

ハーセプチン[®]注射用60、150に係る
医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

ハーセプチン®注射用 60、150 に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ハーセプチン®注射用60 ハーセプチン®注射用150	有効成分	トラスツズマブ (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		令和5年2月15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】
心障害	該当なし	該当なし
Infusion reaction		
間質性肺炎・肺障害		
血液毒性		
肝不全・肝障害		
腎障害		
昏睡・脳血管障害・脳浮腫		
感染症		
腫瘍崩壊症候群		
羊水過少		

1.2. 有効性に関する検討事項

[該当なし](#)

↓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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
該当なし

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	①2001年4月4日 ②2004年2月26日	薬効分類	874291
再審査期間	(1) 10年, 残余期間 (～2011年4月3日) (2) 残余期間 (～2011年4月3日) (3) 10年	承認番号	①21300AMY00128000 ②21600AMY00065000
国際誕生日	1998年9月25日		
販売名	①ハーセプチン注射用 150 ②ハーセプチン注射用 60		
有効成分	トラスツズマブ (遺伝子組換え)		
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) として 150mg を含有する注射剤 ②1 バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) として 60mg を含有する注射剤		
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。 HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。 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。 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) 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) 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	(1) HER2 過剰発現が確認された乳癌 (2) 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 (3) HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌 (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	承認事項の変更経緯 ● 2001 年 4 月 4 日：「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」承認（ハーセプチン注射用 150） ● 2004 年 2 月 26 日：「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」承認（ハーセプチン注射用 60） ● 2008 年 2 月 29 日：「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」承認（ハーセプチン注射用 60、同 150） ● 2011 年 3 月 10 日：「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（ハーセプチン注射用 60、同 150） ● 2011 年 11 月 25 日：「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌における 3 週間 1 回投与法」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」承認（ハーセプチン注射用 60、同 150） ● 2013 年 6 月 14 日：「HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法（1 週間間隔投与）」承認（ハーセプチン注射用 60、同 150） ● 2021 年 11 月 25 日：「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」承認（ハーセプチン注射用 60、同 150） ● <u>2022 年 3 月 28 日：「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（ハーセプチン注射用 60、同 150）</u> (1)(2)の効能又は効果について、平成 30 年 6 月 6 日に再審査結果が通知された。
-----	--

変更の履歴
前回提出日：令和 4 年 3 月 28 日
変更内容の概要： 1. 追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の実施状況の変更（軽微変更） 2. 「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日付け薬生審査発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更（軽微変更） 3. 「添付文書」から「電子添文」への記載変更（軽微変更）
変更理由： 1. 一般使用成績調査を開始したため。 2. 「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日付け薬生審査発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更のため。 3. 記載整備のため。

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	
心障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： - HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する国外第 II 相試験及び第 III 相試験において、本剤が投与された患者の心毒性を心機能評価検討委員会にて評価した結果、958 例中 10 例（1.0%）に心機能不全による死亡が、17 例（1.8%）に持続性の NYHA 分類 III, IV 又は永続的な心機能不全が認められた。 - HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、MedDRA SOC：心臓障害は、対照群で 50/1708 例（2.9%）、本剤単剤投与群で 151/1678 例（9.0%）に認められ、そのうち重篤な心臓障害は対照群が 4/1708 例（0.2%）、本剤単剤投与群が 22/1678 例（1.3%）であった。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、MedDRA SOC：心臓障害は、化学療法群（カペシタビン+シスプラチン（XP）/フルオロウラシル+シスプラチン（FP）群）で 18/290 例（6.2%）、本剤併用投与群（本剤+XP/FP）で 17/294 例（5.8%）に認められた。そのうち重篤な心臓障害は、化学療法群で 6/290 例（2.1%）、本剤併用群で 2/294 例（0.7%）に認められ、死亡に至った症例は化学療法群が 2 例、本剤併用群が 2 例であった。 - HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対する国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において、MedDRA SOC：心臓障害は 1/16 例（6.3%）に認められた。 - 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国内第 II 相試験 [TRIUMPH 試験] において、MedDRA SOC：心臓障害は 1/30 例（3.3%）に認められた。
	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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。
	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「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」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 心障害について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。

Infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 転移性乳癌に関する国外臨床試験の集積報告では、本剤初回投与時に約 40%の患者において、Infusion reactionに関連する事象（症状：発熱，悪寒，悪心，嘔吐，疼痛，頭痛，咳嗽，めまい，発疹，無力症等）が認められている（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。重篤な Infusion reaction は、国外の市販後において初めて報告され、推定患者数 25,000 例のうち、84 例が重篤であり、うち 9 例が死亡に至った（2001 年 5 月時点）。 - HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、Infusion reaction に関連する事象は、本剤単剤投与群で 569/1682 例（33.8%）に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は 17/1682 例（1.0%）であった。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、Infusion reaction に関連する事象は、本剤群で 172/294 例（58.5%）に認められ、そのうち Grade 3 以上の事象は 17/294 例（5.8%）であった。主な Grade3 以上の事象は、悪心が 7/294 例（2.4%），嘔吐が 5/294 例（1.7%），疲労及び無力症が各 4/294 例（1.4%）であった。 - HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対する国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において、注入に伴う反応が 4/16 例（25.0%）に認められた。 - 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国内第 II 相試験 [TRIUMPH 試験] において、Infusion reaction に関連する事象は 15/30 例（50.0%）に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は 1/30 例（3.3%）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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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可否を検討するため選択した。
	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「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」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 Infusion reaction について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。

間質性肺炎・肺障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： - HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、間質性肺疾患（SMQ 狭域）に該当する事象は、本剤単剤投与群で放射線肺臓炎が 3/1678 例（0.2%）、肺臓炎が 1/1678 例（0.1%）認められ、対照群では認められなかった。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、間質性肺疾患（SMQ 狭域）に該当する事象は、本剤併用群で肺臓炎が 1/294 例（0.3%）認められ、化学療法群では認められなかった。本剤併用群で認められた肺臓炎 1 例は重篤であった。 - HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対する国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において、間質性肺疾患（SMQ 狭域）に該当する事象は、肺臓炎が 1/16 例（6.3%）認められた。
	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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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可否を検討するため選択した。
	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「警告」、「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 間質性肺疾患・肺障害について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
血液毒性	
	重要な特定されたリスクとした理由： - HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、造血障害による血球減少症（SMQ 広域）は、対照群で 9/1708 例（0.5%）、本剤単剤投与群で 19/1678 例（1.1%）に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は対照群が 4/1678 例（0.2%）、本剤単剤投与群が 4/1678 例（0.2%）であった。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、造血障害による血球減少症（SMQ 広域）は、化学療法群で 209/290 例（72.1%）、本剤併用群で 214/294 例（72.8%）に認められた。そのうち Grade3 以上の事象は、化学療法群で 111/290 例（38.3%）、本剤併用群で 121/294 例（41.2%）に認められ、死亡に至った症例は各群 1 例であった。 - HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対する国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において、造血障害による血球減少症（SMQ 広域）は 16/16 例（100%）に認められ、すべて Grade3 以上の事象であった。 - 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国内第 II 相試験 [TRIUMPH 試験] において、貧血が 3/30 例（10.0%）、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少が各 1/30 例（3.3%）に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は貧血 2/30 例（6.7%）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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。
	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「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 血液毒性について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
肝不全・肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： • HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する主要な海外臨床試験において、MedDRA SOC：肝胆道系障害に該当する副作用は 20/1192 例（1.7%）に認められた。また、重篤な肝炎、肝不全、黄疸を発現した症例が 1 例以上認められた。 • HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、MedDRA SOC：肝胆道系障害は、対照群で 21/1708 例（1.2%）、本剤単剤投与群で 22/1678 例（1.3%）に認められた。そのうち Grade3 以上の事象は、対照群で 4/1708 例（0.2%）に認められ、本剤単剤投与群では認められなかった。 • HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、MedDRA SOC：肝胆道系障害は、化学療法群で 12/290 例（4.1%）、本剤併用群で 16/294 例（5.4%）に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は化学療法群が 2/290 例（0.7%）、本剤併用群が 8/294 例（2.7%）であった。 • 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国内第 II 相試験 [TRIUMPH 試験] において、MedDRA SOC：肝胆道系障害は 1/30 例（3.3%）に認められた。 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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。 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「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 肝不全・肝障害について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。

腎障害	重要な特定されたリスクとした理由： - 海外市販後において、重篤な腎障害を発現した症例が1例以上報告されている。 - HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する主要な海外臨床試験において、腎障害（MedDRA PT：腎障害，腎不全，腎機能障害，急性腎障害）に該当する副作用は2/1192例（0.2%）に認められた。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験〔ToGA 試験〕において、MedDRA PT：腎機能障害は、化学療法群で39/290例（13.4%，うち重篤1例），本剤併用群で47/294例（16.0%，うち重篤1例）（以下同順）に認められ，急性腎障害は2/290例（0.7%，うち重篤1例），3/294例（1.0%，うち重篤3例），腎不全は1/290例（0.3%），3/294例（1.0%，うち重篤2例）であった。MedDRA PT：腎障害は，本剤併用群で2/294例（0.7%）に認められ，化学療法群では認められなかった。 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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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可否を検討するため選択した。 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 <u>電子添文</u>の「重大な副作用」に記載。また，患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 腎障害について確実に情報提供を行い，適正使用を促すことで，副作用の発現リスクを最小化するため。
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： - 海外市販後において，重篤な昏睡，脳浮腫を発現した症例が1例以上報告されている。 - HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する主要な海外臨床試験において，脳血管障害（*MedDRA PT：小脳梗塞，脳梗塞，脳虚血，脳血管発作，頭蓋内出血，一過性脳虚血発作，虚血性脳卒中，血管性脳症）に該当する副作用は2/1192例（0.2%）に認められ，重篤な脳血管障害も認められた。 - HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験〔HERA 試験〕において，脳血管障害に該当する事象*は，本剤単剤投与群で脳血管発作が3/1678例（0.2%），一過性脳虚血発作が2/1678例（0.1%），脳出血が1/1678例（0.1%）に認められ，対照群ではいずれの事象も認められなかった。また，血管性脳症は各群で1例認められ，脳虚血は対照群のみで1例認められた。そのうち，重篤な事象は，本剤単剤投与群の脳血管発作3例及び脳出血1例，対照群の脳虚血1例であった。 - HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験〔ToGA 試験〕において，脳血管障害に該当する事象*として，脳血管発作が化学療法群で1/290例（0.3%），本剤併用群で2/294例（0.7%），脳梗塞は各群1例，頭蓋内出血及び虚血性脳卒中は化学療法群のみ各1例認められ，すべて重篤な事象であった。

	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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。
感染症	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「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 昏睡・脳血管障害・脳浮腫について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
	重要な特定されたリスクとした理由： • HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する主要な海外臨床試験において、MedDRA SOC：感染症および寄生虫症に該当する副作用は 74/1192 例（6.2%）に認められ、重篤な敗血症も認められた。 • HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] において、MedDRA SOC：感染症および寄生虫症は、対照群で 205/1708 例（12.0%）、本剤単剤投与群で 490/1678 例（29.2%）に認められ、そのうち重篤な感染症は、対照群が 16/1708 例（0.9%）、本剤単剤投与群が 36/1678 例（2.1%）であった。 • HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験] において、MedDRA SOC：感染症および寄生虫症は、化学療法群で 57/290 例（19.7%）、本剤併用群で 94/294 例（32.0%）に認められ、そのうち重篤な感染症は、化学療法群が 10/290 例（3.4%）、本剤併用群が 16/294 例（5.4%）であった。 • HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対する国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において、MedDRA SOC：感染症および寄生虫症が 8/16 例（50.0%）に認められ、そのうち重篤な感染症は 1/16 例（6.3%）であった。 • 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国内第 II 相試験 [TRIUMPH 試験] において、MedDRA SOC：感染症および寄生虫症は 12/30 例（40.0%）に認められ、そのうち重篤な感染症は 2/30 例（6.7%）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（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。

	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「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 感染症について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の臨床試験及び市販後の有害事象として、腫瘍崩壊症候群に該当する事象が33例に報告されている（2018年9月24日時点）。Cairo-Bishop Criteria の Laboratory Tumor Lysis Syndrome 基準に合致した症例が4例（いずれも重篤、推定報告率は曝露10万人あたり0.15人）認められ、併用薬等本剤以外の要因も考えられるものの、本剤と因果関係が否定できない有害事象として報告があり、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（HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌） 【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選択した。
	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「重大な副作用」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 腫瘍崩壊症候群について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
羊水過少	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 国内外の市販後において、本剤を投与した妊婦に羊水過少の発現が報告されている。これらの中には、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も認められ、死亡に至った症例も報告されている。 - 妊娠カニクイザルにトラスツズマブを投与した非臨床試験において、胎児への影響は報告されていないものの、胎盤通過（1, 5, 25 mg/kg/回 反復投与時）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 【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 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載。また、患者向医薬品ガイドに記載。 【選択理由】 羊水過少について確実に情報提供を行い、適正使用を促すことで、副作用の発現リスクを最小化するため。
--	--

重要な潜在的リスク
(該当なし)

重要な不足情報
(該当なし)

1.2 有効性に関する検討事項

(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 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌）	
	【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，腎障害，昏睡・脳血管障害・脳浮腫，感染症，腫瘍崩壊症候群 【目的】 HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する本剤の使用実態下における副作用の発現割合を把握すること。 【実施方法】 中央登録方式かつ事前登録による，本剤が投与された HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌を対象とした調査 【実施計画】 予定症例数：安全性解析対象症例として 50 例 調査期間：2022 年 2 月～2026 年 8 月 登録期間：2022 年 2 月～2025 年 7 月 観察期間：投与開始後 7 カ月（本剤投与中止症例は中止時点から 1 カ月後まで） 【実施計画の根拠】 症例数設定根拠： 国内第 II 相試験 [HUON-003-01] において，1 例以上発現した事象の発現割合が 6.3%（1/16 例）であることから，50 例収集することで，安全性検討事項のうち 1 例以上発現した事象（心障害，Infusion reaction，間質性肺炎・肺障害，血液毒性，感染症）については把握可能である。ただし，安全性検討事項に設定した事象のうち，国内第 II 相試験 [HUON-003-01] にて 1 例も発現しなかった事象（肝不全・肝障害，腎障害，昏睡・脳血管障害・脳浮腫，腫瘍崩壊症候群）については，可能な限り情報収集を行う。なお，50 例を収集すれば，5.0%の発現割合の副作用を 90%以上の検出力で 1 例以上把握可能である。 観察期間設定根拠： 以下の理由から，観察期間を 7 カ月とした。 国内第 II 相試験 [HUON-003-01] における安全性検討事項の中で，1 例以上発現した事象のうち，初発有害事象の発現時期はいずれの事象においても，7 カ月以内に発現していることから，安全性検討事項について把握可能であると考えた。 なお，国内第 II 相試験 [HUON-003-01] の治験実施計画書において，本剤は 3 週間毎，最大 8 サイクルの投与が規定されており，同等の観察期間である。また，国内第 II 相試験 [HUON-003-01] における血液毒性について，本剤初回投与から約 1 カ月以内には概ね臨床検査値の低下が認められていることより，副作用の発現確認期間として 1 カ月程度が妥当であると考えた。

	【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 11 カ月以内を予定）：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

(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： (1) 電子添文の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイドの作成（改訂）
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 of 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 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
一般使用成績調査 （HER2 陽性 of 根治切除不能な進行・再発 of 唾液腺癌）	安全性解析対象症例 として 50 例	安全性定期報告時，最終報告書 of 作成時	<u>実施中</u>	2027 年 7 月

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 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
（該当なし）				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
(1) <u>電子添文</u> of 作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイド of 作成（改訂）		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
（該当なし）		