/476 例）及びソラフェニブ群 28.8%（137 例/475 例）で報告されている。 Grade 3 以上は本剤群で 16.4%（78 例/476 例），ソラフェニブ群で 10.5%（50 例/475 例）であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 0.4%（2 例/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1 例/475 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 10.3%（49 例/476 例），ソラフェニブ群で 6.1%（29 例/475 例）であり，本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や，本剤の投与中止，休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）（重点調査項目「血液毒性」として設定）</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，血液毒性の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (根治切除不能な甲状腺癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (切除不能な肝細胞癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における血液毒性の発現状況に関する情報及び定期的な血液学的検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>低カルシウム血症</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>303 試験において, 低カルシウム血症, 血中カルシウム減少等の低カルシウム血症関連事象は有害事象として本剤群のみ 12.6% (33 例/261 例) で報告されている。 Grade 3 以上は 5.0% (13 例/261 例), 休薬又は減量に至った症例は 1.5% (4 例/261 例) であった。 以上より, 本剤群でのみ発現が認められ, Grade 3 以上の発現及び, 休薬又は減量の処置を必要とする症例があった。</p> <p>304 試験において, 低カルシウム血症, 血中カルシウム減少等の低カルシウム血症関連事象の有害事象は本剤群 1.3% (6 例/476 例) 及びソラフェニブ群 1.7% (8 例/475 例) で報告されている。 Grade 3 以上は本剤群で 0.4% (2 例/476 例), ソラフェニブ群で 0.2% (1 例/475 例), 休薬又は減量に至った症例は本剤群のみで 0.2% (1 例/476 例) であり, 本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象を発現した症例や, 本剤の休薬又は減量の処置を必要とする症例が認められた。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <p>(1)特定使用成績調査 (全例調査) (根治切除不能な甲状腺癌) (重点調査項目「低カルシウム血症」として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に, 低カルシウム血症の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of リスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (根治切除不能な甲状腺癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (切除不能な肝細胞癌)) の作成, 改訂, 提供</p>

	<p>【選択理由】 臨床試験における低カルシウム血症の発現状況に関する情報及び定期的な血液学的検査実施の重要性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>
<p>創傷治癒遅延</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 303 試験において、治癒不良、創部分泌、創離開、創合併症等の創傷治癒遅延関連の有害事象は本剤群のみ 1.9% (5 例/261 例) 報告されている。 Grade 3 以上は 0.8% (2 例/261 例) であった。また、投与中止に至った症例は 0.4% (1 例/261 例)、休薬又は減量に至った症例は 0.8% (2 例/261 例) であった。 以上より、本剤群でのみ発現が認められ、Grade 3 以上の発現及び投与中止や休薬、減量の処置を必要とする症例があった。</p> <p>304 試験において、創傷治癒遅延関連の有害事象として治癒不良が本剤群で 0.2% (1 例/476 例) 及びソラフェニブ群 0.6% (3 例/475 例) で報告されている。 Grade 3 以上は本剤群のみで 0.2% (1 例/476 例)、投与中止に至った症例は本剤群のみで 0.2% (1 例/476 例) であり、本剤投与後に Grade 3 以上の有害事象が発現し、本剤の投与中止を必要とする症例が認められた。</p> <p>2. VEGF シグナル阻害により創部の血管新生が阻害され、創傷治癒遅延を引き起こす可能性があると考えられる。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として以下を実施する。 <p>(1) 特定使用成績調査 (全例調査) (根治切除不能な甲状腺癌) (重点調査項目「創傷治癒遅延」として設定)</p> <p>【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、創傷治癒遅延の発現状況に関する情報収集を行い安全対策に活用するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <p>(1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (根治切除不能な甲状腺癌)) の作成、改訂、提供</p> <p>(2) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (切除不能な肝細胞癌)) の作成、改訂、提供</p> <p>【選択理由】 臨床試験における創傷治癒遅延の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し安全性を確保するため。</p>	
<p>間質性肺疾患</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p><u>国内製造販売後 (2018 年 12 月 20 日時点) において、間質性肺疾患が 13 例集積されている。また、死亡に至った例が報告されており、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある。</u></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> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における間質性肺疾患関連事象の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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。 <ul style="list-style-type: none"> (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供 (2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し適正使用を推進することで、安全性を確保するため。</p>

[参考文献]

- 1 Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(7):1371-9.

重要な潜在的リスク	
	該当なし

重要な不足情報	
	該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における根治切除不能な甲状腺癌に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の販売後の使用実態下における有効性の情報を調査するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、本剤投与開始後 12 ヶ月までの有効性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）	
	<p>【安全性検討事項】 高血圧，出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症，肝障害，急性胆嚢炎，腎障害，消化管穿孔，消化管瘻，気胸，可逆性後白質脳症症候群，心障害，手足症候群，感染症，血液毒性，低カルシウム血症，創傷治癒遅延</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下における以下の事項を把握すること。 (1)未知の副作用 (2)副作用の発現状況 (3)使用実態下における安全性，有効性 (4)安全性及び有効性等に影響を与えられ考えられる要因 (5)重点調査項目として以下の副作用の発現状況 高血圧，出血関連事象（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を除く），腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血，血栓塞栓症，肝障害，腎障害，消化管穿孔及び消化管瘻，可逆性後白質脳症症候群，心機能障害，不整脈，手足症候群，感染症，血液毒性，低カルシウム血症，創傷治癒遅延，血中甲状腺刺激ホルモン増加</p> <p>【実施計画】 実施期間：本剤の販売開始日～承認条件解除まで 登録期間：本剤の販売開始日～承認条件解除まで 400例が症例登録された時点で，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構に相談し，登録のみへの移行の可否を判断する。なお，承認条件解除まで登録は継続する。 目標症例数：400例 実施方法：中央登録方式の全例調査にて実施する。 観察期間：1症例あたりの観察期間は，本剤投与開始から12ヵ月間とする。 重点調査項目：重点調査項目は以下の項目の副作用発現状況とする。 高血圧，出血関連事象（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を除く），腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血，血栓塞栓症，肝障害，腎障害，消化管穿孔及び消化管瘻，可逆性後白質脳症症候群，心機能障害，不整脈，手足症候群，感染症，血液毒性，低カルシウム血症，創傷治癒遅延，血中甲状腺刺激ホルモン増加</p> <p>【実施計画の根拠】 使用実態下における本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じるために全例調査を実施する。なお，調査予定症例数は，実施可能性を考慮して，本剤</p>

	<p>の販売開始日から登録期間 12 ヶ月の間に本剤が投与される全ての根治切除不能な甲状腺癌の推定症例数として 400 例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間報告書作成時，最終報告書作成時： 調査予定症例数の 400 例を対象として，本剤投与開始後 6 ヶ月までの調査票のデータを固定した時点で中間解析を実施する。また，本剤投与開始後 12 ヶ月までの調査票を固定した段階で最終報告書を作成・提出する。 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。 <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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 現状の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 肝障害（肝性脳症）</p> <p>【目的】 切除不能な肝細胞癌患者に対する使用実態下における本剤投与時の肝性脳症の発現リスク因子を検討すること。</p> <p>【実施計画】 実施期間：本適応症承認後～2 年 11 ヶ月 登録期間：本適応症承認後～1 年 5 ヶ月 登録期間の終了日前であっても，目標症例数 500 例（安全性解析対象症例として 450 例）の登録が確認された時点で，新規症例登録を終了することとする。 目標症例数：500 例（安全性解析対象症例として 450 例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：1 症例あたりの観察期間は，本剤投与開始から 12 ヶ月間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 肝細胞癌に対する本剤投与時に発現が確認されている肝性脳症に寄与するリスク因子を検討し，本剤の適正使用に必要な措置を講じるために特定使用成績調査を実施する。本調査では，再審査期間から設定可能と考えられる登録期間（1 年 5 ヶ月）内に，本剤の処方が一定以上見込まれ，調査参加要件を満たす施設数（約 100 施設）において症例登録されると推測される症例数を 500 例と算出した。一方で，500 例（安全性解析対象症例として 450 例）あれば，国際共同第 3 相試験の日本人集団における肝性脳症発現率（11.1%）並びにリスク因子の有無別の解析結果を参考に，リスク因子として便秘を有する割合を全体の 40%，便秘を有する集団及び有さない集団の肝性脳症発現率がそれぞれ 15%及び 9%と得られた場合に，χ^2 検定により有意水準 5%で有意となる。また，それ以外のリスク因子（脱水，感染症 [敗血症等]，消化管出血，並びに利尿薬/鎮痛剤の過剰投与）を有する割合を全体の 10%，リスク因子を有する集団及び有さない集団の肝性脳症発現率がそれぞれ 20%及び 10%と得</p>

	<p>られた場合にも、χ^2 検定により有意水準 5%で有意となる。また、304 試験において、肝性脳症の初回発現時期は全て 12 ヶ月以内であり、2 回目以降の発現も 12 ヶ月以降にはほとんど認められなかったため、肝性脳症の発現状況は 12 ヶ月で把握できることから観察期間を 12 ヶ月とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間報告書作成時，最終報告書作成時： 本剤投与開始後 3 ヶ月までの調査票のデータを固定した時点で中間解析を実施する。また，本剤投与開始後 12 ヶ月までの調査票を固定した段階で最終報告書を作成・提出する。 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。 <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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項（肝障害（肝性脳症））に対する，リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>¹³¹I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験</p>	
	<p>国際共同第 3 相臨床試験（E7080-G000-303 試験；国際共同 303 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え，試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売承認時点でレンバチニブを投与中の患者における有効性及び安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：承認取得日より各実施医療機関にて市販薬の使用が可能となるまで（薬価収載後 3 ヶ月以内を目安）</p> <p>症例数：本剤の製造販売承認時点でレンバチニブを投与中の患者数</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤の有効性及び安全性の情報が限られているため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終症例の投与終了時：治験総括報告書の補遺を作成する。 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。 <p>【当該特定使用成績調査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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 新たな安全性検討事項の有無も含めて，特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）
2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験
2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供	
	<p>【安全性検討事項】 高血圧，出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症，肝障害，急性胆嚢炎，腎障害，消化管穿孔，消化管瘻，気胸，可逆性後白質脳症症候群，心障害，手足症候群，感染症，血液毒性，低カルシウム血症，創傷治癒遅延，<u>間質性肺疾患</u></p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，再審査申請時</p>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供	
	<p>【安全性検討事項】 高血圧，出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症，肝障害，急性胆嚢炎，腎障害，消化管穿孔，消化管瘻，気胸，可逆性後白質脳症症候群，心障害，手足症候群，感染症，血液毒性，低カルシウム血症，創傷治癒遅延，<u>間質性肺疾患</u></p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，再審査申請時</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・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
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（根治切除不能な甲状腺癌）	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み （2016 年 1 月提出）
特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）	400 例／400 例	安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 中間報告書作成済み（2018 年 5 月提出） 調査開始 4 年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）	500 例（安全性解析対象症例として 450 例）	安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始 3 年 11 ヶ月後（中間報告書作成時） 調査開始 4 年 11 ヶ月後（最終報告書作成時）
¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験	14 例	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	実施中	2020 年 3 月
進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験	25 例	安全性定期報告時 治験総括報告書の改訂時	終了	作成済み （2016 年 11 月提出）

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
特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌）	400 例／400 例	安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 中間報告書作成済み（2018 年 5 月提出） 調査開始 4 年後（最終報告書作成時）
¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験	14 例	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	実施中	2020 年 3 月
進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験	25 例	安全性定期報告時 治験総括報告書の改訂時	終了	作成済み（2016 年 11 月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し，必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。		
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（根治切除不能な甲状腺癌）	販売開始後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成，改訂，提供	安全性定期報告時	実施中