カプレルサ錠100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

（別紙様式 2）

カプレルサ錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	カプレルサ錠100mg	有効成分	バンデタニブ
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2023年9月21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】
間質性肺疾患	出血	該当なし
QT 間隔延長及び Torsade de pointes	創傷治癒遅延	
心障害	腎機能障害のある患者への投与	
重度の下痢		
皮膚障害		
光線過敏症		
高血圧		
可逆性後白質脳症症候群		
腎障害		
低カルシウム血症		
肝障害		
消化管穿孔		
眼障害		
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		

↓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
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓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
医療従事者向け研修の実施
患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供
本剤の副作用発現状況の公表

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

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	2015 年 9 月 28 日	薬効分類	874291
再審査期間	10 年	承認番号	22700AMX01003
国際誕生日	2011 年 4 月 6 日		
販売名	カプレルサ®錠 100 mg		
有効成分	バンデタニブ		
含量及び剤型	100 mg・錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはバンデタニブとして 1 回 300 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。		
効能又は効果	根治切除不能な甲状腺髄様癌		
承認条件	1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2.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			

変更の履歴
前回提出日 平成 28 年 9 月 1 日
変更内容の概要： ① 2 医薬品安全性監視活動の項において、追加の医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査の登録期間の変更に伴い、登録期間、終了期間を明記、節目となる予定の時期の変更 ② 5.1、5.2 項において、特定使用成績調査の報告書作成予定日変更 ③ 特定使用成績調査 実施計画書において以下の変更 ・ 「3.6 調査の予定実施期間」の項において、期間を明記 ・ 「9.調査実施のための組織体制」の項において組織体制の記載を変更 ④ 5.1、5.2 項において、製造販売後臨床試験を削除 ⑤ 「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更） ⑥ 通知に基づく様式変更（軽微変更）
変更理由： ①③：特定使用成績調査において、1 年以上投与された症例の収集見込みを鑑み、登録期間を変更したことに伴い、登録期間、調査期間を明記するため、節目となる予定の時期を変更したため ②：特定使用成績調査の報告書作成予定時期変更のため ④：患者への薬剤提供等目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除 ⑤： 記載整備のため ⑥：「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生審査 発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づく様式変更のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">間質性肺疾患</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 3 の間質性肺疾患が 7.1 %（1/14 例）認められた（投与中止）。なお、海外第 III 相臨床試験において、因果関係が否定できない間質性肺疾患関連事象は報告されていない。
・ 非小細胞肺癌患者を対象とした本剤100 mgとドセタキセルの併用投与を検討した国際共同第III相臨床試験の日本人において、プラセボとドセタキセル併用群では間質性肺疾患関連事象（間質性肺疾患及び放射線性肺臓炎）が7.4%（5/68例）に対し、本剤とドセタキセル併用群で因果関係が否定できない症例（間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群）は18.1%（13/72例）に認められた（うち、9例は投与中止）。なお、本剤とドセタキセル併用群でのグレード3以上の症例は5.6%（4/72例）であった。うち、死亡例として間質性肺疾患が2.8%（2/72例）認められた。
・ 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第II相臨床試験の本剤200 mg群において、因果関係が否定できないグレード1の器質化肺炎が5.6 %（1/18例）（投与中止）、本剤300 mg群において、因果関係が否定できないグレード4の間質性肺疾患が5.6 %（1/18例）認められた（転帰死亡）。
・ 一般的に、間質性肺疾患が発現した場合、重篤な転帰をたどる可能性がある。</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。
1.特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
【選択理由】
製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</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「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的な胸部画像検査等の実施など、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.医療従事者向け研修実施 3.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 4.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報及び研修を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
QT 間隔延長及び Torsade de pointes	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード1又は2の心電図QT延長が21.4%（3/14例）及びグレード1の失神が7.1%（1/14例）認められた。 ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では心電図QT延長は報告されていないが、本剤群で因果関係が否定できない心電図QT延長が13.4%（31/231例）（うち、2例は投与中止）、グレード3の意識消失が0.9%（2/231例）及びグレード2の心室性頻脈が0.4%（1/231例）認められた。なお、本剤群でのグレード3以上の症例は8.7%（20/231例）であった。 ・ 国内第I/II相臨床試験及び海外第III相臨床試験において、因果関係が否定できないTorsade de pointesの報告はないが、心電図QT延長はTorsade de pointesのリスクを増大させると考えられる。 ・ 一般的に、QT間隔延長あるいはTorsade de pointesが発現した場合、重篤な転帰をたどる可能性がある。
	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（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

	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「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」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的な心電図検査等の実施など、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.医療従事者向け研修実施 3.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 4.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報及び研修を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
心障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード1又は2の心障害関連事象（動悸及び上室性期外収縮）が28.6%（4/14例）認められた。 ・　海外第III相臨床試験において、プラセボ群では心障害関連事象（動悸、上室性頻脈及び上室性不整脈）が3.0%（3/99例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（洞性徐脈、血圧上昇、徐脈、動悸、狭心症、急性心不全、チアノーゼ、左脚ブロック、心電図T波逆転、心電図異常T波、不整脈及び心房細動）が8.2%（19/231例）認められた。なお、本剤群でのグレード3以上の症例は0.9%（2/231例）であり、うち、死亡例として急性心不全及び不整脈（同一症例）が0.4%（1/231例）認められた。
	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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

	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「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
重度の下痢	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できない重度の下痢（グレード3以上）が14.3%（2/14例）認められた。 ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では重度の下痢が1.0%（1/99例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例は9.1%（21/231例）認められた（うち、1例は投与中止）。
	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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。

皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できない皮膚障害関連事象（発疹、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、感染性皮膚炎、口唇炎、爪甲脱落症、皮膚乾燥及び嵌入爪）が92.9%（13/14例）認められ、そのうちグレード3以上の症例は21.4%（3/14例）であった。 ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では皮膚障害関連事象（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、そう痒症、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、口唇炎、酒さ及び多汗症）が21.2%（21/99例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（発疹、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、紅斑、脱毛症、色素沈着障害、爪の障害、皮膚色素過剰、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚病変、皮膚変色、毛包炎、紅斑性皮疹、蕁麻疹、顔面浮腫、手掌・足底発赤知覚不全症候群、潮紅、爪囲炎、爪床の炎症、爪破損及び剥脱性発疹等）は85.7%（198/231例）認められた（うち、4例は投与中止）。なお、本剤群でのグレード3以上の症例は7.4%（17/231例）であった。 ・ 国内第I/II相臨床試験及び海外第III相臨床試験において、因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び多形紅斑は報告されていないが、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤100 mgとドセタキセルの併用投与を検討した国際共同第III相臨床試験において、本剤とドセタキセル併用群で因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症は0.4 %（3/689例）（うち、グレード3以上の症例が2例、投与中止が2例）、グレード2の多形紅斑は0.4 %（3/689例）（うち、投与中止が1例）、グレード3のスティーブンス・ジョンソン症候群は0.3 %（2/689例）（投与中止が2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 ・ 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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

	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」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
光線過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では光線過敏症関連事象は報告されていないが、本剤群では因果関係が否定できない症例（光線過敏性反応及びサンバーン）が15.6%（36/231例）認められた（うち、1例は投与中止）。なお、本剤群でのグレード3以上の症例は1.7%（4/231例）であった。なお、国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できない光線過敏症関連事象は報告されていない。
	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。 1.特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。

高血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できない高血圧関連事象（高血圧）が64.3%（9/14例）認められ、そのうちグレード3以上の症例は14.3%（2/14例）であった。 ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では高血圧関連事象（高血圧）が2.0%（2/99例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（高血圧、高血圧クリーゼ及び進行性高血圧）は25.5%（59/231例）認められた（うち、1例は投与中止）。なお、本剤群でのグレード3以上の症例は6.5%（15/231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 ・ 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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
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： ・ 神経膠腫、進行胆道癌患者を対象とした海外臨床試験において 2 例（うち、1 例は投与中止）及び甲状腺髄様癌患者での海外製造販売後（申請時点）で 1 例、因果関係が否定できない可逆性後白質脳症症候群が認められた。なお、国内第 I/II 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験において、因果関係が否定できない可逆性後白質脳症症候群は報告されていない。

	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。 1.特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。

腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 1 又は 2 の腎障害関連事象（蛋白尿、腎機能障害、血中クレアチニン増加及び血尿）が 35.7%（5/14 例）認められた。 ・ 海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では腎障害関連事象（蛋白尿）が 1.0%（1/99 例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（蛋白尿、血中クレアチニン増加、腎不全、腎結石症、ヘモグロビン尿及び尿細管間質性腎炎）は 11.7%（27/231 例）認められた。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は 0.9%（2/231 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 ・ 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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
低カルシウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 1 又は 2 の低カルシウム血症が 14.3%（2/14 例）認められた。 ・ 海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では低カルシウム血症が 2.0%（2/99 例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例は 5.6%（13/231 例）認められた。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は 0.9%（2/231 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 ・　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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は定期的に血清カルシウム濃度測定を行い、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないの肝障害関連事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノ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腹水）が 21.4%（3/14 例）認められた。 ・　海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では肝障害関連事象は報告されていないが、本剤群で因果関係が否定できない症例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン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及び肝機能異常）が 6.5%（15/231 例）認められた。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は 0.4%（1/231 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 ・　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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

	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」の項に、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
消化管穿孔	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 海外第III相臨床試験において、プラセボ群では消化管穿孔関連事象は報告されていないが、本剤群で因果関係が否定できないグレード3の小腸穿孔が0.4%（1/231例）認められた（投与中止）。なお、国内第I/II相臨床試験において、因果関係が否定できない消化管穿孔関連事象は報告されていない。
	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。 1.特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。

眼障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 1 又は 2 の眼障害関連事象（角膜混濁、マイボーム腺機能不全、霧視、角膜炎、角膜症及び眼乾燥）が 57.1%（8/14 例）認められた。 ・ 海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では眼障害関連事象は（トンネル状視野、翼状片）が 2.0%（2/99 例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（霧視、角膜混濁、角膜沈着物、視力障害、角膜症、眼乾燥、結膜炎、光輪視、視力低下、眼の障害、眼瞼浮腫、光視症、長睫毛症、緑内障及び羞明等）は 31.2%（72/231 例）認められた（うち、1 例は投与中止）。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は 0.9%（2/231 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 ・ 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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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「その他の副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、異常が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう患者を指導することを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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）の作成と提供 2.患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 3.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。

重要な潜在的リスク	
出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 1 の出血関連事象（鼻出血、血尿及び痔出血）が 21.4%（3/14 例）認められた。 ・ 海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では出血関連事象（鼻出血）が 1.0%（1/99 例）に対し、本剤群で因果関係が否定できない症例（鼻出血、痔出血、脳出血、粘膜出血、皮膚出血、喀血及び月経過多）は 6.5%（15/231 例）認められた。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は報告されていない。 ・ 他の VEGF 阻害剤において、出血関連事象が注意喚起されている。
	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 ・ 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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
創傷治癒遅延	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 国内第 I/II 相臨床試験において、因果関係が否定できないグレード 2 の創傷治癒遅延関連事象（創傷感染）が 7.1%（1/14 例）認められた。 ・ 海外第 III 相臨床試験において、プラセボ群では創傷治癒遅延関連事象は報告されていないが、本剤群で因果関係が否定できない症例（治癒不良）が 0.9%（2/231 例）認められた。なお、本剤群でのグレード 3 以上の症例は報告されていない。 ・ 他の VEGF 阻害剤において、創傷治癒遅延が注意喚起されている。

	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 ・　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 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断することを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに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.本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
腎機能障害のある患者への投与	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・　腎機能の影響を評価した海外臨床試験（試験 D4200C00022）において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者の AUC は腎機能が正常な被験者と比べて、それぞれれ 43%、58%及び 74%高値を示したことより、安全性への影響が懸念される。 ・　国内臨床試験において軽度及び中等度の腎機能障害のある患者への投与時の安全性に関する情報が限られており、また重度の腎機能障害のある日本人患者への投与経験がない。
	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。 　　1.特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後における腎機能障害のある患者での副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	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「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項に、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意することを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎機能障害の程度により、血漿中濃度の上昇や有害事象の発現が懸念されることを医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。

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	
	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： 特定使用成績調査（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： 特定使用成績調査（全例調査）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： 副作用、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
特定使用成績調査
【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointes、心障害、重度の下痢、皮膚障害、光線過敏症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、消化管穿孔、眼障害、出血、創傷治癒遅延、腎機能障害のある患者への投与 【目的】 本調査は使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認するために実施する。 ・ 使用実態下における副作用発生状況の把握 ・ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因（特に間質性肺疾患及びQT間隔延長の関連事象） ・ 使用上の注意から予測できない副作用 【実施計画】 100例を解析予定症例数と設定し、収集した症例の解析結果を踏まえ、さらに症例を追加して調査実施が必要かどうかを検討する。 ・ 解析予定症例数：100例 （登録予定症例数：120例） ・ 登録期間：2015年12月（発売日）～2023年9月27日までに投与開始した症例の登録が完了するまで ・ 調査期間：2015年12月（発売日）～最終症例の観察期間終了まで（最長2024年9月終了予定） ・ 実施方法：中央登録方式にて全例調査として開始する。 ・ 重点調査項目：間質性肺疾患、QT間隔延長関連事象 【実施計画の根拠】 ・ 解析予定症例数：重点調査項目であるQT間隔延長や間質性肺疾患の関連事象の発現状況に注目して、次のとおり設定した。 国内臨床試験における間質性肺疾患発現率が約7.1%、QT間隔延長の発現率が約21.4%あったことから、95%以上の確率でこれらの有害事象の3例以上の発現が安全性評価対象症例100例から検出可能となる。少なくとも100例の1年以上の安全性データを収集するため、契約違反等の完全除外症例や中止・脱落症例を考慮して、登録予定症例数は120例とする。なお、1年未満で中止・脱落し、本剤が一度でも投与された症例については、1年以上	

	投与された症例とともに、安全性評価の解析対象集団に含める。 ・ 観察期間：海外第III相臨床試験において、投与開始から有害事象が初めて発現するまでの期間は、累積発現プロットにてほぼ1年で定常状態であったことから、観察期間は1年とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告書提出時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 約60例を対象に、中間解析を実施する。 ・ 100例（解析予定症例数）のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【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医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 本調査の計画内容の変更要否。 中間解析時の段階及び100例（解析予定症例数）のデータ固定が終わった段階で、収集した症例の解析結果を踏まえ、さらに症例を追加して追加解析実施が必要かどうかを検討。 ・ 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。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
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	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointes、心障害、重度の下痢、皮膚障害、光線過敏症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、消化管穿孔、眼障害 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。

	【具体的な方法】 ・資材を提供し、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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。
医療従事者向け研修の実施	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointes 【目的】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointesに関して、早期検出と適切な診断・治療のための研修を実施し、当該事象による健康被害を最小化することを目的として行う。 【具体的な方法】 ・研修資材の内容を理解した後に本剤を処方するよう、処方予定医師にe-Learning等で研修実施を依頼する。 【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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointes、心障害、重度の下痢、皮膚障害、光線過敏症、高血圧、眼障害 【目的】 患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すことを目的として行う。 【具体的な方法】 ・納入時に資材を提供・説明し、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及び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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策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、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。

本剤の副作用発現状況の公表	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT間隔延長及びTorsade de pointes、心障害、重度の下痢、皮膚障害、光線過敏症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、消化管穿孔、眼障害、出血、創傷治癒遅延 【目的】 製造販売後の副作用発現状況の最新情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。 【具体的な方法】 ・企業ホームページに副作用発現状況（重篤な副作用件数表）を公表する。 ・更新頻度：販売開始後6カ月間は3カ月に1回、それ以降は安全性定期報告書提出時毎に更新する。ただし、副作用発現状況等を勘案し、必要に応じて更新頻度は検討する。 【節目となる予定の時期及び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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。

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				
副作用、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	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 カ月後	終了	作成済み（2016 年 8 月提出）
特定使用成績調査	100 例	① 安全性定期報告書提出時 ② 中間解析実施時 ③ 最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（再審査申請時）

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	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	100 例	①　安全性定期報告書提出時 ②　中間解析時実施時 ③　最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（再審査申請時）

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 患者向医薬品ガイド		
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カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け研修実施	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
本剤の副作用発現状況の公表	安全性定期報告書提出時 特定使用成績調査の中間解析実施時（調査開始3年後） 特定使用成績調査の最終報告書作成時（調査開始5年後）	実施中