

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 2013 に準拠して作成

薬価基準収載

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ BS点滴静注用60mg「CTH」
トラスツズマブ BS点滴静注用150mg「CTH」
Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg「CTH」
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

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称 : *c-erb B-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※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「CTH」 : 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 トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「CTH」 : 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 販売開始年月日 : 2018年8月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	選任外国製造医薬品等製造販売業者 : セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 外国製造医薬品等特例承認取得者 : Celltrion Inc. (韓国)
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 東京都中央区新川一丁目 16 番 3 号住友不動産茅場町ビル 3 階 TEL 0120-833-889 (フリーダイヤル)

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日病薬では、e-IFを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂・一部改変)

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・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績		3. 臨床成績	15
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 一般名	3	2. 薬理作用	25
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移・測定法	28
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	3. 吸収	31
7. CAS 登録番号	5	4. 分布	31
III. 有効成分に関する項目	6	5. 代謝	32
1. 物理化学的性質	6	6. 排泄	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. トランスポーターに関する情報	32
3. 有効成分の確認試験法	6	8. 透析等による除去率	33
4. 有効成分の定量法	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
IV. 製剤に関する項目	7	1. 警告内容とその理由	34
1. 剤形	7	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	36
2. 製剤の組成	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
3. 注射剤の調製法	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	5. 慎重投与内容とその理由	37
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
6. 溶解後の安定性	9	7. 相互作用	41
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	8. 副作用	41
8. 生物学的試験法	10	9. 高齢者への投与	53
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	11. 小児等への投与	54
11. 力価	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	13. 過量投与	54
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	14. 適用上の注意	55
14. その他	10		

15. その他の注意	57	12. 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	60
16. その他	57	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	61
IX. 非臨床試験に関する項目	58	14. 再審査期間	61
1. 薬理試験	58	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
2. 毒性試験	58	16. 各種コード	61
X. 管理的事項に関する項目	59	17. 保険給付上の注意	61
1. 規制区分	59	XI. 文献	62
2. 有効期間又は使用期限	59	1. 引用文献	62
3. 貯法・保存条件	59	2. その他の参考文献	62
4. 薬剤取扱い上の注意点	59	XII. 参考資料	63
5. 承認条件等	59	1. 主な外国での発売状況	63
6. 包装	59	2. 海外における臨床支援情報	63
7. 容器の材質	60	XIII. 備考	64
8. 同一成分・同効薬	60	その他の関連資料	64
9. 国際誕生年月日	60		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60		
11. 薬価基準収載年月日	60		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」及び同 150mg 「CTH」(以下、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]を有効成分として含有するバイオ後続品である。本剤は、HER2 に高い親和性を持つヒト化モノクローナル抗体である。

トラスツズマブ(遺伝子組換え)は、HER2 と特異的に結合することにより、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 作用等により腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。HER2 はヒト乳癌細胞及びヒト胃癌細胞の一部で高発現が認められており、先行バイオ医薬品[§]は「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」、「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」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」を効能又は効果としている。

本剤は、Celltrion 社により品質試験、非臨床試験、PK 同等性試験、HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験が行われ、HER2 陽性乳癌に対する先行バイオ医薬品[§]との品質、有効性及び安全性の同等性/同質性が確認された。

HER2 陽性乳癌と HER2 陽性胃癌は腫瘍の部位が異なるが、HER2 過剰発現という点において共通の性質を有することから、HER2 陽性乳癌と HER2 陽性胃癌におけるトラスツズマブ(遺伝子組換え)の作用機序は類似していると考えられる。従って、HER2 陽性乳癌における国際共同第Ⅲ相臨床試験を HER2 陽性胃癌に外挿して、国内において外国製造業者である Celltrion Inc. (韓国)が、選任外国製造医薬品等製造販売業者としてセルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社を選任して本剤の承認申請を行い、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」を効能又は効果として承認された。

2018 年 11 月には、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の効能又は効果及びその用法及び用量である A 法が、2019 年 8 月には、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の用法及び用量である B 法が、2023 年 10 月には、「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」の効能又は効果及びその用法及び用量である B 法が追加承認された。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、ADCC : Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)、PK : 薬物動態

§) 「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・製剤学的特性

- (1) 本剤はハーセプチン® [トラスツズマブ (遺伝子組換え)] のバイオ後続品である。
- (2) HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 作用等より、本剤と先行バイオ医薬品#2との生物活性が類似していることが認められた。〈25～27 ページ参照〉
- (3) 外国人健康成人男性を対象とした PK 同等性試験において、本剤と先行バイオ医薬品#1との薬物動態が同等であることが認められた。〈28～30 ページ参照〉
- (4) 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、本剤と先行バイオ医薬品#1との有効性が同等であることが認められたことから、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」を効能又は効果として承認された。〈20～23 ページ参照〉
- (5) HER2 陽性乳癌と HER2 陽性胃癌におけるトラスツズマブ (遺伝子組換え) の作用機序は類似していると考えられ、HER2 陽性乳癌における国際共同第Ⅲ相臨床試験を HER2 陽性胃癌に外挿して、「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承認された。〈11 ページ参照〉
- (6) 「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。〈11 ページ参照〉
- (7) 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、腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。

<HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌>

主な副作用 (発現頻度 10%以上) は、悪心・嘔吐、発熱、悪寒、疲労であった。

<HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法>

主な副作用 (発現頻度 1%以上) は、頭痛、悪心、下痢、嘔吐、動悸、呼吸困難、爪の障害、発疹、癢痒症、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 (鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等) 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>

主な副作用 (発現頻度 10%以上) は、ニューロパチー、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>

主な副作用 (発現頻度 10%以上) は、下痢、口内炎、倦怠感であった。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。〈41～52 ページ参照〉

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、ADCC : Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)、PK : 薬物動態

#1) Herceptin® (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) Herceptin® (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)

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 「CTH」

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」

(2) 洋名

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg 「CTH」

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 150mg 「CTH」

(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

<アミノ酸配列>

L 鎖

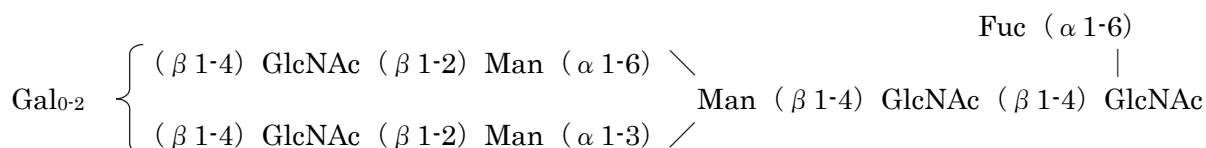
1	DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQDVN	TAVAWYQQKP	GKAPKLLIYS
51	ASFLYSGVPS	RFGSRSRGTD	FTLTISLQP	EDFATYYCQQ	HYTTPPTFGQ
101	GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNFPY	PREAKVQWKV
151	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
201	LSSPVTKSFN	RGEC			

H 鎖

1	EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFNIK	DTYIHWVRQA	PGKGLEWVAR
51	IYPTNGYTRY	ADSVKGRFTI	SADTSKNTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCSRWG
101	GDGFYAMDYW	GQGTLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK
151	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT
201	YICNVNHNKPS	NTKVDKKVEP	KSCDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP
251	KDTLMISRTP	EVTCVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN
301	STYRVVSVLT	VLHQQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ
351	VYTLPPSREE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV
401	LDSGDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSQSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK

H 鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸、H 鎖 N300 : 糖鎖結合、H 鎖 K450 : 部分的プロセッシング
L 鎖 C214 - H 鎖 C223、H 鎖 C229 - H 鎖 C229、H 鎖 C232 - H 鎖 C232 : ジスルフィド結合

<主な糖鎖の推定構造>



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

4. 分子式及び分子量

<分子式>

H 鎖 (糖鎖及び C 末端リシンを含まない場合) : C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆

L 鎖 : C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆

<分子量>

約 148,000

5. 化学名 (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] 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。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CT-P6

7. CAS 登録番号

180288-69-1

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

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(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

原薬を-40℃で保存したとき 48 ヶ月安定である。

3. 有効成分の確認試験法

等電点電気泳動法、液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

生物活性：ヒト乳癌細胞株に対するトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] の増殖
阻害活性の測定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形

注射剤（バイアル）

2) 規格

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」>

1 バイアル中^{※1}、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] を 64.5mg 含有^{※2}

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」>

1 バイアル中^{※1}、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] を 156mg 含有^{※2}

3) 性状

白色～微黄色の塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）

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

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」>

1 バイアル中^{※1}、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] を 64.5mg 含有^{※2}

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」>

1 バイアル中^{※1}、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] を 156mg 含有^{※2}

※1) 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) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 添加物

成分名 (1 バイアル中)	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」	トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」
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

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」>

1 バイアルあたり、3.0mL の日局注射用水により溶解して、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 に希釈し、点滴静注する。

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」>

1 バイアルあたり、7.2mL の日局注射用水により溶解して、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 に希釈し、点滴静注する。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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 「CTH」 の安定性>

試験項目	保存条件	結果
長期保存試験	5±3℃	60 ヲ月間変化なし
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヲ月間変化なし
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH	3 ヲ月間変化なし

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

保存形態：ブチルゴム栓及びガラス製バイアル

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」 の安定性>

試験項目	保存条件	結果
長期保存試験	5±3℃	60 ヲ月間変化なし
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヲ月間変化なし
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH	3 ヲ月間変化なし
光安定性試験	25±2℃/60±5%RH	120 万 lux・hr 及び 200W・hr/m ² (70 時間) で変化なし

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

保存形態：ブチルゴム栓及びガラス製バイアル

6. 溶解後の安定性

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」 を再調製したときの安定性>

溶解液	保存条件	結果
注射用水 7.2mL	5±3℃	再調製後 48 時間変化なし

試験項目：溶状、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 「CTH」 を希釈したときの安定性>

投与量 (体重 60kg の場合)	希釈後の タンパク質濃度	希釈液	保存条件	結果
2mg/kg (120mg)	0.47mg/mL	250mL の 輸液バッグ*	30±2℃/ 75±5%RH	希釈後 48 時間 変化なし
8mg/kg (480mg)	1.76mg/mL			

試験項目：溶状、確認試験、純度試験、pH、生物活性、タンパク質含量等

※0.9w/v%塩化ナトリウム液、PE 製

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

8. 生物学的試験法

生物活性：ヒト乳癌細胞株に対するトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 1] の増殖
阻害活性の測定

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

等電点電気泳動法、液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

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】

トラスツズマブ製剤共通の注意事項を、先行バイオ医薬品[§]の添付文書に準じて設定した。トラスツズマブ製剤の適正使用のためには、先行バイオ医薬品[§]の添付文書に記載されている「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」に関する臨床成績の情報が重要と判断し、平成 22 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課及び厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡における後発品の取扱いに準じて、先行バイオ医薬品[§]の臨床成績を本剤の臨床成績の項に引用した。なお、本剤を用いた PK 同等性試験¹⁾、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²⁾等により安全性情報を評価・検討した結果、効能又は効果に関連する注意として追加記載して注意喚起すべき事項はないと判断した。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、PK : 薬物動態

§) 「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. 用法及び用量

6. 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。

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。

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〕

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）

[解説]

トラスツズマブ製剤共通の注意事項を、先行バイオ医薬品[§]の添付文書に準じて設定した。トラスツズマブ製剤の適正使用のためには、先行バイオ医薬品[§]の添付文書に記載されている「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」に関する臨床成績の情報が重要と判断し、平成 22 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課及び厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡における後発品の取扱いに準じて、先行バイオ医薬品[§]の臨床成績を本剤の臨床成績の項に引用した。

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）、PK：薬物動態

§）「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. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（評価資料）

試験	相試験デザイン対象	目的	治療	解析対象	投与期間
PK 同等性試験 <CT-P6 1.5> (ピボタル PK 同等性試験、日本人を含む外国人データ)	第 I 相 薬物動態 無作為化 二重盲検 並行群間比較 健康成人男性	主要目的 本剤及び先行バイオ医薬品#1 の薬物動態プロファイルの比較 副次目的 本剤及び先行バイオ医薬品#1 の安全性、PK パラメータ及び免疫原性の評価	被験薬：本剤 対照薬：先行バイオ医薬品#1 6mg/kg を 90 分（±5 分）かけて点滴静注により単回投与した。 併用薬（全例）： アセトアミノフェン 650mg を試験薬投与前 30～60 分以内に経口投与した。	PK 解析対象集団 (日本人集団) 本剤群：35 (12) 例 先行バイオ医薬品#1 群：35 (12) 例 安全性解析対象集団 (日本人集団) 本剤群：35 (12) 例 先行バイオ医薬品#1 群：35 (12) 例	単回
国際共同第 III 相臨床試験 <CT-P6 3.2> (ピボタル治療学的同等性試験)	第 III 相 二重盲検 無作為化 並行群間比較 多国籍 多施設共同 HER2 陽性 早期乳癌患者	主要目的 HER2 陽性早期乳癌患者における本剤と先行バイオ医薬品#1 の pCR の同等性を検証する。 副次目的 ORR、乳房温存割合等を検討するとともに、薬物動態、薬力学、安全性、バイオマーカーに関するデータを収集する。	被験薬：本剤 対照薬：先行バイオ医薬品#1 術前補助療法期間 初回は 8mg/kg、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週毎に 90 分かけて点滴静注投与した（計 8 回投与）。 併用薬（全例）： サイクル 1～4（4 回投与） ドセタキセル (75mg/m ²) サイクル 5～8（4 回投与） FEC フルオロウラシル (500mg/m ²) エピルピシン (75mg/m ²) シクロホスファミド (500mg/m ²) 術後補助療法期間 本剤又は先行バイオ医薬品#1：術前補助療法期間の試験薬初回投与日から、手術日を除いて最長 1 年間、3 週毎に 6mg/kg を点滴静注投与した（術後に最長 10 サイクル）。	ITT 集団 (日本人集団) 本剤群：271 (15) 例 先行バイオ医薬品#1 群：278 (15) 例 PPS (日本人集団) 本剤群：248 (14) 例 先行バイオ医薬品#1 群：256 (14) 例 安全性解析対象集団 (日本人集団) 本剤群：271 (15) 例 先行バイオ医薬品#1 群：278 (15) 例	術前補助療法： 8 サイクル 術後補助療法： 最長 10 サイクル (病勢進行、死亡又は試験薬投与中止まで)

PK：薬物動態、HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）、pCR：病理学的完全奏効、ORR：全奏効割合、FEC：フルオロウラシル/エピルピシン/シクロホスファミド、ITT：Intention-to-treat、PPS：Per-protocol Set

#1) Herceptin®（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) 臨床効果

1) 本剤の臨床成績

<国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾>

HER2 陽性早期乳癌患者 549 例（日本人 30 例を含む）を対象に、化学療法^{※1} 併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} を初回は 8mg/kg 投与し、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週毎に投与した。8 回の投与終了後、3～6 週の間手術を実施し、pCR を評価した。pCR の割合は、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1} 群でそれぞれ 46.8%（116/248 例）及び 50.4%（129/256 例）であり、群間差の推定値の 95%信頼区間は、予め設定した同等性許容域 [-15%, 15%] の範囲内に含まれ、両剤の有効性における同等性が確認された。

本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} 群の pCR 割合（pCR が認められた例数/例数^{※2}）

	本剤	先行バイオ医薬品 ^{#1}
pCR 割合	46.8%（116/248 例）	50.4%（129/256 例）

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）、pCR：病理学的完全奏効

※1) 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} の投与にあわせて、ドセタキセル 75mg/m² を初回投与から 3 週毎に 4 回、以降は FEC（フルオロウラシル 500mg/m² + エピルピシン 75mg/m² + シクロホスファミド 500mg/m²）を 3 週毎に 4 回投与した。

※2) Per-protocol Set 例数

#1) Herceptin®（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) 先行バイオ医薬品[§]の臨床成績

①HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

<国際共同第Ⅲ相試験（HERA 試験）における成績>

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1)}とし、先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§]を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、先行バイオ医薬品[§]投与群においては、定期的な左室駆出率（LVEF）評価に基づき、先行バイオ医薬品[§]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 ヶ月時点で中間解析が実施され、先行バイオ医薬品[§]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2)}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 例）、対照群 13.0%（6/46 例）であった。

最終解析結果³⁾：観察期間中央値 8 年時点で最終解析が実施された。先行バイオ医薬品[§]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。先行バイオ医薬品[§]2 年投与群と 1 年投与群の比較は、ランダム化の 12 ヶ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。先行バイオ医薬品[§]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 例）で、1 年投与群（23.6% [367/1,552 例]）に比べて有意な改善は認められなかった（HR：0.99、P=0.86）。

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、Grade 3 又は 4 の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の 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 [Grade 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 LVEF 低下：1 年投与群 4.1%（69/1,682 例）、2 年投与群 7.2%（120/1,673 例）]。（ハーセプチン[®]注射用 60・150 の添付文書による）

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2)} 発現例数（発現率）	ハザード 比	P 値
観察期間 中央値 12 ヶ月時点	対照群	1,693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001
	1 年投与群	1,693	127 (7.5%)		
観察期間 中央値 8 年時点	対照群 ^{注3)}	1,697 ^{注4)}	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1 年投与群	1,702 ^{注4)}	471 (27.7%)		

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）

注 1) 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 2) 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 3) 対照群には、中間解析結果発表の後、先行バイオ医薬品[§]の投与を開始した症例が 52.1%（884/1,697 例）含まれた。

注 4) 観察期間中央値 12 ヶ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。

§) 「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。

②HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験) における成績>

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+先行バイオ医薬品[§]を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品[§]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及び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)} 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+先行バイオ医薬品[§]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。(ハーセプチン®注射用 60・150 の添付文書による)

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、IHC : 免疫化学染色、FISH : 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション

注) 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 : 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。

§) 「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) 臨床薬理試験

1) 臨床薬力学

<国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾>

HER2 陽性早期乳癌患者 549 例（日本人 30 例を含む）を対象に、術前補助療法として化学療法※併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を初回（サイクル 1 の Day 1）は 8mg/kg 投与し、2 回目以降（サイクル 2～8 の Day 1）は 6mg/kg を 3 週毎に投与した。ベースライン、術前補助療法サイクル 4 終了後、術前補助療法終了後における本剤群及び先行バイオ医薬品^{#1} 群の HER2 遊離抗原の血清中濃度は、ベースラインと比較し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

時点	本剤 (n=271)		先行バイオ医薬品 ^{#1} (n=278)	
	n	平均値 ± 標準偏差 (pg/mL)	n	平均値 ± 標準偏差 (pg/mL)
ベースライン	265	12,426.8 ± 9,176.83	274	11,925.3 ± 8,578.63
術前補助療法サイクル 4 終了後	249	5,983.3 ± 2,544.86	245	5,959.3 ± 1,501.63
術前補助療法終了後	259	6,658.7 ± 1,953.97	270	6,733.9 ± 1,681.72

2) 免疫原性

<PK 同等性試験（日本人を含む海外データ）¹⁾>

健康成人男性 70 例（日本人 24 例を含む）に、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}を 6mg/kg で単回投与し^{注)}、Day 71 まで試験終了時検査を行った結果、試験期間を通して抗トラスツズマブ抗体陽性例は認められなかった。

<国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾>

HER2 陽性早期乳癌患者 549 例（日本人 30 例を含む）を対象に、術前補助療法として化学療法※併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を初回（サイクル 1 の Day 1）は 8mg/kg 投与し、2 回目以降（サイクル 2～8 の Day 1）は 6mg/kg を 3 週毎に投与した。8 回の投与終了後、3～6 週の間に手術を実施し、その後、術後補助化学療法として、最大 10 サイクルまで本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を 6mg/kg を 3 週毎に投与した。

スクリーニングにおいて本剤群 271 例中 4 例(1.5%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群 278 例中 8 例(2.9%)に抗トラスツズマブ抗体陽性が認められたが、いずれも中和抗体は陰性であった。また、本剤群又は先行バイオ医薬品^{#1} を投与した患者において抗トラスツズマブ抗体陽性例は認められなかった。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、PK : 薬物動態

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

※) 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} の投与にあわせて、ドセタキセル 75mg/m² を初回投与から 3 週毎に 4 回、以降は FEC (フルオロウラシル 500mg/m² + エピルピシン 75mg/m² + シクロホスファミド 500mg/m²) を 3 週毎に 4 回投与した。

#1) Herceptin® (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) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾>

目的	<p><主要目的> HER2 陽性早期乳癌患者における本剤と先行バイオ医薬品^{#1}の pCR の同等性を検証する。</p> <p><副次目的> ORR、乳房温存割合等を検討するとともに、薬物動態、薬力学、安全性、バイオマーカーに関するデータを収集する。</p>
試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間比較、多国籍、多施設共同
対象	HER2 陽性早期乳癌患者 549 例（日本人 30 例を含む） ・ ITT 集団・安全性解析対象集団：本剤群 271 例、先行バイオ医薬品 ^{#1} 群 278 例 ・ PPS：本剤群 248 例、先行バイオ医薬品 ^{#1} 群 256 例
主な登録基準	(1) 18 歳以上の女性 (2) ECOG PS が 0～1 の患者 (3) 病理組織学的に初発乳癌が確認された患者 (4) AJCC 乳癌病期分類第 7 版による病期分類が I、II、IIIa の手術可能乳癌（腺癌）患者 (5) RECIST Ver.1.1 に基づき、腫瘍病変（CT で長径が 10mm 以上）又はリンパ節病変（CT で短径が 15mm 以上）のいずれか又は両方を有する患者 (6) HER2 陽性が IHC 法又は FISH 法/CISH 法により確認された（IHC3+、もしくは IHC2+かつ FISH 陽性又は CISH 陽性）患者 (7) ECHO 又は MUGA で測定されたベースライン時の左室駆出率（LVEF）が正常（55%以上）である患者。なお、ベースライン時に用いた方法（ECHO 又は MUGA）で、試験期間を通じて左室駆出率（LVEF）の測定に使用する。 (8) エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体のステータスが明らかな患者 (9) 十分な骨髄機能を保持している患者 (10) 十分な肝・腎機能を保持している患者 等

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）、pCR：病理学的完全奏効、ORR：全奏効割合、ITT：Intention-to-treat、PPS：Per-protocol Set、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床試験グループ）、PS：Performance Status、AJCC：American Joint Committee on Cancer（米国癌合同委員会）、IHC：免疫化学染色、FISH：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション、CISH：色素産生 *in situ* ハイブリダイゼーション、ECHO：二次元心エコー検査、MUGA：マルチゲート収集法

#1) Herceptin®（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）

<p>主な 除外基準</p>	<p>(1) 両側乳癌の患者 (2) 妊婦又は授乳中の患者 (3) 乳癌に対する治療歴（化学療法、生物学的製剤、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、手術等）を有する患者（初発乳癌と診断するための生検を除く） (4) アントラサイクリン系薬剤の使用歴を有する患者 (5) 同時性重複癌又は過去 5 年以内の異時性重複癌を有する患者（治癒した皮膚基底細胞癌及び子宮頸部上皮内癌を除く） (6) 重篤な心疾患又は心症状、特に NYHA 分類Ⅱ以上、うっ血性心不全、心筋梗塞、高リスクでコントロール不能な不整脈、薬物治療を要する狭心症、臨床的に重大な弁膜症、貫壁性梗塞の心電図所見、又はコントロール不良な高血圧の既往を有する患者 (7) B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全症候群に罹患している、もしくは、スクリーニング時の免疫血清検査でウイルス陽性であった患者 (8) 登録前 14 日以内に、何らかの感染症（単純性尿路感染症を除く）に対して全身性の抗感染症薬を使用した患者 (9) Grade 2 以上/CTCAE v.4.03 の末梢性ニューロパチーを有する患者 等</p>
<p>試験 方法</p>	<p>病期、エストロゲン及びプロゲステロン受容体の有無により層別化し、本剤群又は先行バイオ医薬品^{#1} 群のいずれかに無作為に割付け、術前補助療法を 8 サイクル施行後、3～6 週間以内に腋窩リンパ節評価を含む外科手術（腫瘍摘出術又は乳房切除術）を実施した。手術 3～6 週間後、最大 10 サイクルの術後補助療法を施行し、最後の患者登録日から 3 年後まで追跡調査を行った。</p> <p><術前補助療法（8 サイクル）> 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} を初回（サイクル 1 の Day 1）は 8mg/kg、2 回目以降（サイクル 2～8 の Day 1）は 6mg/kg を 3 週毎に点滴静注した。また、サイクル 1～4 ではドセタキセル 75mg/m²、サイクル 5～8 では FEC（フルオロウラシル^{注 1)} 500mg/m²/エピルビシン^{注 2)} 75mg/m²/シクロホスファミド 500mg/m²）を各サイクルの Day 1 に投与した。</p> <p><術後補助療法（最大 10 サイクル）> 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} を 6mg/kg で 3 週毎に投与し、最大 10 サイクルまで継続した。術後補助療法期間中、患者は放射線療法及び/又はホルモン療法を受けることができることとした。</p>

NYHA : New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）、CTCAE : 有害事象共通用語基準

注 1) 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。

注 2) エピルビシンの乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後補助療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg（力価）/m²（体表面積）を 1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4～6 クール反復する。シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg（力価）/m²（体表面積）を 1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4～6 クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

#1) Herceptin®（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）

主要評価項目	pCR の割合 : DCIS の有無にかかわらず、乳房及び腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞が存在しないことが認められた患者の割合
副次評価項目	<p><有効性></p> <p>(1) ORR : RECIST Version 1.1 に基づき、最良総合効果が完全奏効又は部分奏効であった患者の割合</p> <p>(2) 乳房温存割合 : 乳房温存術を受けた患者の割合 等</p> <p><安全性></p> <p>有害事象、心毒性、免疫原性、臨床検査、バイタルサイン、心機能検査 等</p>
主要評価項目の結果	<p>主解析である PPS における pCR の割合は、本剤群が 46.8% (95%信頼区間 : 40.4% ~ 53.2%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群が 50.4% (95%信頼区間 : 44.1% ~ 56.7%) であった。群間差の 95%信頼区間 (-12.38% ~ 5.16%) は、同等性マージン (-15% ~ 15%) 内に含まれており、同等性が検証された。</p> <p>副次解析である ITT 集団における群間差の 95%信頼区間 (-11.98% ~ 4.80%) も、同等性マージン内に含まれていた。</p>
副次評価項目の結果	<p><有効性></p> <p>(1) ORR (PPS)</p> <p>ORR (95%信頼区間) は、本剤群が 84.3% (79.1% ~ 88.6%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群が 84.0% (78.9% ~ 88.3%) であった。</p> <p>(2) 乳房温存割合 (PPS)</p> <p>乳房温存割合 (95%信頼区間) は、本剤群が 22.6% (17.5% ~ 28.3%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群 20.3% (15.6% ~ 25.8%) であった。</p> <p><安全性></p> <p>副作用は、本剤群が 271 例中 129 例 (47.6%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群が 278 例中 145 例 (52.2%) に認められた。</p> <p>(1) 主な副作用</p> <p>本剤群の主な副作用は、注入に伴う反応 (8.1%)、脱毛症 (7.7%)、駆出率減少 (7.0%)、好中球減少症 (5.9%)、悪心 (5.5%)、下痢 (5.2%)、疲労 (4.8%)、流涙増加 (4.8%)、無力症 (4.1%)、貧血 (4.1%)、発疹 (3.7%)、頭痛 (3.7%)、口内炎 (3.0%)、便秘 (3.0%) であった。先行バイオ医薬品^{#1} 群の主な副作用は、好中球減少症 (10.8%)、脱毛症 (9.0%)、貧血 (9.0%)、悪心 (7.2%)、注入に伴う反応 (6.5%)、疲労 (6.1%)、ALT (GPT) 増加 (5.8%)、AST (GOT) 増加 (5.4%)、白血球減少症 (5.0%)、関節痛 (4.7%)、下痢 (4.3%)、末梢性感覚ニューロパチー (3.2%) であった。</p>

pCR : 病理学的完全奏効、DCIS : 非浸潤性乳管癌、ORR : 全奏効割合、RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、PPS : Per-protocol Set、pCR : 病理学的完全奏効、ITT : Intention-to-treat

#1) Herceptin® (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)

副次評価項目の結果	<p>(2) 重篤な副作用</p> <p>重篤な副作用は、本剤群が 5 例 (1.8%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群が 8 例 (2.9%) に認められた。その内訳は、本剤群では発熱性好中球減少症 4 例 (Grade 4 が 3 例、Grade 3 が 1 例)、好中球減少症 1 例 (Grade 4)、急性膵炎 1 例 (Grade 3)、脱水 1 例 (Grade 3) であった。先行バイオ医薬品^{#1} 群では、好中球減少症 2 例 (Grade 4)、急性心筋梗塞 1 例 (Grade 5)、発熱性好中球減少症 1 例 (Grade 4)、脳梗塞 1 例 (Grade 4)、低カリウム血症 1 例 (Grade 3)、貧血 1 例 (Grade 2)、うっ血性心筋症 1 例 (Grade 2) であった。</p> <p>(3) 投与中止に至った副作用</p> <p>投与中止に至った副作用は、本剤群が 4 例 (1.5%)、先行バイオ医薬品^{#1} 群が 6 例 (2.2%) に認められた。その内訳は、本剤群では駆出率減少 3 例 (Grade 2、非重篤)、注入に伴う反応 1 例 (Grade 2、非重篤) であった。先行バイオ医薬品^{#1} 群では急性心筋梗塞 1 例 (Grade 5、重篤)、脳梗塞 1 例 (Grade 4、重篤)、低ナトリウム血症 1 例 (Grade 3、非重篤)、うっ血性心筋症 1 例 (Grade 2、重篤)、駆出率減少 1 例 (Grade 2、非重篤)、駆出率異常 1 例 (Grade 1、非重篤) であった。</p>
-----------	---

2) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

3) 安全性試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」を参照すること。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#1) Herceptin® (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)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

<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>

① 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。

② 実施計画

・調査期間：2018年8月から5年（登録期間：2018年8月から4年）

・目標症例数：150例

・実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、投与開始から1年間。

③ 安全性検討事項

心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腎障害、腫瘍崩壊症候群

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型）

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

モノクローナル抗体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁻⁶⁾

ヒト癌遺伝子 *HER2/neu* (*c-erbB-2*) の遺伝子産物である *HER2* タンパク質は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185kDa の膜貫通型タンパク質である⁴⁾。ヒト乳癌細胞及びヒト胃癌細胞の一部では、*HER2* タンパク質の高発現が認められている⁵⁾。また、*HER2* 遺伝子を導入し *HER2* タンパク質が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

1) Fab の結合及び機能 (*in vitro* 試験)

① ELISA を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の *HER2* に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、100% (95~112%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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 CELISA を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の膜結合型 *HER2* に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、102% (87~114%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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 本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の *in vitro* 細胞増殖阻害活性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) の相対 *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%)、105% (98~113%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、Fab : 抗原結合フラグメント、ELISA : 酵素結合免疫吸着法、CELISA : 細胞系酵素免疫吸着法

#2) Herceptin® (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)

2) Fc の結合及び機能 (*in vitro* 試験)

① SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcRn に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、99% (93~105%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

② SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRI に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、97% (95~101%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

③ SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRIIa に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、97% (94~100%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

④ SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRIIb に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、95% (91~103%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

⑤ SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRIIIa (F 型) に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、90% (80~101%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

⑥ SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRIIIa (V 型) に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、87% (71~110%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

⑦ SPR を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の FcγRIIIb に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品 (EU)、先行バイオ医薬品 (米国) 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%)、83% (66~106%) であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

Fc : IgG 結晶化可能フラグメント、SPR : 表面プラズモン共鳴法、FcRn : 胎児型 Fc 受容体、FcγRI : Fcγ 受容体 I、FcγRIIa : Fcγ 受容体 IIa、FcγRIIb : Fcγ 受容体 IIb、FcγRIIIa (F 型) : Fcγ 受容体 IIIa (フェニルアラニン型)、FcγRIIIa (V 型) : Fcγ 受容体 IIIa (バリン型)、FcγRIIIb : Fcγ 受容体 IIIb

#2) Herceptin® (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)

⑧ ELISA を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の C1q に対する結合親和性の比較

本剤、先行バイオ医薬品（EU）、先行バイオ医薬品（米国）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%）、102%（93～110%）であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}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。

⑨ ヒト PBMC を用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の ADCC 活性の比較

本剤、先行バイオ医薬品（EU）、先行バイオ医薬品（米国）の相対 ADCC 活性の平均値（範囲）は、それぞれ 99%（91～107%）、96%（83～117%）、91%（79～110%）であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の ADCC 活性が類似していることが示された。

⑩ レポーターアッセイを用いた本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の ADCC 活性の比較

本剤、先行バイオ医薬品（EU）、先行バイオ医薬品（米国）の相対 ADCC 活性の平均値（範囲）は、それぞれ 99%（84～116%）、89%（52～115%）、82%（40～107%）であり、本剤と先行バイオ医薬品^{#2}の ADCC 活性が類似していることが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

ELISA：酵素結合免疫吸着法、C1q：補体第1成分亜成分q、PBMC：末梢血単核細胞、ADCC：抗体依存性細胞傷害

#2) Herceptin®（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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時 (PK 同等性試験：日本人を含む外国人データ)¹⁾

健康成人男性 70 例 (日本人 24 例を含む) を対象に、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1} を 6mg/kg で単回投与し^{注)}、血清中トラスツズマブ濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}) の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性許容域 80%~125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

本剤又は先行バイオ医薬品^{#1} の薬物動態パラメータ

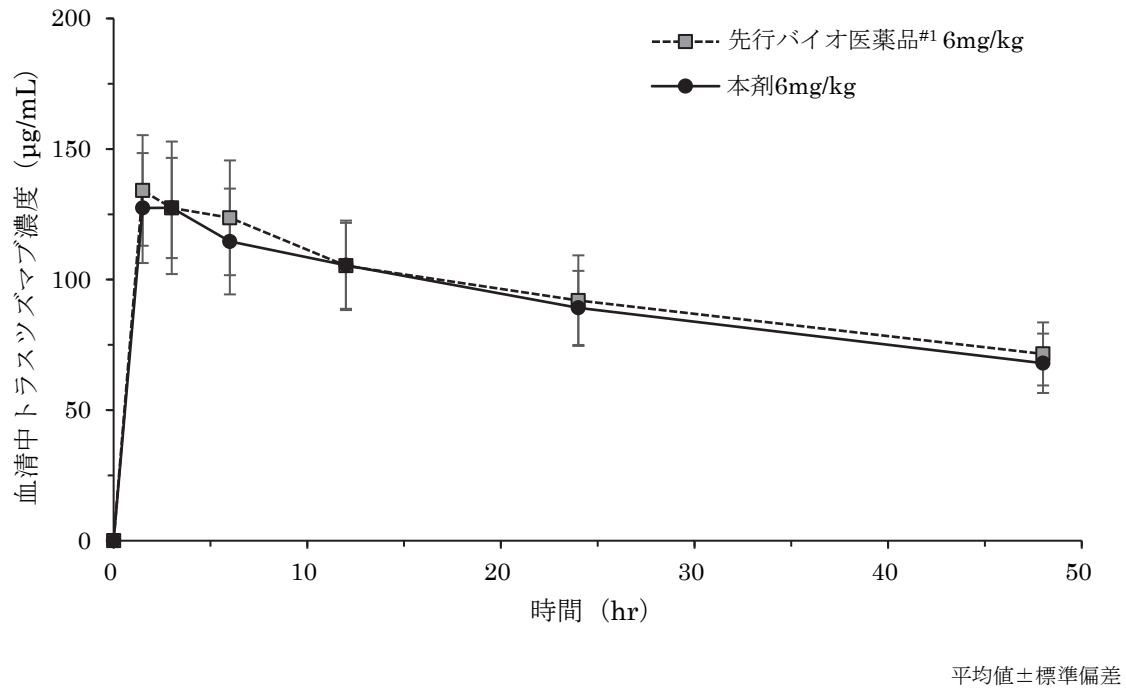
分類		本剤 (n=35)	先行バイオ医薬品 ^{#1} (n=35)
AUC _{inf} [μg・hr/mL]	幾何平均値 ±標準偏差	19,523.05 ±3,796.479	19,709.36 ±3,602.342
AUC _{last} [μg・hr/mL]	幾何平均値 ±標準偏差	18,183.73 ±3,647.479	18,312.53 ±3,600.430
C _{max} [μg/mL]	幾何平均値 ±標準偏差	127.95 ±23.840	132.48 ±21.262
%AUC _{ext} [%]	平均値 (%CV)	6.81 (17.19)	7.00 (36.018)
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_{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、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、CL: 全身クリアランス、t_{1/2}: 末梢相の半減期、%CV: %変動係数

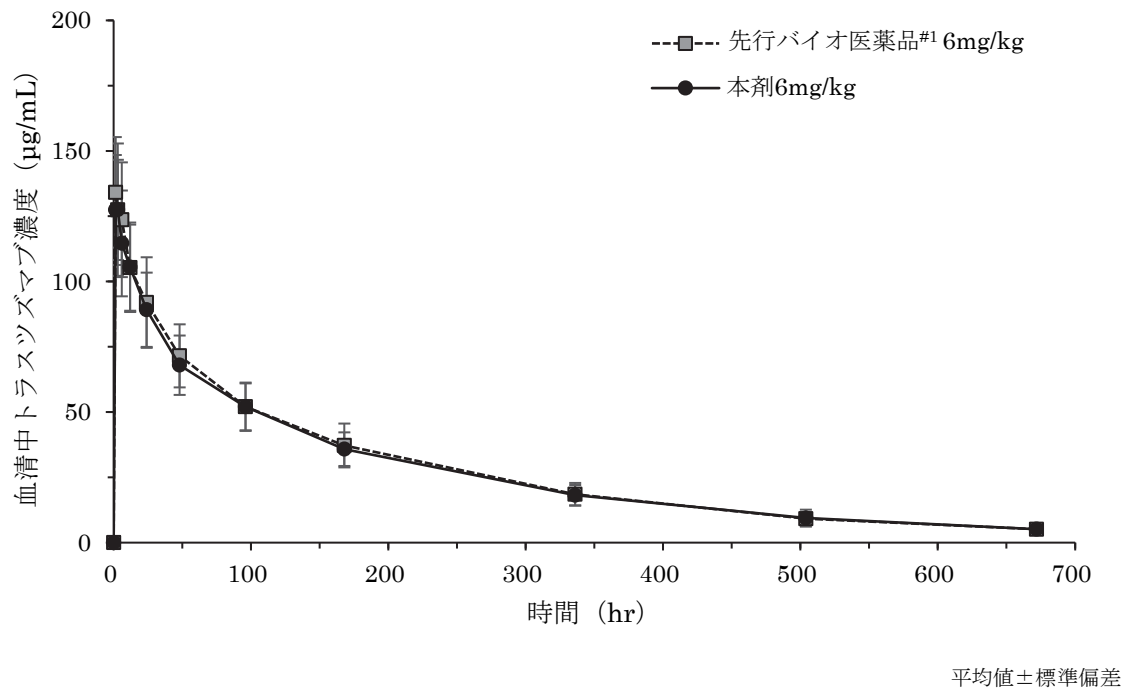
注) 本剤の用法及び用量は「A法: 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] として初回投与時には4mg/kg (体重) を、2回目以降は2mg/kg を90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。B法: 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] として初回投与時には8mg/kg (体重) を、2回目以降は6mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」である。

#1) Herceptin® (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)

本剤又は先行バイオ医薬品#1の血清中濃度推移（投与開始から投与開始2日後までの推移）



本剤又は先行バイオ医薬品#1の血清中濃度推移（投与開始から投与開始28日後までの推移）



#1) Herceptin®（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) 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）²⁾

HER2 陽性早期乳癌患者 549 例（日本人 30 例を含む）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を初回（サイクル 1 の Day 1）は 8mg/kg、2 回目以降（サイクル 2～8 の Day 1）は 6mg/kg で 90 分間点滴静注を 3 週毎に投与した。薬物動態パラメータ（C_{max} 及び C_{trough}）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	測定時間 サイクル	本剤（n=271）		先行バイオ医薬品 ^{#1} （n=278）	
		n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）
C _{max} [μg/mL]	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} [μg/mL]	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)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）、C_{max}：最高濃度、C_{trough}：トラフ濃度、%CV：%変動係数
#1) Herceptin®（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. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(5) クリアランス

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(6) 分布容積

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

トラスツズマブ（遺伝子組換え）は内因性の免疫グロブリンと同様にアミノ酸と糖から構成されていることから、内因性の免疫グロブリンと同様に代謝されることが考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（連絡先・連絡方法）、来院等）について指導する必要がある。

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。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 線検査等を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分観察し、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（リスクーベネフィット評価）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が必要である（心障害の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「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること。各項目の設定理由については「5. 慎重投与内容とその理由」の各項解説を参照すること）。

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いること、また急激な症状悪化の可能性があることから、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（Infusion reaction の発現状況、具体的症状及び処置については「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の解説を参照すること）。

- ・ 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がある患者

§) 「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. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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。本剤又は他のトラスツズマブ製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。

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、臨床的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]

[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。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 線検査等を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分観察し、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（リスクーベネフィット評価）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が必要である（心障害の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「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。
- 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。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（「1. 警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。

- 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。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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。
- 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、临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。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、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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。
- 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、本剤投与による症状の悪化や、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。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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。
- 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。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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。
- 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（「1.警告 1.2」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.2」を参照すること）。

§) 「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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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」⁸⁾ -¹⁰⁾ 等）を熟読すること。

[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、本剤投与開始前には必ず心機能検査として心エコー、心電図、胸部 X 線検査等を実施のうえ左室駆出率（LVEF）を含む心機能を確認することが必要である。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。また、本剤投与中においても、適宜（患者の状態に応じてより頻回に）心機能検査を行い、LVEF の変動及び異常所見の有無を確認することが必要である。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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」を参照すること）。なお、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うえで、心障害の発現に留意することが必要である。
- 8.2 Infusion reaction が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ことが報告されている。
- 8.3 本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]において、国内外で因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告されている。治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行う。

- 8.4 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[§]との取り違えによる過量投与が報告されている。また、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）の過量投与例において、死亡例^{※2}が報告されている。このため、一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）と取り違えないよう注意することが必要である。また、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）についても本剤と一般名が類似しているため、取り違えないように注意すること。
- 8.5 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への本剤の使用、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌について3週1回投与の用法及び用量の追加及び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^{※1}」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。

※1) 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）

「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）

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html

「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）

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html

※2) 死因及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）との因果関係は特定されていない。

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型）

§) 「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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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】

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。

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（「1.警告 1.2」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1」、「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状 11.1.1」を参照すること）。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 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%)

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。

[解説]

11.1.1 心障害

発現状況

国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾

本剤の 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²⁾において、本剤群 271 例中 20 例 (7.4%) に、本剤との因果関係が否定できない心障害が認められた。本剤群で発現した心障害はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上のものは認められなかった。

転移性乳癌

先行バイオ医薬品[§]の国外第Ⅰ相臨床試験を除く全試験において、先行バイオ医薬品[§]が投与された全患者を対象として CREC により心毒性発現症例を検討した結果、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ことが報告されている。

国内の市販後において、先行バイオ医薬品[§]との因果関係が否定できない不整脈の症例が報告されている。不整脈の種類は、上室性不整脈、心室性期外収縮、心室性頻脈、不整脈、頻脈、動悸、徐脈等である。

乳癌術後補助化学療法

国内外で実施した先行バイオ医薬品[§]の HERA 試験において、左室駆出率 (LVEF) の著しい低下 (ベースライン値に対し 10 ポイント以上低下し、かつ 50%未満まで低下) を伴う NYHA 分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全あるいは心臓死は、先行バイオ医薬品[§]を投与しない対照群では 1/1,708 例 (0.1%)、先行バイオ医薬品[§]の 1 年投与群では 10/1,678 例 (0.6%) に認められたことが報告されている。発現した心機能障害は、対照群の 1 例は心不全であり、1 年投与群の 10 例は症候性のうっ血性心不全である。なお、対照群の 1 例は心不全により死亡している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

先行バイオ医薬品[§]の国内外で実施した ToGA 試験において、治験薬の投与開始後の左室駆出率 (LVEF) が 10 ポイント以上低下した被験者は、化学療法群 (カペシタビン/フルオロウラシル群) では 24/187 例 (12.8%)、先行バイオ医薬品[§]併用群 (カペシタビン/フルオロウラシル+先行バイオ医薬品[§]群) では 50/237 例 (21.1%) であった。そのうち、LVEF が 50%未満であった被験者は、化学療法群では 2/187 例 (1.1%)、先行バイオ医薬品[§]併用群で 11/237 例 (4.6%) で、先行バイオ医薬品[§]併用群で LVEF 低下が大きい傾向が認められたことが報告されている。

▶ 認められる症状

主としてうっ血性心不全の症状である。

心不全の症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽 等

心不全の症状・異常：駆出率低下、S3 ギャロップ[※]、末梢性浮腫 等

その他：心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈 等

▶ 発現時期

これまでの心障害発現症例の解析結果から、本剤の投与量・投与期間と心障害発現時期との関係

については明確になっていない。

▶ 発現のリスクファクター

アントラサイクリン系薬剤の併用又は前治療歴は、重要なリスクファクターであると考えられる。また、以下の因子についてもリスクファクターと考えられるため、あわせて「1. 警告 1.2」の項で注意喚起を図っている。

- ・胸部への放射線治療
- ・心不全症状又はその既往
- ・左室駆出率（LVEF）の低下、コントロール不能な不整脈、臨床上重大な心臓弁膜症
- ・冠動脈疾患又はその既往
- ・高血圧又はその既往

心機能検査

▶ 検査の実施

- ・本剤投与開始前に、必ず「左室駆出率（LVEF）」を含む心機能を確認する。
- ・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（LVEFの変動を含む）を十分に観察する。
- ・患者の状態に合わせて必要に応じ、さらに頻回に実施すること。

▶ 検査方法

- ・心エコー検査又は MUGA スキャン（Multi Gated Acquisition Scan ; multigated 法）
- ・心電図
- ・胸部 X 線検査
- ・心不全症状等に関連する自他覚所見、既往歴 等

▶ リスク・ベネフィット評価

心機能に異常が認められた場合は、本剤投与による有益性と危険性について慎重に評価を行い、投与開始前においては投与開始の可否を、また、投与中においては投与継続/休薬/中止を判断する必要がある。症状が重篤な場合は投与を中止し、適切な処置を行う。必要な場合は、循環器専門医に相談する。

副作用に対する処置と転帰

心不全の治療として、利尿薬、強心配糖体（ジゴキシン等）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬などが使用されている。対症療法によって、多くの場合、心障害は回復するが、心障害の治療及びその後の治療継続については、循環器専門医に相談する。

※) S3 ギャロップ（奔馬性リズム）：聴診上Ⅲ音が加わったもので、拡張早期奔馬調とも呼ぶ。（病的Ⅲ音は、心室の拡張期に負荷があることを示す所見）

11.1.2 Infusion reaction

発現状況

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²⁾において、本剤群 271 例中 31 例 (11.4%) に Infusion reaction の徴候及び症状が認められており、発現率が高い徴候及び症状は、高血圧 10 例 (3.7%)、潮紅 8 例 (3.0%)、悪寒 7 例 (2.6%) 及び呼吸困難 5 例 (1.8%) であった。発現した Infusion reaction の徴候及び症状のほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であったが、Grade 3 以上の徴候及び症状として、高血圧 4 例 (1.5%) が認められた。

先行バイオ医薬品[§]においては、転移性乳癌に対する国外臨床試験での Infusion reaction の発現状況概要として、以下の報告がある。

- ・先行バイオ医薬品[§]の点滴中～点滴開始後 24 時間以内に多く発現
- ・初回投与時、約 40%の症例に、発熱、悪寒、悪心、嘔吐等が発現
- ・初回投与時にあらわれやすく、2 回目以降発現頻度は低くなる

なお、先行バイオ医薬品[§]において、国外で市販後に死亡例を含む重篤な Infusion reaction 症例が報告されていること、Infusion reaction の発現時、急激な症状悪化の可能性のあることから、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察することが重要である。

▶ 認められる症状

先行バイオ医薬品[§]において、Infusion reaction の主な症状として、軽度～中等度の場合、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等が報告されている。また、重篤な場合は、アナフィラキシー (低血圧、頻脈、顔面浮腫、めまい、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症)、間質性肺炎、肺線維症、肺炎 (アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促迫症候群等が Infusion reaction の症状としてあらわれることがあり、死亡に至った例もあることが報告されている。

副作用に対する処置

点滴中に異常が認められた場合

点滴静注を中断し、症状が回復するまで慎重に経過観察を行い、必要に応じ、下記の対症療法を行う。症状が回復した後は、点滴速度を遅くして残りの薬剤を投与するか、投与を延期する。

点滴後に発現した場合

必要に応じ下記の対症療法を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行う。

▶ 対症療法

軽度～中等度の場合：解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与 等

重篤な場合：酸素吸入、 β -アゴニスト、副腎皮質ホルモン剤の投与 等

再投与と前投薬

重篤な症状が発現した患者への再投与の可否を判断する基準は確立していない。

なお、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌への使用例において国外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction が発現した 84 例では、再投与時に約 1 割の症例に再発現が認められたことが報告されている (データカットオフ日：2000 年 5 月)。

本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]において、因果関係が否定できないアナフィラキシーが国内外で報告されていることから、注意喚起を図るため記載している。

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]において、因果関係が否定できない肺障害が国内外で報告されている。間質性肺炎については、Infusion reaction とは別に、2回目以降の投与時にも発現した症例が先行バイオ医薬品[§]において報告されており、注意喚起を図るため肺障害と並列で記載している。これらの肺障害の発現機序は不明である。

11.1.4 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

本剤の 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²⁾において、重篤な血液毒性として、発熱性好中球減少症 4 例 (1.5%)、好中球減少症 1 例 (0.4%) が認められている。また、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与における国外臨床試験において、重篤な汎血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少、貧血が発現した症例が 958 例中 1 例以上報告されている。

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行う。

11.1.5 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害、11.1.7 昏睡、脳血管障害、脳浮腫、11.1.8 敗血症

本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与における国外臨床試験における発現が報告されていることから、注意喚起を図るため記載している。

治療中にこれらの異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行う。

11.1.6 腎障害

本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]において、国外で市販後に重篤な腎糸球体症を発現した症例が報告されていることから、注意喚起を図るため記載している。

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行う。

11.1.9 腫瘍崩壊症候群

本剤の 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²⁾では認められていないが、先行バイオ医薬品[§]において、国内外で因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告されている。

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行う。

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)、CREC : Cardiac Review and Evaluation Committee (心臓関係の独立した評価検討委員会)、NYHA : New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会)

§) 「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。

(3) 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、瘙痒症	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) 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。

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、瘙痒症	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、筋痙縮、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	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパチー	
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	

(4) 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²⁾における副作用の発現頻度：全集団（承認時）＞

調査症例数	271 例
副作用発現症例数 (%)	129 例 (47.6%)
Grade 3 以上の副作用 発現症例数 (%)	18 例 (6.6%)

	発現症例数	Grade 3 以上
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
斑状丘疹状皮疹	7 (2.6)	0
全身性そう痒症	6 (2.2)	2 (0.7)
斑状皮疹	5 (1.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5)	0
皮膚乾燥	3 (1.1)	0
爪変色	3 (1.1)	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
全身性皮疹	2 (0.7)	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0
点状出血	1 (0.4)	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
高熱	2 (0.7)	0
悪寒	2 (0.7)	0
顔面浮腫	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	1 (0.4)	0
胸部不快感	1 (0.4)	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
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

	発現症例数	Grade 3 以上
臨床検査	30 (11.1)	2 (0.7)
駆出率減少	19 (7.0)	2 (0.7)
ALT 増加	4 (1.5)	0
LDH 増加	3 (1.1)	0
Al-P 増加	3 (1.1)	0
好中球数減少	3 (1.1)	0
AST 増加	2 (0.7)	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
齲歯	2 (0.7)	0
痔出血	2 (0.7)	0
急性膵炎	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)	0
腹痛	1 (0.4)	0
上腹部痛	1 (0.4)	0
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
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
三尖弁閉鎖不全症	2 (0.7)	0
期外収縮	1 (0.4)	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	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
筋肉痛	7 (2.6)	0
関節痛	5 (1.8)	0
背部痛	3 (1.1)	0
骨痛	2 (0.7)	0
筋痙縮	1 (0.4)	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0

n (%), MedDRA/J ver. 18.1

	発現症例数	Grade 3 以上
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チー	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
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

	発現症例数	Grade 3 以上
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
膣分泌物	1 (0.4)	0
外陰腫そう痒症	1 (0.4)	0
精神障害	1 (0.4)	0
不眠症	1 (0.4)	0

n (%), MedDRA/J ver. 18.1

<国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾における副作用の発現頻度：日本人集団（承認時）>

調査症例数	15 例
副作用発現症例数 (%)	14 例 (93.3%)
Grade 3 以上の副作用発現症例数 (%)	1 例 (6.7%)

	発現症例数	Grade 3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53.3)	0
倦怠感	4 (26.7)	0
末梢性浮腫	2 (13.3)	0
発熱	2 (13.3)	0
疲労	2 (13.3)	0
顔面浮腫	1 (6.7)	0
胸部不快感	1 (6.7)	0
臨床検査	6 (40.0)	0
好中球数減少	3 (20.0)	0
ALT 増加	2 (13.3)	0
AST 増加	2 (13.3)	0
白血球数減少	1 (6.7)	0
駆出率減少	1 (6.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0
LDH 増加	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (60.0)	0
脱毛症	4 (26.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (26.7)	0
皮膚乾燥	3 (20.0)	0
爪変色	3 (20.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (6.7)	0
発疹	1 (6.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0
皮膚疼痛	1 (6.7)	0
そう痒性皮疹	1 (6.7)	0
胃腸障害	8 (53.3)	1 (6.7)
便秘	6 (40.0)	0
悪心	5 (33.3)	0
嘔吐	3 (20.0)	0
下痢	2 (13.3)	1 (6.7)
口内炎	2 (13.3)	0
消化不良	2 (13.3)	0
痔出血	2 (13.3)	0
腹部膨満	1 (6.7)	0
上腹部痛	1 (6.7)	0
齲歯	1 (6.7)	0

	発現症例数	Grade 3 以上
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3)	0
背部痛	3 (20.0)	0
骨痛	1 (6.7)	0
筋痙縮	1 (6.7)	0
筋骨格痛	1 (6.7)	0
筋肉痛	1 (6.7)	0
神経系障害	3 (20.0)	0
味覚異常	2 (13.3)	0
頭痛	2 (13.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	4 (26.7)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	0
爪囲炎	1 (6.7)	0
中耳炎	1 (6.7)	0
咽頭炎	1 (6.7)	0
眼障害	2 (13.3)	0
眼瞼炎	1 (6.7)	0
眼瞼痙攣	1 (6.7)	0
代謝および栄養障害	4 (26.7)	1 (6.7)
食欲減退	3 (20.0)	1 (6.7)
低カルシウム血症	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3)	0
注入に伴う反応	2 (13.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	0
呼吸困難	1 (6.7)	0
咳嗽	1 (6.7)	0
上気道の炎症	1 (6.7)	0
血管障害	2 (13.3)	0
血管痛	1 (6.7)	0
血管炎	1 (6.7)	0

n (%), MedDRA/J ver. 18.1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「1. 警告」、「2. 禁忌」、「5. 慎重投与内容とその理由 9.1.8」、「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」を参照すること。

9. 高齢者への投与

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]

本剤は抗体製剤であり、先行バイオ医薬品[§]の国内臨床試験において、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は行われていない。

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」、「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」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」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が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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]

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¹¹⁾が、胎児への影響は報告されていない。[9.4 参照]

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¹²⁾。

[解説]

本剤では、妊娠及び授乳時の使用を検討するための臨床試験を実施しておらず、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。胎児への影響の可能性、授乳婦への本剤投与時の注意は、トラスツズマブ製剤共通の注意事項と考え、先行バイオ医薬品[§]の添付文書の注意喚起に基づき設定した。

11. 小児等への投与

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]

本剤の臨床試験において、小児等への使用例はなく、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

§) 「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。

14. 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。

[解説]

14.1 薬剤調製時の注意

- 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。《体重あたりの換算式》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(「IV. 製剤に関する項目 3. 注射剤の調製法」を参照すること)。

(参考) 溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

体重 (kg)	A 法		B 法	
	初回 (mL)	2回目以降 (mL)	初回 (mL)	2回目以降 (mL)
35	6.7	3.3	13.3	10.0
40	7.6	3.8	15.2	11.4
45	8.6	4.3	17.1	12.9
50	9.5	4.8	19.0	14.3
55	10.5	5.2	21.0	15.7
60	11.4	5.7	22.9	17.1
65	12.4	6.2	24.8	18.6
70	13.3	6.7	26.7	20.0
75	14.3	7.1	28.6	21.4

- 14.1.2 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。
- 14.1.3 本剤とブドウ糖溶液を混合すると、蛋白凝集を生じるため、ブドウ糖溶液との混合や、ブドウ糖溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 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 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤とブドウ糖溶液を混合すると、蛋白凝集を生じるため、ブドウ糖溶液との混合や、ブドウ糖溶液と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、同時に点滴静注したりしないこと。

15. その他の注意

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。

[解説]

- 15.1 PK 同等性試験¹⁾※及び 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²⁾において、本剤の免疫原性を評価した（本剤投与症例：計 340 例）。このうち、PK 同等性試験¹⁾において、本剤投与前に抗トラスツズマブ抗体陽性が確認された 3 例のうち 2 例に、本剤投与後も抗トラスツズマブ抗体陽性が認められた。
- 15.2 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。
- 15.3 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。

16. その他

該当しない

PK：薬物動態、HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）

※）本剤の臨床データパッケージにおいて、参考資料とした PK 同等性試験を含む。

§）「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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}14mg/kg、42mg/kg/回を 1 週間に 1 回、4 週間静脈内投与したとき、毒性所見は認められなかったことから、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}の無毒性量は、いずれも 42mg/kg/週と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

<局所刺激性試験>

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}14mg/kg、42mg/kg/回を 1 週間に 1 回、4 週間静脈内投与したとき、投与部位の暗色域が投与動物及び対照動物で認められた。これらの変化は、手技に関連している可能性が高いことが示唆される。

#1) Herceptin®（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

生物由来製品、処方箋医薬品*

※) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：60 ヶ月

3. 貯法・保存条件

貯法：2～8℃保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

5. 承認条件等

<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

6. 包装

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」>

1 バイアル

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」>

1 バイアル

7. 容器の材質

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」>

無色ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ

<トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」>

無色ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ

8. 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

9. 国際誕生年月日

2014年1月15日（韓国で承認取得）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<製造販売承認年月日>

2018年3月23日

<承認番号>

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」：23000AMI00001000

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」：23000AMI00002000

11. 薬価基準収載年月日

2018年5月30日

12. 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

2018年11月28日

「HER2 過剰発現が確認された乳癌」について、効能又は効果及び用法及び用量（A 法）追加が承認された。

2019年8月21日

「HER2 過剰発現が確認された乳癌」について、用法及び用量（B 法）が追加承認され、「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（A 法、B 法）」及び「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌（B 法）」に対して使用可能となった。

2023年10月18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」について、効能又は効果並びに用法及び用量（B法）追加が承認された。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限が定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載医薬品 コード	レセプトコード
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」	126289601	4291442D1025	622628901
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」	126290201	4291442D2021	622629001

17. 保険給付上の注意

- (1) 本製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、がん化学療法に対して十分な知識・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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- (2) 本製剤の使用上の注意において、「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。」と記載されているため、HER2 過剰発現を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

厚生労働省保険局医療課長通知（保医発 0529 第 1 号）〔平成 30 年 5 月 29 日付〕

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：PK 同等性試験
- 2) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 3) Goldhirsh, A., et al. : Lancet. 382 : 1021, 2013
- 4) Coussens, L., et al. : Science. 230 : 1132, 1985
- 5) Lewis, G.D., et al. : Cancer Immunol, Immunother. 37 : 255, 1993
- 6) Pietras, R.J., et al. : Oncogene. 17 : 2235, 1998
- 7) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 8) 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：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
- 9) 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：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
- 10) 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：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
- 11) 動物実験 胎児移行性（ハーセプチン注射用：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.2-2-3)
- 12) 動物実験 乳汁中移行（ハーセプチン注射用：2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へ.2-4-2)

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

本剤は 2020 年 10 月現在、「早期乳癌、転移性乳癌、転移性胃癌」に対する適応で韓国を含む 37 カ国で承認が得られている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社