

再審査報告書

平成 30 年 4 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ハーセプチン注射用 150 ② ハーセプチン注射用 60
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *1	1. HER2 過剰発現が確認された乳癌 2. HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *2	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）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 年 月 日	1. ①平成 13 年 4 月 4 日及び②平成 16 年 2 月 26 日（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌）、平成 20 年 2 月 29 日（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） 2. 平成 23 年 3 月 10 日
再 審 査 期 間	1. ①10 年及び②残余期間（HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌）、残余期間（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） 2. 残余期間
備 考	*1：再審査申請時の乳癌に係る効能・効果は、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」であったが、再審査申請後の平成 23 年 11 月 25 日に、「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」が追加され、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」となった。 *2：再審査申請時の乳癌に係る用法・用量は、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」については A 法、「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」については B 法をそれぞれ使用することとなっていたが、再審査申請後の平成 23 年 11 月 25 日に、「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」として B 法が、平成 25 年 6 月 14 日に、「HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法」として A 法が追加承認された。

1. 製造販売後調査全般について

ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、使用成績調査 1 件、特定使用成績調査 1 件、製造販売後臨床試験 3 件（承認条件に基づき実施された 1 件を含む）が実施された。

2. 使用成績調査

契約締結施設において本剤が投与された全症例を対象に、使用実態下における本剤の安全性等を調査することを目的とした目標症例数 500 例の使用成績調査が平成 13 年 6 月から平成 14 年 3 月まで実施された。

2-1. 安全性

全国 368 施設において登録された 1,217 例のうち、75 例（調査票未回収の 48 例、及び同一症例と判断された 27 例）を除く 1,142 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象集団において、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 48.3%（552/1,142 例）で認められ、うち、発現率が 5%以上の副作用は、発熱 32.1%（367/1,142 例）、悪寒 12.1%（138/1,142 例）、悪心 7.8%（89/1,142 例）、嘔吐 6.5%（74/1,142 例）、白血球数減少 5.3%（60/1,142 例）であった。

重篤な副作用は 7.7%（88/1,142 例）に認められ、うち、発現率が 1%以上の副作用は、呼吸困難 1.5%（17/1,142 例）及び白血球数減少 1.1%（12/1,142 例）であった。

2-2. 有効性

安全性解析対象集団 1,142 例のうち、722 例（有効性の総合効果判定結果が未実施又は未記載の 576 例、国内販売開始前から本剤の投与を開始した 105 例、本剤の投与期間が 28 日間未満の患者のうち、病勢進行（以下、「PD」）と判定されなかった 34 例、適応外使用の 9 例（うち 2 例は国内発売開始前から本剤の投与を開始した症例と重複））を除外した 420 例が有効性（奏効率）解析対象とされた。

主治医による有効性評価（完全奏効（以下、「CR」）、部分奏効（以下、「PR」）、不変（以下、「NC」）、PD の 4 段階）に基づく総合効果判定における奏効率（CR 又は PR と判定された患者の割合）は、32.1%（135/420 例）であり、化学療法歴を有する HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象とした国内第 I 相試験（MKC-454-02 試験）における奏効率 11.1%（2/18 例）とは本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため、比較を行うことは困難であった、と申請者は説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、得られた情報に基づき、新たな措置を講じる必要はないと判断した。なお、安全性については、「3. 特定使用成績調査」の項に記載する。

3. 特定使用成績調査

使用成績調査における安全性解析対象症例 1,142 例のうち、死亡例 122 例を除外した 1,020 例を対象に、長期使用における本剤の安全性を調査することを目的とした特定使用成績調査が平成 15 年 4 月から平成 16 年 6 月までレトロスペクティブに実施された。

3-1. 安全性

調査対象とされた 1,020 例のうち、214 施設の 757 例（転院による重複例あり）と契約を締結した。また、本調査の調査対象期間は使用成績調査の調査票に記載された最終情報日翌日から調査票記入日までとされ、各症例の追跡調査を行う形態にて更なる情報収集を行ったため、使用成績調査実施全例における全情報を用いて併合解析を行うことが妥当であると判断し、①当該 757 例のうち、32 例（調査票未回収の 17 例、及び転院による重複例 15 例）を除く 725 例における安全性情報と、②使用成績調査の安全性解析対象集団 1,142 例のうち、19 例（使用成績調査及び特定使用成績調査にて回収した調査票の情報のみでは有害事象の有無が確定できなかった 8 例、実施施設から併合解析に対する了解が得られなかった 7 例、及び転院によりデータが欠損した 4 例）を除外した 1,123 例における安全性情報との併合解析（以下、「安全性併合解析」）を実施した。

安全性併合解析において、副作用発現率は 52.9% (594/1,123 例) であり、うち、発現率が 5%以上の副作用は、発熱 32.1% (360/1,123 例)、悪寒 12.1% (136/1,123 例)、悪心 7.8% (88/1,123 例)、白血球数減少 6.7% (75/1,123 例)、嘔吐 6.3% (71/1,123 例) であった。

重篤な副作用の発現率は 10.0% (112/1,123 例) であり、うち、発現率が 1%以上の副作用は、呼吸困難 1.8% (20/1,123 例)、白血球数減少 1.3% (15/1,123 例) 及び心不全 1.1% (12/1,123 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない死亡が 1 例に認められたが、詳細不明であった。

使用成績調査の安全性解析対象集団 1,142 例のうち、安全性併合解析から除外された 19 例において発現した重篤な副作用は、好中球数減少 3 例、間質性肺疾患、呼吸困難、発熱、腎盂腎炎及び胸水各 1 例であった。

安全性併合解析の対象とされた 1,123 例のうち、国内販売開始前から本剤の投与を開始した 104 例を除外した 1,019 例が安全性詳細解析対象症例とされ、当該症例を対象に、安全性に影響を及ぼす因子として、年齢、入院・外来区分、P.S. (本剤投与開始時)、アレルギー歴の有無、体重、転移巣 (肝) の有無、転移巣 (脳) の有無、転移巣 (皮膚) の有無、転移巣 (骨) の有無、転移巣 (リンパ節) の有無、既往歴 (冠動脈疾患) の有無、既往歴 (高血圧症) の有無、既往歴 (安静時呼吸困難) の有無、既往歴 (心不全症状) の有無、既往歴 (肝疾患) の有無、既往歴 (腎疾患) の有無、既往歴 (その他) の有無、合併症 (冠動脈疾患) の有無、合併症 (高血圧症) の有無、合併症 (その他) の有無、前治療 (アントラサイクリン系薬剤) の総投与量 (ドキソルビシン換算) 220 mg 以上/220 mg 未満、前治療 (タキサン系薬剤) の有無、前治療 (放射線 (胸部)) の総線量 50 Gy 以上/50 Gy 未満、併用薬 (アントラサイクリン系) の有無、併用薬 (タキサン系) の有無、併用療法 (放射線 (胸部)) の有無、前投薬 (初回投与時) の有無、心駆出率又は合併症 (心不全症状) の有無、肺転移又は合併症 (安静時呼吸困難) の有無、前治療 (ホルモン剤) 又は併用薬 (ホルモン剤) の有無について検討を行った (Stepwise 法、有意水準：両側 5%)。その結果、副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子は、入院・外来区分、既往歴 (高血圧症)、合併症 (その他) 及び前投薬 (初回投与時) であった。

使用成績調査の安全性併合解析対象集団 1,123 例のうち、安全性詳細解析対象から除外された 104 例において発現した重篤な副作用は、血小板減少症、腎機能障害、労作性呼吸困難、死亡、血小板数減少及び過敏症各 1 例であった。

3-2. 有効性

特定使用成績調査では、有効性に関する情報を収集していない。

3-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査及び特定使用成績調査の併合解析における安全性詳細解析対象集団 1,019 例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期投与例について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦は使用成績調査に登録されなかった。

高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者での副作用発現率は、それぞれ 52.6% (71/135 例) 及び 54.6% (483/884 例) であり、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

腎機能障害の合併例の副作用発現率は 100% (2/2 例) であったが、該当症例は 2 例と少数であり、いずれも重篤な副作用ではなかった。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 73.7% (14/19 例) 及び 54.0% (540/1,000 例) であり、合併例と非合併例との間で副作用発現率に有意な差は認められなかった。

長期投与例（本剤投与期間が 52 週を超える）及び非長期投与例の副作用発現率は、それぞれ 61.0% (197/323 例) 及び 51.4% (357/695 例) であり、有意差が認められた。投与期間が長い症例では観察期間が長いことから、副作用発現例がより多く集積されたと考えられる。

申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者（65 歳以上）、腎機能を有する患者、肝機能を有する患者及び長期投与例）において、現行の添付文書及び安全対策を変更する必要がある事項は認められなかったと説明している。また、「2. 使用成績調査」及び「3. 特定使用成績調査」の結果を踏まえ、現時点で新たな安全対策の必要性は低いと考える、と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験

本剤の製造販売後臨床試験として、本剤承認前から実施していた臨床試験を継続実施したパクリタキセル（以下、「PTX」）との併用試験及びドセタキセル水和物（以下、「DTX」）との併用試験、並びに、承認条件（「9. 承認条件」の項参照）に基づき、本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与の有効性及び安全性を比較する臨床試験がそれぞれ実施された。各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

4-1. PTX との併用試験（JP15971 試験＜平成 13 年 4 月 4 日～平成 13 年 4 月 10 日＞）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本剤と PTX との併用投与による薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験について、本剤承認後に製造販売後臨床試験として国内 1 施設 1 症例で継続実施された。

用法・用量は、本剤は初回 4 mg/kg、2 回目以降は 2 mg/kg を PTX 初回投与の 2 週間後より 1 週間間隔で静脈内投与し、PTX は 175 mg/m² を 3～4 週毎に 6 サイクルまで静脈内投与することとされた。

4-1-1. 安全性

試験に登録された 1 例において有害事象は 6 件報告された。このうち、Grade 3 以上の有害事象は白血球数減少及び好中球数減少であり、いずれも PTX との因果関係が多分ありと評価された。

4-1-2. 有効性

本試験は治験からの移行試験であり、製造販売後臨床試験として有効性判定を行っていない。

4-2. DTX との併用試験（JP16003 試験＜平成 13 年 4 月 4 日～平成 14 年 8 月 15 日＞）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本剤と DTX との併用投与による薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験について、本剤承認後に製造販売後臨床試験として国内 1 施設 1 症例で継続実施された。

用法・用量は、本剤は初回 4 mg/kg、2 回目以降は 2 mg/kg を DTX 初回投与の 2 週間後より 1 週間間隔で静脈内投与し、DTX は 60 mg/m² を 3～4 週毎に 6 サイクルまで静脈内投与することとされた。

4-2-1. 安全性

試験に登録された1例において有害事象は24件報告された。このうち、Grade 3以上の有害事象は血圧上昇、下痢、白血球減少及び好中球減少であり、血圧上昇は本剤との因果関係が多分あり、白血球減少及び好中球減少はDTXとの因果関係が多分ありと評価された。

4-2-2. 有効性

本試験は治験からの移行試験であり、製造販売後臨床試験として有効性判定を行っていない。

以上の製造販売後臨床試験成績に基づき、PTX 又は DTX を併用した際の安全性について、申請者は以下のように説明している。

JP15971 試験において重篤な有害事象は認められず、新たな有害事象も認められなかった。また、JP16003 試験において白血球減少1例を除き、重篤な有害事象は認められなかった。

4-3. 製造販売後臨床試験（JO17360 試験＜平成16年9月3日～平成21年12月15日＞）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与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試験が、国内31施設で実施された。

用法・用量は、A群では本剤を初回4 mg/kg、2回目以降は2 mg/kgを1週間間隔で静脈内投与し、病勢進行が認められた場合、DTX 60 mg/m²を3週間間隔で静脈内投与し、2度目の病勢進行まで投与することとされた。また、B群では、本剤を初回4 mg/kg、2回目以降は2 mg/kgを1週間間隔で、DTX 60 mg/m²を3週間間隔で静脈内投与し、病勢進行まで投与することとされた。

4-3-1. 安全性

試験に登録された112例のうち、本剤単独投与又は本剤と DTX との併用投与された109例（A群55例、B群54例）が安全性解析対象とされた。有害事象発現率は、A群100%（55/55例）、B群100%（54/54例）であり、各群で30%以上発現した有害事象は、A群で好中球数減少74.5%（41/55例）、白血球数減少72.7%（40/55例）、脱毛症65.5%（36/55例）、発熱及び鼻咽頭炎各60.0%（33/55例）、発疹52.7%（29/55例）、爪の障害及び下痢各50.9%（28/55例）、浮腫47.3%（26/55例）、味覚異常45.5%（25/55例）、悪心43.6%（24/55例）、ヘモグロビン減少及び口内炎各41.8%（23/55例）、食欲不振40.0%（22/55例）、倦怠感38.2%（21/55例）、頭痛及び関節痛各36.4%（20/55例）、血中アルブミン減少、悪寒及び疲労各30.9%（17/55例）、B群で好中球数減少96.3%（52/54例）、白血球数減少及び脱毛症各94.4%（51/54例）、浮腫及び爪の障害各63.0%（34/54例）、口内炎61.1%（33/54例）、下痢55.6%（30/54例）、味覚異常53.7%（29/54例）、ヘモグロビン減少及び鼻咽頭炎各51.9%（28/54例）、発熱44.4%（24/54例）、倦怠感42.6%（23/54例）、ヘマトクリット減少及び発疹各40.7%（22/54例）、赤血球数減少37.0%（20/54例）、便秘及び関節痛各33.3%（18/54例）、食欲不振31.5%（17/54例）であった。Grade 3以上の有害事象は、A群で74.5%（41/55例）、B群87.0%（47/54例）で発現し、各群で3例以上発現したGrade 3以上の有害事象は、A群で好中球数減少61.8%（34/55例）、白血球数減少45.5%（25/55例）、下痢、発熱性好中球減少症及び食欲不振各5.5%（3/55例）、B群で好中球数減少83.3%（45/54例）、白血球数減少61.1%（33/54例）、発熱性好中球減少症7.4%（4/54例）、浮腫5.6%（3/54例）であった。本試験で未知の有害事象及び副作用による死亡例は認められなかった。

4-3-2. 有効性

安全性解析対象 109 例のうち、測定可能病変が認められなかった 1 例を除く 108 例（A 群 54 例、B 群 54 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。最終解析時の病勢進行までの期間（以下、「TTP」）の中央値は、A 群及び B 群でそれぞれ 125.5 及び 451.0 日であった（ P 値 <0.0001 、log-rank 検定、有意水準両側 5%）。B 群に対する A 群の TTP ハザード比は 4.43 と推定され、点推定値は事前に規定された劣性の基準（1.3）を超えていた。また、最終解析時の全生存期間（以下、「OS」）の中央値は、A 群及び B 群でそれぞれ 1612 日及び推定不能であり、A 群に対して B 群の OS が長い傾向が示された（ $P=0.2558$ 、log-rank 検定、両側有意水準 5%）。

以上の製造販売後臨床試験成績に基づき、本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与の有効性及び安全性の比較について、申請者は以下のように説明している。

JO17360 試験における有効性について、A 群と比較して B 群の TTP は有意に長かった。また、安全性について、本剤と DTX の併用投与において、本剤及び DTX に特徴的な有害事象が認められたものの、過去の臨床試験成績から予測できる副作用であり、一般臨床において忍容可能な範囲と考えられた。また、本試験で得られた安全性プロファイルは、これまでに実施された海外臨床試験と比較して大きく異ならなかった。以上の結果より、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者に対する本剤の臨床的有效性及び安全性をより明確にすることができたと考える。

機構は、JP15971 試験、JP16003 試験及び JO17360 試験の結果から新たな対応の必要性は認められていないとの申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、587 例 898 件（使用成績調査 123 例 179 件、特定使用成績調査 11 例 14 件、製造販売後臨床試験 46 例 65 件、自発報告 338 例 550 件、文献学会情報 69 例 90 件）であり、このうち重篤な副作用は 556 例 843 件（使用成績調査 109 例 158 件、特定使用成績調査 11 例 14 件、製造販売後臨床試験 46 例 63 件、自発報告 322 例 519 件、文献学会情報 68 例 89 件）であった。未知・重篤な副作用は 108 例 125 件であり、このうち 5 件以上集積がある副作用は呼吸不全 10 件、汎血球減少症 5 件であった。また、死亡に至った副作用は 53 例 61 件であり、このうち、未知の副作用は、15 例 15 件であった。

再審査期間終了以降、平成 29 年 12 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 960 例 1452 件であり、このうち、未知の副作用は 373 例 622 件であった。また、死亡に至った副作用は 79 例 122 件であり、このうち、未知の副作用は 67 例 107 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 29 年 12 月 31 日までに感染症に関する報告はなかった。

申請者は上記の副作用報告について、以下の説明を踏まえて、現時点で、特別な対応は必要ないと考えられる旨を説明している。

呼吸不全については、10 例 10 件であり、2 例が評価困難な症例、4 例が原疾患もしくは併用薬の影響が考えられる症例、2 例が infusion reaction の症状と考えられる症例、2 例が間質性肺炎もしくは心不全、急性呼吸促迫症候群（以下、「ARDS」）に伴う症状と考えられる症例であった。原疾患もしくは併用薬の影響が考えられる 4 例については、いずれの症例も本剤との因果関係は明確でないと考えられることから、現時点での特段の対応は不要と考える。なお、infusion reaction、間質性肺炎、心不全及び ARDS については、添付文書において注意喚起済みである。

汎血球減少症については、4例5件であり、その内訳は、情報不足により評価困難な症例が2例、本剤以外の要因として原疾患の悪化による影響と考えられる症例が2例であり、いずれの症例も本剤との因果関係は明確でないことから、現時点では特段の対応は不要と考える。

その他の副作用についても、集積数が少なく、本剤のとの因果関係が明確でないことから、現時点での特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に機構に報告された相互作用に関する報告はなかった。

再審査期間終了以降、平成29年12月31日までに機構に報告された相互作用は、措置報告5件であり、申請者は、既に添付文書で注意喚起しているアントラサイクリン系薬剤との併用に関するもの以外は、いずれも相互作用に関するエビデンスとなる情報の報告はなく、新たな安全対策は不要と考える旨を説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、米国にて1998年9月に初めて承認されて以降、平成29年12月31日時点において、乳癌又は胃癌に係る効能・効果で130以上の国又は地域で承認されている。

再審査期間中に報告された国内措置報告は3件であった。1件目は、臨床試験における薬物動態に関して、本剤の血中濃度半減期が従来の報告より長いことが推測される中間報告があり、平成13年6月～平成14年10月に医療関係者への伝達及び添付文書の改訂を行った。2件目は、医薬食品局審査管理課（現、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）からの指示を受け、平成18年4月に米国産ウシ由来物を原材料として使用している医薬品に関する患者向け説明文書の配布を行った。なお、原薬の製造時に使用する原料を米国産ウシ由来ブリマトン HS/UF からブタ由来ペプトンに変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、平成20年9月に承認された。3件目は、平成19年6月に、「ハーセプチン注射用60」の出荷前検査時に異物（ガラス片様物質）の混入が確認され、当該製剤の供給を一時停止した。製造工程の全般的な見直しを行い、平成19年11月より供給を再開した。

再審査期間終了以降から平成29年12月31日までに、国内において、安全性及び有効性に関する措置報告はなかった。

また、再審査期間中に報告された外国措置報告は22件であり、このうち6件は品質に関する報告であったが、いずれも国内流通がない等の理由から、特段の対応は不要と判断している。臨床試験における薬物動態解析結果に関する措置報告が5件あり、情報提供資料の配布及び添付文書の「薬物動態」の項の改訂を行った。妊婦への投与に関する措置報告が6件あり、Company core data sheetの改訂等の結果を受け、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の改訂を行った。その他、海外臨床試験における有害事象発現による新規症例登録一時中断及びプロトコル変更に関する措置報告が3件、化学療法誘発好中球減少症についての米国添付文書の改訂に関する措置報告が1件、心毒性増加に関するWarning Letterに関する措置報告が1件あった。

再審査期間終了以降から平成29年12月31日までに報告された外国措置報告は28件あり、主なものは、臨床試験等の結果による情報更新に関する報告6件、偽薬や非正規品の流通に関する報告5件、皮下投与製剤に関する報告5件、新たな注意喚起に関する報告5件、相互作用に関する報告5件であった。

申請者は、皮下投与製剤は国内で未承認であるなど本剤の安全性プロファイルに影響しないもの、国内では既に注意喚起済みの内容、あるいは必要に応じて既に添付文書を改訂済みのため、現時点で、当該報告を踏まえた新たな安全対策等の特段の対応は不要と考える、と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は 11 件であり、うち 8 件は安全性に関する報告（心臓障害に関する報告が 6 件、脳転移に関する報告が 1 件、他剤との併用試験結果に関する報告が 1 件）、1 件は有効性に関する報告、2 件は品質に関する報告であった。

再審査期間終了後から平成 29 年 12 月 31 日までに報告された研究報告は 11 件であり、うち 10 件は安全性に関する報告、1 件は有効性に関する報告であった。

申請者は、上記の研究報告について、以下のように説明している。

本剤投与による心機能障害及び肺炎の発現に関する研究報告については、既に添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起は不要と考える。また、その他の研究報告は、情報不足等により、得られている情報からの評価は困難と考え、今後も情報の収集に努め、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

承認条件については、本剤の初回承認時（平成 13 年 4 月 4 日）に「本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」の承認条件が付されており、申請者は、「2. 使用成績調査」、「3. 特定使用成績調査」及び「4. 製造販売後臨床試験」の項に示す製造販売後臨床試験等の結果を報告している。

機構は、本剤の承認条件の実施状況について、以下のように考える。

JO17360 試験において、HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に、本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与の有効性及び安全性が比較検討され、当該試験結果及び製造販売後調査結果が提出されたことをもって、承認条件については満たされたものと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上