

審査報告書

平成 30 年 1 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] ①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」、同点滴静注用 150 mg 「NK」
②トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」、同点滴静注用 150 mg 「CTH」
- [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 1〕
- [申請者] ①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
- [申請年月日] 平成 29 年 4 月 11 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 1〕 64.5 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 1〕（以下、「トラスツズマブ後続 1」）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 の定常部からなる。トラスツズマブ後続 1 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 1 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 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 1] (Trastuzumab Biosimilar 1) 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. Trastuzumab Biosimilar 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Trastuzumab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 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 1〕 60 mg 又は 150 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し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 RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

H鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHKPS NTKVDKQVEP KSCDKTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSREE MTKNQVSLT LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFESCV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

部分的ピログルタミン酸：H鎖E1

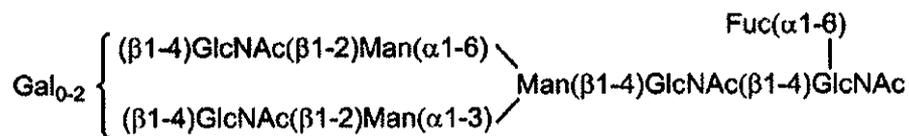
糖鎖結合：H鎖N300

部分的プロセシング：H鎖K450

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：C₆₄₆₀H₉₉₇₂N₁₇₂₄O₂₀₁₄S₄₄（タンパク質部分）

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治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 1] 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 29 年 12 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] ①トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「NK」、同注射用 150 mg 「NK」
②トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「CTH」、同注射用 150 mg 「CTH」
- [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] ①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
- [申請年月日] 平成 29 年 4 月 11 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（術前補助化学療法を除く）
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（術前補助化学療法を除く）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）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。

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設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

[目 次]

審査報告書	1
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	11
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	12
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	12
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	28
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	28

[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、Celltrion Inc.（韓国）により創製され、欧州等での開発が行われ、海外で承認されているトラスツズマブ製剤（Roche 社（スイス））を先行バイオ医薬品とする biosimilar として 2017 年 10 月現在、3 カ国で承認されており、EU 及び米国では審査中である。

申請者である日本化薬株式会社及び Celltrion Inc. は、海外での開発状況を踏まえて本邦での共同開発を行い、ハーセプチンが有する効能・効果で承認申請時に再審査期間が満了していた又は再審査期間が付与されなかった効能・効果のうち、「HER2 過剰発現が確認された乳癌（術前補助化学療法を除く）³⁾」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（術前補助化学療法を除く）」の効能・効果については、XXXXXXXXXX 効能・効果から取り下げられた。したがって、「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、用法・用量は B 法である「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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〇〕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。」として審査を行った。

Celltrion Inc. の選任製造販売業者として、セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社が選任されている。

本剤の販売名は、トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「NK」、同注射用 150 mg 「NK」、同注射用 60 mg 「CTH」及び同注射用 150 mg 「CTH」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 「NK」、同点滴静注用 150 mg 「NK」、同点滴静注用 60 mg 「CTH」及び同点滴静注用 150 mg 「CTH」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

原薬であるトラスツズマブ原液「CTH」は、Celltrion Inc. により MF（MF 登録番号 229MF10084）に登録されている。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

MCB 及び WCB の調製及び管理については、別添のとおりである。

MCB、WCB 及び EPC 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

³⁾ 申請時の乳癌における用法・用量は、XXXXXXXXXX、B 法は除き A 法のみであった。

圃で、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。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

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 及び生産培養終了時の細胞 (EPC) について純度試験が実施されている。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、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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)			
	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	■	■	■	■
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>16.98	>15.02	≥10.63	≥14.37

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程において、本薬の糖鎖プロファイルを先行バイオ医薬品に類似させることを目的として、XXXXXXXXXX 製法に変更された (製法変更前の製造方法を旧製法とする。詳細は別添のとおりである)。

申請製法により製造された原薬又は当該原薬を用いて製造された製剤を使用して、品質、非臨床及び臨床試験 (CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 試験を除く) が実施されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N末端バリエーション、C末端バリエーション、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、分子変化体
糖鎖構造	N結合型糖鎖、糖鎖結合位置解析、シアル酸分析
生物学的性質*	HER2結合活性
	CD137結合活性、FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIb、FcγR IIIa (V158及びF158)、FcγR IIIb及びFcRn結合親和性
	細胞増殖阻害活性
	ADCC活性

*: 本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性/同質性評価の一環として実施された生物学的性質の試験の詳細は、3.1項に記載する。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1項における特性解析結果に基づき、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*及び不純物E*が目的物質由来不純物とされた。不純物C*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物A*、不純物B*、不純物D*及び不純物E*は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、不純物F*、不純物G*、エンドトキシン、微生物、不純物H*及び不純物I*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物F*、エンドトキシン及び微生物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物H*及び不純物I*は工程管理試験により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び██████、オリゴ糖プロファイル、pH、純度試験（██████、██████（██████及び██████））、██████、HCP、宿主細胞由来DNA及び██████）、エンドトキシン、微生物限度、不溶性異物、██████親和性、生物活性（██████）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-40±5℃	48カ月	██████製キャップ付き ██████製ボトル
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6カ月	
苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	3カ月	
光安定性	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		

*: 申請製法で製造された原薬

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。

加速試験では、██████における██████の██████及び██████の変化並びに██████（██████）及び██████における██████の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化と同様の傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製キャップ付きXXXXXXXXXX製ボトルを用いて、遮光下、 $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 以下で保存するとき、48 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 (4 又は 20 mL) あたり本薬 64.5 又は 156 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、トレハロース水和物、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン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 を用いて溶解 (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、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、プロセス評価又はプロセスバリデーションの成績が提出され、製造工程の頑健性が示されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、製造スケールの変更である (製法変更前後の製造方法を製法 A 及び申請製法とする)。

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、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

なお、申請製剤である 60 mg 製剤及び 150 mg 製剤に加え、臨床試験での対照薬として米国承認品 (440 mg 製剤) が用いられたことから、440 mg 製剤も開発されており、60 mg 製剤、150 mg 製剤及び 440 mg 製剤間の同等性/同質性も確認されている。

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 (XXXX 及び XXXX)、浸透圧、pH、純度試験 (XXXX 及び XXXX)、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再調製時間、生物活性 (XXXXXXXXXX) 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℃	24 カ月*2	ブチルゴム栓 及びガラス製 バイアル
	150 mg	製法 A	3		45 カ月*2	
		申請製法	3		24 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℃/ 75±5%RH	3 カ月	
	150 mg	申請製法	3			
光安定性	150 mg	申請製法	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を用いて製造された。

*2：72 カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験及び加速試験では、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。

苛酷試験の結果、60 mg 製剤の 1 ロットにおいて、3 カ月時点で [] における [] の低下傾向が認められたことを除き、品質特性に明確な変化は認められなかった。

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 24 カ月及び 45 カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の比較

原薬及び製剤（150 mg 製剤及び 440 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）、米国で承認されている Herceptin（米国承認品）及び EU で承認されている Herceptin（EU 承認品）を用いて、表 2 に示す評価項目と同一の評価項目により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。

比較試験の結果、ペプチドマップ（LC/MS）、IEC 及びシアル酸分析において先行バイオ医薬品との差異が認められたが（2.R.1 参照）、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、米国承認品及び EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績等が提出され、国内承認品と容れ目に違いはあるものの⁴⁾ 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、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、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。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

本剤と先行バイオ医薬品の比較試験において、品質特性の差異が認められたことについて、以下のよう申請者は説明している。

- ペプチドマップにおいて、C 末端プロリンアミド体の割合が本剤では先行バイオ医薬品に比べて高かった。

⁴⁾ 国内承認品、米国承認品及び EU 承認品の製剤規格は、それぞれ 60 mg 及び 150 mg、440 mg 並びに 150 mg である。

- IECにおいて、■つの主要ピークは本剤と先行バイオ医薬品で共通していたが、ピーク■(重鎖 Asp102 異性化体)の割合が本剤では先行バイオ医薬品に比べて低く、ピーク■(重鎖 C 末端リシン結合体及びプロリンアミド体)の割合が本剤では先行バイオ医薬品に比べて高かった。
 - シアル酸分析において、本剤では先行バイオ医薬品より NANA の含量が高かった。
- また、以下の理由から、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品の品質特性にわずかな差異が認められたものの、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考えたと説明している。
- IEC において認められた差異については、各ピーク画分とインタクトの製剤の生物活性(細胞増殖阻害活性、HER2 及び Clq 結合活性並びに FcγRⅢa (■) 及び FcRn 結合親和性)を比較検討した結果、ピーク■が細胞増殖阻害活性を示さなかったことを除き、いずれも類似の生物活性を示したこと。また、ピーク■については、主要な分子種である重鎖 Asp102 異性化体ではトラスツズマブの細胞増殖阻害活性が減弱するという報告(J Chromatogr B 2001; 752: 233-45、PLos One 2012; 7: e30295)と一致する結果であり、また、インタクトの本剤と先行バイオ医薬品間で細胞増殖阻害活性に明確な差は認められていないこと。
 - 生物活性試験の結果は、本剤と先行バイオ医薬品で類似していたこと(3.1 参照)。
 - 臨床試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性に明確な差異は認められていないこと(7.2 参照)。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に差異が認められるものの、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、生物活性が類似していること(3.1 参照)を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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、以下に示す試験が実施された。なお、本剤の副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

3.1 薬理作用の比較試験

3.1.1 HER2 に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1)

HER2 に対する結合活性が、ELISA 法により検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 94~106% (n=18)、95~112% (n=12) 及び 92~103% (n=17) であった。

3.1.2 膜結合型 HER2 に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1)

膜結合型 HER2 に対する結合活性が、HER2 高発現ヒト乳癌細胞株である■細胞を用いた ELISA 法により検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 90~116% (n=18)、87~114% (n=12) 及び 87~113% (n=17) であった。

3.1.3 HER2 高発現ヒト乳癌細胞株に対する細胞増殖阻害活性 (CTD 4.2.1.1)

HER2 高発現ヒト乳癌細胞株である■細胞に対する細胞増殖阻害活性が検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 94~105% (n=18)、98~113% (n=17) であった。

=12) 及び 97~113% (n=17) であった。

3.1.4 FcγR 及び FcRn に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1)

FcγR (FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIb、FcγR IIIa (F158 及び V158) 及び FcγR IIIb) 及び FcRn 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 FcγR 及び FcRn に対する K_D はそれぞれ表 5 のとおりであった。

表 5 FcRn 及び FcγR に対する K_D (mol/L)

Fc 受容体	本剤 (n=18)	米国承認品 (n=12)	EU 承認品 (n=17)
FcγR I	$3.63\sim 6.40\times 10^{-8}$	$3.29\sim 6.22\times 10^{-8}$	$3.27\sim 6.11\times 10^{-8}$
FcγR II a	$3.84\sim 4.32\times 10^{-6}$	$3.87\sim 4.39\times 10^{-6}$	$3.85\sim 4.33\times 10^{-6}$
FcγR II b	$0.998\sim 1.18\times 10^{-5}$	$1.00\sim 1.21\times 10^{-5}$	$0.978\sim 1.22\times 10^{-5}$
FcγR III a (F158)	$2.18\sim 3.58\times 10^{-6}$	$2.42\sim 3.24\times 10^{-6}$	$2.26\sim 4.32\times 10^{-6}$
FcγR III a (V158)	$0.814\sim 1.19\times 10^{-6}$	$0.933\sim 1.29\times 10^{-6}$	$0.837\sim 1.69\times 10^{-6}$
FcγR III b	$6.13\sim 7.85\times 10^{-6}$	$6.24\sim 10.8\times 10^{-6}$	$6.67\sim 9.06\times 10^{-6}$
FcRn	$4.56\sim 5.50\times 10^{-8}$	$4.67\sim 5.33\times 10^{-8}$	$4.47\sim 5.57\times 10^{-8}$

3.1.5 C1q に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1)

C1q に対する結合活性が、ELISA 法により検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 92~115% (n=18)、93~110% (n=12) 及び 89~113% (n=17) であった。

3.1.6 ヒト PBMC をエフェクター細胞として用いた ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1)

エフェクター細胞としてヒト PBMC、ターゲット細胞として [REDACTED] 細胞を用いて、ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品は、[REDACTED]~[REDACTED] ng/mL の範囲で用量依存的な ADCC 活性が確認された。また、本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ [REDACTED] ng/mL の濃度において 88~118% (n=18)、70~116% (n=12) 及び 73~114% (n=17)、[REDACTED] ng/mL の濃度において 80~116% (n=18)、79~118% (n=12) 及び 79~120% (n=17) 並びに [REDACTED] ng/mL の濃度において 84~113% (n=18)、85~111% (n=12) 及び 83~116% (n=17) であった。

3.1.7 FcγR III a (V158) 発現 Jurkat 細胞をエフェクター細胞として用いた ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1)

エフェクター細胞として FcγR III a (V158) 発現 Jurkat 細胞、ターゲット細胞として [REDACTED] 細胞を用いて、レポータージーンアッセイにより ADCC 活性が検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 84~116% (n=18)、40~107% (n=12) 及び 52~115% (n=17) であった。

また、エフェクター細胞として FcγR III a (V158) 発現 Jurkat 細胞、ターゲット細胞として HER2 高発現ヒト胃癌細胞株である [REDACTED] 細胞を用いて、レポータージーンアッセイにより ADCC 活性が検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 95~116% (n=16)、47~110% (n=11) 及び 50~113% (n=11) であった。

3.1.8 HER2 細胞外ドメインに対する切断阻害作用 (CTD 3.2.R.5.1)

本剤、米国承認品又は EU 承認品存在下で [REDACTED] 細胞を培養した後、培養上清中の HER2 細胞外ドメイン量が ELISA 法により測定され、HER2 細胞外ドメインに対する切断阻害作用が検討された。本剤、

米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対するHER2細胞外ドメイン量は、それぞれ \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において96~102% (n=10)、99~102% (n=5)及び96~102% (n=5)、 \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において96~103% (n=10)、97~103% (n=5)及び94~101% (n=5)並びに \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において99~108% (n=10)、100~105% (n=5)及び98~107% (n=5)であった。

3.1.9 細胞膜上のHER2に対する作用 (CTD 3.2.R.5.2)

本剤、米国承認品又はEU承認品存在下で \blacksquare 細胞を培養した後、細胞膜上に存在するHER2発現量が、ELISA法を用いて検討された。本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対するHER2発現量は、それぞれ \blacksquare ng/mL の濃度において93~104% (n=10)、100~104% (n=5)及び100~105% (n=5)、 \blacksquare ng/mL の濃度において94~106% (n=10)、97~103% (n=5)及び98~101% (n=5)並びに \blacksquare ng/mL の濃度において94~102% (n=10)、97~99% (n=5)及び98~101% (n=5)であった。

3.1.10 HER2シグナル伝達経路の阻害活性 (CTD 3.2.R.5.3)

HER2シグナル伝達経路の阻害活性が、 \blacksquare 細胞を用いてリン酸化されたAkt1及びHER3をELISA法で検出することにより検討された。Akt1リン酸化阻害について、本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において93~108% (n=10)、96~103% (n=5)及び93~108% (n=5)、 \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において90~108% (n=10)、93~101% (n=5)及び96~108% (n=5)並びに \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において98~113% (n=10)、89~109% (n=5)及び84~116% (n=5)であった。また、HER3リン酸化阻害について、本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において90~111% (n=10)、90~113% (n=5)及び88~123% (n=5)、 \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において84~116% (n=10)、94~110% (n=5)及び87~111% (n=5)並びに \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において84~113% (n=10)、93~106% (n=5)及び87~114% (n=5)であった。

3.1.11 細胞周期停止の誘導作用 (CTD 3.2.R.5.4)

細胞周期停止の誘導作用が、 \blacksquare 細胞を用いてG1期の細胞数をFCM法で測定することにより、検討された。本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ90~120% (n=10)、101~121% (n=5)及び99~116% (n=5)であった。

3.1.12 VEGF分泌抑制作用 (CTD 3.2.R.5.5)

VEGF分泌抑制作用が、 \blacksquare 細胞の培養上清中のVEGF分泌量をELISA法で測定することにより、検討された。本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において89~107% (n=10)、91~102% (n=5)及び99~109% (n=5)、 \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において93~114% (n=10)、97~116% (n=5)及び98~111% (n=5)並びに \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ の濃度において96~117% (n=10)、96~108% (n=5)及び93~116% (n=5)であった。

3.1.13 パクリタキセル存在下における細胞増殖阻害活性 (CTD 3.2.R.5.6)

パクリタキセル存在下における細胞増殖阻害活性が、 \blacksquare 細胞を用いて検討された。本剤、米国承認品及びEU承認品の自家標準物質に対する相対活性は、90~118% (n=10)、96~116% (n=5)及び

96～109% (n=5) であった。

3.1.14 ADCP 活性 (CTD 3.2.R.5.7)

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 [] 細胞を用いて、FCM 法によりマクロファージ及び [] 細胞の存在比を測定することにより、ADCP 活性が検討された。本剤、米国承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ [] ng/mL の濃度において 87～109% (n=10) 、86～103% (n=5) 及び 91～106% (n=5) 、 [] ng/mL の濃度において 92～108% (n=10) 、93～109% (n=5) 及び 95～101% (n=5) 並びに [] ng/mL の濃度において 94～102% (n=10) 、93～103% (n=5) 及び 93～105% (n=5) 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

吸収に関する資料として、カニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与試験の成績が提出された。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。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: 2～70 µg/mL) により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 トキシコキネティクス (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品⁵⁾ 14 又は 42 mg/kg を週 1 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の反復投与毒性試験及びその他の毒性試験 (不純物である [] の毒性試験) が実施された。なお、本剤の単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

5.1.1 カニクイザルを用いた 4 週間間欠反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に本剤 0⁶⁾ (対照群) 、14 若しくは 42 mg/kg 又は先行バイオ医薬品⁷⁾ 14 若しくは 42 mg/kg が 1 週間に 1 回、4 週間反復静脈内投与された。その結果、対照群、本剤 14 mg/kg 投与群及び先行バイオ医薬品 42 mg/kg 投与群において、投与部位の暗色域、血管周囲性出血及

⁵⁾ 米国承認品

⁶⁾ 滅菌水

⁷⁾ 米国承認品

び血管周囲性線維化が認められたが、対照群と本剤又は先行バイオ医薬品投与群で発現頻度が概ね同様であったことから、投与手技によるものであり、本剤又は先行バイオ医薬品による毒性所見ではないと判断された。

申請者は、以上の結果から、本剤及び先行バイオ医薬品の無毒性量はいずれも 42 mg/kg/週と判断している。

5.2 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、反復投与毒性試験（5.1.1 参照）において評価され、本剤投与群で投与部位の変化が認められた。申請者は、対照群と概ね同様の変化であったことから、投与手技に関連している可能性が高いと判断している。

5.3 その他の試験

本剤に含有される不純物である ■ の安全性を評価するために単回投与毒性試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

5.3.1 ■ のラット単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6）

雌雄 SD ラット（雌雄各 5 例/群）に ■ 0⁸⁾、250、500 又は 1,000 mg/kg が単回静脈内投与され、投与 14 日後まで観察された。その結果、死亡及び一般状態の変化は認められず、申請者は、■ の半数致死量は 1,000 mg/kg 超であると判断している。

5.3.2 ■ の細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.7.6）

■ の変異原性について検討するために、■ 0⁸⁾、313、625、1,250、2,500 又は 5,000 µg/プレート の用量で細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。その結果、変異原性は示されなかった。

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ていること及び ■ の毒性に特段の懸念は示唆されていないことから、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、PK については CT-P6 1.5 試験が、有効性については CT-P6 3.2 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験として位置づけられている。そのほか、CT-P6 1.4 試験が参考資料として提出され、機構はこれらの試験成績を本剤の安全性に係る

⁸⁾ 生理食塩水

参考情報として利用した。また、旧製法原薬を用いて製造された製剤を使用した CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 試験の情報も参考情報として提出された (表 6)。

表 6 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	CT-P6 1.5	PKの同等性 検証及び安全 性の比較 検討	健康男性 被験者	無作為化二重盲 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
	国際 共同	CT-P6 3.2	有効性の同 等性検証及 び安全性の 比較検討	HER2 陽 性早期乳 癌患者	無作為化二重盲 検並行群間比較 試験	術前補助療法: 1 サイクルを 21 日間として、 サイクル 1 ではドセタキセル 75 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 ではドセタキセル 75 mg/m ² との併用で、本剤又は先行バイオ医 薬品 6 mg/kg を、サイクル 5~8 では、フル オロウラシル 500 mg/m ² 、エピルビシン 75 mg/m ² 及びシクロホスファミド 500 mg/m ² と本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg との 併用投与 術後補助療法: 本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を 3 週間間隔で最大 10 回まで点滴 静注内投与
参考	海外	CT-P6 1.4	PK及び安全 性の比較検 討	健康男性 被験者	無作為化二重盲 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
参考	海外	CT-P6 1.1*	PKの同等性 検証及び安全 性の比較 検討	HER2 陽 性転移性 乳癌患者	無作為化二重盲 検並行群間比較 試験	本剤又は先行バイオ医薬品 (初回 8 mg/kg、 2 回目以降 6 mg/kg)、パクリタキセル 175 mg/m ² を 3 週間間隔で点滴静脈内投与
		CT-P6 3.1*	有効性の同 等性検証及 び安全性の 比較検討	HER2 陽 性転移性 乳癌患者	無作為化二重盲 検並行群間比較 試験	本剤又は先行バイオ医薬品 (初回 8 mg/kg、 2 回目以降 6 mg/kg)、パクリタキセル 175 mg/m ² を 3 週間間隔で点滴静脈内投与

*: 当該試験においては、旧製法原薬を用いて製造された製剤が本剤として使用された。

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、遺伝子組換え HER2 タンパク質を用いたフロースルー式免疫測定法により測定され、定量下限は 5.00 µg/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、CT-P6 1.5 試験及び CT-P6 3.2 試験では 0.433 ng/mL、CT-P6 1.4 試験では 1.78 ng/mL、CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 試験では 1.43 ng/mL (本剤) 又は 5.70 ng/mL (先行バイオ医薬品) であった。

血清中抗トラスツズマブ抗体の中和活性は、CT-P6 1.5 試験及び CT-P6 3.2 試験では HER2 を発現する標的細胞と活性化 T 細胞核内因子を介してルシフェラーゼを発現するエフェクター細胞を用いた ADCC 活性試験により、CT-P6 1.4 試験、CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 試験では ECL 法により、それぞれ評価された。

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 : CT-P6 1.5 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康男性被験者 (目標症例数 70 例 (各群 35 例)) を対象に、本剤又は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二重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⁹⁾ 6 mg/kg を単回静脈内投与することとされ、本剤又は先行バイオ医薬品の投与 30~60 分前には注入に伴う反応の予防のためアセトアミノフェン 650 mg を経口投与することとされた。

人種 (日本人又は日本人以外) を因子とした層別割付けが行われた。

無作為化された 70 例 (各群 35 例 (うち日本人被験者各群 12 例)) に治験薬が投与され、全例が PK 解析対象集団及び安全性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 AUC_{inf} 、 AUC_t 及び C_{max} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 7 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 (80~125%) の範囲内であった。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf} 、 AUC_t 及び C_{max} (PK 解析対象集団)

	投与群	例数	幾何平均	幾何平均の比* (%)	幾何平均の比の 90%信頼区間* (%)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	本剤	35	19,523.05	99.05	[93.00, 105.51]
	先行バイオ医薬品	35	19,709.36		
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	本剤	35	18,183.73	99.30	[92.85, 106.20]
	先行バイオ医薬品	35	18,312.53		
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	本剤	35	127.95	96.58	[90.93, 102.59]
	先行バイオ医薬品	35	132.48		

*: 投与群を固定効果、人種 (日本人又は日本人以外) を共変量とした共分散分析により算出

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は、表 8 及び図 1 のとおりであった。

表 8 各製剤のその他の PK パラメータの概要 (PK 解析対象集団)

投与群	t_{max} * (h)	Vd (L)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)
本剤 (35 例)	1.550 (1.52, 6.00)	6.377 (22.3244)	189.31 (19.035)	0.02360 (18.409412)
先行バイオ医薬品 (35 例)	1.517 (1.52, 6.02)	6.085 (28.0889)	183.68 (20.435)	0.02299 (20.919330)

算術平均値 (変動係数 (%))、*: 中央値 (最小値, 最大値)

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、Vd: 分布容積、 $t_{1/2}$: 血清中半減期、CL: クリアランス

⁹⁾ 米国承認品

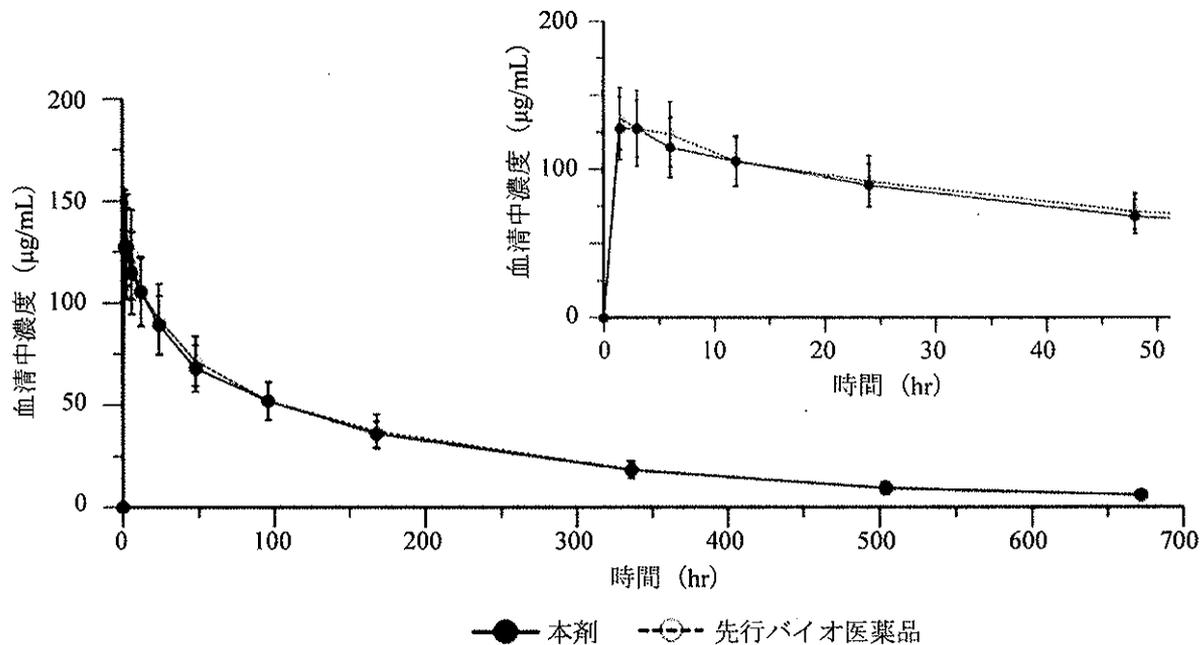


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移（算術平均値±標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、有害事象は、本剤群 10/35 例（28.6%）及び先行バイオ医薬品群 11/35 例（31.4%）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 5/35 例（14.3%）及び先行バイオ医薬品群 5/35 例（14.3%）に認められた。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前、治験薬投与後 50 日目及び 71 日目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 早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.3：CT-P6 3.2 試験＜20██年██月～実施中（データカットオフ：20██年██月██日）＞）

HER2 陽性早期乳癌患者（目標症例数 532 例（各群 266 例（うち日本人患者各群 22 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、本邦を含む 26 カ国の 112 施設で実施された。

術前補助療法期における用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～4 では、本剤又は先行バイオ医薬品⁹⁾（初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg）とドセタキセル 75 mg/m²を第 1 日目に点滴静脈内投与し、サイクル 5～8 では、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg とフルオロウラシル 500 mg/m²、エピルビシン 75 mg/m²及びシクロホスファミド 500 mg/m²を第 1 日目に点滴静脈内投与することとされた。術後補助療法期における用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 6 mg/kg を 3 週間間隔で最大 10 回まで点滴静脈内投与することとされた。なお、術後補助療法期において、主治医判断により、放射線療法又は内分泌療法を受けることは許容された。

病期（Ⅱ以下、Ⅲa）、エストロゲン受容体の状態（陽性、陰性）、プロゲステロン受容体の状態（陽性、陰性）及び実施国を因子とした層別割付けが行われた。

無作為化された 549 例（本剤群 271 例（うち日本人 15 例）、先行バイオ医薬品群 278 例（うち日本人

15例)) に治験薬が投与され、全例が ITT 集団及び安全性の解析対象とされた。ITT 集団のうち、519 例(本剤群 258 例(うち日本人 15 例)、先行バイオ医薬品群 261 例(うち日本人 15 例)) に手術時の病理検体を用いて pCR¹⁰⁾ の評価が行われ、そのうち、試験実施計画書からの逸脱等を認めた 15 例(本剤群 10 例、先行バイオ医薬品群 5 例) を除く 504 例(本剤群 248 例(うち日本人 14 例)、先行バイオ医薬品群 256 例(うち日本人 14 例)) が PPS とされ、有効性の解析対象とされた。

主要評価項目は、pCR 率とされた。

有効性について、pCR 率の結果は表 9 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-15%, 15%) の範囲内であった。

表 9 pCR 率 (PPS、治験実施施設判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 (248 例)	先行バイオ医薬品 (256 例)
pCR 例数 (pCR 率)	116 例 (46.8%)	129 例 (50.4%)
[95%信頼区間] *1	[40.4%, 53.2%]	[44.1%, 56.7%]
群間差 [95%信頼区間] *2	-3.62% [-12.38%, 5.16%]	

*1 : 95%信頼区間は二項分布に基づく正確な方法で算出

*2 : 95%信頼区間は unconditional approach (J Am Stat Assoc 1980; 75: 386-94) の方法で算出

安全性について、術前補助療法期の有害事象は、本剤群 255/271 例 (94.1%) 及び先行バイオ医薬品群 264/278 例 (95.0%) 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 112/271 例 (41.3%) 及び先行バイオ医薬品群 129/278 例 (46.4%) に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群 19/271 例 (7.0%) 及び先行バイオ医薬品群 22/278 例 (7.9%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群の発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症及び肺炎各 2 例、先行バイオ医薬品群の発熱性好中球減少症、好中球減少症及び貧血各 3 例であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 4 例及び好中球減少症 1 例並びに先行バイオ医薬品群の好中球減少症 2 例、発熱性好中球減少症及び貧血各 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、本剤群 7/271 例 (2.6%) 及び先行バイオ医薬品群 9/278 例 (3.2%) に認められ、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、本剤群の注入に伴う反応 4 例、先行バイオ医薬品群の注入に伴う反応 2 例であった。これらはいずれも治験薬との因果関係が否定された。

死亡は、本剤群 2/271 例 (0.7%) 及び先行バイオ医薬品群 1/278 例 (0.4%) に認められた。死因は、本剤群では呼吸困難及び突然死各 1 例、先行バイオ医薬品群では急性心筋梗塞 1 例であり、このうち、先行バイオ医薬品群の急性心筋梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹⁰⁾ 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。

表 10 術前補助療法期の主な有害事象
(いずれかの投与群で5%以上：安全性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (271 例)		先行バイオ医薬品群 (278 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	255 (94.1)	98 (36.2)	264 (95.0)	106 (38.1)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	195 (72.0)	0	213 (76.6)	0
発疹	16 (5.9)	0	10 (3.6)	0
胃腸障害				
悪心	99 (36.5)	0	91 (32.7)	1 (0.4)
下痢	52 (19.2)	2 (0.7)	48 (17.3)	0
口内炎	46 (17.0)	1 (0.4)	33 (11.9)	2 (0.7)
嘔吐	27 (10.0)	1 (0.4)	26 (9.4)	0
便秘	24 (8.9)	0	18 (6.5)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	94 (34.7)	67 (24.7)	111 (39.9)	72 (25.9)
貧血	54 (19.9)	2 (0.7)	61 (21.9)	2 (0.7)
白血球減少症	24 (8.9)	7 (2.6)	38 (13.7)	8 (2.9)
発熱性好中球減少症	17 (6.3)	16 (5.9)	19 (6.8)	17 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	48 (17.7)	0	60 (21.6)	0
無力症	43 (15.9)	0	36 (12.9)	1 (0.4)
発熱	29 (10.7)	0	28 (10.1)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	28 (10.3)	0	33 (11.9)	0
筋肉痛	27 (10.0)	0	28 (10.1)	0
骨痛	11 (4.1)	0	17 (6.1)	1 (0.4)
臨床検査				
ALT 増加	15 (5.5)	0	23 (8.3)	3 (1.1)
好中球数減少	14 (5.2)	7 (2.6)	13 (4.7)	9 (3.2)
AST 増加	11 (4.1)	0	20 (7.2)	2 (0.7)
神経系障害				
頭痛	20 (7.4)	0	18 (6.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	13 (4.8)	0	18 (6.5)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	23 (8.5)	1 (0.4)	25 (9.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	21 (7.7)	1 (0.4)	18 (6.5)	0
血管障害				
高血圧	16 (5.9)	2 (0.7)	4 (1.4)	2 (0.7)
眼障害				
流涙増加	16 (5.9)	0	15 (5.4)	0

例数 (%)

術後補助療法期の有害事象は、本剤群 139/271 例 (51.3%) 及び先行バイオ医薬品群 147/278 例 (52.9%) 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 50/271 例 (18.5%) 及び先行バイオ医薬品群 63/278 例 (22.7%) に認められた。発現率が 3%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 術後補助療法期の主な有害事象
(いずれかの投与群で3%以上：安全性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (271 例)		先行バイオ医薬品群 (278 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	139 (51.3)	9 (3.3)	147 (52.9)	16 (5.8)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線皮膚損傷	30 (11.1)	0	32 (11.5)	0
注入に伴う反応	11 (4.1)	0	5 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	14 (5.2)	0	10 (3.6)	0
無力症	12 (4.4)	0	7 (2.5)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	10 (3.7)	0	3 (1.1)	0
臨床検査				
駆出率減少	12 (4.4)	0	3 (1.1)	0
ALT 増加	7 (2.6)	0	10 (3.6)	1 (0.4)
AST 増加	4 (1.5)	1 (0.4)	11 (4.0)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	11 (4.1)	0	19 (6.8)	0
好中球減少症	8 (3.0)	0	12 (4.3)	1 (0.4)
白血球減少症	6 (2.2)	0	9 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	7 (2.6)	0	12 (4.3)	0
神経系障害				
頭痛	9 (3.3)	0	5 (1.8)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 3/271 例 (1.1%) 及び先行バイオ医薬品群 12/278 例 (4.3%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群の乳癌 2 例 (0.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 2/271 例 (0.7%) 及び先行バイオ医薬品群 4/278 例 (1.4%) に認められ、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、いずれの群にも認められなかった。

死亡は、先行バイオ医薬品群 1/278 例 (0.4%) に認められた。死因は大動脈解離であり、治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、スクリーニング時に本剤群 4/271 例 (1.5%) 及び先行バイオ医薬品群 8/278 例 (2.9%) で抗薬物抗体が陽性であったが、いずれも中和活性は陰性であった。また、術前補助療法サイクル 4 終了後以降、術前補助療法及び術後補助療法期において抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

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 5.3.3.1.3 : CT-P6 1.4 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康男性被験者 (目標症例数 70 例 (各群 35 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二重盲検並行群間比較試

験が実施された。

用法・用量は、本剤及び先行バイオ医薬品⁹⁾ 6 mg/kg を単回静脈内投与することとされた。

無作為化された70例（各群35例）のうち3例¹¹⁾を除く67例（本剤群34例、先行バイオ医薬品群33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、本剤群20/34例（58.8%）及び先行バイオ医薬品群20/33例（60.6%）に認められ、全ての有害事象について治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体検査における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率は、表12のとおりであった。なお、本剤群で治験薬投与後15日目又は43日目で抗薬物抗体陽性であった2例の被験者は、治験薬投与前にも陽性であった。

表12 各測定時点における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (34例)	先行バイオ医薬品 (33例)
投与前	抗薬物抗体陽性例	3 (8.8)	1 (3.0)
	うち、中和抗体陽性例	0	0
投与後15日目	抗薬物抗体陽性例	1 (2.9)	0
	うち、中和抗体陽性例	0	0
投与後29日目	抗薬物抗体陽性例	0	0
	うち、中和抗体陽性例	0	0
投与後43日目	抗薬物抗体陽性例	1 (2.9)	0
	うち、中和抗体陽性例	0	0

例数 (%)

7.3.2 転移性乳癌患者を対象とした海外第I/IIb相試験（CTD 5.3.5.4.1、5.3.5.4.2：CT-P61.1試験<20 年 月～20 年 月>）

HER2陽性転移性乳癌患者（目標症例数170例（各群85例））を対象に、本剤（旧製法原薬を用いて製造された製剤）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無作為化二重盲検並行群間比較試験が、7カ国の31施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品¹²⁾（初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kg）とパクリタキセル175 mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。なお、治験薬の投与は病勢の進行、死亡又は治療の中止まで継続することとされた。

無作為化された174例（本剤群86例、先行バイオ医薬品群88例）全例に治験薬が投与され、そのうち31例¹³⁾を除く143例（本剤群76例、先行バイオ医薬品群67例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（死亡又は病勢の進行まで）の有害事象は、本剤群74/76例（97.4%）及び先行バイオ医薬品群65/67例（97.0%）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33/76例（43.4%）及び先行バイオ医薬品群31/67例（46.3%）に認められた。重篤な有害事象は、本剤群12/76例（15.8%）及び先行バイオ医薬品群18/67例（26.9%）に認められ、各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群の発熱性好中球減少症及び菌血症各2例、先行バイオ医薬品群の疾患進行5例、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各3例であった。このうち、先行バイオ医薬品群の好中球減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹¹⁾ 本剤群1例及び先行バイオ医薬品群2例は、治験薬投与前に同意が撤回された。

¹²⁾ EU承認品

¹³⁾ 転移性乳癌ではない被験者4例（本剤群1例、先行バイオ医薬品群3例）、過去に転移性乳癌の治療を受けたことがある被験者27例（本剤群9例、先行バイオ医薬品群18例）

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 8/76 例 (10.5%) 及び先行バイオ医薬品群 10/67 例 (14.9%) に認められ、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、先行バイオ医薬品群の疾患進行 4 例及び左室機能不全 2 例であった。このうち、左室機能不全 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与期間中又は追跡期間中 (死亡又は病勢の進行まで) の死亡は、本剤群 33/76 例 (43.4%) 及び先行バイオ医薬品群 32/67 例 (47.8%) に認められた。死因は、本剤群では病勢の進行 31 例、脳血管発作及び不明各 1 例、先行バイオ医薬品群では病勢の進行 30 例、急性心不全及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、先行バイオ医薬品群の急性心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、スクリーニング時に本剤群及び先行バイオ医薬品群で各 1 例が抗薬物抗体陽性かつ中和抗体陽性であった。スクリーニング時に抗薬物抗体陽性であった本剤群の 1 例は、サイクル 1 で注入に伴う反応及び肝酵素上昇により試験が中止されたが、試験終了時来院では抗薬物抗体陰性であった。

試験開始後、本剤群の 2 例が抗薬物抗体陽性かつ中和抗体陽性であった。1 例は、サイクル 4 の時点で抗薬物抗体陽性であったが、中和抗体陰性であった。なお、当該被験者は、サイクル 8 の時点で抗薬物抗体陽性かつ中和抗体陽性であり、サイクル 9 の時点で悪寒及び頭痛により試験が中止された。もう 1 例はサイクル 3 の時点で、抗薬物抗体陽性かつ中和抗体陽性であり、病勢の進行により試験が中止された。

先行バイオ医薬品群では、試験開始後の全ての時点で抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

7.3.3 転移性乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4.4、5.3.5.4.5 : CT-P6 3.1 試験<20 年 月~20 年 月>)

HER2 陽性転移性乳癌患者 (目標症例数 366 例 (各群 183 例)) を対象に、本剤 (旧製法原薬を用いて製造された製剤) 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、14 カ国の 84 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品¹²⁾ (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) とパクリタキセル 175 mg/m²を 3 週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。なお、治験薬の投与は、最終被験者の登録後 30 カ月間、病勢の進行、死亡又は治療の中止まで継続することとされた。

無作為化された 384 例 (本剤群 198 例、先行バイオ医薬品群 186 例) のうち先行バイオ医薬品群 1 例を除く 383 例に治験薬が投与され、そのうち 51 例¹⁴⁾を除く 332 例 (本剤群 168 例、先行バイオ医薬品群 164 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (死亡又は病勢の進行まで) の有害事象は本剤群 154/168 例 (91.7%) 及び先行バイオ医薬品群 150/164 例 (91.5%) 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 58/168 例 (34.5%) 及び先行バイオ医薬品群 62/164 例 (37.8%) に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 22/168 例 (13.1%) 及び先行バイオ医薬品群 19/164 例 (11.6%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群の発熱性好中球減少症及び疾患進行各 3 例、好中球減少症、左室機能不全及び過敏症各 2 例、先行バイオ医薬品群の好中球減少症、肺炎及び中枢神経系転移各 3 例、貧血、死亡及び尿路感染各 2 例であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症及び

¹⁴⁾ 転移性乳癌ではない被験者 21 例 (本剤群 15 例、先行バイオ医薬品群 6 例)、過去に転移性乳癌の治療を受けたことがある被験者 30 例 (本剤群 15 例、先行バイオ医薬品群 15 例)

左室機能不全各 2 例、過敏症 1 例、先行バイオ医薬品群の貧血 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、本剤群 20/168 例 (11.9%) 及び先行バイオ医薬品群 15/164 例 (9.1%) に認められ、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、本剤群の左室機能不全 5 例、浮動性めまい、疾患進行及び過敏症各 2 例、先行バイオ医薬品群の中樞神経系転移 6 例、左室機能不全 3 例、頭痛 2 例であった。このうち、本剤群の左室機能不全 3 例、過敏症 1 例、先行バイオ医薬品群の左室機能不全 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与期間中又は追跡期間中 (死亡又は病勢の進行まで) の死亡は、本剤群 84/168 例 (50.0%) 及び先行バイオ医薬品群 89/164 例 (54.3%) に認められた。死因は、本剤群では病勢の進行 82 例、呼吸不全及び不明各 1 例、先行バイオ医薬品群では病勢の進行 86 例、死亡、不明及び乳癌各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、スクリーニング時に先行バイオ医薬品群の 1 例が抗薬物抗体陽性であり、中和抗体陰性であったが、当該被験者は試験開始後の抗薬物抗体は陰性であった。また、サイクル 4 の時点で、本剤群 1 例が抗薬物抗体陽性かつ中和抗体陽性であり、サイクル 4 において病勢の進行により試験を中止した。その他の被験者において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、CT-P6 1.5 試験において、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、他の臨床試験成績でも 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

CT-P6 1.5 試験の日本人集団 (本剤群 12 例、先行バイオ医薬品群 12 例) における AUC_{inf} 、 AUC_t 及び C_{max} の幾何平均の比の点推定値は、それぞれ 106.03%、107.07% 及び 96.88% であった。

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 について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

機構は、HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした有効性の同等性を検証する CT-P6 3.2 試験成績から以下の点について検討した。その結果、本剤と先行バイオ医薬品の pCR 率の群間差の 95% 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、及びその他の有効性評価項目においても本剤と先行バイオ医薬品間で明らかな差は認められないと考えることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考えるが、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、CT-P6 3.2 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その設定根拠を説明している。

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・効果に対して承認されており、早期乳癌は、遠隔転移を有する胃癌や乳癌と比較して、HER2 発現の腫瘍内均一性が高いとされている（胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 2015、Cancer Res. 1997; 57: 1597-604、Oncogene 2008; 27: 2148-58）。そのため、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、ドセタキセルに引き続くフルオロウラシル、エピルビシン及びシクロホスファミドの併用投与は早期乳癌に対する標準的化学療法の一つであり、試験開始当時の診療ガイドラインにおいて、HER2 陽性早期乳癌患者に対しては標準的化学療法とトラスツズマブの併用投与が推奨されていた（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer (v.2.2013)）。

以上を踏まえ、HER2 陽性早期乳癌患者を対象として当該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、術前補助療法におけるトラスツズマブの併用はトラスツズマブ非併用の化学療法に対して pCR 率における高い上乗せ効果を示すこと（Curr Oncol. 2015; 22: S114-22）、pCR 率は OS 及びその他の評価項目の代替尺度として認められていること等から、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療法による pCR 率に関する 9 つの文献情報（Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、J Clin Oncol 2011; 29: 3351-7 等）に基づき、変量効果モデルを用いたメタアナリシスにより算出した。すなわち、トラスツズマブを含まないレジメンの pCR 率（%）[95%信頼区間] が 16% [13%, 20%]、トラスツズマブ併用レジメンの pCR 率（%）[95%信頼区間] が 54% [38%, 70%] であったことから、トラスツズマブを併用したレジメンの pCR 率の 95%信頼区間の下限とトラスツズマブを含まないレジメンの pCR 率の 95%信頼区間上限の差である 18%を確実に下回る 15%に設定した。

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。

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ことを踏まえると、同等性許容域の設定方法は理解可能であり、設定された値は受入れ可能である。

なお、抗悪性腫瘍薬の有効性評価においては、奏効率、PFS 及び OS も重要な指標と考えることから、副次評価項目とされたこれらの結果も含めて、総合的に本剤と先行バイオ医薬品における有効性の同等性を評価することが重要と考える。

7.R.2.2 主要評価項目の評価結果について

CT-P6 3.2 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 PPS では、本剤と先行バイオ医薬品の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-15%, 15%）

の範囲内であった (7.2.2 参照)。

また、ITT 集団における pCR 率は表 13 のとおりであり、機構は ITT 集団においても群間差の 95%信頼区間が同等性許容域の範囲内であることを確認した。

表 13 pCR 率 (ITT 集団、治験実施施設判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)
pCR 例数 (pCR 率) [95%信頼区間] *1	118 例 (43.5%) [37.6%, 49.7%]	131 例 (47.1%) [41.1%, 53.2%]
群間差 [95%信頼区間] *2	-3.58% [-11.98%, 4.80%]	

*1: 95%信頼区間は二項分布に基づく正確な方法で算出

*2: 95%信頼区間は unconditional approach (J Am Stat Assoc 1980; 75: 386-94) の方法で算出

7.R.2.3 副次評価項目 (奏効率、PFS 及び OS) の評価結果について

CT-P6 3.2 試験における、副次評価項目 (奏効 (完全奏効+部分奏効) 率、PFS 及び OS) の結果は以下のとおりであった。

表 14 最良総合効果に基づく奏効率 (ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)
奏効例数 (奏効率) [95%信頼区間]	234 例 (86.3%) [81.7%, 90.2%]	242 例 (87.1%) [82.5%, 90.8%]

表 15 PFS の中間解析の結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)
死亡又は増悪数 (%)	24 例 (8.9%)	18 例 (6.5%)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	NE [26.7, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%信頼区間]	1.44 [0.78, 2.66]	

NE: 推定不可

*: 病期 (II 以下、III 以上)、エストロゲン受容体の状態 (陽性、陰性)、プロゲステロン受容体の状態 (陽性、陰性) 及び地域を共変量とした Cox 回帰モデル

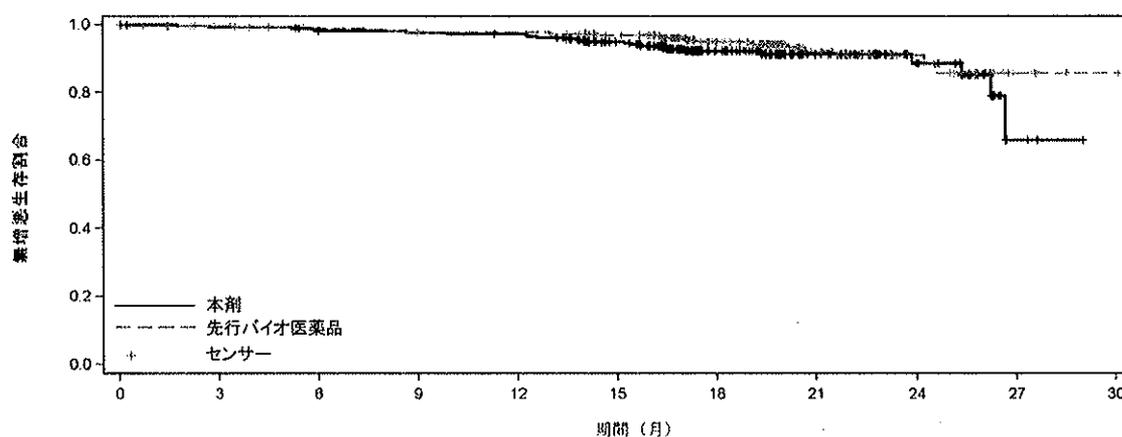


図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

表 16 OS の中間解析の結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)
死亡数 (%)	7 例 (2.6%)	5 例 (1.8%)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%信頼区間]	1.69 [0.53, 5.39]	

NE: 推定不可

*: 病期 (II 以下、III 以上)、エストロゲン受容体の状態 (陽性、陰性)、プロゲステロン受容体の状態 (陽性、陰性) 及び地域を共変量とした Cox 回帰モデル

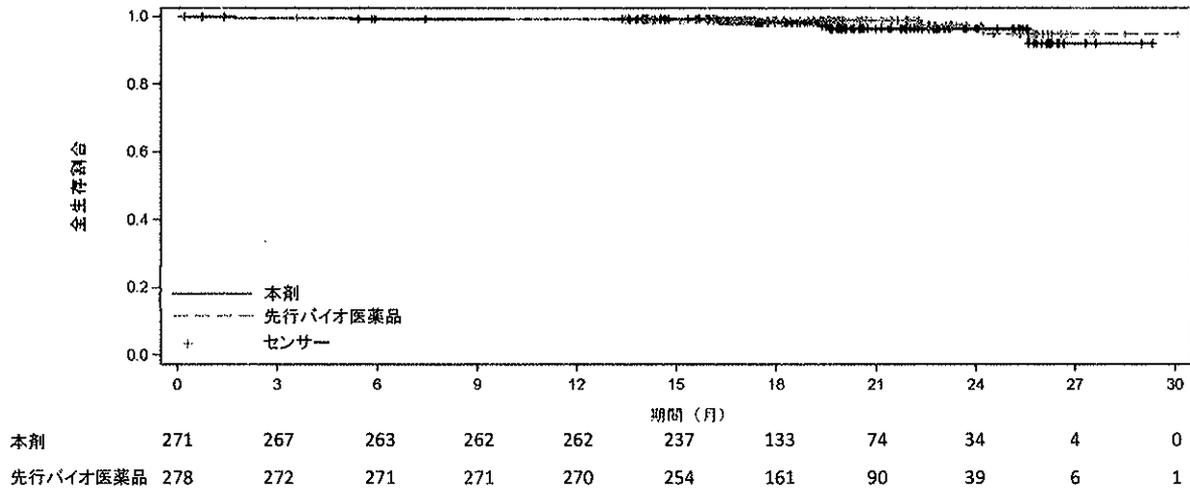


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

7.R.2.4 日本人部分集団における有効性について

申請者は、CT-P6 3.2 試験成績に基づき、全集団と日本人集団における有効性の一貫性について、以下のように説明している。

日本人 HER2 陽性早期乳癌患者において、主要評価項目とされた pCR 率は表 17 のとおりであった。日本人集団において全集団に対し群間差に差異が認められたことについて、被験者数が限られていること、また、日本人集団における病期分類、組織学的グレードの両群間の偏りが pCR 率の群間差に影響を及ぼした可能性が考えられた。

以上を踏まえ、日本人集団の被験者数は限定的ではあるものの全体集団と日本人集団の結果は概ね一貫しており、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有効性について同等と判断することに特段の問題はないと考える。

表 17 日本人部分集団における pCR 率 (治験実施施設判定、20 年 月 日データカットオフ)

	PPS		ITT	
	本剤 (14 例)	先行バイオ医薬品 (14 例)	本剤 (15 例)	先行バイオ医薬品 (15 例)
pCR 例数 (pCR 率) [95%信頼区間] *1	8 例 (57.1%) [28.9%, 82.3%]	10 例 (71.4%) [41.9%, 91.6%]	8 例 (53.3%) [26.6%, 78.7%]	10 例 (66.7%) [38.4%, 88.2%]
群間差 [95%信頼区間] *2	-14.29% [-51.08%, 25.64%]		-13.33% [-49.08%, 25.15%]	

*1: 95%信頼区間は二項分布に基づく正確な方法で算出

*2: 95%信頼区間は unconditional approach (J Am Stat Assoc 1980; 75: 386-94) の方法で算出

機構は、以下のように考える。

全集団において本剤と先行バイオ医薬品の pCR 率の同等性は示されており、日本人集団において全集団と比較して群間差の値に小さくない差異が認められたものの、申請者の説明については一定の理解はでき、日本人集団における本剤と先行バイオ医薬品の pCR 率の同等性が否定されるものではないと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績（CT-P6 1.5 試験、CT-P6 3.2 試験、CT-P6 1.4 試験、CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 試験）や以下の点等について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイル、有害事象の発現状況及び免疫原性に特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。ただし、本剤において現時点までに得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。本剤の安全性について、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、CT-P6 3.2 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 18 安全性の概要（CT-P6 3.2 試験）

	術前補助療法期		術後補助療法期	
	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)	本剤 (271 例)	先行バイオ医薬品 (278 例)
全有害事象	255 (94.1)	264 (95.0)	139 (51.3)	147 (52.9)
Grade 3 以上の有害事象	98 (36.2)	106 (38.1)	9 (3.3)	16 (5.8)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	112 (41.3)	129 (46.4)	50 (18.5)	63 (22.7)
死亡に至った有害事象	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	19 (7.0)	22 (7.9)	3 (1.1)	12 (4.3)
投与中止に至った有害事象	7 (2.6)	9 (3.2)	2 (0.7)	4 (1.4)

例数 (%)

術前補助療法期において、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、本剤群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象並びに本剤群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

術後補助療法期において、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、本剤群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象並びに本剤群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

以上の CT-P6 3.2 試験の結果から、本剤群と先行バイオ医薬品群で安全性プロファイルに特段の差異は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 日本人における安全性について

申請者は、日本人における本剤の安全性について、CT-P6 3.2 試験において認められた安全性情報を基に以下のように説明している。

CT-P6 3.2 試験における日本人集団の安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 日本人集団における安全性の概要 (CT-P6 3.2 試験)

	術前補助療法期		術後補助療法期	
	本剤 (15 例)	先行バイオ医薬品 (15 例)	本剤 (15 例)	先行バイオ医薬品 (15 例)
全有害事象	15 (100)	15 (100)	12 (80.0)	14 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	7 (46.7)	11 (73.3)	0	2 (13.3)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	11 (73.3)	10 (66.7)	8 (53.3)	6 (40.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0

CT-P6 3.2 試験の術前補助療法期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象（本剤群、先行バイオ医薬品群、以下、同順）は、便秘（13/15 例（86.7%）、6/15 例（40.0%））、悪心（11/15 例（73.3%）、8/15 例（53.3%））、嘔吐（6/15 例（40.0%）、1/15 例（6.7%））、味覚異常（6/15 例（40.0%）、3/15 例（20.0%））、ALT 増加（5/15 例（33.3%）、2/15 例（13.3%））及び背部痛（5/15 例（33.3%）、1/15 例（6.7%））であった。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 Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

CT-P6 3.2 試験の術後補助療法期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象（本剤群、先行バイオ医薬品群、以下、同順）は、上気道感染（4/15 例（26.7%）、0/15 例）、鼻咽頭炎（3/15 例（20.0%）、0/15 例）及び疲労（3/15 例（20.0%）、0/15 例）であった。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 Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、日本人患者における投与経験は限られるものの、日本人において本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 免疫原性について

機構は、提出された試験成績（CT-P6 1.5 試験、CT-P6 3.2 試験、CT-P6 1.4 試験、CT-P6 1.1 試験及び CT-P6 3.1 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・効果は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集することが適切であると考え。本剤に対して、申請どおり「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・効果の外挿について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌である。臨床試験では 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（平成 13 年 3 月 8 日付けハーセプチン審査報告書、平成 23 年 2 月 8 日付けハーセプチン審査報告書等）。

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 及び HER2 陽性早期乳癌患者での有効性の同等性が確認されていることから、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。

HER2 陽性早期乳癌と 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から、薬理作用、PK 及び HER2 陽性乳癌に対する臨床の有効性において本剤が先行バイオ医薬品と高い類似性を示している場合、HER2 陽性進行・再発胃癌に対しても同様の有効性を示すと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。したがって、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量で、先行バイオ医薬品と同様に適切な使用上の注意を付した上であれば、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 日付薬食審査発第 0304007 号）に基づき、HER2 陽性進行・再発胃癌の申請効能・効果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。しかしながら、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、本剤の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ことが重要と考える。

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）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結合活性やその他の生物活性が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、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、HER2 陽性早期乳癌患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有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかったことから、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 1 月 18 日

申請品目

〔販売名〕	①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」、同点滴静注用 150 mg 「NK」 ②トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」、同点滴静注用 150 mg 「CTH」
〔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 ¹⁾]
〔申請者〕	①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
〔申請年月日〕	平成 29 年 4 月 11 日

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との有効性の同等性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

本剤の効能・効果に関する機構の判断について、専門委員からは概ね支持されたが、一部の専門委員からは、CT-P6 3.2 試験の対象とされた HER2 陽性乳癌ではなく、HER2 陽性進行・再発胃癌のみが効能・効果として付されることについての懸念も示された。しかしながら、①品質、非臨床、PK 試験及び HER2 陽性早期乳癌を対象とした CT-P6 3.2 試験により本剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性は確認されていること、②HER2 陽性乳癌と HER2 陽性進行・再発胃癌における本剤の HER2 陽性細胞に対する作用機序に明確な差異はないと考えること、の観点から、HER2 陽性進行・再発胃癌に対しても先行バイオ医薬品と同様に本剤の臨床的有用性が期待できると考え、本剤の効能・効果を「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することは可能であると機構は説明し、専門委員も同意した。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、現時点において、本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、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ことが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、表 21 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であると判断した。

¹⁾ 平成 29 年 12 月 28 日付け薬生薬審発 1228 第 1 号「医薬品の一般名称について」により一般名が定められた。

表 20 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"> ・ 該当なし 		

表 21 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

*：表 22 参照

表 22 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長期に使用された本剤の安全性及び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	3 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	投与開始後 1 年間
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	150 例
主な調査項目	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、羊水過少

2. 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治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 1〕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
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 the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
■	■	■
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
DCIS	Ductal carcinoma in situ	非浸潤性乳管癌
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cell	生産培養終了時の細胞
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
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
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 陽性早期乳癌	—	HER2 過剰発現が確認された早期乳癌
HER2 陽性転移性乳癌	—	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌
HER2 陽性乳癌	—	HER2 過剰発現が確認された乳癌
HER3	Human epidermal growth factor receptor type 3	ヒト上皮増殖因子受容体 3 型
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
■	■	■
ITT	Intention-To-Treat	—
K _D	Dissociation constant	解離定数
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MF	Master file	原薬等登録原簿
NANA	N-acetylneuraminic acid	N-アセチルノイラミン酸
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間

PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エピルビシン	—	エピルビシン塩酸塩
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 「NK」及び同点滴静注用 60 mg 「CTH」
150 mg 製剤	—	トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「NK」及び同点滴静注用 150 mg 「CTH」
440 mg 製剤	—	
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 「NK」、同注射用 150 mg 「NK」、同注射用 60 mg 「CTH」及び同注射用 150 mg 「CTH」
本薬	—	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○]

