

審査報告書

平成20年1月16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60¹⁾、同150²⁾

〔一 般 名〕 トラスツズマブ（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 中外製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成18年11月30日

〔剤型・含量〕 注射剤・1バイアル中トラスツズマブ（遺伝子組換え）60mg¹⁾ 又は150mg²⁾を含有する

〔申請区分〕 医療用医薬品（4）新効能医薬品
医療用医薬品（6）新用量医薬品

〔アミノ酸配列〕

アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

1 Asp-Ile-Gln-Met-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-Ile-Thr-Cys-Arg-Ala-
26 Ser-Gln-Asp-Val-Asn-Thr-Ala-Val-Ala-Tyr-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Leu-Leu-Ile-Tyr-Ser-
51 Ala-Ser-Phe-Leu-Tyr-Ser-Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Arg-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-
76 Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-His-Tyr-Thr-Thr-Pro-Pro-Thr-Phe-Gly-Gln-
101 Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-
126 Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-
151 Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-
176 Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

軽 鎖

1 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-Ser-Cys-Ala-Ala-Ser-
26 Gly-Phe-Asn-Ile-Lys-Asp-Thr-Tyr-Ile-His-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Ala-Arg-
51 Ile-Tyr-Pro-Thr-Asn-Gly-Tyr-Thr-Arg-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly-Arg-Phe-Thr-Ile-Ser-Ala-Asp-Thr-Ser-
76 Lys-Asn-Thr-Ala-Tyr-Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ser-Arg-Trp-Gly-
101 Gly-Asp-Gly-Phe-Tyr-Ala-Met-Asp-Tyr-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-
126 Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-
151 Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-
176 Val-Lue-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln-Thr-
201 Tyr-Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys-

226 Thr-His-Thr-Cys*-Pro-Pro-Cys*-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-
 251 Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-
 276 Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Aal-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-Asn-
 301 Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-Lys-Cys-Lys-
 326 Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Gln-
 351 Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-
 376 Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-
 401 Leu-Asp-Ser-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Typ-Gln-Gln-Gly-Asn-Val-
 426 Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly

重鎖

Asn : 糖鎖結合部位

重鎖Asn300部位糖鎖構造

GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → GlcNAcβ1→2Manα1
GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → GlcNAcβ1→2Manα1 Fucα1 ← 6
Galβ1→4GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → GlcNAcβ1→2Manα1
Galβ1→4GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → GlcNAcβ1→2Manα1 Fucα1 ← 6
GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → Galβ1→4GlcNAcβ1→2Manα1 Fucα1 ← 6
Galβ1→4GlcNAcβ1→2Manα1 ← 6 Manβ1→4GlcNAcβ1→4GlcNAc-Asn³⁰⁰ 3 → Galβ1→4GlcNAcβ1→2Manα1 Fucα1 ← 6

Fuc : L-フコース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : D-マンノース、Gal : D-ガラクトース

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：約148,000

化学名：ヒトIgG1に由来するフレーム構造領域及びマウスモノクローナル抗HER2抗体の相補的抗原認識領域を含むヒト化モノクローナル抗体組換えDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（ $C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$ ：分子量：23,443.1）の軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（ $C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$ ：分子量：49,156.5）の重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約148,000、四本鎖型95%以上）。

[特記事項] 優先審査（平成19年2月7日薬食審査発第0207004号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成20年1月16日作成

[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] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 30 日

審査結果

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の効能・効果に対して、提出された資料から有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]（下線部追加部分）

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後補助化学療法

[用法・用量]（下線部追加部分）

1. HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の場合

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。

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の場合

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。

[指示事項]

1. BIG01-01/BO16348 試験の 1 年投与群と 2 年投与群の結果が今後得られ次第、速やかに公表するとともに、医療現場に適切に情報提供すること。
2. BIG01-01/BO16348 試験で計画されている心臓関連有害事象の長期追跡調査の情報について、医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 19 年 12 月 12 日作成

I. 品目の概要

- [販 売 名] ハーセプチン注射用 60¹⁾、同 150²⁾
[一 般 名] トラスツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 30 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中トラスツズマブ (遺伝子組換え) 60mg¹⁾ 又は 150mg²⁾ を含有する
[申請時の効能・効果] (下線部変更部分)
HER2 過剰発現が確認された乳癌
[申請時の用法・用量] (下線部追加部分)
HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌の場合
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。
HER2過剰発現が確認された手術可能乳癌の場合
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を約90分かけて3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 (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、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

[特 記 事 項] 優先審査 (平成 19 年 2 月 7 日薬食審査発第 0207004 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

1.1 本薬の概要

トラスツズマブ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は米国 Genentech, Inc. (Genentech 社) により創製されたヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: HER2) に対するヒト化マウスモノクローナル抗体である。本薬は HER2 タンパクに特異的に結合した後、ナチュラルキラー細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用等を惹起することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

国内において、本薬は三菱化学株式会社により 1996 年 5 月から国内第 I 相試験が開始され、日本ロシュ株式会社 (現 中外製薬株式会社) により当該国内臨床試験成績と海外臨床試験成績を基に承認申請が行われ、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」を効能・効果として 2001 年 4 月に承認されている。

海外においては、本薬は 1998 年 9 月に米国において承認されて以降、カナダでは 1999 年 8 月、また EU (中央審査方式) では 2000 年 8 月に承認され、2007 年 10 月時点では HER2

過剰発現が確認された転移性乳癌の適応は 100 以上の国・地域で承認されている。

一方、HER2陽性乳癌に対する本薬を含む術後補助化学療法の見直しは2000年以降開始された。米国Genentech社と米国立がん研究所の共同試験として北米で実施されたNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31試験（NSABP B-31試験）及びNorth Central Cancer Treatment Group N9831試験（NCCTG N9831試験）の統合中間解析の結果に基づいてGenentech社は米国で承認申請を行い、2006年11月に本薬の乳癌術後補助化学療法の適応が承認された。また、F. Hoffmann-La Roche Ltd.（Roche社）とBreast International Groupとの共同試験として2001年11月から欧州等で実施されたBIG01-01/BO16348試験には、国内からの症例登録が2001年11月より行われ、Roche社は当該試験の中間解析結果に基づいてEUで承認申請を行い、2006年5月に乳癌術後補助化学療法の適応が承認された。

今回、BIG01-01/BO16348試験の中間解析結果に基づいて中外製薬株式会社により本薬の乳癌術後補助化学療法の適応について一部変更承認申請が行われた。

なお、本審査報告においては、「補助化学療法」と「補助療法」の使い分けは行わず、抗体である本薬を用いる場合も「術後補助化学療法」、「術前補助化学療法」と記載した。

2. 品質に関する資料

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

臨床試験における血清中トラスツズマブ濃度はサンドイッチ ELISA 法にて測定された。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

申請用法・用量における本薬の薬物動態（PK）は乳癌患者を対象に 3 試験で検討されている。

1) 第Ⅲ相試験（試験番号BIG01-01/BO16348、N Engl J Med 2005; 353: 1659-72、Lancet 2007; 369: 29-36、実施期間2001年11月～試験継続中、評価資料）

HER2陽性乳癌（腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径1cm以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、かつ術前又は術後補助化学療法を完了した症例を対象（目標症例数：1,494例/群）とし、①本薬を1年投与する1年投与群と本薬を投与しない観察群、②本薬を2年投与する2年投与群と観察群、とで有効性及び安全性を比較することを目的とした、多施設共同ランダム化非盲検比較試験が日本を含む39カ国で実施された。

本薬の用法・用量は、初回投与は8mg/kg、2回目以降は6mg/kgを3週間隔で点滴静注とされた。なお、何らかの理由により予定された投与が遅れた場合、遅延が1週間以内は6mg/kg、1週間超は8mg/kgを投与し、次回以降は6mg/kgを3週間隔で投与することとされた。

本試験の中間解析では、独立データモニタリング委員会の提言に基づいて開示された観察群及び1年投与群の各1,693例（計3,386例）が有効性解析対象とされ、それぞれ観察群1,678例及び1年投与群1,708例が安全性解析対象とされた。また、本試験では一部の症例を対象にPKサブスタディが実施され、中間解析時点までに1,693例（1年投与群44例、2年投与群1,649例）が登録され、中間解析時点までに血清中本薬濃度データが得られていた1年投与群の37例（うち国内症例は9例）がPK解析対象とされた。

各サイクルの血清中本薬濃度推移及びトラフ濃度（C_{trough}）の結果より、血清中本薬濃度はサイクル13までに定常状態に達していることが示唆された。サイクル13及び18のC_{trough}〔平

均値 (CV%)] はそれぞれ63.2µg/mL (22%) 及び66.5µg/mL (33%) であり、非臨床試験成績 (「初回申請時資料概要」 http://211.132.8.246/shinyaku/g0104/03/5303990_21300AMY00128.html 参照) から推定された最小有効血清中濃度である10~20µg/mLを上回った。サイクル1、13及び18における本薬のPKパラメータを下表に示す。

	サイクル1 (n=37)	サイクル13 (n=12)	サイクル18 (n=8)
t _{max} (h after start of infusion)	16.5 ^c ± 82.4	45.1 ^d ± 144.4	3.0 ± 2.2
t _{last} (h)	494.3 ± 48.6	504.8 ± 1.6	1047.5 ± 73.7
C _{max} (µg/mL)	198 ± 38.2	216 ± 21.7	210 ± 12.3
AUC (mg·day/L) ^a	1494 ± 317.1	2255 ± 369.8**	2206 ± 387.8
CL (L/day) ^b	0.232 ± 0.054*	0.169 ± 0.040**	0.181 ± 0.038
t _{1/2} (day)	—	—	16.4 ± 4.0

平均値±標準偏差、a: サイクル1はAUC_{last}、サイクル13及び18はAUC_τ、b: サイクル13及び18はCL_{ss}、c: 症例番号 A* の値 (外れ値) を除いた平均値 (CV%) は2.92時間 (66%)、d: 症例番号 B* の値 (外れ値) を除いた平均値 (CV%) は3.46時間 (44%)、*: n=34、**: n=10

なお、PK サブスタディの進捗状況について申請者は以下のように説明している。

BIG01-01/BO16348 試験と同様、PK サブスタディも継続中である (20■年■月■日時点)。PK サブスタディの最終症例登録日は不明であるが、BIG01-01/BO16348 試験の症例登録が20■年■月に終了したことから、PK サブスタディの最終サンプルは20■年第■四半期までに得られる予定である。PK サブスタディ終了後、Roche 社において、PPK 解析により本薬の PK に関する最終評価が計画されている。

2) 第 I / II 相試験 (試験番号 BO15935、J Clin Oncol 2003; 21: 3965-3971、実施期間 19■年■月~20■年■月、参考資料)

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本薬とパクリタキセル (PTX) 併用時の安全性、忍容性、有効性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、カナダの4施設で実施された。

用法・用量は、本薬は初回8mg/kg、2回目以降は6mg/kgを3週毎に病勢進行まで静脈内投与し、PTXは175mg/m²を3週毎に8サイクルまで静脈内投与することとされた。

登録された32例のうち、本薬のPKは29例で評価され、3週間隔投与法でのサイクル4、10及び12のPKパラメータ及びトラフ濃度が検討された。本薬のPKパラメータを下表に示す。また、E_{max}モデルで推定されたC_{ss, trough}は81µg/mLであった。

	サイクル4 (n=25)	サイクル10 (n=3)	サイクル12 (n=15)
C _{trough} (µg/mL)	50.1 (36)	66.0 (39)	72.3 (46)
C _{max} (µg/mL)	196 (14)	203 (7)	237 (12)
t _{max} (h after start of infusion)	4.4 (56)	1.7 (22)	2.7 (45)
AUC _{last} (mg·day/L)	1752 (25)	1877 (10)	2314 (35)
t _{1/2} (day)	19.0 (41)	27.0 (22)	18.3 (44)
CL (L/day)	0.233 (23)	0.210 (24)	0.197 (57)

平均値 (CV%)

なお、PTX の C_{max}、AUC_{last}、CL 及び t_{1/2} は、PTX 単独投与時と本薬併用時で明らかな差異は認められなかったと申請者は説明している。

3) 第 II 相試験 (試験番号 WO16229、J Clin Oncol 2005; 23: 2162-2171、実施期間 2000 年■月~20■年■月、参考資料)

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本薬単独投与の有効性、安全性及びPKを検討する目的の非盲検非対照試験が、オーストラリア、カナダ、中国等の35施設で

実施された。

本薬の用法・用量は、初回は8mg/kg、2回目以降は6mg/kgを3週毎に病勢進行まで静脈内投与することとされた。

本試験には105例が登録され、このうち100例から本薬の血清中トラフ濃度が得られた。また、サイクル6のPKパラメータは検討対象とされた48例中23例から得られ、残りの25例は当該サイクルの採血スケジュールが完了しなかったため解析からは除外された。

サイクル6のPKパラメータを下表に示した。E_{max}モデルで推定されたC_{ss,trough}は65.47μg/mLであった。K (C_{ss,trough}の50%濃度に到達するまでの時間) は6.91週間と算出されたことから、Kの2倍時間 (C_{ss,trough}の67%に到達するのにかかる時間) を定常状態とすると、定常状態に達する時間は約14週と算出された。

サイクル 6 における本薬の PK パラメータ

C _{trough} (μg/mL) *	C _{max} (μg/mL) **	t _{max} (h after start of infusion)	t _{1/2} (day)	AUC _τ (mg·day/L) **	CL _{ss} (L/day) **
46.33 (36)	220.9 (48)	3.46 (50)	16.4 (42)	1814 (32)	0.254 (30)

平均値 (CV%)、n=22、* : n=23、** : 幾何平均値 (CV%)

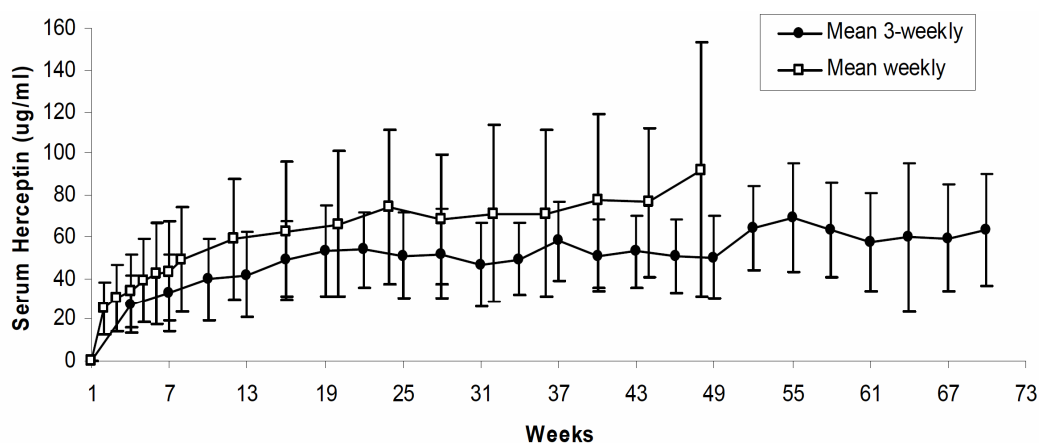
4) 申請者による考察

(1) 申請用法・用量 (3 週間隔投与法) と既承認用法・用量 (毎週投与法) の PK 比較

原発性乳癌患者 (機構注: 申請者は、臨床病期StageI、II A、II B、III Aの乳癌を「原発性乳癌」と記載している。) に本薬を毎週投与した際のPKデータは得られていないため、転移性乳癌患者に本薬を毎週投与又は3週間隔投与した際のPKデータ、及び母集団薬物動態 (PPK) 解析結果を用いて、両用法・用量のPKを比較した。なお、3週あたりの総投与量は、いずれの用法・用量も初回投与後3週間は8mg/kg、4週目以降は6mg/kgである。

① 血清中本薬濃度推移の比較

毎週投与法 (H0649g試験: 「初回申請時資料概要」 http://211.132.8.246/shinyaku/g0104/03/5303990_21300AMY00128.html 参照) と3週間隔投与法 (WO16229試験) における血清中本薬濃度を比較した結果を下図に示す。両試験内での個体間差が大きく、トラフ濃度推移に明らかな差があるとは言えず、また、平均トラフ濃度はいずれも最小有効血清中濃度とされる10~20μg/mLを上回っており、臨床的に大きな差はないと申請者は考察している。



平均値±標準偏差*

週	1	2	7	12	13	16	19	20	24	25	28	31	32	36	37	40	43	44	48	49	55	61	67	70
3週間隔投与法 症例数	98	—	81	—	59	32	31	—	—	28	24	17	—	—	13	12	11	—	—	7	5	4	2*	2*
毎週投与法 症例数	—	195	115	80	—	77	—	44	51	—	25	—	23	37	—	18	—	10	28	—	—	—	—	—

*症例数からは平均値及び標準偏差は算出不能

定常状態（平均トラフ濃度が $C_{ss, trough}$ の20%以内）に到達する時間は、3週間隔投与法（BO15935試験及びWO16229試験）ではそれぞれサイクル8及び7以降（「4.2.2」第Ⅰ/Ⅱ相試験」及び「4.2.3」第Ⅱ相試験」の項参照）、毎週投与法（H0649g試験）では概ね24週（3週間隔投与法におけるサイクル8）以降とみなされ、両用法・用量で同程度であると申請者は考察している。

② PPK解析による比較

転移性乳癌患者又は非小細胞肺癌患者を対象とした毎週投与法（BO15899試験：51例529時点、M77004試験：15例355時点）及び3週間隔投与法（BO15935試験：30例824時点、WO16229試験：98例800時点）のPKデータを併合してPPK解析を実施した（毎週投与時の血清中トラフ濃度推移に両癌腫の差は認められていない）。PPK解析結果から推定された各症例のPKパラメータを基に、定常状態における3週間のAUCを算出した結果、両用法・用量で同程度であった（下表）。

	毎週投与法		3週間隔投与法	
	中央値	5～95パーセンタイル値	中央値	5～95パーセンタイル値
定常状態における3週間のAUC (mg・day/L)	1,677	1,225～2,666	1,793	959～2,896

毎週投与法の用法・用量：初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを毎週投与

3週間隔投与法の用法・用量：初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週毎に投与

また、本薬を3週間隔投与したBIG01-01/BO16348試験、WO16229試験及びBO15935試験では、本薬の $t_{1/2}$ はモデルに依存しない方法で算出され、それぞれ16.4日、16.4日及び18.3～27.0日であった。一方、本薬を毎週投与した海外臨床試験〔H0407g試験（第Ⅰ相試験、固形癌患者）、H0551g試験（第Ⅱ相試験、転移性乳癌患者）、H0649g試験（第Ⅲ相試験、転移性乳癌患者）及びH0648g試験（第Ⅲ相試験、転移性乳癌患者）：「初回申請時資料概要」http://211.132.8.246/shinyaku/g0104/03/5303990_21300AMY00128.html 参照〕のPKデータ（全476例）を併合し、2-コンパートメントモデルを用いてPPK解析した結果、 $t_{1/2}$ は28.5日（95%信頼区間：[25.5, 32.8日]）と算出された（Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56: 361-369）。本薬の $t_{1/2}$ が毎週投与時に比べて3週間隔投与時により低値を示した理由は、解析法の違いによる影響が大きいと申請者は考察している。

（2）申請用法・用量における原発性乳癌と転移性乳癌のPK比較

PTXの併用は本薬のPKに影響を及ぼさないことから（「初回申請時資料概要」http://211.132.8.246/shinyaku/g0104/03/5303990_21300AMY00128.html 参照）、転移性乳癌患者に本薬単独投与又はPTX併用投与した試験（WO16229試験、BO15935試験）のPKデータを併合し、BIG01-01/BO16348試験のPKサブスタディで得られた「原発性乳癌」患者のPKデータと比較・検討した結果、本薬の血清中トラフ濃度に「原発性乳癌」患者と転移性乳癌患者の差は認められなかった（下表）。

原発性及び転移性乳癌患者における各サイクルの血清中トラフ濃度

	サイクル2*		サイクル3		サイクル13	
	原発性乳癌	転移性乳癌	原発性乳癌	転移性乳癌	原発性乳癌	転移性乳癌
例数	128	32	108	31	26	12
平均値	21.8	27.7	36.5	48.2	65.0	63.2
標準偏差	14.6	7.9	24.1	14.5	27.5	13.7
最小値	0.3	20.3	0.180	28.0	2.40	44.1
中央値	20.8	25.7	35.3	44.4	61.3	60.3
最大値	129	61	203	110	122	86.0
CV%	67	29	66	30	42	22
幾何平均値	16.9	26.9	25.4	46.6	55.7	61.9

単位：μg/mL、*：サイクル2のトラフ濃度は実測値を0.75倍（6mg/kg／8mg/kg）した値

本薬のPKパラメータを算出した投与サイクルは、原発性乳癌患者（BIG01-01/BO16348試験）と転移性乳癌患者（BO15935試験、WO16229試験）とで異なるものの、3試験のPKプロファイルに大きな差は認められなかった（下表）。

	n	C _{trough} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (mg·day/L) ^a	t _{1/2} (day)	CL _{ss} (mL/h) ^b
BO15935試験							
サイクル4	25	50.1 (36)	196 (14)	4.4 (56)	1752 (25)	19.0 (41)	0.235 (23)
サイクル10	3	66.0 (39)	203 (7)	1.7 (22)	1877 (10)	27.0 (22)	0.211 (24)
サイクル12	15	72.3 (46)	237 (12)	2.7 (45)	2314 (35)	18.3 (44)	0.197 (57)
WO16229試験							
サイクル6 ⁱ	22-23 ^f	46.33 (36)	220.9 (48)	3.46 (50)	1814 (32)	16.4 (42)	0.254 (30)
BIG01-01/BO16348試験							
サイクル1	34-37 ^g	n.d.	198 (19)	16.5 (500) ^d	1494 (21)	—	0.232 (23)
サイクル2	32	27.7 (29) ^c	—	—	—	—	—
サイクル3	31	48.2 (30)	—	—	—	—	—
サイクル13	10-12 ^h	63.2 (22)	216 (10)	45.1 (320) ^e	2255 (16)	—	0.169 (24)
サイクル14	12	88.3 (64)	—	—	—	—	—
サイクル18	8	66.5 (33)	210 (6)	3.0 (72)	2206 (18)	16.4 (25)	0.181 (21)

平均値（CV%）、n.d.：not detected

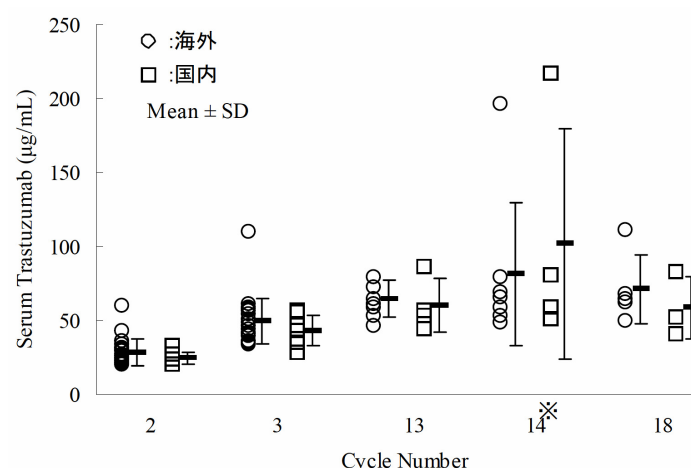
a：BIG01-01/BO16348試験のサイクル13及び18、WO16229試験のサイクル6はAUC_{0-504h}、b：BIG01-01/BO16348試験のサイクル1はCL、c：実測値を0.75倍（6mg/kg／8mg/kg）した値、d：症例番号 A^{*} の値（はずれ値）を除いた平均値（CV%）は2.92時間（66%）、e：症例番号 B^{*} の値（はずれ値）を除いた平均値（CV%）は3.46時間（44%）、f：C_{trough}は23例、他のパラメータは22例、g：CLは34例、他のパラメータは37例、h：AUC_{0-504h}及びCL_{ss}は10例、他のパラメータは12例、i：C_{max}、AUC_{0-504h}及びCL_{ss}は幾何平均値（CV%）

また、転移性乳癌患者のPKデータを中心としたPPK解析により推定した定常状態の3週間のAUCと、BIG01-01/BO16348試験のサイクル13及び18におけるAUC_{0-504h}を比較した。その結果、PPK解析により推定した定常状態におけるAUCの中央値〔5～95パーセンタイル値〕は1793mg·day/L〔959～2896mg·day/L〕（3週間隔投与法）、BIG01-01/BO16348試験のサイクル13及び18におけるAUC_{0-504h}は2255及び2206mg·day/Lであり、いずれのサイクルのAUC_{0-504h}もPPK解析によるAUC値の5～95パーセンタイル値の範囲内に含まれていると申請者は説明している。

（3）BIG01-01/BO16348 試験の国内症例と海外症例の比較

BIG01-01/BO16348試験のPKサブスタディの中間解析対象である37例の体重（平均値±標準偏差）は、国内症例は55.8±3.3kg（9例）、海外症例は65.8±11.3kg（28例）であった。

血清中トラフ濃度について、本薬が3回以上投与された症例（国内7例、海外25例）のデータを用いて民族間の比較をした結果、例数が少なく統計学的な比較はできないものの、各サイクルのトラフ濃度は国内外で同様であった（下図）。



※国内症例、海外症例の各1例で他症例より高値を示したが、サンプル取扱いの不備を裏付ける根拠がないため、これらの値も解析に含めた。

また、サイクル1、13及び18におけるPKパラメータについても、例数が少なく統計学的な比較はできないが、各サイクルのいずれのPKパラメータも国内外の症例間で大きな差は認められなかった（下表）。

		海外症例		国内症例	
		N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
サイクル1	C _{max} (µg/mL)	28	205 ± 41	9	176 ± 18
	AUC _{last} (mg·day/L)	28	1541 ± 346	9	1348 ± 131
	CL (L/day)	25	0.232 ± 0.059	9	0.229 ± 0.038
サイクル13	C _{max} (µg/mL)	8	219 ± 23	4	209 ± 19
	AUC _{0-504h} (mg·day/L)	7	2317 ± 283	3	2111 ± 575
	CL _{ss} (L/day)	7	0.171 ± 0.039	3	0.164 ± 0.051
サイクル18	C _{max} (µg/mL)	5	215 ± 5	3	203 ± 19
	AUC _{0-504h} (mg·day/L)	5	2289 ± 297	3	2067 ± 551
	CL _{ss} (L/day)	5	0.188 ± 0.027	3	0.171 ± 0.058
	t _{1/2} (day)	5	16.3 ± 3.8	3	16.7 ± 5.3

＜機構における審査の概要＞

1) BIG01-01/BO16348 試験の PK サブスタディの中間解析結果

申請者は、本薬のt_{1/2}が毎週投与時に比べて3週間隔投与時により低値を示した理由は、解析法の違いによる影響が大きいと考察している（「4.2.4 申請者による考察」の項参照）。

機構は、両用法・用量におけるt_{1/2}の違いについて、解析法の違いによる影響が大きいと考察した理由を具体的に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

BIG01-01/BO16348試験における本薬の投与間隔（21日）と、サイクル13、14及び18投与直前のトラフ濃度をサイクル2投与直前のトラフ濃度で除して得た累積係数（R_{AC}）を用いて、本薬のt_{1/2}を算出した。その結果、各サイクルのt_{1/2}（平均値）は25.5～40.3日（中央値：24.0～28.5日）であり、PPK解析（2-コンパートメントモデル）により算出された値（28.5日、「4.2.4」(1)②PPK解析による比較）の項参照）に近似したことから、モデルに依存しない解析（実測値の終末相における傾きkから算出）では、実際のPKに影響している終末相（機構注：t_{1/2}を算出する上で適切な終末相、との主旨と理解した。）を評価するのに十分な採血時点を確保出来なかったこと、及び反復投与による本薬の蓄積が加味されなかったことにより、t_{1/2}が過小評価されたと考えられた。

機構は、両用法・用量におけるt_{1/2}の違いの原因は異なる算出方法によるものである可能性も考えられ、回答を概ね了承した。ただし、PK サブスタディの目的の一つとして、本薬

を3週間隔で1年間投与したときの $t_{1/2}$ を算出することが挙げられていることから、最終解析時には、本薬の $t_{1/2}$ を適切に評価し、解析方法の適否も含めて考察する必要があると考える。また、機構はBIG01-01/BO16348試験のPKサブスタディの最終解析結果を速やかに公表し、適切な情報提供及び本薬の適正使用推進に供する必要があると考える。

BIG01-01/BO16348試験のサイクル13の21日目の平均血清中本薬濃度は、同サイクルの14日目より高値を示している。

機構は、BIG01-01/BO16348試験における血清中本薬濃度に関して、サイクル13の21日目等の本薬のトラフ濃度において、他の症例に比べて著しく高値を示す症例が認められた理由について、患者背景等を含めて考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

本薬のトラフ濃度が他の症例と比べて著しく高値を示したのは下表の3例であった。なお、BIG01-01/BO16348試験のサイクル13の21日目については、2例（症例番号C※及びB※）が他の症例に比べて著しく高値を示したことによると考えられ、当該2例を除いた血清中本薬濃度の個体間変動は小さく、サイクル13と18の濃度推移はよく一致した。

症例番号	民族	著しく高値を示した測定点	トラフ濃度(μg/mL)
A※	Caucasian (ロシア)	サイクル1、投与21日目	202
C※	Caucasian (ロシア)	サイクル13、投与21日目	197
B※	Oriental (日本)	サイクル13、投与21日目	217

血清中本薬濃度が高値を示した理由について、患者背景等を含めて以下の内容について検討したが、本薬の血清中トラフ濃度が他の症例に比べて著しく高値を示した理由は特定できなかった。

- ・ Shed抗原（HER2細胞外領域）及び抗トラスツズマブ抗体の発現により、血清中本薬濃度が低く見積もられる可能性はあるが、血清中本薬濃度が上昇するとは考え難い。
- ・ いずれの症例も血清中本薬濃度の上昇が一過性であったことから、生体側の何らかの要因による変動とは考え難い。
- ・ 血清中本薬濃度が高値を示した際の各併用薬剤（症例番号C※ではカプトプリル、エナラプリル、ヒドロクロチアジド、症例番号A※ではタモキシフェン）と本薬との薬物動態学的相互作用は検討されていないが、本薬の代謝経路から判断し、薬物間相互作用により血清中本薬濃度が上昇した可能性は極めて低いと考える。
- ・ 毎週投与法及び3週間隔投与法のPKデータを併合したPPK解析の結果、臨床的に意味のあるPKの変動要因として体重が考えられた $[CL=0.226 \times (\text{体重 (kg)} / 67)^{0.562}]$ 。BIG01-01/BO16348試験の中間解析でPK解析対象とされた37例の平均体重は63.4kg（範囲45～88kg）、症例番号A※、C※及びB※の体重はそれぞれ84、79及び58kgであり、血清中本薬濃度が高値を示した患者で低体重の傾向は示さなかった。
- ・ 治験実施施設におけるラベルの貼り間違い、検体の取違い、採血時間の間違い等については、いずれの症例に対してもサンプル取扱いの不備を疑うような事実は認められなかった。
- ・ 分析法バリデーション報告書により、測定機関における定量系の精度に問題がないことを確認した。しかし、BIG01-01/BO16348試験の検体測定に関しては、バッチ毎の測定内容は把握できず、また、血清中本薬濃度が高値を示した試料は再測定されていないことから、測定上の不備による可能性は考察できない。

機構は、現時点では、本薬のトラフ濃度が他の症例に比べて著しく高値を示した理由が特定されていないことから、当該試料の再測定の実施等も含めて、今後も可能な限りその原因究明を行うことが望ましいと考える。なお、血清中本薬濃度の上昇が一過性であり、生体側の何らかの要因による変動とは考え難いと申請者は説明しているが、血清中トラフ濃度が高値を示した後のPKデータが得られていない症例（症例番号A※）も存在しており、申請

者の考察は適切ではないと考える。

2) 抗トラスツズマブ抗体

機構は、本薬の投与期間中に抗トラスツズマブ抗体が出現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与後の抗トラスツズマブ抗体の出現について、転移性乳癌を対象とした国内外の臨床試験の921例（国内18例、海外903例）について検討した結果、海外の1例で抗トラスツズマブ抗体が検出されたが、当該症例では中和抗体によると考えられる有害事象（アレルギー症状等）は観察されなかった。以上より、Roche社及び申請者は、本薬投与後の抗トラスツズマブ抗体出現の可能性は低く、抗トラスツズマブ抗体測定の必要性は低いと判断し、以降の臨床試験（BIG01-01/BO16348試験を含む）及び製造販売後の使用において、抗トラスツズマブ抗体は測定していない。BIG01-01/BO16348試験の中間解析でも、抗トラスツズマブ抗体出現の可能性を疑うような報告はなされていないが、その可能性を完全に否定するエビデンスも得られていない。

一方、術後補助化学療法において推奨される本薬の投与期間は、BIG01-01/BO16348試験の中間解析結果、並びにNSABP B-31試験及びNCCTG N9831試験の統合中間解析結果に基づいて、現時点では1年間であると考える。国内市販後調査の結果、300例以上の患者が本薬投与を1年以上継続したことが判明しているが、当該調査において抗トラスツズマブ抗体の出現を示唆する報告はない（第8回安全性定期報告書、平成19年6月22日）。更に、Roche社に集積された本薬の安全性情報データベース（2006年3月24日データカットオフ）においても、抗トラスツズマブ抗体の出現を示唆するアレルギー症状等の有害事象の報告はない。

以上より、本薬を術後補助化学療法として施行中に、抗トラスツズマブ抗体が出現することにより安全性上の問題を生じる可能性は低いと考える。

機構は、回答を概ね了承したが、BIG01-01/BO16348試験の最終解析から得られる予定の本薬2年投与群の試験成績が得られた時点で、2年間投与時の安全性について慎重に判断する必要があると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

臨床的有効性及び安全性の評価資料として、第Ⅲ相試験（BIG01-01/BO16348、以下「本試験」と略す。）の中間解析結果が提出された。なお、本項においては、浸潤性乳癌を乳癌と略して記載する。

第Ⅲ相試験（評価資料、N Engl J Med 2005; 353: 1659-72、Lancet 2007 ; 369: 29-36、実施期間 2001 年 11 月～継続中）

HER2 陽性乳癌（腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径 1cm 以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、かつ術前又は術後補助化学療法を完了した症例を対象（目標症例数：1,494 例/群）とし、①本薬を1年投与する1年投与群と本薬を投与しない観察群、②本薬を2年投与する2年投与群と観察群、とで有効性及び安全性を比較することを目的とした、多施設共同ランダム化非盲検比較試験が日本を含む39カ国で実施された。

本薬の用法・用量は、初回投与は8mg/kg、2回目以降は6mg/kgを3週間隔で点滴静注とされた。なお、何らかの理由により予定された投与が遅れた場合、遅延が1週間以内は6mg/kg、1週間超は8mg/kgを投与し、次回以降は6mg/kgを3週間隔で投与することとされた。

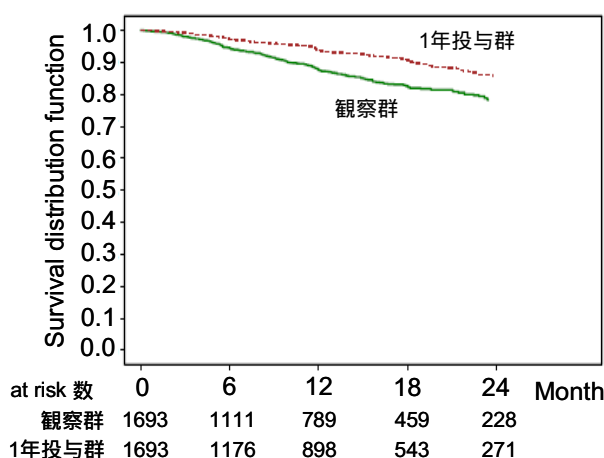
主要評価項目は、無病生存期間（Disease Free Survival: DFS）とされた。DFSに関するイベント（以下、DFSイベントとする）は、乳癌の再発、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発現、死亡と定義された。副次評

評価項目は、全生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間及び安全性とされた。

本試験では、1年投与群と観察群、2年投与群と観察群のDFSを比較することを目的とした1回の中間解析と最終解析が計画された。仮説検定には、Holmの方法に基づき有意水準を調整したunstratified log-rank検定を用いることとされ、中間解析に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。なお、本計画に基づく、より有意な対比較の有意水準は、中間解析では0.0010、最終解析では0.0247となる。また、より有意な対比較が統計的に有意であった場合、次の対比較の有意水準は、中間解析では0.0020、最終解析では0.0494となる。

有効性に関する中間解析は、DFSイベントが475例に達した2005年3月29日をデータカットオフ日として実施された。その結果、データカットオフ時点で国内138例を含む5,090例が登録されており、2年投与群を除いた3,386例（観察群1,693例、1年投与群1,693例）が有効性評価解析集団とされた。DFSイベント（乳癌の再発、対側乳癌又は乳癌以外の二次癌の発現、死亡）の発現率は、観察群及び1年投与群で各々12.9%（219/1,693例）及び7.5%（127/1,693例）であった。観察群に対する1年投与群のDFSのハザード比は0.54（unstratified log-rank検定、 $p < 0.0001$ ）であった。中間解析時のDFSに関する成績は下表のとおりである。また、DFSのKaplan-Meier曲線は下図のとおりである。なお、独立データモニタリング委員会の提言に基づき、中間解析時点では2年投与群のデータは開示されなかった。

	観察群 (N=1,693)	1年投与群 (N=1,693)
DFSイベント発現例数 (%)	219 (12.9%)	127 (7.5%)
2年無病生存率[95%信頼区間]	78.18%[75, 81%]	85.80%[83, 89%]
p値 (unstratified log-rank検定)	<0.0001	
ハザード比[95%信頼区間]	0.54[0.44, 0.67]	



中間解析時のDFSのKaplan-Meier曲線

安全性について、本試験には2005年6月までに5,102例が登録され、そのうち1年投与群及び観察群でデータカットオフ日（2005年3月29日）までにデータの得られた3,386例（1年投与群1,678例、観察群1,708例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち観察群40例、1年投与群31例が試験期間中に死亡した。観察群に認められた死亡例の内訳は、病勢進行38例、有害事象2例（自殺・心臓死各1例）、1年投与群の死亡例の内訳は、病勢進行26例、有害事象4例（脳出血、脳血管発作、突然死、急性虫垂炎各1例）であり、いずれの死亡原因も本薬との因果関係は「なし」と判定された。また、1年投与群ではこれら以外に、1例が交通事故で死亡した。

なお、本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載する。

<機構における審査の概略>

1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 陽性乳癌（腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径1cm以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、かつ、いわゆる細胞毒性型の抗悪性腫瘍薬を用いた術前又は術後補助化学療法を完了した症例を対象とした本試験において、本薬の有効性は示されたものと判断した。

(1) 主要評価項目の設定について

本試験は、HER2陽性乳癌（腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径1cm以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、かつ術前又は術後補助化学療法を完了した症例を対象に実施され、主要評価項目は、全生存期間（Overall Survival: OS）ではなくDFSが設定された。

機構は、乳癌の術後補助化学療法においては、①再発後に使用し得る抗悪性腫瘍薬の選択肢が多く、得られたOSの結果を本薬の有効性として評価することが難しいと考えること、②死亡までの期間が長く、OSでの検討には長期間を有するため、OSを主要評価項目とした臨床試験の実施は実行上問題点もあると考えられること、③当該領域での試験においては、死亡までの期間が長く、再発までの期間を延長することには臨床的に一定の意義があると考えられることから、DFSを主要評価項目と設定することは受け入れられるものとする。

しかし、得られたDFSの成績によっては、臨床的意義が不明確である場合もあり、機構は、得られたDFSの試験成績を慎重に評価する必要があると考える。

なお、本試験では、中間解析結果を踏まえて観察群の症例も本薬投与が可能となるように実施計画書が改訂されたことから、本薬投与の有無による生存期間の延長についての成績を確認することが出来ない。機構は、DFSの改善があるもののOSの改善を認めなかったとする報告もあり（Lancet 2005; 365: 60-2、J Clin Oncol 2007; 25: 486-92）、加えて、本薬には心機能障害を惹起するリスクがあることから、リスク・ベネフィットを評価する上では、OSに関する成績を確認することが望ましいと考えるが、本試験においてはやむを得ないと判断した。

(2) 有効性の評価について

① 中間解析時の有効性について

1年投与群の観察群に対するDFSのハザード比は0.54(95%信頼区間:[0.44, 0.67])であり、有意差が認められた ($p<0.0001$, unstratified log-rank検定)。Kaplan-Meier法を用いて算出した2年無病生存率は、観察群78.18%、1年投与群85.80%であった。また、有効性に関する副次評価項目である無再発生存期間（ランダム化割付から局所再発、領域再発、遠隔再発のいずれかが発現するまでの期間）、無遠隔再発生存期間（ランダム化割付から遠隔再発、二次癌又は対側乳癌が発現するまでの期間）及びOS（ランダム化割付から死因を問わない死亡までの期間）に関して、Kaplan-Meier法に基づく2年無再発生存率、2年無遠隔再発生存率、及び2年生存率の成績は下表のとおりであった。

	観察群 (N=1,693)	1年投与群 (N=1,693)
2年無再発生存率	79.27%	87.21%
2年無遠隔再発生存率	81.57%	89.83%
2年生存率	94.98%	95.88%

また、本試験のランダム化には、有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある腋窩リンパ節転移の状況、(術前) 術後補助化学療法レジメンの種類、ホルモン受容体発現状況及び内分泌療法の有無、年齢、実施地域を層別因子とした Pocock-Simon 法による最小化法が用いられた。層別因子別の DFS のハザード比及び 95%信頼区間は下表のとおりである。

層別因子	カテゴリー	イベント数／症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
		観察群	1年投与群	
腋窩リンパ節転移の状況 (腋窩リンパ節転移数、術 前補助化学療法の有無)	(有無・個数問わず、あり)	38/176 (21.6)	25/190 (13.2)	0.54 [0.33, 0.90]
	(0 個、なし)	41/555 (7.4)	20/543 (3.7)	0.49 [0.29, 0.84]
	(1～3 個、なし)	48/480 (9.8)	25/483 (5.2)	0.49 [0.30, 0.80]
	(4 個以上、なし)	92/471 (12.1)	9/97 (9.3)	0.54 [0.39, 0.76]
(術前) 術後補助化学療法 レジメンの種類 (治療歴) (アントラサイクリン系、 タキサン系抗悪性腫瘍薬)	(なし、なし)	12/99 (12.1)	9/97 (5.8)	0.68 [0.29, 1.62]
	(あり、なし)	147/1,154 (12.7)	67/1,150 (11.5)	0.43 [0.32, 0.58]
	(あり、あり)	60/438 (13.7)	51/443 (11.5)	0.76 [0.53, 1.11]
ホルモン受容体の発現状況 及び内分泌療法の有無 (ホル モン受容体陽性又は陰 性、内分泌療法)	(陰性、ー)	139/841 (16.5)	74/838 (8.8)	0.49 [0.37, 0.65]
	(陽性、なし)	5/34 (14.7)	5/53 (9.4)	0.54 [0.15, 1.88]
	(陽性、あり)	75/818 (9.2)	48/802 (6.0)	0.62 [0.43, 0.88]
年齢区分	35 歳未満	24/126 (19.0)	12/126 (9.5)	0.47 [0.24, 0.95]
	35 歳以上、49 歳以下	99/749 (13.2)	54/751 (7.2)	0.50 [0.36, 0.69]
	50 歳以上、59 歳以下	69/546 (12.6)	39/546 (7.1)	0.54 [0.36, 0.80]
	60 歳以上	27/272 (9.9)	22/270 (8.1)	0.79 [0.45, 1.39]
実施地域	欧州、北欧、カナダ、南ア フリカ、オーストラリア、 ニュージーランド	158/1222 (12.9)	98/1208 (8.1)	0.58 [0.45, 0.75]
	日本及びアジア太平洋地域	27/202 (13.4)	12/202 (5.9)	0.41 [0.21, 0.80]
	東欧	26/175 (14.9)	10/189 (5.3)	0.33 [0.16, 0.68]
	中南米	8/94 (8.5)	7/94 (7.4)	0.91 [0.33, 2.50]

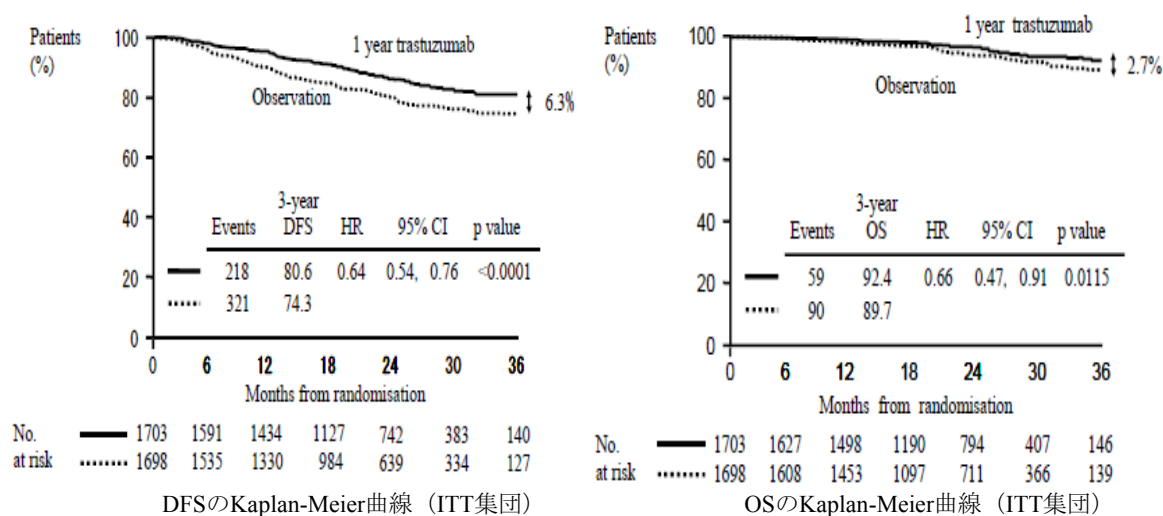
② 中間解析以降の有効性について (Lancet 2007; 369: 29-36)

機構は、中間解析以降のフォローアップデータを提出するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

2005年5月開催の米国臨床腫瘍学会で本試験の中間解析結果が公表された後、観察群の症例も本薬投与を受けることができるように実施計画書が改訂された。その後2006年1月27日時点のデータを用いてフォローアップ解析が行われた (観察期間中央値約2年、DFSイベント数539例：観察群321例、1年投与群127例の計346例)。当該解析結果は、2006年6月開催の米国臨床腫瘍学会で報告され、2007年1月に論文 (Lancet 2007; 369: 29-36) 掲載されたものの、当該解析は本試験に関与していない統計担当者により実施されたものであり、Roche社及び申請者は当該フォローアップデータを入手することができない。Lancet誌に掲載された当該解析結果の概略は以下のとおりである。なお、有効性の解析は、Intent To Treat集団 (以下、ITT集団とする) とCensored集団について解析された。ITT集団は、中間解析以降に本薬投与を開始した観察群の症例を観察群として扱う集団、Censored集団は、中間解析以降に本薬投与を開始した観察群の症例を投与開始時点で打ち切り例として扱う集団と定義された。

DFS及びOSに関するフォローアップ解析の結果は下表のとおりである。また、ITT集団におけるDFS及びOSのKaplan-Meier曲線は下図のとおりである。

	DFS				OS			
	ITT 集団		Censored 集団		ITT 集団		Censored 集団	
	観察群	1年投与群	観察群	1年投与群	観察群	1年投与群	観察群	1年投与群
症例数	1,698	1,703	1,698	1,703	1,698	1,703	1,698	1,703
イベント数 (%)	321 (18.9%)	218 (12.8%)	316 (18.6%)	218 (12.8%)	90 (5.3%)	59 (3.5%)	90 (5.3%)	59 (3.5%)
p 値	<0.0001		<0.0001		0.0115		0.0051	
ハザード比 [95%信頼区間]	0.64 [0.54, 0.76]		0.63 [0.53, 0.75]		0.66 [0.47, 0.91]		0.63 [0.45, 0.87]	



機構は、DFSに関する中間解析から、1年投与群は観察群に比べてDFSが有意に延長することが示されており、また、1年投与群の観察群に対するDFSのハザード比は臨床的に意義がある結果であると判断した。また、2006年1月27日の時点のフォローアップ解析において、DFSのハザード比は中間解析時と大きく変わるものではなく、本試験の副次評価項目として設定されたOSに関しては、1年投与群は観察群に比べてOSを延長することが示唆される結果が公表論文で報告されていることを確認した。

以上のことから、機構は、HER2陽性乳癌（腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径1cm以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、術前又は術後化学療法を完了した症例に、本薬を3週間間隔で1年間投与する本薬の術後補助化学療法の有効性は示されたと判断した。

(3) 1年投与群と2年投与群の有効性について

機構は、1年投与群、2年投与群の有効性を比較することを目的として実施された追加中間解析結果（20██年██月██日をデータカットオフ）を提出するように求め、申請者は以下の説明を行った。

20██年██月██日をデータカットオフ日とする追加中間解析は予定どおり実施され、その結果が独立データモニタリング委員会で評価された。当該委員会の勧告（20██年██月██日付）に従って本試験は継続となり、追加中間解析結果は公表されておらず、当該データを現時点で入手できる見込みはない。また、Roche社においても今回の追加中間解析結果は入手しておらず、今後入手する予定もないことを確認している。

また、中間解析結果を踏まえて、Roche社とBreast International Groupを中心に本試験の解析計画の改訂が進められている。今回の追加中間解析以後の解析計画としては、本薬投与群（1年投与群と2年投与群）について、██████に

██████数に応じて、更に1回の追加中間解析と最終解析が計画されている。

機構は、20██年██月██日をデータカットオフ日とする追加中間解析は、独立データモニタリング委員会の決定に従って本試験は継続となったため、現時点では入手不能であるという申請者の説明を了承した。しかしながら、1年投与群と2年投与群の成績については、今後の結果が得られ次第、速やかに公表し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える（「4.3 6）製造販売後の検討課題について」の項参照）。

(4) 日本人における有効性について

申請者は、本試験成績を基にした国内承認申請にあたり、以下のような検討を行っている。

① 人種・地域別の DFS のハザード比

人種・地域別の DFS のイベント発現例数とハザード比は、下表のとおりである。本薬の DFS の延長効果は、人種、地域の違いの影響を殆ど受けないと考えられた。また、他の患者背景因子別の部分集団においても同様な成績が得られた。

因子	カテゴリー	DFS イベント発現症例数		ハザード比 [95%信頼区間]
		観察群	1年投与群	
人種	Caucasian	184	111	0.56 [0.44, 0.71]
	Oriental	27	13	0.45 [0.23, 0.86]
	その他	7	3	0.50 [0.13, 1.95]
実施地域	欧州、北欧、カナダ、南アフリカ オーストラリア、ニュージーランド	158	98	0.58 [0.45, 0.75]
	日本及びアジア太平洋地域	27	12	0.41 [0.21, 0.80]
	東欧	26	10	0.33 [0.16, 0.68]
	中南米	8	7	0.91 [0.33, 2.50]

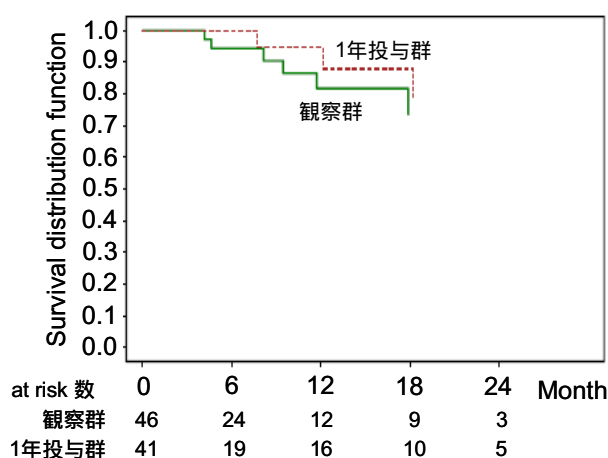
② 国内症例の DFS について

国内から本試験への参加に際し、国内症例と海外症例の DFS の類似性を評価するための二つの判断基準を設定し、国内からの目標登録例数は、以下の判断基準を満たすように1群50例とした。

判断基準Ⅰ：国内症例において、観察群に対する1年投与群と2年投与群のそれぞれの DFS のハザード比の点推定値が1.0より小さい。

判断基準Ⅱ：1年投与群と2年投与群を併合した本薬投与群において、海外症例に対する国内症例の DFS のハザード比の点推定値が1.3より小さい。

国内症例における DFS イベント数は、観察群6/46例（13.0%）、1年投与群3/41例（7.3%）であり、Kaplan-Meier 曲線より推定される2年無病生存率は、観察群73.6%、1年投与群78.2%であった。国内症例の DFS の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりである。unstratified log-rank 検定により算出した DFS ハザード比は0.54（95%信頼区間：[0.13, 2.18]）であり（ $p=0.3783$ ）、1年投与群に関しては上記の判断基準Ⅰを満たした。なお、2年投与群に関してはデータが開示されていないため、解析を行っていない。一方、海外症例に対する国内症例の DFS ハザード比の点推定値は1.42（95%信頼区間：[0.45, 4.45]）であり、判断基準Ⅱは満たさなかった。この原因は、中間解析に2年投与群の症例を含めることができなかったこと、観察期間が短くイベント数が少なかったことによる検出力不足であると考えられた。



国内症例の DFS の Kaplan-Meier 曲線

③ 国内症例と本試験全体の層別因子及び他の患者背景因子別の DFS のハザード比

国内症例における層別因子別の DFS のハザード比は、下表のとおりである。国内症例と本試験全体で層別因子別の DFS のハザード比は同様の傾向を示した（機構注：本試験全体における層別因子別の DFS のハザード比は、「4.3 1) (2) ①中間解析時の有効性について」の項を参照）。また、その他の患者背景因子別の DFS のハザード比も、国内症例と本試験全体で同様の傾向を示した。

層別因子	カテゴリー	国内症例数		DFS ハザード比 [95%信頼区間]
		観察群	1年投与群	
腋窩リンパ節転移の状況 (腋窩リンパ節転移数、 術前補助化学療法の有 無)	(有無・個数問わず、あり)	3	8	—
	(0 個、なし)	16	14	1.83 [0.11, 30.21]
	(1～3 個、なし)	18	15	0.33 [0.03, 3.46]
	(4 個以上、なし)	9	4	0.38 [0.03, 4.81]
(術前) 術後補助化学療 法レジメンの種類 (アン トラサイクリン系、タキ サン系抗悪性腫瘍薬)	(なし、なし)	0	2	—
	(あり、なし)	37	23	0.26 [0.03, 2.18]
	(あり、あり)	9	16	—
ホルモン受容体の発現状 況及び内分泌療法の有無 (ホルモン受容体陽性又 は陰性、内分泌療法)	(陰性、—)	31	22	0.56 [0.11, 2.81]
	(陽性、なし)	0	0	—
	(陽性、あり)	15	19	—
年齢区分	35 歳未満	2	3	—
	35 歳以上、49 歳以下	13	15	0.77 [0.07, 8.52]
	50 歳以上、59 歳以下	21	17	0.35 [0.04, 3.39]
	60 歳以上	10	6	2.83 [0.17, 47.15]
実施地域	欧州、北欧、カナダ、南ア フリカ、オーストラリア、 ニュージーランド	0	0	—
	日本及びアジア太平洋地域	46	41	0.54 [0.13, 2.18]
	東欧	0	0	—
	中南米	0	0	—

④ 医療環境について

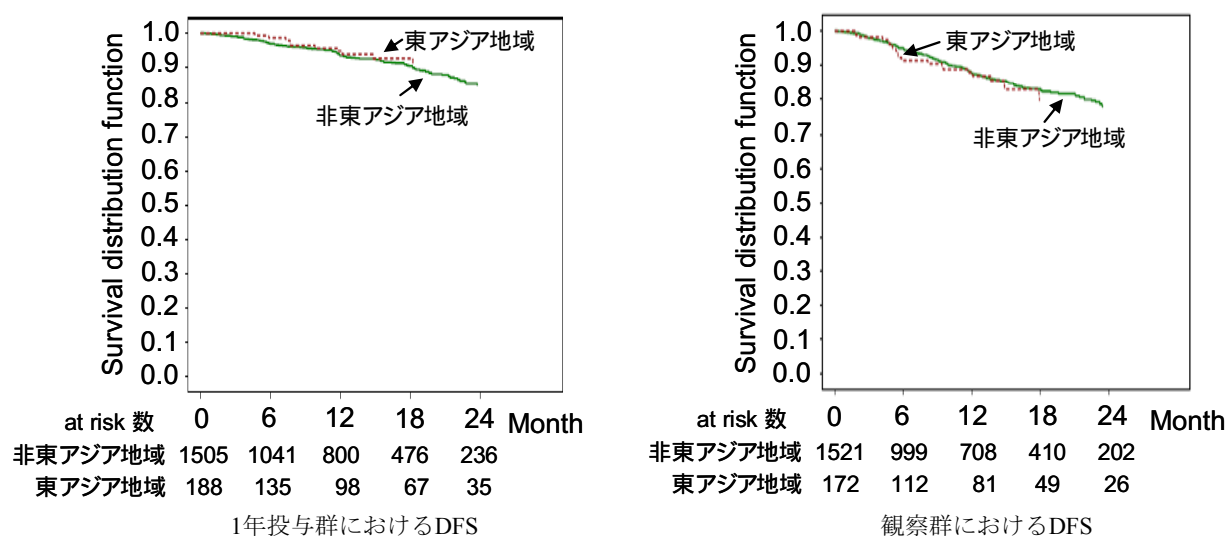
本薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる要因（術後補助化学療法レジメンの内容、手術療法、放射線療法、内分泌療法等）について国内と海外を比較した結果、術後補助化学療法レジメンの一部の薬剤で用量が異なる場合があるものの、これら要因は国内と海外ではほぼ同様であると判断された。また、原発性乳癌（機構注：申請者は「原発性乳癌」を臨床病期 Stage I、II A、II B、III A の意味で使用している。）に対する集学的治療については、国内外ともに St. Gallen 乳癌術後補助療法国際会議の Consensus Report、NCCN ガイドライン等の指針が使用されていることから、国内と海外で治療内容・環境に大きな違いはないと考えた。

⑤ 国内症例と海外症例における PK の比較

本薬の薬物動態に及ぼす民族の影響を確認するため、国内症例と海外症例のサイクル 2、3、13、14 及び 18 に得られた血清中本薬濃度のトラフ値、並びにサイクル 1、13 及び 18 に得られた薬物動態パラメータを検討した（「4.2 4) (3) BIG01-01/BO16348 試験の国内症例と海外症例の比較」の項参照）。その結果、本試験の中間解析時点では例数が少ないため統計学的な比較はできないが、血清中本薬濃度のトラフ値が国内症例と海外症例でサイクル 18 までほぼ同様の推移を示したこと、また、サイクル 1、13 及び 18 の PK パラメータに国内と海外症例で大きな差が認められなかったことから、申請者は、本薬を原発性乳癌患者に 3 週間 1 回投与した際の本薬の PK には人種の影響は認められないと考えた。

⑥ 東アジアにおける DFS について

本試験の中間解析において、2年投与群のデータについては独立データモニタリング委員会の提言に従い、開示されないことが明らかとなった。国内症例と海外症例のDFSの類似性を評価するため、1年投与群と2年投与群を併合した本薬投与群の国内症例と海外症例を比較することが計画されていたが、2年投与群のデータが開示されないため国内症例のイベント数が予測よりも不足し、判断基準Ⅱは満たさなかった。国内症例のイベント数が予測よりも不足したため、国内症例の成績を補完する目的で、日本人と人種及び地域が近い東アジア4カ国・地域（日本、韓国、中国、台湾）で登録された症例を対象に部分集団解析を実施した。東アジア4カ国・地域で本試験の中間解析の対象となった症例は360例（観察群172例、1年投与群188例）であり、人種は観察群では170/172例（99%）が、1年投与群では186/188例（99%）が「Oriental」であった。当該国・地域におけるDFSイベント数は、観察群23例（13.4%）、1年投与群11例（5.9%）であった。当該国・地域以外の集団に対する当該国・地域のDFSハザード比は1年投与群0.72（95%信頼区間：[0.39, 1.34]）、観察群0.99（95%信頼区間：[0.64, 1.53]）であった。各群のKaplan-Meier曲線は、下図のとおりである。以上のことから、本薬の効果は、「Oriental」が中心の東アジア4カ国・地域と「Caucasian」中心の当該国・地域以外で類似していると考えた。



機構は、日本人における本薬の有効性について、以下のように考える。

本試験に国内施設が参画するにあたって、国内症例と海外症例のDFSを比較するための二つの類似性の判断基準が申請者により設定された。国内症例（中間解析の対象となった国内登録症例87例のうち、ヒスパニックが1例含まれているため、「日本人」ではなく「国内症例」と示す。）における観察群のDFSイベント発現例数は6/46例（13.0%）、1年投与群のDFSイベント発現例数は3/41例（7.3%）であり、観察群に対する1年投与群のDFSのハザード比は0.54（95%信頼区間：[0.13, 2.18]）であった。

中間解析の結果、国内症例における1年投与群の観察群に対するハザード比は0.54（95%信頼区間：[0.13, 2.18]）であったことから、申請者の設定した類似性の判断基準Ⅰは満たすことになる。機構は、この結果は、国内症例に対する本薬の有効性を否定する結果ではなかったと考える。

また、本試験の中間解析では2年投与群の成績が開示されなかったため、1年投与群と2年投与群を併合した群を評価に用いる類似性の判断基準Ⅱで、国内症例と海外症例のDFSの類似性を評価・解釈すべきではないと考える。人種別のDFSハザード比に関しては、「Caucasian」、「Oriental」、「その他（Caucasian、Oriental、Black以外）」の間でほぼ同じ値を示し、また、実施地域別のDFSのハザード比に関しても、比較的症例数が少なかった

た中南米地域を除けば、実施地域別で DFS のハザード比が大きく異なることはなかった。したがって、機構は、人種及び地域の違いが本薬の有効性に与える影響は大きくないと考える。また、人種及び地域以外の要因が本薬の有効性に及ぼす影響を評価した結果からも、本薬の有効性に大きな影響を与える要因は認められなかった。

以上のことから、機構は、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の術後補助化学療法における安全性は管理可能な範囲であると考えた。

(1) 心機能障害について

① 心機能に関する安全性の結果について

本試験では、本薬投与時の心臓に関する安全性を検討するため、心機能に関する主要な評価として、①NYHA分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全が認められ、かつ、左室駆出率 (LVEF) が投与前値から10%以上低下し、かつ50%未満まで低下したものと②心臓死が評価され、無症候性 (NYHA分類Ⅰ) 又は軽度症候性 (NYHA分類Ⅱ) のLVEFの有意な低下のうち、再評価時にLVEFがその有意な低下の定義に該当しないレベルまで回復しないものが副次的に評価された。

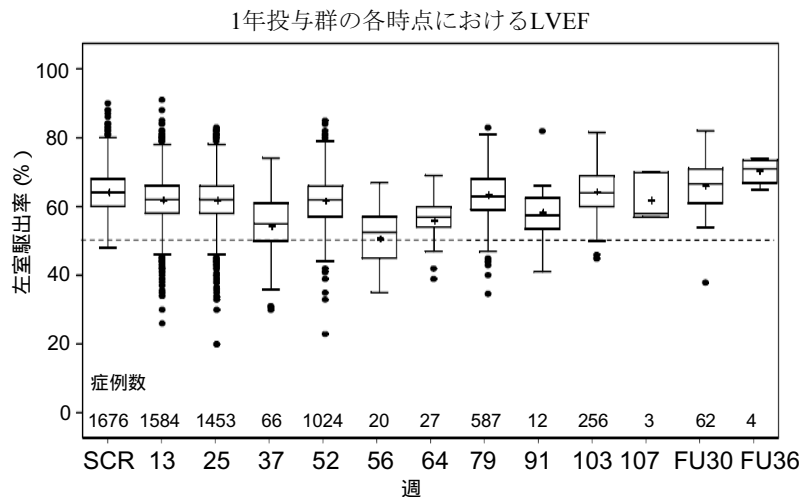
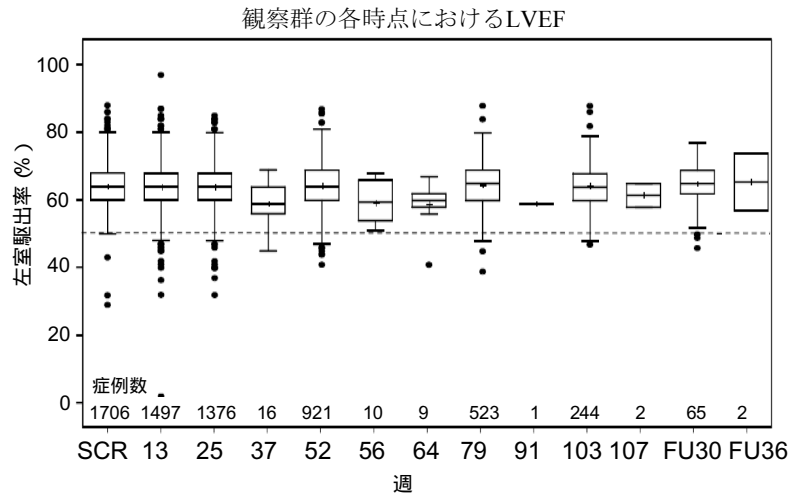
心不全は、観察群1/1,708例 (0.1%)、1年投与群10/1,678例 (0.6%) に発現した。観察群の1例 (登録番号: 2771) の有害事象は死亡に至った心不全で、おそらく肺塞栓症によるとされた。1年投与群の10例の有害事象の内訳は、LVEFの有意な低下を伴うNYHA分類Ⅲ (8例) 又はⅣ (2例) のうっ血性心不全であった。これら10例のうち、9例はうっ血性心不全に対する治療が実施され、最終評価時点 (2005年12月15日) で8例は心不全の症状がないことが確認された。1年投与群に死亡に至った症例はいなかった。

左心室駆出率低下 (LVEF低下) については、観察群9/1,708例 (0.5%)、1年投与群51/1,678例 (3.0%) に認められたが、このうち軽度症候性 (NYHA分類Ⅱ) であった1年投与群の2例を除き、すべて無症候性 (NYHA分類Ⅰ) であった。LVEF低下が認められた1年投与群51例のうち12例 (24%) にうっ血性心不全の治療が実施された。投与前値からLVEFが1回でもEFが10%以上低下した症例は、観察群213/1,545例 (13.8%)、1年投与群394/1,600例 (24.6%) であった。また、LVEFの「投与前値に対しEFが10%以上低下し、かつ、50%未満まで低下」が1回以上認められた症例は、観察群35/1,545例 (2.3%)、1年投与群118/1,600例 (7.4%) であった。

機構は、LVEFの経時変化を示すように求め、申請者は、以下のように回答した。

各群のLVEFの経時変化は下図のとおりである。観察群のLVEFの平均値及び中央値は、スクリーニング時から30カ月 (FU30) までほぼ一定で推移した。一方、1年投与群のLVEFは、スクリーニング時に比べて13週からやや低下し、13週から52週まではほぼ一定に推移し、その後79週から30カ月まではやや上昇傾向を示した。ただし、79週以降の推移については症例数が少ないため、52週以降LVEF値が上昇傾向になるかは現時点では明確ではない。また、観察群と1年投与群のLVEFを比較すると、1年投与群のLVEFの平均値及び中央値の方が僅かに低かった。更に、LVEFの最小値は本薬1年投与群の方が低く、下側の外れ値の数も1年投与群の方が多かった。

観察群及び1年投与群のいずれにおいても、規定の評価時点外である37週、56週、64週、91週、107週のLVEFの平均値及び中央値は、規定の評価時点におけるLVEFよりも低かった。これは、規定外の測定が、心機能障害が発現又はその発現が疑われた症例に対して実施されたため、主として心機能が低下した症例に検査が実施されたことによるものであると考えられた。



機構は、以下のように考える。

本試験において、スクリーニング時点からの13週、25週及び52週時点までの観察群のLVEFの平均値及び中央値は殆ど変化しなかった。一方、1年投与群のLVEFの平均値及び中央値は、スクリーニング時点から13週、25週及び52週時点に至るにつれてやや低下した。また、スクリーニング時点での1年投与群のLVEFの分布の下側に外れ値は認められないが、13週、25週及び52週時点では、LVEFの分布の下側に多くの外れ値が認められた。このように、1年投与群のLVEFの平均値及び中央値の低下は大きくないものの、本薬投与後にLVEFが大きく低下する症例も認められることから、本薬投与後の心機能については注意が必要であると考ええる。臨床試験で実施された患者選択と観察内容や、心機能低下と患者背景因子との関係についての検討は以下の②及び③に記載する。

② 患者選択と投与開始後の観察内容について

転移性乳癌における臨床試験では、心機能障害はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の併用で発現率が上昇し、死亡例も報告されていることから、本試験においては下記の心機能障害に関連した組入れ基準が設定され、安全性についてこれらの基準を満たした症例が登録されていた。

選択基準：

心エコー、又は MUGA (Multiple Gated Nuclear Angiography) スキャンで測定した

LVEF が 55%以上

除外基準：

ドキシソルビシンの累積投与量が $360\text{mg}/\text{m}^2$ を超える症例、又はエピルビシンの累積投与量が $720\text{mg}/\text{m}^2$ を超える症例、若しくは現在発症している乳癌とは関係のない疾患に対するアントラサイクリン系薬剤による治療歴を有する症例

以下の重篤な心臓疾患を有する、又は状態にある患者

うっ血性心不全の既往歴

コントロールできないリスクの高い不整脈

狭心症治療薬を必要とする狭心症

臨床的に重大な心臓弁膜症

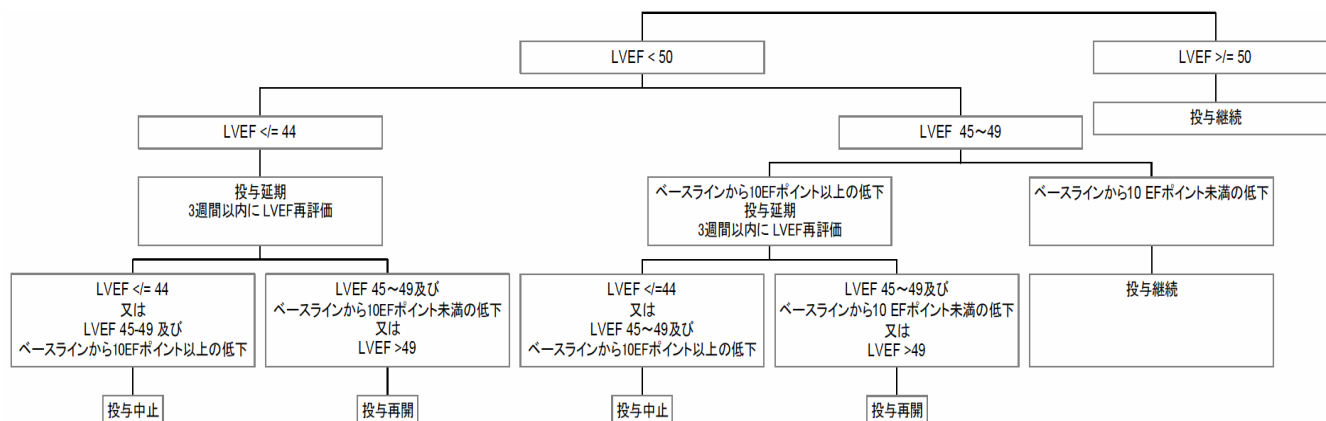
心電図で、貫壁性梗塞の徴候が認められる

管理不十分な高血圧（例：収縮期血圧が 180mmHg を超える又は拡張期血圧が 100mmHg を超える）

機構は、上記の基準を満たしていない患者については、本試験で認めた安全性と大きく異なる可能性があると考え、この安全性の基準に合致しない症例は、本薬の治療の適応となるか、リスクとベネフィットを慎重に判断すべきと考える。

また、本試験では心臓機能モニタリングに基づく本薬の投与継続・中止に関するアルゴリズムが図のとおり設定された。

心臓機能のモニタリングは、診察・心電図・心エコー若しくはMUGA スキャンによる LVEF 測定・心疾患症状に関するアンケートが、ベースライン（ランダム化割付前）、13、25、52、79、103 週目、30 カ月、36 カ月、60 カ月に実施されている。



機構は、モニタリング方法や LVEF に基づいた継続・中止に関するアルゴリズムは、本薬の安全性を確保していくために有用な情報であり、本薬を使用する医療関係者への情報提供を徹底する必要があると考える。

③ 心機能低下と患者背景因子との関係：

機構は、本薬投与による心機能障害のリスク因子に関する説明を求め、申請者は以下のよう

に説明した。
中間解析時点で、1年投与群1,693例中61例に心機能障害が発現した。1年投与群の患者を心機能障害の潜在的なリスク因子の有無で層別し、各因子の有無間の心機能障害の発現率を比較した。検討した因子別の心機能障害の発現率は、以下のとおりである（下表参照）。

心機能障害の発現率は、スクリーニング時のLVEFが60%以上の場合に2.72%であったのに対し、LVEFが55%以上60%未満の場合は6.90%であり、LVEFが低い方が有意に高かった（差

の95%信頼区間：[1.33%, 7.02%])。また、スクリーニング時のLVEFが65%以上の場合の心機能障害発現率は1.88%であったのに対し、LVEFが60%以上65%未満の場合は3.89%であり、LVEFが低い方が有意に高かった(差の95%信頼区間：[0.02%, 4.01%])。これらのことから、本薬をLVEFが低い患者に投与した場合、心機能障害の発現リスクが高くなると考えられた。

BMIについては、BMIが20以上25以下の場合に心機能障害発現率は2.12%であったのに対し、BMIが25を超える場合は4.76%であり、BMIが高い方が有意に高かった(差の95%信頼区間：[0.78%, 4.50%])。このことから、本薬をBMIが高い患者に投与した場合、心機能障害の発現リスクが高くなると考えられた。

その他の因子の解析では、心機能障害が発現した症例数が少ない因子もあり、探索的な解析ではあったが、高血圧、糖尿病、甲状腺機能低下症の既往歴を有する集団、喫煙者、年齢60歳以上の集団では、心機能障害の発現率が上昇する傾向が認められた。

また、本薬投与開始前に投与された化学療法剤(シクロホスファミド、塩酸ドキシソルビン、塩酸エピルビン、ドセタキセル水和物、パクリタキセル)の累積投与量を算出し、心機能障害との関係を検討した。その結果、塩酸ドキシソルビン及び塩酸エピルビンの累積投与量は、心機能障害が発現した集団の方が発現しなかった集団よりも有意に高かった。パクリタキセルの累積投与量は、心機能障害を発現した集団の方が高い傾向にあったが、パクリタキセルの投与歴を有する症例が4例と少なく、統計学的な有意差は認められなかった。

因子	カテゴリー	症例数	発現数 (%)	差 (%) [95%信頼区間]
スクリーニング時の LVEF	55%以上 60%未満	377	26 (6.90%)	4.17 [1.33, 7.02]
	60%以上	1,286	35 (2.72%)	
	60%以上 65%未満	540	21 (3.89%)	2.01 [0.02, 4.01]
	65%以上	746	14 (1.88%)	
心疾患の既往歴	あり	374	16 (4.28%)	0.83 [-1.59, 3.24]
	なし	1,304	45 (3.45%)	
うっ血性心不全の既往歴	あり	4	0 (0%)	-3.64 [-17.04, 9.75]
	なし	1,674	61 (3.64%)	
冠動脈疾患の既往歴	あり	16	0 (0%)	-3.67 [-7.70, 0.36]
	なし	1,662	61 (3.67%)	
左側乳房への放射線療法による治療歴	あり	654	24 (3.67%)	-0.60 [-3.24, 2.04]
	なし	375	16 (4.27%)	
高血圧の既往歴	あり	290	13 (4.48%)	1.02 [-1.72, 3.77]
	なし	1,388	48 (3.46%)	
肥満度指数 (BMI) の高値	25 超	841	40 (4.76%)	2.64 [0.78, 4.50]
	20 以上 25 以下	708	15 (2.12%)	
BMI の低値	20 未満	118	6 (5.08%)	2.97 [-1.58, 7.51]
	20 以上 25 以下	708	15 (2.12%)	
現時点の喫煙の有無	あり	239	12 (5.02%)	1.62 [-1.52, 4.75]
	なし	1,439	49 (3.41%)	
高脂血症の既往歴	あり	74	1 (1.35%)	-2.39 [-5.87, 1.09]
	なし	1,604	60 (3.74%)	
糖尿病の既往歴	あり	56	5 (8.93%)	5.48 [-3.01, 13.96]
	なし	1,662	56 (3.45%)	
甲状腺機能亢進症の既往歴	あり	17	0 (0%)	-3.67 [-7.52, 0.17]
	なし	1,661	61 (3.67%)	
甲状腺機能低下症の既往歴	あり	74	5 (6.76%)	3.27 [-3.24, 9.77]
	なし	1,604	56 (3.49%)	
年齢	50 歳以上 59 歳以下	539	18 (3.34%)	-0.44 [-2.52, 1.63]
	50 歳未満	872	33 (3.78%)	
	60 歳以上	267	10 (3.75%)	0.13 [-2.54, 2.80]
	60 歳未満	1,411	51 (3.61%)	

また、申請者は、Genentech社が本薬の乳癌術後補助療法の適応追加に関する根拠資料として米国食品医薬品局に提出したNSABP B-31試験とNCCTG N9831試験の統合中間解析における考察結果についても、以下のように説明した。

塩酸ドキソルビシンとシクロホスファミドの併用療法（以下、AC療法）を終了した症例に対して、パクリタキセルを投与する群（AC→T群）とパクリタキセルと本薬を併用投与する群（AC→TH群）の成績を用いて、心機能障害のリスク因子を特定するため、単変量Cox比例ハザードモデル解析を用いて、心機能障害の発現率との関係が有意であった因子を抽出した後、それらの因子をすべてモデルに含め、変数後退法により変数選択を行う多変量Cox比例ハザードモデル解析が実施された。その結果、本薬投与、年齢（50歳超）、降圧薬による治療歴、心機能障害発現の28日以上前（投与開始時点を含む）のLVEF（55%以下）が特定された。選択された各因子のハザード比等は、下表のとおりである。

因子	カテゴリー	症例数	イベント数	ハザード比[95%信頼区間]	p 値
投与群	AC→T 群に対する AC→TH 群	2,993	57	4.36 [2.14, 8.90]	<0.0001
年齢	50 歳以下に対する 50 歳超	2,993	57	2.26 [1.26, 4.05]	0.0062
降圧薬治療歴	「なし」に対する「あり」	2,993	57	2.22 [1.29, 3.83]	0.0041
LVEF	55%超に対する 55%以下	2,993	57	3.85 [2.23, 6.66]	<0.0001

申請者は、本試験の中間解析結果、NSABP B-31試験とNCCTG N9831試験の統合中間解析結果から、心機能障害のリスク因子は、①LVEF低値、②アントラサイクリン系薬剤による治療歴を有する、③高齢、④降圧薬の治療歴を有する、⑤BMI高値、であると考え。特に、LVEF低値に関しては、いずれの中間解析においても関連が認められたため、心機能障害のリスク因子であると考え。また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の治療歴に関しても、本薬と塩酸ドキソルビシンを併用投与した場合にうっ血性心不全の発現が上昇したという報告があり、本試験の1年投与群でも、心機能障害が発現した集団の方が発現しなかった集団よりも塩酸ドキソルビシン及び塩酸エピルビシンの累積投与量が有意に高かったため、心機能障害のリスク因子であると考え。

機構は、本試験において、また、NSABP B-31試験及びNCCTG N9831試験においても、心臓関連有害事象のリスクファクターとされている、BMI、アントラサイクリン系薬剤の蓄積投与量、スクリーニング時の低LVEF等については適切な情報提供が必要であると考え。なお、同様のリスク因子を指摘している論文（J Clin Oncol 2007; 25: 3859-65）も公表されており、今後も更に知見が集積される可能性も高いと予想されることから、このような情報提供を随時、適切に実施することが必要であると考え。現時点では、本試験の選択及び除外基準に基づき本薬の術後補助化学療法の適応となる症例を選別し、十分にリスクについて検討した上で実施することが適切であると考え。

(2) infusion reaction について

本薬投与中又は投与直後に高頻度に発現するinfusion reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、めまい、発疹、無力症等）は、本薬の特徴的な有害事象の一つである。ただし、本試験では、これらの有害事象をinfusion reactionとしてではなく、個々の症状として収集しているため、infusion reactionが発現した症例を厳密に特定することは困難である。

申請者は、国内で追加解析を実施し、本薬投与当日に発現した有害事象のうち本薬との因果関係が「あり」の有害事象（副作用）をinfusion reactionの可能性のある事象として集計した。その結果、1年投与群1,678例のうち、365例（21.8%）に613件の有害事象が認められた。発現頻度が高かったのは、悪寒64例（3.8%）、発熱49例（2.9%）、頭痛39例（2.3%）、悪心32例（1.9%）、疲労25例（1.5%）等であった。これらの事象は大半がNCI-CTC Grade 1又は2であり（Grade 1：301例446件、Grade 2：109例144件、Grade 3：20例22件、Grade 4：1例1件）、Grade 3の事象は、悪寒、低血圧及び関節痛が各2例、発熱、疲労、下痢、嘔吐、

腹痛、傾眠、筋痛、関節症、心不全、ループス心膜炎、高血圧性クリーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、インフルエンザ、うつ病、過敏症、薬物過敏症が各1例、Grade 4の事象は心不全1例であった。これらinfusion reactionの可能性のある有害事象の多くは短期間で回復した。infusion reactionの可能性のある有害事象は、初回投与時に12.0% (200/1,672例)、2回目投与時に3.1% (51/1,654例)、3回目投与時に2.6% (43/1,637例) に発現した。

infusion reactionの可能性のある重篤な有害事象は、初回又は2回目の投与時に合計5例（悪寒3例、発熱2例、低血圧2例）に報告された。悪寒を伴った1例は重篤な有害事象のため投与を中止した。また、低血圧を伴った2例のうち、1例は事象発現時の投与を中止し、他の1例は投与を一時中断したが、同日に再開し投与を終了した。なお、これら2例は次回以降の投与で同事象が発現することはなかった。また、これら以外に1例が14回目の本薬投与を282日目に受けた後、283日目及び284日目に重篤なinfusion reactionの可能性のある有害事象（疲労、全身性皮疹、咽喉絞扼感、悪寒、末梢性浮腫、発熱及び振戦）を発現し、本薬との因果関係が否定できない有害事象として報告された。本症例は308日目に本薬が投与されたが、317日～319日目に本薬との因果関係が否定できない有害事象（悪寒、筋力低下、直腸膿瘍、皮膚剥脱及び性器発疹）により試験を中止した。

機構は、本薬投与後のinfusion reactionについては、管理可能な範囲であり、転移性乳癌において既に多くの使用実績があることから、特段更なる注意喚起は必要ないと判断した。

(3) 国内症例における安全性について

国内で本試験の中間解析対象となり、データが開示された症例は87例（1年投与群41例）であり、本薬投与期間の中央値は37週（範囲4～52週）、投与回数は13回（範囲2～18回）、累積投与量は4,276mg（範囲688～7,372mg）であった。また、総投与回数は496回であった。すべての投与回で減量や過量投与が行われることなく、規定された用量が投与された。

機構は、海外と比較して国内で頻度の増加する可能性のある有害事象について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本試験における国内症例（観察群46例、1年投与群41例）と海外症例（観察群1,662例、1年投与群1,637例）の有害事象発現頻度及びそれら集団の1年投与群における発現率の差を検討した。その結果、国内症例と海外症例の1年投与群の発現率の差を見た場合に、国内症例の方が海外症例よりも10%以上又は5～10%高かった有害事象は、それぞれ以下のとおりである。

海外に比べて国内症例の発現率が10%以上高かった有害事象：鼻咽頭炎(39.2%)、発熱(16.4%)、爪の障害(12.3%)、不眠症(11.4%)

- u 海外に比べて国内症例の発現率が5～10%高かった有害事象：悪寒(9.8%)、発疹(8.2%)、咽喉頭疼痛(8.1%)、頭痛(7.7%)、咳嗽(7.6%)、下痢(7.5%)、疲労(7.1%)、感覚減退(6.8%)、悪心(5.9%)、口内炎(5.9%)、そう痒症(5.0%)

国内と海外の転移性乳癌患者における多くの使用成績で本薬の安全性プロファイルに差を認めるような知見は得られていないことを踏まえると、現時点では、術後補助化学療法として用いた場合であっても海外に比べて国内で増加する可能性のある有害事象は特定されない。また、本薬の手術可能乳癌における使用にあたっては、製造販売後に医療実態下における安全性情報を製造販売後調査等により収集・分析していく予定であり、これらの結果を的確に医療現場に情報伝達し、適正使用推進に努める。

機構は、本試験において国内症例が海外症例と比較して頻度の高い有害事象については、転移性乳癌での使用実態を踏まえると、通常の製造販売後の安全監視体制をとることで、対応可能な範囲と考える。

3) 臨床的位置付けについて

EU及び米国における本薬の乳癌術後補助化学療法に関する承認内容は、下表のとおりである。なお、EUと米国では異なる臨床試験の成績が承認申請の根拠資料として提出されたため、対象及び投与方法に差異がある。

	欧州	米国
対象	HER2陽性の乳癌患者	腋窩リンパ節転移陽性のHER2過剰発現乳癌患者
投与方法	標準的化学療法完了後の本薬の単独療法 (初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg；3週間1回投与方法)	本薬と化学療法*との併用療法 (初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg；1週間1回投与方法)
根拠となる試験	本試験	NSABP B-31試験及びNCCTG N9831試験の統合解析結果

*塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミドの投与終了後に本薬とパクリタキセルを併用投与する。なお、本薬と塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用投与は禁止されている。

機構は、以下の国内外のガイドラインの記載内容を確認した。

St. Gallen Oncology ConferenceにおけるConsensus Reportは、国内外の乳癌専門の臨床腫瘍医が参照するガイドラインであるが、当該ガイドライン（2007年版）ではHER2陽性の患者の「術後薬物療法」として、ホルモン陽性・陰性に関わらず本薬の使用が推奨されている。また、注意事項として、本試験の対象外となる集団、すなわちリンパ節転移を有さない患者のうち原発腫瘍径が1cm未満については本薬を標準的な治療とすべきでないこと、及び本薬使用の時期として、化学療法と併用若しくは、化学療法終了後逐次投与を推奨している。ただし、投与期間・投与方法については具体的な記載はない。

国内の「乳癌診療ガイドライン2007年版」（日本乳癌学会編）中の本薬に関する記載として、「国内で未承認ながらもHER2陽性早期乳癌に対してアントラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤による化学療法にトラスツズマブを追加することは、再発を抑制し生存率を向上させることにつながり有用である。ただし、観察期間が短く、晩期の毒性、長期の安全性について不明である。心筋障害や不整脈が増加する可能性があるので心機能の定期観察が必要である。トラスツズマブの至適投与期間は不明である。」と記載されている。

機構は、HER2陽性乳癌における術後補助化学療法として本薬を使用することについては、国内外で既に一定のコンセンサスが得られているものと推察できると考える。ただし、化学療法との併用投与であるか逐次投与であるかについては差異があると考えられ、この点については、「5) 用法・用量について」の項に記載する。

4) 効能・効果について

本薬の既承認効能・効果は「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」であり、本申請での申請効能・効果は、「HER2過剰発現が確認された乳癌」である。なお、本試験成績に基づきEUでは、「Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable).」

〔申請者による要約：手術、補助化学療法（術前又は術後）、及び放射線療法（適応となる場合）を施行後のHER2陽性の原発性乳癌〕を効能・効果として承認されている。

本試験の対象は、HER2 陽性乳癌（腫瘍径 1cm 以上）で標準的な手術療法、放射線治療（治療の適応となる場合）、かつ術前又は術後補助化学療法を完了した症例であり、本試験結果からは、化学療法へ本薬を併用することの有効性及び安全性については検討されていない。

以上から、機構は、本薬の効能・効果として、現在承認されている「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」に加えて、「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」とすることが適切であると判断した。

また、効能・効果に関連する使用上の注意として、新たに、「術後補助化学療法としての本薬の使用は、手術、標準的な術前又は術後補助化学療法並びに放射線療法（治療の適応となる場合）が実施された後の患者を対象とすること」、「術前補助化学療法としての有効性及び安全性は確立されていないこと」の旨を追加記載し、注意喚起することが適切であると機構は判断した。

また、機構は、既承認の範囲外でかつ本試験の対象外の患者集団である下記の患者集団については本薬の術後補助化学療法としての使用は推奨されないため、添付文書や製造販売後の情報提供資料等を用いて、情報提供する必要があると考える。

手術不能な局所進行乳癌*

局所再発乳癌

原発性乳癌の臨床病期Ⅰの一部（化学療法が適応されない患者、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者）

*本試験では、病理学的皮膚浸潤（pT4）が認められていても、放射線療法が施行されている場合には参加可能となっているため、少数例ではあるものの、これらの患者も参加している。

なお、本試験では、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径が1cm以下である患者については再発のリスクが低く、化学療法が適応されることが予想されたため、試験実施中に実施計画書はB版からC版に変更され、以降は登録対象外とされている。したがって、腫瘍径1cm以下で腋窩リンパ節転移陰性の患者群の部分集団のうち、本試験に登録された症例数は観察群と1年投与群で計93例（観察群52例、1年投与群41例）のみであり、そのうち発現したDFSイベント数は2例のみ（なお観察群ではイベントが0例のためハザード比は検出不能）であったことから、この結果を用いて当該患者集団に対する本薬の有効性を評価することは困難であった。

5) 用法・用量について

今回申請された効能・効果の用法・用量は「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を約90分かけて3週間間隔で点滴静注する。」であり、今回提出されたBIG01-01/BO16348試験で用いられた用法・用量に基づいている。

審査過程において、申請者は以下のように説明し、用法・用量を変更する旨を説明している。

製造販売後には、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用、特にタキサン系薬剤との併用が行われる可能性があると考えられる。併用投与は、逐次投与に比べて安全性の面でリスクが上昇する可能性があり、日本人での臨床試験データがないことから、申請時点においては、本薬と他の抗悪性腫瘍薬に関する併用は推奨しない方針とした。しかし、適応外での使用においては、安全性情報が十分に収集されず、十分な情報提供がなされない事態となりうるため、併用時の本薬の用法・用量についても承認内容とする環境下とすることが重要であると判断した。NSABP B-31試験及びNCCTG N9831試験の統合中間解析結果、欧米での承認内容、ガイドラインの記載、国内における転移性乳癌での化学療法との併用経験、国内乳癌治療医のニーズ等を考慮した結果、HER2過剰発現が確認された手術可能乳癌についての用法・用量を「HER2過剰発現が確認された手術可能乳癌に対しては、3週間1回投与方法又は1週間1回投与方法で投与する。」と変更する。

機構は、申請者に対し、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用時の用法・用量の主張の根拠である、NSABP B-31試験及びNCCTG N9831試験について入手可能な情報の範囲を尋ねた。

申請者は、契約上の問題で、当該試験のデータベースにアクセスすることが不可能であり、

統合中間解析報告書及び、心臓に関する安全性を評価した報告書のみを入手している状況であることを説明した。

機構は、申請者が、①「併用投与に関する安全性情報が十分提供されていないことから、患者の安全性が確保されない事例が発生する可能性がある状況」と認識している状況であること、かつ、②併用投与に関する詳細な検討を行いうる資料が提出できない状況であることから、申請者の主張については、安全性の観点から受け入れられるものではないと判断した。

したがって、機構は、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性を確認できたBIG01-01/BO16348試験に基づいて設定した用法・用量のみを追加することが妥当であると判断した。また、機構は、申請者の主張するとおり、本薬と他の抗悪性腫瘍薬が併用された場合の安全性については、少なくとも日本人でのデータがなく、加えて、NCCTG N9831試験において化学療法との併用投与群では、逐次投与群よりも心機能障害の発現率が上昇する可能性があることが指摘されている（Oncologist 2006; 11: 4-12）ことを申請者自らが説明していることから、現時点においてはBIG01-01/BO16348試験での用法・用量に基づいて本薬を使用することが推奨されるべきと考える。

また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項等においては、本薬を2年間投与した場合の有効性及び安全性は臨床試験で検討中であり確立されていない旨、及び本試験では、術後放射線療法の適応を有する例では放射線照射後に本薬が投与されており、放射線照射と本薬を併用した場合の有効性及び安全性は不明であることから、術後放射線療法と本薬を併用した場合の有効性及び安全性は確立されていない旨の注意喚起を記載する必要があると機構は考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議において議論をしたい。

6) 製造販売後の検討課題について

(1) 製造販売後臨床試験について

申請者は、製造販売後臨床試験について以下のように説明している。

本試験にて本薬1年間投与によるDFS及びOSの延長等を含む臨床的有用性が確認されていることから、本申請の効能・効果に対する新たな製造販売後臨床試験を実施する予定はない。また、本試験については、主要評価項目あるいは副次的評価項目の一つとしている本薬2年間投与時の有効性及び安全性の検討が現在も続けられている。国内においても、これら2年投与時の成績を含めた本試験の全体成績がまとめられるまでの間は、製造販売後承認事項一部変更承認取得後も、本試験を治験として継続実施する予定である。

機構は、申請者の説明にある「OS 延長等の臨床的有用性が確認されている」との記載は正確でないと考えるが、DFSでの臨床的有用性がみられることから、現在、本試験の症例登録は終了し、試験は継続中であり、本申請の効能・効果に関する新たな製造販売後臨床試験について新たに企画する予定はないとする申請者の説明を了承した。

しかし、現在、本試験の症例登録は終了し、試験は継続中であり、本試験の2年投与群の結果について公表された場合の対応について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

本試験において、2年投与群の成績が開示され、本薬の2年間投与が1年間投与よりも有用性が優ると判断された場合には、現在申請している用法・用量に関連する使用上の注意（案）「HER2過剰発現が確認された手術可能乳癌に対する1年を超える投与の有効性、安全性は確立されていない。」については、本薬の手術可能乳癌における至適投与期間が2年間であることを示す記載に変更する予定である。しかしながら、その具体的な記載内容については現時点では決定していない。

また、開示された結果が上記以外であった場合には、それぞれの投与期間において期待できる有効性と安全性のバランスを考察した上で、用法・用量に関連する使用上の注意（案）と併せて使用上の注意の記載も含めた添付文書（案）改訂の必要性及び記載内容について、再度検討する必要があると考えている。

機構は、申請者の回答を概ね了解するが、まず、安全性に関する試験結果について正確に情報を提供し、次に当該情報について適切な考察を行う必要があると考える。

(2) 製造販売後調査について

申請者は、本申請について、特定使用成績調査を行う予定としている。当該調査計画については、申請後の用法・用量の変更(「4.3.5)用法・用量について」の項参照)の主張に伴って変更され、申請者は、現在、以下の旨の調査計画を説明している。

手術可能乳癌(機構注:申請者の表現である。)に対する術後補助化学療法において、本薬と他の抗悪性腫瘍薬の同時併用投与が、本薬を他の抗悪性腫瘍薬の後に投与する順次投与に比較して、症候性のうっ血性心不全発現に対しどの程度のリスクとなるかを検討すること等を目的とした調査とする。また、infusion reaction、間質性肺疾患等を含む呼吸器、胸郭、及び縦郭障害についての調査や、国内使用実態下における臨床病期 Stage B、C(機構注:手術不能に分類される)及び局所再発乳癌(機構注:手術不能に分類される)での安全性についても調査する。

併用投与での順次投与と比較した症候性うっ血性心不全のリスクを調査する観点から、必要症例数を算出した結果、製造販売承認事項一部変更承認取得後、3.5年間に調査目標2,720例〔手術可能乳癌2,500例、臨床病期 Stage B 及び C(手術不能な局所進行乳癌)、局所再発乳癌220例〕として行うことを計画している。

機構は、併用投与の場合の用法・用量を申請し、併用投与も推奨可能とする一方で、当該用法・用量の安全性の検討は製造販売後調査で実施するという申請者の計画は、受け入れられるものでないと考えている。

また、機構は、既承認の効能・効果及び今般申請の効能・効果の対象と異なる、臨床病期 B 及び C(手術不能な局所進行乳癌)と局所再発乳癌患者での使用については、本薬の有効性及び安全性が評価されておらず不明であり、本薬の使用が推奨できないにも関わらず、調査対象に含めるとする申請者の方針については、当該対象での使用を推奨すると解釈でき、適切でないと判断する。

機構は、既に本薬の使用実績は国内で転移性乳癌患者において蓄積されており、併用投与は安全性の観点から推奨できないことを明確に情報提供した上で、通常の製造販売後の安全監視体制において、日常診療における使用実態を注意深く把握し、併用投与での使用において安全性の問題が懸念される場合には、臨床試験等での更なる安全性の検討を実施することが必要であると考えている。

また、機構は、欧州において心機能低下に関する製造販売後試験が実施されていることから、当該試験について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

Roche社は欧州力国の約医療機関で約3,800例を登録期間2年間、観察期間5年間で集積する試験を20年1月より実施している。当該試験の主要目的は、実地医療において本薬治療患者の症候性のうっ血性心不全(NYHA分類、及び)及び心臓死の発現頻度を観察することとし、副次目的として症候性うっ血性心不全の潜在的なリスク因子を探索すること、症候性うっ血性心不全の発現までの期間と回復までの期間を観察すること、無症候性心不全及びその他重要な心疾患の発現頻度を観察することとしている。

機構は、当該試験の結果が得られた場合には、速やかに情報提供する必要があると考える。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

本試験における安全性の概要は以下のとおりである。

	観察群 (N=1,708) 発現例数 (%)	1年投与群 (N=1,678) 発現例数 (%)
有害事象	792 (46%)	1,179 (70%)
本薬との因果関係が否定できない有害事象	-	600 (36%)

	観察群 (N=1,708) 発現例数 (%)	1年投与群 (N=1,678) 発現例数 (%)
NCI-CTC Grade 3 又は 4 の有害事象	87 (5%)	155 (9%)
重篤な有害事象	92 (5%)	134 (8%)
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	—	30 (2%)
有害事象による本薬投与中止	—	103 (6%)
本薬との因果関係が否定できない有害事象による投与中止	—	87 (5%)
死亡	40 (2%)	31 (2%)
病勢進行による死亡	38 (2%)	26 (2%)
有害事象による死亡	2 (<1%)	4 (<1%)
試験の早期中止	267 (16%)	218 (13%)
安全性に関する理由による試験中止	4 (<1%)	100 (6%)
有害事象による試験中止	1 (<1%)	97 (6%)
死亡による試験中止	3 (<1%)	3 (<1%)
安全性以外の理由による試験中止*	263 (15%)	118 (7%)

*治療効果不十分、治療拒否・同意撤回、逸脱等

有害事象は、観察群1,708例中792例に2,251件、1年投与群1,678例中1,179例に5,248件発現した。本試験の1年投与群で発現頻度5%以上の有害事象は、頭痛（10%）、関節痛、鼻咽頭炎、疲労（各8%）、下痢（7%）、悪心、発熱（各6%）、ほてり、背部痛、悪寒、咳嗽、末梢性浮腫（各5%）であった。

Grade 3の有害事象は、観察群では79例（5%）に102件が発現したのに対し、1年投与群では145例（9%）に183件が発現した。Grade 3の有害事象の中で、観察群よりも1年投与群において発現頻度が高かった器官別大分類は、感染症及び寄生虫症（インフルエンザ及び中心静脈カテーテル感染等）、全身障害及び投与局所様態（疲労及び悪寒等）、胃腸障害（下痢及び嘔吐等）、神経系障害（頭痛、浮動性めまい等）、血管障害（ほてり、高血圧等）、心臓障害（うっ血性心不全、心不全等）等であった。

Grade 4の有害事象は、観察群の10例（1%未満）に12件、1年投与群の13例（1%未満）に14件が発現した。内訳は、観察群が疼痛、不全麻痺、低血圧、肺塞栓症、心不全、乳癌、子宮癌、乳房の上皮内癌、子宮頸部癌、膀胱癌、乳頭様甲状腺癌、白血球減少症であり、1年投与群が虫垂炎、カテーテル合併症、中心静脈カテーテル感染、突然死、脳血管発作、脳出血、リンパ浮腫、深部静脈血栓症、気胸、うつ病、うっ血性心不全、心不全、乳癌、悪性黒色腫であった。それぞれの群内で複数例に発現したGrade 4の有害事象はなかった。

投与中止に関する有害事象について、1年投与群の103例（6%）が、有害事象により本薬の投与を中止した。この内、44例（3%）が心臓障害に分類される有害事象による投与中止であり、うっ血性心不全23例、心不全7例、心障害3例、心筋症、心室機能不全、心室壁運動低下が各2例であった。その他に、駆出率減少が23例、悪寒及び呼吸困難が各3例であった。有害事象により本薬の投与を中止した症例103例のうち、97例が試験を早期中止した。早期中止に至った有害事象は駆出率減少、うっ血性心不全及び心不全等の心臓障害が多かった。

死亡を除く重篤な有害事象について、データカットオフ時点までに1年投与群では134/1,678例（8%）に重篤な有害事象が発現した。このうち発現頻度が高かった器官別大分類は、感染症及び寄生虫症〔1年投与群36例（2%）〕、生殖系及び乳房障害〔1年投与群17例（1%）〕、心臓障害〔1年投与群22例（1%）〕、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）〔1年投与群10例（1%未満）〕、全身障害及び投与局所様態〔1年投与群13例（1%未満）〕、血管障害〔1年投与群10例（1%未満）〕等であった。

個々の有害事象として発現頻度の高かった重篤な有害事象は、うっ血性心不全が1年投与群7例、心不全が観察群1例、1年投与群4例、妊娠が観察群7例、1年投与群4例、丹毒が観察群1例、1年投与群7例、中心静脈カテーテル感染が観察群1例、1年投与群6例、乳房線維化が

観察群1例、1年投与群5例、蜂巣炎、悪寒及び深部静脈血栓症が各4例（いずれも1年投与群）であった。1年投与群の30例に発現した38件が本薬との因果関係が否定できない有害事象であった。このうち発現例数の多かった事象は、うっ血性心不全7例、心不全、悪寒各4例、発熱3例及び低血圧2例であった。

本試験における国内症例での安全性の概要は以下のとおりである。

	観察群 (N=46) 発現例数 (%)	1年投与群 (N=41) 発現例数
有害事象	29 (63%)	33 (80%)
本薬との因果関係が否定できない有害事象	—	23 (56%)
NCI-CTC Grade 3 又は 4 の有害事象	6 (13%)	3 (7%)
重篤な有害事象	4 (9%)	2 (5%)
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	—	0 (0%)
有害事象による本薬投与中止	—	0 (0%)
死亡	1 (2%)	0 (0%)
病勢進行による死亡	1 (2%)	0 (0%)
有害事象による死亡	0 (0%)	0 (0%)
試験の早期中止	5 (11%)	1 (2%)
安全性に関する理由による試験中止	0 (0%)	0 (0%)
安全性以外の理由による試験中止*	5 (11%)	1 (2%)

*治療効果不十分、治療拒否・同意撤回

有害事象は、国内では観察群46例中29例に109件、1年投与群41例中33例に183件が発現した。1年投与群で発現率の高かった有害事象（5%以上）は、鼻咽頭炎（46%）、発熱（22%）、頭痛（17%）、不眠症、下痢、疲労、悪寒、爪の障害（各15%）、咳嗽、悪心、発疹（各12%）、咽喉頭疼痛（10%）、関節痛、嘔吐、動悸、そう痒症、口内炎、感覚減退（各7%）、背部痛、腹痛、鼻漏、胸部不快感、胃炎、膈分泌物、季節性アレルギー、皮膚炎、筋骨格硬直、腱鞘炎、眼脂（各5%）であった。

Grade 3の有害事象は、観察群では5例（11%）に6件、1年投与群では3例（7%）に3件が認められた。1年投与群に認められたGrade 3の事象（3例3件）は下痢、悪心及びイレウス（各1例）であった。なお、イレウスは国内のみでみられた事象であったが、本薬との因果関係は「なし」と判定された。Grade 4の有害事象は、観察群の2例（4%）に2件（疼痛、膵癌）が発現した。

重篤な有害事象は、1年投与群では2例に2件（イレウス、皮膚良性新生物）が発現した。担当医師は、すべての重篤な有害事象について本薬との因果関係は「なし」と判定した。また、1年治療群において死亡は認められなかった。

NCI-CTCの3 Grade上昇はAST上昇2件、ALT上昇1件、総ビリルビン上昇1件、ALP上昇1件が認められ、4 Grade上昇は総ビリルビン上昇1件、ALT上昇1件が認められたが、いずれも観察群の症例であり、1年投与群には臨床検査値が3又は4 Grade上昇した症例はいなかった。

心機能障害について、国内では主要な心機能評価項目に該当する有害事象を発現した症例は認めなかった。副次的な心機能評価項目に該当するLVEF低下が認められた症例は国内では1年投与群の1例であり、投与開始から6カ月以内の発現であった。なお、本症例は、本薬投与を継続し、対症療法を施行することなく、LVEFが55%以上に回復した。

投与前にLVEFを測定し、その後1回以上LVEFを測定した症例は、観察群では38例、1年投与群では33例であった。このうち、1回でもLVEFが投与前値から10%以上低下した症例の割合は、観察群で21.1%（8/38例）、1年投与群で18.2%（6/33例）であった。また、LVEFの有意な低下（LVEFが投与前値から10%以上低下し、かつ50%未満まで低下）が1回でも認められた症例の割合は、観察群では2.6%（1/38例）、1年投与群では6.1%（2/33例）であった。

infusion reactionについて、国内では1年投与群15/41例（36.6%）にinfusion reactionの可能性のある事象（本薬投与当日に発現した事象で本薬との因果関係「あり」）が発現した。infusion reactionの可能性のある事象は、初回投与時に11/41例（26.8%）、2回目投与時に0/41例（0%）、3回目投与時に1/37例（2.7%）に発現し、発現頻度は初回投与時に最も高かった。発現頻度の高い事象は、悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労2例（4.9%）、頭痛、悪心各1例（各2.4%）等であり、発現頻度は総じて本試験全体よりも高かった。ただし、これらの有害事象のすべてがNCI-CTC Grade 1又は2であり、多くが短期間で回復し、後遺症を残すこともなかった。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において、治験依頼者から通知された重篤で予測できない副作用等にかかる治験審査委員会での継続審議における手順書の不遵守（以上、治験実施医療機関）、モニタリング報告書の作成に関するモニタリング手順書の不遵守（以上、治験依頼者）が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 16 日

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] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

国内症例を含む国際共同第Ⅲ相試験 (BIG01-01/BO16348 試験、以下「本試験」という。) では、HER2 陽性乳癌 (腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径 1cm 以上) で標準的な手術療法、放射線治療 (治療の適応となる症例の場合)、かつ術前又は術後補助化学療法を完了した症例を対象に、無病生存期間 (Disease Free Survival: DFS) を主要評価項目とし、本薬を 1 年投与する 1 年投与群と本薬を投与しない観察群、本薬を 2 年投与する 2 年投与群と観察群が設定され、中間解析において、対照の観察群に対する本薬 1 年投与群の優越性が検証されていることから、機構は、本試験の対象集団において本薬 1 年間投与の有効性は示されているものと判断した (審査報告 (1)「4.3 1) 有効性について」の項参照)。

また、機構は本試験のサブグループ解析結果では人種・地域の違いが本薬の有効性に与える影響は大きいものではないこと、人種及び地域以外の要因が本薬の有効性に及ぼす影響を申請者が評価した結果 (審査報告 (1)「4.3 1) (4) 日本人における有効性について」の項参照) を各々確認し、日本人においても本薬の有効性は期待できるものと判断した。

専門協議において、本試験の結果から本薬の有効性は示されているとした機構の判断、及び本試験の結果を日本人においても利用可能とした機構の判断は専門委員より支持された。

以上より、機構は、本薬の乳癌術後補助化学療法における観察群に対する本薬 1 年投与群の有効性は、本試験において検証されていると判断した。しかし、本試験は、1 年投与群と 2 年投与群の有効性を比較することを目的に現在試験が継続中であり、乳癌術後補助化学療法として本薬を 1 年間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は不明であることから (審査報告 (1)「4.3 1) (3) 1 年投与群と 2 年投与群の有効性について」及び「4.3 5) 用法・用量について」の項参照)、当該内容について、添付文書で情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

加えて、機構は、継続中の本試験の成績が申請者に開示された時点で (中間解析: データカットオフ 20 年 月 月予定、最終解析: データカットオフ 20 年 月 月予定)、医療現場に対して速やかに臨床試験成績に基づいて必要な情報提供を行う等の対応を行うように申請者に指示し、申請者は了承した (機構注: 最終結果を申請者が入手することは確定しているが、20 年 月 データカットオフ予定の中間解析結果の開示の可否は、独立データモニタリング委員会が決定するため、中間解析結果については申請者及び本試験の依頼者である Roche 社が当該情報を入手できない場合もある)。

また、機構は本試験の組入れ基準について添付文書で情報提供し、本試験で対象とならなかった患者集団 (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、局所再発乳癌、手術不能の局所進行乳癌等）においては、本薬の乳癌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ことを明確にするよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

2) 安全性について

本薬は国内外において HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者における使用経験が蓄積されており、機構は、術後補助化学療法について検討された本試験（3 週間隔投与法）の 1 年投与群で認められた有害事象は、転移性乳癌患者において本薬週 1 回投与法で報告されている既知の事象の範囲内ではあると判断した。しかしながら、本薬の代表的な有害事象である心機能低下については、製造販売後も引き続き留意が必要であり、①本試験で参加患者の安全性を考慮して設定された患者の組入れ基準、及び心臓機能モニタリングに基づく投与継続・中止の判断に関する情報について、並びに②現在明確になっている心臓関連事象のリスク因子（審査報告（1）「4.3 2）(1)③.心機能低下と患者背景因子との関係」の項参照）について、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考えた。

専門協議において、機構の判断については専門委員より、支持された。

また、専門委員より、米国で使用されているような他の抗悪性腫瘍薬との併用療法（Genentech 社が米国の承認申請に使用した NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験において検討された投与法）は、日本人での情報はなく、本薬の適正使用については、医療現場に対して申請者から確実な情報提供が行われる必要があるとの意見、これまで日本人における心臓関連事象の情報調査・提供が十分とは言えない印象であり、本申請において適応追加となる 3 週間隔投与法においては、心臓関連事象について注目すべきであるという意見、本薬を術後補助化学療法として長期投与することによる心機能低下等の心臓関連事象が、長期生存を期待できる乳癌術後患者の生存・心臓機能へどのように影響するかについて、現時点の情報は不足していることから、本試験で今後得られる長期の心臓関連有害事象の結果について、申請者の情報入手・公表の予定を明確にすることが必要であるという意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、併用療法について医療現場に注意喚起するよう指示し、また継続中の本試験より得られる情報の入手・公表の予定の詳細について申請者に確認を行い、申請者は、以下のように回答した。

添付文書案の臨床成績の項に記載した NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験の成績は今回の承認用法・用量（審査報告（2）「4) 用法・用量について」の項参照）と異なるため、当該試験成績の記載は添付文書より削除し、また用法・用量に関連する使用上の注意の項には 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本薬を使用するにあたり、本試験の内容を熟知した上で投与する旨を注意喚起する。

本試験の試験開始から 10 年間まで行われる予定の心臓関連有害事象の長期追跡調査結果について、重篤な有害事象を規制当局に報告する場合を除いて、中間解析（データカットオフ 2005 年 3 月 29 日）以降のデータの開示の可否は独立データモニタリング委員会が決定する。したがって、最終結果が得られる前に申請者及び本試験の依頼者である Roche 社が当該情報を入手できる時期は未定であるが、少なくとも心臓関連有害事象の長期追跡調査結果が独立データモニタリング委員会より開示された場合や重篤な有害事象を規制当局に報告する場合には、必要な安全性情報を医療現場に迅速に提供する予定である。なお、心臓関連有害事象の長期追跡調査の最終結果を申請者が入手することは確定している。

また、専門委員より、審査報告（1）「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項では、心機能評価として検討された LVEF について、低下の認められた 1 年投与群の国内 1 症例の転帰として、本薬投与を継続し、対症療法を施行することなく LVEF が 55%以上に回復しているものの、本薬投与による LVEF の低下が対症療法を行わないまま投与を継続しても一般的に回復し得るとの誤解を与える可能性がある、との指摘がなされた。

本試験の心機能障害の経時的発現状況及び可逆性について申請者は以下のように説明している。

本試験の1年投与群（1,678例）において、NYHA分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全が認められ、かつ「LVEFの低下」（LVEFが投与前値から10%以上低下し、かつ50%未満まで低下）が発現した患者は10例、無症候性（NYHA分類Ⅰ）又は軽度症候性（NYHA分類Ⅱ）の「LVEFの低下」が認められ、約3週間後の再評価時に「LVEFの低下」に該当しないレベルまで回復しなかった患者は51例であった。

心臓関連有害事象は、1年投与群（1,678例）では投与開始後2カ月目から発現が認められ3カ月目が15例と最も発生頻度が高く、その後、投与開始後18カ月目（投与完遂後）も発現が認められた。

NYHA分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全が認められ、かつ「LVEFの低下」が発現した10例では、これらの心機能障害が発現した時点で、本薬の投与は中止し、うち9例ではうっ血性心不全の治療薬投与が行われた。治療薬が投与された9例のうち6例はLVEFが55%以上に回復し、3例は未回復であった。

無症候性（NYHA分類Ⅰ）又は軽度症候性（NYHA分類Ⅱ）の「LVEFの低下」が認められ、再評価時に「LVEFの低下」に該当しないレベルまで回復しなかった患者51例のうち、本薬投与を中止した症例は38例（75%）、「LVEFの低下」が認められた時点で本薬の投与を延期し、その後は投与を再開した症例（以降、「投与休止例」）は7例（14%）、「LVEFの低下」が認められたが、本薬の投与を継続した症例（以降、「投与継続例」）は4例（8%）であり、残り2例は1年投与完遂後であった。これらのうちLVEFが55%以上に回復した症例の割合は、投与中止例では68%（26/38例）、投与休止例では86%（6/7例）であったのに対し、投与継続例では25%（1/4例）と低かった。また、投与継続例では2例、投与休止例でも投与再開後に1例が心機能障害により投与を中止している。これら51症例のうち、うっ血性心不全の治療薬が投与された症例は12例（24%）、治療薬が投与されなかった症例は39例（76%）であった。また、LVEFが55%以上に回復した症例の割合は、治療薬投与ありでは67%（8/12例）、治療薬投与なしでは69%（27/39例）であった。

機構は、本試験結果では投与初期のみならず投与後も一定期間は心機能低下等の心臓関連有害事象が認められることから、術後補助化学療法の実施時は、投与初期から投与終了後も継続して、心臓関連有害事象に注意する必要があると考える。加えて、心臓関連有害事象発現時には、うっ血性心不全の治療薬の使用等適切な処置を行うこと、及び本試験で用いられたLVEFに基づいた本薬投与の継続・中止に関する判断の基準に沿って本薬の投与の適否を慎重に判断すること、また、LVEFが低下した症例に本薬投与を継続又は再開した場合、心臓関連障害が発現する可能性が高いため注意すること等の対応が、心臓関連有害事象の管理に重要であり、必要な場合、心臓疾患治療に十分な知識・経験を持つ医師と連携することが望ましいと考える。

機構は、心臓関連事象のリスク因子（審査報告（1）「4.3.2）（1）③心機能低下と患者背景因子との関係」の項参照）を含め、本薬の心臓関連有害事象に関して現在までに得られている情報を確実に臨床現場に提供するとともに、本試験の2年投与群の臨床試験結果、及び予定されている10年間の長期追跡調査結果（データカットオフ2005年3月29日以降の中間解析も含む）等も含め、新たな知見が判明した場合の迅速な情報提供等の対応を申請者に指示し、申請者は了承した。

3) 効能・効果について

今回承認申請された効能・効果は「HER2過剰発現が確認された乳癌」であったが、機構は本薬の効能・効果を、既承認の「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」に加えて、「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」と追加設定することが適切であると判断した（審査報告（1）「4.3.4）効能・効果について」の項参照）。

また、「術前補助化学療法としての有効性及び安全性は確立されていない」旨を効能・効

果に関連する使用上の注意として注意喚起するとともに、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本薬を使用する場合の対象は、本試験で対象とされた患者である「手術、標準的な術前又は術後補助化学療法、及び放射線療法（治療の適応がある症例の場合）が実施された後の患者」である旨を添付文書中に明確に注意喚起する必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項の内容を上記の内容に変更するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

4) 用法・用量について

機構は、提出された本試験で検討された用法及び用量の設定を承認することは可能と判断した。一方、Genentech 社が米国の承認申請に使用した NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験で設定された他の抗悪性腫瘍薬との併用による本薬週 1 回投与法による有効性及び安全性については、①NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験の統合解析結果については、申請者自らが当該試験結果の信頼性を確認できない状況のため、申請者から提出された当該試験成績の評価には限界があること、②乳癌に対する術後補助化学療法として本薬と他の抗悪性腫瘍薬が併用された場合の日本人での安全性の情報がないこと、及び③NCCTG N9831 試験において他の抗悪性腫瘍薬との併用療法群では、逐次投与群よりも心機能障害の発現率が上昇する可能性があること（Oncologist 2006; 11: 4-12）を申請者自らが説明していることから、機構は、申請者から提出された資料からは術後補助療法として本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用する用法・用量（本薬週 1 回投与法）については、有効性及び安全性は確認できないと判断した。したがって、今回の承認申請においては、本試験で設定された用法・用量（3 週間隔投与法）に基づいて、本薬単独、3 週間隔投与法のみで承認することが適切と判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持された。機構は、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ける用法・用量、すなわち本試験で設定された本薬単独、3 週間隔投与法のみで設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

また、専門委員からは、米国で承認されている乳癌術後補助化学療法における本薬と抗悪性腫瘍薬との併用療法についても国内の臨床現場から開発要望も想定されるため、国内開発への速やかな着手が必要であるとの意見が出された。機構は、NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験で検討された本薬と抗悪性腫瘍薬との併用療法についての国内開発計画を検討するよう申請者に指示した。

申請者は、NSABP B-31 試験及び NCCTG N9831 試験で設定された本薬の用法・用量について、国内における開発の検討は前向きに行う旨を回答し、機構は了承した。

なお、承認申請時の用法・用量には、「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、直ちに添付の日局生理食塩液 250mL に希釈し、点滴静注する。」が設定されていたが、機構は当該内容については注射剤の調製方法として添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切であると判断し、記載内容を検討するよう申請者に指示した。

申請者は、注射剤の調製方法に関する内容は用法・用量から削除し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載整備する旨を回答し、機構は了承した。

5) 製造販売後の検討事項について

機構は、本薬を本試験で検討された用法及び用量（逐次投与、3 週間隔投与法）で用いることについては、現時点において行われている製造販売後の安全監視体制を継続して行くこ

とで特段の製造販売後調査は不要であると判断した。

専門協議で、機構の判断について専門委員から支持された。専門委員より、製造販売後に得られてくる安全性情報については、併用薬剤（国内外で実施されている化学療法に加え、ホルモン療法（機構注：本試験では閉経状況によりタモキシフェン、アロマターゼ阻害薬、卵巣機能抑制薬との併用は可能））等背景因子にも着目し、分析・考察することも重要な視点であるという意見が出された。機構は、その旨を申請者に指示し、申請者は了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、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、本承認事項一部変更申請については下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は平成 23 年 4 月 3 日まで（残余期間）とすることが適切であると判断した。

[効能・効果]（下線部追加部分）

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後補助化学療法

[用法・用量]（下線部追加部分）

1. HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の場合

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。

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の場合

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。

[指 示 事 項]

1. BIG01-01/BO16348 試験の 1 年投与群と 2 年投与群の結果が今後得られ次第、速やかに公表するとともに、医療現場に適切に情報提供すること。
2. BIG01-01/BO16348 試験で計画されている心臓関連有害事象の長期追跡調査の情報について、医療現場に適切に情報提供すること。

[警 告]（下線部追加変更部分）

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）。

[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. 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。

[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、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. 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、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. 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、本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
4. 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、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。
5. 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、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。

V. 審査報告 (1) の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
6	下7	観察群 1,678 例及び 1 年投与群 1,708 例	観察群 1,708 例及び 1 年投与群 1,678 例
7	下段 表中	CL (L/day) サイクル 4 : 0.233 (23) サイクル 10 : 0.210 (24)	CL (L/day) サイクル 4 : 0.235 (23) サイクル 10 : 0.211 (24)
9	下段 表中	各サイクル 左列 原発性乳癌 右列 転移性乳癌	各サイクル 左列 転移性乳癌 右列 原発性乳癌
16	上段 表中	腋窩リンパ節転移の状況 (1~3 個、なし) 観察群 : 48/480 (9.8)、同 (4 個以上、なし) 観察群 : 92/471 (12.1)、1 年投与群 : 9/97 (9.3) (術前) 術後補助化学療法レジメンの種類 (治療歴) (なし、なし) 1 年投与群 : 9/97 (5.8)、同 (あり、なし) 1 年投与群 : 67/1,150 (11.5)	腋窩リンパ節転移の状況 (1~3 個、なし) 観察群 : 48/490 (9.8)、同 (4 個以上、なし) 観察群 : 92/471 (19.5)、1 年投与群 : 57/477 (11.9) (術前) 術後補助化学療法レジメンの種類 (治療歴) (なし、なし) 1 年投与群 : 9/97 (9.3)、同 (あり、なし) 1 年投与群 : 67/1,150 (5.8)
16	下10	1 年投与群 127 例の計 346 例	1 年投与群 218 例

頁	行	改訂前	改訂後
17	下 6	本試験は継続となったため	本試験は継続となり結果が公表されなかったため
21	14	の LVEF の有意な低下のうち、再評価時にその有意な低下の定義に該当しないレベルまで回復しないもの	で LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満に低下した症例のうち、約 3 週間後の再評価時においてもこの基準を満たすもの
21	17	心不全は	心機能に関する主要な評価として設定された事象は
21	19	LVEF の有意な低下	LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満への低下
21	23	左心室駆出率低下 (LVEF 低下)	LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満に低下した症例のうち、約 3 週間後の再評価時においてもこの基準を満たすもの
21	25	LVEF 低下が認められた	LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満に低下した症例のうち、約 3 週間後の再評価時においてもこの基準を満たした
21	27	EF が 10%以上低下した	10%以上低下した
21	28	LVEF の「投与前値に対し EF が 10%以上低下し、かつ、50%未満まで低下」が 1 回以上認められた	1 回でも LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満まで低下した
23	2	(記載なし)	(追記) ・ Eastern Cooperative Oncology Group (EGOG) Performance Status (PS) が 1 以下であること
23	下 5	1 年投与群 1,693 例	1 年投与群 1,678 例
25	下 19	BMI	BMI 高値
26	1	傾眠	嗜眠
27	下 6	(腫瘍径 1cm 以上)	(腋窩リンパ節転移陰性の場合は腫瘍径 1cm 以上)
31	3	発熱 (各 6%)、ほてり、	発熱、ほてり (各 6%)、
32	下 22	眼脂 (各 5%)	眼脂、鼻炎 (各 5%)
32	下 8	副次的な心機能評価項目に該当する LVEF 低下	副次的な心機能評価項目に該当する LVEF 低下 (無症候性 (NYHA 分類 I) 又は軽度症候性 (NYHA 分類 II) で LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満まで低下した症例のうち、約 3 週間後の再評価時においてもこの基準を満たすもの。)
32	下 3	LVEF の有意な低下 (LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満まで低下)	LVEF が投与前値から 10%以上低下し、かつ 50%未満までの低下

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。