

## 審査報告書

平成 25 年 5 月 7 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、同注射用 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 25 年 2 月 7 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）60mg 又は 150mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 6 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査に ついて」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づ く迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 25 年 5 月 7 日

[販 売 名] ハーセプチン注射用 60、同注射用 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 25 年 2 月 7 日  
[審査結果]

平成 25 年 1 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え） HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法（1 週間間隔投与）の用法・用量の追加」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法（1 週間間隔投与）」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[用法・用量] HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。~~HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。~~HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

(下線部追加、取り消し線部削除)

## 審査報告

平成 25 年 4 月 25 日

### I. 申請品目

[販売名]	ハーセプチン注射用 60、同注射用 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 25 年 2 月 7 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）60mg 又は 150mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	○HER2 過剰発現が確認された乳癌 ○HER2 過剰発現が確認された治癒・切除不能な進行・再発の胃癌（変更なし）
[申請時用法・用量]	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。 <del>HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。</del> 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。 <p style="text-align: right;">（取り消し線部削除）</p>

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外では、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の1週間間隔投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与での第Ⅲ相試験が複数実施された。F. Hoffmann-La Roche社は、当該臨床試験成績をもって、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）で承認申請を行い、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で、本薬の1週間間隔投与の用法・用量が以下のとおり承認されている。

米国では、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、AC（ドキシソルビン塩酸塩及びシクロホスファミド水和物）療法を実施した後に本薬を1週間隔投与でパクリタキセルと併用投与及びその後単独投与した臨床試験成績に基づき、2006年11月に承認された。次いで、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、AC療法を実施した後に本薬を1週間隔投与でドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）、又はドセタキセル及びカルボプラチンと併用投与及びその後単独投与した臨床試験成績に基づき、2008年5月に承認された。

また、米国と同様の臨床試験成績に基づき、英国、ドイツ及びフランスでは2011年4月に、カナダでは2012年11月に承認された。

さらに、オーストラリアでは、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、AC療法を実施した後に本薬を1週間隔投与でパクリタキセルと併用投与及びその後単独投与した臨床試験成績に基づき、2006年4月に承認された。次いで、HER2過剰発現が確認された乳癌の術後補助化学療法として、AC療法を実施した後に本薬を1週間隔投与でドセタキセルと併用投与、又はドセタキセル及びカルボプラチンと併用投与及びその後単独投与した臨床試験成績に基づき、2012年6月に承認された。

なお、本薬の1週間隔投与法は、上記の臨床試験成績に基づき、HER2過剰発現が確認された乳癌に対する標準的な術後補助化学療法として、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインにおいて記載されている。

本邦では、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における本薬の1週間隔投与法の開発はこれまでに行われていないが、下記のとおり、厚生労働省の「第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は1週間隔投与法として、平成13年4月に「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」の効能・効果にて承認されている。また、3週間隔投与法として、平成20年2月に「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、平成23年3月に「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、平成23年11月に「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」の効能・効果にて、それぞれ承認されている。さらに、1週間隔投与法及び3週間隔投与法として、平成23年11月に「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」の効能・効果にて承認されている。

平成24年12月26日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての1週間隔投与法の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え） HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間隔投与）の用法・用量の追加」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。なお、当該報告書においては、「HER2過剰発現」と「HER2陽性」の総称として、「HER2陽性」が用いられている。

- ① 海外臨床試験において、HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、本薬の 1 週間隔投与法は、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の標準的な化学療法レジメンとして位置付けられていること。また、当該試験成績に基づき、欧米では、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 1 週間隔投与法が承認されていること。
- ② 海外臨床試験において発現した主な有害事象について、本薬非投与群と比較して本薬投与群で発現率が高かった事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して安全性プロファイルに大きな差異は認められていない。また、本薬の特徴的な副作用の一つと考えられる心毒性については、引き続き、注意が必要な事象であるとは考えるものの、既承認の適応と同様に慎重な心モニタリングの実施により管理可能と考える。さらに、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対する術前補助化学療法として、本薬の 1 週間隔投与法は既に承認されており、日本人における本薬の 1 週間隔投与法は一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師に

より、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、術後補助化学療法としての本薬の 1 週間間隔投与法は管理可能と考えること。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、検討会議において、以下のとおり判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

#### <術後放射線療法との同時併用について>

海外臨床試験において、本薬と術後放射線療法の同時併用（左側乳癌に対する照射を含む）により、心イベント等の放射線療法に関連した有害事象の発現率が高くなる等の傾向は認められなかった。また、放射線療法に関する十分な知識・経験を有する医師との連携下において適切な治療計画に基づいて併用されることにより、本薬と放射線療法との同時併用は忍容可能と考えることから、現行添付文書に記載されている「術後放射線療法との同時併用」に関する注意喚起は削除しても差し支えないと判断した。

ただし、長期の安全性情報は十分には得られていないことから、術後放射線療法との同時併用に際しては放射線療法を含めた適切な治療計画が必要である旨を添付文書において注意喚起し、かつ、国内診療ガイドライン等の最新の知見を参照し、症例毎に放射線療法と同時併用する必要性を含めて慎重に検討する必要があると考える。

#### <投与が遅れた場合の注意事項について>

既に承認されている本薬の 3 週間間隔投与による術後補助化学療法において投与が遅れた場合の投与スケジュールについて、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起されており、1 週間間隔投与に関する同様の規定が、海外臨床試験において規定されていたことから、既承認の 3 週間間隔投与における規定と同様、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨の注意喚起を行うことが妥当と判断した。

- ▶ 投与予定日より 1 週間を超えて延期された場合には、次サイクルまで待たずに可能な限り再開し、負荷用量（1 週間間隔投与では 4mg/kg、3 週間間隔投与では 8mg/kg）を 90 分以上かけて点滴静注する。以降の投与は、1 週間間隔投与では 2mg/kg、3 週間間隔投与では 6mg/kg で継続する。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 25 年 1 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、本薬の「HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法(1 週間間隔投与)」に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている用法・用量について、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 6 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

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

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該

当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

#### ＜審査の概略＞

##### (1) 審査方針について

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

##### (2) 添付文書（案）について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項における「術後放射線療法との同時併用」に関する注意喚起を削除することは差し支えないと判断するものの、当該同時併用の長期の安全性情報は十分に得られていないことを踏まえ、申請時の内容に加えて以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ▶ 胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。

なお、本薬は遺伝子組換え製剤であるため、用法・用量においてその旨を追記し、記載整備することが適切であると判断した。

##### (3) 製造販売後における留意点について

機構は、申請用法・用量での安全性について、提出された申請資料を基に検討を行った結果、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、本薬の既承認の適応での安全性プロファイルと比べ、今般の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、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しての1週間間隔投与法は管理可能と考える。なお、本薬と放射線療法との同時併用については、患者の状態に応じて、放射線療法を含めた適切な治療計画に基づいて実施されるのであれば忍容可能と考える。

したがって、現時点では、製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を今般の承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成25年1月31日付薬食審査発0131第6号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### IV. 総合評価

平成25年1月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え） HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量の追加」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、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1週間間隔投与を実施するにあたっては、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・経験を持つ医師と放射線療法に関する十分な知識・経験を有する医師と連携し、適正使用が遵守されるのであれば、申請時用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果]
- HER2過剰発現が確認された乳癌
  - HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌  
(変更なし)

- [用法・用量]
- HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。~~HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。~~HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。
- A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
- B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
- なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
- (下線部追加、取り消し線部削除)

[警告]

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（「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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (変更なし)

[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. HER2 過剰発現が確認された胃癌の場合

- (1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

(変更なし)

[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。~~
  - (2) (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（「臨床成績」の項参照）。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、A 法では 2mg/kg を、B 法では 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（A 法では 4mg/kg、B 法では 8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降は A 法では 2mg/kg を 1 週間間隔で、B 法では 6mg/kg を 3 週間間隔で投与する。
4. 本剤の投与時には、添付の日局注射用水（注射用 60 : 3.0mL、注射用 150 : 7.2mL）により溶解してトラスツズマブ 21mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mL に希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（「適用上の注意」の項参照）。]

(下線部追加・変更、取り消し線部削除)