

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」
に係る医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」
 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」
 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 「第一三共」 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」	有効成分	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 2]
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 5 年 12 月 13 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	【重要な不足情報】
消化管穿孔	胚・胎児発生に対する影響	なし
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)	
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	
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
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 [高血圧、高血圧性クリーゼ]
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
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：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和元年9月20日	薬効分類	87429
再審査期間	なし	承認番号	①30100AMX00289000 ②30100AMX00290000
国際誕生日	平成29年9月14日		
販売名	①ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」 ②ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」		
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕		
含量及び剤形	①1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕を100mg含有する注射剤 ②1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕を400mg含有する注射剤		
用法及び用量	<p><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2〕として1回5mg/kg（体重）又は10mg/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>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2〕として1回7.5mg/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><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2〕として1回15mg/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><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2〕として1回10mg/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><u><悪性神経膠腫></u> <u>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2〕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</u></p>		

	<p><u>宜延長すること。</u></p> <p>< 卵巣癌 ></p> <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）〔ベバシズマブ後続2〕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。</p> <p>なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p>
効能又は効果	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>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> <p>手術不能又は再発乳癌</p> <p><u>悪性神経膠腫</u></p> <p>卵巣癌</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備考	<ol style="list-style-type: none"> 1. 令和2年8月5日に、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する1回7.5mg/kg（体重）の用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得 2. 令和2年9月23日に、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する効能又は効果、用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得 3. 令和4年8月17日に、手術不能又は再発乳癌に関する効能又は効果、用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得 4. 令和5年4月5日に、卵巣癌に関する効能又は効果、用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得 5. <u>令和5年12月13日に、悪性神経膠腫に関する効能又は効果、用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得</u>

変更の履歴

前回提出日：

令和5年7月3日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」の「用法及び用量」欄に、悪性神経膠腫の効能又は効果についての用法及び用量を追記。
2. 「品目の概要」の「効能又は効果」欄に、悪性神経膠腫の効能又は効果を追記。
3. 「品目の概要」の「備考」欄に、悪性神経膠腫に関する効能又は効果、用法及び用量についての承認事項一部変更承認の取得を追記。
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後データベース調査の項を更新（軽微変更）。

変更理由：

- 1-3. 悪性神経膠腫の効能又は効果についての承認事項一部変更承認を取得したため。
4. 製造販売後データベース調査を開始したため。

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	
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>血管内皮増殖因子（VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor）は、内皮細胞生存及び血管内皮細胞間接着を制御する。本剤の VEGF 阻害作用により、細胞膜やマトリクス上の内皮細胞再生や凝固促進が阻害され、出血に至る¹⁾。</p> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、出血（MedDRA 標準検索式）：Standardised MedDRA Query 出血関連用語（（臨床検査用語を除く）（SMQ）狭域）に関する 本剤投与群における副作用発現率は、15.4%（50/324 名）であり、主な事象は、鼻出血 10.8%（35/324 名）、歯肉出血 2.5%（8/324 名）であった。このうち、1.5%（5/324 名）が重篤であった。また、出血のうち本剤臨床試験で肺出血に該当する本剤投与群における副作用発現率は、1.5%（5/324 名）であった。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡例を含む重篤事象が報告されている²⁾。</p> <ol style="list-style-type: none">1) Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur J Cancer. 2006; 42:3127-39.2) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム
	<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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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<ol style="list-style-type: none">1. 電子添文の「1.警告」、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対して、出血の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

動脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤が血栓形成を引き起こす機序は明確ではないが、内皮細胞の機能低下や損傷並びに血小板機能障害が関与していると考えられる¹⁾²⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における動脈血栓塞栓症（動脈の塞栓および血栓（SMQ）狭域）に関する副作用発現率は、0.9%（3/324 名）であり、いずれも重篤と判断された。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡例を含む重篤事象が報告されている³⁾。

- 1) Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur J Cancer. 2006; 42:3127-39.
- 2) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7:475-85.
- 3) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「1.警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して動脈血栓塞栓症の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

高血圧、高血圧性クリーゼ

重要な特定されたリスクとした理由：

血管形成阻害剤による高血圧は、血管拡張作用の欠如だけでなく、新しい血管形成阻害による小動脈及び細動脈の欠損により起こると考えられる¹⁾。VEGFを阻害する作用による腎臓の血圧コントロールも関与すると考えられる²⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験では、本剤投与群における高血圧、高血圧性クリーゼ（高血圧（SMQ）狭域）に該当する副作用発現率は、13.0%（42/324名）であった。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡を含む重篤事象が報告されている³⁾。

- 1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:475-85.
- 2) Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for Cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-1795.
- 3) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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
 1. 製造販売後データベース調査

【選択理由】

製造販売後における本剤の高血圧、高血圧性クリーゼ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ため、本剤及び先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）の高血圧、高血圧性クリーゼの発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。

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
 1. 電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して高血圧、高血圧性クリーゼの発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、うっ血性心不全（心不全（SMQ）狭域）に該当する本剤投与群における副作用は認められなかった。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、Grade3 以上の左室機能不全が報告されている¹⁾。</p> <p>1) アバスチン®電子添文及びインタビューフォーム</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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対してうっ血性心不全の発現状況を確実に情報提供し、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

重要な特定されたリスクとした理由：

腎糸球体血管内皮細胞の形成や修復に関与する VEGF を阻害する作用により、糸球体通過能が増加した結果、尿中に蛋白が移行する可能性が考えられる¹⁾²⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における蛋白尿、ネフローゼ症候群（蛋白尿 [SMQ] 狭域）に該当する副作用発現率は、4.6%（15/324 名）であった。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、有害事象が報告されており³⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

- 1) Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2008;358:1129-36.
- 2) Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health-Syst Pharm. 2009;66:999-1013.
- 3) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して蛋白尿、ネフローゼ症候群の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

創傷治癒遅延

重要な特定されたリスクとした理由：

創傷治癒遅延は、血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により起こる可能性がある¹⁾。そのため、血管新生を阻害することにより創傷治癒遅延が起きる可能性が考えられる²⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における創傷治癒遅延関連事象に該当する副作用発現率は、0.3% (1/324 名) であった。

先行バイオ医薬品 (アバスチン[®]) において、有害事象が報告されており³⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

- 1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:475-485.
- 2) Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:999-1013.
- 3) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して創傷治癒遅延の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由：

消化管穿孔は、血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により起こる可能性がある¹⁾。複数の機序が考えられるが、血管新生阻害、腸の虚血、腫瘍への化学療法剤が到達の結果、壊死や創傷治癒遅延に至り、消化管穿孔が起きると考えられる²⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における消化管穿孔（消化管穿孔 [SMQ] 狭域）に該当する副作用発現率は、0.6%（2/324 名）であり、いずれも重篤と判断された。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡を含む重篤症例が報告されている³⁾。

- 1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:475-485.
- 2) Abu-Hejleh T, Mezhir JJ, Goodheart MJ, et al. Incidence and management of gastrointestinal perforation from bevacizumab in advanced cancers. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):277-284.
- 3) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「1.警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して消化管穿孔の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤が可逆性後白質脳症症候群を引き起こす機序は明確でないが、脳血流の調節不全による血管原性脳浮腫に続発する可能性が考えられる。</p> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では可逆性後白質脳症症候群（PRES）に該当する本剤投与群における副作用は、認められなかった。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、有害事象が報告されており¹⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) アバスチン®電子添文及びインタビューフォーム</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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「1.警告」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対して可逆性後白質脳症症候群の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGF 受容体はほとんど全ての造血細胞及び内皮細胞に発現しており、骨髄抑制後の血球回復に関与していることから、本剤の VEGF 阻害作用により骨髄抑制が起こると考えられる¹⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における骨髄抑制関連の副作用として好中球減少症 2.2% (7/324 名)、貧血 1.2% (4/324 名)、血小板減少症 1.2% (4/324 名)、白血球減少症 0.9% (3/324 名)、血小板数減少 1.5% (5/324 名) 及び好中球数減少 0.3% (1/324 名) が認められた。

先行バイオ医薬品 (アバスチン[®]) において、有害事象が報告されており²⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

- 1) Han W, Yu Y, Liu XY. Local signals in stem cell-based bone marrow regeneration. Cell Res. 2006;16:189-95.
- 2) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して骨髄抑制の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGF のキャリアである血小板が静脈血栓塞栓症の増加に関与する可能性がある一方、内皮細胞の損傷も発生機序として考えられているが、本剤が血栓形成を引き起こす機序は明確ではない。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、静脈血栓塞栓症（静脈の塞栓および血栓 [SMQ]）狭域）に該当する本剤投与群における副作用発現率は、1.5%（5/324 名）であり、このうち 0.3%（1/324 名）が重篤と判断された。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡例を含む重篤症例が報告されている²⁾。

- 1) Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur J Cancer. 2006; 42:3127-39.
- 2) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して静脈血栓塞栓症の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

瘻孔

重要な特定されたリスクとした理由：

血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により、出血合併症、消化管穿孔並びに創傷及び潰瘍治癒阻害が生じ、瘻孔が起きると考えられる¹⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における瘻孔関連事象に該当する副作用発現率は、0.3% (1/324 名) であり、本症例は重篤と判断された。

先行バイオ医薬品 (アバスチン[®]) において、死亡を含む重篤症例が報告されている²⁾。

- 1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7:475-485.
- 2) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して瘻孔の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

一般的に本剤による治療中に免疫グロブリン E 介在性の早期過敏症反応や TNF、IL-6 放出による遅発型過敏症反応が起きる¹⁾。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における Infusion reaction 関連事象に該当する副作用発現率は、16.7% (54/324 名) であった。過敏症反応関連事象に該当する本剤投与群における副作用発現率は 1.5% (5/324 名) であった。

先行バイオ医薬品 (アバスチン[®]) において、有害事象が報告されており²⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

- 1) Pezzuto A, Piraino A, Mariotta S. Lung cancer and concurrent or sequential lymphoma: Two case reports with hypersensitivity to bevacizumab and a review of the literature. Oncol Lett.2015;9:604-608.
- 2) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「2.禁忌」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対してショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、間質性肺炎は認められなかった。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、有害事象が報告されており¹⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) アバスチン®電子添文及びインタビューフォーム</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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対して間質性肺炎の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

血栓性微小血管症（TMA）

重要な特定されたリスクとした理由：

血栓性微小血管症は、本剤の副作用として知られている血管損傷や血栓形成のひとつの症候である。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、血栓性微小血管症関連事象に該当する本剤投与群における副作用発現率は、6.8%（22/324 名）であり、このうち 0.9%（3/324 名）が重篤と判断された。

先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、有害事象が報告されており¹⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

1) アバスチン®電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して血栓性微小血管症の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

壊死性筋膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤により創傷治癒遅延が起こることが非臨床のデータで示唆されており、治療でも同様である。さらに本剤が引き起こす皮下動脈血栓症、組織の虚血が壊死性筋膜炎を引き起こす可能性が病態生理学的に考えられる。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、壊死性筋膜炎は認められなかった。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、有害事象が報告されており¹⁾、事象の重大性に鑑み重要な特定されたリスクとした。

1) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して壊死性筋膜炎の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

動脈解離

重要な特定されたリスクとした理由：

先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、動脈解離のリスク因子と考えられているアテローム性動脈硬化や高血圧等を有さない患者においても動脈解離の発現が認められている。

なお、非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、動脈解離は認められなかった。

- 1) アバスチン®の医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して動脈解離の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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> <p>本剤を含む IgG は胎盤を通過することから、胎児の血管新生を阻害する可能性が考えられる。</p> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、胚・胎児発生に対する影響に関連した副作用は認められなかった。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、国内外の製造販売後に奇形を有する児の出産が報告されている。</p> <p>1) アバスチン®電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書</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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「9.5 妊婦」及び「15.その他の注意」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対して、胚・胎児発生に対する影響について確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

小児等における骨壊死（顎以外の部位）

重要な特定されたリスクとした理由：

膠芽腫、白血病及びリンパ腫において、小児における骨壊死が報告されている^{1) 4)}。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験で、小児は除外されており、小児等における骨壊死（顎以外の部位）は認められなかった。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）では、海外の 18 歳未満の患者において顎以外の部位の骨壊死が報告されている⁵⁾。

- 1) Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011;117(8):2340-2347.
- 2) Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewsk-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2008;26(18):3038-3045.
- 3) Lackner H, Benesch M, Moser A, et al. Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(5):259-263.
- 4) Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 2000;18(18):3262-3272.
- 5) アバスチン[®]電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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
 1. 電子添文の「9.7 小児等」及び「15.その他の注意」の項で注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者及び患者に対して小児等における骨壊死（顎以外の部位）の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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

重要な特定されたリスクとした理由：

国内外において、本剤の硝子体内投与は承認されていない。本剤は、静注用の製剤で硝子体内投与用の製剤ではないため、硝子体内投与で本剤を小分けにする際に、無菌性が損なわれ、眼感染症を起こす可能性が考えられる。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験において、本剤の硝子体内投与は実施されていない。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、適応外の眼科領域疾患に対する眼内投与例で、国内の製造販売後に網膜出血、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。また、加齢黄斑変性症を対象とした海外臨床試験において、硝子体内投与した患者に心筋梗塞、脳卒中等の全身性の有害事象が認められ、対照とされたラニビズマブ（遺伝子組換え）^{注1} 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。加えて、国外の製造販売後において、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おり、それらの中には失明を含む視力喪失となる症例が報告されている¹⁾。

注) 先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）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

1) アバスチン[®]電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の可否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「15.その他の注意」の項で注意喚起

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者に対して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発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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：

動物試験において、本剤の VEGF 阻害作用による肺動脈内層の厚化により、肺高血圧症を起こす可能性が示唆されている。その他の試験でも、VEGF は内皮細胞を損傷及びアポトーシスから保護し、肺高血圧症のリスクを減らす可能性が示唆されている。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における肺高血圧症（肺高血圧症 [SMQ] 狭域）に該当する副作用は認められなかった。

先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、国内の製造販売後に肺高血圧症が報告されている。また、海外の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¹⁾。

1) アバスチン®電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者に対して肺高血圧症の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

顎骨壊死

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤が顎骨壊死を引き起こす機序は明確でないが、本剤の創傷治癒遅延作用がビスホスホネート製剤等の骨吸収抑制剤による顎骨壊死を悪化させる可能性が考えられる。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、顎骨壊死関連事象は認められなかった。

先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、国内の製造販売後に顎骨壊死が報告されている。また海外の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¹⁾。

1) アバスチン[®]電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「15.その他の注意」の項で注意喚起

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者に対して顎骨壊死の発現状況を確実に情報提供し、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）

重要な潜在的リスクとした理由：

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）（トルサード ド ポアント、ショック関連事象、トルサード ド ポアント/QT 延長 [SMQ] 狭域）に該当する副作用は認められなかったが、広域検索に該当する有害事象が 7.1 %（23/324 例）に認められた。

先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、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¹⁾。

1) アバスチン®電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

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

1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起

【選択理由】

本剤を使用する医療従事者に対して心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

胆嚢穿孔

重要な潜在的リスクとした理由：

炎症、外傷や障害（例えば胆石）等、本剤投与による治癒障害が胆嚢穿孔発現に関与する可能性が考えられるが、動物実験で証明されたデータはない。

非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、胆嚢穿孔関連事象は認められなかった。

先行バイオ医薬品（アバスチン®）において、国内の製造販売後に胆嚢穿孔が報告されている。また海外の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¹⁾。

1) アバスチン®電子添文、インタビューフォーム及び医薬品リスク管理計画書

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】

今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

20120265 試験では胆嚢穿孔関連事象が認められていないこと、先行バイオ医薬品の電子添文にも記載されていないこと、先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書でも通常のリスク最小化活動が設定されていないことから、今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なるリスク最小化活動の要否に関する検討を行う。

感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非小細胞性肺癌患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験では、本剤投与群における感染症関連事象（MedDRA SOC：感染症及び寄生虫症）に該当する副作用発現率は、2.5%（8/324 名）であり、主な事象は歯肉炎 0.9%（3/324 名）であった。感染症関連事象のうち、肺感染 0.3%（1/324 名）、肺炎 0.3%（1/324 名）及び敗血症 0.3%（1/324 名）が重篤と判定された。</p> <p>先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）において、死亡を含む重篤事象が報告されている¹⁾。</p> <p>1) アバスチン[®]電子添文及びインタビューフォーム</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>今後の安全性情報の集積状況に応じて、更なる医薬品安全性監視活動の要否に関する検討を行う。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び患者に対して感染症の発現状況を確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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

該当なし

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>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）</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔高血圧、高血圧性クリーゼ〕	
	<p>「高血圧、高血圧性クリーゼ」以外 of 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。</p> <p>※ただし、「胚・胎児発生に対する影響」、「小児等のおける骨壊死（顎以外 of 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」、「動脈解離」 of 4つ of 安全性検討事項を除く。</p> <p>【安全性検討事項】 高血圧、高血圧性クリーゼ</p> <p>【目的】 本剤処方後と先行バイオ医薬品（アバスチン[®]）処方後 of 高血圧、高血圧性クリーゼ of 発現頻度を比較し、使用実態下における本剤 of 高血圧、高血圧性クリーゼ of 発現リスクが先行バイオ医薬品と比べて一定以上高くないことを確認する。</p> <p>【実施計画】 データベース：EBM Provider[®] データ期間：2008年4月1日～2024年6月30日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：治癒切除不能な進行・再発 of 結腸・直腸癌患者 曝露群：本剤初回処方患者 対照群：先行バイオ医薬品初回処方患者 想定症例数：曝露群500例、対照群2500例（曝露群と対照群 of 例数比を1:5と推定し試算） アウトカム定義に用いるデータ項目： 高血圧、高血圧性クリーゼ of 診断名：傷病名 高血圧、高血圧性クリーゼ of 治療薬：薬剤名</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p>

・調査の方法：

十分な数の本剤処方患者及び先行バイオ医薬品処方患者、かつ、高血圧、高血圧性クリーゼの発現頻度を評価するためのデータの取得が可能なデータベースとしてEBM Provider[®]が存在するため、EBM Provider[®]を用いた製造販売後データベース調査を実施する。

・調査デザイン：

使用実態下における本剤と先行バイオ医薬品初回処方後の高血圧、高血圧性クリーゼの発現頻度を比較するため、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。

・想定症例数：

曝露群500例、対照群2500例（曝露群と対照群の例数比を1:5と推定し試算）

EBM Provider[®]を用いて、先行バイオ医薬品処方患者を対象に高血圧、高血圧性クリーゼの発現割合を算出したところ15.73%であった。対照群の先行バイオ医薬品初回投与から90日以内での主要評価項目の発現割合を12.5%と仮定し、曝露群と対照群の例数比を1:5、追跡期間90日とした場合、ハザード比の95%信頼区間上限が1.5を下回る確率を80%以上とするために必要となる症例数は、曝露群は459例、対照群は2292例である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・最終報告書の提出まで起算日から1年ごと：調査進捗状況の確認のために、曝露群及び対照群の症例集積状況を確認し、報告書にて結果を報告する。

・最終報告書作成時：必要症例数が集積した時点で解析を実施し、最終的な考察も含めて、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、RMPの見直しを行う。

・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
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〔高血圧、高血圧性クラーゼ〕	曝露群 500 例、対照群約 2500 例（曝露群と対照群 of 例数比を 1:5 と推定し試算）	・最終報告書の提出まで起算日から 1 年ごと ・最終報告書作成時	実施中	2025 年予定

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
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		
電子添文及び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		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
なし	-	-