

審査報告書

令和2年7月6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] カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg
[一般名] トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年8月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）106 mg 又は 171 mg
を含有する注射剤
[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] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法としての有効性は示され、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び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 陽性の手術不能又は再発乳癌

HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として1回 3.6 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

（下線部追加）

[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)

令和2年6月2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]	カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg
[一般名]	トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和元年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) 106 mg 又は 171 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) として 1 回 3.6 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。 <u>ただし、早期乳癌の術後薬物療法の場合には、投与回数は 14 回までとする。</u> (下線部追加)

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
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	21
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	22

[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

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Genentech 社により創製された抗体薬物複合体であり、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブと微生物由来のアンサマイトシン P3 から合成されたチューブリン重合阻害作用を有する DM1 が、リンカーである SMCC を介して結合している。本薬は、HER2 に結合することで、抗体依存性細胞傷害作用等を惹起するとともに、細胞内に取り込まれた DM1 が細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示すことにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として 2013 年 9 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

HER2 陽性の乳癌に対する術後薬物療法に係る臨床開発として、スイス Roche 社により、HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（KATHERINE 試験）が 2013 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、KATHERINE 試験を主要な試験成績として 2019 年 2 月に承認申請が行われ、それぞれ 2019 年 5 月及び 2019 年 12 月に以下を効能・効果として承認された。なお、2020 年 3 月時点において、本薬は HER2 陽性の乳癌に対する術後薬物療法に係る効能・効果にて 68 の国又は地域で承認されている。

- 米国：

KADCYLA is a HER2-targeted antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated, as a single agent, for the adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease after neoadjuvant taxane and trastuzumab-based treatment.

- EU：

Kadcyla, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy.

今般、KATHERINE 試験を主要な試験成績として、HER2 陽性の乳癌に対する術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として KATHERINE 試験成績が提出されたが、機構は、本薬及び遊離型 DM1 の PK、抗トラスツズマブ エムタンシン抗体が本薬の PK に及ぼす影響等に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す海外第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	KATHERINE 試験	Ⅲ	トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者	1,486 ①743 ②743	3 週間を 1 サイクルとして、 ① 本薬 3.6 mg/kg を Q3W で 14 サイクル静脈内投与 ② トラスツズマブ 6 mg/kg を Q3W で 14 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : KATHERINE 試験<2013 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 7 月 25 日] >)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤 (パクリタキセル又はドセタキセル水和物) を含む術前薬物療法¹⁾ の施行後に pCR²⁾ が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者³⁾ (目標症例数 : 1,484 例) を対象に、本薬とトラスツズマブの術後薬物療法⁴⁾ としての有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 268 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 3.6 mg/kg 又はトラスツズマブ 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、再発又は治験中止基準に該当しない限り、最大 14 サイクル継続することとされた。本薬群において、有害事象により本薬の投与を中止した場合は、トラスツズマブに切り替えて合計 14 サイクルまで継続が可能とされた。

¹⁾ 9 週間以上のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (投与間隔を短縮した化学療法が施行された場合には、8 週間以上のトラスツズマブ及び 8 週間以上 (パクリタキセルの場合は 6 週間超) のタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法) を含む、6 サイクル以上かつ合計 16 週間以上の術前薬物療法を完了した患者が組み入れられた。

²⁾ 術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に浸潤癌が認められないことと定義された。

³⁾ 術前薬物療法施行前の時点において、TNM 分類で T1~4、N0~3 及び M0 に該当する患者が組み入れられた。なお、T1aN0 又は T1bN0 の患者は除外された。

⁴⁾ 患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 1,486 例（本薬群 743 例、トラスツズマブ群 743 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、以下の点を踏まえ、ITT 集団のうち 1,460 例（本薬群 740 例、トラスツズマブ群 720 例）が安全性の解析対象とされた。

- 割付けられた治験薬が投与されなかった 27 例（本薬群 4 例、トラスツズマブ群 23 例）のうち、本薬群に割付けられたもののトラスツズマブが誤って投与された 1 例が、トラスツズマブ群として取り扱われた。
- トラスツズマブ群に割付けられたものの、トラスツズマブが 13 サイクル投与された後、本薬が誤って 1 サイクル投与された 1 例が、ITT 集団ではトラスツズマブ群、安全性解析対象集団では本薬群として取り扱われた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による IDFS⁵⁾ とされ、有効性評価を目的とした 1 回の中間解析及び最終解析を、それぞれ 257 件及び 384 件の IDFS イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を利用することとされた。

有効性について、IDFS の中間解析（2018 年 7 月 25 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、トラスツズマブ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 IDFS の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 7 月 25 日データカットオフ）

	本薬群	トラスツズマブ群
例数	743	743
イベント数 (%)	91 (12.2)	165 (22.2)
3 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	88.3 [85.8, 90.7]	77.0 [73.8, 80.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.50 [0.39, 0.64]
p 値 (両側) *2		< 0.0001*3

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：非層別 log-rank 検定、*3：有意水準（両側）0.0120

⁵⁾ 無作為化された日から、①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌又は⑤あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

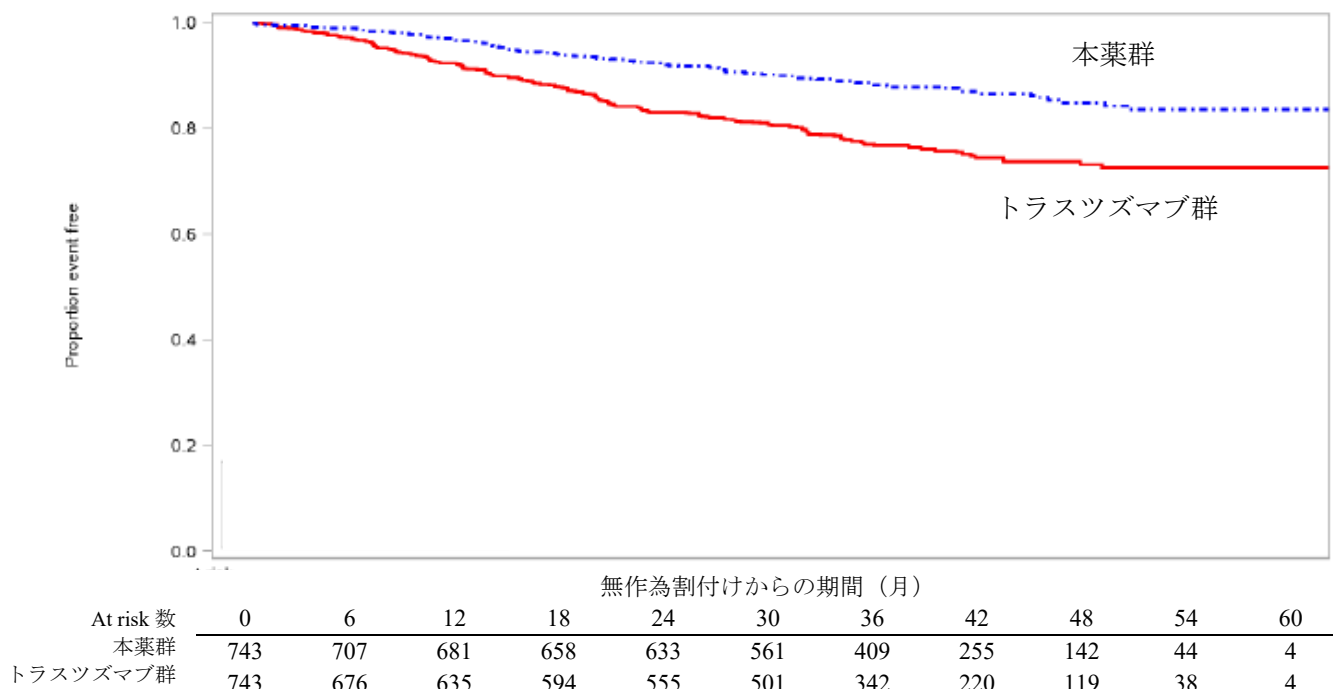


図1 IDFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 7 月 25 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 1/740 例 (0.1%) に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請において、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法としての本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (KATHERINE 試験) が評価資料として提出されたが、日本人患者を対象とした臨床試験成績は得られていない。

機構は、日本人患者における本薬の有効性及び安全性について、KATHERINE 試験の成績に基づき評価することが可能か否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、KATHERINE 試験の成績に基づき、日本人患者における本薬の有効性及び安全性について評価することは可能と考える。

- 本薬の既承認の効能・効果である HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る承認申請時に提出した臨床試験等において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 25 年 8 月 15 日付け審査報告書 カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg」参照)。
- 以下の点を踏まえると、KATHERINE 試験の対象患者における本薬の安全性に明確な国内外差が認められる可能性は低いと考えること。
 - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EMILIA 試験) の本薬群と、同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (JO22997 試験) との間で、安全性プロファイルに明確な国内外差は認められなかったこと (「平成 25 年 8 月 15 日付け審査報告書 カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg」参照)。

- KATHERINE 試験の本薬群と EMILIA 試験の本薬群との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 25 年 8 月 15 日付け審査報告書 カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg」参照）。
- 術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、KATHERINE 試験の対照群としてトラスツズマブを設定した理由について、以下のように説明している。

KATHERINE 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.3.2013）等の海外診療ガイドラインにおいて、手術可能な HER2 陽性の乳癌患者に対して術前薬物療法を行う場合には、トラスツズマブとタキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤等の化学療法との併用療法を実施し、術後薬物療法として術前と合わせてトラスツズマブを合計 1 年間投与することが推奨されていた⁶⁾ことから、対照群としてトラスツズマブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、KATHERINE 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による IDFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

KATHERINE 試験では、主要評価項目として治験責任医師判定による IDFS を設定し、下記①～⑤をイベントとして取り扱うこととした。なお、非浸潤性乳管癌（非浸潤性小葉癌を含む）及び悪性黒色腫ではない皮膚癌の発現については外科的処置により治癒が望めること、また、乳癌以外の原発性浸潤癌については IDFS イベントとみなすべきか一致した見解が得られていないことから、IDFS イベントに含めないこととした。

- ① 同側の浸潤性乳癌の再発
- ② 同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発
- ③ 遠隔再発
- ④ 対側乳房の浸潤性乳癌
- ⑤ あらゆる理由による死亡

⁶⁾ 患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが推奨されている。

HER2 陽性の乳癌の術後患者では、乳癌が再発すると根治することはなく、上記①～⑤をイベントとして定義した IDFS が延長することは、乳癌の再発までの期間の延長が期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、KATHERINE 試験の主要評価項目として IDFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

癌に対する薬物治療は延命を期待して施行されるものであるが、HER2 陽性の乳癌の術前・術後患者に対する治療は再発の回避を主な目的として行われるものであることから、KATHERINE 試験の対象患者における IDFS の延長は臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明については、一定の理解が可能である。

以上より、本薬の有効性については、KATHERINE 試験において主要評価項目とされた IDFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

KATHERINE 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS について、トラスツズマブ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、KATHERINE 試験では、IDFS の中間解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について仮説検定を実施することとされた。OS については、有効性評価を目的とした 3 回の中間解析及び最終解析の実施が計画され、それぞれ①IDFS の中間解析時点、②IDFS の最終解析時点、③279 件の OS イベントが観察された時点及び④367 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を利用することとされた。OS の 1 回目の中間解析 (2018 年 7 月 25 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 7 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	トラスツズマブ群
例数	743	743
イベント数 (%)	42 (5.7)	56 (7.5)
5年 OS 率 [95%CI] (%)	92.1 [89.4, 94.7]	86.8 [81.0, 92.6]
ハザード比 [95%CI] *1		0.70 [0.47, 1.05]
p 値 (両側) *2		0.0848*3

*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準 (両側) 0.000032

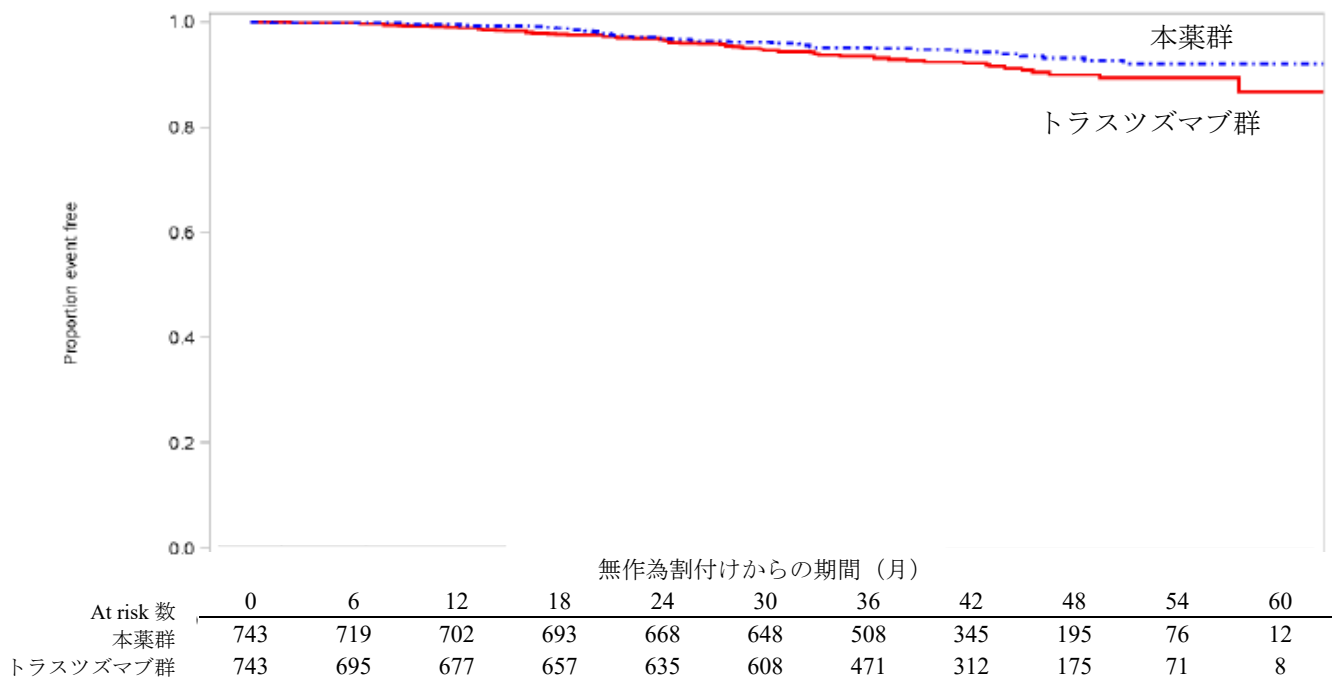


図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年7月25日データカットオフ)

さらに、IDFSに係る結論の頑健性を評価するために、副次評価項目として、IDFS イベントと定義された事象 (7.R.2.2 参照) に加え、(i) 乳癌以外の原発性浸潤癌をイベントに含めた場合の IDFS、及び (ii) 乳癌以外の原発性浸潤癌並びに同側又は対側の非浸潤性乳管癌をイベントに含めた DFS の解析が実施され、ハザード比 [95%CI] はそれぞれ (i) 0.51 [0.40,0.66] 及び (ii) 0.53 [0.41,0.68] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、KATHERINE 試験の対象とされたトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法として、本薬の有効性は示されたと判断した。

- KATHERINE 試験の主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS について、トラスツズマブ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた IDFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- KATHERINE 試験の副次評価項目とされた OS について、トラスツズマブ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された事象 (肝毒性及び結節性再生性過形成、血小板減少症、infusion reaction、ILD、心機能障害、並びに末梢性ニューロパチー) (「平成 25 年 8 月 15 日付け審査報告書 カドサイラ点滴静注用 100 mg、同

点滴静注用 160 mg」参照) であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、KATHERINE 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬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。

KATHERINE 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (KATHERINE 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	本薬群 740 例	トラスツズマブ群 720 例
全有害事象	731 (98.8)	672 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	190 (25.7)	111 (15.4)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	0
重篤な有害事象	94 (12.7)	58 (8.1)
投与中止に至った有害事象	133 (18.0) *	15 (2.1)
休薬に至った有害事象	106 (14.3) *	37 (5.1)
減量に至った有害事象	90 (12.2)	0

* : 本薬投与中に認められた有害事象のみを集計

KATHERINE 試験において、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、トラスツズマブ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労 (本薬群 : 366 例 (49.5%)、トラスツズマブ群 : 243 例 (33.8%)、以下、同順)、悪心 (308 例 (41.6%)、94 例 (13.1%))、血小板数減少 (211 例 (28.5%)、17 例 (2.4%))、頭痛 (210 例 (28.4%)、122 例 (16.9%))、AST 増加 (210 例 (28.4%)、40 例 (5.6%))、ALT 増加 (171 例 (23.1%)、41 例 (5.7%))、鼻出血 (159 例 (21.5%)、25 例 (3.5%))、末梢性感覚ニューロパチー (138 例 (18.6%)、50 例 (6.9%)) 及び口内乾燥 (100 例 (13.5%)、9 例 (1.3%)) であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 (42 例 (5.7%)、2 例 (0.3%)) であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 (31 例 (4.2%)、0 例) 及び血中ビリルビン増加 (19 例 (2.6%)、0 例) であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少 (23 例 (3.1%)、0 例) 及び血中ビリルビン増加 (20 例 (2.7%)、0 例) であった。トラスツズマブ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者 (KATHERINE 試験) と既承認の効能・効果である HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 (海外第 III 相試験 (EMILIA 試験)) との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

いずれもトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある患者を対象とした、KATHERINE 試験及び EMILIA 試験の本薬群における安全性の概要は、表 5 のとおりであった⁷⁾。

表 5 KATHERINE 試験及び EMILIA 試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	KATHERINE 試験 740 例	EMILIA 試験 490 例
全有害事象	731 (98.8)	470 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	190 (25.7)	200 (40.8)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.2)
重篤な有害事象	94 (12.7)	76 (15.5)
投与中止に至った有害事象	133 (18.0) *	29 (5.9)
休薬に至った有害事象	106 (14.3) *	128 (26.1)
減量に至った有害事象	90 (12.2)	74 (15.1)

*：本薬投与中に認められた有害事象のみを集計

EMILIA 試験と比較して KATHERINE 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労 (KATHERINE 試験：366 例 (49.5%)、EMILIA 試験：172 例 (35.1%)、以下、同順)、放射線皮膚損傷 (188 例 (25.4%)、0 例) 及びほてり (95 例 (12.8%)、9 例 (1.8%)) であった。同様に、KATHERINE 試験で発現率が 2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 (31 例 (4.2%)、10 例 (2.0%)) 及び血中ビリルビン増加 (19 例 (2.6%)、2 例 (0.4%)) であった。同様に、KATHERINE 試験で発現率が 2%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、血中ビリルビン増加 (20 例 (2.7%)、3 例 (0.6%)) であった。EMILIA 試験と比較して KATHERINE 試験で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

なお、日本人の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として実施した製造販売後調査においても、ILD を含めて新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①KATHERINE 試験において、トラスツズマブ群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象及び②手術不能又は再発乳癌患者と比較して術前薬物療法が施行された乳癌の術後患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象又は併用された放射線療法に起因すると考えられる有害事象であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、KATHERINE 試験において本薬との因果関係が否定されない重篤な放射線性肺臓炎が認められたこと等から、ILD (放射線性肺臓炎を含む) に着目して検討を行った。

⁷⁾ 以下の有害事象については、グループ化して検討した。

- 好中球数減少として、MedDRA PT の「好中球数減少」及び「好中球減少症」に該当する事象を集計した。
- 白血球数減少として、MedDRA PT の「白血球数減少」及び「白血球減少症」に該当する事象を集計した。
- 血小板数減少として、MedDRA PT の「血小板数減少」及び「血小板減少症」に該当する事象を集計した。
- 末梢性ニューロパチーとして、MedDRA PT の「末梢性感覚ニューロパチー」、「末梢性運動ニューロパチー」及び「末梢性ニューロパチー」に該当する事象を集計した。

7.R.3.2 ILD（放射線性肺臓炎を含む）

申請者は、本薬投与による ILD（放射線性肺臓炎を含む）の発現状況について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「急性肺損傷」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺胞疾患」、「肺胞蛋白症」、「胞隔炎」、「アレルギー性胞隔炎」、「壊死性胞隔炎」、「細気管支炎」、「気腫合併肺線維症」、「びまん性肺胞障害」、「好酸球増加・筋痛症候群」、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」、「好酸球性肺炎」、「急性好酸球性肺炎」、「慢性好酸球性肺炎」、「特発性間質性肺炎」、「特発性肺炎症候群」、「特発性肺線維症」、「間質性肺疾患」、「肺浸潤」、「壊死性細気管支炎」、「閉塞性細気管支炎」、「肺臓炎」、「進行性塊状線維症」、「肺線維症」、「肺壊死」、「放射線による肺損傷」、「肺毒性」、「肺血管炎」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線性肺臓炎」及び「輸血関連急性肺障害」に該当する事象を集計した。

KATHERINE 試験における ILD の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6 ILD の発現状況（KATHERINE 試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 740 例		トラスツズマブ群 720 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	21 (2.8)	3 (0.4)	6 (0.8)	0
放射線性肺臓炎	11 (1.5)	2 (0.3)	5 (0.7)	0
肺臓炎	8 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.1)	0	0	0
放射線による肺損傷	1 (0.1)	0	0	0

KATHERINE 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、本薬群で 5/740 例（0.7%：肺臓炎及び放射線性肺臓炎各 2 例、肺線維症 1 例）に認められ、トラスツズマブ群では認められなかった。なお、本薬群の 4 例（肺臓炎 2 例、放射線性肺臓炎及び肺線維症各 1 例）は、本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 ILD は、本薬群で 11/740 例（1.5%：肺臓炎 7 例、放射線性肺臓炎 3 例、肺線維症 1 例）に認められ、トラスツズマブ群では認められなかった。治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群で 1/740 例（0.1%：放射線性肺臓炎）に認められ、トラスツズマブ群では認められなかった。治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

ILD の初回発現時期の中央値（範囲）は、本薬群⁸⁾で 134.5 日（7～280 日）、トラスツズマブ群で 99.0 日（52～296 日）であった。

また、実施中の臨床試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 7 のとおりであった。

⁸⁾ 発現時期が確認可能であった 20 例に基づき集計された。

表7 重篤なILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	放射線療法歴		PT*8	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
				前治療	併用						
JO22997 試験*1	4	女	日本人	なし	なし	ARDS	4	3	5	中止	回復
	4	女	外国人	なし	あり	肺線維症	2	137	—	中止	未回復
KATHERINE 試験	5	女	外国人	なし	あり	肺臓炎	3	97	129	中止	回復
	6	女	外国人	あり	あり	肺臓炎	2	113	26	中止	回復
KAITLIN 試験*2	5	女	外国人	なし	あり	放射線性肺臓炎	3	75	105	中止	回復
	7	*7 女	外国人	不明	あり	肺臓炎	2	315	16	中止	回復
KRISTINE 試験*3	6	*7 女	日本人	不明	あり	肺臓炎	3	486	92	非該当	回復
	5	*7 女	日本人	不明	あり	肺臓炎	2	358	127	中止	回復
MARIANNE 試験*4	4	*7 女	外国人	なし	なし	肺臓炎	2	104	7	中止	回復
	6	*7 女	外国人	なし	なし	肺臓炎	3	114	23	中止	回復
EMILIA 試験*5	6	*7 女	日本人	あり	なし	間質性肺疾患	2	152	—	中止	不明
	5	男	日本人	あり	なし	間質性肺疾患	3	148	—	中止	不明
GATSBY 試験*6	6	女	外国人	あり	なし	アレルギー性胞隔炎	3	2	21	継続	不明
	4	女	外国人	あり	なし	肺臓炎	2	323	121	中止	不明
GATSBY 試験*6	6	女	外国人	不明	不明	ARDS	4	381	20	中止	不明
	6	男	外国人	なし	不明	肺臓炎	2	334	99	継続	不明
GATSBY 試験*6	6	男	外国人	なし	不明	間質性肺疾患	3	51	62	中止	回復
	6	男	日本人	なし	不明	肺臓炎	3	121	—	中止	軽快
	7	男	日本人	なし	不明	肺臓炎	3	70	111	中止	回復

*1：トラスツズマブを含む化学療法による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験、*2：術前薬物療法が施行されていない HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象に、AC 療法後の本薬/ペルツズマブ投与とトラスツズマブ/ペルツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験、*3：未治療の手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象に、本薬/ペルツズマブ投与と TCH/ペルツズマブ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験、*4：化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬単独投与、本薬/ペルツズマブ投与及びトラスツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験、*5：トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬とラパチニブ/カペシタビン投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験、*6：フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験、*7：ペルツズマブとの併用、*8：JO22997 試験では MedDRA ver.14.1、MARIANNE 試験及び EMILIA 試験では MedDRA ver.17.1、GATSBY 試験では MedDRA ver.19.0、KATHERINE 試験及び KRISTINE 試験では MedDRA ver.21.0、KAITLIN 試験では MedDRA ver.22.1

機構は、本薬投与によるILDの発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与によるILDの発現機序、病態生理の特徴については不明であり、発現時期についても一定の傾向は認められなかった。本薬投与によるILDのリスク因子について、現時点で特定された因子はないが、乳癌患者において、化学療法と放射線療法の同時併用により肺毒性のリスクが高くなる可能性があることが報告されている（Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 355-60）。

KATHERINE 試験では、本薬群 623/740 例（84.2%）及びトラスツズマブ群 590/720 例（81.9%）において術後療法として治験薬投与と放射線療法が併用され、本薬群においてILDを発現した21例全例で、本薬投与と放射線療法が併用されていた。また、ILD及び放射線性肺臓炎の発現率は、トラスツズマブ群と比較して本薬群で高かった（ILD：本薬群 21/740 例（2.8%）、トラスツズマブ群 6/720 例（0.8%）、放射線性肺臓炎：本薬群 11/740 例（1.5%）、トラスツズマブ群 5/720 例（0.7%））。しかしながら、本薬群で認められたGrade 3以上の放射線性肺臓炎は2例であり、いずれも転帰は回復であったこと、死亡に至った放射線性肺臓炎は認められなかったこと等を考慮すると、添付文書において、放射線療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、用法・用量に関連する注意の項でKATHERINE試験と同様の

ILD 及び放射線性肺臓炎に関する中止基準を設定することにより、放射線療法併用下での本薬投与によるILD（放射線性肺臓炎を含む）は管理可能と考える。

なお、KATHERINE 試験と同様に術後療法として本薬投与と放射線療法が併用された⁹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（KAITLIN 試験）の本薬/ペルツズマブ群において、外国人患者と比較して日本人患者でILDの発現率が高い傾向が認められたものの（ILD：日本人 9/125 例（7.2%）、外国人 21/787 例（2.7%）、放射線性肺臓炎：日本人 6/125 例（4.8%）、外国人 15/787 例（1.9%））、日本人患者で認められたILDは、1例を除いてGrade 2以下であったこと、Grade 3の肺臓炎を発現した1例の転帰は回復であったこと等から、臨床試験で設定された用量調節基準に従うことで、日本人患者においてもILDは管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILDは本薬の既知の有害事象であるが、下記の点等を考慮すると、本薬の投与に際しては放射線性肺臓炎を含むILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における放射線性肺臓炎を含むILDの発現状況について、引き続き添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

- 術後薬物療法として本薬を投与する際には、放射線療法と併用されることが多く、放射線性肺臓炎を含むILDのリスクが高くなる可能性が考えられること。
- KATHERINE 試験において、トラスツズマブ群と比較して本薬群でILDの発現率が高い傾向が認められたこと。
- 本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが報告されていること。
- KAITLIN 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で放射線性肺臓炎を含むILDの発現率が高い傾向が認められたこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「HER2陽性の手術不能又は再発乳癌」を「HER2陽性の乳癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、HER2陽性の早期乳癌については、術前薬物療法にてpCRが認められなかった患者を対象として術後に投与する旨が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

<効能・効果>

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌（既承認時から変更なし）

HER2陽性の乳癌における術後薬物療法

<効能・効果に関連する注意>（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

【効能共通】

- HER2陽性の検査は、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。
- ~~本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

⁹⁾ 本薬/ペルツズマブ群の 691/912 例（75.8%）及び TCH/ペルツズマブ群の 706/926 例（76.2%）において、本薬投与と放射線療法が併用された。

- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

【早期乳癌】

- HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法については、術前薬物療法にて pCR が認められなかった患者を対象として術後に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請者の設定のとおり「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」と設定することが適切であると判断した。

【効能共通】

- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
- 本薬の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

【HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法】

- 術前薬物療法により pCR が認められなかった患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の pCR の定義等について、「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こと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.3.2019) :
手術標本において残存病変が認められた場合は、術後薬物療法として、14 サイクルの本薬単独投与が推奨される。適応がある場合は、放射線療法及び内分泌療法の併用も行われる。
- ESMO Clinical Practice Guidelines (2019 年版) :
HER2 標的療法と化学療法の併用による術前薬物療法を完了した患者のうち、手術標本において残存病変が認められた患者に対して、本薬の投与が推奨される。
- 国内診療ガイドライン (2018 年版 [追補 2019 年]) :
KATHERINE 試験の結果から、HER2 陽性の乳癌患者においてトラスツズマブを含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった場合、術後療法として本薬への変更を行うことで、予後が改善する可能性が示された。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

KATHERINE 試験の結果、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する第一選択薬として本薬の投与は推奨されると考える。一方、KATHERINE 試験に組み入れられなかった、①術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に癌細胞が認められない患者、②術後の病理組織学的検査で、乳房内又は腋窩リンパ節に非浸潤癌のみが認められた患者、③トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含まないレジメンが術前薬物療法として施行された患者

及び④術前薬物療法が施行されていない患者については、当該患者を対象として本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与は推奨されないと考える。

また、術前薬物療法としての本薬の有効性及び安全性に関しては、化学療法未治療の手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象に、本薬/ペルツズマブ投与と TCH/ペルツズマブ投与の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（KRISTINE 試験）において、主要評価項目とされた pCR 率について、本薬/ペルツズマブ群の優越性が検証されなかったこと等から、術前薬物療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」と設定した。

【効能共通】

- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

【早期乳癌】

- HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法については、術前薬物療法にて pCR が認められなかった患者を対象として術後に投与すること。

なお、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法としての、本薬とトラスツズマブ/ペルツズマブ投与との使い分けについては、下記のように考える。

- 本薬とトラスツズマブ/ペルツズマブ投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、KATHERINE 試験の結果、トラスツズマブを含む術前薬物療法により pCR が得られなかった患者において、術後薬物療法を本薬に変更することで予後が改善する可能性が示されたことを踏まえ、NCCN ガイドライン等の海外ガイドラインでは pCR が得られなかった患者に対して本薬が第一選択薬として推奨されていることから、本薬が優先して使用されるべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」と設定することが適切であると判断した。

ただし、本薬の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない旨は、本薬の投与対象を選択する上で重要な情報であることから、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切である。また、KATHERINE 試験における pCR の定義、術前薬物療法の詳細等について、添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する必要があると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

【効能共通】

- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
- 本薬の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

【HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法】

- 術前薬物療法により pCR が認められなかった患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の pCR の定義等について、「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こと。

また、本薬とトラスツズマブ/ペルツズマブ投与との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかは不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、本薬の申請用法・用量は、既承認の用法・用量に術後薬物療法として本薬を投与する場合の投与回数の上限を追加し、「通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)として1回 3.6 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注する。ただし、早期乳癌の術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、用量調節基準を除き、既承認と同一の内容が設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項については申請どおり以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)として1回 3.6 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は90分かけて投与すること。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。
- 副作用発現時における本薬の休薬、減量及び中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法としての本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認の用法・用量と同様の用法・用量及び点滴時間が設定され、術後薬物療法としての本薬の投与回数が14回までと規定された KATHERINE 試験において、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法としての本薬の臨床的有用性が示されたことから、KATHERINE 試験における設定に基づき、本薬の用法・用量及び点滴時間に係る用法・用量に関連する注意の項を設定した。

また、現時点において、他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の本薬の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、引き続き、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において既承認と同一の下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)として1回 3.6 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注する。ただし、早期乳癌の術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。」と設定した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項で申請どおり下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は 14 回までとする。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

治癒が困難であり、QOLの維持と延命を目的とした手術不能又は再発乳癌に対する治療と、治癒を目的とした術後薬物療法では、許容されるリスクの程度が異なると考えられることから、ベネフィット・リスクバランスを考慮し、KATHERINE試験では、既承認の効能・効果に対する承認時に設定された本薬の副作用発現時の用量調節基準より厳格な用量調節基準を設定した。KATHERINE試験では、当該基準に従うことにより術前薬物療法が施行されたHER2陽性の乳癌の術後患者に対する術後薬物療法としての本薬の臨床的有用性が示され、かつ、本薬の有害事象が管理可能であったことから、KATHERINE試験における設定に基づき、術後薬物療法における本薬の副作用発現時の用量調節基準を別途設定することが適切であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項における本一変申請に係る用量調節基準については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

【効能共通】（既承認時から変更なし）

- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1 段階減量	3.0 mg/kg
2 段階減量	2.4 mg/kg
3 段階減量	投与中止

【HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法】

• **LVEF 低下による休薬及び中止基準**

有害事象		処置
LVEF \geq 50%		継続
45% \leq LVEF<50%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化 \geq 10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF<50%が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<45%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<45%が認められた場合は中止すること。
<ul style="list-style-type: none"> • 症候性うっ血性心不全 • Grade 3 又は 4 の LVSD • Grade 3 もしくは 4 の心不全、又は LVEF<45%を伴う Grade 2 の心不全 		中止

• **ALT 増加による休薬、減量及び中止基準**

Grade	処置
Grade 2 又は 3 (>3~20 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20 \times ULN)	中止

• **AST 増加による休薬、減量及び中止基準**

Grade	処置
Grade 2 (>3~5 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 (>5~20 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20 \times ULN)	中止

• **高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準**

有害事象	処置
総ビリルビン>1.0~2.0 \times ULN	休薬：総ビリルビン \leq 1.0 \times ULN に回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン>2.0 \times ULN	中止

• **NRH による中止基準**

Grade	処置
全ての Grade	中止

• **血小板減少症による休薬及び減量基準**

Grade	処置
Grade 2 又は 3 (<75,000~25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

• **末梢神経障害による休薬基準**

Grade	処置
Grade 3 又は 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

- **ILD による中止基準**

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

- **放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準**

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3 又は 4	中止

Grade は NCI CTCAE (ver.4.0) に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- KATHERINE 試験において、トラスツズマブ群と比較して本薬群で放射線性肺臓炎を含む ILD の発現率が高かったものの、多くが Grade 2 以下の事象であったこと（7.R.3.2 参照）から、添付文書において放射線療法との併用に関する注意喚起等を行うことで管理可能と考えること。
- 既承認の効能・効果である HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査の結果、日本人患者 250 例において新たな安全性上の懸念は認められず、また本薬投与と放射線療法（照射部位は問わない）が併用された 19 例において、放射線性肺臓炎を含む ILD に関連する有害事象の発現は認められなかったこと。
- 放射線性肺臓炎関連以外の有害事象については、KATHERINE 試験における本薬の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象に本薬投与の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 化学療法を併用せず、放射線療法のみが施行された日本人の乳癌の術後患者においても一定の発現率（29/703 例（4.1%））で肺臓炎が報告されており（Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 522-7）、KATHERINE 試験の本薬群における放射線性肺臓炎を含む ILD の発現率は当該報告を上回るものではなかったこと。
- 肺臓炎、間質性肺炎等の ILD について、現行の添付文書の警告等において一定の注意喚起が行われており、放射線療法との併用に関する内容を添付文書及び資材等で情報提供することで管理可能と考えられること。
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査が終了しており、当該調査において、新たな注意喚起が必要となる事象は認められておらず、日本人患者における本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されていること。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 海外第Ⅲ相試験 (KATHERINE 試験)

有害事象は本薬群で 731/740 例 (98.8%)、トラスツズマブ群で 672/720 例 (93.3%) 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薬群で 641/740 例 (86.6%)、トラスツズマブ群で 326/720 例 (45.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 740 例		トラスツズマブ群 720 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	731 (98.8)	190 (25.7)	672 (93.3)	111 (15.4)
胃腸障害				
悪心	308 (41.6)	4 (0.5)	94 (13.1)	2 (0.3)
便秘	126 (17.0)	1 (0.1)	59 (8.2)	0
嘔吐	108 (14.6)	4 (0.5)	37 (5.1)	2 (0.3)
口内乾燥	100 (13.5)	1 (0.1)	9 (1.3)	0
下痢	91 (12.3)	6 (0.8)	90 (12.5)	2 (0.3)
口内炎	80 (10.8)	1 (0.1)	27 (3.8)	1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	366 (49.5)	8 (1.1)	243 (33.8)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	100 (13.5)	0	87 (12.1)	1 (0.1)
疼痛	93 (12.6)	0	92 (12.8)	0
発熱	77 (10.4)	0	29 (4.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	192 (25.9)	1 (0.1)	148 (20.6)	0
筋肉痛	114 (15.4)	3 (0.4)	80 (11.1)	0
四肢痛	86 (11.6)	0	70 (9.7)	3 (0.4)
臨床検査				
血小板数減少	211 (28.5)	42 (5.7)	17 (2.4)	2 (0.3)
AST 増加	210 (28.4)	4 (0.5)	40 (5.6)	2 (0.3)
ALT 増加	171 (23.1)	3 (0.4)	41 (5.7)	2 (0.3)
神経系障害				
頭痛	210 (28.4)	0	122 (16.9)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	138 (18.6)	10 (1.4)	50 (6.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	159 (21.5)	0	25 (3.5)	0
咳嗽	100 (13.5)	1 (0.1)	86 (11.9)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
放射線皮膚損傷	188 (25.4)	10 (1.4)	199 (27.6)	7 (1.0)
血管障害				
ほてり	95 (12.8)	0	146 (20.3)	2 (0.3)
精神障害				
不眠症	101 (13.6)	0	86 (11.9)	1 (0.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	74 (10.0)	8 (1.1)	60 (8.3)	1 (0.1)

重篤な有害事象は本薬群で 94/740 例 (12.7%)、トラスツズマブ群で 58/720 例 (8.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で血小板数減少 10 例 (1.4%)、乳腺炎 8 例 (1.1%)、医療機器関連感染 6 例 (0.8%)、過敏症 4 例 (0.5%)、非心臓性胸痛、嘔吐、気管支炎、創

離開、肺炎、腹痛及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例 (0.4%)、心不全、皮膚感染、肺感染、胃腸炎、結節性再生性過形成、失神、虫垂炎、肺臓炎、鼻出血、放射線性肺臓炎、末梢性運動ニューロパチー及び脛骨骨折各 2 例 (0.3%)、トラスツズマブ群で乳腺炎 6 例 (0.8%)、塞栓症 3 例 (0.4%)、非心臓性胸痛、嘔吐、心不全、皮膚感染、創傷感染及び尿路感染各 2 例 (0.3%) であった。このうち、本薬群の血小板数減少 9 例、嘔吐及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例、乳腺炎、腹痛、心不全、結節性再生性過形成、肺臓炎及び末梢性運動ニューロパチー各 2 例、医療機器関連感染、過敏症、気管支炎、創離開、肺炎、失神、鼻出血及び放射線性肺臓炎各 1 例、トラスツズマブ群の心不全 2 例、非心臓性胸痛 1 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本薬群で 133/740 例 (18.0%)、トラスツズマブ群で 15/720 例 (2.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板数減少 31 例 (4.2%)、血中ビリルビン増加 19 例 (2.6%)、AST 増加 12 例 (1.6%)、ALT 増加及び末梢性感覚ニューロパチー各 11 例 (1.5%)、駆出率減少 9 例 (1.2%)、悪心及び肺臓炎各 7 例 (0.9%)、頭痛及び末梢性運動ニューロパチー各 4 例 (0.5%)、インフルエンザ様疾患、下痢、好中球数減少、発熱、疲労、腹痛及び放射線性肺臓炎各 3 例 (0.4%)、うつ病、心不全、関節痛、筋肉痛、四肢痛、鼻出血、貧血、浮動性めまい及び疼痛各 2 例 (0.3%)、トラスツズマブ群で駆出率減少 10 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の血小板数減少 31 例、血中ビリルビン増加 18 例、AST 増加 12 例、末梢性感覚ニューロパチー 10 例、ALT 増加及び駆出率減少各 9 例、悪心及び肺臓炎各 7 例、頭痛及び末梢性運動ニューロパチー各 4 例、インフルエンザ様疾患、下痢、好中球数減少、疲労及び腹痛各 3 例、発熱、放射線性肺臓炎、うつ病、心不全、関節痛、筋肉痛、四肢痛及び疼痛各 2 例、鼻出血、貧血及び浮動性めまい各 1 例、トラスツズマブ群の駆出率減少 10 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (スクリーニング期間中の B 型肝炎及び C 型肝炎検査の未実施、治験薬の投与延期に係る規定の不遵守、治験薬ではない製剤の投与)

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、HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法としての本薬の有効性は示され、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 陽性の乳癌における術後薬物療法の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年7月3日

申請品目

[販売名] カドサイラ点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 160 mg
[一般名] トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年8月30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 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に pCR が得られなかった HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (KATHERINE 試験) において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS について、トラスツズマブ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (肝毒性及び結節性再生性過形成、血小板減少症、infusion reaction、ILD、心機能障害、並びに末梢性ニューロパチー) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、術前薬物療法が施行された HER2 陽性の乳癌の術後患者においても本薬は忍容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。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、KATHERINE 試験における pCR の定義等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

【効能共通】

- HER2陽性の検査は、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。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
- 本薬の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

【HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法】

- 術前薬物療法により pCR が認められなかった患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の pCR の定義等について、「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こと。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起し、術後薬物療法における本薬の副作用発現時の用量調節基準を別途設定した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として1回3.6 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

【効能共通】

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は90分かけて投与すること。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。
- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1 段階減量	3.0 mg/kg
2 段階減量	2.4 mg/kg
3 段階減量	投与中止

【HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌】

• LVEF 低下による休薬及び中止基準

有害事象	処置	
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%が認められた場合は中止すること。	
症候性うっ血性心不全	中止	

• AST、ALT 増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>3~5×ULN)	減量せず継続	※AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3 (>5~20×ULN)	休薬：Grade 2 以下に回復後、1 段階減量して再開可能	
Grade 4 (>20×ULN)	中止	

• 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>1.5~3×ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能	※AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3 (>3~10×ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1 段階減量して再開可能	
Grade 4 (>10×ULN)	中止	

• 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 3 (<50,000~25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、1 段階減量して再開可能

• 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3 又は 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

【HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法】

• LVEF 低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
LVEF \geq 50%		継続
45% \leq LVEF<50%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化 \geq 10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF<50%が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<45%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<45%が認められた場合は中止すること。
<ul style="list-style-type: none"> • 症候性うっ血性心不全 • Grade 3 又は 4 の LVSD • Grade 3 もしくは 4 の心不全、又は LVEF<45%を伴う Grade 2 の心不全 		中止

• ALT 増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 又は 3 (>3~20 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20 \times ULN)	中止

• AST 増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>3~5 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 (>5~20 \times ULN)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20 \times ULN)	中止

• 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン>1.0~2.0 \times ULN	休薬：総ビリルビン \leq 1.0 \times ULN に回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン>2.0 \times ULN	中止

• NRH による中止基準

Grade	処置
全ての Grade	中止

• 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2 又は 3 (<75,000~25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

• 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3 又は 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

• **ILDによる中止基準**

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

• **放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準**

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3 又は 4	中止

GradeはNCICTCAE (ver.4.0) に準じる。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、HER2陽性の乳癌の術後患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論及び審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表9に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表10に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表9 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"> • ILD • 肝機能障害/結節性再生性過形成 • 心機能障害（左室機能不全、うっ血性心不全） • 過敏症 • infusion reaction • 血小板減少症 • 末梢神経障害 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下におけるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集 		
今般の一変申請において変更なし		

表 10 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
該当なし	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 誤投与防止を目的とした対策 医療従事者向け資材（ILD（放射線肺臓炎を含む））の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、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。なお、再審査期間は残余期間（令和3年9月19日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法

[用法・用量]（下線部追加）

通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）として1回 3.6 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

[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。

[警告]（変更なし）

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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. 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）に対し過敏症（過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤な Infusion reaction を含む）の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<効能共通>

1. HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
23. 本剤は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
3. 本剤の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

<HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法>

4. 術前薬物療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。
5. 臨床試験に組み入れられた患者の pCR の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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こと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<効能共通>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。
3. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1 段階減量	3.0 mg/kg
2 段階減量	2.4 mg/kg
3 段階減量	投与中止

<HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌>

• 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象	処置	
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%が認められた場合は中止すること。	
症候性うっ血性心不全	中止	

• AST、ALT 増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>3~5×ULN)	減量せず継続	※AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3 (>5~20×ULN)	休薬：Grade 2 以下に回復後、1 段階減量して再開可能	
Grade 4 (>20×ULN)	中止	

• **高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準**

Grade	処置	
Grade 2 ($>1.5\sim 3\times\text{ULN}$)	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能	※AST 又は ALT $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ の場合は中止すること。
Grade 3 ($>3\sim 10\times\text{ULN}$)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 ($>10\times\text{ULN}$)	中止	

• **血小板減少症による休薬及び減量基準**

Grade	処置
Grade 3 ($<50,000\sim 25,000/\text{mm}^3$)	休薬：Grade 1 以下 ($75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 ($<25,000/\text{mm}^3$)	休薬：Grade 1 以下 ($75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

• **末梢神経障害による休薬基準**

Grade	処置
Grade 3 又は 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

<HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法>

• **左室駆出率 (LVEF) 低下による休薬及び中止基準**

有害事象	処置	
LVEF $\geq 50\%$	継続	
45% $<$ LVEF $<$ 50%	ベースラインからの絶対値の変化 $<10\%$	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化 $\geq 10\%$	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF $<50\%$ が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化 $<10\%$ に回復しない場合は中止すること。
LVEF $<45\%$	休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF $<45\%$ が認められた場合は中止すること。	
<ul style="list-style-type: none"> • 症候性うっ血性心不全 • Grade 3 又は 4 の左室収縮機能不全 (LVSD) • Grade 3 もしくは 4 の心不全、又は LVEF$<45\%$を伴う Grade 2 の心不全 	中止	

• **ALT 増加による休薬、減量及び中止基準**

Grade	処置
Grade 2 又は 3 ($>3\sim 20\times\text{ULN}$)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 ($>20\times\text{ULN}$)	中止

• **AST 増加による休薬、減量及び中止基準**

Grade	処置
Grade 2 ($>3\sim 5\times\text{ULN}$)	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 ($>5\sim 20\times\text{ULN}$)	休薬：Grade 1 以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 ($>20\times\text{ULN}$)	中止

• 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン > 1.0~2.0×ULN	休薬：総ビリルビン ≤ 1.0×ULN に回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン > 2.0×ULN	中止

• 結節性再生性過形成 (NRH) による中止基準

Grade	処置
全ての Grade	中止

• 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2 又は 3 (< 75,000~25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による 2 回目休薬後の再開においては 1 段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (< 25,000/mm ³)	休薬：Grade 1 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

• 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3 又は 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

• 間質性肺疾患による中止基準

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

• 放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3 又は 4	中止

Grade は NCI CTCAE (ver.4.0) に準じよる。

ULN：正常値上限

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ドキソルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物との併用
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DM1	a derivative of maytansine	メイタンシン誘導体
ESMO Clinical Practice Guidelines	Primary Breast Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent to treat	
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVSD	left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能不全
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NRH	nodular regenerative hyperplasia	結節性再生性過形成
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathological CR	病理学的 CR
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QOL	quality of life	生活の質
SMCC	N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate	スクシンイミジル 4- [N-マレイミドメチル] シクロヘキサン-1-カルボキシラート
SOC	system organ class	器官別大分類
TCH		ドセタキセル水和物、カルボプラチン及びトラスツズマブの併用
TCH/ペルツズマブ		TCH とペルツズマブとの併用
ULN	upper limit of normal	正常値上限
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
EMILIA 試験		BO21977 試験
GATSBY 試験		BO27952 試験

KAITLIN 試験		BO28407 試験
KATHERINE 試験		BO27938 試験
KRISTINE 試験		BO28408 試験
MARIANNE 試験		BO22589 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
トラスツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤		トラスツズマブとタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用
トラスツズマブ/ペルツズマブ		トラスツズマブとペルツズマブとの併用
トラスツズマブ/ペルツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤		トラスツズマブ、ペルツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用
ペルツズマブ		ペルツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
本薬/ペルツズマブ		本薬とペルツズマブとの併用
ラパチニブ/カペシタビン		ラパチニブトシル酸塩水和物とカペシタビンとの併用