

審査報告書

平成 23 年 10 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ハーセプチン注射用 60、同 150
[一 般 名]	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 9 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）を 60mg 又は 150mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 8 号）に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告

平成 23 年 10 月 19 日作成

I. 申請品目

- [販売名] ハーセプチン注射用 60、同 150
[一般名] トラスツズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 9 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）を 60mg 又は 150mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果] ○HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
○HER2過剰発現が確認された乳癌における術前又は術後補助化学療法
○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（下線部追加）

- [申請時用法・用量] HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法には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。
（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

19■■年■■月より、海外において、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象とし、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の3週間1回投与を含む化学療法を用いた海外第I/II相試験（BO15935 試験）（J Clin Oncol 2003; 21: 3965-71）が実施された。その後も、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象として、本薬の3週間1回単独投与を用いた海外第I/II相試験（MO16982 試験）（J Clin Oncol 2010; 28: 960-6）及び海外第II相試験（WO16229 試験）（J Clin Oncol 2005; 23: 2162-71）、本薬の3週間1回投与を含む化学療法を用いた海外第II相試験（MO16419 試験）（J Clin Oncol 2010; 28: 976-83）が実施されている。F. Hoffmann-La Roche 社は、当該臨床試験結果を以って、英国、フランス、ドイツで20■■年■■月に HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する3週間1回投与の用法・用量追加を目的とした承認申請を行い、2008年9月に HER2 過剰発現が確認され

た転移性乳癌に対して、本薬は「*Three-weekly schedule ; The recommended initial loading dose is 8mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.*」の用法・用量で承認されている。なお、米国においては、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与法は承認されていない。

また、HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対して、欧米 4 カ国（米国、英国、ドイツ、フランス）において申請者による開発はこれまでに行われておらず、承認されていない。

本邦では、申請者によるHER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与法及びHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に関する開発は行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は 1 週間 1 回投与法を用法として 2001 年 4 月に「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」の効能・効果にて承認され、3 週間 1 回投与法の用法は 2008 年 2 月に「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、2011 年 3 月に「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として各々承認されている。

平成23年4月18日に開催された、厚生労働省の「第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～④の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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）」が取り纏められた。また、以下の⑤～⑧の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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）」が取り纏められた。なお、これらの報告書においては、「HER2過剰発現」と「HER2陽性」の総称として、「HER2陽性」が用いられている。

- ① 海外臨床試験（BO15935 試験、MO16982 試験、WO16229 試験、及びMO16419 試験）成績に基づき、欧州諸国において本薬の HER2 陽性転移性乳癌に対する「初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与」の用法・用量が承認されている。また、当該臨床試験成績は、本邦で既承認である HER2 陽性転移性乳癌に対する本薬の 1 週間 1 回投与法と同様に一定の有効性が期待できると考えること
- ② 欧米の治療ガイドライン及び教科書に、HER2 陽性転移性乳癌に対する本薬の 3 週間 1 回投与法に関する記載がなされていること
- ③ 本邦では、HER2 陽性転移性乳癌に対し、本薬を 3 週間 1 回投与した臨床試験及び症例報告は得られていないものの、以下の内容を踏まえると、日本人の HER2 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の 3 週間 1 回投与法での有効性は期待できると考えること
 - 本邦で既承認である HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法では、本薬の 3 週間 1 回投与が使用されており、当該承認根拠となった国際共同第Ⅲ相試験の結果、本薬は日本人患者と外国人患者との間に明らかな民族差はなく一定の有効性が認められていること
 - 海外臨床試験において、HER2 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の 3 週間 1 回投与での有効性は期待できると考えること
 - 日本人 HER2 陽性転移性乳癌患者に対して本薬の 1 週間 1 回投与の使用方法では有効性が確認されていること
- ④ 海外臨床試験（BO15935試験、MO16982試験、WO16229試験、及びMO16419試験）にお

いて、本薬の特徴的な副作用と考えられる心不全及びinfusion reactionは1週間1回投与方法と同様の割合で認められており、本薬の国内添付文書に記載されていない発現率10%以上の有害事象は併用薬剤の影響の可能性が考えられる、あるいは非重篤であることから、本薬の忍容性に特段の問題はないと考えること。また、本邦では、既にHER2陽性乳癌の術後補助化学療法において、3週間1回投与方法で承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていることを踏まえると、日本人患者での安全性は管理可能と考えること

- 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について、医師主導の海外臨床試験（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85、Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、Lancet 2010; 375: 377-84、及びBreast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37）において本薬の1週間1回投与及び3週間1回投与によりpCR率（機構注：病理組織学的完全奏効率）の改善が認められ、一定の有効性が示されていること。なお、結果解釈に注意が必要な点があるものの、医師主導の海外第Ⅲ相試験（NOAH試験）（Lancet 2010; 375: 377-84）では、本薬投与で無病生存期間の延長効果が示されている
- ⑥ 国内外の治療ガイドライン及び教科書において、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対する本薬を含めたレジメンに関する有効性が記載されていること
- ⑦ 本邦では、医師主導治験（NCC-IDC-003試験）（J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27: 565）や他の臨床試験・研究において、本薬のHER2陽性乳癌に対する本薬1週間1回投与及び3週間1回投与による術前補助化学療法における一定の有効性が示されていること
- ⑧ HER2陽性乳癌に対する本薬による術前補助化学療法の国内外試験で確認された有害事象は、既に本薬の添付文書に記載されている安全性プロファイルと大きな差はなく、管理可能と考えること

「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）」及び「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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）に基づき、平成 23 年 4 月 28 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌における 3 週間 1 回投与方法」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 8 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、効能・効果の設定、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 効能・効果の設定について

提出された術前補助化学療法に係る公知申請の該当性報告書において、『効能・効果に「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」の内容を追加することは妥当であるが、効能・効果の表記として「乳癌」とすることも検討されるべきと考えており、この点については承認申請後に検討されることが望ましい』旨が記載されていることを踏まえ、機構は、効能・効果について検討を行った。

本薬は、術前補助化学療法、術後補助化学療法、転移性乳癌のいずれに対しても有効性が確認されていることから、乳癌の治療体系等を踏まえて、効能・効果の表記は、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」と纏めて表記することは可能と判断した。

(3) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、申請効能・効果以外は、更に追記・修正すべき点はないと判断した。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 8 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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）」及び「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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[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
(下線部変更)

[用法・用量]

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法には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。

(下線部追加)

[警告]（変更なし）

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。
 - (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。

[効能・効果に関連する使用上の注意]（取り消し線部削除、下線部変更）

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乳癌の場合
~~本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。~~
23. 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・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

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) 術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
 - (3) 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。
 - (1) 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、【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 B 法にて投与する場合に、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、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、改めて初回投与量の 8mg/kg で投与を行う。なお、次回以降は 6mg/kg を 3 週間間隔で投与する。
4. 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]。