

令和5年3月10日再審査時

スチバーガ錠40mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

スチバーガ錠 40mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スチバーガ錠40mg	有効成分	レゴラフェニブ水和物
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3月10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】
<a href="#">肝機能障害</a>	<a href="#">消化管穿孔及び瘻</a>	<a href="#">創傷治癒障害</a>
<a href="#">血栓塞栓症</a>	<a href="#">中毒性表皮壊死融解症／ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑</a>	
<a href="#">高血圧・高血圧クリーゼ</a>		
<a href="#">出血</a>		【重要な不足情報】
<a href="#">手足症候群</a>	<a href="#">血小板減少</a>	<a href="#">該当なし</a>
<a href="#">可逆性後白質脳症症候群</a>	<a href="#">間質性肺疾患</a>	
1. 2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における有効性</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験（単剤投与及び併用療法）のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、レゴラフェニブが投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）</a>

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

バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	2013年3月25日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	22500AMX00886000
国際誕生日	2012年9月27日		
販売名	スチバーガ錠 40mg		
有効成分	レゴラフェニブ水和物		
含量及び剤形	1錠中、レゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する。		
用法及び用量	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に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	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌		
承認条件	なし		
備考	各効能効果の承認年月日 ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：2013年3月25日 ・ がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍：2013年8月20日 ・ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌：2017年6月26日 再審査結果通知日 ・ 2022年12月21日		

変更の履歴
-------

前回提出日

2020年5月15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」に記載されていた追加の医薬品安全性監視活動としての「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査」を削除
2. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における有効性」にある「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」の記載を「該当なし」に更新
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査」及び「ソラフェニブ治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象としたレゴラフェニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相比較臨床試験」を削除
4. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査」を削除
5. 「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及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査」の実施状況及び報告書の作成予定日を更新
6. 「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の「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌における製造販売後臨床試験」の実施状況及び報告書の作成予定日を更新
7. 記載整備

変更理由：

- 1、2、4、5 使用成績調査終了のため
- 3 使用成績調査及び製造販売後臨床試験終了のため
- 6 製造販売後臨床試験終了のため
- 7 2022年3月18日付通知に基づく様式変更

## 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	
肝機能障害	
	<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. 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 15982）の安全性併合解析（以下、「3 試験安全性併合解析」と記載）において、肝障害関連事象が因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の 21.0%（211/1006 例）[CTCAE Grade 3 以上 9.0%（91/1006 例）]、及びプラセボ群の 8.2%（42/512 例）[Grade 3 以上 4.9%（25/512 例）]で報告されており、死亡に至った症例も報告されている。</li><li>2. 製造販売後において、劇症肝炎に該当する症例が、国内で 3 例集積（2013 年 11 月 22 日時点）し、死亡に至った例も報告されている。</li><li>3. マウス、ラット、イヌにおける反復投与毒性試験において、肝臓が標的臓器として特定されている。</li></ol> <p>Bayer Global Pharmacovigilance (GPV) データベースのレゴラフェニブ投与患者における肝障害関連事象の検討では、臨床試験及び患者アクセスプログラムに登録された 7,800 例以上の被験者において、重症 DILI (Drug Induced Liver Injury) <sup>1)</sup>が、12 例認められ、うち 3 例が日本人であった（2016 年 3 月 31 日時点）。</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></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害は、発現時に本剤の減量・休薬を検討することが副作用治療に有益であると考えられ、臨床試験において発現時に本剤の減量・休薬の頻度が高かった。製造販売後において、広く情報を収集し、肝機能障害の発現率・重篤度、減量・休薬の状況及び発現時期・好発時期をより詳細に検討する。</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、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。 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、定期的な肝機能検査の必要性に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。
血栓塞栓症	
	<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>3 試験安全性併合解析において、血栓塞栓症関連事象がレゴラフェニブ群の 1.6% (16/1006 例) 及びプラセボ群の 1.0% (5/512 例) で報告されている。</li> <li>VEGF シグナル阻害により局所的な血管内皮の不安定性が誘発され、血栓が発現すると考えられる。<sup>2)</sup></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>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、心虚血事象等の血栓塞栓症の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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。 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
高血圧・高血圧クリーゼ	
	<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>3 試験安全性併合解析において、高血圧が、因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の 29.0% (292/1006 例) [CTCAE Grade3 以上 11.7% (118/1006 例)]、及びプラセボ群の 6.6% (34/512 例) [Grade3 以上 2.0% (10/512 例)] で報告されている。日本人集団においてはレゴラフェニブ群の 53.2% (57/107 例) [CTCAE Grade3 以上 13.1% (14/107 例)]、プラセボ群の 4.3% (2/47 例) [Grade3 以上 2.1% (1/47 例)] であった。なお、高血圧クリーゼは、試験 14387 及び試験 15982 において各 1 例認められている。</li> <li>VEGF シグナル阻害により腫瘍血管の脆弱化が誘引され、末梢血管抵抗が増し血圧上昇が起これると考えられる。<sup>3)</sup></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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>高血圧は、発現時に本剤の減量・休薬を検討することが副作用治療に有益であると考えられ、臨床試験において発現時に本剤の減量・休薬の頻度が高かった。製造販売後において、広く情報を収集し、高血圧・高血圧クリーゼの発現率・重篤度、減量・休薬の状況及び発現時期・好発時期をより詳細に検討する。</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、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。 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、定期的な血圧測定の必要性に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
	<p>出血</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. 3試験安全性併合解析において、出血関連事象が、因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の8.8%（89/1006例）[CTCAE Grade3以上1.0%（10/1006例）]、及びプラセボ群の2.3%（12/512例）[Grade3以上0%]で報告されており、死亡例も報告されている。</li> <li>2. VEGFシグナル阻害による全身性あるいは腫瘍内の血管・止血機構の破綻が出血事象を引き起こす契機になると考えられる。<sup>2)4)</sup></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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、出血の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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> </ul>

	<p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3試験安全性併合解析において、手足症候群関連事象が、因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の50.3%（506/1006例）[CTCAE Grade3 16.1%（162/1006例）]、及びプラセボ群の7.8%（40/512例）[Grade3 0.4%（2/512例）]で報告されている。日本人集団においてはレゴラフェニブ群の81.3%（87/107例）[CTCAE Grade3以上26.1%（28/107例）]、プラセボ群の6.4%（3/47例）[Grade3以上0%]であった。</li> <li>2. 手掌や足底に高密度に認められるエクリン汗腺の導管上皮にあるPDGF受容体とc-kit受容体の阻害が原因として考えられる。これら受容体の阻害と、VEGF阻害作用による毛細血管密度の低下とが相互に作用して、線維芽細胞と内皮細胞の修復機構に損傷を来し、さらに血管予備力の低下や発症部位への繰り返される摩擦等が加わることにより引き起こされると考えられる。<sup>5)</sup></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>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>手足症候群は、発現時に本剤の減量・休薬を検討することが、副作用治療に有益であると考えられ、臨床試験において発現時に本剤の減量・休薬の頻度が高かった。製造販売後において、広く情報を収集し、手足症候群の発現率・重篤度、減量・休薬の状況及び発現時期・好発時期をより詳細に検討する。</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> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書、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。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況並びに臨床試験で実施された予防措置や症状発現時の対症療法に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>



可逆性後白質脳症症候群	
	<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. 消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）において、因果関係の否定できない有害事象としてレゴラフェニブ群で1例報告されている。GPV データベースのレゴラフェニブ投与患者（臨床試験及び患者アクセスプログラムに登録された7,800例以上）では3例報告されている。</li> <li>2. 可逆性後白質脳症症候群の原因として、VEGF 阻害に共通する作用と考えられる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）、脳血流の自動調整障害に起因す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>6)</sup></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>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>レゴラフェニブによる可逆性後白質脳症症候群の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査等により国内外の知見の収集に努める。また、自発報告における発現率の推移についても定期的に確認する。</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、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>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
消化管穿孔及び瘻	
	<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. 3試験安全性併合解析において、消化管穿孔及び瘻関連事象が、因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の0.3%（3/1006例）及びプラセボ群の0.2%（1/512例）で報告されている。また、第Ⅰ相～第Ⅲ相レゴラフェニブ単剤投与試験の安全性解析対象4,518例（2016年3月31日時点）において、消化管穿孔及び瘻関連事象は有害事象として96例報告されており、死亡例も報告されている。</li> <li>2. VEGF シグナル阻害による腸管壁の虚血性変化や再生障害が考えられる。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、消化管穿孔及び瘻の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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。 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

中毒性表皮壊死融解症／ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>3 試験安全性併合解析において、中毒性表皮壊死融解症／ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑が因果関係の否定できない有害事象として、それぞれレゴラフェニブ群の0%、&lt;0.1%（1/1006例）、0.7%（7/1006例）及びプラセボ群の0%、0%、0.2%（1/512例）で報告されている。また、第Ⅰ相～第Ⅲ相レゴラフェニブ単剤投与試験の安全性解析対象4,518例（2016年3月31日時点）において、中毒性表皮壊死融解症及びステイブンス・ジョンソン症候群は、有害事象として各1例（いずれも結腸・直腸癌患者）報告されている。</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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、中毒性表皮壊死融解症、ステイブンス・ジョンソン症候群及び多形紅斑の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 国内製造販売後において、重篤な血小板減少例が13例集積（2013年9月10日時点）されており、投与中止した例も報告されている。なお、3試験安全性併合解析において、血小板減少は因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の9.0%（91/1006例）[CTCAE Grade 3以上2.5%（25/1006例）]、及びプラセボ群の1.6%（8/512例）[Grade 3以上0.2%（1/512例）]で報告されている。</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>

	<p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、血小板減少の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</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>1. 国内製造販売後において、間質性肺疾患が8例集積（2013年11月22日時点）し、死亡に至った例も報告されている。なお、3試験安全性併合解析において、間質性肺疾患関連事象は因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群の&lt;0.1%（1/1006例）及びプラセボ群の0%で報告されている。また、第I相～第III相レゴラフェニブ単剤投与試験の安全性解析対象4,518例（2016年3月31日時点）において、間質性肺疾患関連事象は有害事象として、21例報告されている。</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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、間質性肺疾患の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</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、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>医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></p>

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。
---

- 1) Aithal GP et al. Clin Pharmacol Ther 89(6), 806 (2011)
- 2) Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465(2009)
- 3) Mourad JJ et al. Ann Oncol 19, 927(2008)
- 4) Elice F et al. Am J Hematol 83, 862(2008)
- 5) Wood LS et al. Commun Oncol 7(1), 23(2010)
- 6) Bartynski, W.S. Am J Neuroradiol 29, 1043(2008)

重要な潜在的リスク

創傷治癒障害

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）、アジア人の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験 15808）、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）、及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 15982）の4試験安全性併合解析において、創傷治癒障害は有害事象として、レゴラフェニブ群の0.70%（8/1142例）及びプラセボ群の0.34%（2/580例）で報告されている。また第Ⅰ相～第Ⅲ相レゴラフェニブ単剤投与試験の安全性解析対象4,518例（2016年3月31日時点）において、創傷治癒障害は有害事象として、36例に報告されている。しかしながら、レゴラフェニブの投与による創傷治癒障害のリスク増加に関しては結論付けられず、重要な潜在的リスクとして設定した。
2. VEGFシグナル阻害による血管新生抑制作用により、創傷治癒を遅らせる可能性がある。

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

【選択理由】

VEGFシグナル阻害剤における共通の作用として発現に注意が必要であることは既に知られていること、本剤による創傷治癒障害の発現頻度は極めて低いと考えられることなどの理由により、文献調査等により国内外の知見の収集に努める。

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。

医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験では、レゴラフェニブの投与開始前28日以内に侵襲性の大きな手術を行った患者は除外されていたことより、レゴラフェニブの投与によるリスク増加の結論は出せなかったが、類薬（VEGFシグナル阻害薬）において報告されており、手術前の投与中断及び術後の投与再開における慎重な判断等について注意喚起を行う。なお、レゴラフェニブにおける製造販売後の創傷治癒障害の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍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。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>



## 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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献報告、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 PBRER/PSUR における累積検討</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
<p>バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験（単剤投与及び併用療法）のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、レゴラフェニブが投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験</p>	
	<p>「バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験（単剤投与及び併用療法）のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、レゴラフェニブが投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験（試験 20328）」に、以下の先行試験でレゴラフェニブを継続投与中の症例を組み入れる。</p> <p>ソラフェニブ治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象としたレゴラフェニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相比較臨床試験（試験 15982）</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験から組み入れる継続投与中の症例における安全性情報を収集する事である。安全性情報は、重篤な有害事象（SAE）及び治験実施計画書で定義した有害事象の頻度及び重症度で評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施予定期間：2019年4月～2023年11月</p> <p>対象症例：試験全体で10例、日本においては試験15982からの1例（試験開始時）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>バイエルが治験依頼者として実施した先行試験において、継続投与中の症例を試験20328に組み入れて、レゴラフェニブの継続投与と安全性の確認を行う。候補症例は、試験開始時において、試験15982で7例、試験14874、試験15967及び試験11726で各1例の10例である。日本においては試験15982の1例が対象症例である。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>最終症例の追跡調査終了時、安全性定期報告時、再審査申請時、治験総括報告書作成時</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></p> <p>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。</p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• 新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li><li>• 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。</li></ul>
--	--

### 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、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	
医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>肝機能障害、血栓塞栓症、高血圧・高血圧クレーゼ、出血、手足症候群、可逆性後白質脳症候群、消化管穿孔及び瘻、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（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑、血小板減少、間質性肺疾患、創傷治癒障害</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>レゴラフェニブの有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択における注意点等提供する。</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> </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></p> <p>販売開始後毎月及び調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>

## 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、臨床試験及び製造販売後調査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（結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍患者）	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2014年1月提出）
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査	200例/1,385例 （結腸・直腸癌患者1,250例、消化管間質腫瘍患者135例）	安全性定期報告時  販売開始6ヵ月後（中間解析の実施）  ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。  調査終了時（全症例固定後）	終了	中間報告書作成済（2016年5月提出）  <u>作成済（2022年3月提出）</u>
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における製造販売後臨床試験	安全性解析対象集団：753例（レゴラフェニブ群500例、プラセボ群253例） 〔うち、日本人97例（レゴラフェニブ群65例、プラセボ群32例）〕	安全性定期報告時  治験総括報告書の補遺作成時	終了	作成済（2014年12月提出）
がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における製造販売後臨床試験	安全性解析対象集団：198例（レゴラフェニブ群132例、プラセボ群66例）〔うち日本人17例（レゴラフェニブ群12例、プラセボ群5例）〕	安全性定期報告時  治験総括報告書の補遺作成時	終了	作成済（2015年12月提出）
がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌における製造販売後臨床試験	安全性解析対象集団：567例（レゴラフェニブ群374例、プラセボ群193例） 〔うち日本人40例（レゴラフェニブ群30例、プラセボ群10例）〕	最終症例の追跡調査終了時  安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	終了	安全性定期報告時  <u>作成済（2020年12月提出）</u>

バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験（単剤投与及び併用療法）のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、レゴラフェニブが投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験	10例、日本においては試験15982の1例（現時点）	最終症例の追跡調査終了時  安全性定期報告時  再審査申請時  治験総括報告書の作成時	実施中	安全性定期報告時 再審査申請時  治験総括報告書の作成時（2024年8月予定）
--	----------------------------	---	-----	--

## 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
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査	200例/1,385例 (結腸・直腸癌患者1,250例、消化管間質腫瘍患者135例)	安全性定期報告時  販売開始6ヵ月後（中間解析の実施） ※目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後に実施する。  調査終了時（全症例固定後）	<u>終了</u>	中間報告書作成済（2016年5月提出）  <u>作成済（2022年3月提出）</u>
がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における製造販売後臨床試験	有効性解析対象（ITT）：199例（レゴラフェニブ群133例、プラセボ群66例）[うち日本人17例（レゴラフェニブ群12例、プラセボ群5例）]	安全性定期報告時  治験総括報告書の補遺作成時	終了	作成済（2015年12月提出）

## 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、患者向医薬品ガイドの作成及びその改訂による注意喚起は、継続して施行		
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（結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍患者）	販売開始 6 ヶ月後	終了
医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中