

福岡県医発第532号(地)

平成19年 6月29日



各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 横 倉 義 武
(公印省略)

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の保険請求上の取扱いについて

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤につきましては、ハーセプチン注射用60（以下「60mg製剤」という。）及び同注射用150（以下「150mg製剤」という。）が薬価基準に収載されておりますが、今般、製造販売業者である中外製薬株式会社から厚生労働省当局に対し、製造工程における異物混入のため、60mg製剤の供給が一時的に停止となる旨、日本医師会より報告がありましたので、会員各位へ周知方よろしくお願いいたします。

なお、中外製薬の説明によりますと、すでに供給済みの「60mg製剤」並びに「150mg製剤」につきましては、出荷前検査において合格したものであり、安全と判断しているとのことであります。

中外製薬の対応策及び今般の取扱いにつきましては、下記のとおりです。

記

1. 60mg 製剤の供給を再開するまでの対応策として、60mg 製剤に代えて、150mg 製剤を供給するところであり、これを踏まえ、平成19年6月13日保医発第0613001号厚生労働省保険局医療課長通知により、従来から60mg 製剤を使用してきた保険医療機関において、60mg 製剤の代替として購入した150mg 製剤を使用した場合の保険請求上の取扱いについて、当分の間、別紙1のとおりとする。

小郡三井医師会より

担当理事 友清 明

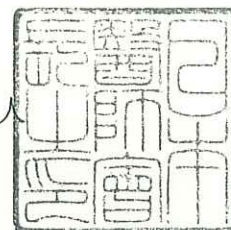


2. 今般の取扱いは、60mg製剤の代替として、150mg製剤使用することにより、従来からの患者負担が増加することのないようにする趣旨で行うものである。
3. 一方、60mg製剤の代替として150mg製剤を保険医療機関に納入する価格についても、医療機関の負担が増えることのないよう適切に取扱うこと、及び今般の60mg製剤の一時供給停止に係る状況及びその対応方について各医療機関に対し十分説明を行うことにつき、日本医師会として中外製薬に確認済みである。

日医発第 278 号 (保 55)
平成 19 年 6 月 21 日

都道府県医師会長 殿

日本医師会長
唐澤祥人



トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の保険請求上の取扱いについて

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤につきましては、ハーセプチン注射用 60（以下「60mg 製剤」という。）及び同注射用 150（以下「150mg 製剤」という。）が薬価基準に収載されておりますが、今般、製造販売業者である中外製薬株式会社から厚生労働省当局に対し、製造工程における異物混入のため、60mg 製剤の供給が一時的に停止となる旨報告がありました。

なお、中外製薬の説明によりますと、すでに供給済みの「60mg 製剤」並びに「150mg 製剤」につきましては、出荷前検査において合格したものであり、安全と判断しているとのことであります。（添付資料 1. 中の（参考）中外製薬株式会社の情報提供文書を参照）

中外製薬としましては、60mg 製剤の供給を再開するまでの間の対応策として、60mg 製剤に代えて 150mg 製剤を供給するとしていたところであり、これを踏まえ、平成 19 年 6 月 13 日保医発第 0613001 号厚生労働省保険局医療課長通知により、従来から 60mg 製剤を使用してきた保険医療機関において、60mg 製剤の代替として購入した 150mg 製剤を使用した場合の保険請求上の取扱いについて、当分の間、下記のとおりとすることが示されましたので、ご連絡申し上げます。

なお、今般の取扱いは、60mg 製剤の代替として 150mg 製剤を使用することにより、従来からの患者負担が増加することのないようする趣旨で行うものであります。

一方、60mg 製剤の代替として 150mg 製剤を保険医療機関に納入する価格につきましても、医療機関の負担が増えることのないよう適切に取り扱うこと、及び今般の 60mg 製剤の一時供給停止に係る状況及びその対応方について各医療機関に対し十分説明を行うことにつき、本会として中外製薬に確認済みでありますことを申し添えます。



記

- 1 従来から 60mg 製剤を使用してきた保険医療機関において、60mg 製剤の代替として購入した 150mg 製剤を使用した場合には、以下の例のとおり、当該患者の体重から計算される投与量に対し、当該保険医療機関において従来使用してきたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の組み合わせにより投与したものとして、保険請求を行うこと。

なお、その際、診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載すること。

（例 1）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）の投与量が 200mg の患者（体重 50kg の患者の初回投与量がこれに該当）に対して、150mg 製剤（【薬価】150mg 1 瓶：73,981 円）と 60mg 製剤（【薬価】60mg 1 瓶：30,258 円）を 1 瓶ずつ使用していた保険医療機関においては、今般の 60mg 製剤の供給の一時停止により 150mg 製剤を 2 瓶使用したとしても、150mg 製剤 1 瓶及び 60mg 製剤 1 瓶を使用したものとして、それぞれの薬価基準により保険請求を行う。また、その際、診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載する。

（例 2）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）の投与量が 100mg の患者（体重 50kg の患者の 2 回目以降の投与量がこれに該当）に対して、60mg 製剤を 2 瓶使用していた保険医療機関においては、今般の 60mg 製剤の供給の一時停止により 150mg 製剤を 1 瓶使用したとしても、60mg 製剤 2 瓶を使用したものとして、保険請求を行う。また、その際、診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載する。

- 2 上記 1 のほか、本剤の保険適用上の取扱いについては、平成 16 年 6 月 25 日付け保医発第 0625001 号厚生労働省保険局医療課長通知の記の 2（2）のとおりであるので、留意すること。

（※「参考資料 2.」を参照。）

（添付資料）

1. トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の保険請求上の取扱いについて
（平 19. 6. 13 保医発第 0613001 号 厚生労働省保険局医療課長通知）

(参考資料)

1. ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 の添付文書
2. 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正に伴う留意事項について
（平 16. 6. 25 保医発第 0625001 号 厚生労働省保険局医療課長通知）

保 医 発 第 0613001 号
平成 19 年 6 月 13 日

地方社会保険事務局長
都道府県民生主管部(局)
国民健康保険主管課(部)長
都道府県老人医療主管部(局)
老人医療主管課(部)長

}

殿

厚生労働省保険局医療課長

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の保険請求上の取扱いについて

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤については、ハーセプチン注射用 60（以下「60mg 製剤」という。）及び同注射用 150（以下「150mg 製剤」という。）が薬価基準に収載されているところであるが、今般、製造販売業者である中外製薬株式会社から、製造工程における異物混入のため、60mg 製剤の供給が一時的に停止となる旨報告があった。

当該製造販売業者は、60mg 製剤の供給を再開するまでの間、60mg 製剤に代えて 150mg 製剤を供給するとしていることを踏まえ、従来から 60mg 製剤を使用してきた保険医療機関において、60mg 製剤の代替として 150mg 製剤を使用した場合の保険請求上の取扱いについては、当分の間、下記のとおりとするので、関係者に対し周知徹底方願います。

なお、今般の取扱いは、60mg 製剤の代替として 150mg 製剤を使用することにより、従来からの患者負担が増加することのないようにする趣旨で行うものであることに留意されたい。

記

- 1 従来から 60mg 製剤を使用してきた保険医療機関において、60mg 製剤の代替として 150mg 製剤を使用した場合には、以下の例のとおり、当該患者の体重から計算される投与量に対し、当該保険医療機関において従来使用してきたトラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤の組み合わせにより投与したものとして、保険請求を行うこと。

なお、その際、診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載すること。

（例 1）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）の投与量が 200mg の患者（体重 50kg の患者の初回投与量がこれに該当）に対して、150mg 製剤と 60mg 製剤を 1 瓶ずつ使用していた保険医療機関においては、今般の 60mg 製剤の供給の一時停止により 150mg 製剤を 2 瓶使用したとしても、150mg 製剤 1 瓶及び 60mg 製剤 1 瓶を使用したものとして、それぞれの薬価基準により保険請求を行う。また、その際、

診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載する。

(例2)

トラスツズマブ（遺伝子組換え）の投与量が100mgの患者（体重50kgの患者の2回目以降の投与量がこれに該当）に対して、60mg 製剤を2瓶使用していた保険医療機関においては、今般の60mg 製剤の供給の一時停止により150mg 製剤を1瓶使用したとしても、60mg 製剤2瓶を使用したものとして、保険請求を行う。また、その際、診療報酬明細書の摘要欄に、150mg 製剤を代替使用した旨記載する。

- 2 上記1のほか、本剤の保険適用上の取扱いについては、平成16年6月25日付け保医発第0625001号厚生労働省保険局医療課長通知の記の2（2）のとおりであるので、留意すること。

2007年6月

中外製薬株式会社

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体・抗悪性腫瘍剤
「ハーセプチン®注射用60」の一時供給停止に関するご連絡とお詫び

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、格別なるご厚情を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社「ハーセプチン®注射用 60」は、スイス・ロシュ社にて製造、弊社が輸入販売しておりますが、今般、弊社における出荷前の検査におきましてガラス片様物質の混入が確認されたことにより、一時供給を停止させて頂くことと致しました。医療関係者の皆様には多大なご迷惑をお掛けいたしますことを心よりお詫び申し上げます。

現在「ハーセプチン®注射用 60」をご使用中の患者様におかれましては、甚だ勝手なお願いではございますが、「ハーセプチン®注射用 150」による治療をご考慮頂きたくお願い申し上げます。

既に供給しております「ハーセプチン®注射用 60」並びに「ハーセプチン®注射用 150」につきましては、出荷前検査において合格したものであり、安全と判断いたしております。

なお、「ハーセプチン®注射用 60」の供給再開につきましては、改めてご案内させて頂きたく所存でおります。誠に恐縮には存じますが、今暫くのご猶予を賜りますよう心よりお願い申し上げます。

なお、本件に関してのご質問は、中外製薬株式会社医薬情報センター (0120-14-0564) までお問い合わせください。

謹白



抗HER2^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®]注射用60
ハーセプチン[®]注射用150
HERCEPTIN[®]

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

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

規制区分：生物由来製品

指定医薬品

処方せん医薬品^{注2)}

貯 法：2～8℃に保存すること

※ 使用期限：3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

本剤は、ウシの脾臓由来成分を含む生産培地を用いて製造されたものです。ウシ成分を製造工程に使用しており、伝達性海綿状脳症(TSE)の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与するようお願いします(「重要な基本的注意」の項参照)。



【警告】

- 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(心駆出率の変動を含む)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)。
 - 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
- 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)。
- 上記1、2の副作用が報告されているので、本剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上、投与すること。

【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)

【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) ^(注3) 60mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ^(注3) 150mg
	添 加 物	トレハロース 54.48 mg、L-塩酸ヒスチジン 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 136.2 mg、L-塩酸ヒスチジン 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 解 液	日局注射用水 3.0mL		日局注射用水 7.2mL
希 釈 液	日局生理食塩液 250mL		
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	澄明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、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。製造工程において、培地成分としてウシの心臓及び脾臓、ウマの脾臓及び豚肉、並びにブタのラードウォーターを、ブタの脾臓由来酵素(パンクレアチン)及び胃液由来酵素(ペプシン)で処理したもの(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転移性乳癌

＜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】

＜注射用60＞

- 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg(体重)を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水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、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

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—医師等の処方せんにより使用すること

<注射用150>

1. 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg(体重)を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
2. 本剤の投与時には、添付の日局注射用水7.2 mLにより溶解してトラスツズマブ21 mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに添付の日局生理食塩液250 mLに希釈し、点滴静注する。

《体重あたりの換算式》

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

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

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

【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)

- (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[症状が悪化するおそれがある。]
- (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[症状が悪化するおそれがある。または心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (5) 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。]
- (6) 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)。]
- (7) 高齢者(「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。また、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(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること(【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」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、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、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。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)。
- (3) 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)。

(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) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性が確立していない。

(6) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。また、本剤の製造工程において使用されるウシ脾臓含有培地成分は、米国農務省による検疫済米国産ウシを用いて、ろ過処理により製造されている。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

3. 副作用

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%)、嘔気252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(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、咳増加等、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(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。異常が認められた場合には、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。(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	無力症、頭痛、運動失調※、不全麻痺※、しびれ(感)※	異常感覚、めまい、不眠	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパシー、思考異常
消化器	嘔気、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、咳増加、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、痒疹感、脱毛、爪疾患	発汗、痤疮、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹
腎臓			腎機能異常
その他	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

4.高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので、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、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。

[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)調製時には、添付の日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

2)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。]

3)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)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】

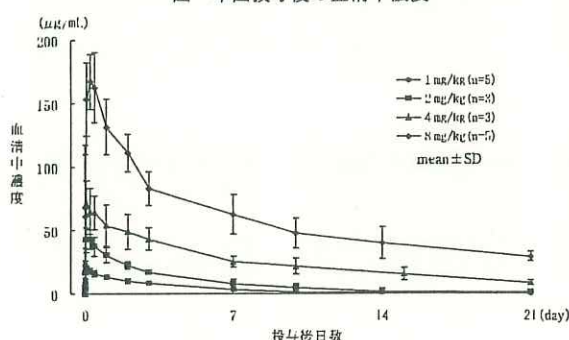
(日本人における成績)

1.血中濃度

単回投与時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分間点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血中から消失は緩やかで、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。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 単回投与後の血中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	t _{1/2} (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

※承認された用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgである

反復投与時²⁾

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日目における最低および最高血中濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の最低および最高血中濃度

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmin (μg/mL)	Cmax (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

※承認された用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgである

2.分布・排泄^{1,3)}

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分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。また血中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。

※承認された用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgである

〈外国人における成績(参考)〉

1. 血中濃度

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(95%信頼区間: 25.5-32.8日)であった。⁴⁾

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

C _{min} [※] (μg/mL)	C _{max} [※] (μg/mL)	AUC [※] (mg·day/L)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

※承認用量を投与した際の定常状態時(約20週で到達)の予測値

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中濃度は、低値を示す傾向が認められた。⁵⁾

(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、¹²⁵I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、血中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した。⁶⁾血中放射能のほとんどはトラスツズマブであった。⁷⁾

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。⁸⁾

2. 排泄

マウス(ICR系)に¹²⁵I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。⁹⁾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。⁷⁾

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。¹⁰⁾

【臨床成績】

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。¹¹⁾

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
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	9	2	18

NE: Not Evaluate

症例数(%)

※承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである
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 ¹²⁾	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 ¹³⁾	37	9(24.3)

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第Ⅲ相	アントラサイクリン+シクロホスファミド併用 パクリタキセル併用 ¹⁴⁾	143 92	80(55.9) 38(41.3)
	単独投与 ¹⁵⁾	207	34(16.4)
その他の臨床試験	用量別単独投与 ¹⁶⁾		
	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 [※]	29	8(27.5)
	既存の癌治療 ¹⁷⁾ 併用 ¹⁷⁾	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 ¹⁸⁾	154	5(3.2)

症例数(%)

注4)放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

※承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

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、アントラサイクリン+シクロホスファミド併用群9.08ヶ月、パクリタキセル併用群6.87ヶ月であり、それぞれ化学療法単独の場合の6.48ヶ月、2.89ヶ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ヶ月、2+群5.3ヶ月、本剤単独投与において3+群3.3ヶ月、2+群1.9ヶ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

【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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。

1. 抗腫瘍効果^{21, 22)}

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=1.0×10⁶))及び卵巣癌(CAOV3-HER2)[※]に対し抗腫瘍効果が認められた。

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、1 mg/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。

※承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

2. 作用機序^{20, 23, 24)}

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、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℃、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²⁵⁾=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[※](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5) 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 $R^2=0.93$ 、 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 $=9.0 \times 10^5$))及びMCF7(HER2低レベル発現株細胞(細胞当たりのHER2レセプター数 $=2.2 \times 10^4$))細胞を本薬 $150 \mu\text{g/mL}$ 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。

※承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ(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($\text{C}_{1032}\text{H}_{1600}\text{N}_{277}\text{O}_{335}\text{S}_6$)

重鎖($\text{C}_{2192}\text{H}_{3387}\text{N}_{553}\text{O}_{671}\text{S}_{16}$)

分子量：148,000

【取扱い上の注意】

投与時に、患者の体温低下を避けるために、本剤及び添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温に放置したのち使用すること。

【承認条件】

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。

*【包装】

ハーセプチン注射用60：1バイアル
日局注射用水1アンプル(3.0mL) 及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL) 添付
ハーセプチン注射用150：1バイアル
日局注射用水1アンプル(7.2mL) 及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL) 添付

【主要文献】

- 1-18) 社内資料
- 19) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985
- 20) Lewis, G. D., et al. : Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 21) Pietras, R. J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998
- 22) Baselga, J., et al. : Cancer Res. 58 : 2825, 1998
- 23-24) 社内資料

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 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)	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

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

84005311/84005312



保医発第0625001号
平成16年6月25日

地方社会保険事務局長 殿
都道府県民生主管部(局)
国民健康保険主管課(部)長 殿
都道府県老人医療主管部(局)
老人医療主管課(部)長 殿

厚生労働省保険局医療課長

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正に伴う留意事項について

標記については、「使用薬剤の薬価(薬価基準)」(平成16年厚生労働省告示第85号。以下「薬価基準」という。)の一部が平成16年6月25日付厚生労働省告示第252号をもって改正され、告示の日から適用されたところであるが、その概要は下記のとおりであるので、関係者に対して周知徹底をお願いする。

記

1 薬価基準の一部改正について

- (1) 平成16年2月27日までに薬事法(昭和35年法律第145号)の規定に基づき承認され、薬価基準への収載希望があった医薬品(内用薬7品目、注射薬14品目及び外用薬4品目)について、薬価基準の別表に収載したものであること。
- (2) (1)により薬価基準の別表に収載されている全医薬品の品目数は、次のとおりであること。

区 分	内 用 薬	注 射 薬	外 用 薬	歯科用薬剤	計
品目数	6, 661	3, 342	2, 000	35	12, 038

2 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(1) アリセプトD錠3mg、同5mg

- ① 本製剤の効能・効果は、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」であり、使用上の注意においては、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆と診断された患者のみ使用すること。」と記載されていることから、使用に当たっては十分留意すること。

- ② アリセプトD錠3mgについては、使用上の注意において、「3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、1～2週間を超えて使用しないこと。」と記載されていることから、使用に当たっては十分留意すること。
- ③ 既収載のアリセプト錠3mg、同5mgについても、①及び②と同様の取扱いとすること。

(2) ハーセプチン注射用60

- ① 本製剤の使用上の注意において、(ア)本製剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上、投与すること、(イ)HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施することとされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 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。
- ③ 既収載のハーセプチン注射用150についても、①及び②と同様の取扱いとすること。

(3) 乾燥BCG膀胱内用（日本株）

- ① 本製剤の使用上の注意において、「本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師の下で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」とされているので、このような場合に限り算定できるものであること。
- ② 使用上の注意に「浸潤性の膀胱癌（組織学的深達度T₂以上）は本剤の適用外であるので、投与前に必ず生検等を実施し、浸潤性ではないことを確認してから投与を開始すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。