

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		平成 28 年 6 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高血圧	3	該当なし	15	該当なし	15
出血（腫瘍縮小・壊死に伴う 頸動脈出血，腫瘍出血を含む）	3				
動脈血栓塞栓症	5				
静脈血栓塞栓症	5				
肝障害	6				
腎障害	7				
消化管穿孔及び消化管瘻	8				
可逆性後白質脳症症候群	9				
心障害	10				
手足症候群	10				
感染症	11				
血液毒性	12				
低カルシウム血症	13				
創傷治癒遅延	14				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	16				

↓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	17
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）	17
<sup>131</sup> 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	18
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）	19
<sup>131</sup> 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	19

↓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	20
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，改訂，提供	20

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

平成 28 年 12 月 16 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	10 年	承認番号	(1) 22700AMX00640000 (2) 22700AMX00641000
国際誕生日	2015 年 2 月 13 日		
販売名	(1) レンビマカプセル 4 mg (2) 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		
含量及び剤型	(1) 1 カプセル中にレンバチニブとして 4 mg 含有する上下黄赤色不透明の硬カプセル (2) 1 カプセル中にレンバチニブとして 10 mg 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	通常，成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	根治切除不能な甲状腺癌		
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。 ・ 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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：平成28年7月29日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から「進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験」を削除
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」にて「進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験」の実施状況及び報告書の作成予定日を更新

変更理由：

1. 2. 「進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験」が終了したため。

## 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	
高血圧	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第 3 相試験（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。 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。 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ため。</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】 ・ 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）（重点調査項目「高血圧」として設定） 【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に、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> <p>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。     (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 【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的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>
出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む）	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 1. 国際共同第 3 相試験（303 試験）において、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。主な事象は、鼻出血が本剤群 11.9%（31 例/261 例）及びプラセボ群 0.8%（1 例/131 例）、血尿が本剤群 6.5%（17 例/261 例）及びプラセボ群 2.3%（3 例/131 例）、咯血が本剤群 4.2%（11 例/261 例）及びプラセボ群 9.2%（12 例/131 例）、肺出血が本剤群 1.9%（5 例/261 例）及びプラセボ群 1.5%（2 例/131 例）、直腸出血が本剤群のみ 1.5%（4 例/261 例）等であった。</p>

	<p>Grade 3 以上は、本剤群で 1.5% (4 例/261 例, 頭蓋内腫瘍出血 0.8% (2 例), 胸腔内出血 0.4% (1 例), 脾臓出血 0.4% (1 例)), プラセボ群で 3.1% (4 例/131 例, 咯血 1.5% (2 例), 肺出血 0.8% (1 例), 血胸 0.8% (1 例)) であった。</p> <p>投与中止に至った症例は本剤群で 0.8% (2 例/261 例, 肺出血 0.4% (1 例), 頭蓋内腫瘍出血 0.4% (1 例)), プラセボ群で 1.5% (2 例/131 例, 咯血 0.8% (1 例), と血胸 0.8% (1 例)), 休薬又は減量に至った症例は本剤群で 3.8% (10 例/261 例, 鼻出血 1.1% (3 例), 血尿 0.4% (1 例), 血便排泄 0.4% (1 例), 直腸出血 0.4% (1 例), 胸腔内出血 0.4% (1 例), 痔出血 0.4% (1 例), 喉頭出血 0.4% (1 例), 腎血腫 0.4% (1 例), 脾臓出血 0.4% (1 例)), プラセボ群で 3.8% (5 例/131 例, 咯血 1.5% (2 例), 鼻出血 0.8% (1 例), 肺出血 0.8% (1 例), 腔出血 0.8% (1 例), 気管出血 0.8% (1 例)) であった。</p> <p>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ため。</p> <p>2. 国内製造販売後において, 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ため。</p> <p>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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1) 特定使用成績調査 (全例調査) (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)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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>

## 動脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

国際共同第 3 相試験（303 試験）において、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。主な事象は、心筋梗塞が本剤群 0.8%（2 例/261 例）及びプラセボ群 0.8%（1 例/131 例）、脳血管発作、脾臓梗塞、一過性脳虚血発作が本剤群のみ各 0.8%（2 例/261 例）、急性心筋梗塞、脳虚血、出血性卒中、虚血性脳卒中、末梢動脈塞栓性疾患が本剤群のみ各 0.4%（1 例/261 例）であった。

Grade 3 以上は、本剤群で 1.9%（5 例/261 例、心筋梗塞 0.8%（2 例）、脳血管発作 0.4%（1 例）、急性心筋梗塞 0.4%（1 例）、脳虚血 0.4%（1 例）、出血性卒中 0.4%（1 例）、プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例、心筋梗塞 0.8%（1 例））であった。

投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.5%（4 例/261 例、心筋梗塞 0.4%（1 例）、脳血管発作 0.4%（1 例）、急性心筋梗塞 0.4%（1 例）、出血性卒中 0.4%（1 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、一過性脳虚血発作 0.8%（2 例）、心筋梗塞 0.4%（1 例）、脾臓梗塞 0.4%（1 例）、脳虚血 0.4%（1 例）、虚血性脳卒中 0.4%（1 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、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ため。

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）（重点調査項目「血栓塞栓症」として設定）

### 【選択理由】

製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に、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。

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）の作成、改訂、提供

### 【選択理由】

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。

## 静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

国際共同第 3 相試験（303 試験）において、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。主な事象は、肺塞栓症が本剤群 3.1%（8 例/261 例）及びプラセボ群 1.5%（2 例/131 例）、頸静脈血栓症が本剤群 0.4%（1 例/261 例）及びプラセボ群 1.5%（2 例/131 例）、骨盤静脈血栓症、網膜静脈血栓症、深部静脈血

	<p>栓症，表在性血栓性静脈炎，大静脈血栓症，静脈血栓症が本剤群のみ各 0.4% (1 例/261 例) であった。</p> <p>Grade 3 以上は，本剤群で 3.8% (10 例/261 例，肺塞栓症 3.1% (8 例)，骨盤静脈血栓症 0.4% (1 例)，網膜静脈血栓症 0.4% (1 例))，プラセボ群で 1.5% (2 例/131 例，肺塞栓症 1.5% (2 例)) であった。</p> <p>投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.4% (1 例/261 例，肺塞栓症 0.4% (1 例))，休薬又は減量に至った症例は本剤群で 2.7% (7 例/261 例，肺塞栓症 1.9% (5 例)，骨盤静脈血栓症 0.4% (1 例)，網膜静脈血栓症 0.4% (1 例))，プラセボ群で 1.5% (2 例/131 例，肺塞栓症が 1.5% (2 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，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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1)特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目「血栓塞栓症」として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に，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> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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。</p>
<b>肝障害</b>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第 3 相試験（303 試験）において，肝障害関連事象は有害事象として本剤群 26.4% (69 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。主な事象は，低アルブミン血症が本剤群 9.6% (25 例/261 例) 及びプラセボ群 1.5% (2 例/131 例)，ALT 増加が本剤群のみ 7.7% (20 例/261 例)，AST 増加が本剤群 6.9% (18 例/261 例) 及びプラセボ群 1.5% (2 例/131 例)，血中 ALP 増加が本剤群 6.1% (16 例/261 例) 及びプラセボ群 2.3% (3 例/131 例)，<math>\gamma</math>-GTP 増加が本剤群 1.5% (4 例/261 例) 及びプラセボ群 0.8% (1 例/131 例) 等であった。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 5.7% (15 例/261 例，AST 増加 1.9% (5 例)，ALT 増加 1.5% (4 例)，血中 ALP 増加 0.8% (2 例)，<math>\gamma</math>-GTP 増加 0.8% (2 例)，低アルブミン血症 0.4% (1 例)，血中アルブミン減少 0.4% (1 例)，肝機能異常 0.4% (1 例)，血中 ALP 異常 0.4% (1 例)，胆汁うっ滞性肝損傷 0.4% (1 例)，薬物性肝障害 0.4% (1</p>



	<p>例), 肝不全 0.4% (1 例)), プラセボ群で 0.8% (1 例/131 例, 血中 ALP 増加 0.8% (1 例)) であった。</p> <p>投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.4% (1 例/261 例, 血中 ALP 増加 0.4% (1 例)), 休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 6.1% (16 例/261 例, ALT 増加 1.9% (5 例), AST 増加 1.1% (3 例), 低アルブミン血症 0.8% (2 例), 肝機能異常 0.8% (2 例), <math>\gamma</math>-GTP 増加 0.8% (2 例), 血中 ALP 増加 0.4% (1 例), 血中 ALP 異常 0.4% (1 例), 血中アルブミン減少 0.4% (1 例), 胆汁うっ滞性肝損傷 0.4% (1 例), 薬物性肝障害 0.4% (1 例), 肝損傷 0.4% (1 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, 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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1) 特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目「肝障害」として設定)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 肝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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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>
<b>腎障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第 3 相試験 (303 試験) において, 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>主な事象は, 蛋白尿が本剤群 33.7% (88 例/261 例) 及びプラセボ群 3.1% (4 例/131 例), 血中クレアチニン増加が本剤群 7.3% (19 例/261 例) 及びプラセボ群 1.5% (2 例/131 例), 血中尿素増加が本剤群のみ 3.1% (8 例/261 例), 急性腎不全が本剤群 2.7% (7 例/261 例) 及びプラセボ群 0.8% (1 例/131 例), 腎機能障害が本剤群のみ 1.9% (5 例/261 例), 腎不全が本剤群のみ 1.5% (4 例/261 例), ネフローゼ症候群が本剤群のみ 0.4% (1 例/261 例) 等であった。</p> <p>Grade 3 以上は, 本剤群で 13.4% (35 例/261 例, 蛋白尿 10.7% (28 例), 急性腎不全 1.5% (4 例), 腎機能障害 0.4% (1 例), 腎不全 0.4% (1 例), 急性腎前性腎不全 0.4% (1 例), 腎尿細管壊死 0.4% (1 例)), プラセボ群で 0.8% (1 例/131 例, 急性腎不全 0.8% (1 例)) であった。</p>

	<p>投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.5% (4 例/261 例, 蛋白尿 0.8% (2 例), 急性腎不全 0.8% (2 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, 蛋白尿 19.2% (50 例), 血中クレアチニン増加 0.8% (2 例), 血中尿素増加 0.8% (2 例), 急性腎不全 0.8% (2 例), 腎機能障害 0.4% (1 例), 腎不全 0.4% (1 例), 急性腎前性腎不全 0.4% (1 例), 腎尿細管壊死 0.4% (1 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, 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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1)特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目「腎障害」として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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>消化管穿孔及び消化管瘻</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"> <li>1. 国際共同第 3 相試験（303 試験）において, 消化管穿孔及び消化管瘻は有害事象として本剤群 2.3% (6 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。主な事象は, 本剤群で痔瘻が 1.1% (3 例/261 例), 会陰膿瘍が 0.8% (2 例/261 例), 胆嚢穿孔, 腸膀胱瘻, 腸管膿瘍, 直腸膿瘍が各 0.4% (1 例/261 例), プラセボ群で後天性気管食道瘻が 0.8% (1 例/131 例) であった。</li> <li>Grade 3 以上は本剤群のみ 1.1% (3 例/261 例, 会陰膿瘍 0.8% (2 例), 痔瘻 0.4% (1 例), 腸膀胱瘻 0.4% (1 例), 胆嚢穿孔 0.4% (1 例)) であった。</li> <li>投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.4% (1 例/261 例, 胆嚢穿孔 0.4% (1 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, 痔瘻 0.8% (2 例), 会陰膿瘍 0.8% (2 例), 腸膀胱瘻 0.4% (1 例), 腸管膿瘍 0.4% (1 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ため。</li> <li>2. 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。</li> </ol>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1)特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目「消化管穿孔及び消化管瘻」として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に，消化管穿孔及び消化管瘻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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における消化管穿孔及び消化管瘻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，重篤な穿孔，瘻孔形成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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国際共同第3相試験（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で0.4%（1例/261例）報告されており，Grade 3以上及び投与中止に至った症例はなく，休薬又は減量に至った症例は0.4%（1例/261例）であった。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ため。</li> <li>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ため。<sup>1</sup></li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1)特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目「可逆性後白質脳症症候群」として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に，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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供</li> </ul> </li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b> 臨床試験における可逆性後白質脳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>
心障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第 3 相試験（303 試験）において、心障害は有害事象として本剤群 24.9%（65 例/261 例）及びプラセボ群 8.4%（11 例/131 例）で発現しており、本剤群で高頻度に発現している。主な事象は、心電図 QT 延長が本剤群 8.8%（23 例/261 例）及びプラセボ群 1.5%（2 例/131 例）、駆出率減少が本剤群 5.4%（14 例/261 例）及びプラセボ群 0.8%（1 例/131 例）、頻脈が本剤群で 3.8%（10 例/261 例）及びプラセボ群で 2.3%（3 例/131 例）、心房細動が本剤群で 3.4%（9 例/261 例）及びプラセボ群で 0.8%（1 例/131 例）、心不全が本剤群のみ 0.8%（2 例/261 例）等であった。 Grade 3 以上は本剤群のみ 4.2%（11 例/261 例、心電図 QT 延長 1.5%（4 例）、駆出率減少 1.1%（3 例）、頻脈 0.4%（1 例）、心房細動 0.4%（1 例）、肺水腫 0.4%（1 例）、心嚢液貯留 0.4%（1 例））であった。 投与中止に至った症例は本剤群のみ 0.8%（2 例/261 例、心電図 QT 延長 0.4%（1 例）、駆出率減少 0.4%（1 例））、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 6.1%（16 例/261 例、心電図 QT 延長 1.5%（4 例）、駆出率減少 1.5%（4 例）、心房細動 0.8%（2 例）、心不全 0.4%（1 例）、心室壁運動低下 0.4%（1 例）、頻脈 0.4%（1 例）、心房粗動 0.4%（1 例）、肺水腫 0.4%（1 例）、洞性頻脈 0.4%（1 例）、心電図 ST-T 部分異常 0.4%（1 例）、心電図再分極異常 0.4%（1 例）、心筋虚血 0.4%（1 例））、プラセボ群で 2.3%（3 例/131 例、心電図 QT 延長 0.8%（1 例）、狭心症 0.8%（1 例）、冠動脈閉塞 0.8%（1 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ため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・ 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）（重点調査項目「心機能障害」「不整脈」として設定） <b>【選択理由】</b> 製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に、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： <b>【内容】</b> ・ 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。     (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 <b>【選択理由】</b> 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>
手足症候群	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  国際共同第 3 相試験（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。  Grade 3 以上は本剤群のみ 3.4%（9 例/261 例）、投与中止に至った症例は両群ともに認められず、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ため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  ・ 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）（重点調査項目「手足症候群」として設定）  <b>【選択理由】</b>  製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に、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：  <b>【内容】</b>  ・ 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。  (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供  <b>【選択理由】</b>  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><b>感染症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  国際共同第 3 相試験（303 試験）において、感染症関連事象は有害事象として本剤群 62.1%（162 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。主な事象は、尿路感染が本剤群 11.5%（30 例/261 例）及びプラセボ群 5.3%（7 例/131 例）、鼻咽頭炎が本剤群 9.2%（24 例/261 例）及びプラセボ群 6.1%（8 例/131 例）、上気道感染が本剤群 7.7%（20 例/261 例）及びプラセボ群 5.3%（7 例/131 例）肺炎が本剤群 5.0%（13 例/261 例）及びプラセボ群 6.1%（8 例/131 例）、敗血症が本剤群 2.3%（6 例/261 例）及びプラセボ群 1.5%（2 例/131 例）等であった。  Grade 3 以上は本剤群で 13.0%（34 例/261 例、肺炎 3.1%（8 例）、敗血症 2.3%（6 例）、肺感染 1.1%（3 例）、尿路感染 1.1%（3 例）、菌血症 0.8%（2 例）、創傷感染 0.8%（2 例）、胃腸炎 0.8%（2 例）、下気道感染 0.8%（2 例）、会陰膿瘍 0.8%（2 例）、尿路性敗血症 0.4%（1 例）、腎盂腎炎 0.4%（1 例）、胆道感染 0.4%（1 例）、憩室炎 0.4%（1 例）、壊死性肺炎 0.4%（1 例）、椎間板炎 0.4%（1 例）等）、プラセボ群で 4.6%（6 例/131 例、肺炎 1.5%（2 例）、敗血症 0.8%（1 例）、尿路性敗血症 0.8%（1 例）、下気道感染 0.8%（1 例）、感染 0.8%（1 例）、爪真菌症 0.8%（1 例））であった。  投与中止に至った症例は本剤群のみ 1.1%（3 例/261 例、敗血症 0.8%（2 例）、肺炎 0.4%（1 例）、椎間板炎 0.4%（1 例））、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 14.2%</p>

	<p>(37例/261例, 肺炎 3.1% (8例), 尿路感染 1.5% (4例), 胃腸炎 1.5% (4例), 上気道感染 0.8% (2例), 下気道感染 0.8% (2例), 帯状疱疹 0.8% (2例), 会陰膿瘍 0.8% (2例), 敗血症 0.4% (1例), 菌血症 0.4% (1例), 尿路性敗血症 0.4% (1例), 大腸菌性尿路感染 0.4% (1例), 腎盂腎炎 0.4% (1例), 胆道感染 0.4% (1例), 憩室炎 0.4% (1例), 肺感染 0.4% (1例), 壊死性肺炎 0.4% (1例), 椎間板炎 0.4% (1例) 等), プラセボ群で 2.3% (3例/131例, 敗血症 0.8% (1例), 肺炎 0.8% (1例), 帯状疱疹 0.8% (1例), 尿路感染 0.8% (1例), 耳下腺炎 0.8% (1例), 感染 0.8% (1例)) であった。</p> <p>以上より, 本剤群で <b>Grade 3</b> 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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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>(1) 特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目「感染症」として設定)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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:</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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><b>血液毒性</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>国際共同第 3 相試験 (303 試験) において, 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。主な事象は, 貧血が本剤群 9.2% (24 例/261 例) 及びプラセボ群 4.6% (6 例/131 例), 血小板減少症が本剤群 8.8% (23 例/261 例) 及びプラセボ群 2.3% (3 例/131 例), リンパ球減少症が本剤群 7.3% (19 例/261 例) 及びプラセボ群 1.5% (2 例/131 例), 血小板数減少が本剤群のみ 6.5% (17 例/261 例), 白血球数減少が本剤群 5.4% (14 例/261 例) 及びプラセボ群 3.1% (4 例/131 例), 好中球減少症が本剤群のみ 3.4% (9 例/261 例) であった。</p> <p><b>Grade 3</b> 以上は本剤群で 5.7% (15 例/261 例, 貧血 1.5% (4 例), 血小板減少症 1.5% (4 例), リンパ球減少症 1.1% (3 例), リンパ球数減少 1.1% (3 例), 好中球減少症 1.1% (3 例), 白血球数減少 0.8% (2 例), 血小板数減少 0.4% (1 例), 好中球数減少 0.4% (1 例)), プラセボ群で 1.5% (2 例/131 例, 貧血 0.8% (1 例), リンパ球数減少 0.8% (1 例)) であった。</p> <p>投与中止に至った症例は本剤群ではなく, プラセボ群のみ 0.8% (1 例/131 例, 貧血 0.8% (1 例)), 休薬又は減量に至った症例は本剤群で 8.8% (23 例/131 例, 血小板減</p>

	<p>少症 2.7% (7 例), 血小板数減少 2.3% (6 例), 白血球数減少 1.9% (5 例), 貧血 1.1% (3 例), リンパ球減少症 1.1% (3 例), 好中球減少症 1.1% (3 例), 白血球減少症 0.8% (2 例), 好中球数減少 0.8% (2 例), リンパ球数減少 0.4% (1 例), ヘマトクリット減少 0.4% (1 例), 赤血球数減少 0.4% (1 例), 平均赤血球ヘモグロビン減少 0.4% (1 例), プラセボ群で 0.8% (1 例/131 例, 血小板減少症 0.8% (1 例)) であった。</p> <p>以上より, 本剤群で <b>Grade 3</b> 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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</li> </ul> <p>(1)特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目「血液毒性」として設定)</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。</li> </ul> <p>(1)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</p> <p><b>【選択理由】</b></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><b>低カルシウム血症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>国際共同第 3 相試験 (303 試験) において, 有害事象として低カルシウム血症が本剤群のみ 12.6% (33 例/261 例) で報告されている。また, <b>Grade 3</b> 以上は 5% (13 例/261 例), 投与中止に至った症例はなく, 休薬又は減量に至った症例は 1.5% (4 例/261 例) であった。</p> <p>以上より, 本剤群でのみ発現が認められ, <b>Grade 3</b> 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ため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</li> </ul> <p>(1)特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目「低カルシウム血症」として設定)</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</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>(1)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国際共同第3相試験 (303 試験) において, 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) 報告されており, 主な事象は治癒不良が 0.8% (2 例/261 例), 創部分泌, 創離開, 創合併症が各 0.4% (1 例/261 例) であった。 Grade 3 以上は 0.8% (2 例/261 例, 治癒不良 0.4% (1 例), 創離開 0.4% (1 例)), 投与中止に至った症例は 0.4% (1 例/261 例, 治癒不良 0.4% (1 例)), 休薬又は減量に至った症例は 0.8% (2 例/261 例, 創部分泌 0.4% (1 例), 創離開 0.4% (1 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ため。</li> <li>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ため。</li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul 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>(1)特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目「創傷治癒遅延」として設定)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に本剤が投与される全症例を対象に, 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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 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。</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>(1)医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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>

[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）
	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）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            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，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><b>【目的】</b>            本剤の使用実態下における以下の事項を把握すること。</p> <p>(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ると考えられる要因            (5)重点調査項目として以下の副作用の発現状況</p> <p>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><b>【実施計画】</b>            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。</p> <p>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 ヶ月間とする。            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。</p> <p>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><b>【実施計画の根拠】</b>            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</p>

	<p>甲状腺癌の推定症例数として 400 例とした。</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>・ 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。</li> <li>・ 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。</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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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要否について検討を行う。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
<sup>131</sup> 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	
	<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><b>【目的】</b></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><b>【実施計画】</b></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><b>【実施計画の根拠】</b></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><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>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【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】</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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

### 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）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
<sup>131</sup> 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）の作成，改訂，提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 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，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><b>【目的】</b> 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><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li><li>・ 企業ホームページに掲載する。</li></ul> <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> 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	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)	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	販売開始時より実施	・ 調査開始 3 年 6 ヶ月後（中間報告書作成時） ・ 調査開始 4 年後（最終報告書作成時）
<sup>131</sup> 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	承認時より実施	2018 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)	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	販売開始時 より実施	・ 調査開始 3 年 6 ヶ月後 (中間報告 書作成時) ・ 調査開始 4 年後(最終 報告書作成 時)
<sup>131</sup> 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	承認時より 実施	2018 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	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）の作成，改訂，提 供	安全性定期報告時	実施中