

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品\*  
 貯法：2～8℃に保存、密封容器  
 使用期限：バイアル及び外箱に表示

\*注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号		
874291		
承認番号	60mg	23000AMI00001000
	150mg	23000AMI00002000
薬価収載	2018年5月	
販売開始	2018年8月	
効能追加	2018年11月	
国際誕生	2014年1月	

抗HER2<sup>注1)</sup> 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

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

**【警告】**

- 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。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
- 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において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（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照）。
  - 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
- 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、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されている。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（【1. 慎重投与】、「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 重大な副作用」の項参照）。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**【原則禁忌】**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

次の患者については、本剤投与による有益性及び危険性を慎重に評価すること。  
 重篤な心障害のある患者  
 （【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照）

**【組成・性状】**

販売名		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]
成分・含有量 (1バイアル中) <sup>注2)</sup>	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] <sup>注3)</sup> 64.5mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] <sup>注3)</sup> 156mg
	添加物	トレハロース水和物：128.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：1.44mg L-ヒスチジン：0.93mg ポリソルベート20：0.26mg	トレハロース水和物：311.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：3.49mg L-ヒスチジン：2.25mg ポリソルベート20：0.62mg
性状		白色～微黄色の塊	
剤型		注射剤（バイアル）	
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			
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	

注2) 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。

注3) 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。

**【効能・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

**（効能・効果に関連する使用上の注意）**

- 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胃癌の場合
  - 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
  - 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【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。

§) 「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。

## ※【用法・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。

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。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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においては、以下の点に注意すること。
  - 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。
  - 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
  - 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
  - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 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。
  - 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。
  - 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。
- 本剤の投与時には、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に希釈し、点滴静注する。  
〔ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（〔7.適用上の注意〕の項参照）。〕

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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  
〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
- 胸部へ放射線を照射中の患者  
〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
- 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。〕
- 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  
〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕

- 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（〔2.重要な基本的注意〕、〔3.（1）重大な副作用〕の項参照）。〕
- 高齢者  
〔〔4.高齢者への投与〕の項参照〕

## ※※2. 重要な基本的注意

- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。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。また、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（【原則禁忌】、〔1.慎重投与〕、〔3.副作用〕、【臨床成績】の項参照）。
- 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（先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の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。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置（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（〔3.（1）重大な副作用〕の項参照）。
- 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、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されている。患者の状態を十分に観察し、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。また、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（【警告】、〔3.（1）重大な副作用〕の項参照）。
- 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。
- 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）、術後補助化学療法の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〕<sup>1)2)3)</sup>等）を熟読すること。
- 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（【用法・用量】の項参照）。

## 3. 副作用

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、本剤が投与された271例中、129例（47.6%）に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応（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。本試験に参加した日本人症例15例中、14例に副作用が認められ、主なものは便秘（40.0%）、悪心（33.3%）、脱毛症（26.7%）、斑状丘疹状皮疹（26.7%）、倦怠感（26.7%）、皮膚乾燥（20.0%）、爪変色（20.0%）、嘔吐（20.0%）、好中球数減少（20.0%）、背部痛（20.0%）、食欲不振（20.0%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 心障害 (10.7%<sup>注4)</sup>): 心不全 (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、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査 (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。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では先行バイオ医薬品<sup>§</sup>投与により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。  
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。
- 2) ショック、アナフィラキシー (頻度不明<sup>注5)</sup>): 低血圧、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、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害 (頻度不明<sup>注5)</sup>): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎 (アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 白血球減少 (2.6%<sup>注4)</sup>)、好中球減少 (7.0%<sup>注4)</sup>)、血小板減少 (0.4%<sup>注4)</sup>)、貧血 (4.1%<sup>注4)</sup>): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害 (頻度不明<sup>注5)</sup>): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害 (頻度不明<sup>注5)</sup>): 腎不全、腎障害があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫 (頻度不明<sup>注5)</sup>): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 敗血症 (頻度不明<sup>注5)</sup>): 敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 9) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明<sup>注5)</sup>): 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。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。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

	2%以上 <sup>注4)</sup>	2%未満 <sup>注4)</sup>	頻度不明 <sup>注5)</sup>
精神神経系	頭痛	末梢性感覚、ニューロパチー、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	ニューロパチー、めまい、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、嗜眠、振戦、回転性めまい、運動失調、不全麻痺、しびれ (感)、感覚鈍麻
消化器	悪心、下痢、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振	齦歯、痔出血、腹痛、上腹部痛、消化不良	口内乾燥、嚥下障害、胃炎、腸炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	頻脈、高血圧、潮紅、低血圧	血管拡張、熱感、起立性低血圧、リンパ浮腫、ほてり
呼吸器	鼻出血	呼吸困難、鼻漏、咳嗽	しゃっくり、喘息、胸水、咽喉頭疼痛、気管支炎、鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
血液			ヘモグロビン減少、プロトロンビン減少
皮膚	脱毛症、斑状・丘疹状皮膚疹、発疹、痒痒症	皮膚乾燥、ざ瘡、爪変色、痒痒性皮膚疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、全身性皮膚疹	爪の障害、色素沈着障害、発汗、爪破損、皮膚亀裂
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇	
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、排尿困難
眼	流涙増加	結膜炎	霧視、視力障害
その他	無力症、疲労、筋肉痛、発熱、上気道感染 (鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等)	倦怠感、関節痛、末梢性浮腫、インフルエンザ、背部痛、骨痛、悪寒、LDH上昇、乳房痛、無月経、筋骨格痛、筋痙攣、脱水、高クレアチニン血症、粘膜の炎症、胸部不快感	疼痛、体重減少、インフルエンザ様疾患、胸痛、低カリウム血症、低ナトリウム血症、難聴、浮腫、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、感染症、頸部痛、尿路感染症、低アルブミン血症、体重増加、膀胱炎、丹毒、带状疱疹、蜂巣炎、四肢痛、冷感、粘膜乾燥、筋骨格硬直

注4) 副作用の頻度は、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験に基づき算出した。

注5) 本剤のHER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の副作用情報であるため頻度不明とした。

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、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。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、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。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低7カ月間は避妊するよう指導すること。

[先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。  
[先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。]

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

#### 7. 適用上の注意

##### (1) 調製時

1) 本剤の調製時には、下記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。

《体重あたりの換算式》

A法:

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

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

B法:

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

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

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

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。

3) 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。

[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]

4) 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。

##### (2) 投与時

1) 他剤との混注をしないこと。

2) 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。  
[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。]

3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

#### 8. その他の注意

(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(340例中2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。

(2) 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血球病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(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先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。

#### ※【薬物動態】

血中濃度<sup>4)</sup>

健康成人男性における成績

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の各群(日本人12例を含む35例)に、6mg/kgの用量で単回投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>)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。

表 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の薬物動態パラメータ  
(幾何平均値(標準偏差))

薬剤	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>§</sup>
例数	35	35
AUC <sub>inf</sub> (μg・hr/mL)	19,523.05 (3796.479)	19,709.36 (3602.342)
AUC <sub>last</sub> (μg・hr/mL)	18,183.73 (3647.479)	18,312.53 (3600.430)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	127.95 (23.840)	132.48 (21.262)

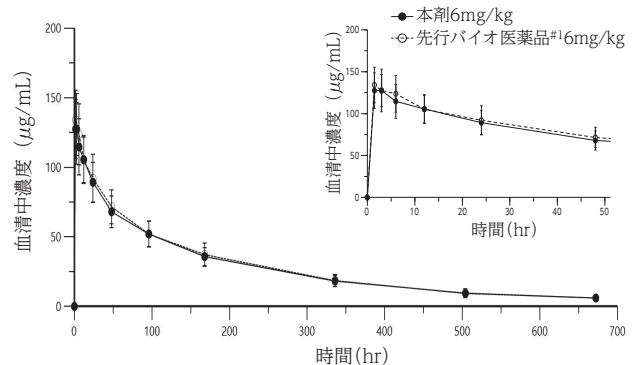


図 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の血清中濃度推移  
(平均値±標準偏差)

#### ※【臨床成績】

##### (1) 本剤の臨床成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>

HER2陽性早期乳癌患者を対象とし、化学療法<sup>\*1</sup>併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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週間に手術を実施し、病理性完全奏効(pCR)を評価した。pCRの割合は、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。

表 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>群のpCR割合  
(pCRが認められた例数/例数<sup>\*2</sup>)

	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>§</sup>
pCR割合	46.8% (116/248例)	50.4% (129/256例)

\*1) 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の投与にあわせて、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>+エピルピシチン75mg/m<sup>2</sup>+シクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に4回投与した。

\*2) Per-protocol Set例数

#1) Herceptin<sup>®</sup>(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<sup>5</sup>の臨床成績

1) 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

〈国際共同臨床試験（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補助化学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<sup>注6</sup>とし、先行バイオ医薬品<sup>5</sup>を初回8 mg/kg（体重）、2回目以降6 mg/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<sup>5</sup>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<sup>5</sup>投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、先行バイオ医薬品<sup>5</sup>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、先行バイオ医薬品<sup>5</sup>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<sup>注7</sup>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。

最終解析結果<sup>6</sup>：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<sup>5</sup>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<sup>5</sup>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。先行バイオ医薬品<sup>5</sup>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）。

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）〕。

（ハーセプチン<sup>®</sup>注射用60・150の添付文書による）

注6）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1 cm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。

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 <sup>注7</sup> 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 <sup>注8</sup>	1697 <sup>注9</sup>	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702 <sup>注9</sup>	471 (27.7%)		

注7）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8）対照群には、中間解析結果発表の後、先行バイオ医薬品<sup>5</sup>の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注9）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。

2) HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

〈国際共同臨床試験（ToGA試験）における成績〉

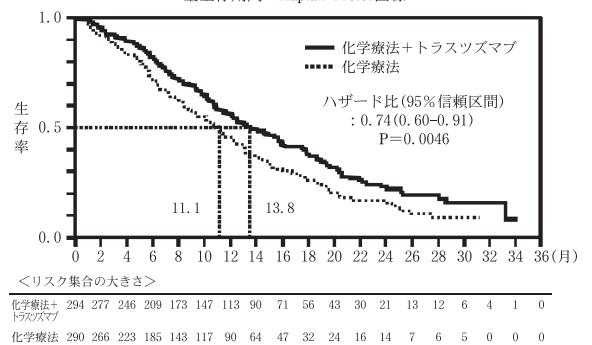
HER2過剰発現（IHC法3+又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン）と化学療法+先行バイオ医薬品<sup>5</sup>を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品<sup>5</sup>は初回8 mg/kg（体重）、2回目以降6 mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m<sup>2</sup>の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m<sup>2</sup>の5日間持続静脈内投与<sup>注10</sup>とシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>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<sup>5</sup>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<sup>®</sup>注射用60・150の添付文書による）

注10）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。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



※【薬効薬理】

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<sup>7</sup>。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<sup>8</sup>。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<sup>9</sup>。

本剤は*in vitro*試験において、HER2に対して選択的に結合し、以下の作用を示した<sup>10)</sup>。

- (1) 組換え型ヒトHER2及びHER2高発現ヒト乳癌細胞株SK-BR-3の膜結合型HER2に対して、先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>と同程度の結合親和性を示した。
- (2) HER2高発現ヒト乳癌細胞株BT-474に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>を添加し、5日間培養した後、細胞増殖阻害率を測定した。その結果、先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>と同程度の細胞増殖阻害活性を示した。
- (3) 本剤は、HER2に特異的に結合した後、NK細胞や単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。
  - 1) 作用細胞として末梢血単核細胞を、標的細胞として Calcein AMをあらかじめ取り込ませたSK-BR-3を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>を添加し、4時間培養した。カルセインリリースアッセイによりADCC活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>と同程度のADCC活性を示した。
  - 2) 作用細胞として遺伝子組換えJurkat T細胞と、標的細胞としてHER2高発現ヒト胃癌細胞株NCI-N87を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>を添加し、ルシフェラーゼレポーターバイオアッセイによりADCC活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品<sup>#2</sup>と同程度のADCC活性を示した。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え)

[トラスツズマブ後続1]

Trastuzumab (Genetical Recombination)

[Trastuzumab Biosimilar 1]

本 質：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 ( $\gamma$ 1鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 ( $\kappa$ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約148,000) である。

### 【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。

### 【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

### 【主要文献及び文献請求先】

※(主要文献)

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Goldhirsh, A., et al. : Lancet 382 : 1021, 2013
- 7) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985
- 8) Lewis, G.D., et al. : Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 9) Pietras, R.J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998
- 10) 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

### 〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社  
〒104-0033 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)  
受付時間 9:00-17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

(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

® 登録商標

#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)

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**

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

外国製造医薬品等特例承認取得者：

**Celltrion Inc. (韓国)**