

適正使用ガイド(乳癌)

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

HER2過剰発現が確認された乳癌に使用する際に



薬価基準収載

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤 生物由来製品・処方箋医薬品*

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

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」

* 注意-医師等の処方箋により使用すること

監修:トラスツズマブBS 乳癌適正使用アドバイザリーボード

1. 警告

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

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

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

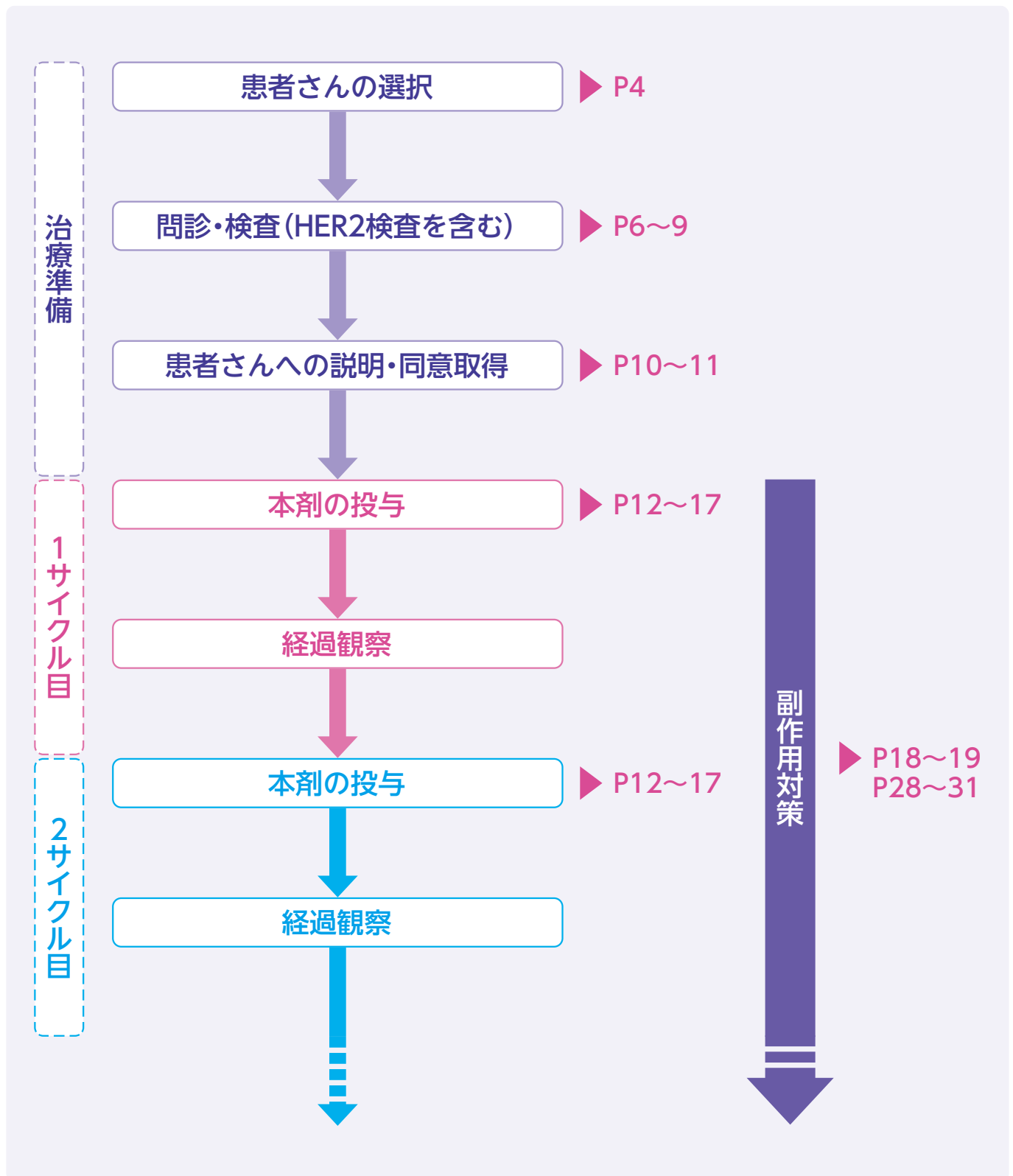
HER2:Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称:c-erbB-2)

CONTENTS

治療の流れ	3
本剤を用いた治療の流れ	3
投与の前に(乳癌のみを抜粋)	4
1. 効能又は効果	4
2. 用法及び用量	4
3. 対象患者さんの選択(適応、禁忌)	4
4. 特定の背景を有する患者さんに関する注意	5
5. 投与前の検査	6
6. 投与前チェックリスト	9
7. 患者さんへの説明・同意取得	10
投与にあたって	12
1. 投与スケジュール(乳癌のみを抜粋)	12
2. 調製・投与方法	14
3. 投与時の副作用	18
4. 投与期間中の検査(モニタリング)	19
臨床成績(同等性検証試験)	20
国際共同第Ⅲ相臨床試験	20
副作用	26
1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験の副作用一覧	26
2. 重大な副作用とその対策	28
Q&A	32
参考文献	35

■ 治療の流れ

本剤を用いた治療の流れ



■ 投与の前に (乳癌のみを抜粋)

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 (乳癌のみを抜粋)

- HER2過剰発現が確認された乳癌

電子添文より引用

5. 効能又は効果に関連する注意 (乳癌のみを抜粋)

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

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

電子添文より引用

2. 用法及び用量

6. 用法及び用量 (乳癌のみを抜粋)

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。

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。

電子添文より引用

7. 用法及び用量に関連する注意 (乳癌のみを抜粋)

〈効能共通〉

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

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

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

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

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

電子添文より引用

(投与スケジュールにつきましては、P12～13を参照してください。)

3. 対象患者さんの選択 (適応、禁忌)

1) 適応となる患者さん

HER2過剰発現が確認された乳癌の患者さんに本剤の投与が可能です。

2) 禁忌となる患者さん

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さんには、本剤を投与しないでください。

4. 特定の背景を有する患者さんに関する注意

以下に示す患者さんに本剤を投与する際は他の患者さんと比べて特に注意が必要です。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

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

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

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

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

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

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.6 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

*1) 動物実験 胎児移行性(ハーセプチン注射用：2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3)

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている^{*2}。

*2) 動物実験 乳汁中移行(ハーセプチン注射用：2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2)

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

電子添文より引用

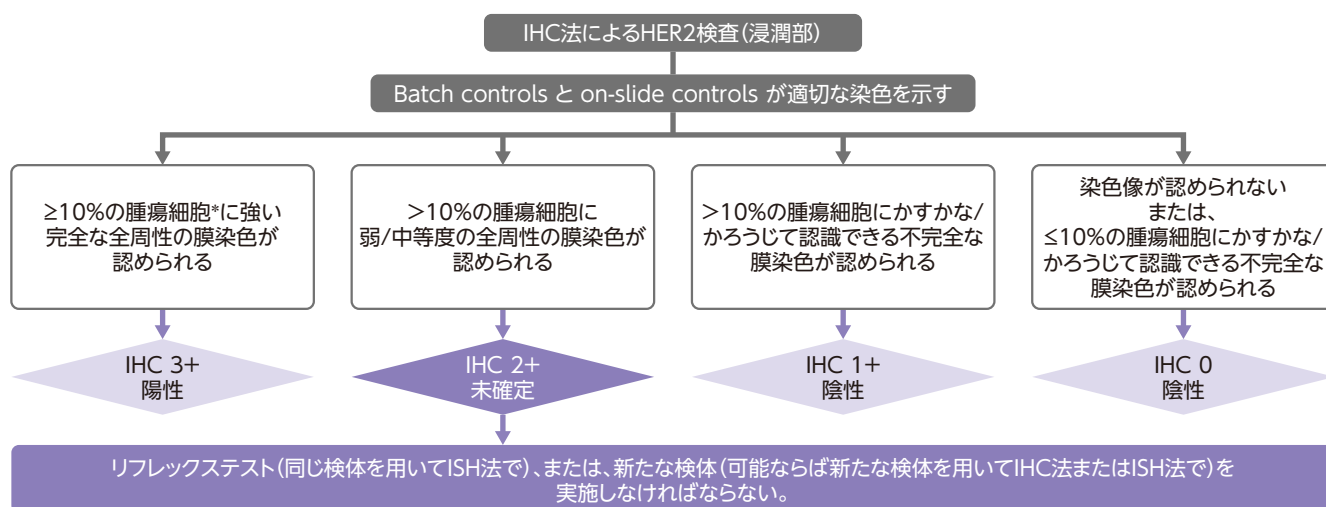
5. 投与前の検査

本剤投与にあたり、適正な患者選択のために必須の検査です。

1) HER2検査

本剤投与の対象となる患者さんであるかを確定するために、必ずHER2検査を実施してください。HER2検査により、HER2過剰発現が確認された乳癌の患者さんに対して本剤が適応されます。

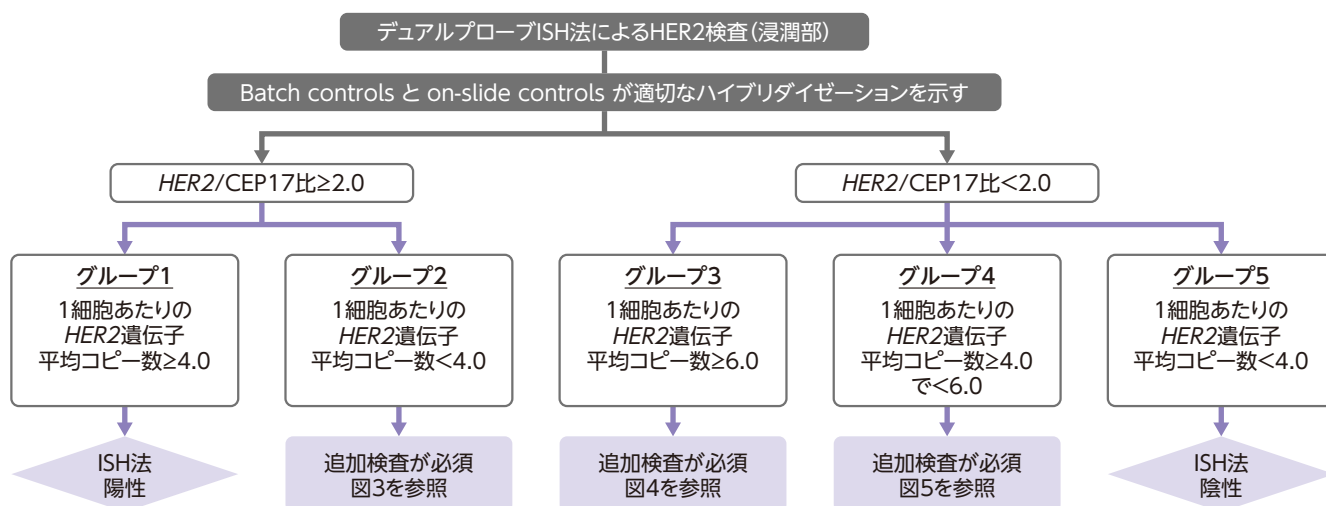
図1 IHC法のアルゴリズム¹⁾



注釈：病理医は明らかな病理組織学的な矛盾がないことを確認してから最終報告すること。この定義ではまれな染色パターンはカバーされておらず、そのような場合、日常診療ではIHC 2+と判断すべきである。まれな染色パターンの例として、中等度から強度の染色だが不完全 (basolateral または lateral) な膜染色でHER2遺伝子増幅がみられる場合や、強い完全な全周性の膜染色が10%以下の領域にみられる場合がある。

* 低倍率の対物レンズで容易に評価でき、均一および近接する浸潤細胞集団

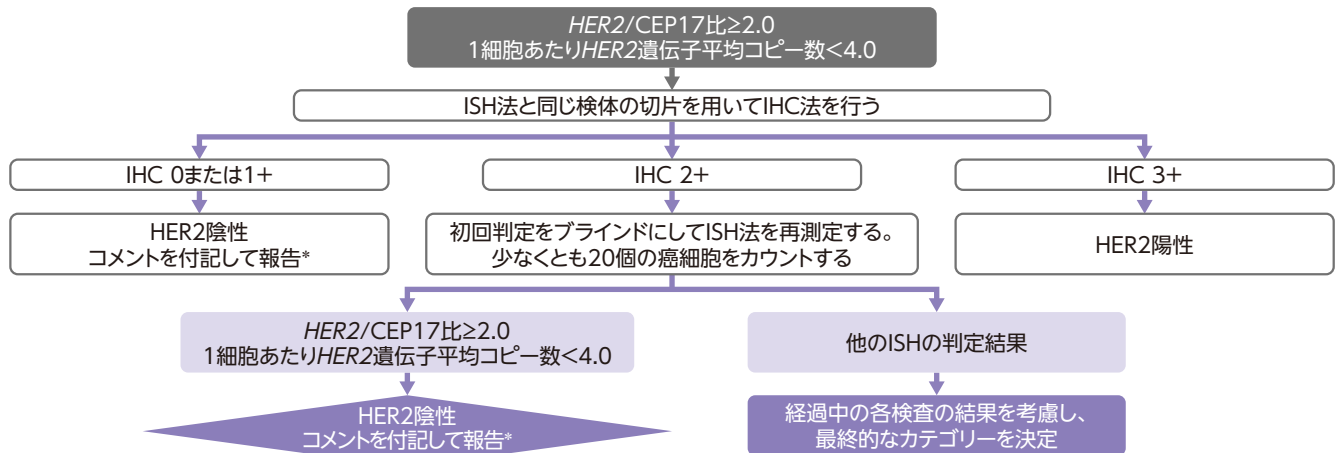
図2 デュアルプローブを用いたISH法のアルゴリズム¹⁾



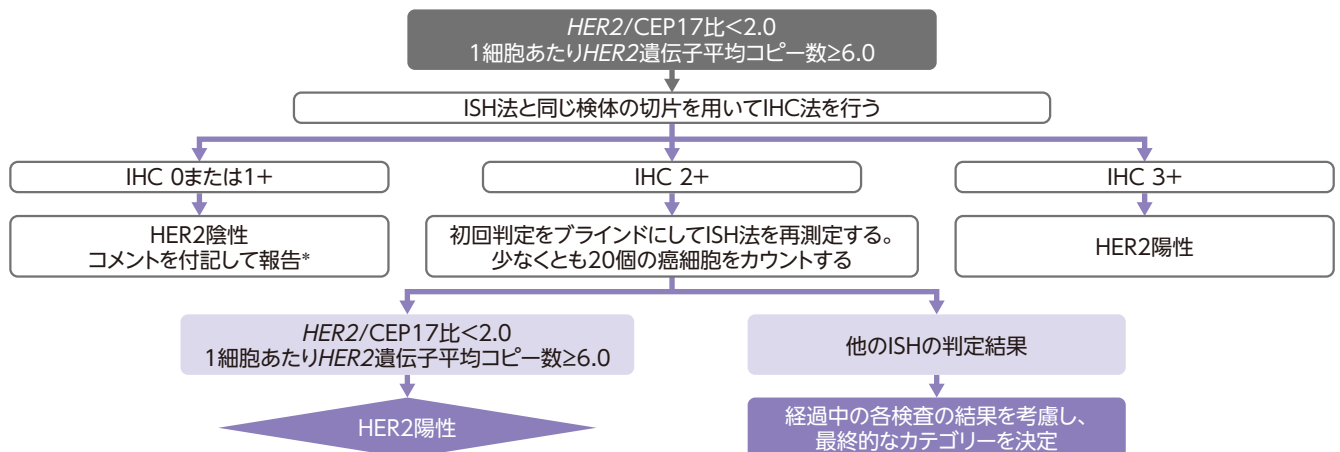
注釈：病理医は明らかな病理組織学的な矛盾がないことを確認してから最終報告すること。グループ2、3、4に関しては、ISH法を行った検査室でIHC法がまだ行われていない場合、IHC法を、ISH法と同じ検体で実施すべきである。そして、ISH法とIHC法、両方のスライドを一緒にレビューし、ISH法で評価する領域を選択すべきである。

注) HER2検査フローチャートは、各体外診断用医薬品が承認された当時の添付文書の評価方法とは異なる場合がある。

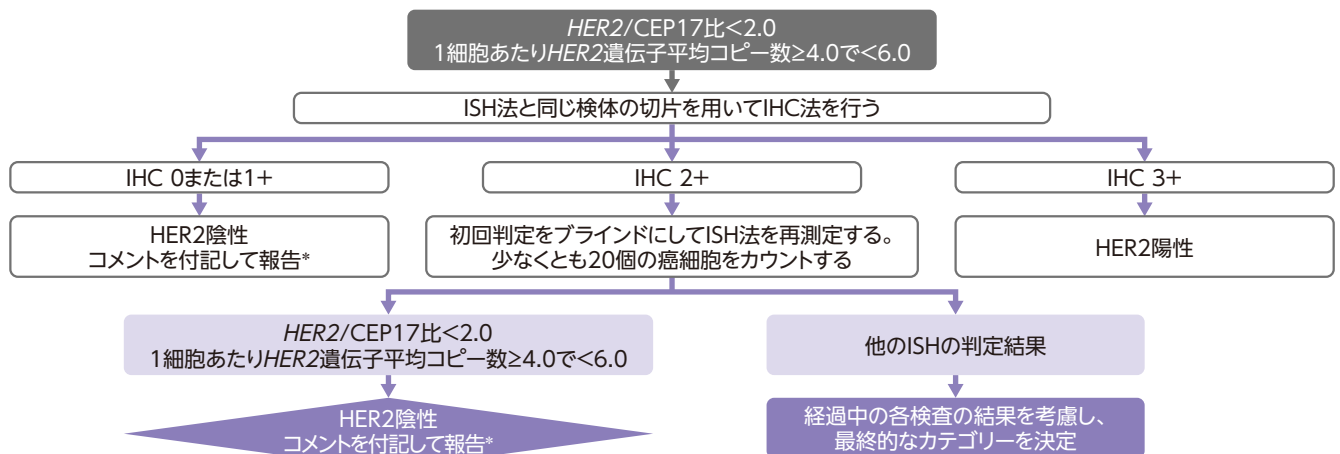
1) Wolff AC, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, J Clin Oncol. 36 (20), 2105-2122, 2018. © 2018 American Society of Clinical Oncology. (https://ascopubs.org/journal/jco) (2023年11月閲覧)

図3 ISH法におけるグループ2の追加検討のアルゴリズム¹⁾

* HER2/CEP17比 ≥ 2.0 で1細胞あたりのHER2遺伝子平均コピー数 < 4.0 のごく一部の症例における、HER2標的療法の有効性に関するエビデンスは限られている。第一世代であるトラスツマブの術後療法の試験では、トラスツマブ群のサブグループ解析では無病生存期間、全生存期間で改善がみられなかったが、例数が少なく確定的な結論は得られないとされていた。IHC法を使用してISH法を補完し、HER2発現状況を定義すべきである。IHC法の結果が3+陽性でない場合は、ISH法によるHER2遺伝子コピー数が低く、タンパク質の過剰発現が不足しており、検体をHER2陰性で見なすことが推奨される。

図4 ISH法におけるグループ3の追加検討のアルゴリズム¹⁾

* タンパク質過剰発現のないHER2/CEP17比 < 2.0 の場合のHER2標的療法の有効性に関するデータは不十分である。このような患者は、第一世代のトラスツマブ術後療法臨床試験に対して適格基準外であったためである。また、IHC法が陰性(0または1+)の場合、検体はHER2陰性で見なすことが推奨される。

図5 ISH法におけるグループ4の追加検討のアルゴリズム¹⁾

* 1細胞あたりのHER2遺伝子平均コピー数が ≥ 4.0 で < 6.0 、HER2/CEP17比 < 2.0 の患者において、タンパク質過剰発現(IHC 3+)でない場合のHER2標的療法の有益性は不明である。検体のISHの比が陽性の閾値に近い場合、検査を繰り返しても、異なる結果が生じる可能性が高くなる。したがって、IHC法の結果が3+陽性でない場合、同じ検体で追加の検査を行わずに、サンプルをHER2陰性で見なすことが推奨される。

注) HER2検査フローチャートは、各体外診断用医薬品が承認された当時の添付文書の評価方法とは異なる場合がある。

1) Wolff AC, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, J Clin Oncol, 36 (20), 2105-2122, 2018. © 2018 American Society of Clinical Oncology. (<https://ascopubs.org/journal/jco>) (2023年11月閲覧)

2) 心機能検査

本剤の投与により重篤な心障害があらわれることがありますので、投与前に必ず心機能評価を行ってください。心機能評価は左室駆出率 (LVEF) が最も重要な指標となりますので、本剤投与前に心エコー等により左室駆出率 (LVEF) が十分であることを確認してください。また、心電図や胸部X線画像や患者さんの訴えも重要な情報となりますので、適宜検査を行ってください(P19)。

① 心機能の評価

- 左室駆出率 (LVEF)
 - ・心エコーの実施(必須)
 - ・MUGA (Multigated acquisition scan) スキャン
 - ※) 経時的に検討できるよう、一貫して同じ測定方法を用いること。
- 心エコー、心電図、胸部X線画像所見
- 心不全症状等に関連する可能性のある自覚所見(動悸、息切れ、頻脈)、既往症等

② 投与可否の検討

心機能評価の結果、以下をご確認の上、本剤を投与するか総合的に判断してください。

- 左室駆出率 (LVEF)

ベースラインの左室駆出率 (LVEF) が低値の場合は、基礎疾患として心疾患を有する可能性があり、心障害発現の頻度が高くなる可能性が大きいとため、循環器専門医に相談し、投与可否を検討してください。
- 心電図異常

心房細動、左室肥大、ST-T異常、左脚ブロック、房室ブロック等の異常所見がある場合は、循環器専門医へ相談し、投与の可否を検討してください。
- 心疾患の既往

アントラサイクリン系薬剤の前治療歴、胸部放射線療法の併用、心不全症状、冠動脈疾患を有する又はその既往、高血圧症又はその既往がある患者さんは心障害の発現リスクが高まる可能性があります。

<参考> HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における心障害に関連する除外基準²⁾

- ・アントラサイクリン系薬剤の使用歴を有する患者
- ・トラスツズマブの使用が困難になりうる重篤な心疾患又は心症状、特にニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類クラス2以上、うっ血性心不全、心筋梗塞、高リスクでコントロール不能な不整脈、薬物治療を要する狭心症、臨床的に重大な弁膜症、貫壁性梗塞の心電図所見、又はコントロール不良な高血圧の既往を有する患者

3) 臨床検査

抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な臨床検査を行ってください。

<参考* > HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値の選択基準²⁾

	項目	選択基準
血液一般検査	好中球数	1,500/ μ L以上
	ヘモグロビン	10.0g/dL以上
	血小板数	100,000/ μ L以上
肝機能	総ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下
	AST (GOT) / ALT (GPT)	施設基準値上限の2.5倍以下
	アルカリフォスファターゼ	施設基準値上限の2.5倍以下
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL以下

※) 検査値の目安については、測定法や施設により異なるため、あくまでも参考です。

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

6. 投与前チェックリスト

本剤の投与前に、適正使用の推進のため患者さんの状態を確認してください。

項目		チェック内容	備考
診断名	乳癌	<input type="checkbox"/> HER2過剰発現を確認	本剤の投与が可能です。
患者さんの状態	化学療法の適応	<input type="checkbox"/> 全身状態が保たれている (PS 0~2) <input type="checkbox"/> 主要臓器機能が保持されている	本剤の投与が可能です。

チェックが入った場合は、投与に関する注意事項にしたがって対処してください。

項目		チェック内容	投与に関する注意事項
合併症	過敏症	<input type="checkbox"/> 本剤の成分に対し過敏症の既往がある	本剤を投与しないでください。
	心機能障害	<input type="checkbox"/> 重篤な心障害がある	治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないでください。
		<input type="checkbox"/> 心不全症状がある又はその既往がある <input type="checkbox"/> 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)又はその既往がある <input type="checkbox"/> 高血圧症又はその既往がある	いずれかに該当する場合は、症状の悪化又は心障害が発現しやすいので、慎重に投与し、心機能検査を頻回に行ってください。
		<input type="checkbox"/> 左室駆出率(LVEF)が低下している <input type="checkbox"/> コントロール不能な不整脈がある <input type="checkbox"/> 臨床上重大な心臓弁膜症がある	LVEF ≤ 50%、不整脈、心臓弁膜症に該当する場合は、症状の悪化又は心障害が発現しやすいので、慎重に投与してください。
		<input type="checkbox"/> 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)がある又はその既往がある	Infusion reactionが重篤化しやすいので、慎重に投与してください。
治療歴	以前投与を受けたことがある薬剤	<input type="checkbox"/> アントラサイクリン系薬剤の治療歴がある	心障害が発現しやすいので、慎重に投与し、心機能検査を頻回に行ってください。
併用薬	現在投与中の薬剤	<input type="checkbox"/> アントラサイクリン系薬剤を投与中	心障害が発現しやすいので、慎重に投与し、心機能検査を頻回に行ってください。
併用療法	現在行っている治療	<input type="checkbox"/> 胸部への放射線を照射中	心障害が発現しやすいので、慎重に投与し、心機能検査を頻回に行ってください。
高齢者		<input type="checkbox"/> 高齢である	生理機能が低下しているので、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査等を行い、慎重に投与してください。
生殖能を有する者		<input type="checkbox"/> 妊娠する可能性がある	本剤投与中は適切な避妊を行うこと、また投与終了後も最低7ヵ月間は避妊するよう指導してください。
妊婦		<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性がある	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してください。 本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があります。
授乳婦		<input type="checkbox"/> 授乳中	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児		<input type="checkbox"/> 小児である	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

7. 患者さんへの説明・同意取得

本剤にて治療を開始される患者さんやその家族の方に対しては、投与前に必ず本剤の効果、投与期間中の検査、副作用等について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

1) 効果

本剤はHER2タンパク質に特異的に結合し、HER2シグナル伝達阻害による腫瘍細胞増殖の抑制や抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) 活性による抗腫瘍効果を示します。

2) 投与期間中の検査(モニタリング) (P19)

心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行ってください。初回検査時に症状がみられなくても、心機能が徐々に低下することが報告されているため、治療中は心機能検査(心エコー等)を定期的に行ってください。また、動悸、息切れ、頻脈等の症状があらわれた場合には主治医に相談するよう注意を喚起してください。

3) 出現する可能性のある副作用と投与中の注意事項 (P26～31)

本剤の投与にあたり、以下の重大な副作用については、特に注意して患者さんに説明してください。

① 心障害

本剤投与により心不全(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、徐脈等が発現することがあります。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者さんでは心障害の発現頻度が上昇することが報告されています。呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

② Infusion reaction

本剤投与により投与時反応 (Infusion reaction) が発現することがあります。Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等)が発現し死亡に至った例が報告されているので、本剤投与中又は本剤投与後に発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

また、Infusion reactionの症状は通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時(本剤投与開始24時間以内)に発現することが多いですが、本剤投与開始24時間以降又は2回目投与以降に発現する場合がありますので、本剤投与時には注意してください。

③ 間質性肺炎・肺障害

本剤投与により間質性肺炎、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発現することがありますので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

④ 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

本剤投与により白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血液疾患が発現することがありますので、発熱、のどの痛み、鼻血、歯茎の出血、皮下出血等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

⑤ 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害

本剤投与により肝不全、黄疸、肝炎、肝障害が発現することがありますので、全身倦怠感、食欲不振、皮膚や白目が黄色くなる等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

⑥ 腎障害

本剤投与により腎不全、腎障害が発現することがありますので、頭痛、顔のむくみ、眼がはれぼったい、尿量が減る等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

⑦ 昏睡、脳血管障害、脳浮腫

本剤投与により昏睡、脳血管障害、脳浮腫が発現することがありますので、意識がなくなる、めまい等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

⑧ 敗血症

本剤投与により敗血症が発現することがありますので、さむけやふるえを伴う急激な高熱等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

⑨ 腫瘍崩壊症候群

本剤投与により腫瘍崩壊症候群が発現することがありますので、意識の低下、息苦しい、尿量が減る等の症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう患者さんに説明してください。

本剤を適正に使用していただくため、「トラスツズマブBS「NK」による治療を受ける方へ 乳がん（患者さん向け小冊子）」もございますのでご活用ください。

■ 投与にあたって

1. 投与スケジュール(乳癌のみを抜粋)

1) 本剤の投与スケジュール

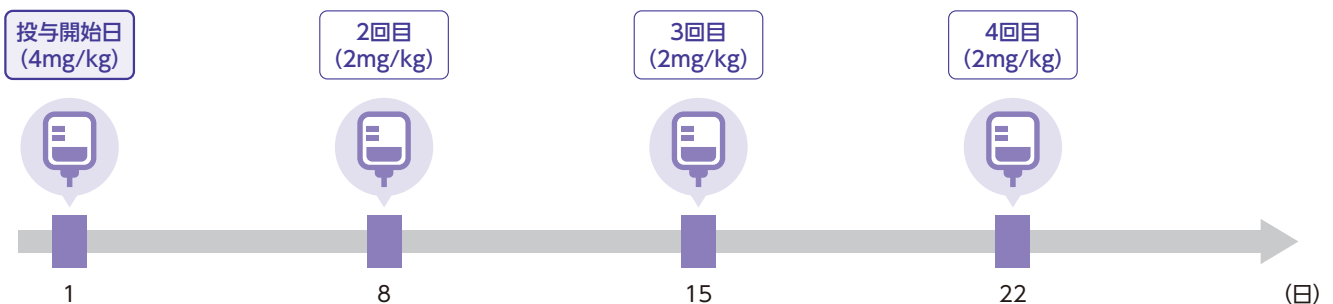
HER2過剰発現が確認された乳癌の患者さんにはA法又はB法が使用できます。

用法及び用量(A法)

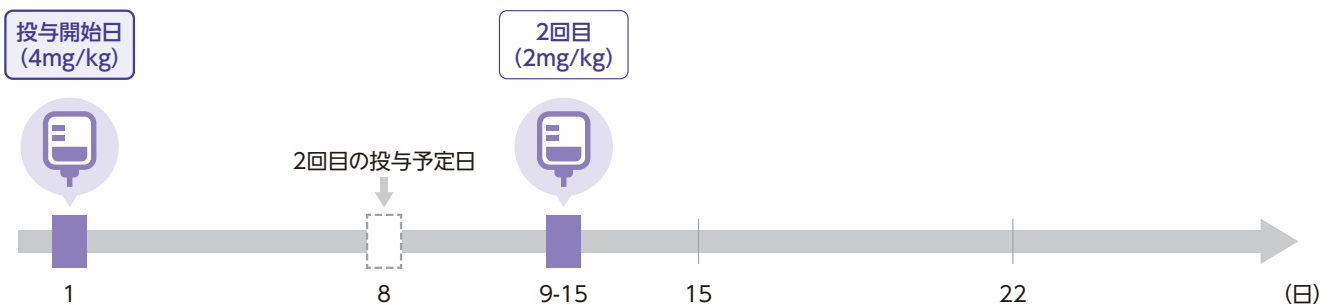
通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

電子添文より引用

① 通常の場合

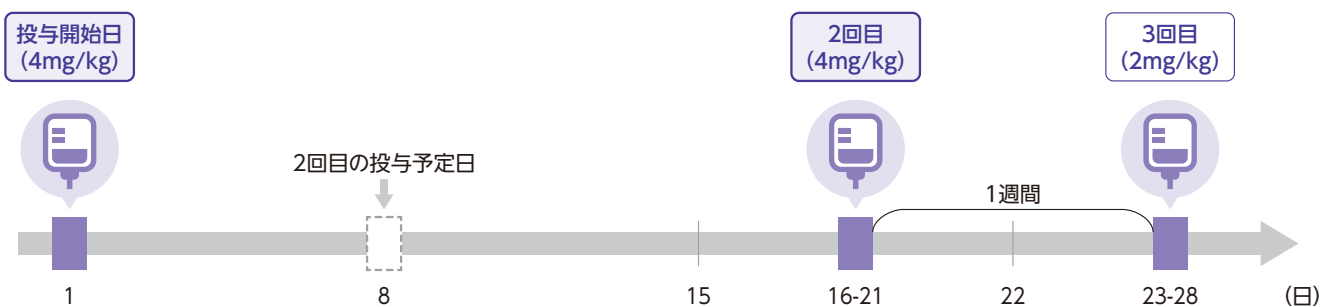


② 投与予定日より遅れて7日以内に投与する場合(投与2回目の際に投与日より遅れて投与した場合)



投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、2mg/kgで本剤を投与してください。

③ 投与予定日より遅れて8日以降に投与する場合(投与2回目の際に投与日より遅れて投与した場合)



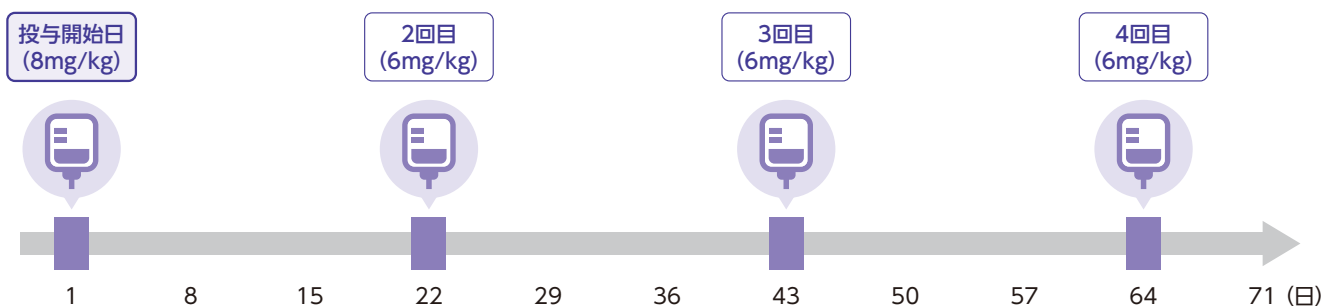
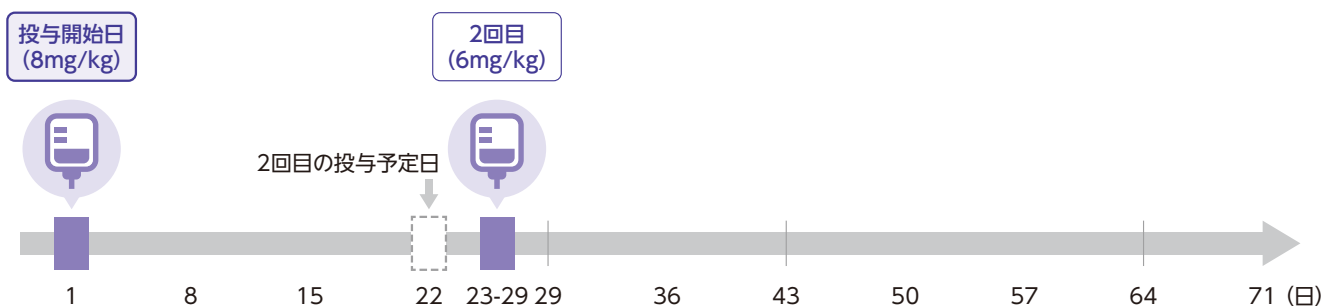
投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量の4mg/kgで本剤を投与してください。
その後は2mg/kgを1週間間隔で投与を行います。

<効能又は効果に関連する注意>及び<用法及び用量に関連する注意>は、P4をご参照ください。

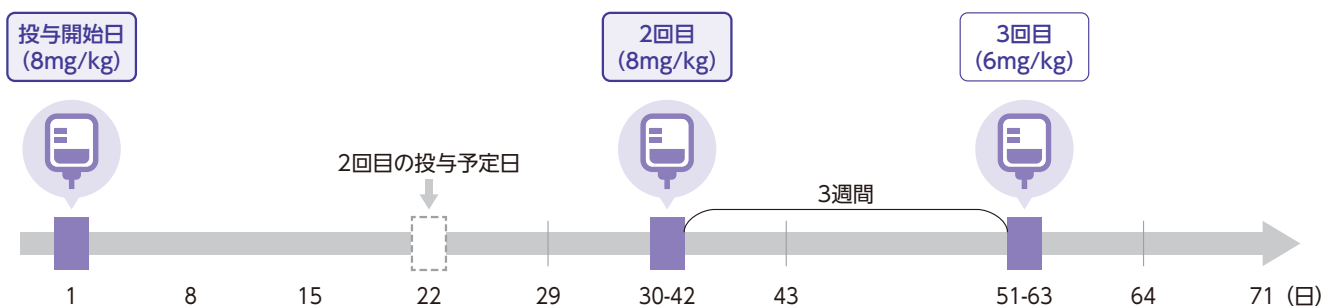
用法及び用量(B法)

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。

電子添文より引用

① 通常の場合**② 投与予定日より遅れて7日以内に投与する場合（投与2回目の際に投与日より遅れて投与した場合）**

投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、6mg/kgで本剤を投与してください。

③ 投与予定日より遅れて8日以降に投与する場合（投与2回目の際に投与日より遅れて投与した場合）

投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量の8mg/kgで本剤を投与してください。
 その後は6mg/kgを3週間間隔で投与を行います。

2. 調製・投与方法

1) 溶解・希釈方法 (P16～17を参照してください)

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、点滴静注してください。

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でください。本剤と5%ブドウ糖溶液の混合により蛋白凝集が起こります。

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

本剤は用時調製し、調製後は速やかに使用してください。また、残液は廃棄してください。

2) 投与経路及び投与速度

初回投与時にはA法では4mg/kg、B法では8mg/kgを、2回目以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔でいずれも90分以上かけて点滴静注してください。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分間まで短縮することが可能です。

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を投与します。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) で投与し、2回目以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与します。

他の注射剤との混合はしないでください。本剤と5%ブドウ糖溶液の混合により蛋白凝集が起こりますので、ブドウ糖溶液との混合は避け、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でください。

3) 体重・投与量換算表

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してください。

<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 :

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

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

■ 溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

A法 (1週間間隔)

体重 (kg)	初回 (mL)	2回目以降 (mL)
35	6.7	3.3
40	7.6	3.8
45	8.6	4.3
50	9.5	4.8
55	10.5	5.2
60	11.4	5.7
65	12.4	6.2
70	13.3	6.7
75	14.3	7.1
80	15.2	7.6
85	16.2	8.1

B法 (3週間間隔)

体重 (kg)	初回 (mL)	2回目以降 (mL)
35	13.3	10.0
40	15.2	11.4
45	17.1	12.9
50	19.0	14.3
55	21.0	15.7
60	22.9	17.1
65	24.8	18.6
70	26.7	20.0
75	28.6	21.4
80	30.5	22.9
85	32.4	24.3

■ 最も廃棄量の少ない組み合わせ

A法 (1週間間隔)

初回 (4mg/kg)

体重 (kg)	150のバイアル数	60のバイアル数
35~39	1	0
40~49	0	3
50~55	1	1
56~65	0	4
66~71	1	2
72~77	2	0
78~81	0	5
82~87	1	3

2回目以降 (2mg/kg)

体重 (kg)	150のバイアル数	60のバイアル数
35~65	0	2
66~78	1	0
79~98	0	3

B法 (3週間間隔)

初回 (8mg/kg)

体重 (kg)	150のバイアル数	60のバイアル数
35	1	2
36~38	2	0
39~40	0	5
41~43	1	3
44~47	2	1
48	0	6
49~52	1	4
53~55	2	2
56~58	3	0
59~60	1	5
61~63	2	3
64~66	3	1
67~68	1	6
69~71	2	4
72~74	3	2
75~77	4	0
78~79	2	5
80~82	3	3
83~85	4	1
86~87	2	6

2回目以降 (6mg/kg)

体重 (kg)	150のバイアル数	60のバイアル数
35~36	1	1
37~43	0	4
44~47	1	2
48~51	2	0
52~54	0	5
55~58	1	3
59~62	2	1
63~65	0	6
66~69	1	4
70~73	2	2
74~77	3	0
78~80	1	5
81~84	2	3
85~88	3	1

4) 調製方法

本剤は、【溶解】→【希釈】という手順で調製します。

<調製時に用意するもの>

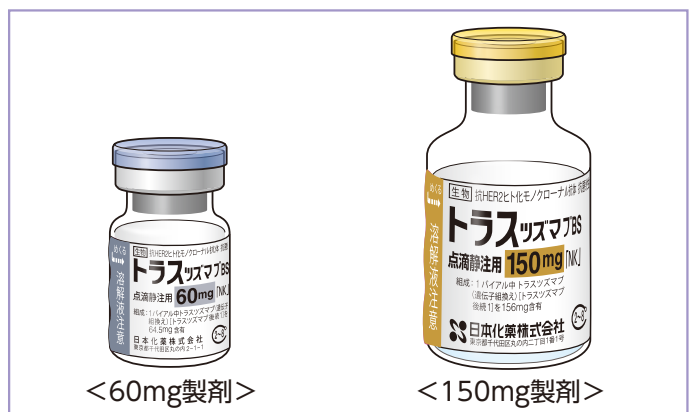
【溶解液】 日局注射用水 (60mg製剤：3.0mL、
150mg製剤：7.2mL)

【希釈液】 日局生理食塩液250mL

注) 本剤に溶解液及び希釈液は添付されていません。

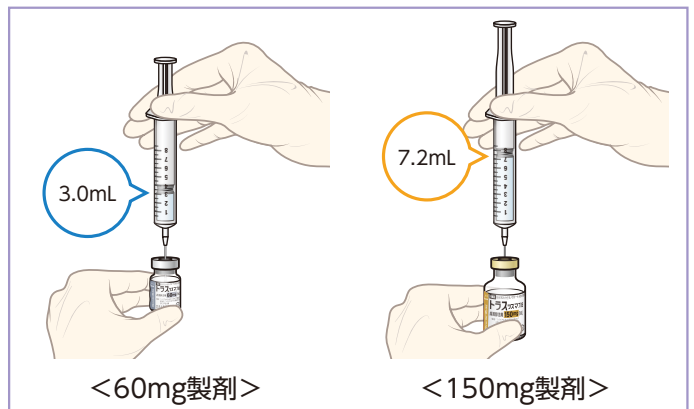
① バイアルの準備

本剤の60mg製剤又は150mg製剤の必要なバイアル数を準備します。



② 溶解液の注入(1)

1バイアル当たり60mg製剤は3.0mL、150mg製剤は7.2mLの日局注射用水を注射筒に抜き取り、バイアルのゴム栓に対して注射針を垂直に刺入します。

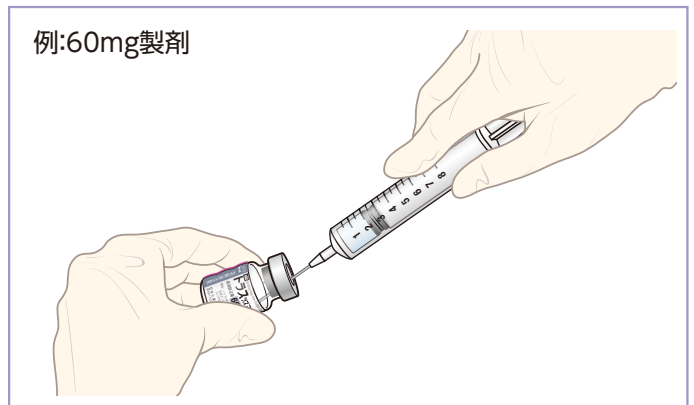


③ 溶解液の注入(2)

バイアルを傾け、内壁に沿わせるようにして静かに注入します。勢いよく注入すると泡立ちやすくなります。

シリンジ内に残存した溶解液は、陰圧操作によって注入してください。

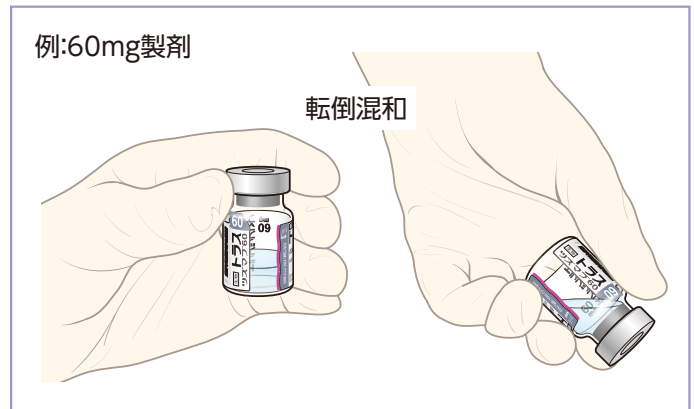
このとき、バイアル中のトラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] の濃度は21mg/mLとなります。



④ 溶解・静置

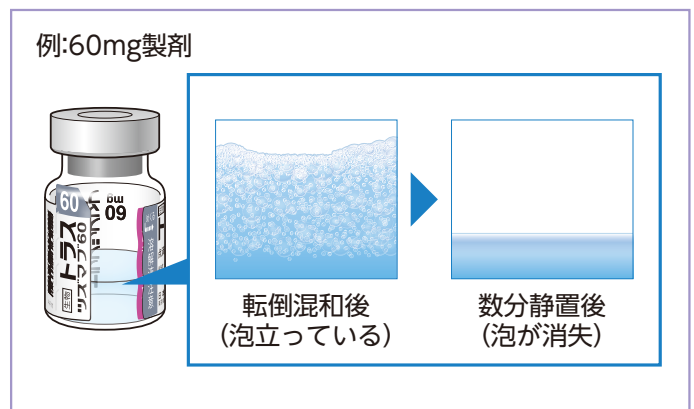
強く振らないように静かに転倒、あるいはバイアルを回すようにして混和します。溶解後はほぼ泡が消えるまで数分間静置します。

注)本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすくなっています。



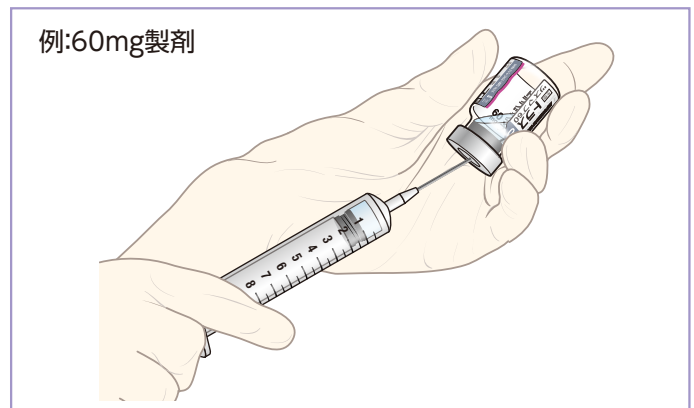
⑤ 溶解の確認

本剤の溶解状態と泡立ちの有無をよく確認してください。



⑥ 必要量の抜き取り

体重あたりの換算式を用いて、必要な薬液量を確認して、薬液を注射器で正確にゆっくり抜き取ります。投与量により2バイアル以上必要な場合には特に注意してください。



⑦ 希釈液への注入

抜き取った溶解液を、直ちに日局生理食塩液250mLにゆっくり注入し、静かに混和します。

2バイアル以上を用いた場合にも、1本の希釈液に注入します。

注)日局生理食塩液以外は使用しないでください。



注)本剤は、用時調製し、調製後は速やかに使用してください。また、残液は破棄してください。

3. 投与時の副作用

投与時反応 (Infusion reaction) (P29～30)

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%の患者さんにおいて報告されています (HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。投与後、患者さんに異常が発生した場合、直ちに主治医に連絡可能な体制を整えてください。

Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用 (気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等)が発現し死亡に至った例が報告されています。患者さんの状態を十分に観察し、アナフィラキシー等の徴候が認められた場合には適切な処置を行ってください。

なお、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ません。

<対処法>

① 重篤な場合

直ちに投与を中止し、酸素吸入、 β -アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。このような症状があらわれた患者さんにおいては、投与を再開しないでください。

② 軽度～中等度な場合

解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うようにしてください。症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。症状消失後、点滴速度を遅くして再投与可能ですが、患者さんの状態を観察の上、ご判断ください。

臨床成績(同等性検証試験)

国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

1) 試験方法

目的： ヒト上皮増殖因子受容体2型 (HER2) 陽性が確認された手術可能な早期乳癌患者を対象として、本剤又は標準製剤^{#1}を、サイクル1~4ではドセタキセル、サイクル5~8ではFEC (フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド) とそれぞれ併用し、病理学的完全奏効率 (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。

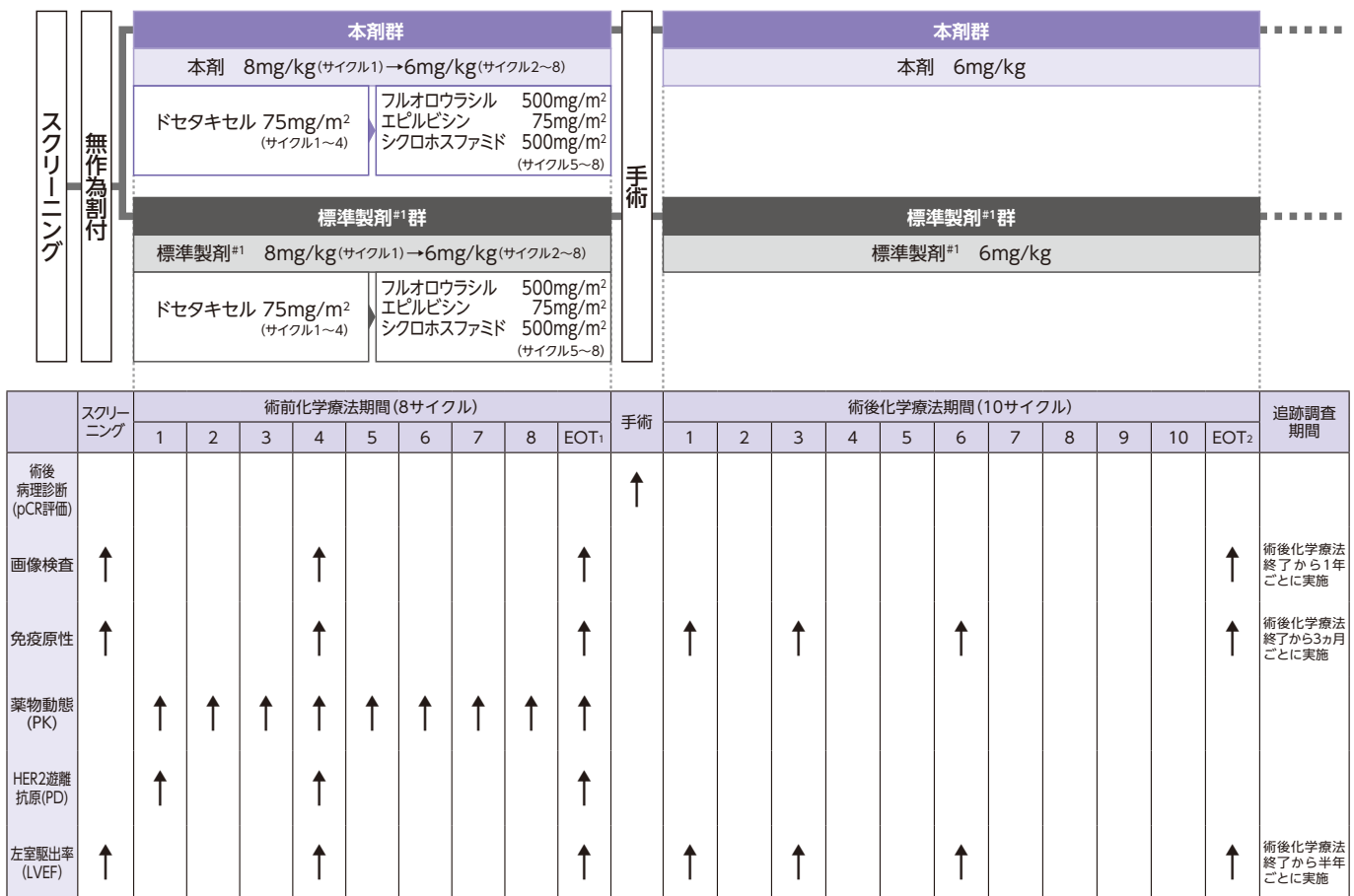
試験デザイン： 無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験

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

症例数： 549例^{*1} (本剤群271例、標準製剤^{#1}群278例)

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

- 術前化学療法期間：本剤又は標準製剤^{#1}をサイクル1のDay1に8mg/kg、サイクル2~8のDay1に6mg/kgを3週毎に点滴静注した。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。
- 術後化学療法期間：本剤又は標準製剤^{#1}6mg/kgを3週毎に点滴静注し、手術後最大10サイクルまで継続投与した。



EOT₁: 術前化学療法終了時点、EOT₂: 術後化学療法終了時点

本試験は承認範囲外の用法及び用量で実施している。

評価項目：〈主要評価項目〉病理学的完全奏効率 (pCR率)

〈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)、無病生存期間 (DFS)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、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

解析手法：〈主要評価項目〉

- 1) 有効性解析の主要な解析対象集団はPPS*²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*²について実施し、補足的解析をITT集団*³について実施 [ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials] (CPMP/ICH/363/96) に準拠] した。
- 2) 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*²及びITT集団*³の点推定値及び95%信頼区間を算出した。
- 3) 本剤群又は標準製剤#¹群間の割合の差の95%信頼区間は、unconditional approach (Santner TJ et al. 1980)⁴⁾を用いて算出した。
- 4) 本剤群又は標準製剤#¹群のpCR率の群間差の95%信頼区間が同等性マージン (-15%~15%) 内に完全に含まれた場合にのみ、本剤及び標準製剤#¹が同等であると定義した。

〈副次評価項目〉

- 1) DCISを伴わない乳房及び腋窩リンパ節のpCR率、乳房に限定されたpCR率、ORR、乳房温存率は、二項分布に基づく正確なアプローチにより、本剤群と標準製剤#¹群の差の点推定値及び95%信頼区間を算出した。
- 2) DFS、PFS、OSは、生存時間解析を行い、Kaplan-Meierプロットを作成した。
- 3) 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) 日本人症例30例 (本剤群15例、標準製剤#¹群15例) を含む

* 2) PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

* 3) 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)

エピルピシン、フルオロウラシルの用法及び用量は電子添文を参照のこと。

4) Santner TJ, et al. J Amer Statist Assoc, 75(370), 386-394, 1980

■ 患者背景 (PPS及びITT集団)

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

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

PPS：治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)、II a(T0 N1 M0、T1 N1 M0、T2 N0 M0)、II b(T2 N1 M0、T3 N0 M0)、III a(T0-2 N2 M0、T3 N1-2 M0)、III b(T4 N0-2 M0)、III c(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。

2) <同等性の検証>病理学的完全奏効率 (pCR率) [主要評価項目]

PPS^{*1}におけるpCR率は本剤群が46.8% (95%信頼区間：40.4%～53.2%)、標準製剤^{#1}群が50.4% (95%信頼区間：44.1%～56.7%)でした。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^{#1}群の有効性の同等性が示されました。

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

3) 免疫原性 [副次評価項目]

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

4) 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

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

■ 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)

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

MedDRA/J ver. 18.1

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

* 1) 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)

(2) 左室駆出率 (LVEF)

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

* 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

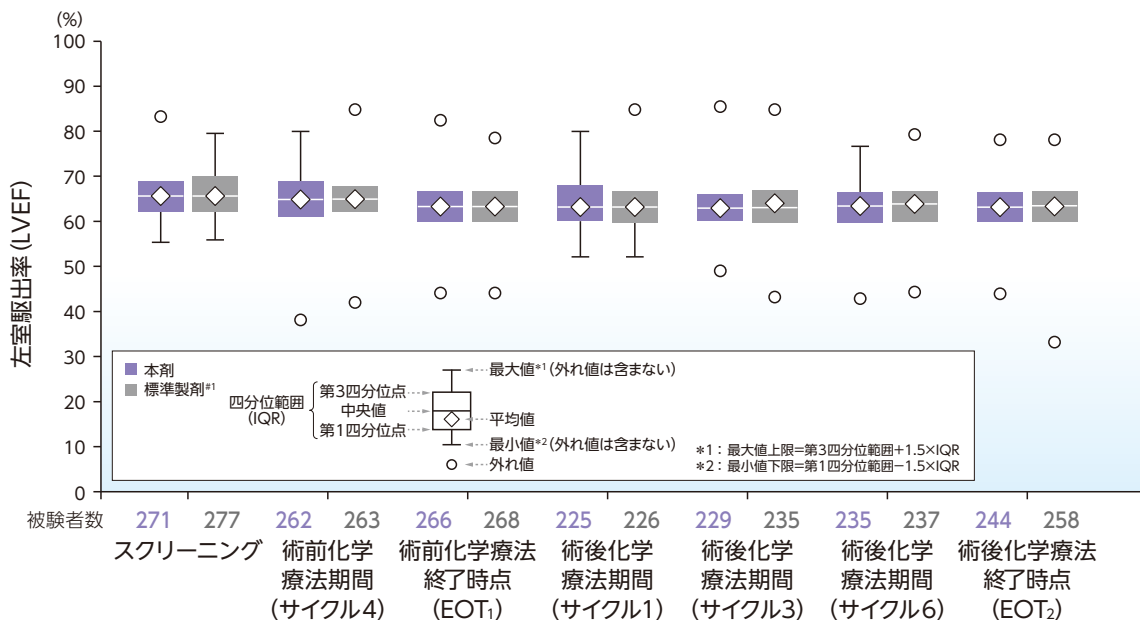
■ 左室駆出率 (LVEF)

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

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

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

■ 平均左室駆出率 (LVEF) のボックスプロット



(3) 治験薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な有害事象

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

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例に発現しました。

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

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

■ 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

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

MedDRA/J ver. 18.1

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

(4) 投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象

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

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

Infusion reactionの徴候及び症状は、本剤群271例中31例(11.4%)及び標準製剤^{#1}群278例中29例(10.4%)に発現しました。Grade 3以上のInfusion reactionの徴候及び症状は、本剤群では4例(1.5%)、標準製剤^{#1}群では3例(1.1%)でした。その内訳は、本剤群では高血圧4例、標準製剤^{#1}群では高血圧、潮紅、発疹及び血管浮腫の3例(4件)でした。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した。

■ 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)

	本剤(n=271)		標準製剤 ^{#1} (n=278)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入に伴う反応(Infusion reaction)に関連する徴候及び症状	31(11.4%)	4(1.5%)	29(10.4%)	3(1.1%)
心血管	13(4.8%)	0	9(3.2%)	0
高血圧	10(3.7%)	4(1.5%)	6(2.2%)	1(0.4%)
頻脈	4(1.5%)	0	1(0.4%)	0
胃腸症状	5(1.8%)	0	4(1.4%)	0
腹部仙痛	4(1.5%)	0	1(0.4%)	0
悪心	1(0.4%)	0	4(1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	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)

副作用

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験の副作用一覧²⁾

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ました。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%)でした。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%)でした(承認時)。

■ 本剤との因果関係が否定できない有害事象

被験者：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

被験者：271例	発現例数 (%)	Grade 3以上の発現例数 (%)
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
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	24 (8.9)	10 (3.7)
好中球減少症	16 (5.9)	10 (3.7)
貧血	11 (4.1)	0
白血球減少症	6 (2.2)	0
発熱性好中球減少症	4 (1.5)	4 (1.5)
血小板減少症	1 (0.4)	0
血小板増加症	1 (0.4)	0
臨床検査	30 (11.1)	2 (0.7)
駆出率減少	19 (7.0)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.1)	0
好中球数減少	3 (1.1)	0
白血球数減少	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0
心電図QT延長	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0
胃腸障害	35 (12.9)	3 (1.1)
悪心	15 (5.5)	0
下痢	14 (5.2)	1 (0.4)
口内炎	8 (3.0)	0
便秘	8 (3.0)	0
嘔吐	6 (2.2)	1 (0.4)

被験者：271例	発現例数 (%)	Grade 3以上の発現例数 (%)
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
齲齒	2 (0.7)	0
痔出血	2 (0.7)	0
急性膀胱炎	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
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
筋痙攣	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チー	2 (0.7)	0
浮動性めまい	2 (0.7)	0

MedDRA/J ver. 18.1

被験者：271例	発現例数 (%)	Grade 3以上の発現例数 (%)
味覚異常	2 (0.7)	0
錯感覚	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (6.3)	0
呼吸困難	7 (2.6)	0
鼻出血	6 (2.2)	0
鼻漏	2 (0.7)	0
咳嗽	1 (0.4)	0
発声障害	1 (0.4)	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0
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

2. 重大な副作用とその対策

1) 心障害

本剤の投与により、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、患者さんの状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察してください(P19)。**

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、適切な処置を行ってください。ただし、**症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

<主な初期症状>

心障害の主な初期症状は、発熱、からだがだるい、立ちくらみ、めまい、むくみ、横になるより座っている時に呼吸が楽になる、息苦しい、息切れ、胸の痛み、胸がドキドキする、動悸、脈がとぶ、脈が遅くなる、吐き気、嘔吐、食欲低下、考えがまとまらない、判断力の低下、意識の低下、意識混濁、気を失う等です。

<対処法>

明らかな心不全症状がある場合は、本剤の投与を中断し、必ず循環器専門医にご相談ください。また、心不全症状の有無にかかわらず、投与中に左室駆出率(LVEF)の低下や、うっ血性心不全の前駆症状が認められた場合は、NYHA分類⁵⁾に従って心不全の診断を行い、循環器専門医に相談の上、投与継続、休薬、中止を検討してください。

本剤による心障害に対する特別な治療法は確立していないため、一般的な対症療法を行います。対症療法によって多くの場合、心障害は回復しますが、心障害の治療及びその後の本剤による治療継続については、循環器専門医に相談してください。

5) The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edition, Boston, Mass: Little, Brown & Co 1994: 253-256.

2) Infusion reaction

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ます。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くなっています。

また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等)が発現し死亡に至った例が報告されています。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してください。なお、このような症状があらわれた患者さんへの再投与の可否を判断する基準は確立していません。

異常が認められた場合には、適切な処置(酸素吸入、 β -アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

<主な初期症状>

アナフィラキシーの主な初期症状は、からだがだるい、ふらつき、意識の低下、考えがまとまらない、判断力の低下、ほてり、眼と口唇のまわりの腫れ、しゃがれ声、息苦しい、息切れ、動悸、蕁麻疹等の症状です。

<対処法>

アナフィラキシー等の初期対応の手順(下図)⁶⁾及びアナフィラキシーの初期治療(P30)⁷⁾を参考に、症状に応じて適切な処置を行い、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。また、異常が認められた場合は、直ちに本剤の治療を中断してください。

■ アナフィラキシー等の初期対応の手順⁶⁾

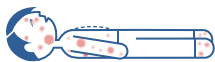
- ① アナフィラキシーを認識し、治療するための文書化された緊急時用プロトコールを作成し、定期的に実地訓練を行う。



- ② 可能ならば、曝露要因を取り除く。
例：症状を誘発していると思われる検査薬や治療薬を静脈内投与している場合は中止する。



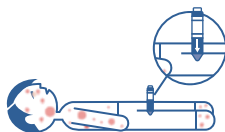
- ③ 患者を評価する：気道/呼吸/循環、精神状態、皮膚、体重を評価する。



- ④ 助けを呼ぶ：可能ならば蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。



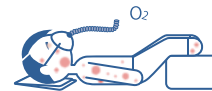
- ⑤ 大腿部中央の前外側にアドレナリン(1:1,000 [1mg/mL] 溶液) 0.01mg/kgを筋注する(最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)。
投与時刻を記録し、必要に応じて5～15分毎に再投与する。ほとんどの患者は1～2回の投与で効果が得られる。



- ⑥ 患者を仰臥位にする、または呼吸困難や嘔吐がある場合は楽な体位にする。下肢を挙上させる。突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変することがある。



- ⑦ 必要な場合、フェイスマスクか経口エアウェイで高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。



- ⑧ 留置針またはカテーテル(14～16Gの太いものを使用)を用いて静脈路を確保する。0.9%(等張)食塩水1～2Lの急速投与を考慮する(例：成人ならば最初の5～10分に5～10mL/kg、小児ならば10mL/kg)。



- ⑨ 必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



- ⑩ 頻回かつ定期的に患者の血圧、心拍数・心機能、呼吸状態、酸素濃度を評価する(可能ならば持続的にモニタリング)。



ステップ4、5、6を速やかに並行して行う

さらに

6) 日本アレルギー学会監修。アナフィラキシーガイドライン 2022

3) 間質性肺炎・肺障害

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、患者さん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、適切な処置を行ってください。

<主な初期症状>

初期症状は悪寒、発熱、咳や痰が出る、息苦しい、息切れ、苦しくて速い呼吸、唇が青くなる、手足の爪が青くなる等です。

<対処法⁸⁾>

間質性肺炎が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与を行ってください。

4) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、患者さん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ってください。

5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害

肝不全、黄疸、肝炎、肝障害があらわれることがあるので、患者さん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ってください。

6) 腎障害

腎不全、腎障害があらわれることがあるので、患者さん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ってください。

7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫

昏睡、脳血管障害、脳浮腫があらわれることがあるので、患者さん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ってください。

8) 敗血症

敗血症があらわれることがあるので、患者さん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ってください。

9) 腫瘍崩壊症候群

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、患者さんの状態を十分に観察し、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さんの状態を十分に観察してください。

8) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎、平成18年11月(令和元年9月改定)

Q&A

1. 投与方法について

Q1. 点滴時間を短縮することはできますか？

A1. 本剤は原則として90分以上かけて緩徐に投与してください。ただし、初回投与時において十分な忍容性が認められた場合は、2回目以降は30分間まで短縮することができます (P4)。

Q2. 副作用のため本剤を2週間休薬したとき、次の投与量と投与間隔はどのようになりますか？

A2. 副作用等の理由により予定された投与が遅れた場合で、投与予定日より1週間を超えた後に投与するときは、改めて初回投与量 (A法では4mg/kg、B法では8mg/kg) で投与を行ってください。その場合、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週間間隔で投与してください (P4、12~13)。

Q3. 本剤投与中に副作用が発現したときの延期又は中止の基準はありますか？

A3. 明確な基準はありませんが、本剤投与により許容できない副作用が発現したときは、投与を延期又は中止してください。

2. 術前・術後化学療法について

Q4. アントラサイクリン系薬剤と本剤は同時併用してもよいのでしょうか？

A4. 本剤とアントラサイクリン系薬剤の同時併用は、心障害の発現頻度を上昇させる場合があります。電子添文の1. 警告及び9.1. 合併症・既往歴等のある患者の項の記載にしたがって、本剤投与開始前、投与中の心機能の確認を十分に行い、慎重に投与してください。
国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾における左室駆出率 (LVEF) の結果は、臨床成績 (P24) をご参照ください。

Q5. HER2陽性原発乳癌に対して、術後化学療法として本剤と化学療法剤を併用する必要はありますか？

A5. 乳癌診療ガイドライン2022年版 治療編 (2023年6月WEB改訂版)⁹⁾において、HER2陽性乳癌に対する術後薬物療法には、化学療法薬に抗HER2薬を併用し、その後、抗HER2療法のみを継続するとされています。ただし、化学療法を行うことが困難な高齢者には、トラスツズマブ単剤による治療が弱く推奨されています (推奨の強さ：2、エビデンスレベルの強さ：弱、合意率：98% (46/47))。

Q6. 術前・術後を通じた本剤の投与期間はどのくらいですか？

A6. 乳癌診療ガイドライン2022年版 治療編 (2023年6月WEB改訂版)⁹⁾において、周術期の抗HER2療法の実施期間は1年が標準とされています。

Q7. 乳房手術後放射線療法の適切なタイミングはどのようなものですか？

A7. 乳癌診療ガイドライン2022年版 治療編 (2023年6月WEB改訂版)⁹⁾において、トラスツズマブと放射線療法の同時併用について、短期の有害事象に関しては、同時併用を回避しなければならないものではなく、NCCNガイドラインにおいても同時併用を許容している¹⁰⁾とされています。

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

9) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2022年版 治療編 (2023年6月WEB改訂版), <https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/c/> (2024年6月閲覧)

10) NCCN Clinical practice guidelines in oncology: BREAST CANCER, version 8. 2021.

3. 本剤の副作用について

Q8. 本剤を投与しているときの心機能検査はどのくらいの頻度で行えばいいですか？

A8. 転移乳癌、術前・術後化学療法のいずれにおいても、心機能管理アルゴリズム (P19) を参考に、原則として3ヵ月に1回、心症状の発現状況・重篤度等に応じて、心エコー等による左室駆出率 (LVEF) の測定、評価を行ってください。また、患者さんの状態を十分に観察し、適宜心電図、胸部X線等による評価も行うようにしてください。なお、アントラサイクリン系薬剤の投与後に本剤を順次投与する場合は、アントラサイクリン系薬剤の投与後、本剤の投与前に心エコー等により左室駆出率 (LVEF) の測定、評価を行ってください。必要に応じて循環器専門の先生へのコンサルタントをお願いいたします。

Q9. 本剤は心機能が低下した患者さんへ投与することはできますか？

A9. 心不全症状又はその既往歴のある患者さん、左室駆出率 (LVEF) が低下している患者さん、コントロール不能な不整脈のある患者さん、臨床的重大な心臓弁膜症のある患者さん、冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) 又はその既往歴のある患者さんは、症状が悪化するおそれがありますので、慎重に投与してください。なお、重篤な心障害のある患者さんには投与しないことを原則としており、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないでください。

Q10. 心障害のリスク因子と考えられているものはありますか？

A10. 心血管因子としては、左室駆出率 (LVEF) 低下、冠動脈疾患、コントロール不能な高血圧、弁膜症、不整脈があり、非心血管因子としては、アントラサイクリン系薬剤の既往、高齢者、胸部放射線治療 (特に左)、糖尿病、肥満を有する患者さんに心障害が発現しやすいとされています³⁾。

Q11. Infusion reaction発現後に投与を中断したとき、再投与することはできますか？

A11. 再投与に関する明確な基準はありません。投与を継続する場合は、患者さんの状態を十分に観察してください。

Q12. 本剤のInfusion reactionの発現は、先行バイオ医薬品よりも多く認められますか？

A12. 国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾において、Infusion reactionの徴候及び症状は、本剤群271例中31例 (11.4%) 及び標準製剤^{#1}群278例中29例 (10.4%) に発現しました。Grade 3以上のInfusion reactionの徴候及び症状は、本剤群では4例 (1.5%)、標準製剤^{#1}群では3例 (1.1%) でした (P25)。

#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)

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

3) Martin M, et al. Oncologist, 14 (1), 1-11, 2009

4. その他

Q13. 製造販売後調査は行われますか？

A13. 本剤を含むバイオシミラーも新薬と同様、医薬品リスク管理計画（RMP）の策定が義務づけられています。RMPに基づき安全性検討事項を特定し、これを踏まえて医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定しています。

製造販売後調査は、医薬品安全性監視活動の一つとして「HER2過剰発現が確認された胃癌患者を対象とした長期の特定使用成績調査」を実施しています。乳癌の患者さんを対象とした製造販売後調査は実施していません。

Q14. バイオシミラーと先行バイオ医薬品[§]で、抗薬物抗体（中和抗体）の産生や有害事象の発現に差はみられますか？

A14. HER2陽性早期乳癌患者さんを対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾において、本剤及び先行バイオ医薬品[§]に対する抗体の産生率を調べたところ、両製剤とも投与後に抗薬物抗体陽性となった被験者は認められませんでした。また、有害事象の発現状況に関しても、両製剤間に特段の差異は認められませんでした。ただし、本剤において現時点で得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供してまいります。

§) 「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) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験

■ 参考文献

- 1) Wolff AC, et al. J Clin Oncol, 36(20), 2105-2122, 2018
- 2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 3) Martin M, et al. Oncologist, 14(1), 1-11, 2009
- 4) Santner TJ, et al. J Amer Statist Assoc, 75(370), 386-394, 1980
- 5) The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edition, Boston, Mass: Little, Brown & Co 1994: 253-256.
- 6) 日本アレルギー学会監修. アナフィラキシーガイドライン 2022
- 7) 海老澤元宏ほか監修. 食物アレルギー診療ガイドライン 2021, 協和企画
- 8) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎, 平成18年11月(令和元年9月改定)
- 9) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2022年版 治療編(2023年6月WEB改訂版), <https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/c/>(2024年6月閲覧)
- 10) NCCN Clinical practice guidelines in oncology: BREAST CANCER, version 8. 2021.

トラスツズマブ BS点滴静注用 60mg・150mg 「NK」

Drug Information

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)

商品名	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」	製造販売元	日本化薬株式会社	承認番号	60mg	23000AMX00467
	英名	Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg 「NK」			薬価収載	2018年5月	
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〕	日本標準商品分類番号	874291	販売開始	2018年8月	
	英名	Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]			貯法	2～8℃保存	
	有効期間	60ヵ月					

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。**
- 1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。[8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1 参照]**
- ・アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - ・胸部へ放射線を照射中の患者
 - ・心不全症状のある患者
 - ・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
 - ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[9.1.8、11.1.2、11.1.3 参照]**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.1 組成

販売名	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」
有効成分	1/バイアル中 ^{注1} トラスツズマブ（遺伝子組換え） 〔トラスツズマブ後続1〕 ^{注2} 64.5mg	1/バイアル中 ^{注1} トラスツズマブ（遺伝子組換え） 〔トラスツズマブ後続1〕 ^{注2} 156mg
添加剤	1/バイアル中 ^{注1} トレハロース水和物： 128.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物： 1.44mg L-ヒスチジン：0.93mg ポリソルベート20：0.26mg	1/バイアル中 ^{注1} トレハロース水和物： 311.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物： 3.49mg L-ヒスチジン：2.25mg ポリソルベート20：0.62mg

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

注2) 本剤は、チャイニースハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	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」
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.0 （日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	無色～微黄色の、澄明からわずかに乳白光の液	
pH	5.6～6.4	
浸透圧	110～140mOsm/kg	

4. 効能又は効果

- HER2過剰発現が確認された乳癌
- HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌
- ※○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- （HER2過剰発現が確認された乳癌）
- 5.1 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- （HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌）
- 5.2 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- 5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11 参照]
- （がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌）
- *5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- *5.6 RAS遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- *5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- *5.8 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。
- *5.9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12 参照]

*6. 用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはベルツズマブ（遺伝子組換え）との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- （効能共通）
- 7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
- 7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。
- 7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。
- （HER2過剰発現が確認された乳癌）
- 7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。
- 7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2.2 本剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。[17.1.10 参照]
- （HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌）
- 7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.11 参照]

8. 重要な基本的注意

- （効能共通）
- 8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休業、投与再開、あるいは中止を判断すること。[1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1 参照]
- 8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]
- 8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブエムタンジン及びトラスツズマブデルクステカンとの取り違えに注意すること。
- （HER2過剰発現が確認された乳癌）
- 8.5 術前薬物療法（A法、B法）、術後薬物療法（A法及び転移性乳癌のB法）に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1）-3）}等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 重篤な心障害のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者
心不全等の心障害があらわれない。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.5 左室駆出率 (LVEF) が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上新大心臓病のある患者
症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.6 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) の患者又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.8 安静時呼吸困難 (肺転移、循環器疾患等による) のある患者又はその既往歴のある患者
Infusion reaction が重篤化しやすい。[1.3、11.1.2、11.1.3 参照]

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

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

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害
心不全 (4.5%) (症候: 呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常: S3 ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック (頻度不明)、肺浮腫 (頻度不明)、心嚢液貯留 (0.1%)、心筋症 (0.4%)、心膜炎 (頻度不明)、不整脈 (1.4%)、徐脈 (0.1%) 等が報告されている。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1-9.1.7 参照]

11.1.2 Infusion reaction (頻度不明)
本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction (症状: 発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等) が約40%の患者において報告されている (HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度~中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用 (気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等) が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。異常が認められた場合には、適切な処置 (酸素吸入、β-Aゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等) を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3 参照]

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

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

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

11.1.6 腎障害
腎不全 (0.2%)、腎障害 (1.0%) があらわれることがある。

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

11.1.8 敗血症 (0.2%)

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

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

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

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

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

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

11.2.3 HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌

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

***11.2.4 がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌**

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

11. 副作用

14. 適用上の 注意	14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。 ・A法： 初回 抜き取り量 (mL) = $\frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$ 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： 初回 抜き取り量 (mL) = $\frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$ 2回目以降 抜き取り量 (mL) = $\frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$ 14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 14.1.3 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水（点滴静注用60mg：3.0mL、点滴静注用150mg：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。 14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。 14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 14.2.2 他剤との混注をしないこと。	15. その他 の注意	15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。 15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血球、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。
		19. 有効成分 に関する 理化学的 知見	一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕 Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1] 本 質：トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕は、遺伝子組換えヒト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（γ1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。
		21. 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。
		22. 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

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。 *2023年10月改訂（第1版、効能変更、用法変更）

本剤の最新電子添文等は専用アプリ「添文ナビ[®]」より
 GS1コードを読み取りの上、ご参照ください。



文献請求先及び問い合わせ先
 日本化薬株式会社 医薬品情報センター
 0120-505-282
 日本化薬株式会社 医療関係者向けサイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

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

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



「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

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

製造販売元

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

監修

トラスツズマブBS 乳癌適正使用アドバイザリーボード

<監修委員 委員長>

埼玉医科大学国際医療センター病院長 乳腺腫瘍科 教授 佐伯 俊昭 先生

<監修委員 委員一覧(五十音順)>

相模原プレストクリニック 院長

小坂 愉賢 先生

社会医療法人博愛会相良病院 院長補佐

相良 安昭 先生

福島県立医科大学 腫瘍内科学講座 主任教授

佐治 重衡 先生

東海大学医学部 乳腺・内分泌外科学 教授

新倉 直樹 先生