＊＊2026年11月改訂（第8版）
＊2025年6月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]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
生物由来製品、処方箋医薬品[注2)]

ハーセプチン®注射用60
ハーセプチン®注射用150
HERCEPTIN® for Intravenous Infusion

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
販売開始	2004年8月	2001年6月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

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］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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。

3.2 製剤の性状

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	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	

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

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

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈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 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 *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。

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。

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。

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］

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌（標準的治療が困難な場合に限る）〉

＊＊5.11 ツカチニブと併用する際の用法及び用量は、ツカチニブの電子添文を参照すること。

6．用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。

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

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。

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］

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」[1)-3)] 等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

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

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

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

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

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

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

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

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

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[4)]が、胎児への影響は報告されていない。［9.4参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、

肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。
異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照]

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管性浮腫、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%）、急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

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

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

11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

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

11.1.8 敗血症（0.2%）

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

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

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、瘙痒症	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%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等）、胸部不快感、骨痛、頚部痛、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、瘙痒症	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、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	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	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

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	倦怠感、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		倦怠感	

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、日局注射用水又は日局生理食塩液（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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、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。

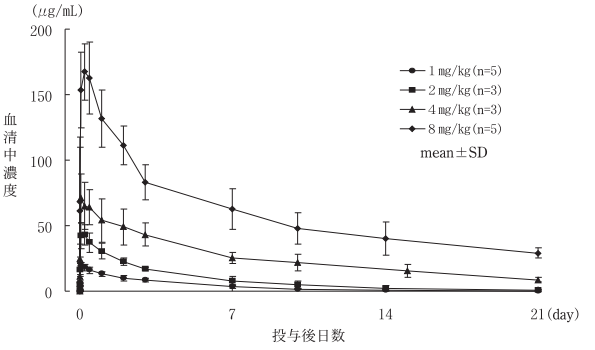
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

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[注1)]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[注1)]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ず、ほぼ血漿容量に相当した[6)]。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



単回投与時のトラスツズマブ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

注1）承認された用法・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。

16.1.2 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[注1)]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（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった[7)]。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

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

1、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[8]。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症例	症例数	C_{min}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}21d}$（μg・day/mL）	CL_{ss}（L/day）	$t_{1/2}$[注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

mean±SD

注2）最終相の半減期

(3) 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低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた[9]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

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（$t_{1/2}$）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった[10]（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min}[注3)]（μg/mL）	C_{max}[注3)]（μg/mL）	AUC[注3)]（mg・day/L）	$t_{1/2}$（day）	CL（L/day）
66	110	578	28.5	0.225

注3）A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、^{125}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[11]。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

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[注1)]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[13]。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に^{125}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[14]。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[12]。

17．臨床成績

17.1 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〉

17.1.1 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）[注1)]。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった[15]。

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%、倦怠感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。

注1）承認された用法・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。

17.1.2 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）[注1)]。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった[16]。

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。

17.1.3 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）[注1)]。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった[17]。

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。

17.1.4 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[18]。

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。

17.1.5 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[19]。

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。

17.1.6 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[注1)]）。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[20]。

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。

17.1.7 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[21]。

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。

17.1.8 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[22]。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。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（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2]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3]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[23]。

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）[24]。

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)］。［7.2.2参照］

注2）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3）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）

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3]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4]	1697[注5]	570（33.6%）	0.76	＜0.0001
	1年投与群	1702[注5]	471（27.7%）		

注4）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5）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。

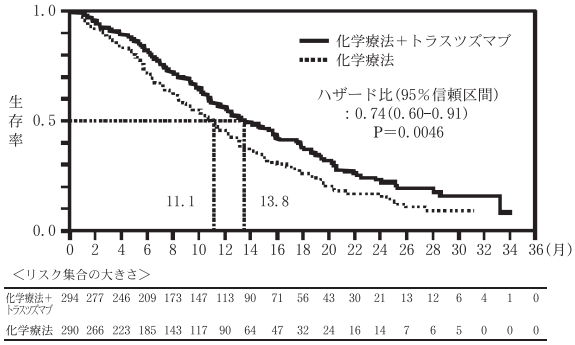
〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.10 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・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m^{2}の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m^{2}の5日間持続静脈内投与とシスプラチン80mg/m^{2}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[25]。

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。［5.4、7.3参照］

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法＋トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

17.1.11 国内第Ⅱ相試験（HUON-003-01試験）

HER2陽性（IHC法3＋、又はIHC法2＋かつDISH法陽性[注6]）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/m^{2}をいずれも3週間間隔で投与し、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RECISTver.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[26]。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%）、倦怠感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。

注6）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〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注7] HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注8] 30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［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%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[27]。［5.10参照］

注7）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（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8）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：次世代シークエンサー法で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）

18．薬効薬理

18.1 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傷害作用（ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する[28),29)]。

また、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[30)]。

18.2 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＝1.0×10^6））及びヒト胃癌（NCI-N87）に対し抗腫瘍効果が認められた[31)-33)]。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[34)]。

MCF-7-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[31),33)]。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[32)]。

18.3 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

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、$Na^{51}CrO_4$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のトラスツズマブを添加し、4時間培養した（37℃、5%CO_2）。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[注)]＝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）
注）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、細胞傷害活性と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^2＝0.93、0.92、0.87、0.66）、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発揮することが示された[29)]。ただし、HER2低発現の腫瘍株（MCF7）では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起の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（トラスツズ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[28)]。

18.4 HER2分子数の抑制作用

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＝9.0×10^5））及びMCF7（HER2低レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝2.2×10^4））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[30)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：148,000
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

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈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

23．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
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
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
4）動物実験　胎児移行性（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
5）動物実験　乳汁中移行（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2）
6）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、申請資料概要へ.3-1-1-2）
7）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、申請資料概要へ.3-1-2-4）
8）社内資料：薬物動態〈HERA試験におけるPKサブスタディ－中間解析結果〉
9）海外第Ⅲ相試験－反復投与（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-3）
10）Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9.
11）動物実験　臓器・組織中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
12）動物実験　代謝物（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
13）国内第Ⅰ相試験－排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-2-1）
14）動物実験　尿糞中排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-1）
15）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）
16）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）
17）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）
18）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）
19）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）
20）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）
21）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）
22）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）
23）社内資料：臨床成績〈HERA試験－中間解析結果〉
24）Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8.
25）社内資料：臨床成績〈ToGA試験〉
26）社内資料：国内第Ⅱ相試験〈HUON-003-01試験〉
27）社内資料：臨床成績〈TRIUMPH試験〉
28）Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63.
29）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）
30）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）
31）Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49.
32）Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31.
33）Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805.
34）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〉

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 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

Ⓡ 登録商標

202611A