ネクサバール錠200mgに係る
医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式２）

ネクサバール錠 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ネクサバール錠200mg	有効成分	ソラフェニブトシル酸塩
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年11月17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】
手足症候群	出血性腸炎、虚血性腸炎	虚血性脳血管障害
皮膚症状	白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血	創傷治癒合併症
出血		血栓性微小血管症
劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症	膵炎	【重要な不足情報】
	腎不全	該当なし
急性肺障害、間質性肺炎	ネフローゼ症候群、蛋白尿	
高血圧クリーゼ	低ナトリウム血症	
可逆性後白質脳症症候群	ショック、アナフィラキシー	
心筋虚血・心筋梗塞	横紋筋融解症	
うっ血性心不全	ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌	
消化管穿孔、消化管潰瘍	低カルシウム血症	
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下での根治切除不能な甲状腺癌患者における有効性		

↓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
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査

↓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）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	2008年1月25日	薬効分類	874291
再審査期間	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：2008年1月25日～2016年1月24日（8年間） 切除不能な肝細胞癌：2009年5月20日～2016年1月24日（残余期間） 根治切除不能な分化型甲状腺癌：2014年6月20日～2024年6月19日（10年間） 根治切除不能な甲状腺癌：2016年2月29日～2024年6月19日（残余期間）	承認番号	22000AMX00014000
国際誕生日	2005年12月21日		
販売名	ネクサバール錠 200mg		
有効成分	ソラフェニブトシル酸塩		
含量及び剤型	1錠中、ソラフェニブ200mg（ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg）含有		
用法及び用量	通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な甲状腺癌		

承認条件	＜根治切除不能な甲状腺癌＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	効能追加に関わる承認事項一部変更承認年月日：2009年5月20日（切除不能な肝細胞癌） 効能追加に関わる承認事項一部変更承認年月日：2014年6月20日（根治切除不能な分化型甲状腺癌） 効能追加に関わる承認事項一部変更承認年月日：2016年2月29日（根治切除不能な甲状腺癌） 再審査結果通知日 2019年3月14日：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2019年3月14日：切除不能な肝細胞癌

変更の履歴
前回提出日 2023年9月27日
変更内容の概要： 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）の変更（軽微な変更）
変更理由： 1.　DIをGS1コードに変更したため

1.　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">重要な特定されたリスク</td></tr>
<tr><td colspan="2">手足症候群</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、ネクサバール錠200mg（以下、本剤）との因果関係を否定できない当該事象の発現率は67.6%（250/370例）で、このうちグレード3以上は16.2%（60/370例）であった。また、本剤の製造販売後における使用実態下においても、発現頻度が高く、投与中止や減量に至る例の多い副作用として、当該副作用が確認されている。</td></tr>
<tr><td>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
・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定）
【選択理由】
製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td>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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し注意喚起する。
・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）
【選択理由】
本副作用は、本剤投与前における患者への説明及び予防措置を講ずることによって発現や程度を減弱できると考えられることから、当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">皮膚症状〔多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）〕</td></tr>
</table>

	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない「多形紅斑」の発現率は1.4%（5/370例：グレード3以上は2例）であった。上記臨床試験において「皮膚粘膜眼症候群」「TEN」の発現は確認されていない。一方、製造販売後における使用実態下において、これらの全ての副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
出血（消化管出血、気道出血、脳出血等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は7.8%（29/370例：グレード3以上は無し）であった。また、本剤の製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な出血部位を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない「肝機能障害・黄疸」（肝機能検査値異常：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、及び血中ビリルビン増加を含む）の発現率は24.9%（92/370例）で、このうちグレード3以上は7.8%（29/370例）であった。上記臨床試験において「劇症肝炎」「肝不全」「肝性脳症」の発現は確認されていない。一方、製造販売後における使用実態下において、これらの全ての副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。 2. 国内市販後において、肝不全7例（肝細胞癌患者6例、腎細胞癌患者1例）、肝性脳症28例［肝細胞癌患者27例、腎細胞癌患者（肝硬変合併）1例］、肝不全・肝性脳症の併発1例（肝細胞癌患者）を集積し、死亡例も報告されたため、平成21年11月に安全性速報が発出されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

<table>
<tr><td></td><td>・ 通常の医薬品安全性監視活動
・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定）
【選択理由】
製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な症状を記載し注意喚起する。
・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）
【選択理由】
当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">急性肺障害、間質性肺炎</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
1. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「急性肺障害」「間質性肺炎」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、これらの副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。
2. 国内市販後において、間質性肺炎を含む急性肺障害4例（腎細胞癌患者）を集積し、死亡例も報告されたため、平成20年12月に安全性速報が発出されている。</td></tr>
<tr><td></td><td>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
・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定）
【選択理由】
製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</td></tr>
</table>

	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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状や対応方法を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
高血圧クリーゼ	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「高血圧クリーゼ」（グレード4以上の高血圧を含む）の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、当該副作用（CTCAEグレード4の高血圧を含む）が確認されている。なお、上記腎細胞癌患者、肝細胞癌患者、分化型甲状腺癌患者、甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者の4臨床試験における「高血圧」の発現率は、34.1%［126/370例：グレード3以上は10.3%（38/370例）］であった。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、注意点や自覚症状を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
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： 1. 本剤によるVEGF受容体の阻害により、脳血管血流量の自己制御が障害され、血管原性浮腫を引き起こした結果と関連して当該事象が認められる可能性がある。 2. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「可逆性後白質脳症症候群」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、対処方法や主な自覚症状を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
心筋虚血・心筋梗塞	

	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は1.4%（5/370例：グレード3以上は4例）であった。また、本剤の製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
うっ血性心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、及び分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は0.3%（1/370例：グレード3以上は1例）であった。また、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
消化管穿孔、消化管潰瘍	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない「消化管潰瘍」の発現率は0.3%（1/370例：グレード3以上は無し）であった。上記臨床試験において「消化管穿孔」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、これらの副作用の重篤例（死亡例も含まれる）が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
出血性腸炎、虚血性腸炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「出血性腸炎」「虚血性腸炎」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、これらの副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。

白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は、それぞれ、白血球減少2.7％（10/370例：グレード3以上は1例）、好中球減少1.6％（6/370例：グレード3以上は4例）、リンパ球減少4.1％（15/370例：グレード3以上は9例）、血小板減少3.8％（14/370例：グレード3以上は4例）、貧血3.0％（11/370例：グレード3以上は4例）であった。また、製造販売後における使用実態下において、これらの全ての副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な注意点等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
膵炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は0.5％（2/370例：グレード3

	以上は1例）であった。また、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
腎不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「腎不全」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】

	製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
ネフローゼ症候群、蛋白尿	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない「蛋白尿」の発現率は3.5%（13/370例：グレード3以上は2例）であった。上記臨床試験において「ネフローゼ症候群」の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、これらの副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）

	【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
低ナトリウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における、本剤との因果関係を否定できない当該事象の発現率は1.4%（5/370例：グレード3以上は3例）であった。また、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
ショック、アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、「ショック」及び「アナフィラキシー」の発現は確認されていない。しかしなが

	ら、製造販売後における使用実態下において、これらの副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、当該事象の発現は確認されていない。しかしながら、製造販売後における使用実態下において、当該副作用の重篤例が確認されている。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

	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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において、「ケラトアカントーマ」及び「皮膚有棘細胞癌」の発現は確認されていない。製造販売後における使用実態下（腎細胞癌患者、肝細胞癌患者）においては、これまでに5例（腎細胞癌患者3例、肝細胞癌患者2例：2014年6月現在）の「皮膚有棘細胞癌」重篤例が確認されている。分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない「ケラトアカントーマ」及び「皮膚有棘細胞癌」の発現率は、それぞれ1.9%（4/207例：グレード3以上は無し）及び1.9%（4/207例：グレード3以上は4例）であった。プラセボ群では「ケラトアカントーマ」及び「皮膚有棘細胞癌」の発現率は、それぞれ0.5%（1/209例：グレード3以上は無し）及び0.0%（0/209例）であり、本剤群で発現率が高い傾向にあった。甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における本剤との因果関係を否定できない当該事象は確認されていない。よって、これら4臨床試験における当該事象の発現率は「ケラトアカントーマ」1.1%（4/370例：グレード3以上は無し）、「皮膚有棘細胞癌」1.1%（4/370例：グレード3以上は4例）と算出される。
	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 ・ 以下の追加の医薬品安全性監視活動 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な注意点等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。
低カルシウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において、「低カルシウム血症」の発現は確認されていない。また、製造販売後における使用実態下（腎細胞癌患者、肝細胞癌患者）において、当該副作用の重篤例はこれまで確認されていない。一方、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない「低カルシウム血症」の発現率は8.2%（17/207例：グレード3以上は7例）であった。プラセボ群では「低カルシウム血症」の発現率は1.0%（2/209例：グレード3以上は無し）であり、本剤群で発現率が高い傾向にあった。甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における本剤との因果関係を否定できない「低カルシウム血症」の発現率は5.6%（1/18例）であった。よって、これら4臨床試験における当該事象の発現率は4.9%（18/370例：グレード3以上は7例）と算出される。 なお、甲状腺癌の治療のため甲状腺を全摘された患者は、副甲状腺も同時に摘出されるため（副甲状腺が移植される場合を除いて）、低カルシウム血症を起こし得る背景を有していると考えられる。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な注意点等を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 当該副作用の症状、発現状況、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な潜在的リスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">虚血性脳血管障害（脳虚血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
1. VEGFの阻害により局在性内皮細胞が不安定になると、微小血管における血栓塞栓形成や局部的な血栓形成が誘引される可能性があると考えられる。
2. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない脳虚血［0.3%（1/370例：グレード3以上は1例）］、脳血管障害［0.3%（1/370例：グレード3以上は1例）］、脳梗塞 ［0.3%（1/370例：グレード3以上は1例）］が報告されている。</td></tr>
<tr><td>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
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定）
【選択理由】
製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td>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：なし（リスクとして特定されていないため）
【選択理由】
現時点において、本事象の発現状況、発現時期、予防方法等に関する詳細情報がない状態である。医薬品安全性監視活動により当該事象に関する十分な情報が得られた際には、迅速に注意喚起を行う。</td></tr>
<tr><td colspan="2">創傷治癒合併症</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
1. 創傷治癒において血管形成は重要な役割を担っており、本剤により血管形成が阻害されると、正常な創傷治癒機能が障害を受ける可能性が考えられる。
2. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、及び分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない創傷合併症［0.8%（3/370例：グレード3以上は無し）］が報告されている。</td></tr>
</table>

	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 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」の項に、手術時における注意を記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌） 【選択理由】 現時点において、本事象の発現状況、発現時期、予防方法等に関する詳細情報がない状態である。医薬品安全性監視活動により当該事象に関する十分な情報が得られた際には、迅速に注意喚起を行う。
血栓性微小血管症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1. VEGF-VEGFR2シグナルは、糸球体が障害された時の糸球体内皮細胞の交換及び機能維持に必要と考えられており、本剤により糸球体におけるこのシグナル伝達が阻害されると、血栓性微小血管症において観察される糸球体内皮細胞の膨張や蛋白尿が生じるとの報告がある。 （Eremina V, Quaggin SE. Biology of anti-angiogenic therapy-induced thrombotic microangiopathy. Seminars in nephrology. 2010;30 (6) :582-90.） 2. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、当該事象の発現は確認されていない。
	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 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査

	【選択理由】 製造販売後における発現率及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。
	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：なし（リスクとして特定されていないため） 【選択理由】 現時点において、本事象の発現状況、発現時期、予防方法等に関する詳細情報がない状態である。医薬品安全性監視活動により当該事象に関する十分な情報が得られた際には、迅速に注意喚起を行う。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下での根治切除不能な甲状腺癌患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告 PSURにおける累積検討
追加の医薬品安全性監視活動
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査

【安全性検討事項】

手足症候群／　皮膚症状〔多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）〕／　出血（消化管出血、気道出血、脳出血等）／　劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症／　急性肺障害、間質性肺炎／　高血圧クリーゼ／　可逆性後白質脳症症候群／　心筋虚血・心筋梗塞／　うっ血性心不全／　消化管穿孔、消化管潰瘍／　出血性腸炎、虚血性腸炎／　白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血／　膵炎／　腎不全／　ネフローゼ症候群、蛋白尿／　低ナトリウム血症／　ショック、アナフィラキシー／　横紋筋融解症／ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌／　低カルシウム血症／　虚血性脳血管障害（脳虚血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）／　創傷治癒合併症／　血栓性微小血管症

【目的】

本剤の根治切除不能な甲状腺癌患者に対する使用実態下における副作用発生状況及び有効性を把握するために実施する。

【実施計画】

実施期間：2014年6月20日から2020年8月31日

登録期間：根治切除不能な分化型甲状腺癌
2014年6月20日から2015年3月31日
分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌
2016年2月29日から2018年3月31日

この期間に本剤の投与を開始した症例を本調査の調査票を用いた情報収集の対象とする。

調査予定症例数：
根治切除不能な分化型甲状腺癌
効能追加承認日から9ヵ月の間に本剤が投与された全ての根治切除不能な分化型甲状腺癌患者（推計 約200例）

分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌
効能追加承認日から2年の間に、分化型甲状腺癌以外に本剤が投与された全ての根治切除不能な甲状腺癌患者（根治切除不能な甲状腺髄様癌患者：推計 約30例）

実施方法：中央登録方式にて全例調査を実施する。

観察期間：9ヵ月間とする。なお、本剤による治療の中止を決定した場合は、その時点から30日後までを観察期間とする。また、追跡不能（脱落）の場合は、追跡不能が確認された時点までを観察期間とする。本剤投与開始2年後にケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現の有無、患者の生存、治療期間等を確認する予後調査を実施する。

重点調査項目：手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌、発疹、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔、急性肺障害／間質性肺炎

【実施計画の根拠】

登録期間：本邦における甲状腺癌の総患者数は厚生労働省平成23年患者調査によると29,000人と推計され、これらのうち本剤の対象となる根治切除不能な分化型甲状腺癌患者は1年間に約300例と推計される。実施可能性を考慮し、本調査への組み入れ期間を9ヵ月間（推計症例数：約200例）とした。また、本剤の対象となる分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌患者は1年間に約15例と推計される。実施可能性を考慮し、本調査への組み入れ期間を2年間（推計症例数：約30例）とした。
なお、本調査への組み入れ症例を基にした解析結果を踏まえ、組み入れ症例を追加した上で追加解析を実施する必要性を検討する。

観察期間：根治切除不能な分化型甲状腺癌については、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）のソラフェニブ群（安全性解析対象症例：207例）において、重点調査項目に設定した各有害事象の大部分が投与開始から9ヵ月後までに発現していることから、観察期間を9ヵ月間と設定した。ただし、9ヵ月未満で治療を中止した場合は、中止日から30日後までを観察期間とする。また、試験14295におけるケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現は、いずれの症例も2年以内であったことから、観察期間終了時に生存が確認されている患者を対象として本剤投与開始2年後にケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌発現の有無を確認し、発現を認めた場合は情報収集を行うこととした。

分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌については、甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）について、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）と比較した結果、安全性プロファイルに違いがなかったことから、根治切除不能な分化型甲状腺癌と同じ期間とした。

重点調査項目：根治切除不能な分化型甲状腺癌については、切除不能な肝細胞癌患者における特定使用成績調査の重点調査項目に、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）のソラフェニブ群（安全性解析対象症例：207例）において確認された注意すべき事象（血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、皮膚有棘細胞癌）を追加して設定した。

分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌については、甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）について、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）と比較した結果、安全性プロファイルに違いがなかったことから、根治切除不能な分化型甲状腺癌と同じ重点調査項目とした。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計を実施する。 ・本調査の調査票記載の対象となった症例について、観察期間（9ヵ月）の調査票が収集・固定された時点で中間解析を実施する。 ・ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌発現の有無を確認する予後調査が終了した時点で最終解析を実施する。 【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】 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。 ・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

根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査	
	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

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">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る情報提供。</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
手足症候群／皮膚症状〔多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）〕／出血（消化管出血、気道出血、脳出血等）／劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症／急性肺障害、間質性肺炎／高血圧クリーゼ／可逆性後白質脳症症候群／心筋虚血・心筋梗塞／うっ血性心不全／消化管穿孔、消化管潰瘍／出血性腸炎、虚血性腸炎／白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血／膵炎／腎不全／ネフローゼ症候群、蛋白尿／低ナトリウム血症／ショック、アナフィラキシー／横紋筋融解症／ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌／低カルシウム血症／創傷治癒合併症
【目的】
本剤に特徴的な上記副作用の発現状況、早期発見ならびに適切な診断・治療のための情報を纏めた資材「適正使用ガイド」を事前に提供し、副作用対策に役立てていただくことにより、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させる。また、副作用への対応を適切に行っていただくことにより、本剤を適正に使用していただく。
【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。
【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】
副作用の発現状況について定期的に分析し、過去（適応追加前）における発現状況と比較することにより、本資材の効果を判断する。発現件数が相対的に高い副作用が認められた際には、本資材を改訂するか本資材以外の追加の注意喚起を行うことを検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</td></tr>
</table>

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、外国措置報告及び臨床試験より報告される有害事象症例の評価				
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	「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認取得から6ヵ月後	終了	作成済（2015年2月提出）
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査	「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認日から9ヵ月の間に本剤が投与された根治切除不能な分化型甲状腺癌患者全例（推計約200例） 「根治切除不能な甲状腺癌」の承認日から2年の間に本剤が投与された分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌患者全例（根治切除不能な甲状腺髄様癌：推計 約30例）	安全性定期報告時 観察期間（9ヵ月）調査票が収集・固定された時点 予後調査終了時（全症例固定後） 観察期間（9ヵ月）調査票が収集・固定された時点 予後調査終了時（全症例固定後）	2014年6月20日より実施中	安全性定期報告時 調査開始3年6ヵ月後（観察期間を対象とした解析結果公表時） 調査開始4年9ヵ月後（最終解析結果公表時） 「根治切除不能な甲状腺癌」の承認日から4年9ヵ月後（観察期間を対象とした解析結果公表時） 「根治切除不能な甲状腺癌」の承認日から6年後（最終解析結果公表時）

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
根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査		安全性定期報告時	2014年6月20日より実施中	安全性定期報告時
	「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認日から9ヵ月の間に本剤が投与された根治切除不能な分化型甲状腺癌患者全例（推計約200例）	予後調査終了時（全症例固定後）		調査開始4年9ヵ月後（最終解析結果公表時）
	「根治切除不能な甲状腺癌」の承認日から2年の間に本剤が投与された分化型甲状腺癌以外の根治切除不能な甲状腺癌患者全例（根治切除不能な甲状腺髄様癌：推計 約30例）	予後調査終了時（全症例固定後）		「根治切除不能な甲状腺癌」の承認日から6年後（最終解析結果公表時）

5.3　リスク最小化計画の一覧

<table>
<tr><td colspan="3">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="3">電子添文による情報提供、及びその改訂による注意喚起を継続実施
患者向医薬品ガイド</td></tr>
<tr><td colspan="3">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td>追加のリスク最小化活動の名称</td><td>節目となる予定の時期</td><td>実施状況</td></tr>
<tr><td>市販直後調査による情報提供</td><td>実施期間：「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認取得から6ヵ月後
評価予定時期：「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認取得から8ヵ月以内
報告予定時期：「根治切除不能な分化型甲状腺癌」の承認取得から8ヵ月以内</td><td>終了</td></tr>
<tr><td>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）</td><td>安全性定期報告時</td><td>実施中</td></tr>
</table>