

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗HER2^{注1} ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤

トラスツズマブ[®]BS点滴静注用 60 mg「NK」

トラスツズマブ[®]BS点滴静注用 150 mg「NK」

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg「NK」

注1)HER2:Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称:c-erbB-2)

剤 形	注射剤(バイアル)
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により処方すること
規 格 ・ 含 量	60mg：1バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]64.5mg含有 150mg：1バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]156mg含有
一 般 名	和名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1] 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月30日 販 売 年 月 日：2018年8月20日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本化薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	35
1. 販売名	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	35
2. 一般名	4	2. 薬理作用	35
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	6	VII. 薬物動態に関する項目	42
5. 化学名(命名法)又は本質	6	1. 血中濃度の推移	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	45
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	45
III. 有効成分に関する項目	7	4. 吸収	45
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	47
		8. トランスポーターに関する情報	47
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	47
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	47
2. 製剤の組成	8	11. その他	47
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	1. 警告内容とその理由	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
9. 溶出性	10	5. 重要な基本的注意とその理由	50
10. 容器・包装	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用	56
12. その他	10	8. 副作用	57
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
		10. 過量投与	62
		11. 適用上の注意	62
		12. その他の注意	63

IX. 非臨床試験に関する項目	65	XI. 文献	68
1. 薬理試験	65	1. 引用文献	68
2. 毒性試験	65	2. その他の参考文献	68
X. 管理的事項に関する項目	66	XII. 参考資料	69
1. 規制区分	66	1. 主な外国での発売状況	69
2. 有効期間	66	2. 海外における臨床支援情報	72
3. 包装状態での貯法	66	XIII. 備考	73
4. 取扱い上の注意	66	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
5. 患者向け資材	66	あたったの参考情報	73
6. 同一成分・同効薬	66	2. その他の関連資料	73
7. 国際誕生年月日	66		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	66		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	67		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	67		
11. 再審査期間	67		
12. 投薬期間制限に関する情報	67		
13. 各種コード	67		
14. 保険給付上の注意	67		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラスツズマブ(遺伝子組換え)は、Genentech社(米国)により開発され、ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)の細胞外領域に高い親和性を持つヒト化モノクローナル抗体であり、HER2と結合することにより、HER2シグナル伝達を阻害し、HER2過剰発現の腫瘍細胞の増殖を抑制する。さらに、エフェクター細胞を介した抗体依存性細胞傷害(ADCC)による殺細胞効果を発揮する。

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」及び同150mg「NK」(以下、本剤)は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)を有効成分として含有する、中外製薬株式会社が2001年に製造販売承認を取得した先行バイオ医薬品[§]のバイオ後続品^{*}(バイオシミラー)としてCelltrion社(韓国)と日本化薬株式会社が共同で開発した製剤である。

本剤は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 薬食審査発第0304007号(平成21年3月4日)¹⁾」に則り開発された。品質比較試験では、本剤の一次構造、高次構造、糖鎖プロファイル等から先行バイオ医薬品[§]と同等性/同質性が示され、HER2結合親和性、HER2シグナル伝達経路の阻害活性、HER2高発現の癌細胞株に対するADCC活性及び増殖阻害活性等、本剤と先行バイオ医薬品[§]の生物活性の同等性/同質性が確認されている。

海外第I相臨床試験では、健康成人男性における先行バイオ医薬品[§]との薬物動態(PK)の同等性が確認された。さらに、HER2陽性の早期乳癌患者を対象に第Ⅲ相臨床試験(国際共同二重盲検比較試験)を実施した。その結果、本剤と先行バイオ医薬品[§]との病理学的完全奏効率(pCR率)の同等性が確認され、安全性及び免疫原性に明らかな差異は認められなかった。

これらの結果に基づき、2017年4月に本剤の製造販売承認申請を行った。審査の過程で、トラスツズマブ(遺伝子組換え)のHER2陽性早期乳癌とHER2陽性進行・再発胃癌における腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は共通であることから、本剤もHER2陽性進行・再発胃癌において先行バイオ医薬品[§]と同様の有効性が期待できると判断され、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に基づき、「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」を効能又は効果として2018年3月に承認された。

続いて2018年11月に「HER2過剰発現が確認された乳癌」の効能又は効果、2019年8月に「HER2過剰発現が確認された乳癌」に対する用法及び用量、2023年10月に「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」の効能又は効果が追加承認された。

^{*}：バイオ後続品とは、特許期間が満了したバイオ医薬品の後続品のことで、先行バイオ医薬品の開発メーカーとは異なるメーカーにより製造される医薬品のことをいう。バイオ医薬品は分子量が大きく、構造が不均一で複雑なため、有効成分の同一性を実証することが困難である。そこで同等性/同質性という概念が導入された。

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性/同質性の評価法は各国で定められている。本邦では、2009年に通知された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」等の指針・通知が厚生労働省医薬食品局(現：医薬・生活衛生局)から発信されている。これに従ってバイオ後続品の研究開発が進められている。

[§]「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、先行バイオ医薬品[§]であるハーセプチン[®]〔トラスツズマブ(遺伝子組換え)〕のバイオシミラーである。
- (2) 本剤は、先行バイオ医薬品[§]と同一のアミノ酸配列(一次構造)を有する。
(「Ⅱ. 名称に関する項目」の「3. 構造式又は示性式」を参照)
- (3) 本剤と先行バイオ医薬品[§]の物理的・化学的特性、生物学的特性に関する同等性／同質性が様々な比較試験により確認されている。
(「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の「1. 物理化学的性質」及び「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の「2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照)
- (4) 健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において、本剤と標準製剤(米国品)が薬物動態学的に同等であることが示されている。
(「Ⅴ. 治療に関する項目」の「5. (2) 臨床薬理試験」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照)
- (5) HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験^{*}において、本剤と標準製剤(米国品)の病理学的完全奏効率(pCR率)の同等性が検証された。また、トラスツズマブ(遺伝子組換え)の薬理作用が乳癌と胃癌で同一であることから、2018年3月に「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」の効能又は効果について承認を取得した。
続いて2018年11月に「HER2過剰発現が確認された乳癌」の効能又は効果、2019年8月に「HER2過剰発現が確認された乳癌」に対する用法及び用量、2023年10月に「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」の効能又は効果が追加承認された。
(「Ⅴ. 治療に関する項目」の「5. (4) 検証的試験」を参照)
- (6) 重大な副作用として心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、肝不全、黄疸、肝炎、肝障害、腎障害、昏睡、脳血管障害、脳浮腫、敗血症、腫瘍崩壊症候群が認められた。
主な副作用として、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌で悪心・嘔吐、発熱、悪寒、疲労が10%以上に、HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法で頭痛、悪心、下痢、嘔吐、動悸、呼吸困難、爪の障害、発疹、掻痒症、無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染が1%以上に、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌でニューロパシー、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少が10%以上に、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・直腸癌で下痢が20%以上に出現している。
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目の「8. (1) 重大な副作用と初期症状及び(2) その他の副作用」を参照)
安全性情報については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

®：登録商標

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕製剤を指す。

*：HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験には、承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して 周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年11月時点)

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の 制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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	【重要な不足情報】
間質性肺炎・肺障害	腎障害	なし
血液毒性	腫瘍崩壊症候群	
肝不全・肝障害		
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

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 ・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
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

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg「NK」
Trastuzumab BS for I.V. Infusion 150mg「NK」

(3) 名称の由来

バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発第0214号、平成25年2月14日）に準拠

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1] (JAN)
Trastuzumab (INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなる。トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕は、450個*のアミノ酸残基からなるH鎖(γ鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

*：構成アミノ酸残基数表記について

・平成21年3月13日付 薬食審査発第0313001号「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続き等について」の一部改正通知【別紙 バイオテクノロジー応用医薬品等の記載要領】に準じて、本剤のアミノ酸残基数を450個として表記。

・本剤と先行バイオ医薬品[§]間でアミノ酸残基数及びアミノ酸配列は同一である。

§)「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕製剤を指す。

Ⅱ. 名称に関する項目

本剤のH鎖及びL鎖のアミノ酸配列

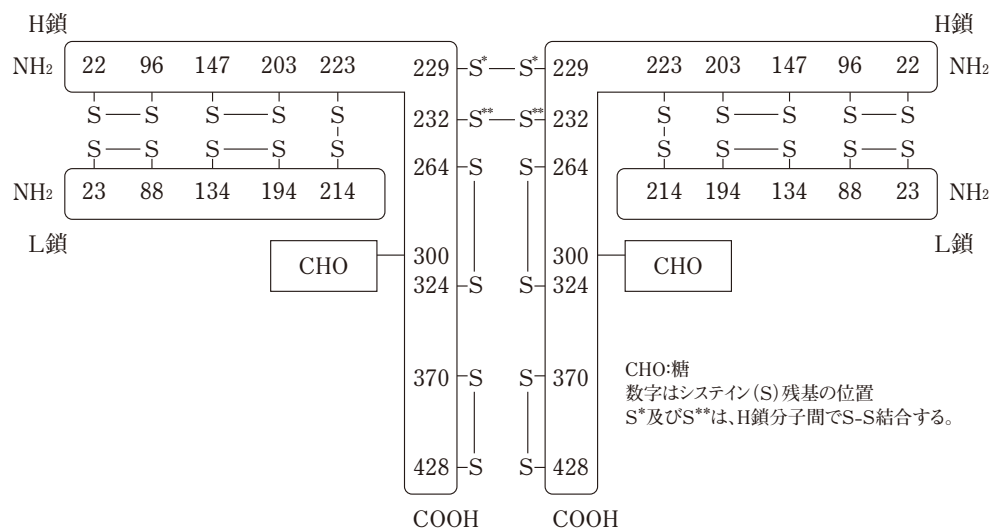
H鎖: 1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DT²²⁻⁹⁶YIHWVRQA PGKGLEWVAR
 51 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
 101 GDGFYAMDYW GQGT¹⁴⁷⁻²⁰³LVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 201 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
 251 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS²⁶⁴⁻³²⁴ HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN*¹
 301 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 351 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
 401 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK*²

L鎖: 1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAWAWYQQKP GKAPKLLIYS
 51 ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLN¹³⁴⁻¹⁹⁴NFY PREAKVQWKV
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 201 LSSPVT^{HC}KSFN RGEC

*1: H鎖N³⁰⁰: 糖鎖結合

*2: H鎖K⁴⁵⁰: 部分的プロセッシング

本剤の4本鎖構造



4. 分子式及び分子量

分子式

H鎖：C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆

L鎖：C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆

分子量

約148,000

5. 化学名(命名法)又は
本質

450個*のアミノ酸残基からなるH鎖(γ鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質

*：構成アミノ酸残基数表記について

- ・平成21年3月13日付 薬食審査発第0313001号「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続き等について」の一部改正通知【別紙 バイオテクノロジー応用医薬品等の記載要領】に準じて、本剤のアミノ酸残基数を450個として表記。
- ・本剤と先行バイオ医薬品[§]間でアミノ酸残基数及びアミノ酸配列は同一である。

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

CT-P6

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

色：無色～微黄色

澄明度：澄明からわずかに乳白光の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な 示性値

pH 5.6～6.4

浸透圧：110～140mOsm/kg

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃	ポリプロピレン製キャップで 施栓したNalgene 高密度ポリ エチレン (HDPE) 製容器	48ヵ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、不溶性異物、pH、純度試験、タンパク質含量、生物活性等

3. 有効成分の 確認試験法、定量法

確認試験法：等電点電気泳動(IEF)、ペプチドマップ

定量法：力価；ヒト乳癌細胞株BT-474細胞を用いた生物活性測定法
タンパク質含量；紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時、日局注射用水で溶解して用いる注射剤(凍結乾燥)

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおりである。

pH	5.6～6.4
浸透圧	110～140mOsm/kg
溶状	無色～微黄色の、澄明からわずかに乳白光の液

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分)の 含量及び添加剤

有効成分

成分	含有量(1バイアル中)	
	60mg「NK」	150mg「NK」
トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]	64.5mg	156mg

* 本剤は、日局注射用水(点滴静注用60mg：3.0mL、点滴静注用150mg：7.2mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]濃度が21mg/mLとなるように過量充填されている。

添加物

成分	含有量(1バイアル中)	
	60mg「NK」	150mg「NK」
トレハロース水和物	128.8mg	311.6mg
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.44mg	3.49mg
L-ヒスチジン	0.93mg	2.25mg
ポリソルベート20	0.26mg	0.62mg

* 本剤は、日局注射用水(点滴静注用60mg：3.0mL、点滴静注用150mg：7.2mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]濃度が21mg/mLとなるように過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成 及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性の ある夾雑物

脱アミド化体、異性化体

6. 製剤の各種条件下に おける安定性

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」の安定性²⁾

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ なりゆき湿度	4mL ガラスバイアル	60ヵ月	規格内
加速試験	25℃ 60%RH	4mL ガラスバイアル	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃ 75%RH	4mL ガラスバイアル	3ヵ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、生物活性、タンパク質含量等

トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」の安定性²⁾

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ なりゆき湿度	20mL ガラスバイアル	60ヵ月	規格内
加速試験	25℃ 60%RH	20mL ガラスバイアル	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃ 75%RH	20mL ガラスバイアル	3ヵ月	規格内
光安定性試験	25℃ 60%RH 120万 lux・hr 及び 200W・hr/m ²	曝光： ガラスバイアル（一 次包装）	70時間	規格内
		遮光（対象）： ガラスバイアル＋紙 箱（二次包装）		規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、浸透圧、生物活性、タンパク質含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

トラスツズマブBS点滴静注用150 mg「NK」を注射用水7.2mLにて溶解し、トラスツズマブ濃度を21mg/mLとした再調製液を保存検体とした。

保存検体	保存条件	保存形態	保存期間	結果
再調製液	5℃	20mL ガラスバイアル	48時間	規格内

試験項目：溶状、確認試験、純度試験、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、タンパク質含量等

8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な
容器・包装、外観が
特殊な容器・包装
に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」〉
1バイアル、5バイアル
〈トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」〉
1バイアル、5バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス
ゴム栓：ブチルゴム
キャップ：アルミ、ポリプロピレン

11. 別途提供される
資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

5.1 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈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〉

5.2 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11参照]

〈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〉

5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.6 RAS遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]

【解説】

5.1、5.2 本剤の投与開始に先立つHER2過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又はHER2検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。

5.3 胃癌の術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の 解説

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。

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)[トラスツズマブ後続1]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)[トラスツズマブ後続1]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。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

【用量】

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌において、国内外で実施された先行バイオ医薬品[§]の第Ⅲ相無作為化比較試験(ToGA試験)の中間解析で、化学療法(カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン)と先行バイオ医薬品[§]との併用による3週間1回投与法(初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg)の有用性が認められている。

また、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験⁴⁾において、本剤又は標準製剤^{#1}と化学療法(ドセタキセル、フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド)の併用による3週間1回投与法(初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg)が実施され、本剤と標準製剤^{#1}の病理学的完全奏効率(pCR率)における同等性が認められている。([「V. 治療に関する項目」]の「5. (4) 検証的試験」を参照)

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

V. 治療に関する項目

【点滴時間】

初回投与は90分以上となるように設定する。

先行バイオ医薬品[§]が国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA試験) では、先行バイオ医薬品[§]併用群の51% (151/294例) の被験者がサイクル2以降に先行バイオ医薬品[§]を30分で投与しており、30分で投与した場合のInfusion reaction*の有害事象の発現率を90分で投与した場合と比較した結果、それぞれ44%及び45%と同程度であった。よって、注入速度が上昇することによるInfusion reaction発現のリスクより点滴時間の短縮によるベネフィットは大きいと考えられることから、先行バイオ医薬品[§]では投与時間を短縮できる規定が設定されている。

HER2陽性乳癌での2回目以降の投与時間を90分又は30分としたときの先行バイオ医薬品[§]の血清中濃度推移のシミュレーション結果によると、3週間1回投与法で90分又は30分かけて投与したときの定常状態の血清中濃度は、投与直前でそれぞれ51.1及び51.0 $\mu\text{g/mL}$ 、投与終了時の濃度はそれぞれ182.2及び182.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、1週間1回投与法で90分又は30分かけて投与したときの定常状態の血清中濃度は、投与前でそれぞれ64.9及び64.8 $\mu\text{g/mL}$ 、投与終了時の濃度はそれぞれ108.5及び108.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。HER2陽性乳癌の3週間1回投与法及び1週間1回投与法のそれぞれで、先行バイオ医薬品[§]の2回目以降の投与時間に関係なく同程度の濃度であったことから、2回目以降の投与時間の短縮により先行バイオ医薬品[§]の薬物動態が変動することはなく、有効性への影響はないと考えられている。

安全性については、先行バイオ医薬品[§]において、3週間1回投与法でToGA試験患者とHER2陽性乳癌患者を比較した結果、2回目以降の投与時間を30分まで短縮しても有害事象の発現頻度に差異が生じる可能性は低いと考えられている。

以上により、投与時間について癌種及び投与法を限定せずに「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」とした。

* : ToGA試験では、薬剤投与開始から翌日までに発現した下記の副作用をInfusion reactionとして定義して集計されている。

過敏症、そう痒症、発疹、蕁麻疹、悪寒、頭痛、関節痛、筋肉痛、注入に伴う反応、疲労、無力症、嗜眠、けん怠感、浮動性めまい、悪心、嘔吐、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、低血圧、高血圧、頻脈

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] 製剤を指す。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.2.2 本剤は「17. 臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。[17.1.10参照]

〈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〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.11参照]

【解説】

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与をする際は、休薬により低下した血中濃度を回復させるため、初回投与量での再開を考慮すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

試験名	対象	試験の概要	主要評価項目	
海外第Ⅰ相 臨床試験	健康成人男性 (日本人を含む)	無作為化二重盲検並行群間比較試験 本剤及び標準製剤 ^{#1} のPKパラメータ の同等性検証 安全性 免疫原性	PKパラメータ (AUC _{inf} , AUC _{last} 及びC _{max})	評価資料
国際共同 第Ⅲ相 臨床試験	HER2陽性 早期乳癌患者 (日本人を含む)	無作為化二重盲検並行群間比較試験 DTX→FEC併用下での本剤及び標準 製剤 ^{#1} のpCRにおける同等性検証	病理学的 完全奏効率 (pCR率)	評価資料

HER2：ヒト上皮増殖因子受容体2型、DTX：ドセタキセル、
FEC：フルオロウラシル/エピルピシン/シクロホスファミド、pCR：病理学的完全奏効、PK：薬物動態、
AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{last}：最終時点までの濃度-時間曲線下面積、
C_{max}：最高濃度

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相臨床試験³⁾

【試験概要】

①目的

健康成人男性を対象として、本剤及び標準製剤^{#1}の薬物動態 (PK) パラメータ
の同等性を検証し、安全性及び免疫原性について検討する。

②試験デザイン

無作為化二重盲検並行群間比較試験

③対象

健康成人男性

④症例数

70例* (本剤群35例、標準製剤^{#1}群35例)

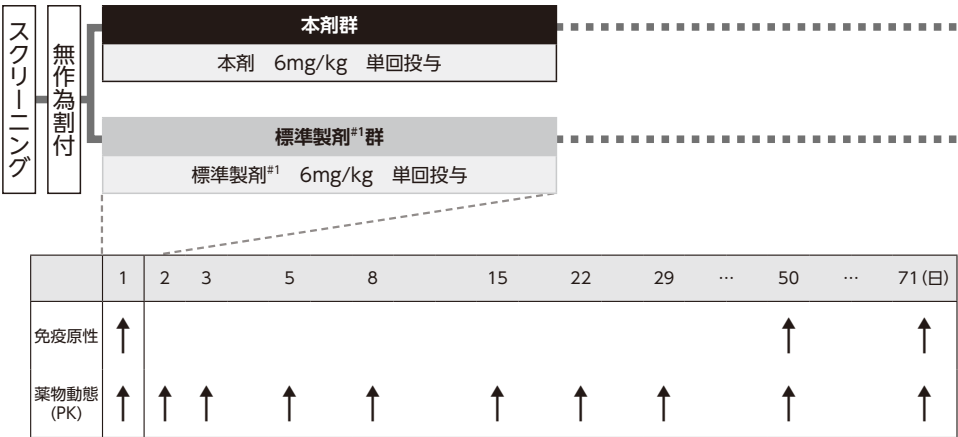
*：日本人症例24例(本剤群12例、標準製剤^{#1}群12例)を含む

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

⑤投与方法

本剤群又は標準製剤^{#1}群に1：1の割合で無作為に割付け、盲検下にて本剤又は標準製剤^{#1}6mg/kgを90分間の点滴静注で単回投与した。なお、全被験者に対しアセトアミノフェン*の前投与が行われた。

*：アセトアミノフェンを本剤の注入に伴う反応の予防目的で使用することを推奨するものではない。電子添文を参照のこと。



⑥主要評価項目

PKパラメータ (AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 C_{max})

⑦副次評価項目

PKパラメータ ($\%AUC_{ext}$ 、 T_{max} 、 V_z 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL)

免疫原性 (抗トラスツズマブ抗体 (ADA)、中和抗体 (NAb))

安全性

AUC_{inf} ：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、 AUC_{last} ：最終時点までの濃度-時間曲線下面積、 C_{max} ：最高濃度、 $\%AUC_{ext}$ ： AUC_{inf} の計算のために外挿した面積の割合 ($\%AUC_{ext} = [AUC_{inf} - AUC_{last}] / AUC_{inf} \cdot 100$)、 T_{max} ：最高濃度到達時間、 V_z ：末梢相の分布容積、 λ_z ：末梢相の消失速度定数、 $t_{1/2}$ ：末梢相の半減期、 CL ：全身クリアランス

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

V. 治療に関する項目

【薬物動態】

薬物動態の結果については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

【免疫原性】

本剤又は標準製剤^{#1}の投与前、投与後50日目、71日目に抗トラストズマブ抗体(ADA)を測定したところ、試験期間を通して全ての被験者がADA陰性であった。

【安全性】

治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、本剤又は標準製剤^{#1}の投与を受けた70例中10例(14.3%)、本剤群35例中5例(14.3%)、標準製剤^{#1}群35例中5例(14.3%)に発現した。その内訳は、以下の通りであった。

また、重篤及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団

	本剤 (n=35)	標準製剤 ^{#1} (n=35)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	5 (14.3%)	5 (14.3%)
神経系障害	2 (5.7%)	4 (11.4%)
浮動性めまい	0	1 (2.9%)
頭痛	2 (5.7%)	3 (8.6%)
知覚過敏	0	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9%)	3 (8.6%)
悪寒	0	1 (2.9%)
体温変動感	0	1 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.9%)	0
発熱	0	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.7%)	1 (2.9%)
紅斑	0	1 (2.9%)
寝汗	1 (2.9%)	0
丘疹性皮疹	1 (2.9%)	0
胃腸障害	0	2 (5.7%)
悪心	0	2 (5.7%)
嘔吐	0	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.7%)	0
関節硬直	1 (2.9%)	0
筋肉痛	1 (2.9%)	0
眼障害	0	1 (2.9%)
結膜充血	0	1 (2.9%)

MedDRA/J ver. 18.1

有害事象と治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された場合に「治験薬との因果関係が否定できない」とした。

^{#1} 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラストズマブ(遺伝子組換え)製剤)

2) 薬力学(PD：HER2遊離抗原)

トラスツズマブ (遺伝子組換え) は、HER2細胞外ドメイン (HER2-ECD) の切断を阻害することにより、HER2遊離抗原の放出を阻害する。HER2陽性早期乳癌患者では、血清中HER2遊離抗原濃度と病理学的完全奏効 (pCR) 及び薬物動態 (PK) プロファイルとの関連性が報告されている⁴⁾。国際共同第Ⅲ相臨床試験⁵⁾において、HER2遊離抗原の血清中濃度をベースライン (本剤又は標準製剤^{#1}投与前)、術前化学療法サイクル4終了後^{*1}、術前化学療法終了時点 (EOT₁)^{*2}において測定した。本剤群及び標準製剤^{#1}群のHER2遊離抗原の平均血清中濃度は試験薬投与後に低下した。

HER2遊離抗原のベースラインからの変化：安全性解析対象集団

時点	本剤 (n=271)				標準製剤 ^{#1} (n=278)			
	実測値 [pg/mL]		ベースラインからの 推移[pg/mL]		実測値 [pg/mL]		ベースラインからの 推移[pg/mL]	
	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差
ベースライン	265	12,426.8 ±9,176.83	—	—	274	11,925.3 ±8,578.63	—	—
術前化学療法 サイクル4終了後 ^{*1}	249	5,983.3 ±2,544.86	243	-6,284.6 ±8,658.38	245	5,959.3 ±1,501.63	241	-6,043.2 ±8,593.95
術前化学療法 終了時点 (EOT ₁) ^{*2}	259	6,658.7 ±1,953.97	253	-5,569.8 ±8,751.77	270	6,733.9 ±1,681.72	266	-5,290.2 ±8,708.25

*1：術前化学療法のサイクル5の投与前

*2：術前化学療法最終投与日から3週間後

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験⁵⁾

【試験概要】

①目的

ヒト上皮増殖因子受容体2型 (HER2) 陽性が確認された早期乳癌患者を対象として、本剤又は標準製剤^{#1}を、サイクル1～4ではドセタキセル、サイクル5～8ではFEC (フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド) とそれぞれ併用し、病理学的奏効率 (pCR率) に基づく有効性における両製剤間の同等性を検証する。併せて、安全性及び免疫原性について検討する。

②試験デザイン

無作為化二重盲検並行群間比較試験

③対象

病理組織学的に診断された初発乳癌患者 (AJCC病期分類において、Stage I, II, IIIa) であり、かつHER2陽性 (IHC3+、又はIHC2+かつFISH/CISH陽性) が確認されており、測定可能病変 (RECIST Ver.1.1に基づく) を1つ以上有する患者 (重篤な心疾患、心症状の既往がある患者は除外)

④症例数

549例* (本剤群271例、標準製剤^{#1}群278例)

* : 日本人症例30例 (本剤群15例、標準製剤^{#1}群15例) を含む

⑤投与方法

本剤群又は標準製剤^{#1}群に1:1の割合で無作為に割付け、盲検下にて投与した。

1) 術前化学療法期間 : 本剤又は標準製剤^{#1}をサイクル1のDay1に8mg/kg、サイクル2～8のDay1に6mg/kgを3週毎に点滴静注。また、サイクル1～4ではドセタキセル、サイクル5～8ではFECを併用投与した。

2) 術後化学療法期間 : 本剤又は標準製剤^{#1}6mg/kgを3週毎に点滴静注し、手術後最大10サイクルまで継続投与した。

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

V. 治療に関する項目

スクリーニング	無作為割付	本剤群										手術	本剤群											
		本剤 8mg/kg(サイクル1)→6mg/kg(サイクル2～8)											本剤 6mg/kg											
		ドセタキセル 75mg/m ² (サイクル1～4)					フルオロウラシル 500mg/m ² エビルピシン 75mg/m ² シクロホスファミド 500mg/m ² (サイクル5～8)																	
		標準製剤 ^{#1} 群											標準製剤 ^{#1} 群											
		標準製剤 ^{#1} 8mg/kg(サイクル1)→6mg/kg(サイクル2～8)											標準製剤 ^{#1} 6mg/kg											
		ドセタキセル 75mg/m ² (サイクル1～4)					フルオロウラシル 500mg/m ² エビルピシン 75mg/m ² シクロホスファミド 500mg/m ² (サイクル5～8)																	

	スクリーニング	術前化学療法期間(8サイクル)										手術	術後化学療法期間(10サイクル)												追跡調査期間
		1	2	3	4	5	6	7	8	EOT ₁		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	EOT ₂			
術後病理診断(pCR評価)											↑														
画像検査	↑				↑					↑												↑	術後化学療法終了から1年ごとに実施		
免疫原性	↑				↑					↑		↑		↑			↑					↑	術後化学療法終了から3か月ごとに実施		
薬物動態(PK)		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑															
HER2遊離抗原(PD)		↑			↑					↑															
左室駆出率(LVEF)	↑				↑					↑		↑		↑			↑					↑	術後化学療法終了から半年ごとに実施		

EOT₁ : 術前化学療法終了時点、EOT₂ : 術後化学療法終了時点

エピルビシン、フルオロウラシルの用法及び用量は電子添文を参照のこと。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

V. 治療に関する項目

⑥主要評価項目

病理学的完全奏効率 (pCR率)

⑦副次評価項目

- ・ 非浸潤性乳管癌 (DCIS) を伴わない乳房及び腋窩リンパ節のpCR率
- ・ 乳房に限定されたpCR率
- ・ 全奏効率 (ORR)
- ・ 乳房温存率
- ・ 薬物動態 (PK)、薬力学 (PD : HER2遊離抗原)
- ・ 免疫原性
- ・ 安全性 など

⑧解析方法

〈主要評価項目〉

- ・ 有効性解析の主要な解析対象集団はPPS^{*1}とし、全ての有効性解析 (有効性の主解析及び副次解析) 及びバイオマーカー解析をPPS^{*1}について実施し、補足的解析をITT集団^{*2}について実施 [「ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials」(CPMP/ICH/363/96)に準拠] した。
- ・ 有効性の主要評価項目であるpCRが認められた被験者の割合については、二項分布に基づく正確なアプローチによりPPS^{*1}及びITT集団^{*2}の点推定値及び95%信頼区間を算出した。
- ・ 本剤群又は標準製剤^{#1}群間の割合の差の95%信頼区間は、unconditional approach (Santner TJ et al. 1980)⁶⁾を用いて算出した。
- ・ 本剤群又は標準製剤^{#1}群のpCR率の群間差の95%信頼区間が同等性マージン (-15%~15%) 内に完全に含まれた場合にのみ、本剤及び標準製剤^{#1}が同等であると定義した。

〈副次評価項目〉

- ・ DCISを伴わない乳房及び腋窩リンパ節のpCR率、乳房に限定されたpCR率、ORR、乳房温存率は、二項分布に基づく正確なアプローチにより、本剤群と標準製剤^{#1}群の差の点推定値及び95%信頼区間を算出した。
- ・ PK、PD、免疫原性、安全性の量的データは、記述統計量を用いて投与群別に要約し、カテゴリカルデータは頻度と割合を投与群別に集計した。

*1 : PPS : 治験実施計画書に適合した対象集団

*2 : ITT集団 : 無作為割付集団

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

V. 治療に関する項目

[患者背景(PPS及びITT集団)]

		PPS		ITT 集団	
		本剤 (n=248)	標準製剤 ^{#1} (n=256)	本剤 (n=271)	標準製剤 ^{#1} (n=278)
年齢[歳]	平均値±標準偏差	51.8±10.86	51.9±10.19	51.8±10.97	52.1±10.45
人種	白人	189(76.2%)	198(77.3%)	207(76.4%)	214(77.0%)
	アジア人	48(19.4%)	44(17.2%)	51(18.8%)	48(17.3%)
	ヒスパニック系又はラテン系	9(3.6%)	8(3.1%)	9(3.3%)	8(2.9%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(0.4%)	4(1.6%)	2(0.7%)	5(1.8%)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(0.4%)	1(0.4%)	1(0.4%)	1(0.4%)
	その他 ^{*1}	0	0	1(0.4%)	0
	不明	0	1(0.4%)	0	2(0.7%)
身長[cm]	平均値±標準偏差	161.0±7.31	161.2±6.75	161.0±7.25	161.1±6.70
体重[kg]	平均値±標準偏差	69.84±14.931	71.02±14.586	69.86±14.676	70.80±14.577
地域	欧州・中東・アフリカ地域	188(75.8%)	203(79.3%)	209(77.1%)	222(79.9%)
	中南米	12(4.8%)	10(3.9%)	12(4.4%)	10(3.6%)
	アジア	48(19.4%)	43(16.8%)	50(18.5%)	46(16.5%)
生殖能力の状態	外科的不妊	10(4.0%)	13(5.1%)	11(4.1%)	13(4.7%)
	閉経後(最後の月経期間から1年以上経過)	133(53.6%)	142(55.5%)	146(53.9%)	158(56.8%)
	妊孕性あり	104(41.9%)	101(39.5%)	113(41.7%)	107(38.5%)
	その他 ^{*2}	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0
ECOG performance status (スクリーニング)	0	218(87.9%)	231(90.2%)	239(88.2%)	250(89.9%)
	1	30(12.1%)	25(9.8%)	32(11.8%)	28(10.1%)
罹患期間 [日]	平均値±標準偏差	28.5±22.63	27.5±18	29.1±22.81	28.1±18.22
エストロゲン受容体 (スクリーニング)	陽性	143(57.7%)	143(55.9%)	154(56.8%)	154(55.4%)
	陰性	105(42.3%)	113(44.1%)	117(43.2%)	124(44.6%)
プロゲステロン受容体 (スクリーニング)	陽性	105(42.3%)	101(39.5%)	112(41.3%)	108(38.8%)
	陰性	143(57.7%)	155(60.5%)	159(58.7%)	170(61.2%)
ホルモン受容体 (スクリーニング)	陽性 ^{*3}	149(60.1%)	150(58.6%)	160(59.0%)	162(58.3%)
	陰性	99(39.9%)	106(41.4%)	111(41.0%)	116(41.7%)

PPS：治療実施計画書に適合した対象集団、ITT集団：無作為割付集団、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

*1：被験者1例はインド人であった。 *2：被験者1例に先天性子宮欠損が認められた。 *3：エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が陽性であった場合に、ホルモン受容体の状態を陽性とした。

[病理診断(PPS及びITT集団)]

		PPS		ITT集団	
		本剤 (n=248)	標準製剤 ^{#1} (n=256)	本剤 (n=271)	標準製剤 ^{#1} (n=278)
原発腫瘍の部位	左乳房	120(48.4%)	131(51.2%)	129(47.6%)	139(50.0%)
	右乳房	128(51.6%)	125(48.8%)	142(52.4%)	139(50.0%)
原発腫瘍の病理学的所見 の種類	乳管	183(73.8%)	192(75.0%)	202(74.5%)	210(75.5%)
	小葉	6(2.4%)	7(2.7%)	6(2.2%)	7(2.5%)
	管状	3(1.2%)	4(1.6%)	3(1.1%)	4(1.4%)
	髄様	2(0.8%)	0	2(0.7%)	0
	粘液	5(2.0%)	1(0.4%)	5(1.8%)	1(0.4%)
	乳頭	0	0	0	1(0.4%)
	その他	49(19.8%)	52(20.3%)	53(19.6%)	55(19.8%)
組織学的グレード	高分化型	15(6.0%)	23(9.0%)	17(6.3%)	23(8.3%)
	中分化型	100(40.3%)	99(38.7%)	109(40.2%)	110(39.6%)
	低分化型	78(31.5%)	81(31.6%)	86(31.7%)	88(31.7%)
	不明	53(21.4%)	53(20.7%)	57(21.0%)	57(20.5%)
病期分類 ^{#1}	I	20(8.1%)	30(11.7%)	23(8.5%)	31(11.2%)
	II a	69(27.8%)	78(30.5%)	75(27.7%)	86(30.9%)
	II b	101(40.7%)	94(36.7%)	105(38.7%)	98(35.3%)
	III a	58(23.4%)	54(21.1%)	64(23.6%)	61(21.9%)
	III b ^{*2}	0	0	1(0.4%)	0
	III c ^{*2}	0	0	3(1.1%)	1(0.4%)
	IV ^{*2}	0	0	0	1(0.4%)

PPS：治療実施計画書に適合した対象集団、ITT集団：無作為割付集団

*1：病期分類は0 (Tis N0 M0)、I (T1 N0 M0)、IIa (T0 N1 M0、T1 N1 M0、T2 N0 M0)、IIb (T2 N1 M0、T3 N0 M0)、IIIa (T0-2 N2 M0、T3 N1-2 M0)、IIIb (T4 N0-2 M0)、IIIc (T0-4 N3 M0)、IV (T0-4 N0-3 M1)と定義した。

*2：これらの病期分類は選択基準を満たしていないため、該当する被験者は全てPPS から除外した。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

V. 治療に関する項目

[有効性]

①病理学的完全奏効率(pCR率) [主要評価項目]

PPS^{*1}におけるpCR率は本剤群が46.8% (95%信頼区間：40.4%～53.2%)、標準製剤^{#1}群が50.4% (95%信頼区間：44.1%～56.7%)であった。また、群間差の95%信頼区間 (-12.38%～5.16%) は、同等性マージン (-15%～15%) の範囲内であり、本剤群及び標準製剤^{#1}群の有効性の同等性が示された。

ITT集団^{*2}におけるpCR率は本剤群が43.5% (95%信頼区間：37.6%～49.7%)、標準製剤^{#1}群が47.1% (95%信頼区間：41.1%～53.2%)であった。

②非浸潤性乳管癌 (DCIS) を伴わない乳房及び腋窩リンパ節のpCR率 [副次評価項目]

DCISを伴わない乳房及び腋窩リンパ節のpCR率は、本剤群が39.9% (95%信頼区間：33.8%～46.3%)、標準製剤^{#1}群が41.4% (95%信頼区間：35.3%～47.7%)であった。

③乳房に限定されたpCR率 [副次評価項目]

乳房に限定されたpCR率は、本剤群が51.6% (95%信頼区間：45.2%～58.0%)、標準製剤^{#1}群が55.1% (95%信頼区間：48.8%～61.3%)であった。

④全奏効率(ORR) [副次評価項目]

ORRは、本剤群が88.3% (95%信頼区間：83.6%～92.0%)、標準製剤^{#1}群が89.5% (95%信頼区間：85.0%～92.9%)であった。

⑤乳房温存率 [副次評価項目]

腫瘍摘出術 (乳房温存術) を受けた被験者の割合は、本剤群が248例中56例 (22.6%) (95%信頼区間：17.5%～28.3%)、標準製剤^{#1}群が256例中52例 (20.3%) (95%信頼区間：15.6%～25.8%)であった。

*1：PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

*2：ITT集団：無作為割付集団

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

[薬力学(PD：HER2遊離抗原)]

トラスツズマブ(遺伝子組換え)は、HER2細胞外ドメイン(HER2-ECD)の切断を阻害することにより、HER2遊離抗原の放出を阻害する。HER2陽性早期乳癌患者では、血清中HER2遊離抗原濃度と病理学的完全奏効(pCR)及び薬物動態(PK)プロファイルとの関連性が報告されている⁴⁾。国際共同第Ⅲ相臨床試験⁵⁾において、HER2遊離抗原の血清中濃度をベースライン(本剤又は標準製剤^{#1}投与前)、術前化学療法サイクル4終了後^{*1}、術前化学療法終了時点(EOT₁)^{*2}において測定した。本剤群及び標準製剤^{#1}群のHER2遊離抗原の平均血清中濃度は試験薬投与後に低下した。

HER2遊離抗原のベースラインからの変化：安全性解析対象集団

時点	本剤(n=271)				標準製剤 ^{#1} (n=278)			
	実測値 [pg/mL]		ベースラインからの 推移[pg/mL]		実測値 [pg/mL]		ベースラインからの 推移[pg/mL]	
	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差
ベースライン	265	12,426.8 ±9,176.83	—	—	274	11,925.3 ±8,578.63	—	—
術前化学療法 サイクル4終了後 ^{*1}	249	5,983.3 ±2,544.86	243	-6,284.6 ±8,658.38	245	5,959.3 ±1,501.63	241	-6,043.2 ±8,593.95
術前化学療法 終了時点(EOT ₁) ^{*2}	259	6,658.7 ±1,953.97	253	-5,569.8 ±8,751.77	270	6,733.9 ±1,681.72	266	-5,290.2 ±8,708.25

*1：術前化学療法のサイクル5の投与前

*2：術前化学療法最終投与日から3週間後

[免疫原性(副次評価項目)]

本剤又は標準製剤^{#1}投与後に抗トラスツズマブ抗体(ADA)陰性から陽性に転じた症例は認められなかった。スクリーニング時点(本剤又は標準製剤^{#1}投与前)で、本剤群4/271例(1.5%)、標準製剤^{#1}群8/278例(2.9%)でADA陽性が確認されたが、中和抗体(NAb)を測定したところ、全例が陰性であった。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

V. 治療に関する項目

[安全性(副次評価項目)]

①治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤又は標準製剤^{#1}の投与を受けた549例中274例(49.9%)に発現した。その内訳は、本剤群271例中129例(47.6%)、標準製剤^{#1}群278例中145例(52.2%)であった。いずれかの群で発現率が3%以上であった本剤又は標準製剤^{#1}との因果関係が否定できない有害事象の発現例数(発現率)は以下の通りであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象(いずれかの群で3%以上)：安全性解析対象集団

	本剤 (n=271)	標準製剤 ^{#1} (n=278)
治験薬との因果関係が否定できない全有害事象	129 (47.6%)	145 (52.2%)
皮膚および皮下組織障害	57 (21.0%)	51 (18.3%)
脱毛症	21 (7.7%)	25 (9.0%)
発疹	10 (3.7%)	5 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (14.8%)	39 (14.0%)
疲労	13 (4.8%)	17 (6.1%)
無力症	11 (4.1%)	6 (2.2%)
血液およびリンパ系障害	24 (8.9%)	46 (16.5%)
好中球減少症	16 (5.9%)	30 (10.8%)
貧血	11 (4.1%)	25 (9.0%)
白血球減少症	6 (2.2%)	14 (5.0%)
臨床検査	30 (11.1%)	40 (14.4%)
駆出率減少	19 (7.0%)	8 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5%)	16 (5.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	15 (5.4%)
胃腸障害	35 (12.9%)	33 (11.9%)
悪心	15 (5.5%)	20 (7.2%)
下痢	14 (5.2%)	12 (4.3%)
口内炎	8 (3.0%)	7 (2.5%)
便秘	8 (3.0%)	4 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	22 (8.1%)	18 (6.5%)
注入に伴う反応	22 (8.1%)	18 (6.5%)
筋骨格系および結合組織障害	17 (6.3%)	18 (6.5%)
関節痛	5 (1.8%)	13 (4.7%)
眼障害	17 (6.3%)	15 (5.4%)
流涙増加	13 (4.8%)	8 (2.9%)
神経系障害	14 (5.2%)	17 (6.1%)
頭痛	10 (3.7%)	3 (1.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7%)	9 (3.2%)

MedDRA/J ver. 18.1

有害事象と治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された場合に「治験薬との因果関係が否定できない」とした。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

②左室駆出率(LVEF)

ベースライン時の左室駆出率 (LVEF) 中央値は、本剤群及び標準製剤^{#1}群とともに66.00%であった。本剤群の271例中169例 (62.4%) 及び標準製剤^{#1}群の278例中170例 (61.2%) において、ベースラインからの低下は10ポイント未満であった。また、有意な左室駆出率 (LVEF) 低下^{*1}は、本剤群9例 (3.3%)、標準製剤^{#1}群7例 (2.5%) に発現し、そのうち1例を除いた15例は無症候性の左室収縮機能障害であった。

*1：有意な左室駆出率 (LVEF) 低下：左室駆出率 (LVEF) がベースラインから10ポイント以上低下し、かつ左室駆出率 (LVEF) が50%未満に低下

左室駆出率(LVEF)：安全性解析対象集団

	本剤 (n=271)	標準製剤 ^{#1} (n=278)
ベースライン		
被験者数 ^{*2}	271	277
中央値[%]	66.00	66.00
最小値, 最大値[%]	55.0, 83.0	55.0, 79.0
全期間 ^{*3}		
被験者数 ^{*2}	267	272
中央値[%]	60.00	60.00
最小値, 最大値[%]	38.0, 70.0	30.0, 76.0
ベースラインより10ポイント未満低下	169 (62.4%)	170 (61.2%)
左室駆出率50%未満、かつ ベースラインから10ポイント以上低下	9 (3.3%)	7 (2.5%)
左室駆出率45%未満、かつ ベースラインから10ポイント以上低下	4 (1.5%)	5 (1.8%)

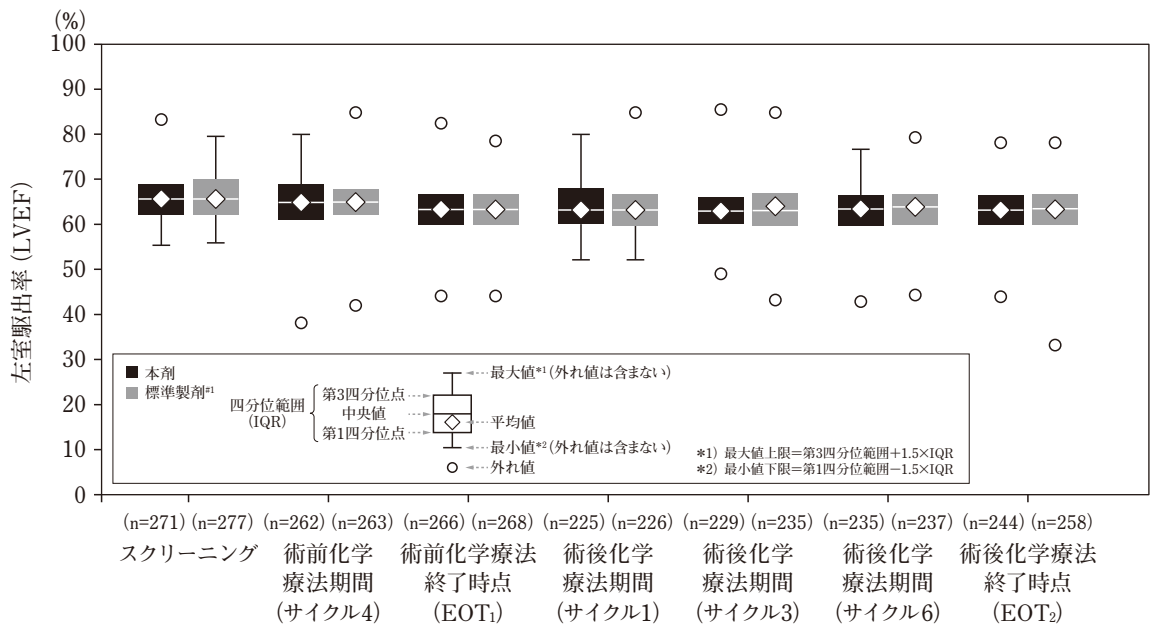
*2：標準製剤^{#1}群の1例は、スクリーニング時に左室駆出率 (LVEF) を評価していなかったが、化学療法期間に有意な左室駆出率 (LVEF) 低下はみられなかった。

*3：左室駆出率 (LVEF) 最低値はベースライン後の左室駆出率 (LVEF) 最低値とした。

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

V. 治療に関する項目

平均左室駆出率(LVEF)のボックスプロット：安全性解析対象集団



③ 治験薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な有害事象

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤又は標準製剤^{#1}の投与を受けた549例中13例 (2.4%) に発現した。その内訳は、本剤群271例中5例 (1.8%) 及び標準製剤^{#1}群278例中8例 (2.9%) であった。

本剤群においては、発熱性好中球減少症4例、好中球減少症、急性膵炎及び脱水が各1例に発現した。

標準製剤^{#1}群においては、好中球減少症2例、発熱性好中球減少症、貧血、急性心筋梗塞、うっ血性心筋症、低カリウム血症及び脳梗塞が各1例に発現した。

死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、標準製剤^{#1}群における急性心筋梗塞1件 (1例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象：安全性解析対象集団

	本剤 (n=271)	標準製剤 ^{#1} (n=278)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	5 (1.8%)	8 (2.9%)
発熱性好中球減少症	4 (1.5%)	1 (0.4%)
好中球減少症	1 (0.4%)	2 (0.7%)
貧血	0	1 (0.4%)
急性膵炎	1 (0.4%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)
うっ血性心筋症	0	1 (0.4%)
脱水	1 (0.4%)	0
低カリウム血症	0	1 (0.4%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)

MedDRA/J ver. 18.1

有害事象と治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された場合に「治験薬との因果関係が否定できない」とした。

#1) 先行バイオ医薬品 (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

④投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象

投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群271例中4例(1.5%)及び標準製剤^{#1}群278例中6例(2.2%)に発現した。その内訳は、本剤群では駆出率減少3例及び注入に伴う反応1例であった。標準製剤^{#1}群では、急性心筋梗塞、脳梗塞、低ナトリウム血症、うっ血性心筋症、駆出率減少及び駆出率異常の各1例であった。

⑤注入に伴う反応(Infusion reaction)に関連する徴候及び症状

Infusion reactionの徴候及び症状は、本剤群271例中31例(11.4%)及び標準製剤^{#1}群278例中29例(10.4%)に発現した。Grade 3以上のInfusion reactionの徴候及び症状は、本剤群では4例(1.5%)、標準製剤^{#1}群では3例(1.1%)であった。その内訳は、本剤群では高血圧4例、標準製剤^{#1}群では高血圧、潮紅、発疹及び血管浮腫の3例(4件)であった。いずれかの群で発現率が1%以上であった徴候及び症状は以下の通りであった。

注入に伴う反応(Infusion reaction)に関連する徴候及び症状(いずれかの群で1%以上)：安全性解析対象集団

	本剤(n=271)		標準製剤 ^{#1} (n=278)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入に伴う反応(Infusion reaction)に関連する徴候及び症状	31(11.4%)	4(1.5%)	29(10.4%)	3(1.1%)
心血管	13(4.8%)	0	9(3.2%)	0
高血圧	10(3.7%)	4(1.5%)	6(2.2%)	1(0.4%)
頻脈	4(1.5%)	0	1(0.4%)	0
胃腸症状	5(1.8%)	0	4(1.4%)	0
腹部仙痛	4(1.5%)	0	1(0.4%)	0
悪心	1(0.4%)	0	4(1.4%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	12(4.4%)	0	8(2.9%)	0
悪寒	7(2.6%)	0	7(2.5%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	3(1.1%)	0	1(0.4%)	0
背部痛	3(1.1%)	0	0	0
神経	5(1.8%)	0	6(2.2%)	0
浮動性めまい	1(0.4%)	0	3(1.1%)	0
血管性頭痛	4(1.5%)	0	2(0.7%)	0
呼吸器障害	6(2.2%)	0	8(2.9%)	0
呼吸困難	5(1.8%)	0	7(2.5%)	0
皮膚及び/又は粘膜	11(4.1%)	0	9(3.2%)	0
潮紅	8(3.0%)	0	8(2.9%)	1(0.4%)
発疹	3(1.1%)	0	1(0.4%)	1(0.4%)
口唇腫脹	0	0	3(1.1%)	0

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

調査	特定使用成績調査
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。
対象患者	HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
目標症例数	150例
実施方法	中央登録方式
調査期間	販売開始から3年（登録期間：販売開始から2年）
観察期間	投与開始から1年
主な調査項目	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

(7) その他

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.2 国内第 I 相臨床試験 (MKC-454-02試験)

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した(1～8mg/kg)^{注4)}。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった¹⁹⁾。副作用は14/18例(77.8%)に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST増加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)		3	2	9	2	18

NE : Not Evaluate

症例数(%)

上記18例における本剤の投与期間は1～10週(中央値:10週)であった。また、高齢者(65歳以上)への投与は行われなかった。

注4) 承認された用法・用量は初回投与时4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与(A法)及び初回投与时8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与(B法)である。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験 (H0551g試験)

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した(初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与)^{注4)}。評価可能例43例のうち奏効例は5例(11.6%)であった²⁰⁾。

副作用は28/46例(60.9%)に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相臨床試験 (H0552g試験)

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した(初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間投与)^{注4)}。評価可能例37例のうち奏効例は9例(24.3%)であった²¹⁾。

副作用は22/39例(56.4%)に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験 (H0648g試験)

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した(初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与)。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン+シクロホスファミド(AC)併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3+群が9.05カ月、2+群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3+群が7.14カ月、2+群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例(55.9%)、パクリタキセル併用群が38/92例(41.3%)であった²²⁾。

副作用はAC併用群では122/143例(85.3%)、パクリタキセル併用群では78/91例(85.7%)に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

注4) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与(A法)及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与(B法)である。

17.1.6 海外第Ⅲ相臨床試験 (H0649g試験)

前化学療法1～2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した(初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与)。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例(15.3%)、評価可能例207例のうち奏効例は34例(16.4%)であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3+群が3.3カ月、2+群が1.9カ月であった²³⁾。

副作用は182/213例(85.4%)に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.7 海外臨床試験 (H0650g試験)

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した(初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与^{注4)})。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例(21.2%)、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例(27.6%)であった²⁴⁾。

副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例(67.8%)、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例(85.5%)に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.8 海外臨床試験 (H0659g試験) [H0648g試験からの継続試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (H0648g試験) に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した(放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能)。評価可能例155例のうち奏効例は22例(14.2%)であった²⁵⁾。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.9 海外臨床試験 (H0693g試験)

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した(初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与)。評価可能例の奏効例は5/154例(3.2%)であった²⁶⁾。

副作用は240/360例(66.7%)に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

注4) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与(A法)及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与(B法)である。

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (HERA試験)

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法(適応となる場合)を完了した患者を対象^{注5)}とし、本剤を初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント^{注6)}発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%(3/41)、対照群13.0%(6/46)であった。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例(35.8%)に認められた。主な副作用は、悪寒75例(4.5%)、頭痛61例(3.6%)、発熱58例(3.5%)、悪心52例(3.1%)、疲労51例(3.0%)、駆出率低下51例(3.0%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例(56.1%)に認められ、主な副作用は悪寒6例(14.6%)、発熱5例(12.2%)、疲労5例(12.2%)、頭痛5例(12.2%)、爪の障害5例(12.2%)等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%(367/1,553)で、1年投与群(23.6%[367/1,552])に比べて有意な改善は認められなかった(HR:0.99、P=0.86)²⁷⁾。

また、安全性については、3,355例(1年投与群1,682例、2年投与群1,673例)が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率(LVEF)低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた[グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%(275/1,682例)、2年投与群20.4%(342/1,673例)、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%(69/1,682例)、2年投与群7.2%(120/1,673例)]。[7.2.2 参照]

注5) HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注6) 乳癌の再発(部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌(皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く)の発症、死亡(死因は問わない)

V. 治療に関する項目

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント ^{注6)} 発現 例数(発現率)	ハザード比	P値
観察期間 中央値 12カ月時点	対照群	1693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001
	1年投与群	1693	127 (7.5%)		
観察期間 中央値 8年時点	対照群 ^{注7)}	1697 ^{注8)}	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702 ^{注8)}	471 (27.7%)		

注6) 乳癌の再発(部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌(皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く)の発症、死亡(死因は問わない)

注7) 対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%(884/1,697)含まれた。

注8) 観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈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〉

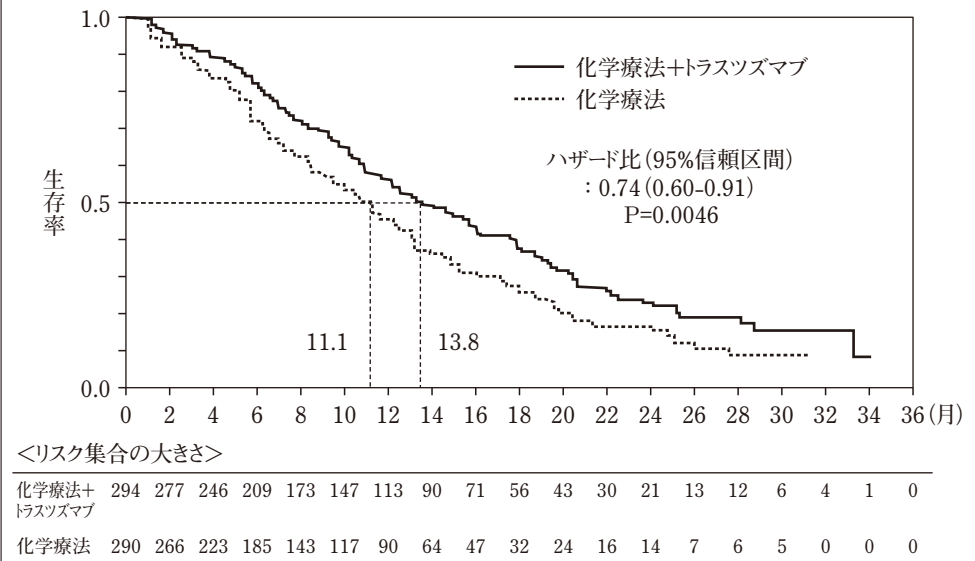
17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験(ToGA試験)

HER2過剰発現(IHC法3+又はFISH法陽性)の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者(化学療法未治療)584例を対象に、化学療法(カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン)と化学療法+本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m²の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m²の5日間持続静脈内投与^{注9)}とシスプラチン80mg/m²の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法+本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン+シスプラチンが511例、フルオロウラシル+シスプラチンが73例であった。国内では、全例(101例)においてカペシタビン+シスプラチンが使用された。

ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例(96.3%)に認められた。主な副作用は、悪心186例(63.3%)、好中球減少症157例(53.4%)、嘔吐129例(43.9%)、食欲不振121例(41.2%)、疲労87例(29.6%)、下痢85例(28.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例(24.5%)、口内炎66例(22.4%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例(98.0%)に認められ、主な副作用は食欲不振43例(84.3%)、悪心41例(80.4%)、腎機能障害31例(60.8%)、好中球減少症30例(58.8%)、嘔吐29例(56.9%)、疲労29例(56.9%)、口内炎26例(51.0%)、しゃっくり20例(39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例(37.3%)、便秘18例(35.3%)等であった。[5.4.7.3 参照]

注9) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。
単独で使用する場合は：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



〈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〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験 (TRIUMPH試験)

化学療法歴のある^{注10)}HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者^{注11)}30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率[95%信頼区間]は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%[13.8,50.2](8/27例)、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%[12.1,49.4](7/25例)であった。副作用は24/30例(80.0%)に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例(46.7%)、下痢11例(36.7%)、口内炎4例(13.3%)、倦怠感3例(10.0%)等であった。[5.9 参照]

注10) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体(EGFR)抗体医薬品(セツキシマブ又はパニツムマブ)に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注11) 腫瘍組織検体においてRAS遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3+及び2+はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3+又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シーケンサー法でHER2遺伝子増幅(遺伝子コピー数が2.4以上)かつRAS遺伝子野生型(cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対するRAS遺伝子変異の割合が30%以下)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

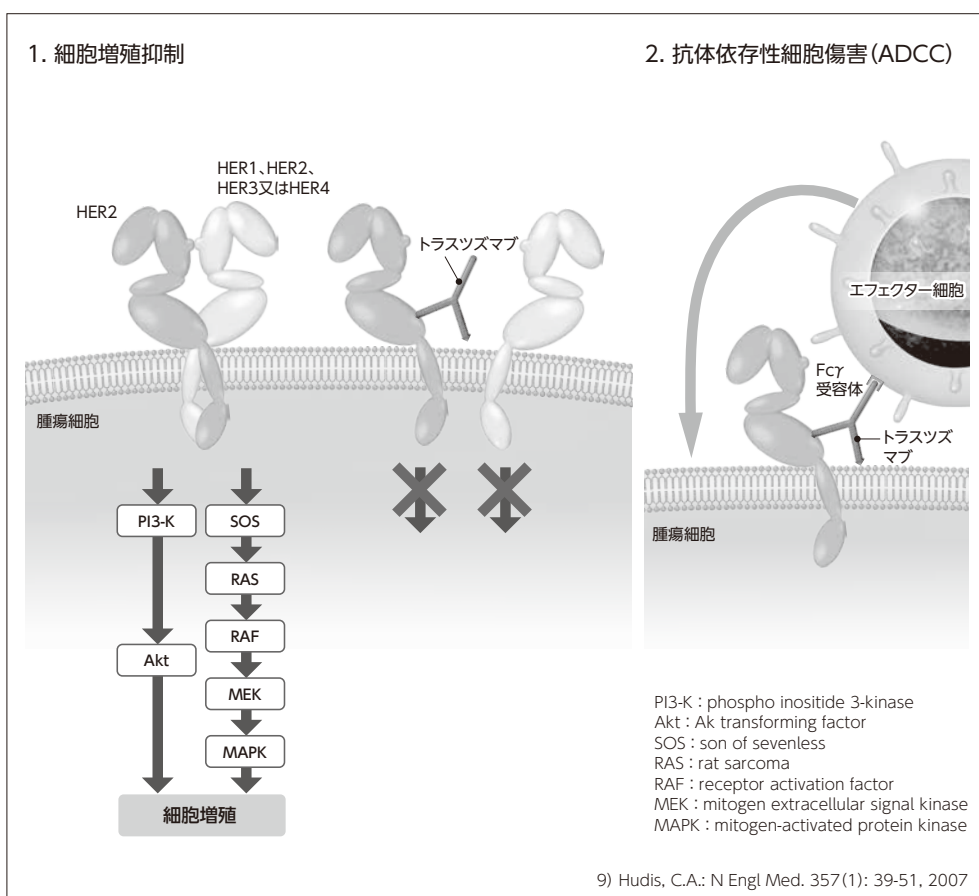
トラスツズマブ(遺伝子組換え)、ペルツズマブ(遺伝子組換え)、トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)、ラパチニブトシル酸塩水和物、トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラスツズマブの作用機序



トラスツズマブは、抗体可変領域に存在する2つの抗原結合部位がHER2受容体の細胞外領域の膜近傍部に高い親和性を持って選択的に結合することにより、PI3-K/Akt経路及びMAPK経路の活性化を阻害し、HER2受容体の細胞内チロシンキナーゼの活性化を阻害する^{7)~9)}。トラスツズマブの抗原結合部位以外の領域は、保存されたIgG結晶化可能フラグメント(Fc)部分をもつヒト免疫グロブリンG1(IgG1)であり、腫瘍細胞を破壊するために免疫細胞を動員して抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導する。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

以下の複数の薬理試験 (*in vitro*) を実施し、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) が各生物活性において類似していることが示された。

生物活性に関する比較試験¹⁰⁾

試験項目 (<i>in vitro</i> 試験)		相対結合親和性*又は相対活性*の平均値[%] (範囲)		
		本剤	標準製剤 (欧州品)	標準製剤 (米国品)
Fabの結合能				
(1) HER2結合親和性		100 (94~106)	97 (92~103)	100 (95~112)
(2) 膜結合型HER2結合親和性		100 (90~116)	99 (87~113)	102 (87~114)
Fcの結合能				
(3) FcRn結合親和性		100 (95~102)	99 (93~105)	99 (93~105)
(4) FcγRI結合親和性		98 (93~102)	99 (95~102)	97 (95~101)
(5) FcγRIIa結合親和性		100 (98~103)	99 (94~102)	97 (94~100)
(6) FcγRIIb結合親和性		99 (95~102)	96 (90~104)	95 (91~103)
(7) FcγRIIIa (F型) 結合親和性		99 (96~104)	91 (70~105)	90 (80~101)
(8) FcγRIIIa (V型) 結合親和性		96 (90~102)	90 (73~103)	87 (71~110)
(9) FcγRIIIb結合親和性		97 (87~105)	89 (67~108)	83 (66~106)
(10) C1q結合親和性		104 (92~115)	100 (89~113)	102 (93~110)
細胞増殖阻害作用				
(11) 細胞増殖阻害活性		101 (94~105)	105 (97~113)	105 (98~113)
(12) HER2の細胞外ドメイン切断 阻害活性		101 (98~104)	100 (97~102)	101 (100~103)
(13) HER2のダウンレギュレー ション活性		99 (94~103)	100 (99~101)	100 (98~101)
(14) HER2シグ ナル伝達 経路の阻害 活性	Akt1リン酸化 阻害活性	99 (94~108)	101 (92~111)	99 (94~101)
	HER3リン酸化 阻害活性	99 (87~110)	103 (87~113)	101 (93~109)
(15) 細胞周期停止活性		106 (90~120)	106 (99~116)	108 (101~121)
(16) 化学療法剤併用下での細胞 増殖阻害活性		98 (90~118)	104 (96~109)	104 (96~116)
(17) ADCP活性		99 (94~101)	98 (95~100)	98 (94~102)
(18) VEGF分泌抑制活性		102 (96~111)	105 (99~112)	101 (98~109)
ADCC活性				
(19) 乳癌細胞株に対するADCC 活性 (ヒトPBMC)		99 (91~107)	96 (83~117)	91 (79~110)
(20) 乳癌細胞株に対するADCC 活性 (レポーターアッセイ)		99 (84~116)	89 (52~115)	82 (40~107)
(21) 胃癌細胞株に対するADCC 活性 (レポーターアッセイ)		104 (95~116)	87 (50~113)	76 (47~110)

* : In-house標準物質に対する割合

1) 本剤と標準製剤^{#2}のHER2に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

酸素免疫吸着法 (ELISA) により本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のHER2に対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のHER2に対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ100% (94～106%)、97% (92～103%) 及び100% (95～112%) であり、本剤と標準製剤のHER2に対する結合親和性が類似していることが示された。

2) 本剤と標準製剤^{#2}の膜結合型HER2に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

HER2高発現ヒト乳癌細胞株を用いた細胞系酸素免疫吸着法 (CELISA) により、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の膜結合型HER2に対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の膜結合型HER2に対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ100% (90～116%)、99% (87～113%) 及び102% (87～114%) であり、本剤と標準製剤の膜結合型HER2に対する結合親和性が類似していることが示された。

3) 表面プラズモン共鳴法 (SPR) を用いた本剤と標準製剤^{#2}のヒト胎児型Fc受容体 (FcRn)に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

SPRにより、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcRnに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcRnに対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ100% (95～102%)、99% (93～105%) 及び99% (93～105%) であり、本剤と標準製剤のFcRnに対する結合親和性が類似していることが示された。

4) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγ受容体I (FcγRI)に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

SPRにより、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcγRIに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcγRIに対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ98% (93～102%)、99% (95～102%) 及び97% (95～101%) であり、本剤と標準製剤のFcγRIに対する結合親和性が類似していることが示された。

5) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγ受容体IIa (FcγRIIa) に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

SPRにより、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcγRIIaに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のFcγRIIaに対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ100% (98～103%)、99% (94～102%) 及び97% (94～100%) であり、本剤と標準製剤のFcγRIIaに対する結合親和性が類似していることが示された。

* : In-house標準物質に対する割合

#2) 先行バイオ医薬品 (米国又はEUにおいて承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

6) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγ受容体IIb (FcγRIIb) に対する結合親和性*の比較(in vitro)

SPRにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIbに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIbに対する相対結合親和性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(95～102%)、96%(90～104%)及び95%(91～103%)であり、本剤と標準製剤のFcγRIIbに対する結合親和性が類似していることが示された。

7) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγ受容体IIIa (FcγRIIIa) (F型) に対する結合親和性*の比較(in vitro)

SPRにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIa (F型)に対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIa (F型)に対する相対結合親和性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(96～104%)、91%(70～105%)及び90%(80～101%)であり、本剤と標準製剤のFcγRIIIa (F型)に対する結合親和性が類似していることが示された。

8) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγRIIIa (V型) に対する結合親和性*の比較(in vitro)

SPRにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIa (V型)に対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIa (V型)に対する相対結合親和性の平均値(範囲)は、それぞれ96%(90～102%)、90%(73～103%)及び87%(71～110%)であり、本剤と標準製剤のFcγRIIIa (V型)に対する結合親和性が類似していることが示された。

9) SPRを用いた本剤と標準製剤^{#2}のFcγ受容体IIIb (FcγRIIIb) に対する結合親和性*の比較(in vitro)

SPRにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIbに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のFcγRIIIbに対する相対結合親和性の平均値(範囲)は、それぞれ97%(87～105%)、89%(67～108%)及び83%(66～106%)であり、本剤と標準製剤のFcγRIIIbに対する結合親和性が類似していることが示された。

*: In-house標準物質に対する割合

#2) 先行バイオ医薬品(米国又はEUにおいて承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

10) ELISAを用いた本剤と標準製剤^{#2}のヒト補体タンパク質 (C1q) に対する結合親和性*の比較(*in vitro*)

ELISAにより本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のC1qに対する結合親和性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のC1qに対する相対結合親和性の平均値 (範囲) は、それぞれ104% (92~115%)、100% (89~113%) 及び102% (93~110%) であり、本剤と標準製剤のC1qに対する結合親和性が類似していることが示された。

11) 本剤と標準製剤^{#2}の*in vitro*細胞増殖阻害活性*の比較

HER2高発現ヒト乳癌細胞株を用いて、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の*in vitro*細胞増殖阻害活性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の乳癌細胞株に対する相対*in vitro*細胞増殖阻害活性の平均値 (範囲) は、それぞれ101% (94~105%)、105% (97~113%) 及び105% (98~113%) であり、本剤と標準製剤の*in vitro*細胞増殖阻害活性が類似していることが示された。

12) 本剤と標準製剤^{#2}のHER2の細胞外ドメイン切断阻害活性*の比較(*in vitro*)

HER2高発現ヒト乳癌細胞株BT-474の培養上清を用いたELISAにより、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のHER2細胞外ドメイン切断阻害活性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の相対HER2細胞外ドメイン切断阻害活性の平均値 (範囲) は、それぞれ101% (98~104%)、100% (97~102%) 及び101% (100~103%) であり、本剤と標準製剤のHER2細胞外ドメイン切断阻害活性は類似していることが示された。

13) 本剤と標準製剤^{#2}のHER2のダウンレギュレーション活性*の比較(*in vitro*)

HER2高発現ヒト乳癌細胞株SK-BR-3を用いたCELISAにより、本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) のHER2ダウンレギュレーション活性を比較した。本剤、標準製剤 (欧州品) 及び標準製剤 (米国品) の相対HER2ダウンレギュレーション活性の平均値 (範囲) は、それぞれ99% (94~103%)、100% (99~101%) 及び100% (98~101%) であり、本剤と標準製剤のHER2ダウンレギュレーション活性は類似していることが示された。

*: In-house標準物質に対する割合

#2) 先行バイオ医薬品 (米国又はEUにおいて承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

14) 本剤と標準製剤^{#2}のHER2シグナル伝達経路の阻害活性^{*}の比較(*in vitro*)

ELISAにより本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のAkt1リン酸化並びにHER3リン酸化の阻害活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対Akt1リン酸化阻害活性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(94~108%)、101%(92~111%)及び99%(94~101%)であり、相対HER3リン酸化阻害活性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(87~110%)、103%(87~113%)及び101%(93~109%)であった。以上より、本剤と標準製剤のAkt1リン酸化及びHER3リン酸化の阻害活性は類似していることが示された。

15) 本剤と標準製剤^{#2}の細胞周期停止活性^{*}の比較(*in vitro*)

フローサイトメトリーにより本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の細胞周期停止活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対細胞周期停止活性の平均値(範囲)は、それぞれ106%(90~120%)、106%(99~116%)及び108%(101~121%)であり、本剤と標準製剤の細胞周期停止活性は類似していることが示された。

16) 本剤と標準製剤^{#2}の化学療法剤併用下での細胞増殖阻害活性^{*}の比較(*in vitro*)

HER2高発現ヒト乳癌細胞株BT-474を用いて、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のパクリタキセル併用下での細胞増殖阻害活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のパクリタキセル併用下での相対細胞増殖阻害活性の平均値(範囲)は、それぞれ98%(90~118%)、104%(96~109%)及び104%(96~116%)であり、本剤と標準製剤のパクリタキセル併用下での細胞増殖阻害活性は類似していることが示された。

17) 本剤と標準製剤^{#2}の抗体依存性細胞貪食(ADCP)活性^{*}の比較(*in vitro*)

作用細胞としてヒト単球から分化させたマクロファージを、標的細胞としてHER2高発現ヒト乳癌細胞株SK-BR-3を用いて、フローサイトメトリーにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のADCP活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対ADCP活性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(94~101%)、98%(95~100%)及び98%(94~102%)であり、本剤と標準製剤のADCP活性は類似していることが示された。

18) 本剤と標準製剤^{#2}のVEGF分泌抑制活性^{*}の比較(*in vitro*)

HER2高発現ヒト乳癌細胞株BT-474の培養上清を用いた定量的ELISAにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のVEGF分泌抑制活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対VEGF分泌抑制活性の平均値(範囲)は、それぞれ102%(96~111%)、105%(99~112%)及び101%(98~109%)であり、本剤と標準製剤のVEGF分泌抑制活性は類似していることが示された。

* : In-house標準物質に対する割合

#2) 先行バイオ医薬品(米国又はEUにおいて承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

19) ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた本剤と標準製剤^{#2}のHER2高発現乳癌細胞株に対するADCC活性*の比較(*in vitro*)

作用細胞としてPBMCを、標的細胞としてHER2高発現ヒト乳癌細胞株SK-BR-3を用いたカルセインリリースアッセイにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のADCC活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対ADCC活性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(91~107%)、96%(83~117%)及び91%(79~110%)であり、本剤と標準製剤のHER2高発現乳癌細胞株に対するADCC活性が類似していることが示された。

20) レポーターアッセイを用いた本剤と標準製剤^{#2}のHER2高発現乳癌細胞株に対するADCC活性*の比較(*in vitro*)

作用細胞として遺伝子組換えJurkat T細胞を、標的細胞としてHER2高発現ヒト乳癌細胞株SK-BR-3を用いたレポーターアッセイにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のADCC活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対ADCC活性の平均値(範囲)は、それぞれ99%(84~116%)、89%(52~115%)及び82%(40~107%)であり、本剤と標準製剤のHER2高発現乳癌細胞株に対するADCC活性は類似していることが示された。

21) レポーターアッセイを用いた本剤と標準製剤^{#2}のHER2高発現胃癌細胞株に対するADCC活性*の比較(*in vitro*)

作用細胞として遺伝子組み換えJurkat T細胞を、標的細胞としてHER2高発現ヒト胃癌細胞株NCI-N87を用いたレポーターアッセイにより、本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)のADCC活性を比較した。本剤、標準製剤(欧州品)及び標準製剤(米国品)の相対ADCC活性の平均値(範囲)は、それぞれ104%(95~116%)、87%(50~113%)及び76%(47~110%)であり、本剤と標準製剤のHER2高発現胃癌細胞株に対するADCC活性は類似していることが示された。

該当資料なし

*: In-house標準物質に対する割合

#2) 先行バイオ医薬品(米国又はEUにおいて承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な 血中濃度

該当資料なし

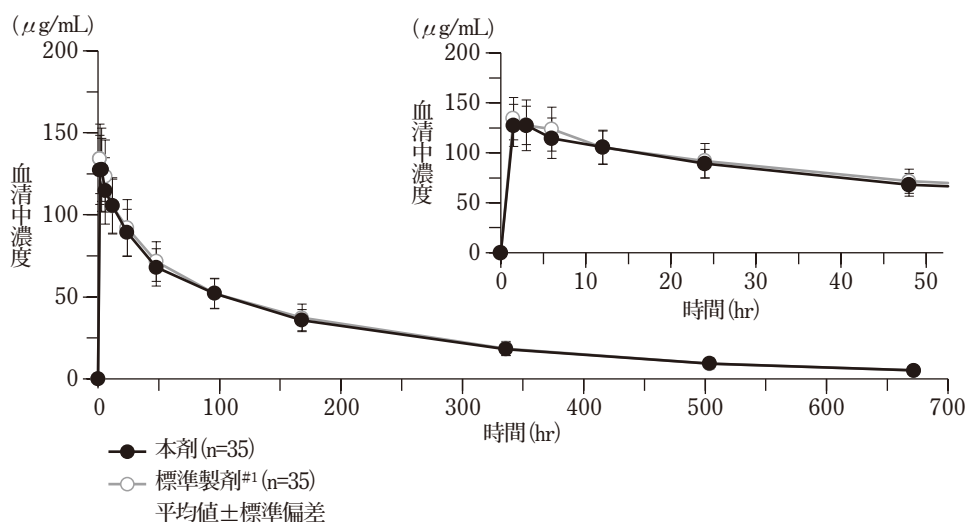
(2) 臨床試験で確認 された血中濃度

[単回投与時]

海外第Ⅰ相臨床試験(健康成人、外国人データを含む)³⁾

健康成人男性70例(本剤群35例、標準製剤^{#1}群35例、各群日本人12例を含む)に本剤又は標準製剤^{#1}6mg/kgを90分間点滴静注したときの、薬物動態(PK)解析対象集団でのトラスツズマブ平均血清中濃度の時間推移は以下の通りであった。

平均血清中濃度の時間推移：PK解析対象集団*



50時間までの拡大図を右上に示した。696時間(29日)以降、多くの試料の血清中濃度が定量下限(LLOQ: 5 μg/mL)未満であったため、1,200時間(50日)及び1,704時間(71日)の結果を示していない。

本剤群の標準製剤^{#1}群に対するトラスツズマブのAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均比(90%信頼区間)は、AUC_{inf}で99.05%(93.00~105.51%)、AUC_{last}で99.30%(92.85~106.20%)、C_{max}で96.58%(90.93~102.59%)であり、いずれも予め設定した同等性マージン(80~125%)の範囲内であった。このことから、本剤及び標準製剤^{#1}のPKパラメータにおける同等性が示された。

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

* 薬物動態(PK)解析対象集団：本剤又は標準製剤^{#1}投与完了後に採取された血液サンプルから定量下限(LLOQ)を超えるトラスツズマブが検出された全ての被験者

VII. 薬物動態に関する項目

PKパラメータ(主要評価項目)：PK解析対象集団

パラメータ	分類	本剤 (n=35)	標準製剤 ^{#1} (n=35)
AUC _{inf}	幾何平均 [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	19,523.05	19,709.36
	幾何平均比 (90%信頼区間) [%] *	99.05 (93.00~105.51)	
AUC _{last}	幾何平均 [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	18,183.73	18,312.53
	幾何平均比 (90%信頼区間) [%] *	99.30 (92.85~106.20)	
C _{max}	幾何平均 [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	127.95	132.48
	幾何平均比 (90%信頼区間) [%] *	96.58 (90.93~102.59)	

AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{last}：最終時点までの濃度-時間曲線下面積、

C_{max}：最高濃度

*：幾何平均比（本剤／標準製剤^{#1}）の推定値及び90%信頼区間は、対数変換した薬物動態パラメータを用いてANCOVAモデルに基づき算出した最小二乗平均の差の点推定値と90%信頼区間を指数変換して算出した。

副次評価項目のPKパラメータ (%AUC_{ext}、T_{max}、V_z、λ_z、t_{1/2}、CL) は、以下の通りであった。

PKパラメータ(副次評価項目)：PK解析対象集団

パラメータ	分類	本剤 (n=35)	標準製剤 ^{#1} (n=35)
%AUC _{ext}	平均値 (%CV)	6.81 (17.191)	7.00 (36.018)
T _{max} [hr]	中央値 (最小値, 最大値)	1.550 (1.52, 6.00)	1.517 (1.52, 6.02)
V _z [L]	平均値 (%CV)	6.377 (22.3244)	6.085 (28.0889)
λ _z [1/hr]	平均値 (%CV)	0.003788 (19.4063520)	0.003902 (17.1137261)
t _{1/2} [hr]	平均値 (%CV)	189.31 (19.035)	183.68 (20.435)
CL [L/hr]	平均値 (%CV)	0.02360 (18.409412)	0.02299 (20.919330)

%AUC_{ext}：AUC_{inf}の計算のために外挿した面積の割合 (%AUC_{ext} = [AUC_{inf} - AUC_{last}]/AUC_{inf}・100)、

%CV：%変動係数、T_{max}：最高濃度到達時間、V_z：末梢相の分布容積、λ_z：末梢相の消失速度定数、

t_{1/2}：末梢相の半減期、CL：全身クリアランス、

#1) 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

〔反復投与時〕

国際共同第Ⅲ相臨床試験(外国人データを含む)⁵⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験に登録されたHER2陽性早期乳癌患者549例(本剤群271例、標準製剤^{#1}群278例)を対象に、化学療法併用下で本剤又は標準製剤^{#1}を初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgで90分間点滴静注を3週毎に繰り返したときの、薬物動態(PK)パラメータ($C_{\max}$ 及び C_{trough})の結果は以下の通りであった。

PKパラメータ(副次評価項目)：安全性解析対象集団

パラメータ	測定時期 サイクル	本剤 (n=271)		標準製剤 ^{#1} (n=278)	
		n	平均値[$\mu\text{g/mL}$] (%CV)	n	平均値[$\mu\text{g/mL}$] (%CV)
$C_{\max}$	1	268	186.428 (37.06)	276	178.567 (31.01)
	2	267	145.078 (32.94)	272	138.989 (32.89)
	3	265	145.183 (30.68)	265	141.130 (31.05)
	4	260	148.541 (36.54)	264	137.465 (33.24)
	5	261	136.210 (32.75)	261	135.307 (34.88)
	6	259	143.569 (29.57)	262	143.605 (35.71)
	7	262	146.726 (32.73)	258	141.468 (30.52)
	8	263	145.081 (28.63)	258	144.238 (39.77)
C_{trough}	1	269	18.915 (121.58)	275	18.905 (112.65)
	2	267	17.346 (103.64)	268	16.773 (100.24)
	3	262	16.796 (102.65)	265	17.816 (131.03)
	4	261	17.851 (112.92)	264	15.904 (99.82)
	5	257	18.403 (108.16)	263	17.962 (99.89)
	6	261	18.902 (106.97)	258	18.256 (96.94)
	7	264	18.540 (77.30)	258	18.718 (99.35)
	8	257	17.901 (40.34)	260	17.129 (58.67)

%CV：%変動係数、 $C_{\max}$ ：最高濃度、 C_{trough} ：トラフ濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の
影響

該当資料なし

^{#1} 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(4) クリアランス

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(5) 分布容積

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

16.1.4 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例(16例の癌腫不明の進行性固形腫瘍を含む)にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注(16例は10～500mgを単回投与)したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期($t_{1/2}$)は28.5日(母集団平均、95%信頼区間: 25.5～32.8日)であった^{12,13)}(外国人データ)。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min} ^{注4)} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ^{注4)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{注4)} ($\text{mg}\cdot\text{day/L}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注4) A法で投与した際の定常状態時(約20週で到達)の予測値

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動 要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ（サル）＞

先行バイオ医薬品[§]の動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg 反復投与）が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (5) 妊婦」を参照）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ（サル）＞

先行バイオ医薬品[§]の動物実験（サル）において、乳汁への移行（25mg/kg 反復投与）が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (6) 授乳婦」を参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性のある代謝物は検出されていない。

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

〈ハーセプチン[®]注射用60・150〉

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg^{注2)}を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった¹⁶⁾。

16.5.2 正常マウス

正常マウスに¹²⁵I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった¹⁷⁾。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった¹⁵⁾。

注2) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与（B法）である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

(2) 肝機能障害患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと。[8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照]

- ・アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
- ・胸部へ放射線を照射中の患者
- ・心不全症状のある患者
- ・冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[9.1.8、11.1.2、11.1.3参照]

【解説】

1.1 施設・医師要件、説明・同意の取得等

重篤な副作用が発現する場合もあるので、本剤の使用は、緊急時に直ちに適切な処置をとれる設備・医師を配備した医療機関において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に対して実施することが必要である。特に、外来で使用する場合、異常発生時に患者を直ちに当該施設へ搬送可能な体制であることが必要である。患者又はその家族に対しては、副作用等発現の危険性と、期待される効果の双方について十分に説明し同意を得るとともに、異常が認められた場合の速やかな連絡(特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先・連絡方法・来院等)について指導する必要がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1.2 心障害

先行バイオ医薬品[§]において心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前には必ず、また投与中は適宜、心機能検査として心エコー、心電図、胸部X線等を行い患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分観察すること。異常が認められた場合には本剤治療の有益性と危険性の評価(リスクベネフィット評価)を行うことが必要である。特に心障害発現リスクの高い患者あるいは症状が悪化する可能性のある患者では、心機能検査を頻回に実施すること。発現状況及び投与患者の選択、心機能検査、処置については「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」、設定理由については「6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の各項を参照のこと。

1.3 Infusion reaction

本剤においてinfusion reactionに関連する症状が報告されており、さらに先行バイオ医薬品[§]においても国外で市販後に、死亡例を含む重篤症例が報告されており、また急激な症状悪化の可能性のあることから、患者の状態を十分に観察することが重要である。特に、以下の場合には注意が必要となる。

- ・ 本剤点滴開始から24時間以内
- ・ 初回投与時
- ・ 肺転移や循環器疾患等により安静時呼吸困難のある患者

発現状況、具体的症状及び処置については「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。本剤の成分による過敏症の既往歴がある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性があることから、投与を避ける必要がある。本剤投与開始前に、必ず下記成分についてのアレルギー歴を確認すること。

[トラスツズマブ、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート20]

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

3. 効能又は効果に関連
する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

4. 用法及び用量に関連
する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意と
その理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を
確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能
検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を
十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。[1.2、9.1.1-
9.1.7、11.1.1参照]

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質
ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能
検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エム
タンシン及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法(A法、B法)、術後薬物療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を
使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討
会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1~3)}等)を熟読すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【解説】

- 8.1 先行バイオ医薬品[§]において、重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている。したがって、必ず本剤投与開始前には心機能検査として心エコー、心電図、胸部X線等を実施し、左室駆出率(LVEF)を含む心機能を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与を開始すること。投与中は、適宜(患者の状態に応じてより頻回に)心機能検査を行い、左室駆出率(LVEF)の変動及び異常所見の有無を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与継続を検討すること。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照) また、先行バイオ医薬品[§]の国外臨床試験において、放射線療法の同時併用(左胸への照射の有無を含む)により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められておらず、本剤と放射線療法との同時併用は忍容可能と考えられる。ただし、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。
- 8.2 Infusion reactionの回復後に先行バイオ医薬品[§]を再投与した患者は、多くの場合再投与前に予防的に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を前投薬されていたが、その有用性は様々で、副作用の認められなかった症例もあれば、再び重篤な副作用を発現した症例もある。
- 8.3 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9」を参照のこと。
- 8.4 カドサイラ[一般名：トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)]の海外臨床試験で先行バイオ医薬品[§]との取り違いによる過量投与が報告されている。また、カドサイラ過量投与例において、死亡例^{*1}が報告されている。本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシン及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違いに注意すること。

*1：死因及びカドサイラとの因果関係は特定されていない。

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

6. 特定の背景を有する
患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等
のある患者

8.5 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の1週1回投与の用法及び用量の追加は、公知申請により承認されており、国内未承認の医薬品や適応症について医療上の必要性を評価することなどを目的として設置された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「公知申請への該当性に係る報告書^{*2}」が取りまとめられている。使用に際してはこれら関連文献の内容をあわせて確認すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.5 左室駆出率 (LVEF) が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.6 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) の患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.8 安静時呼吸困難 (肺転移、循環器疾患等による) のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。[1.3、11.1.2、11.1.3参照]

^{*2}：厚生労働省ホームページ「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト」において公開されている。

「公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ (遺伝子組換え) 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」(要望番号：196)

<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5z.pdf>

「公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ (遺伝子組換え) 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) の用法・用量の追加」(要望番号：Ⅱ-141)

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-III141.pdf

「公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ (遺伝子組換え) HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加」(要望番号：197)

<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5z2.pdf>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【解説】

- 9.1.1 先行バイオ医薬品[§]において心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」を参照)。したがって、基礎疾患に重篤な心障害のある患者は、心障害発現又は症状悪化のリスクがより高いため、原則として投与禁忌である。本剤投与による治療効果(有益性)と副作用(危険性)について慎重な評価を行った上で、なおも本剤投与が必要と考えられる場合は、より頻回に検査を実施するとともに、慎重に経過観察を行うこと(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)。
- 9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の心毒性は累積投与量依存性であり、アントラサイクリン系薬剤を投与中又はその前治療歴のある患者は、心障害発現のリスクがより高いと考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、左室駆出率(LVEF)の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要となる。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)
- 9.1.3 一般的に、胸部への放射線照射により心筋細胞が障害を受ける可能性があり、このような場合、本剤投与による心障害発現のリスクが高まると考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、左室駆出率(LVEF)の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)
- 9.1.4、9.1.5 本剤及び先行バイオ医薬品[§]投与後に心障害が発現したとの報告があることから、本剤投与前に心不全症状が認められる患者又はその既往歴のある患者、左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者は、本剤投与により症状が悪化する可能性がある。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、左室駆出率(LVEF)の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕製剤を指す。

- 9.1.6 本剤及び先行バイオ医薬品[§]投与後に心障害が発現したとの報告があることから、基礎疾患として冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)のある患者、又はその既往歴のある患者は、本剤投与により症状が悪化したり、心不全等の心障害が新たに発現するリスクが高まる可能性がある。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、左室駆出率(LVEF)の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である。([VIII. 安全性(使用上の注意等)]に関する項目)の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)
- 9.1.7 一般的に高血圧の患者は心障害発現のリスクが高いと考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、左室駆出率(LVEF)の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である。([VIII. 安全性(使用上の注意等)]に関する項目)の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)
- 9.1.8 安静時呼吸困難のある患者又はその既往歴のある患者では、Infusion reactionが重篤化(アナフィラキシー様症状、肺障害等)するリスクが高いと考えられる。このような患者に投与する場合には、より慎重な経過観察を行う必要がある。([VIII. 安全性(使用上の注意等)]に関する項目)の「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後最低7カ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

【解説】

本剤では、妊婦の使用を検討するための臨床試験を実施していない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していない。

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツマブ(遺伝子組換え)[トラスツマブ後続1]製剤を指す。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、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が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されている⁴⁾が、胎児への影響は報告されていない。
[9.4参照]

【解説】

本剤では、妊婦の使用を検討するための臨床試験を実施していない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている⁵⁾。

【解説】

本剤では、授乳時の使用を検討するための臨床試験を実施していない。したがって、授乳婦に対する安全性は確立していない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

本剤の国内外臨床試験において、小児等に使用された報告はない。
したがって、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下している。

【解説】

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与する必要がある。本剤は抗体製剤であり、先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験において体内からの消失に腎クリアランスはほとんど寄与しないことが判明している。薬物動態パラメータについて年齢による違いは特に認められず、臨床試験及び市販後の使用に際して、高齢者における減量が行われていない。

しかし、高齢者においては本剤の心障害発現に関する「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象となっている「心不全症状」、「冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)」、「高血圧症」の合併率あるいは発症の危険率が一般的に高いため、投与にあたり心障害に対するより一層の注意喚起が必要と考えられる。さらに、高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、臨床上本剤と併用投与される可能性が高い他の抗癌剤、あるいは肝・腎で代謝・排泄される他の薬剤による副作用発現を考慮する必要がある。

したがって、高齢者へ投与する場合には、状態を注意深く観察し、心機能検査、肝・腎機能検査、血液検査を頻回に実施するなどの配慮をしながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

【解説】

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」を参照のこと。

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験⁵⁾において、本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象を副作用として集計した。また、「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に、本試験で認められた副作用及び臨床検査値異常を一覧で示した。

(1) 重大な副作用と 初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全(4.5%) (症候:呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常:S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック(頻度不明)、肺浮腫(頻度不明)、心嚢液貯留(0.1%)、心筋症(0.4%)、心膜炎(頻度不明)、不整脈(1.4%)、徐脈(0.1%)等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照]

11.1.2 Infusion reaction (頻度不明)

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction (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)が約40%の患者において報告されている(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。

また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等)が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置(酸素吸入、 β -アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎(0.2%)、肺線維症(頻度不明)、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)(0.3%)、急性呼吸促迫症候群(0.1%未満)等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少(4.4%)、好中球減少(6.9%)、血小板減少(1.9%)、貧血(3.7%)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.5 肝不全 (0.1%未満)、黄疸 (0.1%)、肝炎 (0.1%)、肝障害 (0.5%)

11.1.6 腎障害

腎不全(0.2%)、腎障害(1.0%)があらわれることがある。

11.1.7 昏睡 (頻度不明)、脳血管障害 (0.2%)、脳浮腫 (頻度不明)

11.1.8 敗血症 (0.2%)

11.1.9 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

注) 発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験 [H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験 [H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験 [MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌 (術後薬物療法) に対する国際共同試験 [HERA試験]、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]、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験 [HUON-003-01試験] 及び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・直腸癌に対する国内臨床試験 [TRIUMPH試験] を含む。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐 (16.8%)	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、痒痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			AST増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱 (31.5%)、悪寒 (20.0%)、疲労 (10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染 (鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等)、胸部不快感、骨痛、頸部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注2) 発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験 [H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験 [H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験 [MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、痒痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋痙攣、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 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

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	痒痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 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

	20%以上	10～20%未満	10%未満
消化器	下痢(36.7%)	口内炎	食欲不振
皮膚			発疹
その他		倦怠感	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相臨床試験⁵⁾における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現例数と発現率：承認時

被験者数：271例

	発現例数 (%)	Grade 3以上の 発現例数 (%)
本剤との因果関係が否定 できない有害事象	129 (47.6%)	18 (6.6%)
皮膚および皮下組織障害	57 (21.0%)	2 (0.7%)
脱毛症	21 (7.7%)	0
発疹	10 (3.7%)	0
全身性そう痒症	6 (2.2%)	2 (0.7%)
斑状丘疹状皮疹	7 (2.6%)	0
皮膚乾燥	3 (1.1%)	0
爪変色	3 (1.1%)	0
斑状皮疹	5 (1.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5%)	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	2 (0.7%)	0
紅斑	2 (0.7%)	0
そう痒症	2 (0.7%)	0
丘疹性皮疹	2 (0.7%)	0
点状出血	1 (0.4%)	0
全身性皮疹	2 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	2 (0.7%)	0
蕁麻疹	1 (0.4%)	0
爪甲脱落症	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.4%)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
爪ジストロフィー	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.4%)	0
皮膚刺激	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	40 (14.8%)	0
疲労	13 (4.8%)	0
無力症	11 (4.1%)	0
発熱	6 (2.2%)	0
倦怠感	4 (1.5%)	0
末梢性浮腫	3 (1.1%)	0
顔面浮腫	1 (0.4%)	0
高熱	2 (0.7%)	0
粘膜の炎症	1 (0.4%)	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0
悪寒	2 (0.7%)	0
乾燥症	1 (0.4%)	0
末梢腫脹	1 (0.4%)	0
注入部位疼痛	1 (0.4%)	0

	発現例数 (%)	Grade 3以上の 発現例数 (%)
注入部位血管外漏出	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	24 (8.9%)	10 (3.7%)
好中球減少症	16 (5.9%)	10 (3.7%)
貧血	11 (4.1%)	0
白血球減少症	6 (2.2%)	0
発熱性好中球減少症	4 (1.5%)	4 (1.5%)
血小板減少症	1 (0.4%)	0
血小板増加症	1 (0.4%)	0
臨床検査	30 (11.1%)	2 (0.7%)
駆出率減少	19 (7.0%)	2 (0.7%)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	4 (1.5%)	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.1%)	0
血中アルカリ ホスファターゼ増加	3 (1.1%)	0
好中球数減少	3 (1.1%)	0
白血球数減少	1 (0.4%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	1 (0.4%)	0
心電図QT延長	1 (0.4%)	0
血圧上昇	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4%)	0
胃腸障害	35 (12.9%)	3 (1.1%)
悪心	15 (5.5%)	0
下痢	14 (5.2%)	1 (0.4%)
口内炎	8 (3.0%)	0
便秘	8 (3.0%)	0
嘔吐	6 (2.2%)	1 (0.4%)
消化不良	2 (0.7%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	0
腹痛	1 (0.4%)	0
上腹部痛	1 (0.4%)	0
齲歯	2 (0.7%)	0
痔出血	2 (0.7%)	0
急性膵炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯痛	1 (0.4%)	0
胃腸毒性	1 (0.4%)	0
心臓障害	20 (7.4%)	0
動悸	7 (2.6%)	0

MedDRA/J ver. 18.1

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

被験者数：271例

	発現例数 (%)	Grade 3以上の 発現例数 (%)
頻脈	5 (1.8%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.7%)	0
心膜炎	2 (0.7%)	0
期外収縮	1 (0.4%)	0
上室性期外収縮	1 (0.4%)	0
三尖弁閉鎖不全症	2 (0.7%)	0
心毒性	1 (0.4%)	0
心室壁運動亢進	1 (0.4%)	0
狭心症	1 (0.4%)	0
冠動脈疾患	1 (0.4%)	0
上室性頻脈	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	22 (8.1%)	1 (0.4%)
注入に伴う反応	22 (8.1%)	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	17 (6.3%)	0
関節痛	5 (1.8%)	0
筋肉痛	7 (2.6%)	0
骨痛	2 (0.7%)	0
背部痛	3 (1.1%)	0
筋痙縮	1 (0.4%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0
眼障害	17 (6.3%)	0
流涙増加	13 (4.8%)	0
眼乾燥	1 (0.4%)	0
光視症	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.4%)	0
眼脂	1 (0.4%)	0
神経系障害	14 (5.2%)	0
頭痛	10 (3.7%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 (0.7%)	0
浮動性めまい	2 (0.7%)	0
味覚異常	2 (0.7%)	0
錯感覚	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (6.3%)	0
呼吸困難	7 (2.6%)	0
鼻出血	6 (2.2%)	0
鼻漏	2 (0.7%)	0

	発現例数 (%)	Grade 3以上の 発現例数 (%)
咳嗽	1 (0.4%)	0
発声障害	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0
上気道の炎症	1 (0.4%)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4%)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	13 (4.8%)	0
鼻炎	5 (1.8%)	0
インフルエンザ	3 (1.1%)	0
上気道感染	2 (0.7%)	0
爪囲炎	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.4%)	0
中耳炎	1 (0.4%)	0
咽頭炎	1 (0.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	0
真菌性耳感染	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	8 (3.0%)	2 (0.7%)
食欲減退	6 (2.2%)	1 (0.4%)
低カルシウム血症	1 (0.4%)	0
脱水	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血管障害	10 (3.7%)	0
高血圧	4 (1.5%)	0
潮紅	2 (0.7%)	0
低血圧	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0
血管痛	1 (0.4%)	0
血管炎	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	6 (2.2%)	0
乳房痛	2 (0.7%)	0
無月経	2 (0.7%)	0
腔分泌物	1 (0.4%)	0
外陰腔そう痒症	1 (0.4%)	0
精神障害	1 (0.4%)	0
不眠症	1 (0.4%)	0

MedDRA/J ver. 18.1

9. 臨床検査結果に
及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・ A法：

$$\text{初回} \quad \text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降} \quad \text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

・ B法：

$$\text{初回} \quad \text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降} \quad \text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水(点滴静注用60mg：3.0mL、点滴静注用150mg：7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【解説】

14.1 調製時

14.1.1 調製時には本剤1バイアルにつき溶解液 (60mgバイアルの場合は日局注射用水 3.0mL、150mgバイアルの場合は日局注射用水7.2mL)を加え溶解して、トラスツズマブ濃度が21mg/mLの溶液とする。前記の《換算式》に従い投与に必要な「抜き取り量」を算出してバイアルより注射筒で抜き取り、希釈液 (日局生理食塩液250mL)にて希釈し、直ちに使用すること。

14.1.2、14.1.3 本剤の安定性、無菌性の維持及び濃度調整をしやすいように、溶解及び希釈には、日局注射用水、日局生理食塩液を使用すること。他の溶剤を用いた場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。

14.1.4 本剤は添加物としてポリソルベート20を含有しているため、泡立ちやすくなっている。泡立った状態で抜き取ると、抜き取り量に誤差を生じる可能性がある。したがって、注射針を凍結乾燥塊に向けて溶解液が静かに流れるように差し込み、ゆっくり注入した後、静かに溶解させる。その後、ほぼ泡が消えるまで数分間放置してから、必要量を抜き取り希釈液に溶解する。

14.1.5 本剤は、抗体製剤であるため、安定性及び無菌性の維持の観点から投与直前に溶解・希釈して必要量を使用し、残液は廃棄すること。

14.2 投与時

14.2.2 他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。したがって、本剤の点滴静注に際しては、他剤を希釈液中に混合したり、同時に点滴静注しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告 (921例中1例) があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

(2) 非臨床試験に
基づく情報

【解説】

15.1.1 海外で実施された健康成人男性対象の海外第Ⅰ相臨床試験において、本剤投与前に抗トラスツズマブ抗体(ADA)陽性が確認された3例のうち、2例において本剤投与後もADA陽性が認められた。

15.1.2 先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌における国外第Ⅲ相試験において、急性白血病及び骨髄異形成症候群(MDS)を発現した症例が5例報告されている。

15.1.3 先行バイオ医薬品[§]の国外で実施した無作為化比較試験において、骨髄抑制作用を示す他の抗悪性腫瘍剤と先行バイオ医薬品[§]との併用において、以下の報告がある。

HER2陽性転移性乳癌(初回治療例)188例を対象とした先行バイオ医薬品[§]＋ドセタキセル併用群とドセタキセル単独投与群の比較試験において、発熱性好中球減少症の発現率は併用群で23%、単独群で17%であった。

設定されていない

§)「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

週1回4週間静脈内投与による反復投与毒性試験(カニクイザル)¹⁾

カニクイザルに、本剤(14、42mg/kg/回)又は標準製剤^{#1}(14、42mg/kg/回)を週1回4週間静脈内投与した際の本剤と標準製剤^{#1}の反復投与毒性プロファイルを比較し、評価した。動物を5つの投与群に割り付け、それぞれ雄3頭及び雌3頭で構成した。

1、8、15及び22日目に静脈内投与した。

本剤の週1回4週間投与では毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

^{#1} 先行バイオ医薬品(米国において承認されたトラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：トラスツズマブ BS点滴静注用 60mg「NK」 生物由来製品 処方箋医薬品^{注)}
トラスツズマブ BS点滴静注用 150mg「NK」 生物由来製品 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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] 該当しない

2. 有効期間

有効期間：60ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラスツズマブ (遺伝子組換え)

同効薬：ペルツズマブ (遺伝子組換え)、トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)、
ラパチニブトシル酸塩水和物、トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2014年1月15日

8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
トラスツズマブ BS点滴静注用 60mg「NK」	2018年 3月23日	23000AMX00467	2018年 5月30日	2018年 8月20日
トラスツズマブ BS点滴静注用 150mg「NK」	2018年 3月23日	23000AMX00468	2018年 5月30日	2018年 8月20日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：2018年11月28日

HER2過剰発現が確認された乳癌

用法及び用量追加：2018年11月28日

HER2過剰発現が確認された乳癌に対する用法及び用量追加

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。

用法及び用量追加：2019年8月21日

HER2過剰発現が確認された乳癌に対する用法及び用量追加

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。

効能又は効果追加：2023年10月

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

用法及び用量追加：2023年10月

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・直腸癌に対する用法及び用量追加

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は求められていない。

13. 各種コード

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トラスツズマブBS 点滴静注用60mg「NK」	1V	1990829010101	4291442D1033	622630701
	5V	1990829010102		
トラスツズマブBS 点滴静注用150mg「NK」	1V	1990836010101	4291442D2030	622630801
	5V	1990836010102		

14. 保険給付上の注意

診療報酬明細書の摘要欄にHER2過剰発現を確認した検査の実施年月日について記載すること（厚生労働省保険局医療課長通知（保医発第0625001号）〔2004年6月25日付〕）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬食審査発第0304007号 (平成21年3月4日)
- 2) 社内資料：安定性試験
- 3) 社内資料：海外第 I 相臨床試験
- 4) Witzel, I., et al. : Breast Cancer Res Treat. 123 (2) : 437-445, 2010 (PMID: 20623180)
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 6) Santner, T.J., et al. : J Amer Statist Assoc. 75 (370) : 386-394, 1980
- 7) Albanell, J., et al. : Adv Exp Med Biol. 532 : 253-268, 2003 (PMID: 12908564)
- 8) Valabrega, G., et al. : Ann Oncol. 18 (6) : 977-984, 2007 (PMID: 17229773)
- 9) Hudis, C.A. : N Engl Med. 357 (1) : 39-51, 2007 (PMID: 17611206)
- 10) 社内資料：Herceptin[®]との同等性／同質性に係る試験 特性解析
- 11) 社内資料：毒性試験に関する資料 非臨床試験 (反復投与毒性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

欧州、米国等で承認されている（2023年11月時点）。

本邦における効能又は効果と用法及び用量は海外での承認状況とは異なる（「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」及び「3. 用法及び用量」を参照）。

EUにおいて2018年2月、米国において2018年12月にセルトリオン社（韓国）が承認を取得した。効能又は効果と用法及び用量は以下の通りである（2023年11月時点）。

【EUにおける効能又は効果、用法及び用量】

販売名：Herzuma[®]

- Herzuma 150 mg powder for concentrate for solution for infusion
One vial contains 150 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody
- Herzuma 420 mg powder for concentrate for solution for infusion
One vial contains 420 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody

■ Therapeutic indications

Metastatic breast cancer

Herzuma is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC):

- as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.
- in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.
- in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.
- in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab.

Early breast cancer

Herzuma is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC):

- following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable).
- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel.
- in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin.
- in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Herzuma therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2 cm in diameter.

Herzuma should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay.

Metastatic gastric cancer

Herzuma in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic

adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.

Herzuma should only be used in patients with metastatic gastric cancer (MGC) whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used.

■ Posology and method of administration

HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy. Herzuma treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy, and should be administered by a healthcare professional only.

In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Herzuma and not Kadcyra (trastuzumab emtansine).

Metastatic breast cancer

- *Three-weekly schedule*

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

- *Weekly schedule*

The recommended initial loading dose of Herzuma is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herzuma is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.

- *Administration in combination with paclitaxel or docetaxel*

In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of trastuzumab and immediately after the subsequent doses of trastuzumab if the preceding dose of trastuzumab was well tolerated.

- *Administration in combination with an aromatase inhibitor*

In the pivotal trial (BO16216), trastuzumab and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of trastuzumab and anastrozole at administration.

Early breast cancer

- *Three-weekly and weekly schedule*

As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of Herzuma is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herzuma at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

As a weekly regimen (initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week) concomitantly with paclitaxel following chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide.

Metastatic gastric cancer

- *Three-weekly schedule*

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

【米国における効能又は効果、用法及び用量】

販売名：HERZUMA[®]

HERZUMA (trastuzumab-pkrb) is biosimilar to HERCEPTIN (trastuzumab).

- For injection: 150 mg of HERZUMA as a white to pale yellow lyophilized powder in a single-dose vial
- For injection: 420 mg of HERZUMA as a white to pale yellow lyophilized powder in a multiple-dose vial

■ INDICATIONS AND USAGE

Adjuvant Breast Cancer

HERZUMA is indicated for adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature) breast cancer

- as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel
- as part of a treatment regimen with docetaxel and carboplatin
- as a single agent following multi-modality anthracycline based therapy

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product.

Metastatic Breast Cancer

HERZUMA is indicated:

- In combination with paclitaxel for first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer
- As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product.

Metastatic Gastric Cancer

HERZUMA is indicated, in combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2 overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have not received prior treatment for metastatic disease.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product.

■ DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patient Selection

Select patients based on HER2 protein overexpression or HER2 gene amplification in tumor specimens. Assessment of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification should be performed using FDA-approved tests specific for breast or gastric cancers by laboratories with demonstrated proficiency. Information on the FDA-approved tests for the detection of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification is available at:

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Assessment of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification in metastatic gastric cancer should be performed using FDA-approved tests specifically for gastric cancers due to differences in gastric vs. breast histopathology, including incomplete membrane staining and more frequent heterogeneous expression of

HER2 seen in gastric cancers.

Improper assay performance, including use of suboptimally fixed tissue, failure to utilize specified reagents, deviation from specific assay instructions, and failure to include appropriate controls for assay validation, can lead to unreliable results.

Recommended Doses and Schedules

- Do not administer as an intravenous push or bolus. Do not mix HERZUMA with other drugs.
- Do not substitute HERZUMA (trastuzumab-pkrb) for or with ado-trastuzumab emtansine.

Adjuvant Treatment, Breast Cancer:

Administer according to one of the following dose and schedule for a total of 52 weeks of HERZUMA therapy:

During and following paclitaxel, docetaxel, or docetaxel and carboplatin:

- Initial dose of 4 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes then at 2 mg/kg as an intravenous infusion over 30 minutes weekly during chemotherapy for the first 12 weeks (paclitaxel or docetaxel) or 18 weeks (docetaxel and carboplatin).
- One week following the last weekly dose of HERZUMA, administer HERZUMA at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30–90 minutes every three weeks.

As a single agent within three weeks following completion of multi-modality, anthracycline-based chemotherapy regimens:

- Initial dose at 8 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes
- Subsequent doses at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30–90 minutes every three weeks.
- Extending adjuvant treatment beyond one year is not recommended.

Metastatic Treatment, Breast Cancer:

- Administer HERZUMA, alone or in combination with paclitaxel, at an initial dose of 4 mg/kg as a 90-minute intravenous infusion followed by subsequent once weekly doses of 2 mg/kg as 30-minute intravenous infusions until disease progression.

Metastatic Gastric Cancer:

- Administer HERZUMA at an initial dose of 8 mg/kg as a 90-minute intravenous infusion followed by subsequent doses of 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30–90 minutes every three weeks until disease progression.

2. 海外における 臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うに
あたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020232

「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求No. TRA-10-D

2023年11月改訂

日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>