エンハーツ点滴静注用100mg に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

（別紙様式 2）

エンハーツ点滴静注用 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	エンハーツ点滴静注用 100 mg	有効成分	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
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7年4月1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】
間質性肺疾患	心機能障害（心不全、左室駆出率低下）	なし
骨髄抑制	肝機能障害	
Infusion reaction	胚・胎児毒性	
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
がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）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を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓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
間質性肺疾患の最新の発現状況に関する迅速な情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（エンハーツによる治療を受ける患者さんとご家族へ）の作成と提供

（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	令和 2 年 3 月 25 日	薬効分類	87429
再審査期間	①：8 年 ②：令和 5 年 3 月 27 日～ 令和 10 年 3 月 24 日 （残余期間） ③：10 年 ④：令和 2 年 9 月 25 日～ 令和 10 年 3 月 24 日 （残余期間）	承認番号	30200AMX00425000
国際誕生日	令和元年 12 月 20 日		
販売名	エンハーツ点滴静注用 100mg		
有効成分	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 107mg を含む凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	① 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ② 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ③ がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 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。 ④ がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 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	① 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ② 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ③ がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進		

	行・再発の非小細胞肺癌 ④　がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の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	1.　令和 2 年 9 月 25 日に、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得 2.　令和 4 年 11 月 24 日に、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得 3.　令和 5 年 3 月 27 日に、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得 4.　令和 5 年 8 月 23 日に、がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴

前回提出日：

令和 6 年 4 月 3 日

変更内容の概要：

1. 品目の概要「承認条件」から〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉の効能・効果に対する承認条件の記載の削除。
2. 追加の医薬品安全性監視活動として実施された手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査に関する記載の削除。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における特定使用成績調査の実施状況及び報告書の作成予定日の変更。
4. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂。

変更理由：

1. 承認条件が解除されたため。
2. 手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査を終了したため。
3. 手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査の終了、及びがん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）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を対象とした特定使用成績調査の実施状況及び報告書の作成予定日更新のため。

4. 手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査の間質性肺疾患発現状況のデータ追加、臨床試験における間質性肺疾患発現時期のグラフ変更とデータ更新、「間質性肺疾患の発現に影響を及ぼす因子の探索」で特定使用成績調査の ILD 発現の注目すべき因子の記載追加及び臨床試験 9 試験の記載整備、Q&A 更新、及び監修医の所属組織名変更のため。

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
間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験で間質性肺疾患独立判定委員会により本剤と関連のある間質性肺疾患と判定された事象（以下、間質性肺疾患）を高い発現割合で認め、死亡例も報告されたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験での間質性肺疾患の発現状況は以下のとおりである。

＜HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-01 試験			DB-02 試験			DB-03 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
全体	8.2% (15/184)	2.2% (4/184)	2.2% (4/184)	10.4% (42/404)	1.2% (5/404)	0.5% (2/404)	10.5% (27/257)	0.8% (2/257)	0
日本人	23.3% (7/30)	0	0	13.3% (6/45)	2.2% (1/45)	0	22.2% (8/36)	0	0

DESTINY-Breast01（DB-01 試験）：トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験

DESTINY-Breast02（DB-02 試験）：T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験

DESTINY-Breast03（DB-03 試験）：トラスツズマブ及びタキサン系薬剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験

＜HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-04 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
全体	12.1% (45/371)	2.2% (8/371)	0.8% (3/371)
日本人	26.8% (15/56)	0	0

DESTINY-Breast04（DB-04 試験）：化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験

＜*HER2*（*ERBB2*）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＞

	DL-02 試験		
	全 Grade [1)]	Grade3 以上	転帰死亡
全体	5.9% (6/101)	1.0% (1/101)	0
日本人	2.7% (1/37)	0	0

1）データカットオフ日時点で間質性肺疾患独立判定委員会の判定が未完了であったが、のちに本剤と関連のある間質性肺疾患（Grade 2）と判定された日本人集団の 1 名は含まない。

DESTINY-Lung02（DL-02 試験）：がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第 II 相試験

＜HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者＞

	DG-01 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
全体	9.6% (12/125)	2.4% (3/125)	0
日本人	11.1% (11/99)	3.0% (3/99)	0

DESTINY-Gastric01（DG-01 試験）：がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験

各試験での本剤初回投与から間質性肺疾患発現までの期間の中央値は以下のとおりである。

試験名	発現時期の中央値（範囲）
DB-01 試験	126.0（42～378）
DB-02 試験	209.5（41～638）
DB-03 試験	168.0（33～507）
DB-04 試験	129.0（26～710）
DL-02 試験	67.5（40～207）
DG-01 試験	84.5（36～638）

単位：日

データカットオフ日： 2019 年 3 月 21 日（DB-01 試験、主解析）、2022 年 6 月 30 日（DB-02 試験、主解析）、2021 年 5 月 21 日（DB-03 試験、主解析）、2022 年 1 月 11 日（DB-04 試験、主解析）、2022 年 3 月 24 日（DL-02 試験、中間解析）、2019 年 11 月 8 日（DG-01 試験、主解析）

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
  1. 特定使用成績調査（肺癌）

【選択理由】

- 製造販売後における間質性肺疾患の発現状況を迅速に把握するため。
- 製造販売後に使用実態下での本剤による間質性肺疾患の発現に影響を与えるリスク因子を把握するため。

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
  1. 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」、及び「11.1 重大な副作用」の項で、間質性肺疾患の既往歴を有する患者、定期的な胸部画像検査等の実施、初期症状、及び発現時の対応に関する注意喚起を記載
  2. 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
  1. 間質性肺疾患の最新の発現状況に関する迅速な情報提供
  2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
  3. 患者向け資材（エンハーツによる治療を受ける患者さんとご家族へ）の作成と提供

【選択理由】

本剤投与時の間質性肺疾患の発現リスク及び重症化リスクを軽減するための適正使用情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験で骨髄抑制を高い発現割合で認め、Grade 3 以上の事象も多く認めたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験での骨髄抑制に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりである。

＜HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-01 試験			DB-02 試験			DB-03 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
骨髄抑制	48.9% (90/184)	23.4% (43/184)	0	55.7% (225/404)	26.2% (106/404)	0	59.9% (154/257)	33.1% (85/257)	0
発熱性好中球減少症	1.6% (3/184)	1.6% (3/184)	0	0.2% (1/404)	0.2% (1/404)	0	0.8% (2/257)	0.8% (2/257)	0
貧血	26.1% (48/184)	6.5% (12/184)	0	29.2% (118/404)	8.2% (33/404)	0	32.7% (84/257)	7.4% (19/257)	0
好中球数減少	31.0% (57/184)	17.4% (32/184)	0	33.9% (137/404)	17.6% (71/404)	0	42.8% (110/257)	19.1% (49/257)	0

血小板数減少	17.4% (32/184)	3.3% (6/184)	0	21.5% (87/404)	2.0% (8/404)	0	25.7% (66/257)	7.4% (19/257)	0
白血球数減少	19.6% (36/184)	4.9% (9/184)	0	19.6% (79/404)	6.7% (27/404)	0	30.4% (78/257)	6.6% (17/257)	0
リンパ球数減少	12.5% (23/184)	5.4% (10/184)	0	12.4% (50/404)	4.7% (19/404)	0	11.3% (29/257)	3.9% (10/257)	0
汎血球減少症	0	0	0	0.2% (1/404)	0.2% (1/404)	0	0	0	0

＜HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-04 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
骨髄抑制	63.3% (235/371)	29.4% (109/371)	0.3% (1/371)
発熱性好中球減少症	1.1% (4/371)	1.1% (4/371)	0.3% (1/371)
貧血	38.5% (143/371)	10.2% (38/371)	0
好中球数減少	34.0% (126/371)	14.0% (52/371)	0
血小板数減少	25.6% (95/371)	5.9% (22/371)	0
白血球数減少	24.0% (89/371)	6.7% (25/371)	0
リンパ球数減少	8.6% (32/371)	5.4% (20/371)	0
汎血球減少症	0	0	0

＜*HER2*（*ERBB2*）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＞

	DL-02 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
骨髄抑制	60.4% (61/101)	23.8% (24/101)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0
貧血	33.7% (34/101)	9.9% (10/101)	0
好中球数減少	33.7% (34/101)	11.9% (12/101)	0
血小板数減少	19.8% (20/101)	5.0% (5/101)	0
白血球数減少	25.7% (26/101)	3.0% (3/101)	0
リンパ球数減少	6.9% (7/101)	3.0% (3/101)	0
汎血球減少症	0	0	0

＜HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者＞

	DG-01 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡

骨髄抑制	84.0% (105/125)	72.8% (91/125)	0
発熱性好中球減少症	4.8% (6/125)	4.8% (6/125)	0
貧血	57.6% (72/125)	37.6% (47/125)	0
好中球数減少	63.2% (79/125)	51.2% (64/125)	0
血小板数減少	39.2% (49/125)	11.2% (14/125)	0
白血球数減少	37.6% (47/125)	20.8% (26/125)	0
リンパ球数減少	21.6% (27/125)	11.2% (14/125)	0
汎血球減少症	0	0	0

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症
貧血：貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少（DB-01、DG-01 試験）
貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少（DB-02、DB-03、DB-04、DL-02 試験）
血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症
白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症
リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

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】

製造販売後に収集する情報から本剤による骨髄抑制のリスクを把握し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

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
  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」の項で注意喚起
  2. 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
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

本剤による骨髄抑制のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験で infusion reaction が認められ、重篤な事象が報告されたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験での infusion reaction（注入に伴う反応、過敏症、潮紅等）の発現状況は以下のとおりである。いずれの試験でも死亡に至った infusion reaction は認めなかった。

＜HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-01 試験		DB-02 試験		DB-03 試験	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
Infusion reaction	3.3% (6/184)	0	1.2% (5/404)	0	2.3% (6/257)	0

＜HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-04 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
Infusion reaction	0.5% (2/371)	0

＜*HER2*（*ERBB2*）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＞

	DL-02 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
Infusion reaction	0	0

＜HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者＞

	DG-01 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
Infusion reaction	1.6% (2/125)	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】

製造販売後に収集する情報から本剤による infusion reaction のリスクを把握し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

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
  1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起

	2. 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 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 【選択理由】 本剤による infusion reaction のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

重要な潜在的リスク
心機能障害（心不全、左室駆出率低下）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と心機能障害（心不全、左室駆出率低下）との関連は明らかになっていない。成人の心筋細胞に発現する HER2 の阻害が心筋細胞の収縮機能に影響を及ぼす可能性があることが報告されており、他の抗 HER2 抗体製剤で心機能障害がリスクとなっている[1), 2), 3)]ことから、重要な潜在的リスクに設定した。

各臨床試験での心機能障害に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりである。いずれの試験でも死亡に至った心機能障害を認めなかった。

＜HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-01 試験		DB-02 試験		DB-03 試験	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心機能障害	2.2% (4/184)	0.5% (1/184)	4.5% (18/404)	0.5% (2/404)	2.7% (7/257)	0
心不全	0.5% (1/184)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0.5% (1/184)	0	0	0	0	0
駆出率減少	1.1% (2/184)	0.5% (1/184)	4.2% (17/404)	0.5% (2/404)	2.3% (6/257)	0
左室機能不全	0	0	0.2% (1/404)	0	0.4% (1/257)	0

＜HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-04 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
心機能障害	4.6% (17/371)	0.3% (1/371)
心不全	0.5% (2/371)	0
駆出率減少	4.3% (16/371)	0.3% (1/371)

＜*HER2*（*ERBB2*）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＞

	DL-02 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
心機能障害	1.0% (1/101)	0
駆出率減少	1.0% (1/101)	0

＜HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者＞

	DG-01 試験	
	全 Grade	Grade3 以上
心機能障害	0	0

1) Kondapalli L. Cardiotoxicity: an unexpected consequence of HER2-targeted therapies. American College of Cardiology. 07 Jun 2016. URL: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/06/06/09/32/cardiotoxicity.（参照 2020-04-20）
2) Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. Antibody therapeutics. 2018;1(1):13-7.
3) Florido R, Smith KL, Cuomo KK, et al. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted therapies. Journal of the American Heart Association. 2017;6(9): e006915.

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】

製造販売後に収集する情報から本剤による心機能障害（心不全、左室駆出率低下）のリスクを把握し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

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
  1. 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「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起
  2. 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
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

本剤による心機能障害（心不全、左室駆出率低下）のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験では、肝機能障害に関連する有害事象が高頻度で報告されたこと、ほとんどの事象は Grade 1 又は Grade 2 であったものの、重篤な事象も報告されたことから、重要な潜在的リスクに設定した。

各臨床試験での肝機能障害に関連する有害事象（AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加等）の発現状況は以下のとおりであった。

なお、臨床試験では、Hy's law（Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July

2009）の基準を満たす、薬物性肝障害を示唆する症例を認めなかった。

＜HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-01 試験			DB-02 試験			DB-03 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
肝機能障害	24.5% (45/184)	4.9% (9/184)	0.5% (1/184)[1)]	30.4% (123/404)	3.5% (14/404)	0	36.2% (93/257)	3.5% (9/257)	0
AST 増加	12.5% (23/184)	1.1% (2/184)	0	16.3% (66/404)	1.0% (4/404)	0	25.7% (66/257)	0.8% (2/257)	0
ALT 増加	9.2% (17/184)	1.1% (2/184)	0	15.1% (61/404)	1.0% (4/404)	0	21.8% (56/257)	1.6% (4/257)	0
血中ビリルビン増加	6.0% (11/184)	0	0	5.0% (20/404)	0.2% (1/404)	0	6.6% (17/257)	0	0
γ-GTP 増加	2.7% (5/184)	0.5% (1/184)	0	4.7% (19/404)	1.2% (5/404)	0	4.7% (12/257)	0.4% (1/257)	0

1) DB-01 試験で発現した死亡例 1 例は事象名「急性肝不全」であった。

＜HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者＞

	DB-04 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
肝機能障害	36.9% (137/371)	6.7% (25/371)	0
AST 増加	24.8% (92/371)	3.2% (12/371)	0
ALT 増加	20.2% (75/371)	1.1% (4/371)	0
血中ビリルビン増加	7.0% (26/371)	1.6% (6/371)	0
γ-GTP 増加	5.4% (20/371)	1.3% (5/371)	0

＜*HER2*（*ERBB2*）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＞

	DL-02 試験		
	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
肝機能障害	17.8% (18/101)	3.0% (3/101)	0
AST 増加	13.9% (14/101)	1.0% (1/101)	0
ALT 増加	12.9% (13/101)	2.0% (2/101)	0
血中ビリルビン増加	1.0% (1/101)	0	0
γ-GTP 増加	2.0% (2/101)	1.0% (1/101)	0

＜HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者＞

	DG-01 試験

	全 Grade	Grade3 以上	転帰死亡
肝機能障害	32.0% (40/125)	12.0% (15/125)	0
AST 増加	9.6% (12/125)	2.4% (3/125)	0
ALT 増加	7.2% (9/125)	1.6% (2/125)	0
血中ビリルビン増加	8.0% (10/125)	0.8% (1/125)	0
γ-GTP 増加	3.2% (4/125)	0	0

AST 増加：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
ALT 増加：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
γ-GTP 増加：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

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】

製造販売後に収集する情報から本剤による肝機能障害のリスクを把握し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

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
  1. 電子添文の「11.2 その他の副作用」の項で注意喚起
- 追加のリスク最小化活動
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

本剤による肝機能障害のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

ヒトでの本剤の胚・胎児毒性に関する情報は得られていない。抗 HER2 薬のトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある[1), 2)]。また、羊水過少を発現した症例で、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体は染色体異常誘発性があり、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験において、催奇形性が報告されている[3), 4)]。

本剤による胚・胎児毒性は胎児死亡あるいは先天性異常に至るおそれがあるため、重要な潜在的リスクに設定した。

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.
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.
3) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7275-7304
4) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7324-7336

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】

製造販売後に収集する情報から本剤による胚・胎児毒性のリスクを把握し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

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
  1. 電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起
  2. 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
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

本剤による胚・胎児毒性のリスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用への理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2　有効性に関する検討事項

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： 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
がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）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を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕
【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【目的】 本剤を投与されたがん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）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を対象として、間質性肺疾患の発現状況等を把握する。 【実施計画】 • 実施期間 調査期間： 2023 年 11 月 1 日～2029 年 4 月 30 日 登録期間： 2023 年 11 月 1 日～2027 年 10 月 31 日 ただし、登録期間より早く調査予定症例数に達した場合には登録及び調査期間を短縮することがある。 • 目標予定症例数：100 例 • 調査方法：中央登録方式にて実施する。 • 観察期間：本剤投与開始日から 12 ヵ月を観察期間とする。本剤投与を観察期間中に中止した場合は、中止と判断した時点までとする。ただし、観察期間中に本剤投与を再開した場合は、再開後の情報も確認する。また、間質性肺疾患が発現した場合は、発現時点から最長 6 ヵ月、転帰を含む間質性肺疾患に関する情報を確認する。間質性肺疾患発現時点から 6 ヵ月後の転帰が「回復」「回復したが後遺症あり」「当該事象による死亡」以外の場合（ただし、原疾患の進行等による死亡、転院等により追跡不能の場合を除く）、別途、間質性肺疾患に関する情報を回復となるまで確認する。 【実施計画の根拠】 • 目標症例数の設定根拠： *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌は希少な疾病であるため、当該疾患の一部変更承認以降 48 ヵ月間に症例登録される患者は 100 例程度と推定している。なお、DL-02 試験の中間解析（5.4 mg/kg 群、観察期間の中央値	

3.8 ヵ月）で認められた間質性肺疾患の発現割合は 5.9%（6/101 名）であったため、本調査での間質性肺疾患の発現割合を 10%～20%と推定する。当該調査の症例数が 100 例の場合、発現割合の点推定値が 10%及び 20%のときの両側 95%信頼区間とその信頼区間の幅は表 1 のとおりである。

表 1　発現割合の点推定値の両側 95%信頼区間とその信頼区間の幅
（症例数が 100 例の場合）

発現割合の点推定値	両側 95%信頼区間*1	信頼区間の幅
10%	[4.9%, 17.6%]	12.7%
20%	[12.7%, 29.2%]	16.5%

*1　Clopper-Pearson 法に基づく正確な 95%信頼区間

- 観察期間の設定根拠
  DL-01 試験のコホート 2（6.4 mg/kg 群、観察期間の中央値 16.7 ヵ月）で、本剤初回投与から間質性肺疾患発現までの期間の中央値は 125.0 日であった。なお、DL-02 試験の中間解析（5.4 mg/kg 群、観察期間の中央値 3.8 ヵ月）で認められた本剤初回投与から間質性肺疾患発現までの期間の中央値は 67.5 日であった。また、間質性肺疾患は初回投与から概ね 12 ヵ月以内に発現していたことから、本調査の観察期間を 12 ヵ月と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】
- 安全性定期報告時：間質性肺疾患について包括的な検討を行う。
- 中間集計時：調査開始から最終集計を実施するまで、調査票の集積状況を踏まえて、最終解析までに少なくとも 1 回中間集計を実施し、間質性肺疾患の発現状況を確認する。
- 調査終了時：すべての 4 ヵ月調査票及び 12 ヵ月調査票を収集した時点で最終集計を実施し、報告書を提出する。

【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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
- 本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 本調査の安全性検討事項（間質性肺疾患）に対する、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の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

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	
間質性肺疾患の最新の発現状況に関する迅速な情報提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【目的】 間質性肺疾患の最新の発現状況を医療従事者に情報提供し、本剤投与後の間質性肺疾患について注意喚起する。 【具体的な方法】 間質性肺疾患の発現状況について企業ホームページに掲載し、1 ヵ月に 1 回更新する。 【節目となる予定の時期、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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 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：収集された安全性情報の検討結果から現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、骨髄抑制、infusion reaction、心機能障害（心不全、左室駆出率低下）、肝機能障害、及び胚・胎児毒性 【目的】 安全性検討事項に設定した事象の早期発見と適切な治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 • MR が医療従事者に対し提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 医療従事者向け企業ホームページ、及び PMDA ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、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】 安全性検討事項に設定した事象の発現状況を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：市販直後調査実施報告書作成時及び安全性定期報告書提出時
患者向け資材（エンハーツによる治療を受ける患者さんとご家族へ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【目的】

	間質性肺疾患の早期発見につながる自覚症状や医療従事者に伝えるべき点等に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 • MR が医療従事者に対し提供、説明し、患者への資材提供を依頼する。 • 医療従事者向け企業ホームページ、及び PMDA ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、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】 間質性肺疾患の発現状況を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：市販直後調査実施報告書作成時及び安全性定期報告書提出時

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
市販直後調査（化学療法歴のあるHER2 陽性の手術不能又は再発乳癌［標準的な治療が困難な場合に限る］）	なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2021 年 1 月提出）
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌）	なし	承認事項一部変更承認から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2021 年 5 月提出）
手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕	1,500 例	・安全性定期報告時 ・中間集計時 ・調査終了時	終了	作成済み（2024 年 11 月提出）
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕	900 例	・安全性定期報告時 ・中間集計時 ・調査終了時	終了	作成済み（2024 年 11 月提出）
がん化学療法後に増悪した	100 例	・安全性定期報告時	実施中	中間集計報告時 最終報告書作成時

HER2（*ERBB2*）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を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕		・中間集計時 ・調査終了時		（2027 年 11 月予定）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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		
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**
市販直後調査（化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌［標準的な治療が困難な場合に限る］）	実施期間：販売開始から 6 ヵ月後 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヵ月以内	終了
市販直後調査（がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌）	実施期間：承認事項一部変更承認から 6 ヵ月後 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヵ月以内	終了
間質性肺疾患の最新の発現状況に関する迅速な情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（エンハーツによる治療を受ける患者さんとご家族へ）の作成と提供	市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時	実施中