

# 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		令和2年5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>	8	<a href="#">創傷治癒障害</a>	12
<a href="#">血栓塞栓症</a>	4	<a href="#">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</a>	9	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">高血圧・高血圧クリーゼ</a>	4			<a href="#">該当なし</a>	13
<a href="#">出血</a>	5				
<a href="#">手足症候群</a>	6	<a href="#">血小板減少</a>	9		
<a href="#">可逆性後白質脳症症候群</a>	7	<a href="#">間質性肺疾患</a>	10		
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					14頁

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		15	<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		21
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>			<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<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>		15	<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>		21
<a href="#">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</a>		17			
<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>		18			
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>		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

令和2年5月15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、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	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	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		

変更の履歴

前回提出日

2019年2月15日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」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」の報告書作成予定日を更新
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「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」の実施状況を更新
3. 添付資料：医療従事者向資材（適正使用ガイド）大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）の改訂

変更理由：

- 1、2 提出時点の情報に更新したため
3. 新記載要領に合わせ改訂した添付文書の記載を反映したため

## 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	
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><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。</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、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。</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. 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>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><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。</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>高血圧・高血圧クリーゼ</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、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</li> </ol>

	<p>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。</p> <p>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。<sup>3)</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。 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>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実施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> <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。</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>
<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> <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>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> <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>
<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> <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>・ 通常の実薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の実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>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。</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>消化管穿孔及び瘻</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>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>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> <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、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。</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>

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

重要な特定されたリスクとした理由：

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%、<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。

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、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。

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。

血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

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

	<p>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> <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。</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>
<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> <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、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。 <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>

- 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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</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）、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。</li> <li>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。</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>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。</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。</p>

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： 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 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 評価及び報告 PBRER/PSUR における累積検討</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
<p>治愈切除不能な進行・再発 of 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>【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、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</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 of 発現状況（休薬、減量 of 状況を含む）及びそのリスク因子 of 探索</li> <li>・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因</li> <li>・未知 of 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>治愈切除不能な進行・再発 of 結腸・直腸癌患者（以下 CRC） of 販売開始から調査予定症例数 of 登録到達月 of 末日 of 2 年後 of 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） of 承認日から調査予定症例数 of 登録到達月 of 末日 of 2 年 2 ヶ月後 of 月末日迄</p> <p style="padding-left: 20px;">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 style="padding-left: 20px;">GIST：承認日から 7 年 5 ヶ月間を想定（登録期間は承認日から 5 年 3 ヶ月間を想定）</p> <p>目標症例数：</p> <p style="padding-left: 20px;">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>CRC、GIST（2017 年 5 月末日以前）：中央登録方式にて実施する。観察期間は 6 ヶ月間。レゴラフェニブ投与開始 1 年後に患者 of 生存等 of 予後調査を実施する。なお、GIST 患者については、本剤投与開始 2 年後にも患者 of 生存等 of 予後調査を実施する。</p>

GIST（2017年6月1日以降）：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、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群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ヵ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ヵ月間と設定した。ただし、6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。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群の無増悪生存期間の中央値が4.8ヵ月であり、有害事象の大部分が投与初期に発現し、6ヵ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ヵ月間と設定した。ただし、6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、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ヵ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ヵ月を含む）、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ヵ月、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ヵ月を含む）、調査票回収及び症例固定までの期間2ヵ月間を考慮し、調査期間は約7年5ヵ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

	<p>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> <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 ヶ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。なお、販売開始 6 ヶ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>
<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</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）」を「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>ソラフェニブの治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象にレゴラフェニブの有効性及び安全性を評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施予定期間：2013 年 5 月～最終症例にて病勢進行が認められるまで</p> <p>登録期間：2013 年 5 月～2015 年 5 月</p> <p>目標症例数：560 例</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>症例数の設定根拠：</p> <p>被験者数は、有効性の主要評価項目である全生存期間に基づいて決定する。臨床的意義のある改善は、プラセボ群と比べ全生存率（OS）中央値が 43%改善すること（すなわち、プラセボ群の OS 中央値を 8 ヶ月とすれば、レゴラフェニブ群の OS 中央値は少なくとも 11.4 ヶ月、レゴラフェニブ群とプラセボ群のハザード比は 0.7）と定義する。片側 <math>\alpha</math> を 0.025、OS の中央値における目標改善率 43%、検出力を 90% とし、レゴラフェニブ群とプラセボ群へ 2 : 1 の比で割り付ける場合、約 370 のイ</p>

	<p>ベント（死亡）が必要である。370 の死亡イベントが観察された時点で十分な治験データが得られたと判断し、最終解析を実施する。</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、治験総括報告書の補遺作成時</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>
	<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>【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】</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

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）	実施中	中間報告書作成済（2016年5月提出）  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	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	実施中	安全性定期報告時  治験総括報告書の補遺作成時（2020年12月提出予定）



<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>10例、日本においては試験 15982 の1例（現時点）</p>	<p>最終症例の追跡調査終了時</p> <p>安全性定期報告時</p> <p>再審査申請時</p> <p>治験総括報告書の作成時</p>	<p><u>実施中</u></p>	<p>安全性定期報告時</p> <p>再審査申請時</p> <p>治験総括報告書の作成時（2024年8月予定）</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------------------

## 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
<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>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）</p>	<p>安全性定期報告時</p> <p>販売開始6ヵ月後（中間解析の実施）</p> <p>※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。</p> <p>調査終了時（全症例固定後）</p>	<p>実施中</p>	<p>中間報告書作成済（2016年5月提出）</p> <p>販売開始8年3ヵ月後（最終解析結果作成時）</p>
<p>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</p>	<p>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）]</p>	<p>安全性定期報告時</p> <p>治験総括報告書の補遺作成時</p>	<p>終了</p>	<p>作成済（2015年12月提出）</p>

### 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ヵ月後	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