

審査報告書

平成 30 年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」、同点滴静注用 150 mg 「ファイザー」
- [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 3]
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 12 月 22 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 3] 64.5 mg 又は 156.6 mg を含有する用時溶解型注射剤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 3]（以下、トラスツズマブ後続 3）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 3 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 3 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Trastuzumab [Trastuzumab Biosimilar 3] (Trastuzumab Biosimilar 3) 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 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Trastuzumab Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-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 3] 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 FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHNKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPPKP
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

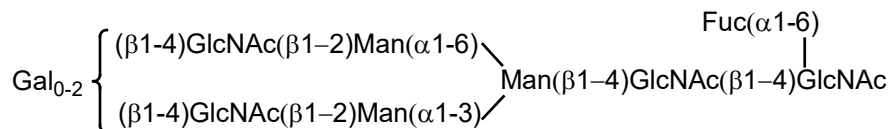
糖鎖結合：N300

部分的プロセッシング：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 過剰発現が確認された乳癌

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法及び用量]

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

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕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 回目以降の投与は 30 分間まで短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 7 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] トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「ファイザー」、同注射用 150 mg 「ファイザー」
[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] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 12 月 22 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型注射剤²⁾

[申請時の効能・効果]

HER2 過剰発現が確認された乳癌

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[申請時の用法・用量]

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

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○] として初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○] として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与は 30 分間まで短縮できる。

²⁾ 日本薬局方注射用水 3.0 mL 又は 7.2 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続○] 60 mg 又は 150 mg を含む注射液を採取可能となるように、それぞれ 64.5 mg 又は 156.6 mg 過量充填されている。

[目 次]

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	11
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	11
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	26
9.審査報告（1）作成時における総合評価	26

[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。

トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「ファイザー」及び同注射用 150 mg 「ファイザー」は、申請者により創製され、ハーセプチンを先行バイオ医薬品として開発された製剤である。2018 年 6 月現在、EU 等の国又は地域で審査中であり、米国では Complete Response Letter が発出されている。

「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を申請効能・効果として製造販売承認申請されたが、申請後に、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」の効能・効果に対する B 法の用法・用量については、XXXXXXXXXX 取り下げられた。

本剤の販売名は、トラスツズマブ BS 注射用 60 mg 「ファイザー」及び同注射用 150 mg 「ファイザー」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 「ファイザー」及び同点滴静注用 150 mg 「ファイザー」へ変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

トラスツズマブのアミノ酸配列情報に基づいて合成した H 鎖及び L 鎖の遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は、 -125°C 以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、UF/DF、薬液調製・最終ろ過及び充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、UF/DF 及び薬液調製・最終ろ過工程とされている。

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

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、顕微鏡検査及び無菌試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質による汚染は認められなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性 マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
低 pH ウイルス不活化	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 12.0*	≥ 14.0	≥ 13.8

*：申請者は、異種指向性マウス白血病ウイルスのウイルス除去ろ過工程について、スパイクしたウイルスの力価が期待値よりも低かったため当該工程のクリアランス指数は低かったが、総クリアランス指数の算出にマウス微小ウイルスの結果を用いた場合、総クリアランス指数は ≥ 15.0 となると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、WCB の導入である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、いずれの臨床試験でも変更前製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されたが、第Ⅲ相試験である B3271002 試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤も使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

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、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション、比吸光度
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質*	HER2 結合活性
	FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a、FcγR III b 及び FcRn 結合親和性、C1q 結合活性
	細胞増殖阻害活性、細胞周期への影響、アポトーシス誘導活性、HER2 リン酸化亢進活性、HER3 リン酸化阻害活性
	ADCC 活性、レポータージーンアッセイ、CDC 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 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 における特性解析結果等に基づき、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが目的物質関連物質とされた。

不純物A*及び不純物B* が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、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

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*及び不純物H* 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。

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（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、純度試験（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（細胞増殖阻害活性）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

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	-40±10℃	60 カ月	ステンレス製容器
	申請製法	3		36 カ月*	
	変更前製法	3	-20±5℃	60 カ月	
	申請製法	3		36 カ月*	
加速試験	申請製法	3	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	25±2℃ /60±5%RH	1 カ月	

*：60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、XXXXXXXXXX月時点で変更前製法の2ロット（-20±5℃及び-40±10℃各1ロット）のXXXXXXXXXXが高値を示したことを除き、いずれの試験項目においても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。申請者は、XXXXXXXXXXが高値を示した原因は試験法のバラツキと考えられると説明している。

加速試験では、XXXXXXXXXXについて、XXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた品質の変化に加えて、XXXXXXXXXXにおける不純物A*の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器を用いて、-50～-15℃で保存するとき、60 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（8 又は 15 mL）あたり本薬 64.5 又は 156.6 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖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、原薬の解凍・小分け、攪拌、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、全打栓・巻締め、検査・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において製造工程の大きな変更はなく、臨床試験用製剤製造時から実生産を反映した工程で製造された。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、再調整時間、XXXXXXXXXX、浸透圧、pH、純度試験（溶状、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、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、生物活性（細胞増殖阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	製剤規格	原薬の製法	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*	クロロブチルゴム栓及びガラスバイアル
	150 mg	変更前製法	3		60 カ月	
		申請製法	3		24 カ月*	
加速試験	60 mg	申請製法	3	30±2℃/75±5%RH	12 カ月	
	150 mg	変更前製法	3		6 カ月	
		申請製法	3			
苛酷試験（温度）	60 mg	申請製法	1	40±2℃/75±5%RH	1 カ月	
	150 mg	変更前製法	3			
苛酷試験（光）	60 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、5±3℃		
		申請製法	1			
	150 mg	変更前製法	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、25±2℃/60±5%RH	

*：60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験の結果、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験の結果、XXXXXXXXXXの増加傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向並びにXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの減少傾向、XXXXXXXXXXにおける不純物 A* の増加傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXX

の減少傾向が認められた。また、60 mg 製剤では、カ月時点で1ロットの が低値を示したが、申請者は試験法のバラツキが原因と考えられると説明している。

苛酷試験（温度）の結果、 の増加傾向、 における の増加傾向並びに 及び の減少傾向、 における 不純物A* の増加傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、60 mg 製剤及び 150 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、それぞれ 24 カ月及び 60 カ月とされた。

2.3 QbD

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

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：確認試験、生物活性、タンパク質濃度、性状（濁度及び色調）、pH、
（ ）、N 結合型糖鎖プロファイル、
、
、 不純物A*、不純物B*、HCP、宿主細胞由来 DNA、バイオバーデン、エンドトキシン、外来性感染性物質並びにマイコプラズマ

製剤の CQA：確認試験、生物活性、タンパク質濃度（溶解後）、含量均一性、溶状（不溶性異物、
澄明性及び色調）、pH、不溶性微粒子、
（ ）、
、 不純物A*、
、不純物B*、エンドトキシン、無菌試験並びに

- 工程の特性解析

原因／結果解析及び欠陥モード影響解析アプローチにより、工程パラメータ及び物質特性のリスクランク付けが行われた。また、品質への影響に基づき、各工程パラメータ及び物質特性の分類及び許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程内管理試験、工程パラメータの管理、特性解析試験、規格及び試験方法、安定性試験、原材料の管理等の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてハーセプチン（国内承認品）及び EU 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、電荷不均一性に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、EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。³⁾

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。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

電荷不均一性について、本剤は先行バイオ医薬品に対して主ピークの割合が小さく、塩基性ピークの割合が大きかったが、この点について申請者は以下のように説明している。

本剤は、先行バイオ医薬品よりも H 鎖 C 末端リシンを有する分子種の含量が多いため塩基性ピークの割合が大きいが、H 鎖 C 末端リシンを有する分子種は免疫原性を含む安全性、標的抗原との結合性及び体内動態に影響を及ぼさないことが知られている (J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007; 852: 250-6、Biotechnol Bioeng. 2011; 108: 404-12 等)。したがって、当該差異は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると判断している。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に上述の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、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 *in vitro* 試験が実施された。非臨床薬理試験には、先行バイオ医薬品として国内承認品及び EU 承認品が用いられた。

3.1 薬理作用の比較試験

3.1.1 HER2 に対する結合親和性

HER2 に対する結合親和性が、SPR 法により検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の HER2 に対する解離定数は、それぞれ $2.09\sim 9.36\times 10^{-12}$ mol/L (n=19)、 $2.14\sim 2.23\times 10^{-12}$ mol/L (n=2) 及び $1.27\sim 9.37\times 10^{-12}$ mol/L (n=37) であった。

3.1.2 膜結合型 HER2 に対する結合活性

HER2 に対する結合活性が、SK-BR-3 細胞 (HER2 高発現ヒト乳癌由来細胞株) を用いたフローサイトメトリー法により検討された。本剤及び EU 承認品は同様な濃度反応曲線を示した。

3.1.3 FcγR 及び FcRn に対する結合親和性

FcγR (FcγR I、FcγR II a (131H 及び 131R)、FcγR II b、FcγR III a (158F 及び 158V) 及び FcγR III b) 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、国内承認品及び EU 承認品の FcγR 及び FcRn に対する解離定数は、それぞれ表 5 のとおりであった。

³⁾ 米国で承認されている Herceptin (米国承認品) についても品質の試験成績が提出されているが、本申請においては EU 承認品を用いた非臨床及び臨床試験成績を同等性評価に利用しているため、国内承認品と EU 承認品が同一と見なせるかについて評価を行った。

表 5 FcγR 及び FcRn 結合親和性

Fc 受容体	解離定数 (mol/L)		
	本剤	国内承認品	EU 承認品
FcγR I	4.92~5.58×10 ⁻⁹ (n=6)	5.77~5.87×10 ⁻⁹ (n=2)	5.41~6.06×10 ⁻⁹ (n=6)
FcγR II a (131H)	1.89~2.20×10 ⁻⁶ (n=6)	1.94~1.97×10 ⁻⁶ (n=2)	1.90~2.15×10 ⁻⁶ (n=6)
FcγR II a (131R)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=2)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)
FcγR II b	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=2)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)
FcγR III a (158F)	3.96~5.34×10 ⁻⁷ (n=14)	4.88~4.96×10 ⁻⁷ (n=2)	4.28~7.64×10 ⁻⁷ (n=11)
FcγR III a (158V)	8.13~11.8×10 ⁻⁸ (n=14)	1.08~1.11×10 ⁻⁷ (n=2)	1.02~1.85×10 ⁻⁷ (n=11)
FcγR III b	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=2)	>2,500×10 ⁻⁹ (n=6)
FcRn	4.22~5.29×10 ⁻⁷ (n=11)	5.69~5.71×10 ⁻⁷ (n=2)	4.76~6.17×10 ⁻⁷ (n=11)

3.1.4 C1q 結合活性

C1q に対する結合活性が、ELISA 法により検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品は同様な濃度反応曲線を示した。

3.1.5 ヒト乳癌由来細胞株に対する細胞増殖阻害活性

SK-BR-3 細胞に対する細胞増殖阻害活性が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 80~126% (n=28)、83~113% (n=20) 及び 81~126% (n=74) であった。

3.1.6 HER2 及び HER3 のリン酸化への影響

HER2 及び HER3 のリン酸化への影響が、BT474 細胞 (HER2 高発現ヒト乳癌由来細胞株) を用いてウェスタンブロット法により検討された。本剤及び EU 承認品は、同様の HER2 リン酸化亢進及び HER3 リン酸化抑制作用を示した。

3.1.7 細胞周期への影響

細胞周期への影響が、BT474 細胞を用いて S 期の細胞数をフローサイトメトリー法で測定することにより検討された。未処理の細胞と比較して、本剤及び EU 承認品で処理したときの S 期の細胞数は減少し、その細胞数減少の割合は同様であった。

3.1.8 アポトーシス誘導活性

本剤又は EU 承認品 (0.0051~100 µg/mL) で BT474 細胞を刺激後 48 時間時点のアポトーシス誘導活性が、カスパーゼ 3/7 酵素活性の蛍光シグナルを指標として検討された。未処理の細胞に対して、本剤と EU 承認品のアポトーシス発現は共に約 150%であり、アポトーシス誘導活性は類似していた。

3.1.9 ADCC 活性

エフェクター細胞として FcγR III a の遺伝子型が 158V/V である初代培養 NK 細胞、ターゲット細胞として SK-BR-3 細胞を用いて、ADCC 活性が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 92~142% (n=27)、118~126% (n=2) 及び 58~133% (n=23) であった。なお、FcγR III a の遺伝子型が 158V/F である初代培養 NK 細胞をエフェクター細胞としたときの ADCC 活性も検討され、検討された濃度において本剤と EU 承認品の生物活性の類似性が確認されている。

エフェクター細胞として FcγRIIIa の遺伝子型が 158V/F である健康なドナーに由来する PBMC、ターゲット細胞として SK-BR-3 細胞を用いて、ADCC 活性が検討された。本剤及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 104~117% (n=3) 及び 89~123% (n=3) であった。

3.1.10 レポータージーンアッセイ

エフェクター細胞として FcγRIIIa (158V) の遺伝子を導入した Jurkat 細胞 (ヒト T 細胞性白血病由来細胞株)、ターゲット細胞として SK-BR-3 細胞を用いて、レポータージーンアッセイにより ADCC 活性に関連する FcγRIIIa を介したシグナル伝達が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 105~151% (n=27)、118~120% (n=2) 及び 52~152% (n=22) であった。

3.1.11 CDC 活性

補体源としてヒト血清を用いて SK-BR-3 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤及び EU 承認品に CDC 活性は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、マウス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。非臨床薬物動態試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品及び米国承認品が用いられた。

マウスの血清中トラスツズマブ濃度は、ELISA 法 (定量範囲: 20~2,500 ng/mL) により測定された。

4.1 単回投与 (CTD 4.2.3.1.1)

雄性マウスに、本剤又は先行バイオ医薬品 1、10 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したときの TK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 雄性マウスに単回静脈内投与したときの TK パラメータ

被験薬	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-2880 h} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤	1	22.8±1.90	4,200	4,220	380
	10	318±49.4	51,400	51,800	440
	100	2,520±219	285,000	286,000	309
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	1	18.6±8.55	4,590	4,650	536
	10	281±49.9	51,500	51,800	392
	100	2,700±450	298,000	298,000	280
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	1	26.3±5.83	4,050	4,080	416
	10	269±52.7	49,800	50,000	352
	100	2,620±332	289,000	289,000	320

5 例/群/時点の平均血清中濃度から各パラメータを算出。C_{max} については平均値±標準偏差。

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

本薬の毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品を用いた単回投与毒性試験並びに本剤を用いた反復投与毒性試験が実施された。毒性試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品及び米国承認品が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた単回静脈内投与 TK 試験において急性毒性が評価された (表 7)。なお、本試験においては剖検及び病理組織学的検査は実施されていない。

表 7 雄性マウスを用いた単回静脈内投与 TK/忍容性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄性マウス (CD-1)	静脈内	本剤、先行バイオ医薬品	0、1、10、100	本剤又は先行バイオ医薬品に関連する毒性変化なし	100	4.2.3.1.1*

*: TK も検討された (4.1 参照)。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 2 週間反復静脈内投与試験が実施された (表 8)。

表 8 雌雄マウスを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	2 週間 (2 回/週)	本剤 0、10、100	本剤に関連する毒性変化なし	100	4.2.3.2.1*

*: TK も検討され、本剤 10 又は 100 mg/kg を最終投与後 24 時間の血清中薬物濃度は、雄でそれぞれ 330 及び 1,240 µg/mL、雌でそれぞれ 251 及び 1,030 µg/mL であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性試験に関する情報を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は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、B3271001 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、B3271002 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。上記 2 試験以外に、B3271006 試験及び B3271004 試験の成績が参考資料として提出され、機構は安全性に係る参考情報として利用した (表 9)。

なお、先行バイオ医薬品として、B3271001 試験では EU 承認品及び米国承認品が、B3271002 試験及び B3271004 試験では EU 承認品が、B3271006 試験では米国承認品が、それぞれ使用された。

表9 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	B3271001	PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討	健康被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	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	B3271002	有効性の同等性検証並びに PK、免疫原性及び安全性の比較検討	化学療法歴のない HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者		28 日間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品を初回 4mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg で各サイクルの第 1、8、15、22 日に、パクリタキセル 80 mg/m ² を各サイクル第 1、8、15 日目に点滴静脈内投与
参考	海外	B3271006	安全性の比較検討	健康被験者		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
		B3271004	PK の非劣性検証並びに有効性、免疫原性及び安全性の検討	手術可能な HER2 陽性乳癌患者		21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に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）、ドセタキセル 75 mg/m ² 、カルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔で点滴静脈内投与

7.1 分析法

血清中トラスツズマブ濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 0.500 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電気化学発光法（感度：4.45 ng/mL（B3271001 試験の本剤群）、4.82 ng/mL（B3271002 試験及び B3271004 試験の本剤群）、3.11 ng/mL（B3271001 試験の先行バイオ医薬品群）又は 6.36 ng/mL（B3271002 試験及び B3271004 試験の先行バイオ医薬品群））により評価された。

血清中抗トラスツズマブ抗体の中和活性は、競合リガンド結合法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：B3271001 試験<2012 年 5 月～2012 年 12 月>）

健康男性被験者（目標症例数 105 例（各群 35 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに免疫原性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 6 mg/kg を 90 分かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 105 例（本剤群 35 例、EU 承認品群 35 例、米国承認品群 35 例）に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与が完了しなかった 3 例及び注射部位血管外漏出が生じた 1 例を除いた 101 例（本剤群 34 例、EU 承認品群 35 例、米国承認品群 32 例）が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_t の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、幾何平均の比の 90%信頼区間は事前に設定された同等性許容域（80～125%）の範囲内であった。

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

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C _{max}	91.49	[85.32, 98.09]
		AUC _t	92.66	[86.44, 99.34]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C _{max}	97.41	[90.71, 104.62]
		AUC _t	99.94	[93.08, 107.31]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C _{max}	106.48	[99.20, 114.30]
		AUC _t	107.85	[100.50, 115.75]

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

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

製剤	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)
本剤	34	159±26	35,700±6,287	37,130±6,305	0.166±0.026	56.1±8.2	213±42
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	35	174±31	38,510±6,569	40,330±6,994	0.153±0.025	51.7±6.9	220±42
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	32	164±31	35,870±6,878	37,310±6,728	0.166±0.032	55.7±8.8	212±47

平均値±標準偏差

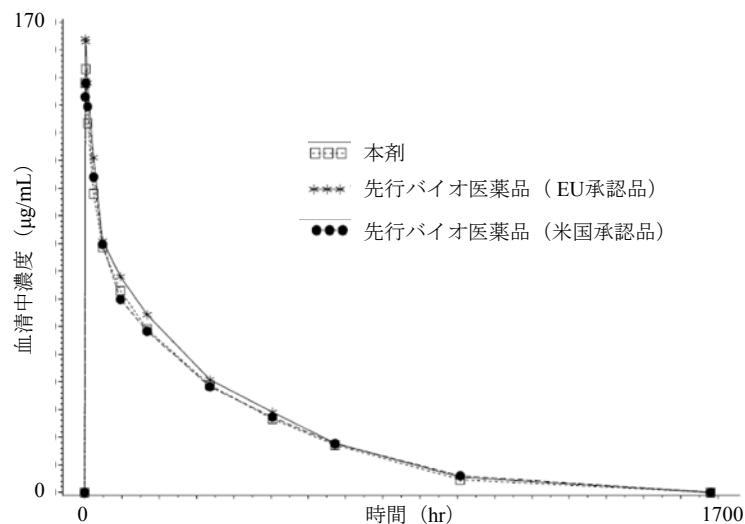


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (中央値 : PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 28/35 例 (80.0%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 29/35 例 (82.9%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 29/35 例 (82.9%) に認められた。発現率がいずれかの投与群で 20%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 主な有害事象（いずれかの投与群で20%以上：安全性解析対象集団）

	本剤群 (35 例)	先行バイオ医薬品群 (EU 承認品) (35 例)	先行バイオ医薬品群 (米国承認品) (35 例)
全有害事象	28 (80.0)	29 (82.9)	29 (82.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	10 (28.6)	3 (8.6)	2 (5.7)
悪寒	9 (25.7)	7 (20.0)	5 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	13 (37.1)	10 (28.6)	7 (20.0)
神経系障害			
頭痛	10 (28.6)	12 (34.3)	8 (22.9)

例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 25/35 例 (71.4%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 24/35 例 (68.6%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 23/35 例 (65.7%) に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1/35 例 (2.9%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 1/35 例 (2.9%) に注入に伴う反応が認められた。

重篤な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、治験薬投与前に本剤群 1/35 例 (2.9%) で、また、治験薬投与後 71 日目に先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 1/35 例 (2.9%) で、抗薬物抗体が陽性であった。いずれも中和活性は陰性であった。

7.2.2 化学療法歴のない HER2 陽性の遠隔転移を有する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、5.3.5.1.2 : B3271002 試験<2014 年 2 月～実施中 (データカットオフ : 2017 年 1 月 11 日) >)

化学療法歴のない⁴⁾ HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者 (目標症例数 690 例 (各群 345 例)) を対象に、パクリタキセル併用時の本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びに PK、免疫原性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 24 カ国、143 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品を初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg で各サイクルの第 1、8、15、22 日に、パクリタキセル 80 mg/m² を各サイクル第 1、8、15 日目に点滴静脈内投与することとされた。本剤又は先行バイオ医薬品は、治験開始後第 33 週以降、パクリタキセルの投与を終了している場合は、6 mg/kg を 3 週間間隔で投与することが可能とされた。病勢進行又は許容できない毒性が認められない場合には、6 サイクル以上パクリタキセルの投与が継続された。また、トラスツズマブ製剤の投与歴 (あり、なし) 及びエストロゲン受容体の発現状態 (陽性、陰性) を層別因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 707 例 (本剤群 352 例 (うち日本人 18 例)、先行バイオ医薬品群 355 例 (うち日本人 14 例)) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 702 例 (本剤群 349 例 (うち日本人 18 例)、先行バイオ医薬品群 353 例 (うち日本人 14 例)) が安全性解析対象集団とされた。

⁴⁾ 術前・術後補助化学療法歴がある患者では、最終投与から再発までの期間が 1 年以上の患者は組入れ可能とされた。

本試験の主要評価項目は、中央判定による RECIST v1.1 に基づく奏効率（第 25 週までに CR 又は PR を達成し、第 33 週までに確定された被験者の割合）とされた。

有効性について、奏効率の結果は表 13 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の奏効率の群間比の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 13 最良総合効果及び奏効率（ITT 集団、中央判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ）

最良総合効果	本剤群（352 例）	先行バイオ医薬品群（355 例）
完全奏効（CR）	10（2.8）	13（3.7）
部分奏効（PR）	210（59.7）	223（62.8）
安定（SD）	76（21.6）	74（20.8）
病勢進行（PD）	18（5.1）	11（3.1）
評価不能（NE）	38（10.8）	34（9.6）
奏効率（CR+PR）	220（62.5）	236（66.5）
[95%信頼区間]	[57.2, 67.6]	[61.3, 71.4]
群間比	0.940	
[95%信頼区間] *	[0.842, 1.049]	

例数（%）

*：Miettinen and Nurminen 法により推定

安全性について、有害事象は本剤群 337/349 例（96.6%）、先行バイオ医薬品群 339/353 例（96.0%）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 316/349 例（90.5%）、先行バイオ医薬品群 314/353 例（89.0%）に認められた。いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 5%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 主な有害事象

（いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 5%以上：安全性解析対象集団、2017 年 1 月 11 日データカットオフ）

	本剤群（349 例）		先行バイオ医薬品群（353 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	337（96.6）	120（34.4）	339（96.0）	129（36.5）
胃腸障害				
下痢	56（16.0）	0	66（18.7）	4（1.1）
悪心	53（15.2）	1（0.3）	64（18.1）	1（0.3）
嘔吐	25（7.2）	2（0.6）	24（6.8）	3（0.8）
口内炎	23（6.6）	1（0.3）	12（3.4）	0
便秘	20（5.7）	0	26（7.4）	0
腹痛	11（3.2）	0	28（7.9）	1（0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	50（14.3）	1（0.3）	43（12.2）	2（0.6）
疲労	44（12.6）	3（0.9）	49（13.9）	7（2.0）
発熱	26（7.4）	0	21（5.9）	0
末梢性浮腫	24（6.9）	1（0.3）	43（12.2）	3（0.8）
感染症および寄生虫症				
上気道感染	30（8.6）	0	40（11.3）	0
ウイルス性気道感染	20（5.7）	0	11（3.1）	0
鼻咽頭炎	15（4.3）	1（0.3）	18（5.1）	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	41（11.7）	3（0.9）	36（10.2）	0
筋肉痛	22（6.3）	0	34（9.6）	2（0.6）
四肢痛	19（5.4）	3（0.9）	20（5.7）	0
骨痛	19（5.4）	0	12（3.4）	0
背部痛	14（4.0）	1（0.3）	30（8.5）	1（0.3）

	本剤群 (349 例)		先行バイオ医薬品群 (353 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害				
貧血	120 (34.4)	12 (3.4)	131 (37.1)	13 (3.7)
好中球減少症	99 (28.4)	35 (10.0)	91 (25.8)	28 (7.9)
白血球減少症	36 (10.3)	5 (1.4)	41 (11.6)	9 (2.5)
血管障害				
高血圧	32 (9.2)	8 (2.3)	24 (6.8)	7 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	29 (8.3)	0	28 (7.9)	0
呼吸困難	17 (4.9)	2 (0.6)	20 (5.7)	3 (0.8)
鼻出血	15 (4.3)	0	23 (6.5)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	34 (9.7)	1 (0.3)	30 (8.5)	2 (0.6)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	93 (26.6)	13 (3.7)	83 (23.5)	11 (3.1)
頭痛	41 (11.7)	1 (0.3)	52 (14.7)	2 (0.6)
末梢性ニューロパチー	31 (8.9)	3 (0.9)	33 (9.3)	3 (0.8)
浮動性めまい	31 (8.9)	3 (0.9)	18 (5.1)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	21 (6.0)	0	16 (4.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	189 (54.2)	0	185 (52.4)	0
発疹	22 (6.3)	1 (0.3)	24 (6.8)	0
臨床検査				
駆出率減少	35 (10.0)	4 (1.1)	39 (11.0)	5 (1.4)
ALT 増加	33 (9.5)	2 (0.6)	41 (11.6)	8 (2.3)
AST 増加	29 (8.3)	2 (0.6)	26 (7.4)	4 (1.1)
血中ALP 増加	19 (5.4)	4 (1.1)	25 (7.1)	2 (0.6)
体重増加	15 (4.3)	6 (1.7)	20 (5.7)	5 (1.4)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 53/349 例 (15.2%)、先行バイオ医薬品群 56/353 例 (15.9%) に認められた。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、本剤群で疾患進行 12 例、肺塞栓症 5 例、肺炎及び低カリウム血症各 4 例、貧血及び好中球減少症各 3 例、深部静脈血栓症、肺水腫、心肺停止、心房細動、末梢性ニューロパチー、高血糖及び悪性胸水各 2 例、先行バイオ医薬品群で疾患進行 12 例、心不全及び蜂巣炎各 4 例、肺炎及び発熱各 3 例、肺塞栓症、尿路感染、虚血性脳卒中、敗血症、転倒、駆出率減少及び子宮内膜増殖症各 2 例であった。このうち、本剤群の好中球減少症 3 例、貧血、肺水腫及び末梢性ニューロパチー各 2 例、肺塞栓症、肺炎、低カリウム血症、深部静脈血栓症、心房細動及び高血糖各 1 例、先行バイオ医薬品群の心不全 4 例、発熱及び駆出率減少各 2 例、肺炎、敗血症及び蜂巣炎各 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 46/349 例 (13.2%)、先行バイオ医薬品群 41/353 例 (11.6%) に認められた。いずれかの投与群で 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、本剤群で末梢性感覚ニューロパチー 18 例、駆出率減少 6 例、末梢性ニューロパチー 3 例、薬物過敏症、好中球減少症及び胸水各 2 例、先行バイオ医薬品群で末梢性感覚ニューロパチー 11 例、駆出率減少 5 例、末梢性ニューロパチー 4 例、ALT 増加 2 例であった。このうち、本剤群の末梢性感覚ニューロパチー 18 例、駆出率減少 6 例、末梢性ニューロパチー 3 例、好中球減少症及び薬物過敏症各 2 例、胸

水 1 例、先行バイオ医薬品群の末梢性感覚ニューロパチー11 例、駆出率減少 5 例、末梢性ニューロパチー4 例、ALT 増加 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 6 カ月後まで）の死亡は、本剤群 34/349 例（9.7%）、先行バイオ医薬品群 39/353 例（11.0%）に認められた。死因は、本剤群で疾患進行 30 例、心肺停止 2 例、敗血症性ショック及び直腸癌各 1 例、先行バイオ医薬品群で疾患進行 27 例、心不全 2 例、心停止、急性心不全、心血管不全、脳梗塞、死亡、出血性十二指腸潰瘍、塞栓症、血液量減少性ショック、誤嚥性肺炎／疾患進行及び敗血症各 1 例であった。このうち、先行バイオ医薬品群の心不全 2 例、心血管不全 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、治験薬投与前において本剤群 30/349 例（8.6%）、先行バイオ医薬品群 14/353 例⁵⁾（4.0%）で抗薬物抗体が陽性であり、そのうち本剤群 20/30 例（66.7%）例、先行バイオ医薬品群 9/14 例（64.3%）で中和活性陽性であった。治験薬投与後、抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 1 例であり、いずれも中和抗体陽性であった。

7.3 参考資料

7.3.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2 : B3271006 試験<2014 年 1 月～2014 年 4 月>）

健康男性被験者（目標症例数 160 例（各群 80 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 6 mg/kg を 90 分かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 162 例（本剤群 81 例、先行バイオ医薬品群 81 例）に治験薬が投与され、治験薬の投与を受けた全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、治験薬を 2 mg/kg 以上投与され、投与開始後 24 時間以上試験を継続した 160 例（本剤群 80 例、先行バイオ医薬品群 80 例）が PP 集団とされた。

本試験の主要評価項目は、本剤又は先行バイオ医薬品を投与した時のベースラインからの異常な体温上昇（治験薬投与後 24 時間以内に発現した 38℃以上の発熱）の被験者の割合とされた。PP 集団における 38℃以上の発熱は、本剤群 5/80 例（6.3%）、先行バイオ医薬品群 11/80 例（13.8%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群の先行バイオ医薬品群に対する 38℃以上の発熱の相対リスクは 0.455（90%信頼区間：0.198, 1.057）であった。

安全性について、有害事象は、本剤群 31/81 例（38.3%）及び先行バイオ医薬品群 34/81 例（42.0%）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 26/81 例（32.1%）及び先行バイオ医薬品群 27/81 例（33.3%）に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 1 例に双極 1 型障害及び精神病的行動が認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定されている。

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 1 例に注入に伴う反応、悪寒、筋肉痛、頭痛、呼吸困難及び冷汗が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体検査は実施されていない。

⁵⁾ 先行バイオ医薬品群 2 例において、検査が未実施であった。

7.3.2 手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : B3271004 試験< 2014 年 9 月～2016 年 3 月>)

手術可能な HER2 陽性乳癌患者⁶⁾ (目標症例数 220 例 (各群 110 例)) を対象に、術前補助化学療法としてドセタキセル及びカルボプラチン併用時の、先行バイオ医薬品に対する本剤の PK の非劣性の検証並びに有効性、免疫原性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、海外 10 カ国、44 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に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)、ドセタキセル 75 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 を 3 週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。病勢進行又は許容できない毒性が認められない限り、6 サイクル投与された。

無作為化された 226 例 (本剤群 114 例、先行バイオ医薬品群 112 例) のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 225 例 (本剤群 113 例、先行バイオ医薬品群 112 例) が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 109/113 例 (96.5%)、先行バイオ医薬品群 106/112 例 (94.6%) 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 108/113 例 (95.6%)、先行バイオ医薬品群 106/112 例 (94.6%) に認められた。いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 5%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群 7/113 例 (6.2%)、先行バイオ医薬品群 6/112 例 (5.4%) に認められた。いずれかの群で 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発熱性好中球減少症 2 例であり、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 1/113 例 (0.9%)、先行バイオ医薬品群 3/112 例 (2.7%) に認められた。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 6 カ月後まで) の死亡は、本剤群 1/113 例 (0.9%) に認められ、先行バイオ医薬品群では認められなかった。本剤群 1 例の死因は汎血球減少症であり、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、先行バイオ医薬品群 1/112 例 (0.89%) で治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であったが、中和活性は陰性であった。

⁶⁾ 腫瘍の長径が 2.0 cm 以上であり、遠隔転移を有しない患者

表 15 主な有害事象（いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 5%以上：安全性解析対象集団）

	本剤群（113 例）		先行バイオ医薬品群（112 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	109 (96.5)	44 (38.9)	106 (94.6)	51 (45.5)
胃腸障害				
悪心	38 (33.6)	0	34 (30.4)	1 (0.9)
下痢	16 (14.2)	1 (0.9)	19 (17.0)	2 (1.8)
嘔吐	7 (6.2)	0	10 (8.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	36 (31.9)	0	23 (20.5)	0
疲労	15 (13.3)	0	19 (17.0)	0
発熱	6 (5.3)	0	5 (4.5)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	16 (14.2)	0	8 (7.1)	0
骨痛	13 (11.5)	0	5 (4.5)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	56 (49.6)	2 (1.8)	51 (45.5)	2 (1.8)
好中球減少症	38 (33.6)	29 (25.7)	41 (36.6)	34 (30.4)
白血球減少症	16 (14.2)	9 (8.0)	25 (22.3)	10 (8.9)
血小板減少症	16 (14.2)	0	19 (17.0)	2 (1.8)
発熱性好中球減少症	4 (3.5)	4 (3.5)	8 (7.1)	8 (7.1)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	7 (6.2)	0	4 (3.6)	0
末梢性ニューロパチー	6 (5.3)	0	4 (3.6)	0
味覚異常	4 (3.5)	0	6 (5.4)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	13 (11.5)	0	9 (8.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	72 (63.7)	7 (6.2)	69 (61.6)	3 (2.7)
臨床検査				
ALT 増加	7 (6.2)	1 (0.9)	10 (8.9)	0
AST 増加	3 (2.7)	0	7 (6.3)	0

例数 (%)

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、B3271001 試験において、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_t の幾何平均の比の 90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。また、B3271002 試験の母集団 PK 解析においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.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、化学療法歴のない HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした有効性の同等性を検証する B3271002 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中央判定による奏効率のリスク比の 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 B3271002 試験における①対象疾患及び治療レジメン、②主要評価項目及び同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患及び治療レジメンについて

先行バイオ医薬品は「HER2 過剰発現が確認された乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されており、化学療法単独に対して化学療法にトラスツズマブを上乗せした場合の奏効率の差は、遠隔転移を有する胃癌と比較して遠隔転移を有する乳癌で高く、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異をより感度良く評価可能な集団であると考えた。また、米国において先行バイオ医薬品が術前補助化学療法の承認を得ていない等の制限があったことから、米国を含む国際共同試験である B3271002 試験の対象患者として手術可能な乳癌は設定しなかった。

治療レジメンについて、トラスツズマブとパクリタキセル 1 週間隔投与の併用療法は試験開始当時の診療ガイドラインにおいて、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者に対する一次治療の選択肢の一つとされていた（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer (v.2.2013)、乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編 2013 年版）。

以上を踏まえ、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象とし、パクリタキセルの 1 週間隔投与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

奏効率は、標準化された基準により腫瘍縮小効果を評価でき、また、薬剤治療に対して感度が高く、定量的で客観的な臨床的に確立した評価指標であると考えること等から、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と考えた。

同等性許容域は、3 つの文献（N Engl J Med 2001; 344(11): 783-92、J Clin Oncol 2005; 23(19): 4265-74、Breast Cancer Res Treat 2007; 101(3): 355-65）のメタアナリシスの結果に基づき以下のとおり設定した。

化学療法とトラスツズマブ併用療法及び化学療法単独療法の奏効率をそれぞれ 60%及び 35%と推定し、化学療法単独群の化学療法とトラスツズマブ併用群に対する奏効率の群間の比の対数変換値を -0.54 、その片側 90%信頼区間の上限を -0.32 と推定した。 -0.32 に 0.75 を掛けた値が -0.24 であり、 ± 0.24 の範囲を逆対数変換すると $0.79 \sim 1.27$ となるが、より保守的に $0.80 \sim 1.25$ を同等性許容域として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、奏効率の同等性を検討する上では、臨床的意義の観点からは、奏効率の群間の比だけではなく奏効率の群間の差からも結果について検討することが重要と考え、この点も確認することとした。また、抗悪性腫瘍薬の有効性評価においては、OS 及び PFS も重要な指標と考えることから、副次評価項目とされた当該結果も含めて、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とした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

B3271002 試験における主要評価項目である奏効率（第 25 週までに CR 又は PR を達成し、第 33 週までに確定された被験者の割合）について、有効性解析対象集団である ITT 集団では、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間比の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（0.80~1.25）の範囲内であった（7.2.2 参照）。なお、ITT 集団における奏効率の群間差について、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差の 95%信頼区間は、表 16 のとおりであった。

表 16 奏効率（ITT 集団、中央判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ）

	本剤群 (352 例)	先行バイオ医薬品群 (355 例)
奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間]	220 (62.5) [57.2, 67.6]	236 (66.5) [61.3, 71.4]
群間差 [95%信頼区間] *	-4.0 [-11.3, 3.4]	

例数 (%)

*: 正確法により推定

また、ITT 集団における Week 33 及び Week 53 時点の奏効率は、いずれの評価時点においても本剤と先行バイオ医薬品で類似していた。

PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 17 及び図 2、表 18 及び図 3 のとおりであった。

表 17 PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、2017 年 1 月 11 日データカットオフ）

	本剤群 (352 例)	先行バイオ医薬品群 (355 例)
死亡又は増悪数 (%)	144 (40.9)	148 (41.7)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	12.2 [11.9, 12.5]	12.1 [11.8, NE]
ハザード比 [95%信頼区間]	1.00 [0.80, 1.26]	

例数 (%)、NE: 推定不可

ハザード比の推定値及び 95%信頼区間は、トラスツズマブ製剤の投与歴及びエストロゲン受容体の発現状態を層別因子とした Cox 回帰分析により算出された。

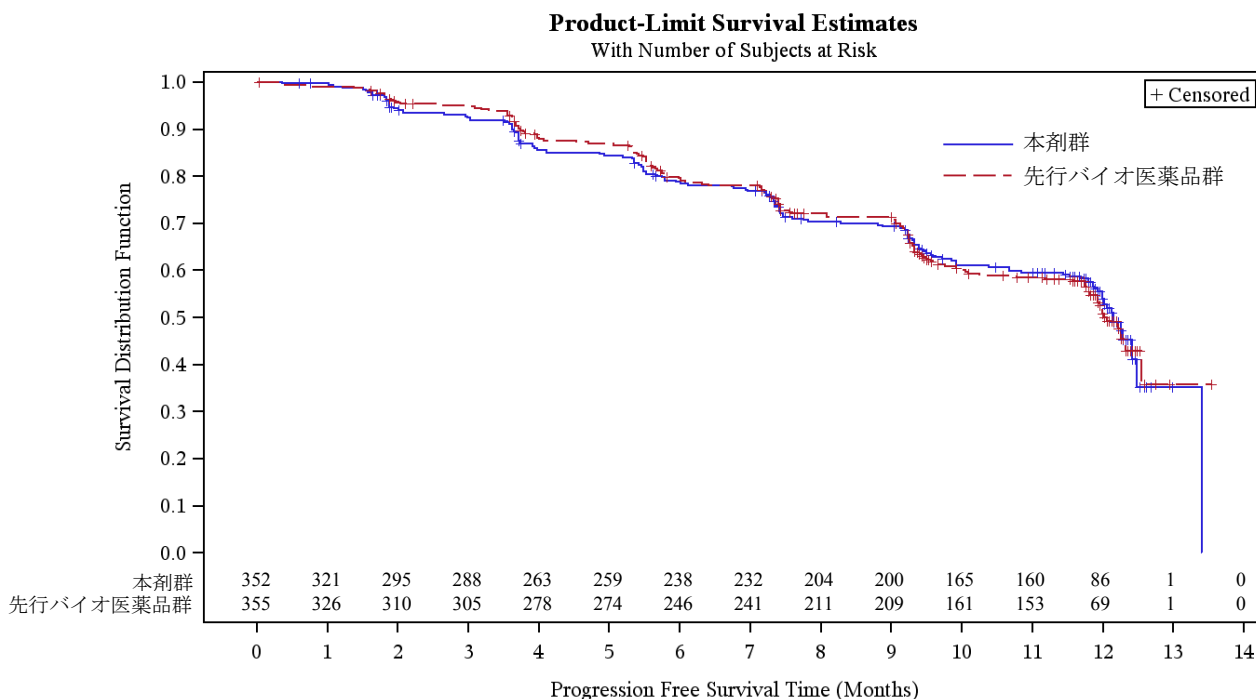


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、2017 年 1 月 11 日データカットオフ）

表 18 OS の解析結果 (ITT 集団、2017 年 1 月 11 日データカットオフ)

	本剤群 (352 例)	先行バイオ医薬品群 (355 例)
死亡数 (%)	42 (11.9)	43 (12.1)
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]	1.00 [0.66, 1.54]	

例数 (%)、NE：推定不可

ハザード比の推定値及び 95%信頼区間は、トラスツズマブ製剤の投与歴及びエストロゲン受容体の発現状態を層別因子とした Cox 回帰分析により算出された。

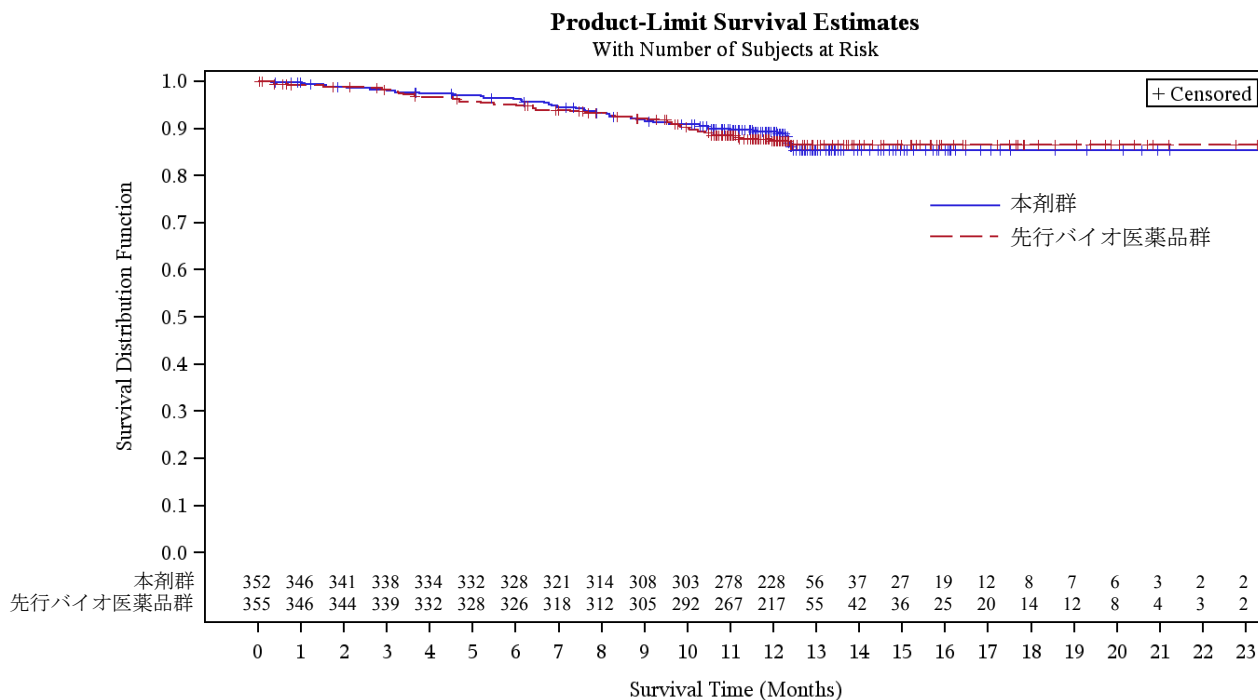


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2017 年 1 月 11 日データカットオフ)

また、B3271002 試験の日本人集団における、中央判定による奏効率（第 25 週までに CR 又は PR を達成し、第 33 週までに確定された被験者の割合）は、表 19 のとおりであった。

表 19 日本人における奏効率 (ITT 集団、中央判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ)

	本剤群 (18 例)	先行バイオ医薬品群 (14 例)
奏効率 (CR+PR)	14 (77.8)	12 (85.7)
群間比 [95%信頼区間] *	0.907 [0.615, 1.361]	

例数 (%)

* : Miettinen and Nurminen 法により推定

機構は、B3271002 試験の主要評価項目である奏効率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間比の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であり、加えて奏効率の群間差及び 95%信頼区間についても臨床的に許容できる範囲であったと考える。また、主要評価項目以外の結果についても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持していると考え。また、日本人集団において両群で同様の奏効率が認められていたことから、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。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績（B3271001 試験、B3271002 試験、B3271006 試験及び B3271004 試験）について以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。本剤の安全性について、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について

申請者は、B3271001 試験、B3271002 試験、B3271006 試験及び B3271004 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。

- 化学療法歴のない HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした B3271002 試験
B3271002 試験における安全性の概要は表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要 (B3271002 試験)

	本剤群 (349 例)	先行バイオ医薬品群 (353 例)
全有害事象	337 (96.6)	339 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	120 (34.4)	129 (36.5)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	316 (90.5)	314 (89.0)
本剤又は先行バイオ医薬品	104 (29.8)	101 (28.6)
パクリタキセル	284 (81.4)	281 (79.6)
投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 6 カ月後まで) の死亡	34 (9.7)	39 (11.0)
重篤な有害事象	53 (15.2)	56 (15.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	46 (13.2)	41 (11.6)
本剤又は先行バイオ医薬品	16 (4.6)	12 (3.4)
パクリタキセル	39 (11.2)	34 (9.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	138 (39.5)	144 (40.8)
本剤又は先行バイオ医薬品	96 (27.5)	98 (27.8)
パクリタキセル	123 (35.2)	124 (35.1)

例数 (%)

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、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった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。

先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象として、末梢性感覚ニューロパチー（本剤群：5.2%、先行バイオ医薬品群：3.1%）が認められ、先行バイオ医薬品群と比較して発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象として、好中球減少症（本剤群：11.2%、先行バイオ医薬品群：7.1%）が認められた。しかしながら、当該事象はいずれも先行バイオ医薬品又は併用化学療法において既知の有害事象であることから、当該事象の発現が本剤と先行バイオ医薬品の安全性の差異を示唆するものではないと考える。

- 手術可能な HER2 陽性乳癌患者を対象とした B3271004 試験

B3271004 試験において、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なかった（7.3.2 参照）。

- 健康被験者を対象とした B3271001 試験及び B3271006 試験

B3271001 試験において、発熱が本剤群 10/35 例 (28.6%)、EU 承認品群 3/35 例 (8.6%) 及び米国承認品群 2/35 例 (5.7%) に認められ、本剤群で発現率が高かった。B3271001 試験は症例数が少なく (1 群 35 例)、PK の同等性を評価することが目的の試験であったことから、発熱に関するさらなる評価を行うために、B3271006 試験を実施した。B3271006 試験はベースラインからの異常な体温上昇の評価を主目的としていたが、本剤群の先行バイオ医薬品群に対する相対リスクは 0.455 (90%信頼区間: 0.198, 1.057) であり、本剤群の発熱の発現率は先行バイオ医薬品群に対して高い傾向は認められなかった (7.3.1 参照)。したがって、B3271001 試験において認められた発熱の発現率の差異は、症例数が少ないことによるバラツキの影響と考えられる。なお、B3271002 試験及び B3271004 試験においても、発熱の発現率は、本剤群と先行バイオ医薬品群で類似していた (表 14、表 15)。

以上の臨床試験成績から、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、以下のように説明している。

B3271002 試験における日本人集団の安全性の概要は表 21 のとおりであった。

表 21 日本人集団における安全性の概要 (B3271002 試験)

	本剤群 (18 例)	先行バイオ医薬品群 (14 例)
全有害事象	18 (100)	14 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (27.8)	9 (64.3)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	18 (100)	14 (100)
本剤又は先行バイオ医薬品	8 (44.4)	9 (64.3)
バクリタキセル	18 (100)	14 (100)
投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 6 カ月後まで) の死亡	0	1 (7.1)
重篤な有害事象	2 (11.1)	4 (28.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (27.8)	5 (35.7)
本剤又は先行バイオ医薬品	0	1 (7.1)
バクリタキセル	5 (27.8)	4 (28.6)
休薬に至った有害事象	9 (50.0)	7 (50.0)
本剤又は先行バイオ医薬品	6 (33.3)	3 (21.4)
バクリタキセル	9 (50.0)	7 (50.0)

例数 (%)

先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20%以上高かった有害事象として、皮膚感染 (本剤群: 22.2%、先行バイオ医薬品群: 0%)、味覚異常 (本剤群: 44.4%、先行バイオ医薬品群: 7.1%)、爪の障害 (本剤群: 22.2%、先行バイオ医薬品群: 0%)、そう痒症 (本剤群: 22.2%、先行バイオ医薬品群: 0%) が認められたものの、当該事象はいずれも先行バイオ医薬品又は併用化学療法において既知の有害事象であることから、当該事象の発現が本剤と先行バイオ医薬品の安全性の差異を示唆するものではないと考える。

また、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、2 例以上に認められた重篤な有害事象、並びに本剤の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。

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、以下のように考える。

提出された試験成績から、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、現時点で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、製造販売後において本剤の免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

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

7.R.4.1 効能・効果について

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

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

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しており、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った。さらに、臨床試験において健康被験者での PK の同等性が確認されていること、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者での有効性の同等性が確認されていること、臨床試験（B3271001 試験、B3271002 試験、B3271006 試験及び B3271004 試験）において安全性に明確な差異が認められていないことから、先行バイオ医薬品の効能・効果である 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及び安全性を示すと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤については、先行バイオ医薬品に対する品質の類似性（2.4 参照）、薬理作用の高い類似性（3.1

参照)、PKの同等性(7.R.1参照)、手術可能なHER2陽性乳癌に対し同等の有効性(7.R.2参照)が確認されている。HER2陽性乳癌とHER2陽性進行・再発胃癌における腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は共通であることを踏まえると、HER2陽性の遠隔転移を有する乳癌以外の手術可能なHER2陽性乳癌及び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申請者の説明は理解できる。また、安全性プロファイルについて、現時点で先行バイオ医薬品と比べて特段の差異は認められていない(7.R.3参照)。したがって、先行バイオ医薬品と同じ使用上の注意を付した上であれば、HER2陽性の遠隔転移を有する乳癌以外の手術可能なHER2陽性乳癌及びHER2陽性進行・再発胃癌においても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が本剤でも期待できると考える。

以上より、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成21年3月4日付け薬食審査発第0304007号)に基づき、「HER2過剰発現が確認された乳癌」及び「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・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、現時点までに得られている情報は限定的であり、またHER2陽性進行・再発胃癌について本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められたこと、健康被験者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品とのPKの同等性が示されたこと、HER2陽性の遠隔転移を有する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、また、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品との間に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 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名]	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」、同点滴静注用 150 mg 「ファイザー」
[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 3] ⁷⁾
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 12 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性の同等性、安全性並びに効能・効果及び用法・用量について

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

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、製造販売後調査等の計画に関し、以下の理由から、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした使用成績調査を実施することが適切と考えた。機構の判断は、専門委員から支持された。

- HER2 陽性乳癌については HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者及び手術可能な乳癌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、安全性に特段の差異は認められなかったことから、現時点で製造販売後調査等において追加で検討すべき事項はないと考えること。
- HER2 陽性進行・再発胃癌については臨床試験が実施されていないことから、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重要であること。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、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 22 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、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を実施することが適切と判断した。

⁷⁾ 平成 30 年 8 月 1 日付け薬生薬審発 0801 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

表 22 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 ・ 血液毒性 ・ 間質性肺炎・肺障害 ・ 肝不全・肝障害 ・ 昏睡・脳血管障害・脳浮腫 ・ 腎障害 ・ 感染症 	<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"> ・ 臨床使用実態下での HER2 陽性進行・再発胃癌における本剤の有効性 		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

*：表 24 参照

表 24 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	一般使用成績調査
目的	臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	2年6カ月（登録期間：2年）
観察期間	投与開始後 24 週間
対象患者	胃癌患者
予定症例数	100 例
主な調査項目	心障害、Infusion reaction、血液毒性、間質性肺炎・肺障害、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症、有効性

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
23 及び 24	表 20 及び 表 21	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 本剤又は先行バイオ医薬品 パクリタキセル （表脚注）	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 本剤又は先行バイオ医薬品* パクリタキセル* （表脚注）
		—	*：本剤又は先行バイオ医薬品と、もしくはパクリタキセルとの因果関係が否定されなかった有害事象（両方の薬剤との因果関係が否定されなかった有害事象は除く）

3. 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

3.1 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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

HER2 過剰発現が確認された乳癌

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]

HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法を使用する。

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

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 3〕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
■	■	■
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
■	■	■
■	■	■
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Total clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C1q	Complement 1, q subcomponent	－
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Complete response	完全奏効
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EU 承認品	－	EU で承認されているトラスツズマブ製剤 (Herceptin)
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
ITT	Intent-to-treat	－
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
NE	Not evaluable	評価不能
NK 細胞	Natural killer cells	ナチュラルキラー細胞
OS	Overall survival	全奏効期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PR	Partial response	部分奏効
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定

SD	Stable disease	安定
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Terminal phase half life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
UF/DF	Ultrafiltration / Diafiltration	限外ろ過／透析ろ過
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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 「ファイザー」 及び同注射用 150 mg 「ファイザー」
本薬	—	トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続○]