

適正使用ガイド 乳癌編

監修:相良 安昭 先生 社会医療法人博愛会 相良病院 院長

高野 利実 先生 がん研有明病院 乳腺センター 乳腺内科部長

松本 光史 先生 兵庫県立がんセンター腫瘍内科 部長

(五十音順)

生物由来製品、処方箋医薬品*1

薬価基準収載

抗HER2*2 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[®] BS点滴静注用60mg [CTH]**トラスツズマブ[®] BS点滴静注用150mg [CTH]**

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg [CTH]

トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1] 製剤

*1 注意-医師等の処方箋により使用すること

*2 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)

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤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】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)

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

適正使用のお願い

トラスツズマブBS点滴静注用 60mg「CTH」及び同150mg「CTH」(以下、本剤)は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]を有効成分として含有するバイオ後続品です。本剤は、HER2に高い親和性を持つヒト化モノクローナル抗体であり、2018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」を効能・効果として承認され、2018年11月には「HER2過剰発現が確認された乳癌」も効能・効果に追加されています^{注)}。

本剤の先行バイオ医薬品[§]は従来の化学療法剤に比べて、脱毛、嘔吐、骨髄抑制などの重篤な副作用が少ないことが知られていますが、頻度は低いものの重篤なinfusion reactionや、心不全をはじめとする重篤な心障害などの死亡例を含む副作用が報告されているため、本剤の使用にあたって十分な注意が必要です。

本資料『適正使用ガイド 乳癌編』は、本剤の適正使用のため、対象患者の選択、患者選択のために必要な検査、発現する可能性のある重大な副作用とモニタリング項目、対策について紹介しています。本剤をご使用いただく際には、最新の添付文書や本資料を熟読していただき、適正使用を推進していただきますようお願いいたします。

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型)

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意、及び副作用の詳細は、最新の添付文書でご確認ください。

注)本剤の効能・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」です。本剤の用法・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。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。A法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。B法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。】です。

§「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指します。

「効能・効果」「用法・用量」「警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、DI 頁(巻末)をご参照ください。

目次

バイオ後続品（バイオシミラー）について

バイオ後続品	3
バイオ後続品の製造承認申請と製造販売後調査	4
バイオ後続品の適応症	5

本剤の投与に関する全体の流れ

投与前：適正な患者選択

効能・効果	7
用法・用量	7
本剤と併用される抗悪性腫瘍剤	9
対象患者	10
適正な患者選択のための検査	11
患者及びその家族への説明	14

投与直前：投与の準備

調製方法	16
抜き取り量	17

投与時の注意事項：初回投与、2回目以降

注意を要する副作用とその対策	19
----------------	----

副作用とその対策

副作用発現状況	21
重大な副作用	24
重大な副作用の対策	25

参考文献

Drug Information

バイオ後続品（バイオシミラー）について

■ バイオ後続品

● バイオ後続品とは

バイオ後続品（バイオシミラー）とは、特許期間及び再審査期間の満了した先行バイオ医薬品の後続品のことで、先行バイオ医薬品の開発メーカーとは異なる製造販売業者により開発される医薬品のことをいいます^{1,2)}。バイオ医薬品は分子量が大きく、構造が不均一で複雑なため、先行バイオ医薬品の有効成分との同一性を実証することが困難です。そこで同等性／同質性という概念が導入されました。

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性の評価法は各国で定められています。本邦では、2009年に厚生労働省医薬食品局から通知された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が2020年に改訂され、厚生労働省医薬・生活衛生局から発出されています¹⁾。これに従ってバイオ後続品の製造販売承認申請が進められます。

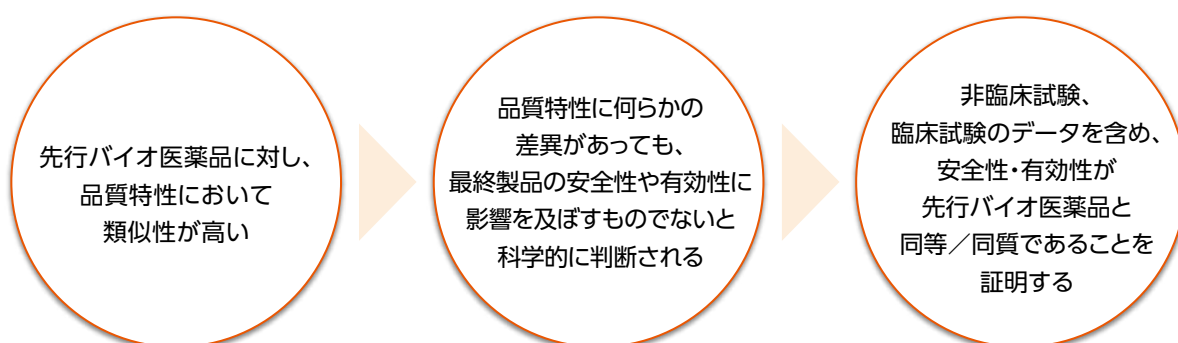
バイオ後続品とは…

- ☑ 既に国内で新薬として承認され、特許期間及び再審査期間が満了した先行バイオ医薬品の後続品である
- ☑ 先行バイオ医薬品とは異なる製造販売業者が開発する
- ☑ 先行バイオ医薬品と同等／同質の品質・安全性・有効性を有する

● 同等性／同質性について

「同等性／同質性」は、一般に馴染みのない言葉ですが、comparabilityの和訳で「品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異があっても安全性・有効性に影響を及ぼさないこと」を意味します。高分子で構造が複雑なバイオ医薬品は、たとえ同じ製造業者が製造しても、製造工程が変われば品質に微妙な変化が生じます。そこで、バイオ医薬品の製法変更前後での品質評価のためのガイドラインICH Q5E*（2005年通知）が定められ、製法変更が品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証する方法が示されました³⁾。この考え方が、バイオ後続品の評価においても用いられています。

図1 バイオ後続品の同等／同質の概念



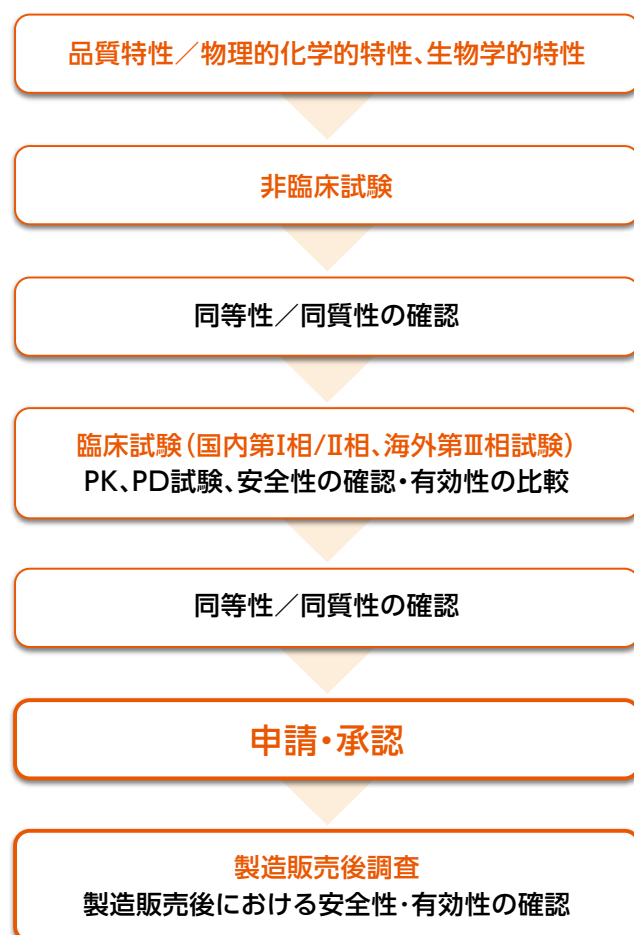
* ICHとは、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）の略称です。ICHガイドラインは、医薬品の承認に際して必要な品質・安全性・有効性にかかわるデータ収集等についての標準的評価方法を示したものです。その中のQ5Eは、生物製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価について規定しています。

■ バイオ後続品の製造承認申請と製造販売後調査

● バイオ後続品の承認申請

バイオ後続品の開発は、原則として、①新薬と同様に、原薬及び製剤の製造方法を開発する、②新薬と同様の品質特性解析を行い、品質特性を明らかにしたうえで、先行バイオ医薬品との品質比較試験により、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の品質特性が高い類似性を持つことを示す、③非臨床試験により、薬効・薬理作用（結合親和性など）と毒性に関する同等性を示す、④臨床試験により、先行バイオ医薬品と有効性が同等で、安全性が忍容可能であることを示す、という順で行われます（図2）。臨床試験は、薬物動態（PK）試験、薬力学（PD）試験、有効性における同等性の検証、安全性の確認の順に進められます⁴⁾。

図2 本剤の承認まで



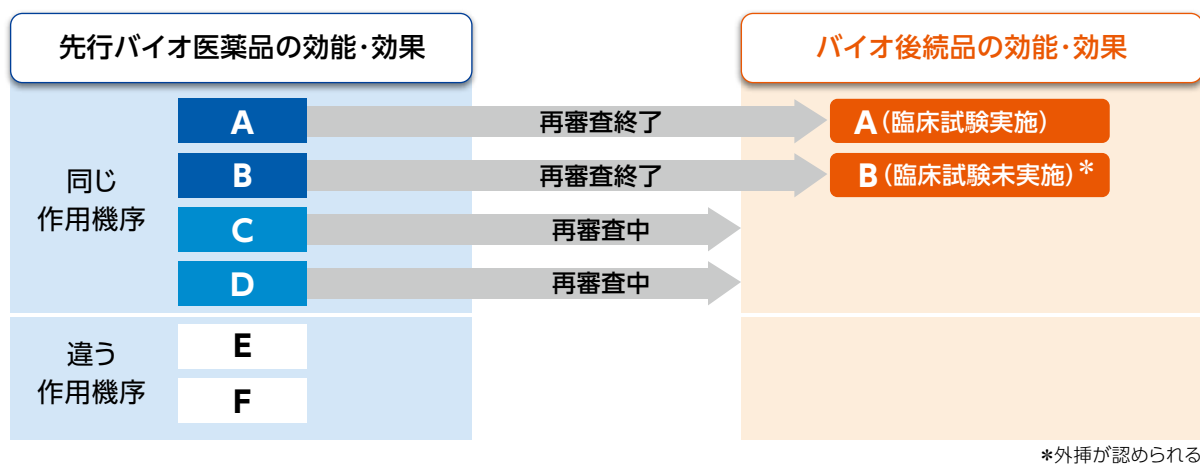
バイオ後続品（バイオシミラー）について

■ バイオ後続品の適応症

● 先行バイオ医薬品の適応症の外挿

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品との同等性が示され、他の効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待されることが説明できれば、先行バイオ医薬品が承認を取得している効能・効果をバイオ後続品に外挿できる場合があります（図3）^{1, 2, 5)}。異なる作用機序による適応症に関しては、個別の臨床試験データの取得が必要です。

図3 先行バイオ医薬品が有する効能・効果のバイオ後続品への外挿（イメージ）



● 本剤の場合

本剤は、Celltrion社により品質試験、非臨床試験、PK同等性試験、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験が行われ、HER2陽性乳癌に対する先行バイオ医薬品[§]との品質、有効性及び安全性の同等性/同質性が確認されました。

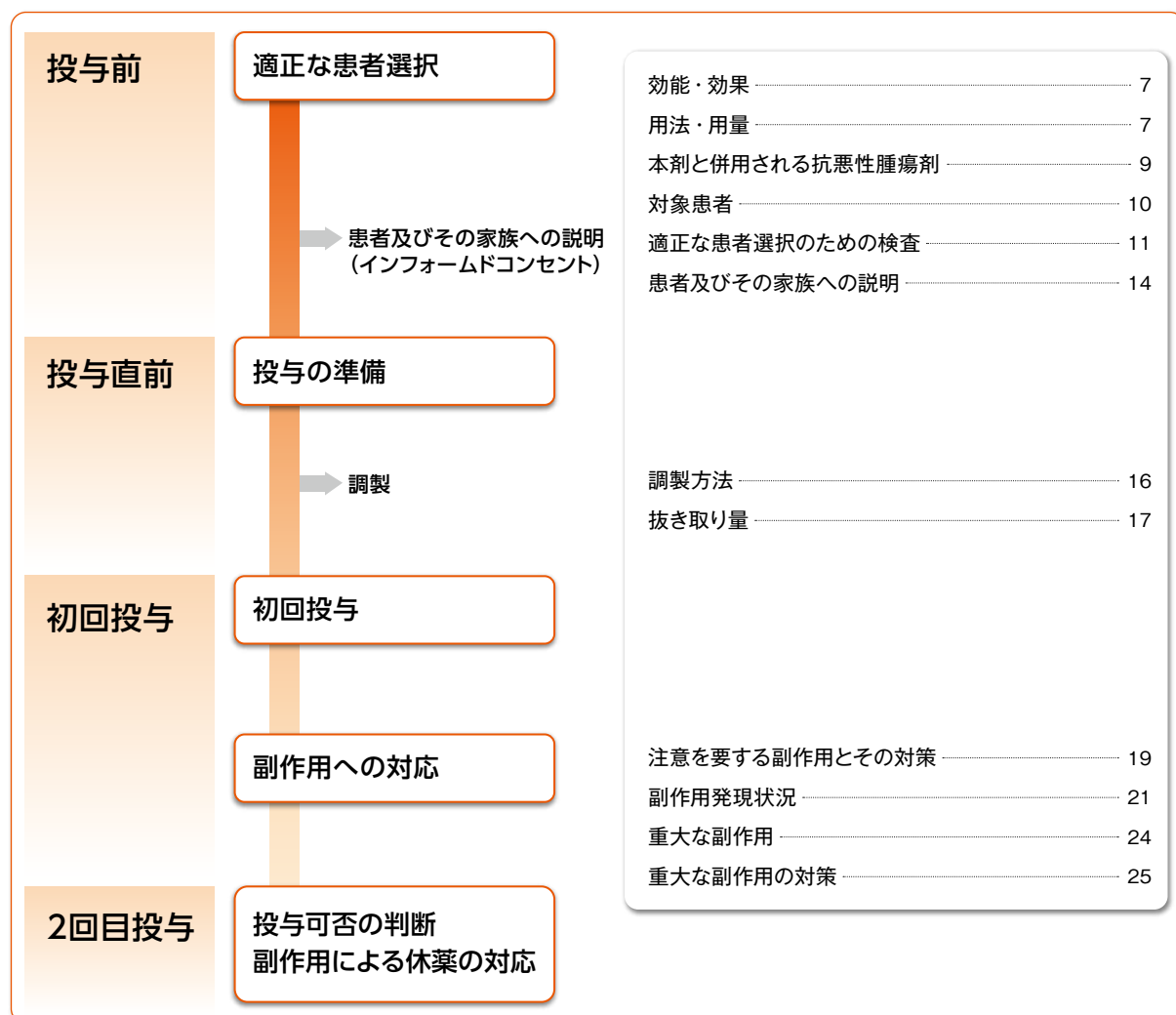
HER2陽性乳癌とHER2陽性胃癌は腫瘍の部位が異なりますが、HER2過剰発現という点において共通の性質を有することから、HER2陽性乳癌とHER2陽性胃癌におけるトラスツズマブ（遺伝子組換え）の作用機序は類似していると考えられます。従って、HER2陽性乳癌における国際共同第Ⅲ相臨床試験をHER2陽性胃癌に外挿して、国内において外国製造医薬品等特例承認取得者であるCelltrion Inc.（韓国）が、選任外国製造医薬品等製造販売業者としてセルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社を選任して本剤の承認申請を行い、2018年3月に「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されました。2018年11月には「HER2過剰発現が確認された乳癌」の効能・効果が追加承認されました。

バイオ後続品の薬価は、基本的に先行バイオ医薬品の約70%と定められています。バイオ後続品の導入により、医療費が軽減されると考えられ、高額であることが負担となってバイオ医薬品が選択できない患者にも提供が可能になり、社会的貢献が期待されています⁷⁾。

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤を指します。

本剤の投与に関する全体の流れ

図4 本剤の投与に関する全体の流れ



投与前：適正な患者選択

本誌では乳がんに関する記述のみを記載しています

■ 効能・効果

HER2 過剰発現が確認された乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

■ 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。

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

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

（1）HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。

- 1) 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は添付文書の【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。

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

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

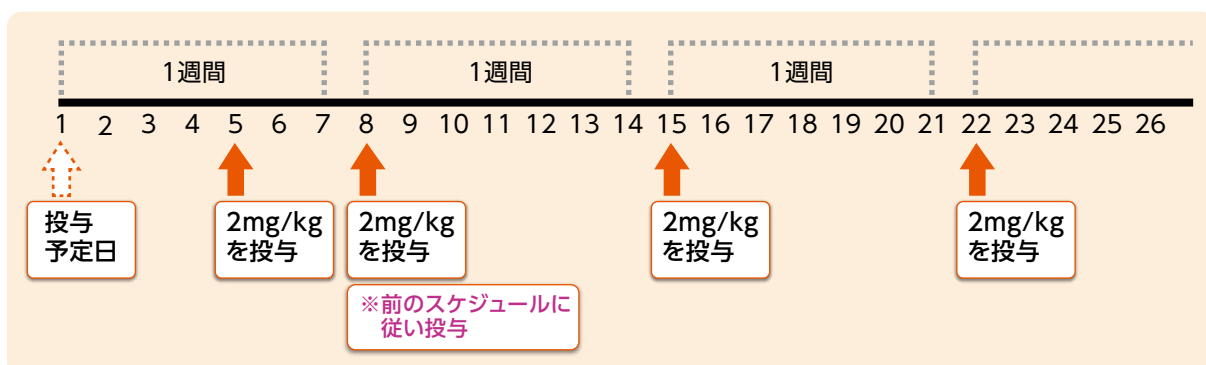
(3) 本剤の投与時には、日局注射用水（点滴静注用 60mg：3.0mL、点滴静注用 150mg：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1] 21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mL に希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（DI 頁「[使用上の注意] 7.適用上の注意」の項参照）。]

図5 投与が遅れた場合の対応（A法を例に）

A法の初回投与量：4mg/kg、A法の2回目以降の投与量：2mg/kg（1週間間隔）

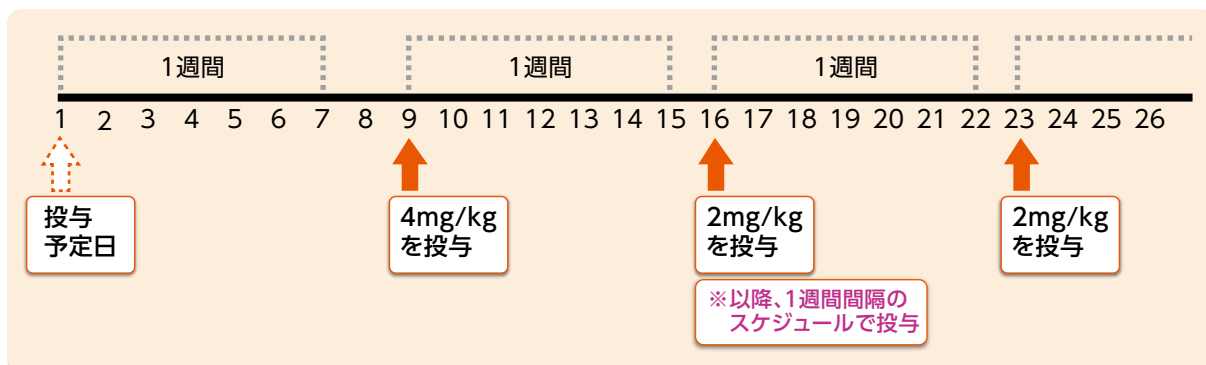
①投与予定日より1週間以内の遅れの場合の例

<用法・用量に関連する使用上の注意（2）の1）>



②投与予定日より1週間を超えた後の場合の例

<用法・用量に関連する使用上の注意（2）の2）>



■ 本剤と併用される抗悪性腫瘍剤

本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用[†]で治療が行われる場合があります。『乳癌診療ガイドライン①治療編2018年版』⁷⁾には、3つの例が挙げられています。

† 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤については、各製品添付文書を参照したうえで使用してください。

- 本剤A法+パクリタキセル⁷⁾
- 本剤B法+ドセタキセル+カルボプラチン⁷⁾
- 本剤B法+ペルツズマブ+ドセタキセル⁷⁾

<参考>国際共同第Ⅲ相臨床試験で併用した抗悪性腫瘍剤[†]

本剤の投与にあわせて、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ を初回投与から3週毎に4回、以降はFEC（フルオロウラシル $500\text{mg}/\text{m}^2$ +エピルビシン $75\text{mg}/\text{m}^2$ +シクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ ）を3週毎に4回投与しました⁹⁾。

† 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤については、各製品添付文書を参照したうえで使用してください。

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で承認された用法・用量：

フルオロウラシルとして、通常、成人には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：

フルオロウラシルとして、通常、成人には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。

エピルビシンの乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内で承認された用法・用量：

シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg （力価）/ m^2 （体表面積）を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg （力価）/ m^2 （体表面積）を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

□ 対象患者

● 対象患者

HER2 過剰発現が確認された乳癌患者

● 本剤投与に伴い安全性のリスクが予想される患者

本剤の添付文書ではリスクに応じ、使用に関する注意を喚起しています。

⇒ DI 頁参照

リスクが予想される患者

● 禁忌

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

● 原則禁忌

重篤な心障害のある患者

● 慎重に投与すべき患者

- ・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又はその既往歴のある患者
- ・左室駆出率 (LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction) 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
- ・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
- ・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
- ・高齢者

● 本剤の投与対象となる患者の目安

- ・一般状態 (PS: Performance Status) が 0 ～ 1 の患者*
- ・心機能が保たれている患者
- ・主要臓器機能が十分保たれている患者
- ・重篤な合併症を有さない患者

*国際共同第Ⅲ相臨床試験では、PS 0 ～ 1 が対象でした。

※HER2 検査、臨床検査、心機能検査は「適正な患者選択のための検査」をご参照ください。

⇒ 11 ～ 13 頁参照

適正な患者選択のための検査

本剤による治療の対象患者を選択するには、HER2検査を実施し、安全性と効果を考慮して慎重に判断してください。本剤の投与に際しては、最新の添付文書や本資材などを熟読し、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数など）のモニタリングや自他覚症状の観察を慎重に行ってください。

● HER2検査

患者の腫瘍組織についてHER2検査を実施し、HER2過剰発現*が確認された乳癌患者を対象として本剤を使用します。検査方法については、IHC法を先行して実施することが推奨されています。HER2検査については「HER2検査ガイド乳がん編」(乳がんHER2検査病理部会作成)をご参照ください。

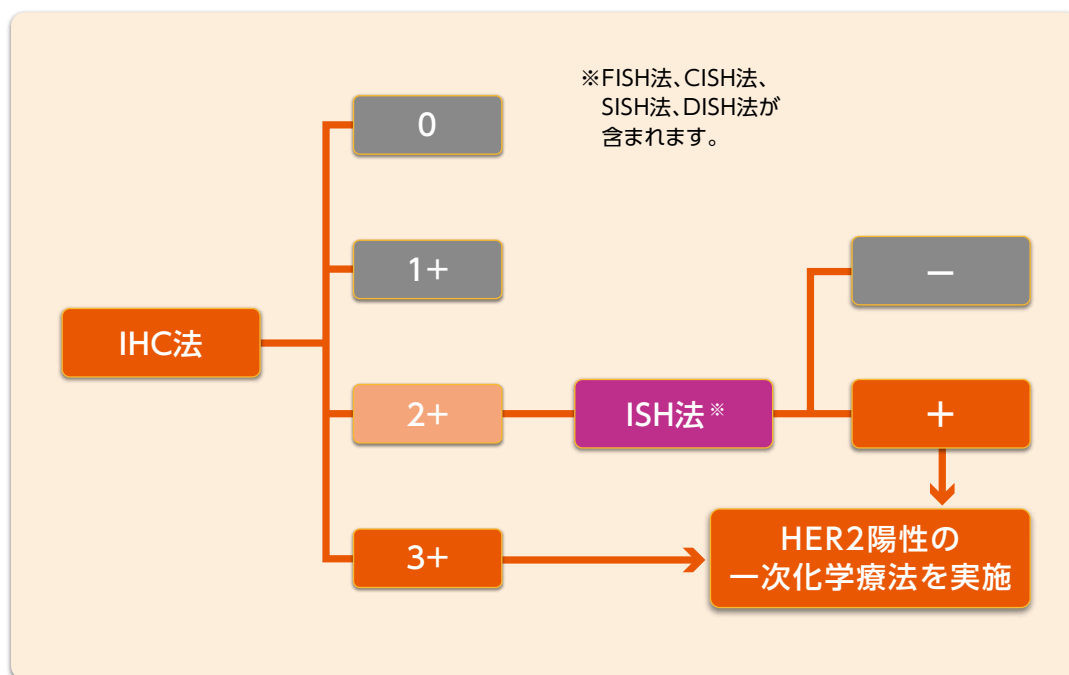
* 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるHER2過剰発現の定義：IHC法3+もしくはIHC法2+かつFISH法陽性又はCISH法陽性が確認され、エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体のステータスが判明していること⁹⁾

● HER2検査の流れ

① IHC法を先行して行う場合

投与対象は、IHC法3+、またはIHC法2+かつISH法陽性（HER2/CEP17比 ≥ 2.0 ）が推奨されています。IHC法によって2+と判定した場合は、ISH法で再検査を行うことが望ましいとされています。

図6 HER2検査：IHC法を先行して行う場合



② ISH法を先行して検査を行う場合

ISH法で陽性（HER2/CEP17比 ≥ 2.0 ）の場合、治療の適応となります。ISH法で陰性（HER2/CEP17比 < 2.0 ）の場合は、IHC法で再検査を行うことが望ましいとされています。

治療開始前には、血液検査、心機能検査などの結果を確認します。

● 臨床検査

治療開始前には、抗悪性腫瘍剤を用いる際に行う一般的な臨床検査（血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査）を行ったうえで投与をご検討ください。

● 心機能検査

本剤を使用した治療において注意が必要な副作用として、心障害が知られています。心機能評価を行ったうえで投与をご検討ください。

⇒27 頁参照

・心機能評価の指標

最も重要な指標は、左室駆出率（LVEF）とされています。本剤投与開始前に、心エコーなどによりLVEFが十分であることを必ず確認してください。ただし、心電図や胸部エックス線画像から得られる情報や、患者の訴えなども重要な情報であるため、適宜検査を行ってください。

① LVEF

LVEFの算出には、心エコーの実施を必須とし、MUGAスキャン（MultiGated Acquisition Scan：心臓スキャンマルチゲート法）も考慮してください。なお、経時的に検討するため、一貫して同じ測定方法を採択します。

LVEFの算出方法

心エコー	左室容積を算出するには、Mモード法や断層法（Simpson法、modified Simpson法など）が用いられます。 Mモード法は、虚血性心疾患などにより左室が変形すると数値が不正確になります。一方、断層法ではその影響が少なく、Mモード法に比べて再現性が高いとされています。
MUGA スキャン	心エコーよりLVEFを正確に算出することができ、再現性も高いため、実施可能な場合は考慮すべきです。

②心エコー、心電図、胸部エックス線画像の所見

③心不全症状などに関連する可能性のある自他覚所見（動悸、息切れ、頻脈）、既往症など

投与前：適正な患者選択

・患者選択基準

以下をご確認のうえ、総合的に本剤の治療対象かどうかを判断してください。

- 1) LVEF：ベースラインのLVEFが低値の場合には、基礎疾患として心疾患を有する可能性があります。心障害発現の頻度が高くなる可能性があるため、循環器専門医に相談のうえ、投与可否を検討してください。
- 2) 心電図異常：心房細動、左室肥大、ST-T異常、左脚ブロック、房室ブロックなどの異常所見が認められた場合は、循環器専門医に相談してください。
- 3) 心疾患の既往

＜参考＞国際共同第Ⅲ相臨床試験における心障害に関連する除外基準⁹⁾

- ・選択基準は、二次元心エコー又はMUGA スキャンで測定した投与前のLVEFが55%以上であり、55%未満の症例での安全性は確認されていない
- ・12誘導心電図、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類、心エコー検査を実施し、重篤な心疾患又は心症状（NYHA クラスⅡ以上、うっ血性心不全、心筋梗塞など）の既往がある患者は除外

・心障害のリスク因子

アントラサイクリン系薬剤の併用または治療歴、心不全症状、高血圧、冠動脈疾患の既往／合併や、胸部放射線療法の併用により心障害発現のリスクが高まる可能性があることが、国内外の添付文書に記載されています。

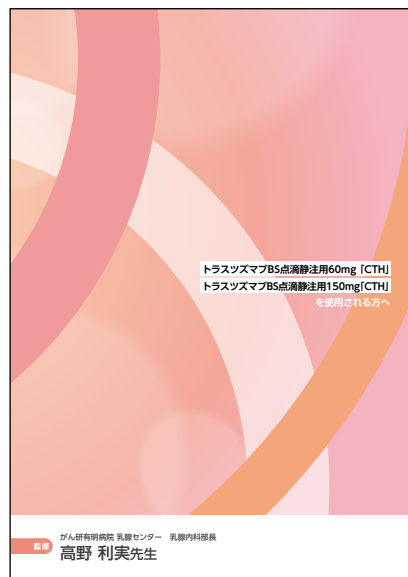
□ 患者及びその家族への説明

本剤の使用にあたっては、治療開始前に患者及びその家族に有効性及び副作用、副作用対策などを十分に説明し、同意を得てから治療を開始してください。

説明にあたっては、本剤の患者向け冊子『ハンドブック』（患者用引き）などをご利用ください。

● 本剤について

- ・本剤はHER2 過剰発現が確認された乳癌に特異的に効果を示す分子標的治療薬です。
- ・本剤は、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC（抗体依存性細胞障害作用）活性を通じて腫瘍細胞増殖を抑制します。



● 有効性

- ・先行バイオ医薬品[§]は、HER2 過剰発現が確認された乳癌に対して生存期間延長効果が認められており、本剤は、先行バイオ医薬品[§]との同等性／同質性が認められています。

● 主な副作用

- ・本剤投与により次の副作用が発現する場合があります。

⇒21 ～ 27 頁参照

・重大な副作用

- ・心障害
- ・ショック、アナフィラキシー
- ・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

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指します。

初期症状発現時の対応

本剤の患者向け冊子『ハンドブック』(患者用手引き)などを参考に、主治医に連絡すべき症状が起こった場合は次の受診日まで待つことなく、すぐに主治医に連絡をとって指示どおりに対応するよう説明してください。

● 本剤治療中の観察

- ・動悸、息切れ、頻脈のいずれかの症状が認められた場合には、主治医に相談してください。

⇒27頁参照

- ・特に症状がみられなくても、心臓の機能が徐々に低下することなどが報告されているため、治療中は心臓の検査などを定期的に受けてください。

● 定期的な情報提供

- ・本剤の新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に主治医から情報が提供されます。

● 製造販売後の収集情報と個人情報について

- ・製品販売後調査として、製薬会社や厚生労働省に背景情報や検査データなどが報告されます。
- ・一部の情報はセルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社のホームページなどにおいて公表されることがあります。
- ・公表される情報は、いずれの場合においても、個人を特定できないように管理されます。

投与直前：投与の準備

■ 調製方法

本剤の調製は、日局注射用水で溶解後、日局生理食塩液 250mL に希釈し使用してください。用時調製し、調製後は速やかに使用してください。また、希釈後の残液は廃棄してください。なお、投与前には、点滴静注用バッグに外観上の異常がないことを目視で確認してください。



トラスツズマブ[®] BS点滴静注用60mg [CTH]



トラスツズマブ[®] BS点滴静注用150mg [CTH]

他剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がありますので、他剤との混注はしないでください。

- ① 本剤 60mg 製剤または本剤 150mg 製剤と日局注射用水を準備します。
- ② 本剤 60mg 製剤の 1 バイアルあたり、3.0mL の日局注射用水を注入します。本剤 150mg 製剤の場合は、1 バイアルあたり、7.2mL の日局注射用水を注入します。
- ③ 静かに転倒混和して溶解し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置します。
※本剤はポリソルベートを含有しているため泡立ちやすくなっています。
- ④ 溶解液は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]として 21mg/mL の濃度となります。体重から必要量を計算し、注射筒を用いて抜き取ります。
- ⑤ 直ちに日局生理食塩液 250mL に希釈します。

※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してください。

■ 抜き取り量

本剤の調製時には、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してください。

● 体重あたりの換算式：A 法

初回

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

2回目以降

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

<参考> 溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安：A 法

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

● 体重あたりの換算式：B法

初回

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

2回目以降

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

<参考> 溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安：B法

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

投与時の注意事項：初回投与、2回目以降

■ 注意を要する副作用とその対策

① 初回投与時の注意事項

● Infusion reaction

投与中または投与開始後24時間以内に多く発現するinfusion reactionが、約40%の患者に報告されています(先行バイオ医薬品[§]のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。死亡に至った例も報告されています。初回投与後24時間は、患者の状態を十分に観察する必要があります。

⇒25～26頁参照

・投与中止・再開に関する基準

初回投与時に生命を脅かすinfusion reaction〔アナフィラキシー、肺障害などの重篤な副作用(頻呼吸、気管支痙攣、低血圧、低酸素症など)〕が発現した場合は直ちに本剤投与を中止し、投与を再開しないでください。

・前投薬

Infusion reactionに対する前投薬(抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤など)に関する有用性は確認されていません。

§「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指します。

② 2回目以降投与の判断基準

● 心機能検査

・心機能モニタリング

本剤の投与中

心エコーなどによりLVEFを定期的に測定し、本剤投与期間中の患者の状態を確認します。国際共同第Ⅲ相臨床試験では、3ヵ月ごとに心機能評価が実施されました⁹⁾。また、他の有害事象と心障害との関連が懸念される場合には、追加のLVEF測定を行うこととされていました。

本剤の投与終了後

本剤の投与終了後も患者の自覚症状(動悸、息切れ、頻脈など)を診察時に定期的にご確認ください。心障害発現を示唆する徴候を認めた場合には、心機能検査を実施してください。

● 休薬・中止に関する基準[#]

① NYHA Ⅲ / Ⅳ[†]に該当するような心障害が発現した場合

本剤の投与を中止してください。

② LVEF が 50%未満に低下し

・ LVEF が 45%以下の場合

・ $45\% \leq \text{LVEF} < 50\%$ で初回投与前値よりも 10 ポイント* 以上低下した場合

本剤を休薬したうえで、その後も LVEF の測定を実施し、LVEF を含む患者の状態について再評価を行ってください。LVEF の改善がみられない場合は、本剤投与による治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ、投与再開を慎重に検討してください。

先行バイオ医薬品〔トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤〕の臨床試験で設定された基準です。

† 『急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）』によれば、Ⅲ「高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる」、Ⅳ「心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する」です。

* LVEF 測定値 (%) と初回投与前値 (%) の差です。

● 異常が認められた場合の対処

「重大な副作用」と「重大な副作用の対策」をご参照ください。

⇒ 24 ～ 27 頁参照

・休薬期間

重篤な副作用が認められた場合には休薬し、患者の状態を十分に観察します。また、重篤な副作用が発現した後の投与の再開には、治療上のベネフィットがリスクを上回ることを評価したうえで慎重に判断してください。

● 心障害、うっ血性心不全の前駆症状について

本剤投与によって発現する心障害に特有な前駆症状は、明確にはなっていません。うっ血性心不全については、次の症状に注意してください。なお、下記の症状を自覚した場合には直ちに主治医に連絡するよう、患者が理解できるまで十分に説明してください。

動悸 …………… 例) 平らな道を歩いているだけでも心臓がドキドキしてしまう

息切れ …………… 例) 坂道や階段を上がるときに息切れがする

頻脈 …………… 例) 脈が速くなった

● 心障害の発現時期

発現時期については明確にはなっていません。本剤の投与中は、心機能検査を継続して実施し、心障害の発現に留意してください。

副作用とその対策

副作用発現状況

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

国際共同第Ⅲ相臨床試験における副作用の発現頻度：全集団 (承認時)⁸⁾

調査症例数	271 例
副作用発現症例数 (%)	129 例 (47.6%)
Grade 3 以上の副作用発現症例数 (%)	18 例 (6.6%)

	発現症例数	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害	57 (21.0)	2 (0.7)
脱毛症	21 (7.7)	0
発疹	10 (3.7)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.6)	0
全身性そう痒症	6 (2.2)	2 (0.7)
斑状皮疹	5 (1.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5)	0
皮膚乾燥	3 (1.1)	0
爪変色	3 (1.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.7)	0
紅斑	2 (0.7)	0
そう痒症	2 (0.7)	0
丘疹性皮疹	2 (0.7)	0
全身性皮疹	2 (0.7)	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0
点状出血	1 (0.4)	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0
爪甲脱落症	1 (0.4)	0
皮膚炎	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
爪ジストロフィー	1 (0.4)	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0
皮膚刺激	1 (0.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	40 (14.8)	0
疲労	13 (4.8)	0
無力症	11 (4.1)	0
発熱	6 (2.2)	0
倦怠感	4 (1.5)	0
末梢性浮腫	3 (1.1)	0

	発現症例数	Grade 3 以上
高熱	2 (0.7)	0
悪寒	2 (0.7)	0
顔面浮腫	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	1 (0.4)	0
胸部不快感	1 (0.4)	0
乾燥症	1 (0.4)	0
末梢腫脹	1 (0.4)	0
注入部位疼痛	1 (0.4)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0
血液及びリンパ系障害	24 (8.9)	10 (3.7)
好中球減少症	16 (5.9)	10 (3.7)
貧血	11 (4.1)	0
白血球減少症	6 (2.2)	0
発熱性好中球減少症	4 (1.5)	4 (1.5)
血小板減少症	1 (0.4)	0
血小板増加症	1 (0.4)	0
臨床検査	30 (11.1)	2 (0.7)
駆出率減少	19 (7.0)	2 (0.7)
ALT 増加	4 (1.5)	0
LDH 増加	3 (1.1)	0
Al-P 増加	3 (1.1)	0
好中球数減少	3 (1.1)	0
AST 増加	2 (0.7)	0
白血球数減少	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0

次頁へ続く

	発現症例数	Grade 3 以上
胃腸障害	35 (12.9)	3 (1.1)
悪心	15 (5.5)	0
下痢	14 (5.2)	1 (0.4)
口内炎	8 (3.0)	0
便秘	8 (3.0)	0
嘔吐	6 (2.2)	1 (0.4)
消化不良	2 (0.7)	0
齲歯	2 (0.7)	0
痔出血	2 (0.7)	0
急性膵炎	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)	0
腹痛	1 (0.4)	0
上腹部痛	1 (0.4)	0
歯痛	1 (0.4)	0
胃腸毒性	1 (0.4)	0
心臓障害	20 (7.4)	0
動悸	7 (2.6)	0
頻脈	5 (1.8)	0
僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.7)	0
心膜炎	2 (0.7)	0
三尖弁閉鎖不全症	2 (0.7)	0
期外収縮	1 (0.4)	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	0
心毒性	1 (0.4)	0
心室壁運動亢進	1 (0.4)	0
狭心症	1 (0.4)	0
冠動脈疾患	1 (0.4)	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0
傷害、中毒及び処置合併症	22 (8.1)	1 (0.4)
注入に伴う反応	22 (8.1)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	17 (6.3)	0
筋肉痛	7 (2.6)	0
関節痛	5 (1.8)	0
背部痛	3 (1.1)	0
骨痛	2 (0.7)	0
筋痙攣	1 (0.4)	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0
眼障害	17 (6.3)	0
流涙増加	13 (4.8)	0
眼乾燥	1 (0.4)	0
光視症	1 (0.4)	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0
眼脂	1 (0.4)	0
神経系障害	14 (5.2)	0
頭痛	10 (3.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7)	0

	発現症例数	Grade 3 以上
浮動性めまい	2 (0.7)	0
味覚異常	2 (0.7)	0
錯感覚	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	17 (6.3)	0
呼吸困難	7 (2.6)	0
鼻出血	6 (2.2)	0
鼻漏	2 (0.7)	0
咳嗽	1 (0.4)	0
発声障害	1 (0.4)	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0
感染症及び寄生虫症	13 (4.8)	0
鼻炎	5 (1.8)	0
インフルエンザ	3 (1.1)	0
上気道感染	2 (0.7)	0
爪囲炎	1 (0.4)	0
結膜炎	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	1 (0.4)	0
中耳炎	1 (0.4)	0
咽頭炎	1 (0.4)	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0
真菌性耳感染	1 (0.4)	0
代謝及び栄養障害	8 (3.0)	2 (0.7)
食欲減退	6 (2.2)	1 (0.4)
低カルシウム血症	1 (0.4)	0
脱水	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	10 (3.7)	0
高血圧	4 (1.5)	0
潮紅	2 (0.7)	0
低血圧	1 (0.4)	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0
血管痛	1 (0.4)	0
血管炎	1 (0.4)	0
生殖系及び乳房障害	6 (2.2)	0
乳房痛	2 (0.7)	0
無月経	2 (0.7)	0
腔分泌物	1 (0.4)	0
外陰陰そう痒症	1 (0.4)	0
精神障害	1 (0.4)	0
不眠症	1 (0.4)	0

n(%), MedDRA/J ver. 18.1

トラスツズマブBS点滴静注用60mg・150mg「CTH」承認時評価資料：
国際共同第Ⅲ相臨床試験

副作用とその対策

国際共同第Ⅲ相臨床試験における副作用の発現頻度：日本人集団（承認時）⁹⁾

調査症例数	15例
副作用発現症例数 (%)	14例 (93.3%)
Grade 3以上の副作用 発現症例数 (%)	1例 (6.7%)

	発現症例数	Grade 3以上
一般・全身障害及び 投与部位の状態	8 (53.3)	0
倦怠感	4 (26.7)	0
末梢性浮腫	2 (13.3)	0
発熱	2 (13.3)	0
疲労	2 (13.3)	0
顔面浮腫	1 (6.7)	0
胸部不快感	1 (6.7)	0
臨床検査	6 (40.0)	0
好中球数減少	3 (20.0)	0
ALT増加	2 (13.3)	0
AST増加	2 (13.3)	0
白血球数減少	1 (6.7)	0
駆出率減少	1 (6.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0
LDH増加	1 (6.7)	0
皮膚及び皮下組織障害	9 (60.0)	0
脱毛症	4 (26.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (26.7)	0
皮膚乾燥	3 (20.0)	0
爪変色	3 (20.0)	0
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	1 (6.7)	0
発疹	1 (6.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0
皮膚疼痛	1 (6.7)	0
そう痒性皮疹	1 (6.7)	0
胃腸障害	8 (53.3)	1 (6.7)
便秘	6 (40.0)	0
悪心	5 (33.3)	0
嘔吐	3 (20.0)	0
下痢	2 (13.3)	1 (6.7)
口内炎	2 (13.3)	0
消化不良	2 (13.3)	0
痔出血	2 (13.3)	0
腹部膨満	1 (6.7)	0
上腹部痛	1 (6.7)	0
齲歯	1 (6.7)	0

	発現症例数	Grade 3以上
筋骨格系及び 結合組織障害	5 (33.3)	0
背部痛	3 (20.0)	0
骨痛	1 (6.7)	0
筋痙攣	1 (6.7)	0
筋骨格痛	1 (6.7)	0
筋肉痛	1 (6.7)	0
神経系障害	3 (20.0)	0
味覚異常	2 (13.3)	0
頭痛	2 (13.3)	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (6.7)	0
感染症及び寄生虫症	4 (26.7)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	0
爪囲炎	1 (6.7)	0
中耳炎	1 (6.7)	0
咽頭炎	1 (6.7)	0
眼障害	2 (13.3)	0
眼瞼炎	1 (6.7)	0
眼瞼痙攣	1 (6.7)	0
代謝及び栄養障害	4 (26.7)	1 (6.7)
食欲減退	3 (20.0)	1 (6.7)
低カルシウム血症	1 (6.7)	0
傷害、中毒及び 処置合併症	2 (13.3)	0
注入に伴う反応	2 (13.3)	0
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	3 (20.0)	0
呼吸困難	1 (6.7)	0
咳嗽	1 (6.7)	0
上気道の炎症	1 (6.7)	0
血管障害	2 (13.3)	0
血管痛	1 (6.7)	0
血管炎	1 (6.7)	0

n(%), MedDRA/J ver. 18.1

トラスツマブBS点滴静注用60mg・150mg[CTH]承認時評価資料：
国際共同第Ⅲ相臨床試験

■ 重大な副作用

本剤または先行バイオ医薬品[§]において、下記の重大な副作用が報告されています。本剤の投与にあたっては、これらの副作用に対して特にご注意ください。

1) 心障害 (10.7%^{注1)})

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

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

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注2)})

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】、「2. 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^{注2)})

間質性肺炎、肺線維症、肺炎 (アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促迫症候群等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

4) 白血球減少 (2.6%^{注1)})、好中球減少 (7.0%^{注1)})、血小板減少 (0.4%^{注1)})、貧血 (4.1%^{注1)})

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 (頻度不明^{注2)})

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^{注2)})

腎不全、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 (頻度不明^{注2)})

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^{注2)})

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。

9) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明^{注2)})

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。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。

注1) 副作用の頻度は、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験に基づき算出した。

注2) 本剤のHER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品[§]の副作用情報であるため頻度不明とした。

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤を指します。

■ 重大な副作用の対策

① Infusion reaction

Infusion reactionとは薬剤に対する過敏反応の一つであり、薬剤投与中または投与開始後24時間以内に多く発現する副作用の総称です。症状は点滴静注後に発現する過敏症やショックなどと類似しています。

発現頻度	8.1% 国際共同第Ⅲ相臨床試験における「注入に伴う反応」の発現率
発現時期	本剤投与中または投与開始後24時間以内 特に初回投与時には、投与後24時間は患者の状態を観察することが必要です。ただし、点滴開始から24時間以降、また、2回目投与以降に発現した例もあるため、継続して注意が必要です。
症状	主な症状は発熱、悪寒です。 その他に、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症などがみられます。 症状の多くは、通常、軽度から中等度で、主に本剤の初回投与時に発現しやすいものです。 重篤な症状として、アナフィラキシー、間質性肺炎・肺障害があります。 アナフィラキシーの症状 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症など 間質性肺炎・肺障害 間質性肺炎、肺線維症、肺炎（アレルギー性肺炎などを含む）、急性呼吸促迫症候群などの肺障害
注意を要する患者	特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患などによる）のある患者またはその既往歴のある患者において重篤化しやすいとされています。

対策	異常が認められたときは、直ちに本剤による治療を中断します。適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与など）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してください。 なお、このような症状を認め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ません。 軽度～中等度の場合の対策 解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤などを投与します。症状が消失した後の治療については、点滴速度を遅くして再投与可能ですが、患者の状態を十分に観察して判断する必要があります。 重篤な場合の対策 本剤の投与を直ちに中止します。また、適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤やエピネフリンなどの投与など）を行ってください。症状が回復するまで、患者の状態を十分に観察してください。
その他	Infusion reactionの発現回避など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など）に関する有用性は確認されていません。 Infusion reactionは、2回目以降の投与では発現頻度とgradeが低下し、また、投与回数の増加に伴い発現頻度は低下して症状の程度も軽減される傾向がみられます⁹⁾。

② 心障害

発現頻度	10.7% 国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現率
発現時期	発現時期については明確になっていません。従って、本剤投与中は心機能検査を継続的に実施し、心障害発現に注意してください。
症状	主なものは、うっ血性心不全とLVEFの低下です。 心不全 症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽など 症状・異常：S3ギャロップ*、駆出率低下、末梢性浮腫など 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、徐脈など *聴診上、I音とII音の他にIII音またはIV音（心房音）が聞こえることがあり、S3はIII音のみ加わったもので、拡張早期奔馬調と呼ばれます。病的III音は、心室の拡張期に負荷があることを示唆し、心筋症や心筋梗塞などの重症疾患において奔馬調リズムが聴取されます。 <参考> 先行バイオ医薬品[§]の投与において、心障害に特有な前駆症状は確定されていません。 うっ血性心不全に対しては、動悸、息切れ、頻脈に注意してください。また、患者や家族には、これらの症状を自覚したときには、直ちに医師へ連絡するよう指導してください。
注意を要する患者	アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では、先行バイオ医薬品[§]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ため、特に注意してください。また、アントラサイクリン系薬剤の治療歴、心不全症状、高血圧、冠動脈疾患の既往／合併や、胸部放射線療法の併用によって心障害発現のリスクが高まる可能性があることが、国内外の添付文書に記載されています。 <参考> 先行バイオ医薬品[§]の臨床試験において心障害の発現率が高かった因子は「脂質異常症の既往歴あり」「高血圧の既往歴あり」「BMI 25以上」及び「女性」でした。
対策	本剤投与中は、心症状の発現状況・重篤度などに応じて、必ず心機能検査（心エコーなど）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察してください。原則として3ヵ月に1回、心エコーなどによるLVEFの測定・評価を行います。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行ってください。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。明らかな心不全が認められたときは、必ず循環器専門医に相談してください。 心不全症状の有無にかかわらず、投与中にLVEFの低下や、うっ血性心不全の前駆症状が認められた場合は、NYHA分類に従って心不全の診断を行い、循環器専門医に相談のうえ、「休薬・中止に関する基準」を参考に、投与継続、休薬、中止を検討してください。 本剤による心障害に対する特別な治療法は確立しておらず、一般的な対症療法を行います。うっ血性心不全については、本剤投与は中断し、強心配糖体、ACE阻害剤、利尿剤などを用いて治療を行います。多くの場合、対症療法によって心障害は回復しますが、心障害の治療及びその後の本剤による治療継続については、循環器専門医に相談してください。

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤を指します。

参考文献

- 1) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 薬生薬審発0204第1号 令和2年2月
- 2) バイオ後続品の品質評価(総説)日本病院薬剤師会雑誌.52(3)257-262,2016
- 3) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について(薬食審査発第0426001号), 厚生労働省医薬食品局; 平成17年
- 4) 安藤 潔: 血液内科 67(2):241-246. 2013.
- 5) 山口 照英, Pharm Tech Japan. 25(7):1243-1250. 2009
- 6) バイオ医薬品・バイオシミラーを正しく理解していただくために(医療関係者向け) 厚生労働省医政局経済課 平成31年2月
- 7) 粥川由佳: 臨床看護 39: 2023-2027, 2013.
- 8) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版: 2018: 金原出版.
- 9) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験

トラスツズマブ[®]BS点滴静注用60mg・150mg「CTH」

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

トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕製剤

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)

Drug Information

商品名	和名	トラスツズマブBS点滴静注用60mg・150mg「CTH」	日本標準商品分類番号		874291	薬価基準収載年月	2018年 5月
	英名	Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg「CTH」	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		販売開始年月	2018年 8月
一般名	和名	トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕	承認番号	60mg	23000AMI00001000	効能追加年月	2018年11月
	英名	Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]		150mg	23000AMI00002000	国際誕生年月	2014年 1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、死亡に至った例も先行バイオ医薬品[※]において報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。 また、本剤投与中は 適宜心機能検査(心エコー等) を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、 心機能検査(心エコー等) を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)。 1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者 2) 胸部へ放射線を照射中の患者 3) 心不全症状のある患者 4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者 5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者 (3) 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品 [※] において報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。 ※「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕製剤を指す。 【禁 忌】(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 【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及び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】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)	※ 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療切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。 A法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。 B法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間で短縮できる。 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 (1) HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。 1) 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。 2) 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。 (2) HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。 1) 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用より開始すること(【臨床成績】の項参照)。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 2) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (3) 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。 1) 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。 2) 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(A法では4mg/kg、B法では8mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。 (4) 本剤の投与時には、日局注射用水(点滴静注用60mg:3.0mL、点滴静注用150mg:7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。 〔ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる(「7. 適用上の注意」の項参照)。〕	
		1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者 〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕 (2) 胸部へ放射線を照射中の患者 〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕 (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者 〔症状が悪化するおそれがある。〕 (4) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床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。〕 (5) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者 〔症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。〕 (6) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者 〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕 (7) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者 〔Infusion reactionが重篤化しやすい(「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。〕 (8) 高齢者 〔(4. 高齢者への投与)の項参照〕 ※※2. 重要な基本的注意 (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。 本剤投与中は 心症状の発現状況・重篤度等 に応じて 適宜心機能検査(心エコー等) を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休業、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】、「1. 慎重投与」、「3. 副作用」、「臨床成績」の項参照)。 (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(先行バイオ医薬品 [※] のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、 通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。 (3) Infusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品 [※] において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、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】、「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。 (4) Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。 (5) HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法(A法、B法)、術後補助化学療法(A法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」等)を熟読すること。 (6) 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシン及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること(【用法・用量】の項参照)。 3. 副作用 HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤が投与された271例中、129例(47.6%)に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応(8.1%)、脱毛症(7.7%)、駆出率減少(7.0%)、好中球減少症(5.9%)、悪心(5.5%)、下痢	
		使用上の注意	

組 成 性 状	販売名		トラスツズマブBS点滴静注用60mg「CTH」	トラスツズマブBS点滴静注用150mg「CTH」
	成分・含有量 (1バイアル中) ^{注2)}	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕 ^{※3)} 64.5mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕 ^{※3)} 156mg
		添加物	トレハロース水和物: 128.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 1.44mg L-ヒスチジン: 0.93mg ポリソルベート20: 0.26mg	トレハロース水和物: 311.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 3.49mg L-ヒスチジン: 2.25mg ポリソルベート20: 0.62mg
	性状		白色～微黄色の塊	
	剤型		注射剤(バイアル)	
	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		5.6～6.4	
	浸透圧		110～140mOsm/kg	
	溶状		無色～微黄色の、澄明からわずかに乳白光の液	

注2) 本剤は、日局注射用水(点滴静注用60mg:3.0mL、点滴静注用150mg:7.2mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続1〕濃度が21mg/mLとなるように過量充填されている。
注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて製造される。

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療切除不能な進行・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。

使用上の注意

<

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

※2020年10月改訂(第7版)
※2019年 8 月改訂

選任外国製造医薬品等製造販売業者：

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

外国製造医薬品等特例承認取得者：

Celltrion Inc. (韓国)



東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階