

ザルトラップ点滴静注100mg
ザルトラップ点滴静注200mg
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サノフィ株式会社に
あります。

当該情報を適正使用以外の営利目的で利用することはできません。

サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg、ザルトラップ点滴静注 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ザルトラップ点滴静注100mg ザルトラップ点滴静注200mg	有効成分	アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	429
	提出年月		平成30年4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
高血圧	3	外骨腫	16	なし	
蛋白尿・ネフローゼ症候群	4	骨壊死	17		
出血	5	間質性肺疾患	18		
動脈血栓塞栓症	6				
静脈血栓塞栓症	7				
消化管穿孔	8				
瘻孔	9				
可逆性後白質脳症症候群	10				
血栓性微小血管症	11				
Infusion reaction	12				
創傷治癒遅延	13				
好中球減少症・発熱性好中球減少症	14				
重度の下痢	15				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					20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	21
追加の医薬品安全性監視活動	
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	21
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・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	23

↓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	24
追加のリスク最小化活動	
なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 30 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長 ジャック・ナトン

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	2017 年 3 月 30 日	薬効分類	429
再審査期間	8 年	承認番号	①22900AMX00524000 ②22900AMX00525000
国際誕生日	2012 年 8 月 3 日		
販売名	① ギルトラップ点滴静注 100mg ② ギルトラップ点滴静注 200mg		
有効成分	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル（4mL）中、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）100mg 1 バイアル（8mL）中、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）200mg		
用法及び用量	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、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 4 mg/kg（体重）を 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・再発の結腸・直腸癌		
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			

変更の履歴

前回提出日：

平成 29 年 8 月 2 日

変更内容の概要：

- ① 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除
- ② 「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」内の実施状況等を更新

変更理由：

- ① 市販直後調査が終了したため
- ② 本変更届提出日時点での情報に更新したため

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	
高血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI（5-フルオロウラシル+ロイコボリン+イリリノテカン）併用の海外第Ⅲ相試験（以下、EFC10262 試験）において、高血圧に関連する有害事象が本剤群で 41.4%（253/611 例）、プラセボ群で 10.7%（65/605 例）認められた。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 19.3%（118/611 例）、プラセボ群で 1.5%（9/605 例）認められた。</p> <p>転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用の国内第Ⅱ相試験（以下、EFC11885 試験）において、高血圧に関連する有害事象が 46.8%（29/62 例）認められ、そのうち Grade3 以上は 27.4%（17/62 例）であった。</p> <p>EFC10262 試験及び EFC11885 試験においては認められていないが、海外で膵癌患者を対象とした EFC10547 試験で 0.7%（2/270 例）、卵巣癌患者を対象とした ARD6122 試験で 0.5%（1/215 例）に高血圧クリーゼが認められた。また、海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない高血圧クリーゼが 28 例報告されている（2016 年 10 月 28 日時点）。</p> <p>なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、高血圧はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、細動脈及び他の末梢血管の血管収縮がおり、血圧が上昇すると考えられる。</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】 通常 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。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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>【選択理由】 本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。</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】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 添付文書に記載して注意喚起する。・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤における高血圧の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

蛋白尿・ネフローゼ症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験において、有害事象として、本剤群で蛋白尿 10.3% (63/611 例) 及びネフローゼ症候群 0.3% (2/611 例) が認められ、プラセボ群で蛋白尿 1.5% (9/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の有害事象として、本剤群で蛋白尿 2.9% (18/611 例) 及びネフローゼ症候群 0.3% (2/611 例) が認められ、プラセボ群で Grade3 以上の有害事象は認められなかった。

EFC11885 試験において、有害事象として、蛋白尿が 30.6% (19/62 例) 認められ、そのうち Grade3 以上は 9.7% (6/62 例) であった。

ネフローゼ症候群は、血栓症及び腎機能不全の発現のリスクを増加させる可能性が考えられる。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、蛋白尿・ネフローゼ症候群はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、糸球体内皮障害がおこり、蛋白尿・ネフローゼ症候群が生じると考えられる。

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。

- ・ 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

- ・ 添付文書に記載して注意喚起する。
- ・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における蛋白尿・ネフローゼ症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>EFC10262 試験において、出血に関連する有害事象が本剤群で 37.8% (231/611 例)、プラセボ群で 19.0% (115/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で鼻出血 27.7% (169/611 例) 及び直腸出血 5.2% (32/611 例) が認められ、プラセボ群では鼻出血 7.4% (45/605 例) 及び血尿 3.0% (18/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の出血に関連する有害事象は、本剤群で 2.9% (18/611 例)、プラセボ群で 1.7% (10/605 例) 認められ、本剤群で致死的な出血性十二指腸潰瘍 0.2% (1/611 例) が認められた。</p> <p>EFC11885 試験において、出血に関連する有害事象が 48.4% (30/62 例) 認められた。主な有害事象として、鼻出血 40.3% (25/62 例)、肛門出血 4.8% (3/62 例) 及び痔出血 3.2% (2/62 例) が認められた。Grade3 以上の有害事象は認められなかった。</p> <p>なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、出血はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、凝固カスケードが抑制されることや、腫瘍内の血管構造が不安定化することで出血に至ると考えられる。</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】 通常 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】 本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。</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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起する。 ・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤における出血の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

動脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験において、動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が本剤群で 3.1% (19/611 例)、プラセボ群で 1.2% (7/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で一過性脳虚血発作 0.5% (3/611 例) 及び急性心筋梗塞 0.3% (2/611 例) が認められ、プラセボ群では脾臓梗塞及び末梢動脈血栓症各 0.2% (1/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が本剤群で 2.0% (12/611 例)、プラセボ群で 0.5% (3/605 例) 認められた。

EFC11885 試験において、動脈血栓塞栓症に関連する有害事象の報告はなかった。

動脈血栓塞栓症は、生命を脅かす可能性が考えられる。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、動脈血栓塞栓症はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、内皮細胞の再生機能が低下し、血管収縮や血小板凝集が起こることによって、血栓形成に至ると考えられる。

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 of 医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における動脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、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：

EFC10262 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する有害事象が本剤群で 11.8% (72/611 例)、プラセボ群で 9.6% (58/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で肺塞栓症 4.6% (28/611 例) 及び深部静脈血栓症 2.9% (18/611 例) が認められ、プラセボ群では肺塞栓症 3.5% (21/605 例) 及び深部静脈血栓症 2.1% (13/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の静脈血栓塞栓症に関連する有害事象が本剤群で 8.8% (54/611 例)、プラセボ群で 6.8% (41/605 例) 認められ、本剤群で致死的な肺塞栓症 0.2% (1/611 例) が認められた。

EFC11885 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、静脈血栓症 1.6% (1/62 例) が認められ、Grade3 以上の有害事象の報告はなかった。

静脈血栓塞栓症は、生命を脅かす可能性が考えられる。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、静脈血栓塞栓症はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、内皮細胞の再生機能が低下することや、腫瘍の傷害によって、血中への凝固促進因子の放出が増加することにより、血栓症が発現する可能性がある。

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 of 医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における静脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、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：

EFC10262 試験において、消化管穿孔に関連する有害事象が本剤群で 2.1% (13/611 例)、プラセボ群で 0.8% (5/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で直腸周囲膿瘍 0.5% (3/611 例)、腸管膿瘍及び肛門膿瘍各 0.3% (2/611 例) が認められ、プラセボ群で肛門膿瘍 0.3% (2/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の消化管穿孔に関連する有害事象が本剤群で 1.6% (10/611 例)、プラセボ群で 0.5% (3/605 例) 認められ、本剤群で致死的な直腸膿瘍及び回腸穿孔各 0.2% (1/611 例) が認められた。

EFC11885 試験において、消化管穿孔に関連する有害事象として、腹膜炎が 1.6% (1/62 例) 認められ、Grade3 以上であった。

消化管穿孔は、生命を脅かす感染に至る可能性が考えられる。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、消化管穿孔はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、腫瘍壊死による穿孔、虚血性穿孔、組織治癒障害による消化管穿孔が生じる可能性がある。

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 of 医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における消化管穿孔の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

瘻孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>EFC10262 試験において、瘻孔に関連する有害事象が本剤群で 1.5% (9/611 例)、プラセボ群で 0.5% (3/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で痔瘻 0.5% (3/611 例)、腸管皮膚瘻及び腸管瘻各 0.2% (1/611 例) が認められ、プラセボ群で腸膀胱瘻、結腸瘻及び女性生殖器瘻各 0.2% (1/605 例) が認められた。Grade3 以上の瘻孔に関連する有害事象が本剤群で 0.3% (2/611 例)、プラセボ群で 0.2% (1/605 例) 認められた。</p> <p>EFC11885 試験において、瘻孔に関連する有害事象が 3.2% (2/62 例) 認められ、その内訳は、腸膀胱瘻及び女性生殖器瘻各 1.6% (1/62 例) であった。Grade3 以上の報告はなかった。</p> <p>なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、瘻孔はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、局所組織の虚血性変化や組織治癒障害による瘻孔が生じる可能性がある。</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> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】</p> <p>本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起する。 ・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における瘻孔の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

可逆性後白質脳症症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験及び EFC11885 試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められなかったが、国内第 I 相試験（TED10089 試験）において、本剤と S-1 を併用投与した患者 1 名に可逆性後白質脳症症候群が発現した。また、海外製造販売後において、本剤と因果関係が否定できない可逆性後白質脳症症候群が 35 例報告されており、死亡例も報告されている（2016 年 8 月 17 日時点）。

可逆性後白質脳症症候群は精神状態や視力等に影響を及ぼし、てんかん発作を伴う可能性があり、後遺症につながる可能性が考えられる。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、可逆性後白質脳症症候群はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、血圧上昇や血管内皮機能不全（血液脳関門の損傷）が生じ、可逆性後白質脳症症候群に至ると考えられる。

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。

- ・ 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

- ・ 添付文書に記載して注意喚起する。
- ・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における可逆性後白質脳症症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

血栓性微小血管症

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験において、有害事象として、血栓性微小血管症（以下、TMA）が本剤群で 0.2%（1/611 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。Grade3 以上の報告はなかった。

EFC11885 試験において、有害事象として、TMA が 3.2%（2/62 例）認められ、Grade3 以上の有害事象の報告はなかった。

また、海外製造販売後において、本剤と因果関係が否定できない TMA が 13 例報告されている（2016 年 8 月 17 日時点）。

VEGF 阻害作用により、内皮細胞障害がおこり、糸球体微小血管損傷及び血栓性微小血管症が発現する可能性がある。

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。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における TMA の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>EFC10262 試験において、Infusion reaction に関連する有害事象が本剤群で 27.2% (166/611 例)、プラセボ群で 20.7% (125/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で末梢性浮腫 7.4% (45/611 例)、発疹 6.7% (41/611 例) 及び過敏症 1.8% (11/611 例) が認められ、プラセボ群では末梢性浮腫 6.6% (40/605 例)、発疹 6.0% (36/605 例) 及び過敏症 2.5% (15/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の Infusion reaction に関連する有害事象が本剤群で 1.3% (8/611 例)、プラセボ群で 1.3% (8/605 例) 認められた。</p> <p>EFC11885 試験において、Infusion reaction に関連する有害事象が 29.0% (18/62 例) 認められた。主な有害事象として、発疹 11.3% (7/62 例)、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚炎及び末梢性浮腫各 3.2% (2/62 例) が認められた。Grade3 以上は全身性皮疹 1.6% (1/62 例) であった。</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> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】</p> <p>本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起する。 ・ 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における Infusion reaction の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

創傷治癒遅延

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験において、創傷治癒遅延に関連する有害事象が本剤群で 0.7% (4/611 例)、プラセボ群で 1.2% (7/605 例)認められた。主な有害事象として、本剤群で治癒不良 0.3% (2/611 例)、縫合部離開及び創離開各 0.2% (1/611 例)が認められ、プラセボ群で治癒不良 0.5% (3/605 例)及び漿液腫 0.3% (2/605 例)が認められた。また、Grade3 以上の創傷治癒遅延に関連する有害事象が本剤群で 0.2% (1/611 例)が認められ、プラセボ群で 0.3% (2/605 例)認められた。

EFC11885 試験において、創傷治癒遅延に関連する有害事象の報告はなかった。

なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、創傷治癒遅延はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用による血管新生阻害により、創傷治癒過程の遅延に至ると考えられる。

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。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における創傷治癒遅延の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

好中球減少症・発熱性好中球減少症

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC10262 試験において、有害事象として、本剤群で好中球減少症（好中球数減少含む）40.6%（248/611 例）及び発熱性好中球減少症 4.3%（26/611 例）が認められ、プラセボ群で好中球減少症（好中球数減少含む）35.2%（213/605 例）、及び発熱性好中球減少症 1.7%（10/605 例）が認められた。また、Grade3 以上の有害事象として、本剤群で好中球減少症（好中球数減少含む）26.2%（160/611 例）及び発熱性好中球減少症 4.3%（26/611 例）が認められ、プラセボ群で好中球減少症（好中球数減少含む）22.6%（137/605 例）及び発熱性好中球減少症 1.7%（10/605 例）が認められた。

EFC11885 試験において、有害事象として、好中球減少症 74.2%（46/62 例）、発熱性好中球減少症 8.1%（5/62 例）及び好中球数減少 3.2%（2/62 例）が認められた。

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。

- 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

【選択理由】

本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。

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、以下を実施する。

- 添付文書に記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤における好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

<p>重度の下痢</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>EFC10262 試験において、有害事象として、Grade3 以上の下痢が本剤群で 19.3%（118/611 例）、プラセボ群で 7.8%（47/605 例）認められた。また、重度の下痢（脱水や電解質異常を併発又は入院を伴う）が本剤群で 13.1%（80/611 例）、プラセボ群で 5.5%（33/605 例）認められた。</p> <p>EFC11885 試験において、有害事象として、Grade3 以上の下痢が 19.4%（12/62 例）認められた。また、重度の下痢（脱水や電解質異常を併発又は入院を伴う）が 1.6%（1/62 例）認められた。</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】 通常の上薬品安全性監視活動 追加の上薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】 本薬の使用実態下における副作用の発現状況、本薬の休薬・減量・中止状況、副作用の処置状況等について、より詳細に把握するため。</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】 通常の上リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起する。 ・ 患者向上薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤における重度の下痢の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

外骨腫

重要な潜在的リスクとした理由：

サルを用いた非臨床試験において、骨における本剤に起因した所見として、骨軟骨性外骨腫（円背位との関連あり）が認められた。

骨軟骨性外骨腫が多くみられたのは胸椎及び腰椎の椎弓であり、それに伴う肉眼所見としてしばしば脊柱の彎曲（脊柱後彎症）が認められた。

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】

非臨床試験の結果に基づくリスクであることから、通常の安全性監視活動により外骨腫の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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、以下を実施する。

- 添付文書に記載して情報提供する。

【選択理由】

本剤における外骨腫に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

骨壊死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>EFC10262 試験において、骨壊死に関連する有害事象が本剤群で 5.6% (34/611 例)、プラセボ群で 3.1% (19/605 例) 認められた。主な有害事象として、本剤群で骨痛 2.9% (18/611 例)、歯感染 1.1% (7/611 例) 及び歯膿瘍 0.8% (5/611 例) が認められ、プラセボ群で骨痛 1.8% (11/605 例)、歯膿瘍 0.8% (5/605 例) 及び歯感染 0.3% (2/605 例) が認められた。また、Grade3 以上の骨壊死に関連する有害事象が本剤群で 0.5% (3/611 例)、プラセボ群で 0.3% (2/605 例) 認められた。</p> <p>EFC11885 試験において、骨壊死に関連する有害事象として、因果関係が否定できない顎骨壊死が 1.6% (1/62 例) 認められ、Grade3 以上の有害事象の報告はなかった。</p> <p>VEGF は骨の形成・分化・維持に必要不可欠であるが、VEGF 阻害作用により、毛細血管形成を妨げ、外傷・抜歯等の創傷治癒を妨げる可能性がある。</p> <p>EFC10262 試験及び EFC11885 試験において、骨壊死の発現は限られており、現時点で本薬と骨壊死との関連は明らかでないが、本薬との因果関係が否定できない顎骨壊死等の重篤な骨壊死の発現が認められていることから、骨壊死を潜在的リスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】 製造販売後の<u>当該事象</u>の発現状況をより詳細に把握するため。</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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤における骨壊死に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

EFC10262 試験において、間質性肺疾患に関連する有害事象が本剤群で 0.5% (3/611 例)、プラセボ群で 0.7% (4/605 例) 認められた。その内訳は、本剤群で急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤及び肺臓炎各 0.2% (1/611 例)、プラセボ群で間質性肺疾患 0.3% (2/605 例)、細気管支炎及び肺臓炎各 0.2% (1/605 例) であった。また、本剤群では急性呼吸窮迫症候群及び肺臓炎各 0.2% (1/611 例) が Grade3 以上であり、プラセボ群では間質性肺疾患 0.3% (2/605 例) が Grade3 以上であった。

EFC11885 試験において、有害事象として、Grade3 以上の間質性肺疾患が 1.6% (1/62 例) が認められた。

本剤の海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患の重篤例が 8 例報告されており、そのうち死亡例は 2 例であった (2016 年 8 月 17 日時点)。

現時点で本剤と間質性肺疾患との関連は明らかでないが、海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患による死亡例が認められたことより、間質性肺疾患を潜在的リスクとして設定した。

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 of 医薬品安全性監視活動

追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- ・ 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

【選択理由】

製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動はなし

【選択理由】

現時点で得られている臨床試験データからは、本剤と間質性肺疾患との関連性は明確でないため、通常 of リスク最小化活動としての添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の間質性肺疾患の発現状況に応じて注意喚起の要否を検討する。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後に使用実態下での有効性を検討するため。
	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： 製造販売後の使用実態下における本剤の有効性に関する情報も収集する。

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	
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	
追加の医薬品安全性監視活動	
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 高血圧、蛋白尿・ネフローゼ症候群、出血、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、血栓性微小血管症（TMA）、Infusion reaction、創傷治癒遅延、好中球減少症・発熱性好中球減少症、重度の下痢、骨壊死、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 結腸・直腸癌患者における、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】 調査対象： 本剤を初めて使用する結腸・直腸癌患者 実施期間： 販売開始6ヵ月後から4年間 登録期間： 調査開始（登録開始）から3年間 目標症例数：200例 実施方法： 観察期間は本剤投与開始から1年間とし、連続調査方式にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数： 本剤の安全性検討事項のうち、発現頻度が高くかつ本剤に特徴的な副作用と考えられる事象として高血圧、蛋白尿・ネフローゼ症候群及び出血が挙げられ、これらに着目した。日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験（TED11885試験）における高血圧、蛋白尿・ネフローゼ症候群及び出血関連事象の発現率は46.8%、30.6%及び48.4%であった。本調査での200例の集積により、本調査で治験時と同程度の頻度でこれらの事象が発現すると仮定した場合、200例のうち高血圧は94例、蛋白尿・ネフローゼ症候群は61例及び出血関連事象は97例の発現が想定され、使用実態下における本剤の減量、延期及び中止等も含めた当該事象への処置、当該事象に対する併用薬、患者背景等が検討可能と考える。なお、高血圧、蛋白尿・ネフローゼ症候群及び出血関連事象について、それぞれ7.0%から7.2%、6.3%から6.9%及び7.1%から7.2%程度の精度で評価可能と考える。これら以外の安全性検討事項について発現が認められた場合には、発現時期、処置、転帰、背景因子別発現状況等の詳細を検討する。登録例数について、脱落率を25%とし250例と設定した。</p>	

観察期間:

各安全性検討事項の発現時期及び日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験の投与期間を考慮して設定した。日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、各安全性検討事項の初回発現件数について初回投与後24週時までに全初回発現件数の88%、48週時までに98%が発現しており、1年を超えて初回発現が認められるような事象の可能性は低いと考えられることより、観察期間は最大1年間と設定した。

【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な検討を行うため。
- ・5年（最終報告書作成時）：回収されたすべての調査票のデータ固定後、直近の安全性定期報告で最終報告書を作成・提出する。
- ・中間解析時：早期に医療機関に安全性情報を提供するため。

【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て、本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。

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記載して注意喚起・情報提供する。
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				
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				
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
市販直後調査	該当せず	・販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み（平成30年1月提出）
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	200例/200例	・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（2023年11月以降を予定）

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・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	200例/200例	・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（2023年11月以降を予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

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記載して注意喚起・情報提供する。

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	販売開始6ヵ月後	<u>終了</u>