

ハラヴェン静注 1mg 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

ハラヴェン静注 1mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ハラヴェン静注 1mg	有効成分	エリブリンメシル酸塩
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 29 年 3 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
骨髄抑制	3	QT/QTc 間隔延長	10	該当なし	11
感染症	4	精巣毒性	11		
末梢神経障害	5				
肝機能障害	7				
間質性肺疾患	8				
皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑	9				
肝機能障害のある患者への投与	9				
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 (悪性軟部腫瘍)	12				

↓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	13
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (悪性軟部腫瘍)	13
特定使用成績調査 (手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査)	14
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 (悪性軟部腫瘍)	17
特定使用成績調査 (手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査)	17

↓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	18
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	18

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 29 年 3 月 27 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	2011 年 4 月 22 日	薬効分類	874291
再審査期間	手術不能又は再発乳癌： 8 年（2011 年 4 月 22 日～2019 年 4 月 21 日） 悪性軟部腫瘍： 10 年（2016 年 2 月 29 日～2026 年 2 月 28 日）	承認番号	22300AMX00520000
国際誕生日	2010 年 11 月 15 日		
販売名	ハラヴェン静注 1 mg		
有効成分	エリブリンメシル酸塩		
含量及び剤型	1 バイアル（2.0 mL）中にエリブリンメシル酸塩 1.0 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常，成人には，エリブリンメシル酸塩として，1 日 1 回 1.4 mg/m ² （体表面積）を 2～5 分間かけて，週 1 回，静脈内投与する。これを 2 週連続で行い，3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして，投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	手術不能又は再発乳癌 悪性軟部腫瘍		
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：平成28年6月3日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除し、該当箇所の実施状況等を更新

変更理由：

1. 市販直後調査が終了したため。

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	
骨髄抑制	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 乳癌を対象とした国内第 II 相試験において骨髄抑制関連の副作用が本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>主な事象は、「好中球減少」98.8% (80 例/81 例), 「白血球減少」98.8% (80 例/81 例), 「リンパ球減少」54.3% (44 例/81 例), 「ヘモグロビン減少」32.1% (26 例/81 例), 「発熱性好中球減少」14.8% (12 例/81 例), 「血小板減少」11.1% (9 例/81 例), 「貧血」8.6% (7 例/81 例), 「赤血球減少」6.2% (5 例/81 例) であった。</p> <p>また, Grade3 以上は, 「好中球減少」95.1% (77 例/81 例), 「白血球減少」74.1% (60 例/81 例), 「発熱性好中球減少」14.8% (12 例/81 例), 「リンパ球減少」13.6% (11 例/81 例), 「ヘモグロビン減少」4.9% (4 例/81 例) が認められているが, 死亡に至った例はなかった。</p> <p>乳癌を対象とした外国第 II 相試験及び第 III 相試験において骨髄抑制関連の副作用が本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>主な事象は, 「好中球減少」56.2% (465 例/827 例), 「白血球減少」23.1% (191 例/827 例), 「貧血」20.7% (171 例/827 例), 「発熱性好中球減少」4.7% (39 例/827 例), 「血小板減少」3.0% (25 例/827 例), 「リンパ球減少」2.3% (19 例/827 例), 「ヘモグロビン減少」0.7% (6 例/827 例), 「汎血球減少」0.2% (2 例/827 例), 「骨髄抑制」0.1% (1 例/827 例), 「単球減少」0.1% (1 例/827 例) であった。</p> <p>また, Grade3 以上は, 「好中球減少」49.2% (407 例/827 例), 「白血球減少」14.5% (120 例/827 例), 「発熱性好中球減少」4.7% (39 例/827 例), 「貧血」1.5% (12 例/827 例), 「血小板減少」1.1% (9 例/827 例), 「リンパ球減少」0.8% (7 例/827 例), 「汎血球減少」0.2% (2 例/827 例), 「ヘモグロビン減少」0.1% (1 例/827 例), 「骨髄抑制」0.1% (1 例/827 例) が認められており, 死亡に至った例は「発熱性好中球減少」0.1% (1 例/827 例) であった。</p> <p>悪性軟部腫瘍を対象とした国内第 II 相試験において骨髄抑制関連の副作用が本剤群で高頻度に発現している。</p> <p>主な事象は, 「白血球減少」100% (51 例/51 例), 「好中球減少」98.0% (50 例/51 例), 「リンパ球減少」78.4% (40 例/51 例), 「貧血」47.1% (24 例/51 例), 「発熱性好中球減少」7.8% (4 例/51 例), 「血小板減少」5.9% (3 例/51 例), 「ヘモグロビン減少」3.9% (2 例/51 例) であった。また, Grade3 以上は, 「好中球減少」86.3% (44 例/51 例), 「白血球減少」74.5% (38 例/51 例), 「リンパ球減少」31.4% (16 例/51 例), 「貧血」11.8% (6 例/51 例), 「発熱性好中球減少」7.8% (4 例/51 例) が認められているが, 死亡に至った例はなかった。</p> <p>悪性軟部腫瘍を対象とした外国第 III 相試験において骨髄抑制関連の副作用が本剤投与群で高頻度に発現している。</p> <p>主な事象は, 「好中球減少」50.0% (113 例/226 例), 「貧血」24.3% (55 例/226 例), 「白血球減少」22.6% (51 例/226 例), 「血小板減少」6.2% (14 例/226 例), 「ヘモグロビン減少」2.7% (6 例/226 例), 「リンパ球減少」1.3% (3 例/226 例), 「赤血球減少」「発熱性好中球減少」0.9% (2 例/226 例), 「ヘマトクリット減少」0.4% (1 例/226 例) であった。</p>

	<p>また、Grade3 以上は、「好中球減少」39.8% (90 例/226 例)、「白血球減少」12.8% (29 例/226 例)、「貧血」4.4% (10 例/226 例)、「血小板減少」0.9% (2 例/226 例)、「発熱性好中球減少」0.9% (2 例/226 例)、「リンパ球減少」0.4% (1 例/226 例) が認められているが、死亡に至った例はなかった。</p> <p>投与中止や減量に至る例も多く、ごくまれに感染症を併発して死亡に至る例があり、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性があることから設定した。</p> <p>2. ラット、イヌを対象とした単回投与毒性試験ならびに反復投与毒性試験において、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少などの骨髄抑制が認められたため。</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>【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。 <ul style="list-style-type: none"> (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>国内での乳癌患者における本剤による骨髄抑制の発現状況は、これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが、国内での悪性軟部腫瘍を対象とした開発段階における本剤の投与症例数は少ないことから、悪性軟部腫瘍患者における本剤使用実態下での発現状況を詳細に把握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：</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「警告」「禁忌」「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」「併用注意」「重大な副作用」「高齢者への投与」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）の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>骨髄抑制の発現状況、その対処法に関する情報及び頻回な血液検査の重要性について医療従事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>感染症</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>乳癌を対象とした国内第 II 相試験において、感染関連の副作用の発現が 17.3% (14 例/81 例) 認められている。</p> <p>主な事象は、「鼻咽頭炎」8.6% (7 例/81 例)、「感染」6.2% (5 例/81 例)、「歯周炎」2.5% (2 例/81 例)、「胃腸炎」「外耳炎」「結膜炎」「口腔感染」「帯状疱疹」「膀胱炎」1.2% (1 例/81 例) であった。</p> <p>また、Grade3 以上は、「感染」2.5% (2 例/81 例) が認められているが、死亡に至った例はなかった。</p> <p>乳癌を対象とした外国第 II 相及び第 III 相試験において、感染関連の副作用の発現が 16.1% (133 例/827 例) 認められている。</p> <p>主な事象は、「尿路感染」4.1% (34 例/827 例)、「口腔感染」2.5% (21 例/827 例)、「感染」2.1% (17 例/827 例)、「鼻咽頭炎」1.6% (13 例/827 例)、「結膜炎」1.5% (12 例/827 例)、「上気道感染」1.3% (11 例/827 例)、「鼻炎」1.1% (9 例/827 例)、「肺炎」「膀胱炎」0.7% (6 例/827 例)、「気管気管支炎」「生殖器感染」0.6% (5 例/827 例)、「医療</p>

	<p>機器関連感染」「带状疱疹」「敗血症」0.5%（4例/827例）、「下気道感染」0.4%（3例/827例）であった。</p> <p>また、Grade3以上は、「敗血症」「肺炎」0.5%（4例/827例）、「感染」0.4%（3例/827例）、「胃腸炎」「口腔感染」「尿路感染」0.2%（2例/827例）、「医療機器関連感染」「気管気管支炎」「菌血症」「喉頭炎」「上気道感染」「腎盂腎炎」「丹毒」「鼻咽頭炎」「腹部感染」0.1%（1例/827例）が認められており、死亡に至った例は、「肺炎」0.2%（2例/827例）であった。</p> <p>悪性軟部腫瘍を対象とした国内第II相試験において、感染関連の副作用の発現が33.3%（17例/51例）認められている。</p> <p>主な事象は、「鼻咽頭炎」13.7%（7例/51例）、「上気道感染」11.8%（6例/51例）、「胃腸炎」3.9%（2例/51例）、「感染」「感染性胸水」「歯周炎」「带状疱疹」「中耳炎」「尿路感染」「毛包炎」「膀胱炎」2.0%（1例/51例）であった。</p> <p>また、Grade3以上は、「感染性胸水」2.0%（1例/51例）及び「感染」2.0%（1例/51例）が認められているが、死亡に至った例はなかった。</p> <p>悪性軟部腫瘍を対象とした外国第III相試験において、感染関連の副作用の発現が10.6%（24例/226例）認められている。</p> <p>主な事象は、「上気道感染」「肺炎」1.8%（4例/226例）、「口腔感染」1.3%（3例/226例）、「耳感染」「鼻咽頭炎」「毛包炎」0.9%（2例/226%）、「医療機器関連感染」「下気道感染」「感染」「気管気管支炎」「気道感染」「軟部組織感染」「尿路感染」「敗血症」「鼻炎」0.4%（1例/226例）であった。</p> <p>また、Grade3以上は、「肺炎」1.8%（4例/226例）、「下気道感染」「上気道感染」「敗血症」「鼻咽頭炎」0.4%（1例/226例）が認められており、死亡に至った例は、「敗血症」0.4%（1例/226例）であった。</p> <p>投与中止や減量に至る例も多く、まれに死亡に至る例があり、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性があることから設定した。</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> <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。 <ul style="list-style-type: none"> (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>国内での乳癌患者における本剤による感染症の発現状況は、これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが、国内での悪性軟部腫瘍を対象とした開発段階における本剤の投与症例数は少ないことから、悪性軟部腫瘍患者における本剤使用実態下での発現状況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：</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）の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現状況及びその対処法に関する情報を医療従事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>末梢神経障害</p>	

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 乳癌を対象とした国内第 II 相試験において、末梢神経障害関連の副作用の発現が 24.7% (20 例/81 例) 認められている。

主な事象は、「末梢性感覚ニューロパチー」21.0% (17 例/81 例)、「末梢性運動ニューロパチー」4.9% (4 例/81 例)、「末梢性ニューロパチー」2.5% (2 例/81 例)、「錯感覚」1.2% (1 例/81 例) であった。

また、Grade3 以上は「末梢性感覚ニューロパチー」3.7% (3 例/81 例) が認められている。

乳癌を対象とした外国第 II 相試験及び第 III 相試験において、末梢神経障害関連の副作用の発現が 32.0% (265 例/827 例) 認められている。

主な事象は、「末梢性ニューロパチー」12.6% (104 例/827 例)、「末梢性感覚ニューロパチー」10.3% (85 例/827 例)、「錯感覚」9.7% (80 例/827 例)、「末梢性運動ニューロパチー」2.4% (20 例/827 例)、「多発ニューロパチー」1.5% (12 例/827 例)、「末梢性感覚運動ニューロパチー」0.2% (2 例/827 例)、「神経痛」0.1% (1 例/827 例) であった。

また、Grade3 以上は、「末梢性ニューロパチー」2.7% (22 例/827 例)、「末梢性感覚ニューロパチー」1.6% (13 例/827 例)、「錯感覚」1.3% (11 例/827 例)、「末梢性運動ニューロパチー」1.0% (8 例/827 例)、「多発ニューロパチー」「末梢性感覚運動ニューロパチー」0.2% (2 例/827 例) が認められている。

悪性軟部腫瘍を対象とした国内第 II 相試験において、末梢神経障害関連の副作用の発現が 33.3% (17 例/51 例) 認められている。

主な事象は、「末梢性ニューロパチー」29.4% (15 例/51 例)、「末梢性感覚ニューロパチー」3.9% (2 例/51 例)、「神経痛」2.0% (1 例/51 例) であった。

また、Grade3 以上は認められていない。

悪性軟部腫瘍を対象とした外国第 III 相試験において、末梢神経障害関連の副作用の発現が 26.1% (59 例/226 例) 認められている。

主な事象は、「末梢性感覚ニューロパチー」19.0% (43 例/226 例)、「錯感覚」7.5% (17 例/226 例)、「末梢性運動ニューロパチー」2.2% (5 例/226 例)、「末梢性感覚運動ニューロパチー」0.9% (2 例/226 例)、「多発ニューロパチー」「末梢性ニューロパチー」0.4% (1 例/226 例) であった。

また、Grade3 以上は、「末梢性感覚ニューロパチー」1.8% (4 例/226 例)、「末梢性運動ニューロパチー」0.9% (2 例/226 例)、「錯感覚」「多発ニューロパチー」0.4% (1 例/226 例) が認められている。

投与中止や減量に至る例も認められていることから設定した。

2. ラットを対象とした反復投与毒性試験において、坐骨神経線維が変性した例が認められたため。

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 (悪性軟部腫瘍) (重点調査項目として設定)
 - (2) 特定使用成績調査 (手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査)

【選択理由】

国内での悪性軟部腫瘍を対象とした開発段階における本剤の投与症例数が少ないことから、悪性軟部腫瘍患者における本剤使用実態下での発現状況を検討し、安全対策に

活用するため。また、国内での乳癌患者における本剤による末梢神経障害の発現状況を、これまでに実施した製造販売後調査で収集したが、本剤投与前の末梢神経障害の発現歴や症状等、患者背景因子の詳細を収集できなかったことから、末梢神経障害の発現状況及び発現に影響を与える患者背景因子を詳細に検討する。

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「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

【選択理由】

末梢神経障害の発現状況、その対処法に関する情報及び観察の重要性を医療従事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。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

乳癌を対象とした国内第Ⅱ相試験において、肝機能障害関連の副作用の発現が 6.2% (5 例/81 例) 認められている。

主な事象は、「肝機能異常」4.9% (4 例/81 例)、「肝障害」1.2% (1 例/81 例)であった。Grade3 以上は認められておらず、死亡に至った例はなかった。

また、Grade3 以上の肝機能に関わる「 γ -GTP の上昇」6.2% (5 例/81 例)、「AST (GOT) の上昇」4.9% (4 例/81 例)、「ALT (GPT) の上昇」「AI-P の上昇」「LDH の上昇」1.2% (1 例/81 例) が確認されている。

乳癌を対象とした外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、肝機能障害関連の副作用の発現が 1.5% (12 例/827 例) 認められている。

主な事象は、「肝毒性」0.6% (5 例/827 例)、「肝細胞損傷」「肝障害」0.2% (2 例/827 例)、「トランスアミナーゼ上昇」「肝機能検査異常」「肝酵素上昇」0.1% (1 例/827 例)であった。Grade3 以上は、「肝毒性」0.4% (3 例/827 例)、「トランスアミナーゼ上昇」「肝機能検査異常」「肝細胞損傷」0.1% (1 例/827 例) が認められているが、死亡に至った例はなかった。

また、Grade3 以上の肝機能に関わる「ALT (GPT) の上昇」1.1% (9 例/827 例)、「AST (GOT) の上昇」0.7% (6 例/827 例)、「 γ -GTP の上昇」0.2% (2 例/827 例)、「AI-P の上昇」0.1% (1 例/827 例) が確認されている。

悪性軟部腫瘍を対象とした国内第Ⅱ相試験において、肝機能障害関連の副作用の発現が 11.8% (6 例/51 例) 認められている。

主な事象は、「肝機能異常」9.8% (5 例/51 例)、「肝機能検査異常」2.0% (1 例/51 例)であった。Grade3 以上は認められておらず、死亡に至った例はなかった。

また、Grade3 以上の肝機能に関わる「ALT (GPT) の上昇」5.9% (3 例/51 例) 及び「AST (GOT) の上昇」3.9% (2 例/51 例) が確認されている。

悪性軟部腫瘍を対象とした外国第Ⅲ相試験において、肝機能障害関連の副作用の発現が 1.3% (3 例/226 例) 認められている。

主な事象は、「トランスアミナーゼ上昇」「黄疸」「肝細胞損傷」「肝毒性」0.4% (1 例/226 例)であった。Grade3 以上は「肝毒性」0.4% (1 例/226 例) が認められているが、死亡に至った例はなかった。

また、Grade3 以上の肝機能に関わる「ALT (GPT) の上昇」1.3% (3 例/226 例)、「AST (GOT) の上昇」「 γ -GTP の上昇」「総ビリルビンの上昇」0.4% (1 例/226 例) が確認

	<p>されている。 投与中止や減量に至る例もあり，発現した際に重篤な転帰をたどる例もあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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。 (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>国内での乳癌患者における本剤による肝機能障害の発現状況は，これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが，国内での悪性軟部腫瘍を対象とした開発段階における本剤の投与症例数が少ないことから，悪性軟部腫瘍患者における本剤使用実態下での発現状況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】</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。 (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>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の発現状況，その対処法に関する情報及び定期的な肝機能検査等での観察の重要性を医療従事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： 乳癌を対象とした国内第 II 相試験において，間質性肺疾患の副作用の発現が 1.2%（1 例/81 例）認められている。また，Grade3 以上は 1.2%（1 例/81 例）認められているが，死亡に至った例はなかった。 乳癌を対象とした外国第 II 相及び第 III 相試験において，間質性肺疾患の副作用の発現が 0.1%（1 例/827 例）認められている。また，Grade3 以上は認められておらず，死亡に至った例はなかった。 悪性軟部腫瘍を対象とした国内第 II 相試験において，間質性肺疾患の副作用の発現が 2.0%（1 例/51 例）認められている。また，Grade3 以上は認められておらず，死亡に至った例はなかった。 悪性軟部腫瘍を対象とした外国第 III 相試験において，間質性肺疾患の副作用は認められなかった。 投与中止に至った例もあり，発現した際に重篤な転帰をたどる可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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。 (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>国内での乳癌患者における本剤による間質性肺疾患の発現状況は，これまでに実施し</p>

	<p>た製造販売後調査等で把握できているが、国内での悪性軟部腫瘍を対象とした開発段階における本剤の投与症例数が少ないことから、悪性軟部腫瘍患者における本剤使用実態下での発現状況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：</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）の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患の発現状況、その対処法に関する情報及び観察の重要性を医療従事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>皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の乳癌及び悪性軟部腫瘍に対する臨床試験では皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑の副作用は認められていないが，製造販売後（2015年11月時点）の自発報告において，国内で皮膚粘膜眼症候群3例，外国で皮膚粘膜眼症候群3例，多形紅斑1例の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑の副作用が集積されており，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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 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皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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）の作成，改訂，提供 <p>【選択理由】</p> <p>皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑の発現状況，その対処法に関する情報及び観察の重要性を医療従事者と患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>肝機能障害のある患者への投与</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>肝機能障害患者（外国人における成績）において，固形がん患者18例の肝機能をChild-Pugh分類によって，正常，軽度肝機能障害（Child-Pugh A）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh B）に分類し，それぞれ本剤を1.4 mg/m²，1.1 mg/m²及び0.7 mg/m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて，肝機能の低下に伴いクリアランスの低下，半減期の延長，AUC（投与量補正時）の増加及びCmax（投与量補正時）の増加が認められた。肝機能障害患者では，本剤のAUCが増加し，好中球減少の発現頻度が高くなる傾向があることから，減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察する必要</p>

	があるため。
	<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。 <ul style="list-style-type: none"> (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍） <p>【選択理由】</p> <p>国内の乳癌における肝機能障害患者での本剤による有害事象の発現状況は、これまでに実施した臨床試験及び製造販売後調査等で把握できているが、悪性軟部腫瘍においても、製造販売後における国内の肝機能障害患者での発現状況をより詳細に把握するため。</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「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前及び投与期間中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）の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、肝機能障害のある患者へ投与する際の安全性について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>

重要な潜在的リスク	
QT/QTc 間隔延長	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>乳癌を対象とした国内第 II 相試験，外国第 II 相及び第 III 相試験において，心電図 QT 延長の副作用は認められていない。</p> <p>悪性軟部腫瘍を対象とした国内第 II 相試験において，心電図 QT 延長の副作用は 2.0%（1 例/51 例）認められている。Grade3 以上は認められておらず，死亡に至った例はなかった。また，悪性軟部腫瘍を対象とした外国第 III 相試験の本剤投与群において，心電図 QT 延長の副作用は 6.2%（14 例/226 例）認められた。Grade3 以上は 2.2%（5 例/226 例）認められているが，死亡に至った例はなかった。国内外の臨床試験において，QT/QTc 間隔延長による安全性上の懸念点であるトルサードポアンの発現はみられていない。</p> <p>心臓障害を引き起こすことが知られている前治療薬や併用薬等の患者背景が影響している可能性があるものの，本剤の国内外の臨床試験において心電図 QT 延長の副作用が報告されていることから重要な潜在的リスクとして設定した。</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> <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。 <ul style="list-style-type: none"> (1)特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p>

	<p>本剤による QT/QTc 間隔延長の発現頻度は低いと考えられることから、文献調査等で国内外の知見の収集に努める。また、特定使用成績調査により、国内での製造販売後における QT/QTc 間隔延長の発現状況を詳細に把握するため。</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「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、臨床試験において QT/QTc 間隔延長が認められたことを記載し、投与期間中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）の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し QT/QTc 間隔延長に関する情報について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>精巣毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験及び製造販売後の報告はないが、非臨床試験においてラットまたはイヌで精巣重量の減少、精巣の精上皮細胞の変性、精巣の精上皮細胞の減少、精巣上体の精子減少・無精子などもみられ、剖検所見で精巣の軟化・小型化及び精巣上体の小型化が認められているため。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p><u>通常 of 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精巣毒性の発現状況を把握するため。</u></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」の項及び患者向医薬品ガイドに、非臨床試験において精巣毒性が認められたことを記載し、性腺に対する影響について考慮することを注意喚起する。 • 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (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>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し精巣毒性に関する情報について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>重要な不足情報</p>	
	<p>該当なし</p>

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（悪性軟部腫瘍）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内において，悪性軟部腫瘍における使用実態下での有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）
	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，安全性に関する評価を行うとともに，有効性に関する情報として，全生存期間及び腫瘍縮小効果等を検討する。 調査の詳細は 2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，末梢神経障害，肝機能障害，間質性肺疾患，肝機能障害のある患者への投与，QT/QTc 間隔延長</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)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)重点調査項目の発現状況</p> <p>【実施計画案】 実施期間： 本剤の効能又は効果（悪性軟部腫瘍）に対する承認日～3年7ヵ月 登録期間： 本剤の効能又は効果（悪性軟部腫瘍）に対する承認日～1年4ヵ月 目標症例数： 160例 実施方法： 中央登録方式 観察期間： 1症例あたりの観察期間は1年間とする。本剤による治療を1年以上継続した場合は，本剤の初回投与日から1年経過時点のサイクルの終了（通常，3週1サイクルの場合は，サイクルの開始日から3週間後）までを観察期間とする。 ただし，症例の転帰（生存又は死亡）については本剤の初回投与日から2年までを追跡調査する。なお，本剤の初回投与日から2年以内に死亡又は転院等で症例の追跡が不能となった場合は，追跡不能となる時点までを追跡調査期間とする。 重点調査項目：骨髄抑制，感染症，末梢神経障害，肝機能障害，間質性肺疾患，QT/QTc 間隔延長の有害事象の発現状況</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製造販売後調査に協力可能な医療機関で悪性軟部腫瘍に本剤を使用した全症例を対象とした調査を実施する。</p> <p>調査予定症例数の設定根拠： 临床上，本剤の副作用として発現率が高い骨髄抑制に伴い，かつ発現した場合に重篤な転帰をたどる可能性がある Grade 3 以上の感染症に着目した。悪性軟部腫瘍患</p>

	<p>者を対象とした国内第 II 相試験において、Grade 3 以上で発現頻度が最も低かった感染症は感染性胸水及び感染であり、発現頻度はいずれも 2.0% (1/51 例) であった。2.0%の頻度で発現する事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出できる症例数は 150 例である。脱落率を 5%と想定し、160 例を予定症例数とした。なお、他の重点調査項目の副作用についても、国内第 II 相試験での発現率は 2.0% (1/51 例) 以上であり、検出は可能であると考えられた。</p> <p>観察期間の設定根拠： 悪性軟部腫瘍患者を対象とした外国第 III 相試験の本剤群及び国内第 II 相試験では、有害事象の累積事象数についてそれぞれ 98.4%、96.6%が本薬投与開始から 1 年までに認められた。したがって、安全性に関する情報を十分に確認することができ期間として観察期間を 1 年間とした。</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"> • 中間報告作成時、最終報告書作成時： 本剤初回投与開始後 3 ヶ月及び 1 年までの調査票を固定した段階でそれぞれ解析を実施し、中間報告書及び最終報告書を作成する。 • 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（手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査）</p>	<p>【安全性検討事項】 末梢神経障害</p> <p>【目的】 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する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> <ol style="list-style-type: none"> (1)末梢神経障害の発現状況 (2)末梢神経障害の発現に影響を与えられると考えられる要因 (3)一次又は二次化学療法の治療群と三次化学療法以降の治療群における末梢神経障害の発現状況 (4)有効性（全生存期間） <p>【実施計画】</p> <p>実施期間： 2014 年 9 月～2018 年 2 月（3 年 6 ヶ月） 登録期間： 2014 年 9 月～2015 年 12 月（1 年 4 ヶ月）</p>

目標症例数： 590 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 2 年間とする。本剤による治療が 2 年未満で終了した場合は、その後、症例の転帰（生存又は死亡）を本剤の初回投与日から 2 年まで観察する。また、本剤による治療中に末梢神経障害を発現し、本剤による治療終了時に転帰が回復していない症例については、末梢神経障害の転帰に関する情報（転帰及び使用薬剤等）を、転帰が回復するまで、本剤の初回投与日から最長 2 年まで観察する。

重点調査項目：末梢神経障害 Grade 推移

【実施計画の根拠】

手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施した使用成績調査では末梢神経障害の発現状況を収集したが、本剤投与前の末梢神経障害の発現歴や症状等、患者背景因子の詳細を収集できなかった。このため、末梢神経障害の発現状況及び発現に影響を与える患者背景因子を詳細に検討する調査を計画した。

調査予定症例数の設定根拠：

手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施した使用成績調査において、再発乳癌に対する一次又は二次化学療法として本剤が投与された症例の末梢神経障害の副作用発現率は 22.0%であった。本調査の一次又は二次化学療法の治療群における末梢神経障害の副作用発現率を 22.0%と仮定したときに、発現率の 95%信頼区間の幅が 10%以内の精度で推定できる症例数は 264 例であった。三次化学療法以降の治療群においては、これまでの報告より、一次又は二次化学療法の治療群と同程度あるいはより低い発現率であることが予想されるため、同数の 264 例を収集することで、同程度あるいはより高い精度での推定が期待できる。脱落率を 10%と想定し、予定症例数は各群 295 例、両群合計で 590 例とした。

観察期間の設定根拠：

進行又は再発乳癌患者を対象とした外国第 III 相試験において、本剤群の全生存期間の中央値が 399 日、2 年生存率が 21.9%であった。本剤の初回投与開始 2 年後の症例の生存を確認するため、本剤による治療が 2 年未満で終了した症例を含め、観察期間を 2 年間とした。

また、手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査において、発現した末梢神経障害の副作用の転帰が未回復又は不明の割合は 40.9%であった。転帰が未回復又は不明の割合が高かった要因のひとつに追跡期間の短さが考えられた。そこで、本剤による治療中に末梢神経障害を発現した場合は、本剤による治療が 2 年未満で終了した症例を含め、転帰が回復するまで、本剤の初回投与日から最長 2 年まで観察することとした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

<ul style="list-style-type: none">• 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。• 最終報告書作成時：安全性情報及び有効性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。
--

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（悪性軟部腫瘍）
2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
特定使用成績調査（手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査）
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>【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，末梢神経障害，肝機能障害，間質性肺疾患，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，肝機能障害のある患者への投与，QT/QTc 間隔延長，精巣毒性</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（悪性軟部腫瘍）	該当せず	効能又は効果（悪性軟部腫瘍）に対する承認後6ヵ月	終了	作成済み <u>（2016年10月提出）</u>
特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）	160例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時 	効能又は効果（悪性軟部腫瘍）に対する承認後に実施	2018年2月予定（中間報告書作成時） 2019年2月予定（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査）	590例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	実施中	2018年8月

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 (悪性軟部腫瘍)	160 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時 	効能又は効果 (悪性軟部腫瘍) に対する承認後に実施	2018 年 2 月 予定 (中間報告書作成時) 2019 年 2 月 予定 (最終報告書作成時)
特定使用成績調査 (手術不能又は再発乳癌・末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査)	590 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	実施中	2018 年 8 月

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 (悪性軟部腫瘍)	効能又は効果 (悪性軟部腫瘍) に対する承認後 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 調査結果が得られた時点 再審査申請時	手術不能又は再発乳癌に対しては実施中。 悪性軟部腫瘍については, 当該効能又は効果に対する承認時から実施。