

**フリユザクラカプセル 1mg
フリユザクラカプセル 5mg
に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

フリュザクラカプセル 1mg、フリュザクラカプセル 5mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フリュザクラカプセル 1mg フリュザクラカプセル 5mg	有効成分	フルキンチニブ
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 6 年 11 月 22 日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	動脈血栓塞栓症	なし
高血圧	創傷治癒遅延	
可逆性後白質脳症症候群	ネフローゼ症候群	
消化管穿孔		
皮膚障害		
静脈血栓塞栓症		
動脈解離		
1.2 有効性に関する検討事項		
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
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
市販直後調査による情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	①30600AMX00251000 ②30600AMX00245000
国際誕生日	2018年9月4日		
販売名	①フリユザクラカプセル 1mg ②フリユザクラカプセル 5mg		
有効成分	フルキンチニブ		
含量及び剤形	①1カプセル中フルキンチニブ 1mg を含有する硬カプセル ②1カプセル中フルキンチニブ 5mg を含有する硬カプセル		
用法及び用量	通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回 5mg を3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。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	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2024年9月24日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」である「動脈解離」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」における記載整備（軽微変更）
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を更新（軽微変更）

変更理由：

1. 記載整備のため。
2. 市販直後調査を開始したため。

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																																					
出血																																					
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法、RAS 野生型の場合は抗上皮増殖因子受容体（EGFR）療法の前治療歴があり、トリフルリジン／チピラシル塩酸塩又はレゴラフェニブのいずれかを投与後に疾患進行又は不耐であった転移性結腸・直腸癌（以下、mCRC）患者を対象に、Best supportive care（以下、BSC）の併用下でフルキンチニブ（以下、本剤）の安全性及び有効性をプラセボと比較する国際共同第3相試験（2019-013-GLOB1 試験、以下、FRESCO-2 試験）及び二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した mCRC 患者を対象に、BSC の併用下で本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較する海外第3相試験（2013-013-00CH1 試験、以下、FRESCO 試験）において、出血〔MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）出血（狭域）に含まれる基本語（以下、PT）〕の有害事象〔全体、有害事象共通用語規準（以下、CTCAE）Grade 3 以上〕の発現頻度は、下表のとおりであった。FRESCO 試験では、本剤群で転帰が死亡に至った例が2例あった。</p>																																					
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">FRESCO-2 試験</th> <th colspan="2">FRESCO 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> <th rowspan="2">本剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>14.3% (65/456 例)</td> <td>9.6% (22/230 例)</td> <td>17.9% (7/39 例)</td> <td>17.6% (3/17 例)</td> <td>44.6% (124/278 例)</td> <td>21.9% (30/137 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>1.8% (8/456 例)</td> <td>1.7% (4/230 例)</td> <td>5.1% (2/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>2.2% (6/278 例)</td> <td>0% (0/137 例)</td> </tr> </tbody> </table>								FRESCO-2 試験				FRESCO 試験		全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	全体	14.3% (65/456 例)	9.6% (22/230 例)	17.9% (7/39 例)	17.6% (3/17 例)	44.6% (124/278 例)	21.9% (30/137 例)	Grade 3 以上	1.8% (8/456 例)	1.7% (4/230 例)	5.1% (2/39 例)	0% (0/17 例)	2.2% (6/278 例)	0% (0/137 例)
	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験																																
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群																															
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																																	
全体	14.3% (65/456 例)	9.6% (22/230 例)	17.9% (7/39 例)	17.6% (3/17 例)	44.6% (124/278 例)	21.9% (30/137 例)																															
Grade 3 以上	1.8% (8/456 例)	1.7% (4/230 例)	5.1% (2/39 例)	0% (0/17 例)	2.2% (6/278 例)	0% (0/137 例)																															
<p>出血は血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（以下、VEGFR-TKI）のリスクとして知られている（Hapani S, et al. Oncology. 2010;79:27-38.）。また、上記臨床試験の本剤投与例において Grade 3 以上の発現例があり、転帰が死亡に至った例も含まれることより、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する出血の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後でも一定の情報が得られており、本剤特有の懸念事項は特になし。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報収集が可能であるため。</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、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>																																					
高血圧																																					
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、高血圧〔SMQ 高血圧（狭域）に含まれる PT〕の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。高血圧クリーゼに</p>																																					

については、FRESCO-2 試験では本剤群で 0.7% (3/456 例)、プラセボ群での発現例はなく、FRESCO 試験では本剤群及びプラセボ群のいずれも発現例はなかった。

	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験	
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
全体	38.6% (176/456 例)	8.7% (20/230 例)	53.8% (21/39 例)	5.9% (1/17 例)	61.2% (170/278 例)	16.8% (23/137 例)
Grade 3 以上	14.3% (65/456 例)	0.9% (2/230 例)	23.1% (9/39 例)	0% (0/17 例)	23.4% (65/278 例)	2.2% (3/137 例)

高血圧は VEGFR-TKI のリスクとして知られている (Veronese ML, et al. J Clin Oncol. 2006;24:1363-9.)。また、上記臨床試験の本剤投与例において Grade 3 以上の発現頻度が高く、高血圧クリーゼの発現例もあることより、重要な特定されたリスクとした。

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】

VEGF シグナル阻害が関与する高血圧の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後でも一定の情報が得られており、本剤特有の懸念事項は特にない。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能であるため。

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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。

可逆性後白質脳症症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、可逆性後白質脳症症候群（以下、PRES）（PT の可逆性後白質脳症症候群）の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験	
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
全体	0.2% (1/456 例)	0% (0/230 例)	2.6% (1/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)
Grade 3 以上	0.2% (1/456 例)	0% (0/230 例)	2.6% (1/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)

PRES は VEGFR-TKI のリスクとして知られている (Fugate JE, et al. Lancet Neurology.2015:914-25.)。上記臨床試験の本剤投与例においても発現例があり、PRES は致命的な転帰に至る場合もあることより、重要な特定されたリスクとした。

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】

<p>VEGF シグナル阻害が関与する PRES の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、PRES の発現頻度は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切であるため。</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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>																																
<p>消化管穿孔</p>																																
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、消化管穿孔〔SMQ 消化管の穿孔（狭域）に含まれる PT〕の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。FRESCO-2 試験では、本剤群で転帰が死亡に至った例が 1 例あった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">FRESCO-2 試験</th> <th colspan="2">FRESCO 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> <th rowspan="2">本剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>3.5% (16/456 例)</td> <td>0.4% (1/230 例)</td> <td>0% (0/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>2.2% (6/278 例)</td> <td>0.7% (1/137 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>2.2% (10/456 例)</td> <td>0.4% (1/230 例)</td> <td>0% (0/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>1.8% (5/278 例)</td> <td>0.7% (1/137 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>消化管穿孔は VEGFR-TKI のリスクとして知られている（Schmidinger M, et al. EJC Suppl. 2013;11:172-91.）。また、上記臨床試験の本剤投与例において Grade 3 以上の発現例があり、転帰が死亡に至った例も含まれることより、重要な特定されたリスクとした。</p>			FRESCO-2 試験				FRESCO 試験		全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	全体	3.5% (16/456 例)	0.4% (1/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	2.2% (6/278 例)	0.7% (1/137 例)	Grade 3 以上	2.2% (10/456 例)	0.4% (1/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	1.8% (5/278 例)	0.7% (1/137 例)
	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験																											
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群																										
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																												
全体	3.5% (16/456 例)	0.4% (1/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	2.2% (6/278 例)	0.7% (1/137 例)																										
Grade 3 以上	2.2% (10/456 例)	0.4% (1/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	1.8% (5/278 例)	0.7% (1/137 例)																										
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する消化管穿孔の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後でも一定の情報が得られており、本剤特有の懸念事項は特にない。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報収集が可能であるため。</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、電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>																																
<p>皮膚障害</p>																																
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、皮膚障害（MedDRA 器官別大分類 皮膚および皮下組織障害に含まれる PT）の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FRESCO-2 試験</th> <th>FRESCO 試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>3.5% (16/456 例)</td> <td>0.7% (1/137 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>2.2% (10/456 例)</td> <td>0.7% (1/137 例)</td> </tr> </tbody> </table>			FRESCO-2 試験	FRESCO 試験	全体	3.5% (16/456 例)	0.7% (1/137 例)	Grade 3 以上	2.2% (10/456 例)	0.7% (1/137 例)																						
	FRESCO-2 試験	FRESCO 試験																														
全体	3.5% (16/456 例)	0.7% (1/137 例)																														
Grade 3 以上	2.2% (10/456 例)	0.7% (1/137 例)																														

	全体集団		日本人部分集団			
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体	34.4% (157/456 例)	11.7% (27/230 例)	59.0% (23/39 例)	23.5% (4/17 例)	60.8% (169/278 例)	10.2% (14/137 例)
Grade 3 以上	6.8% (31/456 例)	0.4% (1/230 例)	17.9% (7/39 例)	0% (0/17 例)	11.2% (31/278 例)	0% (0/137 例)
皮膚障害は VEGFR-TKI のリスクとして知られている (Karagun E, et al. EJMI.2020;4:173-80.)。また、上記臨床試験の本剤投与例において Grade 3 以上の発現例もあることより、重要な特定されたリスクとした。						
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】						
VEGF シグナル阻害が関与する皮膚障害の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後でも一定の情報が得られており、本剤特有の懸念事項は特でない。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能であるため。						
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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。						
【選択理由】						
本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。						
静脈血栓塞栓症						
重要な特定されたリスクとした理由：						
FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、静脈血栓塞栓症〔SMQ 静脈の塞栓および血栓（狭域）に含まれる PT 及び PT の塞栓症〕の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。						
	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験	
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体	3.1% (14/456 例)	0.9% (2/230 例)	0% (0/39 例)	5.9% (1/17 例)	0.4% (1/278 例)	0.7% (1/137 例)
Grade 3 以上	2.0% (9/456 例)	0% (0/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0.7% (1/137 例)
静脈血栓塞栓症については、VEGFR-TKI のリスクとして知られており、肺塞栓等の静脈血栓塞栓症は致命的な転帰に至る場合があることより、重要な特定されたリスクとした。						
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】						
VEGF シグナル阻害が関与する静脈血栓塞栓症の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後でも一定の情報が得られており、本剤特有の懸念事項は特でない。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報収集が可能であるため。						

<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、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>
--

動脈解離

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても、動脈解離（MedDRA 高位グループ語 瘤および動脈解離に含まれる動脈解離に該当する PT）の有害事象発現例はなかった。</p> <p>海外製造販売後の本剤投与例において大動脈解離（重篤）が報告されている。</p> <p>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/VEGFR 阻害剤では、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。</p> <p>上記 NDB を用いた調査結果及び VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理的機序等を踏まえ、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられること並びにこれらの事象は致死的な転帰に至る場合があることより、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*調査結果の概要：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する動脈解離の一般的な情報は、他の VEGF/VEGFR 阻害剤の使用経験を通じて集積している。また、動脈解離の発現頻度は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集をすることが適切であるため。</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、<u>電子添文</u>の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>

重要な潜在的リスク

動脈血栓塞栓症

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、動脈血栓塞栓症〔SMQ 動脈の塞栓および血栓（狭域）に含まれる PT〕の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">FRESCO-2 試験</th> <th colspan="2">FRESCO 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> <th rowspan="2">本剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>0.7% (3/456 例)</td> <td>0.9% (2/230 例)</td> <td>0% (0/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>0.4% (1/278 例)</td> <td>0% (0/137 例)</td> </tr> </tbody> </table>		FRESCO-2 試験				FRESCO 試験		全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	全体	0.7% (3/456 例)	0.9% (2/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0.4% (1/278 例)	0% (0/137 例)
		FRESCO-2 試験				FRESCO 試験																		
		全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群																	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																				
全体	0.7% (3/456 例)	0.9% (2/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0.4% (1/278 例)	0% (0/137 例)																		

Grade 3 以上	0.4% (2/456 例)	0.9% (2/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)																															
<p>動脈血栓塞栓症については、発現頻度が本剤群とプラセボ群で同程度であったが、VEGFR-TKI のリスクとして知られており (Zhang D, et al. <i>Onco Targets Ther.</i> 2016;9:3695-704.)、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症は致死的な転帰に至る場合があることより、重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する動脈血栓塞栓症の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、動脈血栓塞栓症の発現頻度は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切であるため。</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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。</p>																																					
創傷治癒遅延																																					
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、創傷治癒遅延 (PT の創離開及び治癒不良) の有害事象 (全体、CTCAE Grade 3 以上) の発現頻度は、下表のとおりであった。</p>																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">FRESCO-2 試験</th> <th colspan="2">FRESCO 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> <th rowspan="2">本剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>0.2% (1/456 例)</td> <td>0% (0/230 例)</td> <td>0% (0/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>0% (0/278 例)</td> <td>0% (0/137 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>0% (0/456 例)</td> <td>0% (0/230 例)</td> <td>0% (0/39 例)</td> <td>0% (0/17 例)</td> <td>0% (0/278 例)</td> <td>0% (0/137 例)</td> </tr> </tbody> </table>								FRESCO-2 試験				FRESCO 試験		全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	全体	0.2% (1/456 例)	0% (0/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)	Grade 3 以上	0% (0/456 例)	0% (0/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)
	FRESCO-2 試験				FRESCO 試験																																
	全体集団		日本人部分集団		本剤群	プラセボ群																															
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																																	
全体	0.2% (1/456 例)	0% (0/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)																															
Grade 3 以上	0% (0/456 例)	0% (0/230 例)	0% (0/39 例)	0% (0/17 例)	0% (0/278 例)	0% (0/137 例)																															
<p>創傷治癒遅延については、発現頻度が本剤群とプラセボ群で同程度であったが、VEGFR-TKI のリスクとして知られており (Johnson KE, et al. <i>Adv Wound Care.</i> 2014;3:647-61.)、重大な転帰に至る場合があることより、重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する創傷治癒不良の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積している。また、創傷治癒不良の発現頻度は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切であるため。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>																																					

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため、併せて、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について情報提供を行うため。

ネフローゼ症候群

重要な潜在的リスクとした理由：

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても、ネフローゼ症候群（PT のネフローゼ症候群）の有害事象発現例はなかった。

海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できないネフローゼ症候群（重篤）が報告されている。

蛋白尿は VEGFR-TKI のリスクとして知られている（Schmidinger M, et al. EJC Suppl. 2013;11:172-91.）が、本剤におけるネフローゼ症候群については報告数は限られており、本剤における発現リスクは明確ではない。ネフローゼ症候群は重大な転帰に至る場合があることより、重要な潜在的リスクとした。

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】

ネフローゼ症候群の発現頻度は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切であるため。

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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者に対して、発現時の対策について情報提供を行うため。

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

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情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

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情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	実施中