

ポートラーザ点滴静注液800mg 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日本化薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本化薬株式会社

ポートラーザ点滴静注液 800mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ポートラーザ点滴静注液 800mg	有効成分	ネシツムマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本化薬株式会社	薬効分類	87 4291
提出年月		令和 2 年 7 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
動脈血栓塞栓症	2	発熱性好中球減少症	7
静脈血栓塞栓症	3	重度の下痢	8
Infusion Reaction	4	出血	8
低マグネシウム血症	4	胚・胎児毒性	9
間質性肺疾患	5	【重要な不足情報】	頁
重度の皮膚障害	6	なし	10
1.2. 有効性に関する検討事項			
なし			10 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		10
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集、評価、当局報告		
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 〔動脈血栓塞栓症〕		10
製造販売後データベース調査 〔静脈血栓塞栓症〕		11
製造販売後データベース調査 〔低マグネシウム血症〕		12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
なし		13

↓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		14
添付文書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 (ポートラーザ投与に際してご注意いただきたいこと) の作成及び配布		14

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年7月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

氏名：日本化薬株式会社

代表取締役社長 涌元 厚宏 印

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	2019年6月18日	薬効分類	87 4291
再審査期間	8年	承認番号	30100AMX00019000
国際誕生日	2015年11月24日		
販売名	ポートルーザ®点滴静注液 800mg		
有効成分	ネシツムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中，ネシツムマブ（遺伝子組換え）800 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において，通常，成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回 800 mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し，週1回投与を2週連続し，3週目は休薬する．これを1コースとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．		
効能又は効果	切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌		
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： <u>令和2年2月21日</u>
変更内容の概要： <ul style="list-style-type: none">・ <u>2. の追加の医薬品安全性監視活動及び4. の追加のリスク最小化活動から「市販直後調査」を削除し，5.1 及び5.3 の「市販直後調査」の実施状況及び報告書の作成予定日を更新</u>・ <u>添付資料の医療従事者向け資材の記載整備</u>
変更理由： <u>市販直後調査終了のため</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	
動脈血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第III相試験であるJFCC試験では、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、GC+N群（ゲムシタビン+シスプラチン化学療法とネシツムマブの併用群）及びGC群（ゲムシタビン+シスプラチン化学療法群）（以下同順）でそれぞれ5.4%及び3.9%であった。GC+N群で認められた主な動脈血栓塞栓関連事象は、虚血性脳卒中（0.7%）、脳虚血（0.6%）、脳梗塞、心筋梗塞、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作（いずれも0.4%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は、それぞれ3.9%及び2.0%であった。死亡に至った事象の発現割合は、それぞれ0.6%及び0.2%であった。また、GC+N群において、血栓塞栓症が影響した可能性が否定できない原因不明の心肺停止が6例（1.1%）に認められた。・ 扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ib/II相試験であるJFCM試験では、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ6.7%及び2.2%であった。GC+N群で認められた主な動脈血栓塞栓関連事象は、塞栓症（4.4%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は、それぞれ1.1%及び0%であった。死亡に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった。・ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と他の抗上皮増殖因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体の併用では、血栓塞栓関連事象がリスクとして知られている（Petrelli et al. 2012）。・ 上記の国内外臨床試験における発現状況及び類薬での知見から、動脈血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした。
	<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・ 追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する。 製造販売後データベース調査〔動脈血栓塞栓症〕 <p>【選択理由】</p> <p>ネシツムマブ投与による動脈血栓塞栓症の発現頻度を把握するため、ネシツムマブの投与及び当該事象の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査を実施する。</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として、添付文書の慎重投与及び重大な副作用、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、医療従事者向け資材（ポートルーザ投与に際してご注意いただきたいこと）の作成及び配布を実施する。

	<p>【選択理由】</p> <p>動脈血栓塞栓症に関する臨床試験の副作用の発現状況，並びに臨床試験における除外基準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。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JFCC試験では，静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は，GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ9.1%及び5.4%であり，GC+N群で高かった。GC+N群で認められた主な静脈血栓塞栓関連事象は，肺塞栓症（4.8%），深部静脈血栓症（1.9%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は，それぞれ5.0%及び2.6%であった。死亡に至った事象の発現割合は，両投与群とも0.2%であった。なお，GC+N群において，ネシツムマブとの因果関係が否定できない死亡例が1例（0.2%）に認められた。また，血栓塞栓症が影響した可能性が否定できない原因不明の心肺停止が6例（1.1%）に認められた。 ・ JFCM試験では，静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は，GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ5.6%及び2.2%であり，GC+N群で高かった。GC+N群で認められた主な静脈血栓塞栓関連事象は，深部静脈血栓症（2.2%），頸静脈血栓症，肺動脈血栓症，肺塞栓症，血栓性静脈炎，血栓症（いずれも1.1%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は，それぞれ2.2%及び1.1%であった。死亡に至った事象は，いずれの投与群でも認められなかった。 ・ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と他の抗EGFRモノクローナル抗体との併用では，血栓塞栓関連事象がリスクとして知られている（Petrelli et al. 2012）。 ・ 上記の国内外臨床試験結果における発現状況及び，類薬での知見から静脈血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした。
	<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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，製造販売後データベース調査を実施する。 製造販売後データベース調査〔静脈血栓塞栓症〕 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下におけるネシツムマブ投与による静脈血栓塞栓症の発現頻度を把握するため，ネシツムマブの投与及び当該事象の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて，製造販売後データベース調査を実施する。</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として，添付文書の慎重投与及び重大な副作用，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，医療従事者向け資材（ポータルラザ投与に際してご注意いただきたいこと）の作成及び配布を実施する。

	<p>【選択理由】 静脈血栓塞栓症に関する臨床試験の副作用の発現状況，並びに臨床試験における除外基準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。</p>
<p>Infusion Reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JFCC試験では，Infusion Reaction（注入に伴う反応関連事象）の発現割合は，GC+N群及びGC群でそれぞれ1.5%及び2.0%であった。グレード3以上の事象は，GC+N群で2例（0.4%）に認められ，内訳は，注入に伴う反応及び薬物過敏症がそれぞれ1例（0.2%）ずつであった。また，GC+N群において，ネシツムマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が1例（0.2%）に認められた。 ・ JFCM試験では，Infusion Reactionの発現割合は，GC+N群及びGC群（以下同順）でいずれも4.4%であった。グレード3以上の事象の発現割合は，それぞれ1.1%及び0%であった。 ・ ネシツムマブは，IgG1モノクローナル抗体であり，点滴静注により投与するため，Infusion Reactionを誘発する可能性がある。上記のとおりグレード3以上の重篤な有害事象の発現を認めているため重要な特定されたリスクとした。
	<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】 ネシツムマブによるInfusion Reaction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。</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として，添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意及び重大な副作用，並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 Infusion Reactionに関する臨床試験の副作用の発現状況及び対処法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。</p>
<p>低マグネシウム血症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JFCC試験では，低マグネシウム血症関連事象の発現割合は，GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ31.2%及び15.7%であり，最初の発現はほとんどが化学療法期（ネシツムマブを化学療法と併用した期間）であった。グレード3以上の事象の発現割合は，それぞれ9.3%及び1.1%であった。また，GC+N群において，低マグネシウム血症関連事象が影響した可能性が否定できない原因不明の心肺停止が2例（0.4%）に認められた。

	<ul style="list-style-type: none"> • JFCM試験では、低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ38.9%及び8.8%であり、最初の発現はほとんどが化学療法期であった。グレード3以上の事象の発現割合は、それぞれ4.4%及び0%であった。 • 他の抗EGFRモノクローナル抗体での所見と同様に、ネシツムマブをシスプラチンと併用投与された被験者で、低マグネシウム血症が高頻度に報告されているため、JFCM試験では、ネシツムマブを投与する前及び投与終了後に血清マグネシウム濃度が基準範囲内になるまで被験者を観察し、必要な場合には、電解質の迅速な補充を推奨した。前投薬としてマグネシウム静脈注射剤を投与された被験者は、GC+N群及びGC群でそれぞれ85.6%及び76.9%であった。 • 上記の国内外臨床試験結果における発現状況及び類薬での知見から、低マグネシウム血症を重要な特定されたリスクとした。
	<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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 製造販売後データベース調査〔低マグネシウム血症〕 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下におけるネシツムマブ投与患者におけるマグネシウム製剤の投与状況及び低マグネシウム血症の発現状況を把握するため、製造販売後データベース調査を実施する。</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として、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意及び重大な副作用、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、医療従事者向け資材（ポータルラザ投与に際してご注意いただきたいこと）の作成及び配布を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>低マグネシウム血症に関する臨床試験の副作用の発現状況、低マグネシウム血症に伴う臨床症状及び二次的電解質異常等の発現状況、血清中マグネシウム濃度の経時的な推移、並びにマグネシウム製剤を含む前投薬情報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。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • JFCC試験では、間質性肺疾患関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ0.9%及び0.7%であった。グレード3以上の事象の発現割合は、それぞれ0.4%及び0.6%であった。また、GC+N群において、ネシツムマブとの因果関係が否定できない死亡例が1例（0.2%）に認められた。 • JFCM試験では、間質性肺疾患関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同

	<p>順)でそれぞれ3.3%及び0%であった。グレード3以上の事象の発現割合は、それぞれ1.1%及び0%であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の抗EGFRモノクローナル抗体において、間質性肺疾患の発現が認められている。 上記の国内外臨床試験結果における発現状況及び類薬での知見から、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクとした。
	<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>ネシツムマブによる間質性肺疾患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。</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として、添付文書の慎重投与及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患に関する臨床試験の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。</p>
<p>重度の皮膚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> JFCC試験では、皮膚反応関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ78.8%及び11.8%であった。GC+N群で認められた主な皮膚反応関連事象は、発疹（43.7%）及びざ瘡様皮膚炎（15.1%）等であった。グレード3の事象の発現割合は、それぞれ8.2%及び0.6%であった。なお、グレード4及びグレード5の事象は認められなかった。 JFCM試験では、皮膚反応関連事象の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ97.8%及び44.0%であった。GC+N群で認められた主な皮膚反応関連事象は、ざ瘡様皮膚炎（80.0%）、皮膚乾燥（53.3%）、及び爪囲炎（48.9%）等であった。グレード3の事象の発現割合は、それぞれ10.0%及び2.2%であった。なお、グレード4及びグレード5の事象は認められなかった。また、GC+N群においてグレード3の多形紅斑が1例（1.1%）に認められた。 他の抗EGFRモノクローナル抗体において、重度の皮膚障害の発現が認められている。 上記の国内外臨床試験結果における発現状況及び類薬での知見から、重度の皮膚障害を重要な特定されたリスクとした。
	<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】 ネシツムマブによる重度の皮膚障害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。</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として、皮膚障害に関し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意及び重大な副作用、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 重度の皮膚障害に関する臨床試験の副作用の発現状況及び対処法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。</p>

重要な潜在的リスク	
発熱性好中球減少症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> JFCC試験では、発熱性好中球減少症の発現割合は、GC+N群及びGC群でそれぞれ1.1%及び1.5%であった。 JFCM試験では、発熱性好中球減少症の発現割合は、GC+N群及びGC群でそれぞれ12.2%及び3.3%であった。また、GC+N群において、ネシツムマブとの因果関係が否定できない重篤例が認められた。 JFCC試験では対照群と比較して発熱性好中球減少症の発現割合に差異は認められない一方、JFCM試験において、対照群と比較して発熱性好中球減少症の発現割合が高い傾向が認められていること、及びネシツムマブとの因果関係が否定できない重篤例が認められたことから、発熱性好中球減少症を重要な潜在的リスクとした。
	<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】 通常の安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、定期的に評価する。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。</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として、添付文書の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。 <p>【選択理由】 発熱性好中球減少症に関する臨床試験の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。</p>

重度の下痢	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JFCC試験では、グレード3以上の下痢の発現割合は、GC+N群及びGC群でそれぞれ1.7%及び1.5%であった。また、GC+N群において、ネシツムマブとの因果関係が否定できない重篤例が認められた。 ・ JFCM試験では、グレード3以上の下痢の発現割合は、GC+N群及びGC群でそれぞれ5.6%及び1.1%であった。また、GC+N群において、ネシツムマブとの因果関係が否定できない重篤例が認められた。 ・ 他の抗EGFRモノクローナル抗体において、重度の下痢の発現が認められている。 ・ JFCC試験では対照群と比較して発現割合に大きな差異は認められていない一方、JFCM試験において、対照群と比較して重度の下痢の発現割合が高い傾向が認められていること、ネシツムマブとの因果関係が否定できない重篤例が認められたこと及び類薬の知見から、重度の下痢を重要な潜在的リスクとした。
	<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>通常 of 安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、定期的に評価する。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。</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 of リスク最小化活動として、添付文書の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。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の下痢に関する臨床試験の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。</p>
出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JFCC試験では、出血の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ17.5%及び10.0%であった。GC+N群で認められた主な出血は、喀血（9.9%）、鼻出血（7.4%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は、2.0%及び3.1%であった。また、GC+N群において、ネシツムマブとの因果関係が否定できない死亡例が1例（0.2%）に認められた。 ・ JFCM試験では、出血の発現割合は、GC+N群及びGC群（以下同順）でそれぞれ22.2%及び14.3%であった。GC+N群で認められた主な出血は、鼻出血（13.3%）、喀血（5.6%）等であった。グレード3以上の事象の発現割合は、3.3%及び2.2%であった。 ・ JFCC試験及びJFCM試験において、GC+N群で重篤及びグレード3以上の事象の発現割合に大きな差異は認められていないものの、JFCC試験において、ネシツムマ

	<p>ブとの因果関係が否定できない死亡例が認められたことから、出血を重要な潜在的リスクとした。</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>通常の安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、定期的に評価する。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。</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として、添付文書の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。 <p>【選択理由】</p> <p>出血に関する臨床試験の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。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。 ・ 妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、臨床試験の選択除外基準であったため情報が不足している。 ・ EGFRは、動物の胚胎児期における正常な器官形成、細胞増殖及び分化に重要である。 ・ 上記の作用機序及び科学的知見から、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。 <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>実臨床下での妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用頻度は高くないと考えられることから、通常の安全性監視活動において広く情報を収集するとともに、文献調査等により国内外の知見の収集に努め、妊娠症例が報告された場合は、母体だけでなく出生児の状態についても可能な限り追跡し、定期的な評価を行う。</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として、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性のリスク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。</p>

重要な不足情報
該当なし

参考文献：

Petrelli F et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1672-1679.

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，外国措置報告等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	
製造販売後データベース調査〔動脈血栓塞栓症〕	
<p>【安全性検討事項】 動脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 非小細胞肺癌患者におけるネシツムマブ使用時の動脈血栓塞栓症の発現リスクを評価することを目的とする。</p> <p>【実施計画】（以下，計画中）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査対象期間：ネシツムマブ販売開始より3年間と設定する。 ・ データソース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース ・ 調査デザイン：コホートデザイン ・ 対象コホート：進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 曝露群：ネシツムマブ投与患者 ・ 対照群：検討中 ・ アウトカム定義：動脈血栓塞栓症に該当するICD-10コード，薬剤処方コード，処置コード等を複数組み合わせたアウトカム定義を検討し用いる。 <p>【実施計画の根拠】 調査の方法： 調査目的を踏まえ，評価可能と思われるネシツムマブの投与患者及び動脈血栓塞栓症の発現を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースとしてMDVデータベースが存在するため，MDVデータベースを用いた製造販売後データベース調査〔動脈血栓塞栓症〕を実施する。</p>	

	<p>調査デザイン： ネシツムマブ投与群における動脈血栓塞栓症の発現頻度を把握することを目的としたコホートデザインを用いる。なお、対照群については、ネシツムマブと臨床的位置付けが同様である集団を設定可能か、ネシツムマブ発売後の実臨床下における治療実態等も踏まえた上で別途検討予定である。</p> <p>調査対象期間： 動脈血栓塞栓症の安全性を評価する上で必要な一定の症例数が見込まれる、ネシツムマブ販売開始から3年間を調査対象期間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。 ・ 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、一定の症例数が集積された段階で解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【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】</p> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 動脈血栓塞栓症の発現頻度に変化が認められた場合には、リスク最小化活動の策定要否について検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断された場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討する。
<p>製造販売後データベース調査〔静脈血栓塞栓症〕</p>	
	<p>【安全性検討事項】 静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 非小細胞肺癌患者におけるネシツムマブ使用時の静脈血栓塞栓症の発現リスクを評価することを目的とする。</p> <p>【実施計画】（以下、計画中）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査対象期間：ネシツムマブ販売開始より3年間と設定する。 ・ データソース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース ・ 調査デザイン：コホートデザイン ・ 対象コホート：進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 曝露群：ネシツムマブ投与患者 ・ 対照群：検討中 ・ アウトカム定義：静脈血栓塞栓症に該当するICD-10コード、薬剤処方コード、処置コード等を複数組み合わせたアウトカム定義を検討し用いる。 <p>【実施計画の根拠】 調査の方法： 調査目的を踏まえ、評価可能と思われるネシツムマブの投与患者及び静脈血栓塞栓症の発現を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースとして</p>

	<p>MDVデータベースが存在するため、MDVデータベースを用いた製造販売後データベース調査〔静脈血栓塞栓症〕を実施する。</p> <p>調査デザイン： ネシツムマブ投与群における静脈血栓塞栓症の発現頻度を把握することを目的としたコホートデザインを用いる。なお、対照群については、ネシツムマブと臨床的位置付けが同様である集団を設定可能か、ネシツムマブ発売後の実臨床下における治療実態等も踏まえた上で別途検討予定である。</p> <p>調査対象期間： 静脈血栓塞栓症の安全性を評価する上で必要な一定の症例数が見込まれる、ネシツムマブ販売開始から3年間を調査対象期間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。 ・ 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、一定の症例数が集積された段階で解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【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】</p> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓塞栓症の発現頻度に変化が認められた場合には、リスク最小化活動の策定要否について検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断された場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討する。
<p>製造販売後データベース調査〔低マグネシウム血症〕</p>	
	<p>【安全性検討事項】 低マグネシウム血症</p> <p>【目的】 非小細胞肺癌患者におけるネシツムマブ使用時のマグネシウム製剤の予防投与及び治療投与の実施状況、並びに低マグネシウム血症の発現状況を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】（以下、計画中）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査対象期間：ネシツムマブ販売開始より3年間と設定する。 ・ データソース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース ・ 調査デザイン：コホートデザイン ・ 対象コホート：進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 曝露群：ネシツムマブ投与患者 ・ アウトカム定義：低マグネシウム血症に該当するICD-10コード、薬剤処方コード、処置コード等を複数組み合わせたアウトカム定義を検討し用いる。マグネシウム等の臨床検査値情報も取得可能な場合には用いる。 <p>【実施計画の根拠】</p>

	<p>調査の方法：</p> <p>調査目的を踏まえ、評価可能と思われるネシツムマブの投与患者及び低マグネシウム血症の発現を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースとしてMDVデータベースが存在するため、MDVデータベースを用いた製造販売後データベース調査〔低マグネシウム血症〕を実施する。</p> <p>調査デザイン：</p> <p>ネシツムマブ投与群におけるマグネシウム製剤の投与状況及び低マグネシウム血症の発現頻度を把握することを目的としたコホートデザインを用いる。</p> <p>調査対象期間：</p> <p>低マグネシウム血症の安全性を評価する上で必要な一定の症例数が見込まれる、ネシツムマブ販売開始から3年間を調査対象期間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。 ・ 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、一定の症例数が集積された段階で解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【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】</p> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低マグネシウム血症の発現状況に変化が認められた、または低マグネシウム血症の対処法が不十分であると判断された場合には、リスク最小化活動の策定要否について検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断された場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討する。
--	--

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： ・添付文書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（ポートラザ投与に際してご注意いただきたいこと）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症，低マグネシウム血症</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【具体的な方法】 1. 納入時にMRが提供・説明し，資材の活用を依頼する。 2. 企業及び医薬品医療機器総合機構のホームページへ掲載する。</p> <p>【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】 市販直後調査期間終了時及び安全性定期報告時に，新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>

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

通常のリスク最小化活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告等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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (令和2年6月提出)
製造販売後データベース調査〔動脈血栓塞栓症〕	検討中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・報告書作成時 	検討中	報告書作成時

製造販売後データベース調査〔静脈血栓塞栓症〕	検討中	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	検討中	報告書作成時
製造販売後データベース調査〔低マグネシウム血症〕	検討中	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	検討中	報告書作成時

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				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
・添付文書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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（ポータルサイト投与に際してご注意いただきたいこと）の作成と配布	安全性定期報告時 市販直後調査期間終了時	実施中