

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

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

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

販売名	①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」 ②トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」	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 1]
製造販売業者	セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 (選任外国製造医薬品等製造販売業者)	薬効分類	87429
提出年月日		令和 5 年 10 月 18 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】
心障害	昏睡・脳血管障害・脳浮腫	羊水過少
Infusion reaction	感染症	
間質性肺炎・肺障害	腎障害	【重要な不足情報】
血液毒性	腫瘍崩壊症候群	なし
肝不全・肝障害		
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胃癌患者における有効性の情報収集		

↓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 of 医薬品安全性監視活動
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
追加 of 医薬品安全性監視活動
HER2 過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
HER2 過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査

↓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 of リスク最小化活動
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
(選任外国製造医薬品等製造販売業者)

品 目 の 概 要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	87429
再審査期間	なし	承認番号	① 23000AMI00001000 ② 23000AMI00002000
国際誕生日	2014年1月15日		
販売名	①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」 ②トラスツズマブBS点滴静注用 150mg 「CTH」		
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1〕		
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1〕 64.5 mgを含有する用時溶解型の注射剤 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1〕 156 mgを含有する用時溶解型の注射剤		
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。 <u>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・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用で B 法を使用す る。</u> 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 1〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を，2 回目 以降は 2 mg/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 1〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を，2 回目 以降は 6 mg/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 <u>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</u>		
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	・ <u>2018 年 11 月 28 日に，「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の効能又は 効果で承認事項一部変更承認を取得</u> ・ <u>2019 年 8 月 21 日に，「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の用法及び用 量に B 法を追加する承認事項一部変更承認を取得</u> ・ <u>2023 年 10 月 18 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・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果で承認事項一部変 更承認を取得</u>		

	共同開発会社：日本化薬株式会社 共同開発品目：トラスツズマブBS点滴静注用 60mg 「NK」 トラスツズマブBS点滴静注用 150mg 「NK」
--	---

変更の履歴
前回提出日： <u>令和3年10月22日</u>
変更内容の概要： 1. <u>用法及び用量、効能又は効果の追記</u> 2. <u>通知に基づく様式変更（軽微変更）</u> 3. <u>「添付文書」の記載を「電子添文」に変更，記載項目名の変更（軽微変更）</u>
変更理由： 1. <u>国内における本剤の効能又は効果に「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・再発の結腸・直腸癌」を追加する承認事項一部変更承認のため</u> 2. <u>「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</u> 3. <u>記載整備に伴う変更，電子添文を新記載要領に基づいて変更したため</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	
心障害	
	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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「心障害」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中30例（11.1%）であった。このうち、本剤投与群20例（7.4%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、心不全等の重篤な心障害が発現し死亡に至った例が報告されている（ハーセプチン®の<u>電子添文</u>）ことから、「心障害」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での心障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握するために実施する。
	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、<u>電子添文</u>の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心障害の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「Infusion reaction」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中31例（11.4%）であった。このうち、本剤投与群22例（8.1%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、Infusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている（ハーセプチン®の<u>電子添文</u>）ことから、「Infusion reaction」を重要な特定されたリスクに設定した。

	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下でのInfusion reactionの発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。
	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、<u>電子添文</u>の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 Infusion reactionの発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
間質性肺炎・肺障害	
	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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「間質性肺炎・肺障害」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中2例（0.7%）であった。これらの有害事象は本剤との因果関係がないと判断されたが、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、国内及び海外において、ハーセプチン®との因果関係が否定できない肺障害が報告されており、間質性肺炎の症例報告及び肺線維症については海外で死亡例の報告があることから（ハーセプチン®のインタビューフォーム）、「間質性肺炎・肺障害」を重要な特定されたリスクに設定した。 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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での間質性肺炎・肺障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。 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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 間質性肺炎・肺障害の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

血液毒性	
	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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「血液毒性」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中143例（52.8%）であった。このうち、本剤投与群26例（9.6%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。本剤との因果関係が否定できないGrade3以上の血液毒性は本剤投与群271例中10例（3.7%）発現し、その事象は好中球減少症が10例（3.7%）、発熱性好中球減少症が4例（1.5%）であった。また、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、海外臨床試験における転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与において、重篤な汎血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少、貧血が発現した症例が報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「血液毒性」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での血液毒性の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。
	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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 血液毒性の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「肝障害」に該当する有害事象は、本剤投与群 271 例中 30 例（11.1%）であった。このうち、本剤投与群 7 例（2.6%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、海外臨床試験における転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与において、重篤な肝炎、肝不全、黄疸が発現した症例が報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「肝不全・肝障害」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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

	追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での肝不全・肝障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。
	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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 肝不全・肝障害の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
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： 国際共同第III相臨床試験（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「昏睡・脳血管障害・脳浮腫」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中4例（1.5%）であった。これらの有害事象は本剤との因果関係がないと判断されたが、本剤の先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、海外臨床試験における転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与において、重篤な脳血管障害が報告されている。また、海外市販後においても重篤な昏睡、脳浮腫が発現した症例が報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「昏睡・脳血管障害・脳浮腫」を重要な特定されたリスクに設定した。 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 - 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での昏睡・脳血管障害・脳浮腫の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。 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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 昏睡・脳血管障害・脳浮腫の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「感染症」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中78例（28.8%）であった。このうち、本剤投与群13例（4.8%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、重篤な好中球減少症等から感染症が起こる可能性があり、本剤の先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、海外臨床試験における転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与において、敗血症を発現した症例が報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「感染症」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での感染症の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握するために実施する。
	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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに敗血症を記載して注意喚起する。 【選択理由】 感染症の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
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（HER2 陽性早期乳癌患者対象）において発現した「腎障害」に該当する有害事象は、本剤投与群271例中6例（2.2%）であった。このうち、本剤投与群1例（0.4%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、重篤な腎糸球体症を発現した症例が、海外市販後で報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「腎障害」を重要な特定されたリスクに設定した。

	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での腎障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。
	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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに腎障害を記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の先行バイオ医薬品であるハーセプチン®において、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たことから、「腫瘍崩壊症候群」を重要な特定されたリスクに設定した。 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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の日常診療下での腫瘍崩壊症候群の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。 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、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに腫瘍崩壊症候群を記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤を使用する医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
羊水過少	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の先行バイオ医薬品であるハーセプチン®で、海外市販後において、ハーセプチン®を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、中には胎児・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、死亡に至った症例もあったことが報告されている（ハーセプチン®のインタビューフォーム）ことから、「羊水過少」を重要な潜在的リスクに設定した。
	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】 羊水過少の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により羊水過少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。
	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「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」の項に羊水過少を記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報
該当無し

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確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： HER2 過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査
	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し、有効性に影響を与える要因を検討するため。

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・学会情報及び外国措置報告等より報告された有害事象症例の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
HER2過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 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，感染症，腎障害，腫瘍崩壊症候群 【目的】 日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性，有効性に関する情報を把握する． 【実施計画】 ・実施期間：調査期間：2018年8月から5年（登録期間：2018年8月から4年） ・目標症例数：150例（共同開発品目を含む4製剤の症例の合算） ・実施方法：中央登録方式にて実施する．観察期間は，投与開始から1年間 【実施計画の根拠】 観察期間： 先行バイオ医薬品であるハーセプチン®の乳癌領域における審査報告書（衛研発第2250号 平成13年3月8日付 49頁，平成20年1月16日付 21-22頁等），インタビューフォーム，国立がん研究センターがん情報サービス，「日本呼吸器学会薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン」，本剤の国際共同第III相臨床試験（HER2陽性早期乳癌患者対象）及び先行バイオ医薬品の国際共同第III相臨床試験（HERA試験）の情報から，いずれの安全性検討事項も発現時期は少なくとも1年以内と考えられることから，観察期間を投与開始から1年と設定した． 目標症例数： 本調査の安全性検討事項に該当する事象の発現状況及び実施可能性等を考慮し，目標症例数として150例を設定した． 【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：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する． ・150例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い，最終報告書を作成する．

	【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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定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

HER2過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

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： ・ <u>電子添文</u>による情報提供 ・ 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
該当無し

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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等より報告された有害事象症例の収集・確認・分析に基づく安全性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
HER2過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査	150例	- 最終報告書の提出まで起算日から1年ごと 150例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）	実施中	2018年8月から6年以内

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
HER2過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査	150例	- 最終報告書の提出まで起算日から1年ごと 150例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）	実施中	2018年8月から6年以内

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
- 電子添文による情報提供 - 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
該当無し