

審査報告書

平成 23 年 2 月 8 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 22 年 3 月 19 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、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 22 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 17 号）
[審 査 担 当 部]	新薬審査第五部

審査結果

平成23年2月8日

[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 22 年 3 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の 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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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)

[用法・用量] HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 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、初回投与の容忍性が良好であれば、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・変更)

審査報告（1）

平成 22 年 12 月 3 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）
[申請者名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 19 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後補助化学療法 <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部癌</u> （下線部追加） <u>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 法を使用する。</u> <u>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、</u> <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部癌には B 法を使用する。</u>
[申請時用法・用量]	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。（下線部追加・変更）

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。

なお、本申請は、新効能及び新用量に係る申請であるが、既承認用法・用量と投与量、投与間隔が同一であることから、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は、提出されていない。

以下の記載においては、「食道胃接合部癌」について、基本的には国内の食道癌及び胃癌の各取扱い規約（食道癌取扱い規約 第 10 版補訂版（金原出版株式会社、2008 年）、胃癌取扱い規約 第 14 版（金原出版株式会社、2010 年））の定義にしたがって、「食道胃接合部癌」と記載する。ただし、提出された臨床試験（BO18255 試験、以下、ToGA 試験）の対象患者及び海外診療ガイドライン等で「Gastro-esophageal cancer」と記載されたものについては、「胃食道接合部癌」と記載する。

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

（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 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、以下、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、ナチュラルキラー細胞及び单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。本薬は、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」及び「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」を効

能・効果として、それぞれ 2001 年 4 月及び 2008 年 2 月に承認されている。

(2) 開発の経緯等

本薬の胃癌又は食道胃接合部癌に対する臨床開発の経緯は以下のとおりである。

日本を含む 24 カ国において、2005 年 9 月から、HER2 陽性の進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の化学療法未治療患者を対象に、化学療法単独投与に対する化学療法と本薬の併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験) が実施された。当該試験の 3 回目の中間解析結果 (2009 年 1 月データカットオフ) に基づき、EU (2009 年 9 月)、米国 (2010 年 4 月) 及び本邦 (2010 年 3 月) で、HER2 陽性の胃癌又は胃食道接合部癌の効能追加のための承認申請が行われた。EU では 2010 年 1 月に「Herceptin in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.」の効能・効果で、米国では 2010 年 10 月に「Herceptin is indicated, in combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2 overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, who have not received prior treatment for metastatic disease.」の効能・効果でそれぞれ承認されている。本薬の HER2 陽性の胃癌又は胃食道接合部癌の効能・効果は、2010 年 10 月時点で 56 の国又は地域にて承認されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) HER2 過剰発現胃癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 PHM■-0061、PHM■-0166)

①本薬及びカペシタビン併用時の腫瘍増殖抑制作用

免疫組織化学染色法 (以下、IHC 法) により HER2 の過剰発現が確認されているヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対し、本薬とカペシタビン併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 13 日後 (Day 1) から、本薬 (20mg/kg、7 日間隔で計 3 回、腹腔内) 及びカペシタビン (359mg/kg、1 日 1 回 14 日間連日、経口) が投与され、腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率が算出された (下表)。

本薬及びカペシタビン併用時の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)

薬剤		腫瘍体積 (mm ³)		腫瘍増殖抑制率* ⁴ (%)
		Day 1	Day 22	
ヒト IgG	溶媒* ¹	248±23	783±121	—
本薬	溶媒* ¹	234±41	439±98* ²	62
ヒト IgG	カペシタビン	240±34	371±63* ²	75
本薬	カペシタビン	238±28	186±29* ^{2,3}	110

平均値±標準偏差、n=8、*1：カルボキシメチルセルロースナトリウム塩水溶液、*2：対照群 (ヒト IgG 及び溶媒) に対して p≤0.05、*3：ヒト IgG 及びカペシタビン群に対して p≤0.05 (*2 及び*3 ともに Wilcoxon 検定)、*4：腫瘍増殖抑制率 (%) = [1 - (Day 1 から Day 22 までの各投与群の腫瘍体積変化量平均値 / Day 1 から Day 22 までの対照群の腫瘍体積変化量平均値)] × 100

本薬は対照群 (ヒト IgG 及び溶媒) に比して、有意な腫瘍増殖抑制作用を示し、またカペシタビンに本薬を併用することで、カペシタビン単独投与と比べて腫瘍増殖抑制作用が有意に増強されると申請者は説明している。

②本薬、カペシタビン及びシスプラチン併用時の腫瘍増殖抑制作用

NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対し、本薬、カペシタビン及びシスプラ

チン（以下、CDDP）併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 10 日後（Day 1）から、本薬（20mg/kg、7 日間隔で計 3 回、腹腔内）、CDDP（5mg/kg、7 日間隔で計 3 回、腹腔内）及びカペシタビン（180mg/kg、1 日 1 回 14 日間連日、経口）が投与され、腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率が算出された（下表）。

本薬、カペシタビン及び CDDP 併用時の腫瘍増殖抑制作用（*in vivo*）

薬剤			腫瘍体積（mm ³ ）		腫瘍増殖抑制率 ^{*5} (%)
			Day 1	Day 22	
ヒト IgG	溶媒 ^{*1}	生理食塩水	221±26	1,274±280	—
本薬	溶媒 ^{*1}	生理食塩水	213±23	605±82 ^{*2}	63
ヒト IgG	溶媒 ^{*1}	CDDP	213±29	814±65 ^{*2}	43
本薬	溶媒 ^{*1}	CDDP	216±26	376±84 ^{*2,3}	85
ヒト IgG	カペシタビン	CDDP	213±26	400±81 ^{*2}	82
本薬	カペシタビン	CDDP	214±32	155±16 ^{*2,4}	106

平均値±標準偏差、n=8、*1：カルボキシメチルセルロースナトリウム塩水溶液、*2：対照群（ヒト IgG、溶媒及び生理食塩水）に対して p≤0.05、*3：ヒト IgG、溶媒及び CDDP 群に対して p≤0.05、*4：ヒト IgG、カペシタビン及び CDDP 投与群に対して p≤0.05 (*2、*3 及び*4 いずれも Wilcoxon 検定)、*5：腫瘍増殖抑制率（%）=[1-（Day 1 から Day 22 までの各投与群の腫瘍体積変化量平均値／Day 1 から Day 22 までの対照群の腫瘍体積変化量平均値）] × 100

カペシタビン及び CDDP 併用投与に本薬を上乗せ投与することで、カペシタビン及び CDDP 併用投与と比べて腫瘍増殖抑制作用は有意に増強されると申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、HER2 を過剰発現する胃癌細胞に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

（1）HER2 過剰発現胃癌に対する本薬の有効性について

機構は、胃癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用と HER2 発現レベルとの関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト胃癌由来の 4-1ST、NCI-N87、GXF-97 及び MKN-45 細胞株（各細胞株における HER2 の発現レベルは、IHC 法でそれぞれ 3+、2+、0 及び 0*）を用いて、胃癌細胞における HER2 の発現レベルと皮下移植ヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用との関係について検討を行った（Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 795-805）。当該文献において、HER2 を過剰発現する 4-1ST 及び NCI-N87 細胞株では、対照群と比較して有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたのに対し、HER2 発現が認められない GXF-97 及び MKN-45 細胞株では、本薬による腫瘍増殖抑制作用が示されなかった。また、4-1ST 細胞株（IHC 3+）に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用は、NCI-N87 細胞株（IHC 2+）に対する作用と比較して低い傾向が認められた。以上より、HER2 を過剰発現する細胞株間では、HER2 発現レベルと腫瘍増殖抑制作用との明確な関係は認められなかったが、少なくとも IHC 法で HER2 の過剰発現が確認されているヒト胃癌細胞株に対して、本薬は有効性を示すと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された非臨床試験成績及び公表文献（Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 795-805）における細胞レベルでの検討結果から、HER2 過剰発現胃癌細胞に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用は示されており、HER2 を過剰発現する胃癌細胞に対する本薬の有効性は期待できる

* IHC 法による HER2 スコア判定に関して、ToGA 試験では、①腫瘍組織中における陽性染色細胞の割合、及び②個々の細胞における HER2 の発現量に基づいて HER2 スコアが判定された。一方、当該文献においては、胃癌細胞株を用いた検討であることから、ヌードマウスの皮下に形成された腫瘍塊は一様に染色されており、HER2 スコアの判定に①の内容が反映されていない。

と考える。

一方、胃癌は、乳癌と比較して腫瘍内の組織構造の均一性が低く（「3. (ii) <審査の概略> (4) 1) 投与対象の HER2 発現状況について」の項参照）、HER2 の発現を検出できない癌細胞を含め、多様な癌細胞を内包していると考えられる。また、ToGA 試験において IHC 法により本薬の投与対象を選択する際に用いられた基準では、「検体組織中の腫瘍細胞の中で陽性細胞が 10%以上」と規定されており、当該基準により選択された患者の腫瘍組織中には、最大で 90% の胃癌細胞に IHC 法で HER2 の発現が検出できない癌細胞が含まれている可能性がある。本薬は、IHC 法で HER2 の発現を検出できない胃癌細胞に対し、腫瘍増殖抑制作用を示さないこと（Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 795-805）から、IHC 法で HER2 の発現が検出できない胃癌細胞を最大で 90% 含む腫瘍組織に対しても、本薬の有効性が得られるか否かについては、胃癌細胞に対する有効性の検討・考察だけでは自明ではなく、腫瘍組織内の HER2 過剰発現細胞の割合の観点からも考察する必要があると考える。

本薬の有効性と胃癌組織内における HER2 発現状況（胃癌細胞における発現強度及び腫瘍組織内の HER2 過剰発現細胞の割合）との関係については、臨床使用時における本薬の適用対象を明確にするための根拠にもなり得ることから、今後、申請者自らが積極的に検討することが望ましいと考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

HER2 陽性の胃癌又は胃食道接合部癌患者を対象として、化学療法併用時の本薬の薬物動態 (PK) が検討された。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (BO18255 試験 (ToGA 試験) <2005 年 9 月～20■ 年 ■ 月>)

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌患者 584 例 (PK 解析対象は、本薬併用群 266/294 例) を対象に、フルオロウラシル (以下、5-FU) とシスプラチニン (CDDP) 又はカペシタビンと CDDP を併用したときの血清中本薬濃度が検討された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬は 1 日目に初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 90 分 (初回投与で忍容性が認められた場合には 2 回目以降は 30 分に短縮可能) かけて静脈内投与、5-FU は 1 日目から 5 日目まで $800\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を持続静脈内投与、カペシタビンは 1 日目夜から 15 日目朝まで $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間経口投与、CDDP は 1 日目に $80\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与することとされた。血清中本薬濃度は、二相性に低下した。

乳癌を対象とした海外 4 試験 (BO15935 試験、WO16229 試験、M77004 試験及び MO16982 試験) 及び非小細胞肺癌 (以下、NSCLC) 患者を対象とした海外 1 試験 (BO15899 試験) の PK データ (265 例、3967 測定点。なお、毎週投与時における本薬のトラフ値の推移に乳癌と NSCLC で差は認められていない) から構築した 2-コンパートメントモデルを基に、本試験の PK データ (266 例、1419 測定点) を用いて PPK 解析が実施された。癌腫 (乳癌・NSCLC と胃癌)、性別及び人種 (日本人と外国人) を新たに共変量として検討した結果、中央コンパートメントの分布容積 (V1) については性別 (女性 3.02L、男性 3.91L) が、末梢コンパートメントの分布容積 (V2) については人種 (日本人 1.75L、外国人 2.68L) がそれぞれ有意な共変量であった。CL については、上記の乳癌及び NSCLC 患者のデータから構築した PPK モデルで共変量とされていた体重、ALP 濃度及び SHED 抗原濃度以外の共変量は見出されなかったが、体重を 68kg、ALP 濃度を 107U/L とし、また SHED 抗原濃度を各癌腫での中央値 (胃癌 (推定値) : 1,480ng/mL、乳癌・NSCLC (実測値) : 17.9ng/mL) とした場合の CL は、胃癌患者及び乳癌・NSCLC 患者でそれぞれ 0.378L/day 及び 0.241L/day であり、胃癌患者で約 57% 高値を示した。

また、本PPK解析の結果、胃癌患者での定常状態におけるAUC、C_{min}、C_{max}及びt_{1/2}の中央値[5~95パーセンタイル値]は、それぞれ1,030[565~1,726]μg·day/mL、23.0[6.4~48.5]μg/mL、128[93.1~178]μg/mL及び14.5[7.2~35.3]日であった。

(2) ToGA試験の国内症例でのPKの検討 (JP19959 試験<20■年■月~20■年■月>)

ToGA試験の国内症例22例(本薬併用群14例、化学療法群8例)を対象に、本薬併用時又は非併用時におけるカペシタビン及びCDDPのPKが検討された。

1) カペシタビン及びその代謝物のPK

化学療法群及び本薬併用群それぞれのカペシタビン及びその代謝物のPKパラメータは下表のとおりである。血漿中のカペシタビン及びその代謝物の濃度推移は、本薬併用群と化学療法群とで同様であった。

カペシタビン及びその代謝物のPKパラメータ

投与群	測定対象	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
化学療法群 (n=8)	カペシタビン	1.36±0.753	2.21±0.848	3.65±1.42	0.441±0.116* ¹
	5'-DFCR	1.48±0.763	5.03±2.00	10.3±1.86	0.691±0.116
	5'-DFUR	1.62±0.751	4.81±2.74	8.34±2.19	0.738±0.419* ²
	5-FU	1.61±0.922	0.191±0.135	0.324±0.140	0.725±0.384* ²
	FBAL	2.72±0.694	3.80±0.848	15.1±5.14	2.07±0.524* ¹
本薬併用群 (n=14)	カペシタビン	1.98±0.911	4.60±5.46	6.56±5.63	0.885±0.474* ³
	5'-DFCR	2.05±0.866	5.08±2.70	12.0±5.58	0.933±0.323* ⁴
	5'-DFUR	2.12±0.902	3.45±1.73	7.60±2.25	0.867±0.361* ⁵
	5-FU	2.20±0.844	0.153±0.0957	0.315±0.120	0.878±0.389* ⁵
	FBAL	3.04±0.955	3.55±1.02	13.9±3.84	2.41±0.586* ⁵

平均値±標準偏差、*1 : n=7、*2 : n=6、*3 : n=9、*4 : n=13、*5 : n=10

また、PKが検討された全症例で算出可能であったAUC_{last}及びC_{max}を指標として、カペシタビン及びその代謝物の曝露量を各群で比較した。カペシタビン及びその代謝物のAUC_{last}及びC_{max}の個別値の分布は、本薬併用群と化学療法群とで同様であり、また対数変換したAUC_{last}及びC_{max}の比(本薬併用群/化学療法群(%))の90%信頼区間(90%CI)は、いずれの測定対象においても100を含んでおり(下表)、群間で明らかな差異は認められなかった。

以上から、カペシタビンとCDDPを併用したときのカペシタビン及び5-FUを含む代謝物のPKは、本薬による影響を受けないことが示唆された、と申請者は説明している。

カペシタビン及びその代謝物のAUC_{last}及びC_{max}の群間比

PKパラメータ	測定対象	化学療法群に対する本薬併用群の比(%) [90%CI] *
AUC _{last}	カペシタビン	140.39 [77.41, 254.59]
	5'-DFCR	108.46 [82.36, 142.82]
	5'-DFUR	89.68 [71.50, 112.47]
	5-FU	99.38 [73.24, 134.85]
	FBAL	93.69 [76.30, 115.02]
C _{max}	カペシタビン	130.53 [66.96, 254.46]
	5'-DFCR	93.44 [65.11, 134.09]
	5'-DFUR	72.87 [51.09, 103.92]
	5-FU	82.76 [52.91, 129.43]
	FBAL	91.89 [75.32, 112.09]

* : 対数変換したAUC_{last}及びC_{max}から算出

2) CDDPのPK

化学療法群及び本薬併用群それぞれの血漿中及び限外ろ過血漿中の白金のPKパラメー

タは下表のとおりである。血漿中白金濃度及び限外ろ過血漿中白金濃度の推移は、本薬併用群と化学療法群とで同様であった。

血漿中及び限外ろ過血漿中白金の PK パラメータ

投与群	測定対象	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vss (L)
化学療法群 (n=8)	血漿中白金	4.00±0.511	14.8±2.20	60.1±13.4* ¹	13.9±4.84* ¹	2.26±0.652* ¹	41.5±10.7* ¹
	限外ろ過 血漿中白金	1.83±0.296	3.46±0.523	3.58±0.519	1.28±0.376	35.6±9.52	55.1±16.2
本薬併用群 (n=14)	血漿中白金	3.70±0.887	13.4±2.95	71.1±91.2* ²	17.9±23.9* ²	2.89±1.39* ²	43.0±4.53* ²
	限外ろ過 血漿中白金	1.97±0.654	3.64±1.11	3.79±1.15* ³	1.11±0.176* ³	35.3±14.3* ³	52.2±23.9* ³

平均値±標準偏差、*¹ : n=7、*² : n=12、*³ : n=13

また、CDDP の AUC_{last} 及び C_{max} を各群で比較した結果、血漿中及び限外ろ過血漿中白金濃度の AUC_{last} 及び C_{max} の個別値の分布は、本薬併用群と化学療法群とで同様であり、また対数変換した AUC_{last} 及び C_{max} の比（本薬併用群／化学療法群 (%)）の 90%CI は、いずれの測定対象においても 100 を含んでおり（下表）、群間で明らかな差異は認められなかった。

以上から、カペシタビン併用時の CDDP の PK は、本薬による影響を受けないことが示唆された、と申請者は説明している。

CDDP の AUC_{last} 及び C_{max} の群間比

PK パラメータ	測定対象	化学療法群に対する本薬併用群の比 (%) [90% CI] *
AUC_{last}	血漿中白金	88.92 [76.32, 103.60]
	限外ろ過血漿中白金	101.90 [83.54, 124.30]
C_{max}	血漿中白金	91.00 [77.93, 106.26]
	限外ろ過血漿中白金	103.89 [83.69, 128.96]

* : 対数変換した AUC_{last} 及び C_{max} から算出

(3) 申請者による考察

1) 胃癌患者と乳癌患者における本薬の PK の差異について

HER2 陽性の乳癌患者を対象として、本薬の 3 週間間隔投与がなされた海外第 I / II 相試験（BO15935 試験）及び海外第 II 相試験（WO16229 試験）のトラフ値（2 試験併合）と、ToGA 試験のトラフ値を比較した（下表）。

血清中本薬濃度のトラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

測定時点	胃癌患者 (ToGA 試験)	乳癌患者 (BO15935 試験及び WO16229 試験)
2 サイクル目投与前	16.8±9.7 (n=222)	28.1±13.7 (n=115)
4 サイクル目投与前	25.2±17.8 (n=175)	44.0±19.4 (n=81)
6 サイクル目投与前	33.6±23.3 (n=134)	50.7±18.9 (n=64)

平均値±標準偏差

また、ToGA 試験のデータに基づく PPK 解析及び海外 5 試験（BO15935 試験、WO16229 試験、M77004 試験、MO16982 試験及び BO15899 試験）のデータに基づく PPK 解析から推定された、胃癌患者及び乳癌・NSCLC 患者での定常状態における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

定常状態における本薬の PK パラメータ

PK パラメータ	胃癌患者（ToGA 試験）	乳癌・NSCLC 患者*
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	1,030 [565~1,726]	1,793 [959~2,896]
C_{\min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	23.0 [6.4~48.5]	47.3 [19.6~51.2]
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	128 [93.1~178]	189 [128~253]

中央値 [5~95 パーセンタイル値]、*: BO15935 試験、WO16229 試験、M77004 試験、MO16982 試験（以上、乳癌）及び BO15899 試験（NSCLC）

本薬のトラフ値、AUC、 C_{\max} 及び C_{\min} は、乳癌・NSCLC 患者に比し胃癌患者で低値を示したが、これは本薬の CL が胃癌患者で約 57% 高値であったためである（「＜提出された資料の概略＞（1）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

胃癌患者における SHED 抗原濃度の推定値（1,480ng/mL）は乳癌・NSCLC 患者における SHED 抗原濃度の実測値（17.9ng/mL）よりも高値を示したが、これは、①ToGA 試験では SHED 抗原濃度は測定されておらず、変数として取り扱われたこと、②体重及び ALP 濃度は実測値が得られており、それらは胃癌患者（ToGA 試験）と乳癌・NSCLC 患者（計 5 試験）で同様であったこと、③胃癌患者における SHED 抗原濃度として上記の推定値について否定的な報告がなされていること（Tumor Biol 1994; 15: 294-303）から、胃癌患者と乳癌・NSCLC 患者との違いが、変数である SHED 抗原濃度に集約して収束したためと考えられる。胃癌患者の CL が高値を示した原因については、SHED 抗原濃度の違いから説明できないことから、特定できていない。

2) 本薬の PK の民族差及び性差について

ToGA 試験における血清中本薬濃度のトラフ値及び ToGA 試験の PPK 解析より算出された定常状態における PK パラメータ（AUC、 C_{\min} 及び C_{\max} ）から、日本人と外国人との民族差及び性差は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）本薬の PK に及ぼす癌腫の影響

胃癌患者では、乳癌・NSCLC 患者に比べ本薬の CL が高く、血清中本薬濃度が低値で推移する傾向が認められている。

機構は、癌腫間の本薬の PK の差異について、SHED 抗原濃度に基づく考察がなされているものの、胃癌患者における SHED 抗原濃度は測定されておらず、現時点、癌腫間で認められた本薬の PK の差異の要因は明らかではないと考える。乳癌・NSCLC 患者と胃癌患者における本薬の PK の差異について情報提供用資材等を用いて情報提供するとともに、癌腫が本薬の PK に及ぼす影響及びその要因を明らかにすることは、本薬の適正使用に繋がると考えることから、今後も公表文献等を含めて情報を収集し、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると考える。

（2）本薬の PK と有効性との関係

機構は、HER2 陽性の胃癌患者における本薬の PK と有効性との関係を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ToGA 試験の血清中本薬濃度のトラフ値（四分位別）と全生存期間（以下、OS）との関係を Kaplan-Meier 法により検討した結果、サイクル 1 のトラフ値が第 1 四分位値（11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）以下の患者における OS は、トラフ値が第 1 四分位値（11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）超の患者に比し有意に短く（下表）、また PPK 解析から算出した定常状態のトラフ値についても同様の傾向が認められたことから（機構注：定常状態のトラフ値の四分位別の OS 中央値は算出されていない。）、トラフ値は本薬が有効性を示す上で重要なパラメータであると考えられる。

トラフ値が低値を示した要因については、PPK 解析から算出した定常状態のトラフ値が第 1 四分位値以下の患者では第 1 四分位値超の患者に比べて、ベースライン時点での理論

的に生体内腫瘍量の指標と考えられる、内臓転移を有する割合、病変数が 5 以上の割合及び転移部位数が 3 以上の割合が高かったこと、並びに本薬の消失経路の 1 つとして HER2 タンパクとの結合を介した内在化が考えられることから、HER2 タンパクとの結合を介した消失経路に起因して CL が高値を示していた可能性が考えられる。ただし、トラフ値が第 1 四分位値以下の患者では第 1 四分位値超の患者に比べて、ベースライン時点の ECOG PS2 の割合及び胃切除未実施例の割合が高く、アルブミン値は低値を示していたことから、トラフ値が低値を示した患者で OS が短かった理由として、ベースライン時点で病勢が進行している患者が相対的に多かったことも考えられる (Ann Oncol 2001; 12: 53-8、Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 654-9、Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 30-7)。

本薬のトラフ値と OS との関係 (ToGA 試験)

サイクル 1 のトラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) * ¹	OS 中央値 [95%CI] (カ月)
11.8 以下* ²	7.66 [6.28-10.61] * ⁴
11.8~16.2* ³	14.09 [9.50-19.25]
16.2~21.4* ²	15.51 [13.08-24.28]
21.4 超* ³	17.91 [14.75-21.22]

*1：四分位別、*2：n=67、*3：n=66、*4：トラフ値が 11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超の患者群に対して P<0.0001 (Log-rank 検定)

なお、上記の検討結果を踏まえ、米国での製造販売後には、サイクル 1 のトラフ値が 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の HER2 陽性の胃癌患者に対して、サイクル 2 以降のトラフ値を 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持することが可能な投与方法を開発するよう、米国食品医薬品局 (FDA) より指示されており、当該投与方法の PK、安全性及び忍容性を検討する試験が 2012 年 1 月より実施予定である (20■ 年 ■ 月最終報告書完成予定)。また、上記投与方法の検討の結果、当該レジメンを、サイクル 1 のトラフ値が低値の患者に限らず、すべての患者に対して推奨するために有効性及び安全性データが不十分な場合には、OS を主要評価項目として、当該レジメンと胃癌に対する米国承認用法・用量を比較する試験が実施予定である (20■ 年 ■ 月最終報告書完成予定)。

機構は、現時点において、トラフ値が低値を示した集団で OS が短かったことが、トラフ値の低下に伴い本薬の有効性が低かったことによるものか、あるいは ECOG PS、胃切除実施の有無、アルブミン値等の患者背景因子の偏りによるものか、その要因は不明であると考える。しかし、血清中本薬濃度が低い患者において、本薬の有効性が低い可能性は否定できない状況と考える。実施予定の上記試験において、胃癌患者に対する本薬の他の投与方法に関する成績が得られた際には、当該試験成績に基づき、本邦での胃癌患者に対する用法・用量の変更等の必要性を検討する必要があると考える。

(3) 本薬の PK に及ぼす併用薬剤の影響

機構は、カペシタビン及び CDDP が本薬の PK に与える影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ToGA 試験では、カペシタビン及び CDDP が本薬の PK に及ぼす影響は検討できていないため、他癌腫での知見等に基づいて考察した。

①本薬の PK に及ぼすカペシタビン及び代謝物の影響

カペシタビン及び代謝物が本薬の PK に与える影響を検討した試験成績は得られていない。しかし、カペシタビンは、肝臓内カルボキシエステラーゼにより 5'-DFCR に、さらにシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR に変換され、腫瘍組織でチミジンホスホリラーゼにより 5-FU に変換される。5-FU は、 β -ウレイド-プロピオナーゼ等の代謝酵素によって最終的に FBAL に代謝される。一方、本薬は、HER2 タンパク又は SHED 抗原を介した HER2 抗原依存的な消失及び細網内皮系を介した抗原非依存的な消失を示すと考えられる。以上

のように、本薬とカペシタбинの消失経路は異なっているため、カペシタбин及び5-FUを含む代謝物が本薬のPKに影響する可能性は低いと考える。

②本薬のPKに及ぼすCDDPの影響

HER2陽性の転移性乳癌患者を対象に本薬（初回250mg、2サイクル以降100mgの毎週投与）を単独投与（H0551g試験）又はCDDP（1、29及び57日目に75mg/m²を投与）と併用（H0552g試験）した際の本薬のPKパラメータに明らかな差は認められなかつたことから（下表）、CDDPは本薬のPKに影響を及ぼさないと考える。

本薬単独投与時及びCDDP併用投与時における本薬のPKパラメータ

試験名	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)
H0551g 試験（単独投与）(n=46)	19.7±13.8*	113±34.9
H0552g 試験（CDDP併用）(n=37)	17.0±13.3	121±84.4

平均値±標準偏差、* : n=45

機構は、申請者の回答を了承した。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第III相試験1試験が提出された。また、参考資料として、海外第III相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床成績一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	例数（例）	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	BO18255 (ToGA)	III	HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌	594 化学療法群：296 本薬併用群：298	化学療法群：5-FU+CDDP* ¹ 、 又はカペシタбин+CDDP* ² 本薬併用群：化学療法に本薬初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で併用投与	OS 安全性
参考	海外	ML17032	III	進行又は転移性の胃癌	316 FP群：156 XP群：160	FP群：5-FU+CDDP* ¹ XP群：カペシタбин+CDDP* ²	PFS 安全性

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、5-FU：フルオロウラシル、CDDP：シスプラチニン、*1：3週間を1サイクルとして、5-FU 800mg/m²/日を5日間持続静脈内投与、CDDP 80mg/m²を1日目に静脈内投与、*2：3週間を1サイクルとして、カペシタбин 1000mg/m²、1日2回を14日間経口投与、CDDP 80mg/m²を1日目に静脈内投与

各試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（iii）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は「（i）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

（1）国際共同第III相試験（BO18255試験（ToGA試験）<2005年9月～20■年■月>）

HER2陽性（IHC 3+又は蛍光in situハイブリダイゼーション法（以下、FISH法）陽性）の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の化学療法未治療患者（目標症例数584例）を対象に、化学療法単独投与（化学療法群）に対する本薬と化学療法の併用投与（本薬併用群）の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、日本を含む24カ国122施設で実施された。

化学療法は、5-FUとCDDPの併用投与（FPレジメン）又はカペシタбинとCDDPの併用投与（XPレジメン）とされ、患者毎にいずれかのレジメンを選択することとされた。化学療法の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、5-FUは1日目から5日目まで800mg/m²/

日を持続静脈内投与、カペシタбинは1日目夜から15日目朝まで $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を1日2回14日間経口投与、CDDPは1日目に $80\text{mg}/\text{m}^2$ を2時間かけて静脈内投与することとされた。化学療法の投与サイクル数は、試験開始時は6サイクルまでと規定されていたが、試験開始後に6サイクル以上の投与も可能と変更された。

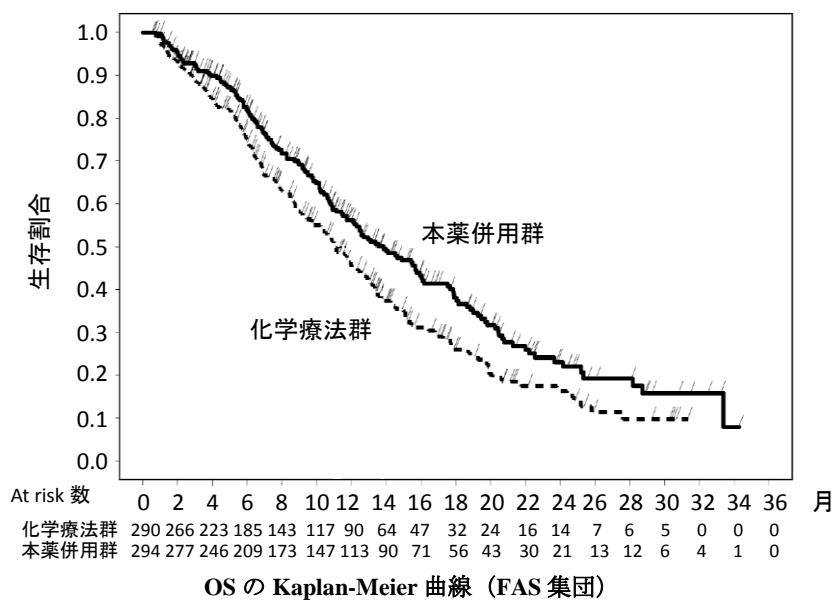
本薬の用法・用量は、化学療法の各サイクル1日目に、初回 $8\text{mg}/\text{kg}$ 、2回目以降 $6\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与し、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで投与を継続することとされた。投与時間は、初回投与では90分とされ、初回投与で忍容性が認められた場合には2回目以降は30分に短縮可能とされた。

本試験の主要評価項目は、OSとされた。本試験では、安全性評価を目的とした1回目の中間解析と、有効性及び安全性の評価を目的とした2回の中間解析が計画された。2回の中間解析は、有効性の最終解析に必要なイベント数の50%（230例の死亡）が得られた時点で実施することが規定されており、241例の死亡が発現した時点で実施された。2回の中間解析及び最終解析時の有意水準は、Lan-DeMetsの方法に基づくO'Brien-Fleming型のアルファ消費関数を用いて、それぞれ0.003051及び0.048999とされた。2回の中間解析の結果、OSの中央値は化学療法群10.9カ月、本薬併用群14.0カ月であり、P値は0.0033（Log-rank検定）であったが、独立データモニタリング委員会（IDMC）は、試験の継続と追加の中間解析（3回の中間解析）の実施を勧告した。3回の中間解析は、75%のイベント（345例の死亡）が認められた時点又は目標症例数到達から18週間経過した時点のいずれか早い時点で実施することとされ、348例の死亡が認められた時点のデータ（2009年1月7日データカットオフ）に基づき3回の中間解析が実施された。3回の中間解析及び最終解析の有意水準は、Lan-DeMetsの方法に基づくO'Brien-Fleming型のアルファ消費関数を用いて、それぞれ0.0188及び0.0437とされた。

本試験では、無作為化された594例（本薬併用群298例、化学療法群296例）のうち、治験薬未投与の10例（本薬併用群4例、化学療法群6例）を除く584例（本薬併用群294例、化学療法群290例）が有効性及び安全性の解析対象（FAS集団）とされた。

有効性について、3回の中間解析時におけるOSの結果は下表のとおりであり、本薬併用群の化学療法群に対する優越性が検証された。

OSの解析結果（FAS集団）		
	本薬併用群	化学療法群
症例数	294	290
死亡例数	167（56.8%）	182（62.8%）
OS中央値 [95%CI]（カ月）	13.8 [12, 16]	11.1 [10, 13]
ハザード比 [95%CI]	0.74 [0.60, 0.91]	
P値（Log-rank検定）	0.0046	



安全性について、試験期間中（1 例目の無作為化から 2009 年 1 月 7 日のデータカットオフ日まで）の死亡は、本薬併用群 167 例、化学療法群 182 例に認められた。原疾患以外の死亡は、本薬併用群 19 例、化学療法群 15 例であり、本薬併用群の死因は、不明 5 例、肺炎 2 例、敗血症性ショック、胆道性敗血症、急性心筋梗塞、心不全／不安定狭心症*、嚥下障害、胃出血、消化管穿孔*、イレウス、意識レベルの低下、血小板減少症、腫瘍隨伴症候群及び腎不全が各 1 例、化学療法群の死因は、敗血症性ショック、肺塞栓症及び不明が各 2 例、心停止、心肺停止、脳梗塞、脳血管発作、頭蓋内出血、汎血球減少症、幽門狭窄、血圧低下及び自殺既遂が各 1 例であった。このうち、本薬併用群の肺炎及び不明各 2 例、急性心筋梗塞、心不全／不安定狭心症、胃出血、意識レベルの低下、血小板減少症、腎不全各 1 例、化学療法群の敗血症性ショック、汎血球減少症及び不明各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、承認申請後にフォローアップ解析結果（20■年■月■日データカットオフ）が提出され、新たに本薬併用群 54 例、化学療法群 43 例の死亡が認められた。このうち原疾患以外の死亡は、本薬併用群 5 例、化学療法群 1 例で、本薬併用群の死因は、脳血管発作、うつ血性心不全、気道感染、胃出血及び不明が各 1 例、化学療法群 1 例の死因は不明であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

* : 国内症例

<参考資料>

(1) 海外第Ⅲ相試験（ML17032 試験<2003 年 4 月～20■年■月>

進行又は転移性胃癌の化学療法未治療患者（目標症例数 300 例）を対象に、FP レジメンと XP レジメンの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 12 カ国 42 施設で実施された。

5-FU、カペシタビン及び CDDP の用法・用量は、投与サイクル数が 2 サイクル以上と設定されたこと以外は、ToGA 試験と同一の設定である。

本試験では、無作為化された 316 例（ITT 集団、XP 群 160 例、FP 群 156 例）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱等を認めた 40 例（XP 群 21 例、FP 群 19 例）を除く 276 例（XP 群 139 例、FP 群 137 例）が有効性の解析対象（PPS 集団）とされた。また、治験薬が 1 回以上投与され、かつ安全性評価が 1 回以上実施された 311 例（XP 群 156 例、FP 群 155 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である主治医による評価に基づく無増悪生存期間（以下、PFS）の結果は下表のとおりであり、XP 群の FP 群に対する非劣性が検証された。なお、非

劣性マージンは試験計画時に 1.40 に設定されたが、試験開始後の 20■ 年 ■ 月に Swissmedic (スイス規制当局) からの助言を踏まえ、非劣性マージン 1.25 が追加で設定されたため、1.40 での評価後に 1.25 での評価を実施する階層的手順で非劣性検証が行われた。

PFS の解析結果 (PPS 集団)

	XP 群	FP 群
症例数	139	137
イベント数	119 (85.6%)	119 (86.9%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.9 [4.9, 7.3]	5.0 [4.2, 6.3]
ハザード比* [95%CI]	0.85 [0.65, 1.11]	
P 値 (両側) (非劣性マージン 1.40)	0.0003	
P 値 (両側) (非劣性マージン 1.25)	0.0050	

* : 予後因子を共変量、割付因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

安全性について、治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は、XP 群 15 例、FP 群 10 例に認められた。原疾患以外の死亡は、XP 群及び FP 群とともに 7 例であり、XP 群の死因は、心筋梗塞 2 例、突然死、自殺既遂、心不全、イレウス及び腫瘍出血が各 1 例、FP 群の死因は、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全、心肺不全、ショック、心筋梗塞、敗血症及び不明が各 1 例であった。XP 群の胃癌による死亡（上部消化管出血を伴う）1 例、FP 群のショック及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<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 (IHC 3+又は FISH 陽性) の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌患者の初回化学療法における本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は ToGA 試験における対照群の設定について、以下のとおり説明している。

ToGA 試験の計画当時は、進行・再発の胃癌に対する化学療法の標準治療は国内外で確立しておらず、5-FU 単独を上回る延命効果が検証された治療法はなかったものの、奏効率や PFS において良好な成績が得られていた FP レジメンが、当該患者に対する化学療法として一般的に行われていた。また、ToGA 試験計画当時の国内の胃癌治療ガイドライン 第 2 版（金原出版株式会社、2004 年）では、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と CDDP を含む化学療法が有望であるが、特定のレジメンを推奨することはできない、と記載されていた。

また、進行・再発の胃癌に対する海外第 II 相試験において、XP レジメンは FP レジメンと同様の有効性が示唆されており、いずれのレジメンも忍容可能であった (Ann Oncol 2002; 13: 1893-8, Br J Cancer 2005; 92: 246-51)。さらに、海外第 III 相試験 (ML17032 試験) において、PFS を評価指標として XP レジメンの FP レジメンに対する非劣性が示された。

以上より、ToGA 試験の対照群として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と CDDP の併用療法 (FP 又は XP レジメン) を設定したことは適切であると考える。

機構は、ToGA 試験計画当時において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と CDDP の併用療法は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する初回化学療法として、国内外で一般的に用いられる選択肢の 1 つであり、ToGA 試験の対照群として設定されたことは理解できると判断した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌の初回化学療法例を対象とした ToGA 試験において、主要評価項目を OS と設定したことは適切であると考える。ま

た、ToGA 試験において、本薬併用群の OS は、化学療法群に対して有意に延長しており（「<提出された資料の概略>（1）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、当該対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

また、中間解析後に設定された試験終了日（20■年■月■日）をデータカットオフとした OS の追加解析結果は以下のとおりであり、中間解析結果と同様に、本薬併用群で OS の延長効果が認められていることを確認した。

ToGA 試験における OS の追加解析結果（FAS 集団）

	本薬併用群	化学療法群
症例数	294	290
死亡例数	221 (75.2%)	225 (77.6%)
OS 中央値（カ月）	13.1	11.7
ハザード比 [95%CI]	0.80 [0.661, 0.978]	
P 値 (Log-rank 検定)	0.0215	

3) 日本人患者における有効性について

ToGA 試験における国内症例の目標症例数は、以下の設定根拠に基づき目標イベント数を 70 イベント集積するために 89 例以上と設定された。

- ・ ToGA 試験全体の期待 OS ハザード比 0.77 と国内集団の OS ハザード比に差がないという仮定の下で、国内集団の OS ハザード比の点推定値が 0.88 を下回る確率は、両群で 70 イベントが得られたときに 70% 程度になること。
- ・ 国内集団では効果がないと仮定した場合、国内集団の OS ハザード比の点推定値が 0.88 を下回る確率は、両群で 70 イベントが得られたときに 30% 程度になること。

日本人患者に対する本薬の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

国内外の医療環境について、外科的治療法及び術前・術後補助化学療法は国内外で一部相違が認められるものの、ToGA 試験の対象である手術不能な進行・再発胃癌の 5 年生存率は国内外で 5~15% と同様であり、再発前に行われた治療の違いが本薬を併用した場合の OS 延長効果に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ToGA 試験には国内から 102 例（本薬併用群 52 例、化学療法群 50 例）が登録され、治験薬未投与であった本薬併用群の 1 例を除く 101 例が日本人の解析対象（FAS 集団）とされた。FP レジメンと XP レジメンのうち、国内で実施された化学療法は XP レジメンのみであった。割付因子については両群間で偏りは少なかったが、割付因子以外の患者背景には両群間で 10% 程度異なる因子（胃癌分類（腸管型／びまん型／混合型）、胃切除実施の有無、転移部位数及び HER2 検査結果）が認められた。

国内集団における OS の中央値は本薬併用群 15.9 カ月、化学療法群 17.7 カ月であり、OS のハザード比 [95%CI] は 1.00 [0.59, 1.69] であった。しかし、ToGA 試験全体の解析に対して計画されたものと同一の共変量で調整した国内集団の OS ハザード比 [95%CI] は、0.68 [0.36, 1.27] と推定された。

さらに、後治療については、国内集団約 80%、海外集団約 30% と実施率に差異はあったものの、国内外ともに本薬併用群と化学療法群では実施率は同様であり、本薬の有効性に対する影響は小さいと考える。

以上より、ToGA 試験全体で示された本薬の有効性は、日本人患者においても適応可能であると考える。

機構は、日本人患者における本薬の有効性について、ToGA 試験の国内集団における OS の調整ハザード比は全体集団と同様の傾向は認められており、日本人患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

(2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、XP レジメン又は FP レジメンに本薬を上乗せした際に発現した有害事象は、個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であり、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が、患者の状態を的確に把握し、休薬等の必要な処置を施して適切に管理を行った場合には忍容可能であると判断した。

1) ToGA 試験における本薬の安全性について

ToGA 試験における安全性について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験における安全性の概要は下表のとおりであり、両群間で大きな差は認められなかつた。

安全性の概要 (ToGA 試験)

	例数 (%)	
	本薬併用群 (294 例)	化学療法群 (290 例)
全有害事象	292 (99)	284 (98)
Grade 3 又は 4 の有害事象	201 (68)	198 (68)
重篤な有害事象	95 (32)	81 (28)
死亡	167 (57) 胃癌の進行による死亡 有害事象による死亡 治験薬が関連する死亡	182 (63) 148 (50) 17 (6) 10 (3) 167 (58) 14 (5) 3 (1)
有害事象による試験中止	32 (11)	43 (15)
有害事象によるいずれかの治験薬の投与中止	48 (16)	48 (17)
有害事象によるいずれかの治験薬の用法・用量変更	246 (84)	237 (82)

また、両群の主な有害事象は下表のとおりであり、いずれの事象も、5-FU、カペシタビン、CDDP 又は本薬のいずれかで既知の事象であった。化学療法群と比較して本薬併用群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、下痢（本薬併用群：37%、化学療法群：28%、以下同順）、疲労（35%、28%）、貧血（28%、21%）、口内炎（24%、15%）、体重減少（23%、14%）、発熱（18%、12%）、血小板減少症（16%、11%）、粘膜の炎症（13%、6%）、鼻咽頭炎（13%、6%）、味覚異常（10%、5%）及び悪寒（8%、0%）であった。

いずれかの群で 20%以上発現した有害事象 (ToGA 試験)

	例数 (%)			
	本薬併用群 (294 例)		化学療法群 (290 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	197 (67)	22 (7)	184 (63)	21 (7)
好中球減少	157 (53)	79 (27)	165 (57)	88 (30)
嘔吐	147 (50)	18 (6)	134 (46)	22 (8)
食欲不振	135 (46)	19 (6)	133 (46)	18 (6)
下痢	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
疲労	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
貧血	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
便秘	75 (26)	2 (<1)	93 (32)	5 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	75 (26)	4 (1)	64 (22)	5 (2)
口内炎	72 (24)	2 (<1)	43 (15)	6 (2)
体重減少	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)

機構は、化学療法 (XP レジメン又は FP レジメン) に本薬を併用することによって、一部の有害事象の発現率が上昇する可能性はあるものの、本薬併用群の安全性プロファイルは各薬剤における既知の事象の範囲内であり、重篤な有害事象の発現率にも化学療法群と比べて大きな差異は認められていないことから、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が、患者の状態を把握した上で適切に処置を行うことで忍容可能であると考える。

2) 併用する化学療法の違いによる安全性の差異について

XP 又は FP レジメンに本薬を併用した場合の安全性のレジメン間の差異について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験における本薬併用群 294 例のうち、XP レジメン併用例は 256 例（87%）、FP レジメン併用例は 38 例（13%）であった。FP レジメンに比べて XP レジメンで発現率が 10% 以上高かった有害事象は、食欲不振（XP レジメン：48%、FP レジメン：32%、以下同順）、疲労（38%、16%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（29%、3%）、口内炎（26%、13%）、発熱（20%、8%）、腎機能障害（18%、0%）及び腹痛（18%、3%）であり、XP レジメンに比べて FP レジメンで発現率が 10% 以上高かった事象は、無力症（16%、39%）、粘膜の炎症（8%、42%）、味覚異常（8%、18%）及び嚥下障害（5%、18%）であった。また、発現率に 5% 以上の差があった Grade 3 又は 4 の有害事象は、下痢（10%、5%）、嚥下障害（1%、11%）及び粘膜の炎症（1%、8%）であった。これらの有害事象は、XP 又は FP レジメンに特徴的な既知の有害事象であり、本薬と併用した場合にも各併用レジメンで発現が予測される範囲内の有害事象であると考える。また、infusion reaction 関連事象に関しても、XP レジメンと FP レジメンで 10% 以上発現率に差がある有害事象は認めなかった。

機構は、ToGA 試験では FP レジメンと本薬を併用した症例は少なく（38/294 例）、また、一方のレジメンの積極的な選択理由となるような因子に群間で差異があった可能性も考えられるため、本薬を FP 又は XP レジメンと併用した場合の安全性のレジメン間の差異を評価することには限界があると考える。ただし、ToGA 試験で認められた、本薬併用時の有害事象は、各薬剤の安全性プロファイルから予想可能であり、当該プロファイルとの著しい差は認められないと判断した。

3) 国内外の安全性の差異について

国内外の安全性の差異について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験における国内外の安全性の概要は下表のとおりであった。なお、日本人患者における化学療法は全て XP レジメンが投与されている。

国内集団及び海外集団の安全性の概要（ToGA 試験）

	例数 (%)					
	国内集団（XP レジメンのみ）		海外集団全体 (XP 及び FP レジメン)		海外 XP レジメン集団	
	本薬併用群 (51 例)	化学療法群 (50 例)	本薬併用群 (243 例)	化学療法群 (240 例)	本薬併用群 (205 例)	化学療法群 (205 例)
全有害事象	51 (100)	50 (100)	241 (99)	234 (98)	203 (99)	200 (98)
Grade 3 又は 4 の有害事象	43 (84)	36 (72)	158 (65)	162 (68)	131 (64)	132 (64)
重篤な有害事象	14 (27)	15 (30)	81 (33)	66 (28)	66 (32)	52 (25)
死亡	28 (55)	27 (54)	139 (57)	155 (65)	117 (57)	127 (62)
胃癌の進行による死亡	26 (51)	26 (52)	122 (50)	141 (59)	103 (50)	115 (56)
有害事象による死亡	2 (4)	0	15 (6)	14 (6)	12 (6)	12 (6)
治験薬が関連する死亡	1 (2)	0	9 (4)	3 (1)	8 (4)	2 (1)
有害事象による試験中止	1 (2)	4 (8)	31 (13)	39 (16)	25 (12)	31 (15)
有害事象によるいずれかの治験薬の投与中止	9 (18)	5 (10)	39 (16)	43 (18)	31 (15)	35 (17)
有害事象によるいずれかの治験薬の用法・用量変更	49 (96)	46 (92)	197 (81)	191 (80)	171 (83)	166 (81)

国内集団のいずれかの群で 20%以上発現した有害事象 (ToGA 試験)

	例数 (%)					
	国内集団 (XP レジメンのみ)		海外集団全体 (XP 及び FP レジメン)		海外 XP レジメン集団	
	本薬併用群 (51 例)	化学療法群 (50 例)	本薬併用群 (243 例)	化学療法群 (240 例)	本薬併用群 (205 例)	化学療法群 (205 例)
悪心	44 (86)	44 (88)	153 (63)	140 (58)	129 (63)	117 (57)
嘔吐	33 (65)	28 (56)	114 (47)	106 (44)	94 (46)	93 (45)
便秘	24 (47)	24 (48)	51 (21)	69 (29)	42 (20)	57 (28)
下痢	23 (45)	24 (48)	86 (35)	56 (23)	75 (37)	47 (23)
口内炎	29 (57)	16 (32)	43 (18)	27 (11)	38 (19)	23 (11)
食欲不振	43 (84)	46 (92)	92 (38)	87 (36)	80 (39)	81 (40)
疲労	31 (61)	26 (52)	71 (29)	56 (23)	65 (32)	51 (25)
浮腫	19 (37)	23 (46)	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
発熱	19 (37)	12 (24)	35 (14)	24 (10)	32 (16)	17 (8)
好中球減少症	30 (59)	34 (68)	127 (52)	131 (55)	106 (52)	114 (56)
貧血	15 (29)	11 (22)	66 (27)	50 (21)	54 (26)	40 (20)
血小板減少症	11 (22)	8 (16)	36 (15)	25 (10)	31 (15)	22 (11)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21 (41)	23 (46)	54 (22)	41 (17)	53 (26)	40 (20)
脱毛症	12 (24)	9 (18)	20 (8)	18 (8)	16 (8)	13 (6)
色素沈着障害	10 (20)	7 (14)	9 (4)	9 (4)	9 (4)	9 (4)
発疹	10 (20)	5 (10)	6 (2)	7 (3)	6 (3)	6 (3)
腎機能障害	32 (63)	27 (54)	15 (6)	12 (5)	15 (7)	11 (5)
味覚異常	13 (25)	8 (16)	15 (6)	6 (3)	8 (4)	2 (<1)
末梢性感覺ニューロパチー	2 (4)	11 (22)	21 (9)	13 (5)	18 (9)	13 (6)
末梢性ニューロパチー	16 (31)	10 (20)	8 (3)	11 (5)	8 (4)	11 (5)
体重減少	27 (53)	13 (26)	42 (17)	27 (11)	33 (16)	23 (11)
体重増加	10 (20)	9 (18)	11 (5)	6 (3)	10 (5)	5 (2)
しゃっくり	21 (41)	16 (32)	13 (5)	12 (5)	9 (4)	8 (4)
鼻咽頭炎	18 (35)	6 (12)	19 (8)	11 (5)	16 (8)	10 (5)
不眠症	11 (22)	8 (16)	13 (5)	12 (5)	13 (6)	12 (6)

国内集団及び海外集団のいずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 又は 4 の有害事象 (ToGA 試験)

	例数 (%)					
	国内集団 (XP レジメンのみ)		海外集団全体 (XP 及び FP レジメン)		海外 XP レジメン集団	
	本薬併用群 (51 例)	化学療法群 (50 例)	本薬併用群 (243 例)	化学療法群 (240 例)	本薬併用群 (205 例)	化学療法群 (205 例)
好中球減少症	18 (35)	20 (40)	61 (25)	68 (28)	50 (24)	57 (28)
貧血	13 (25)	8 (16)	23 (9)	22 (9)	19 (9)	20 (10)
発熱性好中球減少症	5 (10)	3 (6)	10 (4)	5 (2)	9 (4)	4 (2)
血小板減少症	1 (2)	3 (6)	13 (5)	5 (2)	11 (5)	3 (1)
食欲不振	12 (24)	10 (20)	7 (3)	8 (3)	6 (3)	6 (3)
低ナトリウム血症	6 (12)	2 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	4 (2)
低カリウム血症	4 (8)	3 (6)	9 (4)	4 (2)	8 (4)	4 (2)
悪心	7 (14)	7 (14)	15 (6)	14 (6)	12 (6)	14 (7)
下痢	4 (8)	2 (4)	23 (9)	9 (4)	21 (10)	9 (4)
嘔吐	1 (2)	2 (4)	17 (7)	20 (8)	14 (7)	19 (9)
疲労	4 (8)	4 (8)	8 (3)	3 (1)	8 (4)	2 (<1)
ヘモグロビン減少	3 (6)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

ToGA 試験で認められた有害事象のプロファイルは国内集団と海外集団で概ね同様であり、一部の有害事象（消化器障害、血液障害、腎機能障害、食欲不振等）は、国内集団で

発現率が高かったが、当該事象の発現率は国内集団では化学療法群と本薬併用群で大きな差異を認めなかつたこと、並びに重篤な有害事象、死亡及び有害事象による投与中止の割合は国内外で大きな違いが認められなかつたことから、日本人においても本薬と化学療法の併用は忍容可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

ToGA 試験において、国内集団と海外集団で発現率が異なる可能性を示唆する有害事象が一部認められたものの、安全性プロファイルは両集団で類似しており、国内集団内では本薬併用群と化学療法群との間で大きな差異は認められていない。ただし、Grade 3以上の有害事象の発現率、及び有害事象により用法・用量の変更が必要であった症例の割合は、海外集団に比べて国内集団で高かつたことから、国内外の有害事象の発現率の差異及び臨床試験で規定された休薬基準等について、資材等を用いて十分に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

4) Infusion reactionについて

本薬の特徴的な有害事象の一つである infusion reaction について、申請者は以下のように説明している。

ToGA試験において、infusion reaction[†]は、本薬併用群の172/294例（59%）に337件発現し、Grade 3の事象は17/294例（6%）に22件発現した。Grade 4以上の事象は認められなかつた。10%以上の患者に発現したinfusion reactionの事象は、悪心118/294例（40%）、嘔吐70例（24%）、疲労52例（18%）であった。Grade 3で発現率が1%以上の事象は、悪心7例（2%）、嘔吐5例（2%）、疲労4例（1%）及び無力症4例（1%）であり、infusion reactionの多くは重症度がGrade 2以下であった。また、投与サイクルごとのinfusion reactionの発現を下表に示す。

投与サイクルごとのinfusion reaction発現状況（ToGA試験）		
	例数	発現例数（%）
サイクル1	294	122 (41)
サイクル2	272	55 (20)
サイクル3	245	44 (18)
サイクル4	230	34 (15)
サイクル5	199	30 (15)
サイクル6	185	27 (15)
サイクル7	155	4 (3)
サイクル8	147	3 (2)

Infusion reactionにより本薬の投与を中断した患者は、サイクル1で8例（2.7%）認められたが、サイクル2以降には認められなかつた。

また、国内集団においてinfusion reactionは、本薬併用群の31/51例（61%）に66件発現し、Grade 3の事象は4例（8%）6件認められた。国内外でinfusion reactionの発現率に大きな差を認めず、infusion reactionと定義した個々の事象についても発現率の国内外の差は10%以内であった。

以上より、infusion reaction は過半数の患者に発現したが、重篤なものは少なく、胃癌患者においても忍容可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

ToGA 試験において、infusion reaction は単一の事象名ではなく、個々の症状として収集されたため、infusion reaction を厳密に特定することは困難であるものの、infusion reaction と

[†] ToGA 試験では、本薬投与開始から翌日までに発現した下記の有害事象を infusion reaction と定義していた。
過敏症、そう痒症、発疹、蕁麻疹、悪寒、頭痛、関節痛、筋肉痛、注入に伴う反応、疲労、無力症、嗜眠、倦怠感、浮動性めまい、悪心、嘔吐、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、低血圧、高血圧、頻脈

定義された事象は高率に認められており、Grade 3 の症例も報告されていることから、注意が必要であると考える。しかし、本薬は乳癌治療における多くの使用実績では、発熱等の全身症状が初回投与時を中心に約 30~40% の症例に発現することが報告されており（平成 13 年 3 月 8 日付審査報告書 ハーセプチニン注射用 150、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版（南江堂、2009 年））、ToGA 試験における infusion reaction が、乳癌で報告されている発現率、重篤度、発現時期等と明らかに異なる特徴はないと考える。したがって、添付文書上で infusion reaction に関する更なる注意喚起は特段必要ないと考える。ただし、本薬の infusion reaction の予防を目的とした前投薬の有用性は報告されておらず、本薬の infusion reaction に対する前投薬を必須とするエビデンスはないと考えるもの、ToGA 試験では併用する CDDP の前投薬としてステロイドが使用されていた点については、医療現場へ適切な情報提供が必要であると考える。

5) 心臓障害について

ToGA 試験において発現した心臓障害について、申請者は以下のように説明している。

心臓障害は本薬併用群の 17/294 例（6%）、化学療法群の 18/290 例（6%）に発現した。また、Grade 3 又は 4 の心臓障害は、本薬併用群の 4/294 例（1%）、化学療法群の 9/290 例（3%）に発現した。個々の心臓障害として、動悸が本薬併用群 6 例、化学療法群 2 例に発現したが、他の事象はいずれの群でも 2 例以下であった。重篤な心臓障害は、本薬併用群 2 例、化学療法群 6 例に発現し、本薬併用群では、急性心筋梗塞、心不全／不安定狭心症が各 1 例、化学療法群では、心筋梗塞、心不全各 2 例、心肺停止、心停止各 1 例であった。このうち、本薬併用群 2 例と化学療法群の心筋梗塞及び心不全の 2 例は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

また、左室駆出率（left ventricular ejection fraction : LVEF）について、治験薬投与開始後の LVEF がスクリーニング時から 10 ポイント以上低下した患者は、本薬併用群 50/294 例（21%）、化学療法群 24/290 例（13%）であった。このうち、LVEF が 50% 未満となった患者は本薬併用群 11 例（5%）、化学療法群 2 例（1%）であり、本薬併用群で LVEF の低下が大きい傾向が認められた。

国内集団における心臓障害は、本薬併用群 2/51 例（4%）、化学療法群 3/50 例（6%）に発現し、Grade 3 又は 4 の事象は各群で 1 例ずつ（本薬併用群：心不全／不安定狭心症、化学療法群：プリンツメタル狭心症）認められた。重篤な心臓障害は本薬併用群の 1 例（心不全／不安定狭心症）であり、転帰は死亡で治験薬との因果関係があると判断された。国内集団における心臓障害の発現率は、海外集団と比較して高値を示すことはなかった。

3 回目の中間解析後、フォローアップ解析（20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）までに心臓障害は、本薬併用群 1 例（うつ血性心不全）が追加されたが、治験薬との因果関係は否定された。

また、ToGA 試験における心臓障害のリスク因子について、乳癌患者での検討結果として報告されているリスク因子（J Clin Oncol 2007; 25: 3859-65）を踏まえ検討したところ、心臓障害の発現率が高かった因子は、高脂血症の既往歴有り、高血圧の既往歴有り、BMI25 以上及び女性であり（下表）、性別を除くこれらの因子は一般的な心臓障害のリスク因子と考えられており、乳癌患者におけるリスク因子と同様な傾向であった。

ToGA 試験における因子別的心臓障害発現状況

因子		例数	発現例数	発現率 [95%CI] (%)
年齢	60 歳未満	132	8	6.1 [2.7, 11.6]
	60 歳以上	162	9	5.6 [2.6, 10.3]
性別	男性	226	11	4.9 [2.5, 8.5]
	女性	68	6	8.8 [3.3, 18.2]
BMI	25 未満	232	11	4.7 [2.4, 8.3]
	25 以上	62	6	9.7 [3.6, 19.9]
高脂血症の既往歴	あり	21	4	19.0 [5.4, 41.9]
	なし	273	13	4.8 [2.6, 8.0]
高血圧の既往歴	あり	89	9	10.1 [4.7, 18.3]
	なし	205	8	3.9 [1.7, 7.5]
糖尿病の既往歴	あり	32	2	6.3 [0.8, 20.8]
	なし	262	15	5.7 [3.2, 9.3]
心臓障害の家族歴	あり	9	0	0.0 [0.0, 33.6]
	なし	285	17	6.0 [3.5, 9.4]
喫煙歴	あり	101	5	5.0 [1.6, 11.2]
	なし	193	12	6.2 [3.3, 10.6]
スクリーニング時の LVEF*	60 未満	58	3	5.2 [1.1, 14.4]
	60 以上	235	13	5.5 [3.0, 9.3]

* : 本薬投与開始前に LVEF が得られていない 1 例を集計から除外した。

本薬は、乳癌患者ではアントラサイクリン系又はタキサン系の抗悪性腫瘍剤と併用される場合が多く、心不全が増強されることが知られているが、胃癌患者ではこれらの薬剤が使用される可能性は低いため、ToGA 試験では心不全の発現が少なかったと考える。ただし、LVEF 低下の発現率は本薬併用群で高かったことから、臨床使用においては定期的に心臓の状態を把握することが必要であると考える。

機構は、以下のように考える。

心臓障害は本薬の特徴的な有害事象の一つとして知られており、乳癌における多くの使用実績では、1.7～27% の心臓障害の発現が報告されている (N Engl J Med 2001; 344: 783-92、J Clin Oncol 2005; 23: 7811-9、N Engl J Med 2005; 353: 1659-72)。

ToGA 試験では、心臓障害の発現率は化学療法群に比べて本薬併用群で高値を示してはいるものの、LVEF の低下は本薬併用群でより多く発現していることから、胃癌患者においても定期的に心機能のモニタリングを行う等の注意が必要であると考える。しかし、心臓障害の発現率、重篤度等について、胃癌患者で乳癌患者でのリスクを大きく上回る懸念は現時点では認められないことから、添付文書上で更なる注意喚起は特段必要ないと考える。ただし、ToGA 試験では、心疾患の既往やコントロール不十分な高血圧、開始前 LVEF50% 未満の症例等が除外されていたため、当該症例でのリスクは不明であることから、ToGA 試験で規定された選択・除外基準及び定期的な心機能モニタリング検査の実施時期や方法については、十分に情報提供を行う必要があると考える。また、ToGA 試験におけるリスク因子の検討については、症例数が少なく検討結果は限定的ではあるが、乳癌における使用経験から本薬の心臓障害のリスク因子として、LVEF 低値、アントラサイクリン系薬剤による治療歴有り、高齢、降圧薬の治療歴有り、BMI 高値等が報告されていることから（平成 20 年 1 月 16 日付審査報告書 ハーセプチニン注射用 60、同 150、J Clin Oncol 2007; 25: 3859-65）、乳癌における心臓障害のリスク因子及び ToGA 試験の探索的な検討結果について情報提供を行い、今後、製造販売後の安全監視において新たな知見が得られた際には、適切に情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドラインや教科書における本薬の臨床的位置付けについて、

以下の記載を確認した。

- ・ 化学療法への本薬の併用投与について、国際的な胃癌診療ガイドラインである NCCN Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v.2.2010) では、化学放射線療法の適応とならない、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部腺癌に対して、標準的な化学療法と本薬の併用が推奨される治療選択肢の一つとして記載されている。
- ・ 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ[®]) では、Gastric cancer の項に本薬を用いた治療の記載はないものの、Clinical trial results のページに ToGA 試験の結果が記載されている。
- ・ 国内の臨床腫瘍学の代表的な教科書である新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (南江堂、2009 年)においても、ToGA 試験の結果から、HER2 陽性の胃癌に対して化学療法に本薬を併用した療法が推奨されることになると記載されている。
- ・ 海外の臨床腫瘍学の代表的な教科書 (DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)) 及び国内の胃癌治療ガイドライン第 3 版 (金原出版株式会社、2010 年) には、本薬を用いた治療の記載はない。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討結果から、本薬と XP 又は FP レジメンとの併用は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌患者に対する初回化学療法の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

(4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部癌」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、「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」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項では、①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旨、②臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した。

1) 投与対象の HER2 発現状況について

申請者は、申請効能・効果で設定した「HER2 過剰発現」の定義について、以下のように説明している。

ToGA 試験において、HER2 検査は、IHC 法 (Modified HercepTestTM、Dako 社) 及び FISH 法 (HER2 FISH pharmDxTM、Dako 社) を用いて中央検査機関 (TARGOS 社、ドイツ) にて実施された。IHC 法では HER2 の発現強度を下表の基準で分類し、FISH 法では、17 番染色体のセントロメアプローブ (CEP17) に対する HER2 の比率が 2.0 以上の場合を FISH 陽性とした。

IHC 法における HER2 スコア判定基準

スコア／分類	染色特性
0／陰性	検体組織中の腫瘍細胞の中で HER2 陽性を呈している細胞がない、又は 10%に満たないもの。
1+／陰性	検体組織中の腫瘍細胞の中で HER2 陽性を呈している細胞が 10%以上あるが、腫瘍細胞の一部の膜に限局した弱い染色強度を有するもの。
2+／擬陽性	検体組織中の腫瘍細胞の中で HER2 陽性が 10%以上あり、腫瘍細胞膜若しくは基底膜に限局した中程度の染色強度を有するもの。
3+／陽性	検体組織中の腫瘍細胞の中で HER2 陽性が 10%以上あり、腫瘍細胞膜若しくは基底膜に限局した強度の染色性を示すもの。FISH 陽性若しくは IHC 3+の凝集性の生検サンプルはサイズ (<10%) に関わりなく陽性と判定される。

乳癌に比して胃癌の組織構造は均一性が低いため、ToGA 試験では、IHC 法及び FISH 法の両検査を実施し、IHC 3+又は FISH 陽性の場合を HER2 陽性と定義した。なお、当該設定による「HER2 陽性」と申請効能・効果で用いた「HER2 過剰発現」は同義であり、乳癌で用いられている「HER2 陽性」と同じ定義である。

また申請者は、HER2 検査結果別の本薬の有効性、及び本薬の投与対象の HER2 発現状況の規定について、以下のように説明している。

ToGA 試験における HER2 検査結果別の OS のハザード比は下表のとおりであり、「IHC 0／FISH 陽性」及び「IHC 1+／FISH 陽性」の集団での OS ハザード比の点推定値は大きい傾向が認められた。

HER2 検査結果別の OS ハザード比 (ToGA 試験)

HER2 検査結果	症例数	OS ハザード比 [95%CI]
IHC 0／FISH 陽性	61	0.92 [0.48, 1.76]
IHC 1+／FISH 陽性	70	1.24 [0.70, 2.20]
IHC 2+／FISH 陽性	159	0.75 [0.51, 1.11]
IHC 3+／FISH 陽性	256	0.58 [0.41, 0.81]
IHC 3+／FISH 陰性	15	0.83 [0.20, 3.38]

また、「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」の集団 (HER2 高発現集団) と、「IHC 0／FISH 陽性又は IHC 1+／FISH 陽性」の集団 (HER2 低発現集団) に分類し、OS の結果を検討したところ、HER2 高発現集団における OS の中央値は本薬併用群 16.0 カ月、化学療法群 11.8 カ月であり、OS のハザード比 [95%CI] は 0.65 [0.51, 0.83] と推定され、ToGA 試験全体と比べ、HER2 高発現集団でより明確な本薬併用による OS 延長効果が示された。これらの部分集団解析の結果を踏まえ、EU では本薬の投与対象となる HER2 陽性の基準が「IHC 2+／FISH (又は Silver-enhanced *in situ* hybridization (SISH)) 陽性又は IHC 3+」と規定されているものの、当該解析結果は探索的であり、本結果のみで当該試験の対象患者の一部を本薬の投与対象から除外することは適切ではないと考える。

以上より、本薬の投与対象となる「HER2 過剰発現」の定義を、ToGA 試験の設定と同様に「IHC 3+又は FISH 陽性」とし、効能・効果において、乳癌と同様に「HER2 過剰発現が確認された」と設定した。

ただし、胃癌では、乳癌に比して腫瘍内の組織構造の均一性が低いこと、及び乳癌における HER2 と異なる染色性を示すことから、胃癌と乳癌では HER2 検査フローチャート、並びに IHC 法及び FISH 法における HER2 判定方法が異なる。そのため、胃癌病理専門医を中心に「胃癌トラスツズマブ病理部会」を組織し、HER2 スコアリング判定の標準化のための検討を行っている。当該検討内容をもとに、HER2 検査の指針となる資材として「胃癌 HER2 アトラス」及び「胃癌 HER2 検査ガイド」を作成し、関係学会等を通じて啓発活動を行っていく予定である。

機構は、以下のように考える。

ToGA 試験の部分集団解析結果からは、「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」の集団における有効性が高い傾向が認められ、本薬の薬理学的な作用機序からも HER2 の発現状況によって本薬の有効性に差異が生じる可能性があると考える。しかし、ToGA 試験の有効性に関する探索的な部分集団解析結果のみでは、本薬の投与対象を「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」に限定することは必ずしも十分な根拠ではないと考え、本薬の投与が推奨される対象の HER2 発現状況の規定は、当該試験と同様に「IHC 3+又は FISH 陽性」とすべきと考える。また、乳癌においても、「IHC 3+又は FISH 陽性」の症例が本薬の治療対象として推奨されている（乳癌診療ガイドライン ④検診・診断 2008 年版（金原出版株式会社、2008 年）、J Clin Oncol 2007; 25: 118-45、Ann Oncol 2009; 20: 1319-29）ことから、胃癌に対する本薬の効能・効果でも、乳癌と同様に「HER2 過剰発現が確認された」と表記することが適切であると判断した。

ただし、乳癌では IHC 法の 0 又は 1+群（陰性）の判定は FISH 法の結果とよく一致することが報告されているが（JAMA 2004; 291: 1972-7）、胃癌においては、IHC 法と FISH 法との結果の相関性について現時点では不明であると考える。実際、ToGA 試験の対象患者の中にも IHC 0 又は 1+かつ FISH 陽性の症例が 131/584 例 (22.4%) 含まれていたことからも、胃癌の HER2 発現状況及び判定方法が乳癌と異なる部分があることに関しては、化学療法を施行する臨床医に加えて、病理医に対しても適切かつ十分に情報提供する必要があると考える。さらに、ToGA 試験における HER2 検査結果別の探索的な部分集団解析結果やスクリーニング時における IHC 法と FISH 法の結果等に関しても情報提供を行い、製造販売後には、HER2 発現状況と本薬の有効性に関する研究報告等について引き続き情報収集を行った上で、本薬の適用対象となる患者をより明確にするための臨床試験の実施等の必要性を検討する必要があると考える。

2) 食道胃接合部癌について

ToGA 試験における食道胃接合部癌の登録状況及び有効性について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験の対象患者は HER2 陽性（IHC 3+又は FISH 陽性）の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌と設定されていたが、「胃食道接合部癌」は厳密には定義されておらず、Siewert の定義（Dis Esophagus 1996; 9: 173-82）をもとに、胃食道接合部より上下 5cm 以内の腺癌という定義が便宜上用いられていた。ToGA 試験に登録された胃食道接合部癌患者 106 例のうち、腫瘍位置が明確であった 76 例（日本人患者 8 例、外国人患者 68 例）について、胃食道接合部から腫瘍中心部までの平均距離は日本人患者 1.96cm、外国人患者 2.86cm であり、日本人患者の方が胃食道接合部に近い傾向にあった。日本胃癌学会及び日本食道学会における胃食道接合部癌の定義（食道癌取扱い規約 第 10 版補訂版（金原出版株式会社、2008 年）、胃癌取扱い規約 第 14 版（金原出版株式会社、2010 年））では、その位置は胃食道接合部から 2cm 以内とされているが、ToGA 試験では 2cm 超の日本人患者も 3 例認められており、外国人患者と同様に腺癌の発現が 2cm 以内に限局するものではないと考える。また、胃食道接合部癌の部分集団での本薬の OS ハザード比 [95%CI] は 0.67 [0.42, 1.08] と推定され、胃食道接合部癌に対する本薬の有効性が示唆されている。

また申請者は、申請効能・効果に胃食道接合部癌を含めた理由を以下のように説明している。

HER2 陽性の胃癌及び胃食道接合部癌を対象とした ToGA 試験において、胃食道接合部癌に対しても本薬の有効性が示唆された点に加え、日本においても逆流性食道炎、胃食道逆流症等の増加による胃食道接合部癌の増加が近年危惧されており（胃と腸 2009; 44; 1083-94）、胃癌取扱い規約においても 2010 年 3 月の改訂で食道胃接合部癌を独立した癌腫として扱うようになったことから、申請効能・効果として、胃癌と胃食道接合部癌を各自独立して記載することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

①本薬の投与が推奨される原発部位について

ToGA 試験の対象患者は、進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌と規定されており、当該試験の全体集団において有効性が認められたこと（「(1) 有効性について」の項参照）、及び部分集団解析における OS のハザード比 [95%CI] も、原発部位が胃の集団が 0.76 [0.60, 0.96] 、原発部位が食道胃接合部の集団が 0.67 [0.42, 1.08] であり、いずれの集団においても本薬の一定の有効性は期待できると考えることから、ToGA 試験の対象とされた進行・再発の胃癌又は食道胃接合部腺癌に対して本薬の投与は推奨されると考える。

②食道胃接合部癌を効能・効果に設定することについて

食道胃接合部癌は、発生母地やリンパ節転移様式の違いにより手術術式に差異が認められることから、近年、胃癌及び食道癌から独立して分類され、国内の食道癌及び胃癌取扱い規約（食道癌取扱い規約 第 10 版補訂版（金原出版株式会社、2008 年）、胃癌取扱い規約第 14 版（金原出版株式会社、2010 年））においても、食道胃接合部の上下 2cm を食道胃接合部領域と呼び、その部分を中心を持つ癌を食道胃接合部癌と定義されている。ただし、その組織型は規定されていない。一方、ToGA 試験においては、食道胃接合部癌の範囲は厳密に定義されておらず、組み入れられた患者における食道胃接合部からの距離は、食道癌及び胃癌取扱い規約で定義された範囲とは異なっており、組織型についても腺癌に限定されていた。

進行又は再発の食道胃接合部腺癌患者に対する化学療法に関しては、現時点では、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、独立した疾患としての治療方針は示されていない（DeVita , Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008) 、National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v.2.2010) 、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版（南江堂、2009 年））。また、複数の比較臨床試験の統合解析から、食道、食道胃接合部又は胃の腺癌における治療効果は同様のため、臨床試験において当該癌腫の一部を除くべきではないという報告（Ann Oncol 2009; 20: 885-91）もあり、海外の診療ガイドラインでは、臨床試験の対象患者の情報や組織型等を踏まえ、食道胃接合部腺癌に対しては胃癌に準じた化学療法が推奨されている。

以上より、現時点では、効能・効果に「食道胃接合部癌」の表記を含める必要性は低く、「胃癌」のみの表記でも、臨床現場において食道胃接合部腺癌患者が本薬の治療対象として考慮される範囲に含まれると判断した。ただし、本薬の推奨される投与対象は、ToGA 試験で規定された胃癌又は胃食道接合部腺癌とされることから、ToGA 試験の対象患者の原発部位等については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・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 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。

機構は、以下の検討の結果、本薬の用法・用量を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、①本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知した上で選択すること、②併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること、③何らかの理由により予定された投与が遅れた際の投与量調節に関する内

容、を設定することが適切であると判断した。なお、2回目以降の投与時間の短縮については、乳癌に対する用法・用量においても設定可能であると判断した。

1) 投与量及び用量調節について

ToGA 試験における本薬の用法・用量及び用量調節の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験における本薬の投与方法は、乳癌における術後補助化学療法として欧米で承認されていた用法・用量と同一の、初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で投与することとし、本薬による有害事象の発現に伴う減量基準は設定していなかった。また、本薬の効果発現には血中濃度の維持が重要であるため、ToGA 試験では併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与が有害事象により延期又は中止された場合にも、病勢進行が認められるまでは本薬の投与は継続することとし、本薬の投与が投与予定日より 8 日以上延期された場合は、投与開始時と同様に、初回投与量 (8mg/kg) を投与し、その後は維持投与量 (6mg/kg) を投与するよう規定されていた。

機構は、ToGA 試験における本薬の用法・用量の設定根拠は明確ではないと考えるもの、当該試験において本薬の胃癌に対する有効性及び安全性が示されている投与量及び投与間隔に基づいて、用法・用量を設定することは可能であると判断した。

2) 投与時間について

申請用法・用量において投与時間は「90 分以上かけて」投与することが設定され、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「初回投与において十分な忍容性が認められる場合、2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮することができる」旨が設定されていた。当該設定の根拠について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験では本薬の投与時間は 90 分と規定されていたものの、初回投与で忍容性が認められた場合には、2 回目以降の投与時間を 30 分まで短縮可能と設定されていた。本薬が投与された 294 例（国内症例 51 例）のうち、本薬の 2 回目以降の投与時間が 30 分まで短縮された症例は 202 例（同 15 例）、60 分まで短縮した症例は 47 例（同 23 例）であり、投与時間を 1 回も短縮しなかった症例は 21 例（同 11 例）であった。

投与期間中に 30 分投与を 1 回以上実施した症例は 204 例であり、初めて投与時間を 30 分にした際の infusion reaction と定義した有害事象の発現は 44 例 (22%) 59 件であった。この発現率は初回投与時の発現率 (41%) よりも低く、国内症例では 2 回目以降に投与時間を 30 分に短縮した際に infusion reaction は認められなかった。サイクル 2 以降においても、全体の発現率と 30 分投与症例における infusion reaction の発現は概ね同様であった（下表）。

Infusion reaction のサイクル別発現 (ToGA 試験)

	全集団 (294 例)				国内集団 (51 例)			
	全体		30 分投与		全体		30 分投与	
	例数	発現例数 (%)	例数	発現例数 (%)	例数	発現例数 (%)	例数	発現例数 (%)
サイクル 2	272	55 (20)	147	32 (22)	49	5 (10)	10	0
サイクル 3	245	44 (18)	149	30 (20)	45	2 (4)	9	0
サイクル 4	230	34 (15)	131	19 (15)	43	4 (9)	9	0
サイクル 5	199	30 (15)	115	19 (17)	36	7 (19)	6	1 (17)
サイクル 6	185	27 (15)	120	19 (16)	35	3 (9)	8	0
サイクル 7	155	4 (3)	97	2 (2)	29	1 (3)	10	0
サイクル 8	147	3 (2)	98	1 (1)	28	1 (4)	11	0

また、本薬の infusion reaction 以外の特徴的な有害事象である心臓障害について、発現した 22 件のうち、投与時間を 30 分に短縮後に発現した症例での件数が 8 件、30 分に短縮しなかった又は短縮前に発現した症例での件数は 14 件であり、投与時間の短縮と心臓障害の

発現に関連性は認められなかった。

さらに、ToGA 試験以外に、日本人癌患者を対象として本薬の 2 回目以降の投与時間を 30 分まで短縮した臨床試験は、HER2 陽性乳癌の術前補助化学療法で 1 試験（NCC-IDC-003 試験（医師主導治験）、初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔投与）、HER2 陽性転移性乳癌で 2 試験（JP15971 試験及び JP16003 試験、ともに初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を毎週投与）行われており、当該 3 試験において本薬の 30 分投与を 1 回以上経験した症例は 88/119 例であった。3 週間間隔の投与法である NCC-IDC-003 試験では、本薬の 30 分投与を受けた 80 例のうち、投与時間を初めて 30 分に変更した投与時における infusion reaction の発現は 12 例（15%）15 件であり、初回投与時の infusion reaction の発現率（40%）よりも低かった。サイクル別の発現率について、全症例と 30 分投与の症例を比較したところ、両群で特に差を認めなかった。また、PK シミュレーションでは、3 週間間隔投与及び毎週投与において 2 回目以降の投与時間を 30 分又は 90 分にした場合の血清中本薬濃度は同程度であった。

以上より、胃癌又は胃食道接合部癌及び既承認である乳癌の用法・用量（3 週間間隔投与及び毎週投与法）において、初回投与時に十分な忍容性が認められる場合、2 回目以降の投与時間を 30 分に短縮することは可能であると考える。

機構は、本薬の投与時間について以下のように考える。

本薬の初回承認審査時には、2 回目以降の投与時間を 30 分まで短縮可能と規定された海外臨床試験成績は得られていたものの、国内症例での 30 分投与時の安全性が不明であったため、投与時間は国内臨床試験の規定に従って 90 分のみが設定された（「平成 13 年 3 月 8 日付審査報告書 ハーセプチニン注射用 150」参照）。しかし、今般提示された上記の試験成績からは、国内症例でも本薬の 3 週間間隔投与法及び毎週投与法のいずれにおいても、初回投与で忍容性が認められた症例に対し 2 回目以降に投与時間を 30 分に短縮した場合に、90 分投与を継続した場合と比較して明らかな有害事象の発現の増加はないと考えられるため、2 回目以降に投与時間を短縮することは可能であると判断した。したがって、用法・用量として、「初回投与において十分な忍容性が認められる場合、2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮できる」旨を設定することは可能と判断した。

3) 併用する化学療法について

①併用する化学療法レジメンについて

本薬と併用する化学療法レジメンについて、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験では、併用する化学療法は FP 又は XP レジメンを治験責任医師の裁量で選択可能と設定されていたが、FP レジメンの 5-FU の用法・用量（800mg/m²/日を 5 日間持続静脈内投与）が国内承認内容の範囲外と申請者は理解し、日本人患者は全て XP レジメンが投与された。当該試験全体の結果から、本薬併用時の有効性及び安全性が確立した化学療法は FP 及び XP レジメンと考えるが、日本人患者において本薬を XP レジメン以外の化学療法と併用した場合の有効性及び安全性は、現時点では十分確立されていないと考え、製造販売後には、XP レジメンとの併用のみを推奨し、適正使用を推進することが適切であると判断した。

機構は、日本人患者に対する FP レジメンの安全性及び FP レジメンに本薬を併用した場合の安全性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日本人患者に FP レジメンを実施した報告として、4 つの文献報告を確認した（J Clin Oncol 2003; 23(1): 54-9、Jpn J Clin Oncol 1992; 22(2): 172-6、Jpn J Clin Oncol 2001; 31(3): 419-23、Jpn J Clin Oncol 2009; 39(2): 225-30）。胃癌患者を対象とした公表論文（J Clin Oncol 2003; 23(1): 54-9）を含め、いずれの臨床試験成績からも、日本人に対する FP レジメンの忍容性は許容できると考えられた。

また、i) ToGA 試験の外国人症例では、FP レジメンに本薬を併用しても、粘膜炎を除く有害事象の発現率は FP レジメンと比べてほとんど上昇していなかったこと、ii) ToGA 試験で PK が検討された日本人症例では、XP レジメンと本薬を併用した場合に、カペシタビンの代謝物である 5-FU の PK は本薬の影響を受けなかったこと、iii) 乳癌の術後補助療法において本薬単独投与時の安全性に国内外の明らかな差は認められていないことから、日本人患者において FP レジメンに本薬を併用投与した場合でも、有害事象の発現率が非併用時と比べて大きく変化する可能性は低く、忍容性は許容できると考える。

機構は、以下のように考える。

ToGA 試験の結果、本薬併用群の化学療法群に対する上乗せ効果が検証されており、事前に規定した共変量で分類した OS の主な部分集団について、OS のハザード比 [95%CI] は、併用した化学療法が FP レジメンの集団が 0.70 [0.40, 1.23]、XP レジメンの集団が 0.75 [0.60, 0.95] と推定されており、併用したレジメン間で本薬の有効性に同様の傾向が示されていることから、XP 及び FP レジメンのいずれにおいても本薬の有効性は期待できると考える。また、本薬と XP 又は FP レジメンを併用した場合の安全性についても、カペシタビンと 5-FU の安全性プロファイルの差異から想定可能であった（「(2) 2) 併用する化学療法の違いによる安全性の差異について」の項参照）。

ToGA 試験では、本薬と FP レジメンを併用した日本人症例はなかった。しかし、当該レジメンの安全性については、i) 頭頸部癌に対しては、ToGA 試験で投与された FP レジメンの 5-FU の用法・用量を上回る「5-FU 1,000mg/m²/日の 4~5 日間持続静注」が使用可能であると判断されていること（平成 17 年 1 月 11 日付審査報告書「5-FU 注 250 協和）、ii) 胃癌においても、「800mg/m² 5 日間持続静注」と CDDP の併用に関する国内使用経験は報告されていること（J Clin Oncol 2003; 21: 54-9）から、ToGA 試験において本薬と FP レジメンを併用した日本人症例はなかったものの、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師の下で、当該レジメンは実施可能と考える。

したがって、本薬と併用する化学療法は、XP レジメンのみに限定せず、FP レジメンも含めることに問題はないと判断した。ただし、ToGA 試験で併用された XP 又は FP レジメン以外の抗悪性腫瘍剤と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、「臨床成績」の項において ToGA 試験で検討された併用化学療法の内容を的確に周知するとともに、ToGA 試験全体及び日本人患者で実施された併用化学療法については適切に情報提供する必要があると考える。

②併用する化学療法中止後の本薬の単独投与について

併用する化学療法中止後の本薬の投与について、申請者は以下のように説明している。

ToGA 試験において併用する化学療法は、試験開始時は一般的に医療現場で行われている 6 サイクルまでと限定されており、本薬は併用する化学療法を中止後も腫瘍の増悪がなければ継続投与することと規定されていた。また、試験開始後に、6 サイクル以降も化学療法を継続可能な設定に試験実施計画書は変更されたものの、本薬併用群及び化学療法群で 7 サイクル以上投与された症例はそれぞれ 9/294 例 (3%)、19/290 例 (6.6%) のみであった。化学療法中止後に本薬単独投与を行った患者数は 159/294 例 (54%) であり、本薬単独投与のサイクル数は平均値 6.9、中央値 4.0 であった。本薬の単独投与は、ToGA 試験では多くの症例では病勢進行まで継続され (115/159 例)、本薬単独投与中の有害事象による中止は 5 例のみであった。ToGA 試験において本薬併用群の有効性が検証されており、化学療法中止後に本薬単独投与を継続する設定は適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性が検証された ToGA 試験において、化学療法中止後に病勢進行まで本薬の単独投与を継続することと設定されており、半数以上の症例で本薬の単独投与が行われて

いたこと、及び本薬の単独投与はほとんどの症例において忍容可能であったと考えられたことから、化学療法中止後も本薬の単独投与を継続することは可能であると判断した。ただし、腫瘍増悪後に本薬を継続すること及び化学療法を併用せずに本薬単独投与で治療を開始することについては、確立したエビデンスは存在せず推奨できないと考えることから、適切に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の要否について、以下のように説明している。

ToGA 試験に国内から登録された被験者における主な有害事象の発現状況は、本薬単独投与及び併用された化学療法 (XP レジメン) の使用経験から予測されるものであった。また、本薬の特徴的な有害事象である infusion reaction 及び心臓障害についても、これまでの乳癌での使用経験で報告されている発現率、重篤度等を上回るものではなかった。以上より、製造販売後調査は実施せず、自発報告、文献等からの安全性情報の収集及び提供を継続して実施する。また、ToGA 試験で得られた安全性情報を提供するとともに、現在実施している初回納入時の安全管理（施設・医師要件の確認、納入前の安全性情報の提供）も継続して実施する予定である。

機構は、製造販売後調査について、以下のように考える。

ToGA 試験の結果では、本薬併用群の安全性について新たに懸念される事項は認められないことから、申請者の説明は概ね了承可能と考える。ただし、臨床試験では検討されていないレジメンとの併用に関する知見を含め、製造販売後に得られる情報から新たな安全性上の問題点や検討課題が見出された場合には、速やかに製造販売後の調査・試験の実施等を検討する必要があると考える。また、胃癌における IHC 法と FISH 法の結果の相関や、HER2 検査結果別の有効性等に関する新たな知見が得られた際には、医療現場に十分に情報提供を行い、製造販売後の臨床試験の必要性についても検討が必要であると考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (BO18255試験 (ToGA試験) <2009年1月7日データカットオフ>)

有害事象は化学療法群 284/290 例 (98%)、本薬併用群 292/294 例 (99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 271/290 例 (93%) 及び 283/294 例 (96%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	化学療法群 (290 例)		本薬併用群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	284 (98)	198 (68)	292 (99)	201 (68)
胃腸障害				
悪心	184 (63)	21 (7)	197 (67)	22 (7)
嘔吐	134 (46)	22 (8)	147 (50)	18 (6)
下痢	80 (28)	11 (4)	109 (37)	27 (9)
便秘	93 (32)	5 (2)	75 (26)	2 (<1)
口内炎	43 (15)	6 (2)	72 (24)	2 (<1)
腹痛	42 (14)	4 (1)	46 (16)	4 (1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	165 (57)	88 (30)	157 (53)	79 (27)
貧血	61 (21)	30 (10)	81 (28)	36 (12)
血小板減少症	33 (11)	8 (3)	47 (16)	14 (5)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	82 (28)	7 (2)	102 (35)	12 (4)
無力症	53 (18)	10 (3)	55 (19)	14 (5)
発熱	36 (12)	0	54 (18)	3 (1)
粘膜の炎症	18 (6)	2 (<1)	37 (13)	6 (2)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	133 (46)	18 (6)	135 (46)	19 (6)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底赤色覚不全症候群	64 (22)	5 (2)	75 (26)	4 (1)
脱毛症	27 (9)	0	32 (11)	0
神経系障害				
浮動性めまい	28 (10)	0	31 (11)	1 (<1)
味覚異常	14 (5)	0	28 (10)	0
臨床検査				
体重減少	40 (14)	7 (2)	69 (23)	6 (2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	28 (10)	0	34 (12)	1 (<1)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	17 (6)	0	37 (13)	0
腎及び尿路障害				
腎機能障害	39 (13)	3 (1)	47 (16)	2 (<1)

重篤な有害事象は化学療法群 81/290 例 (28%)、本薬併用群 95/294 例 (32%) に認められ、このうち化学療法群 43/290 例 (15%)、本薬併用群 59/294 例 (20%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は下表のとおりである。

重篤な有害事象（いずれかの群で発現率 1%以上）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	化学療法群 (290 例)		本薬併用群 (294 例)	
	全事象	因果関係あり	全事象	因果関係あり
発現例数	81 (28)	43 (15)	95 (32)	59 (20)
胃腸障害				
下痢	6 (2)	5 (2)	17 (6)	14 (5)
嘔吐	3 (1)	3 (1)	8 (3)	6 (2)
嚥下障害	0	0	8 (3)	0
悪心	4 (1)	4 (1)	3 (1)	2 (<1)
腹痛	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	8 (3)	7 (2)	11 (4)	10 (3)
貧血	7 (2)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
好中球減少症	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
汎血球減少症	3 (1)	2 (<1)	0	0
感染症及び寄生虫症				

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	化学療法群 (290 例)		本薬併用群 (294 例)	
	全事象	因果関係あり	全事象	因果関係あり
肺炎	0	0	6 (2)	3 (1)
敗血症性ショック	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	0
全身障害及び投与局所様態				
無力症	3 (1)	0	3 (1)	3 (1)
粘膜の炎症	3 (1)	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)
発熱	2 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
代謝及び栄養障害				
脱水	6 (2)	5 (2)	5 (2)	5 (2)
食欲不振	3 (1)	3 (1)	4 (1)	3 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
肺塞栓症	3 (1)	0	3 (1)	0
腎及び尿路障害				
急性腎不全	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)

治験薬の投与中止に至った有害事象は化学療法群 48/290 例 (17%)、本薬併用群 48/294 例 (16%) に認められた。いずれかの群で発現率が 1%以上の事象は、化学療法群では血小板減少症 5 例、腎機能障害 1 例、本薬併用群では下痢及び腎機能障害が各 4 例、腎クリアランス減少 3 例、血小板減少症 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第III相試験 (ML17032試験)

有害事象は XP 群 150/156 例 (96%)、FP 群 149/155 例 (96%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 145/156 例 (93%) 及び 146/155 例 (94%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (いずれかの群で発現率 20%以上)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	XP 群 (156 例)		FP 群 (155 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	150 (96)	78 (50)	149 (96)	79 (51)
胃腸障害				
悪心	89 (57)	3 (2)	87 (56)	4 (3)
嘔吐	79 (51)	11 (7)	91 (59)	13 (8)
下痢	36 (23)	8 (5)	29 (19)	7 (5)
口内炎	18 (12)	3 (2)	42 (27)	10 (6)
便秘	22 (14)	2 (1)	32 (21)	2 (1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	51 (33)	25 (16)	46 (30)	29 (19)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	35 (22)	6 (4)	30 (19)	4 (3)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	49 (31)	3 (2)	46 (30)	1 (<1)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	34 (22)	6 (4)	6 (4)	0

重篤な有害事象は XP 群 35/156 例 (22%)、FP 群 24/155 例 (15%) に認められた。いずれかの群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、XP 群では下痢 5 例、上部消化管出血及び心筋梗塞が各 3 例であり、FP 群では認められなかった。XP 群の下痢 5 例及び上部消化管出血 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は XP 群 28/156 例 (18%)、FP 群 28/155 例 (18%) に認められた。いずれかの群で発現率が 2%以上の事象は、XP 群では血小板減少症、嘔吐及び好中球減少症が各 3 例、FP 群では血小板減少症及び無力症が各 4 例、白血球減少症 3 例であった。このうち、FP 群の無力症 2 例を除いて、治験薬との因果関係が否定されなかつ

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

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を実施し、その結果、特に問題は認められなかつたことから、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（本薬の用量調節基準不遵守、対照薬の減量基準不遵守等）、治験薬管理者による治験薬の管理に関する手順書の不遵守事例（対照薬の誤交付）が認められた。また、治験依頼者において、治験の実施中に得られた重篤で予測できない副作用等が直ちに治験責任医師及び医療機関の長へ通知されていない事例及び上記の治験実施計画書からの逸脱に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、本薬の 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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は HER2 に対するヒト化マウスモノクローナル抗体であり、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌における新たな治療の選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 2 月 7 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 名] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成22年3月19日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、提出された国際共同第Ⅲ相試験（BO18255 試験、以下、ToGA 試験）の結果を踏まえ、当該試験の対象とされた HER2 陽性（免疫組織化学染色法（以下、IHC 法）3+又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（以下、FISH 法）陽性）の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、ToGA 試験における安全性について検討した結果、フルオロウラシル（5-FU）とシスプラチニン（CDDP）の併用投与（FP レジメン）又はカペシタビンと CDDP の併用投与（XP レジメン）に本薬を上乗せ投与した際に発現した有害事象は、個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であり、いずれのレジメン（FP レジメン+本薬、又は XP レジメン+本薬）についても、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が、患者の状態を的確に把握し、休薬等の必要な処置を施して適切に管理を行った場合には忍容可能であると判断した。ただし、本薬に特徴的な有害事象である infusion reaction 及び心臓障害については、既承認の乳癌患者でのリスクを上回る懸念は認められていないものの、胃癌患者でも同様に留意すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後の安全性定期報告において、視力障害や失明等の眼科領域の有害事象が複数例認められていることから、添付文書等での更なる注意喚起の必要性を検討すべきと考える。
- ・ ToGA 試験では左室駆出率（LVEF : left ventricular ejection fraction）50%未満の患者が除外されていたが、日常診療では心機能がより低下した症例での使用も想定されるため、本薬の投与前及び投与中は、経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を定期的に行うことが重要と考える。
- ・ より簡易に心不全の評価ができる脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP : brain natriuretic peptide）の測定が、本薬の心臓障害を評価する上で有用かどうか検討することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、①本薬投与後の眼障害の発現状況及び更なる注意

喚起の要否について、及び②本薬投与による心臓障害の評価におけるBNPの有用性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

①本薬投与による眼障害について

ToGA試験において集積件数が5件以上の眼障害は、結膜炎及び流涙増加（各5件）であった。このうち本薬との因果関係を否定できないものは結膜炎1件、流涙増加2件であり、1%未満の発現率であった。またToGA試験の国内集団において本薬との因果関係が否定できない眼障害は、結膜充血1件のみであった。

初回承認時から2010年11月30日までの国内製造販売後の安全性情報では、器官別大分類（SOC）で眼障害に該当する副作用として、流涙増加36件、結膜炎、眼瞼浮腫及び眼充血各5件、視力低下4件、白内障及び霧視各3件、眼瞼痙攣、結膜出血、アレルギー性結膜炎、眼脂、眼痛及び眼そう痒症各2件、眼の異常感、眼精疲労、霰粒腫、複視、眼乾燥、眼出血、眼窩周囲浮腫、光視症、翼状片、網膜動脈血栓症、網膜出血、視力障害、眼球乾燥、後天性涙道狭窄及び注視麻痺各1件が報告されている。5件以上集積された事象について検討した結果、本薬と併用した他の薬剤の影響が考えられる症例が多く、いずれも本薬との関連は明確でないと考えられた。また、国内外全体の製造販売後の安全性情報においても、認められた364件の眼障害のうち、悪化に至った報告は4件のみであった。

以上より、現時点では眼障害について新たな注意喚起の必要はないと考える。

②本薬投与による心臓障害時におけるBNPの有用性について

BNPの血漿中濃度測定は、心不全の診断及び評価に有用であることが示されており、本薬投与による心不全の診断・評価においても有用である可能性が考えられる。本薬の乳癌術後補助化学療法を検討したN9831試験での少数例の探索的な検討では、BNPが本薬の心臓障害の予測及び診断に有用である可能性が報告されている（J Clin Oncol 2007; 25 (18 suppl) : 22s (Abstract 579)）ものの、現時点では本薬投与時にBNP等の測定を行うことの有用性に関するエビデンスは乏しく、診療ガイドライン等には採用されていない。現在、複数の臨床試験において、本薬投与による心臓障害の予測に、BNP又はBNP前駆体N末端（NT-proBNP）の測定が有用であるか否か検討されているところである。

機構は、以下のように考える。

①眼障害については、国内外の製造販売後の安全性情報において、失明、視力低下及び視力障害がそれぞれ6件、15件及び33件報告されている。失明及び視力低下の症例に関しては、現時点では症例経過から本薬との関連性を示唆する根拠が乏しいものの、視力障害については本薬との因果関係を否定できない重篤な症例が複数報告されている。また、結膜炎及び流涙増加についても、本薬との因果関係を否定できない症例が複数報告されており、転移性乳癌患者を対象とした海外臨床試験において10%以上の発現率が認められたことに基づき企業中核データシートに記載されていることから、視力障害、結膜炎、流涙増加等の本薬による眼障害に関しては添付文書にて注意喚起するとともに、今後も引き続き情報収集する必要があると考える。②BNP測定の有用性については、現時点で十分な情報は得られていないものの、実施中の臨床試験結果は重要な知見になる可能性があると考える。したがって、①の内容についての注意喚起を行った上で、今後も①及び②の内容について情報収集を継続し、新たな知見が得られた際には、迅速かつ適切に情報提供等の必要な措置を講じるよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付けについて

機構は、本薬とXP又はFPレジメンとの併用は、HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌患者に対する初回化学療法の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果を、「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」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項では、①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旨、②臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、本薬の投与が推奨される患者の HER2 発現状況については、本薬の有効性が検証された ToGA 試験の規定どおり、「IHC 3+又は FISH 陽性」であると判断した。

専門協議において、本薬の投与が推奨される患者の HER2 発現状況及び HER2 検査手順について、並びに「食道胃接合部癌」の表記を効能・効果に含める必要性について、以下の議論がなされた。

1) 投与対象の HER2 発現状況及び HER2 検査手順について

専門協議において、投与対象の HER2 発現状況について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の投与対象の HER2 発現状況として「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」に限定する十分な根拠はないとの機構の判断は理解できる。しかし、HER2 検査結果別の有効性の解析結果（審査報告（1）「II.3. (ii) <審査の概略> (4) 1) 投与対象の HER2 発現状況について」の項参照）は、探索的な部分集団解析結果ではあるが、本薬の作用機序を踏まえると概ね妥当な結果であり、公表論文（Lancet 2010; 376: 687–97）においても、ToGA 試験全体の解析で認められた全生存期間（以下、OS）の群間差は、主に HER2 高発現（IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+）の集団における有効性に起因したものであると理解されている。したがって、HER2 低発現（IHC 0／FISH 陽性又は IHC 1+／FISH 陽性）の集団への投与を推奨する根拠も乏しいと考える。
- ・ ToGA 試験の対象とされた「IHC 3+又は FISH 陽性」の患者を本薬の投与対象と判断することは理解できるものの、下記の点を踏まえると、国内では HER2 低発現を除外し、「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」の患者のみを投与対象と設定することが、現実的であると考える。なお、投与対象の HER2 発現状況の規定がいずれの場合であっても、医療現場で適切に患者選択を行えるよう、HER2 検査の保険償還についても併せて整備しておく必要があると考える。
 - HER2 検査結果別の OS の解析結果では、「IHC 2+／FISH 陽性又は IHC 3+」の集団において本薬の有効性が高い傾向が認められており、EU の効能・効果でも当該患者に限定されていること。
 - IHC 法を先行し、IHC 2+の症例のみに FISH 法を行って投与対象を選択する方法は、乳癌における HER2 診断アルゴリズムと同様であり、胃癌領域においても、本邦の医療現場に導入し易いと考えられること。
- ・ IHC 3+又は FISH 陽性を選択基準とした ToGA 試験では、FISH 陽性であれば IHC 0 又は 1+の患者であっても試験対象とされ、当該患者を含めた全集団において本薬の有効性が検証されていること、また「IHC 0 又は 1+かつ FISH 陽性」患者での有効性を否定する検証的試験成績は得られていないことから、ToGA 試験の規定どおり、「IHC 3+ 又は FISH 陽性」を投与対象とすることで差し支えないと考える。

また、HER2 検査手順等について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ HER2 検査手順については、①FISH 法ではごく一部の癌細胞のみが陽性になる可能性が高いこと、②乳癌に比して胃癌では HER2 陽性細胞の組織均一性が低いことから、患者数の多い胃癌領域では、日常診療において FISH 法を先行させて HER2 陽性症例を

選択することは現実的に困難であり、病理標本全体を観察して陽性部分を判断できる IHC 法を先行して行うことが適切であると考える。

- ・ 本邦の胃癌患者数は多いため、本薬の投与対象の選択及び HER2 検査手順に関して、医療現場での現実的な対応や体制整備等の具体的な運用方法が、日本胃癌学会、日本病理学会等の学会を中心に検討されると考える。HER2 検査に関する運用方法等の詳細な検討にあたっては、下記の点も踏まえ、申請者は関連学会と十分に連携して、遅滞なく適切な対応を行う必要がある。
 - HER2 の発現状況は病理医の視覚的な判断に拠るため、HER2 発現状況が的確に判定されるよう、ToGA 試験の規定を適切に周知すべきと考える。
 - FISH 法による「HER2 陽性」のカットオフ値は、乳癌領域においても臨床試験間で異なることがあるため、ToGA 試験における「HER2 陽性」の定義について、納入施設の臨床医、病理医及び病院検査部に限らず、関連学会や HER2 検査を受託している外部検査機関等に対しても、十分な情報提供が必要である。

機構は、製造販売後における HER2 の検査手順及び本薬投与が推奨される対象の HER2 発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の投与対象は、ToGA 試験の規定と同様の「IHC 3+又は FISH 陽性」と考えるものの、乳癌における HER2 検査の現状においては、IHC 法と FISH 法をともに実施した場合、国内ではいずれか一方の検査費用しか保険償還されない状況であるため、胃癌に対しても、乳癌と同様の状況である場合には、日常診療において両検査を全患者に実施することは困難であることが予想される。胃癌の HER2 発現は乳癌に比して均一性が低いため、病理標本の全体像を把握しやすい IHC 法を先行することを、胃癌病理専門医を中心に申請者が組織した「胃癌トラスツズマブ病理部会」との検討の上で推奨したいと考える。ToGA 試験のスクリーニング検査で IHC 法と FISH 法の両方の検査結果が得られた 3,280 検体における検討では、IHC 法にて 2+ と判定された検体の FISH 陽性率は 54.6% であるが、0 又は 1+ と判定された検体の FISH 陽性率はそれぞれ 4.9% 又は 15.7% と低いことから、IHC 0 又は 1+ であった場合には FISH 法による再検査は申請者として積極的には推奨しない。しかしながら、IHC 0 又は 1+ と判定された場合でも、医療機関の判断等により FISH 法が実施され、FISH 陽性と判明した場合には、本薬の投与対象となると考える。

機構は、以上の議論を踏まえ、投与対象の HER2 発現状況及び HER2 検査手順について以下のように考える。

本薬の胃癌に対する有効性が検証された唯一の臨床試験である ToGA 試験の対象患者は「IHC 3+又は FISH 陽性」と規定されていることから、ToGA 試験の探索的な部分集団解析結果のみを以って本薬の投与対象を ToGA 試験の対象の一部に限定して推奨することが適切であるとは結論できないと考える。したがって、本薬が推奨される投与対象の HER2 発現状況は、ToGA 試験と同様に「IHC 3+又は FISH 陽性」であると判断した。

また、HER2 検査手順に関しては、胃癌の患者数、組織の不均一性等を踏まえ、「胃癌トラスツズマブ病理部会」を含めて検討された「IHC 法を先行し、IHC 2+ の症例で FISH 法の実施を推奨する」という HER2 検査アルゴリズム（案）を導入する経緯については理解可能であり、現在得られている ToGA 試験に関する情報を申請者が十分情報提供するのであれば、国内の医療現場での運用方法として当該アルゴリズム（案）を用いることは否定するものではない。申請者による情報提供では、特に①ToGA 試験の対象患者、②ToGA 試験における両検査結果の内訳、③HER2 発現状況別の部分集団解析結果等の、IHC 0 又は 1+ と判定された患者に対して FISH 法による追加検査の実施を検討する上で有用と考えられる情報について、医療現場に的確に周知される必要があると考える。また、製造販売後においても、申請者は継続して情報収集等を行った上で、本薬の投与対象の選択方法及び HER2 検査手順に関して、関連学会とも十分に連携して検討を行う等、適切な対応をとる必要が

あると考える。

機構は、本薬の投与対象の選択等に関して、上記の内容を踏まえて適切な対応を行うよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

2) 食道胃接合部癌について

専門協議において、効能・効果に「食道胃接合部癌」を含めることについて、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本領域のがん化学療法の治療方針は、組織型を踏まえて決定されると考えることから、「食道胃接合部癌」を効能・効果に特記する必要はないと考える。
- ・ 2010年に改訂された胃癌取扱い規約 第14版（金原出版株式会社、2010年）では、食道胃接合部癌は、2007年に改訂された食道癌取扱い規約 第10版（金原出版株式会社、2007年）との整合性を図るために、組織型ではなく部位のみの規定がなされたものの、定義の方法や背景に問題点もあり、また化学療法を念頭においた分類でもないため、取扱い規約上の食道胃接合部癌は ToGA 試験の対象患者とは必ずしも一致していないと考える。したがって、効能・効果に「食道胃接合部癌」を設定した場合には、医療現場での混乱が生じる可能性があり、効能・効果には「食道胃接合部癌」を含めない方が適切であると考える。
- ・ 国内の食道癌及び胃癌取扱い規約における食道胃接合部癌の定義は、接合部から上下2cmの範囲であり、腺癌であっても数cmを超える大型の癌で主座が食道にある場合には、病理診断では食道癌と診断される可能性があるため、効能・効果における癌腫の表記を「胃癌」のみとした場合、ToGA 試験の対象患者に含まれていた食道胃接合部癌患者が治療対象として認識されないことが懸念される。
- ・ 胃癌領域だけでなく食道癌領域の臨床医にも、ToGA 試験の対象患者と治療内容について、十分に情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

専門委員が指摘するように、効能・効果に「食道胃接合部癌」の表記を含めないことにより、ToGA 試験の対象とされ、本薬の投与が推奨される食道胃接合部腺癌患者が、本薬の投与対象として認識されない懸念はあると考える。しかしながら、効能・効果に「食道胃接合部癌」の表記は不要又は設定すべきでないという意見もあること、ToGA 試験の対象患者と国内の食道癌及び胃癌取扱い規約で規定する食道胃接合部癌の定義が異なること、及び併用薬剤の効能・効果等を踏まえると、ToGA 試験で組み入れられた対象患者について添付文書等で医療現場に十分に情報提供した上で、効能・効果には「食道胃接合部癌」を表記しないことが適切であると判断した。

機構は、上記 1) 及び 2) の検討結果を踏まえ、本薬の効能・効果は「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」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項において、以下の内容を記載し注意喚起することが適切であると判断した。また、当該効能・効果及び効能・効果に関する使用上の注意の設定と併せ、臨床成績の項では、ToGA 試験の対象患者における HER2 発現状況及び癌の存在部位・組織型等について的確に情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ HER2 過剰発現が確認された胃癌患者に本薬を使用する場合には、接合部領域における原発部位、組織型等について「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。
- ・ HER2 過剰発現が確認された胃癌に対して、本薬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。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項では、①本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知した上で選択すること、②併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること、③何らかの理由により予定された投与が遅延した際の投与量調節に関する内容、を設定することが適切であると判断した。なお、2回目以降の投与時間の短縮については、乳癌に対する用法・用量においても設定可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の2回目以降の投与時間を短縮可能とする点については、安全性の観点から特段問題はないと考えられ、乳癌に対する用法・用量（毎週投与及び3週間間隔投与）でも同様に設定することが適切であると考える。
- ・ 胃癌の二次治療以降では、本薬の使用が推奨されていないことについては、情報提供用資材等を用いた注意喚起が必要である。
- ・ 胃癌の初回化学療法において本薬を使用し、増悪後も本薬を継続する投与方法（beyond PD）について検討予定等があれば、結果が得られ次第速やかに情報提供が必要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、乳癌における投与時間短縮に関する設定も含めて、用法・用量及び用法・用量に関する使用上の注意の記載は以下のとおり設定することが適切であると判断した。また、当該用法・用量及び用法・用量に関する使用上の注意の設定と併せ、臨床成績の項において、ToGA試験全体及び日本人患者で併用された化学療法の具体的な内容について情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA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・変更）

<用法・用量に関する使用上の注意>（追加・変更箇所のみ）

- ・ 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
 - 本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本薬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。
 - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- ・ 本薬を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。

- 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。
- 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。

(下線部追加)

また機構は、胃癌における beyond PD の検討状況及び検討予定について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

乳癌においては、beyond PD の有効性が示されており (J Clin Oncol 2009; 27: 1999-2006) 、NCCN Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer (v.2.2010) や乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010 年版（金原出版株式会社、2010 年）においても使用が推奨されている。胃癌においても同様の効果が得られる可能性はあるものの、HER2 発現と胃癌の予後との相関は不明であり、非臨床試験においても胃癌での beyond PD に関する検討が行われていないことから、臨床試験を実施するための根拠が確立していないと考える。以上より、現時点では胃癌における beyond PD の検討計画は未定である。

機構は、①胃癌に対して初回化学療法において本薬を使用し、増悪後も本薬を継続することの有用性は示されていないこと、②初回化学療法で本薬を使用していない症例に対する二次治療以降の本薬の有用性についても示されていないことから、初回化学療法における本薬の使用の有無に関わらず、二次治療以降での本薬の使用は推奨されないと考える。当該内容については、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、ToGA 試験の結果からは、本薬併用群の安全性について新たに懸念される事項は認められないことから、製造販売後調査は実施せず、現在実施している安全管理を継続するとの申請者の説明（審査報告（1）「II.3. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）は了承可能と判断した。ただし、臨床試験では検討されていないレジメンとの併用に関する知見を含め、製造販売後に得られる情報から新たな安全性上の問題点や検討課題が見出された場合には、速やかに製造販売後の調査・試験の実施等を検討する必要があると判断した。また、胃癌における IHC 法と FISH 法の結果の相関や、HER2 検査結果別の有効性等に関する新たな知見が得られた際には、医療現場に十分に情報提供を行い、製造販売後の臨床試験の必要性についても検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

III. 総合評価

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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成 23 年 4 月 3 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

[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)

[用法・用量]

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 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・変更）

[警 告]（下線部追加）

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。

[禁 忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[原則 禁忌]（変更なし）

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

[効能・効果に関する使用上の注意]（下線部追加・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。
3. 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、組織型等に関する【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・用量に関する使用上の注意] （下線部追加・変更）

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、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。