



抗HER2<sup>注1)</sup>ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

**ハーセプチン<sup>®</sup>注射用60**  
**ハーセプチン<sup>®</sup>注射用150**  
**HERCEPTIN<sup>®</sup>**

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

- \* 規制区分: 生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
貯 法: 2~8℃に保存すること  
\* 使用期限: 包装に表示の使用期限内に使用すること

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
薬価収載	2011年 5月	2011年 5月
販売開始	2004年 8月	2001年 6月
効能追加	2011年11月	2011年11月



**【警告】**

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
  - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
  - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
  - (3) 心不全症状のある患者
  - (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
  - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(【慎重投与】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。  
重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)  
注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**\*【組成・性状】**

販 売 名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150	
成分・含有量(1バイアル中)	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え) <sup>注3)</sup> 60mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) <sup>注3)</sup> 150mg
	添加物	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	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
性 状	白色~微黄色の塊		
剤 形	注射剤(バイアル)		
溶 液	日局注射用水 3.0mL	日局注射用水 7.2mL	
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			
pH	5.8~6.4		
浸 透 圧	55~70mOsm/kg		
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。		

注3) 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の胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

**【効能・効果】**

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

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
  - (1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
  - (2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

**【用法・用量】**

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

A法: 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。
  - 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
  - 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
  - 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること【臨床成績】の項参照。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
  - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 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。
  - 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2 mg/kgを、B法では6 mg/kgを投与する。
  - 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(A法では4 mg/kg、B法では8 mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降はA法では2 mg/kgを1週間間隔で、B法では6 mg/kgを3週間間隔で投与する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水(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21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる(「適用上の注意」の項参照)。]

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 胸部へ放射線を照射中の患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 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。]
- 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 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。]
- 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。]
- 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者[Infusion reactionが重篤化しやすい(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

##### 2. 重要な基本的注意

- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。また、胸部への放射線照射との併用

時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」、「臨床成績」の項参照)。

- 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。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- Infusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない【警告】、「重大な副作用」の項参照)。
- 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。
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法(A法、B法)、術後補助化学療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」<sup>1,2,3)</sup>等)を熟読すること。
- 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 エムタンシンとの取り違えに注意すること【用法・用量】の項参照)。

##### 3. 副作用

###### <HER2過剰発現が確認された転移性乳癌>

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例(77.8%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(44.4%)、嘔吐3例(16.7%)、悪寒3例(16.7%)、倦怠感3例(16.7%)等であった。国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例(27.7%)、悪寒359例(27.7%)、無力症257例(19.8%)、悪心252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(承認時)

###### <HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(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。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

###### <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>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(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。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

**(1)重大な副作用**

1)心障害(頻度不明)：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が報告されているので、**本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。**また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では本剤投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。

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

ただし、**症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。**

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

3)間質性肺炎・肺障害(頻度不明)：間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。

4)白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

5)肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6)腎障害(頻度不明)：腎障害があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

7)昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

8)敗血症(頻度不明)：敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

**(2)その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

**1)HER2過剰発現が確認された転移性乳癌(国内外の臨床試験1,316例の集計結果)**  
(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	頭痛、運動失調※、不全麻痺※、しびれ(感)※	錯感覚、めまい、不眠症	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパチー、思考異常
消化器	悪心、嘔吐、口内炎※、腸炎※	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	
循環器	高血圧※	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、鼻出血	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少※		
皮膚	皮膚炎※	発疹、痒痒症、脱毛症、爪の障害	発汗、痤瘡、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹
腎臓			腎機能異常
眼	流涙増加※、結膜炎※、視力障害※		
その他	無力症、疼痛、疲労※	胸痛、背部痛、筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	感染症、倦怠感、浮腫、頸部痛、難聴、尿路感染症

**\*2)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(HERA試験1,678例の集計結果)**  
(頻度不明は※)

	1%以上又は頻度不明	0.2~1%未満	0.2%未満
精神神経系	頭痛、感覚鈍麻※、ニューロパチー※	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	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、口内乾燥※、口腔内潰瘍形成※、鼓腸※	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎
循環器	動悸、ほてり※、低血圧※、潮紅※	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫
呼吸器	呼吸困難、鼻乾燥※、鼻潰瘍※、鼻部不快感※	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎
皮膚	爪の障害、発疹、痒痒症、爪破損※、皮膚乾燥※、皮膚亀裂※	紅斑、痤瘡	
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)、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※	末梢性浮腫、背部痛、筋痙攣、胸部不快感、粘膜炎、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒

3)HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌 (ToGA試験294例の集計結果)

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	痒痒症
肝臓			肝機能異常
腎臓		腎クリアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパチー	急性腎不全
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、高クリアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

\* (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低7カ月間は避妊するよう指導すること。[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、25 mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時

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

《体重あたりの換算式》

A法：

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

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

B法：

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

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

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

2)調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3)溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。]

4)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2)投与時

1)他剤との混注をしないこと。

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

3)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

(1)本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告(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。

(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。

(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。

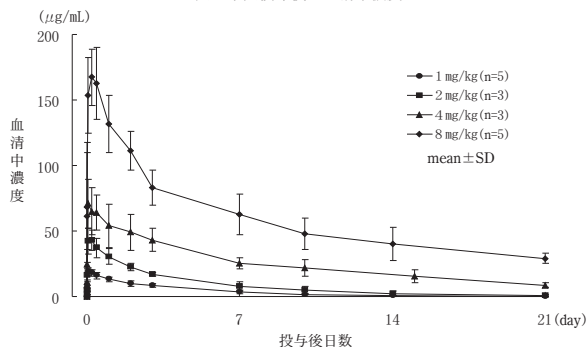
【薬物動態】

1. 血中濃度

単回投与時<sup>①</sup>

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1～8 mg/kg<sup>②③</sup>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1 mg/kg<sup>④</sup>では2.4日、8 mg/kgでは5.5日であった。Cmax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(Vd)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血清中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>②③</sup> (mg/kg)	症例数	Cmax (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	Vd (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



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

**反復投与時<sup>5,6)</sup>**

(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1~8 mg/kg<sup>(E)</sup>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。

反復投与時の最低及び最高血清中濃度

投与量 <sup>(E)</sup> (mg/kg)	症例数	Cmin ( $\mu$ g/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)
1	4	6.72 $\pm$ 0.869	26.7 $\pm$ 3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200 $\pm$ 20.6	327 $\pm$ 41.6

1, 8mg/kg : mean $\pm$ SD

(2)HER2過剰発現乳癌の術後補助化学療法において、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8 mg/kg、2回目を以降6 mg/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。

反復投与時の薬物動態パラメータ

症例	症例数	Cmin ( $\mu$ g/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ day/mL)	CLss (L/day)	T <sub>1/2</sub> <sup>(E)</sup> (day)
日本人	3	58.5 $\pm$ 21.6	203 $\pm$ 19	2067 $\pm$ 551	0.171 $\pm$ 0.058	16.7 $\pm$ 5.3
外国人	5	71.2 $\pm$ 23.2	215 $\pm$ 5	2289 $\pm$ 297	0.188 $\pm$ 0.027	16.3 $\pm$ 3.8

mean $\pm$ SD

注5)最終相の半減期

**反復投与時 (外国人における成績(参考))**

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4 mg/kg、2回目を以降2 mg/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<sup>7)</sup>。

Population pharmacokinetics解析から得られたパラメータ

Cmin <sup>(E)</sup> ( $\mu$ g/mL)	Cmax <sup>(E)</sup> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sup>(E)</sup> (mg $\cdot$ day/L)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注6) A法で投与した際の定常状態時(約20週で到達)の予測値

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4 mg/kg、2回目を以降2 mg/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<sup>8)</sup>。

**2. 分布・排泄<sup>4,9)</sup>**

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1~8 mg/kg<sup>(E)</sup>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。また血清クリアランスは投与量の増加に伴い低下し、体内動態は非線形性を示した。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。

**(参考)動物実験の結果**

**1. 分布**

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、<sup>125</sup>I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した<sup>10)</sup>。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった<sup>10)</sup>。  
妊娠サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(1、5、25mg/kg/回)したとき、胎児への移行が認められた<sup>10)</sup>。

**2. 排泄**

マウス(ICR系)に<sup>125</sup>I標識トラスツズマブ(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<sup>10)</sup>。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった<sup>10)</sup>。サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(25mg/kg/回)したとき、わずかに乳汁中への移行が認められた<sup>10)</sup>。

**【臨床成績】**

**1. HER2過剰発現が確認された転移性乳癌**

国内第I相臨床試験における評価対象症例18例の成績概要は以下のとおりであった<sup>15)</sup>。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量 <sup>(E)</sup>	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1 mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2 mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4 mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8 mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)	3	2	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。

**(外国人における成績)**

国外における臨床試験成績概要は以下のとおりであった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第II相	単独投与 <sup>(6)</sup>	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 <sup>(7)</sup>	37	9(24.3)
第III相	アントラサイクリン+シクロホスファミド(AC)併用 パクリタキセル併用 <sup>(8)</sup>	143 92	80(55.9) 38(41.3)
	単独投与 <sup>(9)</sup>	207	34(16.4)
その他の臨床試験	用量別単独投与 <sup>(9)</sup>		
	初回4 mg/kg、維持量2 mg/kg	33	7(21.2)
	初回8 mg/kg、維持量4 mg/kg <sup>(E)</sup>	29	8(27.5)
	既存の癌治療 <sup>(E)</sup> 併用 <sup>(9)</sup>	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 <sup>(9)</sup>	154	5(3.2)

症例数(%)

注7)放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

第III相試験において、本剤の投与期間は、化学療法併用群で1~131週(中央値:36週)、本剤単独投与群で1~181週(中央値:17週)であった。対象症例のうち、高齢者(65歳以上)は化学療法併用群で35例、本剤単独投与群で30例であった。病勢進行までの期間について本剤+化学療法併用群と化学療法単独群とを比較すると、中央値は、AC併用群9.08カ月、パクリタキセル併用群6.87カ月であり、それぞれ化学療法単独の場合の6.48カ月、2.89月月に比べ延長が認められた。さらにHER2過剰発現の程度別に病勢進行までの期間を比較すると、パクリタキセルとの併用において3+群7.1カ月、2+群5.3カ月、本剤単独投与において3+群3.3カ月、2+群1.9カ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

**\*2. HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法**

**(国際共同臨床試験(HERA試験)における成績)**

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後補助化学療法及び放射線療法(適応となる場合)を完了した患者を対象<sup>(E)</sup>とし、本剤を初回8 mg/kg(体重)、2回目を以降6 mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、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<sup>(20)</sup>: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<sup>(E)</sup>発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%(3/41)、対照群13.0%(6/46)であった。

最終解析結果<sup>(21)</sup>: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)。  
また、安全性については、3,355例(1年投与群1,682例、2年投与群1,673例)が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率(LVEF)低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた[グレード3又は4の有害事象:1年投与群16.3%(275/1,682例)、2年投与群20.4%(342/1,673例)、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下:1年投与群4.1%(69/1,682例)、2年投与群7.2%(120/1,673例)]。

注8)HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1 cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント <sup>(E)</sup> 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 <sup>(E)</sup>	1697 <sup>(E)</sup>	570(33.6%)	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702 <sup>(E)</sup>	471(27.7%)		

注9)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10)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%(884/1,697)含まれた。

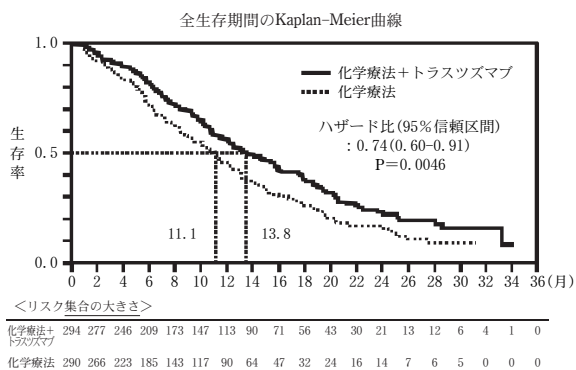
注11)観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

**\*3. HER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌**

**(国際共同臨床試験(ToGA試験)における成績)<sup>(22)</sup>**

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(カベシタピン+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8 mg/kg(体重)、2回目を以降6 mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カベシタピン1000mg/m<sup>2</sup>の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m<sup>2</sup>の5日間持続静脈内投与<sup>(E)</sup>とシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>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、カベシタピン+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)においてカベシタピン+シスプラチンが使用された。

注12)フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は用法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。  
 単独で使用する場合は：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。



## 【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子HER2/*neu*(*c-erbB-2*)の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約185kDaの膜貫通型蛋白質である<sup>26)</sup>。ヒト乳癌細胞において、HER2の高発現が認められているものもある<sup>27)</sup>。HER2遺伝子を導入しHER2蛋白が高発現したヒト乳癌細胞MCF7では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている<sup>28)</sup>。

### 1. 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10<sup>6</sup>))、ヒト胃癌(NCI-N87)及び卵巣癌(CAOV3-HER2)<sup>29)30)</sup>に対し抗腫瘍効果が認められた。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた。

MCF7-HER2、CAOV3-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg(3回投与)の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg(6回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474に対しては、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。

注13)承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された乳癌及びHER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌である。

### 2. 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。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、Na<sup>25</sup>CrO<sub>4</sub>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、0.1μg/mLのトラスツマブを添加し、4時間培養した(37℃、5%CO<sub>2</sub>)。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<sup>31)</sup>=0.3)  
 ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)  
 ヒト大腸癌細胞COLO201株<sup>32)</sup>(HER2発現レベル=8.3)  
 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)

注14)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、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(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<sup>2</sup>=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10<sup>6</sup>))及びMCF7(HER2低レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10<sup>6</sup>))を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した。この結果より、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2低発現の腫瘍株(MCF7)では、*in vitro*の試験において、トラスツマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツマブ(遺伝子組換え)

(Trastuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：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

分子式：軽鎖(C<sub>1032</sub>H<sub>1602</sub>N<sub>277</sub>O<sub>333</sub>S<sub>6</sub>)

重鎖(C<sub>2192</sub>H<sub>3382</sub>N<sub>582</sub>O<sub>671</sub>S<sub>16</sub>)

分子量：148,000

## 【承認条件】

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。

## ※【包装】

ハーセプチン注射用60：1バイアル

日局注射用水1アンブル(3.0mL) 添付

ハーセプチン注射用150：1バイアル

日局注射用水1アンブル(7.2mL) 添付

## ※【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツマブ(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
- 4) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-単回投与時の血中濃度>
- 5) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-反復投与時の血中濃度>
- 6) 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>
- 7) Bruno, R., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 56 : 361, 2005
- 8) 社内資料：薬物動態<海外第III相試験-反復投与>
- 9) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-排洩>
- 10) 社内資料：薬物動態<動物実験-組織内分布>
- 11) 社内資料：薬物動態<動物実験-代謝物>
- 12) 社内資料：薬物動態<動物実験-胎児移行>
- 13) 社内資料：薬物動態<動物実験-尿糞中排泄>
- 14) 社内資料：薬物動態<動物実験-乳汁中移行>
- 15) 社内資料：臨床成績<国内第I相試験>
- 16) 社内資料：臨床成績<海外第II相試験-単回投与>
- 17) 社内資料：臨床成績<海外第II相試験-シスプラチン併用>
- 18) 社内資料：臨床成績<海外第III相試験-化学療法併用>
- 19) 社内資料：臨床成績<海外第III相試験-単回投与>
- 20) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-用量別単回投与>
- 21) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-既存の癌治療併用>
- 22) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-標準的癌化学療法併用>
- 23) 社内資料：臨床成績<HERA試験-中間解析結果>
- 24) Goldhirsch, A., et al.: Lancet 382 : 1021, 2013
- 25) 社内資料：臨床成績<ToGA試験>
- 26) Coussens, L., et al.: Science 230 : 1132, 1985
- 27) Lewis, G. D., et al.: Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 28) Pietras, R. J., et al.: Oncogene 17 : 2235, 1998
- 29) Baselga, J., et al.: Cancer Res. 58 : 2825, 1998
- 30) 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>
- 31) Fujimoto-Ouchi, K., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 59 : 795, 2007
- 32) 社内資料：作用機序<抗体依存性細胞障害作用(ADCC)>
- 33) 社内資料：作用機序<HER2受容体数抑制作用>

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター  
 〒1103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
 電話：0120-189706  
 Fax：0120-189705  
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

(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

製造販売元



中外製薬株式会社  
 東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

®登録商標

84011090