

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤

ハーセプチン[®]注射用60

ハーセプチン[®]注射用150

HERCEPTIN[®] for Intravenous Infusion

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ハーセプチン注射用 60：1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）60mg ハーセプチン注射用 150：1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）150mg			
一般名	和名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination) (JAN)			
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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	注射用 60	2004年2月26日	2022年12月9日 （添付溶解液同梱廃止による）	2004年8月3日
	注射用 150	2001年4月4日	2022年12月9日 （添付溶解液同梱廃止による）	2001年6月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/			

本I Fは2024年11月改訂の添付文書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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMP の概要 5

II. 名称に関する項目

1. 販売名 6
2. 一般名 6
3. 構造式又は示性式..... 6
4. 分子式及び分子量..... 6
5. 化学名（命名法）又は本質 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 9
2. 製剤の組成..... 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
..... 11
9. 溶出性..... 12
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績..... 16

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
..... 36
2. 薬理作用 36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 44
2. 薬物速度論的パラメータ 48
3. 母集団（ポピュレーション）解析 48
4. 吸収 49
5. 分布 49
6. 代謝 51
7. 排泄 51
8. トランスポーターに関する情報..... 52
9. 透析等による除去率..... 52
10. 特定の背景を有する患者 52
11. その他 52

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 53
2. 禁忌内容とその理由 56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
..... 56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
..... 56
5. 重要な基本的注意とその理由 57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意
..... 58
7. 相互作用 61

8. 副作用	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	87
10. 過量投与	87
11. 適用上の注意	88
12. その他の注意	89

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	104
2. その他の関連資料	104

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	90
2. 毒性試験	91

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	95
2. 有効期間	95
3. 包装状態での貯法	95
4. 取扱い上の注意	95
5. 患者向け資材	95
6. 同一成分・同効薬	95
7. 国際誕生年月日	95
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	95
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	96
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	96
11. 再審査期間	96
12. 投薬期間制限に関する情報	96
13. 各種コード	97
14. 保険給付上の注意	97

XI. 文献

1. 引用文献	98
2. その他の参考文献	99

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	100
2. 海外における臨床支援情報	101

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハーセプチンは、米国ジェネンテック社が開発した **HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2、別称：*c-erbB-2*)** の細胞外領域に選択的に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。

1990年に、米国ジェネンテック社は、**HER2** に対するマウスモノクローナル抗体 **4D5** を作製し、この抗体をもとにヒト化モノクローナル抗体「トラスツズマブ」すなわちハーセプチンを遺伝子工学的技術により創製した。ハーセプチンはヒトに対する抗原性を低下させる目的で、抗原決定領域のみをヒト **IgG1** に移植しているため、マウス由来の部分はハーセプチンのアミノ酸全体の約 **5%** で、残りの **95%** のアミノ酸配列はヒト **IgG1** 分子由来となっている。

1992年5月より、**HER2** 過剰発現が確認された転移性乳癌を対象に米国で臨床試験が開始され、1998年9月に米国 **FDA** により承認された。本邦では、1996年5月に第I相試験が開始され、国内第I相試験及び海外試験成績をもとに2001年4月に **HER2** 過剰発現が確認された転移性乳癌の治療薬として承認された。現在では、日本を含む **100** ヶ国以上で承認されている。

さらに、原発性乳癌に対する術後療法としての有用性を検討するグローバルな大規模臨床試験が相次いで開始され、2006年5月に **EMEA** (現 **EMA**) より、11月には **FDA** より **HER2** 陽性乳癌に対する術後療法の適応を取得した。

本邦では、日本も参加した国際共同臨床試験の結果及び日本人患者の結果に基づいて、2008年2月に「**HER2** 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」について「**効能又は効果**」及び「**用法及び用量**」追加が承認された。また、原発性乳癌に対する術前療法に関しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価」に基づいて、「**HER2** 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」について公知申請を行い、2011年11月に承認された。なお、2011年11月の承認時のハーセプチンの乳癌に対する**効能又は効果**は、既承認及び追加の**効能又は効果**を合わせて、「**HER2** 過剰発現が確認された乳癌」とされた。そして2013年1月、公知申請により術後療法の**用法及び用量**に **A法** (1週間間隔) が追加され、これによりハーセプチンの**用法及び用量**は、「**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」とされた。

一方、**HER2** 過剰発現が確認された転移性胃癌及び食道胃接合部癌に対して、日本からも登録を行った国際共同臨床試験の結果をもとに、2010年1月に **EMA** より、2010年10月に **FDA** より一次治療に対する適応が承認された。

本邦では、2011年3月に「**HER2** 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」について「**効能又は効果**」及び「**用法及び用量**」追加が承認された。また、**HER2** 陽性の再発転移唾液腺癌に対する国内臨床試験の結果をもとに、2021年11月に「**HER2** 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」について「**効能又は効果**」及び「**用法及び用量**」追加が承認された。

さらに、本邦において、化学療法歴のある **HER2** 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした国内第II相臨床試験 [**EPOC1602 (TRIUMPH)** 試験、医師主導治験] の結果をもとに、2022年3月に「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」について「**効能又は効果**」及び「**用法及び用量**」追加が承認された。

2018年6月には、「**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」の「**効能又は効果**」につき、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. ハーセプチンは、**HER2** 蛋白の細胞外領域に特異的に結合し、**HER2** シグナル伝達阻害、**ADCC** (抗体依存性細胞傷害作用) 活性を通じて腫瘍細胞増殖を抑制する分子標的治療薬である。

- ・ハーセプチンは世界初のヒト化モノクローナル抗体薬である。**ADCC** 活性と **HER2** 腫瘍増殖経路の阻害を主な作用機序とした分子標的治療薬である。

(「**VI-2. 薬理作用**」の項参照)

- ・ハーセプチンは、乳癌*1において初めて承認された分子標的治療薬である。
*1 承認された効能又は効果：HER2 過剰発現が確認された乳癌
（「Ⅰ－1. 開発の経緯」の項参照）
- ・ハーセプチンは、胃癌*2において初めて承認された分子標的治療薬である。
*2 承認された効能又は効果：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
- ・ハーセプチンは、唾液腺癌*3、結腸・直腸癌*4に対する適応を有する抗HER2薬である。
*3 承認された効能又は効果：HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
*4 承認された効能又は効果：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

2. HER2 陽性乳癌におけるハーセプチンの有効性

- ◆HER2 陽性乳癌の術後療法として実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験（HERA 試験）では、無病生存期間（主要評価項目）においてハーセプチン群の優越性が検証された。（日本を含む国際共同臨床試験）¹⁾

（「Ⅴ－5（4）－1）有効性検証試験」の項参照）

- ・無病生存期間【中間解析】

ハーセプチン1年投与群：2年無病生存率 85.80%、観察群：2年無病生存率 78.18%

[ハザード比 0.54（95%信頼区間：0.44～0.67）、 $p < 0.0001$ 、Log-rank 検定]

- ◆HER2 陽性転移性乳癌の一次治療を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験では、無増悪期間（主要評価項目）においてハーセプチン＋化学療法群の優越性が検証された。（海外データ）

（「Ⅴ－5（4）－1）有効性検証試験」の項参照）

- ・無増悪期間

ハーセプチン＋化学療法群：中央値 7.4 ヶ月、化学療法単独群：中央値 4.6 ヶ月

[ハザード比 0.51（95%信頼区間：0.41～0.63）、 $p < 0.001$ 、Log-rank 検定]

注）パクリタキセルの投与量は、本邦の承認用法及び用量と異なる。

3. HER2 陽性胃癌におけるハーセプチンの有効性

- ◆HER2 陽性の進行・再発胃癌の一次治療を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ToGA 試験）では、全生存期間（主要評価項目）においてハーセプチン＋ゼローダ/フルオロウラシル＋シスプラチン群の優越性が検証された。（日本を含む国際共同臨床試験）

（「Ⅴ－5（4）－1）有効性検証試験」の項参照）

- ・全生存期間

ハーセプチン＋ゼローダ/フルオロウラシル＋シスプラチン群：中央値 13.8 ヶ月、ゼローダ

/フルオロウラシル＋シスプラチン群：中央値 11.1 ヶ月

[ハザード比 0.74（95%信頼区間：0.60～0.91）、 $p = 0.0046$ 、Log-rank 検定]

注）フルオロウラシルの投与量は、本邦の承認用法及び用量と異なる。

4. HER2 陽性唾液腺癌におけるハーセプチンの有効性

- ◆HER2 陽性の再発転移唾液腺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（HUON-003-01 試験）では、ハーセプチン＋ドセタキセル併用療法群の奏効率（主要評価項目）は、事前に定めた 95%信頼区間下限の閾値を上回った。

（「Ⅴ－5（4）－1）有効性検証試験」の項参照）

- ・奏効率（中央画像評価委員会判定）

ハーセプチン＋ドセタキセル併用療法：60.0%（95%信頼区間：32.3～83.7）

事前に定めた 95%信頼区間下限の閾値：25%

注）ドセタキセルの投与量は、本邦の通常の承認用法及び用量と異なる。

5. HER2 陽性結腸・直腸癌におけるハーセプチンの有効性

- ◆化学療法歴のある*5HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（TRIUMPH 試験）では、パージェタ＋ハーセプチン併用療法による客観的奏効割合（主要評価項目）は、腫瘍組織でHER2 陽性の患者群で 35.3%、血液検体でHER2 陽性かつRAS野生型の患者群で 33.3%であった（主たる解析時）。

（「Ⅴ－5（4）－1）有効性検証試験」の項参照）

- ・客観的奏効割合（治験担当医師判定、主たる解析）
腫瘍組織で HER2 陽性の患者群（n=17）：35.3%（95%信頼区間：14.2～61.7）
血液検体で HER2 陽性かつ RAS 野生型の患者群（n=15）：33.3%（95%信頼区間：11.8～61.6）
 - ・客観的奏効割合（治験担当医師判定、追加症例を含めた最終解析）
腫瘍組織で HER2 陽性の患者群（n=27）：29.6%（95%信頼区間：13.8～50.2）
血液検体で HER2 陽性かつ RAS 野生型の患者群（n=25）：28.0%（95%信頼区間：12.1～49.4）
- *5 フツ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者

6. 副作用

〈重大な副作用〉

重大な副作用は、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、腫瘍崩壊症候群であった。

詳細は電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

〈HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌〉

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で認められた主な副作用（発現頻度 10%以上）は、悪心・嘔吐、発熱、悪寒、疲労であった。

〈HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法〉

HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後療法）に対する国際共同試験 [HERA 試験] で認められた主な副作用（発現頻度 1%以上）は、頭痛、悪心、下痢、嘔吐、動悸、呼吸困難、爪の障害、発疹、痒痒症、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）であった。

〈HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

HER2 過剰発現が確認された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] で認められた主な副作用（発現頻度 10%以上）は、ニューロパチー、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少であった。

〈HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

HER2 陽性の根治切除不能な再発転移唾液腺癌に対する国内試験 [HUON-003-01 試験] で認められた主な副作用（発現頻度 30%以上）は、けん怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症であった。

〈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〉

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試験 [TRIUMPH 試験] で認められた主な副作用（発現頻度 10%以上）は、下痢、口内炎、けん怠感であった。

（「Ⅷ－8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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
RMP	有	「I-6. RMP の概要」の項参照
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	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和3年11月25日付 保医発1125第2号) ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和4年3月28日付 保医発0328第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」を予定効能又は効果として 1999 年 8 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（11 薬）第 132 号）を受けている。また、「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌」*を予定効能又は効果として 2021 年 3 月 11 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R3 薬）第 509 号）を受けている。

※承認された効能又は効果：HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

<公知申請>

- ・「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」における B 法（3 週間間隔投与）の「用法及び用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011 年 11 月に承認された。
- ・「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」における「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011 年 11 月に承認された。
- ・「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」における A 法（1 週間間隔投与）の「用法及び用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2013 年 6 月に承認された。

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。

（「I-6. RMP の概要」の項参照）

2001 年 4 月の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、再審査報告書に基づき、2018 年 6 月に承認条件が解除となった。

（「V-5（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」の項参照）

<承認時（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌）>

本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

(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】
<ul style="list-style-type: none"> ・心障害 ・Infusion reaction ・間質性肺炎・肺障害 ・血液毒性 ・肝不全・肝障害 ・腎障害 ・昏睡・脳血管障害・脳浮腫 ・感染症 ・腫瘍崩壊症候群 ・羊水過少 	該当なし	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 (HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
該当なし

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハーセプチン® 注射用 60
 ハーセプチン® 注射用 150

(2) 洋名

HERCEPTIN® for Intravenous Infusion 60
 HERCEPTIN® for Intravenous Infusion 150

(3) 名称の由来

HER : HER2 蛋白、CEPT : 「target する」という意味の接尾語、PTIN : Protein (蛋白質) に由来。
 →HER2 蛋白をターゲットとした薬剤 (蛋白質) の意味。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラスツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Trastuzumab (Genetical Recombination) (JAN)
 trastuzumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質

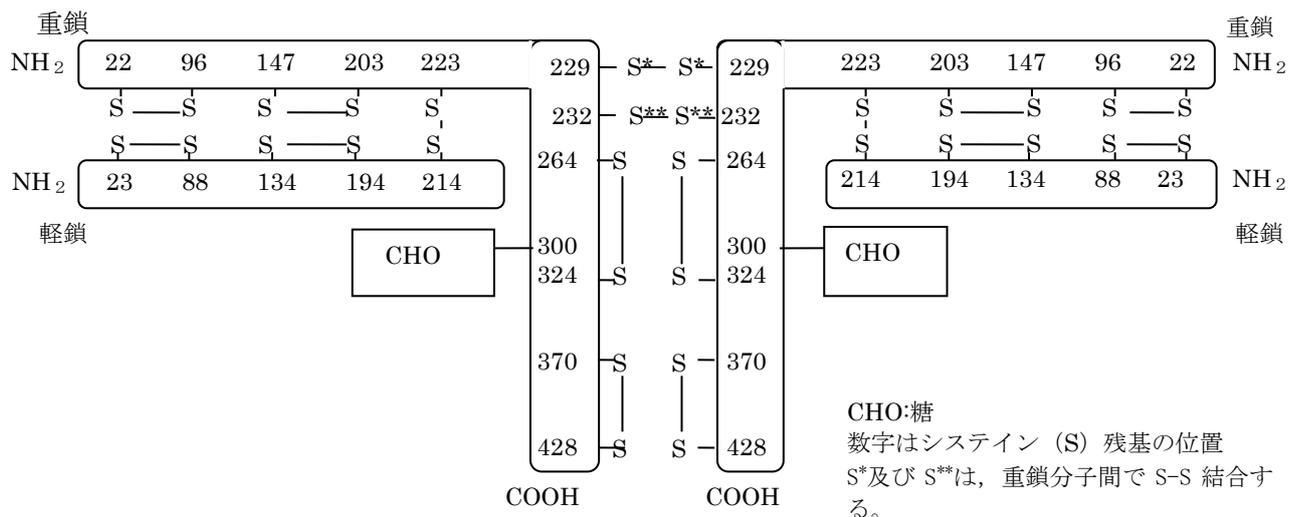


図. トラスツズマブの4本鎖構造模式図

4. 分子式及び分子量

分子式 : 軽鎖 (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆)
 重鎖 (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆)

分子量：148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

ヒト IgG₁ に由来するフレーム構造領域及びマウスモノクローナル抗 HER2 抗体の相補的抗原認識領域を含むヒト化モノクローナル抗体組換え DNA の導入により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆：分子量：23,443.14) の軽鎖 2 分子と 449 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆：分子量：49,156.59) の重鎖 2 分子からなる糖たん白質
(分子量：148,000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Ro45-2317

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明性：澄明～わずかに乳白光
色：無色～微黄色

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

浸透圧：55～85mOsm/kg
pH：5.9～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存容器	保存条件	結果
ステンレス製容器	-20℃で48箇月間保存	変化なし
ステンレス製容器	凍結・融解を5回繰り返し、融解後に2～8℃で28日間保存	変化なし

試験項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験、力価など

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

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

用時溶剤に溶解して用いる注射剤（凍結乾燥）

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり	
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。
pH	5.8～6.4
浸透圧	55～70mOsm/kg

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

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	ハーセプチン注射用 60	ハーセプチン注射用 150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.34mg L-ヒスチジン 0.86mg ポリソルベート 20 0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物 136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.36mg L-ヒスチジン 2.16mg ポリソルベート 20 0.6mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド化体、異性化体

6. 製剤の各種条件下における安定性

ハーセプチン注射用 60 及びハーセプチン注射用 150 は、最終製品（バイアル）の状態では 2～8℃ に保存するとき、48 箇月間は安定である。

ハーセプチン注射用 60 の安定性

試験項目	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	48 箇月	変化なし
中間的条件	15℃	24 箇月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	6 箇月	変化なし

試験項目：性状、pH、不溶性微粒子試験、タンパク質含量、分解物、力価

ハーセプチン注射用 150 の安定性

試験項目	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	48 箇月	変化なし
中間的条件	15℃	24 箇月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	18 箇月	モノマー含量に、わずかながら減少が認められた。
苛酷試験	40℃/75%RH	6 箇月	経時的なモノマー含量の減少、一部のロットにおいて、力価の低下が認められた。

試験項目：性状、pH、不溶性微粒子試験、確認試験、タンパク質含量、分解物、力価

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

ハーセプチン注射用 60：

本剤の投与時には、日局注射用水 3.0mL により溶解してトラスツズマブ 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。

ハーセプチン注射用 150：

本剤の投与時には、日局注射用水 7.2mL により溶解してトラスツズマブ 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。

「Ⅷ-1 1. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

ハーセプチン注射用 60 及びハーセプチン注射用 150 をそれぞれ日局注射用水 3.0mL 及び 7.2mL で溶解し、トラスツズマブとして 21mg/mL の濃度とした後、2～8℃で 24 時間保存したところ、安定であった。

ただし、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。

一方、注射用水で溶解後、5%ブドウ糖溶液で希釈したところ、蛋白凝集がみられた。

【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：

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

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

・B法：

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

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

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水(注射用 60:3.0mL、注射用 150:7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え) 21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mLに希釈すること。

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

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と 5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

<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
80	15.2	7.6	30.5	22.9
85	16.2	8.1	32.4	24.3

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

【14. 適用上の注意】

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と 5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

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

〈ハーセプチン注射用 60〉

1バイアル

〈ハーセプチン注射用 150〉

1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

11. 別途提供される資材類

特になし

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
- HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉</p> <p>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。</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>5.2 HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</p> <p>5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]</p> <p>〈HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉</p> <p>5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。</p> <p>https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</p> <p>〈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〉</p> <p>5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。</p> <p>https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</p> <p>5.7 RAS遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.8 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.9 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。</p> <p>5.10 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12 参照]</p>

〈解説〉

〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

- 5.1 本剤の投与開始に先立つ HER2 過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は HER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。

〈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 本剤の投与開始に先立つ HER2 過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は HER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。
- 5.3 国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA 試験) では治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象としていたため、術後補助療法に対する有効性及び安全性は検討されていない。
- 5.4 国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA 試験) では接合部領域癌も対象として実施した。その原発部位、組織型等については「17. 臨床成績」の内容を十分に把握した上で対象を選択すること。

〈HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 本剤の投与開始に先立つ HER2 過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は HER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。また、検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて適切に測定すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

〈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〉

5.6 本剤の投与開始に先立つ HER2 過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は HER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。また、検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて適切に測定すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.7 臨床試験では、*RAS* 遺伝子野生型の患者を対象としており、*RAS* 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5.8、5.9 臨床試験では、標準療法であるフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物に不応又は不耐の患者を対象としており、これらの治療歴のない患者や術後補助療法として本剤を投与した患者における有効性及び安全性は確立していないため設定した。

5.10 本剤の使用にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

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。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。

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

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）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）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

用量

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

HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法については、B 法で国際共同臨床試験

が実施され、中間解析結果において有効性が認められており、A 法は公知申請により承認されている。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法については A 法と B 法が公知申請により承認されている。

また、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA 試験) の中間解析で、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と本剤との併用による 3 週間 1 回投与法 (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) の有用性が認められている。(「V-5 (7) その他」参照)

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌においては、国内で実施した第Ⅱ相非対照非盲検単群試験 (HUON-003-01 試験) において 3 週間 1 回投与法 (初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg) の有用性が認められている。(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」参照)

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・直腸癌においては、国内で実施した第Ⅱ相非盲検単群試験 (TRIUMPH 試験) において、3 週間 1 回投与法 (初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg) の有用性が認められている。(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」参照)

点滴時間

初回投与は 90 分以上となるように設定する。

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA 試験) では、初回投与の忍容性が良好な場合に 2 回目以降の点滴時間を 30 分まで短縮できることを治験実施計画書で規定していた。本剤併用群の 51% (151/294 例) の被験者がサイクル 2 以降に本剤を 30 分で投与しており、30 分で投与した場合の Infusion reaction*の有害事象の発現率を 90 分で投与した場合と比較すると、それぞれ 44%及び 45%と同程度であった。よって、注入速度が上昇することによる Infusion reaction 発現のリスクより点滴時間の短縮によるベネフィットは大きいと考え、投与時間を短縮できる規定を設定することとした。

一方、HER2 陽性乳癌での 2 回目以降の投与時間を 90 分又は 30 分としたときの血清中濃度推移をシミュレーションした結果、3 週間 1 回投与法で 90 分又は 30 分かけて投与したときの定常状態の血清中濃度は、投与直前でそれぞれ 51.1 及び 51.0 μ g/mL、投与終了時の濃度はそれぞれ 182.2 及び 182.9 μ g/mL であった。また、1 週間 1 回投与法で 90 分又は 30 分かけて投与したときの定常状態の血清中濃度は、投与前でそれぞれ 64.9 及び 64.8 μ g/mL、投与終了時の濃度はそれぞれ 108.5 及び 108.7 μ g/mL であった。HER2 陽性乳癌の 3 週間 1 回投与法及び 1 週間 1 回投与法のそれぞれで、2 回目以降の投与時間に関係なく同程度の濃度であったことから、2 回目以降の投与時間の短縮により薬物動態が変動することはなく、有効性への影響はないと考えられた。安全性については、3 週間 1 回投与法で ToGA 試験患者と HER2 陽性乳癌患者を比較したところ、2 回目以降の投与時間を 30 分まで短縮しても有害事象の発現頻度に差異が生じる可能性は低いと考えられた。

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

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

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

調製法

「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」、「VIII-11. 適用上の注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。[17.1.9 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。[17.1.10 参照]

〈解説〉

〈効能共通〉

7.1 投与予定日より 1 週間を超えて投与を再開する際は、休薬期間で低下した血中濃度を速やかに回復させるために初回投与量での再開が望ましいと考えられる。

〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法に関して、以下の理由から注意事項を設定した。

①乳癌薬物療法の投与期間について、HERA 試験の中間解析では、本剤の 1 年を超える投与の有効性及び安全性はエビデンスが得られていない。

②本剤の乳癌術後薬物療法における用法及び用量設定の根拠となった HERA 試験の概略と成績、対象患者等について、「17. 臨床成績」の項に記載している。本剤の投与にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適切に使用すること。

〈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〉

7.3 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の承認申請は国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験 (ToGA 試験) の成績に基づいており、現時点では日本人におけるカペシタビン及びシスプラチン以外の併用療法に関する有効性及び安全性は確立されていないため、併用療法に関する注意を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「HER2 過剰発現が確認された乳癌」は、2009 年 3 月以前の承認及び公知申請*による承認であるため該当しない。

* 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における下記に関する事前評価に基づく。

- ・「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」
- ・「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」
- ・「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」

「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」臨床試験一覧

試験番号 (略名)	対象	試験の概要	主要評価 項目	資料区分
BO18255 (ToGA 試験)	HER2陽性進行・再発の胃癌及び胃食道接合部癌 (584例、日本人101例を含む)	第Ⅲ相 (海外、日本を含む) 化学療法 (フッ化ピリミジン系抗癌剤 (5-FU 又はカペシタビン) + シスプラチン) とハーセプチンの併用による有効性、安全性及び薬物動態の検討	全生存期間	評価資料
JP19959 (ToGA PK sub-study)	HER2陽性進行・再発の胃癌及び胃食道接合部癌 (日本人22例)	第Ⅲ相 (国内) ハーセプチン併用又は非併用時のカペシタビン及びシスプラチンの薬物動態の検討	薬物動態	参考資料
ML17032	進行又は転移性胃癌 (312例)	第Ⅲ相 (海外) カペシタビン+シスプラチン療法と5-FU +シスプラチン療法の有効性及び安全性の検討	無増悪生存期間	参考資料

「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」臨床試験一覧

試験番号 (略名)	対象	試験の概要	主要評価 項目	資料区分
HUON-003-01試験	HER2陽性再発転移の唾液腺癌 (日本人16例)	第Ⅱ相 (国内) ドセタキセルとハーセプチンの併用による有効性及び安全性の検討	奏効率	評価資料

「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」臨床試験一覧

試験番号 (略名)	対象	試験の概要	主要評価 項目	資料区分
EPOC1602 (TRIUMPH 試験)	化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (日本人 30 例)	第Ⅱ相 (国内) パージェタとハーセプチンの併用による有効性及び安全性の検討	確定された客観的奏効割合	評価資料
PER001JP	化学療法歴のある HER2 増幅転移性結腸・直腸癌 (75 例)	非介入試験 パージェタとハーセプチンの併用による有効性の検討	全生存期間	参考資料
SG42530	化学療法歴のある転移性結腸・直腸癌 (576 例)	非介入試験 HER2増幅患者及び HER2野生型患者の予後の検討	全生存期間	参考資料

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相臨床試験 (単剤・反復投与) 2)

- ・対象患者：標準的治療が無効あるいは適切な治療法がない、HER2 過剰発現の進行・再発乳癌患者
 - ・投与方法：点滴静脈内投与 (初回投与3週間後から、7日ごとに9回投与：合計10回投与)。
 - ・投与量：ハーセプチン 1、2、4、8mg/kg*
 - ・試験結果：総症例18例中、試験期間中にみられた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、一過性発熱、消化器障害、骨痛、全身けん怠感及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長で、いずれも管理可能なもので、本剤の良好な安全性プロファイルが示された。死亡例はみられず、最高用量の8mg/kgまでの検討で最大耐量 (MTD) には達しなかった。また、18例中2例に腫瘍縮小効果がみられた (「V-5 (7) その他 国内第Ⅰ相臨床試験 (MKC-454-02 試験)」参照)。
- 以上の結果から、本剤は、単剤治療による治療薬として良好な安全性プロファイルを有し、抗腫瘍効果を有するものと推測された。発現した毒性内容及び抗腫瘍効果から、2mg/kg～4mg/kg が至適投与量と判断された。

国内第 I 相臨床試験における有害事象

投与量	1mg/kg				2mg/kg			4mg/kg			8mg/kg				
症例数	6				3			3			6				
Grade	1	2	3	不明	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	不明
一般全身症状															
発熱	—	2	1	—	—	2	—	1	1	—	—	1	—	—	—
悪寒	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
骨痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
全身けん怠感	—	—	1	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
熱感	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ほてり	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
頭痛	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
筋肉痛	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胸壁痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
上腕痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
末梢のしびれ	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
戦慄	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胸部不快感	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CRPの上昇	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
骨折	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
循環器系症状															
頻脈	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	2	—	—	—
血圧変動	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
心拍数増加	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
消化器系症状															
嘔気	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
嘔吐	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—
食欲低下	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
消化器障害	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
代謝・栄養系症状															
浮腫	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AST(GOT)上昇	2	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—
ALT(GPT)上昇	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Al-p 上昇	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
γ-GTP 上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
トリグリセイド [*] 上昇	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸器系症状															
咳嗽増加	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸困難	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液・造血器系症状															
APTT 延長	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PT の延長	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
貧血	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リンパ球減少	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ハマトクリット値低下	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
精神・神経系症状															
ふらつき	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
脳出血	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
特殊感覚器系症状															
目やに	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
耳鳴	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—

<外国人における成績>

海外第Ⅰ相臨床試験（単剤・単回投与）

- ・対象患者：HER2 過剰発現の化学療法不応の腫瘍患者
- ・投与方法：点滴静脈内投与
- ・投与量：ハーセプチン 10、50、100、250、500mg/body[※]
- ・試験結果：総症例 16 例中 Grade3 以上の有害事象は認められず、本剤 10mg～500mg までの検討で最大耐量(MTD)には達しなかった。発現頻度が高い有害事象は、発熱 4 例(25.0%)、さむけ 2 例(12.5%)であった。その他、100mg 群の 1 例(6.3%)に Grade1 の嘔気が、また、250mg 群の 1 例(6.3%)に Grade2 の一過性低血圧(血圧 80/50)が認められた。肝転移巣を有する乳癌患者において、病勢の進行により死亡した 1 例を除き、本剤の忍容性は良好であった。また、本剤に対する抗体は認められなかった。

海外第Ⅰ相臨床試験（単剤・反復投与）

- ・対象患者：HER2 過剰発現の化学療法不応の腫瘍患者
- ・投与方法：点滴静脈内投与（7 日ごとに合計 8 回投与）
- ・投与量：ハーセプチン 10、50、100、250、500mg/body[※]
- ・試験結果：総症例 17 例中、重篤な有害事象は 4 例(23.5%)で報告され、高ビリルビン血症、卵巣腫瘍、うつ病・嘔吐・腸管閉塞、体重減少・呼吸困難・リンパ管炎・呼吸不全・死亡がそれぞれ認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定された。その他の本剤との関連性が否定できない有害事象として、無力症 3 例(17.6%)、腹痛、さむけ、発熱、頭痛及び筋肉痛が各々 2 例(11.8%)に認められた。
総症例 17 例中、本剤と関連が否定できない Grade3 以上の有害事象は認められず、週 1 回 7 週間投与において本剤 10mg～500mg までの検討で最大耐量(MTD)には達せず、本剤の忍容性は良好であった。なお、本剤に対する抗体は認められなかった。

※承認された用法及び用量：トラスツズマブ（遺伝子組換え）として、初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与（B 法）である。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

(3) 用量反応探索試験

○HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

「V-5 (7) その他」参照

<外国人における成績>

海外第Ⅱ相臨床試験（単剤・反復投与）³⁾

- ・対象患者：HER2 過剰発現の転移性乳癌患者
- ・投与方法：点滴静脈内投与（7 日ごとに合計 11 回投与）
- ・投与量：ハーセプチン 250mg/body（初回）、100mg/body（2 回目以降）[※]
- ・試験結果：有効性解析対象例 43 例において、腫瘍縮小効果は、CR1 例、PR4 例で、奏効率は 11.6%、奏効期間は中央値 6.6 カ月（range：0.9～28.2 カ月）であった。
安全性解析対象例 46 例のうち、高頻度に認められた有害事象は、さむけ 10 例(21.7%)、発熱 8 例(17.4%)、下痢 7 例(15.2%)、無力症、頭痛、胸痛及び嘔気が各々 6 例(13.0%)であった。その他の有害事象はいずれも 10%以下の頻度であった。また、臨床検査値異常における Grade3 以上のものは、Hb 減少 1 例、血清 AST (GOT) 上昇 5 例及び Al-p 上昇 1 例であった。なお、本剤に対する抗体は認められなかった。
以上の結果から、本剤の単剤投与は転移性乳癌に対して抗腫瘍効果を有することが示され、既存の化学療法剤に比べ安全性は良好なものであった。

海外第Ⅱ相臨床試験（シスプラチン併用・反復投与）⁴⁾

- ・対象患者：HER2 過剰発現の転移性乳癌患者

- ・投与方法：ハーセプチン 点滴静脈内投与（7日ごとに合計9回投与）
シスプラチン* 点滴静脈内投与（28日ごとに合計3回投与）（ハーセプチン投与の翌日に投与）
- ・投与量：ハーセプチン 250mg/body（初回）、100mg/body（2回目以降）*、
シスプラチン 75mg/m²
- ・試験結果：有効性解析対象例 37例において、腫瘍縮小効果は、CR 0例、PR 9例で、奏効率は24.3%、奏効期間は平均して5カ月（range：2～18カ月）であった。
安全性解析対象例 39例中、全例で何らかの有害事象が発現し、22例で重篤な有害事象が認められた。腎毒性、急性腎不全、高ビリルビン血症のため3例が有害事象により試験を中止した。高頻度に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象は、無力症11例（28.2%）、発熱及び嘔気が各々7例（18.0%）、さむけ及び白血球減少症が各々6例（15.4%）であった。また、下痢、貧血及び血小板減少症が各々5例（12.8%）、嘔吐、末梢性浮腫及び異常感覚が各々4例（10.3%）に認められた。上記以外の本剤との関連性が否定できない有害事象の頻度は全て10%以下であった。
また、臨床検査値異常におけるGrade3以上のものは、Hb減少4例、血小板減少1例、白血球減少2例、血清AST（GOT）上昇5例、Al-p上昇4例及び総ビリルビン上昇1例であった。なお、本剤に対する抗体は認められなかった。
以上の結果から、本剤のシスプラチンとの併用投与は、転移性乳癌に対して既存の化学療法剤と同じ程度の抗腫瘍効果を示した。なお、安全性プロファイルは、シスプラチン単独投与時に発現する有害事象に類似した傾向が認められたが、今回の試験では症例数が少なく、明確な結論は得られなかった。

上記海外第Ⅱ相試験（単剤、シスプラチン併用）において、有効性評価可能症例80例のうち、合計14例（17.5%）がCR例又はPR例であった。
奏効例に対する用量を体重によって補正すると、1.6～1.9mg/kgであったことから、第Ⅲ相試験における維持量を2mg/kgとした。また、負荷量は第Ⅱ相試験と同様に、より速やかに定常状態時の血清中薬物濃度を得るために、4mg/kgと設定した。

*乳癌患者への投与は適応外である。詳細は該当製品の電子化された添付文書を確認すること。

海外第Ⅲ相臨床試験（単剤・反復投与）⁵⁾

- ・対象患者：HER2過剰発現の転移性乳癌患者（前化学療法1～2レジメン施行後に再燃が認められた症例）
 - ・投与方法：点滴静脈内投与（7日ごとに投与）
 - ・投与量：ハーセプチン 4mg/kg（初回）、2mg/kg（2回目以降）。
 - ・投与期間：病勢進行が認められるまで
 - ・試験結果：有効性解析対象例 207例において、以下の臨床効果が認められた。
 - ・奏効率 16.4%（CR 8例、PR 26例）
 - ・奏効期間（中央値） 9.1カ月（range 1.6～26.4カ月以上）。
 - ・病勢進行までの期間（中央値） 3.1カ月（range 0～28.1カ月）。
 - ・生存期間（中央値） 12.8カ月（range 0.5～30.2カ月）。
 - ・奏効例でクオリティーオブライフの平均スコアの低下が認められなかった。
- 一方、安全性解析対象例 213例における安全性プロファイルは、標準的な全身化学療法に比べ良好なものであった。
- ・初回投与時の有害事象のうち、発熱が25.4%、さむけが30.0%と高頻度に発現した。ただし、これらは対症治療により管理可能なもので、2回目以降の投与では発現率が減少した。
 - ・Cardiac Review and Evaluation Committee（CREC）判定により心機能不全と診断された有害事象発現頻度は4.6%（10/213例）であった。
 - ・白血球減少症、粘膜炎及び脱毛症などの乳癌に対する標準的な全身化学療法で一般的に観察される有害事象のうち、白血球減少症が9.9%（21/213例）、脱毛症が8.9%（19/213例）に認められた。

以上の結果から、本剤の単独投与は、1～2 レジメンの化学療法の治療歴のある HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する治療として、ひとつの選択肢になり得るものと考えられた。

※承認された用法及び用量：トラスツズマブ（遺伝子組換え）として、初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与（B 法）である。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

○HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

希少疾病用医薬品のため、国内では実施していない。

<外国人における成績>

海外第Ⅲ相臨床試験（無作為化割付比較試験）⁶⁾

- ・対象患者：HER2 過剰発現の転移性乳癌患者
- ・試験方法：投薬を受ける各群は、以下の 4 群に無作為割付された。
 - 1.登録前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴のない患者
 - 1-1.ハーセプチン+AC（アントラサイクリン+シクロホスファミド）投与群
 - 1-2.AC（アントラサイクリン+シクロホスファミド）投与群
 - 2.登録前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
 - 2-1.ハーセプチン+パクリタキセル投与群
 - 2-2.パクリタキセル投与群
- ・投与量・投与方法：

ハーセプチン 4mg/kg（初回）又は 2mg/kg（2 回目以降）を 7 日ごとに点滴静脈内投与
シクロホスファミド 600mg/m² を 3 週ごとに静脈内投与又は点滴静脈内投与
アントラサイクリン ドキソルビシン 60mg/m² 又はエピルビシン 75mg/m² を 3 週ごとに静脈内投与又は点滴静脈内投与
パクリタキセル 175mg/m² を 3 週ごとに点滴静脈内投与（前処理を実施）
（シクロホスファミド、アントラサイクリン、パクリタキセルの投与は、ハーセプチン投与 24 時間後に実施し、良好な忍容性が確認された後は、ハーセプチン投与終了直後に実施）
- ・投与期間：病勢進行が認められるまで
- ・主要評価項目：病勢進行までの期間、安全性
- ・副次的評価項目：抗腫瘍効果、奏効期間、QOL、併用時の本剤の薬物動態、1 年生存率、治療中止又は他治療移行までの期間
- ・主要評価項目の統計解析：ITT 解析集団を対象に、TTP の比較を logrank 検定により両側有意水準 4.48%により行う。また、Kaplan-Meier 法により病勢進行までの期間の中央値の推定を行う。
- ・試験結果：

ハーセプチンと AC（アントラサイクリン+シクロホスファミド）併用投与群（143 例）は、AC 単独投与群（138 例）に比べ、以下の臨床効果を示した。【表 1～3 参照】

・病勢進行までの期間（中央値）が 2.6 カ月間延長（9.1 カ月 vs 6.5 カ月）

・奏効率（56% vs 42%）

・奏効期間（中央値）が 2.4 カ月間の増加（9.1 カ月 vs 6.7 カ月）

・1 年生存率の増加（83% vs 73%）

・生存期間（中央値）の延長（26.8 カ月 vs 22.8 カ月）

安全性においては、本試験で認められた有害事象は、これまでの臨床試験と同様に発熱、さむけ、嘔気、嘔吐及び無力症などであったが、ほとんどが軽症から中等症であった。しかし、AC との併用において、重度の心機能障害（NYHA クラスⅢ/Ⅳ）の発現率の増加（本剤併用群 16.1% に対し AC 単独群 3.0%：表 5 参照）及び二次白血病と骨髄形成異常が認められた。

発現した重度の心機能障害は、ほとんどの症例で治療により改善したが、AC単独群及び本剤併用群の患者各2例が死亡に至った。本剤併用群において同症状を発現した63%の患者が、本剤に奏効したものの、持続的に同症状がみられた患者も、本剤併用群で多かった（本剤併用群8%に対しAC単独群1%）。

また、二次白血病については、一般に知られている化学療法を受けた患者での二次白血病発生率と同程度であった。

ハーセプチンとパクリタキセル併用投与群（92例）は、パクリタキセル単独投与群（96例）に比べ、以下の臨床効果を示した。【表1～3参照】

- ・病勢進行までの期間（中央値）が4.0カ月間延長（6.9カ月 vs 2.9カ月）
- ・奏効率上昇（41% vs 17%）
- ・奏効期間（中央値）が6カ月間の増加（10.5カ月 vs 4.5カ月）
- ・生存期間（中央値）の延長（22.1カ月 vs 18.4カ月）

安全性において、有害事象の発現率はパクリタキセル単独投与群に比べて明らかな増加は認められなかった。重度の心機能障害（NYHAクラスⅢ/Ⅳ）は、本剤併用群及びパクリタキセル単独投与群いずれにも認められたが（本剤併用群2.2%に対しパクリタキセル単独群1.1%：表5参照）、アントラサイクリンの治療歴と関連している可能性があった。その他、初回投与時にさむけ、発熱などが認められたが、重症度は軽度から中等度で、管理可能であった。

表1. 病勢進行までの期間

薬剤群	Ro+AC (N=143)	AC単独 (N=138)	Ro+Pac (N=92)	Pac単独 (N=96)
腫瘍の増大が認められた症例数	107 (75%)	121 (88%)	67 (73%)	93 (97%)
病勢進行までの期間(カ月)中央値	9.08	6.48	6.87	2.89
95%信頼区間	7.37～10.13	5.33～7.20	5.30～9.93	2.01～4.34
p値(log-rank検定)	0.0003		<0.0001	

Ro：ハーセプチン AC：ドキシルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド Pac：パクリタキセル

表2. 抗腫瘍効果及び奏効期間

薬剤群	Ro+AC (N=143)	AC単独 (N=138)	Ro+Pac (N=92)	Pac単独 (N=96)
抗腫瘍効果				
CR+PR	80	58	38	16
奏効率(%)	56	42	41	17
95%信頼区間(%)	48～64	34～50	31～51	9～24
p値(カイ二乗検定)	0.0197		0.0002	
奏効期間中央値(カ月)	9.1	6.7	10.5	4.5
p値(log-rank検定)	0.0047		0.0124	

Ro：ハーセプチン AC：ドキシルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド Pac：パクリタキセル

表 3. 生存期間及び生存率

項目	薬剤群	Ro+AC (N=143)	AC 単独 (N=138)	Ro+Pac (N=92)	Pac 単独 (N=96)
死亡者数(死亡率)		74(52%)	87(63%)	54(59%)	63(66%)
生存者数		69	51	38	33
生存期間(カ月)中央値		26.78	22.76	22.07	18.36
95%信頼区間		23.82~38.13	18.42~26.68	16.88~30.69	12.66~24.44
p 値(log-rank 検定)		0.0517		0.2725	
1 年生存率(%)		83.2	73.2	72.8	61.5
p 値(log-rank 検定)		0.0415		0.0975	

Ro : ハーセプチン AC : トキソルビシン又はエビルビシン+シクロホスファミド Pac : パクリタキセル

表 4. QOL スコア*経時的推移

判定時期	投与前 (平均±SE)	第 8 週 (平均±SE)	第 20 週 (平均±SE)	第 32 週 (平均±SE)
薬剤群・項目				
Ro + Chemo	N=207	N=199	N=206	N=207
概括 QOL	59.3±1.8	-3.7±1.9	-0.1±2.0	1.2±2.0
身体機能	71.5±1.9	-2.5±1.8	-4.2±1.9	-2.9±2.1
社会的機能	68.0±2.1	-7.4±2.1	-0.5±2.1	0.9±2.2
役務機能	64.6±2.5	-8.6±2.6	-6.3±2.6	-3.2±2.8
疲労尺度	37.6±1.9	8.0±2.0	4.0±2.2	1.1±2.2
Chemo 単独	N=194	N=188	N=194	N=194
概括 QOL	58.4±1.8	-4.2±1.9	-3.9±1.9	-3.9±2.0
身体機能	70.6±2.1	-5.4±1.9	-6.5±2.0	-8.0±2.3
社会的機能	68.1±2.2	-3.2±2.0	-3.2±2.3	-4.5±2.4
役務機能	66.2±2.7	-5.9±2.7	-7.0±2.6	-9.3±2.9
疲労尺度	36.9±2.0	8.7±2.1	7.2±2.0	6.7±2.1

Ro : ハーセプチン Chemo : トキソルビシン又はエビルビシン+シクロホスファミドあるいはパクリタキセル

* European Organization for Research and Treatment of Cancer の QOL 問診表 (乳癌用) を用いて評価。

表 5. 患者背景別 心機能障害発現例数

項目	薬剤群	Ro+AC (N=143)	AC 単独 (N=135)	Ro+Pac (N=91)	Pac 単独 (N=95)
心機能障害発現例数(%)		38(26.6)	10(7.4)	11(12.1)	1(1.1)
NYHA クラス					
I		8	3	4	—
II		4	1	3	—
III		10	2	2	—
IV		13	2	—	1
不明		3	2	2	—
NYHA クラス III~IV(%)		23(16.1)	4(3.0)	2(2.2)	1(1.1)
平均年齢 (range)		56(33~73)	49(37~64)	53(26~72)	45
試験開始前トキソルビシン累積投与量 中央値 (range) : mg/m ²		0	0	252 (58~429)	301
試験開始後トキソルビシン累積投与量 中央値 (range) : mg/m ²		350 (116~583)	351 (60~483)	—	—
試験開始後心機能障害発現時期 (range) : 週間		20 (5~46)	23 (13~29)	30 (13~72)	8
試験開始前放射線療法あり(%)		15(39.5)	6(60.0)	7(63.6)	0
試験開始前心臓病の既往あり(%)		5(13.2)	1(10.0)	5(45.5)	1(100.0)
試験開始前高血圧症の既往あり(%)		7(18.4)	2(20.0)	1(9.1)	1(100.0)

Ro : ハーセプチン AC : トキソルビシン又はエビルビシン+シクロホスファミド Pac : パクリタキセル

(参考) NYHA (New York Heart Association) 分類：心機能重症度の分類

分類	詳細
I 度	身体活動に制限のない心疾患患者 日常生活における身体活動では、疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きない。
II 度	身体活動に軽度制限のある心疾患患者 安静時には症状がない。 日常生活における身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。
III 度	身体活動に高度制限のある心疾患患者 安静時には症状がない。 日常生活以下の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。
IV 度	いかなる身体活動を行うにも症状を伴う心疾患患者 安静時にも心不全や狭心症の症状が存在し、身体活動によって症状が増悪する。

○HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

無作為化非盲検 3 群比較試験 (国際共同臨床試験：HERA 試験)

- 対象患者：HER2 過剰発現の手術可能乳癌で、乳癌の手術、全身的な (術前) 術後薬物療法及び放射線療法 (適応となる場合) を完了した患者^{注 1)}を対象とし、ハーセプチンを 1 年間投与する群 (1 年投与群)、2 年間投与する群 (2 年投与群)、投与しない群 (対照群) のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

注 1) HERA 試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径 1cm 以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

- 投与方法：初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静脈内投与
- 実施国：日本を含む 39 カ国
- 評価項目：主要評価項目を無病生存期間、副次的評価項目は全生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間とした。

- 中間解析結果⁸⁾：

対照群と 1 年投与群の有効性を比較した。観察期間中央値 12 カ月時点の中間解析において、本剤 1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント^{注 2)}発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析によるイベント発現率は、1 年投与群 7.3% (3/41)、対照群 13.0% (6/46) であった。

有害事象は対照群の 46% (792/1708 例)、1 年投与群の 70% (1179/1678 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 36% (600/1678 例) に発現した。(「Ⅷ-8. 副作用」参照)

重篤な有害事象は対照群の 5% (92/1708 例)、1 年投与群の 8% (134/1678 例) に発現し、これらのうち本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 2% (30/1678 例) で、うっ血性心不全 7 例、心不全 4 例、悪寒 4 例、発熱 3 例、低血圧 2 例であった。

- 最終解析結果⁹⁾：

観察期間中央値 8 年時点で最終解析が実施された。本剤 1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤 2 年投与群と 1 年投与群の比較は、ランダム化の 12 カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤 2 年投与群の無病生存に関するイベント発現率は 23.6% (367/1553) で、1 年投与群 (23.6% [367/1552]) に比べて有意な改善は認められなかった (HR : 0.99, P = 0.86, log-rank 検定)。

安全性については、3355 例 (1 年投与群 1682 例、2 年投与群 1673 例) が解析対象とされ、グレード 3 又は 4 の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率 (LVEF) 低下は、1 年投与群に比べて 2 年投与群で発現率が高かった [グレード 3 又は 4 の有害事象：1 年投与群 16.3% (275/1682 例)、2 年投与群 20.4% (342/1673 例)、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1 年投与群 4.1% (69/1682 例)、2 年投与群 7.2% (120/1673 例)]。

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント ^{注2)} 発現例数 (発現率)	ハザード比	P 値
観察期間 中央値12カ月時点	対照群	1693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001*
	1年投与群	1693	127 (7.5%)		
観察期間 中央値8年時点	対照群 ^{注3)}	1697 ^{注4)}	570 (33.6%)	0.76	<0.0001*
	1年投与群	1702 ^{注4)}	471 (27.7%)		

*: log-rank 検定

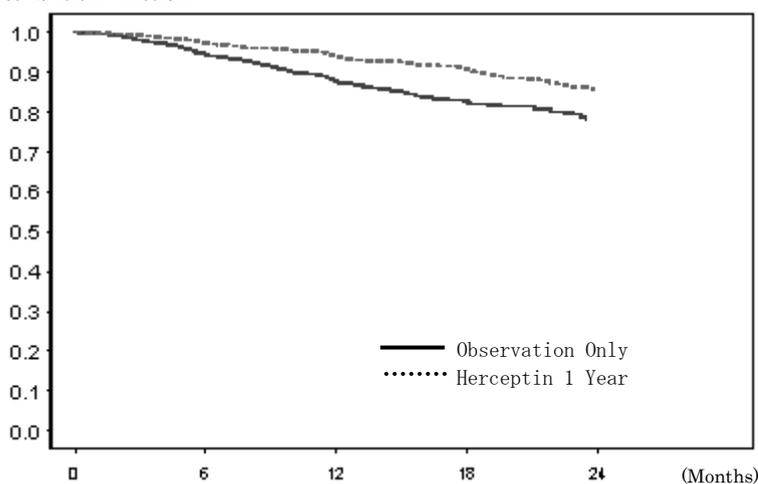
注 2) 乳癌の再発 (部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌 (皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く) の発症、死亡 (死因は問わない)

注 3) 対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が 52.1% (884/1697) 含まれた。

注 4) 観察期間中央値 12 カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

egidfs_2001 - Disease Free Survival
FAS population

Survival distribution function



n at risk

Observation Only	1693	1111	789	459	228
Herceptin 1 Year	1693	1176	898	543	271

無病生存期間 (DFS) の Kaplan-Meier 曲線 (HERA 試験中間解析結果)

○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⁾

非盲検ランダム化 2 群比較試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験: ToGA 試験)

- ・対象患者: HER2 陽性が確認された治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃及び胃食道接合部腺癌患者
- ・実施国: 日本を含むアジア、欧州、オーストラリア、中南米等の 24 カ国から 122 施設が参加した。
- ・試験方法: 584 例 (国内: 101 例) を、化学療法群 (一次治療として 5-FU+シスプラチン: FP 療法、又はカペシタビン+シスプラチン: XP 療法を使用する群) 290 例と、トラスツズマブ併用群 (これら化学療法剤にトラスツズマブを併用する群) 294 例に分け、有効性及び安全性を比較した。
- ・投与量・投与方法: 投与期間は化学療法剤は 6 サイクル、トラスツズマブは化学療法剤の投与終了後も病勢進行まで投与を継続することとした。
トラスツズマブ: 初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静脈内投与。投与時間は初回は 90 分かけて投与し、初回に十分な忍容性が認められた場合は、2 回目以降は 30 分に短縮可能とした。

5-FU：800mg/m²/day を第 1 日目から第 5 日目まで 3 週間ごとに 5 日間持続点滴静脈内投与。投与はシスプラチンの点滴静脈内投与と同時に開始した。

注) 国内では全例においてカペシタビン+シスプラチンが使用された。

カペシタビン：2000mg/m²/day (1000mg/m²/回×2 回/day、朝食及び夕食後 30 分以内) を 1 日目の夜から 15 日目の朝まで 3 週間ごとに 14 日間経口投与 (2 週間投与、1 週間休薬)。

シスプラチン：80mg/m² を 2 時間かけて 3 週間ごとに点滴静脈内投与。トラスツズマブ併用群ではトラスツズマブ投与終了の 30 分後に投与を開始した。

- ・評価項目：主要評価項目を全生存期間 (Overall survival：OS) とし、副次的評価項目を無増悪生存期間、無増悪期間、奏効期間、全奏効率 (完全奏効+部分奏効)、クリニカルベネフィット率 (完全奏効+部分奏効+病勢安定) とした。
- ・試験結果：目標 OS イベント数の 75% 時点で中間解析を実施した。OS の中央値は化学療法群が 11.1 カ月トラスツズマブ併用群が 13.8 カ月でトラスツズマブ併用群の方が有意に長く (P=0.0046, log-rank 検定)、OS ハザード比の点推定値は 0.74 (95%信頼区間：0.60~0.91) であった。Kaplan-Meier 曲線からみた両群の生存曲線は治験薬投与開始後の初期段階から分離し、観察期間を通して維持されていた。「V-5 (7) その他 国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験)」参照)

有害事象、Grade3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による死亡、有害事象による試験中止、薬剤の投与中止、用法及び用量変更の頻度は以下のとおりであった。発現した有害事象については、「Ⅷ-8. 副作用」を参照のこと。

安全性の概要 (ToGA 試験)

	化学療法群 N=290 例数 (%)	トラスツズマブ併用群 N=294 例数 (%)
有害事象	284 (98)	292 (99)
件数	2308	2812
副作用	271 (93)	283 (96)
件数	1463	1824
Grade3 又は 4 の有害事象	198 (68)	201 (68)
Grade3 又は 4 の副作用	158 (54)	161 (55)
重篤な有害事象	81 (28)	95 (32)
重篤な副作用	43 (15)	59 (20)
死亡	182 (63)	167 (57)
胃癌の進行による死亡	167 (58)	148 (50)
有害事象による死亡	14 (5)	17 (6)
治験薬が関連する死亡	3 (1)	10 (3)
有害事象による試験中止	43 (15)	32 (11)
有害事象によるいずれかの薬剤の投与中止	48 (17)	48 (16)
有害事象によるいずれかの薬剤の用法及び用量変更	237 (82)	246 (84)

○HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌¹¹⁾

非対照非盲検単群試験 (国内第Ⅱ相臨床試験：HUON-003-01 試験)

- ・対象患者：HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者 16 例
- ・投与量・投与方法：投与期間は最大 24 週間 (8 サイクル) 繰り返し、3 サイクル未満でいずれかの薬剤が中止となった場合はプロトコール治療中止とし、3 サイクル以上実施された場合は、4 サイクル以降でいずれかの薬剤が中止となった場合でも単剤での投与も可能とした。ハーセプチン：初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で 90 分かけて点滴静脈内投与。

ドセタキセル：70mg/m² を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注^{注1)} した。

- ・評価項目：主要評価項目を奏効率 (完全奏効+部分奏効) とし、副次的評価項目を無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御率 (完全奏効+部分奏効+安定) とした。
- ・試験結果：

HER2 陽性 (IHC 法 3+, 又は IHC 法 2+かつ DISH 法陽性^{注2)}) の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者 16 例を対象に、本剤をドセタキセルと併用で投与した。本剤は初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg、ドセタキセルは 70mg/m² をいずれも 3 週間間隔で投与^{注1)} し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大 8 サイクル継続した。主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間] は 60.0% [32.3~83.7] であった。

副作用は 12/16 例 (75.0%) に発現した。主な副作用は、好中球数減少 10 例 (62.5%)、貧血 9 例 (56.3%)、白血球数減少 9 例 (56.3%)、けん怠感 6 例 (37.5%)、末梢性浮腫 6 例 (37.5%)、低アルブミン血症 5 例 (31.3%)、注入に伴う反応 4 例 (25.0%)、ALT 増加 4 例 (25.0%)、胸水 4 例 (25.0%) 等であった。重篤な副作用は、好中球数減少 2 例 (12.5%)、貧血、発熱性好中球減少症、けん怠感、発熱、気管支炎及び肺感染各 1 例 (6.3%) であった。死亡に至った有害事象は、Grade 5 の低アルブミン血症 1 例であった。被験者は低アルブミン血症に伴う胸水貯留による呼吸不全により死亡した。剖検の結果、死因は敗血症と考えられた。被験者には、治験開始前から糖尿病性腎症によると考えられる軽度の低アルブミン血症があり、治験開始後より徐々に悪化した。4 コース開始後に急激に増悪し、本事象は治験薬及びドセタキセルとの因果関係を否定できないと考えられた。本剤の投与中止に至った症例は、1 例に認められ、死亡例と同一症例であった。

注 1) ドセタキセルの電子化された添付文書 (2024 年 6 月改訂)

[併用注意 (薬剤名等: 他の抗悪性腫瘍剤)]

骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。

注 2) 登録された 16 例全例が IHC 法 3+ であった。

○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^{12,13)}

非盲検単群試験 (国内第 II 相臨床試験: TRIUMPH 試験)

・対象患者: 化学療法歴のある^{注1)} HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 30 例^{注2)} [腫瘍組織の解析で IHC 法 3+ 又は FISH 法陽性 (中央判定)、又はリキッドバイオプシーを用いた血液検体の解析で HER2 増幅あり (++) 又は (+++) かつ RAS 野生型 (中央判定)]

・投与量・投与方法: 各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

パージェタ: ペルツズマブとして初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続

ハーセプチン: 初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続

・評価項目: 主要評価項目を治験担当医師判定により確定された客観的奏効割合 (ORR) とし、副次的評価項目を中央判定により確定された ORR、治験担当医師判定及び中央判定による無増悪生存期間、奏効期間、治療成功期間、治験担当医師判定及び中央判定による病勢制御割合 [CR+PR+SD (>=6 週)], 全生存期間、腫瘍径和の変化率、前治療における抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ又はパニツムマブ) を含むレジメンの ORR、有害事象とした。

・試験結果:

主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による ORR [95%信頼区間] は、腫瘍組織を用いた検査で HER2 陽性の患者集団では 29.6% [13.8~50.2] (8/27 例)、血液検体を用いた検査で HER2 陽性の患者集団では 28.0% [12.1~49.4] (7/25 例) であった。

副作用^{注3)}は 24/30 例 (80.0%) に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応 14 例 (46.7%)、下痢 11 例 (36.7%)、口内炎 4 例 (13.3%)、けん怠感 3 例 (10.0%) 等であった。

重篤な副作用^{注3)}は 3/30 例 (10.0%) に発現し、注入に伴う反応が 2 例 (6.7%)、駆出率減少が 1 例 (3.3%) であった。投与中止に至った副作用^{注3)}は 1/30 例 (3.3%) に発現し、駆出率減少が 1 例 (3.3%) であった。本試験において、有害事象による死亡例は認められなかった。

注 1) フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ又はパニツムマブ) に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注 2) 腫瘍組織検体において RAS 遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づ

き組み入れられた 27 例全例が FISH 法陽性であり、うち、IHC 法 3+及び 2+はそれぞれ 23 例及び 4 例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2 について IHC 法 3+又は FISH 法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シーケンサー法で HER2 遺伝子増幅（遺伝子コピー数が 2.4 以上）かつ RAS 遺伝子野生型（cell-free DNA において、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する RAS 遺伝子変異の割合が 30%以下）

注 3) 副作用は治験薬（ペルツズマブ又はトラスツズマブ）との因果関係が否定できない有害事象を集計した。

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

○HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

＜外国人における成績＞

海外臨床試験（既存の癌治療併用）¹⁴⁾

・目的：ハーセプチンの安全性の検討

・対象患者：HER2 過剰発現の転移性乳癌患者（海外第Ⅲ相臨床試験：無作為化割付比較試験に参加し、転移性乳癌の病勢進行が認められた症例）

・試験方法：ハーセプチン単剤又は化学療法剤、ホルモン療法剤等との併用

・投与方法・投与量：

ハーセプチン 4mg/kg（初回）又は 2mg/kg（2 回目以降）を 7 日ごとに点滴静脈内投与。海外第Ⅲ相臨床試験（無作為化割付比較試験）にて、ハーセプチンの投与を受けた患者については、初回よりハーセプチン 2mg/kg を投与

併用薬剤 ハーセプチン投与 24 時間後（初回）に実施し、良好な忍容性が確認された後は、ハーセプチン投与終了直後に実施

・試験結果：

海外第Ⅲ相臨床試験（無作為化割付比較試験）のハーセプチンと化学療法の併用群から移行した患者群（A 群）において奏効例は 44 例中 6 例（14%）、化学療法剤単剤投与群から移行した患者群（B 群）においては 111 例中 16 例（14%）であった。有害事象に関しては、これまでの臨床試験と比べて、特筆すべき有害事象は認められず、両群あわせた 244 例中、本剤との関連性が否定できない有害事象として、さむけ 45 例（18.4%）、無力症 45 例（18.4%）、発熱 40 例（16.4%）、嘔気 38 例（15.6%）が高頻度で発現していた。有害事象により、A 群で 3 例、B 群で 9 例の合計 12 例が投与を中止した。この 12 例のうち、本剤との関連性が否定できないと判断された症例は 8 例あり、それらの有害事象はニューロパシー、心駆出率の低下、ニューロパシー＋異常感覚、肺浮腫、末梢神経炎、斑状丘疹性皮疹が各 1 例、うっ血性心不全が 2 例であった。

心機能障害については、23 例に心機能障害が疑われたが、Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC) にて審議された結果、11 例は心不全であることが認められた。その内訳は、A 群で 2 例、B 群で 9 例であった。6 例が処置を受け、本剤を中止した例は 1 例であった。

特に本剤に起因する死亡例が認められなかったことから本剤の忍容性は良好なものと考えられた。

海外臨床試験（標準的癌化学療法併用）¹⁵⁾

・目的：ハーセプチンの安全性の検討

・対象患者：HER2 過剰発現の転移性乳癌患者（転移性乳癌に対し 3 レジメン以上の化学療法施行後、病勢進行が認められた症例）

・試験方法：ハーセプチン単剤又は化学療法剤、ホルモン療法剤等との併用

・投与方法・投与量：

ハーセプチン 4mg/kg（初回）又は 2mg/kg（2 回目以降）を 7 日ごとに点滴静脈内投与

併用薬剤 ハーセプチン投与 24 時間後（初回）に実施し、良好な忍容性が確認された後は、ハーセプチン投与終了直後に実施

・試験結果：

本試験は申請時において継続調査中であったため、データカットオフ日を有効性は 1997 年 8

月、安全性は1999年11月とした。

1997年8月までに得られた評価可能症例154例において、奏効例は5例(3.2%)、生存期間(中央値)は11カ月であった。

1999年11月までに得られた総症例360例中、有害事象は349例(96.9%)で認められ、本剤との関連性が否定できないと判定された有害事象は240例(66.7%)に認められた。本剤と関連がある主な有害事象は、発熱96例(26.7%)、さむけ93例(25.8%)、無力症38例(10.6%)、嘔気37例(10.3%)であったが、ほとんどの有害事象は軽度もしくは中等度であった。

1997年12月までに死亡が確認された症例111例のうち、本剤との因果関係が否定できなかった症例は1例であった。本症例はうっ血性心不全の既往が有り、医師は本剤との因果関係を否定したが、本剤が心機能を低下させ、結果的に死に至らしめた可能性は否定できないと判断された。

心機能に関わる有害事象は、11症例に認められ、このうち10例はうっ血性心不全を呈した。これらの症例はすべてドキソルビシンの使用経験があった。11例のうち7例は処置を行った後、回復し、本剤の投与を継続したがその後心機能の低下は認められなかった。

(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

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

①一般使用成績調査

<HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌での成績>

概要

使用実態下における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因、及び有効性を把握することを目的に、2001年6月～2002年3月の期間で実施した。

安全性：

全国368施設において登録された1,217例のうち、75例(調査票未回収の48例、及び同一症例と判断された27例)を除く1,142例が安全性解析対象とされた。発現した主な副作用(発現率1%以上)の基本語(PT)の種類は、発熱32.14%(367/1,142例)、悪寒12.08%(138/1,142例)、悪心7.79%(89/1,142例)、嘔吐6.48%(74/1,142例)、白血球数減少5.25%(60/1,142例)、呼吸困難3.77%(43/1,142例)、けん怠感2.45%(28/1,142例)、無力症2.36%(27/1,142例)、頭痛2.28%(26/1,142例)、好中球数減少1.75%(20/1,142例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1.66%(19/1,142例)、下痢1.58%(18/1,142例)、感覚鈍麻1.31%(15/1,142例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1.31%(15/1,142例)、食欲減退1.14%(13/1,142例)、咳嗽1.05%(12/1,142例)、発疹1.05%(12/1,142例)であった。重篤な副作用発現率は7.71%(88/1,142例)、発現件数は124件であった。発現した主な重篤な副作用(発現例数5例以上)の基本語(PT)の種類は、呼吸困難17/1,142例(1.49%)、白血球数減少12/1,142例(1.05%)、発熱8/1,142例(0.70%)、好中球数減少7/1,142例(0.61%)、心不全5/1,142例(0.44%)、間質性肺疾患5/1,142例(0.44%)であった。

有効性：

安全性解析対象集団1,142例のうち、722例(有効性の総合効果判定結果が未実施又は未記載の576例、国内販売開始前から本剤の投与を開始した105例、本剤の投与期間が28日間未満の患者のうち、病勢進行(以下、「PD」と判定されなかった34例、適応外使用の9例(うち2例は国内発売開始前から本剤の投与を開始した症例と重複))を除外した420例が有効性(奏効率)解析対象とされた。

主治医による有効性評価(完全奏効(以下、「CR」)、部分奏効(以下、「PR」)、不変(以下、「NC」)、

PDの4段階)に基づく総合効果判定における奏効率(CR又はPRと判定された患者の割合)は、32.1%(135/420例)であり、化学療法歴を有するHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象とした国内第I相試験(MKC-454-02試験)における奏効率11.1%(2/18例)とは本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため、比較を行うことは困難であった。

<HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌>

概要

使用実態下における副作用の発現割合を把握することを主な目的として実施中である。

②特定使用成績調査

<HER2過剰発現が確認された転移性乳癌での成績>

概要

長期使用における副作用の発現状況、使用実態下における心障害の発現状況、またそれらの発現に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に、実施した。使用成績調査における安全性解析対象症例1,142例のうち、死亡例122例を除外した1,020例を対象に、2003年4月～2004年6月の期間までレトロスペクティブに実施された。

安全性：

調査対象とされた1,020例のうち、214施設の757例(転院による重複例あり)と契約を締結した。また、本調査の調査対象期間は使用成績調査の調査票に記載された最終情報日翌日から調査票記入日までとされ、各症例の追跡調査を行う形態にて更なる情報収集を行ったため、使用成績調査実施全例における全情報を用いて併合解析を行うことが妥当であると判断し、①当該757例のうち、32例(調査票未回収の17例、及び転院による重複例15例)を除く725例における安全性情報と、②使用成績調査の安全性解析対象集団1,142例のうち、19例(使用成績調査及び特定使用成績調査にて回収した調査票の情報のみでは有害事象の有無が確定できなかった8例、実施施設から併合解析に対する了解が得られなかった7例、及び転院によりデータが欠損した4例)を除外した1,123例における安全性情報との併合解析(以下、「安全性併合解析」)を実施した。

安全性併合解析において、副作用発現率は52.9%(594/1,123例)であり、うち、発現率が5%以上の副作用は、発熱32.1%(360/1,123例)、悪寒12.1%(136/1,123例)、悪心7.8%(88/1,123例)、白血球数減少6.7%(75/1,123例)、嘔吐6.3%(71/1,123例)であった。

重篤な副作用の発現率は10.0%(112/1,123例)であり、うち、発現率が1%以上の副作用は、呼吸困難1.8%(20/1,123例)、白血球数減少1.3%(15/1,123例)及び心不全1.1%(12/1,123例)であった。また、本剤との因果関係が否定できない死亡が1例に認められたが、詳細不明であった。

有効性：

有効性に関する情報を収集していない。

特別な背景を有する患者：

安全性併合解析の対象とされた1,123例のうち、国内販売開始前から本剤の投与を開始した104例を除外した1,019例が安全性詳細解析対象症例とされた。安全性詳細解析対象集団1,019例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者(65歳以上)、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期投与例について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦は使用成績調査に登録されなかった。

高齢者(65歳以上)及び非高齢者での副作用発現率は、それぞれ52.6%(71/135例)及び54.6%(483/884例)であり、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に有意な差は認められなかった。腎機能障害の合併例の副作用発現率は100%(2/2例)であったが、該当症例は2例と少数であり、いずれも重篤な副作用ではなかった。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ73.7%(14/19例)及び54.0%(540/1,000例)であり、合併例と非合併例との間で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

長期投与例（本剤投与期間が 52 週を超える）及び非長期投与例の副作用発現率は、それぞれ 61.0% (197/323 例) 及び 51.4% (357/695 例) であり、有意差が認められた。投与期間が長い症例では観察期間が長いことから、副作用発現例がより多く集積されたと考えられる。

※患者背景の各項目について、カテゴリ分類を行い、各カテゴリにおける副作用発現症例率を算出した。また、分類データには χ^2 検定、数量データには 2 標本 Wilcoxon 検定を有意水準 5%にて実施した。

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

「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」の適応の承認時（2001 年 4 月）に次の承認条件が付された。

「本適応に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」

承認条件に基づき以下に示す製造販売後臨床試験が実施された。

製造販売後臨床試験（J017360 試験<2004 年 9 月 3 日～2009 年 12 月 15 日>）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本剤単独投与及び本剤とドセタキセルとの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検試験が、国内 31 施設で実施された。用法及び用量は、A 群では本剤を初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で静脈内投与し、病勢進行が認められた場合、ドセタキセル 60mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与し、2 度目の病勢進行まで投与することとされた。また、B 群では、本剤を初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で、ドセタキセル 60mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与し、病勢進行まで投与することとされた。

安全性：

試験に登録された 112 例のうち、本剤単独投与又は本剤とドセタキセルとの併用投与された 109 例（A 群 55 例、B 群 54 例）が安全性解析対象とされた。有害事象発現率は、A 群 100% (55/55 例)、B 群 100% (54/54 例) であり、各群で 30%以上発現した有害事象は、A 群で好中球数減少 74.5% (41/55 例)、白血球数減少 72.7% (40/55 例)、脱毛症 65.5% (36/55 例)、発熱及び鼻咽頭炎各 60.0% (33/55 例)、発疹 52.7% (29/55 例)、爪の障害及び下痢各 50.9% (28/55 例)、浮腫 47.3% (26/55 例)、味覚異常 45.5% (25/55 例)、悪心 43.6% (24/55 例)、ヘモグロビン減少及び口内炎各 41.8% (23/55 例)、食欲不振 40.0% (22/55 例)、けん怠感 38.2% (21/55 例)、頭痛及び関節痛各 36.4% (20/55 例)、血中アルブミン減少、悪寒及び疲労各 30.9% (17/55 例)、B 群で好中球数減少 96.3% (52/54 例)、白血球数減少及び脱毛症各 94.4% (51/54 例)、浮腫及び爪の障害各 63.0% (34/54 例)、口内炎 61.1% (33/54 例)、下痢 55.6% (30/54 例)、味覚異常 53.7% (29/54 例)、ヘモグロビン減少及び鼻咽頭炎各 51.9% (28/54 例)、発熱 44.4% (24/54 例)、けん怠感 42.6% (23/54 例)、ヘマトクリット減少及び発疹各 40.7% (22/54 例)、赤血球数減少 37.0% (20/54 例)、便秘及び関節痛各 33.3% (18/54 例)、食欲不振 31.5% (17/54 例)であった。Grade 3 以上の有害事象は、A 群で 74.5% (41/55 例)、B 群 87.0% (47/54 例)で発現し、各群で 3 例以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、A 群で好中球数減少 61.8% (34/55 例)、白血球数減少 45.5% (25/55 例)、下痢、発熱性好中球減少症及び食欲不振各 5.5% (3/55 例)、B 群で好中球数減少 83.3% (45/54 例)、白血球数減少 61.1% (33/54 例)、発熱性好中球減少症 7.4% (4/54 例)、浮腫 5.6% (3/54 例)であった。本試験で未知の有害事象及び副作用による死亡例は認められなかった。

有効性：

安全性解析対象 109 例のうち、測定可能病変が認められなかった 1 例を除く 108 例（A 群 54 例、B 群 54 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。最終解析時の病勢進行までの期間（以下、「TTP」）の中央値は、A 群及び B 群でそれぞれ 125.5 及び 451.0 日であった（P 値 <0.0001、log-rank 検定、有意水準両側 5%）。B 群に対する A 群の TTP ハザード比は 4.43 と推定され、点推定値は事前に規定された劣性の基準（1.3）を超えていた。また、最終解析時の

全生存期間（以下、「OS」）の中央値は、A 群及び B 群でそれぞれ 1612 日及び推定不能であった（P=0.2558、log-rank 検定、両側有意水準 5%）。

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

〈HER2 過剰発現が確認された乳癌〉

国内第 I 相臨床試験（MKC-454-02 試験）

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）^{*}。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった。²⁾

副作用は 14/18 例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱 44.4%、AST 増加 22.2%、嘔吐 16.7%、悪寒 16.7%、けん怠感 16.7%等であった。

HER2 過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量 [*]	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2 (11.1)		3	2	9	2	18

NE:Not Evaluate

症例数 (%)

上記 18 例における本剤の投与期間は 1～10 週（中央値：10 週）であった。また、高齢者（65 歳以上）への投与は行われなかった。

※ 承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を 1 週間間隔で投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で投与（B 法）である。

海外第 II 相臨床試験（H0551g 試験）

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回 250mg、2 回目以降は 100mg を 7 日毎に 10 週間投与）^{*}。評価可能例 43 例のうち奏効例は 5 例（11.6%）であった³⁾。

副作用は 28/46 例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ 21.7%、発熱 17.4%、下痢 15.2%等であった。

※ 承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を 1 週間間隔で投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で投与（B 法）である。

海外第 II 相臨床試験（H0552g 試験）

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した（初回 250mg、2 回目以降は 100mg を 7 日毎に 8 週間投与）^{*}。評価可能例 37 例のうち奏効例は 9 例（24.3%）であった。⁴⁾

副作用は 22/39 例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症 28.2%、発熱 18.0%、嘔気 18.0%、さむけ 15.4%、白血球減少症 15.4%等であった。

※ 承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を 1 週間間隔で投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で投与（B 法）である。

海外第 III 相臨床試験（H0648g 試験）

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン+シクロホスファミド（AC）併用群が 9.08 カ月、AC 単独群が 6.48 カ月、パクリタキセル併用群が 6.87 カ月、パクリタキセル単独群が 2.89 カ月であった。HER2 過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC 併用群では 3+ 群が 9.05 カ月、

2+群が 9.11 カ月、パクリタキセル併用群では 3+群が 7.14 カ月、2+群が 5.30 カ月であった。奏効例は、AC 併用群が 80/143 例 (55.9%)、パクリタキセル併用群が 38/92 例 (41.3%) であった⁶⁾。

副作用は AC 併用群では 122/143 例 (85.3%)、パクリタキセル併用群では 78/91 例 (85.7%) に発現した。主な副作用は AC 併用群では、発熱 28.7%、嘔気 25.9%、無力症 25.2%、さむけ 23.8%、嘔吐 18.9%、下痢 18.2%、疼痛 17.5%、呼吸困難 16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ 36.3%、無力症 35.2%、発熱 29.7%、嘔気 23.1%、疼痛 22.0%、下痢 19.8%、発疹 17.6%、嘔吐 17.6%等であった。

海外第Ⅲ相臨床試験 (H0649g 試験)

前化学療法 1~2 レジメン施行後に再発が認められた HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した (初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で投与)。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT 解析対象集団 222 例のうち奏効例は 34 例 (15.3%)、評価可能例 207 例のうち奏効例は 34 例 (16.4%) であった。病勢進行までの期間の中央値は 3.1 カ月であった。HER2 過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3+群が 3.3 カ月、2+群が 1.9 カ月であった⁵⁾。

副作用は 182/213 例 (85.4%) に発現した。主な副作用は、発熱 36.6%、さむけ 35.2%、無力症 27.2%、嘔気 21.1%、疼痛 17.8%、頭痛 15.0%等であった。

海外臨床試験 (H0650g 試験)

化学療法未治療の HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した (初回 4mg/kg 又は 8mg/kg、2 回目以降はそれぞれ 2mg/kg 又は 4mg/kg を 1 週間間隔で投与[※])。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg 群が 7/33 例 (21.2%)、8mg/kg→4mg/kg 群が 8/29 例 (27.6%) であった。¹⁶⁾

副作用は 4mg/kg→2mg/kg 群では 40/59 例 (67.8%)、8mg/kg→4mg/kg 群では 47/55 例 (85.5%) に発現した。主な副作用は 4mg/kg→2mg/kg 群では、無力症 20.3%、疼痛 20.3%、さむけ 20.3%、発熱 18.6%等、8mg/kg→4mg/kg 群では、さむけ 29.1%、発熱 25.5%、無力症 25.5%、嘔気 18.2%、疼痛 16.4%等であった。

※ 承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を 1 週間間隔で投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で投与 (B 法) である。

海外臨床試験 (H0659g 試験) [H0648g 試験からの継続試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (H0648g 試験) に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した (放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能)。評価可能例 155 例のうち奏効例は 22 例 (14.2%) であった¹⁴⁾。

主な副作用は、無力症 18.4%、さむけ 18.4%、発熱 16.4%、嘔気 15.6%等であった。

海外臨床試験 (H0693g 試験)

化学療法を 3 レジメン以上施行後に、再発が認められた HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した (初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で投与)。評価可能例の奏効例は 5/154 例 (3.2%) であった¹⁵⁾。副作用は 240/360 例 (66.7%) に発現した。主な副作用は、発熱 26.7%、さむけ 25.8%、無力症 10.6%、嘔気 10.3% 等であった。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (HERA 試験)

HER2 過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法 (適応となる場合) を完了した患者を対象^{注 1)} とし、本剤を初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で 1 年間投与した群又は 2 年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的な LVEF 評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値 12 カ月時点で中間解析が実施され、本剤 1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント^{注2)} 発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析によるイベント発現率は、1 年投与群 7.3% (3/41)、対照群 13.0% (6/46) であった⁸⁾。

HERA 試験のうち本剤が投与された 1,678 例において、副作用が 600 例 (35.8%) に認められた。主な副作用は、悪寒 75 例 (4.5%)、頭痛 61 例 (3.6%)、発熱 58 例 (3.5%)、悪心 52 例 (3.1%)、疲労 51 例 (3.0%)、駆出率低下 51 例 (3.0%) 等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例 41 例において、副作用が 23 例 (56.1%) に認められ、主な副作用は悪寒 6 例 (14.6%)、発熱 5 例 (12.2%)、疲労 5 例 (12.2%)、頭痛 5 例 (12.2%)、爪の障害 5 例 (12.2%) 等であった。

最終解析結果：観察期間中央値 8 年時点で最終解析が実施された。本剤 1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤 2 年投与群と 1 年投与群の比較は、ランダム化の 12 カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤 2 年投与群の無病生存に関するイベント発現率は 23.6% (367/1,553) で、1 年投与群 (23.6% [367/1,552]) に比べて有意な改善は認められなかった (HR : 0.99, P = 0.86) ⁹⁾。

また、安全性については、3,355 例 (1 年投与群 1,682 例、2 年投与群 1,673 例) が解析対象とされ、グレード 3 又は 4 の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率 (LVEF) 低下は、1 年投与群に比べて 2 年投与群で発現率が高い傾向が認められた [グレード 3 又は 4 の有害事象 : 1 年投与群 16.3% (275/1,682 例)、2 年投与群 20.4% (342/1,673 例)、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下 : 1 年投与群 4.1% (69/1,682 例)、2 年投与群 7.2% (120/1,673 例)]。

1 年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント ^{注2)} 発現 例数 (発現率)	ハザード比	P 値
観察期間 中央値12カ月時点	対照群	1693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001
	1 年投与群	1693	127 (7.5%)		
観察期間 中央値8年時点	対照群 ^{注3)}	1697 ^{注4)}	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1 年投与群	1702 ^{注4)}	471 (27.7%)		

注 1) HERA 試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径 1cm 以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注 2) 乳癌の再発 (部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌 (皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く) の発症、死亡 (死因は問わない)

注 3) 対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が 52.1% (884/1697) 含まれた。

注 4) 観察期間中央値 12 カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験)

HER2 過剰発現 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者 (化学療法未治療) 584 例を対象に、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と化学療法+本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法及び用量で投与を継続した。

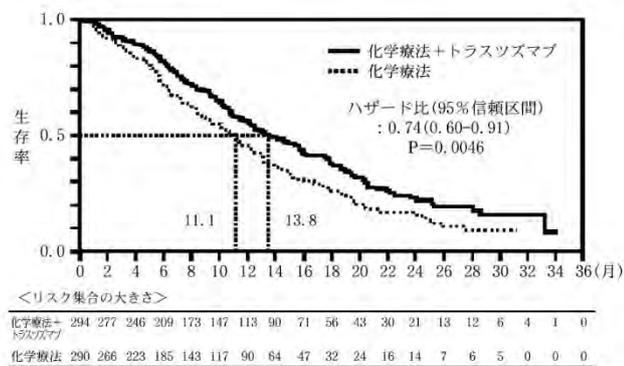
化学療法は、カペシタビン 1000mg/m² の 1 日 2 回 14 日間経口投与又はフルオロウラシル 800mg/m² の 5 日間持続静脈内投与^{注1)} とシスプラチン 80mg/m² の静脈内投与を 3 週間間隔で行った。目標イベント数の 75%時点の中間解析において、化学療法+本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は 584 例中、カペシタビン+シスプラチンが 511 例、フルオロウラシル+シスプラチンが 73 例であった。国内では、全例 (101 例) においてカペシタビン+シスプラチンが使用された¹⁰⁾。

ToGA 試験のうち本剤が投与された 294 例において、副作用が 283 例 (96.3%) に認められた。主な副作用は、悪心 186 例 (63.3%)、好中球減少症 157 例 (53.4%)、嘔吐 129 例 (43.9%)、食欲不振 121 例 (41.2%)、疲労 87 例 (29.6%)、下痢 85 例 (28.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 72 例 (24.5%)、口内炎 66 例 (22.4%) 等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例 51 例において、副作用が 50 例 (98.0%) に認められ、主な副作用は食欲不振 43 例 (84.3%)、悪心 41 例 (80.4%)、腎機能障害 31 例 (60.8%)、好中球減少症 30 例 (58.8%)、嘔吐 29 例 (56.9%)、疲労 29 例 (56.9%)、口内炎 26 例 (51.0%)、しゃっくり 20 例 (39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 19 例 (37.3%)、便秘 18 例 (35.3%) 等であった。

注 1) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法及び用量：フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週 1~2 回用いる。

単独で使用する場合：フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5~7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



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

モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

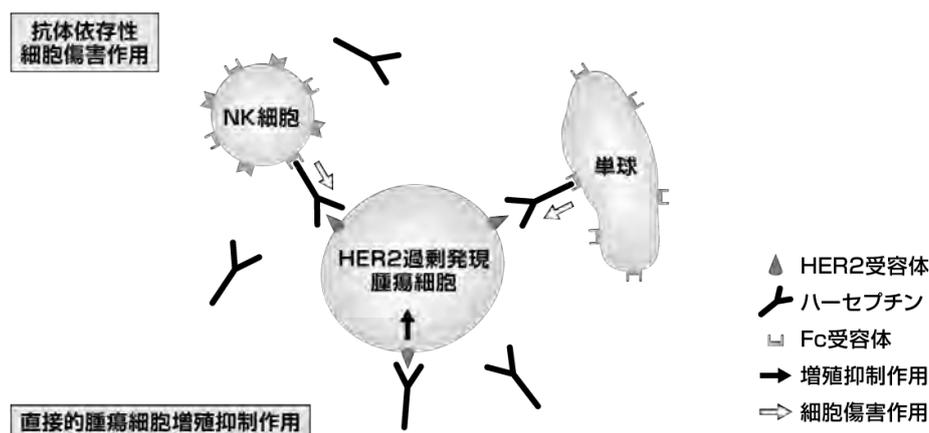
(1) 作用部位・作用機序

トラスツズマブは細胞表面の HER2 受容体*に特異的に結合した後、ナチュラルキラー細胞(NK 細胞)、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC : antibody dependent cell mediated cytotoxicity) により抗腫瘍効果を発揮する。^{17,18)}

また、トラスツズマブが細胞表面の HER2 受容体に結合し、HER2 受容体数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果、トラスツズマブが直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられている。¹⁹⁾

*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*) 受容体は、ヒト癌遺伝子 HER2/neu の遺伝子産物として同定された増殖因子受容体であり、分子量約 185kDa の膜貫通型蛋白質である。²⁰⁾

- ・Fcγ 受容体を介した、単球ならびに NK 細胞による抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) の惹起
- ・HER2 受容体への結合により惹起される、直接的腫瘍細胞増殖抑制作用



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トラスツズマブの作用機序 (*in vitro*)

①抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) ¹⁸⁾

ヒト Interleukin-2 で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na⁵¹CrO₄ で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞 : 標的細胞 = 25 : 1、12.5 : 1、6.25 : 1、3.13 : 1 の比率で混合し、0.1 μg/mL のトラスツズマブを添加し、4 時間培養した (37°C、5% CO₂)。chrome release assay* により ADCC 活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞 184A1 株 (HER2 発現レベル**=0.3)

ヒト乳癌細胞 MCF7 株 (HER2 発現レベル=1.2)

ヒト胃癌細胞 MKN7 株 (HER2 発現レベル=16.7)

ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株 (HER2 発現レベル=33.0)

*放射性同位体 ⁵¹Cr を用いて標的細胞を標識後、トラスツズマブ及び作用細胞を添加し、ADCC により培養液中に遊離した ⁵¹Cr 量を測定。

** ヒト乳腺上皮細胞 184 株の HER2 発現レベルを 1.0 としたときの相対値。

その結果、トラスツズマブは抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により、殺細胞効果を発揮することが明らかとなった。また、いずれの作用細胞 : 標的細胞比率においても、細胞傷害活性と HER2 発現レベルの間には高い (作用細胞 : 標的細胞 = 25 : 1、12.5 : 1、6.25 : 1、3.13 : 1 の時、それ

ぞれ $R^2=0.93$ 、 0.92 、 0.87 、 0.66) 相関が認められ、トラスツズマブは HER2 高発現細胞に、より強い細胞傷害活性を發揮することが示された。

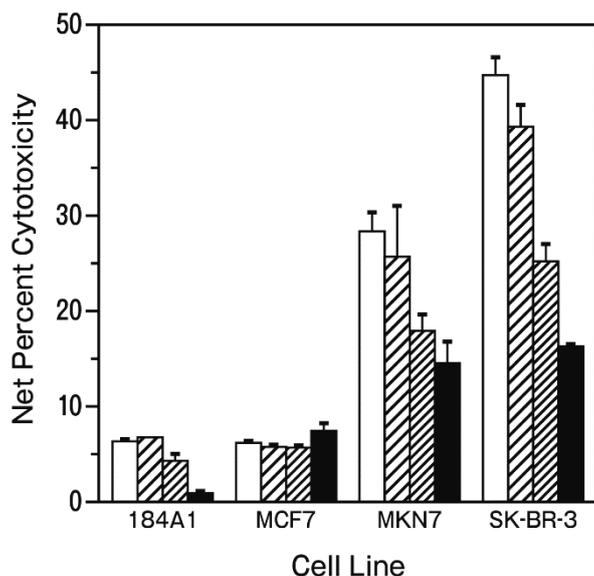


図. トラスツズマブによる抗体依存性細胞傷害

作用細胞：標的細胞 □ : 25:1 ▨ : 12.5:1 ▩ : 6.25:1 ■ : 3.13:1

値は平均値±標準誤差で示した。n=3

②抗体依存性細胞傷害の作用細胞としてのNK（ナチュラルキラー）細胞、単球²¹⁾

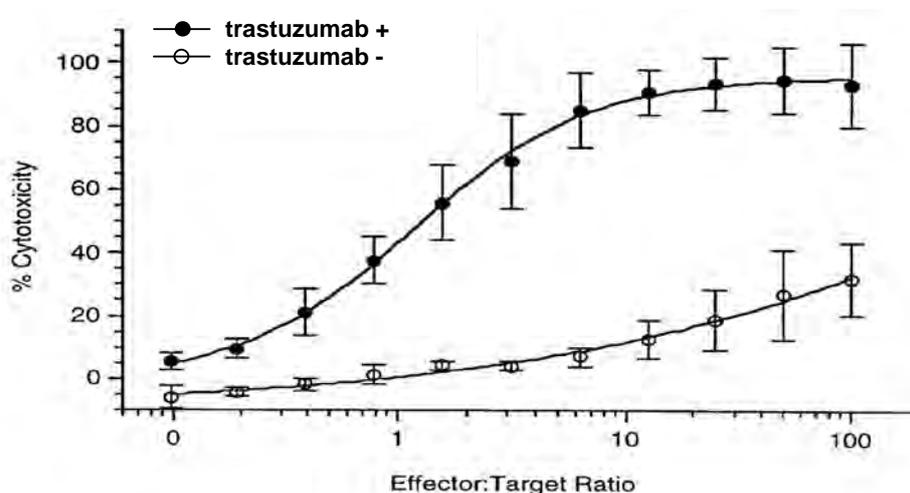
$\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ でラベルしたヒト乳癌細胞 SK-BR-3 (HER2 高レベル発現株、細胞当たりの HER2 受容体数 = 9.0×10^5) を $1 \mu\text{g/mL}$ のトラスツズマブで予め処理した後、ヒト末梢血単核球より分離したNK細胞、単球、及びヒト全血より分離した好中球と様々な比率で混合し18時間培養した (37°C 、 $5\% \text{CO}_2$)。chrome release assay*により ADCC 活性を測定した。

その結果、NK細胞及び単球を作用細胞として用いたとき、作用細胞：標的細胞比に依存した殺細胞効果が認められた。一方、好中球を作用細胞として用いたときには、細胞傷害活性は見られなかった。

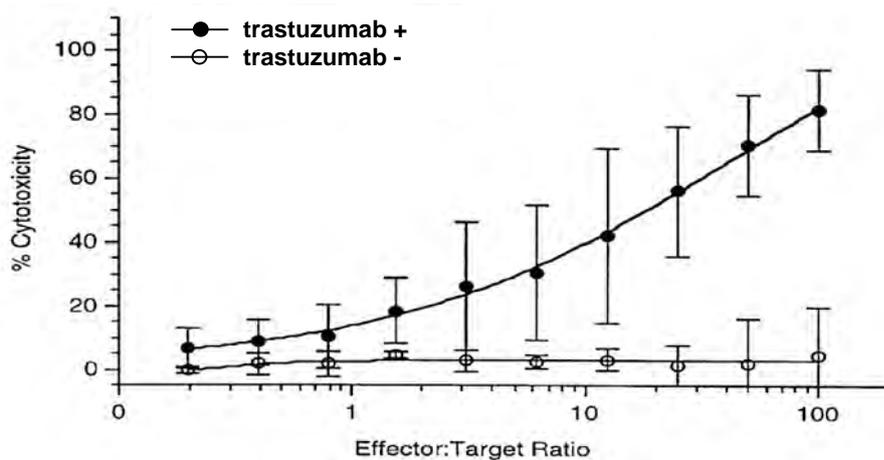
以上の結果から、トラスツズマブによる ADCC の作用細胞は、主としてNK細胞及び単球であると考えられた。

* 放射性同位体 ^{51}Cr を用いて標的細胞を標識後、トラスツズマブ及び作用細胞を添加し、ADCCにより培養液中に遊離した ^{51}Cr 量を測定。

A) NK細胞



B) 単球



C) 好中球

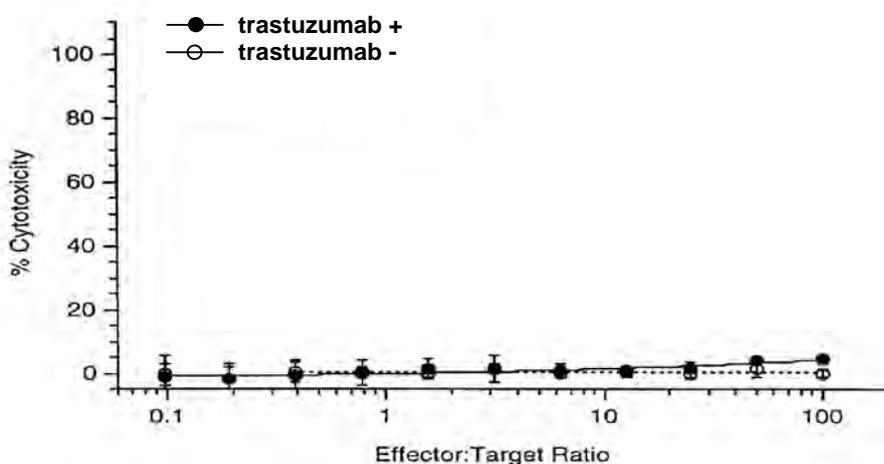


図. トラストズマブにより惹起される抗体依存性細胞傷害の作用細胞
n=3

③HER2 受容体数の抑制作用¹⁹⁾

ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 (HER2 高レベル発現株、 9.0×10^5 HER2/cell) 及び MCF7 (HER2 低レベル発現株、 2.2×10^4 HER2/cell) を、トラストズマブ $150 \mu\text{g/mL}$ の存在、非存在下で 1 日あるいは 5 日間培養 (37°C 、 $5\% \text{CO}_2$) した後、細胞の HER2 受容体数*を求めた。その結果は下表のとおりであった。

表. トラストズマブによる HER2 受容体数の抑制

細胞株	HER2 受容体レベル	HER2 受容体数の抑制 (% of control)	
		1 日後	5 日後
SK-BR-3	高	76	43
MCF7	低	49	—

—; 試験せず

n=3

* ^{125}I でラベルした、HER2 に対するモノクローナル抗体 7C2 を用いて、細胞の HER2 を検出した。

2) 抗腫瘍活性 (マウス)

①ヌードマウス可移植性ヒト乳癌 MCF7-HER2 に対する効果²²⁾

ヒト乳癌 MCF7-HER2 (HER2 遺伝子導入株) 細胞をヌードマウス (1 群 5~7 匹、雌) の背部皮下に移植し、7 日目より投与を開始した。トラストズマブ (総投与量 $3 \sim 100 \text{mg/kg}$) 及び muMAb 4D5 (トラストズマブのマウス親抗体、総投与量 25mg/kg) は、1 日 1 回、day 1、5、9 (投与開始日 = day 1) の計 3 回腹腔内投与した。対照群はヒト IgG₁ (総投与量 100mg/kg) を同様のスケジュールで腹腔内投与した。

その結果は下図のとおりであった。

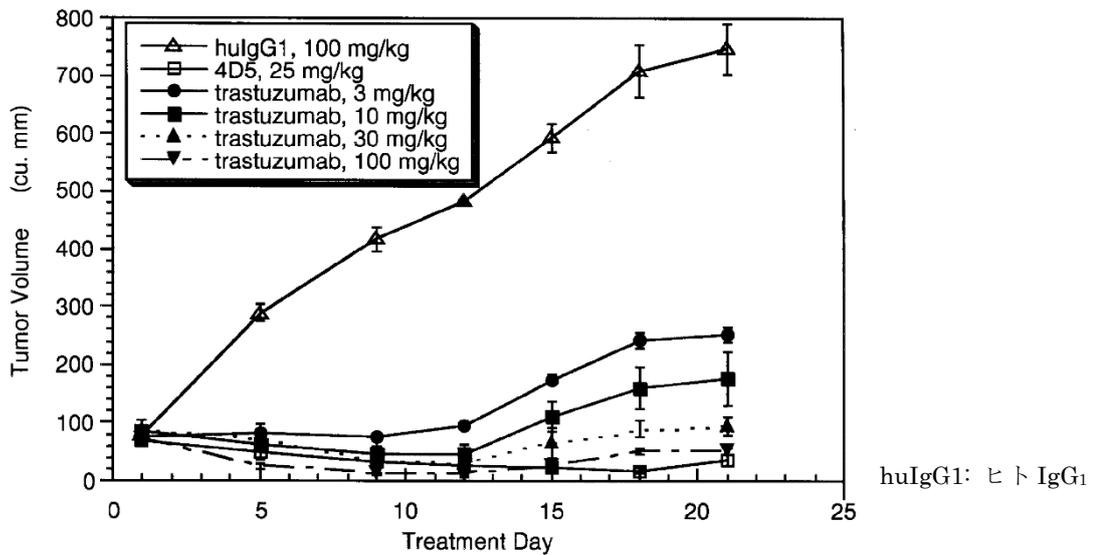


図. ノードマウス可移植性ヒト乳癌 MCF7-HER2 に対する効果

day 21 における有意差検定において全ての治療群はヒト IgG₁ 投与群に対して有意な増殖抑制を示した (p<0.01).
検定: 両側 t-検定

②ノードマウス可移植性ヒト乳癌 BT-474 に対する効果²³⁾

○トラスツズマブ単剤

ヒト乳癌 BT-474 (HER2 高レベル発現株、 1.0×10^6 HER2/cell) 細胞をノードマウス (1 群 5 ~10、雌) の背部皮下に移植し、腫瘍体積が 200~300 mm³ に達した時点より投与を開始した。トラスツズマブ (0.1~30mg/kg/day) は、1 日 1 回、週 2 回、4~5 週間腹腔内投与した。対照群はヒト IgG₁ を同様のスケジュールで腹腔内投与した。その結果、トラスツズマブは 1 日投与量 0.1~30mg/kg (8~10 回投与) の範囲で用量依存的に腫瘍増殖抑制効果を示し、1mg/kg 以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。また、最高用量の 30mg/kg においても、生存率低下、体重減少は認められなかった。

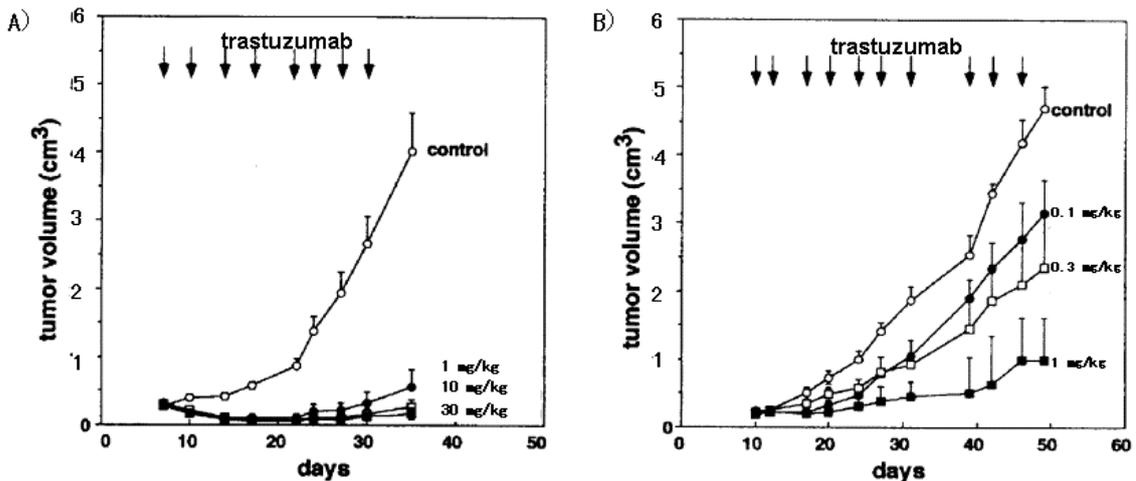


図. ノードマウス可移植性ヒト乳癌 BT-474 に対する効果

矢印は投与日を示す。値は平均値±標準誤差で示した。

○トラスツズマブ+パクリタキセル、トラスツズマブ+ドキシソルビシンの併用

ヒト乳癌 BT-474 (HER2 高レベル発現株、 1.0×10^6 HER2/cell) 細胞をノードマウス (1 群 7 ~13 匹) の背部皮下に移植し、腫瘍体積が 200~300mm³ に達した時点より投与を開始した。

	パクリタキセル(TAX) 静脈内投与	ドキソルビシン(DOX) 腹腔内投与	トラスツズマブ 腹腔内投与
実験 A	10mg/kg, day1, 4	10mg/kg, day1	0.3mg/kg 1日1回、週2回、 4~5週間
実験 B	5、10mg/kg, day1, 4	—	
実験 C	—	3.75mg/kg, day1, 2, 14, 15	

対照群はヒト IgG、0.3mg/kg (実験 A、B) あるいは PBS (実験 C) を同様のスケジュールで腹腔内投与した。

その結果、トラスツズマブはパクリタキセルと併用した場合、腫瘍の完全退縮を含む併用効果を示した。

ドキソルビシンと併用した場合も、併用効果が認められたが、パクリタキセルと併用した場合よりも効果増強の程度は弱かった。

また、いずれの薬剤と併用した場合でも、生存率低下、体重減少を指標とした毒性の増強は認められなかった。

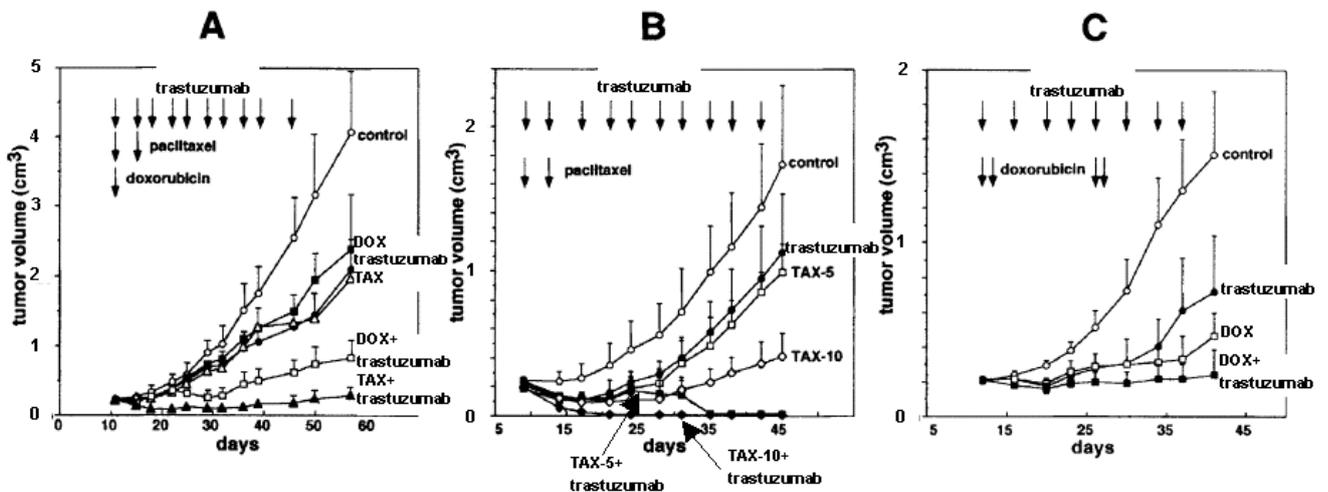


図. トラスツズマブと化学療法剤の併用効果 (BT-474 ヒト乳癌 xenograft model)

矢印は投与日を示す。値は平均値±標準誤差で示した。

③ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 NCI-N87 に対する効果

○トラスツズマブ単剤 24)

HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 をヌードマウス (雄、1 群 6 匹) の鼠頸部に皮下移植し、腫瘍体積が 0.2~0.3cm³ に達した時点よりトラスツズマブを投与し、腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍効果を検討した。トラスツズマブは総投与量 70~280mg/kg (投与開始日を初回として週 2 回、計 6 回腹腔内投与) の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。

○トラスツズマブ単剤、トラスツズマブ+カペシタビン併用 25)

HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 をヌードマウス (雄、1 群 8 匹) の鼠頸部に皮下移植し、腫瘍移植後 13 日目より、トラスツズマブ単剤、カペシタビン単剤、トラスツズマブ+カペシタビンを投与し腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍効果を検討した。トラスツズマブ (20mg/kg) は、投与開始日を初回として週 1 回、計 3 回腹腔内投与、カペシタビン (359mg/kg) は、投与開始日を初回として 1 日 1 回、14 日間連日経口投与した。

その結果、単剤投与時、トラスツズマブ+カペシタビン投与時ともに、コントロールに比べて有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。投与開始後 21 日目における腫瘍増殖抑制率は、トラスツズマブ単剤投与時 62%、トラスツズマブ+カペシタビン投与時 110%であった。

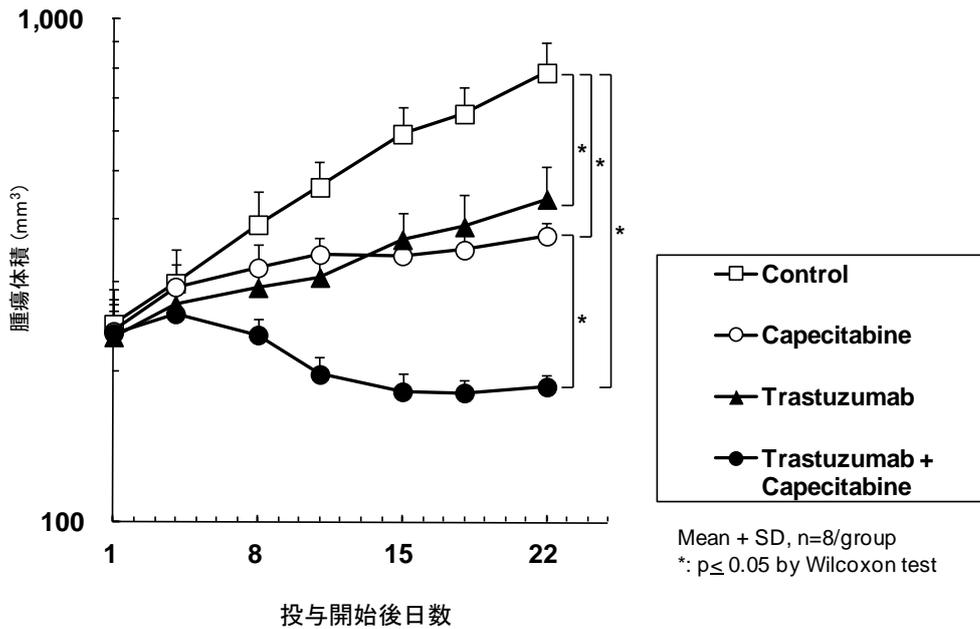


図. HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスにおけるトラスツズマブによる腫瘍増殖抑制作用

○トラスツズマブ+カペシタビン+シスプラチン三剤併用²⁵⁾

HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 をヌードマウス (雄、1 群 8 匹) の鼠頸部に皮下移植し、腫瘍移植後 10 日目より、トラスツズマブ単独、カペシタビン+シスプラチン、トラスツズマブ+カペシタビン+シスプラチンを投与し、腫瘍体積を測定することにより抗腫瘍効果を検討した。トラスツズマブ (20mg/kg) 及びシスプラチン (5mg/kg) は、投与開始日を初回として週 1 回、計 3 回腹腔内投与、カペシタビン (180mg/kg) は、投与開始日を初回として 1 日 1 回、14 日間連日経口投与した。

その結果、投与開始後 21 日目における腫瘍増殖抑制率はカペシタビン+シスプラチン投与時 82%に対し、トラスツズマブ+カペシタビン+シスプラチン投与時 106%であった。

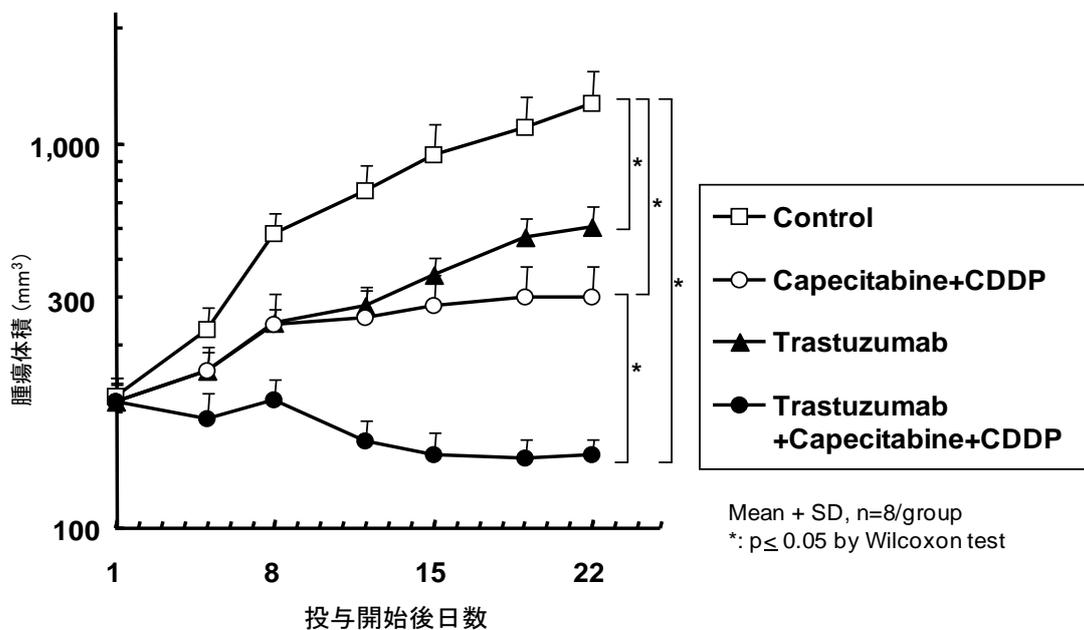


図. HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 xenograft マウスにおけるトラスツズマブ+カペシタビン+シスプラチン三剤併用効果

3) 抗腫瘍活性 (*in vitro*)²⁶⁾

ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株 (HER2 高レベル発現株、 9.0×10^5 HER2/cell) を用い、トラスツズマブ又は muMAb 4D5 (トラスツズマブのマウス親抗体) の存在下、細胞を 3 日間培養 (37°C、5% CO₂) した。

その結果、トラスツズマブは SK-BR-3 細胞に対し、0.2~100 μ g/mL の濃度で細胞増殖抑制効果*を示した。

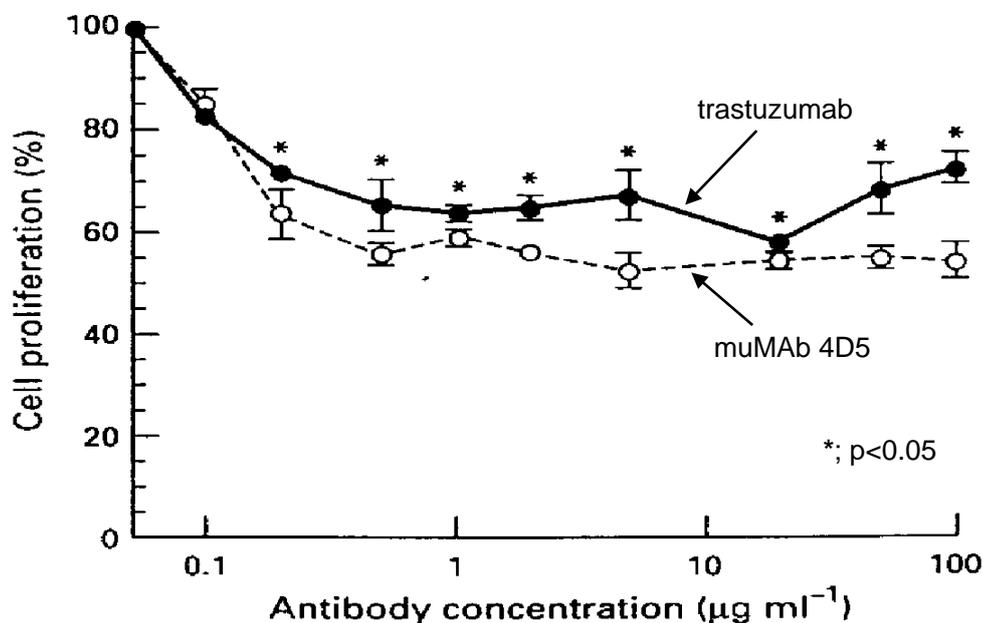


図. ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 に対するトラスツズマブの細胞増殖抑制効果

n=3、値は平均値±標準偏差で示した。

検定: Mann-Whitney U-test

*癌細胞の tetrazolium 色素還元能 (MTT assay) から対照群に対する増殖率として算出した。

増殖率 = (薬剤処理群の 570 nm における吸光度 / 対照群の 570 nm における吸光度) × 100 (%)

<参考> (*in vitro*)

HER2 発現レベルと細胞増殖抑制効果との関係については、トラスツズマブの親抗体であるマウスモノクローナル抗体 muMAb 4D5 でのみ検討された。

HER2 発現レベルの異なる乳腺上皮細胞 (184, 184A1, 184B5, HBL-100)、ヒト乳癌細胞 (MCF7, MDA-MB-231, ZR-75-1, MDA-MB-436, MDA-MB-175, MDA-MB-453, MDA-MB-361, BT474, SK-BR-3) を用い、muMAb 4D5 の存在下、細胞を 5 日間培養 (37°C、5% CO₂) した。

その結果、HER2 発現率 0.3~1.0 の乳腺上皮細胞 (184, 184A1, 184B5, HBL-100)、及び HER2 発現率が比較的低度 (1.2~3.3) の乳癌細胞 (MCF7, MDA-MB-231, ZR-75-1, MDA-MB-436) に対しては、muMAb 4D5 は細胞増殖抑制効果を示さなかった。

一方、HER2 発現率が中等度~高度 (4.5~33.0) の乳癌細胞 (MDA-MB-175, MDA-MB-453, MDA-MB-361, BT474, SK-BR-3) に対しては、muMAb 4D5 による細胞増殖抑制効果が認められた。

乳癌細胞においては HER2 発現率と muMAb 4D5 に対する感受性の間には、相関性が認められた。¹⁷⁾

表. ヒト乳腺上皮細胞及びヒト乳癌細胞に対する muMAb 4D5 の増殖抑制効果

細胞株	HER2 相対発現レベル ^{a)}	増殖抑制率 ^{b)} (%)
184	1.0	-16
184A1	0.3	0
184B5	0.8	-8
HBL-100	1.0	-4
MCF7	1.2	-1
MDA-MB-231	1.2	9
ZR-75-1	3.3	-2
MDA-MB-436	3.3	3
MDA-MB-175	4.5	38
MDA-MB-453	16.7	39
MDA-MB-361	16.7	37
BT474	25.0	73
SK-BR-3	33.0	67

a) ヒト乳腺上皮細胞 184 株の HER2 発現レベルを 1.0 とした時の相対値

b) 細胞を crystal violet で染色後色素を抽出し、540 nm の波長における吸光度を測定し対照群に対する増殖抑制率として算出した。

増殖抑制率 = (1 - 薬剤処理群の 540 nm における吸光度 / 対照群の 540 nm における吸光度) × 100 (%)

(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

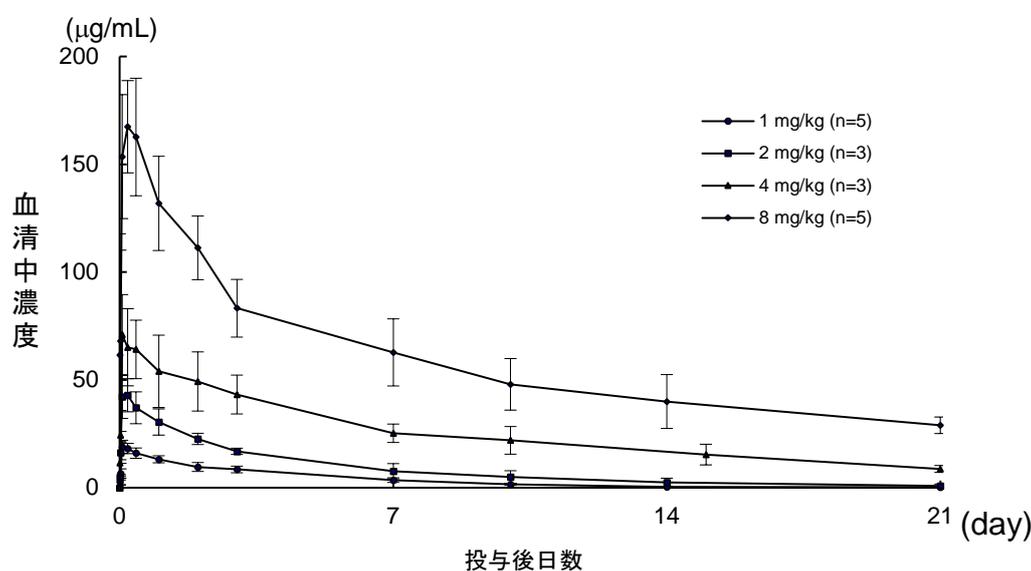
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<日本人における成績>

単回投与時²⁷⁾

日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブとして 1~8mg/kg^{*}を 90 分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に 1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量 1mg/kg^{*}では 2.4 日、8mg/kg では 5.5 日であった。最高血清中濃度 (C_{max}) は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス (CL) は投与量の増加に伴って低下した。分布容積 (V_d) では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。



mean±SD

図. 単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移

表. 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 [*] (mg/kg)	症例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _d (mL/kg)
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean ± SD

反復投与時

(1) 日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブとして 1~8mg/kg^{*}を 90 分間点滴静注後 21 日目より、週 1 回 90 分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後 43 日目における最低及び最高血清中濃度は以下のとおりであった。²⁸⁾

表. 反復投与時の最低及び最高血清中濃度

投与量*(mg/kg)	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、 24.7	60.1、 64.4
4	2	74.9、 116	134、 220
8	4	200±20.6	327±41.6

1mg/kg、8mg/kg : mean ± SD

(2) HER2 過剰発現乳癌の術後薬物療法において、日本人を含む患者 8 例にトラスツズマブとして初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 90 分間点滴静注にて 3 週間に 1 回投与した。定常状態に達したサイクル 18 において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。²⁹⁾

表. 反復投与時の薬物動態パラメータ

症例	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21d} (μg·day/mL)	CL _{SS} (L/day)	t _{1/2} * (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

*最終相の半減期

mean ± SD

※承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与 (B 法) である。

<外国人における成績>

外国人の HER2 過剰発現乳癌患者 213 例に、トラスツズマブとして初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回反復点滴静注したとき、shed 抗原 (腫瘍から遊離した HER2 細胞外領域) ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最小血清中濃度は、低値を示す傾向が認められた。³⁰⁾

<国内外の薬物動態の比較>

国内及び海外で得られたトラスツズマブ単回投与後・反復投与後の薬物動態パラメータを比較したところ、国内・海外間でほぼ同様の成績が認められた。

よって、トラスツズマブの体内動態に、著明な人種差は認められないことが示唆された。

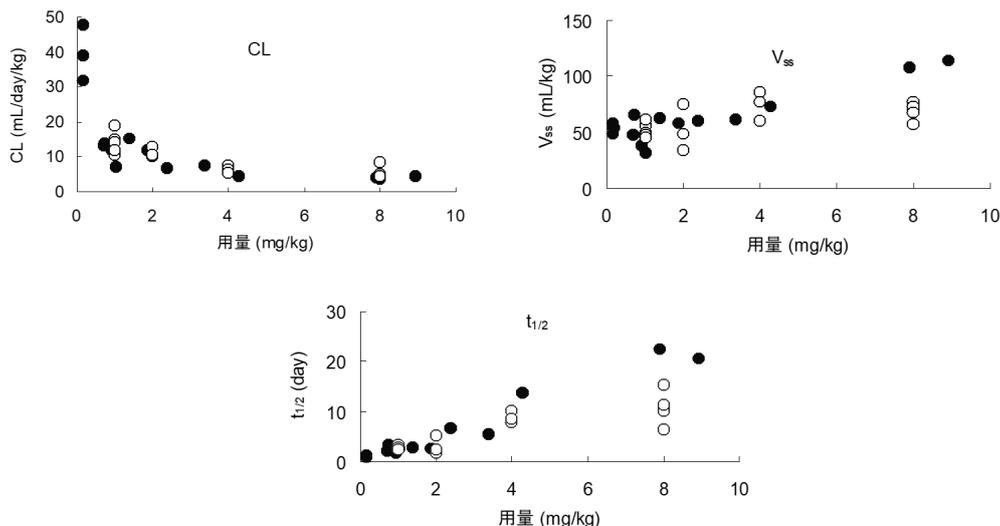


図. 単回静脈内投与における薬物動態パラメータ

● : 海外、○ : 国内

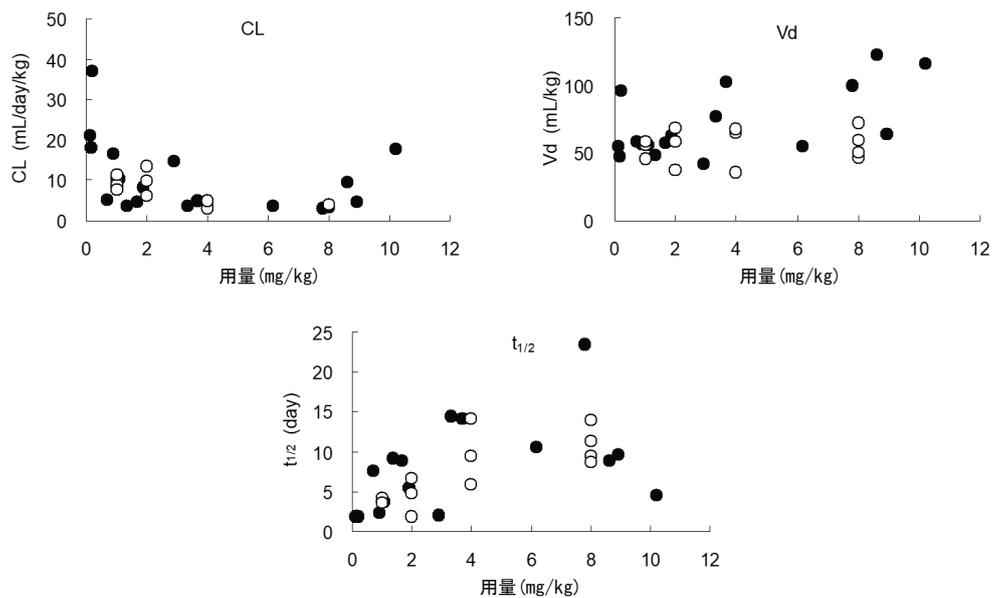


図. 反復静脈内投与における薬物動態パラメータ

● : 海外、○ : 国内

<癌腫間の薬物動態の比較>³¹⁾

HER2 過剰発現転移性乳癌患者及び胃癌患者にトラスツズマブとして初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間に 1 回投与したときの血清中濃度は図のように推移した。胃癌患者の血清中トラスツズマブのトラフ濃度の平均値は転移性乳癌患者と比較して低値を示す傾向が認められた。

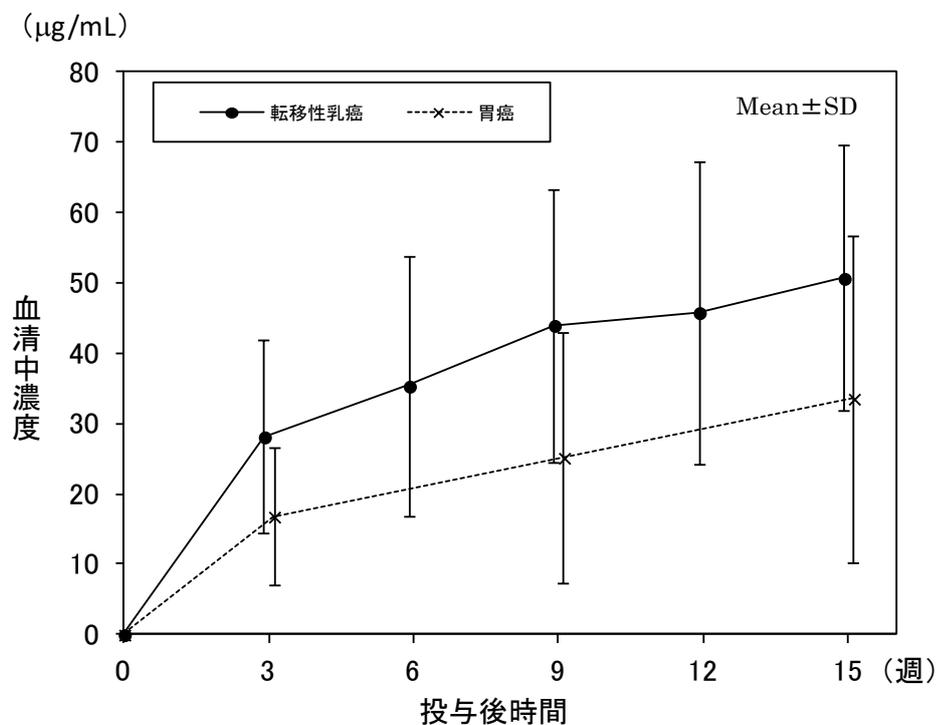


図. 転移性乳癌及び胃癌における血清中トラスツズマブ濃度推移

表. 転移性乳癌及び胃癌における血清中トラスツズマブ濃度の要約

癌腫	採血時点	時間 (週)	例数	平均	標準 偏差	最小値	最大値
転移性乳癌	サイクル 2 投与前	3	115	28.12	13.67	0.41	60.60
	サイクル 3 投与前	6	98	35.33	18.53	0.18	75.50
	サイクル 4 投与前	9	81	43.97	19.36	0.30	94.20
	サイクル 5 投与前	12	69	45.79	21.48	0.22	103.00
	サイクル 6 投与前	15	64	50.66	18.88	14.70	108.00
胃癌	サイクル 2 投与前	3	222	16.78	9.73	1.19	72.40
	サイクル 4 投与前	9	175	25.15	17.78	0.39	147.00
	サイクル 6 投与前	15	134	33.55	23.28	0.32	157.00

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<外国人における成績>

①シスプラチン併用時の薬物動態

海外において 15 例の HER2 過剰発現の認められた腫瘍患者に 1 週間に 1 回、9 週間トラスツズマブ 10、50、100、250 及び 500mg*を 90 分間点滴静脈内反復投与し、投与第 1 日、29 日、57 日目にシスプラチン (100mg/m² 静脈内投与) を併用したところ、トラスツズマブの動態にシスプラチン併用の影響は認められなかった。

表. トラスツズマブ+シスプラチン 反復投与後の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	用量/週 (mg/kg)	C _{min} * ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max} * ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _d (mL/kg)
10	0.175±0.025	0	5.77±0.083	1.59±0.174	16.4±2.36	37.4±3.30
50	0.716±0.048	2.43±2.20	32.3±8.87	5.54±2.85	7.23±4.86	44.6±1.11
100	1.67±0.407	11.9±1.91	68.6±17.4	8.22±2.38	5.01±1.93	55.6±8.48
250	3.11±0.136	21.6±16.4	235±29.7	7.08±1.84	3.28±0.907	32.0±1.24
500	8.09±0.912	73.0±31.5	435±106	12.2±1.89	3.05±0.570	52.8±7.90

平均±標準偏差 (n=3)

* C_{min}、C_{max} は、各患者における全期間中の最小値、最大値を用い平均±標準偏差を算出

※承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与 (B 法) である。

②アントラサイクリン系薬剤 (ドキシソルビシン又はエピルビシン) +シクロホスファミド (AC 療法)、及びパクリタキセル併用時の薬物動態

海外において 469 例の HER2 過剰発現転移性乳癌患者に、トラスツズマブ負荷量 4mg/kg 投与後、1 週間に 1 回、維持量 2mg/kg を 90 分間点滴静脈内反復投与し、アントラサイクリン系薬剤 (ドキシソルビシン又はエピルビシン) +シクロホスファミドの併用 (AC 療法)、あるいはパクリタキセルを併用した。

トラスツズマブを単独投与した時の結果 (表. トラスツズマブ単剤 反復投与後の薬物動態パラメータ) と比較したところ、トラスツズマブの動態にこれら薬剤の併用の影響は認められなかった。

表. トラスツズマブ+AC療法、トラスツズマブ+パクリタキセル
反復投与後の薬物動態パラメータ

	負荷量/維持量：4/2 mg/kg	
	AC療法	パクリタキセル
n	45	17
C _{min} (μg/mL) ^a	46.0±22.3 ^b	54.3±22.0 ^c
C _{max} (μg/mL) ^a	94.7±38.6 ^d	98.8±25.0 ^e
C _{ss,av} (μg/mL) ^f	53.4±19.6	54.7±16.9
t _{1/2} (day)	5.35±4.43	6.11±3.20
CL (mL/day/kg)	5.57±2.65	4.90±2.11
V _d (mL/kg)	35.3±15.3	38.5±15.5
AUC (μg·day/mL) ^g	3870±1550	4140±1260

平均±標準偏差

AC：ドキシソルビシンあるいはエピルビシンとシクロホスファミドの併用

^a 8週目に測定 ^b n=48、^c n=19、^d n=39、^e n=17

^f 各患者における2週目から8週目までの平均値を用い平均±標準偏差を算出

^g 8週目までの値

表. トラスツズマブ単剤 反復投与後の薬物動態パラメータ

負荷量/維持量 (mg/kg)	C _{min} ^a (μg/mL)	C _{max} ^a (μg/mL)	C _{ss,av} ^b (μg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _d (mL/kg)
4/2	48.8±24.9	95.6±35.9	59.7±21.1	6.16±4.08	5.08±2.96	38.0±20.8

平均±標準偏差 (n=50)

^a 8週目に測定、^b 各患者における2週目から8週目までの平均値を用い平均±標準偏差を算出

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

①外国人のHER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10-500mg

を単回投与) したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics 解析を実施した。モデル検討の結果 2-コンパートメントモデルが選択され、半減期は 28.5 日 (母集団平均、95%信頼区間: 25.5-32.8 日) であった。³²⁾

表. 母集団薬物動態解析から得られたパラメータ

C_{min}^* ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max}^* ($\mu\text{g/mL}$)	AUC* ($\text{mg}\cdot\text{day/L}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

*初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与した際の定常状態時 (約 20 週で到達) の予測値

②外国人の HER2 過剰発現乳癌患者 143 例及び非小細胞肺癌*患者 51 例にトラスツズマブとして初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回 (66 例) あるいは初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週 1 回 (128 例) 反復点滴静注したときの血清中濃度を用いた部分集団解析の結果、半減期は 37.7 日であった。³³⁾

※承認された効能又は効果は、HER2 過剰発現が確認された乳癌、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌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・直腸癌である。

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

<参考>

「VII-5 (5) その他の組織への移行性」参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (サル)

カニクイザルに次の 2 種類の期間トラスツズマブを投与した実験において、いずれの投与群でも胎盤通過が認められた。母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度比は 0.1~0.3 であった。³⁴⁾

a 法: 妊娠 20 日目から 4 日連続、以降 50 日目まで週 2 回反復静脈内投与 (1、5、25mg/kg/回)

b 法: 妊娠 120 日目から 4 日連続、以降 148 日目まで週 2 回反復静脈内投与 (25mg/kg/回)

表. 妊娠サルにおける反復投与後のトラスツズマブ濃度

投与方法	a 法			b 法
	1mg/kg/回	5mg/kg/回	25mg/kg/回	25mg/kg/回
濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	n=6	n=9	n=8	n=7
母動物血清	0.325±0.255	3.70±1.22	59.9±41.3	1487±839
胎児血清	0.049±0.077	0.679±0.210	14.6±23.2	411±74.8
羊水	検出限界以下	0.155±0.082	1.50±0.851	305±191

mean±SD

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (サル)

カニクイザルにおいて、トラスツズマブを妊娠 120 日目から 4 日連続、以降出産後 24 日目まで週 2 回反復静脈内投与 (25mg/kg/回) したときの、出産後 28 日目における母動物血清、出生

児血清、乳汁中の濃度を測定した結果は以下のとおりであった。³⁵⁾

表. 妊娠サルにおける反復投与後のトラスツズマブ濃度

	母動物血清	乳汁	出生児血清
	n=5	n=5	n=4
濃度 (μ g/mL)	1543.8 \pm 862.3	2.730 \pm 1.118	376.2 \pm 213.2

mean \pm SD

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

「VII-5 (5) その他の組織への移行性」参照

(5) その他の組織への移行性

日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブ 1~8mg/kg^{*}を 90 分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。²⁷⁾

※承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与 (B 法) である。

<参考> (マウス)

- ・HER2 過剰発現腫瘍移植マウスにおいて、^[125I]トラスツズマブ (10mg/kg) 単回静脈内投与後の放射能は、投与後速やかに各組織に分布し、緩やかに消失した。放射能の正常組織への移行性は低く、^[125I]ヒト IgG₁ (6.4mg/kg) 単回静脈内投与時と同程度であった。一方、腫瘍中放射能濃度は、投与後 24 時間 (T_{max}) 以降は血清中濃度とほぼ同程度であり、正常組織より高く推移し、^[125I]ヒト IgG₁ 投与時とは異なり HER2 過剰発現腫瘍組織への選択性が認められた。³⁶⁾

表. HER2 過剰発現腫瘍移植マウスにおける ^[125I]トラスツズマブ (10mg/kg) 単回静脈内投与後の放射能の組織内分布 (% of dose/g or mL)

組織	投与後時間				
	5 分	3 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血清	62.21	40.90	23.46	15.02	11.66
血液	NS	34.75	9.40*	9.34	6.84
肝臓	6.26 (0.10)	4.35 (0.11)	2.60 (0.11)	1.80 (0.12)	1.34 (0.11)
肺	10.90 (0.18)	5.60 (0.14)	4.46 (0.19)	3.34 (0.22)	2.35 (0.20)
腎臓	8.13 (0.13)	5.86 (0.14)	3.83 (0.16)	2.54 (0.17)	1.87 (0.16)
脾臓	5.50 (0.09)	5.01 (0.12)	3.36 (0.14)	2.16 (0.14)	1.55 (0.13)
筋肉	1.00 (0.02)	1.29 (0.03)	1.63 (0.07)	1.33 (0.09)	1.06 (0.09)
腫瘍	2.88 (0.05)	8.92 (0.22)	28.37 (1.21)	21.82 (1.45)	10.78 (0.92)

結果は 2 例の平均値を示す。*: 1 例の結果

括弧内の数値は各時点における血清中放射能濃度 (平均値) に対する組織中放射能濃度 (平均値) の比を示す。

NS: 試料なし

表. HER2 過剰発現腫瘍移植マウスにおける [¹²⁵I] ヒト IgG₁ (6.4mg/kg)
単回静脈内投与後の放射能の組織内分布 (% of dose/g or mL)

組織	投与後時間				
	5分	3時間	24時間	48時間	168時間
血清	93.50	60.40	38.64	40.29	22.85
血液	41.27	26.93	24.68	23.69	14.43
肝臓	10.33 (0.11)	6.71 (0.11)	3.98 (0.10)	4.20 (0.10)	2.59 (0.11)
肺	12.99 (0.14)	9.24 (0.15)	8.49 (0.22)	8.43 (0.21)	4.00 (0.18)
腎臓	10.76 (0.12)	7.71 (0.13)	5.57 (0.14)	4.70 (0.12)	2.92 (0.13)
脾臓	11.23 (0.12)	7.14 (0.12)	4.48 (0.12)	5.30 (0.13)	2.67 (0.12)
筋肉	2.08 (0.02)	1.18 (0.02)	2.64 (0.07)	2.53 (0.06)	1.59 (0.07)
腫瘍	2.95 (0.03)	9.97 (0.17)	10.12 (0.26)	7.60 (0.19)	4.29 (0.19)

結果は2例の平均値を示す。

括弧内の数値は各時点における血清中放射能濃度(平均値)に対する組織中放射能濃度(平均値)の比を示す。

- ・正常雌雄マウスにおける、[¹²⁵I]トラスツズマブ(10mg/kg)単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィにおいても、トラスツズマブの低い組織移行性と体内からの緩やかな消失が示唆された。脳、脊髄への移行は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

トラスツズマブは、ヒト IgG₁ 由来の遺伝子組換え蛋白質であり、アルブミン等の血清中の蛋白質とは結合しないと推定される。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

トラスツズマブは抗原認識部位の一部を除き、その 95%がヒト IgG₁ と同一であるため、ヒト IgG と同様な代謝を受けると推定される。

<参考> (マウス)

HER2 過剰発現腫瘍移植マウスに、[¹²⁵I]トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与後の、血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった。

一方、正常マウスに[¹²⁵I]トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与後の、尿中放射能の大部分は、遊離 ¹²⁵I 又は低分子代謝物と推察された。³⁷⁾

(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

日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブとして 1~8mg/kg*を 90 分間点滴静注したとき、投与 24 時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった。³⁸⁾

※承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回

投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与（B 法）である。

<参考>（マウス）

マウス（ICR 系）に¹²⁵I]トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 31%及び 2%であり、雌でそれぞれ 28%及び 5%であった。投与後 76 日まででは雄でそれぞれ 83%及び 12%であり、雌でそれぞれ 65%及び 29%であった³⁹⁾。しかし、尿中放射能の大部分は、遊離 ¹²⁵I 又は低分子代謝物と推察された³⁷⁾。

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、急性呼吸促迫症候群等）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施設へ搬送可能な体制であることが必要である。

患者又はその家族に対しては、副作用等発現の危険性と、期待される効果の双方について十分に説明し同意を得るとともに、異常が認められた場合の速やかな連絡（特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先・連絡方法・来院等）について指導する必要がある。

1.2 心障害

死亡例を含む重篤症例が報告されていることから、本剤投与開始前には必ず、また投与中は適宜、心機能検査として心エコー、心電図、胸部 X 線等を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤治療の有益性と危険性の評価（リスクベネフィット評価）を行うことが必要である。特に心障害発現リスクの高い患者あるいは症状が悪化する可能性のある患者では、心機能検査を頻回に実施すること。

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「8. 重要な基本的注意 8.1」「11.1 重大な副作用 11.1.1」、心機能検査（心エコー等）を頻回に行う患者の設定理由については「Ⅷ-6（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.2～9.1.8」の項解説を参照のこと。

1.3 Infusion reaction

Infusion reaction とは：

発 現 時 期：ハーセプチンの点滴中～点滴開始後 24 時間以内に多くあらわれる。

軽度～中等度：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等 [約 40%の患者に発現（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）]

重 篤：アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）[死亡例が報告されている]

海外で市販後に、死亡例を含む重篤症例が報告されており、また急激な症状悪化の可能性が

あることから、患者の状態を十分に観察することが重要である。特に、以下の場合には注意が必要となる。

- ・本剤点滴開始から 24 時間以内
 - ・初回投与時
 - ・肺転移や循環器疾患等により安静時呼吸困難のある患者
- 発現状況、具体的症状及び処置については以下を参照のこと。

Infusion reaction とは

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（低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症）、間質性肺炎、肺線維症、肺炎（アレルギー性肺炎等を含む）、急性呼吸促迫症候群等が Infusion reaction の症状としてあらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。

Infusion reaction は、点滴投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる。その中でも軽度～中等度の場合は、ほとんどの症例で本剤の点滴開始 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。

一般の点滴静注に伴う過敏症、ショック等とは異なる本剤特有の症状がみられることから、一般症状と区別するため、日本語に訳さず英文表記を用いた。

発現状況

転移性乳癌に関する海外臨床試験の集積報告では、初回投与時に約 40%の症例に発熱、悪寒、悪心、嘔吐等が認められている。

重篤な Infusion reaction（上記参照）は、海外で市販後において初めて報告された。推定患者数約 25,000 例のうち 84 例（0.3%）が重篤な Infusion reaction 症例で、そのうち、死亡に至った症例は 9 例（0.04%）であった。（2001 年 5 月時点）

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する国内第Ⅱ相臨床試験において、安全性解析対象症例 30 例のうち Infusion reaction に該当する有害事象は、全 Grade で 15 例（50.0%）に認められた。Infusion reaction に該当する重篤な有害事象として、注入に伴う反応が 2 例に認められた。

§ 認められる症状

転移性乳癌に対するハーセプチン単独投与時（海外第Ⅲ相試験、安全性解析対象例 213 例）において、各症状の有害事象としての発現率は以下のとおりであった。（Infusion reaction か否かの判定は行っていない）。いずれの症状も初回投与時に多く発現している。これらの発現率は、ハーセプチンと AC（ドキソルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド）、あるいはパクリタキセルとの併用投与を行った海外第Ⅲ相試験においてもほぼ同じ状況であった。

表. 初回及び 2 回目以降投与時における有害事象発現率

	初回投与時の発現率 (%)		2 回目以降投与時の発現率 (%)	
	全事象	重篤な事象	全事象	重篤な事象
さむけ	30.0	1.9	1.4	<0.1
発熱	25.4	0.0	2.2	<0.1
嘔気	8.0	0.5	2.7	0.0
嘔吐	7.0	0.5	1.3	0.0
疼痛	9.4	2.8	3.0	0.1
無力症	8.5	0.0	3.6	0.1
頭痛	6.1	0.5	1.1	<0.1
呼吸困難	3.3	0.5	1.4	0.0
咳増加	2.3	0.0	1.4	0.0
めまい	1.4	0.0	0.4	0.0

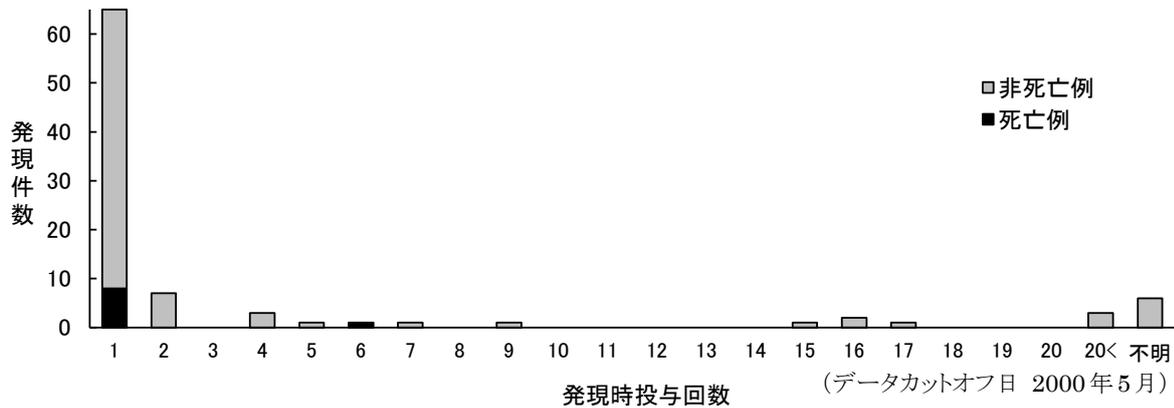
※本剤との因果関係の否定された事象も含む

(データカットオフ日 1997年12月)

国内第I相臨床試験18例においては、8例(44.4%)に38度以上の発熱が発現し、そのうち5例は初回投与時のみに、2例は初回投与時と2回目、1例は初回から5回目まで認められた。

§ 発現時期

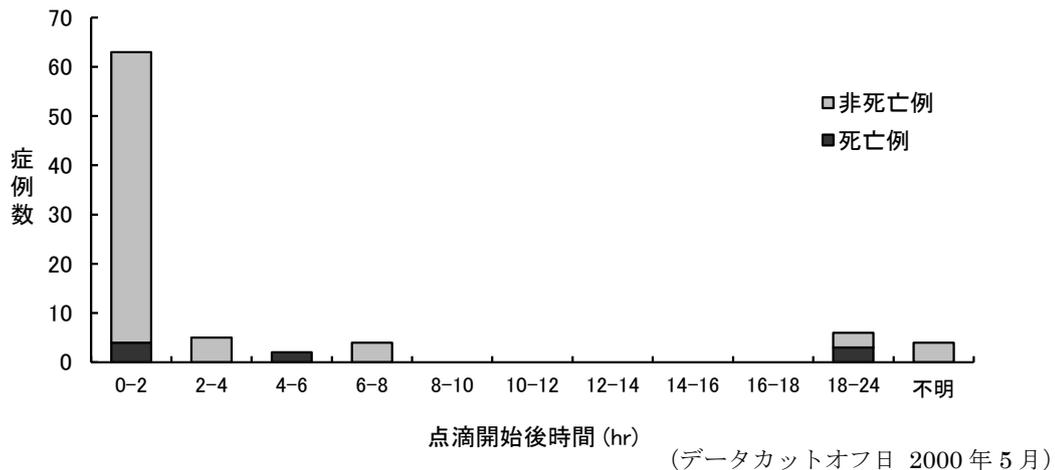
転移性乳癌について海外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction 発現症例84例における92件の症状の発現時期(発現時の投与回数)は以下のとおりであった。



症状は、ほとんどの症例において初回投与時のみ発現している。しかし、7例(8.3%)では複数回にわたり症状が認められており、また、2回目以降に初めて発現した症例もあるので、2回目以降の投与時にも注意が必要である。

§ 発現までの時間

転移性乳癌について海外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction 発現症例84例における症状発現までの時間(複数の症状がみられた症例では、そのうちの最長の時間)は以下のとおりであった。症状はほとんどの症例で点滴開始後2時間以内に発現しているが、例数は少ないものの、点滴終了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。



§ 発現機序

Infusion reaction の発現機序については、現在も不明である。臨床上の症状はアナフィラキシーに似ている場合があるが、多くの症例において再投与時には症状が認められていない。

§ 発現のリスクファクター

肺転移や循環器疾患等により安静時呼吸困難のある患者においては、呼吸困難、低血圧、気管

支瘻等、重篤な症状があらわれるケースが認められた。

このような患者については、投与開始前に本剤投与による有益性と危険性について十分に評価することが必要と考えられる。投与する場合は、より慎重な経過観察を行うこと。

副作用に対する処置

点滴中に異常が認められた場合：

点滴静注を中断し、症状が回復するまで慎重に経過観察を行うこと。必要に応じ、下記の「対症療法」を行う。症状が回復した後は、点滴速度を遅くして残りの薬剤を投与するか、投与を延期する。

点滴後に発現した場合：

必要に応じ下記の「対症療法」を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行う。

対症療法

軽度～中等度の場合：解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与 等

重篤な場合：酸素吸入、 β -アゴニスト、副腎皮質ホルモン剤の投与 等

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

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

再投与と前投薬について

重篤な症状が発現した患者への再投与の可否を判断する基準は確立していない。

なお、転移性乳癌について海外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction 発現症例 84 例における、再投与時の転帰は以下のとおりで、約 1 割の症例に再発現が認められている。

表. 重篤な Infusion reaction 発現症例の再投与時の転帰

	症例数	
陽性（再発現）	9*	(10.7%)
陰性（再発現せず）	34	(40.5%)
不明	27	(32.1%)
再投与せず	14	(16.7%)
合計	84	

* 同一投与回数に 2 件の症状がみられた症例を含む（データカットオフ日 2000 年 5 月）

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〉

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. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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」^{40,41,42}等）を熟読すること。

<解説>

- 8.1 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。
海外臨床試験より、本剤治療による心障害の症状・徴候把握のためには、左室駆出率（LVEF）の変動を含む心機能を確認することが臨床上有用と考えられる。
したがって、必ず本剤投与開始前には心機能検査として心エコー、心電図、胸部 X 線等を実施し、左室駆出率（LVEF）を含む心機能を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与を開始すること。
投与中は、適宜（患者の状態に応じてより頻回に）心機能検査を行い、左室駆出率（LVEF）の変動及び異常所見の有無を確認し、異常が認められた場合には、本剤治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、投与継続を検討すること。（「1. 警告 1.2」、「11.1 重大な副作用 11.1.1」の項を参照のこと。）
また、海外臨床試験において、本剤と放射線療法の同時併用（左胸への照射の有無を含む）により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められておらず、本剤と放射線療法との同時併用は忍容可能と考えられる。ただし、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。
- 8.2 Infusion reaction が回復後に本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。
- 8.3 「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.9」の項解説を参照のこと。
- 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）] の海外臨床試験で本剤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。

*：死因及びカドサイラとの因果関係は特定されていない。

また、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）についても本剤と一般名が類似しているため、取り違えないように注意すること。

- 8.5 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前薬物療法への本剤の使用、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌について 3 週 1 回投与の用法及び用量の追加及び HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法の 1 週 1 回投与の用法及び用量の追加は、公知申請により承認されており、国内未承認の医薬品や適応症について医療上の必要性を評価することなどを目的として設置された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「公知申請への該当性に係る報告書*」が取りまとめられている。使用に際してはこれら関連文献の内容をあわせて確認すること。

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

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html

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

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

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

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

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

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II141.pdf

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 本剤投与により、重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されている（「1. 警告 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」の項解説を参照のこと）。

9.1.2 転移性乳癌に対する海外第Ⅲ相試験の結果より、ハーセプチン単独投与による心障害発現率は4.7%であった。また、AC（ドキシゾルビシン又はエピルビシン＋シクロホスファミド）との併用時には心障害の発現頻度が高まることが判明している。

表. 心機能不全発現状況

	ハーセプチン 単独投与	ハーセプチン +AC	AC	ハーセプチン +パクリタキセル	パクリタキセル
症例数	213	143	135	91	95
全ての心機能障害	4.7%	26.6%	7.4%	12.1%	1.1%
心機能障害 NYHA*Ⅲ-Ⅳ度	3.8%	16.1%	3.0%	2.2%	1.1%

CREC**による診断結果

(データカットオフ日 1997年12月)

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

I度：身体活動に制限のない心疾患患者

日常生活における身体活動では、疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きない。

II度：身体活動に軽度制限のある心疾患患者

安静時には症状がない。日常生活における身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。

III度：身体活動に高度制限のある心疾患患者

安静時には症状がない。日常生活以下の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。

IV度：いかなる身体活動を行うにも症状を伴う心疾患患者

安静時にも心不全や狭心症の症状が存在し、身体活動によって症状が増悪する。

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

また、アントラサイクリン系薬剤の心毒性は累積投与量依存性であり、アントラサイクリン系薬剤を投与中又はその前治療歴のある患者は、心障害発現のリスクがより高いと考えられる。

したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要となる。（「1. 警告 1.2」、「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11.1 重大な副作用 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。（「1. 警告 1.2」、「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11.1 重大な副作用 11.1.1」の項を参照のこと）

9.1.4 及び 9.1.5 本剤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、临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。（「1. 警告 1.2」、「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11.1 重大な副作用 11.1.1」の項を参照のこと）

9.1.6 本剤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。（「1. 警告 1.2」、「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11.1 重大な副作用 11.1.1」の項を参照のこと）

9.1.7 転移性乳癌に対する海外第Ⅱ・Ⅲ相試験の解析結果より、高血圧の既往歴のある患者群の方が心機能障害の発現頻度が高いことが認められている。

表. 患者背景別心機能障害発現頻度

		症例数	心機能関連症状あり (例)	発現頻度 (%)
高血圧の既往歴	あり	183	41	22.4
	なし	976	150	15.4

(データカットオフ日 1999年11月)

また、一般的に高血圧の患者は心障害発現のリスクが高いと考えられる。

したがって、このような患者に投与する場合には、心機能検査（心エコー等）を頻回に行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することが必要である。（「1. 警告 1.2」、「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11.1 重大な副作用 11.1.1」の項を参照のこと）

9.1.8 海外で市販後に報告された重篤な Infusion reaction による死亡症例 9 例のうち、6 例は投与前から肺転移、胸水により呼吸不全の症状を呈しており、4 例は酸素吸入施行中又は施行歴有であった。

したがって、安静時呼吸困難のある患者又はその既往歴のある患者では、Infusion reaction が重篤化（アナフィラキシー、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。（「1. 警告 1.3」、「11.1 重大な副作用 11.1.2 及び 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、本剤投与中及び最終投与後 7 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

<解説>

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（令和 5 年 2 月 16 日付薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）に基づき記載した。

「Ⅷ－6（5）妊婦」の項解説を参照のこと。

(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³⁴⁾が、胎児への影響は報告されていない。[9.4 参照]

<解説>

海外市販後において、本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、中には胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等の発現が認められ、死亡に至った症例もあった。発現症例では、化学療法もしくは化学療法と放射線療法の治療歴、あるいは妊娠中に本剤と化学療法を同時併用している症例もあるため、明確に評価することは困難ではあるが、本剤と羊水過少発現の因果性は否定できない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、本剤投与中及び最終投与後 7 カ月間は避妊する必要があること及び適切な避妊法について説明する

こと。
サルにおける胎盤通過については「VII-5 (2) 血液-胎盤関門通過性」参照。

(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³⁵⁾。

<解説>

「VII-5 (3) 乳汁への移行性」参照

(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>

本剤の国内外臨床試験において投与された患者はすべて18歳以上であり、小児等に使用された報告はない。

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

(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>

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

しかし、高齢者においては本剤の心障害発現に関する「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。

<解説>

「VIII-6 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項解説を参照のこと。

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、急性呼吸促進症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等) が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置 (酸素吸入、 β -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%)、急性呼吸促進症候群 (0.1%未満) 等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2 参照]

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

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

11.1.6 腎障害

腎不全 (0.2%)、腎障害 (1.0%) があらわれることがある。

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

11.1.8 敗血症 (0.2%)

11.1.9 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、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

発現状況

転移性乳癌

国内第 I 相臨床試験において、安全性解析対象症例 18 例のうち循環器系の有害事象が認められたのは頻脈 3 件、血圧変動 2 件、心拍数増加 1 件で、うち本剤との因果関係が否定できないものは頻脈 2 件であった。

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

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

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

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

乳癌術後薬物療法

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

***左室駆出率 (left ventricular ejection fraction ; LVEF) :

下記にて算出される心機能評価の標準的な方法

左室駆出率(LVEF)=[左室拡張末期容積 (LVEDV) - 左室収縮末期容積 (LVESV)]/LVEDV

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

国内外で実施した ToGA 試験において、治験薬の投与開始後の LVEF が 10EF ポイント以上低下した被験者は、化学療法群 (XP/FP 群) では 24/187 例 (12.8%)、トラスツズマブ併用群 (XP/FP + ハーセプチン群) では 50/237 例 (21.1%) であった。その内、LVEF が 50%未満であった被験者は、化学療法群では 2/187 例 (1.1%)、トラスツズマブ併用群で 11/237 例 (4.6%) で、トラスツズマブ併用群で LVEF 低下が大きかった。

根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

国内で実施した HUON-003-01 試験において、安全性解析対象症例 16 例のうち心障害に該当する有害事象が認められたのは、末梢性浮腫が 8 例 (50.0%)、浮腫が 1 例 (6.3%) で、うち本剤との因果関係が否定できないものは末梢性浮腫が 6 例 (37.5%)、浮腫が 1 例 (6.3%) であった。

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

国内で実施した TRIUMPH 試験において、安全性解析対象症例 30 例のうち心障害に該当する有害事象は全 Grade で 3 例 (10.0%) に認められた。心障害に該当する重篤な有害事象として駆出率減少が 1 例に認められ、投与中止に至った。

§ 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：症候；呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等

症状・異常；駆出率低下、S3 ギャロップ****、末梢性浮腫 等

その他：心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等

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

§ 発現時期

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

§ 発現のリスクファクター

転移性乳癌に対する海外主要第Ⅲ相試験(化学療法との併用試験)及び単独投与試験(3試験)について、CREC判定心機能不全の発現リスクを解析した結果は、下記のとおりであった。

表. 心機能不全リスク推定値

治療群	症例数	粗リスク推定値 (95%信頼区間)
ハーセプチン+AC	141	27% (20%~35%)
AC	134	7% (4%~13%)
ハーセプチン+パクリタキセル	88	10% (5%~19%)
パクリタキセル単独	95	1% (0%~6%)
ハーセプチン単独	336	3% (2%~6%)

AC: ドキソルビシン又はエピルビシン+シクロホスファミド (データカットオフ日: 1997年12月)

心機能不全の発現リスクはハーセプチン+AC群で最大であり、ハーセプチン投与群の中では、単独療法群が最小であった。パクリタキセル単独投与群の症例ではすべてアントラサイクリン系薬剤の治療歴があったが、リスクは最小であった。

上記治療群のうち、ハーセプチン+AC群、AC群において、心機能障害発現までのアントラサイクリン系薬剤累積投与量を解析した結果、ともに約350mg/m²を超えると心機能障害の発現頻度が上昇することが認められた。

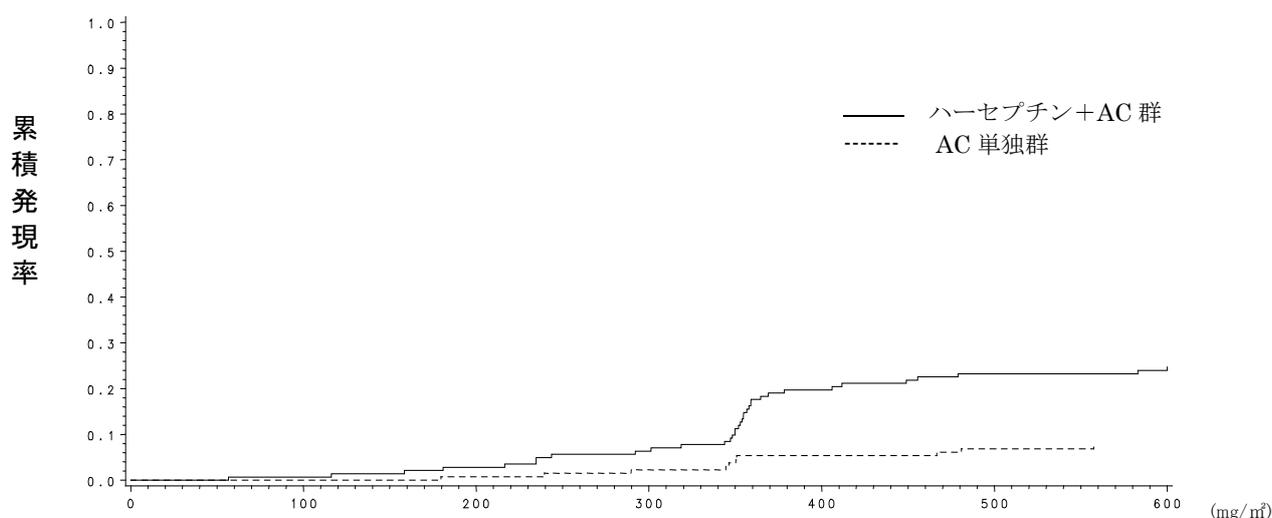


図. 心毒性発現までのアントラサイクリン系薬剤累積投与量 (ドキシソルビシン換算)

また、転移性乳癌に対する海外主要第Ⅲ相試験(単独投与)においては、安全性解析対象例213例のうち、心臓関連の有害事象発現症例は25例(11.7%)、うち10例(4.7%)がCRECにより心機能不全と診断され、8例はNYHA分類Ⅲ、Ⅳであった。10例中9例はアントラサイクリン系薬剤既治療であり、「ドキソルビシン累積投与量400mg/m²以上、50歳以上、左胸部あるいは縦隔への放射線療法、高血圧を含む心臓疾患の併存」のいずれかの因子を有していた。

一方、転移性乳癌承認時までに海外臨床試験(単独投与)でアントラサイクリン系薬剤未治療かつ非併用患者に心機能不全が発現した症例が3/84例(3.6%)報告されている。この3例はいずれも70歳以上の高齢者であり、冠動脈疾患の既往歴を有していた。症状は通常的心不全の治療によりいずれも回復した。

以上の結果から、アントラサイクリン系薬剤の併用又は前治療歴は、重要なリスクファクターであると考えられる。また、以下の因子についてもリスクファクターと考えられるため、あ

わせて「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、臨床上重大な心臓弁膜症
- ・冠動脈疾患、又はその既往
- ・高血圧、又はその既往

§ 発現機序 - アントラサイクリン系薬剤との相互作用

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

心機能検査

§ 検査の実施

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

§ 検査方法

- ・心エコー検査又は MUGA スキャン（Multi Gated Acquisition Scan ; multigated 法）
- ・心電図
- ・胸部 X 線
- ・心不全症状等に関連する自他覚所見、既往歴等

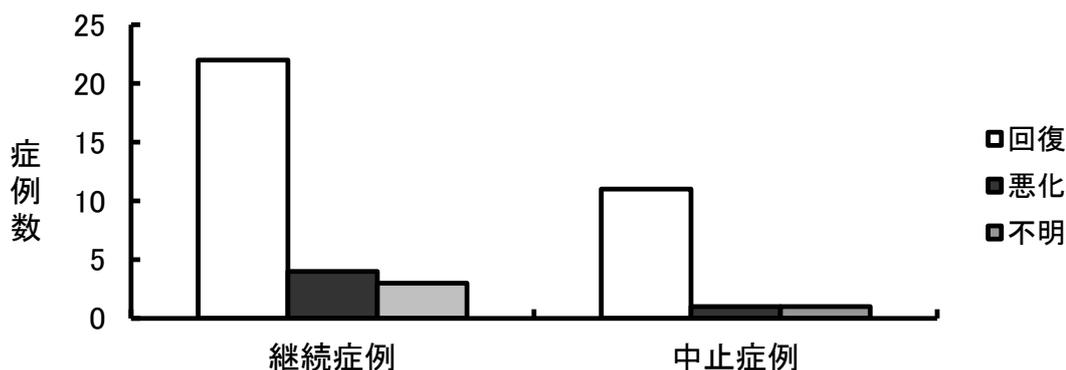
§ リスク - ベネフィット評価

心機能に異常が認められた場合は、本剤投与による有益性と危険性について慎重に評価を行い、投与開始前においては投与開始の可否を、また、投与中においては投与継続／休薬／中止を判断する必要がある。症状が重篤な場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。必要な場合は、循環器専門医に相談する。

副作用に対する処置と転帰

心不全の治療として、利尿薬、強心配糖体（ジゴキシン等）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬などが使用されている。対症療法によって、多くの場合、心障害は回復するが、心障害の治療及びその後の治療継続については、循環器専門医に相談すること。

なお、転移性乳癌に対する海外主要Ⅲ相試験（単独投与、化学療法との併用投与）における心障害発現症例の転帰は以下のとおりで、本剤を中止した症例の多くは回復・軽快した。



11.1.2 Infusion reaction

「Ⅷ－1. 警告内容とその理由 1.3」の項解説を参照のこと。

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

国内外の転移性乳癌において、本剤との因果関係が否定できない肺障害が報告されている。間質性肺炎については本剤投与後 24 時間以内に発現する Infusion reaction とは別に、2 回目以降投与時にも発現した症例が報告されており、注意喚起を図る意味で肺障害と並列で記載している。これらの肺障害の発現機序については不明である。また、肺線維症については、海外で 7 例（うち 1 例が死亡例）の報告がある。（2005 年 2 月改訂時）

11.1.4 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血

発現状況

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海外臨床試験において、重篤な汎血球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少、貧血が発現した症例が 958 例中 1 例以上報告されている。

(参考) 海外主要第Ⅲ相試験における、副作用発現状況は以下のとおりであった。

表. 副作用発現件数及び例数

副作用名・程度		H (n=213)	H+AC (n=143)	AC (n=135)	H+Pac (n=91)	Pac (n=95)
白血球減少症	例数(%)	4 (1.9)	16 (11.2)	38 (28.2)	5 (5.5)	13 (13.7)
	軽度	12	6	29		11
	中等度	9	11	58	5	31
	重度	1	12	19	1	12
汎血球減少症	例数(%)	1 (0.5)	—	3 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
	軽度				1	
	中等度	1		1		
	重度	3		4		1
血小板減少症	例数(%)	1 (0.5)	5 (3.5)	12 (8.9)	1 (1.1)	2 (2.1)
	軽度	1	2	8		3
	中等度		4	9		4
	重度		3	6	1	1
貧血	例数(%)	3 (1.4)	11 (7.7)	27 (20.0)	—	8 (8.4)
	軽度		20	23		6
	中等度	9	14	41		8
	重度		2	4		1
低色素性貧血	例数(%)	1 (0.5)	3 (2.1)	—	—	2 (2.1)
	軽度	1	12			3
	中等度		1			2
	重度		1			

H : ハセプチン, AC : アントライクリン系薬剤(ドキルビシジン又はエピルビシジン)+シクロホスファミド、Pac : パクリタキセル

(データカットオフ日 1999 年 11 月)

国内で実施した HUON-003-01 試験において、安全性解析対象症例 16 例のうち血液毒性に関する有害事象として好中球数減少が 16/16 例 (100%)、白血球数減少が 15/16 例 (93.8%)、発熱性好中球減少症が 2/16 例 (12.5%) に認められ、すべて Grade 3 以上の事象であった。また、貧血が 13/16 例 (81.3%)、リンパ球数減少が 5/16 例 (31.3%) に認められ、そのうち Grade 3 以上は貧血 1/16 例 (6.3%)、リンパ球数減少 3/16 例 (18.8%) であった。

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内で実施した TRIUMPH 試験において、安全性解析対象症例 30 例のうち、血液毒性に該当する有害事象は全 Grade で 5 例 (16.7%) に認められ、貧血が 3/30 例 (10.0%)、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少が各 1/30 例 (3.3%) に認められた。

注意点

本剤の投与対象となる乳癌の患者では、一般に前治療として複数の化学療法が施行され骨髄機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査等を実施する。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害**発現状況**

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海外臨床試験において、重篤な肝炎、肝不全、黄疸が発現した症例が 958 例中 1 例以上報告されている。

(参考) 海外主要第Ⅲ相試験における、副作用発現状況は以下のとおりであった。

表. 副作用発現件数及び例数

副作用名・程度		投与群	H (n=213)	H+AC (n=143)	AC (n=135)	H+Pac (n=91)	Pac (n=95)
肝不全	例数(%)		—	—	1 (0.7)	—	2 (2.1)
	軽度						
	中等度 重度				1		2
黄疸	例数(%)		1 (0.5)	—	1 (0.7)	—	4 (4.2)
	軽度		1				2
	中等度 重度				1		2 1
肝炎	例数(%)		—	1 (0.7)	—	—	—
	軽度						
	中等度 重度			1			
肝障害	例数(%)		—	—	—	—	1 (1.1)
	軽度						
	中等度 重度						1
肝機能検査値異常	例数(%)		1 (0.5)	1 (0.7)	—	—	1 (1.1)
	軽度		1	2			
	中等度 重度			1			1

H：ハーセプチン、AC：アントラサイクリン系薬剤(トキソリビシン又はエピルビシン)+シクロホスファミド、Pac：パクリタセル

(データカットオフ日 1999年11月)

注意点

本剤の投与対象となる乳癌の患者では、腫瘍や化学療法の影響で、肝機能が低下している可能性があるため、本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査等を実施する。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.6 腎障害

発現状況

重篤な腎糸球体症を発現した症例が、国内外で市販後に報告されている。腎糸球体症は、解剖学的部位を示す用語である為、医療現場で一般的に使用されている「腎障害」に変更した。

注意点

本剤投与中は十分な観察を行うとともに、必要に応じ血液検査、尿検査等を実施すること。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.7 昏睡、脳血管障害、脳浮腫

発現状況

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海外臨床試験において重篤な脳血管障害が、海外で市販後において重篤な昏睡、脳浮腫が発現した症例が1例以上報告されている。

注意点

本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.8 敗血症

発現状況

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海外臨床試験において、重篤な敗血症を発現した症例が報告されている。

(参考) 海外主要第Ⅲ相試験における、副作用発現状況は以下のとおりであった。

表. 副作用発現件数及び例数

副作用名・程度		投与群	H (n=213)	H+AC (n=143)	AC (n=135)	H+Pac (n=91)	Pac (n=95)
敗血症	例数(%)		—	4 (2.8)	9 (6.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
	軽度			1	5		
	中等度			3	5	1	1
	重度						

H：ハーセプチン、AC：アントライクリン系薬剤(トキソリビシチン又はエピルビシチン)+シクロホスファミド、Pac：パクリタセル

(データカットオフ日 1999年11月)

注意点

一般に、本剤の投与対象となる乳癌の患者では、全身状態の悪化により免疫機能が低下し、易感染状態にある可能性があるため、投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤を休薬・中止するとともに、適切な処置を行うこと。

11.1.9 腫瘍崩壊症候群

発現状況

本剤との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。

注意点

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。

副作用に対する処置

治療中に異常が認められた場合は、症状に応じ本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで十分な観察を行う。

(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、そう痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、	

			痤瘡	
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%)	けん怠感、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、そう痒症	紅斑、痤瘡		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、けん怠感、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	帯状疱疹、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

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	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内

	不振、下痢、口内炎、便秘		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	そう痒症
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	けん怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

	30%以上	20～30%未満	20%未満
消化器			口内炎、上腹部痛、嘔吐、食欲不振
呼吸器		胸水	気管支炎、呼吸困難
皮膚			爪甲剥離症、皮膚乾燥、脱毛症
肝臓		ALT 増加	
眼			流涙増加
血液			リンパ球数減少
その他	けん怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症		体重増加、顔面浮腫、発熱、低カルシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加

11.2.5 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

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

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

1) 転移性乳癌

国内臨床試験における副作用発現状況

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ～ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ～ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ～ 2010/3/31
症例数	18	1142	717	109
発現例数	14	552	150	109
発現件数	52	1330	305	1706
発現症例率 (%)	77.8	48.3	20.9	100
感染症および寄生虫症		13 (1.1)	7 (1)	39 (35.8)
急性副鼻腔炎				1 (0.9)
乳房感染				1 (0.9)
気管支炎				1 (0.9)
蜂巣炎				7 (6.4)
膀胱炎		2 (0.2)		5 (4.6)
ヘルペス性状湿疹				1 (0.9)
毛包炎		1 (0.1)		
胃腸炎				2 (1.8)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ～ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ～ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ～ 2010/3/31
陰部ヘルペス			1 (0.1)	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染			1 (0.1)	
帯状疱疹		1 (0.1)	1 (0.1)	2 (1.8)
麦粒腫				2 (1.8)
感染		2 (0.2)	1 (0.1)	
リンパ管炎				1 (0.9)
乳腺炎		1 (0.1)		
鼻咽頭炎		1 (0.1)	1 (0.1)	17 (15.6)
中耳炎			1 (0.1)	
爪囲炎				3 (2.8)
咽頭炎				1 (0.9)
肺炎			1 (0.1)	4 (3.7)
原発性異型肺炎		1 (0.1)		
腎盂腎炎		1 (0.1)		
鼻炎				2 (1.8)
敗血症		1 (0.1)		
皮膚感染				1 (0.9)
足部白癬		1 (0.1)		
感染性表皮嚢胞				1 (0.9)
皮膚カンジダ				1 (0.9)
ヘリコバクター感染				1 (0.9)
カテーテル留置部位感染			1 (0.1)	
ブドウ球菌感染		1 (0.1)		
白癬感染				2 (1.8)
細菌感染				1 (0.9)
口腔ヘルペス				1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生 物(嚢胞およびポリープを含む)		2 (0.2)		
腫瘍疼痛		1 (0.1)		
腫瘍出血		1 (0.1)		
血液およびリンパ系障害		13 (1.1)	5 (0.7)	6 (5.5)
無顆粒球症		1 (0.1)		
貧血		4 (0.4)	2 (0.3)	
播種性血管内凝固		1 (0.1)	1 (0.1)	
発熱性好中球減少症		1 (0.1)		6 (5.5)
顆粒球減少症		1 (0.1)		
白血球減少症		2 (0.2)		
好中球減少症		2 (0.2)		
汎血球減少症			1 (0.1)	
血小板減少症		2 (0.2)	2 (0.3)	
骨髓機能不全		1 (0.1)	1 (0.1)	
免疫系障害		1 (0.1)		3 (2.8)
薬物過敏症				1 (0.9)
過敏症		1 (0.1)		1 (0.9)
季節性アレルギー				1 (0.9)
代謝および栄養障害	2 (11.1)	16 (1.4)	2 (0.3)	40 (36.7)
脱水				1 (0.9)
糖尿病				2 (1.8)
高カルシウム血症			1 (0.1)	
高カリウム血症		2 (0.2)		
低アルブミン血症		1 (0.1)		
高アルカリホスファターゼ血 症		1 (0.1)		
食欲減退	2 (11.1)	13 (1.1)	1 (0.1)	39 (35.8)
精神障害		8 (0.7)	1 (0.1)	12 (11)
不安		1 (0.1)		
譫妄		1 (0.1)		1 (0.9)
うつ病				3 (2.8)
幻覚		1 (0.1)		
不眠症		4 (0.4)	1 (0.1)	9 (8.3)
落ち着きのなさ		2 (0.2)		
抑うつ症状		1 (0.1)		
大うつ病				1 (0.9)
神経系障害	2 (11.1)	54 (4.7)	32 (4.5)	78 (71.6)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ~ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ~ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ~ 2010/3/31
意識変容状態				1 (0.9)
灼熱感				1 (0.9)
小脳梗塞			1 (0.1)	
脳梗塞			1 (0.1)	
脳虚血				1 (0.9)
浮動性めまい		7 (0.6)	3 (0.4)	14 (12.8)
労作性めまい				1 (0.9)
体位性めまい				2 (1.8)
味覚異常		3 (0.3)	7 (1)	45 (41.3)
頭部不快感				1 (0.9)
頭痛	1 (5.6)	26 (2.3)	2 (0.3)	25 (22.9)
知覚過敏				1 (0.9)
感覚鈍麻	1 (5.6)	15 (1.3)	12 (1.7)	21 (19.3)
味覚減退				1 (0.9)
意識消失		1 (0.1)		
神経痛		1 (0.1)		1 (0.9)
末梢性ニューロパチー		2 (0.2)	6 (0.8)	21 (19.3)
錯感覚				1 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー				5 (4.6)
感覚障害		2 (0.2)	3 (0.4)	
傾眠		1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.9)
くも膜下出血		1 (0.1)		
失神				2 (1.8)
緊張性頭痛				1 (0.9)
振戦		2 (0.2)	2 (0.3)	2 (1.8)
平衡障害				1 (0.9)
第7脳神経麻痺		1 (0.1)		
眼障害	1 (5.6)	5 (0.4)	5 (0.7)	39 (35.8)
眼精疲労		1 (0.1)		
眼瞼痙攣				2 (1.8)
白内障			1 (0.1)	2 (1.8)
霰粒腫				1 (0.9)
結膜出血				1 (0.9)
結膜炎		1 (0.1)		4 (3.7)
アレルギー性結膜炎				1 (0.9)
複視		1 (0.1)		
眼乾燥				1 (0.9)
眼脂	1 (5.6)			2 (1.8)
眼出血				1 (0.9)
眼瞼浮腫		1 (0.1)		1 (0.9)
流涙増加			3 (0.4)	21 (19.3)
眼充血				3 (2.8)
翼状片				1 (0.9)
網膜出血		1 (0.1)		
視力低下				1 (0.9)
視力障害			1 (0.1)	
眼球乾燥				1 (0.9)
眼そう痒症				2 (1.8)
後天性涙道狭窄				1 (0.9)
耳および迷路障害	1 (5.6)	3 (0.3)	2 (0.3)	3 (2.8)
耳漏		1 (0.1)		
耳鳴	1 (5.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.9)
回転性めまい				1 (0.9)
聴力低下		1 (0.1)		
耳そう痒症				1 (0.9)
心臓障害	2 (11.1)	24 (2.1)	16 (2.2)	13 (11.9)
不整脈		2 (0.2)		
上室性不整脈		1 (0.1)		
徐脈		1 (0.1)		
心不全		7 (0.6)	8 (1.1)	
うっ血性心不全		1 (0.1)	1 (0.1)	
チアノーゼ				1 (0.9)
動悸		7 (0.6)	2 (0.3)	8 (7.3)
心嚢液貯留		1 (0.1)		1 (0.9)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ~ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ~ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ~ 2010/3/31
洞性徐脈 洞性頻脈 頻脈 三尖弁閉鎖不全症 心室性不整脈 心室性期外収縮 左室機能不全 心障害	2 (11.1)	1 (0.1) 2 (0.2) 3 (0.3) 1 (0.1)	1 (0.1) 1 (0.1) 1 (0.1) 2 (0.3)	1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9)
血管障害	1 (5.6)	19 (1.7)	8 (1.1)	27 (24.8)
潮紅 高血圧 低血圧 リンパ浮腫 起立性低血圧 蒼白 末梢冷感 静脈炎 ショック 静脈瘤 血管炎 出血 血管障害 ほてり	1 (5.6)	2 (0.2) 3 (0.3) 9 (0.8) 1 (0.1) 1 (0.1) 2 (0.2) 1 (0.1)	1 (0.1) 2 (0.3) 1 (0.1) 1 (0.1) 1 (0.1)	5 (4.6) 7 (6.4) 1 (0.9) 1 (0.9) 8 (7.3) 1 (0.9) 2 (1.8) 5 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	73 (6.4)	27 (3.8)	46 (42.2)
急性呼吸窮迫症候群 急性呼吸不全 喘息 咳嗽 発声障害 呼吸困難 労作性呼吸困難 鼻出血 低酸素症 間質性肺疾患 鼻閉 鼻乾燥 胸水 肺梗塞 肺水腫 呼吸不全 鼻漏 喀痰増加 上気道性喘鳴 上気道の炎症 口腔咽頭痛	1 (5.6)	1 (0.1) 1 (0.1) 12 (1.1) 2 (0.2) 43 (3.8) 2 (0.2) 2 (0.2) 5 (0.4) 1 (0.1) 3 (0.3) 1 (0.1) 1 (0.1) 1 (0.1) 1 (0.1) 2 (0.2) 1 (0.1) 2 (0.2)	2 (0.3) 5 (0.7) 1 (0.1) 10 (1.4) 2 (0.3) 6 (0.8) 1 (0.1) 2 (0.3) 2 (0.3) 1 (0.1) 1 (0.1)	1 (0.9) 10 (9.2) 2 (1.8) 8 (7.3) 19 (17.4) 1 (0.9) 1 (0.9) 3 (2.8) 6 (5.5) 2 (1.8) 6 (5.5)
胃腸障害	3 (16.7)	119 (10.4)	26 (3.6)	90 (82.6)
腹部不快感 腹部膨満 腹痛 下腹部痛 上腹部痛 口唇炎 虚血性大腸炎 便秘 齲歯 下痢 口内乾燥 消化不良 腸炎 胃潰瘍 出血性胃潰瘍 胃炎 歯肉出血 歯肉炎	1 (5.6)	3 (0.3) 3 (0.3) 7 (0.6) 1 (0.1) 1 (0.1) 18 (1.6) 2 (0.2) 2 (0.2) 1 (0.1) 1 (0.1)	1 (0.1) 1 (0.1) 3 (0.4) 11 (1.5) 1 (0.1)	6 (5.5) 3 (2.8) 11 (10.1) 1 (0.9) 6 (5.5) 6 (5.5) 21 (19.3) 5 (4.6) 47 (43.1) 1 (0.9) 3 (2.8) 1 (0.9) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.8) 2 (1.8)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ~ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ~ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ~ 2010/3/31
舌炎				2 (1.8)
吐血		1 (0.1)		
血便排泄				1 (0.9)
痔核				7 (6.4)
イレウス		1 (0.1)		
過敏性腸症候群				1 (0.9)
口腔内出血			1 (0.1)	
悪心	2 (11.1)	89 (7.8)	3 (0.4)	47 (43.1)
嚥下痛				1 (0.9)
口腔内不快感				2 (1.8)
歯周炎				4 (3.7)
逆流性食道炎				1 (0.9)
口内炎		5 (0.4)	7 (1)	50 (45.9)
舌水疱形成				1 (0.9)
舌障害			1 (0.1)	
歯痛				3 (2.8)
嘔吐	3 (16.7)	74 (6.5)	1 (0.1)	20 (18.3)
心窩部不快感			1 (0.1)	3 (2.8)
痔出血		1 (0.1)		
肝胆道系障害		14 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.9)
肝不全		1 (0.1)		
肝機能異常		11 (1)	2 (0.3)	
脂肪肝				1 (0.9)
肝障害		2 (0.2)		
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	30 (2.6)	28 (3.9)	89 (81.7)
ざ瘡		1 (0.1)		
脱毛症		7 (0.6)	2 (0.3)	59 (54.1)
水疱		2 (0.2)		1 (0.9)
冷汗				1 (0.9)
皮膚炎				3 (2.8)
ざ瘡様皮膚炎				1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎				1 (0.9)
接触性皮膚炎				3 (2.8)
皮膚乾燥		1 (0.1)		10 (9.2)
発汗障害		1 (0.1)		
湿疹		2 (0.2)	4 (0.6)	5 (4.6)
皮脂欠乏性湿疹				2 (1.8)
紅斑		3 (0.3)	1 (0.1)	9 (8.3)
紅色汗疹				1 (0.9)
爪変色				2 (1.8)
爪の障害		2 (0.2)	10 (1.4)	51 (46.8)
皮膚疼痛				1 (0.9)
手掌紅斑			1 (0.1)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群			1 (0.1)	3 (2.8)
光線過敏性反応				1 (0.9)
そう痒症		4 (0.4)	1 (0.1)	10 (9.2)
発疹		12 (1.1)	6 (0.8)	50 (45.9)
全身性皮疹			1 (0.1)	
皮膚萎縮				1 (0.9)
ひび・あかぎれ				1 (0.9)
皮膚障害				1 (0.9)
皮膚剥脱			1 (0.1)	4 (3.7)
皮膚熱感	1 (5.6)			
蕁麻疹			2 (0.3)	1 (0.9)
爪破損				1 (0.9)
爪床出血				1 (0.9)
全身性そう痒症			1 (0.1)	
爪色素沈着				1 (0.9)
色素沈着障害				13 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)	29 (2.5)	14 (2)	51 (46.8)
関節痛		6 (0.5)	2 (0.3)	29 (26.6)
関節炎		1 (0.1)		
背部痛		9 (0.8)	6 (0.8)	5 (4.6)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ～ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ～ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ～ 2010/3/31
骨痛	1 (5.6)	3 (0.3)		
筋固縮			1 (0.1)	2 (1.8)
筋痙縮				2 (1.8)
筋力低下		3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.9)
筋骨格痛		2 (0.2)		20 (18.3)
筋肉痛	1 (5.6)	4 (0.4)	5 (0.7)	1 (0.9)
変形性関節症				1 (0.9)
骨粗鬆症				1 (0.9)
四肢痛	1 (5.6)	5 (0.4)		6 (5.5)
顎痛		1 (0.1)		
筋骨格系胸痛	1 (5.6)			1 (0.9)
筋骨格硬直		3 (0.3)		2 (1.8)
筋骨格不快感				1 (0.9)
腎および尿路障害		7 (0.6)	2 (0.3)	3 (2.8)
出血性膀胱炎		1 (0.1)		
排尿困難		1 (0.1)		1 (0.9)
血尿		3 (0.3)	2 (0.3)	
夜間頻尿				2 (1.8)
蛋白尿		1 (0.1)		
腎機能障害		1 (0.1)		
生殖系および乳房障害		1 (0.1)	1 (0.1)	6 (5.5)
無月経				1 (0.9)
萎縮性外陰腺炎			1 (0.1)	
閉経期症状				1 (0.9)
不規則月経				1 (0.9)
血性乳頭滲出液				1 (0.9)
子宮位置異常				1 (0.9)
外陰腺不快感		1 (0.1)		
外陰部びらん				1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (61.1)	420 (36.8)	50 (7)	94 (86.2)
無力症		27 (2.4)		
胸部不快感		4 (0.4)		7 (6.4)
胸痛		3 (0.3)	4 (0.6)	2 (1.8)
悪寒	3 (16.7)	138 (12.1)	1 (0.1)	32 (29.4)
死亡			1 (0.1)	
顔面浮腫		2 (0.2)	1 (0.1)	3 (2.8)
疲労		4 (0.4)	1 (0.1)	27 (24.8)
異常感				1 (0.9)
冷感			1 (0.1)	
熱感	1 (5.6)	3 (0.3)		
注射部位紅斑			1 (0.1)	1 (0.9)
注射部位硬結		1 (0.1)		1 (0.9)
注射部位疼痛				2 (1.8)
注射部位静脈炎				2 (1.8)
注射部位発疹				1 (0.9)
注射部位反応			1 (0.1)	2 (1.8)
けん怠感	3 (16.7)	28 (2.5)	15 (2.1)	34 (31.2)
粘膜の炎症		1 (0.1)		
浮腫		5 (0.4)	11 (1.5)	51 (46.8)
末梢性浮腫	1 (5.6)	5 (0.4)	4 (0.6)	7 (6.4)
疼痛		3 (0.3)	3 (0.4)	2 (1.8)
発熱	8 (44.4)	367 (32.1)	12 (1.7)	53 (48.6)
腫脹			1 (0.1)	
口渇				1 (0.9)
臨床検査	7 (38.9)	118 (10.3)	34 (4.7)	94 (86.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (5.6)			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	15 (1.3)	4 (0.6)	17 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (22.2)	19 (1.7)	5 (0.7)	18 (16.5)
血中アルブミン減少		2 (0.2)		22 (20.2)
血中ビリルビン増加		1 (0.1)		2 (1.8)

	国内臨床試験 2001年4月	使用成績調査 2001/6/1 ～ 2002/3/31	特別調査 2003/4/1 ～ 2004/6/30	市販後臨床試験 (J017360) 2004/7/26 ～ 2010/3/31
血中カルシウム減少				2 (1.8)
血中コレステロール			1 (0.1)	
血中コレステロール増加				2 (1.8)
血中クレアチニン増加		2 (0.2)		2 (1.8)
血中ブドウ糖増加			1 (0.1)	
血中乳酸脱水素酵素増加		6 (0.5)		11 (10.1)
血中カリウム減少				2 (1.8)
血中カリウム増加		1 (0.1)		2 (1.8)
血圧低下		6 (0.5)	2 (0.3)	2 (1.8)
血圧上昇		3 (0.3)		1 (0.9)
血中ナトリウム減少				4 (3.7)
血中トリグリセリド増加	1 (5.6)			1 (0.9)
血中尿素増加				1 (0.9)
血中尿酸増加		1 (0.1)		1 (0.9)
C-反応性蛋白増加	1 (5.6)	4 (0.4)		1 (0.9)
心電図異常				1 (0.9)
心電図QT延長				1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	3 (2.8)
顆粒球数減少		4 (0.4)		
ヘマトクリット減少		1 (0.1)		32 (29.4)
ヘモグロビン減少		5 (0.4)	4 (0.6)	45 (41.3)
リンパ球数減少	1 (5.6)			1 (0.9)
好中球数減少		20 (1.8)	2 (0.3)	75 (68.8)
好中球数増加				5 (4.6)
血小板数減少		5 (0.4)	2 (0.3)	5 (4.6)
総蛋白減少		2 (0.2)		17 (15.6)
プロトロンビン時間延長	1 (5.6)			
赤血球数減少		1 (0.1)		32 (29.4)
体重減少				12 (11)
体重増加		2 (0.2)		19 (17.4)
白血球数減少		60 (5.3)	18 (2.5)	73 (67)
白血球数増加		4 (0.4)		5 (4.6)
ヘマトクリット異常	1 (5.6)			
駆出率減少		2 (0.2)	4 (0.6)	26 (23.9)
血小板数増加		1 (0.1)		3 (2.8)
尿中蛋白陽性				3 (2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.1)	6 (0.5)	1 (0.1)	16 (14.7)
傷害、中毒および処置合併症		2 (0.2)	1 (0.1)	4 (3.7)
節足動物刺傷				1 (0.9)
圧迫骨折		1 (0.1)		
爪裂離				1 (0.9)
放射線性肺臓炎		1 (0.1)	1 (0.1)	
脊椎圧迫骨折				1 (0.9)
擦過傷				1 (0.9)
挫傷				1 (0.9)

副作用は MedDRA/J version (13.1) を使用して集計

参考として本剤単独投与による海外主要第Ⅲ相試験（安全性解析対象例 213 例）において報告された有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものを集計した結果を下記に示す。なお、213 例のうち、本剤 2mg/kg 単独投与の後、病勢進行のため、本剤 4mg/kg*単独投与あるいは本剤 4mg/kg*+化学療法併用投与を受けた症例は 77 例、本剤 2mg/kg+化学療法併用投与を受けた症例は 9 例であった。

※承認された用法及び用量：トラスツズマブ（遺伝子組換え）として、初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与（A 法）及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与（B 法）である。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

表. 海外主要第Ⅲ相試験における副作用発現件数及び例数

	程度ごとの発現件数			発現例数 (%)
	軽度	中等度	重度	
一般全身症状				
アレルギー反応		2	1	2 (0.9)
アナフィラキシー様反応			1	1 (0.5)
注射部炎症	2			2 (0.9)
注射部疼痛	1			1 (0.5)
さむけ	59	37	5 (不明 1)	75 (35.2)
さむけ・熱	1	5		6 (2.8)
発熱	88	30		78 (36.6)
感冒症候群	14	2		10 (4.7)
頭痛	58	13	1	32 (15.0)
無力症	172	52	4	58 (27.2)
けん怠感	5			4 (1.9)
疼痛	58	28	13	38 (17.8)
腹痛	22	3	2	13 (6.1)
背部痛	17	2		14 (6.6)
胸痛	37	3	1	20 (9.4)
胸部痛	12	2	1	7 (3.3)
胸骨下痛	2			1 (0.5)
頸部痛	3			1 (0.5)
骨盤痛	1			1 (0.5)
感染	3	2		5 (2.4)
粘膜障害	6			1 (0.5)
顔面浮腫	1			1 (0.5)
評価不能の反応	3			2 (0.9)
腫瘍	3		— (不明 1)	3 (1.4)
乳癌		1		1 (0.5)
乳房腫大	4			3 (1.4)
事故による怪我		1		1 (0.5)
循環器系症状				
心筋症	4	9	1	4 (1.9)
心血管障害		1		1 (0.5)
うっ血性心不全	2	1	10	5 (2.4)
左心不全	2	3		4 (1.9)
高血圧	13			2 (0.9)
低血圧	2	2		4 (1.9)
心悸亢進		1		1 (0.5)
頻脈	5	2		6 (2.8)
不整脈	1			1 (0.5)
静脈炎		1		1 (0.5)
血栓症		1		1 (0.5)
静脈瘤		1		1 (0.5)
血管拡張	12	3		8 (3.8)
偏頭痛	2	3		3 (1.4)
消化器系症状				
食欲不振	19	7		10 (4.7)
便秘	17	5		6 (2.8)
下痢	34	10	1	22 (10.3)
異便	1			1 (0.5)
消化不良	7	9		9 (4.2)
鼓腸放屁	1	7	2	3 (1.4)
おくび	9			2 (0.9)
食道炎	1			1 (0.5)
胃腸炎	1			1 (0.5)
消化器障害	1	1		2 (0.9)
黄疸	1			1 (0.5)
肝機能検査異常		1		1 (0.5)
肝圧痛	10			4 (1.9)
嘔気	88	18	1	45 (21.1)
嘔気・嘔吐	3	3	2	5 (2.4)
嘔吐	26	8	1	31 (14.6)
口内乾燥	4			3 (1.4)
口渇	1			1 (0.5)
口内炎	18	1		3 (1.4)
潰瘍性口内炎	1	1		1 (0.5)
口内潰瘍形成	2			1 (0.5)

	程度ごとの発現件数			発現例数 (%)
	軽度	中等度	重度	
口腔内モニリア症	2			1 (0.5)
舌疾患	1			1 (0.5)
歯牙障害	1			1 (0.5)
内分泌系症状				
甲状腺機能低下症		14		1 (0.5)
血液・造血管系症状				
貧血		9		3 (1.4)
低色素性貧血	1			1 (0.5)
血小板減少症	1			1 (0.5)
白血球減少症	12	9	1	4 (1.9)
汎血球減少症		1	3	1 (0.5)
好酸球增多症		4		1 (0.5)
リンパ節症	1			1 (0.5)
皮下溢血	5			2 (0.9)
代謝・栄養系症状				
血清AST (GOT) 上昇	2			1 (0.5)
血清ALT (GPT) 上昇	3			2 (0.9)
アルカリフォスファターゼ上昇	2			1 (0.5)
脱水症	1			1 (0.5)
浮腫	5	1		4 (1.9)
末梢性浮腫	12	7		8 (3.8)
治癒異常	1			1 (0.5)
体重増加	4			1 (0.5)
体重減少		2		2 (0.9)
筋・骨格系症状				
関節痛	12		1	5 (2.4)
関節炎	1			1 (0.5)
骨痛	8	1	1	7 (3.3)
筋肉痛	22	11	1	10 (4.7)
両下腿痙直	5	2		6 (2.8)
攣縮	2			1 (0.5)
精神・神経系症状				
めまい	23	3		15 (7.0)
眩暈	5			2 (0.9)
傾眠	6	12		5 (2.4)
不眠症	18	17		8 (3.8)
不安	2	2		4 (1.9)
うつ病	4	2		4 (1.9)
協調不能		1		1 (0.5)
運動過多	2	2		1 (0.5)
緊張亢進	2	8		4 (1.9)
神経痛	1			1 (0.5)
神経炎		1		1 (0.5)
末梢神経炎	2			1 (0.5)
ニューロパシー	7	9		3 (1.4)
振戦		1		1 (0.5)
眼振	1			1 (0.5)
異常感覚	28	2		11 (5.2)
口周囲異常感覚	3	1		4 (1.9)
感覚過敏	2			2 (0.9)
神経過敏症	1			1 (0.5)
呼吸器系症状				
喘息	9	4	1	8 (3.8)
咳嗽増加	6	8		7 (3.3)
咽頭炎	7			5 (2.4)
音声変調	2			1 (0.5)
呼吸困難	13	10	4	16 (7.5)
肺障害	3	1		4 (1.9)
肺水腫		2		2 (0.9)
胸水			1	1 (0.5)
鼻炎	13	1		8 (3.8)
副鼻腔炎	8	2	— (不明 1)	4 (1.9)
鼻出血	15	2		5 (2.4)
皮膚・皮膚付属器系症状				
そう痒症	30	3		14 (6.6)
皮膚乾燥	6	2		5 (2.4)
角質剥離皮膚炎	2	1		2 (0.9)

	程度ごとの発現件数			発現例数 (%)	
	軽度	中等度	重度		
発疹	22	5		12	(5.6)
蕁麻疹	1	1		2	(0.9)
小水疱水疱性皮疹		1		1	(0.5)
単純疱疹	1			1	(0.5)
帯状疱疹	1	2		2	(0.9)
ざ瘡	9	1		3	(1.4)
皮膚良性新生物	1			1	(0.5)
皮膚変色	4	2		2	(0.9)
皮膚疾患	1			1	(0.5)
脱毛症	17			3	(1.4)
毛髪疾患	8			1	(0.5)
爪疾患	32			5	(2.4)
発汗	7	1		7	(3.3)
特殊感覚器症状					
結膜炎	1			1	(0.5)
視力異常	4			2	(0.9)
弱視	2	3		3	(1.4)
複視	1			1	(0.5)
眼の障害	6			1	(0.5)
眼痛	4			3	(1.4)
流涙障害	5			1	(0.5)
耳の障害	2			1	(0.5)
耳痛	1			1	(0.5)
耳鳴	1			1	(0.5)
味覚倒錯	9			4	(1.9)
泌尿器・生殖器症状					
排尿困難	1			1	(0.5)
頻尿	3			3	(1.4)
陰出血	1			1	(0.5)
陰炎	4			2	(0.9)
月経異常	8			2	(0.9)

(データカットオフ日 1999年11月)

2) 乳癌における術後薬物療法

国際共同臨床試験 (HERA 試験) 1 年投与群における副作用発現状況 (日本人を含む海外データ)

安全性評価対象症例数	1,678
副作用発現例数 (発現率)	600 (35.8%)
副作用発現件数	1,276

項目	発現例数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	82	4.9
関節痛	33	2.0
背部痛	10	0.6
四肢痛	7	0.4
筋痛	25	1.5
骨痛	6	0.4
肩部痛	1	0.1
胸壁痛	1	0.1
筋痙縮	10	0.6
筋骨格痛	2	0.1
骨粗鬆症	1	0.1
関節硬直	2	0.1
筋骨格不快感	1	0.1
関節腫脹	2	0.1
関節症	1	0.1
筋力低下	2	0.1
感染症および寄生虫症	46	2.7
鼻咽頭炎	5	0.3
インフルエンザ	5	0.3
上気道感染	1	0.1

項目	発現例数	発現率 (%)
尿路感染	1	0.1
鼻炎	13	0.8
副鼻腔炎	1	0.1
膀胱炎	1	0.1
咽頭炎	1	0.1
気管支炎	1	0.1
下気道感染	1	0.1
丹毒	1	0.1
単純ヘルペス	1	0.1
乳腺炎	1	0.1
陰感染	1	0.1
感染	1	0.1
陰カンジダ症	1	0.1
創傷感染	1	0.1
爪囲炎	4	0.2
爪感染	2	0.1
胃腸感染	1	0.1
真菌感染	1	0.1
膿疱性皮疹	2	0.1
爪床感染	1	0.1

項目	発現例数	発現率 (%)
口腔カンジダ症	1	0.1
咽頭扁桃炎	1	0.1
直腸膿瘍	1	0.1
全身障害および投与局所様態	237	14.1
疲労	51	3
末梢性浮腫	13	0.8
発熱	58	3.5
無力症	30	1.8
悪寒	75	4.5
胸痛	5	0.3
インフルエンザ様疾患	17	1
浮腫	2	0.1
疼痛	3	0.2
胸部不快感	8	0.5
けん怠感	6	0.4
粘膜の炎症	8	0.5
冷感	4	0.2
粘膜乾燥	3	0.2
顔面浮腫	2	0.1
注入に関連した反応	4	0.2
熱感	2	0.1
注射部位疼痛	3	0.2
カテーテル留置部位関連反応	1	0.1
全身性浮腫	1	0.1
高熱	1	0.1
注入部位疼痛	2	0.1
異常高熱	1	0.1
注射部位発疹	1	0.1
活動状態低下	1	0.1
評価不能の事象	1	0.1
静脈穿刺部位疼痛	1	0.1
胃腸障害	137	8.2
下痢	40	2.4
悪心	52	3.1
嘔吐	24	1.4
腹痛	10	0.6
便秘	2	0.1
上腹部痛	3	0.2
消化不良	9	0.5
胃炎	1	0.1
口内炎	13	0.8
口内乾燥	4	0.2
痔核	1	0.1
腹部膨満	1	0.1
口腔内潰瘍形成	4	0.2
アフタ性口内炎	2	0.1
腹部不快感	1	0.1
胃不快感	1	0.1
鼓腸	3	0.2
血便排泄	1	0.1
嚥下痛	1	0.1
胃潰瘍	1	0.1
口の感覚鈍麻	1	0.1
直腸炎	1	0.1
肛門周囲そう痒症	1	0.1
おくび	1	0.1

項目	発現例数	発現率 (%)
口腔粘膜水疱形成	1	0.1
口腔粘膜障害	1	0.1
神経系障害	117	7
頭痛	61	3.6
浮動性めまい	15	0.9
錯感覚	10	0.6
感覚減退	4	0.2
嗜眠	9	0.5
末梢性感覚ニューロパシー	3	0.2
振戦	10	0.6
味覚異常	7	0.4
片頭痛	1	0.1
健忘	3	0.2
傾眠	1	0.1
注意力障害	1	0.1
脳血管発作	1	0.1
神経系障害	1	0.1
不全麻痺	1	0.1
平衡障害	1	0.1
末梢性運動ニューロパシー	1	0.1
一過性脳虚血発作	1	0.1
味覚消失	1	0.1
頭部不快感	1	0.1
運動低下	1	0.1
血管障害	28	1.7
ほてり	5	0.3
高血圧	9	0.5
リンパ浮腫	1	0.1
潮紅	1	0.1
低血圧	4	0.2
静脈炎	2	0.1
血管障害	1	0.1
高血圧性クリーゼ	1	0.1
起立性低血圧	1	0.1
表在性血栓性静脈炎	1	0.1
血管炎	1	0.1
虚血	1	0.1
末梢冷感	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	128	7.6
発疹	33	2
そう痒症	17	1.0
爪の障害	23	1.4
爪甲縦裂症	20	1.2
紅斑	8	0.5
皮膚乾燥	4	0.2
湿疹	1	0.1
ざ瘡	7	0.4
多汗症	2	0.1
蕁麻疹	1	0.1
脱毛症	2	0.1
発疹	5	0.3
アレルギー性皮膚炎	2	0.1
紅斑性皮疹	2	0.1
斑状皮疹	2	0.1
そう痒性皮疹	2	0.1
爪甲離床症	1	0.1
皮膚亀裂	3	0.2

項目	発現例数	発現率 (%)
毛髪成長異常	2	0.1
全身性そう痒症	1	0.1
斑状丘疹状皮疹	1	0.1
丘疹	2	0.1
皮膚剥脱	2	0.1
顔面腫脹	1	0.1
ざ瘡様皮膚炎	1	0.1
皮膚症	1	0.1
貧毛症	1	0.1
脂肪織炎	1	0.1
色素沈着障害	1	0.1
全身性皮疹	2	0.1
皮膚反応	2	0.1
さじ状爪	1	0.1
爪ジストロフィー	1	0.1
爪軟化症	1	0.1
痒疹	1	0.1
皮膚障害	1	0.1
皮膚刺激	1	0.1
乾皮症	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	3.6
咳嗽	1	0.1
呼吸困難	21	1.3
咽喉頭疼痛	2	0.1
労作性呼吸困難	7	0.4
鼻漏	8	0.5
鼻出血	7	0.4
鼻乾燥	3	0.2
喘息	1	0.1
アレルギー性鼻炎	1	0.1
鼻部不快感	3	0.2
鼻潰瘍	3	0.2
肺高血圧症	1	0.1
喘鳴音	1	0.1
胸水	1	0.1
過換気	1	0.1
咽喉絞扼感	2	0.1
減呼吸	1	0.1
低換気	1	0.1
鼻部障害	1	0.1
後鼻漏	1	0.1
生殖系および乳房障害	3	0.2
性交困難	1	0.1
性器発疹	1	0.1
排卵痛	1	0.1
精神障害	22	1.3
不眠症	8	0.5
うつ病	6	0.4
不安	6	0.4
睡眠障害	1	0.1
易刺激性	2	0.1
神経過敏	1	0.1
激越	2	0.1
落ち着きのなさ	1	0.1
心臓障害	77	4.6
動悸	17	1
うっ血性心不全	28	1.7

項目	発現例数	発現率 (%)
頻脈	5	0.3
心不全	9	0.5
狭心症	1	0.1
心嚢液貯留	1	0.1
不整脈	1	0.1
心障害	4	0.2
心室機能不全	2	0.1
心房細動	1	0.1
洞性徐脈	1	0.1
頻脈性不整脈	1	0.1
心室性期外収縮	1	0.1
急性冠動脈症候群	1	0.1
心筋症	2	0.1
心毒性	2	0.1
期外収縮	1	0.1
心室壁運動低下	2	0.1
心室障害	1	0.1
ループス心膜炎	1	0.1
洞性不整脈	1	0.1
臨床検査	72	4.3
駆出率減少	51	3
体重増加	2	0.1
血圧上昇	3	0.2
心電図 T 波逆転	1	0.1
体温上昇	3	0.2
アラニン・アミトランスフェラーゼ ^γ 増加	1	0.1
心雑音	2	0.1
心エコー像異常	2	0.1
心拍数増加	1	0.1
心拍数不整	1	0.1
血中尿素増加	1	0.1
心電図 P 波逆転	1	0.1
心電図変化	1	0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ ^γ 増加	1	0.1
MUGA スキャン異常	1	0.1
血小板数	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	1	0.1
外傷性仮死	1	0.1
眼障害	17	1
結膜炎	2	0.1
霧視	4	0.2
流涙増加	4	0.2
眼刺激	3	0.2
眼痛	1	0.1
眼瞼浮腫	1	0.1
眼乾燥	1	0.1
睫毛眉毛脱落症	1	0.1
眼の異常感	1	0.1
眼充血	1	0.1
腎および尿路障害	4	0.2
排尿困難	1	0.1
頻尿	1	0.1
膀胱痛	1	0.1
ループス腎炎	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物	1	0.1
皮膚乳頭腫	1	0.1

項目	発現例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	5	0.3
回転性眩暈	4	0.2
耳鳴	1	0.1
耳痛	1	0.1
耳不快感	1	0.1
代謝および栄養障害	7	0.4
食欲不振	2	0.1
体液貯留	3	0.2
食欲減退	1	0.1
高尿酸血症	1	0.1
アルコール不耐性	1	0.1
肝胆道系障害	4	0.2
慢性胆嚢炎	1	0.1

項目	発現例数	発現率 (%)
中毒性肝炎	1	0.1
肝毒性	1	0.1
黄疸	1	0.1
血液およびリンパ系障害	5	0.3
貧血	1	0.1
好中球減少症	3	0.2
白血球減少症	2	0.1
内分泌障害	2	0.1
甲状腺腫	1	0.1
自己免疫性甲状腺炎	1	0.1
免疫系障害	9	0.5
過敏症	8	0.5
薬物過敏症	1	0.1

国際共同臨床試験 (HERA 試験) 1 年投与群における副作用発現状況 (国内症例のみ)

安全性評価対象症例数			41		
副作用発現例数 (発現率)			23 (56.1%)		
副作用発現件数			67		
項目	例数	発現率 (%)	項目	例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	2	4.9	呼吸困難	1	2.4
創傷感染	1	2.4	鼻出血	1	2.4
単純ヘルペス	1	2.4	神経系障害	6	14.6
爪囲炎	1	2.4	頭痛	5	12.2
胃腸障害	6	14.6	味覚異常	1	2.4
下痢	1	2.4	皮膚及び皮下組織障害	8	19.5
悪心	3	7.3	爪の障害	5	12.2
嘔吐	1	2.4	発疹	3	7.3
口内炎	2	4.9	そう痒症	2	4.9
消化不良	1	2.4	アレルギー性皮膚炎	1	2.4
胃潰瘍	1	2.4	精神障害	1	2.4
血便排泄	1	2.4	不眠症	1	2.4
全身障害および投与局所様態	15	36.6	うつ病	1	2.4
発熱	5	12.2	血管障害	1	2.4
疲労	5	12.2	血管炎	1	2.4
悪寒	6	14.6	心臓障害	4	9.8
胸部不快感	1	2.4	動悸	2	4.9
熱感	1	2.4	うっ血性心不全	1	2.4
注射部位疼痛	1	2.4	心室性期外収縮	1	2.4
けん怠感	1	2.4	内分泌障害	1	2.4
筋骨格系および結合組織障害	3	7.3	甲状腺腫	1	2.4
関節痛	2	4.9	肝胆道系障害	1	2.4
四肢痛	1	2.4	慢性胆嚢炎	1	2.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	9.8	臨床検査	1	2.4
咳嗽	1	2.4	心電図変化	1	2.4
鼻漏	1	2.4			

3) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

ToGA 試験における副作用発現状況 (国内外症例)

	国内外		国内	
安全性評価対象症例数	294		51	
副作用発現例数 (発現率)	283 (96.3%)		50 (98.0%)	
副作用発現件数	1820		506	
項目	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	243	82.7	48	94.1
悪心	186	63.3	41	80.4
嘔吐	129	43.9	29	56.9
下痢	85	28.9	14	27.5
口内炎	66	22.4	26	51.0
便秘	39	13.3	18	35.3
腹痛	15	5.1		
上腹部痛	5	1.7	1	2.0
消化不良	4	1.4	2	3.9
口内乾燥	3	1.0		
嚥下障害	3	1.0		
口唇炎	2	0.7	2	3.9
腸炎	2	0.7		
レッチング	2	0.7		
腹部不快感	1	0.3		
腹部膨満	1	0.3		
下腹部痛	1	0.3		
肛門の炎症	1	0.3	1	2.0
アフタ性口内炎	1	0.3		
大腸炎	1	0.3		
小腸炎	1	0.3		
心窩部不快感	1	0.3		
鼓腸	1	0.3		
胃出血	1	0.3		
胃炎	1	0.3		
胃腸出血	1	0.3		
胃食道逆流性疾患	1	0.3		
歯肉炎	1	0.3	1	2.0
舌炎	1	0.3	1	2.0
麻痺性イレウス	1	0.3	1	2.0
腸閉塞	1	0.3		
メレナ	1	0.3		
嚥下痛	1	0.3		
食道炎	1	0.3		
口腔内痛	1	0.3		
歯周病	1	0.3	1	2.0
吐き戻し	1	0.3		
歯の知覚過敏	1	0.3		
胃不快感	1	0.3	1	2.0
血液およびリンパ系障害	192	65.3	40	78.4
好中球減少症	157	53.4	30	58.8
貧血	47	16.0	11	21.6
血小板減少症	45	15.3	11	21.6
発熱性好中球減少症	13	4.4	3	5.9
白血球減少症	12	4.1		
播種性血管内凝固	1	0.3	1	2.0
血液毒性	1	0.3		
全身障害および投与局所様態	161	54.8	39	76.5
疲労	87	29.6	29	56.9
無力症	38	12.9		
粘膜の炎症	37	12.6	4	7.8
発熱	27	9.2	11	21.6
悪寒	21	7.1	7	13.7
浮腫	7	2.4	5	9.8
末梢性浮腫	5	1.7		
けん怠感	4	1.4	3	5.9
死亡	2	0.7		
注入に伴う反応	2	0.7	1	2.0
胸痛	1	0.3		
熱感	1	0.3		
注射部位反応	1	0.3		

項目	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
粘膜炎	1	0.3		
圧痕浮腫	1	0.3		
代謝および栄養障害	143	48.6	45	88.2
食欲不振	121	41.2	43	84.3
脱水	11	3.7	2	3.9
低カリウム血症	11	3.7	2	3.9
低ナトリウム血症	9	3.1	4	7.8
高クレアチニン血症	5	1.7	1	2.0
低アルブミン血症	3	1.0		
低カルシウム血症	2	0.7	1	2.0
低クロール血症	2	0.7	1	2.0
低マグネシウム血症	2	0.7		
食欲減退	1	0.3		
水分過負荷	1	0.3		
痛風	1	0.3	1	2.0
高カリウム血症	1	0.3		
過小食	1	0.3		
テタニー	1	0.3		
皮膚および皮下組織障害	111	37.8	29	56.9
手掌・足底発赤知覚不全症候群	72	24.5	19	37.3
色素沈着障害	27	9.2	13	25.5
脱毛症	20	6.8	4	7.8
爪の障害	12	4.1	4	7.8
発疹	11	3.7	5	9.8
皮膚乾燥	5	1.7		
そう痒症	3	1.0	2	3.9
皮膚亀裂	2	0.7		
水疱	1	0.3		
紅斑	1	0.3		
剥脱性発疹	1	0.3		
爪変色	1	0.3		
光線性皮膚症	1	0.3		
皮膚変色	1	0.3		
皮膚反応	1	0.3	1	2.0
蕁麻疹	1	0.3		
神経系障害	87	29.6	24	47.1
ニューロパチー	47	16.0	15	29.4
味覚異常	25	8.5	12	23.5
浮動性めまい	12	4.1	2	3.9
錯感覚	5	1.7		
頭痛	4	1.4	2	3.9
嗜眠	4	1.4		
味覚消失	2	0.7		
無嗅覚	2	0.7		
振戦	2	0.7	1	2.0
健忘	1	0.3		
灼熱感	1	0.3		
脳梗塞	1	0.3		
意識レベルの低下	1	0.3		
異常感覚	1	0.3		
感覚鈍麻	1	0.3	1	2.0
嗅覚錯誤	1	0.3		
可逆性後白質脳症症候群	1	0.3	1	2.0
臨床検査	70	23.8	20	39.2
体重減少	39	13.3	15	29.4
腎クレアチニン・クリアランス減少	23	7.8		
ヘモグロビン減少	5	1.7	4	7.8
体重増加	4	1.4	1	2.0
血中尿素増加	2	0.7		
駆出率減少	2	0.7		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.3	1	2.0
血中クレアチニン減少	1	0.3		
血中尿素減少	1	0.3		
尿中電解質減少	1	0.3		
腎および尿路障害	65	22.1	31	60.8
腎機能障害	44	15.0	31	60.8
中毒性ネフロパシー	15	5.1		

項目	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
急性腎不全	3	1.0		
腎不全	2	0.7		
排尿困難	1	0.3		
腎障害	1	0.3		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	11.9	24	47.1
しゃっくり	22	7.5	20	39.2
鼻出血	8	2.7	3	5.9
咳嗽	3	1.0	1	2.0
呼吸困難	3	1.0	1	2.0
発声障害	1	0.3	1	2.0
鼻漏	1	0.3	1	2.0
咽喉刺激感	1	0.3		
感染症および寄生虫症	25	8.5	7	13.7
上気道感染	8	2.7	3	5.9
口腔カンジダ症	5	1.7		
肺炎	3	1.0		
細菌感染	1	0.3		
カンジダ症	1	0.3		
膀胱炎	1	0.3	1	2.0
感染	1	0.3	1	2.0
注入部位感染	1	0.3		
肺感染	1	0.3		
食道カンジダ症	1	0.3		
口腔ヘルペス	1	0.3		
中耳炎	1	0.3	1	2.0
爪囲炎	1	0.3	1	2.0
敗血症	1	0.3	1	2.0
血管障害	22	7.5	9	17.6
高血圧	6	2.0	3	5.9
潮紅	4	1.4	2	3.9
起立性低血圧	3	1.0	1	2.0
低血圧	2	0.7	1	2.0
循環虚脱	1	0.3		
深部静脈血栓症	1	0.3		
ほてり	1	0.3	1	2.0
高血圧クリーゼ	1	0.3		
蒼白	1	0.3		
血栓性静脈炎	1	0.3		
静脈血栓症	1	0.3	1	2.0
耳および迷路障害	13	4.4		
難聴	8	2.7		
耳鳴	7	2.4		
回転性めまい	1	0.3		
心臓障害	9	3.1	2	3.9
動悸	3	1.0		
急性心筋梗塞	1	0.3		
狭心症	1	0.3		
不安定狭心症	1	0.3	1	2.0
不整脈	1	0.3	1	2.0
心不全	1	0.3	1	2.0
左室機能不全	1	0.3		
心筋虚血	1	0.3		
上室性期外収縮	1	0.3		
筋骨格系および結合組織障害	9	3.1	3	5.9
筋痙縮	2	0.7		
関節炎	1	0.3	1	2.0
背部痛	1	0.3	1	2.0
筋力低下	1	0.3		
筋骨格痛	1	0.3		
筋肉痛	1	0.3		
ミオパチー	1	0.3		
筋炎	1	0.3	1	2.0
四肢痛	1	0.3		
肝胆道系障害	9	3.1	4	7.8
肝機能異常	3	1.0	2	3.9
高ビリルビン血症	2	0.7		
胆管炎	1	0.3	1	2.0
中毒性肝炎	1	0.3		

項目	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肝毒性	1	0.3		
肝障害	1	0.3	1	2.0
眼障害	7	2.4	1	2.0
流涙増加	2	0.7		
結膜充血	1	0.3	1	2.0
結膜炎	1	0.3		
眼乾燥	1	0.3		
前房出血	1	0.3		
乾性角結膜炎	1	0.3		
霧視	1	0.3		
精神障害	6	2.0	6	11.8
不眠症	5	1.7	5	9.8
睡眠障害	1	0.3	1	2.0
免疫系障害	5	1.7	1	2.0
過敏症	5	1.7	1	2.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.3		
焼傷	1	0.3		
生殖系および乳房障害	1	0.3		
亀頭炎	1	0.3		

4) 根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

HUON-003-01 試験における副作用発現状況

安全性評価対象症例数	16
副作用発現例数 (発現率)	12 (75.0%)
副作用発現件数	121

項目	発現例数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	9	56.3
貧血	9	56.3
発熱性好中球減少症	1	6.3
眼障害	2	12.5
流涙増加	2	12.5
胃腸障害	5	31.3
上腹部痛	2	12.5
口内炎	2	12.5
嘔吐	2	12.5
便秘	1	6.3
下痢	1	6.3
痔核	1	6.3
悪心	1	6.3
上部消化管出血	1	6.3
一般・全身障害および投与部位の状態	10	62.5
けん怠感	6	37.5
末梢性浮腫	6	37.5
顔面浮腫	2	12.5
発熱	2	12.5
疲労	1	6.3
浮腫	1	6.3
疼痛	1	6.3
限局性浮腫	1	6.3
感染症および寄生虫症	3	18.8
気管支炎	2	12.5
歯周炎	1	6.3
肺炎	1	6.3
傷害、中毒および処置合併症	4	25.0
注入に伴う反応	4	25.0
臨床検査	10	62.5
好中球数減少	10	62.5

項目	発現例数	発現率 (%)
白血球数減少	9	56.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0
リンパ球数減少	3	18.8
体重増加	3	18.8
血中乳酸脱水素酵素増加	2	12.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3
血中クレアチニン増加	1	6.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3
総蛋白減少	1	6.3
代謝および栄養障害	6	37.5
低アルブミン血症	5	31.3
低カルシウム血症	2	12.5
食欲減退	2	12.5
高カリウム血症	1	6.3
低ナトリウム血症	1	6.3
神経系障害	2	12.5
頭部不快感	1	6.3
頭痛	1	6.3
精神障害	1	6.3
不眠症	1	6.3
生殖系および乳房障害	1	6.3
不規則月経	1	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	31.3
胸水	4	25.0
呼吸困難	2	12.5
皮膚および皮下組織障害	7	43.8
皮膚乾燥	3	18.8
爪線状隆起	3	18.8
脱毛症	2	12.5

項目	発現例数	発現率 (%)
湿疹	1	6.3
爪の障害	1	6.3
そう痒症	1	6.3
色素沈着障害	1	6.3

項目	発現例数	発現率 (%)
血管障害	2	12.5
高血圧	1	6.3
血管炎	1	6.3

副作用は MedDRA/J version (23.0) を使用して集計

5) 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

TRIUMPH 試験における副作用発現状況

安全性評価対象症例数	30
副作用発現例数 (発現率)	23 (76.7%)
副作用発現件数	62

項目	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	1	3.3
爪囲炎	1	3.3
代謝および栄養障害	3	10.0
高尿酸血症	1	3.3
食欲減退	2	6.7
神経系障害	1	3.3
味覚不全	1	3.3
眼障害	1	3.3
ドライアイ	1	3.3
心臓障害	1	3.3
狭心症	1	3.3
血管障害	1	3.3
高血圧	1	3.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.3
鼻出血	1	3.3
胃腸障害	12	40.0
腹痛	1	3.3
上腹部痛	1	3.3
下痢	11	36.7
悪心	1	3.3
口内炎	4	13.3
嘔吐	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	6	20.0
ざ瘡様皮膚炎	1	3.3

項目	発現例数	発現率 (%)
全身性剥脱性皮膚炎	1	3.3
皮膚乾燥	1	3.3
発疹	2	6.7
斑状丘疹状皮疹	1	3.3
爪甲脱落症	1	3.3
一般・全身障害および投与部位の状態	6	20.0
疲労	1	3.3
けん怠感	3	10.0
末梢性浮腫	1	3.3
発熱	1	3.3
臨床検査	5	16.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.3
好中球数減少	1	3.3
血小板数減少	1	3.3
白血球数減少	1	3.3
駆出率減少	1	3.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1	3.3
傷害、中毒および処置合併症	14	46.7
注入に伴う反応	14	46.7

副作用は MedDRA/J version (23.0) を使用して集計
本剤との因果関係が否定できない事象を掲載

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

<参考>

臨床試験において、過量投与の報告はない。

国内第 I 相臨床試験において、最高用量 8mg/kg までの検討では、最大耐量 (MTD) には達しなかった。

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：

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

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

・B法：

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

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

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水（注射用 60:3.0mL、注射用 150:7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）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含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と 5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

<解説>

14.1.1 調製時には本剤 1 バイアルにつき溶解液（60mg バイアルの場合は日局注射用水 3.0mL、150mg バイアルの場合は日局注射用水 7.2mL）を加え溶解して、トラスツズマブ濃度が 21mg/mL の溶液とする。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

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、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。

14.1.3 「IV-7. 調整法及び溶解後の安定性」参照。

14.1.4 本剤は添加物としてポリソルベート 20 を含有しているため、泡立ちやすくなっている。泡立った状態で抜き取ると、抜き取り量に誤差を生じる可能性がある。

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

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。

14.2.2 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 転移性乳癌に対する海外第Ⅲ相試験(単独投与)において、本剤投与患者211例で抗体検査が実施され、うち1例に抗トラスツズマブ抗体 HAHA (Human Anti-Human Antibody) 産生が認められた。抗体はトラスツズマブの F(ab)₂*部分に対するものであった。当該症例では本剤を9回投与し、投与開始65日目に病勢進行により試験を終了している。治療期間中にそう痒感を訴えたが、抗トラスツズマブ抗体に関連した重度の症状あるいはアレルギー様反応は観察されなかった。同症例における薬物動態では、トラスツズマブ最高血中濃度の低下が認められた。

2001年6月時点で、国内外の他の臨床試験も含め、本剤を投与した症例921例中、抗トラスツズマブ抗体が認められたのは上記1例のみであり、その発現頻度は低いものと考えられる。

* F(ab)₂ :

抗体分子はパパイン、ペプシン等の蛋白分解酵素により、Fab (Fragment antigen-binding) と Fc (Fragment crystallizable) に切断される。Fab 領域はN末端側(Y字型の2つの枝の部分)で抗原結合部位を含む。パパイン分解で生じるフラグメントはC末端に近い方で切断されるため、蝶番部(hinge region) S-S結合が残りV字型となっており、その領域をF(ab)₂と称する。

15.1.2 転移性乳癌における海外第Ⅲ相試験において、急性白血病及び骨髄異形成症候群(MDS)を発現した症例が5例報告されている。

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

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

15.1.3 海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本剤との併用において、以下の報告がある。

HER2陽性転移性乳癌(初回治療例)188例を対象としたハーセプチン+ドセタキセル併用群とドセタキセル単独投与群の比較試験において、発熱性好中球減少症の発現率は併用群で23%、単独群で17%であった⁴³⁾。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁴⁾

各種動物（マウス、ラット、モルモット、イヌ、サル）を用いて、トラスツズマブ静脈内投与時の一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。試験成績の概要を以下に示す。

試験項目	実験方法	動物 (例数/群)	投与経路	用量(mg/kg)	成績
一般症状及び行動に及ぼす影響					
一般症状・行動	Irwin 法	マウス (3)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
	渋谷法	ラット (3)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
	症状観察	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし
中枢神経系におよぼす影響					
1)自発運動量	Automex	マウス (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
2)麻酔作用	Hexobarbital 投与	マウス (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
3)痙攣作用	電撃痙攣	マウス (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
	Pentetrazol 誘発痙攣	マウス (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
4)痛覚	圧刺激法	ラット (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
5)正常体温	直腸温測定	ラット (10)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
	直腸温測定	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし
6)反射	瞳孔・眼瞼・屈 曲/把握反射	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし
自律神経系及び平滑筋におよぼす影響					
摘出回腸	ACh 収縮 Hist 収縮 BaCl ₂ 収縮	モルモット (5)	恒温槽内	1.14×10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL	影響なし
呼吸・循環器系におよぼす影響					
呼吸数、血圧、心拍 数、血流量及び心 電図	麻酔イヌ	ビーグル犬 (5)	静脈内	2.28、6.84、 22.8	22.8mg/kg で呼吸 数は投与直後から 投与後 15 分まで有 意に増加し、一過性 に心拍数が有意に 減少した。その他の パラメータに著変 なし
呼吸数、血圧、心拍 数、心電図	麻酔サル	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし
消化器系におよぼす影響					
胃腸管内輸送能	炭末移動法	マウス	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし

試験項目	実験方法	動物 (例数/群)	投与経路	用量(mg/kg)	成績
		(10)			
一般症状 病理検査	糞便の観察 消化管の病理 組織学的検査	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし
水及び電解質代謝におよぼす影響					
尿量、電解質濃度	食塩液負荷	ラット (6)	静脈内	5.7、17.1、57	影響なし
尿量、pH、比重、 電解質濃度等 病理検査	尿検査 腎臓の病理組 織学的検査	サル# (4~6)	静脈内	1、5、25 (週1回、6カ月間)	影響なし

溶媒：生理食塩液

#：サルにおける6カ月間静脈内投与毒性試験成績からの引用

(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⁴⁵⁾

1) マウスにおける単回静脈内投与毒性試験

1群雌雄各5匹のCD-1マウスにトラスツズマブを0、9.4、47、94mg/kgの用量で単回静脈内投与した。さらに、より高用量における急性毒性を確認するため、1群雌雄各5匹のCD-1マウスにトラスツズマブを0、200mg/kgの用量で単回静脈内投与した。

いずれの試験においても死亡発現はなく、一般症状、体重、摂餌量、病理検査に薬物の影響はみられなかった。また、94mg/kgまでの投与で投与後2週間に、抗体産生も認められなかった。

以上の結果から、概略の致死量は200mg/kg以上と推定された。

2) サルにおける単回静脈内投与毒性試験

1群雌雄各2匹のアカゲザルにトラスツズマブを0、4.7、23.5、47mg/kgの用量で単回静脈内投与した。さらに、より高用量における急性毒性を確認するため、1群雌雄各1匹のアカゲザルにトラスツズマブを0、100、200mg/kgの用量で単回静脈内投与した。

血液生化学的検査（投与後8、14日目）において100mg/kgの雌雄、200mg/kgの雌でγ-グロブリンの増加が認められた以外、いずれの試験においても、死亡発現はなく、一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、病理検査に薬物の影響はみられなかった。また、47mg/kgまでの投与で投与後2週間に、抗体産生も認められなかった。

以上の結果から、概略の致死量は200mg/kg以上と推定された。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

1) マウスにおける4週間静脈内投与毒性試験（7回/週投与）

1群雌雄各12~18匹のCD-1マウスにトラスツズマブを0、5.9、17.7、59mg/kg/日の用量で週7回、4週間静脈内投与を行った。回復試験は0及び59mg/kg/日群の雌雄各6匹で4週間行った。

薬物関連の死亡例は認められなかった。17.7mg/kg/日以上群の雌でごく軽度の無機リンの上昇が認められ、59mg/kg/日群で体重の軽度増加（雄のみ）、摂餌量の軽度増加（雌雄）、肝臓Kupffer細胞の過形成及び類洞内白血球の増加（雌雄）が認められた（げっ歯類組織にはトラスツズマブは結合しないと考えられることから、肝臓の変化は異種蛋白質であるトラスツズマブを連日大量投与したことにより誘発された非特異的の反応に関連した変化と推察された。「IX-2（2）-5」マウスにおける6カ月間静脈内投与毒性試験（2回/週投与）」では、肝臓の病理所見に異常は認められなかった。一般症状及びその他の臨床検査に異常はなく、抗体価の上昇もみられなかった。投与終了時に認められた所見は回復試験では回復していた。

以上の結果から、無毒性量は 17.7mg/kg/日と推定された。

2) サルにおける 4 週間静脈内投与毒性試験 (7 回/週投与)

1 群雌雄各 3~5 匹のアカゲザルにトラスツズマブを 0、3.54、10.62、35.4mg/kg/日の用量で週 7 回、4 週間静脈内投与を行った。回復試験は 0 及び 35.4mg/kg/日群の雌雄各 2 匹で 4 週間行った。

死亡例はなく、対照群を含む全群で投与方法に関連した投与部位の挫傷、腫脹、肥厚、痂皮形成が観察された。10.62mg/kg/日群の雌で 4 週目にγ-グロブリンの上昇が認められた。35.4mg/kg/日群の雌雄で 2 及び 4 週に単球の軽度増加、γ-グロブリンの上昇及び A/G 比の減少がみられ、雌で Kupffer 細胞の過形成及び類洞内白血球数の増加が認められた (サル正常組織に対する免疫組織学的染色では肝臓に特異的反応性は認められなかったことから、これらの変化は異種蛋白質であるトラスツズマブを連日大量投与したことにより誘発された非特異的反応に関連した変化と推察された。「IX-2 (2) - 3) サルにおける 4 週間静脈内投与毒性試験 (2 回/週投与)」及び「IX-2 (2) - 6) サルにおける 6 カ月間静脈内投与毒性試験 (1 回/週投与)」では、肝臓の病理所見に異常は認められなかった)。体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、血圧及びその他の臨床検査に異常はなく、抗体価の上昇もみられなかった。

回復試験において、肝臓所見はまだ観察されたが、γ-グロブリンの上昇には回復傾向が認められた。

以上の結果から、無毒性量は 10.62mg/kg/日と推定された。

3) サルにおける 4 週間静脈内投与毒性試験 (2 回/週投与)

1 群雌雄各 4~6 匹のアカゲザルにトラスツズマブを 0、2.35、11.75、23.5mg/kg/回の用量で週 2 回、4 週間静脈内投与を行った。回復試験は 0 及び 23.5mg/kg/回群の雌雄各 2 匹で 4 週間行った。

死亡例はなく、対照群を含む全群で投与方法に関連した投与部位の変化 (挫傷、赤色化) が認められた。23.5mg/kg/回群の雄では投与部位硬結例のごく軽度の増加が認められた (病理組織学的検査では、対照群を含む全群に投与部位における炎症及び線維化が認められ、23.5mg/kg/回群でみられた投与部位の硬結はこれらの所見に対応するものであった)。体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、血圧、臨床検査に薬物に関連した所見は認められず、抗体価の上昇もみられなかった。

投与終了時に認められた所見は回復試験では回復していた。

以上の結果から、無毒性量は 23.5mg/kg/回と推定された。

4) サルにおける 3 カ月間静脈内投与毒性試験 (2 回/週投与)

1 群雌雄各 4~6 匹のサルにトラスツズマブを 0、1、5、25mg/kg/回の用量で、投与開始 4 日は連日、以後週 2 回投与の投与スケジュールで 3 カ月間静脈内投与した。回復試験は 0 及び 25mg/kg/回群の雌雄各 2 匹で 8 週間行った。

死亡例はなく、一般症状、体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、血圧、臨床検査及び病理検査に薬物に関連した所見は認められなかった。また、抗体価の上昇もみられなかった。

以上の結果から、無毒性量は 25mg/kg/回と推定された。

5) マウスにおける 6 カ月間静脈内投与毒性試験 (2 回/週投与)

1 群雌雄各 12~18 匹の CD-1 マウスにトラスツズマブを 0、6、20、59mg/kg/回の用量で週 2 回、6 カ月間静脈内投与した。回復試験は 0 及び 59mg/kg/回群の雌雄各 6 匹で 4 週間行った。薬物関連の死亡例は認められなかった。59mg/kg/回群の雌雄で対照群に比べ体重増加量の軽度の増加がみられ、雄で胸腺の絶対及び相対重量が軽度減少したが、病理組織学的検査で胸腺に異常はみられなかった。一般症状、摂餌量及び臨床検査に薬物に関連した所見は認められなかった。また、抗体価の上昇もみられなかった。

投与終了時に認められた所見は回復試験では回復していた。

以上の結果から、無毒性量は 59mg/kg/回と推定された。

- 6) サルにおける6カ月間静脈内投与毒性試験(1回/週投与)
1群雌雄各4~6匹のカニクイザルにトラスツズマブを0、1、5、25mg/kg/回の用量で週1回、6カ月間静脈内投与した。回復試験は0及び25mg/kg/回群の雌雄各2匹で8週間行った。薬物関連の死亡例は認められなかった。一般症状、体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、反射、心電図、血圧、臨床検査及び病理検査に薬物に関連した所見は認められなかった。1mg/kg/回群雌1例で5~26週目に中和抗体の産生が認められたが、他のトラスツズマブ投薬群に抗体価の上昇は認められなかった。
以上の結果から、無毒性量は25mg/kg/回と推定された。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁵⁾

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、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性であった。

(4) がん原性試験⁴⁵⁾

トラスツズマブはHER2蛋白過剰発現の転移性乳癌の治療に適用され、進行した全身性疾患の治療薬に当たると考えられることから、トラスツズマブのがん原性試験は実施しなかった。なお、トラスツズマブに変異原性はなく、サルを用いた6カ月間反復投与試験においても全身性の毒性所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁵⁾

1) サルにおける雌生殖能試験

1群6匹の雌カニクイザルに、トラスツズマブを0、1、5、25mg/kg/回の用量で、3回の月経周期の期間(約3カ月間)、静脈内投与(4日連投、その後週2回)した。薬物関連の死亡例は認められなかった。一般症状、体重、摂餌量、月経周期、性ホルモン測定、臨床検査、抗体測定に薬物の影響は認められなかった。
以上の結果から、無毒性量は25mg/kg/回と推定された。

2) サルにおける雄生殖能試験

1群5匹の雄カニクイザルに、トラスツズマブを0、2、10、25mg/kg/回の用量で、交配前4週間及び交配期間(最長2週間)に静脈内投与(4日連投、その後週2回)した。4週間の投与後、雄を無処置雌と交配させた。
雄親動物で死亡例の発現はなく、一般症状、体重、摂餌量に薬物の影響は認められなかった。また、精子検査(精液の色調・容量、凝固物重量、精子数、精子の運動性・生存率・奇形率)、血清テストステロン濃度、交尾率及び受胎率に薬物の影響は認められなかった。25mg/kg/回群で精囊の絶対・相対重量の増加がみられたが、他の生殖器及び受胎率に異常が認められなかったことから、毒性学的には問題ない変化と考えられた。抗体価の上昇もみられなかった。交配相手の無処置妊娠雌においても一般症状、体重、摂餌量に異常はなく、流産や胚・胎児死亡は認められなかった。胎児の体重、胎盤重量及び所見、頭部幅・頭臀長等の外部形態測定値、羊水量、臓器重量、外形・内臓所見に薬物関連の異常は認められなかった。
以上の結果から、無毒性量は25mg/kg/回と推定された。

3) サルにおける胚・胎児発生に関する試験

1群12~13匹の妊娠カニクイザルに、トラスツズマブを0、1、5、25mg/kg/回の用量で、器官形成期(妊娠20~50日)に静脈内投与(4日連投、その後週2回)した。薬物関連の死亡例や一般症状の異常は認められなかった。母動物の体重、摂餌量、臨床検査に薬物に関連した異常は認められなかった。胎児の外形・内臓・骨格検査、体重などにも薬物関連の影響はみられなかった。各群の流産の発現頻度に差は認められず、実施施設背景値内であった。
以上の結果から、無毒性量は母動物及び胎児で25mg/kg/回と推定された。

4) サルにおける周産期及び授乳期投与試験

1群8匹の妊娠カニクイザルに、トラスツズマブの25mg/kg/回を投与時期を変えて(1群:妊

娠 120～150 日、2 群：妊娠 120 日～分娩 28 日）静脈内投与（4 日連投、その後週 2 回）した。
1 群については妊娠 150±1 日に帝王切開し、2 群については分娩 29 日に観察を終了した。
薬物関連の死亡例の発現は認められなかった。母動物における体重、摂餌量、臨床検査に薬物の影響は認められなかった。胎児の体重、外形・内臓・骨格検査、胎盤重量及び頭部幅・頭臀長等の外部形態測定値に異常はみられず、抗体産生も認められなかった。また、出生児の生後 1 カ月間の発育は正常であった。以上の結果から、無毒性量は母動物、胎児及び出生児ともに 25mg/kg/回と推定された。

(6) 局所刺激性試験⁴⁵⁾

ウサギを用いた単回静脈内投与及び皮下投与試験を実施したところ、トラスツズマブならびにその溶媒に局所刺激作用は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁴⁵⁾

1) 依存性

トラスツズマブはマウス、サルを用いた反復投与試験及び一般薬理試験において、中枢神経作用を示唆する所見はみられていないため、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモット及びマウスを用いた抗原性試験を実施した。トラスツズマブはヒト型蛋白質であることからモルモット及びマウスにおいては異種蛋白質となり、非経口投与経路では抗体価の上昇が予想される。しかしながら、臨床投与経路である静脈内投与では抗体価の上昇は軽度でアナフィラキシー症状はみられなかった。

また、一般毒性試験及び生殖発生毒性試験においても、トラスツズマブに対する中和抗体産生例の発現頻度は低く、サル 6 カ月間毒性試験の低用量 1 例のみであった。

3) 溶血性・適合性

ヒト及びサルの血液を用いて、溶血性・適合性試験を実施した。トラスツズマブならびにその溶媒に溶血作用はなく、血漿・血清の凝固作用もみられなかった。

4) 併用毒性

トラスツズマブは化学療法剤との併用により効果が認められた。そのため、併用による毒性を確認するため、サルを用いて、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、ドキソルビシンとの併用単回投与試験、及びパクリタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミドとの併用単回投与試験を実施した。

いずれの試験においてもトラスツズマブとの併用による毒性の増強及び新たな毒性の発現は認められなかった。

5) 心毒性

海外で行われた臨床試験において、トラスツズマブとアントラサイクリン系薬剤＋シクロホスファミドを併用している患者で心機能障害の兆候及び症状が認められた。しかし、成熟サルを用いて実施した毒性試験では、推奨臨床用量（維持量 2mg/kg）の約 13 倍に相当する 25mg/kg を週 1 回、6 カ月間投与した時にも、心臓に病理所見はなく、心拍数、呼吸数、心電図にも異常は認められなかった。また、ドキソルビシンとの併用単回投与試験においても毒性の増強は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ハーセプチン注射用 60 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ハーセプチン注射用 150 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意一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） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1998年9月25日（米国）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハーセプチン注射用 60	2004年2月26日	21600AMY00065	2022年12月9日	2004年8月3日
ハーセプチン注射用 150	2001年4月4日	21300AMY00128	2022年12月9日	2001年6月1日

(参考) 旧包装品（添付溶解液あり）

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハーセプチン注射用 60	2004年2月26日	21600AMY00065	2011年5月20日	2004年8月3日
ハーセプチン注射用 150	2001年4月4日	21300AMY00128	2011年5月20日	2001年6月1日

(参考) 旧包装品（添付希釈液あり）

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハーセプチン注射用 60	2004年2月26日	21600AMY00065	2004年6月25日	2004年8月3日
ハーセプチン注射用 150	2001年4月4日	21300AMY00128	2001年6月1日	2001年6月1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

2008年2月29日

「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認された。

2011年3月10日

「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認された。

2011年11月25日

公知申請により「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」について「用法及び用量」追加、「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認され、乳癌に対する「効能又は効果」は新たに「HER2 過剰発現が確認された乳癌」となった。

2013年6月14日

公知申請により「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）の用法及び用量」が承認された。

2021年11月25日

「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認された。

2022年3月28日

「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」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の「効能又は効果」につき、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

通知年月日	効能又は効果
2018年6月6日	・ 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

11. 再審査期間

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌（希少疾病用医薬品）：2001年4月4日～2011年4月3日（終了）

HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法：2008年2月29日～2011年4月3日（終了）

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：2011年3月10日～2011年4月3日（終了）

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌（希少疾病用医薬品）：2021年11月25日～2031年11月24日（10年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与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	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)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ハーセプチン注射用 60	4291406D5024	4291406D5024	199219901	629921901
ハーセプチン注射用 150	4291406D6020	4291406D6020	199220501	629922001

14. 保険給付上の注意

ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150

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 乳癌、胃癌

診療報酬明細書の摘要欄に **HER2** 過剰発現を確認した検査の実施年月日について記載すること。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、本製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。

③ 唾液腺癌、結腸・直腸癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**HER2**陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、**HER2**陽性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、本製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。

(①「令和3年11月25日 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発1125第2号」、②及び③「令和4年3月28日 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0328第1号」)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Smith I, et al. Lancet. 2007;369:29-36. (PMID : 17208639)
- 2) 国内第 I 相臨床試験 (MKC-454-02 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.1-1-1-1)
- 3) 海外第 II 相臨床試験 (H0551g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-3-1)
- 4) 海外第 II 相臨床試験 (H0552g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-3-2)
- 5) 海外第 III 相試験 (H0649g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-4-2)
- 6) 海外第 III 相試験 (H0648g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-4-1)
- 7) Aaronson NK, et al. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76. (PMID : 8433390)
- 8) 社内資料：臨床成績<HERA 試験－中間解析結果>
- 9) Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8. (PMID : 23871490)
- 10) 社内資料：臨床成績<ToGA 試験>
- 11) 国内第 II 相試験<HUON-003-01 試験> (2021 年 11 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.4.1 及び 2.7.6.1)
- 12) 社内資料：臨床成績<TRIUMPH 試験>
- 13) Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27:1899-903. (PMID : 34764486)
- 14) 海外臨床試験 (H0659g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-5-2)
- 15) 海外臨床試験 (H0693g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-5-3)
- 16) 海外臨床試験 (H0650g 試験) (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ト.2-5-1)
- 17) Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63. (PMID : 8102322)
- 18) 作用機作<抗体依存性細胞障害作用 (ADCC)> (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ホ.1-1-1)
- 19) 作用機作<HER2 受容体数抑制作用> (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ホ.1-1-5)
- 20) Coussens L, et al. Science. 1985;230:1132-9. (PMID : 2999974)
- 21) 作用機作<抗体依存性細胞障害の作用細胞> (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ホ.1-1-2)
- 22) Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49. (PMID : 9811454)
- 23) Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31. (PMID : 9661897)
- 24) Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805. (PMID : 17031648)
- 25) 社内資料：抗腫瘍効果<ヒト胃癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討>
- 26) Tokuda Y, et al. Br J Cancer. 1996;73:1362-5. (PMID : 8645580)
- 27) 国内第 I 相試験－初回投与時の血中濃度 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.3-1-1-2)
- 28) 国内第 I 相試験－反復投与時の血中濃度 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.3-1-2-4)
- 29) 社内資料：薬物動態<HERA 試験における PK サブスタディー中間解析結果>
- 30) 海外第 III 相試験－反復投与 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.3-1-2-3)
- 31) 社内資料：薬物動態<転移性乳癌患者と胃癌患者における血清中トラスツズマブ濃度>
- 32) Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9. (PMID : 15868146)
- 33) 社内資料：薬物動態<母集団薬物動態解析報告書 ～海外 4 試験の部分解析結果～>
- 34) 動物実験 胎児移行性 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-3)
- 35) 動物実験 乳汁中移行 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.2-4-2)
- 36) 動物実験 臓器・組織中濃度 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-1)
- 37) 動物実験 代謝物 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.2-3-1)
- 38) 国内第 I 相試験－排泄 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.3-2-1)
- 39) 動物実験 尿糞中排泄 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要ヘ.2-4-1)
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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

- 43) Marty M, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:4265-74. (PMID : 15911866)
44) 一般薬理 (2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.2)
45) 一般薬理 (2001年4月4日承認、申請資料概要ニ)

2. その他の参考文献

- 安藤正志, 他. 血液・免疫・腫瘍. 1999;4:201-6,
徳田裕, 他. 癌治療と宿主. 2001;13:55-60.
Tokuda Y, et al. *Br J Cancer*. 1999 ;81:1419-25. (PMID : 10604742)
Cobleigh MA, et al. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-48. (PMID : 10561337)
Slamon DJ, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92. (PMID : 11248153)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ハーセプチン注射用は、米国、EU 諸国等の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は外国での承認状況とは異なる。（「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」参照）

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

主な承認国と承認年月日は以下のとおりである。（2024年11月現在）

国・地域	効能又は効果（要約）	用法及び用量	承認時期
EU （中央 審査方 式）	転移病巣に対する化学療法が2レジメン以上施行されたHER2陽性の転移性乳癌	1週間1回投与方法（ハーセプチン単独）	2000年8月28日
		3週間1回投与方法（ハーセプチン単独）	2008年9月9日
	転移病巣に対する化学療法が未施行のHER2陽性の転移性乳癌	1週間1回投与方法（パクリタキセル併用）	2000年8月28日
		3週間1回投与方法（パクリタキセル併用）	2008年9月9日
		1週間1回投与方法（ドセタキセル併用）	2004年6月10日
		3週間1回投与方法（ドセタキセル併用）	2008年9月9日
	本剤未治療でホルモン受容体陽性の閉経後のHER2陽性の転移性乳癌	1週間1回投与方法（アロマターゼ阻害剤併用）	2007年4月24日
		3週間1回投与方法（アロマターゼ阻害剤併用）	2008年9月9日
手術、補助化学療法（術前又は術後）及び放射線療法（適応となる場合）を施行後のHER2陽性の早期乳癌	3週間1回投与方法（ハーセプチン単独） *1	2006年5月22日	
転移病巣に対する化学療法が未施行のHER2陽性の転移性胃癌又は胃食道接合部癌	3週間1回投与方法（カペシタビン及びシスプラチン、又は5-FU及びシスプラチンとの併用）	2010年1月19日	
HER2陽性の早期乳癌に対する術後補助化学療法	1週間1回投与方法（AC療法*2完了後にパクリタキセルと併用）	2011年4月20日	
米国	転移病巣に対する化学療法が1レジメン以上施行されたHER2過剰発現が確認された転移性乳癌	1週間1回投与方法（ハーセプチン単独）	1998年9月25日
	転移病巣に対する化学療法が未施行のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌	1週間1回投与方法（パクリタキセル併用）	1998年9月25日
	HER2過剰発現が確認された乳癌患者に対する術後補助療法	1週間1回投与方法（AC療法*2完了後にパクリタキセルと併用で投与開始）	2006年11月16日
		3週間1回投与方法（ハーセプチン単独）	2008年1月18日
		1週間1回投与方法（カルボプラチン及びドセタキセルと併用で投与開始。併用終了後は3週間1回投与方法）	2008年5月22日
		1週間1回投与方法（AC療法*2完了後にドセタキセルと併用で投与開始。併用終了後は3週間1回投与方法）	2008年5月22日
転移病巣に対する治療が未施行のHER2過剰発現が確認された転移性の胃癌又は胃食道接合部癌	3週間1回投与方法（カペシタビン及びシスプラチン、又は5-FU及びシスプラチンとの併用）	2010年10月20日	

1週間1回投与方法：トラスツズマブとして初回4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを1週間間隔で投与

3週間1回投与方法：トラスツズマブとして初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間間隔で投与

*1 添付文書において、アントラサイクリン系薬剤とシクロホスファミドを4サイクル投与後、パクリタキセルと併用で本剤を1週間間隔で投与するレジメンで実施された臨床試験に関する記載がある。

*2 AC療法：ドキシソルビシン及びシクロホスファミド

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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³²⁾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³⁵⁾。

<FDA（米国添付文書：2024年6月）>

WARNING: CARDIOMYOPATHY, INFUSION REACTIONS, EMBRYO-FETAL TOXICITY, and PULMONARY TOXICITY

Embryo-Fetal Toxicity

Exposure to Herceptin during pregnancy can result in oligohydramnios and oligohydramnios sequence manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Advise patients of these risks and the need for effective contraception [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

8.1 Pregnancy

Pregnancy Pharmacovigilance Program

There is a pregnancy pharmacovigilance program for Herceptin. If Herceptin is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving Herceptin or within 7 months following the last dose of Herceptin, health care providers and patients should immediately report Herceptin exposure to Genentech at 1-888-835-2555.

Risk Summary

Herceptin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports and published literature, use of Herceptin 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 Herceptin is used in a pregnant woman or if a patient becomes pregnant within 7 months following the last dose of Herceptin [see Clinical Considerations].

The 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.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor women who received Herceptin during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal/neonatal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.

Data

Human Data

In post-marketing reports and published literature, use of Herceptin during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence. Fetal manifestations included pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received Herceptin either alone or in combination with chemotherapy. In most reported cases, amniotic fluid index increased after Herceptin was stopped. In reported cases where Herceptin therapy was resumed after amniotic index improved, oligohydramnios recurred.

Animal Data

In studies where trastuzumab was administered to pregnant Cynomolgus monkeys during the period of organogenesis at doses up to 25 mg/kg given twice weekly (up to 25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg), trastuzumab crossed the placental barrier during the early (Gestation Days 20 to 50) and late (Gestation Days 120 to 150) phases of gestation. The resulting concentrations of trastuzumab in fetal serum and amniotic fluid were approximately 33% and 25%, respectively, of those present in the maternal serum but were not associated with adverse developmental effects.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of trastuzumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Published data suggest human IgG is present in human milk but does not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Trastuzumab was present in the milk of lactating Cynomolgus monkeys but not associated with neonatal toxicity [see *Data*]. Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for Herceptin treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from Herceptin or from the underlying maternal condition. This consideration should also take into account the trastuzumab wash out period of 7 months [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Data

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 Herceptin). 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.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of Herceptin.

Contraception

Females

Herceptin can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Herceptin and for 7 months following the last dose of Herceptin [see *Use in Specific Populations (8.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

D (2022年4月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.7 小児等」の項は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

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。

米国添付文書及び EU SPC における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 6 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Herceptin in pediatric patients have not been established.
EU の SPC (2024 年 8 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Herceptin in the paediatric population.

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) 粉碎

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

