

# 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗 HER2<sup>注</sup> 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（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕製剤

**トラスツズマブ<sup>®</sup>BS点滴静注用60mg「第一三共」**

**トラスツズマブ<sup>®</sup>BS点滴静注用150mg「第一三共」**

TRASTUZUMAB BS FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION “DAIICHI SANKYO”

注）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）

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」：1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕 65mg を含有 トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」：1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕 156mg を含有
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2〕 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination) 〔Trastuzumab Biosimilar 2〕
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月28日 販売開始年月日：2018年11月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携： <b>AMGEN<sup>®</sup></b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>

本 IF は 2023 年 1 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



01)14987081113405

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	12
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	13
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	24
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	25
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	25
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	25
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	25
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	25
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	26
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	31
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	32
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	32
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	32
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	37
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	37
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	37
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(1) 解析方法	37
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	37
(3) 熱 量	7	(3) 消失速度定数	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス .....	37	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	54
(5) 分布容積 .....	37	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	54
(6) その他 .....	37		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	37	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>55</b>
(1) 解析方法 .....	37	1. 薬理試験 .....	55
(2) パラメータ変動要因 .....	37	(1) 薬効薬理試験 .....	55
4. 吸収 .....	37	(2) 安全性薬理試験 .....	55
5. 分布 .....	37	(3) その他の薬理試験 .....	55
(1) 血液－脳関門通過性 .....	37	2. 毒性試験 .....	55
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	37	(1) 単回投与毒性試験 .....	55
(3) 乳汁への移行性 .....	37	(2) 反復投与毒性試験 .....	55
(4) 髄液への移行性 .....	37	(3) 遺伝毒性試験 .....	56
(5) その他の組織への移行性 .....	38	(4) がん原性試験 .....	56
(6) 血漿蛋白結合率 .....	38	(5) 生殖発生毒性試験 .....	56
6. 代謝 .....	38	(6) 局所刺激性試験 .....	56
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	38	(7) その他の特殊毒性 .....	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	38	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>57</b>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	38	1. 規制区分 .....	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	38	2. 有効期間 .....	57
7. 排泄 .....	38	3. 包装状態での貯法 .....	57
8. トランスポーターに関する情報 .....	38	4. 取扱い上の注意 .....	57
9. 透析等による除去率 .....	38	5. 患者向け資材 .....	57
10. 特定の背景を有する患者 .....	38	6. 同一成分・同効薬 .....	57
11. その他 .....	38	7. 国際誕生年月日 .....	57
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>39</b>	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	57
1. 警告内容とその理由 .....	39	9. 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 .....	57
2. 禁忌内容とその理由 .....	40	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	40	11. 再審査期間 .....	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	40	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	58
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	40	13. 各種コード .....	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	41	14. 保険給付上の注意 .....	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	41	<b>XI. 文 献</b> .....	<b>59</b>
(2) 腎機能障害患者 .....	43	1. 引用文献 .....	59
(3) 肝機能障害患者 .....	43	2. その他の参考文献 .....	59
(4) 生殖能を有する者 .....	43	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>60</b>
(5) 妊婦 .....	43	1. 主な外国での発売状況 .....	60
(6) 授乳婦 .....	44	2. 海外における臨床支援情報 .....	65
(7) 小児等 .....	44	<b>XIII. 備 考</b> .....	<b>69</b>
(8) 高齢者 .....	44	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	69
7. 相互作用 .....	44	(1) 粉碎 .....	69
(1) 併用禁忌とその理由 .....	44	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	69
(2) 併用注意とその理由 .....	44	2. その他の関連資料 .....	69
8. 副作用 .....	45		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	45		
(2) その他の副作用 .....	49		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	52		
10. 過量投与 .....	52		
11. 適用上の注意 .....	53		
12. その他の注意 .....	54		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
CHO	Chinese hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
Clast	serum concentration at the last quantifiable time	定量可能な最終時点における血清中濃度
DCIS	Ductal carcinoma in situ	残存非浸潤性乳管癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
EU	European Union	欧州連合
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
$\lambda_z$	Elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
pCR	Pathologic complete response	病理学的完全奏功
PR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PT	preferred term	ICH 国際医薬用語集、基本語
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
US	United States of America	アメリカ合衆国

なお、「先行バイオ医薬品」は「トラスツズマブ製剤（ハーセプチン）」を示す。

## 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、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（human epidermal growth factor receptor type 2 : HER2）の細胞外領域に高親和性で特異的に結合するモノクローナル抗体であり、リガンド非依存的 HER2 シグナル伝達の阻害、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC）活性の誘導などを介して、HER2 高発現癌細胞の増殖を阻害する。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先行バイオ医薬品（以下「先行バイオ医薬品」）は、1998 年 FDA に承認された。日本では 2001 年 HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として承認され、現在では、HER2 過剰発現が確認された乳癌、及び HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療薬として承認されている。

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「第一三共」及び同 150mg「第一三共」（以下、「本剤」）は、数多くのバイオ医薬品の開発・製造の実績がある米国アムジェン社により、「先行バイオ医薬品」のバイオ後続品として開発された。本剤は、品質試験、非臨床試験において、先行バイオ医薬品と同等／同質の品質特性、生物活性を示した。また、これらの結果に加え、海外で行われた第 I 相試験（20130119 試験）（日本人部分集団を含む）、海外で行われた第 III 相試験（20120283 試験）の結果から、先行バイオ医薬品と同等性／同質性が確認された。以上の結果を受け、第一三共株式会社は製造販売承認申請を行い、2018 年 9 月に承認を取得した。

さらに、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」における B 法の用法及び用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 8 月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、HER2 の細胞外領域に特異的に結合するモノクローナル抗体である、トラスツズマブ（遺伝子組換え）のバイオ後続品として、米国アムジェン社により開発された。
- (2) HER2 高発現癌細胞に対し、HER2 を介したシグナル伝達経路の阻害、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC）活性を示すことにより、HER2 高発現癌細胞の増殖を阻害した（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 日本人を含む健康成人被験者 157 例を対象とした海外第 I 相試験（20130119 試験）で、先行バイオ医薬品との薬物動態プロファイルの同等性／同質性が確認された（「V.治療に関する項目」及び「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (4) 海外で実施した手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第 III 相試験で、先行バイオ医薬品に対する有効性は同等性の基準範囲（-13%，13%）の上限を上回ったが、当該差異は臨床的に許容可能であり、同等の有効性が期待されると考えられた。また、先行バイオ医薬品との安全性プロファイルの類似性が確認された。なお、安全性の評価対象には術前補助化学療法から術後補助化学療法で治験薬が切り替えられた先行バイオ医薬品／本剤群も含まれている（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 重大な副作用として、本剤の第 III 相試験で心障害が、先行バイオ医薬品で心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、肝不全、黄疸、肝炎、肝障害、腎障害、昏睡、脳血管障害、脳浮腫、敗血症、腫瘍崩壊症候群が報告されている。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

## I. 概要に関する項目

---

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成30年11月27日 保 医発第1127第2号） （「X.14.保険給付上の注意」参照）

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)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。

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
心障害	羊水過少	なし
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		
腎障害		
感染症		
腫瘍崩壊症候群		
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下での HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性の情報収集		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査〔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、腎障害、感染症〕
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
胃癌患者に対する長期特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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 「第一三共」

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」

#### (2)洋 名

TRASTUZUMAB BS FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 60mg “DAIICHI SANKYO”

TRASTUZUMAB BS FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 150mg “DAIICHI SANKYO”

#### (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 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日）に準拠

### 2. 一般名

#### (1)和 名（命名法）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕（JAN）

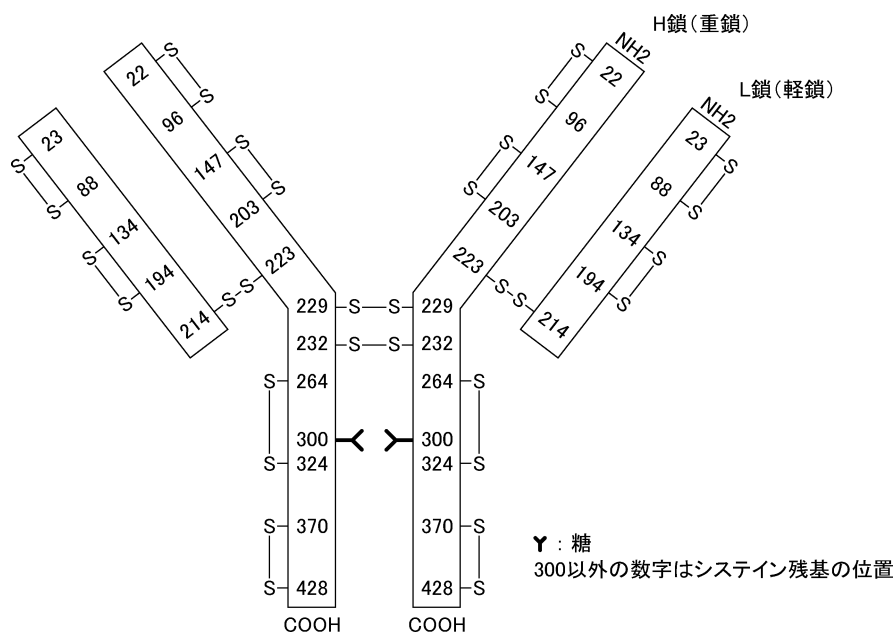
#### (2)洋 名（命名法）

Trastuzumab (Genetical Recombination)[Trastuzumab Biosimilar 2]（JAN）

#### (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



#### 4. 分子式及び分子量

軽鎖の分子式： $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

重鎖の分子式： $C_{2192}H_{3379}N_{583}O_{671}S_{16}$

分子量：約 148,000

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕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 2〕は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生され、重鎖 2 分子と軽鎖（サブクラス  $\kappa$ ）2 分子から構成される。32 個のシステイン残基が存在し、鎖間及び鎖内ジスルフィド結合に関与する。重鎖は 449 個のアミノ酸残基からなり、4 つの鎖内ジスルフィド結合が存在する。軽鎖は 214 個のアミノ酸残基からなり、2 つの鎖内ジスルフィド結合が存在する。重鎖の糖鎖コンセンサス配列である 300 番目のアスパラギン残基（Asn<sup>300</sup>）に N 結合型糖鎖が付加している。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ABP 980

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液

(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

吸光係数：  $1.5\text{cm}^{-1} (\text{mg/mL})^{-1}$ （波長 280nm）

等電点： 8.8 (pI)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	$-30^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$	気密容器	30 ヲ月	変化なし
苛酷試験	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$		12 ヲ月	
	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$		6 ヲ月	

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法： ELISA 法による

定量法： 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

剤形：注射剤（バイアル）

## (2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の塊又は粉末

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

販売名	浸透圧比 (生理食塩液対比)	pH <sup>注)</sup>
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液 にて調製後）	5.7～6.5
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」		

注) トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」 1 バイアルを日局注射用水 3.0mL に、又はトラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」 1 バイアルを日局注射用水 7.2mL に溶解した時。

## (5) その他

窒素ガス

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
	(1 バイアル中) <sup>注1)</sup>	
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」	トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 2] <sup>注2)</sup> 65mg	L-ヒスチジン 0.94mg、L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 1.45mg、トレハロース 水和物 59.1mg、ポリソルベート 20 0.26mg
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」	トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 2] <sup>注2)</sup> 156mg	L-ヒスチジン 2.25mg、L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 3.49mg、トレハロース 水和物 142mg、ポリソルベート 20 0.62mg

注 1) バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注 2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

販売名	溶解液 <sup>注)</sup>
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「第一三共」	日局注射用水 3.0mL
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「第一三共」	日局注射用水 7.2mL

注) 添付溶解液は 1 アンプル中日局注射用水 20mL を含有する。

##### 4. カ 価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

製造工程由来不純物

##### 6. 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「第一三共」

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		5°C±3°C	36 ヶ月 (48 ヶ月) ( ): 現在継続中	バイアル	36 ヶ月まで規格内
加速試験		25°C±2°C/60%RH	6 ヶ月	バイアル	規格内
苛酷試験	温度	40°C±2°C	6 ヶ月	バイアル	純度低下、 相対力価の低下

試験項目：性状、純度試験、水分、生物活性、タンパク質含量、pH、不溶性微粒子 等

<sup>注)</sup> 長期保存試験のみ実施

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「第一三共」

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		5°C±3°C	48 ヶ月	バイアル	規格内
加速試験		25°C±2°C/60%RH	6 ヶ月	バイアル	規格内
苛酷試験	温度	40°C±2°C	6 ヶ月	バイアル	純度低下、 相対力価の低下
	光	120 万 lx・h (≥200 W・h/m <sup>2</sup> )		バイアル	規格内

試験項目：性状、純度試験、水分、生物活性、タンパク質含量、pH、不溶性微粒子 等

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の投与時には、添付の日局注射用水 20mL より 3.0mL (点滴静注用 60mg の場合)、又は 7.2mL (点滴静注用 150mg の場合) を抜き取り、本剤を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 2] 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、蛋白凝集が起こるおそれがある。]

## 薬剤調製時の注意

1) 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・ A 法 :

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

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

・ B 法 :

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

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

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

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

2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるおそれがあるため、添付の日局注射用水（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 2〕 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。

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。

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。

## 薬剤投与時の注意

1) 本剤と 5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるおそれがあるため、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。

2) 他剤との混注をしないこと。

(「Ⅷ.11.適用上の注意」参照)

#### IV. 製剤に関する項目

##### トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」の安定性

溶解液	保存条件	保存期間	保存形態	結果
注射用水	5℃、遮光	48時間	バイアル	規格内
	25℃/60%RH、遮光	24時間	バイアル	規格内

試験項目：性状、純度試験、生物活性、pH、不溶性微粒子

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」〉

1 バイアル

(溶解液：日局注射用水 20mL 1 アンプル添付)

〈トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」〉

1 バイアル

(溶解液：日局注射用水 20mL 1 アンプル添付)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

該当しない



## 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈効能共通〉

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

##### 〈HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 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。

5.3 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]

#### 解説：

品質試験、非臨床試験及び臨床試験の結果により、本剤は先行バイオ医薬品と同等性／同質性を有すると判断し、先行バイオ医薬品の効能又は効果を目標とする適応症としたことから、先行バイオ医薬品と同様の効能又は効果に関連する使用上の注意を設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

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 2] 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 2] 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。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

手術可能な HER2 陽性の乳癌患者における第Ⅲ相臨床試験（20120283 試験）より、本剤は先行バイオ医薬品と同等の有効性と安全性を示すことが確認されたため、先行バイオ医薬品の承認されている用法及び用量に基づき、HER2 過剰発現が確認された乳癌の用法及び用量は A 法又は B 法、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 法を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉</p> <p>7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>〈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〉</p> <p>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〕</p>
---

解説：

本剤の用法及び用量が先行バイオ医薬品と同等の有効性・安全性を示すことが確認されたため、先行バイオ医薬品と同様の用法及び用量に関する使用上の注意を設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験名 (試験番号)	試験デザイン	治験薬用量、投与経路、 投与方法	試験の目的	組み入れ例数	試験期間	
健康被験者を対象とした第I相単盲検試験 (20130119)	無作為化単盲検単回投与3群並行群間民族で層別化（日本人又は外国人）	本剤 先行バイオ医薬品（US） <sup>注1</sup> 先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> 6mg/kg 静脈内単回投与	本剤と先行バイオ医薬品（US） <sup>注1</sup> 及び先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> のPK比較、安全性、忍容性、免疫原性	157	64日間	評価資料
HER2陽性の早期乳癌患者を対象とした第III相二重盲検試験 (20120283)	無作為化多施設共同二重盲検比較対照	本剤、 先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> 初回に8mg/kgを静脈内投与、 以降は維持投与量として6mg/kgを3週間間隔で静脈内投与	有効性、安全性、免疫原性（本剤と先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> の比較）	827	15ヵ月間（導入化学療法期を含む）	評価資料
健康被験者を対象としたABP 980とトラスツズマブ（EU）の生物学的同等性評価（CHDR1110）	無作為化単回投与並行群間プラセボ対照用量漸増及び生物学的同等性試験	本剤0.5～6mg/kgを静脈内単回投与  先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> 6mg/kgを静脈内単回投与	先行バイオ医薬品（EU） <sup>注2</sup> に対する本剤の安全性、免疫原性、PK	118	9週間	参考資料

注1) 先行バイオ医薬品（US）：米国において承認されたトラスツズマブ製剤

注2) 先行バイオ医薬品（EU）：欧州において承認されたトラスツズマブ製剤

## (2)臨床薬理試験

健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性試験（海外臨床試験における成績：20130119 試験<sup>1)</sup>）

健康成人男性 157 例（日本人被験者 31 例を含む）を対象とした海外第 I 相試験（20130119 試験）で、本剤又は先行バイオ医薬品（US 又は EU）を 6mg/kg で約 90 分かけて単回静脈内投与後の薬物動態の比較、安全性、忍容性及び免疫原性について検討した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、全体で 66.9%（105/157 例）であり、投与別では本剤群で 66.0%（33/50 例）、先行バイオ医薬品（US）群で 63.5%（33/52 例）、先行バイオ医薬品（EU）群で 70.9%（39/55 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった PT 別の有害事象は、頭痛、上気道感染、筋肉痛、関節痛、悪寒、発熱、鼻出血、嗜眠、悪心であった。

投与前（ベースライン）に ADA は検出されず、試験終了時もすべての被験者が ADA 陰性であった。

薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照のこと。

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

①手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第 III 相二重盲検試験（海外データ、外国人データ：20120283 試験）<sup>2)</sup>

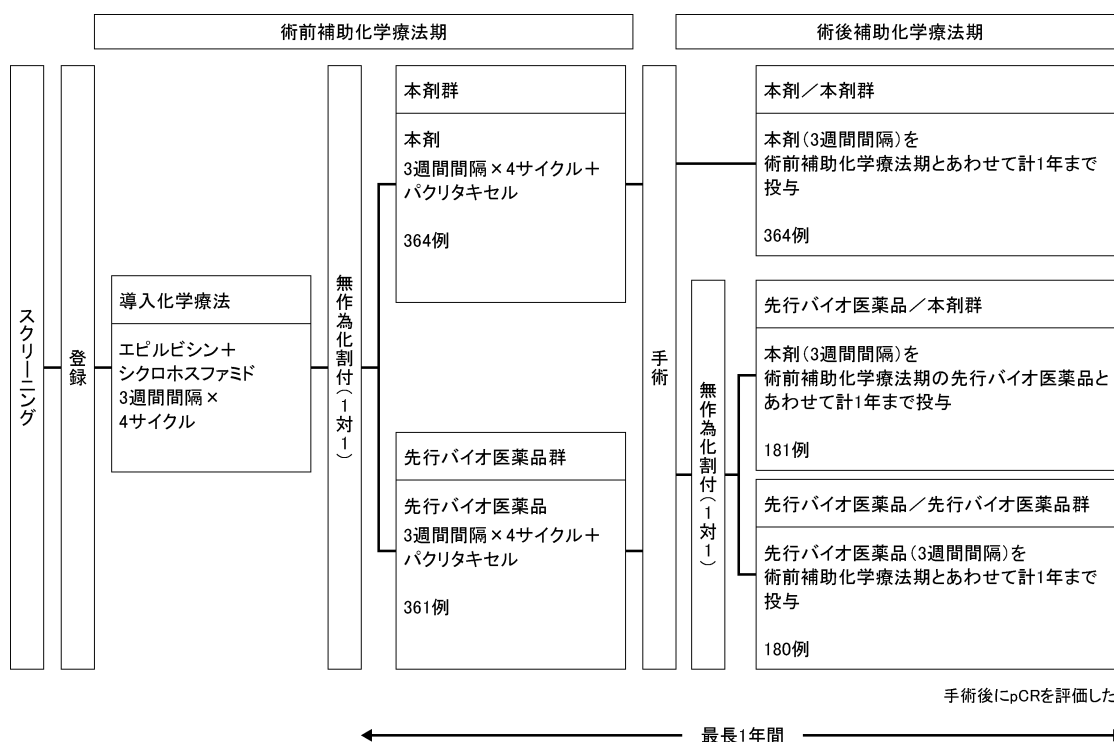
## a) 試験概要

目的	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（human epidermal growth factor receptor type 2：HER2）陽性の手術可能な乳癌を有する女性患者を対象とした本剤の治療効果を、病理学的完全奏効（pathologic complete response：pCR）によって評価し、先行バイオ医薬品（EU）*（以降、先行バイオ医薬品）と比較する。 また、副次的な目的として本剤の安全性、忍容性、及び免疫原性を評価し、先行バイオ医薬品と比較する。
デザイン	国際、無作為化、多施設共同、第 III 相、二重盲検、実薬対照試験
対象	手術可能な HER2 陽性の乳癌を有する女性患者 827 例 <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の女性</li> <li>・浸潤性乳癌と組織学的に診断された者</li> <li>・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）による全身状態の評価が 0 又は 1 の者</li> <li>・乳房の腫瘍の外科的切除及びセンチネルリンパ節郭清又は腋窩リンパ節郭清が予定されている者</li> <li>・術前補助化学療法が予定されている者</li> <li>・HER2 陽性の患者（免疫組織化学法で 3+ の過剰発現が認められる又は蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で HER2 遺伝子増幅が認められる）</li> <li>・ホルモン受容体（エストロゲン受容体 [estrogen receptor：ER] 及びプロゲステロン受容体 [progesterone receptor：PR]）の状態が試験組み入れ時に判明している者</li> <li>・断層心エコー図で左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）が 55%以上の者</li> <li>・診断的生検後の乳房に測定可能病変（最長径が 2.0cm 以上）が認められる者</li> </ul>
試験方法	<p>【本剤群】術前補助化学療法期にパクリタキセルを併用しながら本剤を 3 週間間隔で 4 サイクル投与した。手術後は術後補助化学療法期に移行し、術前補助化学療法期の治験薬初回投与から最長 1 年間、本剤を 3 週間間隔で投与した。</p> <p>【先行バイオ医薬品群】術前補助化学療法期にパクリタキセルを併用しながら先行バイオ医薬品を 3 週間間隔で 4 サイクル投与した。手術後は術後補助化学療法期に移行し、先行バイオ医薬品の 3 週間間隔投与を継続する群（先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群）又は本剤の 3 週間間隔投与へ切替えを行う群（先行バイオ医薬品／本剤群）のいずれかに無作為化し、術前補助化学療法期の治験薬初回投与から最長 1 年間、本剤又は先行バイオ医薬品を投与した。</p> <p>すべての被験者に、導入化学療法としてエピルビシン及びシクロホスファミドの投与を 3 週間間隔で 4 サイクル行った。 術前補助化学療法期の治験薬の最終投与 3～7 週間後に外科手術を実施し、各施設検査室又は中央検査室からの腫瘍検体の評価に基づき pCR を評価した。</p>

評価項目	<p><b>【有効性の主要評価項目】</b>                  乳房組織及び腋窩リンパ節の pCR のリスク差                  (pCR の定義は残存非浸潤性乳管癌 [ductal carcinoma <i>in situ</i> : DCIS] の有無にかかわらず、乳房組織及び腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞がないこととした)</p> <p><b>【安全性評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与下で発現した有害事象</li> <li>・ 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査)</li> <li>・ バイタルサイン</li> <li>・ 身体所見</li> <li>・ LVEF の変化</li> <li>・ 試験期間中の無イベント生存状況</li> <li>・ 抗薬物抗体 (antidrug antibody : ADA) の発現</li> </ul>
解析計画	<p><b>【有効性の主要評価項目】</b>                  手術前に癌の標準治療と併用した本剤投与が、同条件の先行バイオ医薬品投与と同等/同質である有効性の主な仮説を pCR のリスク差によって検討し、本剤と先行バイオ医薬品の pCR のリスク差の両側 95%信頼区間と、同等性の基準範囲 (-13%, 13%) を比較した (2 つの片側有意水準 0.025)。pCR のリスク差の両側 95%信頼区間は、層別因子で調整した一般化線形モデルを用いて推定した。有効性主要評価項目の主要解析は pCR 評価可能集団を対象に、腫瘍検体を各施設検査室で評価したデータを用いて実施した。</p>

\*欧州において承認されたトラスツズマブ製剤

〈試験デザイン〉



【投与量】

エピルビシン：90mg/m<sup>2</sup>

シクロホスファミド：600mg/m<sup>2</sup>

本剤又は先行バイオ医薬品

術前補助化学療法期：初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg (投与予定日から 1 週間を超えて投与されなかった場合には 8mg/kg を投与し、その後 6mg/kg を投与)

術後補助化学療法期：6mg/kg (術前補助化学療法期における最終投与日から術後補助化学療法期の初回投与日まで  
の間隔が 4 週間以上であった場合には 8mg/kg を投与し、その後 6mg/kg を投与)

パクリタキセル：175mg/m<sup>2</sup>を 3 週間間隔で 4 サイクル (試験実施地域の標準治療によっては、80mg/m<sup>2</sup>を 1 週間  
間隔で 12 サイクルも可)

## b) 患者背景

術前補助化学療法期の投与群別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 (pCR 評価可能集団)

	本剤群 (N=358)	先行バイオ医薬品群 (N=338)	全体 (N=696)
年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	52.7 (10.74)	52.5 (11.33)	52.6 (11.03)
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	72.52 (14.902)	72.56 (13.879)	72.54 (14.404)
身長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	162.32 (6.699)	162.24 (6.894)	162.28 (6.789)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
平均値 (標準偏差)	27.54 (5.544)	27.62 (5.293)	27.58 (5.420)
LVEF (%)			
中央値 (範囲)	65.00 (55.0, 94.0)	65.00 (50.0, 80.0)	65.00 (50.0, 94.0)
ECOG による全身状態 n (%)			
0	294 (82.1)	294 (87.0)	588 (84.5)
1	64 (17.9)	44 (13.0)	108 (15.5)
T 分類 n (%)			
T0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
TiS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
T1	7 (2.0)	5 (1.5)	12 (1.7)
T2	203 (56.7)	180 (53.3)	383 (55.0)
T3	69 (19.3)	77 (22.8)	146 (21.0)
T4	78 (21.8)	75 (22.2)	153 (22.0)
リンパ節転移分類 (Node classification) n (%)			
N0	86 (24.0)	88 (26.0)	174 (25.0)
N1	176 (49.2)	144 (42.6)	320 (46.0)
N2	64 (17.9)	68 (20.1)	132 (19.0)
N3	32 (8.9)	38 (11.2)	70 (10.1)
ホルモン受容体の状態 n (%)			
ER 陽性及び/又は PR 陽性	263 (73.5)	251 (74.3)	514 (73.9)
ER 陰性及び PR 陰性	95 (26.5)	87 (25.7)	182 (26.1)
組織学的グレード分類 n (%)			
グレード 1	8 (2.2)	0 (0.0)	8 (1.1)
グレード 2	171 (47.8)	164 (48.5)	335 (48.1)
グレード 3	119 (33.2)	121 (35.8)	240 (34.5)
不明	60 (16.8)	53 (15.7)	113 (16.2)
罹病期間 (mo)			
中央値 (範囲)	3.85 (3.0, 38.7)	3.80 (2.9, 11.0)	3.80 (2.9, 38.7)
パクリタキセル投与計画 n (%)			
3 週間間隔で投与	252 (70.4)	248 (73.4)	500 (71.8)
1 週間間隔で投与	106 (29.6)	90 (26.6)	196 (28.2)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、ER : エストロゲン受容体、LVEF : 左室駆出率、mo : month、  
pCR : 病理学的完全奏効、PR : プロゲステロン受容体、N, n : 被験者数

注 : 被験者の割合は (該当被験者数 / pCR 評価可能集団の被験者数) × 100 で算出した。

c) 有効性

i) 乳房組織及び腋窩リンパ節の pCR のリスク差 (主要評価項目)

有効性解析の結果から本剤の先行バイオ医薬品に対する非劣性\*<sup>1</sup>が示されたが、非優越性\*<sup>2</sup>は検証されなかった。( \*<sup>1</sup> 同等性の基準範囲の下限との比較、 \*<sup>2</sup> 同等性の基準範囲の上限との比較)

pCR 率において、群間差の 95%信頼区間の上限は事前に設定された同等性の基準範囲 (-13%, 13%) の上限を上回ったが、本剤と先行バイオ医薬品において認められた有効性の当該差異は臨床的に許容可能であり、同等の有効性が期待されると考えられた。

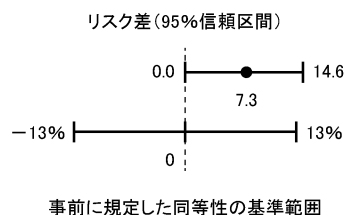
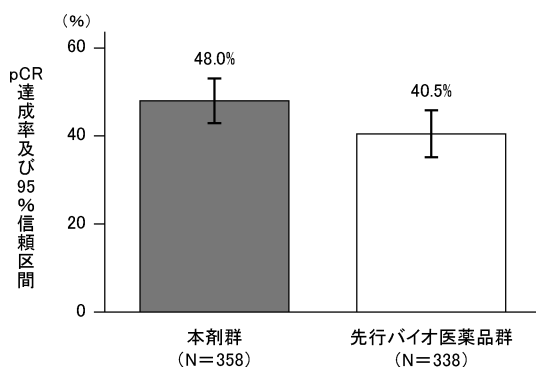
乳房組織及び腋窩リンパ節の pCR のリスク差

	本剤群 (N=358)	先行バイオ医薬品群 (N=338)
乳房組織及び腋窩リンパ節の pCR n (%) <sup>a)</sup> 達成被験者	172 (48.0)	137 (40.5)
リスク差 (本剤-先行バイオ医薬品) (%) <sup>b)</sup> リスク差の 95%信頼区間 <sup>b)</sup>	7.3 (0.0, 14.6)	

DCIS：非浸潤性乳管癌、pCR：病理学的完全奏効、N, n：被験者数

注：主要評価項目の主要解析は、pCR 評価可能集団を対象に、腫瘍検体を各施設検査室で評価したデータを用いて実施した。

- a) pCR は、残存 DCIS の有無にかかわらず、乳房組織及び腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞が認められないことと定義した。
- b) 点推定値、信頼区間、及び P 値を、無作為化時の層別因子 (T 分類、結節状態、ホルモン受容体の状態、パクリタキセル投与計画、及び地域) で補整した一般化線形モデルを用いて推定した。



## d) 安全性

## i) 有害事象の概要

無作為化され、治験薬が1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

**術前補助化学療法期**

術前補助化学療法期の有害事象の発現割合は本剤群で80.2% (292/364例)、先行バイオ医薬品群で79.5% (287/361例)であった。

術前補助化学療法期に多く認められた有害事象(いずれかの投与群で発現割合10%以上)は、関節痛(本剤群17.3%、先行バイオ医薬品群15.2%、以下同順)、無力症(14.8%、16.3%)、好中球減少症(14.6%、12.5%)、末梢性ニューロパチー(14.0%、11.9%)、及び貧血(11.0%、10.5%)であった。

術前補助化学療法期の有害事象の大部分は、重症度がグレード1又は2であった\*。グレード3以上の有害事象の発現割合は、本剤群で14.8% (54/364例)、先行バイオ医薬品群で14.1% (51/361例)であった。グレード3以上の有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が1%以上であったのは、好中球減少症、発熱性好中球減少症、高血糖、高血圧、及び末梢性ニューロパチーであった。

術前補助化学療法期の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で4.9% (18/364例)、先行バイオ医薬品群で1.4% (5/361例)であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(本剤群3例、先行バイオ医薬品群0例)及び肺炎(本剤群2例、先行バイオ医薬品群0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は、本剤群で3例、先行バイオ医薬品群で2例に認められた。

術前補助化学療法期の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で0.8% (3/364例)、先行バイオ医薬品群で0.6% (2/361例)であった。いずれかの投与群で2例以上に報告された治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

術前補助化学療法期では、本剤群の1例が肺炎を発現し、死亡した。本事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。

**術後補助化学療法期**

術後補助化学療法期の有害事象の発現割合は本剤/本剤群で61.6% (215/349例)、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群で56.1% (96/171例)、先行バイオ医薬品/本剤群で63.2% (108/171例)であった。

術後補助化学療法期に多く認められた有害事象(いずれかの投与群で発現割合5%以上)は、放射線皮膚損傷(本剤/本剤群10.6%、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群9.9%、先行バイオ医薬品/本剤群9.4%、以下同順)、好中球減少症(7.2%、5.8%、3.5%)、関節痛(5.7%、5.3%、5.3%)、無力症(5.2%、4.1%、5.8%)、及び貧血(4.9%、4.1%、5.8%)であった。

術後補助化学療法期の有害事象の大部分は、重症度がグレード1又は2であった。グレード3以上の有害事象の発現割合は、本剤/本剤群で8.6% (30/349例)、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群で6.4% (11/171例)、先行バイオ医薬品/本剤群で7.6% (13/171例)であった。グレード3以上の有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が1%以上であったのは、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び高血圧であった。

術後補助化学療法期の重篤な有害事象の発現割合は、本剤/本剤群で5.2% (18/349例)、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群で3.5% (6/171例)、先行バイオ医薬品/本剤群で3.5% (6/171例)であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎(本剤/本剤群0例、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群2例、先行バイオ医薬品/本剤群0例)であった。先行バイオ医薬品/本剤群の1例に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象である心室性期外収

縮が認められた。

術後補助化学療法期の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤／本剤群で 2.0% (7/349 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 1.8% (3/171 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 2.3% (4/171 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された治験薬投与中止に至った有害事象は、中枢神経系転移 (本剤／本剤群 2 例 [0.6%]) のみであった。

術後補助化学療法期では、先行バイオ医薬品／本剤群の 1 例に死亡に至った敗血症性ショックを発現した。本事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。

\* 米国国立がん研究所有害事象共通用語基準 (CTCAE) 4.0 版に基づき評価。

グレード 1: 軽症、症状がない又は軽度の症状がある、臨床所見又は検査所見のみ、治療を要さない

グレード 2: 中等症、最小限/局所的/非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

グレード 3: 重症又は医学的に重大であるがただちに生命を脅かすものではない、入院又は入院期間の延長を要する、活動不能/動作不能、身の回りの日常生活動作の制限

グレード 4: 生命を脅かす、緊急処置を要する

グレード 5: 有害事象による死亡

#### 有害事象の概要－術前及び術後補助化学療法期別 (安全性解析対象集団)

有害事象のカテゴリ	術前補助化学療法期		術後補助化学療法期		
	本剤群 (N=364) n (%)	先行バイオ医薬品群 (N=361) n (%)	本剤／本剤群 (N=349) n (%)	先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 (N=171) n (%)	先行バイオ医薬品／本剤群 (N=171) n (%)
有害事象	292 (80.2)	287 (79.5)	215 (61.6)	96 (56.1)	108 (63.2)
グレード 3 以上の有害事象	54 (14.8)	51 (14.1)	30 (8.6)	11 (6.4)	13 (7.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	61 (16.8)	60 (16.6)	59 (16.9)	24 (14.0)	26 (15.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重篤な有害事象	18 (4.9)	5 (1.4)	18 (5.2)	6 (3.5)	6 (3.5)
注目すべき有害事象	157 (43.1)	148 (41.0)	114 (32.7)	43 (25.1)	51 (29.8)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.8)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.3)
パクリタキセル投与中止に至った有害事象	8 (2.2)	15 (4.2)	NA	NA	NA
試験中止に至った有害事象	4 (1.1)	2 (0.6)	7 (2.0)	2 (1.2)	2 (1.2)
治験薬投与延期に至った有害事象	19 (5.2)	23 (6.4)	16 (4.6)	6 (3.5)	8 (4.7)
パクリタキセル投与延期に至った有害事象	45 (12.4)	40 (11.1)	NA	NA	NA
パクリタキセルの投与量変更に至った有害事象	21 (5.8)	23 (6.4)	NA	NA	NA

NA: 該当せず、N, n: 被験者数

注: 有害事象を要約した。

#### 試験全体

試験全体の有害事象の発現割合は、本剤／本剤群で 86.5% (315/364 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 85.3% (162/190 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 87.1% (149/171 例) であった。

試験全体のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、本剤／本剤群で 20.6% (75/364 例)、先行バイ



オ医薬品／先行バイオ医薬品群で 20.5% (39/190 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 19.3% (33/171 例) であった。

試験全体の重篤な有害事象の発現割合は、本剤／本剤群で 8.8% (32/364 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 4.7% (9/190 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 4.1% (7/171 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症 (本剤／本剤群 3 例、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 0 例、先行バイオ医薬品／本剤群 0 例、以下同順)、胸痛 (2 例、0 例、0 例)、及び肺炎 (2 例、2 例、0 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は、本剤／本剤群で 3 例、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 0 例、先行バイオ医薬品／本剤群で 3 例に認められた。試験全体の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤／本剤群で 2.7% (10/364 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 2.6% (5/190 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 2.3% (4/171 例) であった。

前述のとおり、試験全体で計 2 例 (術前補助化学療法期 1 例、術後補助化学療法期 1 例) に死亡に至った有害事象が発現した。

#### 有害事象の概要－試験全体 (安全性解析対象集団)

有害事象のカテゴリ	本剤／本剤群 (N=364) n (%)	先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 (N=190) n (%)	先行バイオ医薬品／本剤群 (N=171) n (%)
有害事象	315 (86.5)	162 (85.3)	149 (87.1)
グレード 3 以上の有害事象	75 (20.6)	39 (20.5)	33 (19.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	98 (26.9)	47 (24.7)	47 (27.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
重篤な有害事象	32 (8.8)	9 (4.7)	7 (4.1)
注目すべき有害事象	202 (55.5)	94 (49.5)	93 (54.4)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (2.7)	5 (2.6)	4 (2.3)
パクリタキセル投与中止に至った有害事象	8 (2.2)	10 (5.3)	5 (2.9)
試験中止に至った有害事象	11 (3.0)	4 (2.1)	2 (1.2)
治験薬投与延期に至った有害事象	33 (9.1)	16 (8.4)	19 (11.1)
パクリタキセル投与延期に至った有害事象	45 (12.4)	21 (11.1)	19 (11.1)
パクリタキセルの投与量変更に至った有害事象	21 (5.8)	15 (7.9)	8 (4.7)

N, n : 被験者数

注 : 有害事象を要約した。

#### ii) 左室駆出率 (LVEF)

術前補助化学療法期に LVEF がベースラインから 10%以上低下かつ 50%未満となった被験者の割合は、全体で 0.6% (4/698 例) であり、投与群別では本剤群で 0.3% (1/350 例)、先行バイオ医薬品群で 0.9% (3/348 例) であった。

術後補助化学療法期に LVEF がベースラインから 10%以上低下かつ 50%未満となった被験者の割合は、本剤／本剤群で 2.9% (10/347 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 1.8% (3/171 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 3.6% (6/167 例) であった。

試験全体で LVEF がベースラインから 10%以上低下かつ 50%未満となった被験者の割合は、全体で 3.1% (22/714 例) であり、投与群別では本剤／本剤群で 2.8% (10/359 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 3.3% (6/184 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 3.5% (6/171 例) であった。

LVEF がベースラインから 10%以上低下かつ 50%未満となった被験者数（安全性解析対象集団）

術前補助化学療法期	本剤群 (N=350)	先行バイオ医薬品群 (N=348)	
被験者数 (%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	
術後補助化学療法期	本剤/本剤群 (N=347)	先行バイオ医薬品/ 先行バイオ医薬品群 (N=171)	先行バイオ医薬品/ 本剤群 (N=167)
被験者数 (%)	10 (2.9%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)
試験全体	本剤/本剤群 (N=359)	先行バイオ医薬品/ 先行バイオ医薬品群 (N=184)	先行バイオ医薬品/ 本剤群 (N=171)
被験者数 (%)	10 (2.8%)	6 (3.3%)	6 (3.5%)

N：被験者数

iii) 試験期間中の無イベント生存状況

試験期間中の無イベント生存期間は、理由を問わず無作為化時点から疾患進行、再発、又は死亡するまでの時間と定義した。疾患進行又は再発が認められず、死亡に至らなかった被験者の試験期間中の無イベント生存期間は最終評価時点で打ち切りとした。

T 分類、結節状態、ホルモン受容体の状態、パクリタキセルの投与計画、及び地域で層別化した Cox 比例ハザード回帰モデルから推定されるハザード比 (90%信頼区間) は、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群に対する本剤/本剤群で 0.9969 (0.5340~1.8612) であり、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群に対する先行バイオ医薬品/本剤群で 0.5414 (0.2207~1.3282) であった。90%信頼区間及び 95%信頼区間はいずれの投与群間の比較も 1.0 が含まれた。

術前及び術後補助化学療法期の投与群別の試験期間中の無イベント生存状況（安全性解析対象集団）

	本剤/本剤群 (N=364)	先行バイオ医薬品/ 先行バイオ医薬品群 (N=190)	先行バイオ医薬品/ 本剤群 (N=171)
状態 n (%)			
疾患の進行、再発、又は死亡	20 (5.5)	11 (5.8)	6 (3.5)
評価打ち切り	344 (94.5)	179 (94.2)	165 (96.5)
ハザード比 <sup>a)</sup>	0.9969		0.5414
90%信頼区間	(0.5340, 1.8612)		(0.2207, 1.3282)
95%信頼区間	(0.4738, 2.0976)		(0.1858, 1.5774)

N, n：被験者数

<sup>a)</sup> 層別化した Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群に対する本剤/本剤群及び先行バイオ医薬品/本剤群のハザード比を算出した。T 分類、結節状態、ホルモン受容体の状態、パクリタキセルの投与スケジュール、及び地域を層別因子とした。

iv) 抗薬物抗体 (ADA) 産生

術前補助化学療法期では、ベースライン時に先行バイオ医薬品群の 3 例 (0.9%) で ADA が陽性であった。中和型 ADA が陽性の被験者はいなかった。ベースライン時に ADA が陰性又は欠測で、ベースライン後に ADA が陽性となった被験者は 4 例であり、投与群別では本剤群で 2 例 (0.6%)、先行バイオ医薬品群で 2 例 (0.6%) であった。ベースライン後に中和型 ADA が陽性となった被験者はいなかった。術後補助化学療法期では、術後補助化学療法期前に ADA が陰性又は欠測で、術後補助化学療法期の治験薬初回投与後に ADA が陽性となった被験者は、先行バイオ医薬品/本剤群の 1 例のみであった。試

験期間中のいずれの時点にも中和型 ADA が陽性となった被験者はいなかった。

試験全体で、いずれかの時点で ADA が陽性となった被験者は 8 例であり、投与群別では本剤／本剤群で 2 例 (0.6%)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 2 例 (1.1%)、先行バイオ医薬品／本剤群で 4 例 (2.3%) であった。ベースライン時に先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群の 1 例 (0.5%) 及び先行バイオ医薬品／本剤群の 2 例 (1.2%) で ADA が陽性であった。中和型 ADA が陽性となった被験者はいなかった。ベースライン時に ADA が陰性又は欠測で、ベースライン後に ADA が陽性となった被験者は本剤／本剤群で 2 例 (0.6%)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 1 例 (0.5%)、先行バイオ医薬品／本剤群で 2 例 (1.2%) であり、いずれの被験者も一過性の ADA 発現 (すなわち、試験期間中の最終評価時の ADA 検査の結果が陰性) であった。ベースライン後に中和型 ADA が陽性となった被験者はいなかった。

#### 術前補助化学療法期の ADA 検査の結果 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=364)	先行バイオ医薬品群 (N=361)
試験期間中のいずれかの時点で結果が得られた被験者 (N1) <sup>a)</sup>	363	360
ADA 発現被験者 n (%) <sup>b)</sup>		
ADA 陽性	2 (0.6)	5 (1.4)
中和型 ADA 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン時に結果が得られた被験者 (N2)	357	350
ADA 発現被験者 n (%) <sup>c)</sup>		
ADA 陽性 (ベースライン又はベースライン前)	0 (0.0)	3 (0.9)
中和型 ADA 陽性 (ベースライン又はベースライン前)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後に結果が得られた被験者 (N3)	355	351
ADA 発現被験者 n (%) <sup>d)</sup>		
ベースライン時に ADA が陰性又は欠測であり ベースライン後に ADA が陽性	2 (0.6)	2 (0.6)
一過性の ADA 発現 <sup>e)</sup>	2 (0.6)	0 (0.0)
ベースライン時に中和型 ADA が陰性又は欠測であり ベースライン後に中和型 ADA が陽性	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性の ADA 発現 <sup>e)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)

ADA : 抗薬物抗体、N, n : 被験者数

注 : ベースラインは、治験薬初回投与前の最後の評価時と定義した。

- <sup>a)</sup> 同意取得以降を試験期間とみなした。
- <sup>b)</sup> 被験者の割合は (該当被験者数/N1) × 100 で算出した。
- <sup>c)</sup> 被験者の割合は (該当被験者数/N2) × 100 で算出した。
- <sup>d)</sup> 被験者の割合は (該当被験者数/N3) × 100 で算出した。
- <sup>e)</sup> 試験期間中の最終評価時に陰性であった被験者

術後補助化学療法期の ADA 検査の結果（安全性解析対象集団）

	本剤／本剤群 (N=349)	先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 (N=171)	先行バイオ医薬品／本剤群 (N=171)
試験期間中のいずれかの時点で結果が得られた被験者 (N1)	349	171	171
ADA 発現被験者 n (%) <sup>a)</sup>			
ADA 陽性	2 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.3)
中和型 ADA 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後補助化学療法期の治験薬初回投与前に結果が得られた被験者 (N2)	349	171	171
ADA 発現被験者 n (%) <sup>b)</sup>			
ADA 陽性（術後補助化学療法期前）	2 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)
中和型 ADA 陽性（術後補助化学療法期前）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後補助化学療法期の治験薬初回投与後に結果が得られた被験者 (N3)	345	170	167
ADA 発現被験者 n (%) <sup>c)</sup>			
術後補助化学療法期前に ADA が陰性又は欠測であり、術後補助化学療法期の治験薬初回投与後に ADA が陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一過性の ADA 発現 <sup>d)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
術後補助化学療法期前に中和型 ADA が陰性又は欠測であり、術後補助化学療法期の治験薬初回投与後に中和型 ADA が陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性の ADA 発現 <sup>d)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADA：抗薬物抗体

- a) 被験者の割合は（該当被験者数／N1）×100 で算出した。
- b) 被験者の割合は（該当被験者数／N2）×100 で算出した。
- c) 被験者の割合は（該当被験者数／N3）×100 で算出した。
- d) 術後補助化学療法期の最終評価時に陰性であった被験者

## 試験全体の ADA 検査の結果（安全性解析対象集団）

	本剤／本剤群 (N=364)	先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 (N=190)	先行バイオ医薬品／本剤群 (N=171)
試験期間中のいずれかの時点で結果が得られた被験者 (N1) <sup>a)</sup>	363	189	171
ADA 発現被験者 n (%) <sup>b)</sup>			
ADA 陽性	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)
中和型 ADA 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン時に結果が得られた被験者 (N2)	357	184	166
ADA 発現被験者 n (%) <sup>c)</sup>			
ADA 陽性 (ベースライン又はベースライン前)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.2)
中和型 ADA 陽性 (ベースライン又はベースライン前)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後に結果が得られた被験者 (N3)	360	184	170
ADA 発現被験者 n (%) <sup>d)</sup>			
ベースライン時に ADA が陰性又は欠測であり、ベースライン後に ADA が陽性	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.2)
一過性の ADA 発現 <sup>e)</sup>	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.2)
ベースライン時に中和型 ADA が陰性又は欠測であり、ベースライン後に中和型 ADA が陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性の ADA 発現 <sup>e)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADA：抗薬物抗体、N, n：被験者数

注：ベースラインは、治験薬初回投与前の最後の評価時と定義した。

- <sup>a)</sup> 同意取得以降を試験期間とみなした。  
<sup>b)</sup> 被験者の割合は（該当被験者数／N1）×100 で算出した。  
<sup>c)</sup> 被験者の割合は（該当被験者数／N2）×100 で算出した。  
<sup>d)</sup> 被験者の割合は（該当被験者数／N3）×100 で算出した。  
<sup>e)</sup> 試験期間中の最終評価時に陰性であった被験者

## v) Infusion reaction

術前補助化学療法期の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤群で 3.8% (14/364 例)、先行バイオ医薬品群で 3.3% (12/361 例) であり、そのうち治験薬初回投与前から 1 日後までに発現した Infusion reaction は、本剤群で 2.2% (8/364 例)、先行バイオ医薬品群で 0.8% (3/361 例) であった。

術後補助化学療法期の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤／本剤群で 2.9% (10/349 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 2.3% (4/171 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 1.2% (2/171 例) であった。

試験全体の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤／本剤群で 5.2% (19/364 例)、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 4.7% (9/190 例)、先行バイオ医薬品／本剤群で 5.3% (9/171 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction－術前補助化学療法期（安全性解析対象集団）

基本語	本剤群 (N=364) n (%)	先行バイオ医薬品群 (N=361) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction	14 (3.8)	12 (3.3)
注入に伴う反応	6 (1.6)	2 (0.6)
筋肉痛	4 (1.1)	8 (2.2)
発熱	3 (0.8)	2 (0.6)
血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)
そう痒性皮膚	1 (0.3)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N, n：被験者数

注：MedDRA 19.0 版を用いてコード化した。

治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction－術後補助化学療法期（安全性解析対象集団）

基本語	本剤／本剤群 (N=349) n (%)	先行バイオ医薬品／ 先行バイオ医薬品群 (N=171) n (%)	先行バイオ医薬品／ 本剤群 (N=171) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction	10 (2.9)	4 (2.3)	2 (1.2)
高血圧	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
注入に伴う反応	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N, n：被験者数

注：MedDRA 19.0 版を用いてコード化した。

治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction－試験全体（安全性解析対象集団）

基本語	本剤／本剤群 (N=364) n (%)	先行バイオ医薬品／ 先行バイオ医薬品群 (N=190) n (%)	先行バイオ医薬品／ 本剤群 (N=171) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction	19 (5.2)	9 (4.7)	9 (5.3)
注入に伴う反応	7 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.6)
筋肉痛	5 (1.4)	2 (1.1)	7 (4.1)
発熱	4 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)
高血圧	3 (0.8)	2 (1.1)	1 (0.6)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮膚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N, n：被験者数

注：MedDRA 19.0 版を用いてコード化した。

2) 安全性試験

「V.5.(4) 1)有効性検証試験」参照

## (5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

## 特定使用成績調査（実施中）

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤の使用実態下における長期使用時の有効性を把握する。

## 製造販売後データベース調査〔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、腎障害、感染症〕（実施中）

本剤処方後と先行バイオ医薬品処方後の心障害等の発現頻度を比較し、使用実態下における本剤の心障害の発現リスクが先行バイオ医薬品と比べて一定以上高くないことを確認する。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7)その他

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

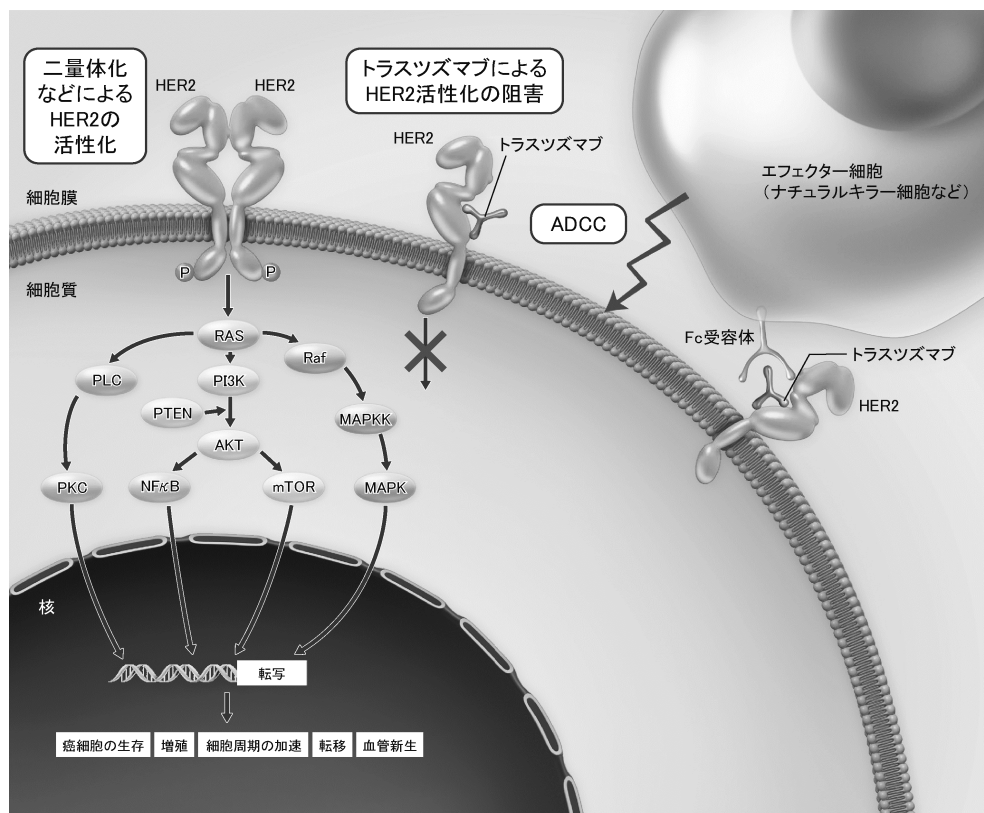
トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）、ラパチニブトシル酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

ヒト癌遺伝子 *HER2/neu* (*c-erbB-2*) の遺伝子産物である **HER2** 蛋白質は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185 kDa の膜貫通型蛋白質である<sup>3)</sup>。ヒト乳癌細胞及びヒト胃癌細胞の一部では、**HER2** 蛋白質の高発現が認められている<sup>4)</sup>。また、**HER2** 遺伝子を導入し **HER2** 蛋白質が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている<sup>5)</sup>。本剤は、**HER2** の細胞外領域に高親和性で特異的に結合してリガンド非依存的 **HER2** シグナル伝達を抑制し、**HER2** 高発現癌細胞の増殖を阻害する。



#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 胃癌異種移植モデル (NCI-N87\*注) での腫瘍増殖に対する効果 (マウス)<sup>6)</sup>

\*注 HER2 を高発現したヒト胃癌細胞

方法：免疫不全雌 CD-1 ノードマウスに NCI-N87 細胞を  $5 \times 10^6$  cells/マウスで皮下移植し、腫瘍体積が  $50 \sim 200 \text{mm}^3$  に達した時点から、本剤 (3mg/kg 又は 10mg/kg)、先行バイオ医薬品 (EU) (3mg/kg 又は 10mg/kg)、又は溶媒対照を週 2 回 3 週間腹腔内投与し (各群 n=10)、投与開始から 35 日

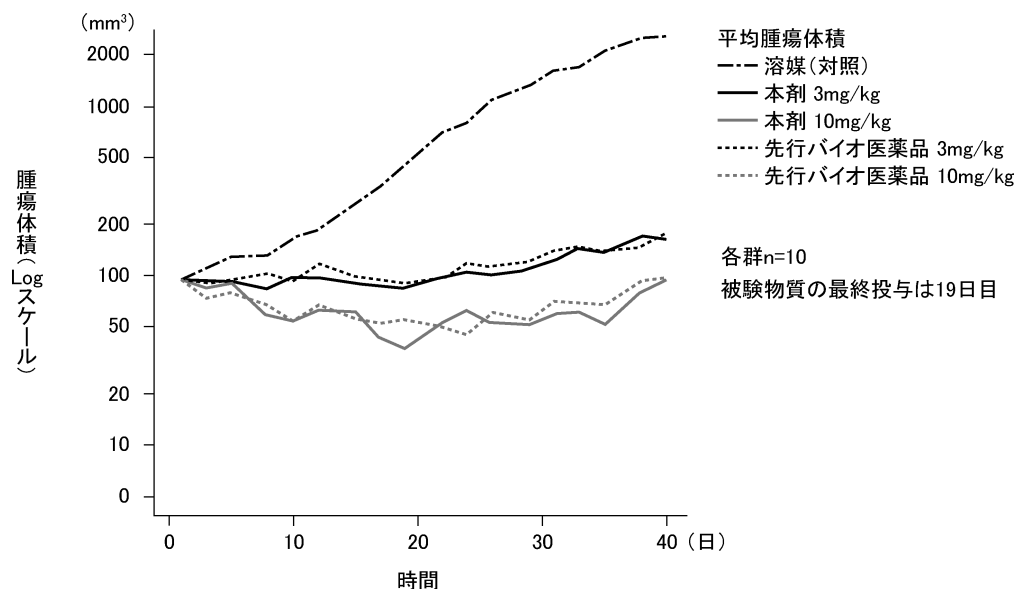


目まで、週 3 回腫瘍体積を測定した。本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の腫瘍増殖抑制の同等性／同質性を、投与群の腫瘍体積／対照群の腫瘍体積 (treatment/control : T/C) 比及び T/C 比の両側 90%信頼区間によって評価した。

本剤及び先行バイオ医薬品は、3mg/kg 及び 10mg/kg で抗腫瘍活性を示し、T/C 比に関して、すべての治療群において溶媒対照群に対する有意差が認められた。また、先行バイオ医薬品に対する本剤の T/C 比は 3mg/kg で 81.6%、10mg/kg で 99.4%であり、両側 90%信頼区間は 3mg/kg で 59.7~117.8%、10mg/kg で 77.4~125.2%であった。

以上より、本剤と先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制は、類似していることが示された。

#### NCI-N87 細胞を移植した CD-1 ノードマウスでの本剤及び先行バイオ医薬品の抗腫瘍活性



#### 2) 乳癌異種移植モデル (BT-474<sup>\*注</sup>) での腫瘍増殖に対する効果 (マウス)<sup>6)</sup>

<sup>\*注</sup> HER2 を内在的に高発現したヒト転移性乳癌細胞

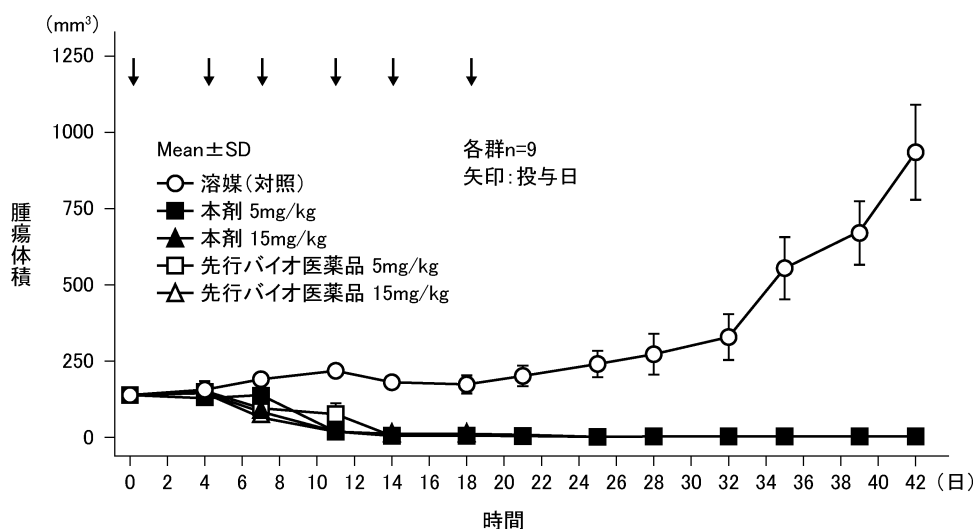
##### ①本剤 5mg/kg 及び 15mg/kg での検討

方法：17β-エストラジオールペレットを皮下に埋め込み、BT-474 細胞を 1×10<sup>7</sup>cells/マウスで皮下移植した NOD/SCID (non-obese diabetic/severe combined immunodeficient) マウスに対し、平均腫瘍体積が 137.9~141.1mm<sup>3</sup>に達した移植 7 日後から、本剤 (5mg/kg 又は 15mg/kg)、先行バイオ医薬品 (EU) (5mg/kg 又は 15mg/kg)、又は溶媒対照を週 2 回 3 週間静脈内投与し (各群 n=9)、42 日目まで週 2 回、腫瘍体積を測定した。

5mg/kg の本剤投与群は、移植後 11 日目から溶媒対照群にくらべ有意な抗腫瘍活性を示し、15mg/kg の本剤投与群、5mg/kg 及び 15mg/kg の先行バイオ医薬品投与群は、移植後 7 日目から溶媒対照群にくらべ有意な抗腫瘍活性を示した。本剤と先行バイオ医薬品 (5mg/kg 及び 15mg/kg) との投与群間比較において統計学的に有意な差異はなかった (5mg/kg で P=0.2068、15mg/kg で P=0.2264 [Bonferroni の多重比較検定])。

以上より、本剤と先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制は、類似していることが示された。

NOD/SCID マウスを用いた BT-474 細胞皮下移植に対する本剤  
及び先行バイオ医薬品の抗腫瘍活性 (5mg/kg、15mg/kg)



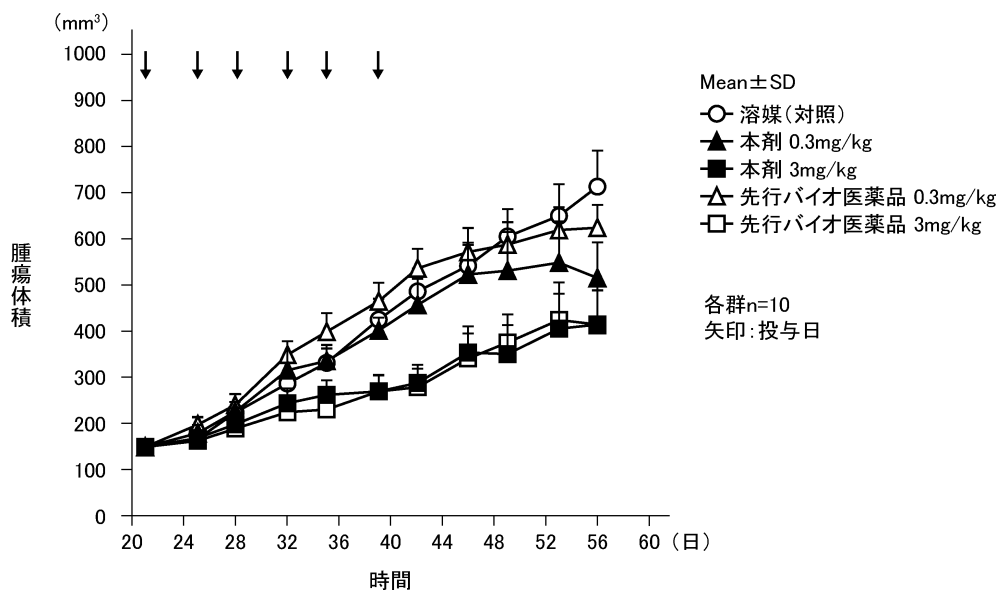
②低用量 (本剤 0.3mg/kg 及び 3mg/kg) での検討

方法：17β-エストラジオールペレットを皮下に埋め込み、 $8 \times 10^6$  cells/マウスで BT-474 細胞を同所移植した NOD/SCID マウスに対し、平均腫瘍体積が約 146mm<sup>3</sup>に達した移植 21 日後から、本剤 (0.3mg/kg 又は 3mg/kg)、先行バイオ医薬品 (EU) (0.3mg/kg 又は 3mg/kg)、又は溶媒対照を週 2 回 3 週間静脈内投与し (各群 n=10)、56 日目まで週 2 回、腫瘍体積を測定した。腫瘍移植後 42 及び 56 日目の測定データを用いて、腫瘍体積の群間比較を行った。

本剤及び先行バイオ医薬品の 0.3mg/kg 投与群は、溶媒対照群にくらべ有意な抗腫瘍活性を示さなかった。本剤 3mg/kg 及び先行バイオ医薬品 3mg/kg 投与群では、腫瘍移植から 42 日目及び 56 日目における平均腫瘍体積が、それぞれ 284mm<sup>3</sup>及び 471mm<sup>3</sup> (本剤群)、280mm<sup>3</sup>及び 413mm<sup>3</sup> (先行バイオ医薬品群) であり、溶媒対照群の 487mm<sup>3</sup> (42 日目) 及び 714mm<sup>3</sup> (56 日目) にくらべ有意な腫瘍増殖抑制が認められた (それぞれ  $P=0.013$  及び  $P=0.011$  [42 日目]、 $P=0.014$  及び  $P=0.016$  [56 日目] [一元配置分散分析及び最小有意差法])。投与量 3mg/kg での本剤と先行バイオ医薬品間で、腫瘍体積比較に関する P 値は 42 日目で 0.949、56 日目で 0.962 であり、AUC (腫瘍体積-時間曲線下面積) 比較に関する P 値は 42 日目で 0.874、56 日目で 0.769 であった。

以上より、本剤と先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制は、類似していることが示された。

NOD/SCID マウスを用いた BT-474 細胞皮下移植に対する本剤  
及び先行バイオ医薬品の抗腫瘍活性 (0.3mg/kg、3mg/kg)



### 3) *in vitro* 試験<sup>7)</sup>

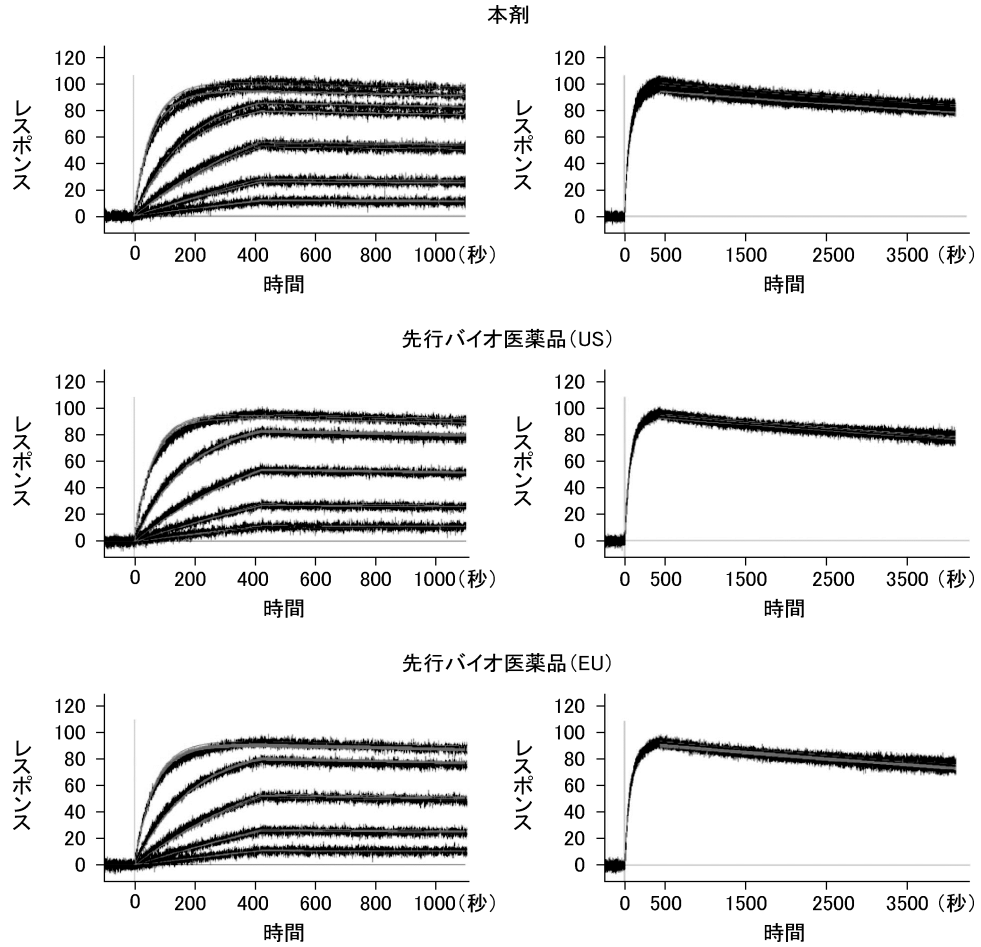
本剤は *in vitro* 試験において、HER2 に対して選択的に結合し、以下の作用を示した。

#### ① Fab 領域を介する生物学的活性

##### HER2 に対する結合キネティクス

本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) について、表面プラズモン共鳴を用いて HER2 に対する結合キネティクスを解析した結果、各製剤の HER2 に対する結合親和性は同等であることが示された。固定化した各製剤に対し 25nM の組換え HER2 (アミノ酸 23~653 位) を添加し、3600 秒の解離相データから算出した HER2 に対する解離定数は、本剤で 74.9~78.7pM、先行バイオ医薬品 (US) で 67.1~79.5pM、先行バイオ医薬品 (EU) で 63.0~91.6pM であった。

表面プラズモン共鳴を用いた HER2 結合親和性の解析

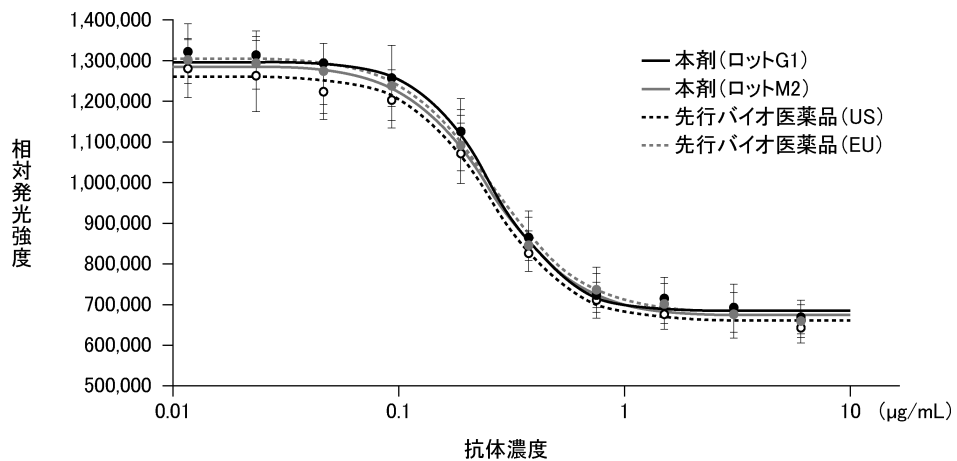


左：固定化した各製剤に対し 0.309~25nM の 5 段階の組換え HER2 を添加して得られたセンサーグラム (黒) と、それらを 1 : 1 結合モデルで理論曲線にグローバルフィッティングした結果 (グレー)。  
 右：25nM の組換え HER2 の添加により得られた 3600 秒の解離相のセンサーグラム (黒) と、そのグローバルフィッティングの結果 (グレー)。

リガンド非依存的増殖阻害アッセイ

本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) について、HER2 を高発現する BT-474 ヒト乳癌細胞に対する増殖阻害活性を測定した。増殖阻害に関する用量-反応曲線は各製剤で同等であった。

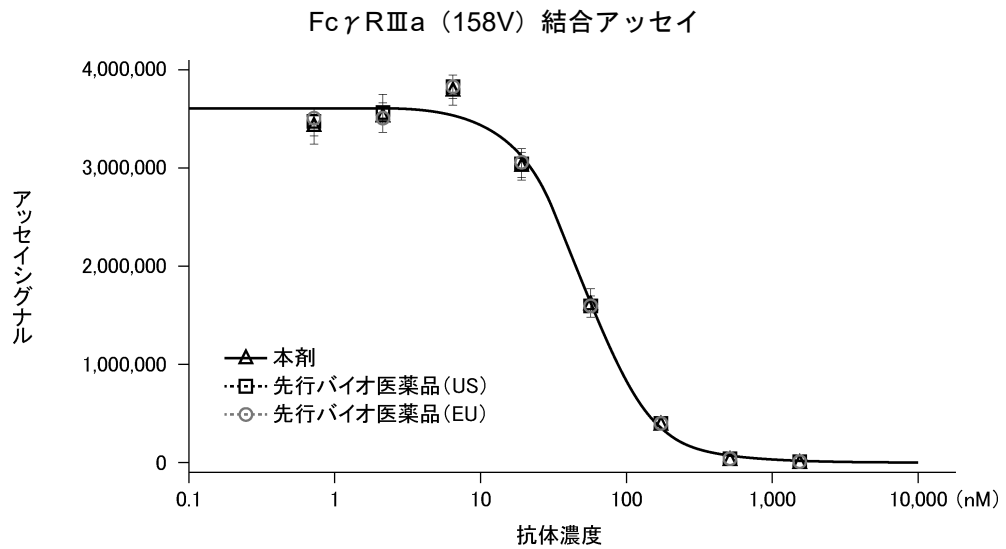
BT-474 ヒト乳癌細胞に対する増殖阻害活性



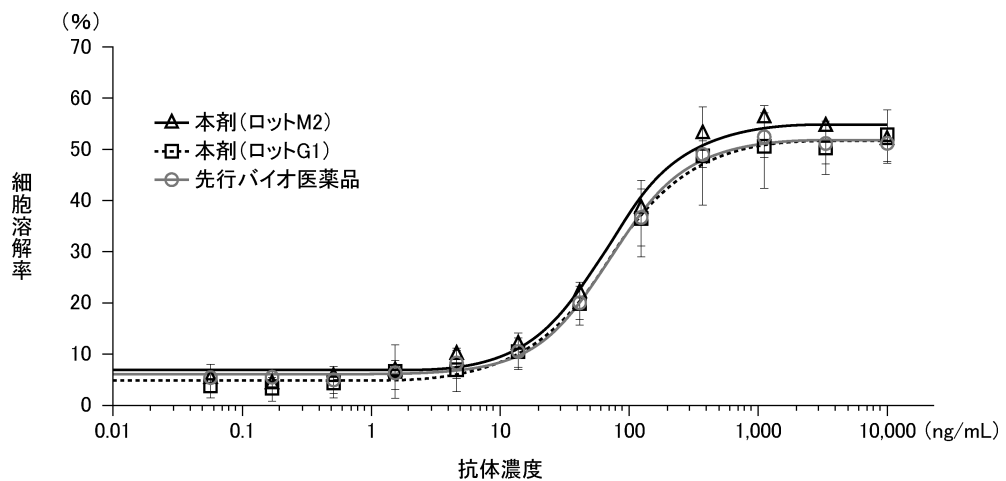
## ②Fc 領域を介する生物学的活性

本剤と先行バイオ医薬品の、Fc $\gamma$ RIIIa (158V) に対する結合親和性は同等であった。また、本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) について、HER2 を高発現する HCC2218 ヒト乳癌細胞を標的細胞、Fc $\gamma$ RIII (158V) を高発現させた NK92-M1 細胞をエフェクター細胞として ADCC 活性を測定した。

ADCC に関する用量-反応曲線は各製剤で同等であり、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が示された。



## 遺伝子組換え NK92-M1 エフェクター細胞を用いた ADCC バイオアッセイ



## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

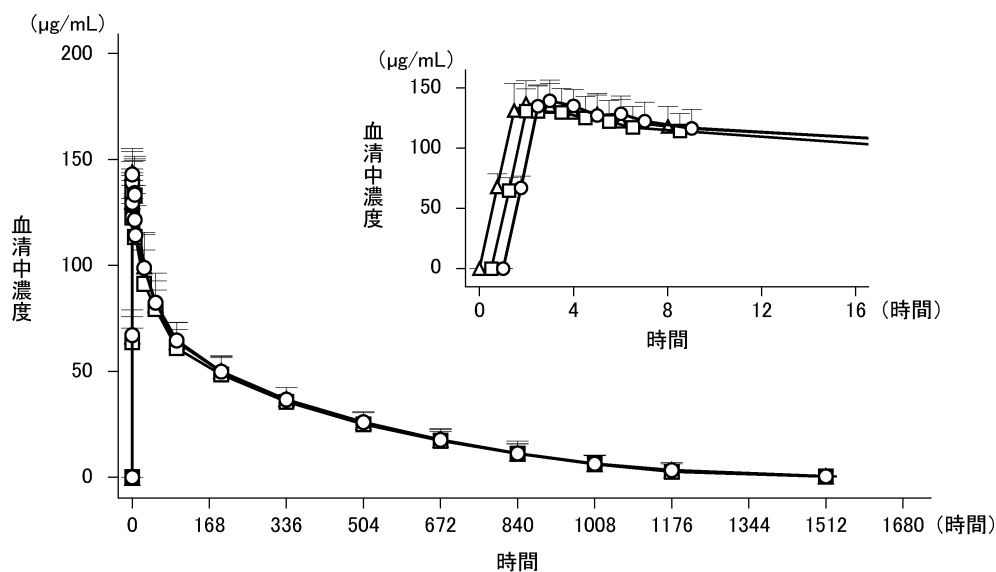
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

全被験者での検討（健康成人、外国人データを含む）

健康成人男性 157 例（日本人被験者 31 例を含む）を対象とした海外第 I 相試験（20130119 試験）で、本剤又は先行バイオ医薬品（US 又は EU）を 6mg/kg で約 90 分かけて単回静脈内投与し、血清中濃度を測定した。血清中濃度-時間推移の平均値は、各投与群で同程度であった。薬物動態 (PK) パラメータ (AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub>) の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は、本剤と先行バイオ医薬品 (US)、本剤と先行バイオ医薬品 (EU)、及び先行バイオ医薬品の US と EU のいずれの比較でも、生物学的同等性の基準範囲 (0.80~1.25) 内であり、3 剤の PK の同等性/同質性が確認された。

本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の血清中濃度-時間推移（薬物濃度測定集団）



挿入図では各投与群のグラフをずらして示した。

Mean+SD

△ 本剤群 (N=50)

□ 先行バイオ医薬品 (US) 群 (N=52)

○ 先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N=55)

## 本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の PK パラメーター (PK 解析対象集団)

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ ) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	Clast ( $\mu\text{g/mL}$ ) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUClast ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	Tmax (h) 中央値 [n] (最小値, 最大値)	T <sub>1/2</sub> (h) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	$\lambda z$ (1/h) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)
本剤	139.34 [50] (13)	0.717 [50] (97)	34945.4 [50] (17)	35223.8 [50] (18)	2.00 [50] (1.52, 5.00)	166.14 [50] (18)	0.00417 [50] (19)
先行バイオ 医薬品 (US)	134.60 [52] (13)	0.574 [48] (91)	33160.0 [48] (17)	33341.9 [48] (17)	2.00 [52] (1.53, 5.00)	152.02 [48] (16)	0.00456 [48] (16)
先行バイオ 医薬品 (EU)	140.49 [54] (12)	0.630 [46] (97)	34896.5 [46] (17)	35122.6 [46] (18)	2.00 [54] (1.55, 24.00)	151.03 [46] (22)	0.00459 [46] (22)

Cmax : 最高血清中濃度、Clast : 定量可能な最終時点における血清中濃度、AUClast : 定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUCinf : 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、Tmax : 最高血清中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub> : 消失半減期、 $\lambda z$  : 消失速度定数、n : 測定値を有する被験者数

## 本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の PK パラメーターの比較 (PK 解析対象集団)

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	AUClast ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
	調整した幾何最小二乗平均値 [n]		
本剤	135.90 [50]	34061.43 [50]	33811.67 [50]
先行バイオ医薬品 (US)	131.19 [52]	32271.67 [48]	32113.58 [48]
先行バイオ医薬品 (EU)	136.85 [54]	33947.00 [46]	33748.19 [46]
	調整した幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
本剤 vs 先行バイオ医薬品 (US)	1.04 (0.9948, 1.0787)	1.06 (0.9974, 1.1169)	1.05 (0.9967, 1.1122)
本剤 vs 先行バイオ医薬品 (EU)	0.99 (0.9540, 1.0338)	1.00 (0.9476, 1.0624)	1.00 (0.9479, 1.0589)
先行バイオ医薬品 (US) vs 先行バイオ医薬品 (EU)	0.96 (0.9213, 0.9975)	0.95 (0.8973, 1.0072)	0.95 (0.8998, 1.0063)

注 : 投与群及び民族を固定効果とした統計モデルを用いた。

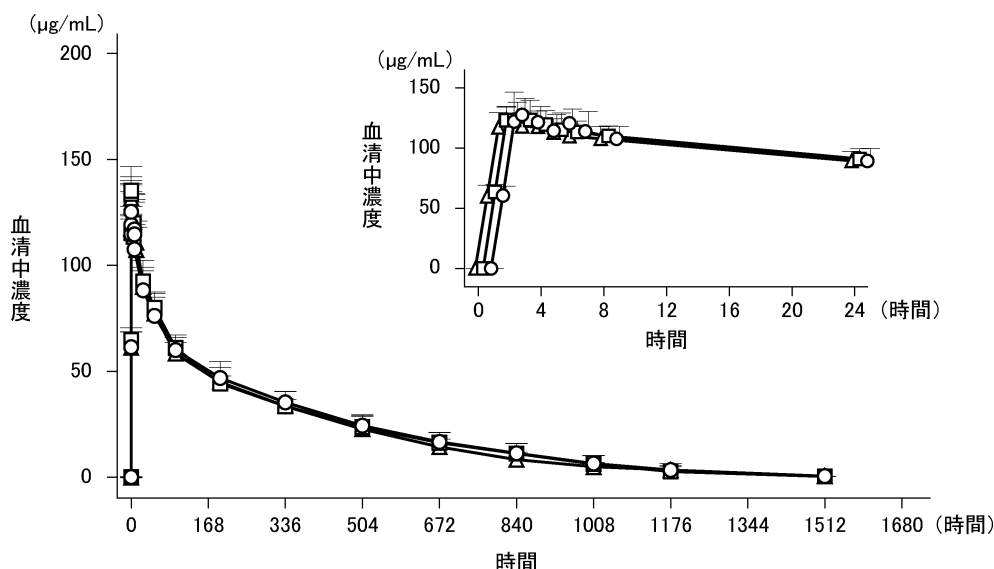
Cmax : 最高血清中濃度、AUCinf : 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUClast : 定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積

n : 測定値を有する被験者数

日本人におけるサブグループ解析

日本人被験者 31 例において、本剤と先行バイオ医薬品 (US)、本剤と先行バイオ医薬品 (EU)、及び先行バイオ医薬品の US と EU を比較した結果、PK パラメータ (AUCinf 及び Cmax) の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準範囲 (0.80~1.25) 内であった。したがって、3 剤の PK の同等性/同質性について、日本人被験者と全被験者との一貫性が確認された。

日本人被験者における本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の血清中濃度-時間推移 (薬物濃度測定集団)



挿入図では各投与群のグラフをずらして示した。

Mean + SD

- △ 本剤群 (N=10)
- 先行バイオ医薬品 (US) 群 (N=10)
- 先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N=11)

日本人被験者における本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の PK パラメーター (PK 解析対象集団)

	Cmax (µg/mL) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	Clast (µg/mL) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUClast (µg·h/mL) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUCinf (µg·h/mL) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	Tmax (h) 中央値 [n] (最小値, 最大値)	T <sub>1/2</sub> (h) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	λ <sub>z</sub> (1/h) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)
本剤	124.99 [10] (11)	0.538 [10] (76)	30084.4 [10] (6)	30245.7 [10] (6)	2.00 [10] (1.53, 4.00)	162.44 [10] (11)	0.00427 [10] (11)
先行バイオ 医薬品 (US)	131.59 [10] (11)	0.485 [10] (79)	31064.4 [10] (20)	31184.1 [10] (20)	2.50 [10] (1.62, 4.00)	142.44 [10] (13)	0.00487 [10] (13)
先行バイオ 医薬品 (EU)	130.92 [10] (9)	0.712 [9] (84)	33397.8 [9] (15)	33605.4 [9] (15)	2.00 [10] (1.57, 5.00)	158.38 [9] (13)	0.00438 [9] (13)

Cmax : 最高血清中濃度、Clast : 定量可能な最終時点における血清中濃度、AUClast : 定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUCinf : 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、Tmax : 最高血清中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub> : 消失半減期、λ<sub>z</sub> : 消失速度定数、h : 時間、n : 測定値を有する被験者数



## 日本人被験者における本剤、先行バイオ医薬品（US）、先行バイオ医薬品（EU）の PK パラメーターの比較（PK 解析対象集団）

	Cmax (µg/mL)	AUCinf (µg·h/mL)	AUClast (µg·h/mL)
	調整した幾何最小二乗平均値 [n]		
本剤	124.99 [10]	30245.70 [10]	30084.41 [10]
先行バイオ医薬品 (US)	131.59 [10]	31184.13 [10]	31064.41 [10]
先行バイオ医薬品 (EU)	130.92 [10]	33605.39 [9]	33397.78 [9]
	調整した幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
本剤 vs 先行バイオ医薬品 (US)	0.95 (0.8779, 1.0277)	0.97 (0.8665, 1.0857)	0.97 (0.8665, 1.0824)
本剤 vs 先行バイオ医薬品 (EU)	0.95 (0.8824, 1.0329)	0.90 (0.8016, 1.0106)	0.90 (0.8035, 1.0099)
先行バイオ医薬品 (US) vs 先行バイオ医薬品 (EU)	1.01 (0.9290, 1.0874)	0.93 (0.8265, 1.0419)	0.93 (0.8297, 1.0427)

注：投与群を固定効果とした統計モデルを用いた。

Cmax：最高血清中濃度、AUCinf：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUClast：定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積

n：測定値を有する被験者数

2) 反復投与<sup>2)</sup>

HER2 陽性早期乳癌を有する女性患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20120283 試験）において、評価可能な本剤又は先行バイオ医薬品の血清中濃度データが 1 回以上得られた被験者を対象とした。

術前及び術後補助化学療法期の投与群（本剤／本剤群 363 例、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 190 例、及び先行バイオ医薬品／本剤群 171 例）別のすべての評価時点（術前補助化学療法期：ベースライン（無作為割付時）から 3 週後、6 週後、9 週後、12 週後の来院時、術後補助化学療法期：術後補助化学療法期の治験薬投与開始日から 12 週後、術後補助化学療法期の治験薬投与開始日から 24 週後、及び試験終了時の来院時）の血清中トラフ濃度は、3 投与群で同等／同質であった。術前補助化学療法期の血清中トラフ濃度の幾何最小二乗平均値は、本剤／本剤群で 33045.9～44187.4ng/mL、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 34522.8～47821.1ng/mL、及び先行バイオ医薬品／本剤群で 33516.1～46485.9ng/mL、術後補助化学療法期の血清中トラフ濃度の幾何最小二乗平均値は、本剤／本剤群で 35341.6～55172.1ng/mL、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 37934.8～56155.9ng/mL、及び先行バイオ医薬品／本剤群で 35769.3～55215.5ng/mL であった。手術可能な HER2 陽性の乳癌患者に本剤又は先行バイオ医薬品を反復投与したとき、本剤と先行バイオ医薬品の PK は類似し、また、先行バイオ医薬品から本剤に切り替えたときの血清中トラフ濃度は本剤のみを投与したときと類似していることが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

術前及び術後補助化学療法期の投与群及び評価時点別（来院別）の血清中トラフ濃度の幾何最小二乗平均値

	本剤／本剤 (N = 363)	先行バイオ医薬品／ 先行バイオ医薬品 (N = 190)	先行バイオ医薬品 ／本剤 (N = 171)
術前補助化学療法期			
ベースラインから 3 週後			
N	349	178	162
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	33045.9	34522.8	33516.1
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	57.35	48.47	48.91
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.96 (0.90, 1.01)		0.97 (0.91, 1.04)
ベースラインから 6 週後			
N	342	181	159
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	41663.0	45136.4	42764.9
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	72.56	61.30	61.53
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.92 (0.86, 0.99)		0.95 (0.87, 1.03)
ベースラインから 9 週後			
N	341	177	164
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	43966.5	47821.1	45710.1
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	73.82	62.57	62.58
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.92 (0.86, 0.99)		0.96 (0.88, 1.04)
ベースラインから 12 週後			
N	318	161	149
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	44187.4	43347.8	46485.9
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	99.67	80.23	81.65
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	1.02 (0.93, 1.12)		1.07 (0.96, 1.19)
	本剤／本剤 (N = 363)	先行バイオ医薬品／ 先行バイオ医薬品 (N = 190)	先行バイオ医薬品 ／本剤 (N = 171)
術後補助化学療法期			
術後補助化学療法期の治験薬投与開始日			
N	339	167	164
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	3408.8	3928.7	3955.4
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	737.75	445.47	453.56
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.87 (0.70, 1.08)		1.01 (0.78, 1.30)
術後補助化学療法期の治験薬投与開始日から 12 週後			
N	326	163	157
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	52873.3	53165.1	52774.7
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	71.46	59.18	60.41
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.99 (0.93, 1.07)		0.99 (0.91, 1.08)
術後補助化学療法期の治験薬投与開始日から 24 週後			
N	311	157	157
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	55172.1	56155.9	55215.5
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	74.59	61.53	63.59
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.98 (0.91, 1.06)		0.98 (0.90, 1.07)
試験終了時			
N	333	174	157
幾何最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	35341.6	37934.8	35769.3
幾何変動係数 (%) <sup>a)</sup>	160.63	127.74	127.96
幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup> (ng/mL)	0.93 (0.82, 1.05)		0.94 (0.82, 1.09)

注：ベースラインは無作為割付後の初回投与日。投与後 4 週間を超えた後に採取したトラフ濃度測定用（投与前）の血清検体（ベースライン、術後補助化学療法期の治験薬投与開始日、及び試験終了時の血液検体を除く）を評価不能とみなし、各 Visit の PK 結果から除外した。

N = 被験者数、PK = 薬物動態

a) 無作為化の層別化因子（T 分類、結節状態、ホルモン受容体の状況、パクリタキセルの投与計画、及び地理的地域）で調整した一般化線形モデルを用いて推定した。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

薬物動態成績の解析：ノンコンパートメントモデル

## (2)吸収速度定数

該当しない

## (3)消失速度定数

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## (4)クリアランス

該当資料なし

## (5)分布容積

該当資料なし

## (6)その他

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1)解析方法

本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性／同質性を評価するために、非線形混合効果による母集団 PK 解析を実施した。

公表されているトラスツズマブの母集団 PK モデル及び最終推定値（共変量効果を含む）を使用した。

## (2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、体重及び ALT は乳癌患者でのトラスツズマブ PK の重要な予測因子と考えられた。

## 4. 吸 収

該当しない

## 5. 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（サル）

先行バイオ医薬品の動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg 反復投与）が報告されている。

（「VIII.6.(5)妊婦」参照）

## (3)乳汁への移行性（サル）

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

（「VIII.6.(6)授乳婦」参照）

## (4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

活性のある代謝物は検出されていない

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

## 1. 警告

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

## 解説：

## 1.1 施設・医師要件、説明・同意の取得等

重篤な副作用が発現する場合もあるので、本剤の使用は、緊急時に直ちに適切な処置をとれる設備・医師を配備した医療機関において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に対して実施することが必要である。特に、外来で使用する場合、異常発生時に患者を直ちに当該医療機関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、医療機関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。

## 1.2 心障害

先行バイオ医薬品において心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、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）を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤治療の有益性と危険性の評価（リスクベネフィット評価）を行うことが必要である。特に心障害発現リスクの高い患者あるいは症状が悪化する可能性のある患者では、心機能検査を頻回に実施すること。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「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」、設定理由については「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.1-9.1.7」の各項解説を参照のこと。

## 1.3 Infusion reaction

本剤において Infusion reaction に関連する症状が報告されており、先行バイオ医薬品においても国外で市販後に、死亡例を含む重篤症例が報告されている。また、本症状は急激な症状悪化の可能性があるので、

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項の解説を参照のこと。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2. 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]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。[1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1 参照]

8.2 Infusion reaction の発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシン及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。

##### 〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法（A 法、B 法）、術後薬物療法の A 法及び転移性乳癌の B 法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>8,9,10</sup>）を熟読すること。

解説：

##### 〈効能共通〉

8.1 先行バイオ医薬品において重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている。したがって、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すること。異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与を開始すること。投与中は、適宜（患者の状態に応じてより頻回に）心機能検査を行い、左室駆出率（LVEF）の変動及び異常所見の有無を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与継続を検討すること（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、  
「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと。）。一方、先行バイオ医薬品の国外臨床試験において、放射線療法の同時併用（左胸への照射の有無を含む）により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められていないため、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。

- 8.2 先行バイオ医薬品において Infusion reaction の回復後に薬剤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と報告されている。

Infusion reaction の詳細については、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項にまとめて解説した。  
「VIII.1.警告内容とその理由 1.3」の項とあわせて参照のこと。

- 8.3 「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.9」参照

- 8.4 カドサイラ [一般名：トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）] の海外臨床試験で先行バイオ医薬品との取り違えによる過量投与が報告されている。また、カドサイラ過量投与例において、死亡例が報告されている。このため、一般名が類似しているカドサイラと取り違えないよう注意すること。また、エンハーツ [一般名：トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）] についても一般名が類似しており、取り違えの可能性が否定できないことから、取り違えに関する注意を追記した。

#### 〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

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

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

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

[https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)  
(2023/6/30 アクセス)

「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\\_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)  
(2023/6/30 アクセス)

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 重篤な心障害のある患者

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

##### 9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。 [1.2、8.1、11.1.1 参照]

**9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者**

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

**9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者**

症状が悪化するおそれがある。 [1.2、8.1、11.1.1 参照]

**9.1.5 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床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]

**解説：**

9.1.1 先行バイオ医薬品において心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている（「VIII.1. 警告内容とその理由 1.2」の項参照）。したがって、基礎疾患に重篤な心障害のある患者は、心障害発現又は症状悪化のリスクがより高いため、「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」と記載した。本剤投与による治療効果（有益性）と副作用（危険性）について慎重な評価を行った上で、なおも本剤投与が必要と考えられる場合は、より頻回に検査を実施するとともに、慎重に経過観察を行うこと（「VIII. 8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項の解説を参照）。

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の心毒性は累積投与量依存性であり、アントラサイクリン系薬剤を投与中又はその前治療歴のある患者は、心障害発現のリスクがより高いと考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要となる（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと）。

9.1.3 一般的に、胸部への放射線照射により心筋細胞が障害を受ける可能性があり、このような場合、本剤投与による心障害発現のリスクが高まると考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと）。

9.1.4、9.1.5 本剤及び先行バイオ医薬品投与後に心障害が発現したとの報告があることから、本剤投与前に心不全症状が認められる患者、又はその既往歴のある患者、左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者は、本剤投与により症状が悪化する可能性がある。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと）。

9.1.6 本剤及び先行バイオ医薬品投与後に心障害が発現したとの報告があることから、基礎疾患として冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）のある患者、又はその既往歴のある患者は、本剤投与により症状が悪化し



たり、心不全等の心障害が新たに発現するリスクが高まる可能性がある。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと）。

- 9.1.7 一般的に高血圧の患者は心障害発現のリスクが高いと考えられる。したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である（「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照のこと）。
- 9.1.8 先行バイオ医薬品の国外市販後において、重篤な Infusion reaction による死亡例として投与前から肺転移、胸水により呼吸不全の症状を呈し、酸素吸入施行中又は施行歴有りであった患者が報告されていることから、安静時呼吸困難のある患者又はその既往歴のある患者では、Infusion reaction が重篤化（アナフィラキシー様症状、肺障害等）するリスクが高いと考えられる。このような患者に投与する場合には、より慎重な経過観察を行う必要がある（「VIII.1.警告内容とその理由 1.3」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.2」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.2、11.1.3」の項を参照のこと）。

## (2)腎機能障害患者

設定されていない

## (3)肝機能障害患者

設定されていない

## (4)生殖能を有する者

### 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]

解説：

9.4 「VIII.6.(5)妊婦」参照

## (5)妊婦

### 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<sup>11)</sup>が、胎児への影響は報告されていない。 [9.4 参照]

解説：

9.5 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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中は適切な避妊法を用い、本剤投与終了後も最低 7 カ月間は避妊するよう指導すること。

(6)授乳婦

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<sup>12)</sup>。

解説：

9.6 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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していない。先行バイオ医薬品の静脈内投与（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。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 本剤の臨床試験において、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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

解説：

9.8 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。  
本剤は抗体製剤であり、先行バイオ医薬品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、先行バイオ医薬品では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「1.警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

## 8. 副作用

## 11. 副作用

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

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3 ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1-9.1.7 参照]

## 11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる Infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約 40%の患者において報告されている（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reaction のうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等）が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、 $\beta$ -アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3 参照]

## 11.1.3 間質性肺炎・肺障害

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

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

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

## 11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

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

## 11.1.8 敗血症（0.2%）

## 11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

注) 発現頻度は HER2 過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験 [H0407g 試験、H0452g 試験、H0453g 試験]、HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験 [H0551g 試験、H0552g 試験、H0648g 試験、H0649g 試験、H0650g 試験、H0659g 試験、H0693g 試験]、HER2 過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験 [MKC-454-02 試験]、HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後薬物療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験]、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験 [ToGA 試験]、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験 [HUON-003-01

試験] 及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験 [TRIUMPH 試験] を含む。

**解説：**

**11.1.1 心障害：** 先行バイオ医薬品において、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。海外で実施した第Ⅲ相臨床試験のうち本剤が投与された 535 例において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として洞性徐脈と心室性期外収縮がそれぞれ 1 例認められた。

洞性徐脈を発現した症例は 65 歳の女性で、本剤初回投与 78 日目にグレード 3 の洞性徐脈が発現し、回転性めまいのため入院した。入院日の心拍数は 33～36 回/分であった。ペースメーカーの植え込みと投薬治療により症状は回復し、86 日目に退院した。本剤は、投与を変更せずに継続した。

心室性期外収縮を発現した症例は 64 歳の女性で、本剤初回投与 183 日目にグレード 3 の心室性期外収縮が発現し、動悸のため入院した。本被験者に心血管疾患の既往はなく、本事象は初発の不整脈であった。188 日目の心電図検査は正常で、189 日目に退院した。本剤の投与は本事象により延期となったが、退院後に投与を継続した。

**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：**

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：**

先行バイオ医薬品における化学療法との併用試験及び単独投与試験から、アントラサイクリン系薬剤の併用又は前治療歴は、重要なリスクファクターであると考えられる。また、以下の因子についてもリスクファクターと考えられるため、あわせて「1.警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項で注意喚起を図っている。

胸部への放射線治療

心不全症状、又はその既往

左室駆出率（LVEF）の低下、コントロール不能な不整脈、临床上重大な心臓弁膜症

冠動脈疾患、又はその既往

高血圧、又はその既往

**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。

**11.1.2 Infusion reaction：** 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤な副作用が国内・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。

手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において術前補助化学療法期の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤群で 3.8%（14/364 例）、先行バイオ医薬品群で 3.3%（12/361 例）であり、そのうち治験薬初回投与から 1 日後までに発現した Infusion reaction は、本剤群で 2.2%（8/364 例）、先行バイオ医薬品群で 0.8%（3/361 例）であった。

術後補助化学療法期の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤／本剤群で 2.9%（10/349 例）、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 2.3%（4/171 例）、先行バイオ医薬品／本剤群で 1.2%（2/171 例）であった。

試験全体の治験薬との因果関係が否定できない Infusion reaction の発現割合は、本剤／本剤群で 5.2%（19/364 例）、先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群で 4.7%（9/190 例）、先行バイオ医薬品／本剤群で 5.3%（9/171 例）であった。重篤な Infusion reaction の副作用は認められなかった。

先行バイオ医薬品の国外臨床試験における Infusion reaction の発現状況概要は下記のとおりであった。

- ・ 先行バイオ医薬品の点滴中～点滴開始後 24 時間以内に多く発現
- ・ 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、先行バイオ医薬品では、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、また本症状の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）、急性呼吸促進症候群等が 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。

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、ほとんどの症例で先行バイオ医薬品の点滴開始 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。

**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）。

- 11.1.3 間質性肺炎・肺障害：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない肺障害が国内・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。間質性肺炎は、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が、注意喚起を図るため記載している。
- 11.1.4 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血：**先行バイオ医薬品の転移性乳癌に対する単独投与あるいは化学療法併用投与における国外臨床試験において重篤な汎血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少、貧血が発現した症例が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。海外で実施した第Ⅲ相臨床試験のうち本剤が投与された 535 例において重篤な副作用と評価されたものはなかった。本剤の投与対象となる乳癌の患者では一般に前治療として複数の化学療法が施行され骨髄機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに必要に応じて血液検査等を実施する。
- 11.1.5 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない肝炎、肝不全、黄疸が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。本剤の投与対象となる乳癌の患者では腫瘍や化学療法の影響で肝機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに必要に応じて血液検査等を実施する。
- 11.1.6 腎障害：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない腎不全、腎障害が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。本剤投与中は十分な観察を行うとともに必要に応じて血液検査、尿検査等を実施する。
- 11.1.7 昏睡、脳血管障害、脳浮腫：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない脳血管障害、昏睡、脳浮腫が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。本剤投与中は十分な観察を行う。
- 11.1.8 敗血症：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない敗血症が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。本剤の投与対象となる乳癌の患者では、一般に全身状態の悪化により免疫機能が低下し、易感染状態にある可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行う。
- 11.1.9 腫瘍崩壊症候群：**先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群を発現した症例が国内外で市販後に報告されている。本剤投与中は、必要に応じ血清中電解質濃度及び腎機能検査を実施するなど、十分な観察を行う。治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤の投与を中止し、適切な処理を行うとともに、症状が回復するまで十分な観察を行う。

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
11.2.1 HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌				
	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ（感）、思考異常
消化器	悪心・嘔吐（16.8%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、痒痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、瘡瘻	
肝臓			AST 増加、ALT 増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱（31.5%）、悪寒（20.0%）、疲労（10.5%）	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等）、胸部不快感、骨痛、頸部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

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

11.2.2 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法				
	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、痒痒症	紅斑、瘡瘻		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等）	末梢性浮腫、背部痛、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	带状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.2.3 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌			
	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	癢痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加



## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（海外データ：20120283 試験）

評価対象例数	535
副作用発現例数	124
副作用発現率（%）	23.2

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（%）	副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（%）
<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>31 (5.8)</b>	<b>神経系障害</b>	<b>18 (3.4)</b>
好中球減少症	18 (3.4)	頭痛	7 (1.3)
白血球減少症	15 (2.8)	末梢性ニューロパチー	4 (0.7)
貧血	13 (2.4)	浮動性めまい	2 (0.4)
血小板減少症	4 (0.7)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.4)
リンパ球減少症	3 (0.6)	注意力障害	1 (0.2)
正色素性正球性貧血	1 (0.2)	異常感覚	1 (0.2)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>22 (4.1)</b>	味覚異常	1 (0.2)
無力症	10 (1.9)	<b>胃腸障害</b>	<b>14 (2.6)</b>
疲労	4 (0.7)	悪心	4 (0.7)
発熱	4 (0.7)	嘔吐	3 (0.6)
悪寒	1 (0.2)	便秘	2 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	下痢	2 (0.4)
注射部位紅斑	1 (0.2)	上腹部痛	1 (0.2)
末梢腫脹	1 (0.2)	肛門失禁	1 (0.2)
<b>臨床検査</b>	<b>22 (4.1)</b>	消化不良	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.3)	口内炎	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.1)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>14 (2.6)</b>
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.9)	皮膚乾燥	3 (0.6)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	爪の障害	3 (0.6)
血小板数減少	2 (0.4)	脱毛症	2 (0.4)
体重減少	2 (0.4)	発疹	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	異汗性湿疹	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	紅斑	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.2)	そう痒症	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)	そう痒性皮膚疹	1 (0.2)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>18 (3.4)</b>	汗腺障害	1 (0.2)
関節痛	8 (1.5)	顔面腫脹	1 (0.2)
筋肉痛	6 (1.1)	<b>心臓障害</b>	<b>12 (2.2)</b>
骨痛	2 (0.4)	動悸	3 (0.6)
筋痙縮	2 (0.4)	心不全	2 (0.4)
四肢痛	2 (0.4)	心室性期外収縮	2 (0.4)
背部痛	1 (0.2)	不整脈	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)	心房細動	1 (0.2)
		心筋炎	1 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)
洞性徐脈	1 (0.2)	ほてり	1 (0.2)
収縮機能障害	1 (0.2)	起立性低血圧	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	血管痛	1 (0.2)
心室壁運動低下	1 (0.2)	代謝及び栄養障害	5 (0.9)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>12 (2.2)</b>	食欲減退	1 (0.2)
鼻乾燥	4 (0.7)	体液貯留	1 (0.2)
鼻出血	2 (0.4)	高血糖	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	高ナトリウム血症	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)	低カリウム血症	1 (0.2)
胸水症	1 (0.2)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>4 (0.7)</b>
鼻の炎症	1 (0.2)	肝毒性	2 (0.4)
自然気胸	1 (0.2)	慢性胆嚢炎	1 (0.2)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	<b>8 (1.5)</b>	高ビリルビン血症	1 (0.2)
注入に伴う反応	7 (1.3)	<b>眼障害</b>	<b>3 (0.6)</b>
処置後出血	1 (0.2)	網膜色素上皮剥離	1 (0.2)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>7 (1.3)</b>	眼乾燥	1 (0.2)
膀胱炎	2 (0.4)	視力低下	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)	<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>2 (0.4)</b>
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	無月経	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.2)	過長過多不規則月経	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)	<b>免疫系障害</b>	<b>1 (0.2)</b>
外陰部膣カンジダ症	1 (0.2)	薬物過敏症	1 (0.2)
<b>血管障害</b>	<b>7 (1.3)</b>	<b>腎及び尿路障害</b>	<b>1 (0.2)</b>
高血圧	4 (0.7)	尿路結石	1 (0.2)

注：副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いて読み替えた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

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

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

・B法：

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

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

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、蛋白凝集が起こるおそれがあるため、添付の日局注射用水（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 2〕 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、蛋白凝集が起こるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

解説：

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には本剤 1 バイアルにつき以下に示す様に溶解液（日局注射用水）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。上記の《換算式》に従い投与に必要な「抜き取り量」を算出してバイアルより注射筒で抜き取り、希釈液（日局生理食塩液）250mL にて希釈し、直ちに使用すること（「IV.7. 調製法及び溶解後の安定性」参照）。

<参考>トラスツズマブ〔トラスツズマブ後続 2〕濃度が 21mg/mL となる溶解液量

販売名	日局注射用水
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」	3.0mL
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」	7.2 mL

14.1.2 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、それぞれ日局注射用水、日局生理食塩液を使用すること。他の溶剤を用いた場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。

14.1.4 本剤は添加剤としてポリソルベート 20 を含有しているため、泡立ちやすくなっている。泡立った状態

で抜き取ると、抜き取り量に誤差を生じる可能性がある。したがって、注射針を凍結乾燥塊に向けて溶解液が静かに流れるように差し込み、ゆっくり注入した後、静かに溶解させる。その後、ほぼ泡が消えるまで数分間放置してから、必要量を抜き取り希釈液に溶解する。

14.1.5 本剤は、抗体製剤であるため、安定性及び無菌性の維持の観点から投与直前に溶解・希釈して必要量を使用し、残液は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 「IV.7.調製法及び溶解後の安定性」参照。

14.2.2 他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。したがって、本剤の点滴静注に際しては、他剤を希釈液中に混合したり、同時に点滴静注しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921 例中 1 例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

#### 解説：

15.1.1 手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）において、試験期間中のいずれかの時点で ADA が陽性となった被験者は 364 例中 2 例（0.6%）であり、いずれも一過性の ADA 発現（すなわち、試験期間中の最終評価時の ADA 検査の結果が陰性）であった。

15.1.2 先行バイオ医薬品の国外第Ⅲ相試験において、急性白血病及び骨髄異形成症候群（MDS）を発現した症例が 5 例報告されている。

15.1.3 先行バイオ医薬品の国外で実施した無作為化比較試験において、骨髄抑制作用を示す他の抗悪性腫瘍剤と先行バイオ医薬品との併用において、以下の報告がある。

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

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

## (2)安全性薬理試験（サル）

独立した *in vivo* での安全性薬理試験は実施していない。

カニクイザルの反復投与毒性試験において、カニクイザル（雌、各群 n=6）に本剤又は先行バイオ医薬品（EU）25mg/kg を週 2 回 4 週間（8 回）静脈内投与したとき、中枢神経系機能（一般状態観察）、呼吸機能（一般状態観察）、心血管系機能（心電図及び心拍数）に関して、それぞれ影響は認められなかった。

## (3)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（ラット、サル）

本剤の単回投与毒性試験は実施していないが、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で本剤を 25mg/kg 初回静脈内投与後に一般症状を観察した。その結果、ラット及びサルに毒性所見は認められず、過去に実施されたマウス及びカニクイザルを用いた先行バイオ医薬品の単回投与毒性試験で毒性所見が観察されなかったこと<sup>注)</sup>と一致した。

注) European Medicines Agency. Herceptin® (trastuzumab). European Public Assessment Report : Scientific Discussion, 21 October 2005.

## (2)反復投与毒性試験（ラット、サル）

動物種 (系統)	投与方法	投与物質 投与量 (mg/kg)	性別 1 群動物数	投与方法 (回数)
ラット (Sprague-Dawley)	静脈内	本剤 25 先行バイオ医薬品 (EU) 25	雌雄 n=10	週 2 回×14 日間 (4 回)
	結果： 本剤及び先行バイオ医薬品の類似する毒性プロファイルが示された。 一般状態、体重、眼科的検査、血液学的検査、血液凝固能、生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検所見、病理組織学的検査で、本剤又は先行バイオ医薬品に関連する影響は観察されなかった。また、本剤は生殖器官に影響を及ぼさなかった。			
カニクイザル	静脈内	溶媒 本剤 25 先行バイオ医薬品 (EU) 25	雌 n=6	週 2 回×4 週間 (8 回)
	結果： 本剤及び先行バイオ医薬品の忍容性は良好で、毒性プロファイルは類似しており、予期しない本剤の毒性はみられなかった。 一般状態、体重、血圧、眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査、血清心筋トロポニン I 濃度、器官重量、剖検所見で、本剤又は先行バイオ医薬品に関連する影響は観察されなかった。両群で尿素及びトリグリセリドの平均濃度が対照群とくらべわずかに高値だったが、毒性学的意義のある変化ではないと考えられた。両群の投与部位に硬結又は結節が観察され、本剤群で発現頻度が高く持続期間が長かったが、静脈内投与部位の病理組織学的検査では、対照も含めた全群で同様の頻度と程度で所見が認められたことから、投与手法に関連した影響と考えられた。両群の膝窩リンパ節の病理組織学的検査で、対照群にくらべ同様の胚中心発達の亢進（投与部位の反応によるリンパ球の刺激亢進を示す）が認められた。			

**(3)遺伝毒性試験**

本剤の遺伝毒性試験は実施していない。先行バイオ医薬品において細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスにおける小核試験の結果はいずれも陰性であった。

**(4)がん原性試験**

本剤のがん原性試験は実施していない。

**(5)生殖発生毒性試験（ラット、サル）**

本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験の病理組織学的検査では、雌雄の生殖器官に特記すべき所見は認められなかった。

**(6)局所刺激性試験（サル、*in vitro*）**

本剤の独立した局所刺激性試験は実施していない。

カニクイザルの反復投与毒性試験の一部として行った静脈内投与部位の病理組織学的検査で、溶媒対照群、本剤群、先行バイオ医薬品（EU）群で、投与部位の病理組織学的所見が類似の発現頻度と程度で認められ、投与手法に関連した影響と考えられた。

**(7)その他の特殊毒性**

組織交差反応性試験：ヒト正常凍結組織及び血液塗抹標本を用いて、ビオチン標識の本剤及びビオチン標識先行バイオ医薬品（EU）の組織交差反応性を比較した。両物質の染色は主に上皮細胞のサブセットに認められ、主要な染色部位は膜成分であった。全体として、本剤による染色の組織学的な局在及び染色パターンは先行バイオ医薬品と同様で、先行バイオ医薬品の公開資料<sup>注)</sup>とも一致した。

注) European Medicines Agency. Herceptin® (trastuzumab). European Public Assessment Report : Scientific Discussion, 21 October 2005.

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
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2〕 該当しない

## 2. 有効期間

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」

36 箇月（安定性試験結果に基づく）

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」

48 箇月（安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ハーセプチン®

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

## 7. 国際誕生年月日

2018年5月16日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年9月21日

承認番号：トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」：23000AMX00802

：トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」：23000AMX00803

薬価基準収載年月日：2018年11月28日

販売開始年月日：2018年11月28日

## 9. 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

用法及び用量変更追加承認年月日：2020年8月26日

内容：「HER2 過剰発現が確認された乳癌」における B 法の用法及び用量を追加

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「第一三共」	1265972010101	4291446D1023	4291446D1023	622659701
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「第一三共」	1265989010101	4291446D2020	4291446D2020	622659801

### 14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤を含むがん化学療法は、「緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤の使用上の注意において、「**HER2 過剰発現**の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。」と記載されているため、**HER2 過剰発現**を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

厚生労働省保険局医療課長通知（保医発 1127 第 2 号） [平成 30 年 11 月 27 日]



## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康被験者を対象とした第Ⅰ相単盲検試験
- 2) 社内資料：手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験
- 3) Coussens L, et al. : Science 1985;230:1132-1139 (PMID : 2999974)
- 4) Lewis GD, et al. : Cancer Immunol Immunother 1993;37:255-263 (PMID : 8102322)
- 5) Pietras RJ, et al. : Oncogene 1998;17:2235-2249 (PMID : 9811454)
- 6) 社内資料：抗腫瘍効果資料
- 7) 社内資料：生物活性試験
- 8) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 9) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法（1 週間間隔投与）の用法・用量の追加
- 10) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌について、3 週間 1 回投与の用法・用量の追加
- 11) 動物実験 胎児移行性（2001 年 4 月 4 日承認、ハーセプチン®注射用 60・150 申請資料概要へ 2-2-3）
- 12) 動物実験 乳汁中移行（2001 年 4 月 4 日承認、ハーセプチン®注射用 60・150 申請資料概要へ 2-4-2）

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

欧州及び米国を含む 64 の国又は地域で承認を取得している。

(2022 年 9 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 [KANJINTI (trastuzumab-anns) for injection, for intravenous use, Amgen Inc., 2022 年 10 月]	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Adjuvant Breast Cancer</b></p> <p>KANJINTI is indicated for adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature <i>[see Clinical Studies (14.1)]</i>) breast cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel</li> <li>● as part of a treatment regimen with docetaxel and carboplatin</li> <li>● as a single agent following multi-modality anthracycline-based therapy.</li> </ul> <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product <i>[see Dosage and Administration (2.1)]</i>.</p> <p><b>1.2 Metastatic Breast Cancer</b></p> <p>KANJINTI is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● In combination with paclitaxel for first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer</li> <li>● As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease.</li> </ul> <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product <i>[see Dosage and Administration (2.1)]</i>.</p> <p><b>1.3 Metastatic Gastric Cancer</b></p> <p>KANJINTI 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.</p> <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for a trastuzumab product <i>[see Dosage and Administration (2.1)]</i>.</p>
英国の SPC [KANJINTI 150 mg powder for concentrate for solution for infusion, KANJINTI 420 mg powder for concentrate for solution for infusion, Amgen Ltd, 2022 年 2 月]	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p><u>Breast cancer</u></p> <p><u>Metastatic breast cancer</u></p> <p>KANJINTI is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>

出典	記載内容
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.</li> <li>- in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab.</li> </ul> <p><u>Early breast cancer</u></p> <p>KANJINTI is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1).</li> <li>- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel.</li> <li>- in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin.</li> <li>- in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant KANJINTI therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours &gt; 2 cm in diameter (see sections 4.4 and 5.1).</li> </ul> <p>KANJINTI 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 (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><u>Metastatic gastric cancer</u></p> <p>KANJINTI 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 gastroesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.</p> <p>KANJINTI should only be used in patients with metastatic gastric cancer (MGC) whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC 2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). KANJINTI treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4), and should be administered by a healthcare professional only.</p> <p>KANJINTI intravenous formulation is not intended for subcutaneous administration and should be administered via an intravenous infusion only.</p> <p>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 KANJINTI (trastuzumab) and not another trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Metastatic breast cancer</u></p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p>

出典	記載内容
	<p>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.</p> <p><i>Weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose of KANJINTI is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of KANJINTI is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.</p> <p><i>Administration in combination with paclitaxel or docetaxel</i></p> <p>In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of trastuzumab (for dose, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of trastuzumab if the preceding dose of trastuzumab was well tolerated.</p> <p><i>Administration in combination with an aromatase inhibitor</i></p> <p>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 (for dose, see the SmPC for anastrozole or other aromatase inhibitors).</p> <p><u><i>Early breast cancer</i></u></p> <p><i>Three-weekly and weekly schedule</i></p> <p>As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of KANJINTI is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of KANJINTI at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</p> <p>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.</p> <p>See section 5.1 for chemotherapy combination dosing.</p> <p><u><i>Metastatic gastric cancer</i></u></p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p> <p>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.</p> <p><u><i>Breast cancer and gastric cancer</i></u></p> <p><i>Duration of treatment</i></p> <p>Patients with MBC or MGC should be treated with KANJINTI until progression of disease.</p> <p>Patients with EBC should be treated with KANJINTI for 1 year or until disease recurrence, whichever occurs first; extending treatment in EBC beyond one year is not recommended (see section 5.1).</p> <p><i>Dose reduction</i></p> <p>No reductions in the dose of trastuzumab were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the SmPC for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or</p>

出典	記載内容
	<p>delays.</p> <p>If left ventricular ejection fraction (LVEF) percentage drops <math>\geq 10</math> points from baseline AND to below 50%, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or has declined further, or if symptomatic congestive heart failure (CHF) has developed, discontinuation of KANJINTI should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up.</p> <p><i>Missed doses</i></p> <p>If the patient has missed a dose of KANJINTI by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules, respectively.</p> <p>If the patient has missed a dose of KANJINTI by more than one week, a re-loading dose of KANJINTI should be administered over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg) as soon as possible. Subsequent KANJINTI maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules respectively.</p> <p><i>Special populations</i></p> <p>Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of trastuzumab in the paediatric population.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>KANJINTI is for intravenous use only. The loading dose should be administered as a 90 minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. KANJINTI intravenous infusion should be administered by a healthcare provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.</p> <p>If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.</p> <p>For instructions on reconstitution of KANJINTI intravenous formulation before administration, see section 6.6.</p>

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- HER2 過剰発現が確認された乳癌
- HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 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。

5.3 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]

6. 用法及び用量

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

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 2] 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 2] として初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1 年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

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

〈HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。 [17.1.11 参照]

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D KANJINTI (TRASTUZUMAB) POWDER FOR INJECTION, Amgen Australia Pty Ltd (2022年2月)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [KANJINTI (trastuzumab-anns) for injection, for intravenous use, Amgen Inc., 2022年10月]	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Trastuzumab products can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence, manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death [see Data]. Apprise the patient of the potential risks to a fetus. There are clinical considerations if trastuzumab products are used in a pregnant woman or if a patient becomes pregnant within 7 months following the last dose of a trastuzumab product [see Clinical Considerations].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Monitor women who received KANJINTI during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence, manifesting in the fetus as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities and neonatal death. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received trastuzumab either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after trastuzumab was stopped. In one case, trastuzumab therapy resumed after amniotic index improved, and oligohydramnios recurred.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In studies where trastuzumab was administered to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis at doses up to 25 mg/kg given twice weekly (up to 25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg), trastuzumab crossed the placental barrier during the early (Gestation Days 20 to</p>

	<p>50) and late (Gestation Days 120 to 150) phases of gestation. The resulting concentrations of trastuzumab in fetal serum and amniotic fluid were approximately 33% and 25%, respectively, of those present in the maternal serum but were not associated with adverse developmental effects.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of trastuzumab products in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Published data suggest human IgG is present in human milk but does not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts.</p> <p>Trastuzumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys but not associated with neonatal toxicity [see <i>Data</i>]. Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for KANJINTI treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from KANJINTI or from the underlying maternal condition. This consideration should also take into account the trastuzumab product wash out period of 7 months [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating cynomolgus monkeys, trastuzumab was present in breast milk at about 0.3% of maternal serum concentrations after pre- (beginning Gestation Day 120) and post-partum (through Post-partum Day 28) doses of 25 mg/kg administered twice weekly (25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg of trastuzumab products). Infant monkeys with detectable serum levels of trastuzumab did not exhibit any adverse effects on growth or development from birth to 1 month of age.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of KANJINTI.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Trastuzumab products can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy.</p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KANJINTI and for 7 months following the last dose of KANJINTI [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i> and <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC [KANJINTI 150 mg powder for concentrate for solution for infusion, KANJINTI 420 mg powder for concentrate for solution for infusion, Amgen Ltd, 2022 年 2 月]</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with KANJINTI and for 7 months after treatment has concluded (see section 5.2).</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Reproduction studies have been conducted in cynomolgus monkeys at doses up to 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus. Placental transfer of trastuzumab during the early (days 20-50 of gestation) and late (days 120-150 of gestation) foetal development period</p>



was observed. It is not known whether trastuzumab can affect reproductive capacity. As animal reproduction studies are not always predictive of human response, KANJINTI should be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus.

In the post-marketing setting, cases of foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some associated with fatal pulmonary hypoplasia of the foetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the foetus. If a pregnant woman is treated with KANJINTI, or if a patient becomes pregnant while receiving KANJINTI or within 7 months following the last dose of KANJINTI, close monitoring by a multidisciplinary team is desirable.

#### Breast-feeding

A study conducted in cynomolgus monkeys at doses 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation from days 120 to 150 of pregnancy demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk postpartum. The exposure to trastuzumab in utero and the presence of trastuzumab in the serum of infant monkeys was not associated with any adverse effects on their growth or development from birth to 1 month of age. It is not known whether trastuzumab is secreted in human milk. As human IgG1 is secreted into human milk, and the potential for harm to the infant is unknown, women should not breast-feed during KANJINTI therapy and for 7 months after the last dose.

#### Fertility

There is no fertility data available.

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [KANJINTI (trastuzumab-anns) for injection, for intravenous use, Amgen Inc., 2022年10月]	<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of trastuzumab products in pediatric patients have not been established.
英国のSPC [KANJINTI 150 mg powder for concentrate for solution for infusion, KANJINTI 420 mg powder for concentrate for solution for infusion, Amgen Ltd, 2022年2月]	<b>4. Clinical particulars</b> <b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of trastuzumab in the paediatric population.

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**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。

## XIII. 備 考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

## (1)粉砕

該当しない

## (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## 2. その他の関連資料

- ・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)