

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

日本イーライリリー株式会社

サイラムザ®点滴静注液に係る
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	87 4291
提出年月日		2024年2月20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】
動脈血栓塞栓症	肝障害/肝不全	該当なし
静脈血栓塞栓症	間質性肺疾患	
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		
感染症		
血栓性微小血管症		
動脈解離		

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	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
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	

↓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
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
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
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
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

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：日本イーライリリー株式会社

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、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌 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。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。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。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。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 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。		

用法及び用量	EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。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 がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌
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	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。 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。 2019年6月18日にがん化学療法後に増悪した血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌の効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。 2020年11月27日に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量で承認事項一部変更の承認を取得。 2020年11月27日に全ての効能及び効果に対する新用法で承認事項一部変更の承認を取得。

変更の履歴	
前回提出日： 2022年11月15日	
変更内容の概要： 「1. 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに動脈解離を追加、及び「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」のうち医療従事者向け資材（「医薬品リスク解説書」）の安全性検討事項に「動脈解離」を追加 - 医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）に「動脈解離」の項を追加、及びその他記載整備	
変更理由： 1、2：レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より動脈解離がVEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤の共通のリスクと評価されたため	

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				
動脈血栓塞栓症				
重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な動脈血栓塞栓症が認められていること、及び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)}ことから、重要な特定されたリスクとした。				
試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	4/236 (1.7%)	3/236 (1.3%) (2 例)	0/115 (0.0%)	0/115 (0.0%) (0 例)
JVBE 試験 (併用)	6/327 (1.8%)	3/327 (0.9%) (0 例)	5/329 (1.5%)	3/329 (0.9%) (1 例)
JVBB 試験 (併用)	8/529 (1.5%)	4/529 (0.8%) (1 例)	13/528 (2.5%)	6/528 (1.1%) (5 例)
JVBA 試験 (併用)	10/627 (1.6%)	6/627 (1.0%) (4 例)	13/618 (2.1%)	8/618 (1.3%) (3 例)
JVCG 試験 (併用)	0/94 (0.0%)	0/94 (0.0%) (0 例)	1/98 (1.0%)	1/98 (1.0%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	2/221 (0.9%)	1/221 (0.5%) (0 例)	0/225 (0.0%)	0/225 (0.0%) (0 例)
JVCY 試験パート C (併用)	3/82 (3.7%)	3/82 (3.7%) (0 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	5/197 (2.5%)	3/197 (1.5%) (2 例)	1/95 (1.1%)	1/95 (1.1%) (1 例)
JVBD試験：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、JVBE試験：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、JVBB試験：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、JVBA試験：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、JVCG試験：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、JVCY試験パートB：エルロチニブ併用における進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験パートB、JVCY試験パートC：ゲフィチニブ併用における進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした単群の国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験パートC、JVDE試験：ソラフェニブによる一次治療後にアルファフェトプロテイン高値を示す肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、N/A：Not Applicable				

	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】 ラムシルマブによる動脈血栓塞栓症の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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1. 警告、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な静脈血栓塞栓症が認められていること、及び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)}ことから、重要な特定されたリスクとした。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	9/236 (3.8%)	3/236 (1.3%) (0 例)	8/115 (7.0%)	5/115 (4.3%) (2 例)
JVBE 試験 (併用)	13/327 (4.0%)	8/327 (2.4%) (1 例)	18/329 (5.5%)	11/329 (3.3%) (2 例)
JVBB 試験 (併用)	44/529 (8.3%)	22/529 (4.2%) (0 例)	34/528 (6.4%)	11/528 (2.1%) (0 例)
JVBA 試験 (併用)	16/627 (2.6%)	11/627 (1.8%) (2 例)	36/618 (5.8%)	18/618 (2.9%) (0 例)
JVCG 試験 (併用)	1/94 (1.1%)	0/94 (0.0%) (0 例)	2/98 (2.0%)	1/98 (1.0%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	7/221 (3.2%)	3/221 (1.4%) (0 例)	9/225 (4.0%)	5/225 (2.2%) (0 例)
JVCY 試験パート C (併用)	1/82 (1.2%)	0/82 (0.0%) (0 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	2/197 (1.0%)	0/197 (0.0%) (0 例)	2/95 (2.1%)	1/95 (1.1%) (0 例)

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】

ラムシルマブによる静脈血栓塞栓症の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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：

以下に示す臨床試験において重篤なInfusion Reactionが認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

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、JVCY試験パートB及びパートC並びにJVDE試験では抗ヒスタミン剤の前投薬を必須とした。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBD 試験 (単剤)	1/236 (0.4%)	0/236 (0.0%)	2/115 (1.7%)	0/115 (0.0%)
JVBE 試験 (併用)	19/327 (5.8%)	2/327 (0.6%)	12/329 (3.6%)	0/329 (0.0%)
JVBB 試験 (併用)	31/529 (5.9%)	4/529 (0.8%)	16/528 (3.0%)	2/528 (0.4%)
JVBA 試験 (併用)	23/627 (3.7%)	5/627 (0.8%)	28/618 (4.5%)	4/618 (0.6%)
JVCG 試験 (併用)	4/94 (4.3%)	0/94 (0.0%)	7/98 (7.1%)	0/98 (0.0%)
JVCY 試験パート B (併用)	6/221 (2.7%)	0/221 (0.0%)	4/225 (1.8%)	0/225 (0.0%)
JVCY 試験パート C (併用)	1/82 (1.2%)	0/82 (0.0%)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	17/197 (8.6%)	0/197 (0.0%)	3/95 (3.2%)	0/95 (0.0%)

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】

ラムシルマブによるInfusion Reactionの発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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7. 用法・用量に関連する注意、8. 重要な基本的注意及び11.1 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：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な消化管穿孔が認められていること、及び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⁾ことから、重要な特定されたリスクとした。

なお、JVCY試験パートCでは、消化管穿孔の発現は認められなかった。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	2/236 (0.8%)	2/236 (0.8%) (2 例)	1/115 (0.9%)	1/115 (0.9%) (1 例)
JVBE 試験 (併用)	4/327 (1.2%)	4/327 (1.2%) (1 例)	1/329 (0.3%)	0/329 (0.0%) (0 例)
JVBB 試験 (併用)	9/529 (1.7%)	9/529 (1.7%) (4 例)	3/528 (0.6%)	3/528 (0.6%) (0 例)
JVBA 試験 (併用)	6/627 (1.0%)	5/627 (0.8%) (0 例)	2/618 (0.3%)	2/618 (0.3%) (0 例)
JVCG 試験 (併用)	1/94 (1.1%)	0/94 (0.0%) (0 例)	0/98 (0.0%)	0/98 (0.0%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	1/221 (0.5%)	0/221 (0.0%) (0 例)	0/225 (0.0%)	0/225 (0.0%) (0 例)
JVDE 試験 (単剤)	2/197 (1.0%)	2/197 (1.0%) (0 例)	2/95 (2.1%)	2/95 (2.1%) (0 例)

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】

ラムシルマブによる消化管穿孔の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な出血が認められていること、及び 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)}ことから、重要な特定されたリスクとした。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	30/236 (12.7%)	8/236 (3.4%) (2 例注 ¹)	13/115 (11.3%)	3/115 (2.6%) (1 例注 ¹)
JVBE 試験 (併用)	137/327 (41.9%)	14/327 (4.3%) (1 例注 ¹)	59/329 (17.9%)	8/329 (2.4%) (1 例注 ¹)
JVBB 試験 (併用)	232/529 (43.9%)	13/529 (2.5%) (3 例注 ¹)	120/528 (22.7%)	9/528 (1.7%) (1 例注 ¹)
JVBA 試験 (併用)	181/627 (28.9%)	15/627 (2.4%) (2 例注 ¹ 、6 例注 ²)	94/618 (15.2%)	14/618 (2.3%) (1 例注 ¹ 、6 例注 ²)
JVCG 試験 (併用)	48/94 (51.1%)	2/94 (2.1%) (0 例)	30/98 (30.6%)	0/98 (0.0%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	121/221 (54.8%)	4/221 (1.8%) (1 例注 ²)	59/225 (26.2%)	4/225 (1.8%) (0 例)
JVCY 試験パート C (併用)	42/82 (51.2%)	1/82 (1.2%) (0 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	48/197 (24.4%)	10/197 (5.1%) (0 例)	12/95 (12.6%)	3/95 (3.2%) (0 例)

注1：消化管出血による死亡例、注2：肺出血による死亡例

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】

ラムシルマブによる出血の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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1. 警告、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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：

以下に示す臨床試験において重篤な好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

上段：好中球減少症、中段：発熱性好中球減少症、下段：白血球減少症

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBD 試験 (単剤)	11/236 (4.7%) 1/236 (0.4%) 1/236 (0.4%)	5/236 (2.1%) 1/236 (0.4%) 0/236 (0.0%)	1/115 (0.9%) 0/115 (0.0%) 2/115 (1.7%)	0/115 (0.0%) 0/115 (0.0%) 0/115 (0.0%)
JVBE 試験 (併用)	178/327 (54.4%) 10/327 (3.1%) 111/327 (33.9%)	133/327 (40.7%) 10/327 (3.1%) 57/327 (17.4%)	102/329 (31.0%) 8/329 (2.4%) 69/329 (21.0%)	62/329 (18.8%) 8/329 (2.4%) 22/329 (6.7%)
JVBB 試験 (併用)	311/529 (58.8%) 19/529 (3.6%) 69/529 (13.0%)	203/529 (38.4%) 18/529 (3.4%) 14/529 (2.6%)	241/528 (45.6%) 14/528 (2.7%) 64/528 (12.1%)	123/528 (23.3%) 13/528 (2.5%) 14/528 (2.7%)
JVBA 試験 (併用)	345/627 (55.0%) 100/627 (15.9%) 134/627 (21.4%)	306/627 (48.8%) 100/627 (15.9%) 86/627 (13.7%)	284/618 (46.0%) 62/618 (10.0%) 117/618 (18.9%)	246/618 (39.8%) 62/618 (10.0%) 77/618 (12.5%)
JVCG 試験 (併用)	90/94 (95.7%) 32/94 (34.0%) 85/94 (90.4%)	85/94 (90.4%) 32/94 (34.0%) 69/94 (73.4%)	97/98 (99.0%) 18/98 (18.4%) 90/98 (91.8%)	88/98 (89.8%) 18/98 (18.4%) 72/98 (73.5%)
JVCY 試験 パート B (併用)	28/221 (12.7%) 1/221 (0.5%) 15/221 (6.8%)	6/221 (2.7%) 1/221 (0.5%) 3/221 (1.4%)	18/225 (8.0%) 0/225 (0.0%) 8/225 (3.6%)	3/225 (1.3%) 0/225 (0.0%) 1/225 (0.4%)
JVCY 試験 パート C (併用)	14/82 (17.1%) 0/82 (0.0%) 5/82 (6.1%)	1/82 (1.2%) 0/82 (0.0%) 0/82 (0.0%)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	17/197 (8.6%) 0/197 (0.0%) 7/197 (3.6%)	8/197 (4.1%) 0/197 (0.0%) 1/197 (0.5%)	0/95 (0.0%) 0/95 (0.0%) 0/95 (0.0%)	0/95 (0.0%) 0/95 (0.0%) 0/95 (0.0%)

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】

ラムシルマブによる好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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8. 重要な基本的注意及び11.1 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

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤なうっ血性心不全が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

なお、JVCG試験ではうっ血性心不全の発現は認められなかった。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	1/236 (0.4%)	0/236 (0.0%) (0 例)	0/115 (0.0%)	0/115 (0.0%) (0 例)
JVBE 試験 (併用)	8/327 (2.4%)	2/327 (0.6%) (0 例)	4/329 (1.2%)	2/329 (0.6%) (1 例)
JVBB 試験 (併用)	4/529 (0.8%)	4/529 (0.8%) (1 例)	3/528 (0.6%)	3/528 (0.6%) (2 例)
JVBA 試験 (併用)	6/627 (1.0%)	5/627 (0.8%) (0 例)	4/618 (0.6%)	1/618 (0.2%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	4/221 (1.8%)	2/221 (0.9%) (0 例)	1/225 (0.4%)	0/225 (0.0%) (0 例)
JVCY 試験パート C (併用)	5/82 (6.1%)	2/82 (2.4%) (2 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	1/197 (0.5%)	1/197 (0.5%) (1 例)	1/95 (1.1%)	1/95 (1.1%) (0 例)

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】

ラムシルマブによるうっ血性心不全の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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。

創傷治癒障害

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において重篤な創傷治癒障害が認められていること、及び 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⁾ことから、重要な特定されたリスクとした。

なお、JVBD試験、JVBE試験、JVCG試験及びJVDE試験では、創傷治癒障害の発現は認められなかった。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBB 試験 (併用)	6/529 (1.1%)	1/529 (0.2%)	1/528 (0.2%)	0/528 (0.0%)
JVBA 試験 (併用)	0/627 (0.0%)	0/627 (0.0%)	2/618 (0.3%)	0/618 (0.0%)
JVCY 試験パート B (併用)	2/221 (0.9%)	0/221 (0.0%)	1/225 (0.4%)	0/225 (0.0%)
JVCY 試験パート C (併用)	2/82 (2.4%)	1/82 (1.2%)	N/A	N/A

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】

ラムシルマブによる創傷治癒障害の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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：

以下に示す臨床試験において重篤な瘻孔が認められていること、及び血管新生阻害剤は、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ことから、重要な特定されたリスクとした。

なお、JVBE試験及びJVCY試験パートCでは瘻孔の発現は認められなかった。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBD 試験 (単剤)	1/236 (0.4%)	1/236 (0.4%)	1/115 (0.9%)	1/115 (0.9%)
JVBB 試験 (併用)	4/529 (0.8%)	0/529 (0.0%)	2/528 (0.4%)	0/528 (0.0%)
JVBA 試験 (併用)	3/627 (0.5%)	2/627 (0.3%)	3/618 (0.5%)	2/618 (0.3%)
JVCG 試験 (併用)	1/94 (1.1%)	0/94 (0.0%)	0/98 (0.0%)	0/98 (0.0%)
JVCY 試験パート B (併用)	2/221 (0.9%)	1/221 (0.5%)	0/225 (0.0%)	0/225 (0.0%)
JVDE 試験 (単剤)	1/197 (0.5%)	0/197 (0.0%)	0/95 (0.0%)	0/95 (0.0%)

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】

ラムシルマブによる瘻孔の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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、JVCG試験、JVCY試験パートB及びパートC並びにJVDE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RPLS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RPLS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

【選択理由】

ラムシルマブによるRPLSの発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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：

以下に示す臨床試験において重篤な高血圧が認められていること、及び 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⁾ことから、重要な特定されたリスクとした。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBD 試験 (単剤)	38/236 (16.1%)	18/236 (7.6%)	9/115 (7.8%)	3/115 (2.6%)
JVBE 試験 (併用)	82/327 (25.1%)	48/327 (14.7%)	19/329 (5.8%)	9/329 (2.7%)
JVBB 試験 (併用)	138/529 (26.1%)	59/529 (11.2%)	45/528 (8.5%)	15/528 (2.8%)
JVBA 試験 (併用)	68/627 (10.8%)	35/627 (5.6%)	30/618 (4.9%)	13/618 (2.1%)
JVCG 試験 (併用)	10/94 (10.6%)	4/94 (4.3%)	0/98 (0.0%)	0/98 (0.0%)
JVCY 試験パート B (併用)	100/221 (45.2%)	52/221 (23.5%)	27/225 (12.0%)	12/225 (5.3%)
JVCY 試験パート C (併用)	37/82 (45.1%)	18/82 (22.0%)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	49/197 (24.9%)	25/197 (12.7%)	12/95 (12.6%)	5/95 (5.3%)

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】

ラムシルマブによる高血圧の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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7. 用法・用量に関連する注意、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.2 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：

以下に示す臨床試験において重篤な蛋白尿/ネフローゼ症候群が認められていること、及び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⁴⁾ことから、重要な特定されたリスクとした。

上段：蛋白尿、下段：ネフローゼ症候群

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
JVBD 試験 (単剤)	7/236 (3.0%) 0/236 (0.0%)	1/236 (0.4%) 0/236 (0.0%)	3/115 (2.6%) 0/115 (0.0%)	0/115 (0.0%) 0/115 (0.0%)
JVBE 試験 (併用)	55/327 (16.8%) 0/327 (0.0%)	4/327 (1.2%) 0/327 (0.0%)	20/329 (6.1%) 0/329 (0.0%)	0/329 (0.0%) 0/329 (0.0%)
JVBB 試験 (併用)	90/529 (17.0%) 3/529 (0.6%)	16/529 (3.0%) 3/529 (0.6%)	24/528 (4.5%) 0/528 (0.0%)	1/528 (0.2%) 0/528 (0.0%)
JVBA 試験 (併用)	21/627 (3.3%) 0/627 (0.0%)	1/627 (0.2%) 0/627 (0.0%)	5/618 (0.8%) 0/618 (0.0%)	0/618 (0.0%) 0/618 (0.0%)
JVCG 試験 (併用)	27/94 (28.7%) 0/94 (0.0%)	4/94 (4.3%) 0/94 (0.0%)	8/98 (8.2%) 0/98 (0.0%)	0/98 (0.0%) 0/98 (0.0%)
JVCY 試験パート B (併用)	76/221 (34.4%) 0/221 (0.0%)	6/221 (2.7%) 0/221 (0.0%)	19/225 (8.4%) 0/225 (0.0%)	0/225 (0.0%) 0/225 (0.0%)
JVCY 試験パート C (併用)	33/82 (40.2%) 0/82 (0.0%)	0/82 (0.0%) 0/82 (0.0%)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	40/197 (20.3%) 1/197 (0.5%)	4/197 (2.0%) 1/197 (0.5%)	4/95 (4.2%) 0/95 (0.0%)	0/95 (0.0%) 0/95 (0.0%)

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】

ラムシルマブによる蛋白尿/ネフローゼ症候群の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

	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7. 用法・用量に関連する注意、8. 重要な基本的注意及び11.1 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。
--	--

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な感染症が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	40/236 (16.9%)	10/236 (4.2%) (3 例)	18/115 (15.7%)	10/115 (8.7%) (3 例)
JVBE 試験 (併用)	130/327 (39.8%)	38/327 (11.6%) (3 例)	96/329 (29.2%)	25/329 (7.6%) (3 例)
JVBB 試験 (併用)	198/529 (37.4%)	44/529 (8.3%) (3 例)	154/528 (29.2%)	39/528 (7.4%) (3 例)
JVBA 試験 (併用)	272/627 (43.4%)	87/627 (13.9%) (3 例)	195/618 (31.6%)	78/618 (12.6%) (3 例)
JVCG 試験 (併用)	48/94 (51.1%)	6/94 (6.4%) (3 例)	42/98 (42.9%)	9/98 (9.2%) (3 例)
JVCY 試験パート B (併用)	178/221 (80.5%)	38/221 (17.2%) (3 例)	171/225 (76.0%)	15/225 (6.7%) (3 例)
JVCY 試験パート C (併用)	55/82 (67.1%)	2/82 (2.4%) (3 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	61/197 (31.0%)	15/197 (7.6%) (3 例)	18/95 (18.9%)	9/95 (9.5%) (3 例)

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】

ラムシルマブによる感染症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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。

血栓性微小血管症

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験、JVBE試験、JVCG試験、JVCY試験パートB及びパートC及びJVDE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5の血栓性微小血管症がラムシルマブ群 0.2%（1/529例）で報告され、因果関係が否定されなかった。プラセボ群では発現症例は認められなかった。JVBA試験では、グレード3の微小血管症がラムシルマブ群0.2%（1/627例）で報告され、因果関係は否定された。プラセボ群では発現症例は認められなかった。
2. 国内の製造販売後において、本剤投与後に血栓性微小血管症関連事象が 25 例報告されている（胃癌：4例、結腸・直腸癌：16例、非小細胞肺癌：3例、適応症不明：2例）（2021年12月31日時点）。報告された症例のうち、因果関係が否定できない重篤な症例が複数例認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

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】

ラムシルマブによる血栓性微小血管症の発現状況は一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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】

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。

動脈解離

重要な特定されたリスクとした理由：

1. JVBD試験、JVBE試験、JVBB試験、JVBA試験、JVCG試験、JVCY試験パートB及びパートC及びJVDE試験のラムシルマブ群において、動脈解離の発現症例は認められていない。なお、JVBB試験では、プラセボ群において動脈解離が0.4%（2/528例）で報告され、うち1例がグレード3であった。
2. レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR阻害剤」）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた⁸⁾。当該調査の結果、VEGF/VEGFR阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離はVEGF/VEGFR阻害剤に共通のリスクであると考えられたことから、重要な特定されたリスクとした。

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】

ラムシルマブによる動脈解離の発現状況は一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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】

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：

以下に示す臨床試験において、重篤な肝障害/肝不全が認められた。

JVCY試験において、パートBで肝障害/肝不全の発現割合がプラセボ群と比較してラムシルマブ群で高かったが、グレード3以上の発現割合はラムシルマブ群とプラセボ群で同程度であった。パートCでも肝障害/肝不全が認められた。パートBのラムシルマブ群及びパートCで報告された肝障害/肝不全の大半は臨床検査値異常によるものであり、臨床症状を伴う症例は少なかった。

JVDE試験において、肝障害/肝不全の発現割合がプラセボ群と比較してラムシルマブ群で高かったが、原疾患に関係するものが多いと考えられ、グレード3以上の発現割合はラムシルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

JVBD試験、JVBE試験、JVBB試験、JVBA試験及びJVCG試験においても発現割合はラムシルマブ群とプラセボ群で大きく異ならなかった。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。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade (肝不全 ^{注1} 、肝 性脳症 ^{注2})	≥Grade 3 (肝不全 ^{注1} 、肝 性脳症 ^{注2})	全 Grade (肝不全 ^{注1} 、肝 性脳症 ^{注2})	≥Grade 3 (肝不全 ^{注1} 、肝 性脳症 ^{注2})
JVBD 試験 (単剤)	24/236 (10.2%) (1 例、1 例)	11/236 (4.7%) (1 例、0 例)	9/115 (7.8%) (0 例、0 例)	5/115 (4.3%) (0 例、0 例)
JVBE 試験 (併用)	54/327 (16.5%) (0 例、0 例)	15/327 (4.6%) (0 例、0 例)	41/329 (12.5%) (0 例、2 例)	13/329 (4.0%) (0 例、0 例)
JVBB 試験 (併用)	61/529 (11.5%) (2 例、1 例)	26/529 (4.9%) (2 例、0 例)	50/528 (9.5%) (2 例、0 例)	21/528 (4.0%) (2 例、0 例)
JVBA 試験 (併用)	34/627 (5.4%) (0 例、0 例)	9/627 (1.4%) (0 例、0 例)	17/618 (2.8%) (1 例、1 例)	5/618 (0.8%) (1 例、0 例)
JVCG 試験 (併用)	29/94 (30.9%) (0 例、0 例)	3/94 (3.2%) (0 例、0 例)	18/98 (18.4%) (0 例、0 例)	4/98 (4.1%) (0 例、0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	140/221 (63.3%) (0 例、0 例)	31/221 (14.0%) (0 例、0 例)	120/225 (53.3%) (0 例、0 例)	28/225 (12.4%) (0 例、0 例)
JVCY 試験パート C (併用)	60/82 (73.2%) (0 例、0 例)	21/82 (25.6%) (0 例、0 例)	N/A	N/A
JVDE 試験 (単剤)	78/197 (39.6%) (4 例、9 例注 4)	36/197 (18.3%) ^{注3} (2 例、7 例注 ⁵)	28/95 (29.5%) (0 例、0 例)	15/95 (15.8%) (0 例、0 例)

注1：肝不全（統合語）、注2：肝性脳症（統合語）、注3：うち死亡4例、注4：肝性脳症8例、肝性昏睡1例、注5：うち死亡1例（肝性昏睡）

	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】 ラムシルマブによる肝障害/肝不全の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1 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】 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

重要な潜在的リスクとした理由：

以下に示す臨床試験において、死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が認められているが、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いことから、重要な潜在的リスクとした。

なお、JVDE試験では間質性肺疾患の発現は認められなかった。

試験名	ラムシルマブ群		プラセボ群	
	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)	全 Grade	≥Grade 3 (死亡例)
JVBD 試験 (単剤)	1/236 (0.4%)	0/236 (0.0%) (0 例)	0/115 (0.0%)	0/115 (0.0%) (0 例)
JVBE 試験 (併用)	5/327 (1.5%)	2/327 (0.6%) (0 例)	7/329 (2.1%)	2/329 (0.6%) (0 例)
JVBB 試験 (併用)	4/529 (0.8%)	3/529 (0.6%) (2 例)	4/528 (0.8%)	1/528 (0.2%) (0 例)
JVBA 試験 (併用)	13/627 (2.1%)	6/627 (1.0%) (3 例)	10/618 (1.6%)	6/618 (1.0%) (2 例)
JVCG 試験 (併用)	7/94 (7.4%)	1/94 (1.1%) (0 例)	7/98 (7.1%)	3/98 (3.1%) (0 例)
JVCY 試験パート B (併用)	4/221 (1.8%)	1/221 (0.5%) (0 例)	7/225 (3.1%)	3/225 (1.3%) (1 例)
JVCY 試験パート C (併用)	2/82 (2.4%)	2/82 (2.4%) (0 例)	N/A	N/A

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】

ラムシルマブによる間質性肺疾患の発現状況は臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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11.1 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】

医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。

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.
- 8) NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>

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：該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：該当なし
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：該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：該当なし
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：該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：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、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。
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： 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	
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、感染症、血栓性微小血管症、動脈解離、肝障害/肝不全、間質性肺疾患 【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。 【具体的な方法】 医療従事者への直接的な情報提供 企業ホームページ及びPMDAホームページへの掲載 【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。

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 ヶ月後	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	終了	作成済（2020年 7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	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	終了	作成済（2021年 7月提出）
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	終了	作成済（2021年 7月提出）

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	終了	作成済（2020年 7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	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	終了	作成済（2021年 7月提出）

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	終了	作成済（2021年7月提出）
---------------------------------	-------------	---------------------------	----	----------------

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		
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 ヶ月後	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