

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」 /
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」
に係る医薬品リスク管理計画書

日本化薬株式会社

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」 / ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」	有効成分	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 4]
製造販売業者	日本化薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年12月4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】
出血	瘻孔	肺高血圧症
動脈血栓塞栓症	ショック, アナフィラキシー, 過敏症反応, Infusion reaction	顎骨壊死
高血圧, 高血圧性クリーゼ	間質性肺炎	心障害 (うっ血性心不全, 動脈血栓塞栓症を除く)
うっ血性心不全	血栓性微小血管症 (TMA)	胆嚢穿孔
蛋白尿, ネフローゼ症候群	壊死性筋膜炎	感染症
創傷治癒遅延	動脈解離	
消化管穿孔	胚・胎児発生に対する影響	
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	小児等における骨壊死 (顎以外の部位)	【重要な不足情報】
骨髄抑制	適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象	なし
静脈血栓塞栓症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 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
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
製造販売後データベース調査 (静脈血栓塞栓症)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 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
通常のリスク最小化計画の概要 ・電子添文による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本化薬株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	874291
再審査期間	なし	承認番号	①30400AMX00418000 ②30400AMX00419000
国際誕生日	2022年8月18日		
販売名	① ベバシズマブBS点滴静注100mg「CTNK」 ② ベバシズマブBS点滴静注400mg「CTNK」		
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]		
含量及び剤形	① 4mL中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4] 100mg を含有する用時溶解型の注射剤 ② 16mL中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4] 400mg を含有する用時溶解型の注射剤		
用法及び用量	<p>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]として1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]として1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>2. 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]として1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>3. 手術不能又は再発乳癌 パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]として1回10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>4. 卵巣癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p> <p>5. 悪性神経膠腫 <u>通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</u></p>		

効能又は効果	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 2. 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 卵巣癌 5. <u>悪性神経膠腫</u>
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	・2023年4月5日に、「卵巣癌」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 ・ <u>2023年12月13日に、「悪性神経膠腫」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</u>
変更の履歴	
前回提出日： <u>2022年3月17日</u>	
変更内容の概要： <u>(1)「品目の概要」の「用法及び用量」,「効能又は効果」及び「備考」を変更.</u> <u>(2)「1.1 安全性検討事項」の「出血」の「重要な特定されたリスクとした理由」に先行バイオ医薬品の悪性神経膠腫に関連する臨床試験結果を追加記載.</u> <u>(3)「1.1 安全性検討事項」の「感染症」の「重要な潜在的リスクとした理由」の先行バイオ医薬品の悪性神経膠腫に関連する臨床試験結果の記載を整備.</u> <u>(4)「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動の変更.</u>	
変更理由： <u>「悪性神経膠腫」に対する用法及び用量の承認事項一部変更承認取得のため.</u>	

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	
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療を対象としたパクリタキセル・カルボプラチン併用の国際共同第3相二重盲検無作為化試験（以下、非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験又は本試験）において、本剤投与群345例中21例（6.1%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「出血」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できないと評価された事象は、鼻出血 11例（3.2%）、喀血 4例（1.2%）、血尿 3例（0.9%）、肺出血 2例（0.6%）、胃腸出血、口腔内出血、くも膜下出血、斑状出血 各1例（0.3%）であり、このうち重篤な事象は、胃腸出血、くも膜下出血、肺出血 各1例（0.3%）であった。くも膜下出血、肺出血は死亡例であった。・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験において、肺出血症例が認められており、死亡に至った例が報告されていること、<u>また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、出血のうち腫瘍関連出血を含む脳出血がアバスチン®投与群（アバスチン®+ 放射線療法/テモゾロミド）で4.3%（20/464例）、対照群（プラセボ + 放射線療法/テモゾロミド）で2.5%（11/447例）に認められたこと、再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内臨床試験では脳出血が3.2%（1/31例）に認められたこと等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。</u> <p>以上のことから、「出血」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「出血」に関する情報収集を行う。</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">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用：併用注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

動脈血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、動脈血栓塞栓症の副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「動脈血栓塞栓症」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「動脈血栓塞栓症」に関する情報収集を行う。</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"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
高血圧, 高血圧性クリーゼ	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中32例（9.3%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「高血圧, 高血圧性クリーゼ」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できないと評価された事象は、高血圧 24例（7.0%）、血圧上昇 5 例（1.4%）、高血圧クリーゼ 3例（0.9%）であり、このうち重篤な事象は、高血圧クリーゼ 2例（0.6%）、高血圧 1例（0.3%）であった。 海外において、先行バイオ医薬品アバスチン®で、高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼが発現し死亡に至った例が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「高血圧, 高血圧性クリーゼ」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「高血圧、高血圧性クリーゼ」に関する情報収集を行う。</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"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
うっ血性心不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中1例（0.3%）に「うっ血性心不全」に該当する事象として、心不全 1例（0.3%）が認められ、因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、うっ血性心不全の副作用が報告されていること、乳癌を対象とした海外臨床試験では、Grade 3以上の左室機能不全が認められることより、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「うっ血性心不全」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「うっ血性心不全」に関する情報収集を行う。</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"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
蛋白尿, ネフローゼ症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中35例

	<p>(10.1%) で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「蛋白尿，ネフローゼ症候群」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できない事象は，蛋白尿 34例（9.9%），尿中蛋白陽性 1例（0.3%）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品アバスチン[®]の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において，蛋白尿及びネフローゼ症候群の副作用が報告されていること等より，先行バイオ医薬品において，「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン[®]の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから，「蛋白尿，ネフローゼ症候群」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「蛋白尿，ネフローゼ症候群」に関する情報収集を行う。</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"> 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」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで，医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>創傷治癒遅延</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において，本剤投与群345例中1例（0.3%）に「創傷治癒遅延」に該当する事象として，創離開 1例（0.3%）が認められ，因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。 先行バイオ医薬品アバスチン[®]の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において，創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症等が報告されていること等より，先行バイオ医薬品において，「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン[®]の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから，「創傷治癒遅延」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「創傷治癒遅延」に関する情報</p>

	<p>収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>消化管穿孔</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、消化管穿孔の副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「消化管穿孔」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「消化管穿孔」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>可逆性後白質脳症症候群（PRES）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中1例（0.3%）に「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」に該当する事象として、重篤な可逆性後白質脳症症候群 1例（0.3%）が認められ、因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び

	<p>製造販売後の特定使用成績調査対象例において、PRESの副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。</p> <p>以上のことから、「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中61例（17.7%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「骨髄抑制」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できない事象は、貧血 25例（7.2%）、血小板減少症 21例（6.1%）、血小板数減少 15例（4.3%）、好中球減少症 13例（3.8%）、好中球数減少 6例（1.7%）、白血球減少症 5例（1.4%）、発熱性好中球減少症 3例（0.9%）、白血球数減少 2例（0.6%）、赤血球数減少 1例（0.3%）であり、このうち重篤な事象は、発熱性好中球減少症 3例（0.9%）、貧血、白血球数減少 各1例（0.3%）であった。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、骨髄抑制に関連した副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「骨髄抑制」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「骨髄抑制」に関する情報収集</p>

	<p>を行う。</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"> ・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中7例（2.0%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「静脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できない事象は、肺塞栓症 6例（1.7%），深部静脈血栓症 2例（0.6%）であり、このうち重篤な事象は、肺塞栓症 4例（1.2%）であった。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、静脈血栓塞栓症の副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「静脈血栓塞栓症」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤の「静脈血栓塞栓症」の発現頻度について、先行バイオ医薬品を対照として相対的に把握することができ、かつ想定症例数（製造販売後データベース調査で収集可能な曝露群）の範囲で検討が可能なリスクであるため、製造販売後データベース調査を実施する。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<p>瘻孔</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中2例（0.6%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「瘻孔」に該当する事象が認められた。本試験において認められた因果関係が否定できない事象は、腹壁膿瘍、食道気管支瘻 各1例（0.3%）でいずれも重篤であった。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、瘻孔の副作用が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「瘻孔」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「瘻孔」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 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記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ショック，アナフィラキシー，過敏症反応，Infusion reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中5例（1.4%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「ショック，アナフィラキシー，過敏症反応，Infusion reaction」に該当する事象が認められた。事象名はいずれも注入に伴う反応であった。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において、ショック，アナフィラキシー，過敏症反応，Infusion reactionの副作用が報告されていること、一般にモノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際にはInfusion reactionが発現する可能性があること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「ショック，アナフィラキシー，過敏症反応，Infusion reaction」を重</p>

	<p>要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「ショック，アナフィラキシー，過敏症反応， Infusion reaction」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「禁忌」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで，医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例において，間質性肺炎の副作用が報告されていることより，先行バイオ医薬品において，「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから，「間質性肺炎」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「間質性肺炎」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 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記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで，医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血栓性微小血管症（TMA）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内の製造販売後の副作用の自発報告として死亡

	<p>との因果関係が否定できない症例を含む血栓性微小血管症（TMA）が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。</p> <p>以上のことから、「血栓性微小血管症（TMA）」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「血栓性微小血管症（TMA）」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>壊死性筋膜炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内の製造販売後の副作用の自発報告において壊死性筋膜炎が報告されていること、壊死性筋膜炎が創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「壊死性筋膜炎」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「壊死性筋膜炎」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 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記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

動脈解離	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内の製造販売後の副作用の自発報告において動脈解離が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「動脈解離」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「動脈解離」に関する情報収集を行う。</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"> 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記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
胚・胎児発生に対する影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内外の製造販売後において、アバスチン®を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されており、関連性の否定できない症例も認められていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「胚・胎児発生に対する影響」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「胚・胎児発生」に対する影響に関する情報収集を行う。</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"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に</p>

	関する理解を促すため.
小児等における骨壊死（顎以外の部位）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外において先行バイオ医薬品アバスチン®の18歳未満の患者への投与における顎以外の部位の骨壊死の報告があること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。以上のことから、「小児等における骨壊死（顎以外の部位）」を重要な特定されたリスクに設定した。
	<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"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「小児等における骨壊死（顎以外の部位）」に関する情報収集を行う。</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"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、 「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内外において、眼科領域疾患及び本剤の硝子体内投与は承認されていない。 先行バイオ医薬品アバスチン®の適応外の眼科領域疾患に対するアバスチン®の眼内投与例で、国内の製造販売後の副作用の自発報告において、網膜出血、網膜剥離、眼内炎（目の炎症、非感染性眼内炎を含む）、硝子体混濁、網脈絡膜萎縮等の眼障害、高血圧、不規則月経、脳梗塞等が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象」を重要な特定されたリスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「適応外疾患に対する硝子体内</p>

	投与後に発現する有害事象」に関する情報収集を行う。
	<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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
肺高血圧症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VEGFは肺ホメオスタシスに重要な役割を担い、原発性肺高血圧症や二次性肺高血圧症患者の叢状病変に高発現している (Voelkel NF et al. 2006). しかしながら、VEGFが保護あるいは障害のいずれの役割を担っているかは不明であり、肺高血圧症の発現あるいは悪化にどのように影響しているかは不明である。 ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内製造販売後の副作用の自発報告として肺高血圧症が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な潜在的リスク」とされている (アバスチン®の医薬品リスク管理計画書)。 <p>以上のことから、「肺高血圧症」を重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>参考文献：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Voelkel NF et al. Vascular endothelial growth factor in the lung. The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2006;290 (2):L209-21.
	<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"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「肺高血圧症」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

顎骨壊死

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群345例中1例(0.3%)に「顎骨壊死」に該当する事象として、顎骨壊死 1例(0.3%)が認められ、因果関係が否定できない(併用した化学療法との因果関係を問わない)と評価された。
 - ・ 海外文献でベバシズマブ投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現率増加を示唆する(ビスホスホネート系製剤+血管新生阻害剤併用患者で16%に対し、血管新生阻害剤の併用なし患者で1.1%)報告がある(Christodoulou C et al. 2009)。ビスホスホネート系製剤の使用は顎骨壊死のリスク要因であり、この共通薬効群で確立した副作用として知られている。VEGF作用の抑制は創傷治癒を遅延させるため(Bodnar RJ 2014)、本剤によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現を促進させる可能性が考えられるが、因果性については確立していない。
 - ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内製造販売後の副作用の自発報告として顎骨壊死が報告されていること、アバスチン®の外国臨床試験(乳癌を対象とした臨床試験及び非小細胞肺癌を対象とした臨床試験)において、顎骨壊死(アバスチン®との因果関係なしを含む)が報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な潜在的リスク」とされている(アバスチン®の医薬品リスク管理計画書)。
- 以上のことから、「顎骨壊死」を重要な潜在的リスクに設定した。

参考文献：

- ・ Christodoulou C et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009; 76(3):209-11.
- ・ Bodnar RJ Anti-Angiogenic Drugs: Involvement in Cutaneous Side Effects and Wound-Healing Complication. *Advance in Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Oct 1;3(10):635-646

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】

通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「顎骨壊死」に関する情報収集を行う。

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「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。

【選択理由】

電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に

	関する理解を促すため。
心障害（うっ血性心不全，動脈血栓塞栓症を除く）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において，本剤投与群345例中4例（1.2%）で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「心障害（うっ血性心不全，動脈血栓塞栓症を除く）」に該当する事象が認められた．本試験において認められた因果関係が否定できない事象は，心房細動，両側性脚ブロック，伝導障害，左室肥大，代謝性心筋症 各1例（0.3%）であった． ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査において，徐脈，頻脈，洞性頻脈，不整脈，心房細動，心房粗動等の心障害が報告されていることより，先行バイオ医薬品において，「重要な潜在的リスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）．以上のことから，「心障害（うっ血性心不全，動脈血栓塞栓症を除く）」を重要な潜在的リスクに設定した．
	<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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「心障害（うっ血性心不全，動脈血栓塞栓症を除く）」に関する情報収集を行う．</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「その他の副作用」の項に，上室性頻脈及び洞性頻脈について記載し注意喚起する． <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで，医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため．</p>
胆嚢穿孔	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 炎症，外傷や障害後（例えば胆石）に本剤投与により VEGF を阻害することによる治癒障害（Bodnar RJ 2014）が胆嚢穿孔の発現と関係している可能性が考えられるが，本剤において動物実験における証明されたデータはない． ・ 先行バイオ医薬品アバスチン®の国内製造販売後において胆嚢穿孔が報告されていること，アバスチン®の外国臨床試験（卵巣癌を対象とした臨床試験）において，胆嚢穿孔（アバスチン®との因果性なしを含む）が報告されていること等より，先行バイオ医薬品において，「重要な潜在的リスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）．

	<p>以上のことから、「胆嚢穿孔」を重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>参考文献：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bodnar RJ Anti-Angiogenic Drugs: Involvement in Cutaneous Side Effects and Wound-Healing Complication. Advance in Wound Care (New Rochelle). 2014 Oct 1;3(10):635-646 <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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「胆嚢穿孔」に関する情報収集を行う。</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"> • 通常のリスク最小化活動は実施しない。 <p>【選択理由】</p> <p>先行品の電子添文に「胆嚢穿孔」は記載されていないこと、本剤の臨床試験において胆嚢穿孔の報告はないことから、現時点での電子添文での注意喚起は不要と判断した。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、本剤投与群 345 例中 10 例 (2.9%) で本剤との因果関係が否定できない（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された「感染症」に該当する事象が認められた。因果関係が否定できない事象は、上気道感染 2 例 (0.6%)、腹壁膿瘍、細菌尿、膀胱炎、歯肉膿瘍、歯肉炎、帯状疱疹、口腔カンジダ症、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染 各 1 例 (0.3%) であり、このうち重篤な事象は、腹壁膿瘍、敗血症、敗血症性ショック 各 1 例 (0.3%) であった。敗血症は死亡例であった。 • 先行バイオ医薬品アバスチン®の初発の膠芽腫患者を対象とした臨床試験において、「感染症および寄生虫症」の発現率が高い傾向にあるため、感染症の発現率が高くなる可能性は否定できないが、他癌腫での臨床試験成績では、試験ごとに「感染症および寄生虫症」の発現率に対するアバスチン®の影響に一定の傾向は認められないこと等から、感染症発現に対するリスクはいまだ明確ではないと報告されていること等より、先行バイオ医薬品において、「重要な潜在的リスク」とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。 <p>以上のことから、「感染症」を重要な潜在的リスクに設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の「感染症」に関する情報収集を行う。</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"> ・ 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記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

1.2 有効性に関する検討事項

<p>該当なし</p>

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	
製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	
<p>【安全性検討事項】 「静脈血栓塞栓症」 「静脈血栓塞栓症」以外の安全性検討事項*については，当該製造販売後データベース調査の中で探索的に評価を行い，検討が必要と考えられる事象が認められた場合には，改めて適切な対応を検討する。 * ただし，「胚・胎児発生に対する影響」，「小児等における骨壊死（顎以外の部位）」，「適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象」の3つの安全性検討事項を除く。</p> <p>【目的】 結腸・直腸癌，乳癌，<u>卵巣癌又は悪性神経膠腫</u>と診断され，本剤又は先行バイオ医薬品が処方された患者を対象に，静脈血栓塞栓症について，本剤と先行バイオ医薬品の発現状況を比較する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データベース：Medical Data Vision®データベース ・ データ期間：発売後4年間 ・ 調査デザイン：コホートデザイン ・ 対象集団：結腸・直腸癌，乳癌，<u>卵巣癌又は悪性神経膠腫</u>と診断され，本剤又は先行バイオ医薬品が処方された患者 ・ 曝露群：本剤処方患者 ・ 対照群：先行バイオ医薬品処方患者 ・ 想定患者数： <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露群：840例程度 ・ 対照群：曝露群の10倍の症例数 ・ アウトカム定義に用いるデータ項目： 治療等を伴う静脈血栓塞栓症：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為情報 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性検討事項の選択理由： 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において，「静脈血栓塞栓症」の副 	

作用発現率は、本剤群及び先行バイオ医薬品処方群それぞれ2.0% (7/345例), 0.9% (3/344例) であり、本剤群は対照群に対して約2倍であった。また、Grade3以上の発現率も本剤群の方が高かったため。

・ 調査の方法：

「静脈血栓塞栓症」の発現は、アウトカム定義を行ったうえで医療情報データベースより情報収集が可能なこと、及び医療情報データベースで十分な症例数が見込まれることから、医療情報データベースを活用した追加の安全性監視活動を選択した。

・ 調査のデザイン：

本剤の使用とアウトカムの発現との関連について比較対照をおいて評価するため、先行バイオ医薬品を対照群としたコホートデザインを用いる。

・ 想定患者数：

データ期間から想定される取得可能な曝露群は、約840例と予想される。非小細胞肺癌を対象とした国際共同第3相試験において、因果関係を問わない「静脈血栓塞栓症」の発現率は、本剤処方群及び先行バイオ医薬品処方群それぞれ、2.9%、1.5%であった。このうち、処置を有すると定義されるCTCAE Grade 3以上の事象の発現率はそれぞれ1.7%、1.2%であった。この結果を基に、先行バイオ医薬品における傷病名・医薬品処方などで定義する「静脈血栓塞栓症」に該当する事象の発現率を少なくとも1%、本剤の真の発現率を3%（リスクが先行バイオ医薬品の3倍）と仮定した場合、有意水準両側5%において、検出力80%でリスク比3を検出するために必要な本剤処方患者数は、350例（先行バイオ医薬品が3500例）と算出された。

以上の検討から対照群の患者数を曝露群の10倍とした場合、曝露群840例の患者数は、先行バイオ医薬品に比べて真に本剤のリスクが増加する場合に、高い確率でそのリスクを捉えることが可能であると考えられる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 本製造販売後データベース調査については、曝露群840例の集積が見込まれる承認から4年後に実施する（ただし、データベース内に含まれる本剤投与患者数に応じて節目の時期を決定する）。また、最終報告書提出まで、曝露群及び対照群の集積状況を確認し、評価報告書にて結果を報告する。

【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書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本製造販売後データベース調査の計画内容の

	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。
--	--

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： ・ 電子添文による情報提供 ・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
製造販売後データベース調査〔「静脈血栓塞栓症」〕	本剤群840例	最終報告書の提出まで起算日から1年ごと， 最終報告書提出時	計画中	報告書作成時

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 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし