

**トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「第一三共」  
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「第一三共」  
に係る医薬品リスク管理計画書**

**第一三共株式会社**

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」  
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」  
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トラスツズマブ BS 点滴静注用60mg 「第一三共」 トラスツズマブ BS 点滴静注用150mg 「第一三共」	有効成分	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2]
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和4年12月27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】
<a href="#">心障害</a>	<a href="#">羊水過少</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">Infusion reaction</a>		
<a href="#">間質性肺炎・肺障害</a>		
<a href="#">血液毒性</a>		
<a href="#">肝不全・肝障害</a>		
<a href="#">昏睡・脳血管障害・脳浮腫</a>		
<a href="#">腎障害</a>		
<a href="#">感染症</a>		
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下での HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性の情報収集</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">製造販売後データベース調査 [心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症]</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">胃癌患者に対する長期特定使用成績調査</a>

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">なし</a>

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：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成30年9月21日	薬効分類	87429
再審査期間	なし	承認番号	①23000AMX00802000 ②23000AMX00803000
国際誕生日	平成30年5月16日		
販売名	①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」 ②トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」		
有効成分	トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕		
含量及び剤形	①1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕を65mg含有する凍結乾燥注射剤 ②1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕を156mg含有する凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法又は B 法を使用する。 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。 A 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。 B 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。 なお、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。
効能又は効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
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	令和 2 年 8 月 26 日に、HER2 過剰発現が確認された乳癌に関する B 法の用法・用量について承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
<p>前回提出日：</p> <p>令和2年9月2日提出</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後データベース調査の項を更新。</li> <li>2. 「1.1 安全性検討事項」における通常のリスク最小化活動としての電子添文の記載項目名を修正。(軽微変更)</li> <li>3. 「添付文書」から「電子添文」への記載変更。(軽微変更)</li> <li>4. 通知に基づく様式変更。(軽微変更)</li> </ol>
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査の実施計画書が完成したため。</li> <li>2. 添付文書新記載要領に基づいた記載整備。</li> <li>3. 添付文書の電子化に伴う記載整備。</li> <li>4. 「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日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号)に従い様式を変更したため。</li> </ol>

## 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	
心障害	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>虚血、心負荷あるいは心毒性を有する薬剤の曝露等の侵襲を受けた際の心筋の修復に HER2*は何らかの関与をしていると推測されており<sup>1)</sup>、本剤は侵襲を受けた心筋の HER2 をブロックするため、心毒性が引き起こされると考えられる。</p> <p>本剤の海外第III相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、「心臓障害」（MedDRA 器官別大分類：System Organ Class [SOC]）に該当する副作用の本剤投与群発現率は 2.2%（12/535 名）であり、主なものは、動悸 0.6%（3/535 名）、心不全・心室性期外収縮各 0.4%（2/535 名）であった。このうち洞性徐脈 1 例及び心室性期外収縮 1 例が重篤と判断された。</p> <p>また先行バイオ医薬品（ハーセプチン<sup>®</sup>）において、死亡例を含む重篤症例が報告されている<sup>2)</sup>。</p> <p>1) Rohrbach S, Yan X, Weinberg EO, et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors. <i>Circulation</i>. 1999;100(4):407-12.</p> <p>2) ハーセプチン<sup>®</sup>の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</p> <p>*HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称：c-erbB-2）</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・追加の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>1. 製造販売後データベース調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における本剤の心障害の発現頻度等について、先行バイオ医薬品を対照として相対的に把握するため、本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン<sup>®</sup>）の心障害の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースを利用する。</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"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>電子添文の「1.警告」、「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」</u>及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、心障害に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p>Infusion reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般的にモノクローナル抗体に対する Infusion reaction は、即時型及び遅延型過敏症または過剰反応、自己免疫疾患またはアレルギー反応のような免疫機能の低下によるものと推測されている。一方で、サイトカイン放出症候群のような他の機序も関与している可能性があると推測されている<sup>1)</sup>。</p> <p>本剤の海外第III相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、「Infusion reaction 関連事象」の本剤投与群における副作用の発現は 3.9%（21/535 名）であった。「過敏症関連事象」の本剤投与群における副作用の発現は、1.3%（7/535 名）であった。</p> <p>また、先行バイオ医薬品（ハーセプチン<sup>®</sup>）において、死亡例を含む重篤症例が報告されている<sup>2)</sup>。</p> <p>1) Calogiuri GF, Satriano F, Muratore L, et al. Therapeutic alternatives in a patient with DRESS syndrome induced by allopurinol. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(4):333-4.</p> <p>2) ハーセプチン<sup>®</sup>の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</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"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における本剤の Infusion reaction の発現頻度等について、先行バイオ医薬品を対照として相対的に把握するため、本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン<sup>®</sup>）の Infusion reaction の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースを利用する。</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"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>電子添文</u>の「<u>1.警告</u>」、「<u>8.重要な基本的注意</u>」、「<u>9.特定の背景を有する患者に関する注意</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、Infusion reaction に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p><b>間質性肺炎・肺障害</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では「間質性肺疾患」（MedDRA 標準検索式：Standardised MedDRA Queries [SMQ]）（狭域）に該当する本剤投与群における副作用の発現は認められなかったが、先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）においては、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</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"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の間質性肺炎・肺障害の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の間質性肺炎・肺障害の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>電子添文</u>の「<u>1.警告</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、間質性肺炎・肺障害に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>



<b>血液毒性</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の海外第III相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では「血液およびリンパ系障害」（SOC）に該当する本剤投与群における副作用の発現率は 5.8%（31/535 名）であり、主なものは、好中球減少症 3.4%（18/535 名）、白血球減少症 2.8%（15/535 名）、貧血 2.4%（13/535 名）であった。</p> <p>また先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>1. 製造販売後データベース調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の血液毒性の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の血液毒性の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>電子添文</u>の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に対し、血液毒性に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<b>肝不全・肝障害</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の海外第III相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では「肝胆道系障害」（SOC）に該当する本剤投与群における副作用の発現率は 0.7%（4/535 名）であり、肝毒性 0.4%（2/535 名）、慢性胆嚢炎 0.2%（1/535 名）、高ビリルビン血症 0.2%（1/535 名）であった。また、「臨床検査」（SOC）の肝機能検査関連に該当する本剤投与群における副作用の主なものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.3%（7/535 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.1%（6/535 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7%（4/535 名）、肝機能検査異常 0.2%（1/535 名）であった。</p> <p>また先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</p>

	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の肝不全・肝障害の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の肝不全・肝障害の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</p> <hr/> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. <u>電子添文</u>の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に対し、肝不全・肝障害に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p><b>昏睡・脳血管障害・脳浮腫</b></p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、昏睡・脳血管障害・脳浮腫について本剤投与群における副作用の発現は認められなかったが、先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の<u>電子添文</u>及びインタビューフォーム</p> <hr/> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の昏睡・脳血管障害・脳浮腫の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の昏睡・脳血管障害・脳浮腫の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、昏睡・脳血管障害・脳浮腫に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<b>腎障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の癌患者対象）では「腎および尿路障害」（SOC）に該当する本剤投与群における副作用の発現率は 0.2%（1/535 名）であり、尿路結石（1 名）であった。</p> <p>また先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の電子添文及びインタビューフォーム</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"> <li>・通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の腎障害の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の腎障害の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、腎障害に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>

<b>感染症</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、「感染症および寄生虫症」(SOC)に該当する本剤投与群における副作用の発現率は 1.3% (7/535 名) であり、主なものは、膀胱炎 0.4% (2/535 名) であった。そのうち、膀胱炎 1 名が重篤と判断された。</p> <p>また先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、重篤症例が報告されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1) ハーセプチン®の電子添文及びインタビューフォーム</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤及び先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）の感染症の発現状況に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤の感染症の発現頻度等を使用実態下で把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項に敗血症を記載し注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に対し、感染症に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<b>腫瘍崩壊症候群</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、腫瘍崩壊症候群について本剤投与群における副作用の発現は認められなかったが、先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）において、トラスツズマブとの因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群の国内症例が複数集積している。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動により腫瘍崩壊症候群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。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に腫瘍崩壊症候群を記載し注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、腫瘍崩壊症候群に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>羊水過少</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では羊水過少の報告はなかった。しかし、妊娠中・後期の先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）投与による羊水過少のリスクが報告されている<sup>1),2)</sup>。また、本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（手術可能な HER2 陽性の乳癌患者対象）では、妊産婦への使用経験はなく、胎児における有害事象の発現は認められなかったが、先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）においては、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等の発現が認められ、死亡に至った症例が報告されている<sup>3)</sup>。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6(6):821-6.</li> <li>2) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2013;137:349-57.</li> <li>3) ハーセプチン®の電子添文及びインタビューフォーム</li> </ol>

	<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"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <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"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 電子添文の「<u>9.特定の背景を有する患者に関する注意</u>」の項で注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、羊水過少に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

## 1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性の情報収集

	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把握するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 胃癌に対する長期特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集するため。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 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）	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>製造販売後データベース調査〔心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症〕</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b>  <u>心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症</u></p> <p><b>【目的】</b>            本剤処方後と先行バイオ医薬品（ハーセプチン®）処方後の心障害等の発現頻度を比較し、使用実態下における本剤の心障害の発現リスクが先行バイオ医薬品と比べて一定以上高くないことを確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b>            データベース：EBM Provider®            データ期間：2008年4月～2028年4月            調査デザイン：コホートデザイン            対象集団：乳癌患者及び胃癌患者            曝露群：本剤処方患者            対照群：先行バイオ医薬品処方患者            想定症例数：曝露群 75例、対照群 3000例以上            アウトカム定義に用いるデータ項目：            ・心障害：傷病名、薬剤処方情報、診療行為情報            ・Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症：傷病名</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            ・調査の方法：            本剤及び先行バイオ医薬品の処方情報、及び各安全性検討事項の発現頻度を評価するためのデータの取得が可能なデータベースとして EBM Provider®が存在するため、EBM Provider®を用いた製造販売後データベース調査を実施する。            ・調査デザイン：            使用実態下における本剤と先行バイオ医薬品の各安全性検討事項の発現頻度を比較するため、先行バイオ医薬品処方患者を対照群としたコホートデザインを用いる。            ・想定症例数：</p>	



データ期間から想定される取得可能な曝露群は 75 例で、対照群は 3000 例以上である。先行バイオ医薬品処方群及び本剤処方群における心障害の発現割合を 1.0～3.0% と想定した場合の両側 95% 信頼区間の区間幅から心障害の発現状況を評価することが可能と考えた。

なお、先行バイオ医薬品の心障害の発現割合を 1.0 及び 3.0% と仮定した場合、先行バイオ医薬品に対する本剤の心障害発現のハザード比それぞれ 4.5 及び 3.0 を検出力約 80% で検出可能である。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・最終報告書の提出まで起算日から 1 年ごと：調査進捗状況の確認のために、曝露群及び対照群の症例集積状況を確認し、報告書にて結果を報告する。
- ・最終報告書作成時：最終的な考察も含めて、報告書を作成する。

**【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、RMP の見直しを行う。

- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

胃癌患者に対する長期特定使用成績調査	
	<p><b>【目的】</b> HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤の使用実態下における有効性を把握すること</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：調査期間：2019年7月～2024年8月（登録期間：2019年7月～2023年12月） 目標症例数：75例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は8ヵ月とする。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集するため 目標症例数の設定根拠； 本剤は先行バイオ医薬品からの置き換え使用が想定され、予定使用患者数を考慮した実施可能な症例数として75例と設定した。 なお、先行バイオ医薬品の ToGA 試験<sup>1)</sup>から本剤の response rate を最大 47%、最小 36%と仮定した場合、被験者数 75 例での response rate の 95%信頼区間は最大 35%～59%、最小 25%～48%となる。</p> <p>1) Bang, YJ, Van Cutsem, E, Feyereislova, A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687-697.</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 最終報告書の提出まで起算日から1年ごと及び最終報告書作成時：包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該臨床試験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】</b> 該当なし</p>

#### 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及び注意喚起
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〔心障害、 <u>Infusion reaction</u> 、 <u>間質性肺炎</u> ・ <u>肺障害</u> 、 <u>血液毒性</u> 、 <u>肝不全</u> ・ <u>肝障害</u> 、 <u>昏睡</u> ・ <u>脳血管障害</u> ・ <u>脳浮腫</u> 、 <u>腎障害</u> 、 <u>感染症</u> 〕	曝露群 <u>75</u> 例、対照群 <u>3000</u> 例以上	・最終報告書の提出まで起算日から1年ごと ・最終報告書作成時	実施中	調査終了後

### 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
胃癌患者に対する長期特定使用成績調査	75 例	・最終報告書の提出まで起算日から1年ごと ・最終報告書作成時	実施中	2025年12月予定

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
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