

審議結果報告書

令和 3 年 11 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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] 令和 3 年 4 月 23 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 11 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書

令和 3 年 10 月 21 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] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 3 年 4 月 23 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）60 mg 又は 150 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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3 薬）第 509 号、令和 3 年 3 月 11 日付け薬生薬審発 0311 第 1 号）
[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 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。なお、心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症及び腫瘍崩壊症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

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。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で 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 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）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。

（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 3 年 9 月 7 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]	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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 3 年 4 月 23 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）60 mg 又は 150 mg を含有する注射剤
[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 <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌</u> (下線部追加)
[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。 <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。</u> 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 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）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 分間で短縮できる。 (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	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	3
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	3
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	4
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	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[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 HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 に結合し抗体依存性細胞傷害作用等を惹起することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、①2001 年 4 月に「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」、②2008 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」、③2011 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」を効能・効果として承認されている。また、2011 年 11 月に、上記①及び②の効能・効果が「HER2 過剰発現が確認された乳癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

唾液腺癌に対する本薬の臨床開発として、国立大学法人北海道大学病院により、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HUON-003 試験）が 2015 年 7 月から実施された。

なお、2021 年 7 月時点において、唾液腺癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、HUON-003 試験を主要な試験成績として、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に係る効能・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。

なお、本薬は、2021 年 3 月に「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品（指定番号：（R3 薬）第 509 号）に指定されている。

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」は初回承認時等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」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等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。

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 に示す国内第Ⅱ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	国内	HUON-003	Ⅱ	HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者	16	3 週間を 1 サイクルとして、本薬（初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg）及び DTX 70 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	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 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：HUON-003 試験＜2015 年 7 月～2019 年 3 月〔有効性のデータカットオフ日：2019 年 3 月 12 日、安全性のデータカットオフ日：2019 年 4 月 2 日〕＞）

HER2 陽性¹⁾の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者²⁾（目標症例数：16 例）を対象に、本薬/DTX 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 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、本薬は初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg、DTX は 70 mg/m² をいずれも Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大 8 サイクル継続することとされた。

本試験に登録された 16 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、主要な選択基準を満たさないことが判明した 1 例³⁾を除く 15 例が有効性の解析対象とされた。本試験の主要解析は、登録された全例の治験薬の最終投与から 4 週間が経過した時点で実施することとされた。

本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果は表 2 のとおりであり、95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（25%⁴⁾）を上回った（2019 年 3 月 12 日データカットオフ）。

表 2 最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、中央判定、2019 年 3 月 12 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）
	15 例
CR	1（6.7）
PR	8（53.3）
SD	5（33.3）
PD	0
NE	1（6.7）
奏効（CR+PR）（奏効率〔95%CI*〕（%））	9（60.0〔32.3, 83.7〕）

*：Clopper-Pearson 法

¹⁾ IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ DISH 法陽性と定義された。

²⁾ 化学療法歴にかかわらず対象とされた。ただし、本薬又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者は除外された。

³⁾ 治験実施計画書では測定可能病変を有する患者が対象とされ、スクリーニング時に治験責任医師判定により測定可能病変ありと判断され登録されたものの、その後中央判定により測定可能病変なしと判断された。

⁴⁾ 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対するパクリタキセルとカルボプラチンとの併用投与の奏効率が 14%と報告されていること（Anticancer Res 2000; 20: 3781-4）等を参考に設定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、1/16 例（6.3%）に認められた。患者の死因は低アルブミン血症⁵⁾であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して、本薬/DTX 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、HUON-003 試験における主要評価項目及び HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与の有効性について、以下のように説明している。

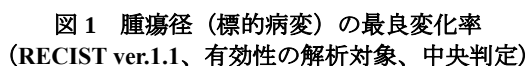
頭頸部癌患者において、奏効が得られることにより、呼吸、摂食、発声等の機能が温存され、QOL の向上が期待できる旨の報告（BMC Cancer 2020; 20: 933）を踏まえると、頭頸部癌に分類される唾液腺癌患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えことから、HUON-003 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、HUON-003 試験における奏効率 [95%CI] (%) は 60.0 [32.3, 83.7] であり、95%CI の下限値が閾値奏効率である 25%を上回った（7.1.1.1 参照）こと、得られた奏効率は臨床的に意義のある結果であったこと等を考慮すると、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与の有効性は期待できると考える。

なお、HUON-003 試験において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 1 のとおりであった。また、奏効持続期間⁶⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は、7.30 [4.44, 30.67] であった。

⁵⁾ 低アルブミン血症に伴う胸水貯留及び呼吸不全による死亡と報告されたが、剖検の結果、死因は敗血症と診断された。

⁶⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効が認められた時点から PD までの期間と定義された。PD が認められなかった場合は、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。



HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、HUON-003 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬/DTX 投与の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、疾患の希少性を考慮すると、当該患者を対象とした非対照試験に基づき本薬の有効性を評価することは受入れ可能であり、HUON-003 試験の奏効率の結果等から、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して、本薬/DTX 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 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等に特に注意が必要と判断された事象（心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腫瘍崩壊症候群及び羊水過少）（「平成 23 年 2 月 8 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同注射用 150」、「ハーセプチン注射用 60、同注射用 150 添付文書」等参照）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。

ハーセプチン注射用（唾液腺癌） 中外製薬株式会社 審査報告書

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、HUON-003 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬/DTX 投与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。

HUON-003 試験における安全性の概要は表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要 (HUON-003 試験、安全性解析対象集団)	
	例数 (%)
	16 例
全有害事象	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	16 (100)
死亡に至った有害事象	1 (6.3)
重篤な有害事象	7 (43.8)
投与中止に至った有害事象	
本薬	1 (6.3)
DTX	2 (12.5)
休薬に至った有害事象	
本薬	1 (6.3)
DTX	1 (6.3)
減量に至った有害事象	
DTX	8 (50.0)

HUON-003 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、好中球数減少 16 例 (100%)、白血球数減少 15 例 (93.8%)、脱毛症 14 例 (87.5%)、貧血 13 例 (81.3%)、低アルブミン血症及び口内炎各 10 例 (62.5%)、末梢性浮腫 8 例 (50.0%)、倦怠感及び食欲減退各 7 例 (43.8%)、体重増加 6 例 (37.5%)、リンパ球数減少、血中 LDH 増加、ALT 増加及び胸水各 5 例 (31.3%)、下痢、発熱、注入に伴う反応、低カルシウム血症、末梢性感覚ニューロパチー及び咳嗽各 4 例 (25.0%) であった。Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 16 例 (100%)、白血球数減少 15 例 (93.8%)、リンパ球数減少 3 例 (18.8%)、発熱性好中球減少症 2 例 (12.5%)、貧血、痔瘻、嚥下障害、悪心、気管支炎、肺感染、尿量減少、高血糖、低アルブミン血症、低カリウム血症、食欲減退、不眠症及び誤嚥性肺炎各 1 例 (6.3%) であった。死亡に至った有害事象は、低アルブミン血症 1 例 (6.3%) であった。重篤な有害事象は、好中球数減少 3 例 (18.8%)、貧血、発熱性好中球減少症、嚥下障害、倦怠感、発熱、気管支炎、肺感染、食欲減退及び誤嚥性肺炎各 1 例 (6.3%) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、低アルブミン血症及び肺臓炎各 1 例 (6.3%) であった。治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応 2 例 (12.5%)、動悸 1 例 (6.3%) であった。治験薬の減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び胸水各 2 例 (12.5%)、末梢性浮腫、好中球数減少及び末梢性ニューロパチー各 1 例 (6.3%) であった。

また、申請者は、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者 (HUON-003 試験) と、既承認の効能・効果のうち HUON-003 試験と同一の用法・用量 (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) で本薬が投与された HER2 陽性の乳癌の術後患者 (HERA 試験⁷⁾) 及び HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (ToGA 試験⁸⁾) 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。

⁷⁾ HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象に、本薬の 1 年投与又は 2 年投与と経過観察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。

⁸⁾ 化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、フルオロウラシルとシスプラチンとの併用又はカペシタビンとシスプラチンとの併用下で本薬とプラセボ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。

HUON-003 試験、HERA 試験及び ToGA 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった⁹⁾。

表 4 HUON-003 試験、HERA 試験及び ToGA 試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	唾液腺癌患者 (HUON-003 試験)	乳癌患者 (HERA 試験)	胃癌患者 (ToGA 試験)
	16 例	本薬単独 1 年投与群 1678 例	本薬/化学療法群 294 例
全有害事象	16 (100)	1179 (70.3)	292 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	16 (100)	0 (0)	201 (68.4)
死亡に至った有害事象	1 (6.3)	4 (0.2)	17 (5.7)
重篤な有害事象	7 (43.8)	92 (5.5)	95 (32.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	1 (6.3)	103 (6.1)	48 (16.3)
本薬の休薬に至った有害事象*	1 (6.3)	—	—

*: HERA 試験及び ToGA 試験では、本薬の休薬に至った有害事象は集計されていない。

HERA 試験及び ToGA 試験のいずれと比較しても HUON-003 試験で発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少 (HUON-003 試験: 16 例 (100%)、HERA 試験: 0 例、ToGA 試験: 160 例 (54.4%)、以下、同順)、白血球数減少 (15 例 (93.8%)、0 例、12 例 (4.1%))、脱毛症 (14 例 (87.5%)、6 例 (0.4%)、32 例 (11.0%))、貧血 (13 例 (81.3%)、8 例 (0.5%)、87 例 (30.0%))、口内炎 (10 例 (62.5%)、26 例 (1.5%)、72 例 (24.5%))、低アルブミン血症 (10 例 (62.5%)、0 例、10 例 (3.4%))、末梢性浮腫 (8 例 (50.0%)、79 例 (4.7%)、17 例 (5.8%))、倦怠感 (7 例 (43.8%)、13 例 (0.8%)、6 例 (2%))、食欲減退 (7 例 (43.8%)、2 例 (0.1%)、1 例 (0.3%))、体重増加 (6 例 (37.5%)、29 例 (2.0%)、21 例 (7.1%))、ALT 増加 (5 例 (31.3%)、2 例 (0.1%)、1 例 (0.3%))、胸水 (5 例 (31.3%)、2 例 (0.1%)、0 例)、リンパ球数減少 (5 例 (31.3%)、0 例、0 例)、血中 LDH 増加 (5 例 (31.3%)、0 例、0 例)であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (16 例 (100%)、0 例、80 例 (27.2%))、白血球数減少 (15 例 (93.8%)、0 例、7 例 (2.4%))、リンパ球数減少 (3 例 (18.8%)、0 例、0 例)であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、好中球数減少 (3 例 (18.8%)、0 例、2 例 (0.7%))であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象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。

HUON-003 試験において、既承認の効能・効果である乳癌及び胃癌と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、ほとんどが本薬又は DTX の既知の有害事象であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。以上の点等を考慮すると、唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与時に新たに注意すべき安全性上の問題はなく、引き続き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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、

⁹⁾ 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。
- ・ 貧血として、MedDRA PT の「貧血」及び「ヘモグロビン減少」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。
- ・ リンパ球数減少として、MedDRA PT の「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」に該当する事象を集計した。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者においても本薬/DTX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 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「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

＜効能・効果に関連する注意＞

- HER2 過剰発現の検査は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 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において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」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＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.3.1 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、根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する本薬に関する記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.1.2021) :
HER2 陽性の唾液腺癌に対してはトラスツズマブ エムタンシン、本薬/ペルツズマブ投与及び本薬/DTX 投与が推奨される。
- 国内診療ガイドライン (頭頸部癌) :
唾液腺導管癌等の HER2 陽性の唾液腺癌では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の開発が進んでおり、既存の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の単独投与と比べてベネフィット・リスクバランスで優れる可能性がある。

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。

HUON-003 試験の結果から、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与の臨床的有用性は期待できると考える。

また、HUON-003 試験では、(i) IHC 法 3+ 及び (ii) IHC 法 2+ かつ DISH 法陽性の患者が対象とされていたものの、結果として (ii) の患者の登録はなく、(ii) の患者に対する本薬/DTX 投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない。しかしながら、下記の点を考慮すると、IHC 法 2+ かつ DISH 法陽性の患者に対しても、本薬/DTX 投与は許容されると考える。

- 本薬は、抗体依存性細胞傷害作用等を惹起することにより HER2 過剰発現の認められる腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられており、乳癌及び胃癌患者を対象とした臨床試験等において IHC 法 3+ 又は IHC 法 2+ かつ ISH 法 (FISH 法、DISH 法を含む) 陽性の患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されていること。

- 以下の点を考慮すると、唾液腺癌においても、乳癌及び胃癌の病理診断で用いられている HER2 陽性の判定基準により、本薬による腫瘍縮小効果が期待される患者を特定可能と考えること。
 - HER2 陽性¹⁰⁾ の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象に、本薬/DTX 投与の有効性及び安全性が検討された国内臨床試験において、乳癌及び胃癌の病理診断で用いられている HER2 陽性の判定基準が用いられ、IHC 法 2+かつ FISH 法陽性の唾液腺癌患者 5 例中 4 例に奏効が認められたこと（J Clin Oncol 2018; 37: 125-34）。

したがって、本薬/DTX 投与は、IHC 法 2+かつ DISH 法陽性の患者を含め、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

なお、本薬の術後補助療法として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、術後補助療法としての本薬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で下記の内容について注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。

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た。ただし、国内診療ガイドラインにおいて、術後補助療法は、唾液腺癌に対し推奨されている治療法ではないことから、本薬による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は不要と判断した。また、本薬の既承認の効能・効果では「HER2 過剰発現が確認された」と設定されているものの、近年、同義の「HER2 陽性」という表現が広く受け入れられていること等から、唾液腺癌に係る効能・効果は「HER2 陽性」と設定することが適切であると判断した。

以上より、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

7.R.3.2 HER2 検査について

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、ロシュ・ダイアグノスティックス社より、「ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）」及び「ベンタナ DISH HER2 キット」が一変申請されている。申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する HER2 検査について、以下のように説明している。

HUON-003 試験では、下記の理由から、乳癌の病理診断で用いられている判定基準を参考に、（i）IHC 法 3+又は（ii）IHC 法 2+かつ DISH 法陽性の場合に HER2 陽性と判定することとした。

- HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象に、本薬/DTX 投与の有効性及び安全性が検討された国内臨床試験において、乳癌の病理診断ガイドライン（HER2 検査ガイド 乳癌編 2014 年 第四版）に基づき HER2 陽性の判定が行われ、IHC 法 3+又は IHC 法 2+かつ FISH 法陽

¹⁰⁾ IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ FISH 法陽性と定義された。

性の唾液腺癌患者における奏効率 [95%CI] (%) は 70.2 [56.6, 81.6] (40/57 例) であったこと (J Clin Oncol 2018; 37: 125-34)。

上記の国内臨床試験では IHC 法及び FISH 法が用いられたものの、唾液腺癌組織において DISH 法と FISH 法の良好な判定一致率が確認されていること、唾液腺癌組織において IHC 法の染色スコアに対する HER2/CEP17 シグナル比の分布は DISH 法と FISH 法で同様であることが確認されていることから、HUON-003 試験では、IHC 法としてロシュ・ダイアグノスティックス社製の「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」、DISH 法としてロシュ・ダイアグノスティックス社製の「ベンタナインフォーム Dual ISH HER2 キット」(試験 DISH 法)を用いることとした。その結果、IHC 法 3+と判定され、HUON-003 試験に組み入れられた唾液腺癌患者において本薬/DTX 投与の一定の有効性が示されたことから (7.R.1.1 参照)、「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」を用いて、本薬の適応患者を特定することは適切であると考ええる。

一方、HUON-003 試験では結果として IHC 法 2+かつ DISH 法陽性と判定された患者は組み入れられなかったことから、DISH 法について、当該試験の結果に基づき本薬の投与対象となる唾液腺癌患者を特定する上での性能を評価することは困難であるものの、下記の理由から、「ベンタナ DISH HER2 キット」(申請 DISH 法)について、本薬/DTX 投与の対象となる患者を特定する検査法としての臨床的有用性は期待できると考える。

- HUON-003 試験に登録された IHC 法 3+の患者は試験 DISH 法陽性であることが確認されており、試験 DISH 法について、HER2 過剰発現の認められる唾液腺癌患者を特定する上での性能は示されていると考えること。
- 試験 DISH 法について、乳癌において本薬の投与対象となる患者を特定する上での性能が示されており、以下の点を考慮すると、乳癌と同一の判定基準により、本薬の投与対象となる唾液腺癌患者を特定可能と考えられること。
 - HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を特定し、本薬/DTX 投与の有効性及び安全性が検討された国内臨床試験の結果、IHC 法 2+かつ FISH 法陽性の患者において奏効が認められたこと (7.R.3.1 参照)
 - 国内診療ガイドライン (乳癌) において、ISH 法について、DISH 法と FISH 法の区別なく、HER2 遺伝子増幅に対する検査法として推奨されていること。
 - 乳癌検体において、試験 DISH 法と FISH 法の高い判定一致率 (陽性一致率 : 98.5%、陰性一致率 : 98.5%) が確認されていること。
 - DISH 法と FISH 法は、いずれも HER2 遺伝子及び第 17 番染色体のセントロメア領域に選択的に結合するプローブを用いた ISH 法であり、いずれの検査法についても、乳癌検体と同一の前処理が実施された唾液腺癌検体を用い、HER2 遺伝子及びセントロメア領域のシグナルが適切に検出されることが確認されていることから、由来組織により検査法間の同等性が異なる可能性は低いと考えること。
- 試験 DISH 法と申請 DISH 法について、唾液腺癌において、HER2 遺伝子増幅に対する検出性能の同等性が確認されていること。

以上より、本薬の使用にあたっては「ペンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)」及び「ペンタナ DISH HER2 キット」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で下記のとおり注意喚起する。

＜効能・効果に関連する注意＞

- HER2 過剰発現の検査は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、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。

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了承し、効能・効果に関連する注意の項において、下記のように整備した内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下のように既承認の胃癌と同一の内容が設定されていた。

＜用法・用量＞

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。

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 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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。
- 本薬は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。

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 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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬について、既承認の効能・効果である乳癌及び胃癌と同一の用法・用量(B 法)が設定された HUON-003 試験において、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する本薬/DTX 投与の臨床的有用性が示されたことから、HUON-003 試験の設定に基づき、唾液腺癌に係る本薬の申請用法・用量を既承認と同一の B 法と設定した。また、現時点において、HUON-003 試験の対象患者に対して本薬と DTX 以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項に DTX との併用において本薬が投与された旨を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、①他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始する旨、及び②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旨を注意喚起する。

機構は、本薬の投与期間について、HUON-003 試験では、3 週間を 1 サイクルとして最大 8 サイクルと設定されていたことから、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対して 8 サイクルを超えて本薬/DTX 投与を継続することの可否について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

下記の点等を考慮すると、8 サイクルを超える本薬/DTX 投与を行うことは可能と考える。

- 根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象に、HUON-003 試験と同一の用法・用量で本薬/DTX 投与が行われた国内臨床試験における本薬/DTX 投与の投与期間の中央値（最小値、最大値）は 10.5（3、36）サイクルであったこと（J Clin Oncol 2018; 37: 125-34）。
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、HUON-003 試験と同一の用法・用量の本薬/DTX 投与にペルツズマブ又はプラセボを上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）において、プラセボ群における本薬/DTX 投与の投与期間の中央値（最小値、最大値）は 8.0（1、41）サイクルであり、安全性は忍容可能であったこと（N Engl J Med 2012; 366: 109-19）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HUON-003 試験においては、本薬/DTX 投与により、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して臨床的有用性が示されたことから、DTX との併用において本薬を投与する旨については、用法・用量で明確にする必要があると考える。また、唾液腺癌患者に対する 8 サイクルを超える本薬/DTX 投与の安全性に関する情報は極めて限られているものの、上記の申請者の説明について一定の理解は可能であり、本薬の投与期間に上限を設定する必要はないと判断した。

なお、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、①他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始する旨、及び②併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択する旨の注意喚起については、用法・用量において DTX との併用投与であることが明確になることから、いずれも設定する必要はないと判断した。

以上より、HER2 陽性の根治切除不能な唾液腺癌に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。

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 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

HUON-003 試験において、既承認の効能・効果である乳癌及び胃癌と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、ほとんどが本薬又は DTX の既知の有害事象であること等（7.R.2.1 参照）を考慮すると、本一変申請に伴う特段の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与時の安全性情報は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬/DTX 投与の安全性等を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意を要する事象と考える、心障害、infusion reaction、間質性肺疾患・肺障害、化学療法関連血液毒性の悪化、羊水過少症及び腫瘍崩壊症候群を設定した。

調査予定症例数については、既承認の効能・効果と比較して HUON-003 試験において重篤な好中球数減少が高頻度に認められたこと（7.R.2.1 参照）を踏まえ、HUON-003 試験における好中球数減少の発現率を考慮し、50 例と設定した。

観察期間については、本薬の投与期間等を考慮し、7 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して本薬/DTX 投与した際の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討等を踏まえ、心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症及び腫瘍崩壊症候群を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（HUON-003 試験）

有害事象は 16/16 例（100%）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 12/16 例（75.0%）に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、好中球数減少 16 例（100%）、白血球数減少 15 例（93.8%）、脱毛症 14 例（87.5%）、貧血 13 例（81.3%）、低アルブミン血症及び口内炎各 10 例（62.5%）、末梢性浮腫 8 例（50.0%）、倦怠感及び食欲減退各 7 例（43.8%）、体重増加 6 例（37.5%）、リンパ球数減少、血中 LDH 増加、ALT 増加及び胸水各 5 例（31.3%）、下痢、発熱、注入に伴う反応、低カルシウム血症、末梢性感覚ニューロパチー及び咳嗽各 4 例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は 7/16 例（43.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、好中球数減少 3 例（18.8%）、貧血、発熱性好中球減少症、嚥下障害、倦怠感、発熱、気管支炎、肺感染、食欲減退及び誤嚥性肺炎各 1 例（6.3%）であった。このうち、好中球数減少 2 例（12.5%）、貧血、発熱性好中球減少症、倦怠感、発熱、気管支炎及び肺感染各 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 2/16 例（12.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、低アルブミン血症及び肺臓炎各 1 例（6.3%）であった。このうち、低アルブミン血症 1 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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）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、本品目の HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する一定の有効性は示され、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 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する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、臨床的位置付け、有効性、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 3 年 10 月 19 日

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] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 4 月 23 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

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした HUON-003 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間] (%) は 60.0 [32.3, 83.7] (9/15 例) であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、HUON-003 試験における奏効率の 95%信頼区間の下限値が閾値奏効率である 25%を上回ったこと、得られた奏効率は臨床的に意義のある結果であったこと等を考慮すると、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 投与の有効性は期待できると判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/DTX 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等に注意が必要と判断された事象（心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腫瘍崩壊症候群及び羊水過少）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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者においても本薬/DTX 投与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.3 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、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」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＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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.4 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内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用でB法を使用する。」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＞

- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。

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

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬/DTX 投与の安全性を検討することを目的として、HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象に、安全性検討事項を心障害、infusion reaction、間質性肺疾患・肺障害、化学療法関連血液毒性の悪化、羊水過少症及び腫瘍崩壊症候群、調査予定症例数を50例、観察期間を7カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症及び腫瘍崩壊症候群を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症及び腫瘍崩壊症候群を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 50 例及び 7 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 5 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 6 及び表 7 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 5 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
- 心障害 - infusion reaction - 間質性肺炎・肺障害 - 血液毒性 - 肝不全・肝障害 - 腎障害 - 昏睡・脳血管障害・脳浮腫 - 感染症 - 腫瘍崩壊症候群 - 羊水過少	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 6 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
一般使用成績調査	該当なし	該当なし

表 7 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者
観察期間	7 カ月間
調査予定症例数	50 例
主な調査項目	安全性検討事項：心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症及び腫瘍崩壊症候群 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、性別、病期分類、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

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と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、本薬は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

[用法・用量]（下線部追加）

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。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で 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 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）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。

[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. 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。
 - 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
 - 胸部へ放射線を照射中の患者
 - 心不全症状のある患者
 - 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
 - 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、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

[禁 忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[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-HER2 過剰発現が確認された乳癌>

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。
- ＜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＞
2. 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。
3. 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。
4. 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。

＜HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌>

5. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[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. 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 2 mg/kg を、B 法では 6 mg/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 4 mg/kg、B 法では 8 mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降は A 法では 2 mg/kg を 1 週間間隔で、B 法では 6 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。

＜HER2 過剰発現が確認された乳癌＞

2. 術後補助化学薬物療法においては、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) 本剤は「臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。

＜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＞

3. 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLEOPATRA 試験		WO20698 試験
CR	complete response	完全奏効
DISH	dual color <i>in situ</i> hybridization	dual color <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HERA 試験		BIG01-01/BO16348 試験
HUON-003 試験		HUON-003-01 試験
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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 in Oncology, Head and Neck Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
ToGA 試験		BO18255 試験
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（頭頸部癌）		頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版 日本頭頸部癌学会編
国内診療ガイドライン（乳癌）		乳癌診療ガイドライン 2018 年版 日本乳癌学会編
試験 DISH 法		ベンタナインフォーム Dual ISH HER2 キット
申請 DISH 法		ベンタナ DISH HER2 キット
トラスツズマブ エムタンシン		トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
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（遺伝子組換え）
本薬/DTX		本薬と DTX との併用
本薬/化学療法		本薬と化学療法との併用

本薬/ペルツズマブ		本薬とペルツズマブとの併用
-----------	--	---------------