

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL、400 mg/16 mL 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中外製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

**アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、400 mg/16 mL に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL、 400 mg/16 mL	有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月		平成28年5月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】 頁		【重要な潜在的リスク】		頁
出血	4	ショック, アナフィラキシー, 過	肺高血圧症	15
動脈血栓塞栓症	5			顎骨壊死
高血圧, 高血圧性クリーゼ	6	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	6			
蛋白尿, ネフローゼ症候群	7	壊死性筋膜炎	胆嚢穿孔	16
創傷治癒遅延	7	胚・胎児発生に対する影響	感染症	16
消化管穿孔	8	小児等における骨壊死 (顎以外の	【重要な不足情報】	頁
可逆性後白質脳症候群 (PRES)	8			部位)
骨髄抑制	9	適応外疾患に対する硝子体内投		
静脈血栓塞栓症	9	与後に発現する有害事象		
瘻孔	10			

1.2. 有効性に関する検討事項

ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性	19頁	使用実態下における悪性神経膠腫に対する有効性	19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
通常の医薬品安全性監視活動	20
追加の医薬品安全性監視活動	
ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験 (MO22097;AvaALL 試験)	20
悪性神経膠腫における使用成績調査 (AVA1301)	20
進行又は再発の子宮頸癌における特定使用成績調査 (AVA1601)	21
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験 (MO22097;AvaALL 試験)	23
悪性神経膠腫における使用成績調査 (AVA1301)	24

↓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
通常のリスク最小化活動	25
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) による情報提供	25

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

平成28年5月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 小坂 達朗 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	2007年4月18日	薬効分類	874291
再審査期間	①②③⑤ 8年（2007年4月18日～2015年4月17日） ④ 10年（2013年6月14日～2023年6月13日） ⑥ 10年（2016年5月23日～2026年5月22日）	承認番号	(1)21900AMX00910000 (2)21900AMX00921000
国際誕生日	2004年2月26日		
販売名	(1) アバスチン®点滴静注用100 mg/4 mL (2) アバスチン®点滴静注用400 mg/16 mL		
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	(1) 1バイアル（4 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）として100 mgを含有する注射剤 (2) 1バイアル（16 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）として400 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	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）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）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。 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]		

	<p>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）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）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 [悪性神経膠腫] 通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）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 [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（<u>遺伝子組換え</u>）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>⑥ [進行又は再発の子宮頸癌] <u>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）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。</u></p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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悪性神経膠腫 ⑤卵巣癌 ⑥進行又は再発の子宮頸癌</p>
<p>承認条件</p>	<p><u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p>
<p>備考</p>	<p>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL、同400 mg/16 mLは2007年4月に、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果（5 mg/kg 又は10 mg/kg 2週間間隔投与の用法・用量）で承認を取得した。2009年9月に同効能で新用法・用量（7.5 mg/kg 3週間間隔投与）追加の承認事項一部変更承認を取得し、2009年11月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果（15 mg/kg 3週間間隔投与）、2011年9月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果（10 mg/kg 2週間間隔投与）、2013年6月に「悪性神経膠腫」の効能・効果（10 mg/kg 2週間間隔投与又は15 mg/kg 3週間間隔投与）、2013年11月に「卵巣癌」の効能・効果（15 mg/kg 3週間間隔投与）、2016年5月に「進行又は再発の子宮頸癌」の効能・効果（<u>15 mg/kg 3週間間隔投与</u>）の承認事項一部変更承認を取得した。</p>

変更の履歴

前回提出日：平成27年12月25日

変更内容の概要：

(1) 進行又は再発の子宮頸癌の効能・効果に関する記載を追加

変更理由：

(1) 承認事項一部変更承認取得のため

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	
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">- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例2,696例，未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例125例，手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例120例，初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19例，再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例31例，卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24例，<u>進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例7例の計3,140例^{注)}</u>（以下，国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後調査対象例）の19.4%（609/3,140例）に出血の副作用が認められている。出血として，腫瘍関連出血を含む消化管出血（吐血，下血）（2.0%，63/3,140例），肺出血（血痰・喀血）（1.2%，38/3,140例），脳出血（0.1%，4/3,140例），鼻出血（15.3%，479/3,140例），歯肉出血（1.4%，43/3,140例），<u>膣出血（0.1%未満，1/3,140例）</u>等が報告されている。 <small>注) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計</small>- 出血のうち腫瘍関連出血を含む脳出血は，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，本剤群（本剤 + 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。また，再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内臨床試験では，脳出血は3.2%（1/31例）に認められた。- 出血のうち肺出血（喀血/血痰）は，非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験において，本剤群（本剤 + カルボプラチン・パクリタキセル併用療法）で24.0%（30/125例），対照群（カルボプラチン・パクリタキセル併用療法）で5.2%（3/58例）に認められており，本剤群において1例（0.8%）の死亡例が認められている。- 「大血管への癌浸潤」（国内外の臨床試験にて除外基準として設定）及び「腫瘍内の空洞化」（国内臨床試験にて除外基準として設定，また，海外臨床試験に基づくケースコントロール試験でリスク因子である可能性が示唆された報告あり）は，喀血発現のリスクとなる可能性が示唆されている。- 非小細胞肺癌を対象とした喀血に関する特定使用成績調査（ネステッドケースコントロール調査）は，以下のとおりケース及びコントロールを定義しており，喀血の推定発現率は0.33%（23/6,774例）であった。 ＜ケース及びコントロールの定義＞<ul style="list-style-type: none">- ケース（喀血発現例）：少なくとも1回以上本剤を投与し，Grade 3以上の喀血または注射止血剤による治療を要する Grade 2の喀血を発現した症例- コントロール（喀血非発現例）：少なくとも1回以上本剤を投与し，喀血非発現又は Grade1，内服止血剤による治療を要する Grade2の喀血を発現した症例本ケースコントロール調査における条件付きロジスティック回帰分析（多変量解析）の結果，本剤投与患者における喀血のリスクとなる可能性が示唆される因子として，胸部放射線療法の併用，区域枝までの中枢気道への腫瘍の露出，胸部放射線療法による前治療が抽出された。- 本剤が出血を引き起こす機序は，血管内皮増殖因子（VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor）による組織形成や創傷治癒の作用を本剤が阻害することにより

	<p>様々な出血関連合併症が発現することが推測される。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の安全性監視活動 ● 追加の安全性監視活動 <p>(1) 悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 腫瘍関連出血を含む脳出血は生命に影響し得る重篤な有害事象であることから、国内使用実態下での悪性神経膠腫における脳出血の発現状況を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 ● 添付文書（警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用）に本剤投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性、脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者への投与に対する注意、喀血の既往のある患者への投与に関する注意を記載。また、本剤投与による当該事象の発現率及び本剤を投与する場合は観察を十分に行い、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> － 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で一過性脳虚血発作（0.1%、2/3,140例）、心筋梗塞（0.1%未満、1/3,140例）、狭心症（0.1%、3/3,140例）、脳梗塞（0.2%、6/3,140例）等の動脈血栓塞栓症の副作用が報告されている。 － 本剤が血栓形成を引き起こす機序は明確ではないが、VEGFによる血管内皮細胞の修復能の抑制や、血小板機能への影響が関与していると考えられる。 <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"> ● 通常の安全性監視活動 <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 <p>添付文書（警告、慎重投与、重大な副作用、高齢者への投与）に本剤投与による当該事象の発現率及び本剤を投与する場合は観察を十分に行い、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> - 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で高血圧（18.0%，564/3,140例）の副作用が報告されている。 - 高血圧性クリーゼを含む Grade4の高血圧（本剤との因果関係なしを含む）が，海外臨床試験において，結腸直腸癌を対象とした臨床試験（AVF2107g 試験：0.3%，1/392例，E3200試験：1.0%，3/287例），非小細胞肺癌を対象とした臨床試験（AVF0757g 試験，E4599試験，BO17704試験：0.8%，9/1,153例），乳癌を対象とした臨床試験（E2100試験：0.3%，1/363例），また卵巣癌を対象とした国際共同臨床試験（GOG-0218試験：0.4%，5/1,215例）で報告されている。海外において高血圧脳症及び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。 - 本剤が血圧上昇を引き起こす機序は明確ではないが，内皮型一酸化窒素合成酵素活性を増強する VEGF を阻害することで，血管拡張作用を機能的に抑制し，血管収縮や高血圧を誘導すると考えられる。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（警告，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> - 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でうっ血性心不全（0.1%未満，1/3,140例）の副作用が報告されている。乳癌を対象とした海外臨床試験（E2100試験）において Grade 3以上の左室機能不全に関連する事象の発現率は2.2%（8/363例）の頻度で認められている。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（慎重投与，重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p>

	<p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
<p>蛋白尿, ネフローゼ症候群</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"> - 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でネフローゼ症候群（0.1%未満，1/3,140例），尿蛋白陽性（10.4%，328/3,140例）の副作用が報告されている。 - 本剤が蛋白尿を引き起こす機序は明確ではないが，腎糸球体毛細血管内皮細胞の機能維持に関与する VEGF を阻害することで，糸球体毛細血管の修復が滞り，糸球体フィルター機能が低下することにより，尿中に蛋白が移行する可能性が考えられる。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（重要な基本的注意，重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> - 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で創傷治癒遅延による創し開（0.5%，15/3,140例）及び術後出血（0.4%，13/3,140例）等の合併症が報告されている。臨床試験において，創傷治癒遅延に関連する因子である大きな手術後28日間経過していない患者が試験対象から除外された。 - 本剤が創傷治癒遅延を引き起こす機序は明確ではないが，創傷治癒の過程のうち血管新生を阻害し，その後の細胞外基質の形成と蓄積を妨げると考えられる。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（警告，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p>

	<p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> - 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で消化管穿孔（0.9%、27/3,140例）の副作用が報告されている。 - 卵巣癌初回化学療法患者を対象とした、国際共同臨床試験（GOG-0218試験）において、1.9%（23/1,215例）（化学療法併用群、化学療法併用・本剤継続投与群でそれぞれ1.8%（11/607例）、2.0%（12/608例））に、また海外臨床試験（BO17707試験）において、1.3%（10/746例）に消化管穿孔が認められたが、他の癌腫の臨床試験における発現率と差異はないと考えられた。なお、前治療に2レジメン又は3レジメンの化学療法が施行された再発卵巣癌患者を対象とした海外臨床試験（AVF2949g試験）においては、11.4%（5/44例）に消化管穿孔が認められ、他の癌腫の臨床試験における発現率より高かったため、以降の症例登録が中止された経緯がある。レトロスペクティブな解析の結果、3レジメン以上の前治療歴が唯一有意なリスク因子であることが報告されている。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（警告、慎重投与、重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</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"> - 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でPRES（0.1%未満、1/3,140例）の副作用が報告されている。海外の市販後安全性情報として可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。
	<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"> ● 通常的安全性監視活動

	<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 添付文書（警告，重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 • 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
骨髄抑制	
	<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で汎血球減少症（0.1%未満，<u>1/3,140</u>例），好中球減少（24.7%，<u>777/3,140</u>例），白血球減少（24.5%，<u>769/3,140</u>例），貧血（8.8%，<u>275/3,140</u>例），血小板減少（10.4%，<u>328/3,140</u>例）の副作用が報告されている。 - 非小細胞肺癌を対象とした臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において，併用していない群と比較して，高度の好中球減少症，発熱性好中球減少症，好中球減少を伴う感染症（敗血症等）の発現頻度が高まることが報告されている。 - VEGF レセプターはほとんどすべての造血細胞と内皮細胞に発現しており，VEGF は骨髄抑制後の造血回復に関与していることが知られている。白血球減少やリンパ球減少は本剤の VEGF 抑制作用による造血/骨髄造血の阻害によって引き起こされることが考えられる。
	<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"> • 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 • 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
静脈血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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で深部静脈血栓症（0.2%，<u>7/3,140</u>例），肺塞栓症（0.1%，<u>3/3,140</u>例）等の静脈血栓塞栓症の副作用が報告されている。 - 本剤が血栓形成を引き起こす機序は明確ではないが，VEGF による血管内皮細胞

	<p>の修復能の抑制や、血小板機能への影響が関与していると考えられる。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の安全性監視活動
	<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 添付文書（慎重投与、重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率、本剤を投与する場合は観察を十分にを行い、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 • 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
瘻孔	
	<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で瘻孔（0.3%、9/3,140例）の副作用が報告されている。 - 本剤が瘻孔を引き起こす機序は明確ではないが、炎症と VEGF 阻害に伴う創傷治癒遅延とが相互に影響し合っている可能性が考えられる。 - <u>子宮頸癌を対象とした海外臨床試験（GOG-0240試験）において、消化管腔瘻（直腸腔瘻等）が本剤群（本剤 + 化学療法併用群）で8.3%（18/218例）、対照群（化学療法群）で0.9%（2/222例）、消化管瘻（直腸瘻）が本剤群で0.5%（1/218例）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）が本剤群で1.8%（4/218例）、対照群で1.4%（3/222例）に認められており、また発現例の多くが、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。</u>
	<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"> • 通常の安全性監視活動 • <u>追加の安全性監視活動</u> <p>(1) <u>進行又は再発の子宮頸癌における特定使用成績調査（AVA1601）</u></p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) <u>海外臨床試験（GOG-0240試験）で、化学療法群と比べ本剤群において発現率の高い傾向にあった消化管腔瘻を含む骨盤部における瘻孔について、国内使用実態下での発現状況を確認するため。</u></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 添付文書（重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 • 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>

ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction	
	<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でショック・アナフィラキシー・過敏症反応・Infusion reaction（1.8%，58/3,140例）の副作用が報告されている。その内訳は，ショック・アナフィラキシー（0.3%，8/3,140例），過敏症（1.3%，40/3,140例），注入に伴う反応（0.3%，10/3,140例）であった。 - 本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり，製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること，及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから，ショック，アナフィラキシーを起こす可能性は否定できない。また，一般にモノクローナル抗体の点滴静注製剤の使用で，Infusion reaction が発現する可能性があることが知られている。
	<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"> ● 通常の安全性監視活動
	<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 添付文書（禁忌，重要な基本的注意，重大な副作用）に本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者への投与に対する注意，また本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
間質性肺炎	
	<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で間質性肺炎（0.4%，13/3,140例）の副作用が報告されている。
	<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"> ● 通常の安全性監視活動
	<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 添付文書（重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>

血栓性微小血管症 (TMA)	
	<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 TMA の副作用は認められなかったが、国内の製造販売後の副作用の自発報告として8例（うち、死亡との因果関係が否定できない症例2例）が報告されている（2013年8月25日時点）。 - 海外において、TMA（本剤との因果性なしを含む）が、結腸直腸癌を対象とした臨床試験（AVF0780g 試験，AVF2192g 試験，NO16966試験：0.1%，1/862例）と膠芽腫を対象とした臨床試験（AVF3708g 試験，BO21990試験：0.2%，1/624例）で報告されている。 - 海外文献で、腎有足細胞の VEGF を欠損させたモデルマウスに重度の血栓性糸球体障害が確認されたことから、本剤治療中に発現した糸球体障害は、本剤による VEGF 阻害作用が関与している可能性が報告されている。
	<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"> ● 通常の安全性監視活動
	<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 添付文書（重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 ● 追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには，投与患者の選択，投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
壊死性筋膜炎	
	<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壊死性筋膜炎の副作用は認められなかったが，国内の製造販売後の副作用の自発報告として16例が報告されている（2013年2月25日時点）。 - 海外において，壊死性筋膜炎（本剤との因果性なしを含む）が，乳癌を対象とした臨床試験（BO17708試験，BO20231試験，AVF2119g 試験，AVF3693g 試験，E2100試験：0.08%，2/2,579 例），結腸直腸癌を対象とした臨床試験（NO16966試験，AVF2192g 試験，AVF0780g 試験，AVF2107g 試験，AVF3077g 試験，BO17920試験，0.02%，1/5,502例），卵巣癌を対象とした臨床試験（GOG-0218試験，AVF4095g 試験，BO17707試験：0.05%，1/2,208 例）で報告されている。 - 本剤の既知の副作用である創傷治癒遅延，消化管穿孔，瘻孔に続発した例が報告されている。
	<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"> ● 通常の安全性監視活動
	<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 添付文書（重大な副作用）に本剤投与による当該事象の発現率，本剤を投与する

	<p>場合は観察を十分に行い、当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の治療前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>
<p>胚・胎児発生に対する影響</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"> 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胚・胎児発生に対する影響等の副作用は認められなかった。 国内外の製造販売後において、本剤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、本剤との関連性が否定できない症例も認められている。 ウサギの胚・胎児試験（10~100 mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。 血管新生作用は胎児の発生・成育に重要であるため、本剤の血管新生阻害作用は妊娠に重大な影響を及ぼす可能性が考えられる。
	<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"> 通常的安全性監視活動
	<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"> 通常リスク最小化活動 <p>添付文書（妊婦、産婦、授乳婦等への投与、その他の注意）に治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、妊娠する可能性がある患者には適切な避妊法を用いるよう指導すること、本剤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いること、非臨床試験により胚・胎児毒性及び催奇形性を認めたことを記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。</p>
<p>小児等における骨壊死（顎以外の部位）</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"> 小児等における安全性は確立していない。 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で小児等における骨壊死関連の副作用は報告されていない。また、国内の製造販売後の自発報告においても小児患者であることが明確な症例における骨壊死関連事象は報告されていない。 海外において、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が報告されている。 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（2~50 mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成を認め、長骨成長板が閉鎖していない成長期の個体のみで観察されている。 VEGF は成長板の血管新生に重要な役割を持つ。VEGF は血管新生又は直接骨細胞に作用することにより骨化を促進させ、VEGF の不活性化は骨形成に必要な軟骨の血管浸潤を抑制する。VEGF の阻害は成長板が閉鎖していない小児における骨壊死発生に影響を及ぼす可能性が考えられる。
	<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"> 通常的安全性監視活動

	<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 添付文書（小児等への投与，その他の注意）に小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告があること，非臨床試験により長骨成長板で骨端軟骨異形成を認めたことを記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。
<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>	
	<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。 - 適応外の眼科領域疾患に対する本剤の眼内投与例における，国内の製造販売後の副作用の自発報告として網膜出血，網膜剥離，眼内炎（眼の炎症，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。 - 加齢黄斑変性症を対象とした海外臨床試験において，本剤を硝子体内投与した患者で，心筋梗塞，脳卒中等の全身性の有害事象があらわれることや，対照とされたラニビズマブ（遺伝子組換え）^{注）}投与群と比較して，入院に至る重篤な全身性有害事象の発現割合が高かったことが報告されている。 注）本剤と同様に VEGF 阻害活性があり，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の適応をもつ，硝子体内注射液である。 - 海外の市販後において，適応外疾患に対する硝子体内投与後に眼内炎やその他の眼の炎症を含む重篤な眼障害があらわれることが報告されている。それらの中には失明を含む視力喪失となる症例が海外で報告されている。 - 本剤は，硝子体内投与用の製剤でなく，本剤を硝子体内投与するにあたって，本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより，無菌性が欠如し眼感染症を起こす可能性がある。
	<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"> • 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（その他の注意）に適応外疾患に対する硝子体内投与例において眼障害，眼感染症及び心筋梗塞，脳卒中等の報告があることを記載。

重要な潜在的リスク

肺高血圧症

重要な潜在的リスクとした理由：

- 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肺高血圧症の副作用は認められなかったが、国内の製造販売後の副作用の自発報告として3例が報告されている（2013年2月25日時点）。
- 海外において、肺高血圧症（本剤との因果性なしを含む）が、結腸直腸癌を対象とした臨床試験（AVF0780g 試験，AVF2192g 試験，NO16966試験：0.1%，1/862例），乳癌を対象とした臨床試験（AVF2119g 試験，AVF3693g 試験，BO17708試験，BO20231 試験：0.1%，2/1,399例），膠芽腫を対象とした臨床試験（AVF3708g，BO21990試験：0.2%，1/624例），卵巣癌を対象とした臨床試験（GOG-0218試験，AVF4095g 試験，BO17707試験：0.1%未満，1/2,208例）で報告されている。
- VEGF は肺ホメオスタシスに重要な役割をしており、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。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のかは不明であり、本剤が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のかは不明である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常的安全性監視活動

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常リスク最小化活動
添付文書（その他の副作用）に当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載。

顎骨壊死

重要な潜在的リスクとした理由：

- 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顎骨壊死の副作用は認められなかったが、国内の製造販売後の副作用の自発報告として4例が報告されている（2013年2月25日時点）。
- 海外において、顎骨壊死（本剤との因果性なしを含む）が、乳癌を対象とした臨床試験（AVF2119g 試験，AVF3693g 試験，BO17708試験，BO20231試験：0.2%，3/1,399例）及び非小細胞肺癌を対象とした臨床試験（AVF0757g 試験，BO17704試験：0.1%，1/726例）で報告されている。
- 海外文献で本剤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が示唆された（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。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、この薬剤クラス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、本剤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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常的安全性監視活動

	<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 添付文書（その他の注意）に本剤投与後の顎骨壊死の報告について記載。
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"> - 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で徐脈（0.1%，4/3,140例），頻脈（0.1%，2/3,140例），洞性頻脈（0.3%，8/3,140例），不整脈（0.1%，3/3,140例），心房細動（0.1%未満，1/3,140例），心房粗動（0.1%未満，1/3,140例）等の心障害の副作用が報告されている。
	<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"> • 通常的安全性監視活動
	<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 添付文書（その他の副作用）に，頻脈，洞性頻脈について，当該症状が認められた場合は適切な処置を行うよう記載* * 頻脈，洞性頻脈以外の心障害については，本剤の因果関係が明確な国内症例が認められておらず，発現頻度も低いことから，現時点では，添付文書への記載は不要と判断した。
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"> - 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胆嚢穿孔の副作用は認められなかったが，国内の製造販売後の副作用の自発報告として4例報告されている（2013年2月25日時点）。 - 海外において，胆嚢穿孔（本剤との因果性なしを含む）が，卵巣癌を対象とした臨床試験（GOG-0218試験，AVF4095g試験，BO17707試験：0.1%未満，1/2,208例）で報告されている。 - 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，動物実験における証明されたデータはない。
	<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"> • 通常的安全性監視活動
	<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：なし* * 臨床試験より本剤投与による胆嚢穿孔の発現は明確に示されておらず，また胆嚢穿孔と本剤の因果関係が明確な国内症例が認められていないことから，現時点では，添付文書への記載は不要と判断した。
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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で，鼻咽頭炎を含む上気道感染（3.5%，109/3,140例），膀胱炎（0.9%，28/3,140例），肺炎（0.6%，18/3,140例），敗血症（0.2%，6/3,140例）等の感染症

	<p>の副作用が報告されている。</p> <p>- 感染症（全 Grade）は、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、本剤群（本剤 + 放射線療法/テモゾロミド）で51.9%（241/464例）、対照群（プラセボ + 放射線療法/テモゾロミド）で38.0%（170/447例）に認められた。また、Grade3以上の感染症は、本剤群で12.1%（56/464例）、対照群7.6%（34/447例）に認められ、本剤群でわずかに高い頻度で発現していたが、Grade3以上の感染症の発現状況に特定の傾向はなかった。BO21990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、本剤投与により感染症の発現率が高くなる可能性は否定できないが、Maintenance Phase に入ってからテモゾロミドの投与量増症例の割合が本剤群で高かったこと、Grade3以上の事象では個々の事象の発現状況に特定の傾向がないこと、他癌腫での臨床試験成績でも、試験ごとに「感染症および寄生虫症」の発現率に対する本剤の影響に一定の傾向は認められないことから、本剤の感染症発現に対するリスクはいまだ明確ではなく、「重要な潜在的リスク」として設定して、引き続き検討を継続することが妥当と考えた。</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"> ● 通常の安全性監視活動 ● 追加の安全性監視活動 <p>(1) 悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 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、対象群に対し本剤群で感染症の発現率が高い傾向にあったことから、国内使用実態下での感染症の発現率を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>添付文書（重大な副作用）に好中球減少の有無にかかわらず感染症が発現することがあり、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うよう記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <p>(1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するには、投与患者の選択、投与方法等の投与前から治療終了までの注意すべき事項について解説した資材による情報提供が効果的であると考えられるため。</p>

重要な不足情報

(特になし)

1.2 有効性に関する検討事項

<p>ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 1次治療無効後のベバシズマブ継続投与の有効性を評価するため</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験（MO22097;AvaALL 試験）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 【目的・概要】 全生存期間（OS：Overall survival）を指標として、1次治療無効後のベバシズマブ継続投与の有効性を評価する。試験実施予定期間は60カ月（登録期間45カ月）で目標試験症例数500例（国内症例50例）を予定している。 【選択理由】 ベバシズマブ及びプラチナ含有ダブルット化学療法による1次治療施行中又は終了後に進行をきたした患者を対象として、2次治療以降もベバシズマブと標準治療の併用療法を施行することにより、OS の改善が得られるか否かを検討するため。</p>
<p>使用実態下における悪性神経膠腫に対する有効性</p>	
	<p>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悪性神経膠腫に対するアバスチンの有効性を確認するため</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 【目的・概要】 悪性神経膠腫に対しアバスチン投与後の症例転帰に関する集計、1年生存率の探索的算出、生存曲線の描出によりアバスチンの有効性を確認する。調査実施予定期間は39カ月（登録期間19カ月）で、目標症例数は264例、観察期間は各症例18カ月を予定している。 【選択理由】 悪性神経膠腫に対してアバスチンの有効性を確認するため。</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： (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献等収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験（MO22097;AvaALL 試験）	
	<p>【目的】 ベバシズマブを複数の治療ラインで用いた場合の安全性を評価する。</p> <p>【実施計画, 実施計画の根拠, 節目となる予定の時期及びその根拠】 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」を参照</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】 評価の結果, 本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には, 手順書に従い, 使用上の注意改訂等の措置を行う。</p>
悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）	
	<p>【安全性検討事項】 出血（特に脳出血）, 感染症</p> <p>【目的】 腫瘍関連出血を含む脳出血は生命に影響し得る重篤な有害事象であることから, 国内使用実態下での悪性神経膠腫における脳出血の発現状況を確認するため。また, 国際共同第 III 相臨床試験でプラセボ群に比べアババスチン群において発現率の高い傾向にあった感染症について, 国内使用実態下での発現率を把握するため。</p> <p>【実施計画】 - 調査開始時期：承認後3カ月後に調査を開始する。 - 登録期間：国内における対象症例数の推定等より, 登録期間は19カ月の予定。 - 症例毎の観察期間, 調査票回収時期：試験における投与期間, 及び観察期間を考慮し, 症例毎の観察期間は18カ月後とする。 - 調査期間：登録期間を19カ月, 最終症例を18カ月観察した後, 1~2カ月間で調査票の回収を行うと想定し, 調査期間は3年2カ月~3カ月の予定である。 - 目標症例数：264例</p> <p>【実施計画の根拠】 膠芽腫及び悪性神経膠腫を対象とした臨床試験において, 本剤に特徴的な副作用である腫瘍関連出血を含む脳出血の発現が報告されており, 脳出血は生命に影響し得る重篤な有害事象であることから, 国内使用実態下での悪性神経膠腫における脳出血の発現状況を調査するとともに, 本剤の投与状況を把握し, 安全性上の懸念がないことを確認するため。また, 国際共同第 III 相臨床試験でプラセボ群に比べアババスチン群において発現率の高い傾向にあった感染症について, 国内使用実態下での発現率を把握するため。 - 症例数設定根拠 初発の膠芽腫を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO21990試験）において, 脳出血（腫瘍関連出血を含む）の発現率が本剤群で4.3%（20/464例）, プラセボ群で2.5%（11/447例）と本剤群が高かったため, 本剤使用実態下での悪性神経膠腫患者に対する脳出血発現率を推定することを目的として症例数設定を行うこととした。</p>

	<p>BO21990試験の本剤群における脳出血の発現率4.3%を踏まえ、本剤使用実態下での悪性神経腫患者における脳出血発現率の把握が可能な症例数として、240例と設定する。なお、240例の集積により、脳出血発現率がBO21990試験と同様である場合、95%信頼区間の上限値が7.7%以下となることを示すことができる。また、240例の集積により、1.25%の発現率の副作用を95%以上の確率で少なくとも1件検出可能なため、BO21990試験において発現率の上昇が認められた鼻咽頭炎（12.9%）、尿路感染（9.5%）、上気道感染（6.5%）等の感染症、さらにはGrade3以上の肺炎（2.4%）、敗血症（1.3%）についても、調査の中で観察が可能であると考えている。</p> <p>なお、調査実施中の脱落症例の発生も想定し、264例を目標症例数とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告にて進捗報告及びその時点での安全性評価を行う。 最終報告書の作成は調査実施期間及び報告書作成期間を考慮し調査開始3年8カ月後を予定</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】 評価の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、手順書に従い、使用上の注意改訂等の措置を行う。</p>
<p><u>進行又は再発の子宮頸癌における特定使用成績調査（AVA1601）</u></p>	
	<p>【安全性検討事項】 瘻孔</p> <p>【目的】 国内使用実態下における骨盤部における瘻孔（消化管腔瘻、膀胱腔瘻等）の副作用発現状況を確認する。</p> <p>【実施計画】 - 目標症例数：130例 - 登録期間：国内における対象症例数の推定等より、登録期間は12カ月の予定。 - 症例毎の観察期間：海外臨床試験（GOG-0240試験）での骨盤部における瘻孔（消化管腔瘻、膀胱腔瘻等）は、概ね投与開始から8サイクル終了までに発現していたこと、及び投与開始から8サイクル終了までの期間は、約6カ月であったことから、<u>症例毎の観察期間は本剤投与開始後6カ月間とする。</u> - 調査票回収時期及び調査期間：登録期間を12カ月、最終症例を本剤投与開始後6カ月観察した後、2カ月間で調査票の回収を行うと想定し、調査期間は1年8カ月の予定である。</p> <p>【実施計画の根拠】 <u>全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発^{注)}の子宮頸癌患者に対する海外臨床試験（GOG-0240試験）で、化学療法群と比べ本剤群において発現率の高い傾向にあった消化管腔瘻を含む骨盤部における瘻孔について、国内使用実態下での発現状況を把握するため。</u> <small>注) FIGO分類 IVB 期及び治療抵抗性を含む</small> - 症例数設定根拠 国内使用実態下における骨盤部における瘻孔（消化管腔瘻、膀胱腔瘻等）の発現率が、海外臨床試験（GOG-0240試験）と同様に10.6%（23/218例）である場合、117例の集積により、発現率の95%信頼区間幅を12%以下とすることが可能である。調査期間中の脱落症例の発生を想定し、目標症例数を130例とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 本調査最終報告書の作成時：調査開始から2年6カ月後を予定している。報告書作成等の期間を考慮の上、調査最終報告書の作成時期を設定したため。</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>

調査終了時：調査結果に基づき、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行 <u>う。</u>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験（MO22097;AvaALL 試験）

【目的】

全生存期間（OS：Overall survival）を指標として、1次治療無効後のベバシズマブ継続投与の有効性を評価する。

【実施計画】

多施設共同非盲検無作為化比較臨床試験

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する一次治療として、プラチナ併用化学療法レジメンとベバシズマブの併用療法を4~6サイクル受けた後、2サイクル以上のベバシズマブ単独投与による維持療法後に病勢進行が確認された患者を以下の2群に均等に（1:1）割付けする。

A 群：ベバシズマブ（7.5又は15 mg/kg i.v.）を2次治療以降に適応がある標準治療（SOC）薬剤とともに21日（±3日）ごとの Day1に投与する。

B 群：2次治療以降に適応がある SOC 薬剤を21日（±3日）ごとの Day1に投与する。ベバシズマブの投与は行わない。

–試験実施予定期間：60カ月

–登録期間：45カ月間

–目標試験症例数：各群250例、計500例（国内症例50例を含む）

【実施計画の根拠】

転移性結腸・直腸癌を対象とした大規模な前向き観察試験（BRiTE 試験）の結果から、一次治療に本剤を用い病勢進行が認められた後も、別の化学療法に本剤を継続的に併用して治療を行うことにより、OS 延長が得られる可能性が示唆された。そのため、非小細胞肺癌患者において本剤を複数の治療ラインに継続的に使用することにより OS 延長がえられる可能性について、クロスオーバーを排除したプロスペクティブ試験により検討することとした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時の総括報告書作成は2016年10月以降を予定（当初予定していた中間解析は実施しない）

【当該臨床試験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】

本試験にて得られた情報・分析結果に応じて検討する。評価の結果、本剤の有効性の観点から情報提供若しくは添付文書改訂等の措置が必要と判断された場合は速やかに対応を行う。

悪性神経膠腫における使用成績調査 (AVA1301)

【目的】

悪性神経膠腫に対しベバシズマブ投与後の症例転帰に関する集計，1年生存率の探索的算出，生存曲線の描出によりベバシズマブの有効性を確認する。

【実施計画】

2. 医薬品安全性監視計画の概要の「悪性神経膠腫における使用成績調査 (AVA1301)」に記載した通り。

【実施計画の根拠】

使用実態下における安全性の把握を目的に収集した症例におけるアバスチンの有効性を確認するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

2. 医薬品安全性監視計画の概要の「悪性神経膠腫における使用成績調査 (AVA1301)」に記載した通り。

【当該臨床試験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】

本試験にて得られた情報・分析結果に応じて検討する。評価の結果，本剤の有効性の観点から情報提供若しくは添付文書改訂等の措置が必要と判断された場合は速やかに対応を行う。

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： (1) 添付文書の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイド	
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）による情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 出血，血栓塞栓症（動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症），高血圧・高血圧性クレーゼ，うっ血性心不全，蛋白尿・ネフローゼ症候群，創傷治癒遅延，消化管穿孔，<u>可逆性後白質脳症症候群（PRES）</u>，瘻孔，ショック・アナフィラキシー・過敏症反応・<u>Infusion reaction</u>，間質性肺炎，骨髄抑制，感染症（壊死性筋膜炎），<u>血栓性微小血管症（TMA）</u></p> <p>【目的】 医療従事者に対して，添付文書を補完する目的で本剤の製品特性，承認時までの副作用概況，投与患者の選択，投与方法，治療前から治療終了までの注意すべき事項や，発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため。</p> <p>【具体的な方法】 MR を通じて，適正使用ガイドを医療従事者に提供する。なお，適正使用ガイドはWEB サイトを通じても入手可能とする。</p> <p>【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】 安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討を行った結果に基づき，情報提供資材の改訂や新たな情報提供資材の要否について検討する。</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				
(1) 個別症例の収集・評価				
(2) 研究報告：文献等収集及び評価				
(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価				
(4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価				
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
ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験（MO22097;AvaALL 試験）	試験終了時：500例（国内症例50例を含む）	416例の死亡又は試験開始から60カ月のどちらか早い時期	実施中	2016年10月以降を予定
悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）	264例	安全性定期報告書提出時	実施中	調査開始3年8カ月後
市販直後調査（悪性神経膠腫）	—	市販直後調査終了時（承認より6カ月後）	終了	作成済（2014年2月提出）
<u>進行又は再発の子宮頸癌における特定使用成績調査（AVA1601）</u>	130例	調査結果報告時	<u>「進行又は再発の子宮頸癌」に対する承認取得時より実施予定</u>	<u>調査開始2年6カ月後</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
ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療+/-ベバシズマブ併用	試験終了時：500例（国内症例50例を含む）	416例の死亡又は試験開始から60カ月のどちらか早い時期	実施中	2016年10月以降を予定

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
治療の有効性及び安全性を 比較する非盲検無作為化第 III 相製造販売後臨床試験 (MO22097;AvaALL 試験)				
悪性神経膠腫における使用 成績調査 (AVA1301)	264例	安全性定期報告 書提出時	実施中	調査開始3年8 カ月後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
(1) 添付文書の作成（改訂） (2) 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（悪性神経膠腫）	市販直後調査終了時（承認より6カ月後）	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中