

# スチバーガ錠 40mg 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バイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

**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		平成29年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
<a href="#">肝機能障害</a>	3	<a href="#">消化管穿孔及び瘻</a>	9	<a href="#">創傷治癒障害</a>	13
<a href="#">血栓塞栓症</a>	4	<a href="#">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／多形紅斑</a>	10	<b>【重要な不足情報】</b>	<b>頁</b>
<a href="#">高血圧・高血圧クリーゼ</a>	5			<a href="#">なし</a>	14
<a href="#">出血</a>	6				
<a href="#">手足症候群</a>	6	<a href="#">血小板減少</a>	10		
<a href="#">可逆性後白質脳症症候群</a>	7	<a href="#">間質性肺疾患</a>	12		
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>					15頁

↓ 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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	16
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<a href="#">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</a>	16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">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</a>	19

↓ 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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	20
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</a>	20

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

2017年4月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 大阪市北区梅田二丁目4番9号

氏名： バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 ハイケ・プリンツ

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	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		
含量及び剤型	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		
承認条件	なし		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2015年3月24日

変更内容の概要：

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌がん及び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期間を延長し、実施方法についても変更した。（項目2）
2. 追加の安全性監視活動の「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」を削除した。また、1.2 有効性に関する検討事項より、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者の製造販売後臨床試験における有効性の項目を削除した。
3. 医薬品安全性監視計画の一覧、有効性に関する調査・試験の計画の一覧を更新した。

変更理由：

1. 目標症例数の登録を達成するため。
2. 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の終了のため。
3. 「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」の中間報告書の提出、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製造販売後臨床試験」の終了のため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

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）において、重篤な肝胆道系障害の発現が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 5.4%（27/500 例）及びプラセボ群の 3.6%（9/253 例）で報告されており、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）では、レゴラフェニブ群の 2.3%（3/132 例）及びプラセボ群の 1.5%（1/66 例）で報告されている。また死亡に至った症例も報告されたため。</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ため。</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ため。</li></ol> <p>なお、Global Pharmacovigilance (GPV) データベースのレゴラフェニブ投与被験者全例において、重症 DILI (Drug Induced Liver Injury) が 3/1,252 例で発現し、うち 2 例が日本人であった。いずれもレゴラフェニブ投与開始後 2 ヶ月以内に肝細胞障害型の肝機能障害が発現した。</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><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><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 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（重点調査項目として設定）</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><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。 医療従事者向け資材（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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>血栓塞栓症</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. 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）において、心虚血事象の発現が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 1.2%（6/500 例）及びプラセボ群の 0.4%（1/253 例）で報告されており、また、その他の血栓塞栓症に関する事象についても、レゴラフェニブ群で肺塞栓症 0.8%（4/500 例）、心虚血以外の動脈血栓塞栓症 0.6%（3/500 例）等が報告されている。また、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）では、心虚血事象の発現が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 0.8%（1/132 例）で報告されており、肺塞栓症の発現が 2.3%（3/132 例）及びプラセボ群で 1.5%（1/66 例）で報告されているため。</li> <li>2. 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し、血栓が発現すると考えられるため。<sup>1)</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> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>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</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、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><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>医療従事者向け資材（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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>	

## 高血圧・高血圧クリーゼ

重要な特定されたリスクとした理由：

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）において、高血圧が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 30.4%（152/500 例）及びプラセボ群の 7.9%（20/253 例）で報告され、日本人ではレゴラフェニブ群の 60.0%（39/65 例）及びプラセボ群の 3.1%（1/32 例）で報告されており、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、レゴラフェニブ群の 59.1%（78/132 例）及びプラセボ群で 27.3%（18/66 例）、日本人ではレゴラフェニブ群の 50.0%（6/12 例）で報告されたため。なお、高血圧クリーゼは、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）、及び固形がん患者を対象とした休薬なしの連日投与スケジュールによる第Ⅰ相臨床試験（試験 11651）において各 1 例ずつ認められている。
2. 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ると考えられるため。<sup>2)</sup>

なお、臨床試験における発現時期は投与開始から 2 サイクル以内がほとんどであり、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）では、レゴラフェニブ群の高血圧を認めた 152 例の被験者のうち、92.1%（140/152 例）、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）では、高血圧を認めた 78 例の被験者のうち 88.5%（69/78 例）が 2 サイクル以内に認められた。

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。

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（重点調査項目として設定）

### 【選択理由】

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、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。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

### 【選択理由】

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情報提供し、適正な使用に関する

	理解を促し、安全性の確保を図るため。
出血	<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>臨床試験の成績から、出血の全体的な発現率及びプラセボを対照としたレゴラフェニブ投与によるリスク上昇を評価するために、出血（臨床検査用語を除く）SMQによる解析を行った結果、出血の発現率は、有害事象として、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）では、プラセボ群で 7.5%（19/253 例）に対しレゴラフェニブ群で 21.4%（107/500 例）、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）ではプラセボ群で 3.0%（2/66 例）に対しレゴラフェニブ群で 11.4%（15/132 例）と高く、死亡例も報告されているため。</li> <li>VEGF シグナル阻害により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ため。<sup>1)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> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 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</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><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。 医療従事者向け資材（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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
手足症候群	<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>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）において、手掌・足底発赤知覚不全症候群が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 45.0%</li> </ol>

	<p>(225/500 例) 及びプラセボ群の 7.1% (18/253 例)、また、日本人ではレゴラフェニブ群の 80.0% (52/65 例) 及びプラセボ群の 3.1% (1/32 例) で報告されており、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、レゴラフェニブ群の 66.7% (88/132 例) 及びプラセボ群の 15.2% (10/66 例)、日本人ではレゴラフェニブ群の 100.0% (12/12 例) 及びプラセボ群の 20.0% (1/5 例) で報告されたため。</p> <p>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ため。<sup>4)</sup></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> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p style="padding-left: 2em;">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 (重点調査項目として設定)</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><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 style="padding-left: 2em;">医療従事者向け資材 (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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
	<p>可逆性後白質脳症症候群</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>消化管間質腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (試験 14874) における 1 例のみの発現である。しかしながら、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ため。<sup>5)</sup></p>

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。  
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

**【選択理由】**

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、使用成績調査や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。

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、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。  
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

**【選択理由】**

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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

## 消化管穿孔及び瘻

重要な特定されたリスクとした理由：

1. GPV データベースのレゴラフェニブ投与被験者全例（1,252 例）について包括的検索法として消化管の穿孔 SMQ を用い累積データの検討を行った結果、MedDRA SMQ の broad 検索で 21 例が特定され、死亡例も報告されており、レゴラフェニブ投与患者に対する消化管穿孔のリスク増加の可能性は否定できないため。
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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

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

### 【選択理由】

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、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。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

### 【選択理由】

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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

ステューブンス・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／多形紅斑	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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）において、多形紅斑の発現が、有害事象として、レゴラフェニブ群の 0.8%（4/500 例）及びプラセボ群の 0.4%（1/253 例）で報告されているため。また、試験 14387 よりステューブンス・ジョンソン症候群が因果関係の否定できない有害事象として、0.2%（1/500 例）（プラセボでの発現なし）、及び結腸・直腸癌患者を対象とした Early Access Program（試験 15967）より中毒性表皮壊死融解症が、因果関係の否定できない有害事象として、970 例中 2 例報告され、レゴラフェニブ投与患者に対するこれら重症薬疹のリスク増加の可能性は否定できないため。</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> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 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</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、ステューブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症、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><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。 医療従事者向け資材（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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
血小板減少	
	<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. 製造販売後において、重篤な血小板減少例が、国内で 13 例集積（2013 年 9 月 10 日時点）されており、中止した例も複数例報告されているため。なお、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）においては、レゴラフェニブ群の 12.6%（63/500 例）及びプラセボ群の 2.0%（5/253 例）で報告されており、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）で</li> </ol>

	<p>は、レゴラフェニブ群の 6.1% (8/132 例) 及びプラセボ群の 0% (0/66 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。  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</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、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><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。  医療従事者向け資材（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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
--	---

## 間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

製造販売後において、間質性肺疾患が、国内で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ため。なお、GPVデータベースのレゴラフェニブ投与被験者全例（1,252例）について、包括的検索法として間質性肺疾患SMQを用い累積データの検討を行った結果、有害事象として、レゴラフェニブ群で3例（急性呼吸窮迫症候群2例、肺浸潤1例）、プラセボ群で肺臓炎1例が特定された。

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。

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

### 【選択理由】

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、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。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

### 【選択理由】

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情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

1)Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6,465(2009)

2)Mourad JJ et al. Ann Oncol 19, 927(2008)

3)Elice F et al. Am J Hematol 83, 862(2008)

4)Laura S. Wood, RN, MSN, OCN, et al. COMMUNITY ONCOLOGY 7, 23(2010)

5)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）において、本剤の発現症例はないが、プラセボ群にて 0.8%（2/253 例）の発現が認められた。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）では、因果関係の否定できない有害事象として、レゴラフェニブ群で 1 例報告された。GPV データベースのレゴラフェニブ投与被験者全例（1,252 例）について、特定した創傷治癒障害 Product-specific Bayer MedDRA query の累積データの検討を行った結果 6 例が特定されたものの、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する結論は出せなかったため。
2. VEGF シグナル阻害による血管新生抑制作用のため、創傷治癒を遅らせる可能性があると考えため。

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】

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。

医療従事者向け資材（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もあり、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ため。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ため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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
	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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 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	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
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	
<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、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔及び瘻、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／多形紅斑、血小板減少、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本調査は、使用実態下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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主に重点調査項目と定めた有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びそのリスク因子の探索</li> <li>・安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因</li> <li>・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（以下 CRC）の販売開始から調査予定症例数の登録到達月の末日の2年後の月末日迄、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者（以下 GIST）の承認日から調査予定症例数の登録到達月の末日の<u>2年2ヵ月</u>後の月末日迄</p> <p>CRC：販売開始から4年間を想定（登録期間は販売開始から2年間を想定）</p> <p>GIST：承認日から<u>7年5ヵ月</u>間を想定（登録期間は承認日から<u>5年3ヵ月</u>間を想定）</p> <p>目標症例数：</p> <p>1,385例 {CRC：1,250例（解析対象例として1,186例）、GIST：135例（解析対象症例として125例）}</p> <p>実施方法：</p> <p><u>CRC、GIST（2017年5月末日以前）</u>：中央登録方式にて実施する。観察期間は6ヵ月間。レゴラフェニブ投与開始1年後に患者の生存等の予後調査を実施する。</p> <p><u>GIST（2017年6月1日以降）</u>：連続調査中央登録方式にて行う。ただし、既に中央登録方式で契約締結済みの施設で、連続調査中央登録方式に変更が出来ない場合は、</p>	

中央登録方式にて行う。

重点調査項目：

肝機能障害、高血圧・高血圧クリーゼ、手足症候群

**【実施計画の根拠】**

観察期間：

CRCについては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）の日本人の患者集団におけるレゴラフェニブの無増悪生存期間の中央値が 59 日、最大値が 172 日であり、有害事象の大部分が投与初期に発現し、6 ヶ月を超えて投与した被験者において、安全性に関する新たな所見は認められていないことから、観察期間を 6 ヶ月間と設定した。ただし、6 ヶ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。なお、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）の全患者集団におけるレゴラフェニブの全生存期間の中央値が 196 日、1 年生存率が 24.3%であったことを考慮して、レゴラフェニブ投与開始 1 年後に患者の生存等を確認するための予後調査を実施することとした。

GISTについては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）におけるレゴラフェニブの無増悪生存期間の中央値が 4.8 ヶ月であり、有害事象の大部分が投与初期に発現し、6 ヶ月を超えて投与した被験者において、安全性に関する新たな所見は認められていないことから、観察期間を 6 ヶ月間と設定した。ただし、6 ヶ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、全生存率の中央値は打ち切りデータに依り推定できていないが、12 ヶ月を超えることが想定されることを考慮し、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レゴラフェニブ投与開始 1 年後及び 2 年後に患者の生存等を確認するための予後調査を実施することとした。

調査期間：

CRCについては、登録期間を 2 年、最終登録症例の観察期間及び予後調査のための期間を 1 年（最終登録症例の観察期間 6 ヶ月を含む）、調査票回収及び症例固定までの期間 1 年間を考慮し、調査期間は約 4 年間と想定している。

GISTについては、登録期間を 5 年 3 ヶ月、最終登録症例の観察期間及び予後調査のための期間を 2 年（最終登録症例の観察期間 6 ヶ月を含む）、調査票回収及び症例固定までの期間 2 ヶ月間を考慮し、調査期間は約 7 年 5 ヶ月間と想定している。

目標症例数：

CRCについては、重点調査項目において、休薬、減量に至った例数を検討し、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）で減量に至った有害事象において、最も発現率の低い ALT 増加（0.4%）、AST 増加（0.4%）に着目し、本事象を検出力 95.0%で少なくとも 2 例検出することを目標として解析対象症例数を算出すると、1,186 例が必要となる。さらに安全性解析対象除外例を考慮して、目標登録症例数を 1,250 例と設定した。

GISTについては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）において、肝機能検査値（AST 値、ALT 値）が正常上限値の 3 倍超となった頻度は 5%以上であったことから、発現症例率 5%の副作用を 95%の検出力で少なくとも 3 例を観察するために必要と考えられる解析対象症例数を二項分布に基づいて算出すると 125 例となる。さらに安全性解析対象除外例を考慮して、目標症例数を 135 例と設定した。

	<p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・販売開始日から市販直後調査期間が終了する6ヵ月後の時点で回収された調査票を基に中間解析を実施する。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。なお、販売開始6ヵ月後の時点において、CRCにおいて目標症例数200例に未達の場合は、目標症例数に達成後、遅滞なく、中間解析を行う。</li> <li>・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解析を実施する。</li> </ul> <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医薬品リスク管理計画書（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の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・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。</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

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	
	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

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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<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・高血圧クリーゼ、出血、手足症候群、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔及び瘻、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／多形紅斑、創傷治癒障害、血小板減少、間質性肺疾患</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、また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	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）	販売開始時より実施中	<u>中間報告書作成済（2016年5月提出）</u>  販売開始8年3ヵ月後（最終解析結果作成時）
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	<u>終了</u>	<u>作成済（2015年12月提出）</u>

## 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 ヶ月後 (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)	販売開始時より実施中	<u>中間報告書作成済 (2016 年 5 月提出)</u>  販売開始 8 年 3 ヶ月後 (最終解析結果作成時)
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	<u>作成済 (2015 年 12 月提出)</u>

## 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	販売開始 6 ヶ月後	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 再審査申請時	実施中