

サイラムザ点滴静注液 100mg
サイラムザ点滴静注液 500mg
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日本イーライリリー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。

日本イーライリリー株式会社

サイラムザ点滴静注液 100mg
サイラムザ点滴静注液 500mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	サイラムザ点滴静注液100mg サイラムザ点滴静注液500mg	有効成分	ラムシルマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	その他の抗悪性腫瘍用剤
提出年月		平成28年7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	【重要な不足情報】	頁
動脈血栓塞栓症	4	肝障害/肝不全	20	該当なし	22
静脈血栓塞栓症	6	間質性肺疾患	22		
Infusion Reaction	8				
消化管穿孔	9				
出血	10				
好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症	12				
うっ血性心不全	14				
創傷治癒障害	15				
瘻孔	16				
可逆性後白質脳症症候群	17				
高血圧	18				
蛋白尿/ネフローゼ症候群	19				
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・再発の胃癌患者における有効性	24頁	使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における有効性	24頁		
使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性	24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	頁
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の収集、評価及び当局への報告	25
追加の医薬品安全性監視活動	
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	25
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	26
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	27
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	29
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	29
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	29

↓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	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	30
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材(医薬品リスク解説書)の作成及び配布	30

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28年 7月 4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 兵庫県神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
氏 名 : 日本イーライリリー株式会社
代表取締役社長
パトリック・ジョンソン 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	2015年3月26日	薬効分類	87 4291
再審査期間	8年	承認番号	① 22700AMX00664000 ② 22700AMX00665000
国際誕生日	2014年4月21日		
販売名	① サイラムザ点滴静注液 100mg ② サイラムザ点滴静注液 500mg		
有効成分	ラムシルマブ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル中、ラムシルマブ (遺伝子組換え) 100mg 又は 500mg を含有する注射剤		
用法及び用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用において、通常、成人には 3 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。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・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
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	<p>2016年5月23日に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の 効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。</p> <p>2016年6月20日に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効 能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。</p>
--------	---

変更の履歴
<p>前回提出日： <u>2016年5月23日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>・<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する情報を追記した。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する情報を安全性検討事項の各項に追記した。</u> 2. <u>安全性検討事項として重要な特定されたリスクである「好中球減少症/白血球減少症」を「好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症」に変更した。</u> 3. <u>追加の安全性監視活動として特定使用成績調査を追加した。</u> 4. <u>追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）に切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に関する情報を追加した。</u>
<p>変更理由： <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認取得のため。</u></p>

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	
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> <ol style="list-style-type: none"> ラムシルマブ単剤での治癒切除不能な進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした海外第III相試験（以下、JVBD試験）において、動脈血栓塞栓症がラムシルマブ群で1.7%（4/236例、うち心筋梗塞又は心停止による死亡2例）が報告されている（プラセボ群は0.0%（0/115例））。パクリタキセル併用における治癒切除不能な進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、JVBE試験）では、ラムシルマブ群1.8%（6/327例）及びプラセボ群1.5%（5/329例）で報告され、死亡例はなかった。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の動脈血栓塞栓症の発現割合はJVBD試験及びJVBE試験で、それぞれ1.3%及び0.9%であった。 FOLFIRI併用における転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、JVBB試験）では、ラムシルマブ群1.5%（8/529例、うち死亡1例）及びプラセボ群2.5%（13/528例、うち死亡5例）が報告されている。グレード3以上の動脈血栓塞栓症は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ0.8%及び1.1%であった。 <u>ドセタキセル併用における進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第III相試験（以下、JVBA試験）では、ラムシルマブ群1.6%（10/627例、うち死亡4例）及びプラセボ群2.1%（13/618例、うち死亡3例）が報告されている。グレード3以上の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ1.0%及び1.3%であった。ドセタキセル併用における進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第II相試験（以下、JVCG試験）では、ラムシルマブ群0.0%（0/94例）及びプラセボ群1.0%（1/98例、グレード3以上）が報告されている。</u> VEGF/VEGF受容体2の阻害により、局所的な血管内皮の不安定性が誘発され、血小板の凝集や血栓形成が生じると考えられる^{1),2)}。
	<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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</u> <p>【選択理由】</p> <p>致命的又は重篤な転帰をとるため、実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤性、転帰についてより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</p>

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、添付文書の警告、慎重投与及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたりリスクとした理由：

1. JVBD試験では、ラムシルマブ群3.8%（9/236例）及びプラセボ群7.0%（8/115例）、JVBE試験では、ラムシルマブ群4.0%（13/327例）及びプラセボ群5.5%（18/329例）で報告され、ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤症例が認められた。JVBE試験では、グレード3以上の静脈血栓塞栓症は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ2.4%及び3.3%であり、ラムシルマブ群で肺塞栓症のために死亡に至った症例が1例報告され、因果関係は否定されなかった。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群8.3%（44/529例）及びプラセボ群6.4%（34/528例）が報告され、死亡例はなかった。グレード3以上の静脈血栓塞栓症は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ4.2%及び2.1%であった。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群2.6%（16/627例、うち肺塞栓症による死亡2例）及びプラセボ群5.8%（36/618例）が報告されている。グレード3以上は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ1.8%及び3.1%であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群1.1%（1/94例）及びプラセボ群2.0%（2/98例）が報告されており、グレード3以上の静脈血栓塞栓症は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ0.0%及び1.0%であった。
4. VEGF/VEGF受容体2の阻害により、局所的な血管内皮の不安定性が誘発され、血小板の凝集や血栓形成が生じると考えられる^{1),2)}。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

致死的又は重篤な転帰となる可能性が高いことから、実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤性、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の慎重投与及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。

Infusion Reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験では、ラムシルマブ群0.4%（1/236例）及びプラセボ群1.7%（2/115例）、JVBE試験では、ラムシルマブ群5.8%（19/327例）及びプラセボ群3.6%（12/329例）で報告されている。なお、JVBD試験のラムシルマブ群で認められた1例はグレード1であったが、JVBE試験ではグレード3のInfusion Reactionがラムシルマブ群2例に認められた。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群5.9%（31/529例）で報告され、グレード3のInfusion Reactionが4例認められたが、すべて回復している（プラセボ群は3.0%（16/528例））。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群3.7%（23/627例）で報告され、グレード3以上が5例認められた。プラセボ群は4.5%（28/618例、グレード3以上は4例）で報告された。JVCG試験では、ラムシルマブ群4.3%（4/94例）及びプラセボ群7.1%（7/98例）で報告され、両群でグレード3以上のInfusion Reactionは認められなかった。

なお、JVBD試験、JVBE試験、JVBB試験、JVBA試験及びJVCG試験では、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投薬を推奨した。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、発現率、重篤性、休薬・中止の状況、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意、重要な基本的注意及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験では、ラムシルマブ群0.8% (2/236例) 及びプラセボ群0.9% (1/115例) で、JVBE試験では、ラムシルマブ群1.2% (4/327例) 及びプラセボ群0.3% (1/329例) で報告されている。両試験のラムシルマブ群に見られた本事象はいずれもグレード3以上であり、JVBD試験及びJVBE試験で、それぞれ2例及び1例の死亡例が報告されている（プラセボ群ではJVBD試験で1例の死亡）。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群1.7% (9/529例、うち死亡4例) 及びプラセボ群0.6% (3/528例) で報告されている。両群で認められた本事象はいずれもグレード3以上であった。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群1.0% (6/627例) 及びプラセボ群0.3% (2/618例) で報告されている。いずれの群においても死亡例は認められておらず、本事象の重症度は、ラムシルマブ群の1例を除き、全てグレード3以上であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群1.1% (1/94例) 及びプラセボ群0.0% (0/98例) で報告されたが、グレード3以上の報告はなかった。
4. 血管新生阻害剤に関連する有害事象として知られており、腸管壁の虚血性変化や再生障害によるものと考えられる¹⁾。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤度、休薬・中止の状況、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の慎重投与及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

出血

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験において、ラムシルマブ群12.7%（30/236例）及びプラセボ群11.3%（13/115例）で報告されている。JVBE試験においては、ラムシルマブ群41.9%（137/327例）及びプラセボ群17.9%（59/329例）で報告されている。多くはグレード1又は2の鼻出血であったが、死亡を含む重度の消化管出血の発現割合は、JVBD試験及びJVBE試験で、それぞれ3.0%及び3.7%であった。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群43.9%（232/529例）及びプラセボ群22.7%（120/528例）で報告されている。多くはグレード1又は2の鼻出血であったが、死亡を含む重度の消化管出血の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群で、それぞれ12.3%及び6.8%であった。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群28.9%（181/627例）及びプラセボ群15.2%（94/618例）で報告されている。多くはグレード1又は2の鼻出血であったが、消化管出血の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ2.7%（グレード3以上は0.6%、死亡2例を含む）及び1.6%（グレード3以上は0.6%、死亡1例を含む）、肺出血の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ7.8%及び7.4%であった。グレード3以上の肺出血の発現割合は、両群共に1.3%（各群、喀血又は肺出血による死亡6例を含む）であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群51.1%（48/94例）及びプラセボ群30.6%（30/98例）で報告されている。消化管出血の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ6.4%（グレード3以上は1.1%）及び2.0%（グレード3以上はなし）、肺出血の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ9.6%（グレード3以上は1.1%）及び6.1%（グレード3以上はなし）であった。
4. VEGF/VEGF受容体2の阻害により、腫瘍内の毛細血管及び血管内皮の不安定性が誘発され出血が生じると考えられる^{3),5)}。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（出血（特に肺出血）を重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤度、休薬・中止の状況、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の警告、慎重投与及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 好中球減少症は、JVBD試験において、ラムシルマブ群4.7%（11/236例）及びプラセボ群0.9%（1/115例）で報告され、JVBE試験では、ラムシルマブ群54.4%（178/327例）及びプラセボ群31.0%（102/329例）で報告されている。白血球減少症は、JVBD試験において、ラムシルマブ群0.4%（1/236例）及びプラセボ群1.7%（2/115例）で報告され、JVBE試験では、ラムシルマブ群33.9%（111/327例）及びプラセボ群21.0%（69/329例）で報告されている。ラムシルマブ群で認められたグレード3以上の好中球減少症及び白血球減少症は、JVBD試験で2.1%及び0%、JVBE試験で40.7%及び17.4%であった。
2. JVBB試験において、好中球減少症は、ラムシルマブ群58.8%（311/529例）及びプラセボ群45.6%（241/528例）で報告され、白血球減少症は、ラムシルマブ群13.0%（69/529例）及びプラセボ群12.1%（64/528例）で報告されている。ラムシルマブ群で認められたグレード3以上の好中球減少症及び白血球減少症は、38.4%及び2.6%であった。
3. JVBA試験において、好中球減少症は、ラムシルマブ群55.0%（345/627例）及びプラセボ群46.0%（284/618例）、白血球減少症は、ラムシルマブ群21.4%（134/627例）及びプラセボ群18.9%（117/618例）で報告されている。ラムシルマブ群で認められたグレード3以上の好中球減少症及び白血球減少症は、それぞれ48.8%及び13.7%であった。JVCG試験において、好中球減少症は、ラムシルマブ群95.7%（90/94例）及びプラセボ群99.0%（97/98例）、白血球減少症は、ラムシルマブ群90.4%（85/94例）及びプラセボ群91.8%（90/98例）で報告されている。ラムシルマブ群で認められたグレード3以上の好中球減少症及び白血球減少症は、それぞれ90.4%及び73.4%であったが、プラセボ群と比較して差はなかった。
4. 発熱性好中球減少症は、JVBA試験において、ラムシルマブ群15.9%（100/627例）及びプラセボ群10.0%（62/618例）で報告され、JVCG試験では、ラムシルマブ群34.0%（32/94例）及びプラセボ群18.4%（18/98例）で報告されている。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（発熱性好中球減少症を重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、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、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

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> <ol style="list-style-type: none"> 1. JVBD試験において、ラムシルマブ群0.4%（1/236例）及びプラセボ群0.0%（0/115例）で報告されており、ラムシルマブ群で認められたうっ血性心不全（肺水腫）は重篤例であった。JVBE試験では、ラムシルマブ群2.4%（8/327例）及びプラセボ群1.2%（4/329例）で報告されており、ラムシルマブ群で認められたうっ血性心不全のうち、グレード3以上の発現率は0.6%（2/327例、いずれも駆出率減少）であった。 2. JVBB試験では、ラムシルマブ群0.8%（4/529例、うち死亡1例）及びプラセボ群0.6%（3/528例、うち死亡2例）で報告されている。 3. <u>JVBA試験では、ラムシルマブ群1.0%（6/627例）及びプラセボ群0.6%（4/618例）で報告され、死亡例はなかった。JVCG試験では、両群共に発現は認められなかった。</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） 3. <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</u> <p>【選択理由】</p> <p>致死性的又は重篤な転帰となる可能性が高いことから、実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤性、転帰についてより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用、及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。</p>

創傷治癒障害

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験及びJVBE試験において発現症例は認められなかったが、ラムシルマブの他の臨床試験において、ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤な創傷治癒障害（創離開）が複数報告されている。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群1.1%（6/529例）及びプラセボ群0.2%（1/528例）で報告されている。グレード3の本事象はラムシルマブ群で1例に認められたが回復している。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群では発現症例は認められず、プラセボ群0.3%（2/618例）で報告されている。JVCG試験では、両群共に発現は認められなかった。
4. VEGF/VEGF受容体2の阻害による抗血管新生効果により、創傷治癒を遅らせる可能性があると考えられる¹⁾。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

血管新生阻害剤における作用機序を考慮し、実臨床下において広く情報を収集するとともに、自発報告及び国内外の文献調査等による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、添付文書の慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

瘻孔

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験において、ラムシルマブ群0.4%（1/236例）、プラセボ群0.9%（1/115例）で報告されている（いずれもグレード3）。JVBE試験では発現症例はなかった。ラムシルマブの他の臨床試験において、ラムシルマブとの因果関係が否定できない死亡例が報告されている。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群0.8%（4/529例）で報告されているが、グレード3以上の本事象は認められなかった（プラセボ群は0.4%（2/528例））。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群0.5%（3/627例）及びプラセボ群0.5%（3/618例）で報告され、グレード3以上の発現は両群共に0.3%であった。
JVCG試験では、ラムシルマブ群1.1%（1/94例）及びプラセボ群0.0%（0/98例）で報告され、グレード3以上の発現は認められなかった。
4. 血管新生阻害剤は、局所組織の虚血性変化や創傷治癒障害による瘻形成のリスクを増加させることが知られており¹⁾、患者のQOLに与える影響が大きい。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

血管新生阻害剤における作用機序を考慮し、実臨床下において広く情報を収集するとともに、自発報告及び国内外の文献調査等による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、添付文書の重大な副作用、及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

可逆性後白質脳症症候群（以下、RPLS）

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験、JVBE試験、JVBA試験及びJVCG試験において発現症例は認められていない。JVBB試験では、グレード2の本事象がラムシルマブ群0.2%（1/529例）及びプラセボ群0.2%（1/528例）で報告され、因果関係が否定されなかった。グレード3以上の本事象の発現は認められていない。
2. 血管内皮の障害や急性高血圧がRPLSの脳血管機能障害の原因となると考えられており⁶⁾、他の血管新生阻害剤において、薬剤投与に関連した有害事象としてRPLSが報告されている。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

血管新生阻害剤における作用機序を考慮し、実臨床下において広く情報を収集するとともに、自発報告及び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、添付文書の重大な副作用、及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

高血圧

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験では、ラムシルマブ群16.1%（38/236例）及びプラセボ群7.8%（9/115例）、JVBE試験では、ラムシルマブ群25.1%（82/327例）及びプラセボ群5.8%（19/329例）で報告されている。JVBD試験及びJVBE試験で報告されたラムシルマブ群におけるグレード3の高血圧の発現割合は、それぞれ7.6%及び14.7%であり、グレード4以上の報告はなかった。
2. JVBB試験では、ラムシルマブ群26.1%（138/529例）及びプラセボ群8.5%（45/528例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の高血圧の発現割合は11.2%であり、高血圧クリーゼが1例報告された。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群10.8%（68/627例）及びプラセボ群4.9%（30/618例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の高血圧の発現割合は5.6%であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群10.6%（10/94例）及びプラセボ群0.0%（0/98例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の高血圧の発現割合は4.3%であった。
4. VEGF/VEGF受容体2の阻害により高い頻度で発現する有害事象として知られている⁷⁾。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤性、休薬・中止の状況、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意及びその他の副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

蛋白尿/ネフローゼ症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 蛋白尿は、JVBD試験において、ラムシルマブ群3.0%（7/236例）及びプラセボ群2.6%（3/115例）、JVBE試験では、ラムシルマブ群16.8%（55/327例）及びプラセボ群6.1%（20/329例）で報告されている。なお、JVBE試験で見られた蛋白尿の多くはグレード1又は2の事象であったが、グレード3の蛋白尿が1.2%に見られた。両試験において、ネフローゼ症候群の発現は認められなかった。
2. JVBB試験において、蛋白尿はラムシルマブ群17.0%（90/529例）及びプラセボ群4.5%（24/528例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の蛋白尿の発現割合は、3.0%（16/529例）であり、これらの症例のうちネフローゼ症候群として報告されたのは0.6%（3/529例）であった。
3. JVBA試験では、ラムシルマブ群3.3%（21/627例）及びプラセボ群0.8%（5/618例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の蛋白尿の発現割合は0.2%であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群28.7%（27/94例）及びプラセボ群8.2%（8/98例）で報告されている。ラムシルマブ群におけるグレード3以上の蛋白尿の発現割合は4.3%であった。両試験において、ネフローゼ症候群の発現は認められなかった。
4. VEGF/VEGF受容体2の障害により蛋白尿が頻度の高い有害事象として認められている⁴⁾。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（蛋白尿のみ重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤度、休薬・中止の状況、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意、重要な基本的注意及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

臨床試験、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に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

肝障害/肝不全

重要な潜在的リスクとした理由：

1. ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌患者を対象に、二次療法としてラムシルマブとプラセボを比較した国際共同第Ⅲ相試験（JVBF試験）において、肝不全又は他の重篤な肝障害を含む本事象が、ラムシルマブ群50.5%（140/277例）及びプラセボ群37.3%（103/276例）で報告された。
2. JVBD試験では、ラムシルマブ群10.2%（24/236例）及びプラセボ群7.8%（9/115例）で報告されており、JVBE試験では、ラムシルマブ群16.5%（54/327例）及びプラセボ群12.5%（41/329例）で報告されている。多くはグレード1又は2の臨床検査値変化によるもので、グレード3以上の発現割合は、JVBD試験及びJVBE試験で、それぞれ4.7%及び4.6%であり、プラセボ群（4.3%及び4.0%）との差は認められなかった。
3. JVBB試験では、ラムシルマブ群11.5%（61/529例）及びプラセボ群9.5%（50/528例）で報告されている。グレード3以上の発現割合はラムシルマブ群で4.9%であり、プラセボ群4.0%との差は認められなかった。
4. JVBA試験では、ラムシルマブ群5.4%（34/627例）及びプラセボ群2.8%（17/618例）で報告されている。グレード3以上の発現割合は、ラムシルマブ群1.4%及びプラセボ群で0.8%であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群30.9%（29/94例）及びプラセボ群18.4%（18/98例）で報告されている。多くはグレード1又は2の臨床検査値変化によるもので、グレード3以上の発現割合は、ラムシルマブ群3.2%及びプラセボ群4.1%であった。
5. 現時点では、ラムシルマブとの関連を説明するエビデンスは十分に無く、類薬の文献等でも報告がないことから、潜在的リスクに設定した。

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。
 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）
 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、発現率、重篤度、転帰についてより詳細に把握し、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、添付文書の慎重投与及び重要な基本的注意、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 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（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

【選択理由】

医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. JVBB試験では、ラムシルマブ群0.8%（4/529例）及びプラセボ群0.8%（4/528例）で報告され、グレード3以上の間質性肺疾患はラムシルマブ群で0.6%（3/529例）及びプラセボ群で0.2%（1/528例）であった。ラムシルマブ群において死亡2例（うち1例は日本人症例）が報告された。 2. JVBA試験では、ラムシルマブ群2.1%（13/627例）及びプラセボ群1.6%（10/618例）で報告され、グレード3以上の間質性肺疾患は両群共に1.0%であった。JVCG試験では、ラムシルマブ群7.4%（7/94例）及びプラセボ群7.1%（7/98例）で報告された。グレード3以上の間質性肺疾患はラムシルマブ群1.1%（1/94例）及びプラセボ群3.1%（3/98例）であり、いずれの試験においても発現割合は同程度であった。 3. JVBD試験では、ラムシルマブ群0.4%（1/236例）及びプラセボ群0.0%（0/115例）、JVBE試験では、ラムシルマブ群1.5%（5/327例）及びプラセボ群2.1%（7/329例）で報告されている。なお、JVBD試験ではグレード3の本事象の発現はなかったが、JVBE試験ではグレード3の間質性肺疾患がラムシルマブ群0.6%（2/327例）及びプラセボ群0.6%（2/329例）で報告され、発現割合は同程度だった。グレード4及び5の本事象は認められなかった。
	<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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（重点調査項目として設定） 3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>実臨床下において広く情報を収集し、既往歴、合併症、発現率、重篤度、転帰についてより詳細に把握し、必要な安全対策を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用、及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。</p>
重要な不足情報	
	該当なし

- 1) Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-477.
- 2) Hood JD, Bednarski M, Frausto R, Guccione S, Reisfeld RA, Xiang R, Cheresch DA. Tumor Regression by Targeted Gene Delivery to the Neovasculature. *Science*. 2002;296(5577):2404-2407.
- 3) Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, Hu-Lowe DD, Shalinsky DR, Thurston G, Yancopoulos GD, McDonald DM.. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol*. 2004;165(1):35-52.
- 4) Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, Norberg SM, O'Brien SM, Davis RB, Gowen LC, Anderson KD, Thurston G, Joho S, Springer ML, Kuo CJ, McDonald DM. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H560-H576.
- 5) Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003; 21(18):3542; author reply 3543.
- 6) Marinella MA, Markert RJ. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs. *Intern Med J*. 2009;39(12):826-834.
- 7) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3968-3976.

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・再発の胃癌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・再発の胃癌患者における特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える因子を検討する。
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・直腸癌患者における特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える因子を検討する。
使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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： 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える因子を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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の収集、評価及び当局への報告。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。 ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索 ・安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因 ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況</p> <p>【実施計画】 目標登録症例数：650 例 調査方式：連続登録方式 調査期間：2015 年 7 月～2019 年 6 月 登録期間：2 年間 観察期間：1 年間 重点調査項目：動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿、肝障害/肝不全</p> <p>【実施計画の根拠】 <u>目標登録症例数</u> ある 50%の発現率の有害事象を仮定すると、95%信頼区間の幅を 8%以下にするためには 610 例必要となる。一方、パクリタキセル併用における治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JVBE 試験）において、重要な特定されたリスクの中で、死亡例を含む重篤例が報告されている発現割合 1.5%の消化管穿孔に着目し、本事象を 95%の確率で少なくとも 5 例以上を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、608 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 650 例と設定した。</p> <p><u>観察期間</u> JVBE 試験の日本人の患者集団におけるラムシルマブ群の投与期間の中央値が 154 日であることから、観察期間を 1 年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的に検討するため、集計解析を実施する。 ・登録症例のデータ固定完了時点：本特定使用成績調査の最終報告書を作成する。</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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定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。 ・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。 ・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。
<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症/<u>発熱性好中球減少症</u>/白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は、使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索 ・安全性、有効性等に影響を与えられようとする要因 ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況 <p>【実施計画】</p> <p>目標登録症例数：350例 調査方式：連続登録方式 調査期間：2016年8月～2020年5月 登録期間：2年間 観察期間：1年間 重点調査項目：動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>目標登録症例数</u></p> <p>症例数の設定にあたり、消化管穿孔に着目した。消化管穿孔は、国際共同第Ⅲ相試験（JVBB試験）での発現割合は低いものの、事象の重篤な転帰を鑑みると結腸・直腸癌患者において重要な合併症の一つである。JVBB試験の消化管穿孔の発現割合は、全集団で1.7%（9/529例）、日本人集団で1.4%（1/74例）であったことから、本特定使用成績調査における発現割合を1.5%と仮定した。本事象を95%の確率で少なくとも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、315例が必要となる。解析対象症例として315例を集積し、消化管穿孔以外の重点調査項目についても発現有無の確認、発現頻度、及び要因分析（既往歴、重篤度等）による評価を実施する。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350例と設定した。</p> <p><u>観察期間</u></p> <p>JVBB試験における主な有害事象及び副作用の発現時期及び日本人集団の投与期間を考慮して設定した。JVBB試験において、主な有害事象及び副作用の発現が</p>

3 ヶ月以内であり、さらにこれらの有害事象及び副作用のうち、95%を超える事象が 1 年未満に観察されたこと、JVBB 試験の日本人投与期間の中央値（最小～最大）は 20.5 週（2～106 週）であったことから、観察期間は最大 12 ヶ月と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的に検討するため、集計解析を実施する。
- ・登録症例のデータ固定完了時点：本特定使用成績調査の最終報告書を作成する。

【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の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定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。
- ・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。
- ・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。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査

【安全性検討事項】

動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患

【目的】

本調査は、使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。

- ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索
- ・安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因
- ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況

【実施計画】

目標登録症例数：350 例

調査方式：連続登録方式

調査期間：2016 年 8 月～2020 年 1 月

登録期間：2 年間

観察期間：1 年間

重点調査項目：動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血（特に肺出血）、発熱性好中球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患

【実施計画の根拠】

目標登録症例数

ドセタキセル併用における切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JVCG 試験）において、重要な特定されたりスクである出血のうち、発現割合 9.6%の肺出血に着目し、本調査で予想される発現割合を 8.1%

(JVCGにおける発現割合の片側70%の信頼下限)と仮定し、90%の確率で少なくとも20例以上を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、317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350例と設定した。

観察期間

ドセタキセル併用における切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(JVBA試験)及びJVCG試験において、添付文書及び医薬品リスク管理計画書に記載のあるほとんどの有害事象の発現が初回投与後12ヵ月以内であり、1年間観察すれば約95%の有害事象が観察されたこと、JVCG試験の日本人投与期間の中央値は13.0週であったこと等を考慮して、12ヵ月と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時：安全性情報について包括的に検討するため、集計解析を実施する。
・登録症例のデータ固定完了時点：本特定使用成績調査の最終報告書を作成する。

【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の見直しを行う。
・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定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。
・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。
・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。

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・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	
2.	医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	
2.	医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	
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： 添付文書及び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	
医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿/ネフローゼ症候群、肝障害/肝不全、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 ラムシルマブにおける安全性検討事項の発現状況、対処方法、患者選択における注意点等について情報提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者への直接的な情報提供 企業ホームページへの掲載</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</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				
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及び当局への報告				
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
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における市販直後調査	該当せず	2015年6月から6ヵ月後	終了	作成済（2016年2月提出）
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	650例／650例	安全性定期報告時登録症例のデータ固定完了時	2015年7月より実施中	2020年3月以降を予定（最終報告書作成時）
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	350例／350例	安全性定期報告時登録症例のデータ固定完了時	2016年8月より開始予定	2020年11月以降を予定（最終報告書作成時）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	350例／350例	安全性定期報告時登録症例のデータ固定完了時	2016年8月より開始予定	2020年7月以降を予定（最終報告書作成時）

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・再発の胃癌患者における特定使用成績調査	650例／650例	安全性定期報告時登録症例のデータ固定完了時	2015年7月より実施中	2020年3月以降を予定（最終報告書作成時）
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	350例／350例	安全性定期報告時登録症例のデータ固定完了時	2016年8月より開始予定	2020年11月以降を予定（最終報告書作成時）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	350例/350例	安全性定期報告時 登録症例のデータ固定完了時	2016年8月より開始予定	2020年7月以降を予定（最終報告書作成時）
---------------------------------	-----------	---------------------------	---------------	------------------------

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び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		
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
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における市販直後調査	2015年6月から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	販売開始時より実施中