

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		令和 2 年 7 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	10		
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	8				
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	
該当なし	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	14

↓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	15
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	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 2 年 7 月 10 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 パリアル（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	効能又は効果追加の承認年月日 ・ 悪性軟部腫瘍 効能・効果の一部変更：2016 年 2 月 29 日 再審査期間中		

変更の履歴	
前回提出日： <u>令和2年3月27日</u>	
変更内容の概要：	
1.	<u>「1.1 安全性検討事項」追加のリスク最小化活動を悪性軟部腫瘍に限定する旨を追記</u>
2.	<u>「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動を悪性軟部腫瘍に限定する旨を追記</u>
3.	<u>「5.3 リスク最小化計画の一覧」追加のリスク最小化活動を悪性軟部腫瘍に限定する旨を追記</u>
4.	<u>「5.3 リスク最小化計画の一覧」医療従事者向け資材の実施状況から注釈を削除</u>
変更理由：	
<u>1～4. 再審査において、手術不能又は再発乳癌に係る評価が完了したため</u>	

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	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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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」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。

	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。 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。 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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における骨髄抑制の発現状況を把握するため。
	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「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。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
感染症	
	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、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。 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」「带状疱疹」「膀胱炎」1.2% (1 例/81 例) であった。 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。 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。 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。 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。 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。 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」「帯状疱疹」「中耳炎」「尿路感染」「毛包炎」「膀胱炎」2.0%（1例/51例）であった。 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。 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。 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例）、「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。 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。 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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における感染症の発現状況を把握するため。
	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「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（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
末梢神経障害	
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における末梢神経障害の発現状況を把握するため。
	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「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（悪性軟部腫瘍） 【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」「Al-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), 「Al-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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における肝機能障害の発現状況を把握するため。
	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「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（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
間質性肺疾患	
	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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで，製造販売後における間質性肺疾患の発現状況を把握するため。
	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「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（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで，製造販売後における皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑の発現状況を把握するため。
	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「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（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
肝機能障害のある患者への投与	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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/m^2，1.1 mg/m^2 及び 0.7 mg/m^2 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 C_{max}（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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで，製造販売後における肝機能障害のある患者での発現状況を把握するため。
	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・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。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。

重要な潜在的リスク	
QT/QTc 間隔延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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ドポアントの発現はみられていない。 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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで，製造販売後における QT/QTc 間隔延長の発現状況を把握するため。
	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「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。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
精巣毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。
	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 【選択理由】 通常の安全性監視活動を介して情報を収集することで，製造販売後における精巣毒性の発現状況を把握するため。
	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「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（<u>悪性軟部腫瘍</u>） 【選択理由】 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。
--	--

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（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： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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 of 概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

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）の作成，改訂，提供（悪性軟部腫瘍）	
	【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 【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。 ・企業ホームページ及び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（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（2016年10月提出）
特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）	160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	作成済み（2020年2月提出）
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	- 安全性定期報告時 - 最終報告書作成時	終了	作成済み（2019年7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（悪性軟部腫瘍）	160 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	作成済み（2020 年 2 月）
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	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み（2019 年 7 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（悪性軟部腫瘍）	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	実施中