

カドサイラ[®]点滴静注用100mg
カドサイラ[®]点滴静注用160mg
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中外製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

カドサイラ®点滴静注用100 mg、同160mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|---------------------------------------|--------|----------------------------|
| 販売名 | カドサイラ®点滴静注用100 mg カドサイラ®点滴静注用160mg | 有効成分 | トラスツズマブ エムタンシン (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 | | 令和2年8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 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
|--|---|--------------------|---|------------------------------------|---|
| 間質性肺疾患 | 3 | なし | 8 | 肝機能障害を有する患者における安全性 | 9 |
| 肝機能障害/結節性再生性過形成 | 3 | | | | |
| 心機能障害（左室機能不全, うっ血性心不全） | 4 | | | | |
| 過敏症 | 5 | | | | |
| Infusion reaction | 5 | | | | |
| 血小板減少症 | 6 | | | | |
| 末梢神経障害 | 7 | | | | |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | |
|--|-----|
| 使用実態下における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集 | 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 | 11 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| なし | 11 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| なし | 12 |

↓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 | 13 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 誤投与防止を目的とした対策 | 13 |
| 医療従事者向け資材 [間質性肺疾患 (放射線肺臓炎を含む)] の作成と提供 | 13 |

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8月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 奥田 修 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 | 平成25年9月20日 | 薬効分類 | 874291 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | ①22500AMX01816000 ②22500AMX01817000 |
| 国際誕生日 | 平成25年2月22日 | | |
| 販売名 | ① カドサイラ点滴静注用 100 mg ② カドサイラ点滴静注用 160 mg | | |
| 有効成分 | トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤型 | ① 1 バイアル中にトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として 106 mg を含有する注射剤 ② 1 バイアル中にトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として 171 mg を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として1回 3.6 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 <u>ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。</u> | | |
| 効能又は効果 | <u>HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌</u> <u>HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法</u> | | |
| 承認条件 | <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> | | |
| 備考 | <u>2020年8月21日に「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」の効能又は効果に対して、承認事項一部変更承認を取得した。</u> | | |

変更の履歴

前回提出日：平成30年7月12日

変更内容の概要：

- (1) 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスクとした理由」に BO27938試験の結果を追記した。また、「1.1 安全性検討事項」の「間質性肺疾患」の通常のリスク最小化活動である添付文書の記載箇所に「相互作用」を追記した。
- (2) 「1.1 安全性検討事項」の「間質性肺疾患」に追加のリスク最小化活動及び選択理由を追記した。
- (3) 「1.1 安全性検討事項」の通常のリスク最小化活動である添付文書の記載状況を変更した。また、項目番号を追記した。
- (4) 「4.リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動に「医療従事者向け資材〔間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）〕の作成と提供」を追記した。

変更理由：

- (1) 国内における本剤の効能・効果に「HER2陽性の乳癌における術後薬物療法」を追加する承認事項一部変更承認のため。
- (2)(4) BO27938試験の間質性肺疾患発現状況を踏まえ、医療従事者に HER2陽性乳癌の術後薬物療法による間質性肺疾患に関する情報提供を行うことが適切であると判断したため。
- (3) 薬生発0608第1号（平成29年6月8日付）の通知に基づき、添付文書の記載要領が変更になったため。

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 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997 試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において，MedDRA 標準検索式の「間質性肺疾患」（狭義）に含まれる事象（以下，間質性肺疾患）が海外で 1.0%（9/882 例）に認められ，死亡に至った症例も報告されている。なお，JO22997 試験では間質性肺疾患は認められなかった。海外臨床試験では，MedDRA 標準検索式の「間質性肺疾患」（広義）に含まれる急性呼吸窮迫症候群及び器質化肺炎が各 1 例（0.1%（1/882 例）），JO22997 試験では，急性呼吸窮迫症候群が 1 例（1.4%（1/73 例））に認められた。 <u>海外で実施された HER2 陽性早期乳癌を対象とした臨床試験（BO27938 試験）において，Roche 社が定める adverse event group term（以下，AEGT とする）の肺毒性に該当する事象を集計したところ，肺毒性は 2.8%（21/740 例）に認められ，その内訳は放射線性肺臓炎が 1.5%（11/740 例），肺臓炎が 1.1%（8/740 例），肺線維症が 0.1%（1/740 例），放射線による肺損傷が 0.1%（1/740 例）であった。Grade3 以上の発現率は 0.4%（3/740 例）であり，その内訳は放射線性肺臓炎が 2 例，肺臓炎が 1 例であった。</u> <u>以上より，国内の使用実態下においても間質性肺疾患が起こる可能性があるため。</u></p> |
| | <p>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】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視する。</p> |
| | <p>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 添付文書（<u>1.警告</u>，<u>9.特定の背景を有する患者に関する注意</u>，<u>10.相互作用</u>，<u>11.1 重大な副作用</u>），患者向医薬品ガイドに記載。 ● <u>追加のリスク最小化活動</u> <u>医療従事者向け資材「間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）」の作成と提供</u> 【選択理由】 <u>本剤の適正使用を目的とし，医療従事者に対して，放射線肺臓炎を含む間質性肺疾患に対する注意や対策等の安全性情報を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ又は投与中に発現した副作用の重篤化を防ぐため。</u></p> |
| 肝機能障害/結節性再生性過形成 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 肝機能障害（トランスアミナーゼ上昇），重度の肝機能障害（薬物性肝障害）：国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997 試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が国内で 20.5%（15/73 例），海外で 23.0%（203/882 例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が国内で 11.0%（8/73 例），海外で 15.2%（134/882 例）に認められており，トランスアミナーゼ上昇を含む肝機能に関連する毒性をまとめた「肝毒性」が国</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>内で34.2% (25/73例) , 海外で31.7% (280/882例) に認められている。「肝毒性」のGrade3以上の発現率は、国内で20.5% (15/73例) , 海外で8.7% (77/882例) に認められている。</p> <p>このうち、肝機能障害による死亡例は海外で2例に認められている。1例は、TDM4374g試験の申請資料に用いたデータのカットオフ以降、Hy's lawに該当すると判断された症例である。本症例は試験終了後に継続試験 (TDM4529g試験) に移行し、肝不全、結節性再生性過形成を発現し死亡に至った症例である。肝不全、結節性再生性過形成は、本剤との因果関係が否定されなかった。もう1例の死亡例は、TDM4374g試験の症例であり、肝機能異常を発現し死亡に至った症例である。肝機能異常は、本剤との因果関係が否定されなかった。</p> <p><u>海外で実施されたHER2陽性早期乳癌を対象とした臨床試験 (BO27938試験) において、肝毒性が37.3% (276/740例) に認められ、Grade3以上の発現率は、1.6% (12/740例) であった。</u></p> <p>結節性再生性過形成：Globalの安全性データベースの情報に含まれている「肝毒性」の症例をREVIEWした結果、結節性再生性過形成が肝生検により国内で1例 (2013年5月31日時点) , 海外で5例 (2013年1月31日時点) に認められており、<u>海外で実施されたHER2陽性早期乳癌を対象とした臨床試験 (BO27938試験) において、結節性再生性過形成が2例に認められている。</u></p> <p>また、本剤を用いた動物実験において、肝臓の病理組織学的変化 (クッパー細胞の肥大及び空胞化、並びに肝細胞及びクッパー細胞の有糸分裂像増加) , ALT及びASTの増加、肝臓の相対重量増加が観察された。</p> <p>以上より、国内の使用実態下においても重度の肝機能障害が起こる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書 (8.重要な基本的注意, 11.1.重大な副作用) , 患者向医薬品ガイドに記載。 </p> |
| 心機能障害 (左室機能不全, うっ血性心不全) | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 左室機能不全, うっ血性心不全：国内外で実施されたHER2陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験 (国内：JO22997試験, 海外：TDM4370g, TDM3569g, TDM4374g, TDM4258g, TDM4688g, TDM4450g及びTDM4529g試験) において、心機能障害が国内で1.4% (1/73例) , 海外で1.5% (13/882例) に認められており、海外では重度な症例も報告されている。</p> <p><u>海外で実施されたHER2陽性早期乳癌を対象とした臨床試験 (BO27938試験) において、Roche社が定めるAEGTのCardiac dysfunctionに該当する事象を心機能障害として集計した。心機能障害は3.1% (23/740例) に認められ、Grade3以上の発現率は0.5% (4/740例) であった。</u></p> <p>また、本剤の構成成分であるトラスツズマブにおいては心機能障害が発現することが知られており、本剤の作用機序よりHER2を阻害する薬剤で認められる心機能障害が</p> |

| | |
|--------------------------|--|
| | <p>発現する可能性もある。 <u>以上より</u>、国内の使用実態下においても<u>うっ血性心不全等の重度な心機能障害</u>が起こる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書（<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>，<u>11.1.重大な副作用</u>），患者向医薬品ガイドに記載。 </p> |
| 過敏症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は抗体成分を含有する製剤であり、国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997 試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において、過敏症が国内で 2.7%（2/73 例），海外で 2.3%（20/882 例）に認められている。なお、Grade3 以上の発現症例、投与中止に至った症例は国内、海外ともに認められなかった。 <u>海外で実施された HER2 陽性早期乳癌を対象とした臨床試験（BO27938 試験）において、MedDRA 標準検索式のアナフィラキシー反応（狭義）及び血管浮腫（狭義）、PT：過敏症及び PT：薬物過敏症に含まれる事象（以下、過敏症）が 3.9%（29/740 例）に認められ、Grade3 以上の発現率は 0.5%（4/740 例）であり、投与中止に至った症例は 0.1%（1/740 例）であった。</u> <u>以上より、国内の使用実態下においても過敏症が起こる可能性があるため。</u></p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書（<u>1.禁忌</u>，<u>11.1.重大な副作用</u>），患者向医薬品ガイドに記載。 </p> |
| Infusion reaction | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は抗体成分を含有する製剤であり、国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997 試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において、Infusion reaction が国内で 21.9%（16/73 例），海外で 20.0%（176/882 例）に認められている。なお、海外では、Grade3 以上の発現率は 0.2%（2/882 例）であり、投与中止に至った症例は 0.1%（1/882 例）であった。国内では、Grade3 以上の発現症例、投与中止に至った症例は認められなかった。 <u>海外で実施された HER2 陽性早期乳癌を対象とした臨床試験（BO27938 試験）において、MedDRA PT：注入に伴う反応（発現時期に限定しない）、PT：潮紅，悪寒，発</u></p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>熱，呼吸困難，低血圧，喘鳴，気管支痙攣，頻脈（本剤投与日の発現に限る）に該当する事象を <u>Infusion reaction</u> として集計した。<u>Infusion reaction</u> は7.2%（53/740例）に認められ，<u>Grade3</u> 以上の発現症例は認められなかった。また，投与中止に至った症例は0.1%（1/740例）であった。</p> <p>以上より，国内の使用実態下においても <u>Infusion reaction</u> が起こる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書（<u>11.1</u>重大な副作用），患者向医薬品ガイドに記載。</p> |
| <p>血小板減少症</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外で実施された <u>HER2</u> 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において，血小板減少症が国内で 27.4%（20/73例），海外で 31.5%（278/882例）に認められている。更に，JO22997試験と海外臨床試験の結果を比較した結果，日本人における血小板減少症の <u>Grade3</u> 以上の発現率（21.9%（16/73例））が，海外（11.3%（100/882例））と比較して高くなる傾向が認められている。また，頭蓋内出血等の重度の出血により死亡に至った例も報告されている。</p> <p>海外で実施された <u>HER2</u> 陽性早期乳癌を対象とした臨床試験（BO27938試験）において，<u>MedDRA</u> 標準検索式の造血障害による血小板減少症（狭義）に含まれる事象を血小板減少症として集計した。血小板減少症は 28.5%（211/740例）に認められ，<u>Grade3</u> 以上の発現率は 5.7%（42/740例）であった。また，頭蓋内出血により死亡に至った例も 1例報告されている。</p> <p>本剤を用いた動物実験において，血小板数減少が認められた。また，血小板減少症の機序検討を目的として，ヒト血小板及び造血幹細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験を実施した結果，本剤及び本剤を構成する <u>DMI</u> は血小板機能に対する直接的な影響を及ぼさなかったが，本剤は巨核球の産生を障害した。本剤投与による骨髄における巨核球産生の減少が，血小板減少症に関与していると考えられた。</p> <p>以上より，国内の使用実態下においても重度の血小板減少症が起こる可能性があるため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 添付文書（<u>8</u>.重要な基本的注意，<u>9</u>.特定の背景を有する患者に関する注意，<u>11.1</u>重大な副作用），患者向医薬品ガイドに記載。</p> |

末梢神経障害

重要な特定されたリスクとした理由：

国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験（国内：JO22997 試験，海外：TDM4370g，TDM3569g，TDM4374g，TDM4258g，TDM4688g，TDM4450g 及び TDM4529g 試験）において，末梢性ニューロパチーが国内で 16.4%（12/73 例），海外で 27.3%（241/882 例）に認められている。なお，Grade3 以上の発現率は国内で 1.4%（1/73 例），海外で 2.6%（23/882 例）であり，投与中止に至った症例はそれぞれ 1.4%（1/73 例），0.3%（3/882 例）であった。

海外で実施された HER2 陽性早期乳癌を対象とした臨床試験（BO27938 試験）において，MedDRA 標準検索式の末梢性ニューロパチー（広義）に含まれる事象を末梢神経障害として集計した。末梢神経障害は 32.3%（239/740 例）に認められ，Grade3 以上の発現率は 1.6%（12/740 例）であり，投与中止に至った症例は 2.0%（15/740 例）であった。

また，カニクイザルを用いた本剤の 3 カ月間反復投与試験（3, 10, 30 mg/kg; 3 週間間隔で 4 回投与）では，10 mg/kg 以上に脊髄及び坐骨神経の軸索変性が，30 mg/kg では坐骨神経のシュワン細胞肥大／過形成が観察され，6 週間の回復群においても認められた。更に，6 カ月間反復投与試験（1, 3, 10 mg/kg; 3 週間間隔で 8 回投与）では，6 週間の回復群において，全投薬群で坐骨神経の軸索変性が観察された。

以上より，国内の使用実態下においても末梢神経障害が起こる可能性があるため。

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】

当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視する。

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
添付文書（11.1 重大な副作用），患者向医薬品ガイドに記載。

| |
|-----------|
| 重要な潜在的リスク |
|-----------|

| |
|------|
| 特になし |
|------|

重要な不足情報

肝機能障害を有する患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

国内外で実施された HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験では、重度の肝障害を有する患者は除外されていたが、実地医療においては使用される可能性がある。また、本剤の構成成分である DM1 は主に肝で代謝され、さらに、本剤の重要な特定されたリスクとして肝機能障害が認められているため。

なお、海外で実施した BO25499 試験（肝機能の低下が本剤の PK 及び安全性に与える影響について検討することを目的とした試験）が終了した。本試験においては重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh C）の情報が不足しているため、肝機能障害を有する患者における安全性の評価、特に重度の肝機能障害を有する患者の評価を十分にできなかった。

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

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視する。

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
添付文書（9.特定の背景を有する患者に関する注意），患者向医薬品ガイドに記載。

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|--|--|
| 使用実態下における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対す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 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本剤の有効性を把握するため |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし |

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 |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： (1) 個別症例 of 収集・評価 (2) 研究報告：文献収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報 of 収集及び評価 (4) 重篤有害事象（死亡を含む） of 定期的シグナル検出及び評価 |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 |
| 該当なし |

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： 添付文書の作成（改訂） 患者向医薬品ガイド | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| (1) 誤投与防止を目的とした対策 | |
| | <p>【目的】 海外臨床試験において、トラスツズマブとの取り違えによる本剤の過量投与が報告されている。過量投与時の主な症状は血小板減少であり、海外臨床試験の本剤過量投与例において死亡例が報告されている。本剤の一般名であるトラスツズマブ エムタンシンは販売名ハーセプチンの一般名であるトラスツズマブと類似しており、医療現場では本剤とトラスツズマブとの取り違いにより、患者へ誤った用法用量で投与される可能性があるため、本剤の誤投与防止を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 添付文書の重要な基本的注意及び過量投与の項への注意喚起の記載 2) トラスツズマブとの判別が容易となる包装パッケージ、バイアルラベル等の色の設定 3) 誤投与防止を目的とした資材を作成し、情報提供と注意喚起 <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】 評価の予定時期：安全性定期報告時</p> |
| (2) 医療従事者向け資材〔間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）〕の作成と提供 （医療関係者の方へのお願い カドサイラの注意を要する副作用とその対策－HER2 陽性乳癌の術後薬物療法による間質性肺疾患－） | |
| | <p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、臨床試験等における副作用概況、投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ又は投与中に発現した副作用の重篤化を防ぐことを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</u> 2) <u>企業ホームページに掲載する。</u> 3) <u>医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。</u> <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】 評価の予定時期：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： <u>収集された安全性情報の検討結果より、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合、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、配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。</u></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 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|--------------------|-------------------|------|------------------------------------|
| (1) 個別症例の収集・評価 | | | | |
| (2) 研究報告：文献収集及び評価 | | | | |
| (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 | | | | |
| (4) 重篤有害事象（死亡を含む）の定期的シグナル検出及び評価 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定 of 時期 | 実施状況 | 報告書 of 作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始より 6 カ月後 | 終了 | 作成済（2014 年 12 月提出） |
| HER2 陽性 of 手術不能又は再発乳癌を 対象とした使用成績調査 (KAD1301) | 250 例 | 安全性定期報 告時 | 終了 | 作成済（2018 年 4 月提出） |
| RO5304020 の HER2 陽 性 of 進行・再発乳癌患 者を対象とした第 I 相 臨床試験より継続する 製造販売後臨床試験 (JO22591 試験) | 1 例 | 安全性定期報 告時 | 終了 | 作成済（第 3 回安全性定期 報告書に添付 提出） |
| RO5304020 の HER2 陽 性 of 局所進行・再発又 は転移性乳癌患者を対 象とした第 II 相臨床試 験より継続する製造販 売後臨床試験（JO22997 試験） | 5 例 | 安全性定期報 告時 | 終了 | 作成済（第 3 回安全性定期 報告書に添付 提出） |

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 陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした使用成績調査 (KAD1301) | 250 例 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済 (2018年4月提出) |
| RO5304020 の HER2 陽性の進行・再発乳癌患者を対象とした第 I 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (JO22591 試験) | 1 例 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済 (第 3 回安全性定期報告書に添付提出) |
| RO5304020 の HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (JO22997 試験) | 5 例 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済 (第 3 回安全性定期報告書に添付提出) |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|---|-----------------------|---------------------------------------|
| 添付文書の作成（改訂） 患者向医薬品ガイド | | |
| 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 | 市販直後調査終了時（販売開始より6カ月後） | 終了 |
| 誤投与防止を目的とした対策 | 安全性定期報告時 | 製造販売承認取得日以降実施中 |
| <u>医療従事者向け資材〔間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）〕の作成と提供</u> | <u>安全性定期報告時</u> | <u>HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法承認取得日以降実施中</u> |