衛研発　第2250号
平成13年3月8日

厚生労働省医薬局長　殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名	ハーセプチン注射用１５０
一般名	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
申請者	日本ロシュ株式会社
申請年月日	平成 12 年 1 月 28 日
申請区分	1－(1) 新有効成分
化学構造	別紙参照
特記事項	希少疾病用医薬品（指定年月日：平成 11 年 8 月 25 日）
審査担当部	審査第一部

審査結果

平成13年3月8日作成

販　売　名　　ハーセプチン注射用１５０
一　般　名　　トラスツズマブ（遺伝子組換え）
申　請　者　　日本ロシュ株式会社
申請年月日　　平成12年1月28日

審査結果

有効性について

海外及び国内臨床試験の成績より、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する本剤の有効性は認められると判断されること。

安全性について

海外及び国内臨床試験の結果より、心毒性やinfusion reaction等の有害事象の発現に十分注意すれば、本剤の安全性は担保できると考えられること。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本剤は以下の効能・効果、用法・用量、承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会及び薬事食品衛生審議会薬事分科会において審議されることが適当であると判断した。

効能・効果　HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

用法・用量

1．通常，成人に対して1日1回，トラスツズマブ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。

2．本剤の投与時には，添付の日局注射用水7.2 mLにより溶解してトラスツズマブ21 mg/mLの濃度とした後，必要量を注射筒で抜き取り，直ちに添付の日局生理食塩液250 mLに希釈し，点滴静注する。

承認条件

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。

審査報告（1）

平成 12 年 12 月 13 日作成

1.申請品目

［販　売　名］　ハーセプチン注１５０

［一　般　名］　トラスツズマブ（遺伝子組換え）

［申　請　者］　日本ロシュ株式会社

［申請年月日］　平成 12 年 1 月 28 日

［申請時の効能・効果］　HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

［申請時の用法・用量］

1．通常，成人に対して 1 日 1 回，トラスツズマブ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。なお，忍容性が良好であった場合は，その後の投与では，点滴静注時間を 30 分間まで短縮することが可能である。

2．本剤の投与時には，添付の日局注射用水 7.2 mL により溶解してトラスツズマブ 21 mg/mL の濃度とした後，必要量を注射筒で抜き取り，直ちに添付の日局生理食塩液 250 mL に希釈し，点滴静注する。

［特記事項］　希少疾病用医薬品（指定年月日：平成 11 年 8 月 25 日）

2．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤はマウスで作製されたヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2 、以下 HER2）に対するモノクローナル抗体をもとに　　により遺伝子組換えによって作製されたヒト化モノクローナル抗体の凍結乾燥製剤である。

HER2 は、1985 年にヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型関連癌遺伝子として同定された増殖因子受容体型の癌遺伝子産物の一つで分子量 185kDa の細胞膜蛋白質である。HER2 は免疫組織学的染色法などにより、乳癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、ならびに大腸癌などの一部で腫瘍細胞表面上に過剰発現していることが報告されている。

米国では　　により HER2 が過剰発現した転移性乳癌患者に対して本剤の開発がなされ、1998 年 9 月 25 日に 440mg 製剤（溶解液に保存剤が含まれ、複数回使用可能）が承認された。ヨーロッパでは、同一の効能効果で、150mg 製剤（単回使用、溶解液は添付されていない）が 2000 年 8 月 28 日に承認された。本剤の国内開発は
が　　からライセンス供与を受け開始したが、　　年　月

契約を正式に終結した。その後、日本における開発は、ロシュグループの一員である日本ロシュ株式会社に引継がれた。今般、日本ロシュ株式会社によりヨーロッパと同一の 150mg 製剤の輸入承認申請がなされたものである。なお、本剤には新添加物として が含有されている。

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は遺伝子組換えにより得られたヒト化モノクロナール IgG_1 抗体であり、アミノ酸 214 残基の軽鎖 2 分子及びアミノ酸 449 残基の重鎖 2 分子からなり、ヒト IgG_1 型抗体と同様にジスルフィド結合により分子間結合している。

本薬は以下に示す方法で製造されている。まず、HER2 過剰発現細胞及びその細胞膜から HER2 を粗精製した膜抽出液でマウスを免疫し、その脾細胞から常法により、ハイブリドーマ細胞を作成し、HER2 過剰発現細胞である乳癌細胞株 SK-BR-3 の細胞増殖を最も強く阻害する抗体を産生する細胞株 4D5 を選択した。4D5 細胞から mRNA を分離し、cDNA を作製し、重鎖及び軽鎖の それぞれのアミノ酸配列を決定した。ヒト IgG_1 のアミノ酸配列と比較し、分子モデリングによりマウスモノクローナル抗体（muMAb） 4D5 の相補的抗原認識領域（CDR）の配列及び、立体構造に重要なアミノ酸を加味し、ヒトモノクローナル抗体（huMAb） 4D5 重鎖及び軽鎖の可変領域（4D5 V_H 及び 4D5 V_L）を
次いで
huMAb 4D5 重鎖 DNA 及び軽鎖 DNA をそれぞれ構築した。それぞれを 挿入し、トランスフォームした細胞に導入、発現させ、により、muMAb 4D5 と同等の活性を有する配列を選択した。選択した配列を有する huMAb 4D5 重鎖及び軽鎖が連結、挿入されたプラスミド を調製し、宿主細胞 に導入後、高発現細胞株を選択し、得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）を調製した。本 MCB からワーキングセルバンク（WCB）を調製し、WCB を無血清培地中で大量培養することにより、トラスツズマブを含む培養上清を得る。これらの工程に関連して、MCB 及び WCB の調製・保存方法及び管理方法が規定されている。トラスツズマブを含む培養上清を、プロテイン A を用いたアフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィーで精製後、により透析ろ過及び限外ろ過を行う。得られた濃縮液を 緩衝液で調製後、0.22 μm メンブランフィルターでろ過し、原液を調製する。保存用原液は－20℃で、充てん用原液は 2～8℃で保存する。精製工程管理としては精製工程試験及び精製工程のバリデーション（ウイルス除去、CHO 細胞由来の不純物の除去及び精製工程に由来する不純物の除去）が設定されている。

原液の規格については、性状（外観）、確認試験　　、浸透圧、pH、純度試験

　　、エンドトキシン試験、

が設定されている。

製剤の規格については、性状（外観）、確認試験　　、浸透圧、pH、純度試験

　　、水分、不溶性異物試験、重量偏差試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、

　　が設定されている。なお、　　については新添加物であることから、添加物専門協議を経て、適切に規格が設定された。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、　　及び　　の　　に関して試験結果の提示並びに必要な試験の設定を求めるなど、製造方法及び規格試験法について説明を求めるとともに、申請書及び概要の記載整備を指示している。

ハ．安定性に関する資料

原液の長期保存試験としては保存容器としてステンレス製ミニタンク　　を用いて－20℃で　　保存するか又は2～8℃にて　　保存（凍結－融解1回）をする試験が行われた。その試験は性状、pH、　　分解物

　　を試験項目として検討された。－20℃で保存した場合、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、安定であった。

保存容器としてステンレス製タンク　　をもちいて、－20℃で累積　　保存し、その間に凍結－融解を3回繰り返し、融解後に2～8℃で累積　　保存した1ロット、－20℃で累積　　保存し、その間に凍結－融解を3回繰り返し、融解後に2～8℃で累積　　保存した1ロット及び20℃で　　以上保存し、その間に凍結－融解を3回繰り返し、3回目の融解後に2～8℃で　　保存した1ロットが試験された。

申請者はこれらの結果を基に、原液はステンレス製タンク中において、2～8℃で　　、また－20℃で　　保存し、3回の凍結－融解を繰り返しても安定であると主張している。

製剤は加速試験［最終製品（バイアル）、25℃、60%RH、　　、3ロット］、苛酷試験［最終製品（バイアル）、40℃、75%RH、　　、3ロット］及び長期保存試験［最終製品（バイアル）、2～8℃、　　、3ロット］が性状（内容物及び溶解後の液）、pH、不溶性微粒子試験、確認試験

　　を試験項目として検討された。このほか、溶解後の安定性試験として注射用水に溶解後、正立及び倒立して2～8℃で　　保存あるいは倒立して室温

保存又は倒立して2～8℃で　　保存後室温で　　保存した試料について性状（内容物及び溶解後の液）、pH、不溶性微粒子試験、確認試験

を試験項目として検討された　　。

申請者は有効期間を　　としているが、審査センターは提出された資料から有効期限　　までしか判断できないことより、さらに継続中の長期保存試験データを順次提出するよう求めるとともに、細かな事項について照会中である。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

本薬はヒトの正常及び腫瘍組織中の HER2 に特異的に結合するが、サルの正常組織にも交叉反応性を示すこと、マウスなどのげっ歯類 *neu* 受容体(ヒト HER2 ホモログ)では交叉反応性が認められないことから、毒性試験は主にサルを用いて実施されている。

本薬は転移性乳癌患者に対し病勢進行が認められるまで、又は癌の退縮が認められるまで投与されることから 6 ヵ月までの毒性試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験、更に本薬が化学療法剤との併用が考えられるため、単回投与による併用毒性試験が実施されている。

単回投与毒性試験はマウス及びサルを用いて静脈内投与により実施されている。いずれの試験においても死亡例はなく、種々の検査において薬物の影響は認められていない。概略の致死量はマウス及びサルで 200mg/kg 以上と判断されている。

反復投与毒性試験はマウス及びサルを用いて 4 週間及び 6 ヵ月間、連日又は週 1～2 回の静脈内投与により実施されている。本薬の反復投与における忍容性は良好で、薬物に関連した死亡、全身性の毒性は認められていない。これらの試験で認められる所見として肝臓 Kupffer 細胞の過形成及び類洞内白血球の増加が観察されている。なお、本薬に対する中和抗体の産生はサル 6 ヵ月試験の低用量群 1 例のみに認められている。連日投与(4 週間)による無毒性量はマウスで 17.7mg/kg/日、サルで 10.62mg/kg/日、間歇投与(6 ヵ間月)による無毒性量はマウスで 59mg/kg/日、サルで 25mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はサルを用いて静脈内投与（投与開始 4 日は連日、以後週 2 回投与）で実施されている。雌生殖能試験では月経周期、性ホルモンに薬物に関連する異常は見られず、雄生殖能試験では精子検査、性ホルモン、交尾率・受胎率及び胎児の成長に薬物の影響は認められていない。胚・胎児発生に関する試験及び周産期・授乳期投与試験においても母動物に対する毒性はみられず、胎児及び出生児の成長に対する影響、催奇形性作用は認められていない。母動物の一般毒性、生殖能、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 25mg/kg/日以上と判断されている。なお、サルを用いた生殖毒性試験において各群で死亡及び屠殺例がみられているが、この原因は retrovirus 感染の関与が示唆されている。また、*neu* 受容体を欠損したノックアウトマウス胚では心筋の分化異常による胚死亡がみとめられ、胚の正常な発達に *neu* 受容体が重要な役割を果たしていることが報告されている

(Lee, KF et al.: Nature 378 : 394-398, 1995)。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施し、いずれも陰性結果が得られている。

がん原性試験及び依存性試験は実施されていない。

局所刺激性試験はウサギを用いた単回静脈内投与及び皮下投与試験を実施し、いずれも陰性結果が得られている。

抗原性試験はモルモットを用いたASA試験、モルモット及びマウスを用いた特異的抗体測定を実施している。その結果、臨床投与経路である静脈内投与では抗体価の上昇は軽度でアナフィラキシー症状はみられていない。

溶血性・適合性試験はヒト及びサルの血液を用いて、溶血性・適合性試験を実施し、溶血作用、血漿・血清の凝固作用も認められていない。

併用毒性試験は化学療法剤との併用で著明な効果の増強が認められることから、併用による毒性を確認するため本薬と3剤(シクロフォスファミド(CPA)、5-フルオロウラシル(5-FU)、ドキソルビシン(DOX))併用、本薬とパクリタキセル(PTX)、DOX、CPA併用単回投与試験を実施し、いずれも本薬との併用による毒性の増強及び新たな毒性の出現は認められていない。

心毒性については海外で行われた臨床試験において、本薬とアントラサイクリン系薬剤＋CPAを併用している患者で心機能障害の兆候及び症状が認められた。しかしながら、ヒト及びサルの正常組織を用いた免疫組織化学染色では心組織と本薬との交叉反応性は認められず、またサルを用いた毒性試験においても心毒性は認められていない。アントラサイクリン系薬剤による心毒性はすでにヒト及び動物で報告されており（Bottone, AE et al. : Clin Cancer Res 4 : 1031-37, 1998, Combs, AB et al.: Toxicol Pathol 18 : 583-96, 1990, Ferrans, et al. : Tsitolog a 39 :928-37, 1997）、本薬との相互作用のメカニズムは解明されていないが、これまで行われた機序解明のための試験からHER2が心障害の防御又は修復に関与している可能性が示唆され、本薬の投与によりHER2の防御又は修復作用が阻害された結果、心毒性が増強されるとの仮説がある。

安全域の考察において、動物試験における投与量及び曝露量とヒト曝露量との比較を行っている。サル6ヵ月試験では投与量及びAUCベースでそれぞれ13倍であった。

審査センターは、種々の理由でアカゲザルからカニクイザルに動物を替えており、交叉反応性についてアカゲザルでは確認しているが、同じマカカ属に属するカニクイザルでは確認されていない、本反応性がカニクイザルに当てはまるとする根拠を求めた。申請者は、毒性試験は当初、主にアカゲザルを用いて行われたが、カニクイザルの方が入手しやすいこと、性周期が1ヵ月周期であること等から、生殖発生試験及び反復投与毒性試験ではカニクイザルが用いられた。カニクイザル組織については免疫組織学的方法を用いた交叉反応性の確認は行っていないが、薬物動態パラメータから交叉反応性があると推察された。また、カニクイザルとアカゲザルは同じマカカ属に属し、アカゲザルと遺伝的に近いこと

から交叉反応性を示す可能性が高いと予想される。さらにカニクイザルの HER2 をクローニングし、DNA 配列を決定する作業が進行しており、このクローンの HER2 細胞外領域におけるヒトとの相同性はアミノ酸レベルで　%であり、本薬が認識するアミノ酸部分では、　に、　に置換されている以外は、同じ配列であった。また、Scatchard analysis で調べた Kd(解離定数)はヒト HER2 に対しては　、カニクイザル HER2 に対しては　と、親和性においてもヒト及びカニクイザル HER2 でほぼ同様であり、反応性においても類似していることが推察された。以上の結果より、カニクイザルにおいても交叉反応性を有している可能性は高いと判断し、動物種の変更は試験の質に影響を与えないものと考えられたとの回答が得られ、これを了承した。。

審査センターは、げっ歯類においてヒト HER2 に相当する *neu* が欠損した p185$^{neu-/-}$ノックアウトマウスでは正常な胚発生が行われないことから、*neu* 受容体が胚の発達に必要と考えられるが、本薬投与が生殖発生毒性に対して与える影響について考察を求めた。申請者より、サルを用いた生殖発生毒性試験において本薬投与に関連すると考えられる異常は観察されず、流産、死産及び難産はウイルス感染に関連したものである可能性が示唆された。p185$^{neu-/-}$ノックアウトマウスでは遺伝子が完全に欠損しているのに対し、本薬のサル生殖発生毒性試験では胎児は正常な p185 (erbB2)遺伝子を有しており、胚発生の過程における erbB2 の作用が本薬投与により完全に阻害されなかったために胚発生に影響を与えなかったものと推察されている。以上のようにサルを用いた試験においては生殖発生毒性は認められなかったが、現在のところ、ヒトの妊婦に対する安全性は確立しておらず、げっ歯類において *neu* 欠損胚で発生初期の死亡が観察されていること、ヒト胎児でも HER2 の発現が認められていること、母動物への本薬投与により胎児移行及び乳汁移行が観察されていることを考慮し、添付文書、使用上の注意に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること」と記載し、注意を喚起するとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、心毒性に関して、本薬の間接的な関連が否定できないことから、この防止策について問うとともに、添付文書等への記載について申請者の見解を求めた。申請者より、本薬の投与前に患者が心毒性のリスクファクターを有しているか否かの確認を行うと共に、心機能検査を実施し、異常の有無を確認する。本薬投与中にも心機能検査を定期的に実施すると共に、心毒性に関する症状の発現、増強を確認する。本薬投与後においても心毒性に関する症状の発現、増強を確認し、発現時においては適切な処置を実施するとの対応策が述べられ、これらをふまえて添付文書等の改訂を行い、重篤な心障害のある患者は原則禁忌とするとの回答を得、これを了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

【薬効薬理】

HER2はその細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する185 kDaの膜蛋白質であり、他のHERファミリー分子とヘテロ二量体を形成することで機能的増殖因子受容体となり、増殖因子からのシグナルを伝達すると考えられている。乳癌の約28%でHER2の過剰発現が起こっており、乳癌の発症及び悪化に直接かかわっていることが明らかにされている。本薬はHER2蛋白の細胞外部分で　　アミノ酸領域を認識するIgG_1型のヒト化モノクローナル抗体で、抗原抗体反応及びそれによる免疫系の活性化により乳癌細胞を攻撃することを目的としたものである。

本薬による抗体依存性細胞障害（ADCC）が、ヒト末梢血単核球を作用細胞、各種HER2発現ヒト癌細胞を標的細胞として調べられている　　。HER2発現レベルはフローサイトメトリーで解析され、相対値で表されているが、乳腺上皮細胞184A1株（HER2発現レベル＝0.3）、乳癌細胞MCF7株（HER2発現レベル＝1.2）、大腸癌細胞株COLO201株（HER2発現レベル＝8.3）、胃癌細胞MKN7株（HER2発現レベル＝16.7）、乳癌細胞SK-BR-3株（HER2発現レベル＝33.0）でのADCC作用は、184A1及びMCF7では弱く、COLO201、MKN7、SK-BR-3の順に強くなり、細胞種には関係なく、HER2発現レベルに依存することが確認された。　　の社内資料に、細胞当たりのレセプター数はMCF7で2.2×10^4、SK-BR-3は9×10^5との検討結果があり細胞当たり10^6程度で強いADCC誘導が起こり、10^4程度では起こらない可能性が示唆された。

本薬を介したADCCにおける作用細胞も調べられているが、natural killer（NK）細胞及び単球が作用細胞で、好中球は作用細胞になれないこと、及び、ヒト末梢血単核球を各Fcγ受容体（FcγR）に対する特異抗体で処理し、その後のADCC活性を調べた試験で本薬の結合がFcγRの内のFcγRⅢ選択的であることが示された　　。好中球ではFcγRⅢはGPI-アンカー型膜蛋白であることより、シグナル伝達の効率が悪いため作用細胞になれないのではないかと考察している。

多くのFcRはγ鎖と呼ばれるペプチド鎖と複合体を形成するか、γ鎖の機能を担う配列を有しており、ここを介してシグナル伝達が行われる。実際、NK細胞のFcγRⅢは膜貫通蛋白でγ鎖と会合して存在しており、ADCCを誘導することができる。一方、好中球のFcγRⅢはGPI-アンカー型膜蛋白でγ鎖との会合は無く（免疫生物学-免疫系の正常と病理、南江堂）、ADCC誘導活性は無いが、好中球を活性化することなく、比較的弱いシグナルを介して捕捉した免疫複合体の細胞内への取り込みを誘導することで血流からの免疫複合体除去に働いていると考えられている（J. Immunol. 143(10), 3283, 1989）。好中球ではFcγR Ⅲのみでなく FcγRⅡも発現しており、また、インターフェロンγ（IFN-γ）刺激によりFcγRⅠの発現も起こることより、これらを介してADCC活性を発現するが、本薬はFcγRⅢと選択的に結合することより、好中球のADCCを誘導できないことが示唆される。結合糖鎖を欠失あるいは変化させたり、一アミノ酸の置換によりFcγRとの反応性が変化

することより（J.Rheumatol. 16:285, 1989, J.Exp.Med. 180:1087, 1994, J.Immunol. 143:2595, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 21:6632, 1983, Nature Med. 6(4), 443, 2000）、IgG_1型のヒト化抗体である本薬がFcγRⅢにしか結合できないことに関する科学的考察を審査センターは求めている。

本薬150 μg/mL存在下、HER2発現細胞（高レベル発現株SK-BR-3、低レベル発現株MCF7）を培養する試験を行っている　　。この処理により、発現レベルによらずHER2数は減少し、一日処理で各々76%、49%に減少した。本試験では減少の機構は調べられていないが、一般的に膜受容体の減少はendocytosis或いはsheddingによりおこる。Endocytosisを介すると思われる減少に関しては、本薬の親抗体であるマウスモノクローナル抗体4D5でSK-BR-3細胞を処理した試験でHER2と4D5の複合体が経時的に細胞内に移行し、膜上のHER2が減少するということが報告されている。また、本薬の結合でsheddingが起こるという直接の証明は無いが、HER2高発現細胞で培養液中にHER2の細胞外ドメインが、同定されてはいないがTIMP-1（Tissue Inhibitor of Metalloprotease-1）で阻害されるメタロプロテアーゼで切断、放出されるという報告がある（Cancer Res. 59:1196, 1999）。

抗腫瘍活性は、予め17β-estradiolの徐放性ペレットを皮下に埋め込んだヌードマウスにヒト乳癌細胞（HER2遺伝子導入株MCF7-HER2、HER2高レベル発現株BT-474）或いはヒト卵巣癌細胞（HER2遺伝子導入株CAOV3-HER2）を移植し、ある程度増殖させた後、本薬を投与するという*in vivo*試験で検討されている（　　、公表論文　Oncogene 17:2235, 1998及び　　、公表論文 Cancer Res 58:2825, 1998）。　　の社内資料に、細胞当たりのレセプター数はBT-474で1×10^6との検討結果がある。投与量0.1～100 mg/kgで4日おき、或いは週2回の腹腔内投与により、いずれの用量でも腫瘍増殖抑制効果が認められ、また、その作用は用量依存的であった。がん化学療法剤との併用効果についても上記ヒト乳癌細胞を用いて同様に検討されている（　　、公表論文 Cancer Res 58:2825, 1998及び　　、公表論文 Oncogene 18:2241, 1999）。各がん化学療法剤の用量は別途行った試験で得られた最大耐量が用いられている。本薬はメトトレキサート（MTX）、エトポシド（VP-16）、5-FU、ビンブラスチン（VBL）との併用時には初回8 mg/kg、その後週1回4 mg/kg、DOX、CPAとの併用時には10 mg/kgを4日おきに3回、PTXとの併用時には10 mg/kgを週2回のスケジュールで投与している。本薬及び併用薬の投与スケジュールは各薬剤により異なるが、併用効果がMTX、VP-16、VBL、DOX、CPAで認められた。別に本薬0.3 mg/kgを週2回、併用薬PTX、DOXでの検討もなされているが、この試験では二剤とも併用効果を示し、PTXの方がDOXより強い併用効果を示している。腫瘍サイズ、本薬及び併用薬の用量及びスケジュール等、条件が異なり、併用効果に関する考察は困難であるが、MTX、VP-16、VBL、DOX、CPA、PTXで*in vivo*試験的には併用効果が認められている。しかし、5-FUについては併用効果は認められていない。

抗腫瘍活性は *in vitro* 試験でも検討されている（　　公表論文 Oncogene 18:2241, 1999 及び　　、公表論文 Br J Cancer 73:1362, 1996）。本薬 0.1～100 μg/mL 存在下でヒト乳癌細胞 SK-BR-3 を 3 日間培養し、その細胞増殖抑制効果を調べた試験では、用量依存性は無く、0.2～100 μg/mL で約 35%の増殖抑制が認められている。また、がん化学療法剤との併用効果は SK-BR-3 を先ず 1 日本薬存在下培養し、その後、各種がん化学療法剤を添加して培養し、3 日或いは 5 日後の細胞増殖抑制で調べられている。この試験で、チオテパ、シスプラチン（CDDP）、VP-16 は相乗効果を示し、DOX、PTX、MTX、VBL は相加効果を示し、5-FU は拮抗作用を示している。

審査センターは、本薬が IgG として期待される機能を持つことは証明されたと考える。しかし、本来免疫系は自己非自己を見分けて攻撃すること及び試験系では実際の治療時に期待される癌化した自己細胞を攻撃する能力を調べることは厳密にはできないことより、添付文書においては、具体的に試験法を記載し、なおかつ細胞当たり 1×10^6 程度の HER2 高発現細胞が対象でなければ非自己攻撃系でも ADCC が引き起こせず、HER2 レベル低下による抗腫瘍効果も発揮できないこと、また、低発現細胞では ADCC の誘導ができないのみでなく、HER2 レベルの低下をおこせても増殖抑制は起こらず抗腫瘍効果が発揮できないことを明記することを求めている。また、資料においても本薬が FcγRⅢにしか結合できないこと等、未記載のものを含め記載整備を求めている。さらに抗体としては、基本となる反応特異性に関する情報が記載されていないことより、本薬の特異性、交叉反応性についても回答を求めている。その他、HER2 高発現時の HER2 存在様式や、本薬のリガンド活性、高分子の薬剤という観点から点滴投与後の本剤の腫瘍細胞までの拡散メカニズム等についての考察を求め、提出された回答を審査センターは了承した。リューマチの患者では IgG の糖鎖にガラクトースを欠いたものの割合が増えることが分かっており、それが組織障害の原因の一つではないかといわれている（J. Immunol. 160:3393, 1998）。各三人の健常人とリューマチ患者の IgG 糖鎖の解析をした報告があるが、健常人 IgG_1 では一分子に結合する 2 本の糖鎖のうち両方ともガラクトースを欠くものが 6.4-15.4%、1 本のみ欠くものが 33.7-41.1%、2 本ともにガラクトースを有するものが 50.9-54.2%、総 IgG でもそれぞれ 14.2-21.0%、34.0-41.7%、39.2-47.6%で、リューマチ患者の IgG_1 ではそれぞれ 38.6-59.6%、26.5-35.0%、13.9-26.4%、総 IgG では 45.0-55.0%、30.2-35.6%、14.2-19.4%であった（Adv. Expt. Med. Biol. 376:193-204, 1995）。（Adv. Expt. Med. Biol. 376:193-204, 1995）。一方、本薬では一分子に結合する 2 本の糖鎖のうち両方ともガラクトースを欠くものが 50-60%、1 本のみ欠くものが約 40%で 2 本ともにガラクトースを有するものは 4-5%に過ぎない。モノクローンでこのような糖鎖を持つ抗体を大量に投与することにより引き起こされる免疫応答に関しては現在のところ未知であることより、審査センターは乳癌患者の血中 Shed 抗原と本薬の免疫反応による有害作用の可能性について、臨床データを解析することを求めている。

【一般薬理】

マウス、ラットには 5.7、17.1、57 mg/kg、イヌには 2.28、6.84、22.8 mg/kg の本薬を単回静脈投与し、サルには 1、5、25 mg/kg の本薬を週 1 回、6 ヶ月間静脈投与し、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、水、並びに電解質代謝に及ぼす影響について、また、モルモットの摘出回腸を 1.14×10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} g/mL で処理して自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響を検討している。麻酔イヌで 22.8 mg/kg 投与時に、呼吸数が投与直後から 15 分まで有意に増加し、一過性に心拍数が有意に減少した以外は異常は認められていない。審査センターはイヌでの変化とヒトでの infusion reaction との関連性について、申請者に考察を求めたが、関連性なしと回答された。そこで、審査センターは、イヌで認められた異常に関して血中ヒスタミン濃度推移データの提出を求めたが、申請者は検討していないとの回答であり、ヒトでの infusion reaction との関連性は明らかとはされなかった。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬又は本薬の ^{125}I 標識体（[^{125}I]トラスツズマブ）の体内動態に関する検討が、マウス、サル及びヒトで行われている。

マウスに本薬（1、10、100 mg/kg）を単回静脈内投与した場合、本薬の血清中濃度の消失は非常に緩やかであり、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）はほぼ用量に比例して増加した。本薬（5.9、17.7、59 mg/kg/日）の連日反復投与により、本薬の血清中濃度（投与後 24 時間値）は上昇したが、14 日目には定常状態に達した。また、サルに本薬（2、10 mg/kg）を単回静脈内投与した場合、本薬の血清中濃度の消失は非常に緩やかであった。週 1 回の反復静脈内投与（5 mg/kg/回）により、血清中濃度は若干上昇するものの、4 週間以内にほぼ定常状態に達すると考えられている。本薬の週 1 回又は週 2 回の反復静脈内投与試験において、本薬の体内動態はアカゲザル及びカニクイザルにおいて同様であり、2～25 mg/kg/回の投与量範囲で血清中濃度の用量比例性が示唆された。しかしながら、単回投与時に投与量の増加に伴い消失の遅延が認められたこと、及び反復投与時には単回投与時と比較しクリアランスの減少が認められたことから、消失過程の飽和に起因する本薬の動態の非線形性も推察されたとしている。

HER2 過剰発現腫瘍移植マウスにおいて、[^{125}I]トラスツズマブ（10 mg/kg）単回静脈内投与後の放射能は、投与後速やかに各組織に分布し、緩やかに消失した。放射能の正常組織への移行性は低く、[^{125}I]ヒト IgG_1（6.4mg/kg）単回静脈内投与時と同程度であったが、腫瘍中放射能濃度は投与後 24 時間以降は正常組織より高く推移し、[^{125}I]ヒト IgG_1 投与時とは異なり HER2 過剰発現組織（腫瘍）への選択性が認められ、また本薬の腫瘍組織への移行には飽和があることが示唆されたと考察されている。HER2 過剰発現腫瘍移植マウスにおける全身オートラジオグラフィー（WBA）より、[^{125}I]トラスツズマブ投与後の腫瘍組織中放射能分布は均一ではないことが示されている。正常雌雄マウスにおける[^{125}I]トラ

スツズマブ（10 mg/kg）単回静脈内投与後の WBA においても、本薬の低い組織移行性と体内からの緩やかな消失が示唆されている。なお、脳、脊髄への移行は認められなかった。

サル（妊娠 100 日目及び 150 日目）において、本薬（1、5、25 mg/kg/回）週 2 回反復静脈内投与時に本薬の胎児への移行が認められたが、母動物血清濃度に対する胎児中血清濃度比は 0.1～0.3 程度であった。また、本薬は血球へはほとんど分布しないことが示唆されている。HER2 過剰発現腫瘍移植マウスに[^{125}I]本薬単回静脈内投与後の血清中放射能のほとんどは本薬であったが、遊離した[^{125}I]及び本薬より高分子量の物質（>158 kDa）がわずかに認められた。

マウスにおいて、[^{125}I]トラスツズマブ（10 mg/kg）単回静脈内投与後 76 日目までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 83 及び 12%、雌ではそれぞれ投与量の 65 及び 29%であった。雌雄における排泄率の違いは、糞中への尿の混入が原因と考察されている。サルにおいて、母動物に本薬（25 mg/kg/回）を週 2 回反復静脈内投与した際の本薬の濃度は、乳汁及び母動物血清中でそれぞれ 2.7 及び 1544 μg/mL であり、乳汁中への移行性は低かったとされている。

サルにおいて、本薬(1.5 mg/kg)単回静脈内投与後と PTX（4 mg/kg 1 時間持続静脈内投与）、DOX（1.5 mg/kg 静脈内投与）又は DOX（1.5 mg/kg 静脈内投与）＋CPA（15 mg/kg 静脈内投与）併用時の薬物動態を比較した結果、血清中本薬の動態は DOX 及び CPA 併用の影響を受けなかった。

リコンビナント HER2 細胞外領域（ECD）と本薬との相互作用に関して、サルにおいては本薬（2、25 mg/kg）と[^{125}I]ECD（1.3 mg/kg）を単回静脈内投与した際、 ECD と本薬の複合体の形成により本薬の血清中濃度の消失が早くなることが示唆された。また、この複合体の形成は ECD 自身の消失を遅延させたとしている。

海外において、HER2 過剰発現の認められた腫瘍患者に本薬 10、50、100、250 及び 500 mg を 90 分間点滴静脈内投与したところ、本薬の循環系からの消失は緩やかで、消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量の増加とともに延長し、投与量 10 mg では 1 日、投与量 500 mg では 23 日であった。血清クリアランス（CL）は投与量の増加とともに低下した。

HER2 過剰発現の認められた国内進行・再発乳癌患者に本薬 1、2、4 及び 8 mg/kg を初回 90 分間点滴静脈内投与後 21 日目より、90 分間点滴静脈内反復(1 週間に 1 回)投与した。その際の初回投与後の血清中濃度推移に関し、最高血清中濃度（C_{max}）は投与量の増加にほぼ比例して増加した。$t_{1/2}$ は投与量の増加に伴う CL の低下に対応して延長したが、分布容積（Vd）には変化が認められなかった。また、HER2 過剰発現の国内進行・再発乳癌患者に本薬 1、2、4 及び 8 mg/kg を初回 90 分間点滴静脈内投与後 21 日目より、90 分間点滴静脈内反復(1 週間に 1 回)投与したところ、本薬の $t_{1/2}$ は投与量の増加とともに延長し、投与量 1 mg/kg では 4 日、投与量 8 mg/kg では 11 日であった。CL は投与量の増加とともに低下した。トラフ濃度は、本薬 2 mg/kg の週 1 回反復投与であれば 10 μg/mL を維持できることが示唆されている。

HER2 過剰発現の認められた腫瘍患者（海外データ）に 1 週間に 1 回、8 週間本薬 10、50、100、250 及び 500 mg を 90 分間点滴静脈内反復投与したところ、本薬の $t_{1/2}$ は投与量の増加とともに延長し、投与量 10 mg では 2 日、投与量 500 mg では 11 日であった。また、反復投与後の動態は、単回投与より予測可能であり、予期できない蓄積は認められなかったとされている。

HER2 過剰発現の認められた腫瘍患者又は転移性乳癌患者（海外）において、本薬の薬物動態は、併用される可能性がある CDDP、DOX 又はエピルビシン（Epi）、CPA 及び PTX によって薬物間相互作用は受けないとされている。

HER2 過剰発現の認められた国内進行・再発乳癌患者に本薬 1、2、4 及び 8 mg/kg を初回 90 分間点滴静脈内投与後 21 日目より、90 分間点滴静脈内反復(1 週間に 1 回)投与した際の初回投与後 24 時間の尿中排泄率は、比較的高濃度の本薬が排泄された用量 8 mg/kg においてもわずか 0.01%であり、本薬の体内からの消失に腎クリアランスはほとんど寄与しなかったと考察されている。

審査センターは、組織内分布の検討において、[^{125}I]トラスツズマブ投与後の血清中放射能に対する正常組織（肝臓、肺、腎臓、膵臓、筋肉）中放射能の比は 0.3 以下と低値であるとされているものの、組織移行性が認められていることから、本薬の正常組織に対する HER2 発現の認められている部位での細胞障害の程度及び他の化学療法剤による既治療歴を有する患者で既に障害を有すると考えられる組織等への影響について申請者に説明を求めた。

正常組織における HER2 発現部位に関して、免疫組織化学的方法での検討により、ヒト正常組織では外子宮口、皮膚、食道、膀胱尿路上皮、扁桃腺等の扁平上皮細胞及び乳腺の腺房・導管、子宮頸腺、食道腺、腎尿細管、膵臓、唾液腺の単層上皮細胞の細胞膜部分、その他の上皮性組織及び一部の非上皮性組織の細胞質に反応性がみられた。また、腫瘍組織では膀胱癌、乳癌などの上皮性腫瘍で反応性がみられた。アカゲザル正常組織を用いた組織交叉反応性試験においても、胃、大腸、肺、膵臓、卵巣、胸腺、扁桃腺、甲状腺、副腎皮質の上皮細胞で反応性がみられた。また、正常組織及び腫瘍組織における HER2 発現程度については、Slamon らは HER2 遺伝子の増複数、mRNA 発現程度及び HER2 蛋白の発現程度を relative optical density(OD)をもとに段階づけし、正常組織及び腫瘍組織について検討している（Science 244:707, 1989）。ヒト癌組織では、組織染色強度++及び+++に相当する HER2/*neu* 遺伝子の複製数はそれぞれ 5～20 及び＞20 で、この 2 段階に属する乳癌組織及び卵巣癌組織はそれぞれ 27/189 例及び 23/87 例であり、HER2 の発現レベルの高いヒト癌の存在が確認されている(Science 244:707, 1989、Science 235:177, 1987)。一方、ヒト（成人）正常組織における組織染色（組織あたり 1～28 例）では、上皮細胞（消化管、呼吸器、生殖器、輸尿管、皮膚、乳腺など）の細胞膜上に HER2 の発現が確認されたが、その程度は弱く(染色強度：weak～＋)、++以上の強度を示した組織は認められなかった（Oncogene 5:953, 1990）。次に、

殺細胞効果（ADCC）と HER2 発現レベルの関係について、本薬は抗体依存性細胞障害によりその殺細胞効果を発揮し、殺細胞効果と HER2 発現レベルの間には有意 ($p<0.001$) な相関が認められている（　　、Cancer Immunol Immunother 37:255, 1993)。また、細胞当たりの HER2 発現数が 10^6 程度で強く殺細胞効果を示し、10^4 程度では細胞障害性がないことが推察される。以上より、ヒト正常組織では腫瘍組織とは異なり HER2 発現レベルが低いこと、及び本薬は HER2 発現が高い細胞に対しより強い殺細胞効果を発揮することが示唆された。よって、本薬は HER2 発現の高い腫瘍に対しては特異的に強い殺細胞効果を示すが、HER2 発現レベルの低い正常組織への障害性はないと考えられる。なお、交叉反応性を持つサルでの 6 ヶ月の毒性試験においても、HER2 発現が確認されている組織を含め毒性所見は認められていない　　。さらに、臨床で認められた HER2 発現部位関連の有害事象について、本剤単独療法である海外第Ⅲ相試験（　　試験番号 H0649g）では、臨床で認められた HER2 発現部位における有害事象では消化管関連の症状の発現頻度が高かったが、本薬との関連性がないと判断される例が多く、関連性が否定できない重篤な有害事象はほとんどなかったこと、また併用療法の海外第Ⅲ相試験（　　試験番号 H0648g）では、化学療法単独時と本薬併用時で有害事象を比較したが、有害事象としては下痢をはじめとする消化管関連の有害事象の発現頻度が高かったものの、本薬併用時では化学療法単独時に比較して、関連性が否定できない事象の発現頻度、重症度ともに増加することはなかったことから、臨床試験の結果からも本薬が HER2 発現レベルの低い正常組織に対して重篤な障害を示す可能性は低いことが示唆された。

一方、既に障害を有すると考えられる組織及び他の薬剤との併用による本薬の正常組織等への影響については、これまでに行われた臨床試験において、約 900 人の患者に投与がなされており、それらの臨床試験には種々の化学療法剤(CDDP、アントラサイクリン系薬剤、CPA、PTX)との併用又は化学療法剤の既治療歴(　　試験番号 H0649g においては主にアントラサイクリン系薬剤、CPA、5-FU、PTX、MTX など)を有する患者で行なわれた試験が含まれること、また、米国においては 1998 年秋の発売以来これまで、約 14000 人の患者の治療に使われており、これらの安全性データの解析がなされてきたが、本薬と化学療法剤の併用あるいは前治療において関連性が認められた副作用は、アントラサイクリン系薬剤の心毒性の増強のみである。その他の副作用／有害事象の発現については、本薬投与との因果関係は確立されていない。以上より、これまでの臨床での使用経験においては、アントラサイクリン系薬剤を除き、本薬との併用により毒性の増強あるいは新規毒性の発現が認められた化学療法剤はない。また、アントラサイクリン心毒性の増強メカニズムについても、明確な回答は得られていない。従って、現時点においては、考慮すべき臓器・組織として注意喚起できるのは心臓のみであり、他の臓器・組織について注意喚起することは困難であると考えられると回答した。審査センターは、現在有効性及び安全性を確認する臨床試験（資料　　表イ－10「海外で実施中又は検討中の臨床試験」

参照）が行なわれており、また、心毒性増強の機序に関する試験も計画されているとの回答が併せてなされたことから、これらの回答を了承した。

また、審査センターは、海外でのヒトによる検討において、本薬はPTXの併用による薬物動態への影響はないとされているものの、雌アカゲザルを用いた本薬とPTXとの併用による薬物動態の検討において、本薬のAUC値の増加（約2倍）及びCL値の減少（約1/2）が認められていたことから、併用により本薬の薬物動態パラメータに影響がみられた理由を説明するよう申請者に求めた。

本試験では、本薬とPTX併用群において、AUC、CLのPKパラメータに本薬単独投与群との間に有意差が認められた。一般に、静脈内投与後の薬物のAUCが増加（すなわちCLが減少）する原因としては、①代謝阻害及び②排泄阻害が可能性として考えられる。併用薬による代謝阻害の可能性については、PTXの主要代謝酵素はチトクロームP450（ヒトにおいてはCYP2C8及びCYP3A4）であることが知られている。一方、本薬はヒトIgG_1を基本骨格とする蛋白質であるため、消失半減期が長く生体内で非常に安定であり、P450などの肝薬物代謝酵素系による代謝の寄与は極めて少ないものと推察される。従って、PTXによる本薬の代謝酵素阻害の可能性は極めて低いと考えられる。一方、併用薬による排泄阻害の可能性については、マウス（　　試験番号960302）及びヒト（　　試験番号MKC-454-02）での検討から、体外への排泄は非常に緩やかであり、尿中に本薬はほとんど排泄されないことから、本薬の体内からの消失における腎排泄の寄与は極めて少ないことが示唆された。また、本薬が胆汁排泄される可能性はあるが、IgG_1と同様に腸管のレセプターFcRn（Immunology 92:69, 1997）により再び吸収されることが推測されるため、結果的に体内からの消失に関して胆汁排泄の寄与も小さいものと思われる。以上より、排泄阻害により本薬の血清中濃度が影響を受ける可能性は低いものと思われる。さらに、本薬の全身クリアランスを考えた場合、正常組織への本薬の移行性は低いと予想されること（　　試験番号91-688-1450）、及び排泄の寄与が小さいと考えられることより、代謝・分解が本薬の体内からの主たる消失過程として関与していることが推察される。サルにおける本試験では、PTX併用、非併用群において本薬の血清中濃度の消失半減期に差は認められなかったことから、本薬の主な消失過程（代謝・分解）にPTXの影響はないものと考えられる。以上、現状では、サルを用いた本薬とPTXとの併用試験において、併用群で本薬の薬物動態パラメータが変動した理由は不明であると回答した。審査センターは、PTX併用時のトラスツズマブ動態への影響の有無については、現在国内の臨床試験において確認中であること、また、併用時の注意については、海外臨床試験（　　試験番号H0650g）において国内試験と同投与量及び倍量（負荷量8mg/kg及び維持量4mg/kg）投与群の比較を実施継続中であり、本薬の薬物動態の非線形性を考慮すると、負荷量8mg/kg維持量4mg/kg投与群の場合は、負荷量4mg/kg維持量2mg/kg投与群の2倍若しくはそれ以上の本薬の曝露量を示すと推測されるが、この中間報告によれば抗腫瘍効果は両群で同程度であり、有害事象も一部の事象（消化器障害等）を

除きほぼ同程度であることから、仮にPTX併用により本薬の曝露量が2倍程度に上昇したとしても安全性に関し重篤な問題が生じる可能性は低いと考えられることが示されていることを考慮し、これらの回答を了承した。

審査センターは、本薬のCLとShed抗原濃度の関係から、Shed抗原濃度が500ng/mL以上の患者では500ng/mL以下の患者と比較し、CLの有意な増加が認められたと考察されており、Shed抗原がある一定濃度以上の患者では有効と考えられている血清中濃度に達しない可能性があると考えられることから、Shed抗原濃度と抗腫瘍効果との関係及びこれらの関係について情報提供の必要性の有無を申請者に尋ねた。血清中Shed抗原の本剤投与前値と抗腫瘍効果との間には関連性が認められないことから（臨床「血中Shed抗原と本剤の用法・用量について」の項参照)、臨床で血清中Shed抗原に関する情報提供の必要性は認められないと申請者は回答し、審査センターはこの回答を了承した。

なお、審査センターは、薬物動態における日本と海外の比較について、患者背景等を考慮し、本薬の薬物動態パラメータ等について具体的に数値を示したうえで、同様であるとする根拠を説明するよう申請者に求めた。患者背景については、年齢、体重、HER2発現レベル、癌腫等が示され、日本人患者の平均体重（52.4±7.84 kg）は、海外の患者（67.5±13.8 kg）と比較するとやや下回っており、また日本ではすべて乳癌患者を対象としたのに対し、海外では乳癌以外の癌腫にも投与されているが、これらの背景の相違は薬物動態の比較では影響を与えないと考えられること。一方、薬物動態パラメータの比較に関しては、本薬は投与量の増加に伴い、半減期が延長する非線形を示す薬物であり、また日本（試験番号.MKC-454-02）と海外（試験番号.H0407g）で/kg投与と/body投与で投与量が異なっていることから、薬物動態を把握する上で主要な薬物動態パラメータであるCL、Vd、2次的なパラメータである$t_{1/2}$における比較をAUCと併せて行った。その結果、投与量の相違を考慮すれば、薬物動態の人種差より各人種間の個体間変動の方が大きいと考えられること。なお、AUCに人種差は認められないものの、高用量の$t_{1/2}$において、日本・海外で乖離が認められることから、日本及び海外において行われた本薬単回投与後の血清中濃度推移を投与量毎にプロットし、比較したところ、本薬の薬物動態が非線形であるため、投与量の補正は困難であるが、日本・海外における投与量の相違を考慮すれば、両者の血清中濃度推移はほぼ同様であったことが申請者より示された。これらの回答を審査センターは了承している。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（1） 提出された資料の概略

今回の申請に当たり、国内1試験、海外10試験、計11試験の成績が提出されている。このうち、海外の5試験については、　　年　　月現在継続中であり、中間解析結果が報告された。なお、国内試験は日本ロシュ㈱で再解析された結果、総括報告書追補版　　の改訂版（　　年　月　　日付）が提出された。また、海外における臨床試

験（10 試験）の有害事象発現例数は　　年　月カットオフで得られた情報を用いて日本ロシュ㈱で再集計した結果が提出された　　。

1)国内臨床試験(　　試験番号 MKC-454-02、公表論文 Br J Cancer 81:1419, 1999)

前化学療法歴を有する HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して本剤単独投与の安全性及び薬物動態から、至適投与量を検討する第 I 相試験は　　年　月～　年　月に行われた。本剤は、生理食塩水 250mL に溶解後 90 分かけて投与した。初回投与後に 3 週間休薬し、以後 1 週間間隔で 9 回投与を行った。ステロイド剤の併用投与は禁止した。本剤投与に伴う 38 度以上の発熱時には非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAID)の投与を可能とした。本試験には 19 例が登録されたが 1 例は病状の進行により本剤は投与されなかった。本剤の 1 回投与量及び症例数は 1mg/kg：6 例、2mg/kg：3 例、4mg/kg：3 例、8mg/kg：6 例であった。本剤が投与された 18 例の平均年齢は 50.4 歳(32～64)、Performance Status(PS) 0：10 例、1：7 例、2：1 例であった。原発巣における HER2 過剰発現の程度(Jpn J Cancer Res 81:327, 1990)は、+：3 例、++：13 例、不明：2 例、病理組織学的悪性度 Grade Ⅰ：なし、Ⅱ：3 例、Ⅲ：12 例、不明：3 例、エストロゲン受容体陽性：3 例、陰性：11 例、不明：4 例であった。前治療歴は、術後補助化学療法あり：13 例、術後内分泌療法あり：11 例、再発後の化学療法：0～2 レジメン 14 例、3 レジメン以上 4 例、再発後内分泌療法あり：7 例であった。転移臓器数は 1～2 個 14 例、3 個以上 4 例であった。本剤の投薬状況は、初回投与時に Grade 3 の発熱のため投与中止したもの 1 例(1mg/kg 群)、Grade 3 の骨痛のため 1 回の投与で中止 1 例(8mg/kg 群)、Grade 3 の消化器障害のため 6 回の投与で中止 1 例(1mg/kg)、病状の進行による投与中止 5 例(1mg/kg 群 2 例(5 回及び 6 回)、2mg/kg 群 1 例(4 回)、4mg/kg 群 1 例(4 回)、8mg 群 1 例(7 回))であった。

有害事象は 18 例中 15 例に認められた。各投与群での有害事象(有害事象の程度は Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の toxicity criteria による)は、1mg/kg 群 6 例中：発熱 3 件(Grade 3:1 件)、悪寒 2 件、全身倦怠感 1 件(Grade 3)、熱感 1 件、ほてり 1 件、頭痛 1 件、戦慄 1 件、胸部不快感 1 件、CRP 上昇 1 件、嘔気 1 件、嘔吐 1 件、食欲低下 1 件、消化器障害 1 件(Grade3)、GOT 上昇 2 件、GPT 上昇 1 件、Al-p 上昇 1 件、トリグリセライド上昇 1 件、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)延長 1 件(Grade 3)、PT(プロトロンビン時間)延長 1 件、2mg/kg 群 3 例中：発熱 2 件、悪寒 1 件、全身倦怠感 1 件、熱感 1 件、筋肉痛 1 件、末梢のしびれ 1 件、戦慄 1 件、骨折 1 件(Grade3)、血圧変動 1 件、心拍数増加 1 件、浮腫 1 件、咳嗽増加 1 件、呼吸困難 1 件、貧血 1 件、リンパ球減少 1 件、4mg/kg 群 3 例中：発熱 2 件、全身倦怠感 1 件、頻脈 1 件、嘔気 1 件、嘔吐 1 件、食欲低下 1 件、GOT 上昇 1 件、GPT 上昇 1 件、γ-GTP 上昇 1 件、めやに 1 件、耳鳴 1 件、8mg/kg 群 6 例中：発熱 1 件、骨痛 1 件(Grade3)、胸壁痛 1 件、上腕痛 1 件、頻脈 2 件、血圧変動 1 件、嘔吐 1 件、GOT 上昇 1 件、Al-p 上昇 1 件、ふらつき 1 件、ヘマトクリット値低下 1 件、脳出血 1 件(Grade3)であった。試験中には 141 件の有害事象が認められた。発熱の発現件数

と治療コース数(対象症例)との関係は、1コース目(18例)8件、2コース目(16例)2件、3コース目(16例)1件、4コース目(16例)0件、5コース目(14例)1件で、以後のコースでは発熱は認められなかった。

3例中1例にGrade 3又は4の有害事象が発現した場合は、更に同用量に3症例を追加し、追加症例を含めた6例中3例以上にGrade3又は4の有害事象が発現した場合にその1段階下の用量を最大耐用量(MTD)と規定することとしていたが、本試験では最大耐用量は、設定できなかった。重篤な有害事象はGrade 3の発熱(本剤1mg/kg投与開始60分後に激しい戦慄を伴って発症、投与中止したが、その4時間後にGrade 3の発熱を認めNSAIDsを投与し、翌日に回復した)、Grade 3の消化器障害(本剤1mg/kgを2、4、5、6回目投与翌日にGrade 2の食欲低下、悪心・嘔吐を発症、これらの事象を総合的に判断してGrade 3の消化器障害と判断し、本剤の投与は中止した)、Grade 3の骨痛(本剤8mg/kg投与後、全身の骨痛が出現、数回のオピオイドの投与により軽快したが、本剤の投与は1回のみで中止)であった。1例に本剤7回目投与3日後の死亡例を認めたが、脳出血によるもので本剤との因果関係はなしと判断された。

本試験中、18例全例とも、本薬に対する抗体(HAHA)の産生は認められなかった。

それぞれの投与量別の抗腫瘍効果は、1mg/kg群6例中奏効例なし、2mg/kg群3例中奏効例なし、4mg/kg群3例中PR1例(肺転移、10カ月間に週1回投与継続し腫瘍の再増悪認めず)、8mg/kg群6例中CR1例(皮膚及び両側鎖骨上リンパ節、本剤週1回投与継続中3カ月で再発)であった。

本臨床試験の結果より、本剤の1回投与量8mg/kgまでの忍容性が確認された。

2) 海外臨床試験

・第I相試験

(1) 単回投与試験 (　　試験番号 H0407g)

HER2発現の各種腫瘍に対する本剤単回投与の安全性、最大耐量（MTD）及び薬物動態を検討する試験は　　年　月～　月に行われた。本剤は90分以上かけて点滴投与された。本剤の投与に伴い38.5度以上の発熱を認めた際には、NSAIDの投与を行った。3例中1例にGrade 3又は4の有害事象が発現した場合は、更に同用量に3例追加し、追加症例を含め6例中3例以上にGrade 3又は4の有害事象が発現した場合に、その一つ下の用量をMTDとした(有害事象のGradeはWHOの副作用判定基準による)。試験に登録された症例は16例、平均年齢は53.3歳(29～67)、HER2発現の程度（IHC法による）は1+:6例、2+:3例、3+:7例であった。乳癌13例、胃癌、肺癌、卵巣癌が各1例であった。本剤の単回投与量は、10mg(3例)、50mg(3例)、100mg(3例)、250mg(4例)、500mg(3例)であった。有害事象は、10mg群：発熱1件、病的骨折1件、50mg群：特になし、100mg群：嘔気1件、250mg群：腹痛1件、無力症1件、背部痛1件、悪寒2件、発熱3件、頭痛1件、低血圧1件、偏頭痛1件、関節痛1件、500mg群：肝機能異常1件であった。本剤との因果関係

が否定できないGrade 3及び4の有害事象は認められなかった。500mg群の1例(乳癌)は本剤投与後22日目に病状の進行により死亡した。本試験中(本剤投与後28日間)にHAHAが認められた症例はなかった。本試験ではMTDには達しなかった。

(2) 反復投与試験 (　　試験番号H0452g)

HER2 発現の各種腫瘍に対する本剤単回投与の安全性、忍容量及び薬物動態を検討する試験は　　年　月～　　年　月に行われた。

本剤の投与方法は単回投与試験と同様の方法で、7 日間隔で 8 回投与を行った。なお 8 回投与後病状の進行が認められない場合に本剤の投与を継続可能とした。本剤の投与に伴い 38.5 度以上の発熱を認めた際には、NSAID の投与を行った。試験に登録された症例は17例で、平均年齢49.5歳(30～71)、乳癌14例、卵巣癌2例、卵管癌1例であった。HER2発現程度は1+:5例、2+:2例、3+:10例であった。本剤の1回投与量は、10mg群3例、50mg群3例、100mg群3例、250mg群3例、500mg群5例であった。試験を途中で中止した症例は17例中5例(10mg1例、50mg2例、100mg1例、500mg1例)で、10mgの1例は原疾患関連の呼吸不全、その他は病状の進行による投与中止であった。

重篤な有害事象は、10mg群：本剤の4回目の投与後に体重減少、及び呼吸困難が発現、呼吸不全のため本剤投与開始25日目に死亡、50mg群:高ビリルビン血症、500mg群：1例は乳癌の患者で卵巣腫瘍発現、1例はうつ病、嘔吐及び腸管閉塞が認められたがいずれの事象も本剤との因果関係はなしと判断された。本剤との関連性が否定できない有害事象は無力症3例、腹痛、悪寒、発熱、頭痛、並びに筋肉痛が各2例であった。

50mg群の1例にHAHAを認めた(本剤投与42日後)。抗腫瘍効果を評価した16例には奏効例を認めなかった(NC6例、PD10例)。

本試験の結果より本剤の1回投与量10～500mgまでMTDには達せず本剤の忍容性は認められた。

(3) CDDPとの併用試験 (　　試験番号H0453g)

HER2発現の各種腫瘍に対する本剤とCDDP併用反復投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する試験は　　年　月～　　年　月に行われた。本剤の投与方法は単剤の単回投与試験と同様の方法で、7日間隔で9回投与を行った(day 0、7、14、21、28、35、42、49、56)。CDDPはday 1、29及び57に100mg/m^2を投与した。Grade 1又は2の腎毒性が発現した場合、クレアチニンは2.0mg/dL以下になるまで本剤及びCDDPの投与を中断することとした。腎毒性の回復時には本剤は同一用量、CDDPは50mg/m^2を投与した。Grade 3又は4の腎毒性が発現した場合は本剤及びCDDPの投与を中止した。Grade 3又は4の嘔気・嘔吐が発現した場合、症状が回復するまでCDDPの投与のみ中止し、回復後、本剤は同一用量をCDDPは中止時の半量あるいは同一用量を継続することとした(有害事象のGradeはWHOの副作用判定基準による)。また、腎障害及び嘔気・嘔吐以外のGrade 3又は4の有害事象を発現した場合には、症状が回復するまでCDDP及び本剤の投与を中止し、回復後、CDDP及び本剤は中止時の半量を投与することとした。併用薬についての

規定は単剤の単回投与試験と同一であった。3 例中 1 例に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した場合は、更に同用量に 3 例追加し、追加症例を含め 6 例中 3 例以上に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した場合に、その一つ下の用量を MTD とした。

本試験に登録された症例は 15 例であり、平均年齢 50.6 歳(40～71)、乳癌 13 例、卵巣癌 2 例、HER2 発現の程度（IHC 法による）は、1+:1 例、2+:7 例、3+:7 例であった。本剤の 1 回投与量は、10mg 群 3 例、50mg 群 3 例、100mg 群 3 例、250mg 群 3 例、500mg 群 3 例であった。15 例中 12 例が試験を完了した(本剤 9 回、CDDP 3 回)。投与を中止したのは、10mg 群 1 例(聴力障害のため CDDP1 回で中止、本剤は 9 回投与)、100mg 群 1 例(本剤 2 回、CDDP 1 回、Grade3 の腎障害及び Grade 4 の血小板減少)、250mg 群 1 例(本剤 5 回、CDDP 2 回、Grade 4 の腎障害)で、100mg 群、250mg 群は本剤及び CDDP の投与を中止した。本剤も CDDP も投与量を開始時の半量に減量した症例は 5 例であった(10mg 群:1 例(投与開始 42 日目)、50mg 群:2 例(各 42 日目、70 日目)、500mg 群:2 例(28 日目、42 日目)。試験終了後本剤の継続投与を行った症例は 4 例であった(250mg 群:各 5、9、10 回投与、500mg 群:9 回投与)。

本試験に高頻度で認められた有害事象は、嘔気 13 例、嘔吐 11 例、耳鳴 7 例、難聴 6 例であった。血液毒性は、低色素性貧血 8 例、白血球減少及び血小板減少が各 6 例に認められた。発熱は、10mg 群及び 500mg 群の各 1 例に認められた。15 例全例に HAHA は認められなかった。抗腫瘍効果は、15 例中 PR4 例、NC6 例、PD5 例であり、継続投与に移行した 4 例中 1 例が CR となった。

本試験の結果より、本剤と CDDP の併用投与は CDDP 単剤による有害事象を特に増強するものではないと判断された。

・第Ⅱ相臨床試験

(1) 単剤の反復投与試験（　　試験番号 H0551g、公表論文： J Clin Oncol 14:737, 1996)

HER2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+)の転移性乳癌患者に対する本剤単剤の反復投与時の抗腫瘍効果、安全性、忍容性及び体内動態を検討するオープン試験を　　年　月～　年　月に行った。化学療法及び内分泌療法を試験登録前 3 週間以内に施行されている症例、重篤な循環器疾患(New York Heart Association 基準で class Ⅲ又はⅣ)、重篤な感染症、あるいは出血傾向又は止血障害を併発している症例は除外した。本剤の用法・用量は 250mg を 90 分以上かけて点滴静注、以降 7 日毎に 100mg を 10 週間投与した。忍容できない有害事象、あるいは腫瘍の増大を認めない場合には更に継続投与を可能とした。本剤投与に伴う発熱時には NSAID の併用を可能とした。

46 例が登録され、平均年齢 48 歳(30～65)、平均体重は 69kg(46～111)、閉経前 9 例、閉経後 36 例、不明 1 例であった。HER2 過剰発現の程度は、2+:7 例、3+:39 例、P.S.(Karnofsky Score)は 100%:11 例、90%:16 例、80%:6 例、70%:7 例、60%:2 例、PS 不明 4 例、ホルモン受容体の有無については、エストロゲン受容体(ER)陽性 17/40 例、プロゲステロン受容

体(PgR)陽性 15/39 例であった。前治療歴については、術前または後補助化学療法：有 30 例、無 16 例、転移巣に対する化学療法のレジメン数平均 2 レジメン(0～7、うち 0 レジメン 8 例)、内分泌療法：有 24 例、無 22 例、放射線療法：有 28 例、無 18 例であった。転移臓器数平均 2 個(1～4 個)であった。本試験中に投与を中止した症例は 11 例であった(病状の進行 8 例、有害事象 1 例(本剤 4 回投与後に肺炎及び血栓症を併発)、患者希望 1 例、死亡 1 例)。登録全例の奏効率は、11.6%(CR1 例、PR4 例、NC16 例、PD25 例)であった。評価可能 43 例中の病状進行までの期間は中央値で 2.8 カ月(0.5～33.0)であった。奏効 5 例の奏効期間は、各々0.9、2.3、6.6、7.6、28.2 カ月であった。試験期間中の投与終了後(11 回)、21 例が本剤の継続投与を受け、投与回数の中央値は 13 回(2～130)であった。

試験終了までに 46 例中 45 例に有害事象が認められ、そのうち 12 例が重篤であった。また、継続投与 21 例全てに有害事象が認められ、うち 8 例が重篤であった。試験中の有害事象で 10%以上の頻度で認められたものは、腹痛 11 例(23.9%)13 件(うち重篤 2 件)、無力症 12 例(26%)26 件、背部痛 13 例(28.2%)21 件、胸痛 16 例(34.7%)28 件(うち重篤 3 件)、悪寒 11 例(23.9%)14 件、悪寒・発熱 5 例(10.9%)5 件、発熱 12 例(26%)19 件(うち重篤 1 件)、頭痛 12 例(26%)16 件(うち重篤 1 件)、感染 11 例(23.9%)12 件、疼痛 15 例 41 件(うち重篤 2 件)、食欲不振 6 例(13%)7 件、下痢 8 例(17.4%)16 件、嘔気 7 例(15.2%)10 件、悪心・嘔吐 6 例(13%)8 件(うち重篤 1 件)、嘔吐 5 例(10.9%)7 件、咳嗽増加 14 例(30.4%)23 件、呼吸困難 14 例(30.5%)26 件(うち重篤 4 件)、発疹 9 例(19.5%)10 件であった。うっ血性心不全は 3 例に認められ、それらの症例の前治療歴(いずれの症例も胸部放射線照射歴あり)と経過は以下のとおりであった：①前治療は転移病巣に対して、CPA/DOX/5-FU、8 コース、DOX の最終投与は本試験登録の 1 カ月前、本剤を 11 回投与後にうっ血性心不全を発症し死亡、②前治療は転移巣に対して CPA/DOX4 コース、DOX の最終投与は本試験登録の 1 カ月前、本剤を 8 回投与後にうっ血性心不全を発症、もう 1 例の詳細は不明。臨床検査値異常で Grade 3 及び 4 の有害事象(WHO の副作用判定基準)は、ヘモグロビン減少 1 例(Grade 3)、GOT 上昇 4 例(Grade 3)、Al-p 上昇 1 例(Grade4)であった。血液毒性は、白血球減少 9 例、ヘモグロビン減少 18 例、血小板減少 4 例であった。　　年　月までに認められた死亡症例は 34 例であった。試験中の死亡は 5 例で、4 例は病状の進行、1 例はうっ血性心不全であった。試験終了後に継続投与された 21 例中 12 例に死亡を認め、9 例は病状の進行、3 例の死因は不明であった。本試験中に、HAHA は認められなかった。

本試験結果より本剤単剤で HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して抗腫瘍効果を有し、また既存の化学療法剤よりは血液毒性等の有害事象の頻度が少ない薬剤であることが示唆された。

(2) CDDP との併用試験(　　試験番号 H0552g、公表論文 J Clin Oncol 16:2659, 1998)

転移巣に対して前化学療法歴を有する HER2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+)の転移性乳癌患者に対する本剤と CDDP との併用試験の抗腫瘍効果、安全性、忍容性及び体内動態を検

討するオープン試験は　　年　月～　　年　月に行われた。

転移巣に対して標準的化学療法を最低 1 レジメン施行し、効果が認められず、CDDP の既治療歴を有しない症例を対象とした。化学療法及び内分泌療法を試験登録前 3 週間以内に施行されている症例、重篤な循環器疾患(New York Heart Association 基準で class Ⅲ又はⅣ)、重篤な感染症、あるいは出血傾向又は止血障害を併発している症例は除外した。本剤の用法・用量は 250mg を 90 分以上かけて点滴静注(day 0)、以後 100mg を 1 週間間隔で 8 回投与した(day 7、14、21、28、35、42、49 及び 56)。CDDP は 1 回 75 mg/m^2 を 4 週間間隔で 3 回投与した(day 1、29 及び 57)。本剤投与に伴う発熱時には NSAID の併用、及び CDDP の嘔気予防には制吐剤、及びステロイドを投与した。Grade 1 又は 2(WHO の副作用判定基準)の腎毒性が発現した場合はクレアチニンが 2.0mg 以下になるか、クレアチニン・クリアランスが 60mL/min に回復するまで CDDP の投与を延期した。Grade 3 又は 4 の腎毒性が発現した場合は、本剤及び CDDP の投与を中止した。Grade 3 又は 4 の嘔気・嘔吐が発現した場合、その症状が回復するまで CDDP の投与は延期し、その後は主治医の判断にて CDDP の投与は 1 回 75 mg/m^2 あるいはその半量を継続投与することとした。嘔気・嘔吐以外の Grade 3 及び 4 の重篤な有害事象が発現した場合には、回復するまで CDDP 及び本剤の投与は中止し、その後は CDDP 及び本剤は半量で投与を再開した。

39 例が登録され、平均年齢 50 歳(29～75)、平均体重 66kg(46～105)、閉経状況：前 10 例/後 29 例、P. S.(Karnofsky Score)：100%:24 例、90%:9 例、80%:5 例、70%:1 例であった。腫瘍のホルモン受容体は、ER 陽性 13/37 例、PgR 陽性 13/36 例、HER2 発現状況は 2+:7 例、3+:32 例、転移病巣数は 1～2 個 18 例、3 個以上 21 例であった。前治療歴は、術後補助化学療法：有 29 例/無 10 例、放射線療法：有 27 例/無 12 例であった。

39 例中 8 例が試験を中止した(病状の進行 5 例、有害事象 3 例(Grade 4 の腎障害 1 例、腎不全 1 例、高ビリルビン血症 1 例))。19 例が本試験終了後、CDDP 及び本剤の継続投与を受け、　　年　月末には全例投与を中止していた(病状の進行 16 例、有害事象 1 例(心筋症による死亡：4　歳、前治療としてアントラサイクリン系抗癌剤を総投与量 400～420mg/m^2、本剤による治療 1 年前に最終のアントラサイクリン系抗癌剤投与を受けていた。胸部への放射線照射歴あり、既往に糖尿病、高血圧あり。CDDP4 コース、本剤 14 回受けた後に心筋症を発症)、主治医の判断 1 例、死亡 1 例)。試験期間中に 4 例の死亡を認めたが、2 例は病状の進行、2 例は病状の進行に各々、急性腎不全、及び高ビリルビン血症と腹痛を合併しており、治療との関連性は否定できなかった。　　年　月までに継続投与に移行せずに 12 例が病状の進行のために死亡し、継続投与へ移行した 19 例中 13 例が病状の進行によって死亡した。

評価可能 37 例における奏効率は 24.3%であり(PR 9 例、NC 9 例、PD 19 例)、病状進行までの中央値は 2.6 カ月(0.3～20.3)であった。39 例全例の生存期間中央値は 11 カ月(0.6～33.5 カ月)であった。

試験中に 39 例すべての症例に少なくとも一つ以上の有害事象が認められ、22 例に重篤な

有害事象が認められた。継続投与の 19 例すべてに少なくとも一つ以上の有害事象が認められ、10 例に重篤な有害事象が認められた。試験中の有害事象で 10%以上の頻度で認められたものは、腹痛 5 例(12.8%)6 件、無力症 30 例(76.9%)58 件(うち重度 6 件)、背部痛 7 例(18%)9 件(うち重度 1 件)、胸痛 6 例(15.4%)13 件、悪寒 6 例(15.4%)6 件、発熱 10 例(25.7%)11 件、感冒症候群 4 例(10.2%)4 件、頭痛 6 例(15.4%)10 件(うち重度 1 件)、感染 12 例(30.7%)15 件(うち重度 1 件)、疼痛 12 例(30.7%)27 件、食欲不振 11 例(28.2%)12 件(うち重度 1 件)、便秘 7 例(17.9%)8 件、下痢 7 例(17.9%)12 件、嘔気 27 例(69.3%)47 件(うち重度 4 件)、嘔気・嘔吐 15 例(38.5%)30 件(うち重度 10 件)、嘔吐 12 例(30.7%)17 件(うち重度 1 件)、貧血 14 例(35.9%)27 件(うち重度 4 件)、白血球減少 15 例(39.5%、Grade 3:2 例)27 件(うち重度 3 件)、血小板減少 10 例(25.7%、Grade 3:1 例)33 件(うち重度 13 件)、トロンボプラスチン減少 8 例(20.6%)21 件(うち重度 5 件)、ビリルビン上昇 4 例(10.3%)7 件(うち重度 6 件)、高血糖 10 例(25.6%)17 件(うち重度 2 件)、低 Mg 血症 11 例(28.2%)16 件、末梢性浮腫 8 例(20.6%)11 件、筋肉痛 4 例(10.3%)7 件、めまい 5 例(12.9%)6 件、異常感覚 8 例(20.6%)18 件(うち重度 2 件)、咳嗽増加 5 例(12.9%)9 件、呼吸困難 9 例(23.1%)10 件(うち重度 3 件)、鼻出血 5 例(12.9%)5 件、発疹 6 例(15.4%)8 件、難聴 5 例(12.9%)9 件、耳鳴 8 例(12.8%)11 件であった。39 例中 2 例が本剤投与中に 38 度以上の発熱を来した(2 例とも本剤の初回投与時に発症、1 例は投与中に 2 回の発熱、もう 1 例は 1 回の発熱エピソードあり)。39 例中 27 例で本剤投与中に一過性(数時間で回復)に収縮期血圧が 20mg 以上低下した。5 例は本剤の初回投与中に血圧低下が認められた。19 例は 1～3 エピソードの血圧低下が認められた。

本試験中に HAHA は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験

(1) 化学療法剤単独と化学療法剤/本剤併用との無作為化比較試験（　　試験番号 H0648g）

HER2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+又は fluorescent in situ hybridization (FISH 法)にて HRE2/*neu* 遺伝子の増幅が認められた症例)の転移性乳癌患者を対象として、①術後補助療法としてアントラサイクリン系抗癌剤の前治療歴のない症例に対して「アントラサイクリン系抗癌剤 ＋cyclophosphamide 」(AC 療法)と AC 療法/本剤併用、②術後補助療法でアントラサイクリン系抗癌剤に対する前治療歴を有する症例に対して「paclitaxel(PTX)」と PTX/本剤併用の無作為化比較試験は 1995 年 6 月～1997 年 3 月に行われた。なお、本試験終了後も継続して本剤を使用している症例及び化学療法剤単独投与群で本剤の追加投与を行った症例は H0659g 試験へ移行していることから、病勢進行までの期間及び生存期間については、欧州当局の指摘に基づいて解析された　　年　月までの成績が示された。また、有害事象発現例数については　　年　月に日本ロシュ㈱で再集計された成績が報告された　　。なお、　　では、主な有効性及び安全性の成績は　　年　月　日を、生存期間の解析は　　年　月　日をカットオフとして報告されている。

本試験では、18歳以上のHER2過剰発現し転移巣病変に対して化学療法歴のない転移性乳癌患者（ただし、内分泌療法、放射線療法、又は術後補助化学療法は受けていてもよい。）を対象とした。術後補助療法としてアントラサイクリン系抗癌剤前治療歴のある患者はPTX/本剤併用群とPTX群に割り付けられ、術後補助療法としてアントラサイクリン系抗癌剤前治療歴のない患者はAC/本剤併用群とAC群に割り付けられた。転移性乳癌に対する化学療法を受けた症例、Karnofsky Scaleにて PSが60%未満の症例、妊婦、授乳中、あるいは適切な避妊を行っていない妊娠可能な症例、両側乳癌症例は除外された。

本剤の用法・用量は初回負荷量として4mg/kg、維持量として2mg/kgを90分点滴静注、週1回投与を継続した。本剤の初回投与は、化学療法剤投与開始24時間前に行われた。2回目以降の本剤投与で本剤の忍容性が良好な場合には、本剤投与後、併用する化学療法剤投与をすぐに行っても良いとされた。併用化学療法剤の用法用量は以下のようであった。CPAの用法用量は1回600mg/m^{2}を静脈内投与した。アントラサイクリン系抗癌剤の1回投与量は、DOX 60mg/ m^2、あるいはEpi 75mg/ m^2。CPA、DOXとEpiは3週間おきに6コース行う。PTXは175mg/ m^{2}を3時間かけて点滴静注、3週間おきに6コース行った。PTXを投与の際には、デキサメサゾン、ジフェンヒドラミン、及びシメチジンによる前処置を必ず行った。血液毒性、非血液毒性による減量規定は以下のようであった。心毒性が認められた場合にはアントラサイクリン系抗癌剤の投薬を中止する。CPA、アントラサイクリン系抗癌剤とも顆粒球数の最低値が 500/mm^2 未満又は血小板数の最低値が30,000/mm^{2}未満になった時には通常投与量の50%を投与する。投与量を変更するよりは次の投与時にGCS剤を使用するか、好中球が回復するまで投与を延期する方がよい。この治療は顆粒球数が 1,000/mm^{2}未満又は血小板数が 75,000/mm^{2}未満になった時に実施してよい。試験中に高ビリルビン血症が認められた場合、1.2～3.0mg/dLでは通常投与量の1/2、＞3.0mg/dLでは通常投与量の通常投与量の1/4にアントラサイクリン系抗癌剤の投与量を変更する。小胞形成や潰瘍を有する重篤な粘膜炎が発現した場合には CPA、アントラサイクリン系抗癌剤とも粘膜炎が回復するまで投与を中止し、次回の投与は普段の投与量の75%にする。忍容性が認められるのであれば 100%の投与量でもよい。担当医の判断により治療効果の継続のために 6 コース以上の化学療法を行うことは可能とされた。化学療法の減量が行われた場合も本剤は継続的に週1回投与された。

469例が登録された。235例が化学療法/本剤併用群（AC療法/本剤併用143例、PTX/本剤併用群に92例）に234例が化学療法単独群（AC療法群138例、PTX群96例）に割り付けられた。登録症例の平均年齢（範囲）はAC療法/本剤併用群、AC療法群、PTX/本剤併用群、PTX群、各々、54歳(27～76)、54歳(25～75)、51歳(25～77)、51歳(26～73)、平均体重（SD）は各々72kg(16)、69kg(13)、73kg(14)、70kg(16)であり4群間に大きな差は認められなかった。HER2過剰発現状況は、3+：各群各々、76%（108/143例）、70%（96/138例）、74%（68/92例）、80%（77/96例）、2+：24%（35/143例）、30%（42/138例）、26%（24/92例）、20%（19/77例）であり4群間に大きな差はなかった。腫瘍のホルモン受容体

は、ER 陽性各々44%（63/143 例）、42%（57/135 例）、42%（38/91 例）、34%（32/95 例）、PgR 陽性各々30%（43/143 例）、40%（54/135 例）、35%（32/91 例）、39%（37/95 例）、閉経状況は、閉経前各々31%（44/143 例）、40%（54/136 例）、52%（47/91 例）、46%（43/94 例）であり、これらについても 4 群で大きな差は認められなかった。術後補助療法有りの割合は各群で各々57%（81/142 例）、37%（50/136 例）、97%（88/91 例）、100%（95/95 例）、骨髄移植を受けていた割合は各々 0%（0/142 例）、0%（0/136 例）、13%（12/91 例）、22%（21/95 例）、付属リンパ節陽性なし症例の割合は各々 43%（50/116 例）、50%（55/110 例）、14%（12/85 例）、11%（10/91 例）であり、PTX 群（PTX 単独群及び PTX/本剤併用群）の方が AC 療法群（AC 療法単独群及び AC 療法/本剤併用群）より術後補助療法や骨髄移植を受けていた症例及び付属リンパ節陽性の症例の割合が高かった。

本試験中の投与中止例は、AC 療法/本剤併用群、AC 療法群、PTX/本剤併用群、PTX 群、各々、74.8%(107/143)、89.1%(123/138)、71.7%(66/92)、95.8%(92/96)であり、いずれの群でも病態悪化による中止(53.8～85.4%)が最も多く、次いで患者希望(3.1～11.9%)と死亡(4.3～8.7%)が多かった。有害事象による本剤投与中止症例は、AC 療法/本剤併用群、PTX/本剤併用群で各々1 例認められ、いずれも心機能障害であった。

無増悪生存期間の中央値（95%信頼区間）は、AC 療法/本剤併用群、AC 療法群、PTX/本剤併用群、PTX 群、各々、9.1 ヶ月(7.4～10.1)、6.5 ヶ月(5.3～7.2)、6.9 ヶ月(5.3～9.9)、2.9 ヶ月(2.0～4.3)であり、本剤と化学療法併用群が化学療法単独群と比較して有意に長かった（log rank 検定)。IHC 法による HER2 過剰発現の程度で層別すると、3+群における無増悪生存期間の中央値（95%信頼区間）は、AC 療法/本剤併用群、AC 療法群、PTX/本剤併用群、PTX 群、各々、9.1 ヶ月(7.3～12.1)、6.0 ヶ月(4.8～7.1)、7.1 ヶ月(6.2～12.0)、3.0 ヶ月(2.0～4.4)であり 2+群では各々9.1 ヶ月(6.5～10.0)、7.7 ヶ月(5.6～9.7)、5.3 ヶ月(3.4～6.1)、2.7 ヶ月(2.0～5.3)であった。化学療法単独群と化学療法/本剤併用群の病態進行抑制効果は 3+群で高かった。中枢神経部位の病態進行は本剤と化学療法併用群(18%)において化学療法単独群(9%)より多く認められた。肝での病態進行は逆に本剤と化学療法併用群(32%)の方が化学療法単独群(46%)より少なかった。これらの傾向は、化学療法剤の種類を問わず認められた。

本試験では PTX/本剤併用群の 1 例を除いて、全ての症例で何らかの有害事象が認められた。いずれかの群で 10%以上報告された有害事象は、腹痛、事故による怪我、無力症、胸痛、悪寒、発熱、頭痛、感冒症候群、感染、粘膜障害、頸部痛、疼痛、うっ血性心不全、心不全、頻脈、血管拡張、食欲不振、便秘、下痢、消化不良、口内潰瘍形成、嘔気、嘔気・嘔吐、口内炎、嘔吐、貧血、白血球減少症、血小板減少症、脱水症、浮腫、低カリウム血症、末梢性浮腫、関節痛、骨痛、筋肉痛、不安、うつ病、めまい、緊張亢進、不眠症、ニューロパシー、異常感覚、末梢神経炎、傾眠、咳嗽増加、呼吸困難、鼻出血、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、脱毛症、単純疱疹、そう痒症、発汗、発疹、味覚倒錯、尿路感染であった。いずれかの群で 10%以上認められた Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常（WHO 基準）は、

好中球減少、白血球減少、GPT であった。

化学療法/本剤併用群で初回投与時に 5%以上の頻度で起こった有害事象について 2 回目以降の発現頻度を比較すると、悪寒(初回投与時 22%、2 回目以降 1%)、発熱（18%、 1%)、嘔気（9%、 2%)、疼痛（7%、 2%)、嘔吐（5%、 1%)、無力症（4%、 3%)、頭痛（4%、1%)、胸痛（4%、 1%未満)、背部痛（3%、 1%)、嘔気・嘔吐（3%、 1%未満)、めまい（3%、 1%未満)、腹痛（2%、 1%）であり、2 回目以降の投与では頻度が低下する傾向が認められた。本剤投与によるアナフィラキシーは報告されていない（PTX 投与後のアナフィラキシー反応 1 例)。本剤の初回投与時に、低血圧 1 例、喘息 3 例が報告された。これらの事象は軽度と判定され、治療を受けずに回復している。

うっ血性心不全(8% vs 1%)、左心不全(8% vs 3%)、頻脈(11% vs 5%)は、化学療法/本剤併用群で化学療法単独群に比して、高頻度に認められた。うっ血性心不全の重症例は化学療法/本剤併用群 16 例(7%)、化学療法単独群 2 例(1%)が報告された

化学療法/本剤併用群(51%)では、化学療法単独群(30%)に比較して感染症の発現率が高かった。感染症は上気道感染(72%)とカテーテル感染(9%)が主なものであった。感染症の増加傾向は試験期間中を通じて変化がなかった。敗血症の重症例は化学療法/本剤併用群 12 例(5%)、化学療法単独群 9 例(4%)が報告され、死亡は各々3 例、2 例認められたが、本剤投与群で高い傾向はなかった。

白血球減少(41% vs 27%)と貧血(27% vs 19%)は化学療法/本剤併用群で多く認められた。Grade3 及び Grade 4(WHO 基準)のヘモグロビン異常の発現頻度は化学療法/本剤併用群(7%、14/206 例)で化学療法単独群(1%、2/174 例)に比して高かった。Grade3 及び 4 の白血球減少は PTX/本剤併用群(19%、15/78 例)で PTX 単独群(8%、6/71 例)より高かった。なお、PTX/本剤併用群の方が PTX 単独群と比較して PTX 投与を長期に受けていた。

下痢(48% vs 27%)、嘔気・嘔吐(18% vs 10%)は化学療法/本剤併用群に多く認められた。ほとんど軽度から中等度であった。胃炎の増加は認められなかった。

呼吸困難(38% vs 25%)と咳増加(44% vs 27%)が化学療法/本剤併用群に多く認められた。また、上気道感染（咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎）も化学療法/本剤併用群で増加していた。

関節痛の頻度(37% vs 21%)は PTX/本剤併用群で PTX 群に比して増加している。有意ではないが、ニューロパシー(13% vs 5%)、感覚異常(47% vs 39%)、末梢神経炎(23% vs 16%)も同様に増加している。ほとんどの症例は軽症から中等症であった。なお、PTX/本剤併用群の方が PTX 単独群と比較して PTX 投与を長期に受けていた。

この他に本剤投与群で増加した有害事象には、腹痛、背部痛、事故による怪我、さむけ、発熱、ざそう、脱水症、鼻出血、高血圧、低カリウム血症、不眠症、発疹があった。

有害事象により本剤投与を中止した症例は 13%(30/235)であった。AC 療法/本剤併用群、24 例（心臓血管障害 18 例、脳血管発作 1 例、胸痛 1 例、腹痛 1 例、放射線障害大腸炎 1 例、肝炎 1 例、腎不全 1 例)、PTX/本剤併用群、6 例（心臓病 2 例、心臓血管障害 1 例、脳転移 2 例、呼吸不全 1 例）であった。

年　月現在、186 例の死亡が確認された。化学療法/本剤併用群 86 例（AC 療法/本剤併用群 51 例、PTX/本剤併用群 35 例）、化学療法単独群 100 例（AC 療法群 54 例、PTX 群 46 例）であった。試験中の死亡は 33 例（化学療法/本剤併用群 14 例 vs 化学療法単独群 19 例）であった。このうち転移性乳癌による死亡は 19 例で（3 例 vs 16 例）であり、次いで敗血症 5 例（3 例 vs 2 例）、呼吸不全 2 例（2 例 vs 0 例）、急性心事故（1 例 vs 0 例）、急性骨髄性白血病（1 例 vs 0 例）、心筋症（0 例 vs 1 例）、骨髄異型性症候群（1 例 vs 0 例）、骨髄抑制（1 例 vs 0 例）、放射線障害大腸炎（1 例 vs 0 例）、B 型肝炎（1 例 vs 0 例）であった。このうち AC 療法/本剤併用群の 2 例（敗血症 1 例、B 型肝炎 1 例）は本剤と関連ありとされた。

本試験中に、HAHA は認められなかった。

(2) 化学療法剤既治療例に対する単独投与試験（　　試験番号 H0649g、公表論文：J. Clin Oncol, 17:2639, 1999）

化学療法歴のある HER2 過剰発現した転移性乳癌患者に対する本剤単剤投与による抗腫瘍効果及び安全性を検討するオープン試験は　年　月～　年　月に行われた。

本試験では、18 歳以上の HER2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+又は FISH 法にて HER2/*neu* 遺伝子の増幅が認められた症例)した患者で、転移性乳癌に対して 1 あるいは 2 レジメンの前化学療法歴を有する症例を対象とした。Karnofsky Scale にて PS が 60%未満の症例、両側乳癌症例、骨転移のみの症例は除外された。

本剤の用法・用量は、初回負荷量として 4mg/kg、維持量として 2mg/kg を 90 分点滴静注、週 1 回投与を継続した。本剤の用法用量の変更は、本試験で病態悪化の場合に認められ、担当医の判断で、投与中止、2mg/kg 週 1 回継続、あるいは 4mg/kg 週 1 回に増量が可能とされた。

223 例が登録され、1 症例が重複登録されたため、222 例が登録例とされた。9 例が本剤未投与ため除外され、安全性評価対象は 213 例とされた。6 例は投与後の抗腫瘍効果評価不能（病勢進行 3 例、患者希望 1 例、評価未実施 1 例、有害事象 1 例）のため抗腫瘍効果解析対象から除外され、207 例が抗腫瘍効果解析対象例とされた。

登録症例 222 例の平均年齢（範囲）は 50 歳(28～81)、平均体重（SD）は 67kg(13.3)であった。閉経状況：前 135 例/後 77 例、P.S.(Karnofsky Score)：100%:74 例、90%:78 例、80%:36 例、70%以下:23 例であった。腫瘍のホルモン受容体の有無は、ER 陽性 45%(85/190 例)、PgR 陽性 41%(77/188 例)、HER2 発現状況は 2+:23%(50/222 例)、3+:77%(172/222 例)、転移病巣数は 1 個 47 例、2 個 91 例、3 個以上 76 例であった。前治療歴は、術後補助療法 68%（146/214 例）、放射線療法 71%(151/214 例)、転移巣に対する前化学療法歴は 1 レジメン 32%(69/214 例)、2 レジメン以上 68%(145/214 例)、骨髄あるいは幹細胞移植施行例 25%（53/214 例）であった。試験期間中に実施された併用療法は、化学療法 16%(33/213 例)、放射線療法 16%(34/213 例)、内分泌療法 2%(5/213 例)であった。このうち化学療法 2

例、放射線療法 19 例が病態悪化前に実施された。放射線療法実施 19 例は 1 例を除いて non-responder であり、試験実施計画書で規定されていた抗腫瘍効果判定部位以外への照射であった。

本剤を 1 回以上投与された 213 例中 77 例(36%)で維持量 4mg/kg 投与が行われた（77 例中 7 例は病態進行以前に 4mg/kg 投与が行われた）。　　年　　月時点で 2mg/kg 投与患者 213 例における投与回数の中央値（範囲）は 17.0 回(1～181)、4mg/kg 投与患者 77 例における投与回数の中央値（範囲）は 11.0 回(2～61)であった。

本剤を 1 回以上投与された 213 例中 179 例(81%)が本試験中に投与を中止した。中止理由は病態の進行 144 例(80%)、有害事象 6 例(3%)、患者希望 11 例(5%)、投薬不遵守 3 例(1%)、及び死亡 15 例(7%)であった。本試験では病勢の進行が認められた場合も、医師の判断で投与継続が可能であったため、病態の進行による中止 144 例中 29 例(20%)は最初の病態進行以降の中止であった。

登録症例 222 例中奏効例は 34 例(15.0%、CR 8 例、PR 26 例［Response Evaluation comittee による評価］)であった。34 例の奏効期間の中央値（範囲）は 9.1 ヶ月（1.6～26.4+）であった。患者背景因子について検討したが統計学的に有意な差は認められなかった。最初の病態進行以降に本剤投与を受けた 83 例中 72 例の抗腫瘍効果が評価され、CR 2 例、PR 5 例が報告された。このうち 4mg/kg 投与を受けた 62 例中では 58 例の抗腫瘍効果が評価され、CR 2 例、PR 3 例が報告された。

本剤投与を受けた 213 例の無増悪生存期間中央値（範囲）は 3.1 ヶ月（0～28.1+）であった。これらの症例の追跡期間中央値（範囲）は 16.7 ヶ月（13.7～28.1）であり、現在観察継続中である。再発再燃部位は肝臓、骨、肺の頻度が高く、試験登録時の評価部位と同一である症例が多かった。患者背景因子を比例ハザードモデルで解析すると、転移巣の多い群、転移巣確診から再燃までの期間が 6 ヶ月未満、HER2 過剰発現 2+で病勢進行が早いことを示していた。

本剤投与を受けた 213 例の TTF の中央値（範囲）は 2.4 ヶ月（0～28+）、奏効例（34 例）の無増悪生存期間中央値（範囲）は 11 ヶ月（2～28+）であった。1 年後生存率は 55%(117/213 例)であり、生存期間中央値 は 12.8 ヶ月(0.5～30.2+)であった。　　年　　月時に奏効例の 82%(28/34 例)、本剤投与を受けた全症例の 38%(81/213 例)が生存していた。

1 回以上本剤投与を受けた症例の 99%(210/213 例)に有害事象が認められた。このうち本剤との関連性が否定できなかったのは 84%(179/213 例)であった。

　　年　　月までに 135 例の死亡が確認された。このうち 2 例は本剤投与前の死亡であり、本剤投与された 133 例のうち試験中に 15 例の死亡が確認された。主治医判定では 135 例中 1 例（心不全）を除き、転移性乳癌に関連した死亡であった。このほか、本剤投与後に心室性不整脈により死亡した 1 例が依頼者により本剤との関連が疑われるとされた。本剤最終投与後 30 日以内の死亡は 19%(25/133 例)であった。

その他の臨床試験

(1) 化学療法剤未治療例に対する単独投与試験（　　試験番号 H0650g）

化学療法剤歴のない HER2 過剰発現した転移性乳癌患者に対する本剤単剤投与（二用量の無作為化比較試験）による抗腫瘍効果及び安全性を検討する試験は　　年　　月に開始された。

本試験では、18 歳以上の HRE2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+)した患者で、転移巣に対して前化学療法歴のない症例を対象とした。重篤な循環器系障害のある症例、Karnofsky Scale にて PS が 70%未満の症例、両側乳癌症例、骨転移のみの症例は除外された。

本試験では、二つの用法・用量が比較検討された。①初回負荷量として 8mg/kg、維持量として 4mg/kg（4mg/kg 群）、②初回負荷量として 4mg/kg、維持量として 2mg/kg（2mg/kg 群）、いずれも 90 分点滴静注、週 1 回投与を継続した。本試験は単盲検下で行われ、被験者に対する盲検がなされた。

　　年　　月までに 79 例（2mg/kg 群 44 例、4mg/kg 群 35 例）が登録された。登録症例の平均年齢（SD）は 57 歳（14.5）、閉経状況は、閉経前 39%(31/79 例)、閉経後 61%(48/79 例)であった。P. S.(Karnofsky Score)：100%:31 例、90%:24 例、80%:16 例、70%:6 例であった。腫瘍のホルモン受容体の有無は、ER 陽性 44%(35/79 例)、PgR 陽性 39%(31/79 例)、HER2 発現状況は 2+:29%(23/79 例)、3+:71%(56/79 例)、転移病巣数は 1～2 個 56 例、3～4 個 22 例であった。

試験実施計画書の規定により、病態進行した患者は本剤の投与を中止し、他の化学療法が施行された。73.4%(58/79 例)が中止し(2mg/kg 群 32 例、4mg/kg 群 26 例)、そのほとんど(88%、 51/58 例)が病態進行によるものであった。有害事象により 1 例（4mg/kg 群、乳房に新病変、本剤との因果関係なし）が中止した。

本剤の投与回数の中央値（範囲）は 2mg/kg 群 16 回(4-162)、4mg/kg 群 16 回(1-160)であった。

抗腫瘍効果評価可能症 62 例（2mg/kg 群 33 例、4mg/kg 群 29 例）の奏効率は 24%（15/62 例、CR2 例、PR 13 例）、2mg/kg 群 21%(7/33 例)、4mg/kg 群 28%(8/29 例)であった。抗腫瘍効果未評価例については、試験期間中死亡は病態進行、それ以外については non-responder とした。62 例の無増悪生存期間の中央値（範囲）は 3.3 カ月(0.2～21.8)であった。病態進行が認められた 39 例(2mg/kg 群 21 例、4mg/kg 群 18 例)における無増悪生存期間の中央値（範囲）は 1.9 カ月(0.8～13.2)であった。

2 症例を除く全症例(98%、 77/79 例)に有害事象が認められた。ほとんどの有害事象が軽度から中等度で医師により本剤との関係が否定されている。重症例のうち 4 例（貧血・骨痛・喘息 1 例、そう痒・衰弱 1 例、肝圧痛 1 例、疼痛 1 例）が本剤との因果関係ありとされた。重篤例は 16 例報告されたが全例本剤との因果関係は否定されている。本剤との関連性が否定できず頻度の高かった有害事象は、発熱(22%)、疼痛(18%)、寒気(25%)、無力症(23%)であった。投与量による有害事象の違いは明確でなかったが、4mg/kg 群で増加した可能性

のある有害事象は、嘔気(2mg/kg 群 37% vs 4mg/kg 群 47%)、発疹(20% vs 38%)、寒気(22% vs 40%)、背部痛(20% vs 35%)、腹痛(25% vs 33%)、発熱(36% vs 45%)、呼吸困難(15% vs 25%)、消化不良(8% vs 18%)、骨痛(5% vs 13%)であった。

21 例(27%、 21/79 例)の死亡が報告された。全ての死亡が病態進行によるものであった。

心機能に関連する有害事象として、胸水の増加 1 例が認められたが、本症例は DOX による前治療歴があり、本剤との因果関係はないと判断された。

(2) 第Ⅲ相比較試験からの継続投与例に対する試験(　　試験番号 H0659g)

化学療法と本剤との併用に関する第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)に登録され病状の進行が確認された症例を対象として本剤の継続投与の有効性と安全性を検討する試験を　　年　月から開始した。本剤の用法・用量は、単剤 2mg/kg を 1 週間ごとに連続投与、あるいは化学療法又は内分泌療法との併用を行い、30 分で点滴静注した。

　　年　月の時点で、化学療法/本剤併用群からの移行 71 例(平均年齢 53 歳(26～73)、HER2 過剰発現の程度 2+:16 例、3+:55 例)、化学療法単独群からの移行 144 例(平均年齢 52 歳(25～75)、HER2 過剰発現の程度 2+:31 例、3+:113 例)が登録された。試験の中止例は、化学療法/本剤併用群からの移行 35 例(有害事象又は合併症 3 例、病状の進行 22 例、死亡 4 例、患者希望 6 例)、及び化学療法単独群からの移行 78 例(有害事象又は合併症 9 例、病状の進行 52 例、死亡 10 例、患者希望 7 例)であった。

有効性評価症例(　　年　月の時点)における奏効率は、化学療法/本剤併用群からの移行例 14%(6/44 例、すべて化学療法/本剤併用群)、及び化学療法単独群からの移行例 14%(16/111 例、本剤単独 6 例、本剤/化学療法併用 10 例)であった。

　　年　月の時点での 244 例における本剤の総投与コース中央値は、27 コース(1～140)であった。また、本剤と関連性が否定できない有害事象で頻度が高かったものは、悪寒 45 例 83 件(18.4%、重度 1 件)、無力症 45 例 154 件(18.4%、重度 8 件)、発熱 40 例 60 件(16.4%、重度 2 件)、嘔気 38 例 89 件(15.6%)であった。本剤との関連性が否定できない有害事象で投与を中止した症例は 8 例であった(ニューロパシー、心駆出率の低下、ニューロパシー/知覚異常、肺浮腫、末梢神経炎、斑状丘疹性皮疹：各 1 例、うっ血性心不全 2 例)。11 例が心不全と診断され、すべての症例でアントラサイクリン系抗癌剤の前治療歴を有しており、第Ⅲ相比較試験での治療群は PTX/本剤併用群 2 例、AC 療法単独群 4 例、PTX 単独群 5 例であった。本剤の投与を中止した症例は 1 例であった。また、6 例が心不全に対する何らかの処置を受け、心不全の症状を有する 6 例中 5 例が軽快、不変 1 例であった。1 例は本剤の投与は継続されたが、病状の進行により死亡した。

　　年　月の時点での死亡例は、化学療法/本剤併用群からの移行 71 例中 29 例(試験中 8 例、試験後 21 例)、及び化学療法単独群からの移行 144 例 53 例(試験中 12 例、試験後 41 例)であった。これらのうち病状の進行によらない死亡は 2 例に認められた(肺塞栓、喘息)。

(3) 3 レジメン以上の前化学療法歴を有する症例に対する単剤、あるいは化学療法併用のオ

ープン試験(　　試験番号 H0693g)

転移巣に対して 3 レジメン以上の前化学療法歴を有する HER2 過剰発現(IHC 法にて 2+～3+)の転移性乳癌を対象とした本剤単剤の有効性及び安全性を検討する試験を　　年　月より現在施行中で、　　年　月の時点で有害事象の評価対象例数は 360 例である。術後補助化学療法後 12 カ月以内に再発した場合、及び術後あるいは転移巣に地固め療法として大量化学療法を受けている場合は転移巣に対して 2 レジメン以上の前化学療法歴を有する症例も試験の適格例とした。PS(Karnofsky scale)が 50%以下、未治療の脳転移がある症例、及び臨床的に病状が不安定な症例は除外した。本剤の用法・用量は、初回負荷量として 4mg/kg を 90 分以上かけて、2 回以降維持量として 2mg/kg を 30 分で点滴静注し、7 日毎に連続投与を行った。また、患者の希望により医師によって忍容しうると判断された化学療法を併用可能としていた。　　年　月までに試験に登録された症例は 193 例であった。平均年齢は 51 歳(30～80)、平均体重は 65.8kg(43～116)、男性 1 例/女性 192 例であった。PS(評価 179 例)は、100%:50 例、90%:59 例、80%:34 例、70%以下:36 例であった。試験開始前の前化学療法レジメン数の中央値は、術後補助療法 1 レジメン(0～3)、転移巣 4 レジメン(0～7 以上)であった。本剤の投与を中止した症例は 193 例中 143 例であった(中止理由：有害事象又は合併症 12 例、臨床検査値異常 4 例、患者希望 29 例、未投与 7 例、死亡 19 例、病状の進行 72 例)。本剤と関連性のある有害事象のため試験を中止した症例は 6 例であった(うっ血性心不全、悪寒/発熱/頻脈、アナフィラキシー反応、病状進行による呼吸困難、視力障害、浮腫/疼痛/嘔吐)。

評価可能 154 例の奏効率は 3%（5/154 例）であり、評価未実施 46 例（死亡のため評価できなかった症例を含む）を除いた 108 例の奏効率は 5%(5/108 例)であった。追跡例数 76 例の生存期間中央値は 11 カ月(0.1～21.4)であった。

　　年　月の時点で 360 例が登録され、345 例中の本剤の投与日数中央値（範囲）は 20 日(1～130)であった。360 例中の本剤との関連性が否定できない主な有害事象は、発熱 96 例 128 件(26.7%、重度 5 件)、悪寒 93 例 114 件 (25.8%、重度 11 件)、無力症 38 例 93 件(10.6%、重度 6 件)、嘔気 37 例 54 件(10.3%、重度 1 件)であった。本剤に関連性のあると考えられる心毒性は 11 例に認められ(うっ血性心不全 5 例、左心室不全 2 例、心原性ショック 2 例、心毒性 1 例、心不全 1 例)、全ての症例は本試験前にアントラサイクリン系抗癌剤の治療歴を有していた。9 例は心不全に対する何らかの処置を受け、3 例は本剤の投与を中止した。症状を有する 9 例中、改善した症例は 7 例、悪化 1 例、不変 1 例であった。

　　年　月までに 193 例中 111 例が死亡し、110 例は本剤との因果関係が否定された。うっ血性心不全の既往をもつ 1 例がうっ血性心不全で死亡したが、本剤との因果関係は否定できないと判断された。

（2） 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【本剤の臨床的位置づけについて】

国内の治療成績によれば、転移性乳癌(初診時から遠隔転移を有する臨床病期Ⅳ(UICC の TNM 分類(5 版、1997))、及び原発巣手術後に遠隔転移を伴った再発を来した症例)の無増悪生存期間と生存期間中央値は、それぞれ 17.1 カ月、及び 28.0 カ月と報告されている(Jpn J Clin Oncol 28:368, 1998)。化学療法により長期生存を達成しうる患者が少数例認められるが、大多数の患者では治癒を達成する事は現時点で不可能である(J Clin Oncol 14:2197, 1996)。転移性乳癌の予後因子としては、原発巣手術から再発と診断されるまでの期間、術後補助化学療法の有無、転移臓器数、肝・脳転移の有無、PS 等が知られている(J Clin Oncol 16:2401, 1998)。また、乳癌は化学療法に加え内分泌療法が奏効する腫瘍であり、転移性乳癌の経過、病状、予後はきわめて多様であり、個々の患者ごとにもっとも適した治療法を選択する必要がある。原発巣あるいは転移巣のホルモン受容体の有無、前治療歴等により、内分泌療法や化学療法が選択されており、また転移性乳癌に対する前治療歴により初回治療及び 2 次治療が選択されている(N Engl J Med 339:974, 1998)。

転移性乳癌に対して、アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法は含まない併用化学療法と比較して高い腫瘍縮小効果が認められている（J Clin Oncol 18:1392,2000）。また、転移性乳癌に対する化学療法において症状緩和効果と腫瘍縮小効果は相関することが示されている（J Clin Oncol 18:2395,2000）。現在では、アントラサイクリン系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤(PTX、ドセタキセル(DTX))が転移性乳癌における化学療法の中心的役割を占める薬剤と考えられている(Lancet 355:1176, 2000)。

HER2 蛋白あるいは HER2/*neu* 遺伝子は乳癌患者の 10～34%に過剰発現が認められ(Am J Clin Pathol 112:s53, 1999(suppl1))、また乳癌患者の内 HER2 の過剰発現が認められる患者の割合は国内と海外でほぼ同様であることが示されている(Int J Cancer 84:278, 1999)。1987 年～1998 年に報告された乳癌(手術可能例、及び手術不能局所進行、遠隔転移例)における 52 の研究(16,975 例)では、HER2 蛋白、あるいは Her2/*neu* 遺伝子の過剰発現が予後不良を示す独立した予後因子であること報告している研究(単変量あるいは多変量解析において)が 46 研究、一方予後と関連しないと報告しているものが 6 研究認められた(Am J Clin Pathol 112:s53, 1999(suppl1))。国内においても海外の報告と同様に乳癌において HER2 過剰発現は術後の再発率や生存期間に対する予後不良因子であることが報告されている(Cancer Res 49:3104, 1989、Jpn J Clin Oncol 25:119, 1995)。腋窩リンパ節転移陽性の乳癌に対する術後補助化学療法に関する検討では、HER2 過剰発現は DOX を含む化学療法のベネフィットを受ける可能性が高いことが示唆されている(N Engl J Med 330:1260, 1994、J Natl Cancer Inst 90:1361, 1998)。これらの報告から、乳癌において HER2 の過剰発現は予後因子の一つであると考えられている。

HER2 蛋白に対するモノクローナル抗体である本剤の海外臨床試験では、転移巣に対する前治療歴を有する HER2 過剰発現の転移性乳癌 222 例(解析例 214 例中、術後補助化学療法歴あり 146 例、転移巣に対する化学療法歴 1 レジメン 69 例、2 レジメン以上 145 例、

アントラサイクリン系抗癌剤の治療歴あり 184 例)に対する本剤単剤(初回負荷量 4mg/kg、維持量 2mg/kg、週 1 回投与を病状の進行まで継続投与)の奏効率は、15%(34/222 例、CR8 例、PR26 例)、無増悪生存期間中央値は 3.1 カ月(0～28.1)、奏効例 34 例の奏効期間中央値は 9.1 カ月(1.6～26.4 以上)であった(　　試験番号 H0649g)。転移巣に対して 3 レジメン以上の前化学療法歴を有する症例に対する本剤単剤(初回負荷量 4mg/kg、維持量 2mg/kg)の奏効率は 5%(5/154 例、　　年　月の解析)であった(　　試験番号 H0693g)。その他、前化学療法歴を有する症例を対象とした本剤単剤(初回負荷量 250mg/body、維持量 100mg/body、週 1 回投与)による海外の第Ⅱ相試験(
試験番号 H0551g)の奏効率は、11.6%(5/43 例、CR1 例、PR4 例)、無増悪生存期間中央値は 2.8 カ月(0.5～33.0)であった。また、転移巣に対して前化学療法歴のない HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して本剤単剤の初回負荷量/維持量 4mg/2mg/kg 群及び 8mg/4mg/kg 群の奏効率は、それぞれ、21%(7/33 例)及び 28%(8/29 例)であった(　　年　月の解析時点、　　試験番号 H0650g)。

さらに、海外において転移巣に対して前化学療法歴のない症例において、アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴のない HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する初回治療として AC 療法 6 コースを化学療法単独で行う群 138 例と AC 療法/本剤(初回負荷量 4mg/kg、維持量 2mg/kg、週 1 回投与を病状の進行まで継続投与)併用群(143 例)の第Ⅲ相比較試験が行われた。AC 療法単独群及び AC 療法/本剤併用群の奏効率、無増悪生存期間中央値（範囲）、生存期間中央値（範囲）はそれぞれ、42%(58/138 例、CR9 例、PR49 例)及び 56%(80/143 例、CR13 例、PR67 例、p=0.0197(χ^2検定))、6.48 カ月(5.33～7.20)及び 9.08 カ月(7.37～10.13、p=0.0003(log-rank 検定))、22.76 カ月(18.42～26.68)及び 26.78 カ月(23.82～38.13、p=0.0517(log-rank 検定))であった。また、この試験ではアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴のある症例に対しては、PTX 単独群(96 例)及び PTX/本剤併用群(92 例)の比較も行った。PTX 単独群及び PTX/本剤併用群の奏効率、無増悪生存期間中央値、生存期間中央値はそれぞれ、17%(16/96 例、CR4 例、PR12 例)及び 41%(38/92 例、CR9 例、PR29 例、p=0.0002(χ^2検定))、2.89 カ月(2.01～4.34)及び 6.87 カ月(5.3～9.93、p<0.0001(log-rank 検定))、18.36 カ月(12.66～24.44 カ月)、及び 22.07 カ月(16.88～30.69、p=0.2725(log-rank 検定))であった(　　試験番号 H0648g)。

その他、本剤と化学療法併用の検討では、転移巣に対する前化学療法歴を有する症例に CDDP と本剤(初回負荷量 250mg/body、維持量 100 mg/body を週 1 回投与)併用時の奏効率は 24.3%(PR9 例、9/37 例)、無増悪生存期間は 2.6 カ月(0.3～20.3)であった(
試験番号 H0552g)。前治療歴を有する転移性乳癌に対する CDDP の奏効率は 7%程度であり(J Clin Oncol 16:2659, 1998)、本剤の併用による抗腫瘍効果の増強が示唆されている。

国内では、転移巣に対して前化学療法歴を有する HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して本剤単剤で、1 回投与量 1mg/kg～8mg/kg の忍容性が確認され、18 例中 2 例に奏効例を認

めた(4mg/kg 群 1 例、8mg/kg 群 1 例、　　試験番号 MKC-454-02)。

これらの臨床試験の結果より、①転移巣に前治療歴のある症例に対する今回申請の用法・用量での本剤単剤の奏効率は 5～15%　　、転移巣に前化学療法歴のない症例に対しては 21%であり(　　試験番号 H0650g)、また、本剤によって認められる有害事象は既存の抗癌剤と異なるプロファイルを示すことより、転移巣に前化学療法歴を有する症例に対する治療薬の一つになり得ると考えられること、②未治療例に対してアントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法と本剤の併用は、化学療法単独と比較して心毒性の発現頻度は高くなったが、奏効率の向上及び無増悪生存期間の延長が認められていること(　　試験番号 H0648g)及びアントラサイクリン系抗癌剤の治療歴を有する症例に対して PTX と本剤の併用は、化学療法単独と比較して奏効率の向上及び無増悪生存期間の延長が認められていることより、本剤は乳癌に抗腫瘍効果を有する抗癌剤との併用によりこれまでの治療成績を向上させうる可能性のある薬剤と考えられること、③本剤が臨床へ導入されることにより転移性乳癌の治療体系において HER2 過剰発現症例に対するより適切な治療の個別化を図ることが可能となると予想されることより、HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する本剤の有効性は認められると審査センターは判断した。

審査センターは、海外及び国内における現在計画中あるいは進行中の本剤による乳癌に対する申請者または研究者主導の臨床試験について、その内容を申請者に尋ねた。

申請者が中心となって行う HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する試験は、海外では、①

②

③

④

⑤本剤皮下投与±PTX の第Ⅱ相無作為化比較試験(試験番号 H1994、NCI-G00-1769、予定集積症例数 80 例、　　年　月より開始)、⑥

の 6 試験が現在進行中である。また、国内では、

が現在進行中である。

一方、HER2 過剰発現した転移性乳癌患者を対象とし、海外の臨床研究グループが主体となって行う比較試験は、①本剤投与後増悪時に PTX(1 週間おき投与)/ 本剤併用に移行する群と PTX(1 週間おき投与) /本剤併用群の第Ⅲ相比較試験(試験番号 EU-99028、予定集積症例数 340 例、Swiss Institute for Applied Cancer Research による試験)、②

無作為化比較試験

の 2 試験

が現在進行中である。また、本剤と抗癌剤併用の第Ⅲ相試験 4 試験、及び第Ⅱ相試験 8 試験が現在進行中である(http://cancernet.nci.nih.gov/cgi-bin /srchcgi.exe)。その他、海外では HER2 過剰発現、及び過剰発現のない転移性乳癌に対して、PTX（3 週間投与、あるいは 1 週間おき投与）単独と PTX/本剤併用の第Ⅲ相無作為化比較試験(試験番号 CLB-9840、予定集積症例数 580 例)が米国 Cancer and Leukemia Group B により現在進行中である。

さらに、HER2 過剰発現の乳癌の腋窩リンパ節転移陽性例に対する術後補助化学療法において、海外では、①AC 療法（4 コース）/PTX（4 コース）とその化学療法/本剤(毎週投与 51 週間)併用の第Ⅲ相無作為化比較試験(試験番号 NSABP-B-31、予定集積症例数 1000～2700 例、米国の National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project による試験、　年　月より開始)、②AC 療法 4 コース/PTX(1 週間おき投与)12 コースとその化学療法/本剤(単剤の毎週 52 週間投与、あるいは PTX との併用)の第Ⅲ相無作為化比較試験(試験番号 NCCTG-N9831、予定集積症例数 3000 例、米国の North Central Cancer Treatment Group による試験、　年　月より開始)の 2 試験が現在進行中である。

また、

第Ⅲ相無作為化比較試験

を現在、申請者が計画中であると回答された。

HER2 過剰発現の転移性乳癌、及び術後補助療法における本剤を含んだ治療の比較試験が現在進行中であることより、本剤の有効性及び安全性(特に長期投与した場合)に関する情報が今後も集積されてゆくと審査センターは判断している。

【本剤の用法・用量について】

本剤の用法・用量を、初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分かけて 1 週間間隔で点滴静注すると設定した理由について審査センターは、申請者に尋ねた。

申請者の回答は以下のとおりである。

1) 負荷量と維持量について

非臨床試験において、HER2 過剰発現のヒト Paxton 卵巣腫瘍を移植したヌードマウスに対する muMAb 4D5（HER2 抗原に対するマウスのモノクロナール抗体）の腫瘍増殖抑制効果の検討　　では、マウスの血漿中の抗体濃度が 23μg/mL 以上で腫瘍増殖抑制効果が認められたが、10μg/mL 未満では効果が認められなかった。本剤は HER2 に対して muMAb と同様の親和性を示すので、ヒトにおける本剤の最小有効血清中濃度は 10～20μg/mL であることが予想された。

まず、HER2 過剰発現が認められた腫瘍患者を対象に本剤を 90 分かけて単回投与(10mg(3 例)、50mg(3 例)、100mg(3 例)、250mg(4 例)、並びに 500mg(3 例))したところ(　　試験番号 H0407g)、本剤の半減期は 1 回投与量とともに増加した（$t_{1/2}$ 平均±SD：10mg 1.1 日±0.27、50mg 2.8 日±0.62、100mg 3.3 日±0.27、250mg 13 日±11、500mg(n=2、20 及び 26 日)。次に単回投与の薬物動態の検討から、HER2 過剰発現が認め

られた腫瘍患者を対象に本剤を 1 週間間隔、8 週間連続投与(10mg(3 例)、50mg(3 例)、100mg(3 例)、250mg(3 例)、500mg(5 例))を行ったところ(　　試験番号 H0452g)、本剤 1 回投与量 100mg/body 以上で全期間中の血清中 Cmin(μg/mL)の最小値は 11μg/mL 以上であり、非臨床試験結果から予想される最小有効血清中濃度 10～20μg/mL を上回っていた。このため、本剤の 1 回投与量は 100mg/body が適切であると考えられた。また、速やかに目標有効濃度に到達させることが、本剤の抗腫瘍効果の増強につながることが予想されたため、本剤の投与方法を負荷量として初回 250mg/body、維持量として 100mg/body、1 週間間隔投与とした。本剤の維持量 100mg/body のみ投与した場合(　　試験番号 H0452g)と負荷量 250mg/body 及び負荷量 100mg/body 投与した場合(　　試験番号 H0551g、HER2 過剰発現の乳癌患者を対象)の薬物動態の比較では、両者に明らかな差は認められなかった(維持量のみ投与(3 例)及び負荷量/維持量投与(45 例)：用量/週(mg/kg)は 1.64±0.272 及び 1.54±0.320、全期間中の血清中 Cmin(μg/mL)の最小値は 11.5±0.929 及び 19.7±13.8、全期間の Cmax(μg/mL)の最大値は 67.5±10.3 及び 113±34.9、$t_{1/2}$(day)は 7.81±2.13 及び 8.45±5.49、CL(mL/day/kg)は 5.42±2.39 及び 6.83±9.52、Vd(mL/kg)は 56.2±7.44 及び 50.8±18.0)。そして、投与開始より Cmin が目標有効濃度に到達するまでの期間は負荷量/維持量の投与の方が維持量のみ投与よりも短かった(血清中濃度が 10μg/mL 以上及び 20μg/mL 以上に到達するのは、負荷量/維持量投与 7 日及び 7 日、維持量のみ投与 7 日及び 14～21 日)。維持量 100mg/body のみで投与された症例が少ないため、負荷量(250mg/body)/維持量(100mg/body)と比較した際の抗腫瘍効果に及ぼす影響は不明であった。

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0551g)では、本剤負荷量(250m/body)/維持量(100mg/body)、1 週間間隔投与における奏効例(5 例)と無効例(40 例、評価不能 2 例を含む)の Cmin(μg/mL)平均値の比較で奏効例の Cmin 平均値が無効例よりも高かった(それぞれ、最小値の平均値：32.0±13.4、及び 18.1±13.2、投与開始 2 週目：39.1±16.3、及び 32.2±19.7、投与開始 7 あるいは 8 週目：53.0±13.5、及び 38.2±21.4(32 例))。この結果より、本剤投与方法は、負荷量を用い、速やかに目標有効濃度に到達させるのが適切であると考えられた。

2) 海外で本剤の投与量が固定用量(/body)から体重あたり(/kg)へ変更された経緯について

海外で行われた初期の第 I 相(　　(試験番号 H0407g)及び　　(試験番号 H0452g))及び第Ⅱ相試験(　　(試験番号 H0551g)及び　　(試験番号 H0552g))では、本剤の投与量は固定用量(/body)が用いられ、第Ⅲ相試験(　　(試験番号 H0648g)及び　　(試験番号 H0649g))より体重あたり(/kg)の用量が用いられた。これは、負荷量(250mg/kg)/維持量(100mg/kg)の用量を用いた第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0551g)の中間解析より、対象症例の維持量を体重で補正した平均値は 1.5mg/kg で、奏効例の維持量を体重で補正した値は 1.6～1.9mg/kg の範囲にあった。この結果より、以後に行われた試験では本剤の維持量を 2mg/kg とし、これに対応して負荷量を 4mg/kg とした。

海外の乳癌患者を対象とした臨床試験(　　試験番号 H0551g、　　試験番号 H0649g)では、患者間の体重の相違は最大で約 3 倍であったことより、体重あたりで本剤を投与した方が血清中濃度推移の個体間変動が小さくなることが予想され、本剤のように目標有効血清中濃度が想定されている薬剤では、体重あたりで投与量を調節することにより、有効濃度を下回る患者を減らすことができると考えられる。HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象とした本剤単剤による固定用量の第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0551g)、及び体重あたり用量の第Ⅲ相試験(　　試験番号 H0649g)における変動係数(coefficient of variation、CV)の比較では、CL の CV 値は固定用量の場合が 139%、体重あたりの用量の場合は 58.3%であり、この結果より本剤の投与量は体重あたりが適切と考えられる（固定用量(負荷量 250mg/body/維持量 100mg/body : 45 例)及び体重あたり用量(負荷量 4mg/kg/維持量 2mg/kg : 50 例)の比較では、それぞれ、体重［平均±SD（範囲）］: 68.1kg±16.0(46～111)及び 69.0kg±14.4(45.7～107)、$t_{1/2}$（平均±SD）: 8.45±5.49 日及び 6.16±4.08 日、CV : 65.0%及び 66.2%、CL(mL/day/kg 平均±SD) : 6.83±9.52 及び 5.08±2.96、CV : 139%及び 58.3%、Vd(mL/kg 平均±SD) : 50.8±18.0 及び 38.0±20.8、CV : 35.4%及び 54.7%)。

3)国内第Ⅰ相試験では、維持量の検討のみが行われたが、今回申請の用法・用量は負荷量、及び維持量による投与方法が設定されていることに関して

国内第Ⅰ相試験(　　試験番号 MKC-454-02、公表論文 Br J Cancer 81:1419, 1999)では、HER2 過剰発現の転移性乳癌を対象に同一投与量の反復投与での臨床薬理学的検討を目的とし、1 回投与量 1、2、4 及び 8mg/kg、初回投与で薬物動態を検討し、その後 1 週間間隔投与を行った。本試験において、投与量別の Grade2 以上(JCOG の toxicity criteria)の有害事象は、1mg/kg 群(6 件) : 発熱 3 件(うち Grade3:1 件)、全身倦怠感 1 件(Grade3)、消化器障害 1 件(Grade3)、胸部不快感 1 件、嘔気 1 件、嘔吐 1 件、食欲低下 1 件、APTT 延長 1 件(Grade3)、2mg/kg 群(3 件) : 発熱 2 件、心拍数増加 1 件、呼吸困難 1 件、骨折 1 件(Grade3)、4mg/kg 群(3 件) : 発熱 1 件、GOT 上昇 1 件、GPT 上昇 1 件、γ-GTP 上昇 1 件、8mg/kg 群(6 件) : 発熱 1 件、骨痛 1 件(Grade3)、胸壁痛 1 件、上腕痛 1 件、嘔吐 1 件、脳出血 1 件(Grade4)であった。有害事象の発現頻度は用量依存性が認められなかった。また、本剤の 1 回投与量 8mg/kg までの忍容性が確認された。

国内及び海外における本剤の単回、反復投与試験での薬物動態の比較から、本剤の薬物動態は国内と海外でほぼ同様であることが推測された。すなわち、①単回投与(海外　　試験番号 H0407g) : 1 回投与量 100mg/body(1.43±0.451mg/kg)、3 例、Cmax(μg/mL)30±7.5、$t_{1/2}$(day)3.3±0.27、CL(mL/day/kg)12±4.5、Vd(mL/kg)54±19 ; 1 回投与量 250mg/body(3.70±1.02mg/kg)、4 例、Cmax94±24、$t_{1/2}$13±11、CL6.1±1.9、Vd40±8、国内(　　試験番号 MKC-454-02) : 1 回投与量 2mg/kg、3 例、Cmax43±8.5、$t_{1/2}$2.6±0.7、CL13±1.4、Vd 49±12 ; 1 回投与量 4mg/kg、3 例、Cmax 72±17、$t_{1/2}$ 5.9±1.5、CL 7.4±1.0、Vd 63±15、②反復投与(海外

試験番号 H0452g)：1回投与量 100mg/body(1.64±0.272mg/kg)、3例、全期間中の Cmin の最小値（平均±SD）11.5±0.929、全期間中の Cmax の最大値 67.5±10.3、$t_{1/2}$7.81±2.13、CL5.42±2.39、Vd56.2±7.44；1回投与量 250mg/body(3.31±0.386mg/kg)、3例、全期間中の Cmin の最小値 21.8±19.3、全期間中の Cmax の最大値 160±89.2、$t_{1/2}$10.2±7.09、CL7.79±6.02、Vd73.4±30.3、国内(　　試験番号 MKC-454-02)：1回投与量 2mg/kg、3例、反復投与後4週目に測定した Cmin、Cmax はそれぞれ、2.14、24.7（2例）、60.1、64.4（2例）、$t_{1/2}$4.49±2.41、CL9.81±3.74、Vd55.0±15.8；1回投与量 4mg/kg、3例、反復投与後4週目に測定した Cmin、Cmax はそれぞれ、74.9、116（2例）、134、220（2例）、$t_{1/2}$9.81±4.20、CL4.12±0.911、Vd55.9±17.7)。

国内においても、本剤の1回投与量 2mg/kg の週1回投与にて Cmin10μg/mL をほぼ維持できることが示唆された。また、国内第Ⅰ相試験で認められた有害事象の内容及び程度は海外の本剤単剤による臨床試験で認められた有害事象と特に差が認められなかった。このため、国内における本剤の用法・用量を海外と同様の負荷量 4mg/kg 及び維持量 2mg/kg、1週おき投与と設定した。

4)血中 Shed 抗原量と本剤の用法・用量について

HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象とした海外の本剤単剤による第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0551g)では、本剤投与前の血中 Shed 抗原量と本剤の CL を比較したところ、Shed 抗原量が 500ng/mL 以上である患者(6 例)の CL 平均値は 23.3±20.0mL/day/kg、500ng/mL 以下(39 例)の CL 平均値は 4.29±1.59mL/day/kg で、Shed 抗原量が多い場合に本剤の CL が有意に増加した($p<0.01$)。また、海外の本剤単剤の第Ⅲ相試験(　　試験番号 H0649g)でも、本剤投与前の Shed 抗原量が高いほど、本剤の Cmin は低値を示す傾向が認められた。この試験において、投与前に測定された(本剤投与 213 例中 191 例で測定)血中 Shed 抗原量の中央値（範囲）と抗腫瘍効果の関係を検討したところ、CR(5 例)では 3.4ng/mL(3.4～14)、PR(22 例)では 17.1 ng/mL (3.4～952)、無効(164 例)では 10.3 ng/mL (3.4～1720)であり、抗腫瘍効果と投与前の Shed 抗原量の間に明らかな相関は認められなかった。また、同様に本剤投与前の血中 Shed 抗原量(測定例数 191 例：≦250:173 例、250<:19 例)と有害事象について検討したところ、血中 Shed 抗原量により有害事象の発現例数が大きく変わる傾向は認められなかった。有害事象のうち、血中 Shed 抗原濃度が高い群で多く認められた事象は、悪寒 12/19 件(中等度 5 件、重度 1 件、Shed 抗原量が低い群 64/173 件(中等度 24 件、重度 4 件))、発熱 12/19 件(中等度 5 件、Shed 抗原量が低い群 87/173 件(中等度 31 件、重度 6 件))であった。この検討から、本剤投与前の血中 Shed 抗原量が多いと悪寒や発熱等の過敏症と考えられる有害事象の発現頻度が高くなる可能性が示唆されたが、Shed 抗原量が高い症件においてもそれらの有害事象の重篤度が高いという傾向は認められていない。

これらの事項より、本剤の腫瘍縮小効果と投与前の血中 Shed 抗原量の間に明らかな相関は認められていないこと及び Shed 抗原量によって有害事象の重篤度が増加する傾向も認

められていないため、投与前のShed抗原量を測定し、抗原量によって本剤の用法・用量を変更する必要はないと考えられる。

以上、1)から3)を踏まえ、本剤の用法・用量を、初回4mg/kg、2回目以降を2mg/kgを90分かけて1週間間隔で点滴静注すると設定することは妥当であると申請者は回答した。

①HER2過剰発現の転移性乳癌を対象とした海外の臨床試験成績より、負荷量4mg/kg、維持量2mg/kg、90分点滴静注、1週間間隔投与の有効性及び安全性は認められること、②国内第I相試験成績より、今回申請の用法・用量における負荷量である1回投与量4mg/kg及び維持量である1回投与量2mg/kgでの安全性は担保されていると考えられること、③日本人患者及び欧米人患者における本剤の薬物動態はほぼ同様であると考えられること、④国内第I相試験及び海外の臨床試験より、本剤による有害事象のプロファイルは日本人患者及び欧米人患者でほぼ同様であることが示唆されたこと、⑤国内第I相試験の結果より、HER2過剰発現の乳癌に対する本剤単剤の有効性は海外における単剤の治療成績と同様であることが推測可能と考えられることより、今回申請の本剤の用法・用量は妥当であると審査センターは判断した。

【本剤の効能・効果の設定について】

審査センターは、今回申請された本剤の効能・効果が“HER2過剰発現が確認された転移性乳癌”と設定されていることに関して以下の検討を行った。

1) 乳癌におけるHER2抗原発現の診断について

HER2抗原の診断には、現時点では、IHC法、酵素免疫測定法(ELISA法)及びFISH法が主に用いられている。以下にそれぞれの方法について述べる。

・IHC法

HER2蛋白分子の過剰発現、ならびにその発現強度を測定するためにHER2蛋白特異的抗体と酵素標識第二抗体によって腫瘍組織を染色し、顕微鏡下で半定量的に検出する方法である(Science 235:177, 1987)。検体は、通常ホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織が用いられるが、凍結標本が用いられることもある(J Clin Oncol 15:2894, 1997)。IHC法は一般的に広く行われている病理学的手法であるが、①HER2発現強度判定に関しては半定量的測定方法であり、適切な判定方法の標準化、②HER2蛋白の認識部位が異なる抗体を用いることによって染色パターンが異なり、HER2発現の評価に影響を与えることが予想されること(Pathology 26:261, 1994)、③腫瘍組織のホルマリン固定の程度によって染色パターンが異なること(J Pathol 173:65, 1994)、等の問題が挙げられている。

・ELISA法

HER2蛋白あるいはHER2蛋白の細胞外領域蛋白(Shed抗原)を、HER2蛋白特異的抗体を用いた酵素免疫測定法により定量的に検出する方法である(Breast Cancer Res Treat 35:283, 1995)。検体は、採取された腫瘍組織・細胞からの抽出液、あるいは血清・乳頭分

泌液が用いられる。

・FISH 法

HER2/*neu* 遺伝子の腫瘍細胞核内での増幅を判定するために、HER2/*neu* 遺伝子に相補的な蛍光標識プローブにより、腫瘍細胞核内の HER2/*neu* 遺伝子のコピー数を蛍光顕微鏡下で計測し、遺伝子の増幅の有無ならびにその程度を判定する方法である(Oncogene 13:63, 1996)。検体はホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織が用いられる。通常、増幅を受けない特定の遺伝子との比較によって増幅のレベルを判定する。その他、HER2/*neu* 遺伝子の増幅を検出するために Southern and slot blot testing が用いられることもある(Cancer 65:1794, 1990)。

審査センターは、海外及び国内において現在開発中あるいは販売中の HER2 発現診断キットの現状及び本剤の臨床試験で用いた HER2 発現の診断方法について申請者に尋ねた。申請者の回答は以下の通りである。

①HER2 発現の診断キットの現状について

2000 年 11 月現在、国内で HER2 蛋白の発現、あるいは HER2/*neu* 遺伝子の増幅を検出する検査キット（体外診断薬）として国内で承認されているものはない。開発中のものは、国内では、ELISA 法(　　：研究用試薬としては販売されている)、海外では ELISA 法(米国、商品名　　、研究用試薬として販売)、IHC 法(デンマーク、商品名 HercepTest、DAKO 社：本剤投与対象患者の選択のための HER2 過剰発現検査キットとして米国で 1998 年 9 月に承認、国内では、　　年　月に輸入承認申請済され、現在審査中)、FISH 法(米国、商品名　　：乳癌患者の予後判定のための HER2 検査キットとして米国で 1997 年 12 月承認；米国、商品名　　：乳癌患者でアントラサイクリン投与の必要性を判定するための HER2 検査キットとして米国で 1998 年 12 月に承認、　　)がある。

②IHC 法による HER2 発現の診断について

本剤による臨床試験における HER2 発現の診断は、国内臨床試験(　　試験番号 MKC-454-02)では IHC 法、海外では、第Ⅰ相（　　(試験番号 H0407)）、Ⅱ相(　　試験番号 H0551g、　　試験番号 H0552g)、単剤のオープン試験(　　試験番号 H0650g) は IHC 法のみ、化学療法単独及び化学療法/本剤併用の第Ⅲ相試験(　　試験番号 H0648g、　　試験番号 H0649g)は IHC 法又は FISH 法を用い、化学療法と併用のオープン試験(　　試験番号 H0659g)では、検査方法を特に規定しなかった。

HER2 発現程度の判定には、Hercep Kit では、細胞膜の染色強度の程度から、0：染色なし、あるいは細胞膜の染色のある腫瘍細胞が 10%未満、1+：ほとんど識別できない程かすかな細胞膜の染色がある腫瘍細胞が 10%以上。細胞は細胞膜のみが部分的に染色されている、2+：弱～中等度の完全な細胞膜の染色がある腫瘍細胞が 10%以上、3+：強い完全な細

胞膜の染色がある腫瘍細胞が 10%以上、の 4 段階に分類し、2+及び 3+を HER2 過剰発現として判定している(J Clin Oncol 17:1983、1999)。実際には、HercepTest では HER2 陽性判定の標準化のために、各キットに、1+、3+のコントロールスライドが添付されている。

HercepTest では、検体中の HER2 分子と反応する第 1 抗体として HER2 分子細胞質(C 末端側 aa. 1242-1455)領域を認識するウサギポリクローナル抗体　　を用いている。海外第Ⅲ相試験(化学療法単独及び化学療法/本剤併用)で用いた Clinical Test Assay(CTA)では、本剤と同一のエピトープ　　を認識するマウスモノクロナール抗体 4D5、あるいは HER2 分子の細胞質領域 C 末端側(部位不明)を認識するモノクロナール抗体 CB11 を第 1 抗体として用いた。CTA では、2 つの抗体のうち、いずれかあるいは両方の抗体で HER2 過剰発現が検出されたものを過剰発現陽性と判定した。海外の第Ⅲ相試験において HER2 過剰発現患者の選択には CTA が使用されており、この CTA と HercepTest(HT)との一致性を比較検討したところ(上述の判定方法で 2+&3+を過剰発現陽性、それ以外を陰性とした)、548 例中、CTA 陽性/HT 陽性 216 例、CTA 陰性/HT 陰性 215 例、CTA 陽性/HT 陰性 58 例、CTA 陰性/HT 陽性 59 例であり、両検査法の一致率は 79%(95%信頼区間 76～82%)であり(Proc Am Soc Clin Oncol 19:75a, 2000(abstr #291))、このデータをもとに HercepTest（http://www.dako.com/HercepTest/frames.htm）は米国で本剤投与対象患者の選択のための HER2 過剰発現検査キットとしての承認を得た。

最近では、乳癌に対する HER2 過剰発現における HercepTest について、117 例中 70 例(60% : 2+(26 例)及び 3+(44 例))、1142 例中 651 例(57 例 : 2+(311 例)及び 3+(340))で HER2 過剰発現と診断された症例が高かったとの報告がなされている(J Clin Oncol 17:434, 1999)。また、この検討では、80 例に対して CB11 抗体と HercepTest を比較したところ、CB11 抗体で過剰発現と診断された症例(2+及び 3+)は 21 例(26%)で、両者の一致率は 60%であり不良であった。一方、1453 例の乳癌患者を対象とした HercepTest を用いた HER2 過剰発現の検査結果は、染色の程度が 0:750 例(51.6%)、1+:370 例(25.5%)、2+:162 例(11.1%)、3+:171 例(11.8%)で、22.9%の症例で過剰発現が認められた(J Clin Oncol 17:2293, 1999)。また、同報告では、63 例に対して HercepTest(HT)と FISH 法を検討し、HER2 過剰発現の診断結果は、HT 陽性/FISH 陽性 16 例、HT 陰性/FISH 陰性 41 例、HT 陽性/FISH 陰性 5 例、HT 陰性/FISH 陽性 1 例で、一致率は 90.5%と良好であった。これらの 2 つの報告が示すように乳癌に対する HER2 過剰発現の診断について同じ HercepTest を用い、同じ判定基準を用いても HER2 過剰発現の陽性率が異なるが、その原因について現時点では明らかにされていない。

乳癌患者に対する HER2 過剰発現の診断について、IHC 法と FISH 法の比較検討の報告がなされている。48 例に対する HercepTest と FISH 法の検討では、HercepTest で 0:4 例(8.3%)、1+:16 例(33.3%)、2+:21 例(43.8%)、3+:7 例(14.6%)で、過剰発現と診断された症例は 58.4%であった。FISH 法と HercepTest の一致率は 41.6%と不良であったが、非腫瘍性の上皮と腫瘍細胞上皮の染色程度を比較した上で過剰発現を判定する方法を用いた場合

の FISH 法との一致率は 93.2%と良好であった(J Clin Oncol 17:1983, 1999)。この検討は、過剰発現の判定方法を変更することによって HER2 過剰発現の診断率を向上させる可能性を示唆している。90 例に対する HercepTest(HT)と FISH 法の検討では、HT 過剰発現陽性/FISH 陽性 18 例、HT にて過剰発現陰性/FISH 陰性 64 例、HT 過剰発現陰性/FISH 陽性 5 例、HT 過剰発現陽性/FISH 陰性 3 例で、一致率は 91.1%であった(J Clin Oncol 17:1974, 1999)。142 例に対する HercepTest(HT)と FISH 法の検討では、HT にて染色程度が 0 及び 1+と判定された 44 例全ては FISH 法で遺伝子の増幅が認められなかった。一方、HT にて 3+と判定された 26 例全ては FISH 法にて遺伝子の増幅が認められた。HT にて 2+と判定された 72 例のうち、FISH 法にて 50 例は遺伝子の増幅が認められず、10 例は中程度の増幅、12 例は高度の増幅が認められた(Proc Am Soc Clin Oncol 19:76a, 2000(abstr #294)。900 例の乳癌患者を対象に、R60 抗体(p185$^{HER2/neu}$ の細胞内ドメインを認識)を用いた IHC 法と FISH 法との比較では、147(17.2%)例が IHC 法にて HER2 過剰発現陽性と診断され、FISH 法では 189 例(21%)が過剰発現陽性と診断された。一方、FISH 法で過剰発現陰性と判定された 678 例中 45 例(6.6%)が IHC 法にて過剰発現陽性と診断された。この検討によれば、IHC 法による HER2 過剰発現の偽陽性率は 6.6%、偽陰性率は 4.7%であった(J Clin Oncol 18:3651, 2000)。

以上述べたように乳癌における HER2 過剰発現の診断における IHC 法の問題点が指摘されているが、現在のところ HER2 過剰発現の診断の理想的な診断方法についての一定の見解は得られていない(J Nathl Cancer Inst 92:292, 2000)。

③国内での乳癌に対する HER2 過剰発現の診断方法の検討について

国内では、本剤を適切な対象に使用されることを目的に、本剤の申請者が中心となり、乳癌の病理医及び臨床医、並びに診断薬を扱っている企業からなる、治療症例選択のための HER2 検査マニュアルを作成する検討会を　　年　月より開いている。このマニュアルでは検体の処理方法、HER2 の診断方法(IHC 法及び FISH 法)、それぞれの診断方法による HER2 過剰発現の判定基準について解説を行っている。この検討会では、IHC 法の判定一致率の検討を行った。東北大学の乳癌患者 50 症件(Zymed 社の TAB250 抗体及び Ventana 社の CB-11 抗体にて染色)と国立がんセンター中央病院の乳癌患者 50 症件(

のポリクローナル抗体及び DAKO 社の HercepTest にて染色)を比較した。染色程度の判定基準には、東北大学で用いられている基準（－：細胞膜に染色性が認められない、＋：5%未満の細胞に確実な細胞膜の染色性が認められる、2+：5～50%の細胞に確実な細胞膜の染色性が認められる、3+：50%を越える細胞に確実な細胞膜の染色性が認められる）及び上述した HercepTest の基準を用いた。一定基準による染色の判定一致率(2 人の病理医が判定)は、東北大学症件に対する東北大学の判定基準によれば、TAB250 抗体：2+以上と 1+以下の一致率 94%(47/50 件)、3+と 2+以下の一致率 98%(49/50 件)、CD11 抗体：2+以上と 1+以下の一致率 82%(41/50 件)、3+と 2+以下の一致率 92%(46/50 件)であった。一方、国立がんセンター中央病院症件に対する HercepTest の判定基準を用いた一致率は、　　抗

体：2+以上と 1+以下の一致率 100%(50/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)、HercepTest の抗体：2+以上と 1+以下の一致率 98%(49/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)であった。同一抗体を別の判定基準で判定した際の判定一致率は、国立がんセンター症件を東北大学の判定基準で判定した場合は、 抗体：2+以上と 1+以下の一致率 94%(47/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)、HercepTest の抗体：2+以上と 1+以下の一致率 96%(48/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)であった。また、東北大学症件を HercepTest の判定基準を用いて判定した際の判定一致率は、TAB250 抗体：2+以上と 1+以下の一致率 98%(49/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)、CD11 抗体：2+以上と 1+以下の一致率 98%(49/50 件)、3+と 2+以下の一致率 100%(50/50 件)であった。これらの結果より、同じ判定基準を用いた際に、使用する抗体の種類によって判定の一致率が異なる可能性が示唆され、異なる抗体で処理された検体を同じ基準で判定することには問題があることが示唆された。また、施設間の判定の相違は異なる抗体を用いた際の染色性の相違が原因で生じたと考えられ、これに対して各抗体における判定結果の照合を行うことで対処することを検討する必要があると考えられる。判定基準の相違については、判定結果にほとんど影響を与えないことが予想された。何れの基準においても、3+と 2+以下を区別することは、2+と 1+以下あるいは 3+と 1+以下を区別するよりも高い一致率が得られる傾向にあった。今後も、乳癌に対する HER2 過剰発現の診断について検討を重ね、診断方法の適切なマニュアルを作成し、医療機関に情報提供をはかる予定である。

以上が、HER2 発現の診断方法について申請者の回答である。

2) 転移性乳癌における HER2 発現の程度と本剤の抗腫瘍効果について

審査センターは、転移性乳癌における HER2 発現程度と本剤の抗腫瘍効果との関係について考察し、どのような症例を本剤投与の対象とするのが適切であるのかについて申請者に尋ねた。

海外における本剤の第 I 相試験では、HER2 発現の程度（IHC 法による）が 1+～3+までの腫瘍もつ患者を対象としていた。単独単回投与 16 例(試験番号 H0407g)、単独反復投与 16 例(試験番号 H0452g)及び CDDP との併用 15 例 における HER2 発現の程度（IHC 法による）と抗腫瘍効果の関係は、HER2 発現の程度 1+(12 例)：NC6 例、PD6 例、2+(12 例)：NC8 例、PD4 例、3+(23 例)：PR4 例、NC7 例、PD12 例であった。HER2 発現の程度が 1+の患者では、本剤による抗腫瘍効果は認められず、また 2+でも奏効例は認められなかったが、病勢の進行を阻止できた症例（NC のまま病状の進行が抑えられた症例）が多く認められたため、海外における第Ⅱ相以降の試験では HER2 過剰発現の程度を IHC 法で 2+～3+とした。なお、国内第 I 相試験(試験番号 MKC-454-02)では、IHC 法による HER2 発現の判定基準(Jpn J Cancer Res 81:327, 1990)が海外と異なっていたため、HER2 過剰発現の程度は+～++としていたが、海外の臨床試験で用いられた 2+～3+とほぼ同様であることを国内臨床試験開始前に確

認していた（国内症例の検体を海外で行われている方法で染色及び判定を行い、国内での判定結果と比較した）。

海外の転移性乳癌に対する本剤と抗癌剤の併用の第Ⅲ相試験(　　試験番号 H0648g)における HER2 過剰発現の程度と抗腫瘍効果、無増悪生存期間の中央値（範囲）、並びに生存期間の中央値（範囲）との関係は、それぞれ HER2 2+ : PTX 併用群(24 例)21%、5.3 ヶ月(3.4～6.6)及び 16.8 ヶ月(11.8～25.1)、PTX 単独群(19 例)16%、2.7 ヶ月(2.0～5.3)及び 19.8 ヶ月(8.1～26.9)、HER2 3+ : PTX 併用群(68 例)49%、7.1 ヶ月(6.2～12.0)及び 24.8 ヶ月(18.6～33.7 ヶ月)、PTX 単独群(77 例)17%、3.0 ヶ月(2.0～4.4)及び 17.9 ヶ月(11.2～23.8)であった。すなわち、抗腫瘍効果、無増悪生存期間、並びに生存期間のいずれにおいても HER2 過剰発現の程度 3+の方が 2+より良好な成績が得られた。

海外の転移性乳癌に対する本剤単剤のオープン試験(　　試験番号 H0649g での HER2 過剰発現の程度と抗腫瘍効果、無増悪生存期間、並びに生存期間との関係(　年　月までの解析)は、それぞれ、HER2 2+(50 例) : 6%、1.9 ヶ月(1.7～2.3)及び 8.8 ヶ月(8.5～12.8)、HER2 3+(172 例) : 18%、3.2 ヶ月(2.6～3.5)及び 16.4 ヶ月(12.3～not estimable)であった。抗癌剤との併用試験の結果と同様に HER2 過剰発現の程度 3+の方が 2+より良好な成績が得られた。

上記の試験 (　　試験番号 H0649g) では 142 例に HER2 の過剰発現を FISH 法　　にて判定し、抗腫瘍効果との関係を検討したところ、IHC 法にて HER2 2+(35 例) : FISH 陽性 20%、FISH 陰性 0%、IHC 法にて HER2 3+(107 例) : FISH 陽性 20%、FISH 陰性 0%であった。また、単剤のオープン試験(　　試験番号 H0650g) の 62 例おいても同様の検討を行ったところ、IHC 法にて HER2 2+/3+(62 例) : FISH 陽性 41%、FISH 陰性 5%であった(Proc Am Soc Clin Oncol 19:75a, 2000(abstr #291))。

以上の検討をまとめると HER2 過剰発現が IHC 法にて 2+の症例よりも 3+の症例で本剤のベネフィットが認められた。また、IHC 法にて 2+で FISH 陽性の症例に対する本剤の治療効果は IHC 法にて 3+の症例とほぼ同様であることが示唆されている。

乳癌患者 529 例に対する IHC 法(CTA 法)と FISH 法　　による HER2 過剰発現の程度の比較は、IHC 法 2+(88 例) : FISH 陽性 21 例、FISH 陰性 67 例、IHC 法 3+(197 例) : FISH 陽性 176 例、FISH 陰性 21 例で、IHC 法にて 2+及び 3+のうち FISH 陽性の割合は、それぞれ 24%及び 89%であった(Proc Am Soc Clin Oncol 19:75a, 2000(abstr #291))。本剤の適応症例を決定するためには IHC 法にて HER2 2+の症例の場合にはさらに FISH 法による判定を行う方が望ましいと考えられるが、現時点では国内において FISH 法による HER2 過剰発現の測定は広く普及していない。IHC 法にて HER2 2+の乳癌症例中に本剤によるベネフィットを受ける可能性のある症例も含まれているため、本剤投与の適応となるのは IHC 法では HER2 2+及び 3+の転移性乳癌患者とするのは妥当であると考えられると申請者は回答した。

3) 本剤の効能・効果の設定に対する審査センターの見解について

今回申請の本剤の効能・効果の設定に対して、①国内及び海外の臨床試験の結果より IHC 法あるいは FISH 法で HER2 過剰発現と診断された転移性乳癌に対して本剤の有効性は認められること、②今回の臨床試験において用いられた HER2 過剰発現の診断方法は妥当なものであると判断できること、③現時点では、HER2 過剰発現の診断において IHC 法と FISH 法を組み合わせるのが適切かどうか一定の見解が得られておらず(J Natl Cancer Inst 92:292, 2000)、HER2 過剰発現の程度を ICH 法にて 2+以上あるいは 3+以上といった定量的表現で規定した効能・効果の書きぶりは適切でないと考えられること、④国内では、現在申請者が中心となり本剤の投与症例選択のための HER2 検査マニュアルの作成が進行中であり、市販後に HER2 過剰発現の診断方法について適切な情報提供が行われると考えられること、より本剤の効能・効果を“HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌”と設定することは妥当であると審査センターは判断した。

【本剤の安全性について】

1) 本剤の投与早期に認められた重篤な有害事象について

今回の臨床試験で認められた発熱、呼吸困難、血圧低下、並びにアナフィラキシー様反応(アレルギー反応も含む)の件数は、国内第 I 相試験(試験番号 MKC454-02) : 18 例中、発熱 9 件(JCOG の基準で Grade 3:1 件)、呼吸困難 1 件、血圧低下 2 件、並びにアナフィラキシー様反応 0 件、海外第 II 相試験(試験番号 H0551g) : 46 例中、発熱 12 例 19 件(重度 1 件)、呼吸困難 14 例 28 件(重度 6 件)、血圧低下 0 件、並びにアナフィラキシー様反応 1 例 1 件、化学療法単独及び化学療法/本剤併用の海外第 III 相比較試験 : AC 療法/本剤併用群 143 例中、発熱 82 例 187 件(重度 20 件)、呼吸困難 62 例 138 件(重度 8 件)、血圧低下 11 例 19 件(重度なもの 1 件)、並びにアナフィラキシー様反応 6 例 11 件(重度 1 件)、本剤/PTX 併用群 91 例中、発熱 43 例中 103 件(重度なもの 2 件)、呼吸困難 26 例 63 件(重度 5 件)、血圧低下 2 例 3 件、並びにアナフィラキシー様反応 8 例 9 件(重度 4 件)、本剤単独投与による海外第 III 相試験(試験番号 H0649g) : 222 例中、発熱 107 例 230 件(重度 7 件)、呼吸困難 69 例 217 件(重度 28 件)、血圧低下 12 例 19 件、及びアナフィラキシー様反応 13 例 21 件(重度 3 件、うち 1 例は本剤投与中止)、であった。これらの試験結果より、本剤の単独投与を受けた症例の約 30%に発熱等の全身症状が出現し、これらの症状の大半は初回投与時に認められた。なお、いずれの症状も程度は大半が軽度、あるいは中等度であり、NSAIDs、ジフェンヒドラミンの投与、並びに点滴速度を低下させることによって対処可能であった。単独投与による海外第 III 相試験(試験番号 H0649g)の 1 例が初回投与時のアレルギー反応によって本剤の投与を中止した。

海外第 II 相試験(試験番号 H0551g)では、呼吸困難を来した 14 例中 9 例が肺転移病巣を有しており、また 10 例がアントラサイクリン系抗癌剤による前治療歴を有

していた。海外第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)では、呼吸困難を来した症例で肺転移病巣を有していた症例は、それぞれ、AC 療法併用群 62 例中 37 例、PTX 併用群 26 例中 10 例であった。

年　月までに重篤な Infusion reaction(本剤の投与開始から 24 時間以内に出現した有害事象)は 74 例が報告されている(臨床試験及び市販後定期安全性報告の集計結果)。このうち 48 例が咳、呼吸困難、呼吸不全等の呼吸器症状にて発症した。24 例は悪寒、引き続く悪心・嘔吐、低血圧、発熱を来した。これらの症状の大半は本剤の初回投与時に認められた。これら 74 症例のうち 9 例は本剤の投与に伴う前処置を受けていた。また、39 例は重篤な Infusion reaction を来したにも関わらず本剤の投与を継続した。

年　月～　　年　月までに Infusion reaction により 9 例の死亡例が報告された(定期安全性報告(　　年　月))。9 例中 6 例は腫瘍の肺転移等による重度の呼吸器障害を有していた(2 例は補助的に酸素吸入を必要とし、2 例は呼吸不全の状態であった。)。残りの 3 例のうち 2 例は本剤の治療前に肺炎の治療を受けており、残りの 1 例は肺、肝臓、骨、脳、胸膜に広範な転移を有していた。

年　月に本剤の製造元である　　より、Dear Healthcare Provider letter が提出された。それによれば、市販後の本剤の点滴静注開始より 24 時間以内に認められた重篤な症状に関する報告で、呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下及び呼吸逼迫等であり、まれにアレルギー様反応が認められた。これらの症状の大半は本剤の初回投与時に認められ、頻度は 1,000 人中 3 人、これに伴う死亡は 10,000 人中 4 人であった。死亡に至った症例の大半が腫瘍の肺転移等に関連した重症の肺障害を有しており、大半が転移性乳癌に対して複数のレジメンによる前化学療法歴を有していた。また、これらの患者のうち数例は本剤の初回投与時に補助的に酸素療法を受けていた。

以上米国での市販後の有害事象報告より、本剤の投与後早期(投与中、あるいは投与開始後 24 時間以内)に認められる可能性のある重篤な有害事象(Infusion reaction、過敏症、肺障害)に対する注意喚起(大半は初回投与時に認められることが多いこと、肺転移等により安静時呼吸困難を有する症例で死亡例が認められたこと、投与中の患者の状態を十分に観察すること、異常が認められた場合には本剤の投与を中止、酸素吸入、β作動薬あるいは副腎皮質ホルモン等の投与を行う)を行うため、米国における本剤の添付文書が改訂された(　　年　　月)。これを受けて、国内においても本剤の添付文書に、警告の欄に重篤な Infusion reaction、過敏症に対する注意喚起及び使用上の注意に、慎重投与の欄に肺障害を有する症例への注意喚起の追加、副作用の項、重大な副作用の欄に Infsuion reaction 及び肺障害の記載が申請者によって追加された。審査センターは、これらの記載は妥当なものであると判断した。

2) 本剤投与に伴う心毒性について

海外の第Ⅰ相試験を除く全試験(　　年　　月まで)において本剤が投与された全患者を対

象として、　　により組織された Cardiac Review and Evaluation Committee(CREC　　)において心毒性の評価が行われた。CREC により本剤の臨床試験に登録された 1024 例中 97 例に心毒性を発現したと診断された（内訳：単剤による第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0551g)、第Ⅲ相オープン試験（　　試験番号 H0649g）並びにオープン試験（　　試験番号 H0650g）338 例中 14 例、本剤/CDDP 併用第Ⅱ相試験(　　試験番号 H0649g)39 例中 1 例、第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)：本剤/AC 療法併用群 143 例中 38 例、AC 療法単独群 135 例中 10 例、本剤/PTX 併用群 91 例中 11 例、PTX 単独群 95 例中 1 例、本剤±化学療法(　　試験番号 H0659g)200 例中 11 例、本剤±化学療法(　　試験番号 H0693g)183 例中 11 例））。1024 例のうち本剤を投与された 958 例中心機能不全による死亡 10 例及び持続性の NYHA(New York Heart Association)class Ⅲ又はⅣの心機能不全又は永続的不全が 17 例に認められた。主な、心機能不全の徴候及び症状は、EF 低下、S3 ギャロップ、労作時呼吸困難、起座呼吸、心肥大、咳、頻脈、末梢浮腫等であった。薬剤別に 1 年間に発現すると予想される心毒性の危険率(評価例)は、それぞれ、本剤単独(336 例)0.06(0.02～0.10)、本剤/CDDP 併用(39 例)0.05(0.00～0.15)、本剤/AC 療法併用(141 例)0.37(0.27～0.48)、AC 療法単独(134 例)0.11(0.05～0.18)、本剤/PTX 併用(88 例)0.17(0.07～0.28)、PTX 単独(95 例)0.01(0.00～0.04)及び本剤/化学療法併用 0.11(0.06～0.16)であった。

化学療法単独と化学療法/本剤併用との第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)において CREC によって心機能障害を発現したと診断された 60 例の年齢中央値、NYHA class Ⅲ以上の症例、試験開始前 DOX 累積投与量(mg/m^2)、試験開始後 DOX 累積投与量(mg/m^2)、試験開始から心機能異常発現までの期間(週)、試験開始前放射線療法有り、試験開始前心疾患の既往あり、並びに試験開始前高血圧の既往有りはそれぞれの治療群において、本剤/AC 療法併用群 143 例中 38 例：56 歳(33～73)、23 例、0 mg/m^2、350 mg/m^2 (116～583)、20 週(5～46)、15 例、5 例、並びに 7 例、AC 療法単独群 135 例中 10 例：49 歳(37～64)、4 例、0 mg/m^2、351 mg/m^2 (60～483)、23 週(13～29)、6 例、1 例、並びに 2 例、本剤/PTX 併用群 91 例中 11 例：53 歳(26～72)、2 例、252 mg/m^2 (58～429)、—、30 週(13～72)、7 例、5 例、並びに 1 例、PTX 単独群 95 例中 1 例：45 歳、1 例、301 mg/m^2、—、8 週、0 例、1 例、並びに 1 例であった。これらの治療群で、心機能不全に対して対症療法を施行された症例及び心機能不全の改善が認められた症例は、本剤/AC 療法併用群 38 例中 28 例及び 23 例、AC 療法単独群 10 例中 5 例及び 2 例、本剤/PTX 併用群 11 例中 8 例及び 6 例、PTX 単独群 1 例中 1 例及び 1 例であった(対症療法の内容の大半は、強心配糖体、強心剤、利尿剤、ACE 阻害剤であった)。これらの心機能障害を発現した症例で死亡例は 6 例で AC 療法単独群の 1 例のみ心機能不全によるものと判断され、その他の 5 例は原疾患の悪化によるものと判断された。心機能不全を発現したことにより本剤の投与を中止した症例は本剤/AC 療法併用群では 18 例、本剤/PTX 併用群では 2 例であった。本剤/AC 療法

併用群で心機能不全を来した18症例のうち4例が心筋生検を受けた。これら4症例のDOX累積投与量は116～482 mg/m^{2}であり、いずれも中等度から重度の心筋症を発症していた。心筋の病理所見は、1例はアントラサイクリン誘発心毒性との病理組織学的一致が認められ、1例は特発性心筋症、残りの2例は心筋細胞に空洞化が散見されるものの、アントラサイクリン誘発心毒性との明らかな一致は認められなかった。また、心筋におけるHER2 mRNAの発現について、in situ hybridizationを用いて調べた結果、3例中2例にHER2 mRNAのごくわずかな発現が認められた。IHC法では、HER2蛋白の発現は認められなかった。虚血、心負荷あるいは心毒性を有する薬剤の暴露等の侵襲を受けた際の心筋の修復にHER2は何らかの関与をしていると予想されており(Circulation 100:407, 1999)、本剤は侵襲を受けた心筋のHER2受容体をブロックするため、心毒性が引き起こされるという機序が想定されている。

本剤の単独投与の第Ⅲ相オープン試験(試験番号H0649g)では、222例中10例に心機能不全が認められたが、10例中9例はアントラサイクリンの治療歴を有し、DOX累積投与量400 mg/m^{2}以上、高齢者(50歳以上)、左胸部あるいは横隔膜への放射線照射及び高血圧を含む心臓疾患の併存のいずれかに該当していた。

これらの本剤投与に伴って認められた心毒性の検討より、本剤投与時の心毒性発現のリスクファクターは、①アントラサイクリン系抗癌剤の併用投与及び前治療歴、②胸部に対する放射線照射、③心不全症状の併存、④冠動脈疾患の併存又は既往、⑤高血圧の合併又は既往、と考えられている。

海外の第Ⅲ相比較試験(試験番号H0648g)の結果では、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する本剤/AC療法併用群及びAC療法単独群の1年生存率は83%及び73%(p=0.0415, log-rank test)であり、一方うっ血性心不全患者の1年生存率は64%と報告されている(Circulation 88:107, 1993)。現時点では、本剤によって引き起こされる心毒性に関するprospectiveな臨床試験が行われておらず、HER2過剰発現の転移性乳癌患者に対して本剤と化学療法の併用によって得られるメリット(生存期間の延長)よりも本剤によって引き起こされるデメリット(心毒性)が上回るとは判断できないと考えられている(Circulation 102:272, 2000)。

審査センターは、本剤投与前及び本剤投与中の心毒性に対するモニタリングについて申請者に尋ねた。

本剤投与前及び本剤投与中は定期的に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、本剤投与中に咳嗽、胸痛、動悸、息切れ等の症状が発現した場合には、速やかに心エコー等で左室駆出率の検査を実施する事が必要であり、また心毒性発生時の本剤投与継続の可否については、患者のリスク/ベネフィットを十分に検討して決定すべきと考えられる。このため、本剤の添付文書において、警告、原則禁忌、並びに使用上の注意(慎重投与、重要な基本的注意、副作用)の欄に、①重篤な心疾患をもつ症例への投与は原則禁忌、②心毒性発現のリスクファクターを持つ症例に対する慎重投与、③本剤投与前及び投与中に心機能

検査(心エコー等)を実施し、異常が認められた場合にはリスク/ベネフィットを検討し投与継続の可否を決定すること、④発現した心障害が重篤な場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと、⑤左室駆出率を心エコー等で定期的にモニターすること、について記載し、注意喚起を行った。心機能の検査スケジュールについては、投与開始前に行い、その後は患者の基礎疾患や併用薬等により心機能障害発現のリスクが異なるため、それぞれの患者に適した頻度で心機能の検査を行うことが必要であると考えられる。このため、現時点では心機能検査の具体的スケジュールについて添付文書等で規定しないほうが望ましいと考えられると申請者は回答した。

審査センターは、現時点では、①本剤によって引き起こされる心毒性のリスクが HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して本剤を投与することによって得られるベネフィット(化学療法との併用による生存期間の延長等)を上回るとは判断できないと考えている。また、②本剤の添付文書における、本剤投与時の心機能モニタリングの必要性及び心毒性発現のリスクファクターを持つ症例に対する注意喚起の記載は妥当であると考えており、③本剤市販後に心毒性に関して(特に本剤を長期投与した場合)さらなる情報収集が必要である、と判断している。

3) 本剤の安全性に関するその他の事項について

(1) 本剤の凝固系への影響について

前化学療法歴及び血栓症の既往を有しワルファリンによる抗凝固療法を受けている転移性乳癌患者に対して本剤を単剤で投与したところ、低プロトロンビン血症を来たし出血を起こした 2 症例が本剤の市販後に研究者より報告された。この報告に対して
では、本剤と化学療法併用の第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)において認められた出血の有害事象について検討を行った(JAMA 282:2299, 1999)。この比較試験でのそれぞれの治療群において抗凝固療法併用の有無別の出血を来した症例数(重篤例)及び患者―年あたりの出血の頻度はそれぞれ、本剤/AC 療法併用群 143 例 : 抗凝固療法なし(122 例):22 例(1 例)及び 0.22(0.14～0.30)、抗凝固療法あり(21 例):5 例(0 例)及び 0.24(0.06～0.43)、AC 療法単独群 138 例 : 抗凝固療法なし(130 例):16 例(1 例)及び 0.19(0.10～0.27)、抗凝固療法あり(8 例):2 例(0 例)及び 0.28(0.05～0.62)、本剤/PTX 併用群(92 例) : 抗凝固療法なし(77 例):22 例(0 例)及び 0.38(0.25～0.50)、抗凝固療法あり(15 例):5 例(0 例)、及び 0.39(0.12～0.65)、PTX 単独群(96 例) : 抗凝固療法なし(88 例):9 例(3 例)及び 0.26(0.12～0.41)、抗凝固療法あり(8 例):2 例(0 例)及び 0.50(0.01～0.99)であった。この解析結果より、抗凝固療法の併用の有無に関わらず、化学療法単独と比較して本剤と化学療法の併用によって出血の頻度が増加する傾向は認められなかった。

審査センターは、上述のワルファリンを投与中に本剤を投与した症例で出血が認められたことを考慮して、本剤の凝固系への影響の可能性及びワルファリンとの併用に対する注意喚起を行う必要性について申請者に尋ねた。

本剤と化学療法併用の第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)による検討では、①抗凝固療法の併用に関わらず、本剤の出血に対する影響は明らかにされていないこと、②本剤による血小板減少の頻度は少ないこと(Grade 3 以上(WHO 副作用判定基準)の頻度：本剤と化学療法併用の第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g):化学療法単独群 2/143 例、本剤/化学療法併用群 3/182 例、単剤の第Ⅲ相オープン試験(　　試験番号 H0649g):3/209 例)、③ヒト及びサル血液を用いた溶血性・適合性試験　　において、本剤は血漿及び血清に対して凝固作用を有していないこと、より本剤の凝固系への影響の可能性及びワルファリンとの併用に対する注意喚起を行う必要は現時点でないと考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

(2) 本剤投与後に認められた白血病について

本剤の臨床試験では、　　年　月までに白血病を発症した 5 例が報告されている(化学療法併用の第Ⅲ相比較試験(　　試験番号 H0648g)：本剤/AC 療法併用群 3 例、PTX 単独群 1 例、本剤単剤のオープン試験(　　試験番号 H0693g)1 例)。本剤を投与した 4 症例で白血病を発症した症例の年齢、本剤投与開始日より白血病に伴う症状発現までの期間、白血病の病型、並びに前治療の内容は、それぞれ、①58 歳(AC 療法との併用群)：10 カ月、急性骨髄性白血病(M4)、並びに放射線照射(脊椎)、内分泌療法、化学療法(累積投与量は DOX608mg/body、CPA6,048mg/body)、②66 歳(AC 療法との併用群)：3 カ月、骨髄異形成症候群、内分泌療法、化学療法(累積投与量は DOX300mg/body、CPA3,000mg/body)、③54 歳(AC 療法との併用群)：22 カ月、病型不明、放射線照射(頭蓋骨及び脊椎)、化学療法(累積投与量は DOX612mg/body、CPA6,120mg/body)、④46 歳(本剤単剤)：2 年、慢性骨髄性白血病、並びに内分泌療法、化学療法(DOX、CDDP、自家末梢血幹細胞移植を併用した CPA による大量化学療法等)、であった。

現時点では、本剤投与後に発症した白血病に関して、特徴的なものは認められていない。また、アントラサイクリン系抗癌剤や CPA などのアルキル化抗癌剤の投与後に治療関連白血病が発症することが報告されている(J Clin Oncol 13:2567, 1995、J Clin Oncol 16:1008, 1998)。今回報告された症例も CPA や DOX の治療歴を有しており、現時点では本剤と化学療法の併用が白血病の発症率を高めるとは判断できない。しかし、本剤の長期投与の安全性についての情報集積を行い、今後、白血病の発症等の有害事象について検討を行う必要があると審査センターは判断している。

4) 海外の市販後定期安全性報告について

海外の市販後定期安全性報告(　　年　月報告)によれば、本剤は米国で 1998 年 9 月 25 日（国際誕生日）の承認以来、おおよそ 6,907 例に投与され、一人あたりの投与期間は 168.5 日と見積もられている。安全性について、　　年　月～　　年　月(　　年　月報告)及び　　年　月～　　年　月(　　年　月報告)の期間でそれぞれ、159 例 289 件(125

例が自発報告、34 例が臨床試験からの報告)及び 86 例 196 件(53 例が自発報告、33 例が臨床試験からの報告)の有害事象が報告され、うち重篤な例は 106 例及び 70 例であった。年齢中央値は、それぞれ、53 歳(27～80、不明 8 例を除く)及び 54 歳(33～83、不明 8 例を除く)、男性 3 例及び 13 例、女性 148 例及び 64 例、不明 8 例及び 1 例であった。有害事象の内容は、それぞれ、皮膚・付属器障害 21 例 23 件(重篤 3 件)及び 14 例 15 件(重篤 5 件)、筋・骨格筋障害 1 例 2 件(重篤 2 件)及び 2 例 2 件(重篤 1 件)、中枢・末梢神経障害 10 例 11 件(重篤 5 件)及び 6 例 7 件(重篤 4 件)、視野障害 5 例 5 件(重篤 2 件)及び 3 例 7 件(重篤 5 件)、精神・神経障害 9 例 9 件(重篤 3 件)及び 7 例 12 件(重篤 10 件、死亡 1 例)、消化管障害 16 例 24 件(重篤 10 件)及び 11 例 14 件(重篤 7 件)、肝・胆管系障害 7 例 8 件(重篤 6 件、死亡 2 例)及び 3 例 4 件(重篤 3 件)、代謝・栄養障害 5 例 5 件(重篤 2 件)及び 5 例 6 件(重篤 4 件)、内分泌障害 3 例 3 件(重篤 2 件)及び報告なし、心血管系障害 30 例 33 件(重篤 24 件、死亡 2 例)及び 10 例 10 件(重篤 9 件、死亡 1 例)、心筋・心内膜・心外膜・弁の障害 4 例 4 件(重篤 3 例)及び 2 例 2 件(重篤)、心拍・リズム障害 2 例 2 件(重篤 2 件、死亡 1 例)及び 5 例 5 件(重篤、死亡 1 例)、血管系障害 2 例 2 件(重篤 1 件、死亡 1 例)及び 8 例 9 件(重篤 8 件)、呼吸器障害 28 例 37 件(重篤 29 件、死亡 5 例)及び 22 例 27 件(重篤 25 件、死亡 3 例)、赤血球障害 4 例 4 件(重篤 3 件)及び 2 例 2 件(重篤)、白血球障害 7 例 7 件(重篤 5 件)及び 7 例 7 件(重篤)、血小板・出血・凝固障害 16 例 16 件(重篤 14 件)及び 3 例 4 件(重篤、死亡 2 例)、尿路系障害 9 例 9 件(重篤 8 件)及び報告なし、生殖器系障害(女性)1 例 1 件及び 2 例 2 件、新生物 13 例 13 件(重篤、死亡 9 例)及び 8 例 8 件(重篤、死亡 4 例)、一般的全身障害 51 例 53 件(重篤 31 件、死亡 3 例)及び 36 例 51 件(重篤 33 件、死亡 5 例)、投与部位の障害 2 例 3 件及び報告なし、抵抗機構障害 3 例 5 件(重篤 4 件)及び 2 例 2 件(重篤 1 件)であった。

【添付文書の記載について】

1) 効能・効果に関連する使用上の注意

本剤が適切な対象に使用されることを目的に“HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること”の記載を追加させた。

2) 用法・用量について

国内臨床試験(試験番号 MKC-454-02)では本剤の用法は 90 分かけて点滴静注と規定されていた。申請時の本剤の用法・用量には、“なお、前回の投与で忍容性が良好であった場合は、その後の投与では、点滴静注時間を 30 分間まで短縮することが可能である。”と記載されていた。この記載を行った理由について審査センターは申請者に尋ねた。

海外第Ⅲ相試験(試験番号 H0648g、 試験番号 H0649g)では、90 分投与の忍容性が良好な場合に投与時間を 30 分へ短縮可能と規定していた。これらの試験では 2 回目以降の投与では大半の症例が 60 分未満で本剤が投与されており、また 2 回目の有害事象発現頻度が初回投与時よりも減少していたため、本剤の投与時間を短縮した際の安全性は問題ないと判断された。このため、欧米における本剤の添付文書には 90 分投与の

忍容性が良好な場合に投与時間を30分へ短縮可能の記載が行われている。以上より、今回申請の用法・用量の記載は欧米に準じた記載としたと申請者は回答した。

国内臨床試験では、本剤の投与時間を30分に短縮した症例はないため、国内において本剤の投与時間を短縮した際の安全性は確保されていないと審査センターは判断し、用法・用量における“なお、前回の投与で忍容性が良好であった場合は、その後の投与では、点滴静注時間を30分間まで短縮することが可能である。”の記載を削除させた。

3) 使用上の注意について

重要な基本的注意の項に“本剤の重篤な副作用の発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確立されていない。”の記載を追加させた。

4) 臨床成績について

臨床成績の項に、海外の第Ⅲ相比較試験(試験番号 H0648g、 試験番号 H0649g)、及び国内臨床試験(試験番号 MKC-454-02)において、本剤の投与期間、高齢者(65歳以上)の例数、及びHER2過剰発現の程度別(IHC法にて2+と3+)の有効性、の記載を追加させた。

3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が認められたが、そのほかは、薬事法施行規則第18条の4の3（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2）GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4．総合評価

審査センターにおける審査内容の要約を以下に示す。

本剤は、HER2蛋白に対する遺伝子組換えヒト化モノクロナール抗体である。HER2蛋白は乳癌患者の約30%に過剰発現が認められ、HER2の過剰発現は乳癌における予後不良因子として知られている。

本剤の有効性に関してはHER2過剰発現の転移性乳癌に対して、海外で、本剤単剤及び化学療法との併用試験が行われ、今回申請の用法・用量(初回負荷量4mg/kg、負荷量2mg/kg、毎週1回投与)での本剤単剤の奏効率は5～15% 、転移性巣に前化学療法歴のない症例に対しては21% であった。国内においては、単剤の第Ⅰ相試験

のみが行われ、本剤の 1 回投与量 8mg/kg、毎週 1 回投与までの忍容性が確認された　　。また、海外では化学療法と本剤/化学療法併用の第Ⅲ相比較試験が行われ、化学療法単独と比較して本剤との併用により奏効率の向上、無増悪生存期間の延長が認められた　　。本剤によって認められる有害事象は既存の抗癌剤と異なるプロファイルを示すため、転移性病巣に前化学療法歴を有する症例に対する治療薬の一つになり得ると審査センターは判断した。また、本剤は乳癌に抗腫瘍効果を有する抗癌剤との併用により治療成績の向上を得られる可能性のある薬剤であると審査センターは判断した。

本剤で認められた重篤な有害事象の主なものは、心毒性及び infusion reaction(本剤の投与開始から 24 時間以内に出現した有害事象)であった。

心毒性については、海外の臨床試験で本剤を投与された 958 例のうち心機能不全による死亡 10 例及び持続性の NYHA class Ⅲまたは Ⅳの心機能不全あるいは永続的不全 17 例が報告されている。これらの報告を申請者が検討し、本剤投与時の心毒性発現のリスクファクター(アンスラサイクリン系抗癌剤の併用投与及び前治療歴を有する症例等)が添付文書上に提示された。現時点では、HER2 過剰発現を呈す転移性乳癌患者に対して本剤投与した場合、本剤によって引き起こされる心毒性のリスクが治療により患者にもたらされるベネフィットを上回るとは判断できないと審査センターは判断している。また、添付文書における本剤投与時の心機能モニタリングの必要性、及び心毒性発現のリスクファクターを持つ症例に対する注意喚起の記載は妥当であると審査センターは判断している。

一方、国内及び海外の臨床試験で本剤の単独投与を受けた症例の約 30%に発熱、悪寒、呼吸困難等の全身症状(大半は軽度、あるいは中等度)が出現し、これらの症状の大半は本剤投与開始 24 時間以内に認められ、また初回投与時の発現頻度が高かった。海外での市販後の有害事象報告によれば、infusion reaction の頻度は 1,000 人中 3 人、これに伴う死亡は 10,000 人中 4 人であった。死亡に至った症例の大半が肺転移等による重症の肺障害を有していた。これらの検討より、本剤の投与中、あるいは投与後 24 時間以内に認められる可能性のある重篤な有害事象(Infusion reaction、過敏症、肺障害)に対する注意喚起が添付文書に反映され、これらの記載は妥当であると審査センターは判断した。

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。

① 国内及び海外の臨床試験成績より、今回申請の用法・用量での HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する本剤の有効性は認められると判断されること、

② 国内及び海外の臨床試験成績より、心毒性及び infusion reaction に対して十分な注意が払われるならば、本剤の安全性は担保されると考えられること、

③ 乳癌における HER2 過剰発現の診断が適切になされるならば、今回申請の本剤の効能・効果は妥当であると判断されること、

④ 日本人と欧米人において、今回申請の用法・用量による本剤の薬物動態及び有害事象のプロファイルは同様であると考えられ、かつ国内第 I 相試験の結果より本剤単剤の HRE2 過剰発現の転移性乳癌に対する有効性は類推されるため、海外の臨床試験成績を国内へ外挿することは可能であると判断されること、

⑤ 本剤は HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して新規の作用機序をもつ薬剤であり、本剤が臨床へ導入されることにより転移性乳癌の治療において新たな選択肢の一つとなり得ると考えられること、

ただし、本剤の国内における有効性、安全性、及び本剤の適応を決定するための HER2 過剰発現の適切な診断方法に関する情報のさらなる集積が必要であると考えられる。このため、本剤の有効性及び安全性を更に確認するための適切な市販後臨床試験(本剤単剤、あるいは化学療法との併用、長期投与の安全性の検討等)、HER2 過剰発現の検査方法に関する市販後調査の実施を承認条件とする必要があると審査センターは判断している。

審査報告（2）

平成 13 年 2 月 23 日作成

［販　売　名］　ハーセプチン注 150
［一　般　名］　トラスツズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　日本ロシュ株式会社
［申請年月日］　平成 12 年 1 月 28 日（製剤の輸入承認申請）

1.　審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

規格及び試験方法並びに安定性について

1）規格及び試験方法

審査センターは本薬の遺伝子構築に関して、

の説明を求めた。これらについて、申請者より詳細が提示され、これを了承した。

審査センターは　　は記載されていないことから　　理由について申請者に尋ねた。

と判断した。なお、

と申請者は回答した。審査センターはこの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターは

申請者に尋ねた。

と申請者は回答した。

審査センターは

について尋ねた。

この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

審査センターは

申請者に説明を求めた。

と申請者は回答した。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

審査センターは を求めた。

と申請者は回答した。この回答に対し、

審査センターは 再検討を促した。

と申請者は回答した。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

審査センターは

申請者に求めた。

と申請者は回答した。審査センターは

再検討を促した。

申請者は回答した。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

2) 承認申請書

審査センターは申請書の製造方法欄の記載方法、

等の照会を行った。申請者から適切な回答及び修正を行う旨の回答を得、審査センターはこれらの回答を了承した。

3) 安定性

審査センターは申請時ハーセプチン注 150 長期安定性試験が しか行われていないにもかかわらず有効期限を とした点について申請者に尋ねた。米国において 440mg 製剤（日本未販売）の有効期限が 3 年であること及びハーセプチン注 150 は凍結乾燥品であり、440mg 製剤との容れ目違い製剤であることを主張し、有効期限が であることが妥当であると申請者は回答した。これに対し、審査センターは本剤がタンパク製剤であることから、実測値を基にした科学的な有効期限の設定を求めた。 、及び の長期保存試験の結果が申請者より提出され、さらに、 申請者は回答した。審査センターは提出された長期保存試験の成績より、本剤の有効期限を とすることは妥当であると判断した。

薬効薬理について

審査センターは添付文書に HER2 の説明及び HER2 高発現細胞に対してのみ本薬が薬効を発揮できることが記載されるべきと考え、対応を求めたところ、申請者により添付文書にその記載がなされた。

審査センターは本薬が FcγRⅢとしか結合しないことが ADCC の系において示唆されていること より、本薬のもつ IgG_1 としての特殊なレセプター結合特性について申請者に説明を求めた。本薬と各 FcγR との結合特性は解析されておらず、また、本薬が FcγRⅢとしか結合しないことは本薬のアミノ酸配列や結合糖鎖構造からも現時点では説明できない旨の回答が申請者よりなされた。本薬に対するヒト抗体（HAHA）は、海外での第Ⅲ相臨床試験において認められた例が 1 例報告された以外、国内外の臨床試験では報告されていないことから、本薬に対する中和抗体の頻発を危惧しなければいけないほど特異な抗原性は有していないと考え、審査センターは申請者の回答を了承した。

審査センターは、健常人と比べ、リウマチ患者で増加し、組織障害の一因ではないか（J.

Immunol. 160:3393, 1998）といわれている糖鎖の割合が本薬で多いことより、患者の血中Shed 抗原と本薬との免疫反応が起きた際に、この糖鎖のもつ特性が有害反応を引き起こす可能性が疑われることから、本薬単独投与時に血中 Shed 抗原が測定された症例（191 例）について有害事象データの再解析を求めた。①審査センターが検索した文献によれば、血中 Shed 抗原は HER2 の細胞外領域の分子量に相当する 120kDa のモノマーで存在していることが血清のゲルろ過による解析から示唆されており（J Clin Lab Anal 9:141, 1995）、抗原抗体複合体の凝集体が形成される可能性は低いと思われること、②再解析の結果、血中 Shed 抗原濃度が高い群でのみ見られた有害事象は無く、低い群により多く見られた事象は悪寒や発熱であり、若干の寄与があるとしても重篤度が高くなるという傾向は認められていないこと、また、③重篤な呼吸困難や肺障害は Shed 抗原の低い症例で主に認められていることより（50ng/mL 以下が 15 例、100-250ng/mL が 3 例）、これらの有害事象は本薬の標的部位での免疫反応による可能性が高く、血中 Shed 抗原と関連する可能性は低いと思われたこと、④警告の欄や使用上の注意に免疫反応による有害事象に関する注意喚起がなされていることより、現時点で、血中 Shed 抗原と有害事象に関する注意喚起をさらに行う必要性はないと審査センターは判断した。

本剤の有効性について

海外及び国内臨床試験の成績より、HER2 過剰発現の転移性乳癌に対する本剤の有効性は認められるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。また、国内では第 I 相試験の症例数は 18 例と少ないため、国内において本剤の有効性及び安全性を評価するための市販後臨床試験が必要であるとの審査センターの判断も専門委員より支持された。

審査センターは、本剤の市販後臨床試験の計画について申請者に求めた。

市販後の臨床試験として、HER2 過剰発現の転移性乳癌の 2 次化学療法における

の第Ⅲ相無作為化比較試験を現在計画中であると申請者は回答し、審査センターは了承した。

本剤の用法・用量の妥当性について

海外の臨床試験成績及び国内の第 I 相試験で 4mg/kg、1 週間間隔投与の忍容性は認められていることから、本剤の用法・用量、負荷量 4mg/kg、維持量 2mg/kg、1 週間間隔投与の設定は妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

効能・効果の設定について

海外の臨床試験成績より、HER2 過剰発現の診断が適切に行われるのであれば、本剤の効能・効果「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」との設定は妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

現在申請者が中心となって組織している乳癌の病理医及び臨床医からなる検討会が

HER2 検査マニュアルを作成中である。このマニュアルを各医療機関に配布し、HER2 過剰発現の適切な診断方法について情報提供をはかる等の市販後の対応を行うと申請者が既に回答していることから（審査報告書(1)）、審査センターは本剤の市販後の対応が適切になされると判断した。

本剤の安全性について

海外及び国内の臨床試験の結果より、心毒性や infusion reaction 等の有害事象に十分注意すれば、本剤の安全性は担保されるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。しかし、現在国内ではがん化学療法に関する専門医が必ずしも乳癌治療に関わっていないという現状から、本剤が適切かつ安全に使用されることに関して懸念が残るとの意見が専門委員より出された。

審査センターは、本剤の安全性に関して予定している市販後使用成績調査の内容について申請者に尋ねた。

申請者は下記のような回答を行った。本剤の販売開始後 6 カ月間は、納入予定施設を限定する。限定する条件として、①十分な経験を有する病理医又は検査施設により HER2 検査が実施できること、②重篤な有害事象が発現した際の適切な対応が可能であること、③がん化学療法に対して十分な知識を有する医師が常在していること、④心機能のモニタリングが可能であること、⑤本剤の使用に際し、事前登録が可能であること、等を想定している。また、調査例数は約　　例を想定している。6 カ月経過時点で、安全性に関する中間解析を行い、流通管理・安全対策の中間検討を行う。その結果が適切なものと判断できれば、納入及び調査実施施設数の拡大を検討する。販売開始後　年以内に　　症例程度を集積することを予定している。

審査センターは、申請者より提示された本剤の市販後調査方針及び流通管理・安全対策(案)が妥当であると判断した。

添付文書の記載について

専門委員より出された意見をもとに審査センターは、本剤の添付文書について、以下に示すような変更を申請者に求め、記載内容の変更を行った。

1)　心機能検査に関する記載について

本剤投与を受ける全ての症例に心機能検査が必要であることが明確となるように添付文書の記載を下記の内容を追記させた(下線部追加部分)。

・警告

心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、<u>必ず</u>本剤投与開始前及び本剤投与中は<u>心症状の発現状況・重症度に応じて適宜</u>心機能検査(心エコー等)を<u>行い</u>、患者の状態<u>(心駆出率の変動を含む)</u>を十分に観察すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与開始、継

続等適切な治療を検討すること。また、本剤投与中に重篤な心障害が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行い、患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。

・ 重要な基本的注意

(1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前及び本剤投与中は心症状の発現状況・重症度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（心駆出等の変動を含む）を十分に観察すること。

・副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

心障害：心不全、心筋症、徐脈、S3 ギャロップ、駆出率低下、心膜炎、心嚢液貯留、呼吸困難、起座呼吸、咳増加、肺浮腫等が心障害の徴候又は症状としてあらわれることがある。必ず本剤投与中は心症状の発現状況・重症度等に応じて心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（心駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

ただし、症状が重篤な場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 術後補助療法に対する注意喚起

本剤について、乳癌における術後補助療法に関する有効性及び安全性は検証されていないため、重要な基本的注意に“本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性が確立していない”の記載を追加させた。

2. 再審査期間等

本剤は希少疾病用医薬品であることから、10 年の再審査期間が適当と考える。また、原薬及び製剤は毒薬あるいは劇薬に該当しない。なお、医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについての通知（平成１２年９月１９日医薬発第９３５号）を踏まえ、申請者より本品目の販売名を「ハーセプチン注射用１５０」に変更するとの提案がなされ、審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、以下の承認条件を付し、下記の効能・効果及び用法・用量において、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会及び薬事食品衛生審議会薬事分科会において審議することが適当であると判断した。

効能・効果　HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

用法・用量

１. 通常, 成人に対して 1 日 1 回, トラスツズマブ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。

2．本剤の投与時には，添付の日局注射用水 7.2 mL により溶解してトラスツズマブ 21 mg/mL の濃度とした後，必要量を注射筒で抜き取り，直ちに添付の日局生理食塩液 250 mL に希釈し，点滴静注する。

承認条件（案）：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。

審査報告（3）

平成 13 年 3 月 8 日作成

［販　売　名］　ハーセプチン注射用 150
［一　般　名］　トラスツズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　日本ロシュ株式会社
［申請年月日］　平成 12 年 1 月 28 日（製剤の輸入承認申請）

2. 審査内容

審査センターは、本剤の培養工程に用いられたウシ臓器由来ポリペプトン　　の安全性に関して専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本剤の有効期間について、申請者より安定性に関する追加の試験成績が提出されたことから、審査センターにおいて審査を行った結果、本品目の有効期間を 18 ヶ月に延長することは妥当と判断した。また、販売名はハーセプチン注 150 からハーセプチン注射用 150 に変更された。

2）規格及び試験方法について

ヒト化モノクローナル抗体の遺伝子組換え医薬品であるトラスツズマブは培養工程で培地構成成分として　　が使用されている。
はペプトンの一種であり、ウシの脾臓及び　　由来のタンパク質を酵素　　で　　して得られるアミノ酸とペプチドとの混合物である。ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）に関する CPMP のリスク評価では、ウシ脾臓は硬膜および腸等と同じくカテゴリーⅡに分類され、脳および脊髄（カテゴリーⅠ）に次いで危険な臓器であるとされている。

審査センターは　　を製造工程に用いた際の BSE 感染の危険性について申請者に尋ねたところ、以下の回答を得た。

① 　　の製造に使用したウシは、BSE 非汚染地域であるアメリカまたはカナダ産のウシである。
② 健康なウシであり、飼育農場まで由来をたどることができる。
③ 　　の製造者により　　は　　により分子量　　をろ取している。

審査センターは、生産各国が現時点では BSE 非汚染地域であっても、将来汚染地域となる可能性が危惧されることから、今後、ウシ脾臓を原料とするポリペプトンの代わりに、ウシ脾臓由来でないペプトンやアミノ酸混合培地等へ切り替えるべきであると判断し、申請者に製法の見直しを検討するよう求めた。これに対して、申請者は、培地の変更を検討

するものの、その製法変更には　　を要すると回答した。

専門協議において、BSE 感染のリスクを可能な限り軽減する（より安全性を高める）という観点から、審査センターは以下の点に関して、専門委員へ意見を求めた。

結論として、①　　の安全性確保に重要なことは非汚染地域の健康なウシ臓器を原料とすること、及び②製造工程において実施されている　　がプリオン除去に有効であろうと推測されるとの意見で、審査センターと専門委員は一致し、　　の安全性は高いと考えられた。一方、現在の工程では、ウシ臓器が感染性プリオンに汚染された場合には TSE（伝達性海綿性脳症）感染の危険性を完全には否定できないこと及び　　中の感染性プリオンの高感度検出法は現時点ではバリデートされておらず、感染性プリオンの検出は困難と考えられる。以上のことから、審査センターは本薬の承認に際しては、TSE に関するリスクと治療のベネフィットを考慮すべきであり、仮に承認される場合には添付文書上でリスクに対する情報提供が必要であると判断した。

以下にその判断となった科学的根拠を述べる。

1）　早急な切り替え　　を申請者に約束させることが必要であると審査センターは考えた。この意見は専門委員により支持された。つまり、以下の２）～５）の項目は、現時点で米国・カナダが非汚染地域であることの前提で協議を進めるので、仮に米国・カナダが汚染地域になった場合には、判断規準はことなると推測される。また、一般論として、プリオンは脾臓やリンパ節に蓄積するので、仮にウシが発症していなくても脾臓やリンパ節にプリオンが存在しないとは言い切れない。そこで、将来への対応を踏まえて、原料をウシ脾臓から他動物もしくは植物由来ポリペプトンへ切り替えるよう検討を求めてもよいのではないかとの意見が専門委員から出された。また、切り替えには時間を要することから、切り替えの進捗状況の報告を求めることが必要であるとの意見が出された。

2）　仮に新たなプリオン感染地域が確認された場合、遡上って追跡し得るだけの情報は、承認申請書への記載が必要であるとの審査センターの意見に対して、本薬については飼育農場にまで遡ることが可能との意見が専門委員より出された。

3）　切り替えがなされるまでの間、使用する　　中のプリオン安全性評価が必要と考えられるが、現時点で　　のプリオン安全性評価を下記に関して実施することの可能性について、審査センターは専門委員の意見を求めた。A.原料のウシのプリオン否定試験、B.　　製造工程のプリオン不活性化／除去能力の評価、C.　　のプリオン否定試験について

　　の製造工程のうち、プリオンは　　では消化されないので、　　をしてもプリオンの感染性には影響がないと推測される。除去工程のうち有効であろうと考えられるのは、　　であるとの意見が専門委員から出された。また、有効であろうと考えられる　　が１回

のみであるので、　　を２回繰り返す、最終製剤段階で本薬とプリオンを分離する工程を実施する、製剤でのバイオアッセイを行い感染性を否定することを追加すればさらに本剤の安全性は高まるであろうとの意見が専門委員より出された。なお、　　によるプリオン除去工程に関しては、申請者あるいは製造者のいずれかにより、その除去効率がバリデートされることが必要であるとの意見が出された。

なお、カラムクロマトグラフィーを組み合わせたトラスツズマブの精製工程により最終製剤へのプリオン混入は除去できるとの申請者の主張については、細胞培養中のプリオンの異常化について考察する必要があるとの指摘があった。プリオンの異常化は現時点では無細胞系では生じていないが、本薬の生産に用いる　　での報告はないものの、培養細胞を使用する系で、かつ培養細胞が大量の正常プリオンを生産する場合には、仮に培地からであっても異常プリオンが混入すると、正常プリオンの異常化が起こりうることが報告されている(J Virol 74: 320, 2000)。

牛の原産国、　　が最終製品への配合成分ではないことなどから、　　使用によるプリオン混入のリスクは極めて低くなっていると考えられるが、細胞培養中の異常化の可能性をさらに考慮し、今後、精製段階等に適切なプリオンの除去処理を導入することなどを検討することが適当であると考えられる。

4）　　を用いて製造された医薬品のプリオン安全性評価を現時点で実施することの可能性について、特に、医薬品の精製工程におけるプリオン不活性化／除去能力を評価できるのかについて、　　前後での除去能力の評価は文献ではなく、本剤の製造工程のモデルシステムによる評価が可能ではないかとの意見が専門委員より出された。また、製剤の安全性は最終製品に対するプリオンのバイオアッセイで確認できるのではないかとの意見が専門委員より出された。

5）　プリオンタンパク質高感度検出法開発の可能性については、現時点でも、より高い感度の検出方法が開発されつつあると専門委員は発言した。

専門協議での協議を踏まえ審査センターは以下の点を申請者に尋ねた。

1．　　の精製過程で現在実施されている　　のプリオン除去に対する有効性について Validation　test（プリオン添加試験）を申請者あるいは　　の提供メーカーで実施できる可能性

2．ハーセプチンの最終製品について、プリオンのバイオアッセイを実施できる可能性

3．添付文書、重要な基本的注意の項に、現在提供されている製品のリスクに関して注意喚起する方策。

申請者は、Validation　test は実施する、最終製品でのバイオアッセイは実施する方向で検討すると回答したことから審査センターはこれを了承した。

これらの対応により、現在提出されている資料中で不明確な部分がより明確にされ、本剤の安全性がさらに高まると審査センターは判断した。なお、ウシ脾臓を用いない培養方法の開発については、今後継続して申請者に対応を求めていく予定である。

2．本剤のリスクベネフィト評価

乳癌において HER2 過剰発現は予後不良因子（他の乳癌に比して進行が早く、術後再発率も高く、生存期間も相対的に短い）である。本剤の投与対象となる HER2 過剰発現転移性乳癌患者においては、アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法が現在広く用いられ、ある程度の症状緩和効果は得られているが、その治療成績は必ずしも満足すべきものではない。すなわち症状緩和効果については明らかであるが、生存期間の明らかな延長は検証されていない。本剤は HER2 分子を発現する癌細胞に特異的にその抗腫瘍効果を発揮するという治療個別化を具現した薬剤であり、その作用機序は既存の抗癌剤とは全く異なる極めて新規性の高いものである。さらに内外の臨床試験成績をみると、本剤を単独で用いた場合でも、化学療法の既存治療例あるいは無効例に対して奏効例が認められていることより、本剤はこれらの患者に新しい治療手段を提供できると考えられ、また本剤と化学療法の併用群と化学療法単独群との比較試験成績をみると、併用群の奏効期間、無増悪生存期間、並びに生存期間の延長が認められていることは注目すべき点であると考える。

一方、本剤の感染性プリオン汚染の可能性は現時点では低いと考えられるとともに、現在の科学水準から汚染リスク軽減に有効と考えられる諸種処置が講じられていると審査センターは判断している。さらに将来についても引き続き製剤の安全性増強の処置が実施されると共に、これらの情報は医療現場に十分情報伝達されるものであると申請者は回答している。以上から、本剤の投与対象患者の重篤性に鑑み、当該患者において本剤のもたらすベネフィットは感染性プリオン汚染のリスクを上回ると審査センターは判断した。