

ベバシズマブBS点滴静注100 mg 「日医工」

ベバシズマブBS点滴静注400 mg 「日医工」

に係る

医薬品リスク管理計画書

日医工株式会社

ベバシズマブBS点滴静注100 mg「日医工」、
ベバシズマブBS点滴静注400 mg「日医工」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100 mg「日医工」 ベバシズマブBS点滴静注400 mg「日医工」	有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[後続3]
製造販売業者	日医工株式会社	薬効分類	429
提出年月		令和4年8月17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	ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction	肺高血圧症
動脈血栓塞栓症		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	血栓性微小血管症（TMA）	
蛋白尿、ネフローゼ症候群	壊死性筋膜炎	胆嚢穿孔
創傷治癒遅延	動脈解離	感染症
消化管穿孔	胚・胎児発生に対する影響	【重要な不足情報】
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）	なし
骨髄抑制		
静脈血栓塞栓症	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	
瘻孔		
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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
該当なし

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：日医工株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	令和4年1月20日	薬効分類	429 (その他の腫瘍用薬)
再審査期間	該当なし	承認番号	① 30400AMX00004000 ② 30400AMX00005000
国際誕生日	2021年3月26日		
販売名	①ベバシズマブBS点滴静注100 mg「日医工」 ②ベバシズマブBS点滴静注400 mg「日医工」		
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続3]		
含量及び剤型	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3] 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3] を400mg含有する注射剤		
用法及び用量	<p>① [治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]</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3] 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3] 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>② [扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]</p> <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3] 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>③ [手術不能又は再発乳癌]</p> <p><u>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3] として1回10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</u></p>		
効能又は効果	①治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ②扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③手術不能又は再発乳癌		
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	2022年8月17日付で、手術不能又は再発乳癌に係る「効能又は効果」および「用法及び用量」の承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日： <u>2022年4月6日</u>
変更内容の概要： <u>1. 手術不能又は再発乳癌の効能追加に関連する記載追加</u> <u>2. 通知に基づく様式変更</u>
変更理由： <u>1. 手術不能又は再発乳癌の効能追加に伴う変更</u> <u>2. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため</u>

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）による組織形成や創傷治癒の作用を本剤が阻害することにより様々な出血関連合併症が発現することが推測される。¹⁾</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に鼻出血（8/69例）、咯血（3//69例）、胃腸出血（2/69例）、吐血（1/69例）、直腸出血（2/69例）が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に鼻出血（13/311例）、咯血（8/311例）、血尿（1/311例）、歯肉出血（1/311例）、肺出血（2/311例）、頭蓋内出血（2/311例）、紫斑（1/311例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品の医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>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.</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> <ul style="list-style-type: none">・ 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>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. 添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>出血の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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、VEGFによる血管内皮細胞の修復能の抑制や、血小板機能への影響が関与していると考えられる。^{1) 2)}

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に大動脈血栓症（1/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に虚血性脳卒中（2/311例）、急性心筋梗塞（1/311例）及び脳虚血（1/311例）の副作用が認められている。

先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。

以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。

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.

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. 添付文書の「警告」、「合併症・既往歴等のある患者」、「高齢者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、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】

動脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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：

本剤が血圧上昇を引き起こす機序は明確ではないが、内皮型一酸化窒素合成酵素活性を増強するVEGFを阻害することで、血管拡張作用を機能的に抑制し、血管収縮や高血圧を誘導すると考えられる¹⁾。

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に高血圧（16/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に高血圧（19/311例）、血圧上昇（4/311例）、高血圧クリーゼ（1/311例）及び本態性高血圧症（1/311例）の副作用が認められている。

先行バイオ医薬品の医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。

以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。

1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7:475-85.

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. 添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、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】

高血圧、高血圧性クリーゼの発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

うっ血性心不全	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に駆出率減少（2/311例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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対象例でうっ血性心不全の副作用が報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>うっ血性心不全の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>腎糸球体毛細血管内皮細胞の機能維持に関与するVEGFを阻害することで、糸球体毛細血管の修復が滞り、糸球体フィルター機能が低下することにより、尿中に蛋白が移行する可能性が考えられる^{1) 2)}。</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に蛋白尿（7/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に、蛋白尿（12/311例）、ネフローゼ症候群（1/311例）、尿蛋白（1/311例）及び尿中蛋白陽性（1/311例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p>

- 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.

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. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、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】

蛋白尿及びネフローゼ症候群の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

創傷治癒遅延

重要な特定されたりスクとした理由：

本剤が創傷治癒遅延を引き起こす機序は明確ではないが、創傷治癒の過程のうち、血管新生を阻害し、その後の細胞外基質の形成と蓄積を妨げると考えられる¹⁾。結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第 I 相試験において、本剤投与群に創離開（2/69例）の副作用が認められている。先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。

- 1) 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.

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. 添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、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】

創傷治癒遅延の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

消化管穿孔

重要な特定されたりスクとした理由：

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⁾。先行バイオ医薬品の国内臨床試験 / 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対象例で消化管穿孔の副作用が報告されている³⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。

- 1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* . 2007;7:475 485.
- 2) 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®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】

・ 通常の実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、更なる実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. 添付文書の「警告」、「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。
2. 患者向実薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

消化管穿孔の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験 / 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対象例でPRESの副作用が報告されている¹⁾。</p> <p>また、先行バイオ医薬品の海外の市販後安全性情報として可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている¹⁾ ことより、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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. 添付文書の「警告」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>可逆性後白質脳症症候群（PRES）の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>VEGFレセプターはほとんどすべての造血細胞と内皮細胞に発現しており、VEGFは骨髄抑制後の造血回復に関与していることが知られている。白血球減少やリンパ球減少は本剤のVEGF抑制作用による造血／骨髄造血の阻害によって引き起こされると考えられる¹⁾。</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に好中球減少症（6/69例）、貧血（5/69例）、白血球減少症（2/69例）及び血小板減少症（2/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に発熱性好中球減少症（1/311例）、好中球減少症（5/311例）、白血球減少症（4/311例）、貧血（16/311例）および血小板減少症（9/311例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p>

	<p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) Han W, Yu Y, Liu XY. Local signals in stem cell-based bone marrow regeneration. Cell Res. 2006;16:189-95.</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <p>【選択理由】 骨髄抑制の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>VEGFによる血管内皮細胞の修復能の抑制や、血小板機能への影響が関与していると考えられる¹⁾。</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群に塞栓症（1/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に肺塞栓症（5/311例）、塞栓症（2/311例）、静脈塞栓症（1/311例）、静脈血栓症（1/311例）、血栓症（1/311例）、表在性血栓性静脈炎（1/311例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>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.</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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. 添付文書の「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>静脈血栓塞栓症の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
瘻孔	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>炎症とVEGF阻害に伴う創傷治癒遅延とが相互に影響し合っている可能性が考えられる¹⁾。</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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、瘻孔の副作用が報告されている²⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7:475-485.</p> <p>2) アバスチン®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 of 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. 添付文書の「重大な副作用」の項に、瘻孔に当該事象発現についての注意事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>瘻孔の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、ショック、アナフィラキシーを起こす可能性は否定できない。また、一般にモノクローナル抗体の点滴静注製剤の使用で、Infusion reactionが発現する可能性があることが知られている。</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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、ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reactionの副作用が報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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. 添付文書の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシー、過敏症反応及びInfusion reactionの発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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対象例で間質性肺炎の副作用が報告されている¹⁾ ことより、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <p>【選択理由】 間質性肺炎の発現に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血栓性微小血管症（TMA）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験 / 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対象例においてTMAの副作用は認められなかったが、国内の製造販売後の副作用の自発報告として報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <p>【選択理由】 血栓性微小血管症（TMA）の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

壊死性筋膜炎	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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対象例において壊死性筋膜炎の副作用は認められなかったが、国内の製造販売後の副作用の自発報告として報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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. 添付文書の「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>壊死性筋膜炎の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
動脈解離	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第 I 相試験において、本剤投与群に大動脈解離（1/69例）の副作用が認められている。</p> <p>先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</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】</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. 添付文書の「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>動脈解離の発現状況に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
胚・胎児発生に対する影響	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤も胎盤移行の可能性のあ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>先行バイオ医薬品において、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¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたりスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたりスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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 of 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. 添付文書の「妊婦」及び「その他の注意」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児発生に対する影響に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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）	
	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <p>VEGFは成長板の血管新生に重要な役割を持つ。VEGFは血管新生又は直接骨細胞に作用することにより骨化を促進させ、VEGFの不活性化は骨形成に必要な軟骨の血管浸潤を抑制する。VEGFの阻害は成長板が閉鎖していない小児における骨壊死発生に影響を及ぼす可能性が考えられる¹⁾。</p>

<p>先行バイオ医薬品において、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¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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. 添付文書の「小児等」及び「その他の注意」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>小児等における骨壊死（顎以外の部位）に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>先行バイオ医薬品において、適応外の眼科領域疾患に対する眼内投与例で、国内の製造販売後の副作用自発報告として網膜出血、網膜剥離、眼内炎（眼の炎症、非感染性眼内炎を含む）、硝子体混濁、網脈絡膜萎縮等の眼障害、高血圧、不規則月経、脳梗塞等が報告されている。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、対照とされたラニズマブ（遺伝子組換え）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⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な特定されたリスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®医薬品リスク管理計画書</p>

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. 添付文書の「その他の注意」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

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して、本剤を使用する医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

肺高血圧症

重要な潜在的リスクとした理由：

VEGFは肺ホメオスタシスに重要な役割をしており、原発性肺高血圧症や二次性肺高血圧症患者の叢状病変に高発現している。しかしながら、VEGFが保護あるいは障害のいずれの役割を担っているのかは不明であり、本剤が肺高血圧症の発現あるいは悪化にどのように影響しているのかは不明であること¹⁾、及び先行バイオ医薬品の国内の製造販売後の副作用の自発報告として肺高血圧症の副作用が報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品のリスク管理計画書において、「重要な潜在的リスク」とされている。以上のことより、本剤において、重要な潜在的リスクに設定した。

1) アバスチン®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. 添付文書の「その他の副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

肺高血圧症に関して、本剤を使用する医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

顎骨壊死

重要な潜在的リスクとした理由：

海外文献で先行バイオ医薬品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報告がある¹⁾。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、この共通薬効群で確立した副作用として知られている。VEGF作用の抑制は創傷治癒を遅延させるため、本剤投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現を促進させる可能性が考えられる¹⁾ が、因果性については確立していない。

また、先行バイオ医薬品の国内製造販売後の使用において副作用の自発報告として顎骨壊死が報告されている²⁾ こと等より、先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書において「重要な潜在的リスク」とされている。

以上のことより、本剤において、重要な潜在的リスクに設定した。

	<p>1) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg 72: 1938-1956, 2014.</p> <p>2) アバスチン®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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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 1. 添付文書の「その他の副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 顎骨壊死に関して、本剤を使用する医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に急性心筋梗塞（1/311例）及び心肺停止（1/311例）の副作用が認められている。また、先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書において「重要な潜在的リスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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 1. 添付文書の「その他の副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 うっ血性心不全及び動脈血栓塞栓症を除く心障害に関して、本剤を使用する医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

胆嚢穿孔	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>炎症、外傷や障害後（例えば胆石）の投与によりVEGFを阻害することによる治癒障害が胆嚢穿孔の発現と関係している可能性が考えられるが、動物実験における証明されたデータはない¹⁾。また、先行バイオ医薬品の国内臨床試験/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対象例において胆嚢穿孔の副作用は認められなかったが、国内製造販売後の副作用の自発報告として報告されている¹⁾ こと等より、先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書において「重要な潜在的リスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) アバスチン®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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【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。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 先行バイオ医薬品の添付文書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。</p>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤の海外第I相試験において、本剤投与群にインフルエンザ（1/69例）、肺炎（1/69例）、ウイルス性上気道感染（1/69例）、気管支炎（1/69例）及び腸管瘻感染（1/69例）の副作用が認められており、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第III相試験において、本剤投与群に尿路感染（2/311例）、鼻炎（2/311例）、帯状疱疹（1/311例）、耳感染（1/311例）、せつ（1/311例）胃感染（1/311例）、胃腸炎（1/311例）、爪囲炎（1/311例）、膿皮症（1/311例）、副鼻腔炎（1/311例）、白癬感染（1/311例）及び細菌性尿路感染（1/311例）の副作用が認められている。</p>

<p>先行バイオ医薬品において重篤な感染症症例が報告されているものの¹⁾、臨床試験ごとに「感染症および寄生虫症」の発現率に対する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、先行バイオ医薬品の医薬品リスク管理計画書において「重要な潜在的リスク」とされている。</p> <p>以上のことより、本剤において、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
<p>1) アバスチン®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. 添付文書の「重大な副作用」の項に関連する事項を記載し、注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現に関する情報について、医療関係者及び患者に提供し、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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集し、総合的かつ統一的に評価検討する。また、規制当局と連携して添付文書の改訂等を実行し、薬剤の安全性プロファイルの継続的なモニタリングを実施する。（発売開始から1年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

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： ・添付文書による情報提供 ・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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の情報を収集し、総合的かつ統一的に評価検討する。また、規制当局と連携して添付文書の改訂等を実行し、薬剤の安全性プロファイルの継続的なモニタリングを実施する。（発売開始から1年ごと）				
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
なし				

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
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		
<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書による情報提供 ・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		
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
なし		