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

ファイザー株式会社

（別紙様式２）

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「ファイザー」
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「ファイザー」 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「ファイザー」	**有効成分**	ベバシズマブ（遺伝子組換え）［ベバシズマブ後続１］
製造販売業者	ファイザー株式会社	**薬効分類**	874291
提出年月日		令和 8 年 10 月 28 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】	【重要な不足情報】
出血	肺高血圧症	なし
動脈血栓塞栓症	顎骨壊死	
高血圧、高血圧性クリーゼ	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	胆嚢穿孔	
蛋白尿、ネフローゼ症候群	感染症	
創傷治癒遅延		
消化管穿孔		
可逆性後白質脳症症候群（PRES）		
骨髄抑制		
静脈血栓塞栓症		
瘻孔		
ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction		
間質性肺炎		
血栓性微小血管症（TMA）		
壊死性筋膜炎		
動脈解離		
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		

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〔「出血」〕

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。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019 年 6 月 18 日	薬効分類	874291
再審査期間	該当なし	承認番号	① 30100AMX00023000 ② 30100AMX00024000
国際誕生日	2019年2月14日		
販売名	① ベバシズマブBS点滴静注100mg「ファイザー」 ② ベバシズマブBS点滴静注400mg「ファイザー」		
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）［ベバシズマブ後続１］		
含量及び剤形	① 1バイアル中、ベバシズマブ（遺伝子組換え）［ベバシズマブ後続１］100㎎を含有する点滴静注用製剤 ② 1バイアル中、ベバシズマブ（遺伝子組換え）［ベバシズマブ後続１］400㎎を含有する点滴静注用製剤		
用法及び用量	＜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１］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。 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１］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。 ＜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１］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。 ＜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１］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。 ＜悪性神経膠腫＞ 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１］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。 ＜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１］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。		
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		

	手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫 卵巣癌
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	2020 年 8 月 5 日に、「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 1］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。」の用法・用量で承認事項一部変更承認を取得した。 2020 年 9 月 1 日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。 2020 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」の効能・効果及び用法・用量についての承認事項一部変更承認を取得した。 2023 年 8 月 28 日に、「手術不能又は再発乳癌」及び「卵巣癌」の効能・効果及び用法・用量についての承認事項一部変更承認を取得した。 2023 年 12 月 13 日に、「悪性神経膠腫」の効能・効果及び用法・用量についての承認事項一部変更承認を取得した。

変更の履歴
前回提出日： 2026 年 4 月 16 日
変更内容の概要： 1. - 2.「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」における製造販売後データベース調査〔「出血」〕実施計画書の改訂、実施状況及び報告書の作成予定日の変更
変更理由： 1. 製造販売後データベース調査〔「出血」〕実施計画書を改訂したため 2. 製造販売後データベース調査〔「出血」〕について実施状況及び報告書の作成予定日を変更したため

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
重要な特定されたリスクとした理由： 扁平上皮癌を除く進行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相試験（B7391003試験）[注1]において、本剤投与群356例中83例（23.3%）に因果関係を問わない「出血」に該当する事象が認められ、このうち51例（14.3%）は本剤との関連あり（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。B7391003試験[注1]において2例以上に認められた因果関係を問わない事象は歯肉出血（4.8%、17/356例）、血便排泄（0.8%、3/356例）、痔出血（0.6%、2/356例）、血尿（2.2%、8/356例）、鼻出血（11.5%、41/356例）、喀血（4.2%、15/356例）、肺出血（0.8%、3/356例）であった。また、11例（3.1%）に因果関係を問わない重篤な「出血」に該当する事象が認められ、6例（1.7%）は本剤との関連あり（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で、重度の出血により死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）ことから、「出血」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 • ベバシズマブの作用機序である血管内皮増殖因子阻害との関連が疑われ、かつ想定患者数（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において使用実態下における発現状況を評価する。
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、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。 【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。

動脈血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中10例（2.8%）に因果関係を問わない「動脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、このうち5例（1.4%）は本剤との関連あり（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。また、4例（1.1%）に因果関係を問わない重篤な「動脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、1例（0.3%）は本剤との関連あり（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で、血栓塞栓症により死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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動脈血栓塞栓症に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
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： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中67例（18.8%）に因果関係を問わない「高血圧、高血圧性クリーゼ」に該当する事象が認められ、このうち47例（13.2%）は本剤との関連あり（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。すべての事象は非重篤であった。また、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においては死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。

	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、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。 【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。
うっ血性心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中7例（2.0%）に因果関係を問わない「うっ血性心不全」に該当する事象が認められ、このうち2例（0.6%）は本剤との関連あり（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。また、1例（0.3%）に因果関係を問わない重篤な「うっ血性心不全」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®でうっ血性心不全があらわれることがあること、乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められることが報告されていること（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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うっ血性心不全に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。

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： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中28例（7.9%）に因果関係を問わない「蛋白尿、ネフローゼ症候群」に該当する事象が認められ、このうち21例（5.9%）は本剤との関連あり（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。また、1例（1.9%）に因果関係を問わない重篤な「蛋白尿、ネフローゼ症候群」に該当する事象が認められ、本剤との関連あり（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®でネフローゼ症候群があらわれることがあること（アバスチン®の電子添文）、国内外でアバスチン®の投与により重度の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が認められたこと（アバスチン®のインタビューフォーム）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
創傷治癒遅延	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中1例（0.3%）に因果関係を問わない「創傷治癒遅延」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし（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。また、この事象は非重篤であった。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがあること（アバスチン®の電子添文）、海外臨床試験において試験中あるいは試験終了後に創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較しアバスチン®併用群で高頻度に認められたことが報告されていること（アバスチン®のインタビューフォーム）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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創傷治癒遅延に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
消化管穿孔	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「消化管穿孔」に該当する事象は認められなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で、消化管穿孔により死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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消化管穿孔に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「PRES」に該当する事象は認められなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で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ること（アバスチン®の電子添文）、国内外でアバスチン®の投与により可逆性後白質脳症症候群が報告されていること（アバスチン®のインタビューフォーム）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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可逆性後白質脳症症候群（PRES）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「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。 【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。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中127例（35.7%）に因果関係を問わない「骨髄抑制」に該当する事象が認められ、このうち37例（10.4%）は本剤との関連あり（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。また、11例（3.1%）に因果関係を問わない重篤な「骨髄抑制」に該当する事象が認められ、4例（1.1%）は本剤との関連あり（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®を用いた国内及び海外臨床試験（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤との併用）において、重度の好中球/顆粒球減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症が報告されていること（アバスチン®のインタビューフォーム）から、「骨髄抑制」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。

	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、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。 【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。
静脈血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中12例（3.4%）に因果関係を問わない「静脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、このうち6例（1.7%）は本剤との関連あり（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。また、7例（2.0%）に因果関係を問わない重篤な「静脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、2例（0.6%）は本剤との関連あり（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。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で、血栓塞栓症により死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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静脈血栓塞栓症に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
瘻孔	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中1例（0.3%）に因果関係を問わない「瘻孔」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし（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。また、この事象は非重篤であった。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で、瘻孔により死亡に至った例が報告されている（アバスチン®の電子添文）ことから、「瘻孔」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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瘻孔に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
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： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中37例（10.4%）に因果関係を問わない「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」関連事象が認められ、このうち25例（7.0%）は本剤との関連あり（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。すべての事象は非重篤であった。また、先行バイオ医薬品アバスチン®でショック、アナフィラキシー、infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあること（アバスチン®の電子添文）、アバスチン®は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、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（アバスチン®のインタビューフォーム）から、「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。

間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中4例（1.1%）に因果関係を問わない「間質性肺炎」に該当する事象が認められ、すべての事象が本剤との関連なし（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。また、1例（0.3%）に因果関係を問わない重篤な「間質性肺炎」に該当する事象が認められた。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で間質性肺炎があらわれることがあること（アバスチン®の電子添文）から、「間質性肺炎」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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間質性肺炎に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【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。
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： B7391003試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「TMA」に該当する事象は認められなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあること（アバスチン®の電子添文）から、「TMA」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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血栓性微小血管症（TMA）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「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。 【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。
壊死性筋膜炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「壊死性筋膜炎」に該当する事象は認められなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で、肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の感染症により死亡に至った例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（アバスチン®の電子添文）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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壊死性筋膜炎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「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。 【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。
動脈解離	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「動脈解離」に該当する事象は認められなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で、動脈解離が報告されていること（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）から、「動脈解離」を重要な特定されたリスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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動脈解離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「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。 【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。
胚・胎児発生に対する影響	
	重要な特定されたリスクとした理由： B7391003試験[注1]において、本剤投与群356例中1例（0.3%）に因果関係を問わない「胚・胎児発生に対する影響」に該当する事象（帽状腱膜下血腫）が認められた。この1例は妊娠の可能性がない女性であったことから、実際の胚・胎児発生に対する影響はなかったと考えられた。また、先行バイオ医薬品アバスチン®で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（アバスチン®の電子添文）、ウサギを用いた生殖発生毒性試験（器官形成期投与）で、胚･胎児毒性及び催奇形性が報告されていること（アバスチン®のインタビューフォーム）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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胚・胎児発生に対する影響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「特定の背景を有する患者に関する注意：妊婦」、「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。 【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。
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： B7391003試験[注1]において、18歳未満の症例は登録されなかった。一方、先行バイオ医薬品アバスチン®で小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告があること（アバスチン®の電子添文）、アバスチン®を投与された18歳未満の患者において、顎以外の部位の骨壊死の報告があること（アバスチン®のインタビューフォーム）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。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

	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。
	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「特定の背景を有する患者に関する注意：小児等」、「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。 【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。
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： 本剤の硝子体内投与を行った臨床試験はない。先行バイオ医薬品アバスチン®で、適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されていること、アバスチン®の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されていること、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されていること（アバスチン®の電子添文）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。
	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。

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： B7391003 試験[注1]において、本剤投与群 356 例中 2 例（0.6%）に因果関係を問わない「肺高血圧症」に該当する事象が認められ、すべての事象は本剤との関連あり（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。すべての事象は非重篤であった。 一方、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。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。また、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肺高血圧症の副作用は認められなかったが、国内製造販売後の使用において因果関係が否定されない肺高血圧症が報告されている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。これらのことから、「肺高血圧症」を重要な潜在的リスクに設定した。 注1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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肺高血圧症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「その他の副作用」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、医療機関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。
顎骨壊死	
	重要な潜在的リスクとした理由： B7391003 試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「顎骨壊死」に該当する事象は認められなかった。 海外文献で先行バイオ医薬品アバスチン®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。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、アバスチン®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。また、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顎骨壊死の副作用は認められなかったが、国内製造販売後の使用において因果関係を否定されない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）[注1]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（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）から、「顎骨壊死」を重要な潜在的リスクに設定した。 注 1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

	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、医療機関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）	
	重要な潜在的リスクとした理由： B7391003 試験[注1]において、本剤投与群 356 例中 9 例（2.5%）に因果関係を問わない「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、このうち 2 例（0.6%）は本剤との関連あり（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。すべての事象は非重篤であった。 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、心房粗動等の因果関係が否定されない心障害が報告されていること（アバスチン®の医薬品リスク管理書）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。 注 1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【選択理由】 • 電子添文に記載することで、医療機関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。

胆嚢穿孔	
	重要な潜在的リスクとした理由： B7391003 試験[注1]において、本剤投与群に因果関係を問わない「胆嚢穿孔」に該当する事象は認められなかった。 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、先行バイオ医薬品アバスチン®において動物実験における証明されたデータはない。また、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胆嚢穿孔の副作用は認められなかったが、国内製造販売後において因果関係が否定されない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（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。これらの理由から、「胆嚢穿孔」を重要な潜在的リスクに設定した。 注 1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。
	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胆嚢穿孔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は実施しない。 【選択理由】 • 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。
感染症	
	重要な潜在的リスクとした理由： B7391003 試験[注1]において、本剤投与群 356 例中 78 例（21.9%）に因果関係を問わない「感染症」に該当する事象が認められ、このうち 9 例（2.5%）は本剤との関連あり（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。また、18 例（5.1%）に因果関係を問わない重篤な「感染症」に該当する事象が認められ、3 例（0.8%）は本剤との関連あり（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、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アバスチン®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」の発現率に対するアバスチン®の影響に一定の傾向は認められないことから、感染症発現に対するリスクはいまだ明確ではなく、引き続き検討が必要とされている（アバスチン®の医薬品リスク管理計画書）。これらの理由から、「感染症」を重要な潜在的リスクに設定した。 注 1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

	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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【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感染症に関する情報収集を行う。 • 製造販売後データベース調査において使用実態下における発現状況を副次的に評価する。
	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、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。 【選択理由】 • 電子添文に記載することで、医療機関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。

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〔「出血」〕	
	【安全性検討事項】 「出血」、（「高血圧、高血圧性クリーゼ」、「蛋白尿、ネフローゼ症候群」、「骨髄抑制」、「動脈血栓塞栓症」、「うっ血性心不全」、「創傷治癒遅延」、「消化管穿孔」、「静脈血栓塞栓症」、「瘻孔」、「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」、「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）」及び「感染症」） 【目的】 ＜主要目的＞ 日本の使用実態下において本剤を投与した大腸癌患者に発生した関心のある主要安全性事象である「出血」の発生率を、先行バイオ医薬品を投与した大腸癌患者と比較し、評価すること。 ＜副次目的＞ 日本の使用実態下において本剤を投与した大腸癌患者に発生した関心のある副次安全性事象である「高血圧、高血圧クリーゼ」、「蛋白尿、ネフローゼ症候群」、「骨髄抑制」、「動脈血栓塞栓症」、「うっ血性心不全」、「創傷治癒遅延」、「消化管穿孔」、「静脈血栓塞栓症」、「瘻孔」、「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」、「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）」及び「感染症」の発生率を、先行バイオ医薬品を投与した大腸癌患者と比較し、評価すること。 【実施計画】 データベース：Medical Data Vision® データ期間：2019 年 12 月～2024 年 11 月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：大腸癌と診断され、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： 曝露群：1000例程度 対照群：曝露群の2倍の患者数 対象コホート：以下のコホートを設ける。 大腸癌：大腸癌患者のうち、本剤又は先行バイオ医薬品が処方された患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・「出血」：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為情報 【実施計画の根拠】 ・調査の方法：

「出血」の発現についてアウトカム定義を行った上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患者数が見込まれることから、製造販売後データベース調査を計画した。

・調査デザイン：
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、大腸癌患者 1000 例程度と予想される。解析に用いる対照群の患者数は曝露群の 2 倍とした。以下の検討から、本剤群 1000 例（先行バイオ医薬品が 2000 例）の患者数は、先行バイオ医薬品に比べて真に本剤群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る。
扁平上皮癌を除く進行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 相試験（B7391003 試験）[注1]において、因果関係を問わない「出血」の発現率は 23.3%であった。このうち、CTCAE Grade 3 以上の事象の発現率は、「出血」が 2.2%であった。この結果を基に、先行バイオ医薬品において、本製造販売後データベース調査で対象とする安全性検討事項に該当する事象の発現率は少なくとも 2%であると仮定し、本剤使用患者と先行バイオ医薬品を 1:2 の患者数で比較した場合のリスク差、リスク比の確率的挙動について以下のとおり検討した。
本剤群で 1000 例の患者数が集積された場合、本剤群の真の発現率が 6%（リスクが先行バイオ医薬品の 3 倍）であれば、リスク比の点推定値が 2 を超える、3 を超える確率はそれぞれ 97.8%、48.7%であり、点推定値は 2.17~4.21 の間に 90%の確率で分布した。また、同じ仮定の下で、リスク比の 95%信頼区間の下限値は 99.9%の確率で 1 を上回った。一方でリスク差に注目すると、点推定値は 0.0265~0.0530 の間に 90%の確率で分布し、95%信頼区間の下限値は 99.9%の確率で 0 を上回った。また、95%信頼区間全体が 90%の確率で包含される区間は 0.0128~0.0716 であり、その区間幅は 0.0588 となった。

【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、本剤群 1000 例の集積が見込まれる承認から 5 年後に実施する。

【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。

注 1：本剤の効能・効果は治癒切除不可能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌である。

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
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				
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
製造販売後データベース調査〔「出血」〕	本剤群 1000 例	最終報告書提出時	実施中	2027 年 4 月

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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし