

2021年2月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号

874291

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

抗HER2^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

生物由来製品、処方箋医薬品^{注2)}

トラスツズマブ[®]BS点滴静注用 60mg「ファイザー」
トラスツズマブ[®]BS点滴静注用 150mg「ファイザー」

TRASTUZUMAB BS for Intravenous Infusion 60mg・150mg [Pfizer]

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕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）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 注射剤（凍結乾燥製剤） |
| 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60 mg「ファイザー」： 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3〕64.5 mg トラスツズマブBS点滴静注用150 mg「ファイザー」： 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3〕156.6 mg |
| 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3〕（JAN） 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination) (Trastuzumab Biosimilar 3) (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2019年5月29日 発売年月日：2019年8月22日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ファイザー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo |

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供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か審査・検討することとした。

平成 20 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、添付文書で赤枠・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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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の医薬品医療機器情報提供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情報提供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)

目次

| | |
|----------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名..... | 3 |
| 2. 一般名..... | 3 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 4 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 5 |
| 5. 化学名（命名法）..... | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 5 |
| 7. CAS登録番号..... | 5 |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 |
| 1. 物理化学的性質..... | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法..... | 6 |
| 4. 有効成分の定量法..... | 6 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 |
| 1. 剤形..... | 7 |
| 2. 製剤の組成..... | 8 |
| 3. 注射剤の調製法..... | 9 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... | 10 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性..... | 10 |
| 6. 溶解後の安定性..... | 11 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 11 |
| 8. 生物学的試験法..... | 11 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... | 11 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法..... | 11 |
| 11. 力価..... | 12 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物..... | 12 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... | 12 |
| 14. その他..... | 12 |
| V. 治療に関する項目 | 13 |
| 1. 効能又は効果..... | 13 |
| 2. 用法及び用量..... | 13 |
| 3. 臨床成績..... | 16 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 42 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... | 42 |
| 2. 薬理作用..... | 42 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 54 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法..... | 54 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 58 |
| 3. 吸収..... | 59 |
| 4. 分布..... | 59 |
| 5. 代謝..... | 60 |
| 6. 排泄..... | 60 |
| 7. トランスポーターに関する情報..... | 60 |
| 8. 透析等による除去率..... | 60 |

| | |
|---|-----------|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 61 |
| 1. 警告内容とその理由..... | 61 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..... | 62 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... | 62 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... | 62 |
| 5. 慎重投与内容とその理由..... | 63 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... | 65 |
| 7. 相互作用..... | 67 |
| 8. 副作用..... | 68 |
| 9. 高齢者への投与..... | 76 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... | 76 |
| 11. 小児等への投与..... | 77 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 77 |
| 13. 過量投与..... | 77 |
| 14. 適用上の注意..... | 78 |
| 15. その他の注意..... | 79 |
| 16. その他..... | 80 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 81 |
| 1. 薬理試験..... | 81 |
| 2. 毒性試験..... | 81 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 83 |
| 1. 規制区分..... | 83 |
| 2. 有効期間又は使用期限..... | 83 |
| 3. 貯法・保存条件..... | 83 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 83 |
| 5. 承認条件等..... | 84 |
| 6. 包装..... | 84 |
| 7. 容器の材質..... | 84 |
| 8. 同一成分・同効薬..... | 85 |
| 9. 国際誕生年月日..... | 85 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 85 |
| 11. 薬価基準収載年月日..... | 85 |
| 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..... | 85 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 85 |
| 14. 再審査期間..... | 85 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 85 |
| 16. 各種コード..... | 86 |
| 17. 保険給付上の注意..... | 86 |
| XI. 文献 | 87 |
| 1. 引用文献..... | 87 |
| 2. その他の参考文献..... | 87 |
| XII. 参考資料 | 88 |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 88 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 91 |
| XIII. 備考 | 94 |
| その他の関連資料..... | 94 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラスツズマブは、ヒト上皮増殖因子受容体2型(human epidermal growth factor receptor type 2: HER2) に特異的に結合するヒト免疫グロブリン G1 (immunoglobulin G1: IgG1) モノクローナル抗体 (monoclonal antibody) である。

トラスツズマブは、米国で開発され、日本においては、2001年4月にHER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として、中外製薬株式会社が製造販売承認を取得した。その後、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・再発の胃癌の効能・効果を取得している。

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 及びトラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 (以下、本剤) は、先行バイオ医薬品であるハーセプチン[®]注射用 60 及びハーセプチン[®]注射用 150 [一般名: トラスツズマブ (遺伝子組換え)] (以下、ハーセプチン) のバイオ後続品 (バイオシミラー) としてファイザー社が開発した製剤である。

本剤は、日本、米国及び欧州連合の規制当局のバイオシミラーに関する指針等に従い、先行バイオ医薬品[#]を比較対照とし、品質特性解析 (構造及び機能の評価)、非臨床解析 (忍容性及びトキシコキネティクスの評価)、健康成人を対象とした薬物動態 (PK) 試験、HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (有効性、安全性、PK、免疫原性の評価) を段階的に実施し、得られたエビデンスを総合的に評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品[§]との同等性/同質性が確認された。

先行バイオ医薬品のハーセプチンが有する適応症のうち、本剤の臨床開発段階で検討していない「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」についても、本剤のエビデンスの総合的評価並びにハーセプチンが有するすべての適応症に共通する作用機序、類似する体内動態、免疫原性及び安全性に基づき、本剤の効能・効果をハーセプチンの効能・効果と同一に設定し、2018年9月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、先行バイオ医薬品であるハーセプチン [一般名: トラスツズマブ (遺伝子組換え)] のバイオシミラーである。

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

(2) 本剤は、HER2 の細胞外領域に特異的に結合し、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 活性 (抗体依存性細胞傷害活性) を通じて腫瘍細胞増殖を抑制するヒト化モノクローナル抗体の分子標的薬である。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 品質特性に関わる広範な一連の比較試験により、本剤と先行バイオ医薬品[§]の物理化学的特性、生物学的特性に関する同等性/同質性が評価された。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」及び「XIII. 備考」の項参照)

§) 「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3] 製剤を指す。

#) 先行バイオ医薬品 (EU): Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

(4) 健康男性成人を対象とした外国第Ⅰ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品（EU）[#]の薬物動態（PK）と同等性が確認された。

（「V-3. (1) 臨床データパッケージ」及び「VII-1. (3) 1) 単回投与」の項参照）

(5) HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品（EU）[#]の有効性の同等性が確認された。

（「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照）

(6) 本剤のエビデンスの総合的評価並びにトラスツズマブ（遺伝子組換え）が有する乳癌と胃癌に共通する作用機序、類似する体内動態、免疫原性及び安全性に基づき、以下の効能・効果について承認を取得した。

- ・ 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 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 3〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/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 3〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/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。

（「V-1. 効能又は効果」及び「V-2. 用法及び用量」の項参照）

(7) HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する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、安全性評価対象 349 例中、171 例（49.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症 35 例（10.0%）、駆出率低下 32 例（9.2%）、Infusion reaction 31 例（8.9%）、好中球減少 29 例（8.3%）、貧血 18 例（5.2%）、下痢 15 例（4.3%）、ニューロパチー 14 例（4.0%）、悪心 11 例（3.2%）、白血球減少 11 例（3.2%）、疲労 10 例（2.9%）等であった。

そのうち、日本人 18 例中、16 例（88.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、Infusion reaction 6 例（33.3%）、脱毛症 5 例（27.8%）、ニューロパチー 4 例（22.2%）、味覚異常 4 例（22.2%）、倦怠感 3 例（16.7%）、悪心 3 例（16.7%）等であった。

重大な副作用として、心障害、ショック、アナフィラキシー、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、腎不全、腎障害、昏睡、脳血管障害、脳浮腫、敗血症、腫瘍崩壊症候群が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

§ 「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 3〕製剤を指す。

）先行バイオ医薬品（EU）：Herceptin[®]〔欧州医薬品庁（EMA）により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 60 mg 「ファイザー」
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」

(2) 洋名

TRASTUZUMAB BS for Intravenous Infusion 60 mg [Pfizer]
TRASTUZUMAB BS for Intravenous Infusion 150 mg [Pfizer]

(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 第 1 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 3] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Trastuzumab (Genetical Recombination) (Trastuzumab Biosimilar 3) (JAN)
Trastuzumab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab
ヒト化起源：-zumab
腫瘍：-t(u)zumab

3. 構造式又は示性式

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

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

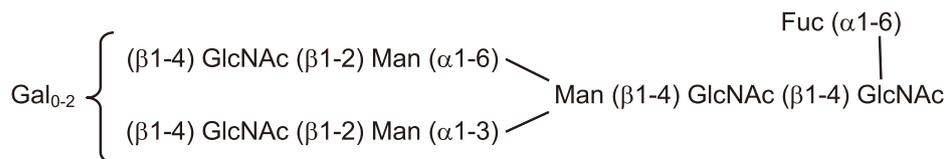
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
 ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHKPS NTKVDKKEP KSCDKHTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPPKP
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

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： $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$ （タンパク質部分、4本鎖）

H鎖（ $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$ ）

L鎖（ $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$ ）

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3]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3]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3]は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（研究所コード番号）：PF-05280014

7. CAS登録番号

180288-69-1（先行バイオ医薬品[§]のCAS登録番号）

§）「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3]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

澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～淡黄褐色の液である。

(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

浸透圧：284～392 mOsm/kg

pH：5.5～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|---------------|-------|----------|------|
| 長期保存試験 | -40±10℃ | 60 ヶ月 | ステンレス製容器 | 変化なし |
| | -20±5℃ | 60 ヶ月 | ステンレス製容器 | 変化なし |
| 加速試験 | 5±3℃ | 9 ヶ月 | ステンレス製容器 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 25±2℃/60±5%RH | 1 ヶ月 | ステンレス製容器 | 変化なし |

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性 等

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ法

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（タンパク質含量）

ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株の細胞増殖抑制活性を評価する試験系による生物活性の測定（力価）

IV. 製剤に関する項目

本剤は以下に示すすべての品質特性の同等性／同質性評価試験において、Trastuzumab-EU との同等性／同質性が確認された〔評価項目：アミノ酸配列分析、ペプチドマップ、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、フーリエ変換赤外分光法、遠紫外及び近紫外領域における CD スペクトル、分子量 (LC-ESI-MS)、サイズ排除液体クロマトグラフィー、キャピラリーゲル電気泳動 (還元及び非還元)、N-結合型糖鎖プロファイル、シアル酸分析 等〕(「X III. 備考」の項参照)。

Trastuzumab-EU : Herceptin® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1 バイアル中：

| | | |
|--------|---|---|
| 販売名 | トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 | トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 |
| 区別 | 用時調製して用いる注射剤 (凍結乾燥製剤) | |
| 外観 |  |  |
| バイアル | ガラスバイアル | |
| バイアル容量 | 8 mL | 15 mL |
| 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 3〕 ^{注1)} 64.5 mg ^{注2)} | トラスツズマブ (遺伝子組換え) 〔トラスツズマブ後続 3〕 ^{注1)} 156.6 mg ^{注2)} |
| 性状 | 白色の粉末又は塊 | |

注1：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。

注2：本剤は、日局注射用水 (点滴静注用 60 mg : 3.0 mL、点滴静注用 150 mg : 7.2 mL) 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 3〕濃度が 21 mg/mL となるように過量充填されている。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

日局注射用水（点滴静注用 60 mg : 3.0 mL、点滴静注用 150 mg : 7.2 mL）に溶解後の性状は下記のとおり

| | |
|-----|-------------------------------|
| pH | 5.5~6.3 |
| 浸透圧 | 58~80 mOsm/kg |
| 溶状 | 澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色~微黄褐色の液である。 |

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

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 60 mg 「ファイザー」：

1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕^{注）} 64.5 mg 含有（本剤は 1 バイアルから確実に 60 mg のトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕を抜き取ることができるよう過量充填している。）

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」：

1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕^{注）} 156.6 mg 含有（本剤は 1 バイアルから確実に 150 mg のトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕を抜き取ることができるよう過量充填している。）

注：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

1 バイアル中：

| 添加物 | 販売名 | |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 | トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 |
| 配合量 (mg/バイアル) | | |
| L-ヒスチジン | 1.2 | 3.0 |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 1.5 | 3.5 |
| 精製白糖 | 59 | 144 |
| ポリソルベート 20 | 0.3 | 0.6 |

(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

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤の投与時には、日局注射用水（点滴静注用 60 mg : 3.0 mL、点滴静注用 150 mg : 7.2 mL）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 3] 21 mg/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 250 mL に希釈し、点滴静注する。

【使用上の注意：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：

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

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

(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 |

- 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。

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 60 mg「ファイザー」の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|---------------|-----------------------------------|--|---|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | 36 ヶ月 ^{a)} | ガラスバイアル | 変化なし |
| 加速試験 | 30±2℃/75±5%RH | 12 ヶ月 | | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | 40±2℃/75±5%RH | | 1 ヶ月 |
| | 光 | 5±3℃ 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ | 総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ² | ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装あり／なし) 遮光なしでは、IgG が減少し、規格外となった。 |

評価項目：性状、溶状（濁度、色調）、水分、再調製時間、pH、定量法（タンパク質含量）、不溶性異物、不溶性微粒子、電荷不均一性（酸性分子種、主要分子種、塩基分子種）、生物活性 等

a) 継続中（60 ヶ月まで）

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg「ファイザー」の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------------------------------|---------------|--|--|---|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | 60 ヶ月 | ガラスバイアル | 変化なし |
| 加速試験 | 30±2℃/75±5%RH | 12 ヶ月 | | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | 40±2℃/75±5%RH | | 1 ヶ月 |
| | 光 | 25±2℃/60±5%RH 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ | 総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ² | ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装なし) 遮光なしでは、電荷不均一性（主要分子種）が規格外となった。 |
| 5±3℃ 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ | | ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装あり) 遮光なしでは、IgG が規格外となった。 | | |

評価項目：性状、溶状（濁度、色調）、水分、再調製時間、pH、定量法（タンパク質含量）、不溶性異物、不溶性微粒子、電荷不均一性（酸性分子種、主要分子種、塩基分子種）、生物活性 等

6. 溶解後の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|--|-------|------------------------------------|------|
| 溶解後 ^{*1} の安定性試験 | 2～8℃ 遮光 | 48 時間 | ガラスバイアル | 変化なし |
| 希釈後 ^{*2} の安定性試験 | 2～8℃で 24 時間保存後、 30℃で 24 時間保存、室内光下 | | 静脈内投与用 バック ^{*3} | 変化なし |
| 溶解後 ^{*1} 及び希釈後 ^{*2} の安定性試験 | 溶解後 2～8℃で 48 時間保存後、 30℃/75%RH で 24 時間保存 | | 静脈内投与用 バック／ボトル ^{*3、*4} | 変化なし |

試験項目：性状、pH、生物活性 等

*1：注射用水で溶解（21 mg/mL）

*2：トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」を注射用水 7.2 mL で溶解後（21 mg/mL）、生理食塩液 250 mL に希釈（0.2～4.0 mg/mL）

*3：フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）含有ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリエチレン製バッグを用いて試験を実施

*4：ポリオレフィン（エチレン及びプロピレン）製、エチレン酢酸ビニル共重合体（EVA）製バッグ及びガラス製のボトルを用いて試験を実施

「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

【使用上の注意：適用上の注意（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、蛋白凝集が起こるおそれがある。]

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

8. 生物学的試験法

ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株の細胞増殖抑制活性を評価する試験系による生物活性の測定（力価）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ペプチドマップ法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（タンパク質含量）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

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

該当資料なし

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。
2. HER2 過剰発現が確認された胃癌の場合
 - (1) 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。
 - (2) 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。

<解説>

1. 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。
2. 胃癌の術後補助化学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。

2. 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。

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 3〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/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 3〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/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】

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においては、以下の点に注意すること。
 - (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。
 - (2) 本剤は「臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。
2. HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - (1) 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。
 - (2) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
3. 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。

- (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 2 mg/kg を、B 法では 6 mg/kg を投与する。
- (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 4 mg/kg、B 法では 8 mg/kg) で投与を行う。なお、次回以降は A 法では 2 mg/kg を 1 週間間隔で、B 法では 6 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。
4. 本剤の投与時には、日局注射用水（点滴静注用 60 mg : 3.0 mL、点滴静注用 150 mg : 7.2 mL）により溶解してトラスツズマブ [トラスツズマブ後続 3] 21 mg/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 250 mL に希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるおそれがある。]（「適用上の注意」の項参照）

<解説>

用量

先行バイオ医薬品[§]の非臨床試験結果より最小有効血清中濃度は 10~20 μ g/mL であると考えられた。より速やかに血清中濃度を定常状態へ持ち込むために、先行バイオ医薬品[§]の HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の臨床試験において初回は 4 mg/kg、2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間間隔（A 法）、あるいは初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg を 3 週間間隔（B 法）として設定した。先行バイオ医薬品[§]の国内第 I 相臨床試験において A 法にて反復静脈内投与した際の半減期は約 4~11 日であり、2 回目以降は 1 週間間隔で維持量 2 mg/kg を投与することにより十分な有効性と安全性が得られることが臨床的に確認された。

先行バイオ医薬品[§]において、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ついては、B 法で国際共同臨床試験が実施され、中間解析結果において有効性が認められており、A 法は公知申請により承認されている。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については A 法と B 法が公知申請により承認されている。

また、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、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）の中間解析では、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 回投与方法（初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg）の有用性が認められている。本剤においては、HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（B3271002 試験）¹⁾において、本剤又は Trastuzumab-EU と化学療法（パクリタキセル）との併用による 1 週間 1 回投与方法（初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg）が実施され、本剤と Trastuzumab-EU の客観的奏効率（ORR）における同等性が認められている（「V-3. (5) 2) 比較試験（B3271002 試験）」の項参照）。

§) 「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 3] 製剤を指す。

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、初回投与の忍容性が良好な場合に 2 回目以降の点滴時間を 30 分まで短縮できることを治験実施計画書で規定していた。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すると、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、投与時間を短縮できる規定が設定されている。

一方、先行バイオ医薬品[§]における HER2 陽性乳癌での 2 回目以降の投与時間を 90 分又は 30 分としたときの血清中濃度推移をシミュレーションした結果、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。先行バイオ医薬品[§]において、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、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。

先行バイオ医薬品[§]における安全性については、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ところ、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。

以上より、投与時間について癌腫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

調製法

「IV-3. 注射剤の調製法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

§) 「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 3〕製剤を指す。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、Herceptin [トラスツズマブ (遺伝子組換え)] のバイオ後続品として、国内で承認されているハーセプチンが有する適応症である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・再発の胃癌で承認を取得した。本剤の製造販売承認申請では、外国第Ⅰ相試験 (B3271001 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) の2試験の成績を評価資料とした。外国第Ⅰ相試験では健康被験者を対象に、Trastuzumab-EU 及び Trastuzumab-US に対する本剤の薬物動態における同等性/同質性を評価した。国際共同第Ⅲ相試験では、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」²⁾ に基づき、同等性/同質性の検証を目的として、先行バイオ医薬品であるハーセプチンの適応症のうちHER2陽性転移性乳癌を対象に実施し、パクリタキセル併用下で本剤と Trastuzumab-EU の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性における同等性/同質性を評価した。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌については、厚生労働省の指針に従い、本剤に外挿することが可能であると判断し、臨床試験は実施せず、本承認申請における適応症に含めることとした。

注) 本項では、以下のように定義する。

Herceptin: 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

ハーセプチン: 国内の先行バイオ医薬品

Trastuzumab-EU: Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Trastuzumab-US: Herceptin[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続3] として初回投与時 4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kg を1週間1回投与法 (A法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2回目以降 6 mg/kg を3週間1回投与法 (B法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続3] として初回投与時 8 mg/kg、2回目以降 6 mg/kg を3週間1回投与法 (B法) である。

評価資料

| 試験の種類 治験番号 [実施国] | 治験 デザイン | 対象 (投与例数) | 用法・用量 | 安全性 | 有効性 | 薬物 動態 | 免疫 原性 |
|---|---|---|--|-----|-----|----------|----------|
| 第Ⅲ相試験 ^{a)} B3271002 [日本、米国 等 24 カ国] | 無作為化、 二重盲検、 2 群、並行 群間比較、 国際共同 | HER2 陽性転移性 乳癌女性患者 本剤群： 349 例（日本人：18 例） Trastuzumab-EU 群： 353 例（日本人：14 例） | 1 サイクル（28 日間） 本剤又は Trastuzumab-EU を初回負荷用量 4 mg/kg 投与後、第 8、15 及び 22 日に 2 mg/kg を週 1 回静脈内投与。治験開始後 33 週以降で、 パクリタキセル投与を終了している場合は、 3 週間ごと 6 mg/kg に変更可能。 併用薬として、パクリタキセル ^{b)} を開始用量 80 mg/m ² 、発現した毒性に応じて 70 mg/m ² 、 必要に応じて 60 mg/m ² に減量し、第 1、8 及び 15 日に週 1 回静脈内投与。少なくとも 6 サイ クル又は最良効果が得られるまで投与継続。 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 第Ⅰ相試験 B3271001 [米国] | 無作為化、 二重盲検、 3 群、並行 群間比較 | 健康男性被験者 本剤群： 35 例 Trastuzumab-EU 群： 35 例 Trastuzumab-US 群： 35 例 | 本剤、Trastuzumab-EU 又は Trastuzumab-US を 6 mg/kg 単回静脈内投与。 | ○ | — | ○ | ○ |

a) 継続中

b) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

参考資料

| 試験の種類 治験番号 [実施国] | 治験 デザイン | 対象 (投与例数) | 用法・用量 | 安全性 | 有効性 | 薬物 動態 | 免疫 原性 |
|---|---|--|--|-----|-----|----------|----------|
| 第Ⅲ相試験 B3271004 [米国、イタリ ア等 10 カ国] | 無作為化、 二重盲検、 2 群、並行 群間比較、 国際共同 | 手術可能な HER2 陽性 早期乳癌女性患者 本剤群： 113 例 Trastuzumab-EU 群： 112 例 | 1 サイクル（21 日間）、計 6 サイクル投与 本剤又は Trastuzumab-EU を初回負荷用量 8 mg/kg 投与後、6 mg/kg を 3 週間ごとに静脈 内投与。 併用薬として、ドセタキセル 75 mg/m ² 及び カルボプラチン ^{a)} 濃度－時間曲線下面積 (AUC) 6 を 3 週間ごとに静脈内投与。 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 第Ⅰ相試験 B3271006 [米国] | 無作為化、 二重盲検、 2 群、並行 群間比較 | 健康男性被験者 本剤群： 81 例 Trastuzumab-US 群： 81 例 | 本剤又は Trastuzumab-US を 6 mg/kg 単回静脈内投与。 | ○ | — | — | — |

a) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

Trastuzumab-EU : Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Trastuzumab-US : Herceptin[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間
1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、
2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

(2) 臨床効果

1) 本剤の臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験¹⁾

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者 707 名を対象とし、本剤+パクリタキセルと Trastuzumab-EU+パクリタキセルを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。28 日を 1 サイクルとし、本剤又は Trastuzumab-EU は初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日に投与した。パクリタキセル^{*}は 80 mg/m²を各サイクルの第 1、8 及び 15 日に投与した。

※) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

主要評価項目

中央判定による第 33 週時点の客観的奏効率を以下に示す。

中央判定による第 33 週時点の客観的奏効率

| | 本剤 (N=352) | Trastuzumab-EU (N=355) | リスク比 (95%信頼区間) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%) (95%信頼区間) | 220 (62.5) (57.2, 67.6) | 236 (66.5) (61.3, 71.4) | 0.940 (0.842, 1.049) |

客観的奏効率のリスク比の 95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン (0.80~1.25) の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

Trastuzumab-EU: Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) [L20180822002]

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

2) 先行バイオ医薬品の臨床成績

(ハーセプチン[®]注射用 60・150 の添付文書による)

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^{注1)}とし、先行バイオ医薬品[§]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[§]を投与しない対照群の有効性を比較した。なお、先行バイオ医薬品[§]投与群においては、定期的な 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)、対照群 13.0% (6/46) 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) 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)]。

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 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 ^{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 | 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3)} | 1697 ^{注4)} | 570 (33.6%) | 0.76 | <0.0001 |
| | 1 年投与群 | 1702 ^{注4)} | 471 (27.7%) | | |

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) 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。

3) Goldhirsch, A., et al. : Lancet 382 : 1021, 2013[L20180904001]

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>

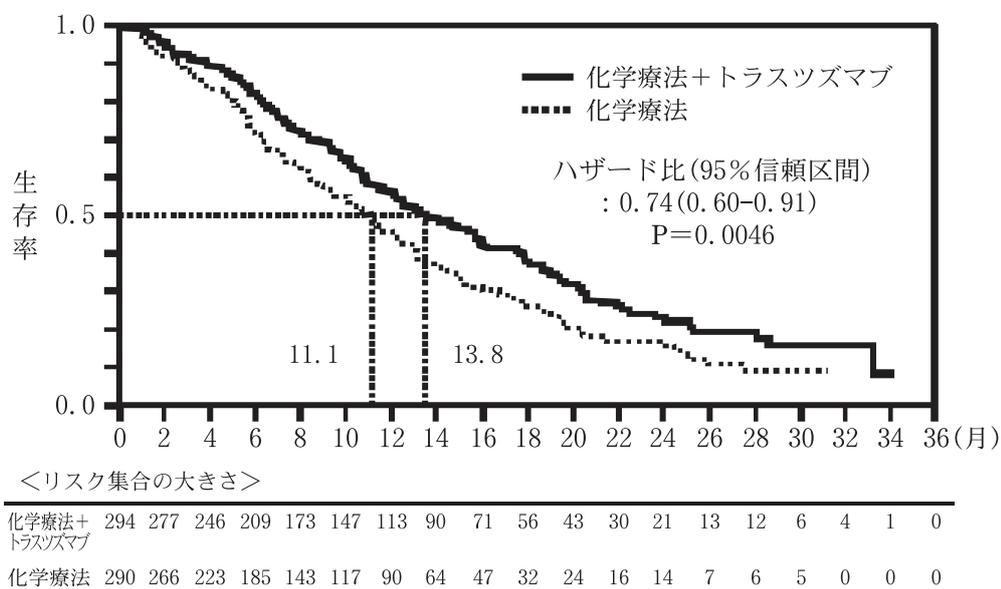
HER2 過剰発現 (IHC 法 3+ 又は FISH 法陽性) の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者 (化学療法未治療) 584 例を対象に、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と化学療法+先行バイオ医薬品[§]を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品[§]は初回 8 mg/kg (体重)、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン 1000 mg/m² の 1 日 2 回 14 日間経口投与又はフルオロウラシル 800 mg/m² の 5 日間持続静脈内投与^{注5)} とシスプラチン 80 mg/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。

注 5) 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 5~10 mg/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 5~15 mg/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 5~7.5 mg/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



§) 「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3] 製剤を指す。

(3) 臨床薬理試験

外国第 I 相単回投与試験 (B3271001 試験) (外国人データ)⁴⁾

外国人健康男性被験者 105 例 (本剤群 35 例、Trastuzumab-EU 群 35 例、Trastuzumab-US 群 35 例) を対象に本剤、Trastuzumab-EU 又は Trastuzumab-US を 6 mg/kg の用量で 90 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性を検討した。

安全性

治験薬と関連のある有害事象は、105 例中 72 例 (68.6%) [本剤群 25 例 (71.4%)、Trastuzumab-EU 群 24 例 (68.6%)、Trastuzumab-US 群 23 例 (65.7%)] に認められ、そのうちいずれかの群で 20%以上に認められた事象は、注入に伴う反応 [本剤群 13 例 (37.1%)、Trastuzumab-EU 群 10 例 (28.6%)、Trastuzumab-US 群 7 例 (20.0%)、以下同順]、頭痛 [10 例 (28.6%)、12 例 (34.3%)、8 例 (22.9%)]、悪寒 [9 例 (25.7%)、7 例 (20.0%)、5 例 (14.3%)] 及び発熱 [10 例 (28.6%)、3 例 (8.6%)、2 例 (5.7%)] であった。

・重篤な有害事象及び死亡例

治験薬と関連のある重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

・有害事象による治験の中止

治験薬と関連のある有害事象による治験中止例は、2 例 (本剤群 1 例、Trastuzumab-US 群 1 例) に認められ、いずれの事象も Grade 2 の注入に伴う反応であり、後遺症なく回復した。

以上より、本剤、Trastuzumab-EU 又は Trastuzumab-US の単回静脈内投与において忍容性は良好であり、本剤群の発熱の発現率が高い可能性があることを除き、有害事象及びその他の安全性パラメータにおいて臨床的に意義のある差は認められなかった。発熱の発現率については、対象被験者数を増やし、詳細に検討することとした。(「V-3. (3) <参考>外国第 I 相単回投与試験 (B3271006 試験)」の項参照)

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

免疫原性

・ 治験薬投与前（ベースライン）の免疫原性評価結果

治験薬投与前に抗薬物抗体陽性（抗体価 1.00 以上）が認められた被験者は、本剤群 1 例のみであり、本剤（抗体価：2.32）及び Herceptin（抗体価：2.25）のいずれに対しても抗薬物抗体陽性が認められたが、治験薬投与後では抗薬物抗体陰性であった。治験薬投与前の抗薬物抗体陽性試料について中和抗体分析を実施した結果、中和抗体は陰性であった。本被験者において、免疫原性に関連する臨床症状（注入に伴う反応、アナフィラキシー及びアレルギー反応）は認められなかった。

・ 治験薬投与後の免疫原性評価結果

治験薬投与後に抗薬物抗体陽性（抗体価 1.00 以上）が認められた被験者は、Trastuzumab-EU 群 1 例（抗体価 2.16）であった。本剤に対する交差反応性は認められなかった。治験薬投与後の抗薬物抗体陽性試料について中和抗体分析を実施した結果、中和抗体は陰性であった。

・ 安全性に及ぼす影響

治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた Trastuzumab-EU 群 1 例では、注入に伴う反応、アナフィラキシー反応又はアレルギー反応は認められなかった。

以上より、抗薬物抗体発現率が低く、免疫原性が安全性に及ぼす影響を評価することはできなかった。

薬物動態

「VII-1. (3) 1) 単回投与」の項参照

*: 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 第 15.1 版、Grade の分類は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.03 版に基づく。

Herceptin: 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

Trastuzumab-EU: Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Trastuzumab-US: Herceptin[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

4) 社内資料: 外国第 I 相試験 (B3271001 試験) [L20180822003]

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

＜参考＞外国第 I 相単回投与試験（B3271006 試験）（外国人データ）⁵⁾

外国第 I 相単回投与試験（B3271001 試験）で認められた発熱（定義：治験薬投与後 24 時間以内に発現した 38.0℃以上の発熱）の発現率の不均衡を追加調査するため、外国人健康男性被験者 162 例（本剤群 81 例、Trastuzumab-US 群 81 例）を対象に本剤又は Trastuzumab-US を 6 mg/kg の用量で 90 分かけて単回静脈内投与したときの安全性を検討した。なお、B3271001 試験において Trastuzumab-EU 群よりも Trastuzumab-US 群の方が本剤群との不均衡の程度が大きかったことから、FDA との合意に基づき、Trastuzumab-US を対照製剤とした。

PP 集団^{a)}（本剤群 80 例、Trastuzumab-US 群 80 例）における発熱が認められた被験者は、本剤群 5 例（6.3%）、Trastuzumab-US 群 11 例（13.8%）であった。本剤群の Trastuzumab-US 群に対する発熱の相対リスクは 0.455（90%信頼区間：0.198, 1.057）であり、統計的に有意な差は認められなかった。

治験薬と関連のある有害事象は本剤群 26 例（32.1%）、Trastuzumab-US 群 27 例（33.3%）に認められ、そのうち主な事象は、注入に伴う反応 [本剤群 26 例（32.1%）、Trastuzumab-US 群 27 例（33.3%）、以下同順] 及び頭痛 [10 例（12.3%）、12 例（14.8%）] であった。

・重篤な有害事象及び死亡

治験薬と関連のある重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

以上より、安全性プロファイルは 2 群間で類似しており、B3271001 試験で観察された発熱の発現率の違いは、対象被験者数が少なかったことによって偶発的に生じた違いである可能性が高いことが示唆された。

a) PP (per protocol) 集団：無作為化され、計画された治験薬の投与量のうちの 2 mg/kg 以上（33%以上）の投与を受け、投与開始後 24 時間以上治験参加を継続した集団

*：有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集（MedDRA 第 17.0 版）に基づく。

Trastuzumab-EU：Herceptin[®] [欧州医薬品庁（EMA）により承認されたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤]

Trastuzumab-US：Herceptin[®] [米国食品医薬品局（FDA）により承認されたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤]

5) 社内資料：外国第 I 相試験（B3271006 試験）[L20180830024]

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

＜HER2 過剰発現が確認された乳癌＞

トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法（A 法）、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

＜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＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

(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相試験（B3271002 試験）（外国人データを含む）¹⁾

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者に対する一次治療として、パクリタキセル併用下で本剤又は Trastuzumab-EU を静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を比較した。

| | | | |
|-------------|---|-----------------|------------------|
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、並行群間比較、国際共同（24 ヶ国：日本、米国 等） | | |
| 対象 | HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者 | | |
| | | 本剤群 | Trastuzumab-EU 群 |
| | 有効性解析対象 | | |
| | ITT 集団 707 例 | 352 例（日本人 18 例） | 355 例（日本人 14 例） |
| PP 集団 565 例 | 280 例（日本人 16 例） | 285 例（日本人 14 例） | |
| 安全性解析対象集団 | | | |
| 702 例 | 349 例（日本人 18 例） | 353 例（日本人 14 例） | |
| | <p>本剤群：本剤＋パクリタキセル併用群</p> <p>Trastuzumab-EU 群：Trastuzumab-EU＋パクリタキセル併用群</p> <p>ITT (intent-to-treat) 集団：無作為割り付けされたすべての患者で構成し、有効性の主解析対象集団とした。</p> <p>PP (per protocol) 集団：中央判定により HER2 陽性の転移性乳癌が確認され、ベースライン時の測定可能病変が中央画像評価機関によって確認され、計画に従い無作為割り付けされ、治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められないすべての患者で構成し、バイオマーカー解析及び主要評価項目及び副次評価項目の感度分析に用いた。</p> <p>安全性解析対象集団：無作為割り付けされ、少なくとも治験薬の投与を 1 回受けたすべての患者で構成し、安全性解析、抗薬物抗体及び中和抗体分析の解析対象集団とした。</p> | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の女性 ・ ECOG PS ^{a)} が 0 から 2 の患者 ・ HER2 遺伝子増幅又は過剰発現が、以下のいずれかの方法で文書にて確認された患者： <ul style="list-style-type: none"> i) <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション（FISH 法、CISH 法、DISH 法）のいずれかにより確認された遺伝子増幅 ii) 免疫組織学的検査（IHC）で IHC3+に分類された過剰発現 iii) IHC で IHC2+であった場合には、FISH 法、CISH 法又は DISH 法のいずれかで過剰発現を確認 <p>HER2 の発現状態が確認できていない場合、又は治験依頼者が承認した検査法以外の方法で HER2 の発現状態を確認している場合は、無作為割り付け前に以下のいずれかの方法で本治験への組み入れの適格性を文書にて確認する必要がある</p> | | |

| | |
|---------------|--|
| | <p>i) 治験依頼者が定めた中央検査施設での確認</p> <p>ii) 治験依頼者が承認していない HER2 検査法については、IHC 及び <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法の両方による確認。これらの検査法の結果は共に明確であること（例えば、IHC の結果は必ず 3+ でなければならない）</p> <ul style="list-style-type: none"> • RECIST v1.1^{b)} で定義された測定可能病変を 1 つ以上有する患者 • スクリーニング時の臨床検査値が以下の範囲内である患者： 絶対好中球数：1.5×10^9 cells/L (1500/mm³) 以上、血小板数：100×10^9 cells/L (100,000/mm³) 以上、ヘモグロビン：9.0 g/dL (90 g/L) 以上、血清クレアチニン：1.5×基準値上限 (ULN) 以下、総ビリルビン：1.5×ULN 以下（ジルベール症候群に罹患している場合は 3×ULN 未満）、AST 又は ALT：2.5×ULN（肝転移がある場合は 5×ULN）以下 <p style="text-align: right;">等</p> |
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 過去の補助化学療法（術前補助化学療法を含む）の最終投与後 1 年以内に再発を認めた患者（内分泌療法は組み入れが可能） • 転移性疾患に対し全身抗癌療法（内分泌療法を除く）による治療歴を有する患者 • 400 mg/m² を超える累積用量のドキソルビシン、800 mg/m² を超える累積用量のエピルビシン、又はそれに相当する用量の他のアントラサイクリン系薬剤もしくはその誘導体（ミトキサントロン 72 mg/m² など）による治療歴のある患者。複数のアントラサイクリン系薬剤による治療歴がある場合は、累積用量がドキソルビシン 400 mg/m² 相当量を超えてはならない • コントロールされていない活動性心疾患を有する患者。心筋症、うっ血性心不全 [New York Heart Association (NYHA) 機能分類⁶⁾ が 3 以上]、不安定狭心症又は治験薬の初回投与前 12 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を含む <p style="text-align: right;">等</p> |
| <p>試験方法</p> | <p>患者を 1 : 1 の割合で本剤＋パクリタキセル併用群（本剤群）又は Trastuzumab-EU＋パクリタキセル併用群（Trastuzumab-EU 群）に無作為に割り付けた。割り付けの層別因子として、トラスツズマブの投与歴（有又は無）、エストロゲン受容体（ER）の発現状態（ER 陽性又は ER 陰性）を用いた。</p> <p>本剤又は Trastuzumab-EU は 1 サイクル 28 日間とし、週に 1 回、各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日に投与した。第 1 サイクル第 1 日の初回投与では、負荷用量 4 mg/kg を 90 分間かけて静脈内投与し、その後は、2 mg/kg を患者の忍容性に応じて 30～90 分かけて静脈内投与した。治験開始後 33 週以降で、パクリタキセルの投与を終了している場合は、治験責任医師の判断で本剤又は Trastuzumab-EU を 3 週間に 1 回、6 mg/kg を患者の忍容性に応じて 30～90 分かけて静脈内投与する方法に変更可能とした。本剤又は Trastuzumab-EU の減量は認めなかった。</p> <p>パクリタキセル⁷⁾ は、週に 1 回、各サイクルの第 1、8 及び 15 日に投与した（第 22 日には投与しなかった）。開始用量は 80 mg/m² とし、少なくとも 60 分かけて静脈内投与し、投与時間についてはその地域の標準投与方法に応じて変更可能とした。発現した毒性に応じて 70 mg/m² へ減量し、さらに必要であれば 60 mg/m² へ減量した。治験責任医師が病勢進行（PD）又は許容できない毒性が認められないと判断した場合には、患者は少なくとも 6</p> |

| | |
|--------|---|
| | サイクル、又は最大限の効果が得られている間、パクリタキセルの投与を継続した。 同日に本剤又は Trastuzumab-EU とパクリタキセルを投与する場合、治験実施計画書では本剤又は Trastuzumab-EU の投与後にパクリタキセルを投与することを推奨した。 |
| 主要評価項目 | 有効性：客観的奏効率（ORR） ^{d)} |
| 副次評価項目 | 有効性：1年無増悪生存率 ^{e)} 、奏効期間（DOR） ^{f)} 、1年生存率 ^{g)} 安全性：有害事象 ^{h)} 、臨床検査値 等 薬物動態：血清中濃度－時間データ（「VII-1. (3) 2) 反復投与」の項参照） 免疫原性：ヒト血清試料を基にした抗薬物抗体及び中和抗体の評価 |

Trastuzumab-EU : Herceptin® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

- a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)。
b) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン。
c) 国内における承認された用法・用量とは異なる。
d) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン ver. 1.1 (RECIST v1.1) に従い、第 25 週 (±14 日) までに完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が認められ、その後第 33 週 (±14 日) までに確定が得られた患者の各群の割合。
e) 無増悪生存期間 (PFS) を、無作為割り付け日から RECIST v1.1 に従った病勢進行 (PD) が最初に記録された日又は PD が確認されていない原因を問わない死亡日までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて 1 年無増悪生存率を推定した。
f) 客観的な腫瘍縮小効果 (CR 又は PR) が最初に記録された日から PD が最初に記録された日又は PD が確認されていない原因を問わない死亡日までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて DOR を推定した。
g) 死亡までの期間を、無作為割り付け日から当該患者の治療参加中における原因を問わない死亡日までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて 1 年生存率を推定した。
h) 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA ver. 19.1)、和訳は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA/J ver. 20.0)、重症度は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.03 版に基づく。

結果

有効性

<主要評価項目>

●客観的奏効率（ORR）

【全体集団】

（第 33 週時点の解析のデータカットオフ日：2016 年 8 月 24 日）

ITT 集団における中央判定に基づく ORR は、本剤群 62.5% (220/352 例)、Trastuzumab-EU 群 66.5% (236/355 例) であった。Miettinen and Nurminen 法を用いた Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の ORR のリスク比は 0.940 (95%信頼区間：0.842, 1.049) であり、事前に規定した 80%~125%の同等性/同質性のマージン内であった。ITT 集団における中央判定に基づく最良総合効果は、本剤群 220 例 (62.5%) が部分奏効 (PR) 又は完全奏効 (CR)、76 例 (21.6%) が安定 (SD)、18 例 (5.1%) が進行 (PD)、Trastuzumab-EU 群 236 例 (66.5%) が CR 又は PR、74 例 (20.8%) が SD 及び 11 例 (3.1%) が PD であった。

ITT 集団における治験責任医師の判定に基づく ORR は、本剤群 65.9% (232/352 例)、Trastuzumab-EU 群 66.5% (236/355 例) で、中央判定に基づく ORR と同様の結果が得られた。

PP 集団における Miettinen and Nurminen 法を用いた Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の中央判定に基づく ORR のリスク比は 0.955 (95%信頼区間：0.862, 1.057) であり、ITT 集団の結果と同様であった。

層別因子 [試験前のトラスツズマブの投与歴及び ER の発現状態] により調整した ORR の同等性/同質性を解析した結果、ORR のリスク比は 0.940 (95%信頼区間：0.839, 1.044) であり、2 群間で類似した結果が得られた。

客観的奏効率 (ORR) の解析結果 (第 33 週解析)

| | 本剤群 | Trastuzumab-EU 群 | リスク比の推定値 ^a (95%信頼区間) |
|------------------|--------------|------------------|------------------------------------|
| ITT 集団 | N=352 | N=355 | |
| 中央判定に基づく ORR | | | |
| 患者数 (%) | 220 (62.5) | 236 (66.5) | 0.940 |
| (95%信頼区間) | (57.2, 67.6) | (61.3, 71.4) | (0.842, 1.049) |
| 治験責任医師判定に基づく ORR | | | |
| 患者数 (%) | 232 (65.9) | 236 (66.5) | - |
| (95%信頼区間) | (60.7, 70.9) | (61.3, 71.4) | - |
| PP 集団 | N=280 | N=285 | |
| 中央判定に基づく ORR | | | |
| 患者数 (%) | 199 (71.1) | 212 (74.4) | 0.955 |
| (95%信頼区間) | (65.4, 76.3) | (68.9, 79.4) | (0.862, 1.057) |

ITT : intent-to-treat、PP : Per protocol

a. リスク比及びその 95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen 法に基づいた。

中央判定に基づく最良総合効果 (第 33 週解析、ITT 集団)

| | 本剤群 (N=352) | Trastuzumab-EU 群 (N=355) | 全体 (N=707) |
|------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|
| 完全奏効 (CR) ^a | 10 (2.8) | 13 (3.7) | 23 (3.3) |
| 部分奏効 (PR) ^a | 210 (59.7) | 223 (62.8) | 433 (61.2) |
| 安定 (SD) | 76 (21.6) | 74 (20.8) | 150 (21.2) |
| 病勢進行 (PD) | 18 (5.1) | 11 (3.1) | 29 (4.1) |
| 評価不能 | 38 (10.8) | 34 (9.6) | 72 (10.2) |

ITT : intent-to-treat 患者数 (%)

a. RECIST v1.1 に従った第 25 週までの CR 又は PR で、第 33 週±14 日 (又は、早期中止) までに確定されたもの。

(第 53 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 1 月 11 日)
 中央判定結果に影響を及ぼす追加情報が得られたことから、ORR に関する再解析を行った結果、2 群間の有効性は同等性/同質性が認められ、第 33 週時の主要評価項目の結果と整合していた。

客観的奏効率 (ORR) の解析結果 (第 53 週解析、ITT 集団)

| | 本剤群 (N=352) | Trastuzumab-EU 群 (N=355) | リスク比の推定値 ^a (95%信頼区間) |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 中央判定に基づく ORR | | | |
| 患者数 (%) (95%信頼区間) | 220 (62.5) (57.2, 67.6) | 234 (65.9) (60.7, 70.8) | 0.948 (0.848, 1.059) |

ITT : intent-to-treat

a. リスク比及びその 95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen 法に基づいた。

中央判定に基づく最良総合効果 (第 53 週解析、ITT 集団)

| | 本剤群 (N=352) | Trastuzumab-EU 群 (N=355) | 全体 (N=707) |
|------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|
| 完全奏効 (CR) ^a | 10 (2.8) | 13 (3.7) | 23 (3.3) |
| 部分奏効 (PR) ^a | 210 (59.7) | 221 (62.3) | 431 (61.0) |
| 安定 (SD) | 77 (21.9) | 75 (21.1) | 152 (21.5) |
| 病勢進行 (PD) | 19 (5.4) | 11 (3.1) | 30 (4.2) |
| 評価不能 | 36 (10.2) | 35 (9.9) | 71 (10.0) |

ITT : intent-to-treat

最良総合効果は第 33 週までのデータ。

a. RECIST v1.1 に従った第 25 週までの CR 又は PR で、第 33 週±14 日 (又は、早期中止) までに確定されたもの。

<参考>

【日本人集団】

(第 33 週時点の解析のデータカットオフ日：2016 年 8 月 24 日)
 日本人集団の ITT 集団における中央判定に基づく ORR は、本剤群 77.8% (14/18 例)、Trastuzumab-EU 群 85.7% (12/14 例) であった。Miettinen and Nurminen 法を用いた Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の ORR のリスク比は 0.907 (95%信頼区間:0.615, 1.361) であり、リスク比の 95%信頼区間は、80%~125%の同等性/同質性マージンの範囲内であった。また、日本人集団の PP 集団での ORR は、ITT 集団の結果と一貫していた。

客観的奏効率 (ORR) の解析結果 (第 33 週解析、日本人)

| | 本剤群 (N=18) | Trastuzumab-EU 群 (N=14) | リスク比の推定値 ^a (95%信頼区間) |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| 中央判定に基づく ORR | | | |
| 患者数 (%) (95%信頼区間) | 14 (77.8) (52.4, 93.6) | 12 (85.7) (57.2, 98.2) | 0.907 (0.615, 1.361) |

ITT : intent-to-treat

a. リスク比及びその 95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen 法に基づいた。

(第 53 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 1 月 11 日)
 日本人集団の第 53 週解析における ORR の解析結果は、第 33 週における解析と同一であった。

<副次評価項目>

(第 53 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 1 月 11 日)

●1 年無増悪生存率

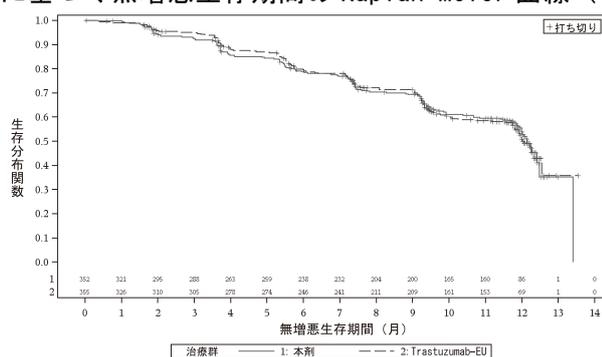
【全体集団】

ITT 集団における中央判定に基づき PD となった患者又は死亡した患者の割合は、本剤群 40.9% (144/352 例)、Trastuzumab-EU 群 41.7% (148/355 例) で、1 年無増悪生存率は、本剤群 0.54 (95%信頼区間：0.48, 0.60)、Trastuzumab-EU 群 0.51 (95%信頼区間：0.45, 0.57)、無増悪生存期間 (PFS) の中央値 (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 12.16 ヶ月、Trastuzumab-EU 群 12.06 ヶ月であり、2 群間で類似していた。

試験前のトラスツズマブの投与歴 (有又は無) 及び ER の発現状態 (ER 陽性又は ER 陰性) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の PFS のハザード比は 1.00 (95%信頼区間：0.80, 1.26) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (片側) は 0.505 であり、2 群間で類似した結果が得られた。

PP 集団においても、中央判定に基づき PD となった患者又は死亡した患者の割合は類似していた [本剤群 41.4% (116/280 例)、Trastuzumab-EU 群 44.2% (126/285 例)]。PFS の中央値 (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 12.42 ヶ月、Trastuzumab-EU 群 12.06 ヶ月であった。

中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

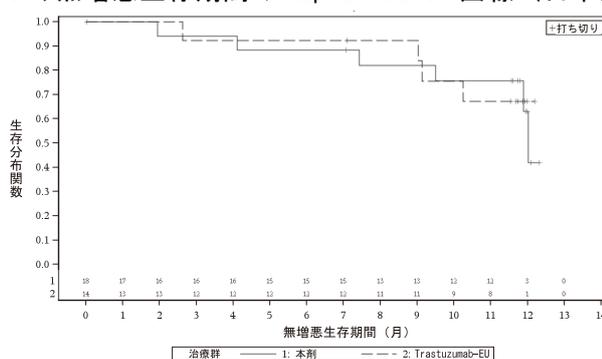


<参考>

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) における 1 年無増悪生存率は、本剤群 0.63 (95%信頼区間：0.29, 0.84)、Trastuzumab-EU 群 0.67 (95%信頼区間：0.34, 0.86) であり、本剤群及び Trastuzumab-EU 群のプロファイルは類似していた。

中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人、ITT 集団)



●奏効期間 (DOR)

【全体集団】

ITT 集団における中央判定に基づく奏効 (CR 又は PR) が確定した患者 (その後の進行又は死亡の有無にかかわらず) の割合は、本剤群 63.6% (224/352 例)、Trastuzumab-EU 群 67.0% (238/355 例) で、DOR の中央値 (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 11.27 ヶ月、Trastuzumab-EU 群 10.58 ヶ月、9 ヶ月時点の DOR (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 0.71 (95%信頼区間 : 0.64, 0.76)、Trastuzumab-EU 群 0.68 (95%信頼区間 : 0.61, 0.74) であり、2 群間で類似していた。

試験前のトラスツズマブの投与歴 (有又は無) 及び ER の発現状態 (ER 陽性又は ER 陰性) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の DOR のハザード比は 0.92 (95%信頼区間 : 0.67, 1.27) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (片側) は 0.304 であり、2 群間で類似した結果が得られた。

PP 集団においても、同様の結果が得られた。

<参考>

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) における奏効 (CR 及び PR) が確定した患者 (その後の進行又は死亡の有無にかかわらず) の割合は、本剤群 77.8% (14/18 例)、Trastuzumab-EU 群 85.7% (12/14 例) であった。9 ヶ月時点の DOR (Kaplan-Meier 推定値) は、本剤群 0.84 (95%信頼区間 : 0.49, 0.96)、Trastuzumab-EU 群 0.72 (95%信頼区間 : 0.35, 0.90) であり、本剤群及び Trastuzumab-EU 群のプロファイルは類似していた。

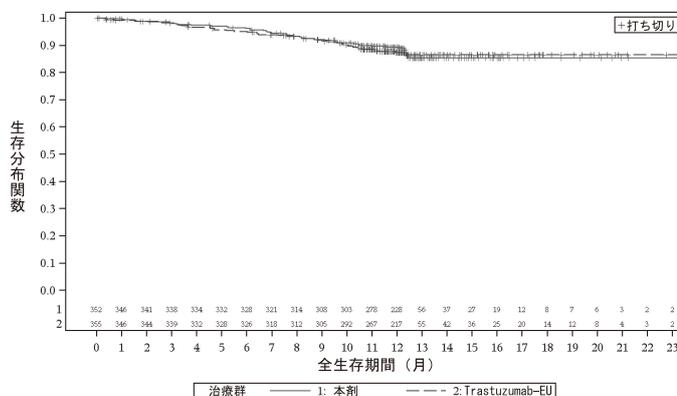
●1年生存率

【全体集団】

ITT 集団における無作為割り付け後 378 日までに死亡した患者の割合は、本剤群 11.9% (42/352 例)、Trastuzumab-EU 群 12.1% (43/355 例) で、12 ヶ月時点での生存率は、本剤群 89.31% (95%信頼区間: 85.48, 92.17)、Trastuzumab-EU 群 87.36% (95%信頼区間: 83.27, 90.51) であり、2 群間で類似していた。死亡例が少なく、生存期間の中央値は両群とも推定できなかった。

試験前のトラスツズマブの投与歴 (有又は無) 及び ER の発現状態 (ER 陽性又は ER 陰性) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の全生存期間のハザード比は 1.004 (95%信頼区間: 0.655, 1.539) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (片側) は 0.507 であり、2 群間で類似した結果が得られた。PP 集団においても、同様の結果が得られた。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

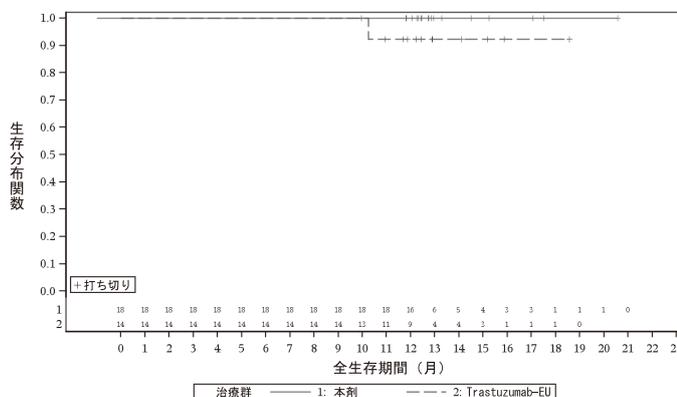


<参考>

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) における第 53 週のデータカットオフ日時点で、本剤群では死亡例は認められず、Trastuzumab-EU 群では 1 例 (7.1%) が死亡した。1 年時点での生存率は本剤群 100%、Trastuzumab-EU 群 92.31% であった。本剤群及び Trastuzumab-EU 群のプロファイルは類似していた。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人、ITT 集団)



中央判定に基づく有効性（副次評価項目）の解析結果（ITT 集団、全体、日本人）

| 患者数 (%) | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|
| | 本剤群 (N=352) | Trastuzumab-EU 群 (N=355) | 本剤群 (N=18) | Trastuzumab-EU 群 (N=14) |
| 無増悪生存期間 (PFS) | | | | |
| 死亡又は病勢進行例 | 144 (40.9) | 148 (41.7) | 6 (33.3) | 4 (28.6) |
| 打ち切り例 | 208 (59.1) | 207 (58.3) | 12 (66.7) | 10 (71.4) |
| Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月無増悪生存率の推定 (95%信頼区間) | 0.79 (0.74, 0.83) | 0.80 (0.75, 0.84) | 0.88 (0.61, 0.97) | 0.92 (0.57, 0.99) |
| Kaplan-Meier 法による 9 ヶ月無増悪生存率の推定 (95%信頼区間) | 0.69 (0.64, 0.74) | 0.71 (0.66, 0.76) | 0.82 (0.54, 0.94) | 0.92 (0.57, 0.99) |
| Kaplan-Meier 法による 1 年無増悪生存率の推定 (95%信頼区間) | 0.54 (0.48, 0.60) | 0.51 (0.45, 0.57) | 0.63 (0.29, 0.84) | 0.67 (0.34, 0.86) |
| 四分位別の PFS (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^a | | | | |
| 25% | 7.33 (5.75, 8.28) | 7.39 (5.98, 9.07) | 11.89 (1.94, 12.02) | 10.25 (2.63, -) |
| 50% (中央値) | 12.16 (11.93, 12.48) | 12.06 (11.79, -) | 12.02 (9.49, -) | - |
| 75% | 13.40 (12.48, 13.40) | - | - | - |
| 層別 log-rank 検定 ^b | 0.505 | | 0.396 | |
| ハザード比 ^c | | | | |
| 本剤の Trastuzumab-EU に対する比ハザード比の 95%信頼区間 | 1.00 (0.80, 1.26) | | 0.82 (0.19, 3.53) | |
| 奏効期間 (DOR) | | | | |
| 奏効確定例 | 224 (63.6) | 238 (67.0) | 14 (77.8) | 12 (85.7) |
| 奏効確定後の状況 ^d | | | | |
| 確定後の病勢進行又は死亡 | 73 (32.6) | 81 (34.0) | 3 (21.4) | 3 (25.0) |
| 確定後の病勢進行又は死亡なし (打ち切り) | 151 (67.4) | 157 (66.0) | 11 (78.6) | 9 (75.0) |
| Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月後の DOR の推定 (95%信頼区間) | 0.82 (0.76, 0.86) | 0.87 (0.81, 0.90) | 0.92 (0.57, 0.99) | 1.00 (-, -) |
| Kaplan-Meier 法による 9 ヶ月後の DOR の推定 (95%信頼区間) | 0.71 (0.64, 0.76) | 0.68 (0.61, 0.74) | 0.84 (0.49, 0.96) | 0.72 (0.35, 0.90) |
| Kaplan-Meier 法による 1 年後の DOR の推定 (95%信頼区間) | 0.00 (-, -) | - | - | - |
| 四分位別の DOR (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^a | | | | |
| 25% | 8.08 (7.16, 9.86) | 7.65 (7.42, 8.74) | 10.22 (5.78, -) | 8.57 (7.13, -) |
| 50% (中央値) | 11.27 (10.41, 11.27) | 10.58 (10.22, -) | 10.22 (8.28, -) | - |
| 75% | - | - | - | - |
| 層別 log-rank 検定 ^b | 0.304 | | 0.270 | |
| ハザード比 ^c | | | | |
| 本剤の Trastuzumab-EU に対する比ハザード比の 95%信頼区間 | 0.92 (0.67, 1.27) | | 0.56 (0.08, 3.68) | |
| 全生存期間 | | | | |
| 死亡例 | 42 (11.9) | 43 (12.1) | 0 | 1 |
| 死因 | | | | |
| 原疾患 | 38 (10.8) | 32 (9.0) | 0 | 0 |
| 治験薬の毒性 | 0 | 3 (<1.0) | 0 | 0 |
| 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 4 (1.1) | 9 (2.5) | 0 | 1 (7.1) |
| 打ち切り例 | 310 (88.1) | 312 (87.9) | 18 (100) | 13 (92.9) |
| 打ち切りの理由 | | | | |
| 追跡期間中 | 276 (78.4) | 266 (74.9) | 16 (88.9) | 10 (71.4) |
| 生存に関する追跡不可 | 34 (9.7) | 46 (13.0) | 2 (11.1) | 3 (21.4) |
| 最終来院日がカットオフ日より 1 年超前の患者数 | 105 (29.8) | 104 (29.3) | 3 (16.7) | 3 (21.4) |
| 6 ヶ月生存率 ^e (95%信頼区間) ^f | 96.23 (93.59, 97.79) | 95.09 (92.21, 96.92) | 100 (100, 100) | 100 (100, 100) |

中央判定に基づく有効性（副次評価項目）の解析結果（ITT 集団、全体、日本人）

| 患者数 (%) | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|
| | 本剤群 (N=352) | Trastuzumab-EU 群 (N=355) | 本剤群 (N=18) | Trastuzumab-EU 群 (N=14) |
| 9 ヶ月生存率 ^e (95%信頼区間) ^f | 91.79 (88.33, 94.26) | 92.12 (88.72, 94.53) | 100 (100, 100) | 100 (100, 100) |
| 1 年生存率 ^e (95%信頼区間) ^f | 89.31 (85.48, 92.17) | 87.36 (83.27, 90.51) | 100 (100, 100) | 92.31 (56.64, 98.88) |
| 四分位別の生存期間 (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^a | | | | |
| 25% | - | - | - | - (10.25, -) |
| 50% (中央値) | - | - | - | - |
| 75% | - | - | - | - |
| ハザード比 ^c | | | | |
| 本剤の Trastuzumab-EU に対する比 | 1.004 | | 0.000 | |
| ハザード比の 95%信頼区間 | (0.655, 1.539) | | 0.000 | |
| p 値 ^b | 0.507 | | 0.240 | |

打ち切り：病勢進行や死亡が認められなかった患者は打ち切りとした。

注：中央判定による PFS の解析では、標的部位への放射線療法の併用、標的部位の外科的切除の併用及び追加の抗癌治療等の電子化された症例報告書の臨床データに基づき、打ち切りとした。

ER：エストロゲン受容体、ITT：intent-to-treat

- 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により求め、奏効期間及び生存期間における四分位の表示されていない箇所は算出不能とした。
- トラスツズマブの投与歴（有又は無）及び ER の発現状態（ER 陽性又は ER 陰性）を層別因子とした片側層別 log-rank 検定による p 値。
- トラスツズマブの投与歴（有又は無）及び ER の発現状態（ER 陽性又は ER 陰性）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。ハザード比が 1 の場合は病勢進行／死亡について本剤群と Trastuzumab-EU 群の間に差がなく、1 を超える場合は本剤群の、1 を下回る場合は Trastuzumab-EU 群の病勢進行／死亡が増加していることを示す。
- パーセントは、奏効が確定（完全奏効又は部分奏効）した患者数を基準とした。
- Kaplan-Meier 曲線より推定した。
- Kaplan-Meier 法により算出した。

安全性

<副次評価項目>

(第53週時点の解析のデータカットオフ日：2017年1月11日)

●有害事象

治験責任医師により本剤又は Trastuzumab-EU、パクリタキセル又はその両方と関連ありと判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とし、本剤又は Trastuzumab-EU のみと関連ありと判断された有害事象を、本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある有害事象とした。

【全体集団】

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群の 349 例中 316 例 (90.5%)、Trastuzumab-EU 群の 353 例中 314 例 (89.0%) に認められ、いずれかの群で 20%以上に認められた事象は、脱毛症 [本剤群 186 例 (53.3%)、Trastuzumab-EU 群 185 例 (52.4%)、以下同順]、貧血 [98 例 (28.1%)、112 例 (31.7%)]、好中球減少症 [97 例 (27.8%)、89 例 (25.2%)] 及び末梢性感覚ニューロパチー [91 例 (26.1%)、83 例 (23.5%)] であり、これらの事象は、パクリタキセルによる化学療法中の患者で予期される事象であった。本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある有害事象は、本剤群 104 例 (29.8%)、Trastuzumab-EU 群の 101 例 (28.6%) に認められ、そのうち主な事象は、駆出率減少 [本剤群 31 例 (8.9%)、Trastuzumab-EU 群 33 例 (9.3%)、以下同順]、注入に伴う反応 [28 例 (8.0%)、26 例 (7.4%)]、心不全 [5 例 (1.4%)、4 例 (1.1%)] 及び発疹 [3 例 (0.9%)、6 例 (1.7%)] であった。

・Grade 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、本剤群の 349 例中 74 例 (21.2%)、Trastuzumab-EU 群の 353 例中 88 例 (24.9%) に認められ、そのうち主な事象は、好中球減少症 [本剤群 34 例 (9.7%)、Trastuzumab-EU 群 28 例 (7.9%)、以下同順]、末梢性感覚ニューロパチー [13 例 (3.7%)、11 例 (3.1%)]、貧血 [6 例 (1.7%)、9 例 (2.5%)]、白血球減少症 [5 例 (1.4%)、8 例 (2.3%)] 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [1 例 (0.3%)、8 例 (2.3%)] であった。本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、本剤群 9 例 (2.6%)、Trastuzumab-EU 群 11 例 (3.1%) に認められ、そのうち主な事象は、駆出率減少 [本剤群 4 例 (1.1%)、Trastuzumab-EU 群 4 例 (1.1%)、以下同順] 及び心不全 [2 例 (0.6%)、3 例 (0.8%)] であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤群の 349 例中 17 例 (4.9%)、Trastuzumab-EU 群の 353 例中 16 例 (4.5%) に認められ、そのうち投与中止例は、本剤群 5 例 (1.4%)、Trastuzumab-EU 群 3 例 (0.8%) であった。

・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、Trastuzumab-EU 群 3 例 (急性心血管不全、駆出率低下を伴う心不全、心不全) に認められた。

<参考>

【日本人集団】

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群の 18 例中 18 例 (100%)、Trastuzumab-EU 群の 14 例中 14 例 (100%) に認められ、いずれかの群で 30%以上認められた事象は、脱毛症 [本剤群 17 例 (94.4%)、Trastuzumab-EU 群 14 例 (100%)、以下同順]、末梢性感覚ニューロパチー [14 例 (77.8%)、14 例 (100%)]、口内炎 [8 例 (44.4%)、4 例 (28.6%)]、味覚異常 [8 例 (44.4%)、1 例 (7.1%)]、好中球減少症 [6 例 (33.3%)、5 例 (35.7%)] 及び注入に伴う反応 [6 例 (33.3%)、3 例 (21.4%)] であった。

・ Grade 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、本剤群の 18 例中 4 例 (22.2%)、Trastuzumab-EU 群の 14 例中 9 例 (64.3%) に認められ、そのうち主な事象は、好中球減少症 [3 例 (16.7%)、2 例 (14.3%)] であった。Trastuzumab-EU 群の 1 例に Grade 5 の事象 (脳梗塞) が認められた以外は、すべて Grade 3 の事象であった。

・ 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、本剤群の 18 例中 2 例 (11.1%)、Trastuzumab-EU 群の 14 例中 4 例 (28.6%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

・ 死亡例

治験期間中又は治験薬投与中止後 183 日 (6 ヶ月) 以内に、本剤群では死亡例が認められず、Trastuzumab-EU 群では 1 例 (7.1%) が死亡した。死因は脳梗塞によるもので Trastuzumab-EU と関連ありと判断された。治験薬投与中止後 183 日以降の死亡例は、いずれの投与群でも認められなかった。

<追加安全性データ>

初回承認申請時に評価した 53 週データ (データカットオフ日:2017 年 1 月 11 日) から約 18 ヶ月分のデータが追加された安全性データ (データベーススナップショット日:2018 年 7 月 13 日) に基づく安全性の結果は、初回承認申請時の安全性の結果と同様であり、本剤の安全性プロファイルは Trastuzumab-EU と類似していた。新たな安全性シグナルは認められなかった。

免疫原性

<副次評価項目>

(第 53 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 1 月 11 日)

無作為化後 378 日までに得られた免疫原性データを示す。

【全体集団】

・ 治験薬投与前（ベースライン）の免疫原性評価結果

安全性解析対象集団における第 1 サイクル、第 1 日の治験薬投与前（ベースライン）に抗薬物抗体陽性（抗体価 1.00 以上）が認められた患者は、本剤群の 349 例中 30 例（8.6%）、Trastuzumab-EU 群の 353 例中 14 例（4.0%）であった。抗薬物抗体陽性患者における中和抗体分析を実施した結果、中和抗体陽性（抗体価 1.48 以上）であった患者は、本剤群 20 例（5.7%）、Trastuzumab-EU 群 9 例（2.6%）であった。ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められ、かつ、中和抗体も陽性であった患者は、本剤群で 30 例中 20 例（66.7%）、Trastuzumab-EU 群では 14 例中 9 例（64.3%）であった。

ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められた 44 例中 4 例（本剤群 3 例、Trastuzumab-EU 群 1 例）は治験薬投与前にトラスツズマブに曝露した経験があったと報告されており、いずれの患者においても、データカットオフ時点で、免疫原性に関連する臨床症状（注入に伴う反応、アナフィラキシー及びアレルギー反応）は認められなかった。ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められた本剤群の 30 例中 4 例は、注入に伴う反応が認められた。また、本剤群の 1 例は、ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められた後の第 2 サイクル、第 1 日にパクリタキセルに対する副作用が認められ、第 3 サイクルでは抗薬物抗体陽性は認められなかった。Trastuzumab-EU 群では、ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められた 14 例中 2 例の患者に注入に伴う反応の有害事象が第 1 サイクル第 1 日付近で認められた。また、Trastuzumab-EU 群の 1 例は、第 1 サイクル第 1 日に薬物過敏症が発現したが、パクリタキセルに関連する有害事象であった。ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められた患者に発現した注入に伴う反応は、本剤群 1 例に発現した Grade 3 の注入に伴う反応を除き、すべて Grade 1 又は Grade 2 であった。ベースラインに抗薬物抗体陽性が認められ、かつ、注入に伴う反応を認めた 6 例すべての患者が治験薬の投与を継続し、抗薬物抗体陰性化後にさらなる抗薬物抗体陽性及び注入に伴う反応を認めることはなかった。

・ 治験薬投与後の免疫原性評価結果

治験薬投与後（第1サイクル第1日の投与以降、無作為割り付け後378日の間）に抗薬物抗体陽性（抗体価1.00以上）が認められた患者は、治験薬が投与された702例のうち本剤群1例、Trastuzumab-EU群1例であり、両患者とも治験薬投与終了時の検体で観察され、中和抗体も陽性（抗体価1.48以上）であった。いずれの群においても免疫原性が認められた患者の割合は低く、治験薬投与後の抗薬物抗体発現率も2群間で類似していた。治験薬投与後の抗薬物抗体又は中和抗体の発現と注入に伴う反応と判断された徴候及び症状との関連は認められなかった。

・ 有効性に及ぼす影響

治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた本剤群1例は、ベースライン時及び治験薬投与終了時ともに抗薬物抗体及び中和抗体陽性であり、治験責任医師評価及び中央判定によりPDとされた。Trastuzumab-EU群1例は治験薬投与終了時のみ抗薬物抗体及び中和抗体陽性であり、中央判定では安定であったが、治験責任医師評価ではPDであった。

以上より、抗薬物抗体発現率が低く、免疫原性が有効性に及ぼす影響を評価することはできなかった。

・ 安全性に及ぼす影響

治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた2例（本剤群1例、Trastuzumab-EU群1例）は、いずれも注入に伴う反応、アナフィラキシー反応又はアレルギー反応は認められなかった。

以上より、抗薬物抗体発現率が低く、免疫原性が安全性に及ぼす影響を評価することはできなかった。

<参考>

【日本人集団】

日本人集団（安全性解析対象集団）における第1サイクル、第1日の治験薬投与前（ベースライン）に抗薬物抗体陽性（抗体価1.00以上）であった症例はなく、治験薬投与後も2群間に抗薬物抗体陽性例の出現は認められなかった。

本治験では、全体集団及び日本人集団において、主要評価項目であるORRについて本剤とTrastuzumab-EUの同等性/同質性が示され、本剤の有効性の副次評価項目（1年無増悪生存率、DOR及び1年生存率）、安全性、免疫原性についても2群間で類似していた。

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B3271002試験）[L20180822002]

6) New York Heart Association Classification of Congestive Heart Failure.

(<https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>) 2021/2/2 参照

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続3]として初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを1週間1回投与法（A法）、又は初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間1回投与法（B法）である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続3]として初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間1回投与法（B法）である。

<参考>国際共同第Ⅲ相試験（B3271004 試験）（外国人データ）⁷⁾

早期乳癌患者における臨床試験のデータを得ることで転移性乳癌以外への外挿に対する理解が得られやすくなること、術前補助化学療法データのデータがあれば術後補助化学療法の結果を推測可能なことから、術前補助化学療法を対象とした比較試験の必要性について腫瘍内科医及び専門家から助言を得たため、B3271002 試験の補助的な試験として実施した。手術可能な HER2 陽性早期乳癌患者に対する術前補助化学療法として、ドセタキセル及びカルボプラチン併用下で本剤又は Trastuzumab-EU を静脈内投与したときの薬物動態、有効性、安全性及び免疫原性を比較した。

| | | | |
|---|---|----------------|------------------|
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、並行群間比較、国際共同（10 カ国：米国、イタリア 等） | | |
| 対象 | 手術可能な HER2 陽性早期乳癌患者 | | |
| | | 本剤群 | Trastuzumab-EU 群 |
| | 有効性解析対象 | | |
| | ITT 集団 226 例 PP 集団 190 例 | 114 例 101 例 | 112 例 89 例 |
| 安全性解析対象集団 | | | |
| 225 例 | 113 例 | 112 例 | |
| <p>本剤群：本剤＋ドセタキセル＋カルボプラチン併用群 Trastuzumab-EU 群：Trastuzumab-EU＋ドセタキセル＋カルボプラチン併用群 ITT（intent-to-treat）集団：無作為割り付けされたすべての患者で構成し、感度分析の解析対象集団とした。 PP（per protocol）集団：HER2 陽性で、本剤又は Trastuzumab-EU 投与を 6 サイクル受け、本剤又は Trastuzumab-EU の 1 週間を超えた休薬がなく、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められないすべての無作為割り付けされた患者で構成し、主要評価項目及び有効性の副次評価項目の主解析対象集団とした。 安全性解析対象集団：無作為割り付けされ、少なくとも治験薬の投与を 1 回受けたすべての患者で構成し、安全性解析、抗薬物抗体及び中和抗体分析の解析対象集団とした。</p> | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の女性 ・ 組織学的に HER2 過剰発現の浸潤性乳癌と診断され、乳房腫瘍の外科的手術及び術前補助化学療法を予定している患者 ・ 治験登録時点で、乳房内に測定可能病変を有しており、エストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体の発現状態が確認されている患者 | | |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 両側性又は炎症性乳癌を有する患者 ・ 遠隔転移が認められた患者及び本治験以前に化学療法、内分泌療法、生物学的療法、放射線療法又は外科手術（原発性乳癌の診断を目的とした生検は除く）の治療歴のある患者 | | |
| 試験方法 | <p>患者を 1:1 の割合で本剤＋ドセタキセル＋カルボプラチン併用群（本剤群）又は Trastuzumab-EU＋ドセタキセル＋カルボプラチンの併用群（Trastuzumab-EU 群）に無作為に割り付けた。割り付けの層別因子として、原発腫瘍の大きさ（5 cm 未満又は 5 cm 以上）、ER の発現状態（ER 陽性又は ER 陰性）及びプロゲステロン受容体の発現状態（陽性又は陰性）を用いた。本剤又は Trastuzumab-EU は 1 サイクル 21 日間とし、3 週間ごとに投与した。第 1 サイクル第 1 日の初回投与では、負荷用量 8 mg/kg を 90 分間かけて静脈内投与し、その後は 6 mg/kg を患者の忍容性に応じて 30～90 分かけて静脈内投与した。客観的な病勢進行（PD）や許容できない毒性が認められない限り、6 サイクル（約 18 週間）投与した。</p> | | |

| | |
|--------|--|
| | ドセタキセル及びカルボプラチン ^{a)} は、1サイクルを21日間とし、3週間ごとに投与した。各サイクルの第1日に、ドセタキセル75 mg/m ² 、カルボプラチン濃度-時間曲線下面積 (AUC) 6 を静脈内投与し、客観的なPD又は許容できない毒性が認められない限り、6サイクル投与した。 同日に3剤を投与する場合、本剤又はTrastuzumab-EUの静脈内投与を最初に行い、次いでドセタキセル及びカルボプラチンの静脈内投与を行った。 |
| 主要評価項目 | 薬物動態：定常状態（第5サイクル）におけるトラフ血漿中濃度 (C _{trough})（第6サイクルの治験薬投与前）が20 μg/mLより高い患者の割合 |
| 副次評価項目 | 薬物動態：第5サイクルにおけるC _{trough} 有効性：病理学的完全奏効 (pCR) ^{b)} 、客観的奏効率 (ORR) ^{c)} 安全性：有害事象 ^{d)} 、臨床検査値等 免疫原性：ヒト血清試料を基にした抗薬物抗体及び中和抗体の評価 |

Trastuzumab-EU：Herceptin® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

a) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

b) 適切な資格を有する病理学者により、乳房及びリンパ節に浸潤性の腫瘍細胞が認められないと評価された患者の割合。

c) 腫瘍の中央画像評価に基づき、治験薬投与終了時に完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が得られた患者の割合。

d) 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA ver.19.0)、和訳は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA/J ver.20.0)、重症度は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第4.03版に基づく。

結果

薬物動態

<主要評価項目>

PP 集団における定常状態（第5サイクル）の C_{trough}（第6サイクルの治験薬投与前）が20 μg/mLより高い患者は、本剤群の101例中93例 (92.1%)、Trastuzumab-EU 群の89例中83例 (93.3%) であった。層別解析による2群間の差の推定値は-0.76 (95%信頼区間：-8.02, 6.49) であり、2群間の差の95%信頼区間の下限値 (-8.02%) が事前に規定した非劣性マージンである-12.5%を上回ったことから、本剤群はTrastuzumab-EU 群に対して非劣性であることが検証された。

第5サイクル（第6サイクルの治験薬投与前）の C_{trough} 別の患者数及び患者割合 (PP 集団)

| | 本剤群 (N=101) | Trastuzumab-EU (N=89) |
|---|----------------|--------------------------|
| 第5サイクルの C _{trough} が20 μg/mL以下の患者数 | 8 | 6 |
| 第5サイクルの C _{trough} が20 μg/mL超の患者数 | 93 | 83 |
| 第5サイクルの C _{trough} が20 μg/mL超の患者割合 (%) | 92.1 | 93.3 |
| 95%信頼区間 | (85.0, 96.5) | (85.9, 97.5) |
| 本剤群と Trastuzumab-EU 群の差の推定値±標準誤差 (調整なし) | -1.18±3.78 | |
| 差の95%信頼区間 (調整なし) | (-8.59, 6.23) | |
| 本剤群と Trastuzumab-EU 群の差の推定値±標準誤差 (層別解析) | -0.76±3.70 | |
| 差の95%信頼区間 (層別解析) | (-8.02, 6.49) | |

層別解析は、二項分布の正規近似に基づいて、層別因子である原発腫瘍の大きさ (5 cm未満又は5 cm以上)、ERの発現状態 (陽性又は陰性) 及びプロゲステロン受容体の発現状態 (陽性又は陰性) により調整して実施した。

C_{trough}：トラフ血漿中濃度、ER：エストロゲン受容体、PP：per protocol

<副次評価項目>

PP 集団における第 5 サイクルの C_{trough} の幾何平均値は、本剤群 34.59 $\mu\text{g/mL}$ 及び Trastuzumab-EU 群 34.56 $\mu\text{g/mL}$ であり、Trastuzumab-EU 群に対する本剤群の比 (%) は、100.06% (95%信頼区間: 81.5, 122.9) であった。

有効性

<副次評価項目>

●病理学的完全奏効 (pCR)

PP 集団における適切な資格を有する各施設の病理学者の評価により pCR を達成した患者は、本剤群の 101 例中 47 例 (46.5%)、Trastuzumab-EU 群の 89 例中 43 例 (48.3%) であり、2 群間で類似していた。層別解析による 2 群間の差の推定値は -2.81 (95%信頼区間: -16.58, 10.96) であった。

●客観的奏効率 (ORR)

PP 集団における中央判定に基づく ORR は、本剤群 88.1% (95%信頼区間: 80.2, 93.7)、Trastuzumab-EU 群 82.0% (95%信頼区間: 72.5, 89.4) であり、層別解析による 2 群間の差の推定値は 5.96% (95%信頼区間: -4.01, 15.94) であった。

安全性

<副次評価項目>

●有害事象

治験責任医師により本剤、Trastuzumab-EU、ドセタキセル又はカルボプラチンのうち 1 つ以上と関連ありと判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とし、本剤又は Trastuzumab-EU のみと関連ありと判断された有害事象を、本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある有害事象とした。

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群の 113 例中 108 例 (95.6%)、Trastuzumab-EU 群の 112 例中 106 例 (94.6%) に認められ、そのうち主な事象は、脱毛症 [本剤群 72 例 (63.7%)、Trastuzumab-EU 群 69 例 (61.6%)、以下同順]、貧血 [55 例 (48.7%)、48 例 (42.9%)]、好中球減少症 [38 例 (33.6%)、41 例 (36.6%)] 及び悪心 [37 例 (32.7%)、33 例 (29.5%)] であった。

本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある有害事象は、本剤群の 113 例中 4 例 (3.5%)、Trastuzumab-EU 群の 112 例中 3 例 (2.7%) に認められ、いずれの投与群でも、2 例以上に発現した事象はなかった。また、本治験で認められた本剤又は Trastuzumab-EU と関連のある有害事象の重症度は、すべて Grade 1 又は Grade 2 であった。

・Grade 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、本剤群の 113 例中 41 例 (36.3%)、Trastuzumab-EU 群の 112 例中 49 例 (43.8%) に認められ、そのうち主な事象は、好中球減少症 [本剤群 29 例 (25.7%)、Trastuzumab-EU 群 34 例 (30.4%)、以下同順]、白血球減少症 [9 例 (8.0%)、9 例 (8.0%)]、発熱性好中球減少症 [4 例 (3.5%)、8 例 (7.1%)] 及び脱毛症 [7 例 (6.2%)、3 例 (2.7%)] であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤群の 113 例中 5 例 (4.4%)、Trastuzumab-EU 群の 112 例中 5 例 (4.5%) に認められ、本剤又は Trastuzumab-EU と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (0.9%) に発現した Grade 5 の汎血球減少症のみであった。

- ・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、本剤群 1 例（汎血球減少症）に認められた。

免疫原性

<副次評価項目>

- ・治験薬投与前（ベースライン）の免疫原性評価結果

治験薬投与前に抗薬物抗体陽性（抗体価 1.00 以上）が認められた患者は、Trastuzumab-EU 群の 112 例中 1 例（0.9%）のみであり、本患者の治験薬投与後の抗薬物抗体は陰性であった。治験薬投与前の抗薬物抗体陽性試料における中和抗体分析を実施した結果、中和抗体陰性であった。本患者について、中和抗体の発現と免疫原性に関連する臨床症状（注入に伴う反応、アナフィラキシー及びアレルギー反応）は認められなかった。

- ・治験薬投与後の免疫原性評価結果

治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた患者はいなかった。

本治験では、本剤の薬物動態、有効性、安全性、免疫原性が 2 群間で類似していた結果が得られたことから、HER2 陽性早期乳癌患者に対してドセタキセル及びカルボプラチンと併用投与した場合の本剤と Trastuzumab-EU の同等性／同質性を支持するエビデンスが得られた。

7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B3271004 試験）[L20180828016]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査等を実施予定である。

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

該当資料なし

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

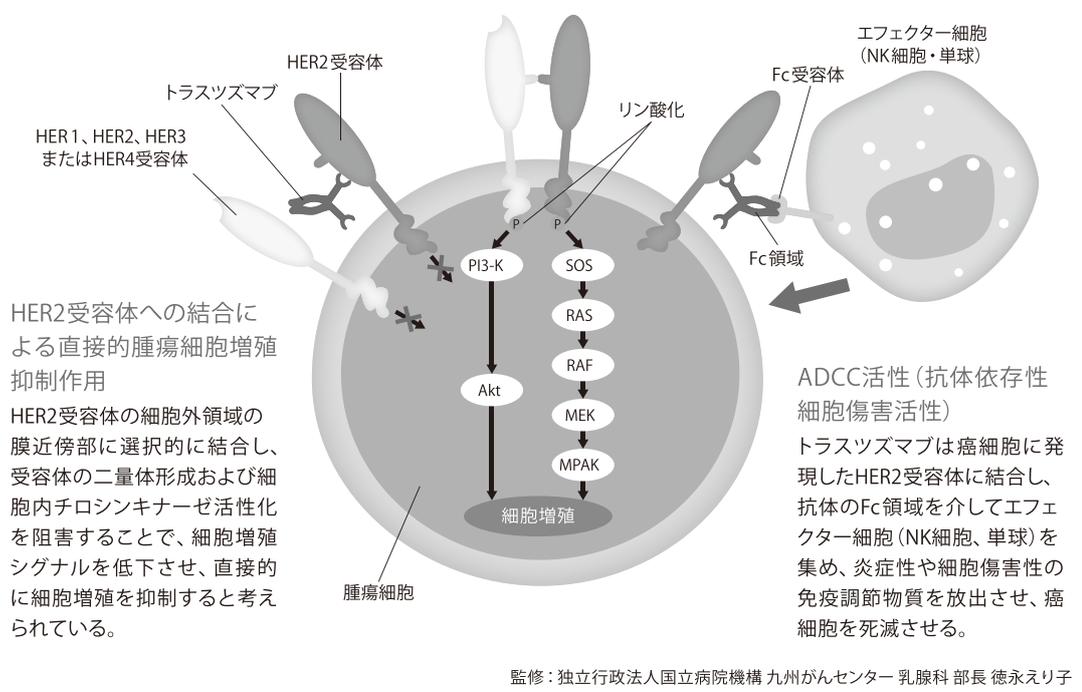
トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）、ラパチニブトシル酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラスツズマブはHER2受容体の細胞外領域膜近傍部に結合し、受容体の二量体形成及び細胞内チロシンキナーゼ活性化を阻害する⁸⁾。HER2過剰発現腫瘍細胞に対し、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（mitogen-activated protein kinase：MAPK）及びイノシトールリン脂質3キナーゼ（phosphoinositide3-kinase：PI3K）経路を介するシグナル伝達を低下させ、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子p27kip1のアップレギュレーションにより、最終的に細胞周期の停止を促進することで、強い細胞増殖抑制、弱いアポトーシス誘導を示す^{9)～13)}。

また、トラスツズマブはナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞等のエフェクター細胞を動員し、ADCC（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）を誘導する。ADCCはトラスツズマブのFab領域が標的細胞表面上のHER2に結合し、Fc領域がエフェクター細胞のFc γ 受容体に結合することを起点とする。その結果、エフェクター細胞が活性化され、細胞内シグナル伝達により炎症性及び細胞傷害性の免疫調節物質が放出され、標的細胞を死滅させる^{9)、14)～18)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤はバイオ後続品であり、品質特性に関する同等性／同質性の評価の一環として本剤と Herceptin の類似性を示すことを目的とし、作用機序に関連する生物活性、抗原及び各種 Fc 受容体 (FcR) への結合特性に関する *in vitro* 試験を実施した。

注) 本項では、以下のように定義する。

本剤：トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続3] 製剤

Herceptin：先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

トラスツズマブ：本剤又は Herceptin の有効成分

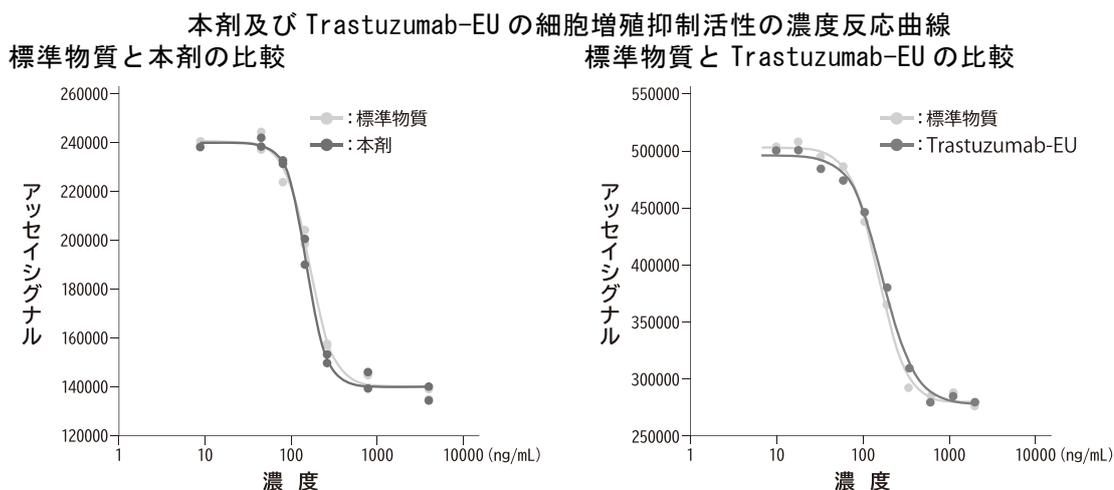
Trastuzumab-EU：Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

1) Fab 領域の生物活性に関する試験

①細胞増殖抑制試験 (*in vitro* 試験)

本剤及び Trastuzumab-EU の細胞増殖抑制活性 (相対活性) について、HER2 を過剰発現するヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いて、標準物質の活性に対する各試料の相対活性を算出し評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU は、いずれも濃度依存的に細胞増殖を抑制し、相対活性の値の分布は重なり、平均値は同程度であったことから、本剤及び Trastuzumab-EU の細胞増殖抑制活性の類似性が示された。

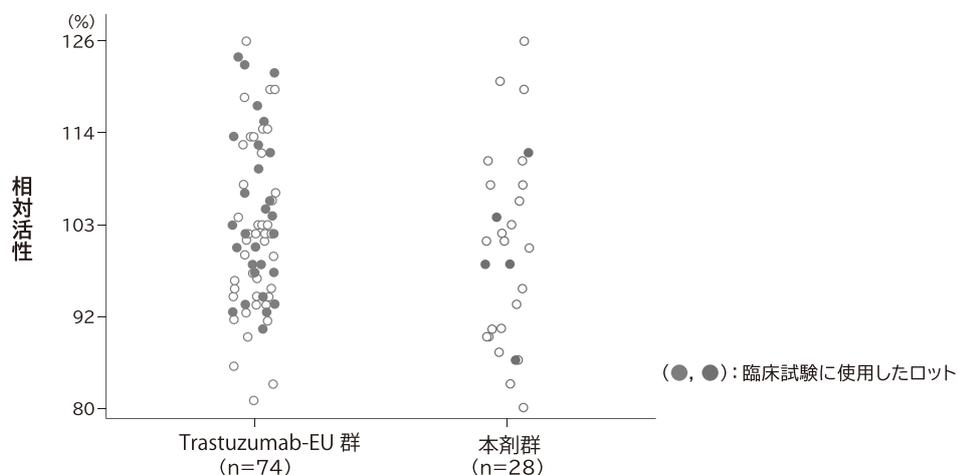


本剤及び Trastuzumab-EU の細胞増殖抑制活性 (相対活性)

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|----------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| 本剤 | 28 | 100 | 12.0 | 12.0 | 80 | 126 |
| Trastuzumab-EU | 74 | 103 | 10.2 | 9.9 | 81 | 126 |

n=ロット数

本剤及び Trastuzumab-EU の細胞増殖抑制活性 (相対活性)



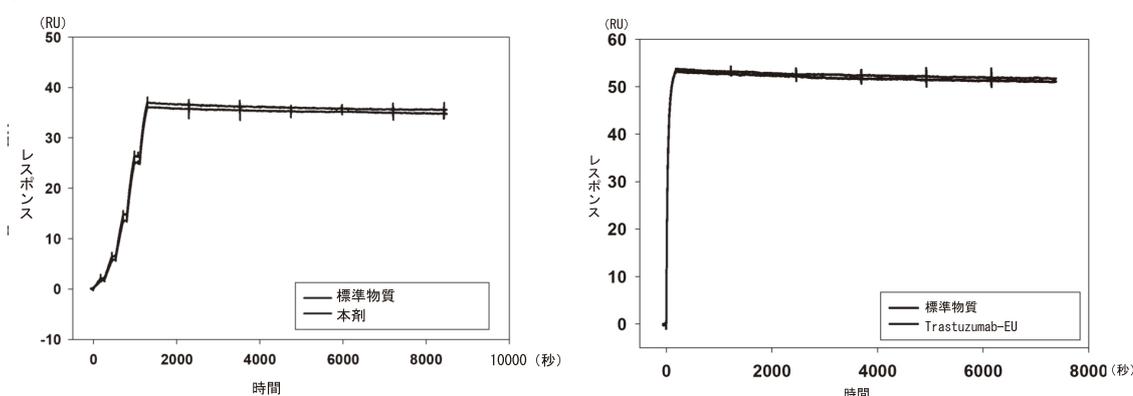
②HER2 への結合特性解析 (in vitro 試験)

a) HER2 に対する結合活性の定量的な評価

本剤及び Trastuzumab-EU の HER2 に対する結合速度及び結合親和性について、表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、2 群のセンサーグラムはそれぞれ標準物質のセンサーグラムと重なり合っていた。HER2 と標準物質との間の反応の解離定数 [K_D : K_D =解離速度定数 (k_d) / 結合速度定数 (k_a)] 値に対する試料の K_D 値の相対値 ($\%K_D$) の平均値及び分布の重なりから、本剤と Trastuzumab-EU の結合親和性の類似性が示された。

本剤及び Trastuzumab-EU の HER2 への結合に関する表面プラズモン共鳴センサーグラム
標準物質と本剤の比較 標準物質と Trastuzumab-EU の比較

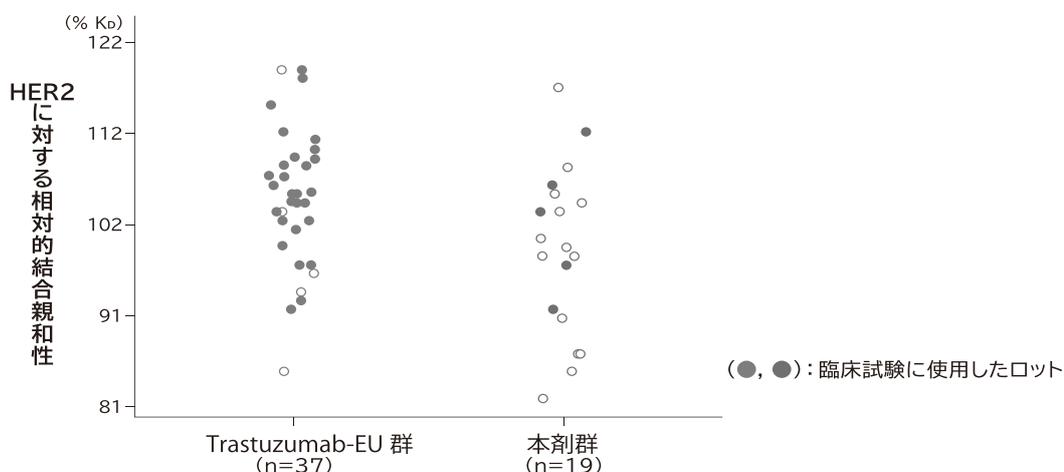


表面プラズモン共鳴法を用いた評価における
本剤及び Trastuzumab-EU の HER2 結合親和性 ($\%K_D$)

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|----------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| 本剤 | 19 | 99 | 9.4 | 9.6 | 82 | 117 |
| Trastuzumab-EU | 37 | 103 | 8.9 | 8.6 | 81 | 119 |

n=ロット数

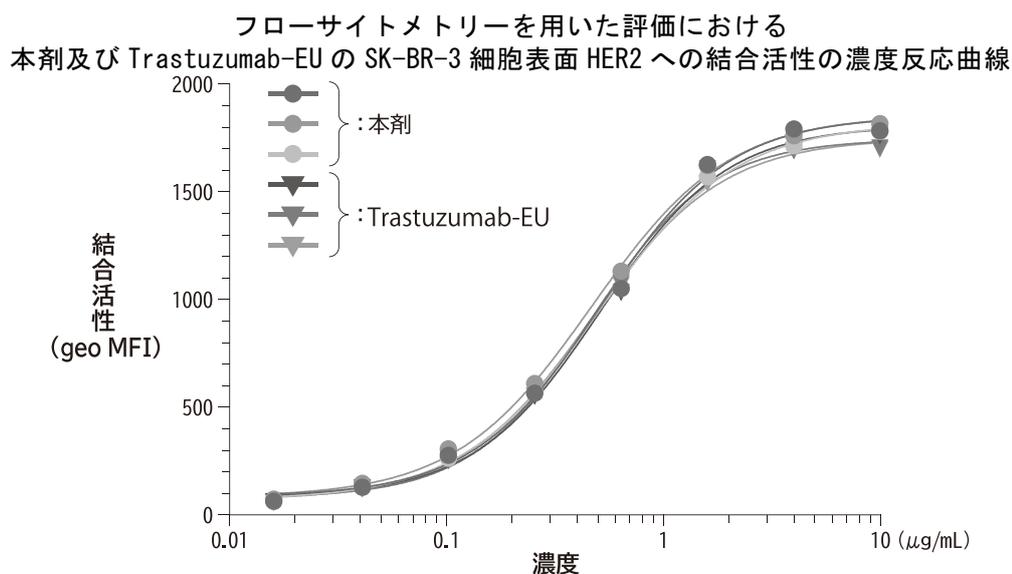
表面プラズモン共鳴法を用いた評価における
本剤及び Trastuzumab-EU の HER2 結合親和性 ($\%K_D$)



b) HER2 に対する結合活性の定性的な評価

本剤及び Trastuzumab-EU の HER2 に対する結合活性について、HER2 を過剰発現するヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いてフローサイトメトリー法により評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU は、いずれも濃度依存的に SK-BR-3 細胞表面上の HER2 に結合することが示された。本剤及び Trastuzumab-EU の複数ロットで同様の濃度反応曲線が得られたことから、本剤の HER2 結合活性について Trastuzumab-EU との類似性が示された。



以上より、表面プラズモン共鳴法を用いた定量的評価及びフローサイトメトリーを用いた定性的評価を合わせ、本剤の HER2 結合特性について Trastuzumab-EU との類似性が示された。

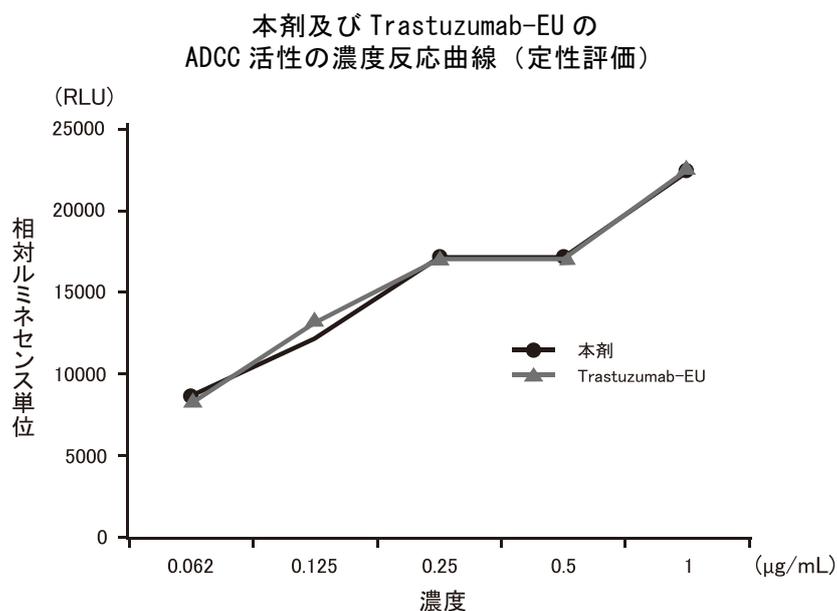
2) Fc 領域の生物活性に関する試験

①初代培養 NK 細胞を用いた ADCC 活性試験 (*in vitro* 試験)

a) ADCC 活性の定性的な評価

作用細胞として健康被験者血液から採取した初代培養 NK 細胞 (Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン/フェニルアラニンのヘテロ接合型: 158V/F)、標的細胞としてヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いて定性的に ADCC 活性を測定し、本剤開発初期の ADCC 活性を評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU の濃度反応曲線が類似していたことから、ADCC 活性の類似性が示された。

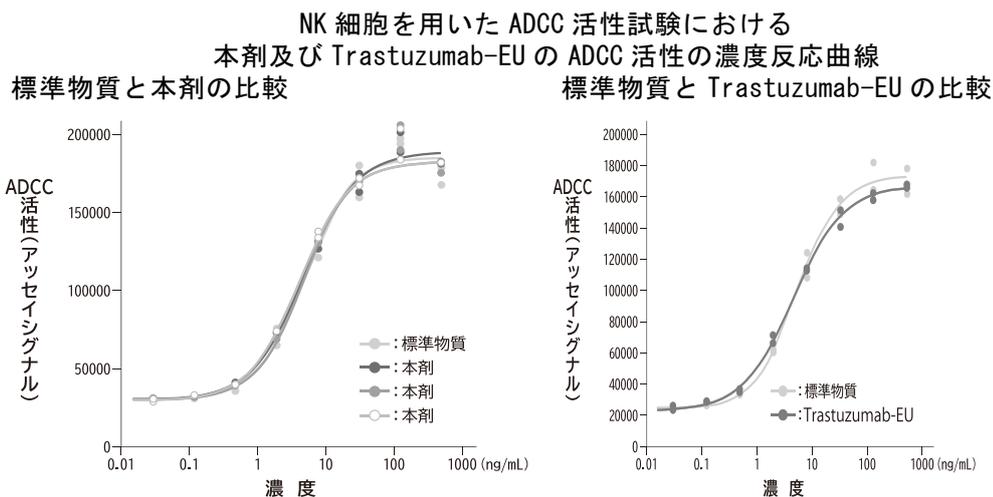


本剤及び Trastuzumab-EU の ADCC 活性の濃度反応曲線を示す。各反応曲線は、4 試験の平均値を示す。

b) ADCC 活性の定量的な評価

作用細胞として健康被験者血液から採取した初代培養 NK 細胞 (Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリンのホモ接合型 : 158V)、標的細胞としてヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いて定量的に ADCC 活性を評価した。

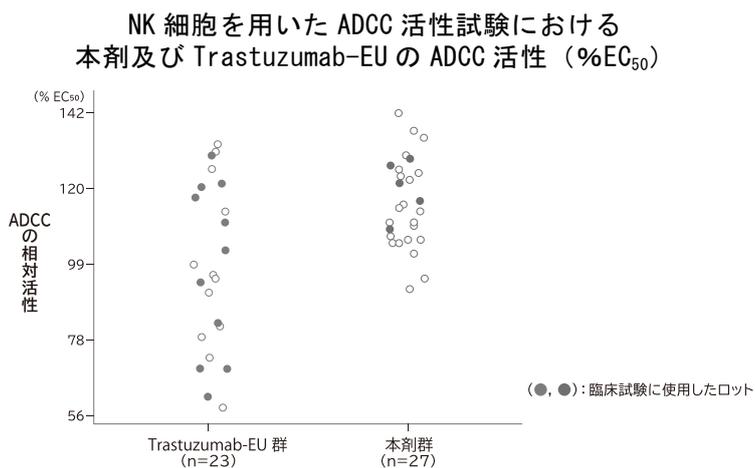
その結果、本剤及び Trastuzumab-EU は、いずれも濃度依存的に ADCC 活性を示し、濃度反応曲線は標準物質と類似していた。また、各試料の標準物質の EC₅₀ 値に対する試料の EC₅₀ 値の相対値 (%EC₅₀) はそれぞれ 92~142% (n=27)、58~133% (n=23) であった。



**NK 細胞を用いた ADCC 活性試験における
本剤及び Trastuzumab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)**

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|----------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| 本剤 | 27 | 116 | 12.7 | 10.9 | 92 | 142 |
| Trastuzumab-EU | 23 | 98 | 23.8 | 24.3 | 58 | 133 |

n=ロット数

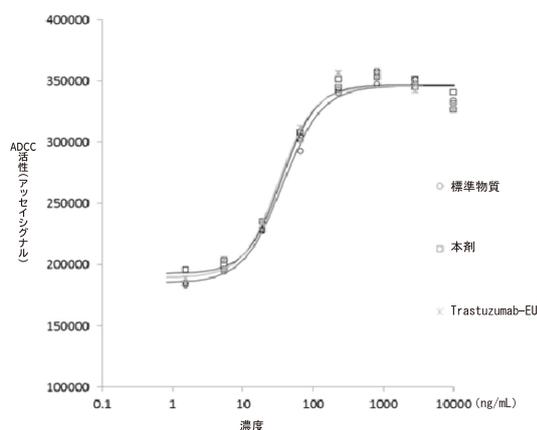


②末梢血単核細胞を用いた ADCC 活性試験 (*in vitro* 試験)

作用細胞として末梢血単核細胞、標的細胞としてヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いて ADCC 活性による細胞毒性を評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU は、いずれも濃度依存的に ADCC 活性を示した。本剤の濃度反応曲線及び標準物質の EC₅₀ 値に対する試料の EC₅₀ 値の相対値 (%EC₅₀) が Trastuzumab-EU と類似していたことから、種々の細胞を含有する末梢血単核細胞を用いた ADCC 測定系でも、本剤と Trastuzumab-EU との類似性が示された。

末梢血単核細胞を用いた ADCC 活性試験における
本剤及び Trastuzumab-EU の ADCC 活性 (濃度反応曲線)



末梢血単核細胞を用いた ADCC 活性試験における
本剤及び Trastuzumab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)

| 試料 | n | 最小値 | 最大値 |
|----------------|---|-----|-----|
| 本剤 | 3 | 104 | 117 |
| Trastuzumab-EU | 3 | 89 | 123 |

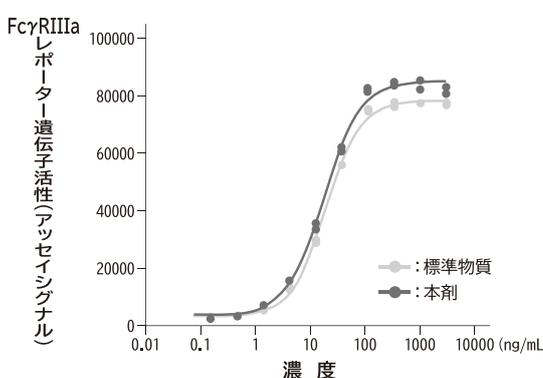
n=ロット数

③FcγRIIIa レポーター遺伝子アッセイ

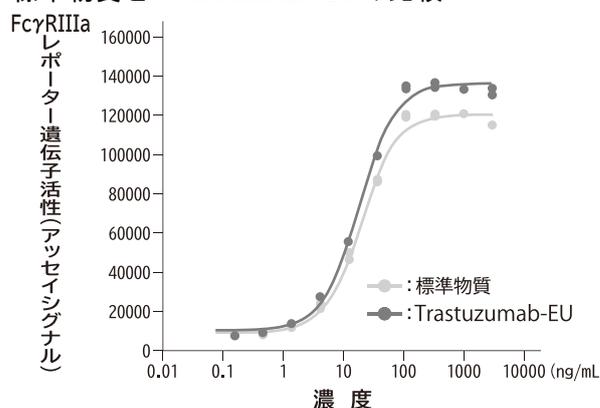
作用細胞として FcγRIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリンのホモ接合型 (FcγRIIIa 158V) 遺伝子及び転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) 支配下ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したヒト T 細胞性白血病由来組換え Jurkat 細胞、標的細胞としてヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株を用いて HER2 に結合したトラスツズマブが FcγRIIIa に結合することで誘導されるレポーター遺伝子の活性化を測定し、作用細胞における FcγRIIIa を介在したシグナル伝達を評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU と標準物質を比較した濃度反応曲線において、濃度反応曲線の高濃度域の値に差が認められ、アフコシル化糖鎖含量の影響が示唆されたが、いずれも濃度依存的にレポーター遺伝子を活性化することが示された。本剤の各試料の標準物質の EC₅₀ 値に対する試料の EC₅₀ 値の相対値 (%EC₅₀) は、Trastuzumab-EU の分布の範囲内であり、FcγRIIIa レポーター遺伝子活性の類似性が示された。

本剤及び Trastuzumab-EU の FcγRIIIa レポーター遺伝子活性の濃度反応曲線
標準物質と本剤の比較



標準物質と Trastuzumab-EU の比較

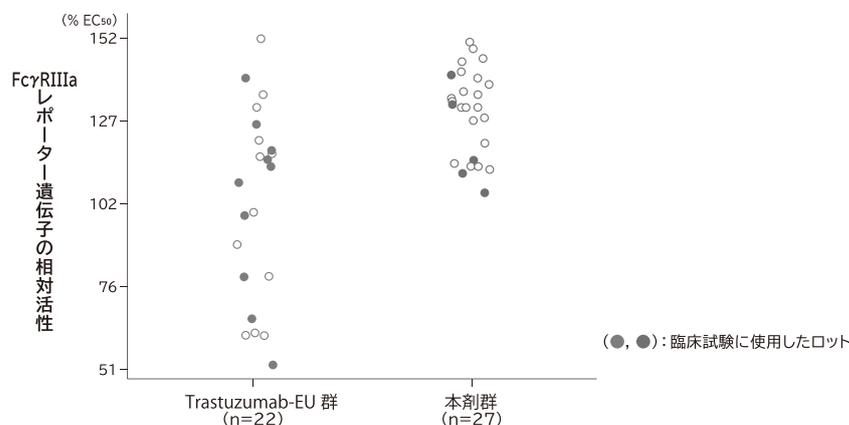


本剤及び Trastuzumab-EU の FcγRIIIa レポーター遺伝子活性 (%EC₅₀)

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|----------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| 本剤 | 27 | 130 | 12.8 | 9.9 | 105 | 151 |
| Trastuzumab-EU | 22 | 102 | 29.1 | 28.6 | 52 | 152 |

n=ロット数

本剤及び Trastuzumab-EU の
FcγRIIIa レポーター遺伝子活性 (%EC₅₀)

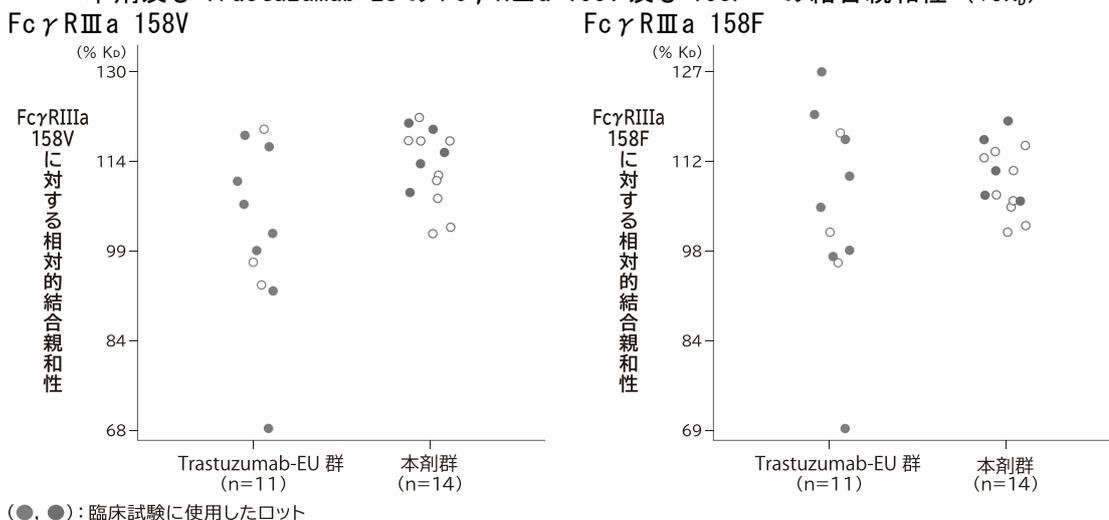


④表面プラズモン共鳴法によるFcγRIIIaへの結合特性解析 (in vitro試験)

本剤及びTrastuzumab-EUのFcγRIIIaの158番目のアミノ酸がバリン (FcγRIIIa 158V) 及びFcγRIIIaの158番目のアミノ酸がフェニルアラニン (FcγRIIIa 158F) に対する結合親和性について、表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、FcγRIIIa 158V及びFcγRIIIa 158Fに対する結合親和性は、それぞれ $K_D > 70 \text{ nmol/L}$ 及び $K_D > 400 \text{ nmol/L}$ であった。本剤とTrastuzumab-EUの標準物質に対する結合親和性の相対値 (% K_D) 値は類似していたことから、本剤及びTrastuzumab-EUのFcγRIIIaへの結合親和性について類似性が示された。

本剤及びTrastuzumab-EUのFcγRIIIa 158V及び158Fへの結合親和性 (% K_D)



本剤及びTrastuzumab-EUのFcγRIIIa 158V及び158Fへの結合親和性 (% K_D)

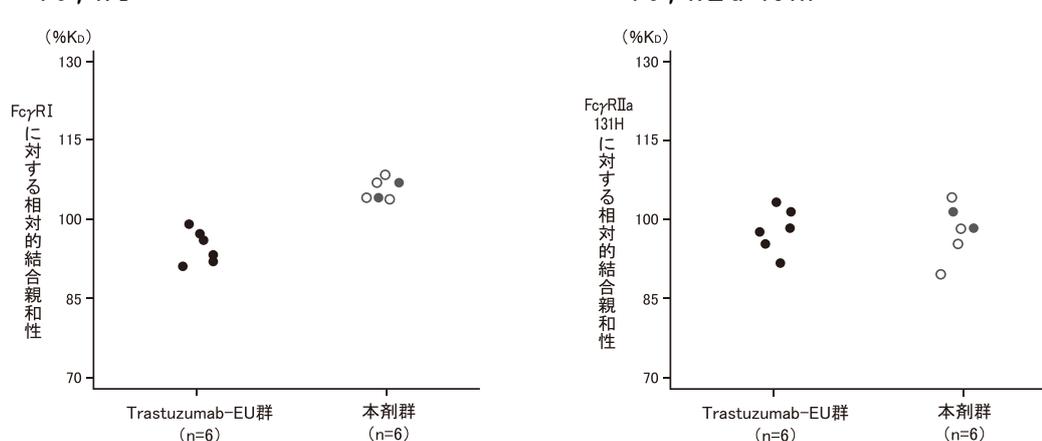
| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|-------------------------------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| FcγRIIIa 158Vに対する解離定数相対値 (% K_D) | | | | | | |
| 本剤 | 14 | 114 | 6.4 | 5.7 | 102 | 122 |
| Trastuzumab-EU | 11 | 102 | 15.2 | 14.9 | 68 | 120 |
| FcγRIIIa 158Fに対する解離定数相対値 (% K_D) | | | | | | |
| 本剤 | 14 | 110 | 5.4 | 5.0 | 101 | 119 |
| Trastuzumab-EU | 11 | 105 | 15.8 | 15.1 | 69 | 127 |

n=ロット数

⑤表面プラズモン共鳴法によるその他のFc γ 受容体への結合特性解析 (*in vitro*試験)

本剤及び Trastuzumab-EU の Fc γ RIIIa 以外の Fc γ 受容体 [Fc γ RI、131 番目のアミノ酸がヒスチジン (Fc γ RIIa 131H)、131 番目のアミノ酸がアルギニン (Fc γ RIIa 131R)、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIb] に対する結合親和性について、表面プラズモン共鳴法により評価した。その結果、本剤及び Trastuzumab-EU はいずれも、Fc γ RI への結合親和性が高く、Fc γ RIIa 131H、Fc γ RIIa 131R、Fc γ RIIb 及び Fc γ RIIIb への結合親和性は低かった。Fc γ RIIa 131R、Fc γ RIIb 及び Fc γ RIIIb についてはいずれも最高濃度 (10,000 nmol/L) でも結合曲線は飽和に到達せず、 K_D 値は求められなかった。本剤及び Trastuzumab-EU の Fc γ RI 及び Fc γ RIIa 131H に対する標準物質に対する結合親和性の相対値 (% K_D) は同程度で分布が重なっていたことから、本剤及び Trastuzumab-EU の各 Fc γ 受容体に対する結合親和性について類似性が示された。

本剤及び Trastuzumab-EU の Fc γ RI 及び Fc γ RIIa 131H への結合親和性 (% K_D)



(●, ●): 臨床試験に使用したロット

本剤及び Trastuzumab-EU の Fc γ RI 及び Fc γ RIIa 131H への結合親和性 (% K_D)

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|--|---|-----|------|----------|-----|-----|
| Fc γ RI に対する解離定数相対値 (% K_D) | | | | | | |
| 本剤 | 6 | 106 | 1.9 | 1.8 | 104 | 108 |
| Trastuzumab-EU | 6 | 95 | 3.1 | 3.3 | 91 | 99 |
| Fc γ RIIa 131H に対する解離定数相対値 (% K_D) | | | | | | |
| 本剤 | 6 | 99 | 5.2 | 5.2 | 90 | 105 |
| Trastuzumab-EU | 6 | 99 | 4.3 | 4.3 | 92 | 104 |

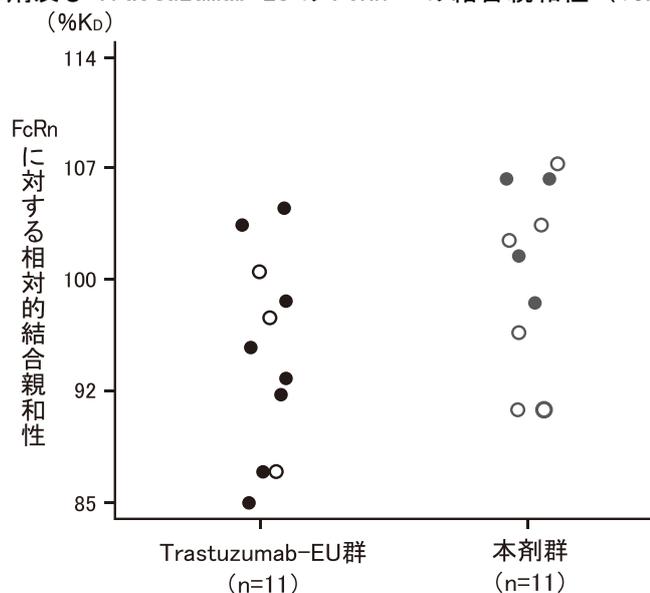
n=ロット数

⑥表面プラズモン共鳴法による FcRn との結合特性解析 (*in vitro* 試験)

本剤及び Trastuzumab-EU の胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合親和性について、表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、本剤及び Trastuzumab-EU の標準物質に対する結合親和性の相対値 (%K_D) は同程度であり、分布が重なっていたことから、それぞれの FcRn に対する結合親和性について類似性が示された。

本剤及び Trastuzumab-EU の FcRn への結合親和性 (%K_D)



(●, ●): 臨床試験に使用したロット

本剤及び Trastuzumab-EU の FcRn への結合親和性 (%K_D)

| 試料 | n | 平均値 | 標準偏差 | 変動係数 (%) | 最小値 | 最大値 |
|----------------|----|-----|------|----------|-----|-----|
| 本剤 | 11 | 99 | 6.3 | 6.3 | 91 | 107 |
| Trastuzumab-EU | 11 | 95 | 6.5 | 6.9 | 85 | 104 |

n=ロット数

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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-1. (3) 1) 単回投与」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

注) 本項では、以下のように定義する。

本剤：トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕製剤

Trastuzumab-EU: Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤]

Trastuzumab-US: Herceptin[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤]

1) 単回投与〔健康被験者（外国人データ）：外国第 I 相試験（B3271001 試験）〕⁴⁾

外国人健康被験者 69 例（本剤群 34 例、Trastuzumab-EU 群 35 例）を薬物動態解析対象集団として、本剤、Trastuzumab-EU を 6 mg/kg の用量で 90 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示した。

2 製剤の血清中濃度（中央値）の推移、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の算術平均値は類似しており、Trastuzumab-EU に対する本剤の薬物動態パラメータを比較した結果、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（%）の 90% 信頼区間は、いずれも事前に規定した許容範囲内（80%～125%）に含まれたことから、2 製剤間の薬物動態における同等性/同質性が確認された（「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照）。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

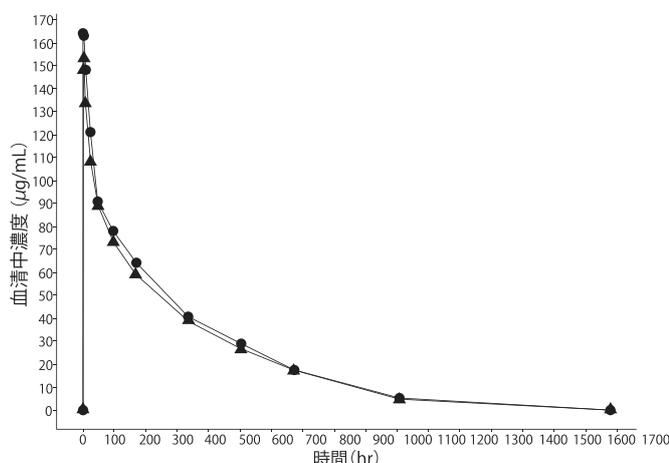
<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法（A 法）、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

外国人健康被験者に本剤、Trastuzumab-EU を 6 mg/kg の用量で
単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（中央値）^注



▲：本剤群 (n=34), ●：Trastuzumab-EU (n=35)

注：定量下限 (0.500 μg/mL) 未満は 0 μg/mL として統計量を算出した。

外国人健康被験者に本剤又は Trastuzumab-EU を 6 mg/kg の用量で
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ (単位) | 本剤 | Trastuzumab-EU |
|--------------------------------|---------------|----------------|
| n | 34 | 35 |
| C _{max} (μg/mL) | 159 ± 26 | 174 ± 31 |
| AUC _{last} (μg·hr/mL) | 35700 ± 6287 | 38510 ± 6569 |
| AUC _{inf} (μg·hr/mL) | 37130 ± 6305 | 40330 ± 6994 |
| CL (mL/hr/kg) | 0.166 ± 0.026 | 0.153 ± 0.025 |
| V _{ss} (mL/kg) | 56.1 ± 8.2 | 51.7 ± 6.9 |
| t _{1/2} (hr) | 213 ± 42 | 220 ± 42 |

算術平均値 ± 標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、
V_{ss}：定常状態の分布容積、t_{1/2}：終末相の消失半減期

外国人健康被験者に本剤又は Trastuzumab-EU を 6 mg/kg の用量で
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの統計的比較

| パラメータ (単位) | 幾何平均値 | | 幾何平均値の比 ^a | 比の 90%信頼区間 |
|-----------------------------------|-------|-------|----------------------|-----------------|
| | 試験製剤 | 対照製剤 | | |
| 本剤 (試験製剤) 対 Trastuzumab-EU (対照製剤) | | | | |
| C _{max} (μg/mL) | 157 | 171 | 91.49 | (85.32, 98.09) |
| AUC _{last} (μg·hr/mL) | 35210 | 38000 | 92.66 | (86.44, 99.34) |
| AUC _{inf} (μg·hr/mL) | 36650 | 39770 | 92.15 | (86.03, 98.69) |

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

a. 比 (及び 90%信頼区間) はパーセンテージで表記した。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間
1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、
2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

2) 反復投与〔HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者（外国人データを含む）：国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験）〕¹⁾

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者 702 例（本剤群 349 例及び Trastuzumab-EU 群 353 例）を薬物動態解析対象集団として、本剤又は Trastuzumab-EU をパクリタキセル併用下で反復静脈内投与したときの第 5 サイクル第 8 日までの各採血時点の血清中濃度を下表に示した。

1 サイクル 28 日間とし、本剤又は Trastuzumab-EU は各サイクル第 1、8、15 及び 22 日に初回投与時 4 mg/kg を 90 分間かけて静脈内投与し、2 回目以降 2 mg/kg の用量で週 1 回、忍容性に応じて 30～90 分かけて静脈内投与した。試験開始後 33 週以降パクリタキセルの投与期間が完了した場合は治験責任医師の判断で 6 mg/kg の用量で 3 週間に 1 回、忍容性に応じて 30～90 分かけて静脈内投与する方法に変更可能とした。パクリタキセル*は各サイクル第 1、8 及び 15 日に 80 mg/m²（毒性に応じて 70 mg/m²へ減量、さらに必要であれば 60 mg/m²へ減量）の用量で週 1 回、少なくとも 60 分かけて静脈内投与した。

血清中濃度の平均値は、ベースライン（第 1 サイクル第 1 日の投与前）から第 5 サイクル第 8 日までのすべての時点において本剤と Trastuzumab-EU 間で類似していた。また、日本人患者 32 例（本剤群 18 例、Trastuzumab-EU 群 14 例）でも同様の傾向が確認された（「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照）。

※) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

本剤及び Trastuzumab-EU の血清中濃度（薬物動態解析対象集団、全体集団）

| 来院日 | 治験薬 投与後時間 | 本剤群 | | | | Trastuzumab-EU 群 | | | |
|-------------------|--------------|-----|------|----------------|-----------------------|------------------|------|----------------|------------------------|
| | | n | NALQ | 平均値 (CV, %) | 中央値 (範囲) | n | NALQ | 平均値 (CV, %) | 中央値 (範囲) |
| 第 1 サイクル 第 1 日 | 0 時間 | 349 | 17 | 1.794 (670) | 0.0000 (0.000-123) | 349 | 17 | 1.822 (611) | 0.0000 (0.000-98.0) |
| | 2.5 時間 | 278 | 271 | 90.71 (30) | 89.85 (0.000-246) | 267 | 262 | 91.20 (44) | 89.70 (0.000-273) |
| 第 1 サイクル 第 8 日 | 0 時間 | 339 | 334 | 27.55 (43) | 27.90 (0.000-91.5) | 340 | 339 | 28.78 (44) | 29.80 (0.000-101) |
| 第 3 サイクル 第 1 日 | 0 時間 | 309 | 307 | 49.25 (38) | 48.20 (0.000-110) | 319 | 319 | 52.16 (40) | 50.40 (1.74-171) |
| 第 4 サイクル 第 1 日 | 0 時間 | 304 | 303 | 54.44 (40) | 53.50 (0.000-150) | 316 | 312 | 56.82 (40) | 54.35 (0.000-148) |
| 第 5 サイクル 第 1 日 | 0 時間 | 288 | 287 | 59.95 (40) | 57.00 (0.000-182) | 303 | 302 | 62.73 (40) | 60.00 (0.000-244) |
| | 1.5 時間 | 204 | 203 | 100.4 (50) | 95.70 (0.000-435) | 221 | 221 | 100.9 (44) | 94.40 (8.96-353) |
| 第 5 サイクル 第 8 日 | 0 時間 | 277 | 277 | 60.26 (38) | 57.40 (9.85-174) | 287 | 287 | 62.32 (36) | 61.20 (4.64-150) |

濃度単位（ μ g/mL）

平均値及び中央値（範囲）は、定量下限値未満の値をゼロに設定して計算した。

各採血時点において規定の採血時間から 20% 超の採血時間の逸脱又は各治験薬投与後時間（0 時間）においては投与後に採血した試料を表から除外した。

n：評価可能患者数、NALQ：定量下限値（0.500 μ g/mL）を上回った患者数、CV：変動係数

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法（A 法）、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

本剤及び Trastuzumab-EU の血清中濃度（薬物動態解析対象集団、日本人集団）

| 来院日 | 治験薬 投与後時間 | 本剤群 | | | | Trastuzumab-EU 群 | | | |
|---------------|--------------|-----|------|---------------|----------------------|------------------|------|---------------|----------------------|
| | | n | NALQ | 平均値 (CV、%) | 中央値 (範囲) | n | NALQ | 平均値 (CV、%) | 中央値 (範囲) |
| 第1サイクル 第1日 | 0時間 | 18 | 0 | - | - | 14 | 0 | - | - |
| | 2.5時間 | 12 | 12 | 83.15 (23) | 83.55 (60.1-126) | 10 | 10 | 81.06 (25) | 85.60 (35.3-103) |
| 第1サイクル 第8日 | 0時間 | 18 | 18 | 27.15 (35) | 27.85 (7.74-38.9) | 13 | 13 | 26.58 (27) | 30.00 (12.5-33.2) |
| 第3サイクル 第1日 | 0時間 | 18 | 18 | 52.59 (29) | 52.75 (25.0-75.0) | 13 | 13 | 46.82 (29) | 46.00 (27.2-67.1) |
| 第4サイクル 第1日 | 0時間 | 17 | 17 | 61.35 (24) | 63.80 (28.7-84.4) | 13 | 13 | 50.32 (32) | 51.60 (26.7-78.0) |
| 第5サイクル 第1日 | 0時間 | 16 | 16 | 63.63 (23) | 66.20 (32.6-90.6) | 13 | 13 | 55.82 (29) | 53.20 (33.7-81.0) |
| | 1.5時間 | 15 | 15 | 100.4 (17) | 105.0 (65.8-125) | 12 | 12 | 94.76 (22) | 87.00 (68.2-140) |
| 第5サイクル 第8日 | 0時間 | 16 | 16 | 60.45 (22) | 58.20 (34.1-78.8) | 12 | 12 | 59.13 (26) | 63.05 (33.5-76.8) |

濃度単位 (μg/mL)

NALQ=0 の場合、血清中濃度は不明とした。

平均値及び中央値（範囲）は、定量下限値未満の値をゼロに設定して計算した。

各採血時点において規定の採血時間から 20% 超の採血時間の逸脱又は各治験薬投与後時間（0 時間）においては投与後に採血した試料を表から除外した。

n：評価可能患者数、NALQ：定量下限値（0.500 μg/mL）を上回った患者数、CV：変動係数

<参考> 「V-3. (5) 2) <参考> 国際共同第Ⅲ相試験（B3271004 試験）」の項参照

(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

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続3]として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法（A 法）、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続3]として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

(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

（外国人データを含む）

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者を対象に、本剤又は Trastuzumab-EU をパクリタキセル併用下で静脈内投与した国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験）の第 53 週時点までに治験薬の投与を完了又は治験を中止した 702 例から得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、本剤と Trastuzumab-EU のそれぞれについて母集団薬物動態モデルを構築した。

本母集団薬物動態解析の結果、本剤及び Trastuzumab-EU の薬物動態は、中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより説明され、両製剤の最終モデルにおいて、クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（ V_1 ）には、体重が共変量としてそれぞれ選択され、両製剤間で類似していた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態は、ノンコンパートメント解析を用いて決定した。

(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

該当資料なし

(5) クリアランス

（外国人データ）

健康被験者 34 例に本剤 6 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は 0.166 ± 0.026 mL/hr/kg であった。

「Ⅶ-1. (3) 1) 単回投与」の項参照

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法（A 法）、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法（B 法）である。

(6) 分布容積

(外国人データ)

健康被験者 34 例に本剤 6 mg/kg を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積(V_{ss})は 56.1 ± 8.2 mL/kg であった。

「VII-1. (3) 1) 単回投与」の項参照

(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

<参考>

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)」の項参照

(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

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間 1 回投与法 (A 法)、又は初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用でトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 3] として初回投与時 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与法 (B 法) である。

5. 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（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

【警告】

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。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。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も先行バイオ医薬品[§]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」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
 - (1) 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
 - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
 - (3) 心不全症状のある患者
 - (4) 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
 - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 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 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[§]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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

§) 「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3]製剤を指す。

<解説>

1. 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。
2. 先行バイオ医薬品[§]において、死亡例を含む重篤症例が報告されていることから、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（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。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。（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由（1）～（6）」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「VIII-8.（2）重大な副作用と初期症状 1）」の項参照）

3. 先行バイオ医薬品[§]において、国外で市販後に、死亡例を含む重篤症例が報告されており、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。

- ・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
- (「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照)

§) 「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 3] 製剤を指す。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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

<解説>

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤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-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、ポリソルベート 20

【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と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」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

<解説>

先行バイオ医薬品[§]投与により、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-1. 警告内容とその理由 2」の項参照)。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-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1) の項参照)。

§) 「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 3] 製剤を指す。

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」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」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)]
- (8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

<解説>

- (1) 先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する国外第Ⅲ相試験の結果より、先行バイオ医薬品[§]単独投与による心障害発現率は4.7%であった。また、AC (ドキシソルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド) との併用時には心障害の発現頻度が高まることが判明している。また、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-1. 警告内容とその理由 2」、「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」及び「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1)」の項参照)
- (2) 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-1. 警告内容とその理由 2」、「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」及び「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1)」の項参照)
- (3) (4) 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-1. 警告内容とその理由 2」、「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」及び「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1)」の項参照)

- (5) 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-1. 警告内容とその理由 2」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「VIII-8.（2）重大な副作用と初期症状 1）」の項参照）
- (6) 先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する国外第Ⅱ・Ⅲ相試験の解析結果より、高血圧の既往歴のある患者群の方が心機能障害の発現頻度が高いことが認められている。また、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-1. 警告内容とその理由 2」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「VIII-8.（2）重大な副作用と初期症状 1）」の項参照）
- (7) 先行バイオ医薬品[§]において、国外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction による死亡症例 9 例のうち、6 例は投与前から肺転移、胸水により呼吸不全の症状を呈しており、4 例は酸素吸入施行中又は施行歴有であった。
- したがって、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-1. 警告内容とその理由 3」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」及び「VIII-8.（2）重大な副作用と初期症状 2）、3）」の項参照）
- (8) 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。（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）

§）「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 3〕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

重要な基本的注意

- (1) 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」、「慎重投与」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]
- (2) 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[§]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。[「重大な副作用」の項参照]
- (3) 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先行バイオ医薬品[§]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」、「重大な副作用」の項参照]
- (4) 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。
- (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（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」^{19) ~21)}等）を熟読すること。
- (6) 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]

§) 「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 3] 製剤を指す。

<解説>

- (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。先行バイオ医薬品[§]の国外臨床試験より、本剤治療による心障害の症状・徴候把握のためには、左室駆出率（LVEF）の変動を含む心機能を確認することが臨床上有用と考えられる。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-1. 警告内容とその理由 2」及び「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1」の項参照）

また、先行バイオ医薬品[§]の国外臨床試験において、先行バイオ医薬品[§]と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。

- (2) 先行バイオ医薬品[§]において、転移性乳癌に対する国外臨床試験における Infusion reaction の発現状況概要は下記のとおりであった。

- ・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
- ・先行バイオ医薬品[§]の初回投与時、約 40%の症例に発熱、悪寒、悪心、嘔吐等が発現
- ・先行バイオ医薬品[§]の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[§]の国外で市販後に、死亡例を含む重篤な Infusion reaction 症例が報告されており、また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。(「VIII-1. 警告内容とその理由 3」及び「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照)

- (3) 先行バイオ医薬品[§]における転移性乳癌に関する国外臨床試験の集積報告では、初回投与時に約 40%の症例に発熱、悪寒、悪心、嘔吐等が認められており、重篤な Infusion reaction は国外で市販後において初めて報告された。推定患者数約 25,000 例のうち 84 例 (0.3%) が重篤な Infusion reaction 症例で、そのうち、死亡に至った症例は 9 例 (0.04%) であった。(2001 年 5 月時点)

Infusion reaction の発現機序については、現在も不明である。臨床上的症状はアナフィラキシーに似ている場合があるが、多くの症例において再投与時には症状が認められていない。先行バイオ医薬品[§]において、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においては、呼吸困難、低血圧、気管支痙攣等の、重篤な症状があらわれるケースが認められた。このような患者については、投与開始前に本剤投与による有益性と危険性について十分に評価することが必要と考えられる。投与する場合は、より慎重な経過観察を行うこと。

●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うこと。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

先行バイオ医薬品[§]において、国外臨床試験のいくつかのプロトコールでは、対症療法としてアセトアミノフェン (650 mg^{*}、4 時間毎経口投与) 及びジフェンヒドラミンが使用されていた。

*日本における用法・用量は、アセトアミノフェンとして 300～500 mg/回、900～1500 mg/日である。

●再投与と前投薬について

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[§]の転移性乳癌について国外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction 発現症例 84 例において、約 1 割の症例に再発現が認められている。

- (4) 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。

- (5) 先行バイオ医薬品[§]において 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・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・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*」が取りまとめられている。本剤の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。

*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）

https://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）

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

- (6) 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*が報告されている。このため、一般名が類似しているカドサイラ[®]と取り違いないように注意すること。
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、取り違いないように注意すること。

*：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 3] 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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する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、安全性評価対象 349 例中、171 例 (49.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症 35 例 (10.0%)、駆出率低下 32 例 (9.2%)、Infusion reaction 31 例 (8.9%)、好中球減少 29 例 (8.3%)、貧血 18 例 (5.2%)、下痢 15 例 (4.3%)、ニューロパチー14 例 (4.0%)、悪心 11 例 (3.2%)、白血球減少 11 例 (3.2%)、疲労 10 例 (2.9%) 等であった。そのうち、日本人 18 例中、16 例 (88.9%) に副作用が認められ、主な副作用は、Infusion reaction 6 例 (33.3%)、脱毛症 5 例 (27.8%)、ニューロパチー4 例 (22.2%)、味覚異常 4 例 (22.2%)、倦怠感 3 例 (16.7%)、悪心 3 例 (16.7%) 等であった。(承認時)

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) における本剤投与群の結果に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **心障害 (10.9%^{注1)})** : 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[§]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[§]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 (頻度不明^{注3)})、アナフィラキシー (0.9%^{注1)})** : 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」、「重要な基本的注意」の項参照]
- 3) **間質性肺炎・肺障害 (0.9%^{注1)})** : 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」、「重要な基本的注意」の項参照]
- 4) **白血球減少 (3.2%^{注1)})、好中球減少 (8.3%^{注1)})、血小板減少 (1.4%^{注1)})、貧血 (5.2%^{注1)})** : 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 (0.6%^{注1、2)})** : 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^{注3)}）：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（いずれも頻度不明^{注3)}）：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^{注3)}）：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^{注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。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。

注1：発現頻度は承認時の臨床試験の本剤で認められた結果に基づいている。

注2：肝不全、黄疸、肝炎、肝障害に関連する事象の頻度

注3：本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品[§]で認められているもの。

§) 「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3〕製剤を指す。

<解説>

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験）の結果に基づいて記載した。なお、承認時の臨床試験で発現していないが先行バイオ医薬品[§]で認められており、本剤で注意が必要な副作用については頻度不明とした。

- 1) 本剤又は先行バイオ医薬品[§]において、因果関係が否定できない重篤な心障害が報告されている。本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験）において心障害が 10.9%（38/349 例）に認められた¹⁾。

●リスクファクター

心機能不全の発現リスクを先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する国外主要第Ⅲ相試験（化学療法との併用試験）及び単独投与試験（3 試験）について解析した結果、心機能不全の発現リスクは先行バイオ医薬品[§]+AC（ドキシソルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド）群で最大であり、先行バイオ医薬品[§]投与群の中では、単独療法群が最小であった。パクリタキセル単独投与群の症例ではすべてアントラサイクリン系薬剤の治療歴があったが、リスクは最小であった。これらの治療群のうち、先行バイオ医薬品[§]+AC 群、AC 群において、心機能障害発現までのアントラサイクリン系薬剤累積投与量を解析した結果、ともに約 350 mg/m²を超えると心機能障害の発現頻度が上昇することが認められた。

また、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する国外主要第Ⅲ相試験（単独投与）においては、安全性解析対象例 213 例のうち、心臓関連の有害事象発現症例は 25 例（11.7%）、うち 10 例（4.7%）が CREC*により心機能不全と診断され、8 例は NYHA 分類Ⅲ、Ⅳであった。10 例中 9 例はアントラサイクリン系薬剤既治療であり、「ドキシソルビシン累積投与量 400 mg/m²以上、50 歳以上、左胸部あるいは縦隔への放射線療法、高血圧を含む心臓疾患の併存」のいずれかの因子を有していた。一方、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌承認時までに国外臨床試験（単独投与）でアントラサイクリン系薬剤未治療かつ非併用患者に心機能不全が発現した症例が 3/84 例（3.6%）報告されている。この 3 例はいずれも 70 歳以上の高齢者であり、冠動脈疾患の既往歴を有していた。症状は通常的心不全の治療によりいずれも回復した。

以上の結果から、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「VIII-1. 警告内容とその理由 2」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」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、临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

*CREC : Cardiac Review and Evaluation Committee (心臓関係の独立した評価検討委員会)

●発現機序

先行バイオ医薬品[§]投与によるアントラサイクリン系薬剤の心毒性悪化の機序については、*in vitro*及び*in vivo*で種々の検討がなされているが、現在のところ明確な答えは得られていない。

●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（左室駆出率（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
- ・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、適切な処置を行うこと。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こと。

なお、先行バイオ医薬品[§]の転移性乳癌に対する国外主要第Ⅲ相試験（単独投与、化学療法との併用投与）における心障害発現症例の転帰は、先行バイオ医薬品[§]を中止した症例の多くで回復・軽快した。

- 2) 国内、国外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これらの副作用が報告されており、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験）においてアナフィラキシーが 0.9%（3/349 例）に認められた¹⁾。発現機序は不明であるが、Infusion reaction の症状として発現することがある。（「VIII-1. 警告内容とその理由 3」及び「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項参照）

- 3) 国内・国外において、先行バイオ医薬品[§]との因果関係が否定できない肺障害が報告されており、間質性肺炎については先行バイオ医薬品[§]投与後 24 時間以内に発現する Infusion reaction とは別に、2 回目以降投与時にも発現した症例が報告されている。本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) において間質性肺炎・肺障害が 0.9% (3/349 例) に認められた¹⁾。注意喚起を図る意味で間質性肺炎と肺障害は並列で記載している。これらの肺障害の発現機序については不明である。また、先行バイオ医薬品[§]において肺線維症については、海外で 7 例 (うち 1 例が死亡例) の報告がある。(2005 年 2 月時点)
- 4) 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、貧血が報告されている。本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) において白血球減少が 3.2% (11/349 例)、好中球減少が 8.3% (29/349 例)、血小板減少が 1.4% (5/349 例)、貧血が 5.2% (18/349 例) に認められた¹⁾。
本剤の投与対象となる乳癌の患者では、一般に前治療として複数の化学療法が施行され骨髄機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査等を実施する。
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、適切な処置を行うこと。
- 5) 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、重篤な肝炎、肝不全、黄疸が発現した症例が報告されている。本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) において肝不全、黄疸、肝炎、肝障害がそれぞれ 2.3% (8/349 例) に認められた¹⁾。
本剤の投与対象となる乳癌の患者では、腫瘍や化学療法の影響で、肝機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査等を実施する。
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、適切な処置を行うこと。
- 6) 先行バイオ医薬品[§]において、重篤な腎障害を発現した症例が、国外で市販後に報告されている。本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査、尿検査等を実施すること。
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、適切な処置を行うこと。
- 7) 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脳血管障害が、国外で市販後において重篤な昏睡、脳浮腫が発現した症例が報告されている。
本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある。
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、適切な処置を行うこと。
- 8) 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、重篤な敗血症を発現した症例が報告されている。
一般に、本剤の投与対象となる乳癌の患者では、全身状態の悪化により免疫機能が低下し、易感染状態にある可能性があるため、投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある。
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、適切な処置を行うこと。

- 9) 先行バイオ医薬品[§]において、因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群を発現した症例が、国内外で市販後に報告されている。
本剤投与中は、必要に応じ血清中電解質濃度及び腎機能検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで十分な観察を行うこと。
- §) 「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3〕製剤を指す。

(3) 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。

| | 10%以上 ^{注1)} | 2~10%未満 ^{注1)} | 2%未満 ^{注1)} | 頻度不明 ^{注2)} |
|-------|----------------------|------------------------|--|---|
| 精神神経系 | | ニューロパチー、頭痛 | めまい、健忘、自律神経失調、睡眠障害、短時間睡眠、不眠症、味覚異常 | 運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、錯感覚、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性眩暈、浮動性めまい |
| 消化器 | | 悪心、下痢 | 口内炎、口内乾燥、消化不良、食欲不振、腹痛、腹部膨満、便秘、嘔吐 | 腸炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸、上腹部痛、胃炎、嚥下障害 |
| 循環器 | | | ほてり、右脚ブロック、拡張機能障害、血栓塞栓症、血栓性静脈炎、高血圧、充血、心筋線維症、心血栓症、心電図再分極異常、心房細動、僧帽弁疾患、僧帽弁閉鎖不全症、伝導障害、動悸、頻脈 | 血管拡張、潮紅、熱感、低血圧、リンパ浮腫、起立性低血圧 |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、肺高血圧症、肺塞栓症、鼻乾燥、鼻出血、鼻漏、頻呼吸、無気肺、胸水、呼吸困難 | 喘息、鼻潰瘍、鼻部不快感、咽喉頭疼痛、気管支炎、しゃっくり |
| 血液 | | | 血小板増加 | プロトロンビン減少、ヘモグロビン減少 |
| 皮膚 | 脱毛症 | 発疹 | そう痒症、光線過敏症、紅斑、紫斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪の障害、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚感染、皮膚色素過剰 | 発汗、ざ瘡、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、爪破損、皮膚亀裂、色素沈着障害 |
| 肝臓 | | ALT (GPT) 増加 | AST (GOT) 増加、ビリルビン減少、肝腫大 | |
| 腎臓 | | | クレアチニン増加、腎結石 | 排尿困難、腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー |
| 眼 | | | 眼の障害、眼乾燥、眼痛、動脈硬化性網膜症、霧視、流涙増加 | 結膜炎、視力障害 |
| 筋骨格系 | | 関節痛 | 筋骨格痛、筋肉痛、骨痛、四肢痛 | |
| 代謝 | | | カリウム減少、カリウム増加、ナトリウム増加、過少食、高血糖 | |
| その他 | | 疲労 | インフルエンザ様疾患、悪寒、月経不順、倦怠感、創傷感染、創離開、体重減少、体重増加、帯状疱疹、脱力、発熱、浮腫、無力症、膀胱炎、末梢性浮腫、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等) | 疼痛、胸痛、背部痛、感染症、頸部痛、難聴、尿路感染症、乳房痛、蜂巣炎、冷感、粘膜乾燥、筋骨格硬直、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、インフルエンザ、丹毒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、低アルブミン血症 |

注1：発現頻度は承認時の臨床試験の本剤で認められた結果に基づいている。
注2：本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品[§]で認められているもの。

§) 「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3〕製剤を指す。

<解説>

副作用の発現頻度は、本剤の承認時の臨床試験の結果に基づいて記載した。なお、本剤の承認時の臨床試験で発現していない副作用については、頻度不明とした。

(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相試験（B3271002 試験）の本剤投与群で発現した副作用の集計結果を以下に示した。
 なお、副作用用語は MedDRA/J ver 19.1 を用いた。

| 器官分類／副作用用語 | 安全性 解析対象例数 (N=349) | |
|-------------------|--------------------------|------|
| | 例数 | % |
| 副作用 | 171 | 49.0 |
| Infusion reaction | 31 | 8.9 |
| Infusion reaction | 31 | 8.9 |
| その他 | 33 | 9.5 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | 0.3 |
| 悪寒 | 2 | 0.6 |
| 月経不順 | 1 | 0.3 |
| 倦怠感 | 3 | 0.9 |
| 創傷感染 | 1 | 0.3 |
| 創離開 | 1 | 0.3 |
| 体重減少 | 2 | 0.6 |
| 体重増加 | 1 | 0.3 |
| 帯状疱疹 | 2 | 0.6 |
| 脱力 | 4 | 1.1 |
| 発熱 | 3 | 0.9 |
| 疲労 | 10 | 2.9 |
| 浮腫 | 1 | 0.3 |
| 無力症 | 2 | 0.6 |
| 膀胱炎 | 1 | 0.3 |
| アナフィラキシー様症状、呼吸器 | 3 | 0.9 |
| 胸水 | 3 | 0.9 |
| 肝臓 | 2 | 0.6 |
| ビリルビン減少 | 1 | 0.3 |
| 肝腫大 | 1 | 0.3 |
| 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害 | 8 | 2.3 |
| ALP増加 | 2 | 0.6 |
| ALT増加 | 8 | 2.3 |
| AST増加 | 4 | 1.1 |
| ビリルビン増加 | 1 | 0.3 |
| 間質性肺炎・肺障害 | 3 | 0.9 |
| 肺炎 | 2 | 0.6 |
| 胞隔炎 | 1 | 0.3 |
| 眼 | 8 | 2.3 |
| 眼の障害 | 1 | 0.3 |
| 眼乾燥 | 1 | 0.3 |
| 眼痛 | 1 | 0.3 |
| 動脈硬化性網膜症 | 1 | 0.3 |
| 霧視 | 1 | 0.3 |
| 流涙増加 | 3 | 0.9 |
| 筋骨格系 | 15 | 4.3 |
| 関節痛 | 7 | 2.0 |
| 筋骨格痛 | 1 | 0.3 |
| 筋肉痛 | 4 | 1.1 |
| 骨痛 | 3 | 0.9 |
| 四肢痛 | 3 | 0.9 |
| 血液 | 2 | 0.6 |

| 器官分類／副作用用語 | 安全性 解析対象例数 (N=349) | |
|------------|--------------------------|------|
| | 例数 | % |
| 血小板増加 | 2 | 0.6 |
| 呼吸器 | 19 | 5.4 |
| 咳嗽 | 6 | 1.7 |
| 肺高血圧症 | 2 | 0.6 |
| 肺塞栓症 | 1 | 0.3 |
| 鼻炎 | 1 | 0.3 |
| 鼻乾燥 | 1 | 0.3 |
| 鼻出血 | 6 | 1.7 |
| 鼻漏 | 2 | 0.6 |
| 頻呼吸 | 1 | 0.3 |
| 無気肺 | 1 | 0.3 |
| 循環器 | 18 | 5.2 |
| ほてり | 1 | 0.3 |
| 右脚ブロック | 1 | 0.3 |
| 拡張機能障害 | 1 | 0.3 |
| 血栓塞栓症 | 1 | 0.3 |
| 血栓性静脈炎 | 1 | 0.3 |
| 高血圧 | 4 | 1.1 |
| 充血 | 1 | 0.3 |
| 心筋線維症 | 1 | 0.3 |
| 心血栓症 | 1 | 0.3 |
| 心電図再分極異常 | 1 | 0.3 |
| 心房細動 | 1 | 0.3 |
| 僧帽弁疾患 | 1 | 0.3 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 1 | 0.3 |
| 伝導障害 | 1 | 0.3 |
| 動悸 | 2 | 0.6 |
| 頻脈 | 1 | 0.3 |
| 消化器 | 28 | 8.0 |
| 悪心 | 11 | 3.2 |
| 下痢 | 15 | 4.3 |
| 口内炎 | 2 | 0.6 |
| 口内乾燥 | 1 | 0.3 |
| 消化不良 | 1 | 0.3 |
| 食欲不振 | 4 | 1.1 |
| 腹痛 | 3 | 0.9 |
| 腹部膨満 | 1 | 0.3 |
| 便秘 | 3 | 0.9 |
| 嘔吐 | 4 | 1.1 |
| 心障害 | 38 | 10.9 |
| 駆出率低下 | 32 | 9.2 |
| 徐脈 | 2 | 0.6 |
| 心筋症 | 1 | 0.3 |
| 心嚢液貯留 | 1 | 0.3 |
| 心不全 | 5 | 1.4 |
| 肺浮腫 | 1 | 0.3 |

| 器官分類／副作用用語 | 安全性 解析対象例数 (N=349) | |
|---------------------|--------------------------|-----|
| | 例数 | % |
| 不整脈 | 1 | 0.3 |
| 心障害、その他 | 6 | 1.7 |
| 末梢性浮腫 | 6 | 1.7 |
| 心障害、アナフィラキシー様症状、呼吸器 | 2 | 0.6 |
| 呼吸困難 | 2 | 0.6 |
| 腎臓 | 2 | 0.6 |
| クレアチニン増加 | 1 | 0.3 |
| 腎結石 | 1 | 0.3 |
| 精神神経系 | 30 | 8.6 |
| めまい | 2 | 0.6 |
| ニューロパチー | 14 | 4.0 |
| 健忘 | 1 | 0.3 |
| 自律神経失調 | 1 | 0.3 |
| 睡眠障害 | 1 | 0.3 |
| 短時間睡眠 | 1 | 0.3 |
| 頭痛 | 9 | 2.6 |
| 不眠症 | 1 | 0.3 |
| 味覚異常 | 5 | 1.4 |
| 代謝 | 3 | 0.9 |
| カリウム減少 | 1 | 0.3 |
| カリウム増加 | 1 | 0.3 |
| ナトリウム増加 | 1 | 0.3 |

| 器官分類／副作用用語 | 安全性 解析対象例数 (N=349) | |
|----------------------|--------------------------|------|
| | 例数 | % |
| 過小食 | 1 | 0.3 |
| 高血糖 | 1 | 0.3 |
| 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 | 42 | 12.0 |
| 血小板減少 | 5 | 1.4 |
| 好中球減少 | 29 | 8.3 |
| 白血球減少 | 11 | 3.2 |
| 貧血 | 18 | 5.2 |
| 皮膚 | 48 | 13.8 |
| そう痒症 | 2 | 0.6 |
| 光線過敏症 | 1 | 0.3 |
| 紅斑 | 1 | 0.3 |
| 紫斑 | 1 | 0.3 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 2 | 0.6 |
| 脱毛症 | 35 | 10.0 |
| 爪の障害 | 3 | 0.9 |
| 発疹 | 7 | 2.0 |
| 皮膚炎 | 1 | 0.3 |
| 皮膚乾燥 | 3 | 0.9 |
| 皮膚感染 | 1 | 0.3 |
| 皮膚色素過剰 | 1 | 0.3 |

MedDRA/J ver 19.1、承認時までの臨床試験成績の集計

(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

該当資料なし

9. 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。

<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」、「慎重投与」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。

§) 「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3〕製剤を指す。

10. 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ヵ月間は避妊するよう指導すること。[先行バイオ医薬品[§]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[§]の動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25 mg/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[§]の動物実験（サル）において、乳汁への移行（25 mg/kg 反復投与）が報告されている。]

§) 「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3〕製剤を指す。

<解説>

- (1) 先行バイオ医薬品[§]の国外市販後において、先行バイオ医薬品[§]を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、中には胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等の発現が認められ、死亡に至った症例もあった。発現症例では、化学療法もしくは化学療法と放射線療法の治療歴、あるいは妊娠中に先行バイオ医薬品[§]と化学療法を同時併用している症例もあるため、明確に評価することは困難ではあるが、先行バイオ医薬品[§]と羊水過少発現の因果性は否定できない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中は適切な避妊法を用い、本剤投与終了後も最低7ヵ月間は避妊するよう指導すること。
- なお、先行バイオ医薬品[§]において、国内ではこれまでに妊婦への投与による羊水過少の報告はない（2010年12月現在）。
- (2) 先行バイオ医薬品[§]の動物実験（カニクイザル）において、トラスツズマブを妊娠120日目から4日連続、以降出産後24日目まで週2回反復静脈内投与（25 mg/kg/回）したときの、出産後28日目における乳汁中濃度は $2.730 \pm 1.118 \mu\text{g/mL}$ 、母動物血清濃度は $1543.8 \pm 862.3 \mu\text{g/mL}$ 、出生児血清濃度は $376.2 \pm 213.2 \mu\text{g/mL}$ であった。

§ 「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3〕製剤を指す。

11. 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。

<解説>

先行バイオ医薬品[§]の国内外臨床試験において、投与された患者はすべて18歳以上であり、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。

§ 「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3〕製剤を指す。

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

14. 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：

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

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

B法：

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

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

(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ので、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、蛋白凝集が起こるおそれがある。]
- 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。

<解説>

(1) 調製時

- 1) 調製時には本剤 1 バイアルにつき、60 mg バイアルの場合は日局注射用水 3.0 mL、150 mg バイアルの場合は日局注射用水 7.2 mL を加え溶解して、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕濃度が 21 mg/mL の溶液とする。上記の《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 250 mL）にて希釈し、直ちに使用すること。（「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照）
- 2) 本剤の安定性、無菌性の維持及び濃度調整をし易いように、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。
- 3) 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。
- 4) 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。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 先行バイオ医薬品[§]において、注射用水で溶解後、5%ブドウ糖溶液で希釈したところ、蛋白凝集がみられた。
- 3) 本剤は抗体（蛋白）製剤であるため、急速静注あるいは静脈内大量投与により重大なショック症状、過敏症を引き起こす危険性がある。
したがって、用法・用量及び調製法に記載のとおり、規定量を 90 分以上かけて点滴静注すること。点滴中及びその後は、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

§) 「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 3〕製剤を指す。

15. 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（349 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。
- (2) 先行バイオ医薬品[§]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。
- (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[§]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。

§) 「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 3〕製剤を指す。

<解説>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (B3271002 試験) において本剤投与後に抗薬物抗体が 349 例中 1 例に認められたが、当該症例に副作用は認められなかった。

(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。

トラスツズマブについては、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において 5 mg/mL まで細胞毒性は認められず、その他の変異原性試験も陰性であった。また、ヒト正常組織を用いた免疫組織化学染色において骨髄には HER2 の発現が認められず、文献的にも造血幹細胞での HER2 発現は報告されていない。先行バイオ医薬品[§]において、トラスツズマブの組織移行性については、正常マウスに [¹²⁵I] トラスツズマブ 10 mg/kg を投与した全身オートラジオグラフィで、放射能は投与 30 分後には血液、肺、肝、腎、次いで脾臓、骨髄に認められたが、投与 24 時間後、骨髄ではほとんど認められず速やかに消失していた。これらの結果及びトラスツズマブの生化学的性質から、臨床的に使用した場合に造血器系に有害な作用を及ぼす可能性はきわめて低いと考えられる。

なお、先行バイオ医薬品[§]の臨床試験の結果と、文献的に調査したアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤の投与による二次白血病の発現率との比較も行ったが、先行バイオ医薬品[§]の臨床試験における結果は文献による発現率の範囲内であった。

(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 例を対象としたハーセプチン+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²²⁾。

§) 「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 3] 製剤を指す。

16. その他

該当しない

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」参照)

(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

雄の CD-1 マウス (n=55/群) に本剤、Trastuzumab-US 及び Trastuzumab-EU をそれぞれ 0 (対照群)、1、10 又は 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、3 剤の各投与群で死亡例は認められず本剤の忍容性、トキシコキネティクス及び抗薬物抗体産生は Trastuzumab-US 及び Trastuzumab-EU と類似していた。

Trastuzumab-EU : Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Trastuzumab-US : Herceptin[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

(2) 反復投与毒性試験

雌雄の CD-1 マウス (本試験群 : n=10/性/群、トキシコキネティクス群 : n=5/性/群) に本剤を 0 (対照群)、10 又は 100 mg/kg の用量で週 2 回 (試験 1、4、8、11 及び 14 日)、計 5 回静脈内投与したとき、各投与群で死亡例は認められず本剤の投与に関連した毒性変化が認められなかったことから、本試験の無毒性量は 100 mg/kg と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

該当資料なし

2) がん原性試験

該当資料なし

3) 局所刺激性試験

該当資料なし

4) その他の毒性試験

該当資料なし

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 60 mg 「ファイザー」 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 150 mg 「ファイザー」 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3〕 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 有効期間：36 ヶ月
使用期限：最終年月を外箱等に記載
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 有効期間：60 ヶ月
使用期限：最終年月を外箱等に記載
（「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

密封容器、遮光、2～8℃に保存
（「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

外箱開封後は遮光して保存すること。
「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-6. 重要な基本的注意（6）」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

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。

<使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等について>

製品の納品に先立ち、添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由 1」の項参照）。

<医薬品リスク管理計画について>

医薬品リスク管理計画の内容は以下のとおりである。

(1) 安全性検討事項

1) 重要な特定されたリスク

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

2) 重要な潜在的リスク

羊水過少

3) 重要な不足情報

該当なし

(2) 有効性検討事項

使用実態下における本剤の有効性 (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)

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表されている。

ファイザー株式会社「PfizerPRO 医薬品リスク管理計画」ページ

<https://pfizerpro.jp/cs/sv/rmp/index.html>

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)「RMP 提出品目一覧」ページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 : 1 バイアル

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 : 1 バイアル

7. 容器の材質

バイアル : ガラスバイアル

ゴム栓 : 塩化ブチルゴム

フリップオフキャップ : アルミニウム及びポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：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

2018年7月26日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|------------------------------------|------------|---------------|
| トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」 | 2018年9月21日 | 23000AMX00800 |
| トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「ファイザー」 | 2018年9月21日 | 23000AMX00801 |

11. 薬価基準収載年月日

2019年5月29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

2019年7月17日

「HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する 3 週間 1 回投与（B 法）」の用法・用量追加

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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 | レセプト電算コード |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「ファイザー」 | 126792101 | 4291447D1028 | 622679201 |
| トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg「ファイザー」 | 126793801 | 4291447D2024 | 622679301 |

17. 保険給付上の注意

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「ファイザー」及び同 150 mg「ファイザー」

- 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 0528 第 1 号）〔令和元年 5 月 28 日付〕

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B3271002 試験） [L20180822002]
- 2) 平成 21 年 3 月 4 日付 「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 [L20170323020]
- 3) Goldhirsch, A., et al. : Lancet 382 : 1021, 2013 [L20180904001]
- 4) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（B3271001 試験） [L20180822003]
- 5) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（B3271006 試験） [L20180830024]
- 6) New York Heart Association Classification of Congestive Heart Failure.
(<https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>) 2021/2/2 参照
注意：上記 Web ページの印刷物を提供する事はできません
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B3271004 試験） [L20180828016]
- 8) Vu, T. et al. : Front Oncol 2 : 1, 2012 [L20180831002]
- 9) Baselga, J. et al. : Semin Oncol 28 (5 Suppl 16) : 4, 2001 [L20180831003]
- 10) Sliwkowski, M. X. et al. : Semin Oncol 26 (4 Suppl 12) : 60, 1999 [L20180831004]
- 11) Brockhoff, G. et al. : Cell Prolif 40 (4) : 488, 2007 [L20180831005]
- 12) Kute, T. et al. : Cytometry A 57 (2) : 86, 2004 [L20180831006]
- 13) Lee, S. et al. : Cancer Res 62 (20) : 5703, 2002 [L20180831007]
- 14) Arnould, L. et al. : Br J Cancer 94 (2) : 259, 2006 [L20180831008]
- 15) Lewis G.D. et al. : Cancer Immunol Immunother : 37 (4) : 255, 1993 [L20180831009]
- 16) Cooley, S. et al. : Exp Hematol 27 (10) : 1533, 1999 [L20180831010]
- 17) Clynes, R. A. et al. : Nat Med 6 (4) : 443, 2000 [L20180831011]
- 18) Gennari, R. et al. : Clin Cancer Res 10 (17) : 5650, 2004 [L20180831012]
- 19) 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 [L20180904005]
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Marty, M. et al. : Journal of Clinical Oncology 23: 4265-4274, 2005 [L20181001005]

2. その他の参考文献

- 1) 社内資料：品質特性解析試験 [L20180830025]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020年6月現在、英国、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スペイン、ウクライナ、スイス、ハンガリー、クロアチア、カナダ、米国等で発売されている。

日本における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【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

【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 3〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/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 3〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/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。

米国の添付文書概要

| | |
|-------|--|
| 国名 | 米国 |
| 会社名 | Pfizer Inc. |
| 販売名 | TRAZIMERA (trastuzumab-qyyp) for injection, for intravenous use |
| 剤形・規格 | 注射剤（静注用） |
| 承認年月日 | 2019年3月11日 |
| 効能・効果 | <p>乳癌の術後補助療法 HER2 過剰発現が確認されたリンパ節転移陽性又は陰性（ER/PR 陰性又は1つのハイリスク因子を伴う）乳癌の術後補助療法に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ドキシソルピシン+シクロホスファミド+パクリタキセル又はドセタキセルを含むレジメンと併用 ドセタキセル+カルボプラチンと併用 アントラサイクリンを含む多剤併用療法後の単剤投与 <p>トラスツズマブ製剤に対する FDA 承認のコンパニオン診断法に基づき、治療の対象となる患者を選択すること。</p> <p>転移性乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する1次治療としてパクリタキセルと併用 HER2 過剰発現が確認され、転移性疾患に対する化学療法レジメンを1種類以上受けた乳癌患者に対する単剤投与 <p>トラスツズマブ製剤に対する FDA 承認のコンパニオン診断法に基づき、治療の対象となる患者を選択すること。</p> <p>転移性胃癌 HER2 過剰発現が確認され、転移性疾患に対する治療歴のない転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌に対してシスプラチン+カペシタビン又は5-フルオロウラシルとの併用 トラスツズマブ製剤に対する FDA 承認のコンパニオン診断法に基づき、治療の対象となる患者を選択すること。</p> |
| 用法・用量 | <p>乳癌の術後補助療法 計 52 週間の治療期間の投与量及び投与スケジュールについては以下のいずれかで行う。</p> <p>パクリタキセル、ドセタキセル又はドセタキセル+カルボプラチンを投与中及び治療後</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の初回投与時は 4 mg/kg を 90 分以上かけて投与し、その後、12 週間（パクリタキセル又はドセタキセルと併用の場合）又は 18 週間（ドセタキセル+カルボプラチンと併用の場合）は、2 mg/kg を 30 分以上かけて 1 週間毎に投与する。1 週間毎投与の最終投与 1 週間後からは、6 mg/kg を 30 分から 90 分かけて 3 週間毎に、合計で 52 週間投与する。 <p>アントラサイクリンを含む多剤併用療法レジメン終了後 3 週間以内からの単剤治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の初回投与時は 8 mg/kg を 90 分以上かけて投与する。 2 回目以降は 6 mg/kg を 30 分から 90 分かけて 3 週間毎に投与する。 1 年を超える術後治療は推奨しない。 <p>転移性乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> 単剤投与又はパクリタキセルとの併用で投与する場合、本剤の初回投与時は 4 mg/kg を 90 分以上かけて投与し、2 回目以降は 2 mg/kg を 30 分かけて病勢進行まで 1 週間毎に投与する。 <p>転移性胃癌</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の初回投与時は 8 mg/kg を 90 分かけて投与し、2 回目以降は 6 mg/kg を 30 分から 90 分かけて病勢進行まで 3 週間毎に投与する。 |

(2020年11月)

EU の添付文書概要

| | |
|-------|---|
| 国名 | EU |
| 会社名 | Pfizer Inc. |
| 販売名 | Trazimera 150 mg powder for concentrate for solution for infusion Trazimera 420 mg powder for concentrate for solution for infusion |
| 剤形・規格 | 注射剤（静注用） |
| 承認年月日 | 2018年7月26日 |
| 効能・効果 | <p>乳癌</p> <p>転移性乳癌</p> <p>Trazimera は、HER2 陽性が確認された転移性乳癌の成人患者の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 転移性乳癌に対する化学療法レジメンを少なくとも2種類受けた患者への単独投与。アントラサイクリン及びタキサンに適さない患者を除き、以前の化学療法で少なくともこの2剤を投与していること。ホルモン受容体陽性患者に関しては、ホルモン療法に適さない患者を除き、ホルモン療法も無効であること。 転移性乳癌に対する化学療法歴がなく、アントラサイクリンが適さない患者の治療にパクリタキセルと併用 転移性乳癌に対する化学療法歴のない患者の治療にドセタキセルと併用 トラスツズマブ投与歴のないホルモン受容体陽性転移性乳癌の閉経後患者の治療にアロマトーゼ阻害薬と併用 <p>早期乳癌</p> <p>Trazimera は、HER2 陽性が確認された早期乳癌の成人患者の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 手術後、化学療法（術前補助化学療法又は術後補助化学療法）後及び放射線療法後 ドキシルピシンとシクロホスファミドを併用した術後補助化学療法後にパクリタキセル又はドセタキセルと併用 ドセタキセルとカルボプラチンを併用した術後補助化学療法と併用 局所進行乳癌（炎症性乳癌も含む）又は腫瘍径 2 cm 超の乳癌に対し、術前補助化学療法との併用後、Trazimera による術後補助化学療法 <p>正確で妥当性が確認された測定法により、腫瘍に HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子増幅が確認された転移性乳癌又は早期乳癌患者にのみ Trazimera を投与すること。</p> <p>転移性胃癌</p> <p>HER2 陽性が確認された胃又は胃食道接合部の転移性腺癌の成人患者で、転移性疾患に対する抗がん治療歴のない患者の治療には、Trazimera とカペシタビン又は5-フルオロウラシル+シスプラチンとの併用が適応である。</p> <p>HER2 過剰発現 [IHC2+ (SISH 法又は FISH 法により結果を確認) 又は ICH3+による] が腫瘍内に見られる転移性胃癌患者にのみ Trazimera を投与すること。正確で妥当性が確認された測定法を使用すること。</p> |
| 用法・用量 | <p>用量</p> <p>転移性乳癌</p> <p>3 週間間隔投与</p> <p>推奨初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) である。3 週間間隔投与での推奨維持用量は 6 mg/kg (体重) であり、負荷投与 3 週間後に開始する。</p> <p>1 週間間隔投与</p> <p>推奨初回負荷用量は 4 mg/kg (体重) である。1 週間間隔投与での推奨維持用量は 2 mg/kg (体重) であり、負荷投与 1 週間後に開始する。</p> <p>パクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与</p> <p>主要な試験 (H0648g, M77001) では、トラスツズマブの初回投与の翌日にパクリタキセル又はドセタキセルを投与して [用量に関しては、パクリタキセル又はドセタキセルの欧州製品概要 (SmPC) を参照]、前日に投与したトラスツズマブの忍容性が良好であれば、2 回目以降はトラスツズマブの投与直後に投与した。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p><u>アロマターゼ阻害薬との併用投与</u> 主要な試験 (B016216) では、トラスツズマブとアナストロゾールを第 1 日から投与した。トラスツズマブとアナストロゾールの投与順序に関する制約はなかった (用量に関しては、アナストロゾール又は他のアロマターゼ阻害薬の SmPC を参照)。</p> <p>早期乳癌 <u>3 週間間隔投与及び 1 週間間隔投与</u> 3 週間間隔投与での Trazimera の推奨初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) である。3 週間間隔投与での Trazimera の推奨維持用量は 6 mg/kg (体重) であり、負荷投与 3 週間後に開始する。 1 週間間隔投与 (初回負荷用量 4 mg/kg、2 回目以降は 2 mg/kg を毎週投与) では、ドキソルビシンとシクロホスファミドを併用した化学療法後にパクリタキセルと併用投与する。</p> <p>転移性胃癌 <u>3 週間間隔投与</u> 推奨初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) である。3 週間間隔投与での推奨維持用量は 6 mg/kg (体重) であり、負荷投与 3 週間後に開始する。</p> |
|--|--|

(2020 年 7 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報 (米国の添付文書、オーストラリアの分類)

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「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 ヶ月間は避妊するよう指導すること。[先行バイオ医薬品[§]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[§]の動物実験 (サル) において、胎盤通過 (1、5、25 mg/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[§]の動物実験 (サル) において、乳汁への移行 (25 mg/kg 反復投与) が報告されている。]

§) 「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 3] 製剤を指す。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2020年11月) | <p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Trastuzumab products can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence, manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Apprise the patient of the potential risks to a fetus. There are clinical considerations if a trastuzumab product is used in a pregnant woman or if a patient becomes pregnant within 7 months following the last dose of a trastuzumab product.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Monitor women who received TRAZIMERA during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence, manifesting in the fetus as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities and neonatal death. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received trastuzumab either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after trastuzumab was stopped. In one case, trastuzumab therapy resumed after amniotic index improved, and oligohydramnios recurred.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In studies where trastuzumab was administered to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis at doses up to 25 mg/kg given twice weekly (up to 25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg), trastuzumab crossed the placental barrier during the early (Gestation Days 20 to 50) and late (Gestation Days 120 to 150) phases of gestation. The resulting concentrations of trastuzumab in fetal serum and amniotic fluid were approximately 33% and 25%, respectively, of those present in the maternal serum but were not associated with adverse developmental effects.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of trastuzumab products in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Published data suggest human IgG is present in human milk but does not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Trastuzumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys but not associated with neonatal toxicity (see Data). Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for TRAZIMERA treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from TRAZIMERA or from the underlying maternal condition. This consideration should also take into account the trastuzumab product wash out period of 7 months.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p><u>Data</u></p> <p>In lactating cynomolgus monkeys, trastuzumab was present in breast milk at about 0.3% of maternal serum concentrations after pre-(beginning Gestation Day 120) and post-partum (through Post-partum Day 28) doses of 25 mg/kg administered twice weekly (25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg of trastuzumab products). Infant monkeys with detectable serum levels of trastuzumab did not exhibit any adverse effects on growth or development from birth to 1 month of age.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of TRAZIMERA.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Trastuzumab products can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRAZIMERA and for 7 months following the last dose of TRAZIMERA.</p> |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | <p>D (2020年9月)</p> <p><参考：分類の概要> オーストラリアの分類：</p> <p>D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> |

(2) 小児に関する海外情報

日本における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2020年11月) | Pediatric Use The safety and effectiveness of trastuzumab products in pediatric patients have not been established. |
| EUの添付文書 (2020年7月) | <u>Paediatric population</u> There is no relevant use of Trazimera in the paediatric population. |

XIII. 備考

その他の関連資料

品質特性の同等性／同質性評価試験¹⁾

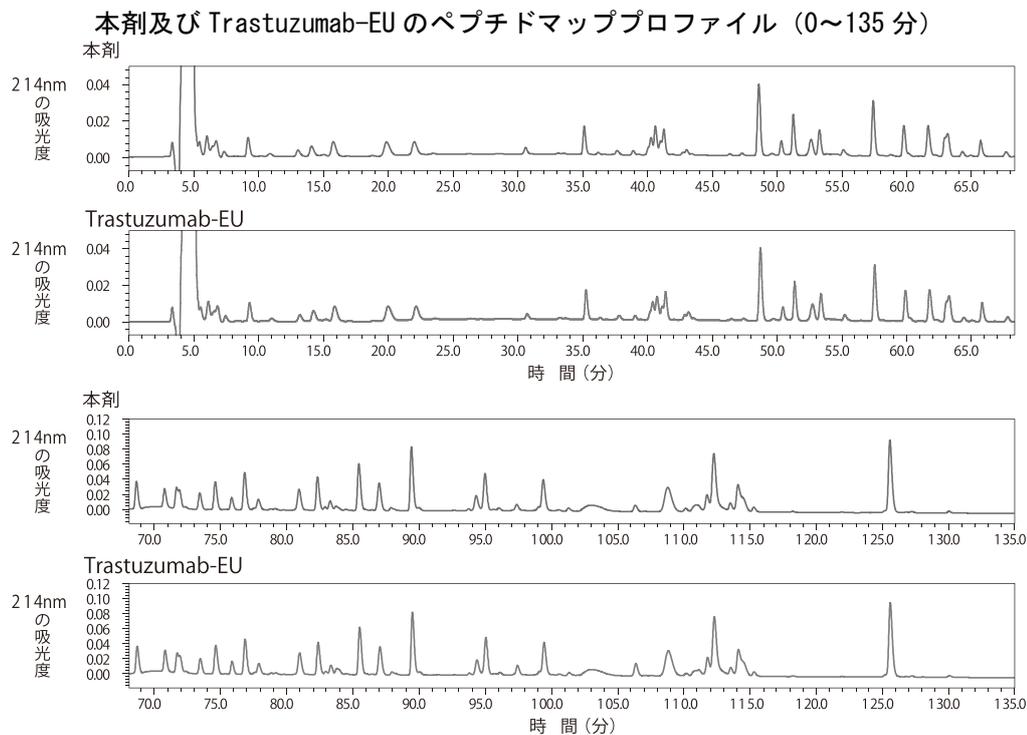
本剤は品質特性の同等性／同質性評価試験において、Trastuzumab-EU との同等性／同質性が確認された。評価結果の一部を以下に示す。

Trastuzumab-EU : Herceptin[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

<試験結果>

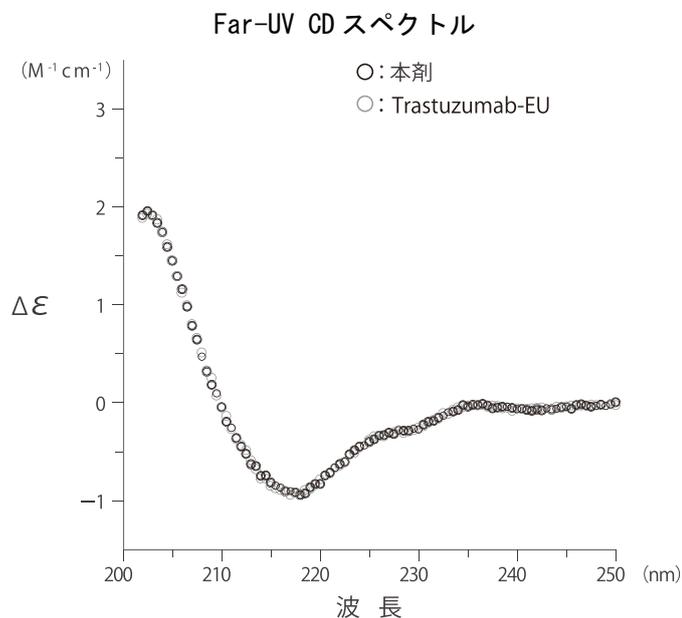
●ペプチドマップ

LC/MS-ペプチドマッピング法により、本剤及び Trastuzumab-EU のピークを分析した結果、ピークの溶出位置、ピーク形状及び相対ピーク強度について一致することを確認した。また、その他の試験方法による解析した結果から、一次構造及び翻訳後修飾について本剤及び Trastuzumab-EU との類似性が示された。



●遠紫外領域における CD スペクトル (Far-UV CD)

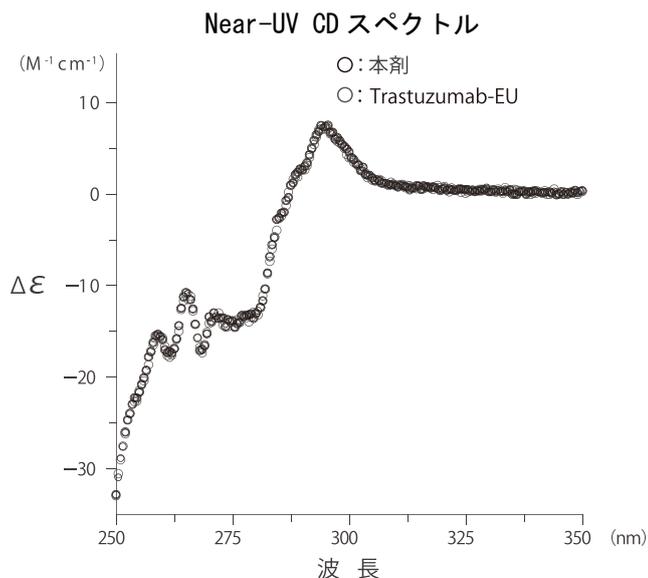
本剤及び Trastuzumab-EU の Far-UV CD スペクトルは波長 202~250 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の二次構造について、Trastuzumab-EU との類似性が示された。



未変性の CD スペクトルは 20℃で 3 回測定し、各ポイントで平均してプロットした。y 軸はタンパク質のペプチド結合の分子円二色性を表す。

●近紫外領域における CD スペクトル (Near-UV CD)

本剤及び Trastuzumab-EU の Near-UV CD スペクトルは波長 250~350 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の三次構造について、Trastuzumab-EU との類似性が示された。



未変性の CD スペクトルは 20℃で 3 回測定し、各ポイントで平均してプロットした。y 軸はタンパク質のペプチド結合の分子円二色性を表す。

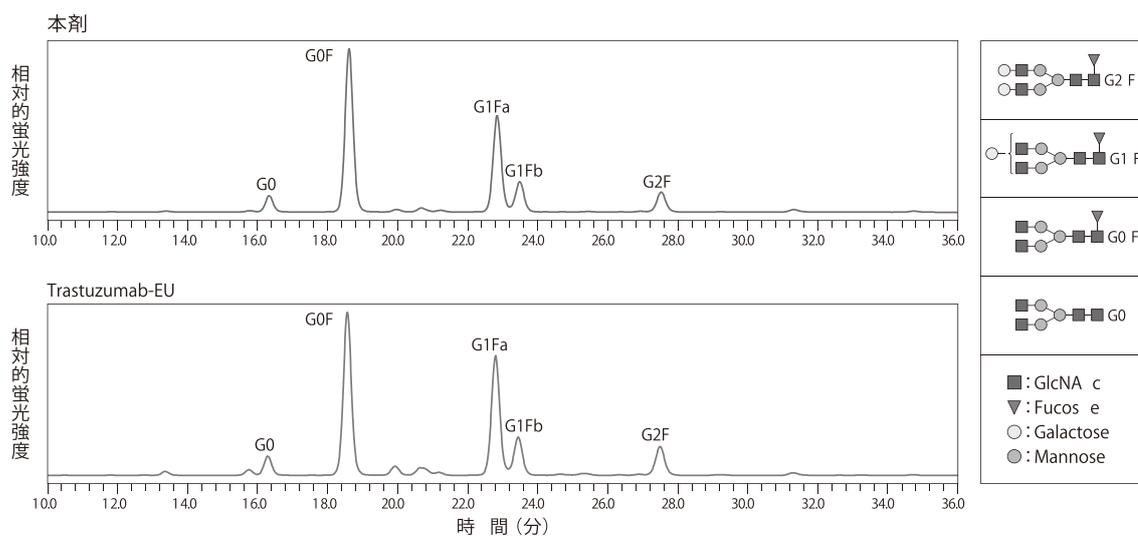
●糖鎖プロファイル

本剤及び Trastuzumab-EU の N-結合型糖鎖プロファイルを評価した結果、構造の分布が一致しており、主要な N-結合型糖鎖の存在比は類似していた。

また、本剤の総アフコシル化糖鎖含量及び末端ガラクトシル化糖鎖含量は、平均値が同等で分布が重なっていたことから、Trastuzumab-EU との類似性が示された。

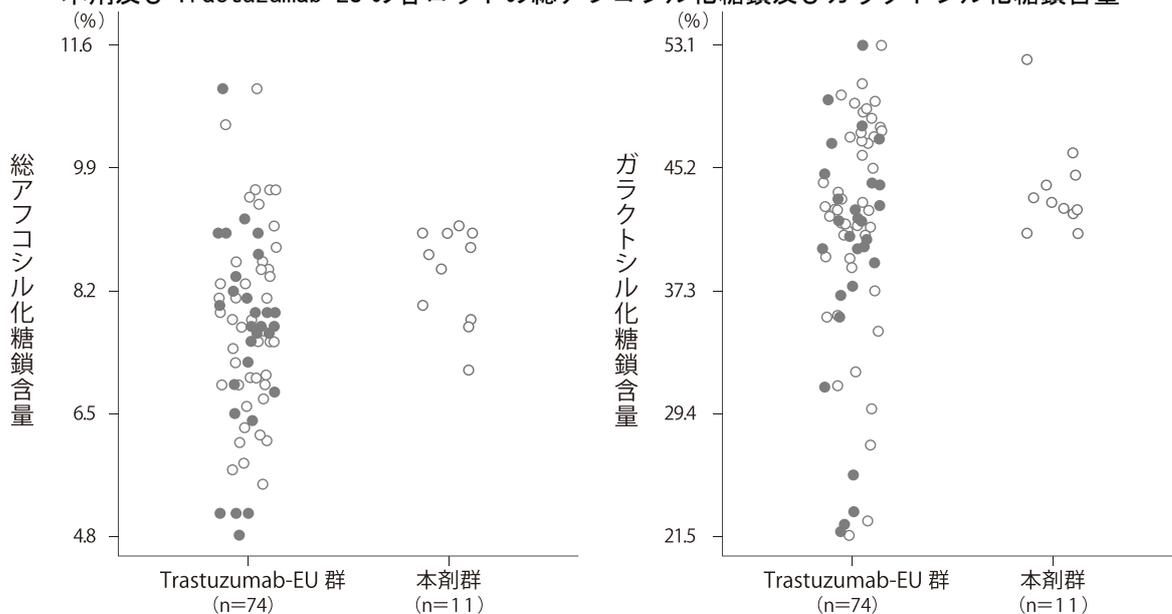
また、その他の試験方法による解析した結果から、N-結合型糖鎖について本剤と Trastuzumab-EU との類似性が示された。

本剤及び Trastuzumab-EU の代表的な N-結合型糖鎖マップ



親水性相互作用クロマトグラフィー／質量分析による代表的な 2-AB 標識 N-結合型糖鎖マッピングの結果。クロマトグラム中に主要及び少量の N-結合型糖鎖種を記す。

本剤及び Trastuzumab-EU の各ロットの総アフコシル化糖鎖及びガラクトシル化糖鎖含量



(●)：臨床試験に使用したロット

医療従事者向け資料

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg・150mg 「ファイザー」適正使用ガイド
<https://pfizerpro.jp/documents/info/tsx01info.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

