

# 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<sup>注1</sup> ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

**トラスツズマブ<sup>®</sup> BS点滴静注用 60mg「NK」**

**トラスツズマブ<sup>®</sup> BS点滴静注用 150mg「NK」**

トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤

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

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

剤 形	注射剤
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処方すること
規格・含量	60mg：1バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]60mg含有 150mg：1バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]156mg含有
一般名	和名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1] 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月30日 発売年月日：2018年8月20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282(フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本IFは2020年9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 ー日本病院薬剤師会ー

## 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（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日病薬では、e-IFを掲載する医薬品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。

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

## 2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	11
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2	2. 用法及び用量 .....	12
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	3. 臨床成績 .....	14
1. 販売名 .....	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	28
2. 一般名 .....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	28
3. 構造式又は示性式 .....	3	2. 薬理作用 .....	28
4. 分子式及び分子量 .....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	35
5. 化学名(命名法) .....	5	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5	2. 薬物速度論的パラメータ .....	38
7. CAS登録番号 .....	5	3. 吸収 .....	38
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	6	4. 分布 .....	38
1. 物理化学的性質 .....	6	5. 代謝 .....	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	6. 排泄 .....	39
3. 有効成分の確認試験法 .....	6	7. トランスポーターに関する情報 .....	39
4. 有効成分の定量法 .....	6	8. 透析等による除去率 .....	39
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	40
1. 剤形 .....	7	1. 警告内容とその理由 .....	40
2. 製剤の組成 .....	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....	41
3. 注射剤の調製法 .....	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由 .....	42
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由 .....	42
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9	5. 慎重投与と内容とその理由 .....	42
6. 溶解後の安定性 .....	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	44
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	10	7. 相互作用 .....	47
8. 生物学的試験法 .....	10	8. 副作用 .....	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	10	9. 高齢者への投与 .....	59
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	10	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	59
11. 力価 .....	10	11. 小児等への投与 .....	60
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	60
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 .....	10	13. 過量投与 .....	60
14. その他 .....	10	14. 適用上の注意 .....	60
		15. その他の注意 .....	61
		16. その他 .....	62

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	63	<b>XI. 文献</b> .....	66
1. 薬理試験 .....	63	1. 引用文献 .....	66
2. 毒性試験 .....	63	2. その他の参考文献 .....	66
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	64	<b>XII. 参考資料</b> .....	67
1. 規制区分 .....	64	1. 主な外国での発売状況 .....	67
2. 有効期間又は使用期限 .....	64	2. 海外における臨床支援情報 .....	70
3. 貯法・保存条件 .....	64	<b>XIII. 備考</b> .....	71
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	64	その他の関連資料 .....	71
5. 承認条件等 .....	64		
6. 包装 .....	64		
7. 容器の材質 .....	64		
8. 同一成分・同効薬 .....	64		
9. 国際誕生年月日 .....	64		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	65		
11. 薬価基準収載年月日 .....	65		
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 .....	65		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	65		
14. 再審査期間 .....	65		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	65		
16. 各種コード .....	65		
17. 保険給付上の注意 .....	65		



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

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

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

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

これらの結果に基づき、2017年4月に本剤の製造販売承認申請を行った。審査の過程で、トラスツズマブ(遺伝子組換え)のHER2陽性早期乳癌とHER2陽性進行・再発胃癌における腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は共通であることから、本剤もHER2陽性進行・再発胃癌において先行バイオ医薬品<sup>§</sup>と同様の有効性が期待できると判断され、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に基づき、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として2018年3月に承認された。続いて、2018年11月に「HER2過剰発現が確認された乳癌」の効能・効果が追加承認された。

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

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

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

2. 製品の治療学的・  
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<sup>®</sup>[トラスツズマブ(遺伝子組換え)]のバイオシミラーである。
- (2) 本剤は、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>と同一のアミノ酸配列(一次構造)を有する。  
(「II. 名称に関する項目」の「3. 構造式又は示性式」を参照)
- (3) 本剤と先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の物理的・化学的特性、生物学的特性に関する同等性/同質性が様々な比較試験により確認されている。  
(「III. 有効成分に関する項目」の「1. 物理化学的性質」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (2)薬効を裏付ける試験成績」を参照)
- (4) 健康成人男性を対象とした海外第I相臨床試験において、本剤と標準製剤(米国品)が薬物動態学的に同等であることが示されている。  
(「V. 治療に関する項目」の「3. (2)臨床効果」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」を参照)
- (5) HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤と標準製剤(米国品)の病理学的完全奏効率(pCR率)の同等性が検証された。また、トラスツズマブ(遺伝子組換え)の薬理作用が乳癌と胃癌で同一であることから、2018年3月に以下の効能・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
- (「V. 治療に関する項目」の「3. (2)臨床効果」を参照)
- (6) HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤が投与された271例中、129例(47.6%)に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応(8.1%)、脱毛症(7.7%)、駆出率減少(7.0%)、好中球減少症(5.9%)、悪心(5.5%)、下痢(5.2%)、疲労(4.8%)、流涙増加(4.8%)、無力症(4.1%)、貧血(4.1%)、発疹(3.7%)、頭痛(3.7%)、口内炎(3.0%)、便秘(3.0%)であった。
- 重大な副作用は、本剤において、心障害(10.7%)、白血球減少(2.6%)、好中球減少(7.0%)、血小板減少(0.4%)、貧血(4.1%)が認められた(承認時)。
- また、上記以外に先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の安全性情報から、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(頻度不明)、間質性肺炎・肺障害(頻度不明)、肝不全・黄疸・肝炎・肝障害(頻度不明)、腎障害(頻度不明)、昏睡・脳血管障害・脳浮腫(頻度不明)、敗血症(頻度不明)、腫瘍崩壊症候群(頻度不明)が報告されている。
- (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「8. (1)副作用の概要及び(2)重大な副作用と初期症状」を参照)

®：登録商標

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

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」  
トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」

#### (2) 洋名

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

#### (3) 名称の由来

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1](JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

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

#### (3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

### 3. 構造式又は示性式

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

\*：構成アミノ酸残基数表記について

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

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

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



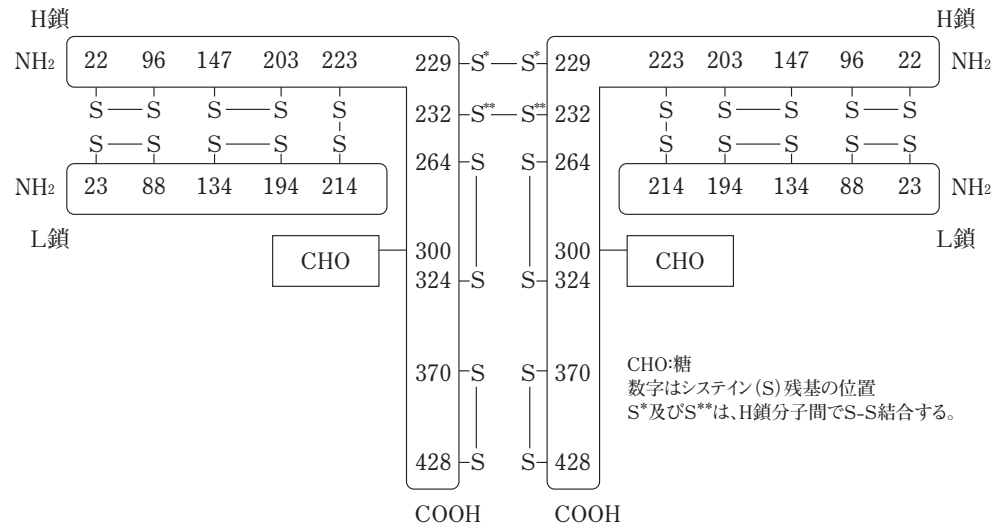
本剤のH鎖及びL鎖のアミノ酸配列

H鎖: 1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR  
 51 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG  
 101 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK  
 151 DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT  
 201 YICNVNHKPS NTKVDKKEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP  
 251 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN\*1  
 301 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI S KAKGQPREPQ  
 351 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV  
 401 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK\*2

L鎖: 1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  
 51 ASFLYSGVPS RFGSRSRGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPTTFGQ  
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 201 LSSPVTKSFN RGEC

\*1: H鎖N<sup>300</sup>: 糖鎖結合  
 \*2: H鎖K<sup>450</sup>: 部分的プロセッシング

本剤の4本鎖構造



## II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量	<p>分子式</p> <p>H鎖：C<sub>2192</sub>H<sub>3387</sub>N<sub>583</sub>O<sub>671</sub>S<sub>16</sub></p> <p>L鎖：C<sub>1032</sub>H<sub>1603</sub>N<sub>277</sub>O<sub>335</sub>S<sub>6</sub></p> <p>分子量</p> <p>約148,000</p>
5. 化学名(命名法)	<p>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</p> <p>*：構成アミノ酸残基数表記について</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・平成21年3月13日付 薬食審査発第0313001号「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続き等について」の一部改正通知【別紙 バイオテクノロジー応用医薬品等の記載要領】に準じて、本剤のアミノ酸残基数を450個として表記。</li><li>・本剤と先行バイオ医薬品間でアミノ酸残基数及びアミノ酸配列は同一である。</li></ul>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	CT-P6
7. CAS登録番号	180288-69-1

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

色：無色～微黄色

澄明度：澄明からわずかに乳白光の液

### (2) 溶解性

該当資料なし

### (3) 吸湿性

該当資料なし

### (4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

該当資料なし

### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

### (6) 分配係数

該当資料なし

### (7) その他の主な 示性値

pH 5.6～6.4

浸透圧：110～140mOsm/kg

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃	ポリプロピレン製キャップで施栓したNalgene 高密度ポリエチレン (HDPE) 製容器	48箇月 (継続中)	変化なし*

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

\*変化なしは規格値内の変動を示す。

## 3. 有効成分の 確認試験法

等電点電気泳動 (IEF)

ペプチドマップ

## 4. 有効成分の定量法

力価：ヒト乳癌細胞株BT-474細胞を用いた生物活性測定法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別	用時、日局注射用水で溶解して用いる注射剤(凍結乾燥)
性状	白色～微黄色の塊

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおりである。

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

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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

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

(2) 添加物

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

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

(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

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」：

本剤1バイアルあたり、3.0mLの日局注射用水で溶解して、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」：

本剤1バイアルあたり、7.2mLの日局注射用水で溶解して、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

【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

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

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

B法

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

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

【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。



## IV. 製剤に関する項目

### (2) 投与時

- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下に おける安定性

#### トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」の安定性<sup>2)</sup>

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ なりゆき湿度	4mL ガラスバイアル	48箇月 (試験継続中)	変化なし*
加速試験	25℃ 60%RH	4mL ガラスバイアル	6箇月	変化なし*
苛酷試験	40℃ 75%RH	4mL ガラスバイアル	3箇月	変化なし*

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、生物活性、タンパク質含量等  
\*変化なしは規格値内の変動であることを示す。

#### トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」の安定性<sup>2)</sup>

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

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、浸透圧、生物活性、タンパク質含量等  
\*変化なしは規格値内の変動であることを示す。

6. 溶解後の安定性

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

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

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

\*変化なしは規格値内の変動であることを示す。

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

ヒト乳癌細胞株BT-474細胞を用いた生物活性測定法

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

等電点電気泳動 (IEF)  
イオン交換クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性の  
ある夾雑物

脱アミド化体、異性化体

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1〕として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (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2mg/kgを、B法では6mg/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4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。
- (4) 本剤の投与時には、日局注射用水（点滴静注用60mg：3.0mL、点滴静注用150mg：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。  
〔ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（「適用上の注意」の項参照）。〕

## V. 治療に関する項目

### 【解説】

#### 【用量】

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

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

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

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

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

以上により、投与時間について癌種及び投与方法を限定せずに「初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる」とした。

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

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

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

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



**【調製法】**

「IV. 製剤に関する項目」の「3. 注射剤の調製法」、「VII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目の「14. 適用上の注意」を参照すること。

**3. 臨床成績**

**(1) 臨床データ  
パッケージ**

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

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

**(2) 臨床効果**

**本剤の臨床成績**

**国際共同第III相臨床試験**

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

表 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>#1</sup>群のpCR割合 (pCRが認められた例数/例数<sup>\*2</sup>)

	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>#1</sup>
pCR割合	46.8% (116/248例)	50.4% (129/256例)

\*1) 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>#1</sup>の投与にあわせて、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>を初回投与から3週毎に4回、以降はFEC (フルオロウラシル500mg/m<sup>2</sup>+エピルビシン75mg/m<sup>2</sup>+シクロホスファミド500mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に4回投与した。

\*2) Per-protocol Set例数

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

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 海外第 I 相臨床試験<sup>3)</sup>

##### [試験概要]

##### ①目的

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

##### ②試験デザイン

無作為化二重盲検並行群間比較試験

##### ③対象

健康成人男性

##### ④症例数

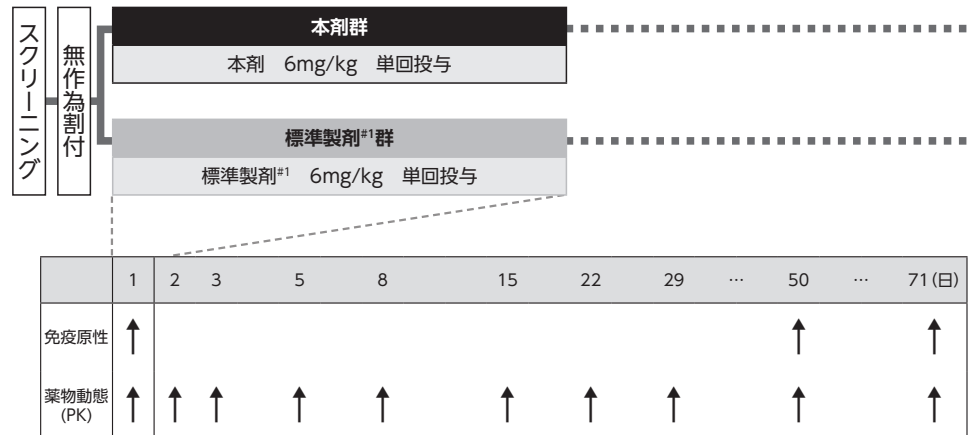
70例\* (本剤群35例、標準製剤<sup>#1</sup>群35例)

\*：日本人症例24例(本剤群12例、標準製剤<sup>#1</sup>群12例)を含む

##### ⑤投与方法

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

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



##### ⑥主要評価項目

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

##### ⑦副次評価項目

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

免疫原性 (抗トラスツズマブ抗体 (ADA)、中和抗体 (NAb))

安全性

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

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

**【薬物動態】**

薬物動態の結果については「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

**【安全性】**

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

また、重篤及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団**

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

MedDRA/J ver. 18.1

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

**【免疫原性】**

「V. 治療に関する項目」の「(3) 3) 免疫原性」を参照

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

## V. 治療に関する項目

### 2) 薬力学(PD：HER2遊離抗原)

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

#### HER2遊離抗原のベースラインからの変化：安全性解析対象集団

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

\*1：術前化学療法のサイクル5の投与前

\*2：術前化学療法最終投与日から3週間後

### 3) 免疫原性

#### 海外第Ⅰ相臨床試験 (単回投与)

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

#### 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (反復投与)

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

### (4) 探索的試験

該当資料なし

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行  
用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>

【試験概要】

①目的

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

②試験デザイン

無作為化二重盲検並行群間比較試験

③対象

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

④症例数

549例\* (本剤群271例、標準製剤<sup>#1</sup>群278例)

\* : 日本人症例30例 (本剤群15例、標準製剤<sup>#1</sup>群15例) を含む

⑤投与方法

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

- 1) 術前化学療法期間：本剤又は標準製剤<sup>#1</sup>をサイクル1のDay1に8mg/kg、サイクル2~8のDay1に6mg/kgを3週毎に点滴静注。また、サイクル1~4ではドセタキセル、サイクル5~8ではFECを併用投与した。
- 2) 術後化学療法期間：本剤又は標準製剤<sup>#1</sup>6mg/kgを3週毎に点滴静注し、手術後最大10サイクルまで継続投与した。

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



## V. 治療に関する項目

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

EOT<sub>1</sub> : 術前化学療法終了時点、EOT<sub>2</sub> : 術後化学療法終了時点

エピルビシン、フルオロウラシルの用法・用量は最新の添付文書を参照のこと。

⑥主要評価項目

病理学的完全奏効率(pCR率)

⑦副次評価項目

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

⑧解析方法

〈主要評価項目〉

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

〈副次評価項目〉

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

\*1：PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

\*2：ITT集団：無作為割付集団

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

## V. 治療に関する項目

### [患者背景(PPS及びITT集団)]

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

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

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

### [病理診断(PPS及びITT集団)]

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

PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、ITT集団：無作為割付集団

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

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

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

### [有効性]

#### ①病理的完全奏効率(pCR率)[主要評価項目]

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

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

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

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

#### ③乳房に限定されたpCR率 [副次評価項目]

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

#### ④全奏効率(ORR) [副次評価項目]

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

#### ⑤乳房温存率 [副次評価項目]

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

### [免疫原性(副次評価項目)]

「V. 治療に関する項目」の「(3) 3 免疫原性」を参照

\*1：PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

\*2：ITT集団：無作為割付集団

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

## V. 治療に関する項目

### [安全性(副次評価項目)]

#### ① 治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)

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

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

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

MedDRA/J ver. 18.1

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

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

②左室駆出率(LVEF)

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

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

左室駆出率(LVEF)：安全性解析対象集団

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

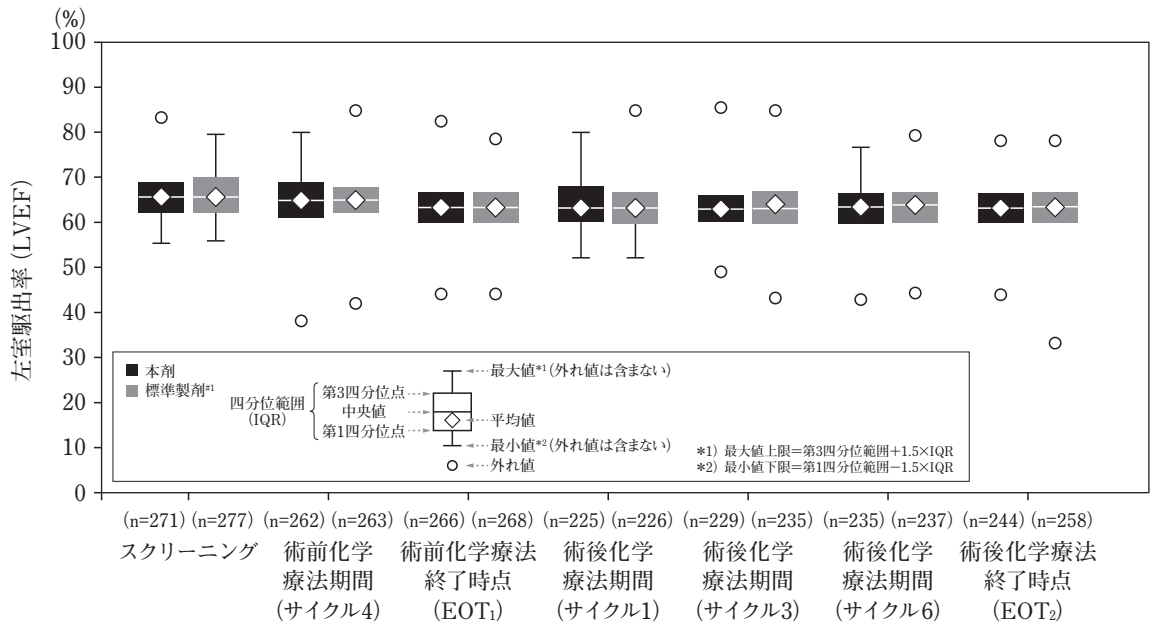
\*2：標準製剤<sup>#1</sup>群の1例は、スクリーニング時に左室駆出率(LVEF)を評価していなかったが、化学療法期間に有意な左室駆出率(LVEF)低下はみられなかった。

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

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

## V. 治療に関する項目

平均左室駆出率(LVEF)のボックスプロット：安全性解析対象集団



### ③ 治験薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な有害事象

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

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

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

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

### 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象：安全性解析対象集団

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

MedDRA/J ver. 18.1

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

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



④投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象

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

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

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

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

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

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

## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

「V. 治療に関する項目」の「3. (5) 2)比較試験」を参照すること。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (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)

調査	特定使用成績調査
目的	日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性、有効性に関する情報を把握する。
対象患者	HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
目標症例数	150例
実施方法	中央登録方式
調査期間	販売開始から3年(登録期間：販売開始から2年)
観察期間	投与開始から1年
主な調査項目	心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腎障害、腫瘍崩壊症候群

#### 2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した 試験の概要

該当しない

# VI. 薬効薬理に関する項目

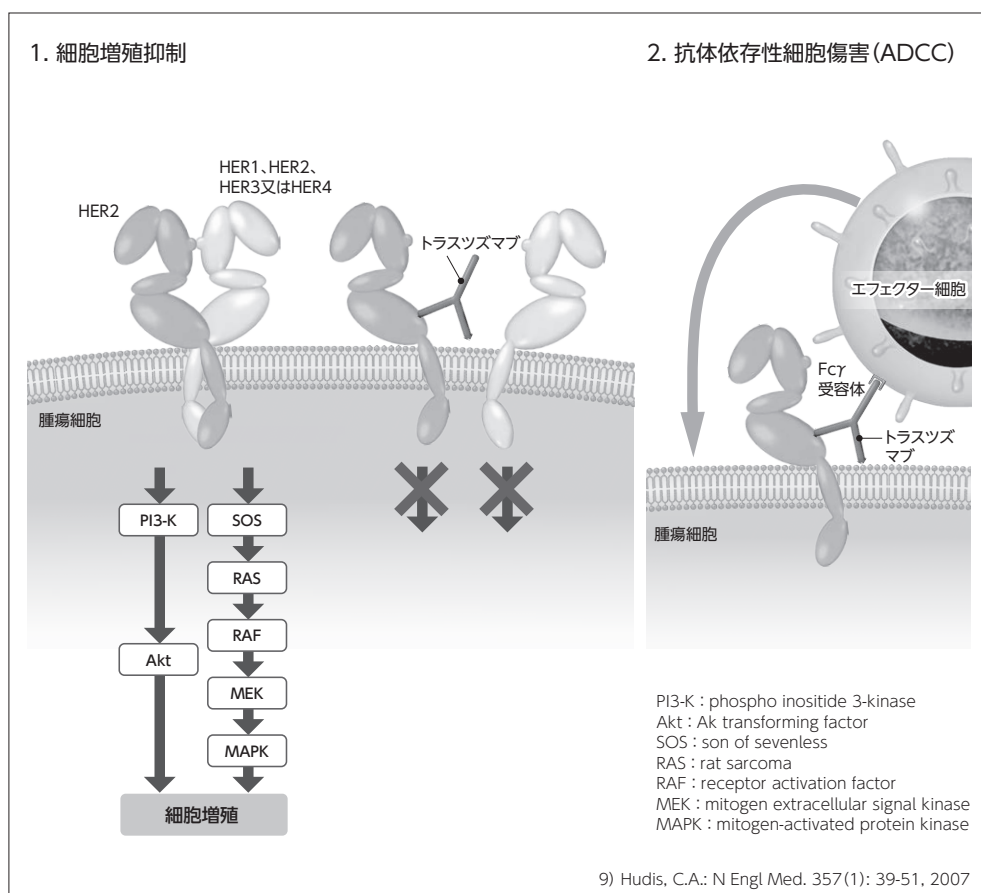
## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

### トラスツズマブの作用機序



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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

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

#### 生物活性に関する比較試験<sup>10)</sup>

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

\* : In-house標準物質に対する割合

1) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>のHER2に対する結合親和性\*の比較(*in vitro*)

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

2) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>の膜結合型HER2に対する結合親和性\*の比較(*in vitro*)

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

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

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

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

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

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

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

\* : In-house標準物質に対する割合

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*: In-house標準物質に対する割合

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



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

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

**11) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>の*in vitro*細胞増殖阻害活性\*の比較**

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

**12) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>のHER2の細胞外ドメイン切断阻害活性\*の比較(*in vitro*)**

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

**13) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>のHER2のダウンレギュレーション活性\*の比較(*in vitro*)**

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

\*: In-house標準物質に対する割合

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



### 14) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>のHER2シグナル伝達経路の阻害活性\*の比較(*in vitro*)

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

### 15) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>の細胞周期停止活性\*の比較(*in vitro*)

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

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

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

### 17) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>の抗体依存性細胞貪食(ADCP)活性\*の比較(*in vitro*)

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

### 18) 本剤と標準製剤<sup>#2</sup>のVEGF分泌抑制活性\*の比較(*in vitro*)

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

\*: In-house標準物質に対する割合

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

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

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

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

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

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

\*: In-house標準物質に対する割合

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

# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・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

次項の「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

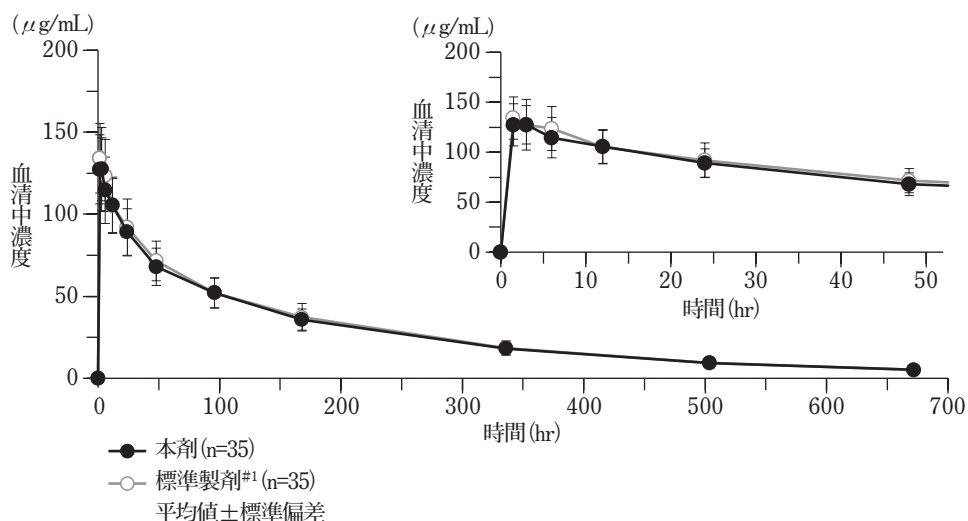
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【単回投与時】

海外第 I 相臨床試験(健康成人、外国人データを含む)<sup>3)</sup>

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

平均血清中濃度の時間推移：PK解析対象集団\*



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

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

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

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### PKパラメータ(主要評価項目)：PK解析対象集団

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

AUC<sub>inf</sub>：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>last</sub>：最終時点までの濃度-時間曲線下面積、

C<sub>max</sub>：最高濃度

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

副次評価項目のPKパラメータ (%AUC<sub>ext</sub>、T<sub>max</sub>、V<sub>z</sub>、λ<sub>z</sub>、t<sub>1/2</sub>、CL) は、以下の通りであった。

### PKパラメータ(副次評価項目)：PK解析対象集団

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

%AUC<sub>ext</sub>：AUC<sub>inf</sub>の計算のために外挿した面積の割合 (%AUC<sub>ext</sub> = [AUC<sub>inf</sub> - AUC<sub>last</sub>]/AUC<sub>inf</sub> · 100)、

%CV：%変動係数、T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間、V<sub>z</sub>：末梢相の分布容積、λ<sub>z</sub>：末梢相の消失速度定数、

t<sub>1/2</sub>：末梢相の半減期、CL：全身クリアランス、

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### [反復投与時]

#### 国際共同第Ⅲ相臨床試験(外国人データを含む)<sup>5)</sup>

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

#### PKパラメータ(副次評価項目)：安全性解析対象集団

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

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

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の 影響

該当資料なし

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内 動態変動要因

該当資料なし

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

2. 薬物速度論的 パラメータ	
(1) 解析方法	ノンコンパートメント解析
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラ ビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。
(5) クリアランス	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。
(6) 分布容積	「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門 通過性	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考：動物データ(サル)&gt;</p> <p>先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg 反復投与)が報告されている。</p> <p>(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照)</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考：動物データ(サル)&gt;</p> <p>先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg 反復投与)が報告されている。</p> <p>(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照)</p>
	<p>§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤を指す。</p>

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	該当しない
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	活性のある代謝物は検出されていない。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当しない
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし



# VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

### 【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<sup>§</sup>において報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「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) 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(【慎重投与】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

### 【解説】

#### (1) 施設・医師要件、説明・同意の取得等

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

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 心障害

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

### (3) Infusion reaction

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

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

発現状況、具体的症状及び処置については「重要な基本的注意(3)」の解説を参照のこと。

## 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。本剤の成分による過敏症の既往歴がある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性があることから、投与を避ける必要がある。本剤投与開始前に、必ず下記成分についてのアレルギー歴を確認すること。

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

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

**【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<sup>s</sup>において心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている(【警告】(2)を参照)。したがって、基礎疾患に重篤な心障害のある患者は、心障害発現又は症状悪化のリスクがより高いため、原則として投与禁忌である。本剤投与による治療効果(有益性)と副作用(危険性)について慎重な評価を行った上で、なおも本剤投与が必要と考えられる場合は、より頻回に検査を実施するとともに、慎重に経過観察を行うこと(「重大な副作用 1」)の項解説を参照)。

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)

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【解説】

- (1) 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。(【警告】、「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用1)」を参照)
- (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。(【警告】、「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用1)」を参照)
- (3) (4) 本剤及び先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。(【警告】、「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用1)」を参照)
- (5) 本剤及び先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。(【警告】、「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用1)」を参照)
- (6) 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。(【警告】、「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用1)」を参照)
- (7) 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。(【警告】、「重要な基本的注意(3)」、「重大な副作用2)、3)」を参照)
- (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。(【高齢者への投与】を参照)

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



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) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(先行バイオ医薬品<sup>§</sup>のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「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<sup>§</sup>において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、 $\beta$ -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(A法及び転移性乳癌のB法)に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>1)2)3)</sup>等を熟読すること。
- (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)。

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【解説】

(1) 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている。したがって、必ず本剤投与開始前には心機能検査として心エコー、心電図、胸部X線等を実施し、左室駆出率(LVEF)を含む心機能を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与を開始すること。投与中は、適宜(患者の状態に応じてより頻回に)心機能検査を行い、左室駆出率(LVEF)の変動及び異常所見の有無を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与継続を検討すること。(【警告】、「重大な副作用1」)を参照)また、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の国外臨床試験において、放射線療法の同時併用(左胸への照射の有無を含む)により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められておらず、本剤と放射線療法との同時併用は忍容可能と考えられる。ただし、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。

(2)、(3) Infusion reaction

### 【発現状況】

本剤では、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>4)</sup>において、本剤群271例中31例(11.4%)でInfusion reactionの徴候及び症状の発現が認められている。発現率が高いInfusion reactionの徴候及び症状は、高血圧10例(3.7%)、潮紅8例(3.0%)、悪寒7例(2.6%)であり、Grade 3以上の徴候及び症状は高血圧4例(1.5%)であった。

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

なお、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、国外で市販後に、死亡例を含む重篤なInfusion reaction症例が報告されており、また急激な症状悪化の可能性があることから、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。

Infusion reactionの主な症状は、軽度～中等度の場合、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等であり、重篤な場合は、アナフィラキシー様症状(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)、間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促迫症候群等がInfusion reactionの症状としてあらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

§) 「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1]製剤を指す。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

Infusion reactionは、点滴投与開始後24時間以内に多くあらわれる。その中でも軽度～中等度の場合は、ほとんどの症例で先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の点滴開始2時間以内にあらわれている。一方、例数は少ないものの点滴終了後数時間経過後に発現した症例もあるので注意が必要である。Infusion reactionによると考えられる症状が認められた場合、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察することが重要である。

### **【発現時期】**

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、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例における92件の症状の発現時期について調査したところ、ほとんどの症例においてInfusion reactionが初回投与時にのみ発現していた(データカットオフ日 2000年5月)。

しかし、7例(8.3%)では複数回にわたり症状が認められており、また、2回目以降に初めて発現した症例もあるので、2回目以降の投与時にも注意が必要である。

### **【副作用に対する処置】**

#### **点滴中に異常が認められた場合：**

点滴静注を中断し、症状が回復するまで慎重に経過観察を行うこと。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、 $\beta$ -アゴニスト、副腎皮質ホルモン剤の投与 等

### **【再投与と前投薬について】**

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<sup>§</sup>において、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、再投与時に約1割の症例に再発現が認められている(データカットオフ日 2000年5月)。

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



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) Infusion reactionの回復後に先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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) 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<sup>§</sup>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<sup>\*1)</sup>」が取りまとめられている。使用に際してはこれら関連文献の内容をあわせて確認すること。
- (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<sup>§</sup>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<sup>\*2)</sup>が報告されている。本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシン及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違いに注意すること。

### 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

\*1：厚生労働省ホームページ「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト」において公開されている。

「公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え) HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」(要望番号：196)

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

「公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え) HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加」(要望番号：II-141)

[https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II141.pdf](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II141.pdf)

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

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

\*2：死因及びカドサイラとの因果関係は特定されていない。

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤が投与された271例中、129例(47.6%)に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応(8.1%)、脱毛症(7.7%)、駆出率減少(7.0%)、好中球減少症(5.9%)、悪心(5.5%)、下痢(5.2%)、疲労(4.8%)、流涙増加(4.8%)、無力症(4.1%)、貧血(4.1%)、発疹(3.7%)、頭痛(3.7%)、口内炎(3.0%)、便秘(3.0%)であった。本試験に参加した日本人症例15例中、14例に副作用が認められ、主なものは便秘(40.0%)、悪心(33.3%)、脱毛症(26.7%)、斑状丘疹状皮疹(26.7%)、倦怠感(26.7%)、皮膚乾燥(20.0%)、爪変色(20.0%)、嘔吐(20.0%)、好中球数減少(20.0%)、背部痛(20.0%)、食欲不振(20.0%)であった。(承認時)

**【解説】**

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>において、本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象を副作用として集計した。また、「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に、本試験で認められた副作用及び臨床検査値異常を一覧で示した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 重大な副作用と 初期症状

- 1) **心障害**(10.7%<sup>注4)</sup>：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3 ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が本剤又は先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されているので、**本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い**、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では先行バイオ医薬品<sup>§</sup>投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。  
異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。  
ただし、**症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。**
- 2) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明<sup>注5)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)。</sup>
- 3) **間質性肺炎・肺障害**(頻度不明<sup>注5)間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促迫症候群等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)。</sup>
- 4) **白血球減少**(2.6%<sup>注4)好中球減少(7.0%<sup>注4)血小板減少(0.4%<sup>注4)貧血(4.1%<sup>注4)- 5) **肝不全、黄疸、肝炎、肝障害**(頻度不明<sup>注5)- 6) **腎障害**(頻度不明<sup>注5)- 7) **昏睡、脳血管障害、脳浮腫**(頻度不明<sup>注5)- 8) **敗血症**(頻度不明<sup>注5)- 9) **腫瘍崩壊症候群**(頻度不明<sup>注5)</sup></sup></sup></sup></sup></sup></sup></sup></sup>

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

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

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

### 【解説】

#### 1) 心障害

##### 【発現状況】

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>4)</sup>：

国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>において、本剤と因果関係が否定できない心臓障害が、本剤群で20例(7.4%)に認められた。また、Grade3以上の心臓障害は本剤群では認められなかった。

その内訳は、化学療法期間中では、本剤群で17例(6.3%)に発現が認められ、Grade3以上の心臓障害は認められなかった。また、術後補助療法期間中では、本剤群で5例(1.8%)に発現が認められ、Grade3以上の心臓障害は認められなかった。

##### 転移性乳癌：

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の国外の第Ⅰ相臨床試験を除く全試験において、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>が投与された全患者を対象としてCREC<sup>\*1</sup>により心毒性発現症例を検討した結果、958例中10例(1.0%)に心機能不全による死亡が、17例(1.8%)に持続性のNYHA<sup>\*2</sup>分類Ⅲ～Ⅳ又は永続的な心機能不全が認められた。

\*1：CREC：Cardiac Review and Evaluation Committee(心臓関係の独立した評価検討委員会)

\*2：NYHA：New York Heart Associationによる心機能障害の重症度の分類

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

##### 乳癌術後補助化学療法：

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

§) 「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1]製剤を指す。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 治癒切除不能な進行・再発の胃癌：

先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>の国内外で実施したToGA試験において、治験薬の投与開始後の左室駆出率(LVEF)が10ポイント以上低下した被験者は、化学療法群(XP/FP群)では24/187例(12.8%)、先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>併用群(XP/FP+先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>群)では50/237例(21.1%)であった。その内、左室駆出率(LVEF)が50%未満であった被験者は、化学療法群では2/187例(1.1%)、先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>併用群で11/237例(4.6%)で、先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>併用群で左室駆出率(LVEF)低下が大きい傾向が認められた。

### (認められる症状)

主としてうっ血性心不全の症状である。

心不全の症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等

心不全の症状・異常：駆出率低下、S3ギャロップ\*、末梢性浮腫等

その他：心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等

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

### (発現時期)

これまでの心障害発現症例の解析結果から、本剤の投与量・投与期間と心障害発現時期との関係については明確になっていない。

### (発現のリスクファクター)

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

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

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

### **[心機能検査]**

#### **検査の実施：**

- ・ 本剤投与開始前に、必ず「左室駆出率(LVEF)」を含む心機能を確認する。
- ・ 本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察する。
- ・ 患者の状態に合わせて必要に応じ、さらに頻回に実施すること。

#### **検査方法：**

- ・ 心エコー検査又はMUGAスキャン(Multi Gated Acquisition Scan;multigated法)
- ・ 心電図
- ・ 胸部X線
- ・ 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こと。

#### **[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。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2) ショック、アナフィラキシー

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、因果関係が否定できない副作用が国内・国外で報告されていることから注意喚起を図るため記載している。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。

Infusion reactionの詳細については、「重要な基本的注意 (3)」にまとめて解説した。【警告】とあわせて参照のこと。

### 3) 間質性肺炎・肺障害

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、因果関係が否定できない肺障害が国内・国外で報告されている。間質性肺炎については本剤投与後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おり、注意喚起を図る意味で肺障害と並列で記載している。これらの肺障害の発現機序については不明である。

### 4) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

#### 【発現状況】

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>において、重篤な血液毒性は、発熱性好中球減少症が4例(1.5%)及び好中球減少症が1例(0.4%)に認められた。また、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与における国外臨床試験において、重篤な汎血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少、貧血が発現した症例が958例中1例以上報告されている。

#### 【副作用に対する対処】

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) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害

#### 【発現状況】

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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958例中1例以上報告されている。

#### 【副作用に対する処置】

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。

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

### 6) 腎障害

#### 【発現状況】

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、重篤な腎糸球体症を発現した症例が、国外で市販後に報告されている。

#### 【副作用に対する処置】

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) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫

#### 【発現状況】

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、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1例以上報告されている。

#### 【副作用に対する処置】

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) 敗血症

#### 【発現状況】

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において、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。

#### 【副作用に対する処置】

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) 腫瘍崩壊症候群

#### 【発現状況】

先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。

#### 【副作用に対する処置】

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を中止し、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。

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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。

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

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

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

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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

被験者数：271例

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

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

MedDRA/J ver. 18.1

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

被験者数：271例

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

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

MedDRA/J ver. 18.1

### (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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【警告】<抜粋>

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

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のトラスツマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 重要な基本的注意<抜粋>

- (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(先行バイオ医薬品<sup>§</sup>のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「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<sup>§</sup>において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、 $\beta$ -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。

#### 重大な副作用<抜粋>

2) ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>注5)</sup>): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。

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

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



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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<sup>S)</sup>の国内の臨床試験において体内からの消失に腎クリアランスはほとんど寄与しないことが判明している。薬物動態パラメータについて年齢による違いは特に認められず、臨床試験及び市販後の使用に際して、高齢者における減量は行われていない。

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。

### 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<sup>S)</sup>を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。先行バイオ医薬品<sup>S)</sup>の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。

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

#### 【解説】

(1) 本剤では、妊婦及び授乳時の使用を検討するための臨床試験を実施していない。したがって、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していない。

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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】

本剤の国内外臨床試験において、小児等に使用された報告はない。

したがって、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 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：

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

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

B法：

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

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

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

- 2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。  
[本剤はポリソルベートを含有しているので、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) 投与时

- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。  
[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【解説】

#### (1) 調製時

- 1) 調製時には本剤1バイアルにつき溶解液(60mgバイアルの場合は日局注射用水3.0mL、150mgバイアルの場合は日局注射用水7.2mL)を加え溶解して、トラスツズマブ濃度が21mg/mLの溶液とする。前記の《換算式》に従い投与に必要な「抜き取り量」を算出してバイアルより注射筒で抜き取り、希釈液(日局生理食塩液250mL)にて希釈し、直ちに使用すること(「IV. 製剤に関する項目」の「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) 「IV. 製剤に関する項目」の「3. 注射剤の調製法」を参照。
- 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。

### 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(340例中2例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品<sup>§</sup>を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

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

### 【解説】

- (1) 海外で実施された健康成人男性対象の海外第I相臨床試験において、本剤投与前に抗トラスツズマブ抗体(ADA)陽性が確認された3例のうち、2例において本剤投与後もADA陽性が認められた。
- (2) 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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。
- (3) 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>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<sup>§</sup>との併用において、以下の報告がある。

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

## 16. その他

該当資料なし

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

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験

週1回4週間静脈内投与による反復投与毒性試験(カニクイザル)<sup>1)</sup>

カニクイザルに、本剤(14、42mg/kg/回)又は標準製剤<sup>#1</sup>(14、42mg/kg/回)を週1回4週間静脈内投与した際の本剤と標準製剤<sup>#1</sup>の反復投与毒性プロファイルを比較し、評価した。動物を5つの投与群に割り付け、それぞれ雄3頭及び雌3頭で構成した。1、8、15及び22日目に静脈内投与した。

本剤の週1回4週間投与では毒性所見は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：トラスツズマブ BS点滴静注用 60mg「NK」 生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> トラスツズマブ BS点滴静注用 150mg「NK」 生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
2. 有効期間又は 使用期限	有効成分：トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1] 該当しない  使用期限：バイアル及び外箱に表示
3. 貯法・保存条件	貯法：2～8℃に保存、密封容器
4. 薬剤取扱い上の 注意点	
(1) 薬局での取扱い上 の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の 取扱いについて (患者等に留意 すべき必須事項 等)	該当しない
(3) 調剤時の留意点に ついて	「IV. 製剤に関する項目」の「3. 注射剤の調製法」を参照すること。
5. 承認条件等	承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
6. 包装	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」：1バイアル、5バイアル トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」：1バイアル、5バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス(無色) ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：トラスツズマブ(遺伝子組換え) 同効薬：ペルツズマブ(遺伝子組換え)、トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)、 ラパチニブトシル酸塩水和物
9. 国際誕生年月日	2014年1月15日



## X. 管理的事項に関する項目

<b>10. 製造販売承認年月日 及び承認番号</b>	製造販売承認年月日：2018年3月23日 承認番号：トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」：23000AMX00467 トラスツズマブBS点滴静注用150mg「NK」：23000AMX00468																			
<b>11. 薬価基準収載年月日</b>	2018年5月30日																			
<b>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</b>																				
(1) 効能・効果追加	2018年11月28日 HER2過剰発現が確認された乳癌																			
(2) 用法・用量追加	2018年11月28日 HER2過剰発現が確認された乳癌に対する用法・用量追加 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔ト ラスツズマブ後続1〕として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回 目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。 2019年 8月21日 HER2過剰発現が確認された乳癌に対する用法・用量追加 HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。																			
<b>13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容</b>	該当しない																			
<b>14. 再審査期間</b>	該当しない																			
<b>15. 投薬期間制限医薬品 に関する情報</b>	本剤は、投与期間に関する制限は求められていない。																			
<b>16. 各種コード</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 10%;">包装</th> <th style="width: 15%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">トラスツズマブBS 点滴静注用60mg「NK」</td> <td>1V</td> <td>1990829010101</td> <td rowspan="2">4291442D1033</td> <td rowspan="2">622630701</td> </tr> <tr> <td>5V</td> <td>1990829010102</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">トラスツズマブBS 点滴静注用150mg「NK」</td> <td>1V</td> <td>1990836010101</td> <td rowspan="2">4291442D2030</td> <td rowspan="2">622630801</td> </tr> <tr> <td>5V</td> <td>1990836010102</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	トラスツズマブBS 点滴静注用60mg「NK」	1V	1990829010101	4291442D1033	622630701	5V	1990829010102	トラスツズマブBS 点滴静注用150mg「NK」	1V	1990836010101	4291442D2030	622630801	5V	1990836010102
販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード																
トラスツズマブBS 点滴静注用60mg「NK」	1V	1990829010101	4291442D1033	622630701																
	5V	1990829010102																		
トラスツズマブBS 点滴静注用150mg「NK」	1V	1990836010101	4291442D2030	622630801																
	5V	1990836010102																		
<b>17. 保険給付上の注意</b>	診療報酬明細書の摘要欄にHER2過剰発現を確認した検査の実施年月日について記載 すること（厚生労働省保険局医療課長通知（保医発第0625001号）〔2004年6月25日付〕）。																			

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬食審査発第0304007号 (平成21年3月4日)
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 日本化薬株式会社 社内資料：海外第 I 相臨床試験
- 4) Witzel, I., et al. : Breast Cancer Res Treat. 123 (2) : 437-445, 2010
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験
- 6) Santner, T.J., et al. : J Amer Statist Assoc. 75 (370) : 386-394, 1980
- 7) Albanell, J., et al. : Adv Exp Med Biol. 532 : 253-268, 2003
- 8) Valabrega, G., et al. : Ann Oncol. 18 (6) : 977-984, 2007
- 9) Hudis, C.A. : N Engl Med. 357 (1) : 39-51, 2007
- 10) 日本化薬株式会社 社内資料：特性解析 (生物活性)
- 11) 日本化薬株式会社 社内資料：非臨床試験 (反復投与毒性試験)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

欧州、米国等で承認されている(2019年8月時点)。

本邦における効能・効果と用法・用量は海外での承認状況とは異なる(「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」及び「2. 用法及び用量」の項を参照のこと)。

EUにおいて2018年2月、米国において2018年12月にセルトリオン社(韓国)が承認を取得した。効能・効果と用法・用量は以下の通りである(2019年8月現在)。

#### 【EUにおける効能・効果及び用法・用量】

販売名：Herzuma<sup>®</sup>

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

#### ■ Therapeutic indications

##### Metastatic breast cancer

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

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

##### Early breast cancer

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

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

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

##### Metastatic gastric cancer

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

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

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

### ■ Posology and method of administration

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

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

#### Metastatic breast cancer

##### - *Three-weekly schedule*

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

##### - *Weekly schedule*

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

##### - *Administration in combination with paclitaxel or docetaxel*

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

##### - *Administration in combination with an aromatase inhibitor*

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

#### Early breast cancer

##### - *Three-weekly and weekly schedule*

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

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

#### Metastatic gastric cancer

##### - *Three-weekly schedule*

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

【米国における効能・効果及び用法・用量】

販売名：HERZUMA<sup>®</sup>

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

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

■ INDICATIONS AND USAGE

Adjuvant Breast Cancer

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

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

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

Metastatic Breast Cancer

HERZUMA is indicated:

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

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

Metastatic Gastric Cancer

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

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

■ DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patient Selection

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

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

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

HER2 seen in gastric cancers.

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

#### Recommended Doses and Schedules

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

#### *Adjuvant Treatment, Breast Cancer:*

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

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

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

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

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

#### *Metastatic Treatment, Breast Cancer:*

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

#### *Metastatic Gastric Cancer:*

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

## 2. 海外における 臨床支援情報

該当資料なし



## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし









文献請求No. TRA-10-C

2020年9月  
日本化薬 医療従事者向け情報サイト  
<https://mink.nipponkayaku.co.jp>