フェスゴ®配合皮下注MA、INに係る
医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

（別紙様式２）

フェスゴ®配合皮下注 MA、IN に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	フェスゴ®配合皮下注 MA、フェスゴ®配合皮下注 IN	有効成分	ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2024年7月29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】
心機能障害（左室機能不全・心不全）	なし	なし
過敏症・アナフィラキシー		
骨髄抑制		
間質性肺疾患		
Infusion reaction		
腫瘍崩壊症候群		
肝不全・肝障害		
腎障害		
昏睡・脳血管障害・脳浮腫		
感染症		
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
一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
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
なし

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	874291
再審査期間	6 年	承認番号	①30500AMX00268000 ②30500AMX00269000
国際誕生日	2020 年 6 月 29 日		
販売名	① フェスゴ配合皮下注 MA ② フェスゴ配合皮下注 IN		
有効成分	ペルツズマブ（遺伝子組換え），トラスツズマブ（遺伝子組換え），ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 1 バイアル（10mL）にペルツズマブ（遺伝子組換え）として 600 mg，トラスツズマブ（遺伝子組換え）として 600 mg，ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 20000 U を含有。 ② 1 バイアル（15mL）にペルツズマブ（遺伝子組換え）として 1200 mg，トラスツズマブ（遺伝子組換え）として 600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 30000 U を含有。		
用法及び用量	• HER2陽性の乳癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人に対して 1 日 1 回，ペルツズマブ（遺伝子組換え），トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1200mg，600mg 及び 30000U を，2 回目以降はそれぞれ 600mg，600mg 及び 20000U を，初回投与時には 8 分以上，2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし，術前・術後薬物療法の場合には，投与期間は 12 カ月までとする。 • 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・再発の結腸・直腸癌 通常，成人に対して 1 日 1 回，ペルツズマブ（遺伝子組換え），トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1200mg，600mg 及び 30000U を，2 回目以降はそれぞれ 600mg，600mg 及び 20000U を，初回投与時には 8 分以上，2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。		
効能又は効果	• HER2陽性の乳癌 • 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・再発の結腸・直腸癌		
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	本文書の作成においては，以下のとおり略字を使用している。 • 点滴静脈注射製剤：IV

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 9 月 25 日
変更内容の概要： 1.「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動の「市販直後調査」を削除，「一般使用成績調査」の調査期間，登録期間の（予定）を削除。 2.「4. リスク最小化計画の概要」の「市販直後調査による情報提供」を削除。 3.「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」追加の医薬品安全性監視活動の「市販直後調査」及び「一般使用成績調査」における実施状況，及び，報告書の作成予定日を更新。 4.「5.3 リスク最小化計画の一覧」追加のリスク最小化活動の「市販直後調査」における実施状況を更新。
変更理由： 1.3. 市販直後調査終了および記載整備のため。 2.4. 市販直後調査終了のため。

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	
心機能障害（左室機能不全・心不全）	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，主要な心臓関連事象（ベースラインから10%ポイント以上の LVEF 低下かつ LVEF が50%未満に低下した NYHA クラス III / IV の心不全もしくは心臓死）が0.8 %（2/248例），副次的な心臓関連事象（ベースラインから10%ポイント以上の LVEF 低下かつ LVEF が50%未満に低下し，約3週間以内の再測定においても継続していた無症候性又は NYHA クラス II の症候性左室収縮機能不全）が0.4%（1/248例）に認められた。 • トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，うっ血性心不全を含む左室機能不全が認められている。 • HER2は心筋細胞の修復機能に関与すると考えられており，HER2を阻害することにより左室機能不全が発現する可能性がある。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 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」，「10. 相互作用」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
過敏症・アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，過敏症（過敏症，薬物過敏症，注射に伴う反応を含む）が 1.6%（4/248 例）に認められた。Grade3 以上及び重篤な過敏症は認められなかった。 • トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，アナフィラキシー等の重篤な過敏症が認められている。

	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「2. 禁忌」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，骨髄抑制（貧血，好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症，白血球数減少，発熱性好中球減少症，血小板減少症，リンパ球数減少，血小板数減少，リンパ球減少症，好中球減少性敗血症，ヘモグロビン減少を含む）が62.5%（155/248例）に認められた。最も高頻度に認められた事象は貧血33.9%（84/248例）であり，次いで好中球減少症21.0%（52/248例）であった。Grade3以上の有害事象は32.7%（81/248例）であり，重篤な有害事象は6.9%（17/248例）であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は10.9%（27/248例）であり，本剤の投与中止に至った事象はなかった。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
間質性肺疾患	

	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，間質性肺疾患（肺臓炎，肺線維症を含む）は 1.2%（3/248 例）認められ，そのうち 2 例が重篤な有害事象であった。 • トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，重篤な間質性肺疾患が認められている。 • 本剤の有効成分であるペルツズマブは，HER2 のダイマー形成ドメインに特異的に結合することにより，HER2 と他の HER ファミリー（HER1，HER3，HER4）のヘテロ二量体形成を阻害すると考えられており，作用機序より EGFR（HER1）を阻害する薬剤で認められる間質性肺疾患が発現する可能性がある。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
Infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，本剤投与後 24 時間以内に発現した Infusion reaction（注射に伴う反応，発疹，無力症，発熱，末梢性浮腫，そう痒症，頭痛，ほてり，低血圧，嘔吐，動悸，不眠症を含む）は 4.8%（12/248 例）に認められた。Grade3 以上及び重篤な Infusion reaction は認められなかった。 • トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，重篤な Infusion reaction が認められている。 • 本剤は皮下投与製剤であり，トラスツズマブ IV 又はペルツズマブ IV より発現頻度は低いものの，当該事象が発現した場合には重篤な転帰に至る可能性がある。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： • トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の海外臨床試験及び国内外の製造販売後において，腫瘍崩壊症候群（腫瘍壊死を含む）が認められている。 • 本剤の臨床試験では認められていないものの，当該事象が発現した場合には，重篤な転帰に至る可能性がある。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
肝不全・肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，肝不全・肝障害（高トランスアミナーゼ血症，肝細胞損傷，肝毒性，薬物性肝障害を含む）が2.8%（7/248例）に認められた。Grade3以上及び重篤な肝不全・肝障害は認められなかった。 • トラスツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，重篤な症例が認められている。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，腎障害（腎不全，腎前性腎不全を含む）が1.2%（3/248例）に認められ，そのうち1例が重篤な有害事象であった。Grade3以上の有害事象は0.8%（2/248例）であった。 • トラスツズマブ IV の臨床試験及び製造販売後において，重篤な症例が認められている。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
昏睡・脳血管障害・脳浮腫	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 本剤の臨床試験では認められていないものの，当該事象が発現した場合には，重篤な転帰に至る可能性がある。 • トラスツズマブ IV の海外製造販売後において，重篤な症例が報告されている。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）において，感染症（SOC：感染症および寄生虫症）が52.0%（129/248例）に認められた。Grade3以上の有害事象は4.4%（11/248例）であり，重篤な有害事象は4.0%（10/248例）であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は7.3%（18/248例）であり，本剤の投与中止に至った事象は1例であった。
	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 • 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌） 【選択理由】 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな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 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者に確実に提供し，適正使用に関する理解を促すことにより，副作用を早期発見し，重篤化を防ぐため。

重要な潜在的リスク
なし

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	
一般使用成績調査 （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・再発の結腸・直腸癌）	
	【安全性検討事項】 心機能障害（左室機能不全・心不全），過敏症・アナフィラキシー，骨髄抑制，間質性肺疾患，Infusion reaction，腫瘍崩壊症候群，肝不全・肝障害，腎障害，昏睡・脳血管障害・脳浮腫，感染症 【目的】 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・再発の結腸・直腸癌に対するフェスゴ配合皮下注 MA，IN（以下，本剤）の使用実態下における副作用の発現割合を算出すること。 【実施方法】 連続登録方式による，本剤が投与された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・再発の結腸・直腸癌を対象とした調査 【実施計画】 予定症例数：登録症例数として 100 例 調査期間：2023 年 12 月 1 日～2028 年 6 月 30 日（4 年 7 カ月間） 登録期間：2023年12月1日～2027年6月30日（3年7カ月間） 観察期間:本剤投与開始後24週間（本剤投与中止症例は本剤最終投与日から4週間後まで）

【実施計画の根拠】
症例数設定根拠：
登録症例数を 100 例とした場合，脱落等を考慮すると安全性解析対象症例としては 91 例程度となることが想定される。安全性検討事項である Infusion reaction について，本調査の発現割合を国際共同第 III 相臨床試験（以下，FeDeriCa 試験）の本剤群における 4.8%（12/248 例）と同等と仮定した場合，91 例集積により 95%信頼区間の幅が約 10%となる精度で推定可能である。
なお，以下 2 点の理由から Infusion reaction の発現割合を主として症例数設計を実施した。

1. FeDeriCa 試験において Grade3以上の事象は認められなかったものの，発現時に重篤化する可能性が考えられること
2. 国内で実施された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・再発の結腸・直腸癌を対象としたトラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験（TRIUMPH 試験）の発現割合が70.0%（Grade3以上: 3.3%）認められていること

また，91 例のデータを集積することで，
・FeDeriCa 試験における安全性検討事項のうち，最も発現割合の低い 1.2%の事象が実臨床下でも同等と仮定した場合，95%信頼区間 0.0 - 6.1%で確認可能であり，また 66.7%の確率で 1 例以上検出可能である。
以上より，脱落例を考慮して登録症例数として 100 例とした。

観察期間設定根拠：
本調査での安全性検討事項に設定した有害事象は，FeDeriCa 試験における本剤投与開始以降に発現した有害事象全件の発現時期（中央値，四分位範囲）より，概ね本剤投与開始後24週以内であった。そのため，投与開始から24週間観察することにより調査目的は達成できると考え，観察期間を投与開始後24週間と設定した。ただし，安全性検討事項に設定した事象のうち，FeDeriCa 試験にて1例も発現しなかった事象（腫瘍崩壊症候群，昏睡・脳血管障害・脳浮腫）については，可能な限り情報収集を行う。
また，FeDeriCa 試験において有害事象のフォローアップ期間が治験薬投与終了から 4 週間であったため，本剤投与中止症例は本剤最終投与日から 4 週間後までと設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】
安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため。
本調査最終報告書の作成時（調査終了から 1 年以内を予定）：調査票回収並びに再調査実施，集計解析に要する期間を考慮の上，調査最終報告書の作成時期を設定した。

【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】
評価の結果，本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には，手順書に従い，使用上の注意改訂等の措置を行う。

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
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
市販直後調査	該当せず	販売開始より6カ月間	終了	作成済（2024年7月提出）
一般使用成績調査（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・再発の結腸・直腸癌）	登録症例数として100例	安全性定期報告時，最終報告書の作成時	実施中	調査終了から1年以内

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
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 カ月後	終了