

審査報告書

平成 30 年 7 月 18 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] トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」、同点滴静注用 150 mg 「第一三共」
[一 般 名] トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 2]
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 31 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） [トラスツズマブ後続 2] 65 mg 又は 156 mg を含有する用時溶解注射剤¹⁾

[申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品

[本 質] トラスツズマブ [トラスツズマブ後続 2]（以下、「トラスツズマブ後続 2」）は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H 鎖 C 末端の Lys は除去されている。トラスツズマブ後続 2 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。トラスツズマブ後続 2 は、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Trastuzumab [Trastuzumab Biosimilar 2] (Trastuzumab Biosimilar 2) is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, and C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Trastuzumab Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Trastuzumab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

¹⁾ 日本薬局方注射用水 3.0 mL 又は 7.2 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 2] 60 mg 又は 150 mg を含む注射液を採取可能となるように、過量充填されている。

[構造]

アミノ酸配列：

```

L鎖  DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCRASQDVN  TAVAWYQQKP  GKAPKLLIYS
      ASFLYSGVPS  RFGSRSRGTD  FTLLTISSLQP  EDFATYYCQQ  HYTTPPTFGQ
      GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNIFY  PREAKVQWKV
      DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG
      LSSPVTKSFN  RGEC

H鎖  EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFNIK  DTYIHWVRQA  PGKGLEWVAR
      IYPTNGYTRY  ADSVKGRFTI  SADTSKNTAY  LQMNSLRAED  TAVYYCSRWG
      GDGFYAMDYW  GQGTLVTVSS  ASTKGPSVFP  LAPSSKSTSG  GTAALGCLVK
      DYFPEPVTVS  WNSGALTSGV  HTFPAVLQSS  GLYSLSSVVT  VPSSSLGTQT
      YICNVNHKPS  NTKVDKKVEP  KSCDKTHTCP  PCPAPELLGG  PSVFLFPPKP
      KDTLMISRTP  EVTCVVVDVS  HEDPEVKFNW  YVDGVEVHNA  KTKPREEQYN
      STYRVVSVLT  VLHQDWLNGK  EYKCKVSNKA  LPAPIEKTIS  KAKGQPREPQ
      VYTLPPSREE  MTKNQVSLTC  LVKGFYPSDI  AVEWESNGQP  ENNYKTTTPV
      LDSDGSFFLY  SKLTVDKSRW  QQGNVFSCSV  MHEALHNHYT  QKSLSLSPG
    
```

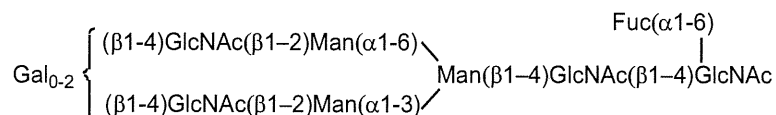
部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N300

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214 - H鎖 C223、H鎖 C229 - H鎖 C229、H鎖 C232 - H鎖 C232

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₄₄₈H₉₉₄₈N₁₇₂₀O₂₀₁₂S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 148,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150（以下、「ハーセプチン」）と同等／同質であることが示され、本品目はハーセプチンのバイオ後続品に該当すると判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、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。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 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）〔トラスツズマブ後続 2〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

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）〔トラスツズマブ後続 2〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 6 月 4 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「第一三共」、同注射用 150 mg 「第一三共」
[一般名] トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○]
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 31 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) [トラスツズマブ後続○] 60 mg 又は 150 mg を含有する用時溶解注射剤²⁾

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

HER2 過剰発現が確認された乳癌には 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) [トラスツズマブ後続○] として初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

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) [トラスツズマブ後続○] として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/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。

²⁾ 日本薬局方注射用水 3.0 mL 又は 7.2 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○] 60 mg 又は 150 mg を含む注射液を採取可能となるように、それぞれ 65 mg 又は 156 mg 充填されている。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
8. 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.....	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

トラスツズマブは、Genentech 社（米国）により創製された HER2 に対するヒト化マウスモノクローナル抗体であり、HER2 に特異的に結合し、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 作用等により腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。本邦では、2001 年 4 月に日本ロシュ株式会社（現中外製薬株式会社）のトラスツズマブ製剤であるハーセプチンが「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」を効能・効果として承認され、その後、「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」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の効能・効果が承認されている。

本剤は、Synthon 社（オランダ）により創製された後、Amgen 社（米国）により、海外で承認されているトラスツズマブ製剤（Herceptin）の biosimilar として開発が行われた。2018 年 6 月時点で、EU では承認勧告を受けており、米国では Complete Response Letter が発出されている。申請者である第一三共株式会社は、ハーセプチンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、Amgen 社と共同で本邦における本剤の開発を行い、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認申請に至った。なお、申請後に、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の効能・効果については、XXXXXXXXXX B 法の用法・用量が取り下げられた。

本剤の販売名は、トラスツズマブ BS 注射用 60 mg「第一三共」及び同注射用 150 mg「第一三共」として申請されたが、医療安全上の観点から、トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」及び同点滴静注用 150 mg「第一三共」へ変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

トラスツズマブ（遺伝子組換え）の既知のアミノ酸配列情報に基づき、L 鎖及び C 末端リシンをコードする塩基配列を除去した H 鎖の XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX により、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の生産に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EOP 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲でげっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、XXXXXXXXXX 以下で保管される。MCB XXXXXXXXXX、WCB XXXXXXXXXX。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアル融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX ・ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養 [] クロマトグラフィー、 [] ウイルス不活化、 []、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過、 [] 及び [] ・ろ過・充填・試験・保管工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、バイオーバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対するバイオーバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性 マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]
[] ウイルス不活化	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[] ウイルス除去ろ過	[]*	[]*	[]*	[]
総ウイルスクリアランス指数	≥16.44*	≥19.77*	≥6.27*	≥12.87

*: ウイルス除去ろ過工程については、 [] を用いた試験のみ実施された。申請者は、 [] のクリアランス指数を [] 総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ ≥22.95、≥26.28 及び ≥12.78 であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである (それぞれの製法を、製法 1、製法 2 及び申請製法とする)。なお、臨床試験では製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2: [] 条件、 [] の変更、 [] の追加
- 製法 2 から申請製法: []、 [] 及び [] の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

る[]の減少及び[]の増加並びに[]の低下傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[]を用いて、[]で保存するとき、[]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (10 又は 20 mL) あたり本薬 65 又は 156 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、注射用水 3.0 又は 7.2 mL を用いて再溶解 (再溶解後のタンパク質濃度はいずれも 21 mg/mL) した際に本薬 60 又は 150 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解・混合攪拌、無菌ろ過・薬液保持、ろ過・無菌充填・半打栓、凍結乾燥・打栓、巻締め・保管、検査、表示・包装、試験及び保管工程からなる。重要工程は、[]、[]、[]及び[]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

150 mg 製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、製造所及び製造スケールの変更である (それぞれの製造方法を製法 I、製法 II 及び申請製法とする)。製法変更に伴い、150 mg 製剤の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の 150 mg 製剤の同等性/同質性が確認されている。60 mg 製剤は申請製法のみで製造された。

申請製剤である 60 mg 製剤及び 150 mg 製剤に加え、20130119 試験での対照薬として米国承認品 []が用いられたことから、[]も開発されており、60 mg 製剤、150 mg 製剤及び []の同等性/同質性も確認されている。

なお、製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ([]及び []法)、浸透圧、pH、純度試験 ([]及び [])、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 ([]活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	60 mg	申請製法	3	5±3℃	■ カ月*2	ブチルゴム栓及び ガラス製バイアル
		申請製法	3		■ カ月*2	
	150 mg	製法Ⅱ	1		■ カ月*2	
			2		■ カ月*2	
加速試験	60 mg	申請製法	3	25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	150 mg	申請製法	3			
苛酷試験	60 mg	申請製法	3	40±2℃	6 カ月	
	150 mg	申請製法	3			
光安定性	150 mg	製法Ⅱ	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

*1：申請製法で製造された原薬

*2：■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験の結果、■ における ■ の増加及び ■ の減少、並びに ■ における ■ の減少傾向が認められた。

苛酷試験の結果、■ における ■ の増加、■ における ■ の減少及び ■ のピークの増加、■ における ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向並びに ■ の低下が認められた。

光安定性試験の結果、150 mg 製剤は光に安定であった。

以上より、60 mg 製剤及び150 mg 製剤の有効期間について、一次容器としてブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用い、2～8℃で保存するとき、それぞれ15 カ月及び24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の概念が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般的な品質特性について、開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のとおり CQA が特定された。

CQA：■、■、■、■、
 ■、■、不純物A*、■、■、
 不純物O*、不純物G*、不純物H*、■、
 ■、■、■、■、■、不純物P*、不純物E*、■、
 不純物F*、不純物B* 及び 不純物C*、不純物Q* 及
 び 不純物R*、■、■及び■

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討され、工程内管理項目が特定された。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法並びに定期試験管理（バリデーション、同等性/同質性

確認、安定性試験等)の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2及び2.1.5.3参照)。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の比較

原薬及び製剤(150 mg 製剤)について、先行バイオ医薬品としてハーセプチン(国内承認品)及びEU承認品を用い、表5に示す評価項目により、品質特性の同等性/同質性評価が実施された。

表5 本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、 XXXXXXXXXX 、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	確認試験、分子量、等電点、吸光係数、 XXXXXXXXXX 、製造工程由来不純物*2(不純物G*、不純物H*及び不純物S*)、粒子、再溶解時間、タンパク質含量、再溶解後のタンパク質濃度
糖鎖構造	N結合型糖鎖
生物学的性質*1	HER2結合活性
	FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa、FcγRIIIb及びFcRn結合活性、C1q結合活性
	細胞増殖阻害活性、AKTリン酸化阻害活性
	ADCC活性、ADCP活性、CDC活性

*1:生物学的性質の試験の詳細は、3.1に記載する。

*2:本薬と先行バイオ医薬品とでは製造工程由来不純物が異なることが予想されるが、先行バイオ医薬品と比較して安全性に影響を与える大きな差異がないか確認することを目的として実施された。

比較試験の結果、電荷変異体について酸性ピークの割合が本剤では先行バイオ医薬品に比べてXXXXXXXXXX傾向が認められたものの、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、EU承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。また、本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性/同質性評価の結果、電荷変異体について酸性ピークの割合が本剤では先行バイオ医薬品に比べてXXXXXXXXXX傾向が認められた。この点については、酸性ピークの生物活性が主ピークの生物活性と同等であること及び本剤と先行バイオ医薬品の生物活性が類似していること(3.1参照)から、当該差異は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。非臨床薬理試験は、先行バイオ医薬品としてEU承認品を用いて実施された。

3.1 薬理作用の比較試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 HER2に対する結合活性

HER2に対する結合活性が、ELISA法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ88~116%(n=XXXX)及び85~119%(n=XXXX)であった。

3.1.1.2 HER2 に対する結合親和性

HER2 (■■■■ nmol/L) に対する結合親和性が、SPR 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の解離定数は、それぞれ $7.49\sim 7.87\times 10^{-11}$ mol/L (n=■■) 及び $6.30\sim 9.16\times 10^{-11}$ mol/L (n=■■) であった。

3.1.1.3 FcγR I a、FcγR II b、FcγR III b に対する結合親和性

FcγR I a、FcγR II b 及び FcγR III b に対する結合親和性が SPR 法により検討され、解離定数は表 6 のとおりであった。

表 6 FcγR I a、FcγR II b 及び FcγR III b 結合活性

Fc 受容体	解離定数 (mol/L)	
	本剤	先行バイオ医薬品
FcγR I a	$4.68\sim 5.34\times 10^{-10}$ (n=■■)	$3.96\sim 5.36\times 10^{-10}$ (n=■■)
FcγR II b	$2.60\sim 2.94\times 10^{-5}$ (n=■■)	$2.23\sim 3.10\times 10^{-5}$ (n=■■)
FcγR III b	$7.97\sim 8.33\times 10^{-6}$ (n=■■)	$7.61\sim 13.8\times 10^{-6}$ (n=■■)

3.1.1.4 FcγR II a (131H) に対する結合活性

FcγR II a (131H) に対する結合活性が、FcγR II a (131H) 及びヒト IgG との競合結合試験より検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 87~106% (n=■■) 及び 85~108% (n=■■) であった。

3.1.1.5 FcγR III a (158V 及び 158F) に対する結合活性

FcγR III a (158V 及び 158F) に対する結合活性が、FcγR III a (158V 及び 158F) 及びコントロール抗体を用いた競合結合試験により検討された。FcγR III a (158V) について、本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 88~112% (n=■■) 及び 48~104% (n=■■) であった。また、FcγR III a (158F) について、本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 96~110% (n=■■) 及び 51~115% (n=■■) であった。

3.1.1.6 FcRn に対する結合活性

FcRn に対する結合活性が、FcRn とヒト Fc との相互作用に対する競合結合試験により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 82~102% (n=■■) 及び 86~106% (n=■■) であった。

3.1.1.7 初代マクロファージの FcγR に対する結合活性

初代マクロファージの細胞膜上に発現する FcγR に対する結合活性が、FcγR II a の遺伝子型が■■■■ 又は■■■■ であるドナー由来の初代マクロファージを用いて、■■■■ 法により検討された。いずれの遺伝子型の初代マクロファージにおいても、本剤及び先行バイオ医薬品の結合活性は、■■■■ μg/mL の範囲において同様であった。

3.1.1.8 C1q に対する結合活性

C1q に対する結合活性が、ELISA 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 98~118% (n=■■) 及び 72~102% (n=■■) であった。

3.1.1.9 HER2 高発現ヒト乳癌細胞株に対する細胞増殖阻害活性

HER2 高発現ヒト乳癌細胞株である BT-474 細胞に対する細胞増殖阻害活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 96~122% (n=■) 及び 88~124% (n=■) であった。

3.1.1.10 HER2 高発現ヒト胃癌細胞株に対する細胞増殖阻害活性

HER2 高発現ヒト胃癌細胞株である NCI-N87 細胞に対する細胞増殖阻害活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の IC₅₀ は、それぞれ 0.14~0.16 µg/mL (n=■) 及び 0.12~0.16 µg/mL (n=■) であった³⁾。

3.1.1.11 ■■■■■ 存在下における HER2 高発現ヒト胃癌細胞株に対する細胞増殖阻害活性

■■■■■ 細胞に対する ■■■■■ 存在下での細胞増殖抑制活性が検討された。■■■■■ 存在下における本剤及び先行バイオ医薬品の IC₅₀ は、それぞれ 0.4~0.5 nmol/L (n=■) 及び 0.4 nmol/L (n=■) であった。

3.1.1.12 HER2 低発現細胞における細胞増殖阻害活性

細胞増殖阻害活性が、HER2 低発現ヒト乳癌細胞株である MCF7 細胞を用いて検討された。本剤及び先行バイオ医薬品のいずれにも、細胞増殖阻害活性はほとんど認められなかった。

3.1.1.13 AKT リン酸化阻害活性

AKT リン酸化阻害活性が、BT-474 細胞を用いて、ELISA 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の AKT リン酸化の IC₅₀ は、それぞれ 0.39~0.49 µg/mL (n=■) 及び 0.38~0.43 µg/mL (n=■) であった³⁾。

3.1.1.14 ADCC 活性

ADCC 活性が、エフェクター細胞として FcγRIIIa (158V) 高発現ヒトナチュラルキラー細胞株である NK92 細胞、ターゲット細胞として HER2 高発現ヒト乳癌細胞株である HCC2218 細胞又は HER2 陰性ヒト乳癌細胞株である MDA-MB-468 細胞を用いて検討された。HCC2218 細胞では、本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対する相対活性は、80~122% (n=■) 及び 46~143% (n=■) であった。一方、MDA-MB-468 細胞では、本剤及び先行バイオ医薬品ともに ADCC 活性は認められなかった。

3.1.1.15 ADCP 活性

ADCP 活性が、エフェクター細胞としてヒト単核球由来マクロファージ、ターゲット細胞として蛍光標識した HER2 高発現ヒト乳癌細胞株である SKBR-3 細胞を用いて、■■■■■ 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の ADCP 活性は、■■■■■ ~ ■■■■■ µg/mL の濃度範囲において同様であった。

³⁾ 代表する 1 回の試験結果を示した。なお、他に 2 回独立した試験が実施され、同様の傾向を示すことが確認されている。

3.1.1.16 CDC 活性

補体源としてヒト血清を用いて █████ 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品に CDC 活性は認められなかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 HER2 高発現胃癌細胞株異種移植モデルでの腫瘍増殖 (CTD 4.2.1.1-1)

NCI-N87 細胞を皮下移植した █████ スードマウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が █████ ~ █████ mm³ に達した時点から、本剤若しくは先行バイオ医薬品 (█████ 又は █████ mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が週 █████ 回、█████ 週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。本剤及び先行バイオ医薬品は用量依存的に腫瘍の増殖を抑制し、その作用は両剤で同様であった。

3.1.2.2 HER2 高発現乳癌細胞株異種移植モデルでの腫瘍増殖 (CTD 4.2.1.1-1)

BT-474 細胞を皮下移植した NOD/SCID マウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が █████ ~ █████ mm³ に達した時点から、本剤若しくは先行バイオ医薬品 (█████ 又は █████ mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が週 █████ 回、█████ 週間静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。本剤及び先行バイオ医薬品は腫瘍の増殖を抑制し、その作用は両剤で同様であった。また、より低用量での検討として、腫瘍体積が約 █████ mm³ に達した時点から、本剤若しくは先行バイオ医薬品 (█████ 又は █████ mg/kg) 又は溶媒 (PBS) が週 █████ 回、█████ 週間静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。本剤及び先行バイオ医薬品 █████ mg/kg 投与群は溶媒対照群と比較して有意な抗腫瘍活性は示さなかったが、█████ mg/kg 投与群は溶媒対照群と比較して有意に増殖を抑制し、その作用は両剤で同様であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、カニクイザルにおける静脈内投与試験が実施された。非臨床薬物動態試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

カニクイザルの血清中のトラスツズマブ濃度は、ELISA 法 (定量範囲: 200~10,000 ng/mL) により測定された。

4.1 反復投与 (CTD 4.2.3.2-2)

雌性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 25 mg/kg を週 2 回計 4 回静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータは、両剤で同様であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品を用いた反復投与毒性試験とその他の試験（組織交差反応性試験）が実施された。毒性試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びサル反復投与毒性試験で本剤 25 mg/kg の初回投与後に一般症状を観察した結果、いずれの試験においても毒性所見は認められず、先行バイオ医薬品のマウス及びサルを用いた単回投与毒性試験で毒性所見が認められなかったことと一致した。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（14 日間）及びカニクイザル（4 週間）を用いた本剤及び先行バイオ医薬品の反復静脈内投与毒性試験が実施された。カニクイザルを用いた試験で、本剤群及び先行バイオ医薬品群の投与部位にリンパ球刺激亢進を示すと考えられる膝窩リンパ節の胚中心発達の亢進が認められた（表 7）。

表 7 雌雄ラット及び雌性カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内投与	14 日間 (2 回/週)	本剤 25 先行バイオ医薬品 25	本剤又は先行バイオ医薬品に関連する所見なし	25	4.2.3.2-1
雌性 カニクイザル	静脈内投与	4 週間 (2 回/週)	本剤 0, 25 先行バイオ医薬品 25	本剤及び先行バイオ医薬品投与群で膝窩リンパ節の胚中心発達の亢進	25	4.2.3.2-2

5.3 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、本剤群及び先行バイオ医薬品群で投与部位の硬結又は結節が認められ、先行バイオ医薬品群よりも本剤群での発現頻度が高く持続時間も長かった。しかしながら、臨床での点滴静注と比較して毒性試験での急速静脈内投与は局所刺激性のリスクが高いと考えられること、並びに投与部位の病理組織学的検査で認められた所見は対照群、本剤群及び先行バイオ医薬品群で同様の発現頻度及び程度であったことから、临床上、本剤の投与により先行バイオ医薬品と比較して投与局所の刺激性が増す可能性は低いと判断されている。

5.4 その他の試験

5.4.1 ヒト組織交差反応性試験

本剤及び先行バイオ医薬品の交差反応性を比較するために、正常なヒト組織及び血液塗抹標本を用いて、組織交差反応性試験が実施された。細胞内局在及び染色パターンに両剤で明らかな差異は認められなかった（表 8）。

表 8 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト凍結組織及び血液塗抹標本	凍結組織及び血液塗抹標本を用いた、ビオチン標識した本剤及びビオチン標識した先行バイオ医薬品による直接染色法	ビオチン標識した本剤の染色は主に乳腺、胆道系、膵臓及び耳下腺の導管上皮細胞、消化管の上皮細胞、小脳及び大脳皮質の髄膜細胞、食道、扁桃、子宮頸部及び皮膚表皮のマルピギー扁平上皮細胞、皮膚の皮脂腺及び汗腺、肺気道（気管支）、尿細管、上皮小体、前立腺、子宮内膜及び卵管の上皮細胞、胎盤の栄養膜細胞並びに胸腺髄質の上皮細胞に認められた。ビオチン標識した本剤とビオチン標識した先行バイオ医薬品の染色の細胞内局在及び染色パターンに明らかな差異は認められなかった。	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。臨床薬理試験についても、有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料については、一括して次項に記載する（7. 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、20130119 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、20120283 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験と位置づけられ、評価資料とされている。上記 2 試験以外に、CHDR1110 試験の成績が参考資料として提出され、機構は安全性に係る参考情報として利用した（表 9）。

なお、20130119 試験及び 20120283 試験では製法 II で製造された製剤が、CHDR1110 試験では製法 I で製造された製剤が、それぞれ使用された。また、先行バイオ医薬品として、20130119 試験では EU 承認品及び米国承認品が、20120283 試験及び CHDR1110 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表9 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象者	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	20130119	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化単盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を単回点滴静脈内投与
	海外	20120283	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	手術可能な HER2 陽性乳癌患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	導入化学療法：エピルビシン 90 mg/m ² 及びシクロホスファミド 600 mg/m ² を 3 週間隔で 4 サイクル投与 術前補助化学療法：1 サイクルを 3 週間間隔として、サイクル 1 ではパクリタキセル 175 mg/m ² との併用で、本剤又は先行バイオ医薬品 8 mg/kg を、サイクル 2～4 ではパクリタキセル 175 mg/m ² との併用で、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を点滴静脈内投与 術後補助化学療法：本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を 3 週間間隔で治験薬初回投与から最長 1 年まで点滴静脈内投与
参考	海外	CHDR1110	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験（用量漸増パート）、無作為化単盲検並行群間比較試験（生物学的同等性パート）	用量漸増パート：本剤 0.5 mg/kg～6 mg/kg 又はプラセボを単回点滴静脈内投与 生物学的同等性パート：本剤 6 mg/kg 又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を単回点滴静脈内投与

7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

7.1.1 分析法

血清中トラスツズマブ濃度は ECL 法により測定され、定量下限は 75.0 ng/mL であった。

血清中抗トラスツズマブ抗体の発現の有無は ECL 法により評価され、検出下限は 53 ng/mL であった。

血清中抗トラスツズマブ抗体の中和活性は、競合的結合法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：20130119 試験<2014 年 6 月～2014 年 10 月>）

健康男性被験者（目標症例数 150 例（各群 50 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を単回静脈内投与することとされた。民族（日本人又は日本人以外）を層別因子とした層別割付けが行われた。

無作為化された 157 例（本剤群 50 例（うち日本人被験者 10 例）、EU 承認品群 55 例（うち日本人被験者 11 例）、米国承認品群 52 例（うち日本人被験者 10 例））に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が薬物濃度測定集団及び安全性解析対象集団とされた。注入に伴う反応のために治験薬の投与が完了しなかった EU 承認品群 1 例を除いた 156 例（本剤群 50 例（うち日本人被験者 10 例）、EU 承認品群 54 例（うち日本人被験者 10 例）、米国承認品群 52 例（うち日本人被験者 10 例））が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90% 信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、幾何平均の比の 90%信頼区間は事前に設定された同等性許容域 (0.8~1.25) の範囲内であった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{inf} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比	比の 90%信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	0.99	[0.9540, 1.0338]
		AUC_{inf}	1.00	[0.9476, 1.0624]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	1.04	[0.9948, 1.0787]
		AUC_{inf}	1.06	[0.9974, 1.1169]
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	0.96	[0.9213, 0.9975]
		AUC_{inf}	0.95	[0.8973, 1.0072]

投与群及び民族を固定効果とした分散分析により算出

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 11、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

製剤	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)
本剤	50	139.34* (13)	35,223.8 (18)	34,945.4 (17)	2.00 (1.52, 5.00)	169.41 (40.82)
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	54	140.49 (12)	35,122.6 (18)	34,896.5 (17)	2.00 (1.55, 24.00)	154.83 (39.78)
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	52	134.60 (13)	33,341.9 (17)	33,160.0 (17)	2.00 (1.53, 5.00)	153.97 (27.97)

測定値を有する被験者の幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 平均値 (標準偏差)

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 血清中半減期

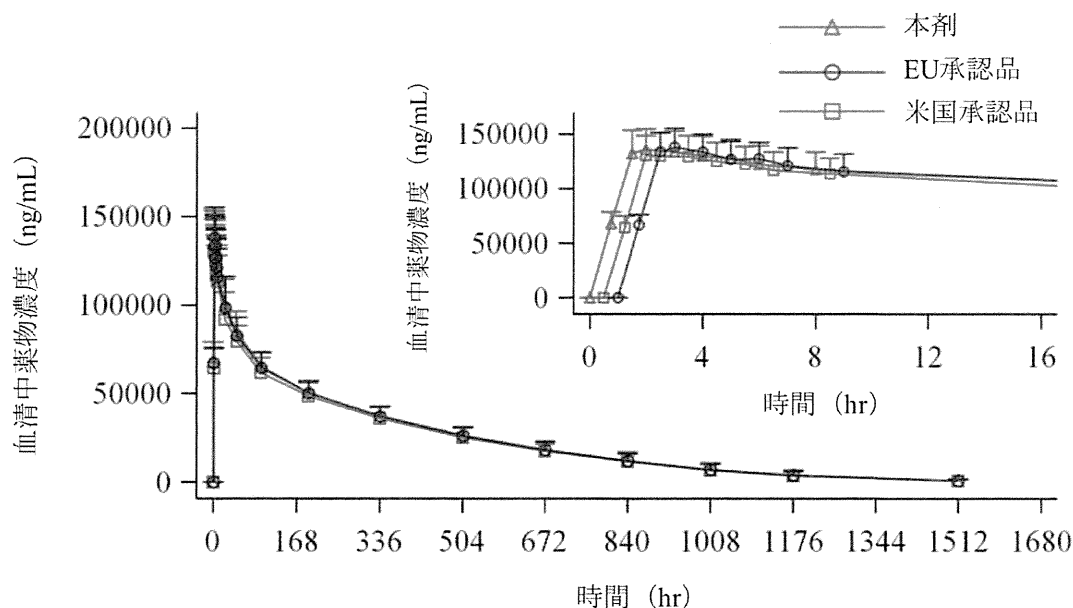


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (算術平均値±標準偏差: 薬物濃度測定集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 42/50 例 (84.0%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 43/55 例

* 承認情報提供時に修正

(78.2%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 39/52 (75.0%) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 33/50 例 (66.0%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 39/55 例 (70.9%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 33/52 (63.5%) に認められた。

重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 1/55 例 (1.8%) に注入に伴う反応、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 1/52 (1.9%) に脛骨骨折、靭帯損傷、関節脱臼、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められ、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群の注入に伴う反応は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 1/55 例 (1.8%) に頭痛、腹部不快感、悪心、悪寒及び注入に伴う反応が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前及び試験終了時のいずれの時点においても、抗薬物抗体が陽性となった被験者はいなかった。

7.2.2 手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 20120283 試験< 2013 年 4 月~2017 年 3 月>)

手術可能な HER2 陽性乳癌患者⁴⁾ (目標症例数 768 例 (各群 384 例)) を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、20 カ国の 123 施設で実施された。

導入化学療法期間における用法・用量は、エピルビシン 90 mg/m² 及びシクロホスファミド 600 mg/m² を点滴静脈内投与し、3 週間間隔で 4 サイクルまで繰り返すこととされた。術前補助化学療法期間における用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg⁵⁾) 及びパクリタキセル 175 mg/m² ⁶⁾ を点滴静脈内投与し、3 週間間隔で 4 サイクルまで繰り返すこととされた。術後補助化学療法期間における用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg⁷⁾ を 3 週間間隔で、術前補助化学療法期間の治験薬初回投与から最長 1 年まで点滴静脈内投与することとされた。なお、術前補助化学療法期間に先行バイオ医薬品を投与された被験者は、術後補助化学療法期に先行バイオ医薬品を継続投与する群又は本剤に切り替えて投与する群に無作為割付けされた (図 2)。

4) 腫瘍の長径が 2.0 cm 以上であり、遠隔転移を有しない患者

5) 投与予定日から 1 週間を超えて本剤又は先行バイオ医薬品が投与されなかった場合には、本剤又は先行バイオ医薬品を 8 mg/kg で投与、その後 6 mg/kg で投与されることとされた。

6) 実施地域の標準的な治療法に応じて、パクリタキセル 80 mg/m² を 1 週間間隔で 12 サイクル投与することも可能とされた。

7) 本剤又は先行バイオ医薬品の術前補助化学療法期間における最終投与日から術後補助化学療法期間の初回投与日までの間隔が、4 週間以上であった場合には、本剤又は先行バイオ医薬品を 8 mg/kg で投与し、その後 6 mg/kg で投与されることとされた。

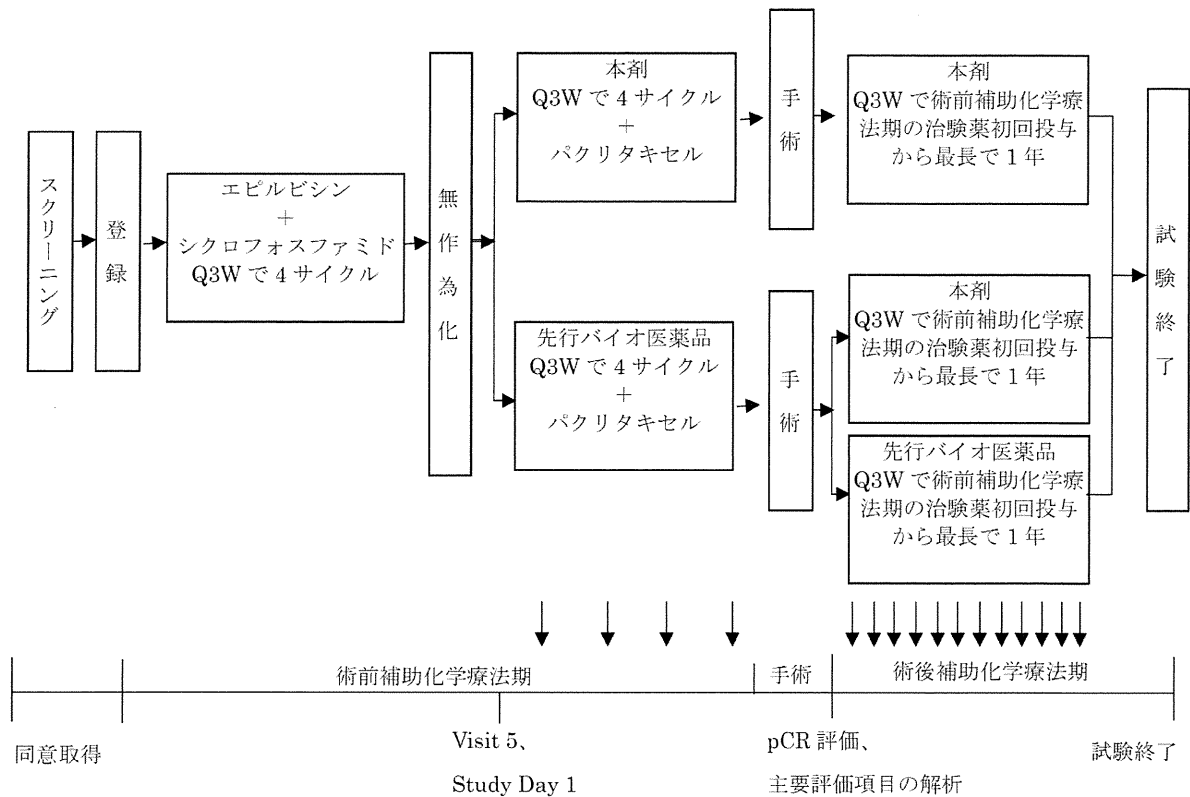


図2 20120283 試験のデザイン

T分類（T4未満、T4）、腋窩リンパ節転移の有無（あり、なし）、ホルモン受容体の状態（エストロゲン及びプロゲステロン受容体のいずれか又は両方が陽性、陰性）、パクリタキセルの投与間隔（1週間、3週間）及び地域（東欧、西欧、その他）を層別因子とした層別割付けが行われた。

無作為化された725例（本剤群364例、先行バイオ医薬品群361例）全例に治験薬が投与され、ITT集団及び安全性の解析対象とされた。ITT集団から意図的に先行バイオ医薬品群に割付けられた9例⁸⁾を除外した716例（本剤群364例、先行バイオ医薬品群352例）が有効性ITT集団とされ、そのうち、手術を実施し、各施設検査室での評価で欠測のない評価可能なpCR⁹⁾に関する情報が得られた696例（本剤群358例、先行バイオ医薬品群338例）がpCR評価可能集団とされ、有効性の解析対象とされた。

主要評価項目は、pCR率と設定された。

有効性について、本剤群と先行バイオ医薬品群のpCR率の結果は表12のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の群間差の95%信頼区間の上限(14.6%)は、事前に設定された同等性許容域(-13%, 13%)の上限を上回った。

表12 pCR率（pCR評価可能集団、治験実施施設判定、■■■■年■月■日データカットオフ）

	本剤群 (358例)	先行バイオ医薬品群 (338例)
pCR例数 (%)	172例 (48.0%)	137例 (40.5%)
群間差 [95%信頼区間] *	7.3% [0.0%, 14.6%]	

*: 無作為化時の層別因子（T分類（T4未満、T4）、腋窩リンパ節転移の有無、ホルモン受容体の状態、パクリタキセルの投与間隔及び地域）で補整した一般化線形モデルを用いて推定

⁸⁾ 試験開始時の本剤の製造が遅延したため、既に導入化学療法期を終了していた最初の9例については、被験者の治療継続のために意図的に先行バイオ医薬品群に割り付けられた。

⁹⁾ DCISの有無にかかわらず、乳房及び腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞が存在しないことと定義された。

安全性について、術前補助化学療法期の有害事象は本剤群 292/364 例 (80.2%)、先行バイオ医薬品群 287/361 例 (79.5%) 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、本剤群 61/364 例 (16.8%)、先行バイオ医薬品群 60/361 例 (16.6%) に認められた。

いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 10%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 術前補助化学療法期の主な有害事象
(いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 10%以上：安全性解析対象集団、最終解析)

	本剤群 (364 例)		先行バイオ医薬品群 (361 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	292 (80.2)	54 (14.8)	287 (79.5)	51 (14.1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	53 (14.6)	16 (4.4)	45 (12.5)	20 (5.5)
貧血	40 (11.0)	2 (0.5)	38 (10.5)	3 (0.8)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	51 (14.0)	3 (0.8)	43 (11.9)	7 (1.9)
骨格筋系及び結合組織障害				
関節痛	63 (17.3)	0	55 (15.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無気力症	54 (14.8)	1 (0.3)	59 (16.3)	0

例数 (%)

術前補助化学療法期の重篤な有害事象は、本剤群 18/364 例 (4.9%)、先行バイオ医薬品群 5/361 例 (1.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で、発熱性好中球減少症 3 例 (0.8%)、肺炎 2 例 (0.5%)、膀胱炎、切開部位感染、細菌性肺炎、敗血症、橈骨骨折、脛骨骨折、創傷、心房細動、心肺停止、洞性徐脈、胸痛、過敏症、白血球数減少、食欲減退、乳房血腫、呼吸困難及び大静脈血栓症が各 1 例 (0.3%) であった。また、先行バイオ医薬品群で、膿創、皮下血腫、ALT 増加、AST 増加、胃腸毒性、不安障害及び急性腎前性腎不全が各 1 例 (0.3%) であった。このうち本剤群の食欲減退、洞性徐脈及び膀胱炎の各 1 例、先行バイオ医薬品群の急性腎前性腎不全、ALT 増加、AST 増加及び胃腸毒性の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本剤群 3/364 例 (0.8%)、先行バイオ医薬品群 2/361 例 (0.6%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症、細菌性肺炎、敗血症及び大静脈血栓症が各 1 例 (0.3%)、先行バイオ医薬品群で過敏症及び末梢性浮腫が各 1 例 (0.3%) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与延期に至った有害事象は、本剤群 19/364 例 (5.2%)、先行バイオ医薬品群 23/361 例 (6.4%) に認められた。認められた投与延期に至った有害事象は、本剤群で好中球減少症 6 例 (1.6%)、白血球減少症 3 例 (0.8%)、ALT 増加及び AST 増加が各 2 例 (0.6%)、貧血、カテーテル留置部位感染、排尿困難、顆粒球減少症、高血糖、治癒不良、インフルエンザ、末梢性浮腫、咽頭炎、副鼻腔炎、尿路感染及び創傷が各 1 名 (0.3%)、先行バイオ医薬品群で好中球減少症 6 例 (1.7%)、ALT 増加 3 例 (0.8%)、AST 増加 2 例 (0.5%)、貧血、カテーテル留置部位感染、インフルエンザ、急性腎前性腎不全、不整脈、気管支炎、下痢、心電図 QT 延長、胃腸毒性、帯状疱疹、裂傷、肝機能検査値上昇、好中球数減少、異常高熱、発疹、ウイルス性気道感染、皮膚感染、嘔吐及び創傷感染が各 1 例 (0.3%) であった。このうち、先行バイオ医薬品群の好中球減少症 3 例、ALT 増加 2 例、急性腎前性腎不全、AST 増加、下痢、心電図 QT 延長、胃腸毒性及び嘔吐の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 1/364 例 (0.3%) に認められ、死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

術後補助化学療法期の有害事象は、本剤継続群¹⁰⁾215/349例 (61.6%)、先行バイオ医薬品継続群¹¹⁾96/171例 (56.1%)、本剤への切替え群¹²⁾108/171例 (63.2%) 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、本剤継続群59/349例 (16.9%)、先行バイオ医薬品継続群24/171例 (14.0%)、本剤への切替え群26/171例 (15.2%) に認められた。

いずれかの投与群で全Gradeでの発現率が10%以上の有害事象は表14のとおりであった。

表 14 術後補助化学療法期の主な有害事象
(いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 10%以上：安全性解析対象集団、最終解析)

	本剤継続群 (349 例)		先行バイオ医薬品継続群 (171 例)		本剤への切替え群 (171 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	215 (61.6)	30 (8.6)	96 (56.1)	11 (6.4)	108 (63.2)	13 (7.6)
傷害、中毒及び処置合併症						
放射線皮膚損傷	37 (10.6)	3 (0.9)	17 (9.9)	0	16 (9.4)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤継続群18/349例 (5.2%)、先行バイオ医薬品継続群6/171例 (3.5%)、本剤への切替え群6/171例 (3.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は本剤継続群で腸炎、糞塊、穿孔性胃潰瘍、急性膵炎、調剤過誤、上腕骨骨折、靭帯捻挫、創腐敗、無力症、胸痛、歩行障害、自律神経失調、頭痛、虚血性脳卒中、尿路感染、背部痛、中枢神経系転移及び子宮摘出が各1例 (0.3%)、先行バイオ医薬品継続群で肺炎2例 (1.2%)、放射線性肺臓炎、軟部組織感染、双極性障害、閉経後出血、胸水症、気胸及び深部静脈血栓症が各1例 (0.6%)、本剤への切替え群で放射線性肺臓炎、上肢骨折、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、敗血症性ショック、乳癌、副腎転移、骨転移、肝転移、肺転移、心室性期外収縮及び呼吸不全が各1例 (0.6%) であった。このうち本剤への切替え群の心室性期外収縮1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本剤継続群7/349例 (2.0%)、先行バイオ医薬品継続群3/171例 (1.8%)、本剤への切替え群4/171例 (2.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で中枢神経系転移が2例 (0.6%)、乳房膿瘍、調剤過誤、上腕骨骨折、虚血性脳卒中、軟部組織感染及び創離開が各1例 (0.3%)、先行バイオ医薬品継続群で中枢神経系転移、不安、胸水症、肺炎、気胸、放射線性肺臓炎及び痙攣発作が各1例 (0.6%)、本剤への切替え群で乳癌、副腎転移、骨転移、肝転移、肺転移、敗血症性ショック及び心室壁運動低下が各1例 (0.6%) であった。このうち本剤への切替え群の心室壁運動低下1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与延期に至った有害事象は、本剤継続群 16/349 例(4.6%)、先行バイオ医薬品継続群 6/171 例(3.5%)、本剤への切替え群 8/171 例 (4.7%) に認められた。認められた投与延期に至った有害事象は、本剤継続群で好中球減少症 2 例 (0.6%)、ALT 増加、AST 増加、気管支炎、心不全、浮動性めまい、頭痛、肝毒性、帯状疱疹、裂傷、下気道感染、上咽頭炎、好中球数減少、咽頭炎、急性腎盂腎炎、気道感染、尿路感染、ウイルス性上気道感染、白血球減少及び創腐敗が各 1 例 (0.3%)、先行バイオ医薬品継続群で気管支炎、浮動性めまい、気道感染、心毒性、心嚢ドレナージ、肺炎、ウイルス性気道感染及び軟部組織感染が各 1 例 (0.6%)、本剤への切替え群でインフルエンザ 2 例 (1.2%)、好中球減少症、AST 増加、

¹⁰⁾ 術前補助化学療法期間に本剤を投与され、術後補助化学療法期に本剤を継続投与する群

¹¹⁾ 術前補助化学療法期間に先行バイオ医薬品を投与され、術後補助化学療法期に先行バイオ医薬品を継続投与する群

¹²⁾ 術前補助化学療法期間に先行バイオ医薬品を投与され、術後補助化学療法期に本剤に切り替えて投与する群

心不全、足関節部骨折、無力症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球減少症、肝機能検査異常、上気道感染及び心室性期外収縮が各1例（0.6%）であった。このうち、本剤継続群の心不全、肝毒性及び好中球数減少症の各1例、本剤への切替え群の心不全、好中球数減少症、白血球減少症、肝機能検査異常及び心室性期外収縮の各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は、本剤への切替え群 1/171 例（0.6%）に認められ、死因は敗血症性ショックであり、治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、術前補助化学療法期では、ベースライン時に先行バイオ医薬品群で3例が抗薬物抗体陽性であった。また、ベースライン時に抗薬物抗体が陰性又は欠測で、治験薬投与後に抗薬物抗体が陽性となった被験者は、本剤群及び先行バイオ医薬品群で各2例であった。

術後補助化学療法期では、術後補助化学療法期前に抗薬物抗体が陰性又は欠測で、治験薬投与後に抗薬物抗体が陽性となった被験者は、本剤への切替え群の1例であった。

なお、試験期間中のいずれの時点においても、中和抗体陽性となった被験者はいなかった。

7.3 参考資料

7.3.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：CHDR1110 試験< 年 ■ 月～ 年 ■ 月 >）

健康男性被験者を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした、用量漸増パート（二重盲検）とそれに続く生物学的同等性パート（単盲検）からなる、無作為化並行群間比較試験が実施された。用量漸増パートの目標症例数は 44 例（コホート 1～3：本剤群 6 名及びプラセボ群 2 名、コホート 4：本剤及び先行バイオ医薬品各 9 例並びにプラセボ群 2 例）、生物学的同等性パートの目標症例数は 92 例（各群 46 例）とされた。なお、生物学的同等性パートには、コホート 4 の治験薬投与群の被験者も合算される。

用量漸増パートにおける各コホートの用法・用量は表 15 のとおりとされた。また、生物学的同等性パートにおいては、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を単回静脈内投与することとされた。

表 15 用量漸増パートにおける各コホートの用法・用量

コホート	用法・用量（単回静脈内投与）
コホート 1	本剤 0.5 mg/kg 又はプラセボ*
コホート 2	本剤 1.5 mg/kg 又はプラセボ*
コホート 3	本剤 3 mg/kg 又はプラセボ*
コホート 4	本剤若しくは先行バイオ医薬品 6 mg/kg 又はプラセボ*

*：0.9%塩化ナトリウム溶液

無作為化された 118 例（本剤 0.5 mg/kg 群 6 例、本剤 1.5 mg/kg 群 6 例、本剤 3 mg/kg 群 6 例、本剤 6 mg/kg 群 46 例、先行バイオ医薬品 6 mg/kg 群 46 例、プラセボ群 8 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤 0.5 mg/kg 群 6/6 例（100%）、本剤 1.5 mg/kg 群 6/6 例（100%）、本剤 3 mg/kg 群 6/6 例（100%）、本剤 6 mg/kg 群 44/46 例（95.7%）、先行バイオ医薬品 6 mg/kg 群 42/46 例（91.3%）、プラセボ群 4/8 例（50%）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、本剤 0.5 mg/kg 群 6/6 例（100%）、本剤 1.5 mg/kg 群 4/6 例（66.7%）、本剤 3 mg/kg 群 6/6 例（100%）、本剤 6 mg/kg 群 36/46 例（78.3%）、先行バイオ医薬品 6 mg/kg 群 29/46 例（63.0%）に認められた。重篤

な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び投与期間中又は追跡期間中（死亡又は病勢の進行まで）の死亡に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

免疫原性について、スクリーニング時において本剤 6 mg/kg 群、先行バイオ医薬品 6 mg/kg 群及びプラセボ群で各 1 例が抗薬物抗体陽性であった。なお、治験薬投与前又は投与後において、トラスツズマブに対する抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、提出された資料及び以下の検討を踏まえ、20130119 試験において、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比の 90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと（表 10）から、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。また、20120283 試験の母集団 PK 解析においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.1.1 日本人部分集団における PK について

20130119 試験の日本人集団（各群 10 例）における C_{max} 及び AUC_{inf} は表 16 に示すとおりであり、いずれも全体集団における結果と同様であった。

表 16 本剤と先行バイオ医薬品の日本人集団における C_{max} 及び AUC_{inf} の統計的比較

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比	比の 90%信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	0.95	[0.8824, 1.0329]
		AUC_{inf}	0.90	[0.8016, 1.0106]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	0.95	[0.8779, 1.0277]
		AUC_{inf}	0.97	[0.8665, 1.0857]
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	1.01	[0.9290, 1.0874]
		AUC_{inf}	0.93	[0.8265, 1.0419]

投与群を固定効果とした分散分析により算出

機構は、以上の結果より、日本人集団についても全体集団と同様に、本剤と先行バイオ医薬品の PK に特段の問題はないことを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象に本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する目的で実施された 20120283 試験において、主要評価項目である pCR 率の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定された同等性許容域の上限を上回った（7.2.2 参照）。しかしながら、機構は、以下の点について検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性における差異は臨床的に許容可能と考える。

以上の機構の考えについては、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 対象疾患、治療レジメン、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、20120283 試験における①対象疾患及び治療レジメン、②主要評価項目及び同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患及び治療レジメンについて

先行バイオ医薬品は「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」の効能・効果で承認されており、その中でも代表的疾患であり、前治療を受けておらず疾患による負荷が少ない「手術可能な HER2 陽性乳癌患者」が、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異を最も感度良く評価できる集団であると考えた。

治療レジメンについて、試験開始当時の診療ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer (v.1.2010)）において、手術可能な HER2 陽性乳癌患者に対しては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（エピルビシン又はドキソルビシン）及びシクロホスファミドの併用投与による導入化学療法後に、パクリタキセルとトラスツズマブとの併用投与による術前及び術後補助化学療法が推奨されていた。

以上を踏まえ、手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象として上記の化学療法との併用によって、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検討することとした。

② 主要評価項目及び同等性許容域について

主要評価項目である pCR 率については、pCR が得られることにより OS の改善が期待できることが報告されていること（Lancet 2014; 384: 164-72）等から、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との有効性の同等性を検証する上で適した評価指標であると考えた。

同等性許容域について、トラスツズマブ併用又は非併用の術前補助化学療法による pCR 率に関する 2 つの文献情報（Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、Lancet 2010; 375: 377-84）に基づき、投与群間の比較において臨床的に意味のある差を検出できる同等性許容域として、保守的に±13%と設定した。

機構は、以下のように考える。

対象疾患、治療レジメン及び主要評価項目について、申請者の説明に特段の問題はないと考える。ただし、抗悪性腫瘍薬の有効性評価において重要な指標である OS や EFS¹³⁾ の結果も含めて、本剤と先行バイオ医薬品における有効性の同等性を総合的に評価することとした。

同等性許容域について、トラスツズマブの上乗せ効果を検証した試験成績が少ないため、利用できる情報には限りがあるものの、これまで得られている文献情報を基に同等性許容域を±13%と設定したことは受入れ可能と考える。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

20120283 試験における主要評価項目である pCR 率について、主たる有効性解析対象集団である pCR 評価可能集団では、本剤と先行バイオ医薬品の群間差の 95%信頼区間の上限は、事前に設定された同等性許容域（-13%, 13%）の上限を上回った（7.2.2 参照）。本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性について、申請者は以下のように説明している。

pCR 率に関する補足的解析の結果は表 17 のとおりであり、すべての解析集団・判定において本剤と先行バイオ医薬品の群間差の 95%信頼区間の上限が同等性許容域の上限を上回っているわけではなかった。

¹³⁾ 無作為化から疾患進行、疾患再発又は死亡までの時間

表 17 pCR 率に関する補足的解析結果 (年 月 日データカットオフ)

	本剤群 pCR 例数/全例 (pCR 率)	先行バイオ医薬品群 pCR 例数/全例 (pCR 率)	群間差 [95%信頼区間] *3
治験実施施設判定			
有効性 ITT 集団*1	172/364 (47.3)	137/352 (38.9)	8.1 [0.9, 15.3]
PP 集団*2	166/351 (47.3)	134/328 (40.9)	6.4 [-1.0, 13.8]
中央施設判定			
pCR 評価可能集団	162/339 (47.8)	138/330 (41.8)	5.8 [-1.7, 13.2]
有効性 ITT 集団*1	162/364 (44.5)	138/352 (39.2)	5.1 [-2.0, 12.3]
PP 集団*2	156/333 (46.8)	137/321 (42.7)	4.1 [-3.5, 11.6]

*1: 手術を受けなかった被験者又は評価可能な pCR に関する情報が得られなかった被験者を non-responder として集計

*2: 有効性 ITT 集団のうち、手術を実施しなかった又は治験実施計画書からの逸脱が認められた患者等を除外した集団

*3: 無作為化時の層別因子 (T 分類、腋窩リンパ節転移の有無、ホルモン受容体の状態、パクリタキセルの投与間隔及び地域) で補整した一般化線形モデルを用いて推定

20120283 試験に組み入れられた患者背景を検討した結果、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で腫瘍径が小さい (T1 又は T2) 患者及び組織学的グレードの低い (グレード 1) 患者が多く組み入れられていたことから、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群の pCR 率が大きくなった可能性が考えられた。当該因子による有効性の同等性評価に対する影響を検討するため、主解析 (表 12) から共変量の T 分類 (T4 未満、T4) を T 分類 (T0、T1、T2、T3、T4) に変更し、共変量として組織学的グレード分類及び年齢を追加した事後解析を行った結果は表 18 のとおりであった。以上より、腫瘍の大きさ及び組織学的グレードが本剤群と先行バイオ医薬品群で異なっていたことが、主解析における pCR 率の差異に影響を及ぼした一因と考える。

表 18 pCR 率の事後解析結果 (pCR 評価可能集団、 年 月 日データカットオフ)

	治験実施施設判定		中央施設判定	
	本剤群 (358 例)	先行バイオ医薬品群 (338 例)	本剤群 (339 例)	先行バイオ医薬品群 (330 例)
pCR 例数 (%)	172 例 (48.0%)	137 例 (40.5%)	162 例 (47.8%)	138 例 (41.8%)
群間差 [95%信頼区間] *	6.5% [-0.8%, 13.8%]		5.0% [-2.4%, 12.4%]	

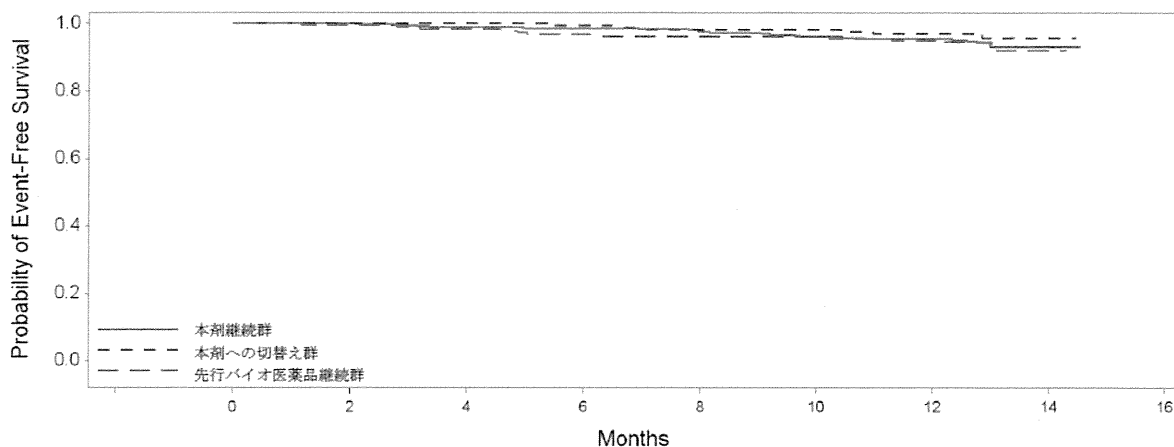
*: 無作為化時の層別因子 (腋窩リンパ節転移の有無、ホルモン受容体の状態、パクリタキセルの投与間隔及び地域)、T 分類 (T0、T1、T2、T3、T4)、組織学的グレード分類及び年齢で補整した一般化線形モデルを用いて推定

20120283 試験における EFS 及び OS は、それぞれ表 19 及び図 3 並びに表 20 及び図 4 のとおりであった。

表 19 EFS の結果 (安全性解析対象集団、 年 月 日データカットオフ)

	本剤継続群 (364 例)	先行バイオ医薬品継続群 (190 例)	本剤への切替え群 (171 例)
死亡、再発又は増悪数 (%)	20 例 (5.5%)	11 例 (5.8%)	6 (3.5%)
ハザード比 [95%信頼区間] *	0.99 [0.47, 2.09]		0.54 [0.18, 1.57]

*: 無作為化時の層別因子 (T 分類、腋窩リンパ節転移の有無、ホルモン受容体の状態、パクリタキセル投与間隔及び地域) で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定



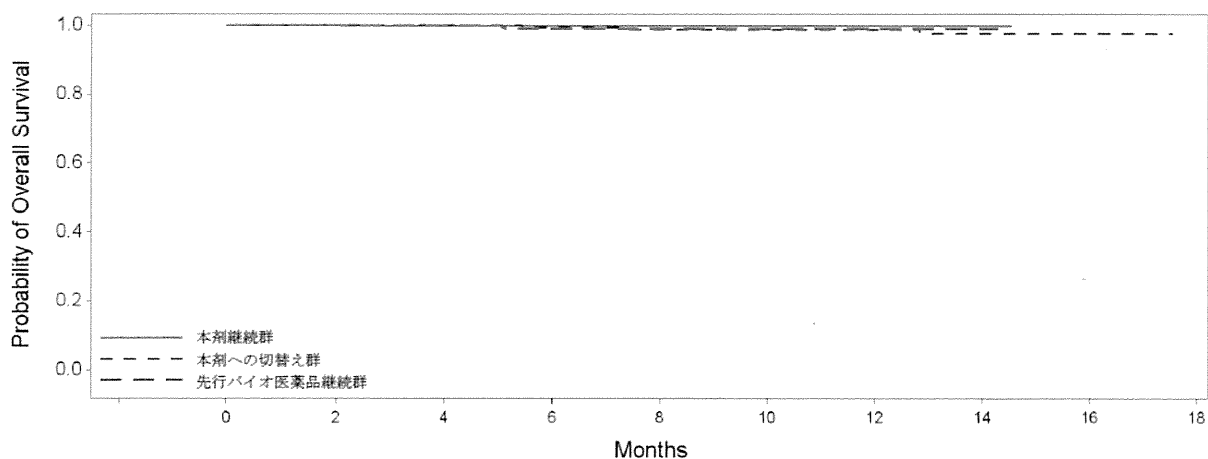
Subjects at risk:

本剤継続群	364	361	354	348	342	334	325	1	0
本剤への切替え群	171	171	171	169	165	164	158	1	0
先行バイオ医薬品継続群	190	186	180	169	168	168	162	1	0

図3 EFSのKaplan-Meier曲線(安全性解析対象集団、■■年■月■日データカットオフ)

表20 OSの結果(安全性解析対象集団、■■年■月■日データカットオフ)

	本剤継続群 (364例)	先行バイオ医薬品継続群 (190例)	本剤への切替え群 (171例)
死亡数(%)	1例(0.3%)	2例(1.1%)	3例(1.8%)



Subjects at risk:

本剤継続群	364	361	356	349	345	335	325	1	0	0
本剤への切替え群	171	171	171	169	165	164	158	3	1	0
先行バイオ医薬品継続群	190	187	181	169	168	168	163	2	0	0

図4 OSのKaplan-Meier曲線(安全性解析対象集団、■■年■月■日データカットオフ)

以上を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されていないものの、主要評価項目であるpCR率について認められた差異は臨床的には許容可能であり、有効性は同等と判断することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.2.1 で記載したように有効性の同等性を検証する上で適した評価指標と考えられる主要評価項目の pCR 率において、主たる解析対象集団である pCR 評価可能集団では、本剤と先行バイオ医薬品の群間差の 95%信頼区間の上限は事前に設定された同等性許容域の上限を上回った。しかしながら、同等性許容域の下限を下回ったわけではなく、また、抗悪性腫瘍薬の有効性評価において重要と考えられる EFS 及び OS について、発生したイベント数が多いもの、本剤継続群と先行バイオ医薬品継続群との間に臨床的意義のある差異が認められなかった。また、申請者の補足的解析及び事後解析結果についても確認した。これらの点を踏まえると、抗悪性腫瘍薬である本剤と先行バイオ医薬品において認められた有効性の当該差異は臨床的に許容可能であり、同等の有効性が期待されると考える。

本剤と先行バイオ医薬品の臨床的同等性については、安全性の結果も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績（20130119 試験、20120283 試験及び CHDR1110 試験）について以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

申請者は、20120283 試験において認められた安全性情報を基に、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

表 21 安全性の概要（20120283 試験）

	術前補助化学療法期		術後補助化学療法期		
	本剤群 (364 例)	先行バイオ 医薬品群 (361 例)	本剤継続群 (349 例)	先行バイオ 医薬品継続群 (171 例)	本剤への 切替え群 (171 例)
全有害事象	292 (80.2)	287 (79.5)	215 (61.6)	96 (56.1)	108 (63.2)
Grade 3 以上の有害事象	54 (14.8)	51 (14.1)	30 (8.6)	11 (6.4)	13 (7.6)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	61 (16.8)	60 (16.6)	59 (16.9)	24 (14.0)	26 (15.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6) *
重篤な有害事象	18 (4.9)	5 (1.4)	18 (5.2)	6 (3.5)	6 (3.5)
投与中止に至った有害事象	3 (0.8)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.3)
投与延期に至った有害事象 例数 (%)	19 (5.2)	23 (6.4)	16 (4.6)	6 (3.5)	8 (4.7)

術前補助化学療法期において、先行バイオ医薬品群と比較して、本剤群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象並びに発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象、投与延期に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれも認められなかった。また、重篤な有害事象については、本剤群と先行バイオ医薬品群との間で発現率に差異が認められたものの、切開部位感染や発熱性好中球減少症等の手術の合併症やパクリタキセルの影響が考えられる事象であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は本剤群 3 例 (0.8%) 及び先行バイオ医薬品群 2 例 (0.6%) であること (7.2.2 参照) を考慮すると、特に問題はないと考えた。

* 承認情報提供時に修正

術後補助化学療法期において、先行バイオ医薬品継続群と比較して、本剤継続群で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象並びに発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象、投与延期に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれも認められなかった。また、先行バイオ医薬品継続群と比較して、本剤への切替え群で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象並びに発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象、投与延期に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれも認められなかった。

以上から、本剤と先行バイオ医薬品で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

機構は、上記の申請者の説明を理解するものの、20120283 試験において主要評価項目である pCR 率の群間差の95%信頼区間の上限が事前に設定された同等性許容域の上限を上回ったこと(7.2.2 参照)から、当該差異が安全性に影響を与えていないか慎重に検討する必要があると考える。トラスツズマブの標的である HER2 は心筋細胞に発現しており、トラスツズマブは心機能に影響を及ぼすと考えられること、また、先行バイオ医薬品の臨床試験において認められた主な重篤な有害事象は心毒性及び Infusion reaction であったことから、心不全等の心臓障害及び Infusion reaction について、本剤と先行バイオ医薬品の発現プロファイルに違いがないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下に示すように心臓障害及び Infusion reaction (過敏症を含む)についても、本剤群と先行バイオ医薬品群で発現状況は同様であり、安全性プロファイルに明確な差異はないと考えると説明した。

- 心臓障害

2012283 試験の術前補助化学療法期における心臓障害¹⁴⁾は、本剤群 21/364 例 (5.8%)、先行バイオ医薬品群 19/361 例 (5.3%) に認められ、いずれかの群で発現割合が1%以上の心臓障害は認められなかった。Grade3 以上の心臓障害は、本剤群 21/364 例 (5.8%)、先行バイオ医薬品群 19/361 例 (5.3%) に認められ、重篤な心臓障害は先行バイオ医薬品群 2 例 (Grade 3 洞性徐脈 1 例、Grade 4 心房細動及び心肺停止 1 例) に認められ、そのうち、洞性徐脈は先行バイオ医薬品との因果関係が否定されなかった。死亡又は投与中止に至った心臓障害は認められなかった。投与延期に至った心臓障害は先行バイオ医薬品群 1 例 (Grade 1 不整脈) に認められ、先行バイオ医薬品との因果関係は否定された。

2012283 試験の術後補助化学療法期における心臓障害の発現状況は表 22 のとおりであった。重篤な心臓障害は本剤への切替え群 1 例 (心室性期外収縮) に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤への切替え群 1 例 (Grade3 心室壁運動低下) に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。投与延期に至った心臓障害は、本剤継続群 1 例 (Grade 1 心不全)、先行バイオ医薬品継続群 1 例 (Grade 2 心毒性)、本剤への切替え群 2 例 (Grade 3 心室性期外収縮 1 例、Grade 1 心不全 1 例) に認められ、そのうち、本剤継続群の心不全並びに本剤への切り替え群の心室性期外収縮及び心不全は、本剤との因果関係は否定されなかった。

¹⁴⁾ MedDRA (ver.19.0) の心臓障害に該当する事象

表 22 術後補助化学療法期における心臓障害の発現状況 (2012283 試験、いずれかの群で発現割合が 1%以上)

事象名 (MedDRA ver.19.0)	本剤継続群 (349 例)		先行バイオ医薬品継続群 (171 例)		本剤への切替え群 171 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	18 (5.2)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	8 (4.7)	3 (1.8)
僧帽弁閉鎖不全症	5 (1.4)	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
動悸	2 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)	0
心室壁運動低下	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
心房頻脈	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0
拡張機能障害	0	0	2 (1.2)	0	0	0

例数 (%)

• Infusion reaction (過敏症を含む)

2012283 試験の術前補助化学療法期における Infusion reaction (過敏症を含む)¹⁵⁾の発現状況は、表 23 のとおりであった。重篤な Infusion reaction (過敏症を含む)は、本剤群で 1 例 (Grade 3 過敏症)に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

2012283 試験の術後補助化学療法期における Infusion reaction (過敏症を含む)の発現状況は表 24 のとおりであった。重篤な Infusion reaction (過敏症を含む)は、本剤への切替え群で 1 例 (Grade 4 呼吸不全)に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

表 23 術前補助化学療法期における Infusion reaction (過敏症を含む)の発現状況 (2012283 試験、いずれかの群で発現割合が 1%以上)

事象名 (MedDRA ver.19.0)	本剤群 (364 例)		先行バイオ医薬品群 (361 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction (過敏症を含む)	84 (23.1)	7 (1.9)	73 (20.2)	7 (1.9)
筋肉痛	34 (9.3)	1 (0.3)	31 (8.6)	0
高血圧	18 (4.9)	3 (0.8)	15 (4.2)	5 (1.4)
発熱	13 (3.6)	1 (0.3)	9 (2.5)	0
発疹	9 (2.5)	1 (0.3)	8 (2.2)	1 (0.3)
注入に伴う反応	9 (2.5)	0	2 (0.6)	0
過敏症	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	0

例数 (%)

表 24 術後補助化学療法期における Infusion reaction (過敏症を含む)の発現状況 (2012283 試験、いずれかの群で発現割合が 1%以上)

事象名 (MedDRA ver.19.0)	本剤継続群 (349 例)		先行バイオ医薬品継続群 (171 例)		本剤への切替え群 (171 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction (過敏症を含む)	32 (9.2)	2 (0.6)	16 (9.4)	2 (1.2)	25 (13.5)	3 (1.8)
高血圧	13 (3.7)	2 (0.6)	5 (2.9)	2 (1.2)	8 (4.7)	2 (1.2)
発疹	5 (1.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
発熱	3 (0.9)	0	2 (1.2)	0	5 (2.9)	0
筋肉痛	2 (0.6)	0	3 (1.8)	0	2 (1.2)	0
皮膚炎	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0
過敏症	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0

例数 (%)

¹⁵⁾ MedDRA SMQ (ver.19.0) の過敏症に該当する事象

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、製造販売後調査等において引き続き安全性に係る情報を集積することが重要と考えた。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績（20130119 試験、20120283 試験及び CHDR1110 試験）から、本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は類似しており、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗薬物抗体の発現に関する注意喚起は必要ないと考える。ただし、現時点で得られている情報は限定的であることから、製造販売後調査等において本剤投与による免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の安全性及び有効性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下の検討から、本剤の申請効能・効果及び用法・用量は妥当であると判断した。本剤に対して、申請どおり「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」の効能・効果を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

7.R.4.1 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」であり、先行バイオ医薬品が有する効能・効果と同一である。HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした臨床試験は実施されていないが、当該効能・効果を取得することが可能と考えた理由を、申請者は以下のように説明している。

トラスツズマブは HER2 と結合し、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 作用等により腫瘍細胞の増殖を抑制することにより、HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性進行・再発胃癌に対して有効性を示すと考えられている。

薬理試験において、トラスツズマブの作用機序に係る生物活性は本剤と先行バイオ医薬品で同様であり（3.1 参照）、また、臨床試験において健康被験者での PK の同等性が確認されていること、手術可能な HER2 陽性乳癌患者での有効性の同等性が期待できると考えること及び安全性に明確な差異が認められていないことから、20120283 試験の対象患者である手術可能な HER2 陽性乳癌以外の HER2 陽性乳癌に加え、HER2 陽性進行・再発胃癌においても、本剤は先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤については、先行バイオ医薬品に対する品質の類似性が確認されており（2.4 参照）、薬理作用の高い類似性及び PK の同等性が確認されている（3.1 及び 7.R.1 参照）。また、手術可能な HER2 陽性乳癌に対し、本剤と先行バイオ医薬品間で同等な有効性が期待できると考えられる結果が得られている。HER2 陽性乳癌と HER2 陽性進行・再発胃癌における腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は共通であることを踏まえると、手術可能な HER2 陽性乳癌以外の HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性進行・再発胃癌に対しても、本剤は先行バイオ医薬品と同様の有効性を示すとの申請者の説明は理解できる。また、安

全性プロファイルについて、現時点で先行バイオ医薬品と比べて特段の差異は認められていない（7.R.3 参照）。したがって、先行バイオ医薬品と同じ注意喚起を付した上であれば、手術可能な HER2 陽性乳癌以外の HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性進行・再発胃癌においても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が本剤でも期待できると考える。

以上より、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号）に基づき、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「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」の申請効能・効果及び申請用法・用量を本剤に付与することは可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、引き続き安全性に係る情報を収集することが重要と考えた。また、HER2 陽性進行・再発胃癌については臨床試験が実施されていないことを踏まえ、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集し、得られた情報を適切に医療機関に提供する必要があると考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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た。その結果、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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-1_Addendum）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められたこと、健康被験者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との PK の同等性が示されたことを確認した。一方、手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象とした臨床試験において、主要評価項目である pCR 率の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定された同等性許容域の上限を上回った。この点について、EFS 及び OS には本剤継続群と先行バイオ医薬品継続群との間に臨床的意義のある差異が認められないこと、また、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品に対し特段の差異は認められないことを確認した。以上より、本剤と先行バイオ医薬品は臨床的に同等に使用可能と考えられたことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、ハーセプチンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 18 日

申請品目

[販 売 名] トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」、同点滴静注用 150 mg「第一三共」
[一 般 名] トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2]¹⁶⁾
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性の同等性、安全性並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告 (1) に記載した本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

本剤の医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動として、申請時には、製造販売後データベース調査により、心障害や infusion reaction/過敏症を指標とした先行バイオ医薬品との比較評価を実施する計画であると説明されていた。

機構は、審査報告 (1) に記載したように、臨床試験が実施されていない HER2 陽性進行・再発胃癌については、製造販売後調査等により臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考えている。特定の安全性検討事項に関する情報収集を行う製造販売後データベース調査ではこの目的を達成することは困難と考えられたことから、申請者に対し、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした使用成績調査の実施を含め、医薬品リスク管理計画の再検討を求めた。

申請者は、以下のように述べた。

- 手術可能な HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性進行・再発胃癌の安全性に係る情報については、製造販売後データベース調査において収集可能と考える。
- HER2 陽性進行・再発胃癌の有効性に係る情報については、以下の点を踏まえると、製造販売後調査等で情報を収集する意義は低いと考える。

¹⁶⁾ 平成 30 年 7 月 17 日付け薬生薬審発 0717 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

- ・ バイオ後続品は、一つの効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性の同等性が確認され、他の効能・効果の作用機序が薬理的に同様であれば、先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果を取得することが可能とされている。したがって、製造販売後に、有効性に係る追加の情報を把握する上での明確なリサーチクエスチョンはない。
- ・ 使用成績調査においては、無増悪生存期間等の臨床的に意義のある有効性の指標の設定が困難である。一方、奏効率等を調査項目とした場合に、臨床的に意義のある情報の創出及び提供は困難と考える。

専門協議において、使用成績調査の可否を含め本剤の医薬品リスク管理計画について議論した結果、HER2 陽性乳癌における安全性に係る情報を収集すること、並びに HER2 陽性進行・再発胃癌において製造販売後調査等を実施し有効性及び安全性に係る情報を収集することが適切であるという機構の判断は、専門委員から支持された。その議論の中で、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした使用成績調査について、有効性の情報を収集する観点からは、先行バイオ医薬品で実施された HER2 陽性進行・再発胃癌患者を対象とした臨床試験において、トラスツズマブと化学療法併用群の無増悪生存期間の中央値は 6.7 カ月であったこと（Lancet 2010; 376: 687-97）を参考に、観察期間を設定することも一案と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえて、申請者に医薬品リスク管理計画の再検討を指示した。申請者より表 25～27 に示す案が提出され、機構は、提出された医薬品安全性監視活動の計画は適切であると判断した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 心障害 ・ Infusion reaction ・ 間質性肺炎・肺障害 ・ 血液毒性 ・ 肝不全・肝障害 ・ 昏睡・脳血管障害・脳浮腫 ・ 感染症 ・ 腎障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 羊水過少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での HER2 陽性進行・再発胃癌における本剤の有効性 		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後データベース調査（心障害、Infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腎障害） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

*：表 27 参照

表 27 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	特定使用成績調査
目的	臨床使用実態下にて使用された本剤の有効性に関する情報を把握する。
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	5年2カ月（登録期間：4年6カ月）
観察期間	投与開始後8カ月
対象患者	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
予定症例数	75 例
主な調査項目	有効性

1.3 その他

1.3.1 製剤の安定性について

申請者は、継続中であった 60 mg 製剤（3 ロット）の ■ カ月までの長期保存試験成績を提出し、60 mg 製剤の有効期間を、2～8℃で保存するとき、18 カ月と設定すると説明し、機構は了承した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
26	22	Grade3 以上の心臓障害は、本剤群 21/364 例（5.8%）、先行バイオ医薬品群 19/361 例（5.3%）に認められ、重篤な心臓障害は先行バイオ医薬品群 2 例（Grade 3 洞性徐脈 1 例、Grade 4 心房細動及び心肺停止 1 例）に認められ、そのうち、洞性徐脈は先行バイオ医薬品との因果関係が否定されなかった。	Grade3 以上の心臓障害は、本剤群 2/364 例（0.5%）、先行バイオ医薬品群 0/361 例（0%）に認められ、重篤な心臓障害は本剤群 2 例（Grade 3 洞性徐脈 1 例、Grade 4 心房細動及び心肺停止 1 例）に認められ、そのうち、洞性徐脈は本剤との因果関係が否定されなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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

[用法・用量]

HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 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）〔トラスツズマブ後続 2〕と

して初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

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）〔トラスツズマブ後続 2〕として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
■	■	■
AKT	Serine/threonine-specific protein kinase also known as protein kinase B	セリン/トレオニン特異的プロテインキナーゼ又はプロテインキナーゼ B
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
■	■	■
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement 1, q subcomponent	—
DCIS	Ductal carcinoma in situ	非浸潤性乳管癌
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EFS	Event free survival	無イベント生存期間
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOP	End of production cells	生産終了時の細胞
EU 承認品	—	EU で承認されているトラスツズマブ製剤 (Herceptin)
■	■	■
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
■	■	■
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HER2 陽性進行・再発胃癌	—	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
HER2 陽性乳癌	—	HER2 過剰発現が確認された乳癌
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intention-to-treat	—
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
■	■	■
OS	Overall survival	全生存期間

PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
pCR	Pathological complete response	病理学的完全奏効
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP 集団	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
エピルピシン	—	エピルピシン塩酸塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150
シクロホスファミド	—	シクロホスファミド水和物
承認申請	—	医薬品製造販売承認申請
60 mg 製剤	—	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」
150 mg 製剤	—	トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「第一三共」
ドセタキセル	—	ドセタキセル水和物
トラスツズマブ	—	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
ハーセプチン	—	ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150
米国承認品	—	米国で承認されているトラスツズマブ製剤（Herceptin）
本剤	—	トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「第一三共」、同注射用 150 mg 「第一三共」
本薬	—	トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続〇〕