

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

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
提出年月日		2026年2月5日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】
高血圧	可逆性後白質脳症症候群	該当なし
動脈解離	心障害	【重要な不足情報】
出血（腫瘍縮小・壊死に伴う 頸動脈出血，腫瘍出血を含む）	手足症候群	該当なし
	感染症	
動脈血栓塞栓症	血液毒性	
静脈血栓塞栓症	低カルシウム血症	
肝障害	創傷治癒遅延	
急性胆嚢炎	間質性肺疾患	
腎障害	甲状腺機能低下	
消化管穿孔，消化管瘻，気胸		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（切除不能な胸腺癌）
特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供

(別紙様式 1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：エーザイ株式会社

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) (3) 10年 (2021年3月23日～2031年3月22日) (4) 10年 (2021年12月24日～2031年12月23日) (5) 残余期間 (2022年2月25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 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		
含量及び剤形	①1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 ②1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	根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌 (①②) 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。 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 60 kg 以上の場合は12 mg、体重 60 kg 未満の場合は8 mg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。 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (①②) ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20 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	(1) 根治切除不能な甲状腺癌 (2) 切除不能な肝細胞癌 (3) 切除不能な胸腺癌 (4) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 (5) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		

承認条件	<u>(1) 根治切除不能な甲状腺癌</u> <u>(3) 切除不能な胸腺癌</u> <u>(4) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌</u> 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	<u>再審査結果通知日：2025年12月10日</u> <u>(2) 切除不能な肝細胞癌, (5) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>

変更の履歴

前回提出日：

2024年9月13日

変更内容の概要：

1. 「備考」：切除不能な肝細胞癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌について、再審査結果通知日を追記
2. 「1.1 安全性検討事項」「4. リスク最小化計画の概要」：追加のリスク最小化活動から「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」及び「医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌））の作成、改訂、提供」を削除
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」：追加の医薬品安全性監視活動から「特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）」を削除、「特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）」の実施状況を中間報告書作成済みに更新
4. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」：追加のリスク最小化活動の「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」及び「医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌））の作成、改訂、提供」を削除
5. 「1.1 安全性検討事項」「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」：特定使用成績調査に関する記載を修正

変更理由：

1. ～4. 再審査において、切除不能な肝細胞癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に係る評価が完了したため
5. 記載整備のため

## 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：</p> <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。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> <p>胸腺癌患者を対象とした医師主導国内第2相試験（以下、「NCCH1508試験」）において、高血圧は有害事象として 88.1%（37例/42例）報告されている。そのうち Grade 3以上は 64.3%（27例/42例）、投与中止に至った症例はなく、減量又は休薬に至った症例は 26.2%（11例/42例）であった。</p> <p>子宮体癌患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、「309/KN775試験」）において、高血圧は有害事象として本剤とペムブロリズマブの併用群で 64.5%（262例/406例）報告されている。そのうち Grade 3以上は 38.7%（157例/406例）、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 2.2%（9例/406例）、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 26.1%（106例/406例）であった。</p> <p>腎細胞癌患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、「307試験」）において、高血圧は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 55.4%（195例/352例）報告されている。そのうち Grade 3以上は 27.6%（97例/352例）、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 0.3%（1例/352例）、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 16.5%（58例/352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"><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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧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</p>

<p>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「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。</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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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>
<p><b>動脈解離</b></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. レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められたため。<sup>1</sup></li> <li>2. VEGF シグナル阻害により、高血圧等を介して動脈解離を発現する可能性があると考えられる。</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> <p>通常医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における動脈解離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：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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における動脈解離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>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. 303 試験において、鼻出血、血尿、喀血、肺出血等の出血関連事象は有害事象として本剤群 34.9% (91 例/261 例) 及びプラセボ群 18.3% (24 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 2.3% (6 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 1.5% (4 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、喀血等の出血関連事象は有害事象として本剤群 25.4% (121 例/476 例) 及びソラフェニブ群 16.2% (77 例/475 例) で報告されている。

Grade 3 以上は本剤群で 5.9% (28 例/476 例)、ソラフェニブ群で 5.1% (24 例/475 例) であった。また、投与中止に至った症例は本剤群で 2.1% (10 例/476 例)、ソラフェニブ群で 1.3% (6 例/475 例) であり、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 3.4% (16 例/476 例)、ソラフェニブ群で 3.2% (15 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。

NCCH1508 試験において、鼻出血、歯肉出血等の出血関連有害事象は 31.0% (13 例/42 例) 報告されている。Grade 3 以上、投与中止に至った症例、減量又は休薬に至った症例はなかった。

309/KN775 試験において、鼻出血、膣出血、血尿、直腸出血等の出血関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 25.4% (103 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 3.0% (12 例/406 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 1.7% (7 例/406 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 3.2% (13 例/406 例) であった。

307 試験において、鼻出血、血尿、直腸出血等の出血関連事象は有害事象として本剤とペムブロリズマブの併用群で 27.3% (96 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 5.1% (18 例/352 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 1.1% (4 例/352 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 4.5% (16 例/352 例) であった。

※： MedDRA SMQ (以下、SMQ) 「出血 (狭域)」から MedDRA SOC (以下、SOC) 「感染症および寄生虫症」及び「外科および内科処置」に属す PT を除き、「破裂」を含む MedDRA PT (以下、PT) を加えて集計した。

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。

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"> <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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における出血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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。</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（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（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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関連事象は有害事象として本剤群 3.4%（9例/261例）及びプラセボ群 1.5%（2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 1.1%（3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 1.1%（3例/261例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 1.5%（4例/261例），プラセボ群で 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，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，脳血管発作，一過性脳虚血発作等の動脈血栓塞栓症関連事象は有害事象として本剤群 1.5%（7例/476例）及びソラフェニブ群 1.1%（5例/475例）で報告されている。</p> <p>Grade 3以上は本剤群で 1.3%（6例/476例），ソラフェニブ群で 0.6%（3例/475例）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 0.4%（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 0.4%（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>309/KN775試験において，急性心筋梗塞，脳血管発作等の動脈血栓塞栓症関連事象は有</p>

<p>害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 2.7% (11 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 2.0% (8 例/406 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 1.7% (7 例/406 例) であり、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例はなかった。</p> <p>307 試験において、心筋梗塞、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作等の動脈血栓塞栓症関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 4.3% (15 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 3.4% (12 例/352 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 2.6% (9 例/352 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 2.0% (7 例/352 例) であった。</p> <p>※：SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」から SOC「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「傷害、中毒および処置合併症」、「外科および内科処置」及び「製品の問題」に属す PT 並びに PT「血栓性血小板減少性紫斑病」及び「ストレス心筋症」を除き、PT「脳血管発作」を加えて集計した。</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"> <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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。</li> </ul> <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（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</p> <p>(3) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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関連事象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</p>

った。

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。

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関連事象は有害事象として本剤群 3.8% (18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。

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。

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。

309/KN775試験において、肺塞栓症、深部静脈血栓症、静脈血栓症、大静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 7.6% (31例/406例) 報告されている。そのうち Grade 3以上は 3.0% (12例/406例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 1.0% (4例/406例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 2.7% (11例/406例) であった。

307試験において、肺塞栓症、深部静脈血栓症、大静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 4.3% (15例/352例) 報告されている。そのうち Grade 3以上は 2.3% (8例/352例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 0.3% (1例/352例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 1.7% (6例/352例) であった。

※：SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭域）」からSOC「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「傷害、中毒および処置合併症」、「外科および内科処置」及び「製品の問題」に属すPTを除き集計した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する  
(1)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）

【選択理由】

製造販売後における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。

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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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（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（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供  
(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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、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 18.8% (49 例/261 例) 及びプラセボ群 3.1% (4 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 5.4% (14 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 5.4% (14 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 47.1% (224 例/476 例) 及びソラフェニブ群 40.6% (193 例/475 例) で報告されている。

Grade 3 以上は本剤群で 25.8% (123 例/476 例)，ソラフェニブ群で 23.6% (112 例/475 例) であった。また，投与中止に至った症例は本剤群で 5.3% (25 例/476 例)，ソラフェニブ群で 2.9% (14 例/475 例)，休薬又は減量に至った症例は本剤群で 14.9% (71 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，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。

NCCH1508 試験において，AST 増加，ALT 増加等の肝障害関連有害事象は 40.5% (17 例/42 例) 報告されている。Grade 3 以上は 2.4% (1 例/42 例) であり，投与中止に至った症例，減量又は休薬に至った症例はなかった。

309/KN775 試験において，ALT 増加，AST 増加，血中 ALP 増加，血中ビリルビン増加等の肝障害関連事象は有害事象として，本剤とペムブロリズマブの併用群で 36.2% (147 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 12.1% (49 例/406 例)，本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 3.4% (14 例/406 例)，本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 9.9% (40 例/406 例) であった。

307 試験において，AST 増加，ALT 増加，血中 ALP 増加，血中ビリルビン増加等の肝障害関連事象は有害事象として，本剤とペムブロリズマブの併用群で 27.3% (96 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 9.9% (35 例/352 例)，本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 3.1% (11 例/352 例)，本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 12.8% (45 例/352 例) であった。

※：SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域・狭域）」から SMQ「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物」に属す PT 並びに「出血」を含む PT 及び PT「低アルブミン血症」を除き集計した。

<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。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</li> </ol> </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>
<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、胆嚢破裂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>309/KN775試験において、急性胆嚢炎関連事象は有害事象として胆嚢炎、急性胆嚢炎が認められ、本剤とペムプロリズマブの併用群で2.7%（11例/406例）報告されている。そのうちGrade 3以上は2.0%（8例/406例）、本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例はなく、本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は2.0%（8例/406例）であった。</p> <p>307試験において、急性胆嚢炎関連事象は有害事象として胆嚢炎、急性胆嚢炎が認めら</p>

<p>れ、本剤とペムプロリズマブの併用群で 1.4% (5 例/352 例) で報告されている。そのうち Grade 3 以上は 1.1% (4 例/352 例) で、本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例はなく、本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 1.1% (4 例/352 例) であった。</p> <p>※：「胆嚢炎」を含む PT 及び PT「胆嚢破裂」を集計した。</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><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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における急性胆嚢炎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。</li> </ul> <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（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</p> <p>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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><b>腎障害</b></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 48.7% (127 例/261 例) 及びプラセボ群 10.7% (14 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 16.5% (43 例/261 例)、プラセボ群で 2.3% (3 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 1.9% (5 例/261 例)、休薬又は減量に至った症例は本剤群のみ 22.2% (58 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、同試験では急性腎障害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 37.6% (179 例/476 例) 及びソラフェニブ群 24.2% (115 例/475 例) で報告されている。</p> <p>Grade 3 以上は本剤群で 13.9% (66 例/476 例)、ソラフェニブ群で 6.1% (29 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 1.1% (5 例/475 例)、休薬又は減量に至った症例は本剤群で 9.9% (47 例/476 例)、ソラフェニブ群で 2.1% (10 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</p>

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。

NCCH1508 試験において、蛋白尿、低アルブミン血症、血中クレアチニン増加等の腎障害関連有害事象は 85.7% (36 例/42 例) 報告されている。Grade 3 以上は 7.1% (3 例/42 例) で、投与中止に至った症例はなく、減量又は休薬に至った症例は 52.4% (22 例/42 例) であった。

309/KN775 試験において、蛋白尿、血中クレアチニン増加、低アルブミン血症、低ナトリウム血症等の腎障害関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 50.7% (206 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 15.8% (64 例/406 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 3.7% (15 例/406 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 19.2% (78 例/406 例) であった。

307 試験において、蛋白尿、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、低ナトリウム血症等の腎障害関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 50.9% (179 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 19.0% (67 例/352 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 5.1% (18 例/352 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 22.4% (79 例/352 例) であった。

※：SMQ「急性腎不全（広域・狭域）」及び「慢性腎臓病（広域・狭域）」からSOC「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害（広域限定）」、「内分泌障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「外科および内科処置」及び「社会環境」に属すPT並びにPT「低カルシウム血症」を除き、PT「腎障害」を加えて集計した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する  
(1)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）

【選択理由】

製造販売後における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。

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「用法及び用量に関連する注意」、「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。  
(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（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供  
(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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。

消化管穿孔、消化管瘻、気胸

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 303 試験において、痔瘻、気胸、腸膀胱瘻等の消化管穿孔、消化管瘻及び気胸関連事象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 0.4% (1 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 1.1% (3 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、気胸等の消化管穿孔、消化管瘻及び気胸関連事象は有害事象として本剤群 0.6% (3 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 0.2% (1 例/476 例) 及びソラフェニブ群で 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。

NCCH1508 試験において、大腸穿孔、気胸が有害事象として各 2.4% (1 例/42 例) 報告されている。いずれも Grade 3 以上であり、本剤の投与中止を必要とした。

309/KN775 試験において、女性生殖器瘻、腸管穿孔、消化管穿孔、大腸穿孔等の消化管穿孔、消化管瘻及び気胸関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 5.9% (24 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 4.9% (20 例/406 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 3.4% (14 例/406 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 1.0% (4 例/406 例) であった。

307 試験において、気胸、穿孔性十二指腸潰瘍等の消化管穿孔、消化管瘻及び気胸関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 2.0% (7 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 0.3% (1 例/352 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例はなく、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 0.6% (2 例/352 例) であった。

※：「穿孔」「瘻」「気胸」を含む PT から SOC「感染症および寄生虫症」に属す PT を除き集計した。

2. 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られる。

3. 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。

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 (がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療)

【選択理由】

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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供</p> <p><b>【選択理由】</b> 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，可逆性後白質脳症症候群は有害事象として本剤群のみ 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，可逆性後白質脳症症候群は有害事象として本剤群のみ 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>309/KN775 試験において，可逆性後白質脳症症候群関連事象は有害事象として可逆性後白質脳症症候群，高血圧性脳症が認められ，本剤とペムブロリズマブの併用群で 0.5%（2 例/406 例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は 0.2%（1 例/406 例），本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 0.2%（1 例/406 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 0.2%（1 例/406 例）であった。</p> <p>307 試験において，可逆性後白質脳症症候群は有害事象として本剤とペムブロリズマブの併用群で 0.6%（2 例/352 例）報告されており，全例が Grade 3 以上であった。本剤又はペムブロリズマブの中止に至った症例は 0.3%（1 例/352 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 0.3%（1 例/352 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>※： PT「可逆性後白質脳症症候群」「高血圧性脳症」を集計した。</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。<sup>2</sup></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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</p> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後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</li> </ul>

<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 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，末梢性浮腫，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 45.2%（118 例/261 例）及びプラセボ群 16.8%（22 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 以上は本剤群で 5.0%（13 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で 1.5%（4 例/261 例），プラセボ群で 0.8%（1 例/131 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 8.4%（22 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，末梢性浮腫，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 25.8%（123 例/476 例）及びソラフェニブ群 18.1%（86 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 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 0.4%（2 例/476 例），ソラフェニブ群で 1.1%（5 例/475 例），休薬又は減量に至った症例は本剤群で 2.1%（10 例/476 例），ソラフェニブ群で 1.9%（9 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>NCCH1508 試験において，末梢性浮腫，心電図 QT 延長，洞性徐脈，左室機能不全等の心障害は有害事象として 38.1%（16 例/42 例）報告されている。Grade 3 以上は 4.8%（2 例/42 例），投与中止に至った症例は 2.4%（1 例/42 例），減量又は休薬に至った症例は 2.4%（1 例/42 例）であった。</p> <p>309/KN775 試験において，末梢性浮腫，呼吸困難，浮腫，心電図 QT 延長等の心障害は有害事象として，本剤とペムブロリズマブの併用群で 38.4%（156 例/406 例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は 3.7%（15 例/406 例），本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 2.0%（8 例/406 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 5.9%（24 例/406 例）であった。</p> <p>307 試験において，末梢性浮腫，心電図 QT 延長，洞性徐脈，末梢腫脹，動悸等の心障害は有害事象として，本剤とペムブロリズマブの併用群で 30.1%（106 例/352 例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は 5.1%（18 例/352 例），本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 2.3%（8 例/352 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 6.3%（22 例/352 例）であった。</p> <p>※： SMQ「不整脈（広域・狭域）」，「心不全（広域・狭域）」，「心筋症（広域・狭域）」及び「虚血性心疾患（広域・狭域）」から SMQ「先天性および新生児不整脈」及び「心筋梗塞」に属す PT，SOC「感染症および寄生</p>

<p>虫症」,「精神障害」,「神経系障害」,「呼吸器、胸郭および縦隔障害」,「胃腸障害」,「肝胆道系障害」,「皮膚および皮下組織障害」,「筋骨格系および結合組織障害」,「腎および尿路障害」,「外科および内科処置」に属すPT並びに抽出対象SMQの広域に属す「血圧」を含むPTを除き集計した。</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"> <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       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における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"> <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。       <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</li> </ol> </li> </ul> <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>NCCH1508 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 69.0%（29 例/42 例）報告されている。Grade 3 以上は 7.1%（3 例/42 例）、投与中止に至った症例はなく、減量又は休薬に至った症例は 26.2%（11 例/42 例）であった。</p> <p>309/KN775 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、本剤とペ</p>

<p>ムプロリズマブの併用群で 21.2% (86 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 2.7% (11 例/406 例), 本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 0.7% (3 例/406 例), 本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 9.4% (38 例/406 例) であった。</p> <p>307 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, 本剤とペムプロリズマブの併用群で 28.7% (101 例/352 例) 報告されている。Grade 3 以上は 4.0% (14 例/352 例), 本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 0.3% (1 例/352 例), 本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 10.5% (37 例/352 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><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 (がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療)</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における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><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。</li> </ul> <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 (切除不能な胸腺癌)) の作成, 改訂, 提供</p> <p>(3) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド (がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌)) 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：</p> <p>303 試験において, 尿路感染, 上咽頭炎, 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 62.1% (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。</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。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, 上咽頭炎, 上気道感染, 肺炎, 尿路感染等の感染症関連事象は有害事象として本剤群 30.3% (144 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</p>

<p>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。NCCH1508 試験において、上咽頭炎、上気道感染、肺炎等の感染症関連事象は有害事象として 47.6% (20 例/42 例) 報告されている。Grade 3 以上は 7.1% (3 例/42 例)、投与中止に至った症例はなく、減量又は休薬に至った症例は 14.3% (6 例/42 例) であった。309/KN775 試験において、尿路感染、膀胱炎、上気道感染、上咽頭炎等の感染症関連事象は有害事象として、本剤とペムプロリズマブの併用群で 60.8% (247 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 17.5% (71 例/406 例)、本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 3.0% (12 例/406 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 17.5% (71 例/406 例) であった。307 試験において、上咽頭炎、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、本剤とペムプロリズマブの併用群で 56.0% (197 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上は 12.8% (45 例/352 例)、本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 2.3% (8 例/352 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 16.2% (57 例/352 例) であった。</p> <p>※：SOC「感染症および寄生虫症」に属す PT を集計した。</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"> <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       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における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>【内容】</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。       <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</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>血液毒性</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、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 31.0% (81 例/261 例) 及びプラセボ群 12.2% (16 例/131</p>

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 35.7% (170 例/476 例)及びソラフェニブ群 28.2% (134 例/475 例)で報告されている。

Grade 3 以上は本剤群で 16.0% (76 例/476 例)、ソラフェニブ群で 10.3% (49 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。

NCCH1508 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 66.7% (28 例/42 例)報告されている。Grade 3 以上は 11.9% (5 例/42 例)、投与中止に至った症例はなく、減量又は休薬に至った症例は 4.8% (2 例/42 例)であった。

309/KN775 試験において、貧血、血小板数減少、血小板減少症、好中球減少症等の血液毒性関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 46.3% (188 例/406 例)報告されている。そのうち Grade 3 以上は 16.7% (68 例/406 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 1.0% (4 例/406 例)、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 10.6% (43 例/406 例)であった。

307 試験において、貧血、血小板数減少、好中球減少症、白血球数減少等の血液毒性関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で 24.7% (87 例/352 例)報告されている。そのうち Grade 3 以上は 7.4% (26 例/352 例)、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例はなく、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 6.5% (23 例/352 例)であった。

※：SMQ「造血障害による血球減少症(広域・狭域)」に属すPTを集計した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する  
(1)特定使用成績調査(がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療)

【選択理由】

製造販売後における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。

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「用法及び用量に関連する注意」、「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。  
(1)医療従事者向け資料(適正使用ガイド(根治切除不能な甲状腺癌))の作成、改訂、

	<p>提供</p> <p>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</p> <p>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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>
低カルシウム血症	
	<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，低カルシウム血症関連事象は有害事象として低カルシウム血症，血中カルシウム減少が認められ，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。</p> <p>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，低カルシウム血症関連事象は有害事象として低カルシウム血症，血中カルシウム減少が認められ，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。</p> <p>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>NCCH1508試験において，低カルシウム血症は有害事象として4.8%（2例/42例）報告されている。Grade 3以上，投与中止に至った症例，減量又は休薬に至った症例はなかった。</p> <p>309/KN775試験において，低カルシウム血症関連事象は有害事象として低カルシウム血症，血中カルシウム減少が認められ，本剤とペムブロリズマブの併用群で4.4%（18例/406例）報告されている。そのうちGrade 3以上は1.0%（4例/406例），本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例はなく，本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は0.2%（1例/406例）であった。</p> <p>307試験において，低カルシウム血症は有害事象として本剤とペムブロリズマブの併用群で1.4%（5例/352例）報告されている。そのうちGrade 3以上は0.3%（1例/352例），本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例はなく，本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は0.3%（1例/352例）であった。</p> <p>※：PT「血中カルシウム減少」「カルシウム欠乏」「低カルシウム血症」「低カルシウム尿症」「補正カルシウム減少」を集計した。</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"> <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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成, 改訂, 提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成, 改訂, 提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））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><b>創傷治癒遅延</b></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. 303 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, 創部分泌, 創離開, 創合併症が認められ, 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。</li> <li>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及び創合併症が本剤群で 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。</li> <li>309/KN775 試験において, 創傷治癒遅延関連事象は有害事象として創離開, 創合併症が認められ, 本剤とペムブロリズマブの併用群で 1.0% (4 例/406 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上はなく, 本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は 0.2% (1 例/406 例), 本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 0.7% (3 例/406 例) であった。</li> <li>307 試験において, 創傷治癒遅延関連事象は有害事象として創離開, 治癒不良, 創合併症, 切開部位治癒不良が認められ, 本剤とペムブロリズマブの併用群で 1.4% (5 例/352 例) 報告されている。そのうち Grade 3 以上及び本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例はなく, 本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は 0.6% (2 例/352 例) であった。</li> </ol> <p>※：PT「治癒不良」「創合併症」「創離開」「創部分泌」「腹部創離開」を集計した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <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。</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</li> </ul>

<p>(1)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「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。</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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成、改訂、提供</li> </ul> </li> </ul> <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>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。</p> <p>NCCH1508試験において、有害事象として放射線肺臓炎 4.8%（2例/42例）及び肺臓炎 2.4%（1例/42例）が報告されている。そのうち Grade 3 以上、投与中止に至った症例は肺臓炎 2.4%（1例/42例）であり、減量又は休薬に至った症例はなかった。</p> <p>309/KN775試験において、間質性肺疾患関連事象は有害事象として肺臓炎が認められ、本剤とペムブロリズマブの併用群で1.5%（6例/406例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は1.0%（4例/406例）、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は1.0%（4例/406例）、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は1.0%（4例/406例）であった。</p> <p>307試験において、肺臓炎、間質性肺疾患等の間質性肺疾患関連事象は有害事象として、本剤とペムブロリズマブの併用群で6.0%（21例/352例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は2.3%（8例/352例）、本剤又はペムブロリズマブの投与中止に至った症例は3.1%（11例/352例）、本剤の減量又は休薬若しくはペムブロリズマブの休薬に至った症例は2.8%（10例/352例）であった。</p> <p>※：SMQ「間質性肺疾患（狭域）」からSOC「感染症および寄生虫症」に属すPTを除き集計した。</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"> <li>• 通常 of 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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p>

<p>製造販売後における間質性肺疾患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"> <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。       <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供</li> </ol> </li> </ul> <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>
<p>甲状腺機能低下</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. NCCH1508 試験において，甲状腺機能低下関連事象は有害事象として 73.8%（31 例/42 例）報告されている。Grade 3 以上，投与中止に至った症例，減量又は休薬に至った症例はなかったものの，臨床試験において高頻度に発現している。また本事象は Grade 2 であっても甲状腺ホルモンの補充療法が必要となる場合があり，発現早期に適切な治療を行うことで重篤化を防止することが重要と考えられる。       <p>309/KN775 試験において，甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺炎，甲状腺障害等の甲状腺機能低下関連事象は有害事象として，本剤とペムプロリズマブの併用群で 68.5%（278 例/406 例）報告されている。そのうち Grade 3 以上は 1.2%（5 例/406 例），本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 0.2%（1 例/406 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 2.5%（10 例/406 例）であった。</p> <p>307 試験において，甲状腺機能低下関連事象は有害事象として甲状腺機能低下症，血中 TSH 増加，サイロキシン減少，遊離トリヨードチロニン減少が認められ，本剤とペムプロリズマブの併用群で 56.8%（200 例/352 例）報告されている。Grade 3 以上は 1.4%（5 例/352 例），本剤又はペムプロリズマブの投与中止に至った症例は 0.6%（2 例/352 例），本剤の減量又は休薬若しくはペムプロリズマブの休薬に至った症例は 3.1%（11 例/352 例）であった。</p> <p>※： SMQ「甲状腺機能低下症（狭域）」に PT「血中甲状腺刺激ホルモン増加」，「甲状腺ホルモン減少」，「遊離サイロキシン減少」並びに「遊離トリヨードチロニン減少」を加えて集計した。</p> </li> <li>2. 国内製造販売後（2020 年 10 月 22 日時点）において，甲状腺癌及び肝細胞癌患者で重篤な甲状腺機能低下関連の有害事象を発現した症例が 28 例集積されており，甲状腺ホルモンの補充療法や本剤の休薬等を必要とした症例が認められた。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の実薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)製造販売後データベース調査（切除不能な胸腺癌）</li> <li>(2)特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療）</li> </ol> </li> </ul>

<p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における甲状腺機能低下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（根治切除不能な甲状腺癌））の作成，改訂，提供</li> <li>(2)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供</li> <li>(3)医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験における甲状腺機能低下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 NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>
- 2 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

該当なし

## 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	
製造販売後データベース調査（切除不能な胸腺癌）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 甲状腺機能低下</p> <p><b>【目的】</b> 本剤が処方された切除不能な胸腺癌患者を対象に、甲状腺機能低下の発現状況及び、放射線療法等を曝露とした甲状腺機能低下発現に影響を与える要因を検討すること。</p> <p><b>【実施計画】</b>（計画中） データソース：MID-NET 調査デザイン：コホートスタディ 調査対象患者：本剤が処方された切除不能な胸腺癌患者</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 検討中</p> <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> 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>安全性検討事項（甲状腺機能低下）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>
特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）	
	<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、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、間質性肺疾患、甲状腺機能低下</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブの併用投与時の安全性情報等を収集する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査期間：2022年4月～2026年3月（約48ヵ月予定） 登録期間：2022年4月～2024年9月（約30ヵ月予定） 目標症例数：安全性解析対象例として160例 実施方法：症例登録期間中に本剤及びペムブロリズマブによる併用治療を開始した子宮体癌患者を対象として中央登録方式にて実施する。 観察期間：原則として、本剤及びペムブロリズマブ併用治療開始日から12ヵ月（52週）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 子宮体癌患者を対象とした国際共同第3相試験（309/KN775試験）において、本調査で</p>

設定した本剤の安全性検討事項のうち甲状腺機能低下、高血圧、感染症、腎障害、間質性肺疾患等の主要な事象の発現割合は1.2%以上であった。製造販売後での発現割合を同等と仮定し、85%以上の確率で少なくとも1例の発現情報が把握可能な症例数として、安全性解析対象症例数160例と設定した。なお、上記の主要な事象以外の安全性検討事項に設定した事象については、可能な限り情報収集を行う。

子宮体癌患者を対象とした309/KN775試験において、本調査の安全性検討事項とした有害事象の大部分が両剤投与開始から12ヵ月以内に発現し、9~12ヵ月や12ヵ月以上での発現頻度の増加は認められなかった。また、安全性検討事項の事象別にみると、両剤投与開始から12ヵ月以内に発現していたことから、観察期間として12ヵ月（52週）を設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 中間報告時：調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数（80例）のデータが集積された時点
- 最終報告時：調査で登録された全例のデータが集積された時点
- 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。

**【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】**

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。

- 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

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
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><b>【安全性検討事項】</b>            高血圧，動脈解離，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，間質性肺疾患，甲状腺機能低下</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> <li>・ 医薬品医療機器総合機構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>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成，改訂，提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            高血圧，動脈解離，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，間質性肺疾患，甲状腺機能低下</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> <li>・ 医薬品医療機器総合機構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>

医療従事者向け資材（適正使用ガイド（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供

**【安全性検討事項】**

高血圧，動脈解離，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，間質性肺疾患，甲状腺機能低下

**【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。

**【具体的な方法】**

- ・ 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。
- ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。

**【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。

報告の予定時期：安全性定期報告時，再審査申請時

## 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	終了	<ul style="list-style-type: none"> <li>中間報告書作成済み (2018 年 5 月提出)</li> <li>最終報告書作成済み (2019 年 10 月提出)</li> </ul>
製造販売後データベース調査（切除不能な胸腺癌）	未定	検討中	準備中	検討中
特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムブロリズマブ併用治療）	80 例（中間解析時）／160 例（安全性解析対象症例として）	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"> <li><u>中間報告書作成済み</u> (2025 年 5 月提出)</li> <li>2026 年 12 月予定（最終報告書作成時）</li> </ul>

## 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	終了	<ul style="list-style-type: none"> <li>中間報告書作成済み (2018年5月提出)</li> <li>最終報告書作成済み (2019年10月提出)</li> </ul>

### 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（切除不能な胸腺癌））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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌））の作成，改訂，提供	安全性定期報告時	実施中