審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］　カドサイラ点滴静注用 100mg、同点滴静注用 160mg
［一　般　名］　トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
［申請者名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 25 年 1 月 29 日

［審 議 結 果］
平成 25 年 8 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

審査報告書

平成 25 年 8 月 15 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］　カドサイラ点滴静注用 100mg、同点滴静注用 160mg

［一　般　名］　トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）

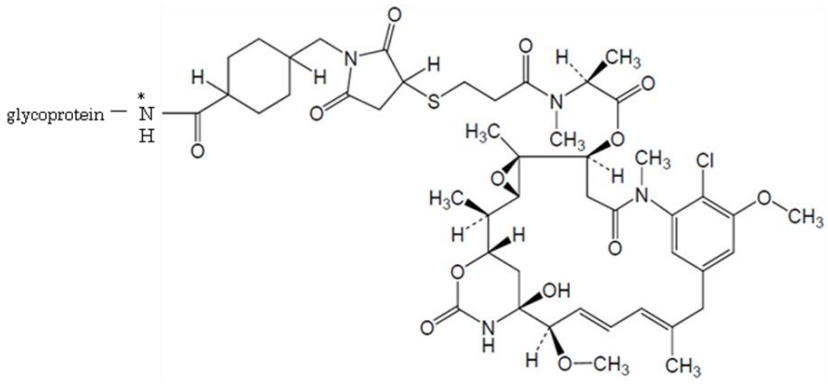
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社

［申請年月日］　平成 25 年 1 月 29 日

［剤形・含量］　1 バイアル中にトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）106mg 又は 171mg を含有する注射剤

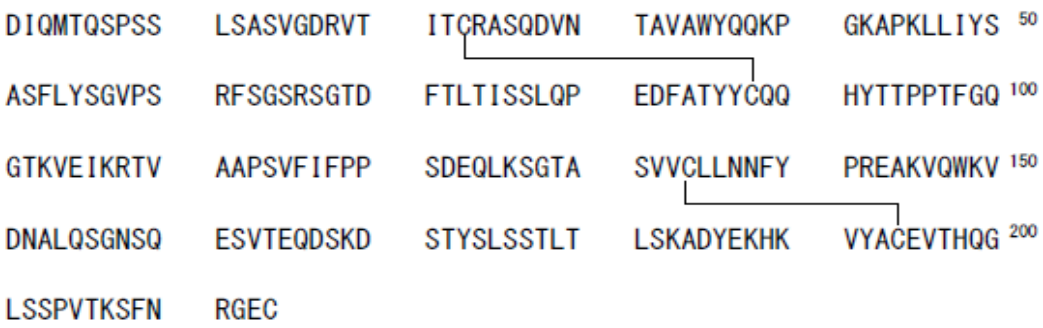
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］



*：トラスツズマブのアミノ酸残基

トラスツズマブのアミノ酸配列及びジスルフィド結合は以下のとおり



軽鎖

重鎖

薬物結合可能部位：軽鎖D1、重鎖E1、並びに軽鎖内及び重鎖内のK
糖鎖結合：重鎖N300
部分的欠損：重鎖K450
ジスルフィド結合：軽鎖C214-重鎖C223、重鎖C229-重鎖C229、重鎖C232-重鎖C232

糖鎖構造

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：
エムタンシン：$C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$
分子量：約151,000
化学名：
（日本名）トラスツズマブ　エムタンシンは、抗体薬物複合体（分子量：約151,000）であり、トラスツズマブ（遺伝子組換え）の平均3.5個の主にLys残基のεアミノ基に、メイタンシノイドDM1に4-［（2,5-ジオキソピロリジン-1-イル）メチル］シクロヘキシルカルボニル基がリンカーとして結合しているエムタンシン（4-（｛3-［（3-｛［（1*S*）-2-｛［（1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*）-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ［19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}］ヘキサコサ-10,12,14（26）,16,18-ペンタエン-6-イル］オキシ｝-1-メチル-2-オキソエチル］メチルアミノ｝-3-オキソプロピル）スルファニル］-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル｝メチル）シクロヘキシルカルボニル基（$C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$；分子量：958.53））が結合している。
（英　名）Trastuzumab Emtansine is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 151,000)

consisting of Emtansine attached mainly to the ε-amino group of an average of 3.5 Lys residues of Trastuzumab (Genetical Recombination).
Emtansine (4-({3-[(3-{[(1*S*)-2-{[(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*)-11-chloro-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.$1^{10,14}$.$0^{3,5}$]hexacosa-10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl]oxy}-1-methyl-2-oxoethyl]methylamino}-3-oxopropyl)sulfanyl]-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl}methyl)cyclohexylcarbonyl ($C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$; molecular weight: 958.53)) is a maytansinoid DM1 conjugated to a 4-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)methyl] cyclohexylcarbonyl linker.

［特 記 事 項］　優先審査（平成 25 年 2 月 20 日付け薬食審査発 0220 第 2 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

［審査担当部］　新薬審査第五部

審査結果

平成25年8月15日

［販　売　名］　カドサイラ点滴静注用 100mg、同点滴静注用 160mg

［一　般　名］　トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）

［申 請 者 名］　中外製薬株式会社

［申請年月日］　平成 25 年 1 月 29 日

［審 査 結 果］

提出された資料から、本薬の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、血小板減少症及び肝毒性の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

［用法・用量］　通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

審査報告（1）

平成 25 年 7 月 8 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	カドサイラ点滴静注用 100mg、同点滴静注用 160mg
［一　般　名］	トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］	中外製薬株式会社
［申請年月日］	平成 25 年 1 月 29 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）100mg 又は 160mg を含有する注射剤
［申請時効能・効果］	HER2 陽性手術不能又は再発乳癌
［申請時用法・用量］	通常､成人にはトラスツズマブ　エムタンシンとして 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．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

（1）本薬の概要

トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（Human epidermal growth factor receptor type 2、以下、「HER2」）に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）を見出した米国 Genentech 社により創製された抗体薬物複合体である。トラスツズマブと微生物由来のアンサマイトシン P3 から合成されたチューブリン重合阻害作用を有する *N*2'-デアセチル-*N*2'-（3-メルカプト-1-オキソプロピル）-メイタンシン（以下、「DM1」）が、マレイミドメチルシクロヘキサンカルボキシラート（以下、「MCC」）をリンカーとして結合されている。

本薬は、HER2 に結合することで、トラスツズマブと同様に抗体依存性細胞傷害作用等を惹起するとともに、細胞内に取り込まれた DM1 が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

（2）開発の経緯等

海外において、米国 Genentech 社により、2006 年 4 月からトラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（TDM3569g 試験）が実施された。また、[redacted] 年 [redacted] 月から HER2 標的療法を含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験）、[redacted] 年 [redacted] 月からアントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤、カペシタビン、トラスツズマブ並びにラパチニブトシル酸塩水和物による化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（TDM4374g 試験）が実施された。その後、2009 年 2 月からタキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（TDM4370g 試験/BO21977 試験、以下、「EMILIA 試験」）が実施された。

欧米においては、EMILIA 試験成績を主要な試験成績として、米国では Genentech 社及び EU では F. Hoffmann-La Roche（以下、「Roche」）社により、2012 年 8 月に本薬の製造販売承認申請が行われた。米国では 2013 年 2 月に、「KADCYLA, is a HER2-targeted antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated, as a single agent, for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane,

separately or in combination. Patients should have either: received prior therapy for metastatic disease, or developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2013 年 5 月時点において、本薬は乳癌に関する適応にて、3 カ国で承認されている。

本邦では、トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象として、[redacted]年[redacted]月及び[redacted]年[redacted]月から、それぞれ第Ⅰ相試験（JO22591 試験）及び第Ⅱ相試験（JO22997 試験）が申請者により実施された。

今般、2013 年 1 月に EMILIA 試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

原薬であるトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（Human epidermal growth factor receptor type 2、以下、「HER2」）に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）に、チューブリン重合阻害作用を有するメイタンシン誘導体である *N*2'-デアセチル-*N*2'-（3-メルカプト-1-オキソプロピル）-メイタンシン（以下、「DM1」）が、マレイミドメチルシクロヘキサンカルボキシラート（以下、「MCC」）をリンカーとして結合された抗体薬物複合体である。[redacted]及び[redacted]が重要中間体として管理されている。

1）トラスツズマブ

トラスツズマブの製造方法は既承認の「ハーセプチン注射用 60」及び「同注射用 150」の原薬と同一である。ただし、管理方法は、本薬の重要品質特性（以下、「CQA」）である[redacted]及び[redacted]を管理することを目的として、純度試験（[redacted]及び[redacted]）において、「ハーセプチン注射用 60」及び「同注射用 150」の原薬と比較して厳しい管理基準が設けられている。本承認申請にあたりトラスツズマブの製造及び管理について新たな資料は提出されていない。

2）DM1

ⅰ）特性

DM1 は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数、分配係数、施光度及び結晶多形について検討されている。

DM1 の化学構造は、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、元素分析、質量分析、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-、^{13}C-、[redacted]）、及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

ⅱ）製造方法

DM1 は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- 重要な物質特性として、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の特定
- リスクアセスメントに基づく製造工程パラメータ及び工程管理の重要度の決定
- 管理戦略の構築

重要工程は、[redacted]、並びに[redacted]と設定されている。

ⅲ）管理

DM1 の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（HPLC））、純度試験（類縁物質（HPLC）、[redacted] 及び [redacted]（HPLC）、重金属（[redacted]）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC））、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、旋光度が設定された。

3）トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）

ⅰ）製造方法

原薬の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、原薬調製、及び最終ろ過からなる。最終ろ過工程で得られた溶液が原薬とされ、[redacted]製タンクにて－20℃で保存される。なお、[redacted]で使用される[redacted]（以下、「[redacted]」）は出発物質として管理されている。

製造工程は QbD の手法で開発されている（「(4) クオリティ・バイ・デザイン（QbD）」の項参照）。

重要工程として、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が設定されている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

ⅱ）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

- *製法A　から　*製法B　：[redacted]、[redacted]変更、[redacted]工程後の[redacted]工程を[redacted]工程[redacted]に変更、[redacted]後の[redacted]工程の削除、[redacted]工程及び[redacted]工程の最適化、[redacted]変更等
- *製法B　から　*製法C　[redacted]の変更、[redacted]工程及び[redacted]工程の最適化
- *製法C　から　*製法D　[redacted]、[redacted]工程の条件変更、[redacted]工程の最適化、[redacted]変更等
- *製法D　から商用製法（[redacted]）：[redacted]の追加、[redacted]の変更

これらの製法変更時には、変更前後での原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。

ⅲ）特性

①構造・組成

[redacted]（以下、「[redacted]」）及びタンパク濃度

- 紫外吸収スペクトル（UV）において、[redacted] 及びトラスツズマブはそれぞれ [redacted]nm 及び [redacted]nm に強い吸収を示し、それぞれに特徴的な[redacted] を有する。[redacted] 及び [redacted] の測定値より[redacted]の[redacted]の[redacted]を利用して算出された [redacted] 及びタンパク濃度は、それぞれ [redacted]～[redacted] 及び [redacted]～[redacted]mg/mL であった。

質量分析

- [redacted] により糖鎖を除去した試料の質量分析において、主に[redacted]が [redacted]～[redacted] 個の分子種、[redacted]の理論分子量にほぼ一致するピークが検出された。

薬物結合数分布

- [redacted]の質量スペクトルより、[redacted]は [redacted]～[redacted]%であること、[redacted] の値が近い試料では[redacted]も類似していること、及び [redacted] が [redacted]～[redacted] の範囲では [redacted] の増加に伴い [redacted]を含む分子種の増加が認められることが確認された。以上を踏まえ、[redacted] の一つである薬物結合数分布は [redacted] により管理可能である、と申請者は説明している。

ペプチドマップ

- [redacted]後、トリプシン消化により得られたペプチド断片の解析において、トラスツズマブに認められない [redacted] 本以上のピークが検出され、これらのピークは [redacted] が強い吸収をもつ [redacted]nmにおけるクロマトグラムにおいても検出されたことから、[redacted]に由来するものであることが確認された。また、[redacted] の増加に伴い、それぞれのペプチドの[redacted]が増加することが確認された。
- メチオニン残基（H 鎖 Met[redacted]、Met[redacted] 及び Met[redacted]）の[redacted]含量は、トラスツズマブと同等であることが確認された。

遊離メイタンシノイド

- [redacted]により抽出した試料を、逆相クロマトグラフィー（RP-HPLC）及び液体クロマトグラフィー/質量分析法により分析した結果、トラスツズマブに結合していない DM1 及び DM 1 関連物質（遊離メイタンシノイド）として [redacted]DM1、DM1、DM1 の [redacted]等が確認された。

高次構造

- 遊離チオール基をエルマン法により定量した結果、[redacted]非存在下及び存在下でそれぞれ [redacted]～[redacted]mol/mol 及び [redacted]～[redacted]mol/mol であることが確認された。また、[redacted]を用いた[redacted]により、[redacted]量は [redacted]～[redacted]%増加し、これは、[redacted] を介さずに抗体の[redacted]に結合した [redacted] に由来するものであると考える、と申請者は説明している。
- 遠紫外円偏光二色性スペクトルにおいて、免疫グロブリン G1（IgG1）の [redacted]構造に特徴的な [redacted]nm の負の吸収帯及び [redacted]nm の正の吸収帯が認められた。

糖鎖構造

- [redacted] により遊離した糖鎖を[redacted]標識し、[redacted]により分析した結果、糖鎖構造はトラスツズマブと同様であることが確認された。この結果から、[redacted]は、抗体の糖鎖構造に大きな影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

②物理的化学的性質

電気泳動

- SDS-キャピラリー電気泳動（CE-SDS）の結果、[redacted]条件下では、主ピークに加えて、[redacted]側及び[redacted]側に[redacted]が検出された。また、[redacted]条件下では、L 鎖及び H 鎖に由来するピークの他に、[redacted]により [redacted]又は [redacted]が結合した分子種

（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）（以下、「[redacted]体」）が検出された。これらの[redacted]体は、[redacted] 種類の官能基を持つ [redacted] が[redacted]中に隣接する [redacted] つの鎖と反応したために生じたものであると考える、と申請者は説明している。

- [redacted]等電点電気泳動（[redacted]）の結果、トラスツズマブの等電点に相当する位置に検出されるピークに加えて、[redacted]の違い等を反映した複数のピークが確認された。

液体クロマトグラフィー

- [redacted] 及び [redacted] を添加せずに[redacted]を行って得られた試料をイオン交換クロマトグラフィー（IEC）により分析した結果、トラスツズマブと同様に主ピークに加えて、[redacted]及び[redacted]に由来するピークが確認されたことから、原薬の[redacted]プロセスは抗体部分の電荷分布に大きな影響を与えない、と申請者は説明している。
- サイズ排除クロマトグラフィー（SE-HPLC）の結果、主ピークに加えて、高分子量体及び低分子量体のピークが確認された。

③生物学的性質

- HER2 の[redacted]（以下、「[redacted]」）を固相化した酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により、HER2 結合活性はトラスツズマブと同等であることが確認された。
- 表面プラズモン共鳴法により、HER2 に対する結合定数、解離速度定数及び結合速度定数はトラスツズマブと同等であることが確認された。
- [redacted]を固相化し、HER2 [redacted] 結合活性を測定する ELISA 法により、原薬とトラスツズマブの区別が可能であることが確認された。
- HER2 陽性ヒト乳癌由来 [redacted] 細胞株に対する殺細胞活性が測定され、[redacted]～[redacted]%の[redacted]を含む試料、[redacted] の [redacted]%が酸化した試料、及び原薬の [redacted]%に相当する[redacted]を添加した試料においても、殺細胞活性に大きな低下が認められないことが確認された。一方、[redacted]の殺細胞活性は低いことが確認された。また、原薬の殺細胞活性試験における [redacted] 値は、トラスツズマブ、DM1 及び [redacted] に対し、それぞれ約 [redacted] 倍、約 [redacted] 倍及び約 [redacted] 倍であった。
- ELISA[redacted]により、[redacted] との結合活性はトラスツズマブと同等であり、[redacted] 及び [redacted] に対する結合活性はトラスツズマブと比較して高いことが確認された。また、[redacted] 法により、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）に対する結合活性は、トラスツズマブと同等であることが確認された。
- [redacted] を発現する[redacted]細胞を用いた抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性測定法により、ADCC 活性はトラスツズマブと同等であることが確認された。
- ヒト [redacted] 結合活性を測定する [redacted] 法により、[redacted] 結合活性はトラスツズマブと同等であることが確認された。また、[redacted]では [redacted] 結合活性の増加が認められること、及び[redacted]を [redacted]～[redacted]%含む試料と原薬の [redacted] 結合活性に大きな違いは認められないことが確認された。
- ELISA 法により、ヒト [redacted] 結合活性はトラスツズマブと同等であることが確認された。
- HER2 陽性ヒト乳癌由来 SK-BR-3 及び BT-474 細胞株で検討したフローサイトメトリー法により、トラスツズマブが G0/G1 期で細胞周期を停止させるのに対し、原薬及び高濃度の DM1 は G2/M 期で細胞周期を停止させることが確認された。
- SK-BR-3 及び BT-474 細胞株において、用量依存的なアポトーシス誘導活性（カスパーゼ 3/7 活性）が確認された。一方、トラスツズマブではこれらの細胞株に対するアポトーシス誘導活性は認められなかった。

- HER2 の発現量が異なるヒト乳癌由来細胞株に対する殺細胞活性が検討され、HER2 の高発現が確認された細胞（[redacted]）においては用量依存的な殺細胞活性が認められた。また、HER2 の低発現が確認された細胞株では高濃度でのみ殺細胞活性が認められることが確認された。
- [redacted] 細胞株に対する殺細胞活性と [redacted] に相関が認められることが示された。

ⅳ）製造工程由来不純物

原薬の製造工程由来不純物として、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び [redacted] の除去状況が検討され、いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、未反応の DM1 及び[redacted] DM1 不純物、未反応の [redacted] 及び [redacted] 由来不純物、DM1 の合成工程で使用されている [redacted] 及び[redacted]、並びに原薬の製造工程、[redacted] の合成工程及び DM1 の合成工程で使用されるクラス 2 溶媒について、いずれも製造工程において安全性に問題のないと考えられるレベルにまで低減されていることが確認されている。なお、原薬の製造工程で使用されるクラス 2 溶媒である [redacted] 原薬の規格及び試験方法により管理されている。

ⅴ）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、CE-SDS、RP-HPLC（[redacted]）、残留溶媒）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]、[redacted]、定量法（タンパク含量）及び力価（殺細胞活性）が設定されている。

ⅵ）原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要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	*製法D	1	－20℃	36 カ月	[redacted]製タンク
		1		[redacted] カ月*	
	商用製法	3		[redacted] カ月*	
		3		[redacted] カ月*	
加速試験	*製法D	2	5±3℃	3 カ月	
	商用製法	3		3 カ月	
		3		6 カ月	
苛酷試験	*製法D	1	25℃/60%RH	1 カ月	ガラスバイアル
		3	40℃/75%RH		
	商用製法	6			

*：安定性試験継続中

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、遊離メイタンシノイドの増加が認められた。

苛酷試験では、25℃/60%RH において遊離メイタンシノイドの増加が認められ、40℃/75%RH において遊離メイタンシノイドの増加、[redacted]、SE-HPLC における[redacted]含量及び CE-SDS におけるメインピークの減少、力価の低下、並びに性状の変化が認められた。

上記の安定性試験成績に基づき、申請者は原薬の有効期間を、[redacted]製タンクを用いて－20℃で保存するとき、36 カ月としている（「＜審査の概略＞（2）原薬及び製剤の有効期間について」の項参照）。

（2）製剤

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（15 又は 20mL）あたり原薬 100 又は 160mg を含有する注射剤である。製剤には、精製白糖、コハク酸及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。ガラス製アンプル又はポリエチレン製容器に充てんされた日局注射用水（5 又は 8mL）が添付されている。

2）製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん・半打栓、凍結乾燥・全打栓、巻締め、[redacted]、検査、包装・表示、及び保管・試験からなる。

製造工程は QbD の手法で開発されている（「(4) クオリティ・バイ・デザイン（QbD)」の項参照)。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程と設定されている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製剤の開発段階において、剤形が[redacted]から凍結乾燥製剤に変更され、製剤処方が最適化された。また、 *製造所A から *製造所B 及び *製造所C 、続いて *製造所C への製造所の変更等が行われ、製法変更前後の製剤の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。

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（[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、SE-HPLC、RP-HPLC（[redacted]））、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、水分、[redacted]、定量法（タンパク含量）及び力価（殺細胞活性）が設定されている。

5）製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100mg	3	5±3℃	[redacted]カ月*1	ガラスバイアル
	160mg	4		[redacted]カ月*1	
		1		36 カ月	
加速試験	100mg	3	25℃/60%RH	6 カ月	
	160mg	5			
苛酷試験	100mg	3	50℃/75%RH	6 カ月	
	160mg	4			
光安定性試験	100mg	1	120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W･h/m^2 以上		ガラスバイアル及びガラスバイアルをアルミホイルで遮光
	160mg	1			
[redacted]	100mg	1	[redacted]		ガラスバイアル
	160mg	1	[redacted]		

*1：安定性試験継続中、[redacted]

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、100mg 製剤については試験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が、160mg 製剤については遊離メイタンシノイドの増加が認められた。

苛酷試験では、SE-HPLC における[redacted]含量の減少及び遊離メイタンシノイドの増加が

認められた。
光安定性試験では、検討された条件において品質特性に明確な変化は認められなかった。
[redacted]試験では、試験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、[redacted]試験における 100mg 製剤及び 160mg 製剤の[redacted]は同等であるとして、100mg 製剤及び 160mg 製剤の安定性試験成績を踏まえ、100mg 製剤及び 160mg 製剤の有効期間を、5±3℃で保存するとき、36 カ月としている（「＜審査の概略＞（2）原薬及び製剤の有効期間について」の項参照）。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

（3）標準物質

標準物質は原薬から選択され、[redacted]℃で保存される。標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、CE-SDS、RP-HPLC（[redacted]）、残留溶媒）、[redacted]含量、[redacted]、定量法（タンパク含量）及び力価（殺細胞活性）が設定されている。
また、標準物質更新の際には、特性解析として、[redacted]トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）の[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（[redacted]）が実施される。

（4）クオリティ・バイ・デザイン（QbD）

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、主に以下に関する検討に基づき、品質の管理戦略が構築されている。

- [redacted]及び[redacted]に関する CQA として、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が特定された。
- [redacted]、添加剤濃度、タンパク濃度、性状、微粒子、浸透圧、pH、水分含量、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌はリスクアセスメントによる評価によらず管理すべき CQA とされた。
- トラスツズマブの[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は CQA と考えられるが、トラスツズマブの製造工程において十分に除去されることが確認されていることから、更なる評価は実施されなかった。
- 原薬の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]及び[redacted]については、製造工程において安全性に問題のないと考えられるレベルまで除去されていることが確認されていることから、CQA として特定された[redacted]はないとされた。
- [redacted]の結果に基づき、許容可能な製品の品質が得られる[redacted]が設定され、重要工程パラメータが特定された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料について、以下の主要な検討を含む審査を行い、100mg 製剤の有効期間の妥当性に関しては引き続き検討する必要があるが、それ以外の原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

（1）DM1 の出発物質について

DM1 は[redacted]つの製造所において製造されるが、製造所により出発物質の管理内容が異なることから、異なる管理内容を設定することになった経緯及び当該管理内容の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製造工程の開発は各製造所でそれぞれ独立して行ったことから、非常に類似しているものの製造工程には軽微な差異があり、使用する出発物質の不純物プロファイルにも差異がある。各製造所において、出発物質の不純物プロファイル、製造工程の除去能力、DM1 の規格、過去の製造実績等を勘案して管理戦略を開発した結果、■製造所の出発物質の管理内容は異なることとなった。しかしながら、各製造所において適切な管理戦略を開発しており、出発物質の管理内容が異なっていても一貫して適切な品質の DM1 を製造することが可能である。

機構は、各製造所における DM1 の出発物質の管理内容、製造工程、管理戦略における出発物質の管理内容の寄与の程度、ロット分析結果等を踏まえ、上記の回答を了承した。

（2）原薬及び製剤の有効期間について

申請者は、以下の長期保存試験成績及び検討結果に基づき、原薬及び製剤の有効期間をいずれも 36 カ月と設定していた。しかしながら、原薬及び製剤の有効期間は、3 ロット以上の長期保存試験成績に基づいて設定する必要があることから、機構は、最新の長期保存試験成績に基づき、有効期間を再設定するように求めた。

- 原薬 1 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績、原薬 3 ロットの ■ カ月までの長期保存試験成績等。
- 100mg 製剤 3 ロットの ■ カ月までの長期保存試験成績及び 160mg 製剤 1 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績、並びに 100mg 製剤と 160mg 製剤の■■■条件における■■■■■■■■■■の比較結果。

申請者は、商用製法により製造された原薬 3 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績、並びに 100mg 製剤 3 ロットの 30 カ月までの長期保存試験成績及び 160mg 製剤 3 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績を追加提出した上で、原薬及び製剤のいずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められていないことから、原薬の有効期間を－20℃で保存するとき、36 カ月と設定し、また、100mg 製剤及び 160mg 製剤の有効期間を 5±3℃で保存するとき、それぞれ 30 カ月及び 36 カ月と設定する旨を説明した。

さらに、申請者は、100mg 製剤及び 160mg 製剤の最新の■■■■■■■■試験の成績を提出した上で、それぞれ ■ カ月及び ■ カ月までの安定性が示された旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

原薬及び 160mg 製剤については、提案された有効期間を了承可能であると考える。一方、100mg 製剤については、提案された有効期間を設定するために必要な試験成績が一部不足していることから、有効期間の妥当性について引き続き検討する必要があると考える。

（3）CQA の特定について

申請者は、■■■■■■■■■■■■について、製造工程における■■■■■等を考慮すると CQA に特定される不純物はない旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

品質特性のクリティカリティは管理要素により変わるものではなく、品質特性そのものが有効性及び安全性に与え得る潜在的な影響の大きさに基づいて評価されるべきであり、上記の申請者の説明は適切ではないと考える。ただし、CQA として特定はされていないものの、結果的に■■■■■及び■■■■■■■の管理により、■■■■■■■■■■■■■は安全性に問題のないと考えられるレベルまで除去されていることが確認されていることから、■■■■■■■■■■■■■に対する管理戦略については受入れ可能であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

1）腫瘍増殖抑制作用

***in vitro*：**

HER2 陽性乳癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 ■-0825）

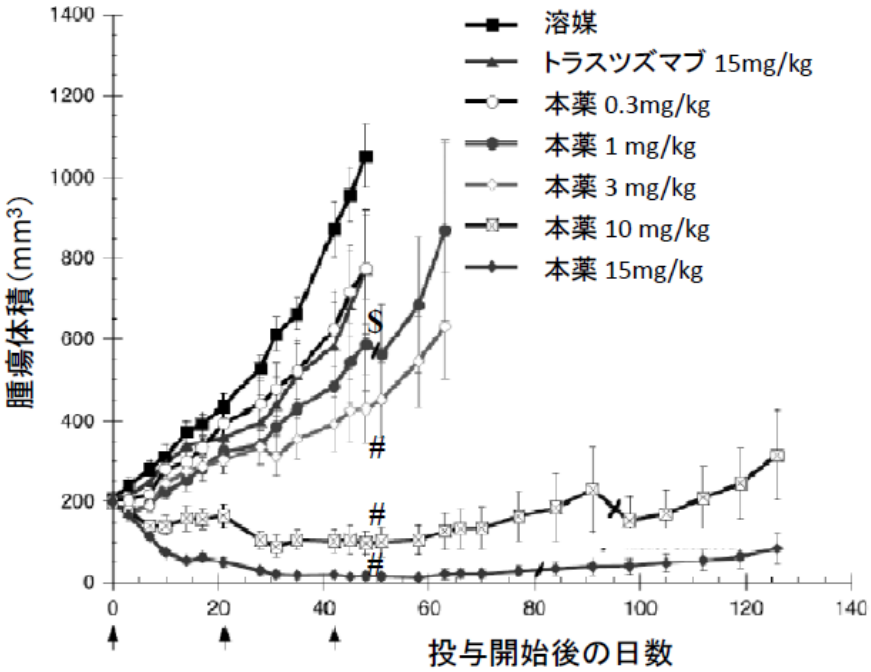
ヒト乳癌由来①SK-BR-3、②BT-474、③KPL-4、④HCC1954、⑤BT-474EEI、⑥MCF7 及び⑦MDA-MB-468 細胞株に対するトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。上記①～⑤はヒト上皮増殖因子受容体 2 型（Human epidermal growth factor receptor type 2、以下、「HER2」）を高発現（以下、「陽性」：フローサイトメトリー（以下、「FCM」）法で①～④は「3＋」、⑤は「2＋」）、⑥は HER2 を低発現（正常レベル：FCM 法で「0」），⑦は発現していない（FCM 法で「陰性」）細胞株として用いられた。なお、対照としてトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）が用いられた。

その結果、本薬は、トラスツズマブ非感受性細胞株（③、④及び⑤）に対しても細胞増殖抑制作用を示し、また、トラスツズマブ感受性細胞株（①及び②）に対してはトラスツズマブよりも強い細胞増殖抑制作用を示した。一方、HER2 低発現及び発現していない細胞株（⑥及び⑦）に対して、本薬の細胞増殖抑制作用は認められなかった。

***in vivo*：**

HER2 陽性乳癌細胞株移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用（報告書 ■-0962-1459、■-1629）

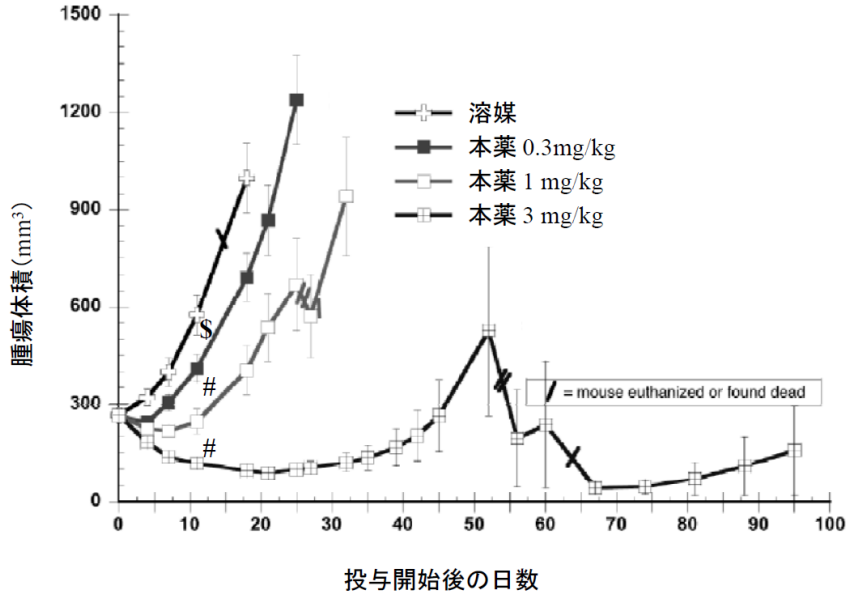
ナチュラルキラー細胞活性が低下したベージュマウスと胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）との交配により作製されたマウス（以下、「ベージュヌードマウス」）に BT-474EEI 細胞株（トラスツズマブ非感受性、エストロゲン非依存性）を同所移植したマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が約 200mm^3 に達した移植 11 日目から、本薬 0.3、1、3、10 及び 15mg/kg を 3 週間に 1 回、計 3 回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された（下図）。なお、対照として溶媒及びトラスツズマブ（15mg/kg）を 3 週間に 1 回、計 3 回静脈内投与した。



本薬の腫瘍増殖抑制作用（BT-474EEI 細胞株）

平均値±標準誤差、n=10（初回投与開始時の例数）、矢印は本薬、トラスツズマブ又は溶媒投与日、グラフ上の斜線は腫瘍体積が 1,000mm^3 を越えたこと等により安楽死させたことを示す、$：溶媒群に対して p<0.05（Tukey 検定）、#：溶媒群に対して p<0.001（Tukey 検定）（全個体が生存していた最後の計測日（投与開始 48 日後）の腫瘍体積について統計解析が行われた）

また、ベージュマウスと重度複合免疫不全（以下、「SCID」）マウスとの交配により作製されたマウス（以下、「SCID ベージュマウス」）に KPL-4 細胞株（トラスツズマブ非感受性）を同所移植したマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が平均 265（197～369）mm^3 に達した移植 11 日目から、本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を単回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された（下図）。なお、対照として溶媒を単回静脈内投与した。



本薬の腫瘍増殖抑制作用（KPL-4 細胞株）

平均値±標準誤差、n=8（初回投与開始時の例数）、グラフ上の斜線は腫瘍体積が 1,000mm^3 を越えたこと等により安楽死させたことを示す、$：対照群（溶媒投与）に対して p<0.05（Tukey 検定）、#：溶媒群に対して p<0.001（Tukey 検定）（全個体が生存していた最後の計測日（投与開始 11 日後）の腫瘍体積について統計解析が行われた）

以上の *in vitro* 及び *in vivo* での検討結果より、トラスツズマブ非感受性を示す HER2 陽性ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

2）作用機序

ⅰ）HER2 に対する結合特性（報告書 ■-0010、■-1111）

HER2 の[redacted]（以下、「[redacted]」）に対する本薬及びトラスツズマブの親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。本薬及びトラスツズマブの解離定数（K_D 値）は、それぞれ 1.08±0.19 及び 1.01±0.18nmol/L であり、同様の結合活性を示した。

また、酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法によっても、本薬の HER2 [redacted] への結合活性はトラスツズマブと同様であることが示唆された。

ⅱ）FcγR との結合活性及び抗体依存性細胞傷害活性（報告書 ■-0046）

ヒト FcγR の主な可溶型受容体を作成し、本薬との結合活性が ELISA 法により検討された。高親和性受容体 FcγR Ⅰa に対しては、結合曲線から求めた本薬及びトラスツズマブの 50%有効濃度（EC_{50} 値）はそれぞれ 18.9±3.46 及び 24.0±0.96ng/mL であり、同様の結合活性を示した。また、低親和性受容体 FcγRⅡa、FcγRⅡb 及び FcγRⅢa に対しては、本薬の結合活性はトラスツズマブと比較してやや強かった（約 2～6 倍）ものの、当該差異は糖鎖構造の差異による可能性がある、と申請者は説明している。

蛍光標識した HER2 陽性の BT-474 細胞株をターゲット細胞（T）、また、健康成人から採取した末梢血単核細胞をエフェクター細胞（E）として、両者（E：T=25：1）を本薬及びトラスツズマブ存在下で 3 時間処理することにより、抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性が検討された。本薬はトラスツズマブと比較してやや強い ADCC 活性を示したが、同じロットのトラスツズマブ原薬に由来する本薬及びトラスツズマブでは同様の ADCC 活性を示したこと（「2. ＜提出された資料の概略＞（1）3）ⅲ）③生物学的性質」の項参照）から、当該差異はトラスツズマブ原薬のロットの違いによる可能性があり、リンカーを介

したDM1とトラスツズマブの結合はADCC活性に影響しないと考える、と申請者は説明している。

ⅲ）本薬の細胞周期、アポトーシス、PI3K/AKTシグナル伝達経路及びHER2 ECDシェディングに対する作用（報告書■-0825）

以下の試験成績が提出された。

- SK-BR-3、BT-474及びKPL-4細胞株を用いて、本薬の細胞周期に対する作用が、24時間（KPL-4細胞株）又は48時間（SK-BR-3及びBT-474細胞株）処理した後のG2/M期の細胞数を指標として検討された。その結果、対照として用いられたトラスツズマブ処理ではG2/M期の細胞に変化は認められなかったが、本薬処理ではG2/M期の細胞数の増加が認められた。
- SK-BR-3、BT-474及びKPL-4細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導能が、48時間処理した後のカスパーゼ3/7の活性化を指標として検討された。その結果、対照として用いられたトラスツズマブ処理ではアポトーシス誘導能は認められなかったが、本薬処理ではアポトーシス誘導能が認められた。
- KPL-4細胞株を用いて、本薬の細胞周期に対する作用及びアポトーシス誘導能が、ヒストンH3のリン酸化（G2/M期のマーカー）、並びにXIAPの減少及びPARPの切断（アポトーシスのマーカー）を指標として検討され、G2/M期での細胞周期の停止とアポトーシス誘導が認められた。
- BT-474細胞株をヌードマウスで継代して樹立されたBT-474-M1、及びKPL-4細胞株を用いて、本薬のAKTのリン酸化に対する作用が検討され、本薬処理によりAKTのリン酸化の抑制が認められた。
- BT-474-M1細胞株を用いて、本薬のHER2 ECDシェディングに対する作用が検討され、本薬のIC_{50}値は0.18±0.04μg/mLであり、対照として用いられたトラスツズマブ（0.30±0.05μg/mL）と同様の阻害活性を示した。

ⅳ）本薬の抗体薬物複合体としての特性の検討（報告書■-1508、■-292ZF-1469、■-292X-1459）

本薬（トラスツズマブと*N*2'-デアセチル-*N*2'-（3-メルカプト-1-オキソプロピル）-メイタンシン（以下、「DM1」）が、マレイミドメチルシクロヘキサンカルボキシラート（以下、「MCC」）をリンカーとして結合された薬剤）の抗体薬物複合体としての特性を検討することを目的として、マウス乳腺腫瘍ウイルス（MMTV）プロモーターにより*HER2*遺伝子を乳腺組織で過剰発現させたトランスジェニックマウス由来の乳腺腫瘍組織（以下、「MMTV-HER2 Fo5」：IHC法で「3＋」）を同所移植したヌードマウスを用いて、①本薬（15mg/kg）、②トラスツズマブ（15mg/kg）、③DM1（184及び454μg/kg）及び④トラスツズマブ（15mg/kg）とDM1（184μg/kg）の併用投与（以下、「トラスツズマブ/DM1」）を単回静脈内投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。なお、当該腫瘍組織はトラスツズマブ非感受性である。

その結果、腫瘍体積の倍加時間で比較すると、対照群（2.8日）に対し、本薬群（27.6日）で、腫瘍体積倍加時間の延長が認められた。一方、DM1 454μg/kg群（4.8日）では倍加時間延長はわずかで、DM1 184μg/kg群及びトラスツズマブ/DM1群では倍加時間の有意な延長は認められなかった。DM1とトラスツズマブを併用するのみでは、DM1の薬理作用は増強されず、抗体薬物複合体として分子中に両薬効成分を含んでいることが、強い腫瘍増殖抑制作用を示す上で必要と考えられる、と申請者は説明している。

また、本薬による腫瘍増殖抑制作用がHER2陽性の腫瘍に対して特異的か否かを検討することを目的として、MMTV-HER2 Fo5を同所移植したベージュヌードマウスを用いて、本薬10mg/kg及びトラスツズマブ10mg/kgを単回静脈内投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検

討された。なお、対照として、MMTV プロモーターにより *WNT* 遺伝子を乳腺組織で過剰発現させたトランスジェニックマウス由来の乳腺腫瘍組織（HER2 陰性）を同所移植したベージュヌードマウスが用いられた。

その結果、HER2 陽性の MMTV-HER2 Fo5 を同所移植したベージュヌードマウスに本薬を単回静脈内投与した場合のみ、腫瘍体積倍加時間の延長が認められた。

ｖ）本薬の用法・用量の検討（報告書 ■-292ZC-1459、■-292ZD-1459、■-0962-A-1459）

MMTV-HER2 Fo5 を同所移植したヌードマウスを用いて、本薬の用法・用量と腫瘍増殖抑制作用との関係について検討された。本薬 1、3、10、15 及び 30mg/kg を 3 週間に 1 回、計 3 回静脈内投与したところ、本薬の腫瘍増殖抑制作用は 10mg/kg 群から認められ、15mg/kg 群及び 30mg/kg 群で最大の腫瘍増殖抑制作用を示した。また、本薬 3.3、5 及び 10mg/kg を週 1 回、計 9 回静脈内投与し、本薬 15mg/kg を 3 週間に 1 回、計 3 回静脈内投与と比較したところ、週 1 回 5mg/kg 群においても、腫瘍増殖抑制作用が認められ、週 1 回 10mg/kg 群で最も持続的な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、BT-474EEI 細胞株を同所移植したマウスにおいても、本薬は MMTV-HER2 Fo5 乳腺腫瘍移植モデルと同様の用法・用量で高い腫瘍増殖抑制作用を示した。

（2）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響（報告書 ■-0977-1459、■-0653）

カニクイザルの3カ月間反復投与試験（雌雄各7例/群）及び6カ月間反復投与試験（雌雄各6例/群）（「（iii）＜提出された資料の概略＞（2）2）カニクイザル3カ月間反復投与試験」及び「3）カニクイザル6カ月間反復投与試験」の項参照）において、一般状態及び神経学的所見に対する本薬（1、3、10及び30mg/kg）の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2）心血管系に及ぼす影響

ⅰ）hERG電流に及ぼす影響（報告書■-0234）

ヒトether-a-go-go関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対するDM1の影響がパッチクランプ法により検討された。その結果、DM1はhERGカリウム電流を検討した最高濃度の29.5μmol/Lで2.5±0.4%阻害した（n=3）。

ⅱ）心血管系に及ぼす影響（報告書 ■-1031-1605）

カニクイザルの単回投与試験（雌 4 例/群）において、心電図及び血圧（心拍数、収縮期血圧・拡張期血圧・平均動脈圧・脈圧）に対する本薬（3、10 及び 30mg/kg）の影響が検討された。その結果、本薬 30mg/kg 投与により、血圧の軽度な増加が認められたものの、測定前値の範囲内であることから本薬の毒性作用である可能性は低い、と申請者は説明している。なお、心電図、血中のトロポニン I 及び T、並びにクレアチンキナーゼに対する本薬の影響は認められなかった。

3）呼吸系に及ぼす影響（報告書 ■-1031-1605）

カニクイザルの単回投与試験（雌 4 例/群）において、呼吸数及び呼吸深度に対する本薬（3、10 及び 30mg/kg）の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

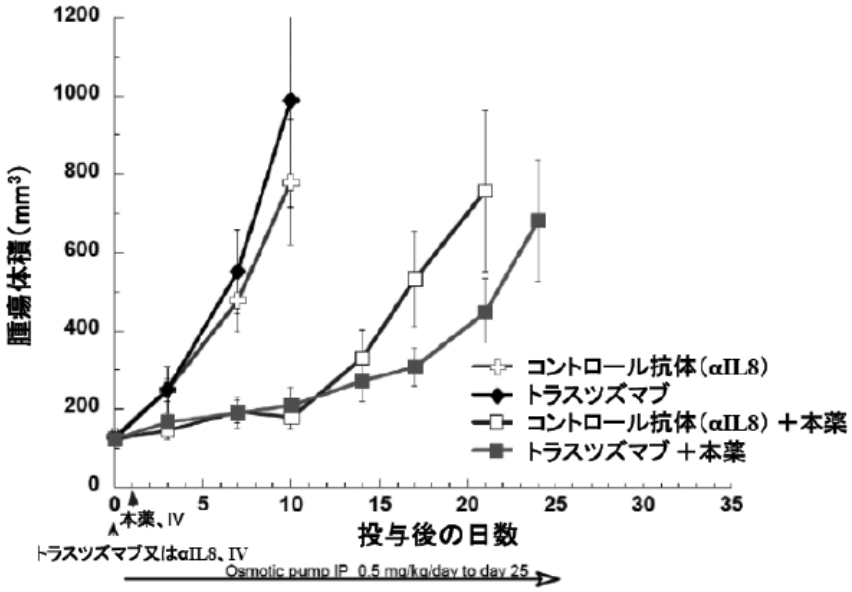
4）その他（報告書■-1031-1605）

カニクイザルの単回投与試験（雌4例/群）において、一般症状、体重・摂餌状態に対する本薬（3、10及び30mg/kg）の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

（3）薬力学的相互作用試験

トラスツズマブ共存下における本薬の腫瘍増殖抑制作用（報告書 ■-0901-4747）

本薬は、トラスツズマブの治療歴のある患者に対する投与が想定されていることから、MMTV-HER2 Fo5 を同所移植したヌードマウスを用いて、残存しているトラスツズマブが本薬の腫瘍増殖抑制作用に影響を及ぼす可能性について検討された。移植した腫瘍体積が平均 122～129mm^3 に達した移植 11 日目から、トラスツズマブ又は陰性対照抗体（抗インターロイキン（以下、「IL」）-8 抗体）15mg/kg を単回静脈内投与（ボーラス投与）し、投与 4 時間後から同一の抗体 0.5mg/kg/day を、浸透圧ポンプを用いて 25 日間連日腹腔内に持続注入した。また、当該マウスの一部に対して、トラスツズマブ又は抗 IL-8 抗体の投与開始日の翌日に本薬 10mg/kg を単回静脈内投与して、腫瘍体積が算出された（下図）。



トラスツズマブ共存下における本薬の腫瘍増殖抑制作用（MMTV-HER2 Fo5）

平均値±標準誤差、n=8、矢印は薬物の投与日及び期間を示す

トラスツズマブ共存下で本薬を投与した群は、トラスツズマブ非共存下で本薬を投与した群と比較して、統計学的に有意差は示さないものの（p=0.1047（t 検定））、わずかに強い腫瘍増殖抑制作用を示した。

以上の結果より、本薬による腫瘍増殖抑制作用に対してトラスツズマブは拮抗的阻害作用を示さないことが示唆された、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の HER2 陽性の乳癌に対する有効性は期待できると判断した。

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する HER2 陽性の乳癌患者に対する本薬の有効性について

本薬は、本薬の構成成分の一部であるトラスツズマブによる治療歴を有し、かつ DM1 と同様にチューブリンに作用するタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する乳癌患者に対して使用される薬剤であること（「4.（iii）＜審査の概略＞（4）1）本薬の臨床的位置付け及び投与対象について」の項参照）から、機構は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤に対して非感受性となった HER2 陽性の乳癌患者に対する本薬の有効性について

説明を求め、申請者は以下のように回答した。
トラスツズマブと DM1 をリンカーで結合させた抗体薬物複合体である本薬は、HER2 に結合することで、トラスツズマブと同様に抗体依存性細胞傷害作用等を惹起するとともに、細胞内に取り込まれた DM1 が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより腫瘍の増殖を抑制する作用機序を有する。
また、DM1 は、タキサン系抗悪性腫瘍剤と同様にチューブリンに作用するが、本薬及びビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤はチューブリンの重合を阻害することにより微小管の安定化を阻害する薬剤（destabilizer）であるのに対して、タキサン系抗悪性腫瘍剤はチューブリンの脱重合を阻害することにより微小管を安定化させる薬剤（stabilizer）であり、両者の分子レベルでの作用機序や結合部位等は異なる（Cancer Treat Rev 2012; 38: 890-903）。タキサン系抗悪性腫瘍剤に対して非感受性となる機序として、①P-糖タンパク（以下、「P-gp」）等の薬物トランスポーターの過剰発現、及び②β チューブリン分子中のアミノ酸変異が報告されており（Semin Oncol 2008; 35(suppl 2): S1-14、Cancer Res 2010; 70: 2528-37）、①の場合にはタキサン系抗悪性腫瘍剤と同様に本薬の腫瘍増殖阻害作用は減弱すると推察されるが、②の場合には本薬の腫瘍増殖阻害作用は期待できると考える。
以上より、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤に対して非感受性となった HER2 陽性の乳癌患者に対して、薬理学的な観点から本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要
＜提出された資料の概略＞
動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。

（1）分析法
1）本薬の測定法
本薬のラット及びサル血清中濃度、並びにラット及びマウス血漿中濃度は、固相化した[redacted]、[redacted]化した[redacted] 及び [redacted]（以下、「[redacted]」）標識した[redacted]を用いた ELISA 法により測定された。

2）トラスツズマブの測定法
DM1 結合型及び非結合型のトラスツズマブ（以下、「総トラスツズマブ」）のラット及びサル血清中濃度、並びにラット及びマウス血漿中濃度は、固相化した[redacted] 及び [redacted] 標識した[redacted]（以下、「[redacted]」）[redacted] 抗体を用いた ELISA 法により測定された。

3）DM1 の測定法
本薬から遊離した DM1（以下、「遊離型 DM1」）のマウス、ラット及びサルにおける血漿中、尿中及び胆汁中濃度は、LC-MS/MS 法により測定された。

4）MCC-DM1 及び Lys-MCC-DM1 の測定法
MCC-DM1 及びリジン残基とともに MCC-DM1 が遊離した代謝物（以下、「Lys-MCC-DM1」）のラット血漿中、尿中及び胆汁中濃度は、LC-MS/MS 法により測定された。

5）抗治療薬抗体（ATA）の測定法
サル血清中の抗治療薬抗体（以下、「ATA」）は、[redacted]で覆われた[redacted]

[redacted]、[redacted]化した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いた電気化学発光測定（以下、「ECLA」）法により検討された。

（2）吸収

1）単回投与

雌性ヌードマウスに本薬 15mg/kg を単回静脈内投与し、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された。投与後、本薬は二相性の消失推移を示し、CL 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 13.0mL/day/kg 及び 5.6 日であった。V_c は 43.8mL/kg であり、マウスの血漿容量（48.8mL/kg）（Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists（Bioneer Life Science 2001, CA, USA））と同様であった。遊離型 DM1 についても、本薬と同様、二相性の消失推移を示し、また、本薬に対する遊離型 DM1 の C_{max}（平均値）の比は約 1/2,500 であった。総トラスツズマブの CL 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.18mL/day/kg 及び 10.9 日であり、雌性ヌードマウスにトラスツズマブ 10mg/kg を単回静脈内投与した際の CL（6.33mL/day/kg）及び $t_{1/2}$（9.8 日）と同様の結果であった。

雌性ヌードマウスに本薬 0.3、3 及び 15mg/kg を単回静脈内投与し、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

本薬及び総トラスツズマブの CL 及び $t_{1/2}$ は本薬の用量に係らず概ね同様であったことから、0.3～15mg/kg の用量範囲において、マウスに本薬を投与した際の本薬及び総トラスツズマブの PK は線形性を示すと考える、と申請者は説明している。

雌性ヌードマウスに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ*

本薬の投与量（mg/kg）	0.3	3	15
本薬の PK パラメータ			
C_{max}（μg/mL）	5.29	49.3	267
AUC_{inf}（μg･day/mL）	14.3	140	838
CL（mL/day/kg）	18.5	22.1	18.1
V_c（mL/kg）	50.1	62.9	56.8
V_{ss}（mL/kg）	133	164	142
MRT（day）	7.18	7.42	7.85
$t_{1/2}$（day）	5.19	5.32	5.61
総トラスツズマブの PK パラメータ			
C_{max}（μg/mL）	5.76	53.8	260
AUC_{inf}（μg･day/mL）	32.6	309	1890
CL（mL/day/kg）	8.13	10.0	8.02
V_c（mL/kg）	46.0	57.6	58.2
V_{ss}（mL/kg）	131	165	149
MRT（day）	16.1	16.5	18.6
$t_{1/2}$（day）	11.4	11.7	13.1
遊離型 DM1 の PK パラメータ			
C_{max}（ng/mL）	－	2.09	12.4
AUC_{all}（ng･day/mL）	－	0.294	16.7

算術平均、4 例/測定時点、*：PK パラメータは、本薬及び総トラスツズマブについては 2-コンパートメントモデル、DM1 についてはモデルによらない解析により算出

雌性ヌードマウスに DM1 0.1 及び 0.4mg/kg を単回静脈内投与した結果、0.1 及び 0.4mg/kg 群における遊離型 DM1 の CL はそれぞれ 269 及び 206mL/min/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 201 及び 204 分であり、両群間で差異は認められなかった。また、0.1 及び 0.4mg/kg 群における V_c はそれぞれ 11,100 及び 7,920mL/kg であり、マウスの体内水分量（725mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、DM1 の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬の PK に DM1 の薬物抗体比（以下、「DAR」）の差異が及ぼす影響を検討することを目的として、雄性ラットに DAR が異なる 2 種類の本薬 2mg/kg を単回静脈内投与し、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、本検討では、臨床試験で使用された本薬（DAR：3.46～3.54）と同様の DAR を有する本薬（DAR：3.6）、及び精製可能であり、かつ最も低い DAR を有する本薬（DAR：2.7）が使用された。その結果、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK パラメータに両群間で明確な差異は認められなかったことから、DAR の差異が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える、と申請者は説明している。

雄性ラットに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ*

本薬のDAR	2.7	3.6
本薬の PK パラメータ		
C_{max}（μg/mL）	65.6±18.5	60.9±3.55
CL（mL/day/kg）	10.1±0.952	10.5±0.633
V_c（mL/kg）	28.8±8.05	31.0±1.89
V_{ss}（mL/kg）	73.9±9.13	72.9±3.95
MRT（day）	7.28±0.279	6.96±0.138
$t_{1/2}$（day）	5.43±0.206	5.18±0.204
総トラスツズマブの PK パラメータ		
C_{max}（μg/mL）	62.8±16.2	51.0±2.70
CL（mL/day/kg）	5.07±0.385	6.45±0.511
V_c（mL/kg）	29.8±7.66	37.0±2.04
V_{ss}（mL/kg）	91.4±13.2	92.7±7.27
MRT（day）	18.0±1.72	14.4±1.09
$t_{1/2}$（day）	13.1±1.37	10.6±0.963
遊離型 DM1 の PK パラメータ		
C_{max}（μg/mL）	0.0142±0.00143	0.0214±0.00549

算術平均±標準偏差、n=4、*：PKパラメータは、本薬及び総トラスツズマブについては2-コンパートメントモデル、DM1についてはモデルによらない解析により算出

雌雄ラットに本薬 0.3、3 及び 20mg/kg を単回静脈内投与、並びに本薬 6、20 及び 60mg/kg を単回静脈内投与し、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、60mg/kg 群では、雄 2 例及び雌 1 例が投与 5 日後に死亡又は安楽死され、残りの動物についても一般状態悪化のため投与 6 日後に安楽死されたことから、本薬 60mg/kg 投与時の PK を適切に評価することは困難であった、と申請者は説明している。

本薬及び総トラスツズマブの PK は 0.3～20mg/kg の用量範囲では線形性を示した。また、総トラスツズマブの CL は本薬の CL の約 0.5 倍であった。両検討において、本薬及び総トラスツズマブの V_c はラットの血漿容量（31.3mL/kg）（Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists（Bioneer Life Science 2001, CA, USA））と同様であり、また、$t_{1/2}$ は用量に係らず同様であった。本薬及び総トラスツズマブの PK に明確な性差は認められなかった。

遊離型 DM1 については、0.3mg/kg 群ではいずれの測定時点においても定量下限（0.737ng/mL）未満であった。その他の群においては、遊離型 DM1 の血漿中濃度は投与直後に最も高値を示し、時間の経過に伴い低下した。3～60mg/kg の用量範囲において、遊離型 DM1 の C_{max} は概ね用量比例性を示したが、AUC_{all} は用量比を上回って上昇する傾向が認められた。AUC_{all} が用量比を上回って上昇する傾向が認められた要因として、低用量群では遊離型 DM1 が定量可能であった採血点が少なかったことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、6～60mg/kg を投与した検討においては、20 及び 60mg/kg 群では雌で高値を示した一方、6mg/kg 群では雄で高値を示し、一定の傾向は認められなかった。当該

理由について、試験間変動又は個体間変動によるものと考えられるが、明確な理由な不明である、と申請者は説明している。なお、本薬 0.3～20mg/kg を投与した検討については、定量下限未満である測定時点が多かったこと、及び評価可能な例数が限られていたことから、当該試験成績に基づき、遊離型 DM1 の曝露量の性差について評価することは困難であった、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ[*1]

本薬の投与量（mg/kg）	0.3		3		20	
性別	雄	雌	雄	雌	雄[*2]	雌
本薬の PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	5.39±0.368	5.55±0.122	57.2±5.22	53.1±4.13	398	449±23.9
AUC_{inf}（μg･day/mL）	15.5±1.80	15.3±0.175	165±12.5	151±29.6	1,060	1,050±134
CL（mL/day/kg）	22.0±3.04	22.1±0.462	19.1±1.75	21.6±3.59	18.4	20.0±3.04
V_c（mL/kg）	62.9±4.24	61.0±1.67	54.9±5.56	60.0±3.66	49.0	45.9±2.44
V_{ss}（mL/kg）	144±17.7	149±2.87	125±15.0	134±16.0	131	126±13.0
MRT（day）	6.58±0.459	6.74±0.205	6.55±0.241	6.25±0.381	7.12	6.36±0.552
$t_{1/2}$（day）	5.03±0.274	5.00±0.193	5.04±0.229	4.80±0.414	5.16	4.97±0.474
総トラスツズマブの PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	5.45±0.334	5.90±1.91	51.9±2.20	54.3±5.35	468	444±22.6
AUC_{inf}（μg･day/mL）	32.1±4.30	31.7±2.54	304±16.7	287±65.8	2,280	2,000±361
CL（mL/day/kg）	10.7±1.65	10.7±0.866	10.3±0.739	11.5±2.36	8.53	10.6±2.51
V_c（mL/kg）	62.1±3.00	57.4±3.24	60.2±2.79	58.8±4.21	41.7	46.4±2.35
V_{ss}（mL/kg）	155±24.2	151±7.63	140±16.6	138±8.95	118	145±8.51
MRT（day）	14.6±1.87	14.2±1.63	13.6±0.968	12.4±1.93	13.8	14.0±2.04
$t_{1/2}$（day）	10.6±1.35	10.2±1.17	9.91±0.744	9.00±1.38	10.2	10.5±1.56
遊離型 DM1 の PK パラメータ						
C_{max}（ng/mL）	－	－	3.77±0.469	4.20±0.519	43.3	27.5±4.82
AUC_{all}（ng･day/mL）	－	－	0.463±0.0342	0.234±0.207	18.4	10.6±1.45

算術平均±標準偏差、n=4、*1：PK パラメータは、本薬及び総トラスツズマブについては 2-コンパートメントモデル、DM1 についてはモデルによらない解析により算出、*2：n=1

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ[*1]

本薬の投与量（mg/kg）	6		20		60	
性別	雄	雌	雄	雌[*2]	雄	雌
本薬の PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	162±11.0	168±3.88	489±27.7	432	1,720±122	1,480±226
AUC_{inf}（μg･day/mL）	426±28.1	436±18.4	1,520[*2]	1,330	－	－
AUC_{0-3}（μg･day/mL）	206±3.34	198±3.09	683±14.0	598	1,510±57.7	1,290±110
CL（mL/day/kg）	13.8±0.896	13.5±0.581	13.1[*2]	15.0	－	－
V_c（mL/kg）	36.2±2.44	34.9±0.802	41.6[*2]	45.9	－	－
V_{ss}（mL/kg）	75.8±3.42	79.3±0.629	87.9[*2]	98.8	－	－
MRT（day）	5.49±0.181	5.89±0.286	6.73[*2]	6.59	－	－
$t_{1/2}$（day）	4.25±0.188	4.44±0.214	5.76[*2]	5.49	－	－
総トラスツズマブの PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	147±12.1	152±6.21	546±17.6	472	1,720±81.9	1,510±223
AUC_{inf}（μg･day/mL）	734±78.3	813±87.4	2,810[*2]	2,500	－	－
AUC_{0-3}（μg･day/mL）	198±4.52	191±3.86	687±30.5	615	1,820±86.8	1,500±98.9
CL（mL/day/kg）	8.06±0.817	7.28±0.826	7.04[*2]	7.91	－	－
V_c（mL/kg）	40.2±3.45	38.8±1.61	36.8[*2]	42.0	－	－
V_{ss}（mL/kg）	97.9±6.00	102±4.40	106[*2]	115	－	－
MRT（day）	12.3±1.79	14.1±2.00	15.1[*2]	14.5	－	－
$t_{1/2}$（day）	9.08±1.28	10.3±1.43	11.3[*2]	10.8	－	－
遊離型 DM1 の PK パラメータ						
C_{max}（ng/mL）	13.2±2.11	8.27±0.858	43.9±1.38	59.6	124±12.9	154±13.9
AUC_{all}（ng･day/mL）	3.87±0.387	1.62±0.242	17.3±3.23	36.5	51.6±4.18	78.2±7.53

算術平均±標準偏差、n=3、*1：PK パラメータは、本薬及び総トラスツズマブについては 2-コンパートメントモデル、DM1 についてはモデルによらない解析により算出、*2：n=2 のため、平均値のみ

雌雄ラットに DM1 0.05、0.1 及び 0.2mg/kg を単回静脈内投与し、遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。遊離型 DM1 の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。遊離型 DM1 の CL は投与量の増加に伴い低下し、AUC_{inf} は用量比を上回って上昇する傾向が認められた一方、C_{max} 及び AUC_{0-180} は用量比例性を示した。当該結果について、遊離型 DM1 の血漿中濃度が定量可能であった最終採血時点は用量間で異なったことから、低用量群では消失相の半減期が見かけ上短く算出されたため、AUC_{inf} は用量比を上回って上昇する傾向が認められたと考えられること、並びに C_{max} 及び AUC_{0-180} については用量比例性を示したことを踏まえると、ラットにおける DM1 の PK は 0.05～0.2mg/kg の用量範囲では線形性を示すと考えられる、と申請者は説明している。また、DM1 の V_c 及び V_{ss} は、ラットの体内水分量（668mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、DM1 の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。

雌雄ラットに DM1 を単回静脈内投与したときの遊離型 DM1 の PK パラメータ[*]

DM1の投与量（mg/kg）	0.05		0.1		0.2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	10.0±1.99	8.49±0.933	16.6±2.70	16.3±2.19	37.5±2.11	38.5±8.37
AUC_{inf}（ng･min/mL）	1,100±447	728±347	1,660±99.5	2,300±702	6,180±1,020	7,000±435
AUC_{0-180}（ng･min/mL）	343±34.1	308±27.0	576±42.0	637±66.3	1,320±49.2	1,540±179
CL（mL/day/kg）	53.5±25.2	79.4±29.0	57.3±2.54	44.0±10.8	32.9±5.69	28.5±2.34
V_c（mL/kg）	5,170±939	6,000±862	5,820±776	5,930±837	5,320±332	5,370±1330
V_{ss}（mL/kg）	21,500±1,280	22,500±1,680	25,200±2,120	25,000±1,680	27,100±741	23,500±3,860
$t_{1/2}$（min）	335±138	242±127	317±28.8	429±131	599±93.3	590±82.2

算術平均±標準偏差、n=4、*：PK パラメータは 2-コンパートメントモデルにより算出

雌雄ラットに MCC-DM1 0.1 及び 0.5mg/kg を単回静脈内投与し、DM1 及び MCC-DM1 の

血漿中濃度が検討された。MCC-DM1 の CL は、ラットの肝血流量（55.2mL/min/kg）（Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists（Bioneer Life Science 2001, CA, USA））と比較して高値を示したことから、MCC-DM1 の消失には肝外クリアランスの寄与が示唆された、と申請者は説明している。また、MCC-DM1 の V_c は体内水分量と概ね同様であった。MCC-DM1 から DM1 への変換率は 0.1 及び 0.5mg/kg 群でそれぞれ 0.844 及び 1.12%であり、いずれの群においても約 1%と低値を示したことから、静脈内投与後、MCC-DM1 は未変化体又は DM1 以外の代謝物として体外へ排出されると考えられる、と申請者は説明している。

雌性ラットに Lys-MCC-DM1 0.3 及び 0.9mg/kg を単回静脈内投与し、DM1、MCC-DM1 及び Lys-MCC-DM1 の血漿中濃度が検討された。0.9mg/kg 群における Lys-MCC-DM1 の CL 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 71.9mL/min/kg 及び 7.3 分であり、Lys-MCC-DM1 の CL は、ラットの肝血流量と比較して高値を示したことから、Lys-MCC-DM1 の消失には肝外クリアランスの寄与が示唆された、と申請者は説明している。また、Lys-MCC-DM1 の V_c は 399mL/kg であり、ラットの体内水分量と同様であった。MCC-DM1 は血漿中にほとんど検出されなかったこと、及び Lys-MCC-DM1 から DM1 への変換率は 0.993%と低値を示したことから、Lys-MCC-DM1 は未変化体、若しくは DM1 又は MCC-DM1 以外の代謝物として体外へ排出されると考えられる、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに本薬 3、10 及び 30mg/kg を単回静脈内投与し、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。投与後、本薬は二相性の消失推移を示した。3mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群における本薬及び総トラスツズマブの CL は低値を示したが、10mg/kg 群と 30mg/kg 群との間では同様であった。本薬の CL は総トラスツズマブの CL の 1.5～2 倍であった。また、本薬及び総トラスツズマブの V_c はサルの血漿容量（44.7mL/kg）（Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists（Bioneer Life Science 2001, CA, USA））と同様であった。本薬及び総トラスツズマブの PK に明確な性差は認められなかった。

遊離型 DM1 の血漿中濃度は投与直後に最も高値を示し、時間の経過に伴い低下した。遊離型 DM1 の C_{max} 及び AUC_{all} は本薬の投与量の増加に伴い上昇した。また、雌と比較して、雄における遊離型 DM1 の曝露量はやや高値を示す傾向が認められた。申請者は、カニクイザルに反復静脈内投与した際の初回投与時における遊離型 DM1 の C_{max} 及び AUC は雄と比較して雌でやや高値を示す傾向が認められ、単回投与試験と反復投与試験との間で一定の傾向が認められていないことを踏まえると、単回投与試験において、遊離型 DM1 が雌で高値を示した原因は個体間変動によるものであり、性差に基づくものではないと考える、と説明している。

雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ[*1]

本薬の投与量（mg/kg）	3		10		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬の PK パラメータ						
C_0（μg/mL）	84.4±11.2	75.1±4.92	278±16.8	257±36.2	784±66.3	680±66.8
AUC_{inf}（μg･day/mL）	194±19.0	203±19.2	918±68.6	844±121	2,770±296	3,090±693
CL（mL/day/kg）	15.7±1.59	15.0±1.36	10.8±0.772	11.8±1.59	10.7±1.21	9.86±2.38
V_c（mL/kg）	36.4±5.05	40.5±2.62	35.5±2.07	38.7±5.10	37.7±3.33	43.5±4.44
$t_{1/2}$（day）	2.53±0.106	2.68±0.205	4.40±0.491	3.86±0.452	4.90±1.09	5.44±0.200
総トラスツズマブの PK パラメータ						
C_0（μg/mL）	88.0±9.55	81.9±3.42	280±13.7	253±23.1	743±71.2	697±59.9
AUC_{inf}（μg･day/mL）	301±25.0	325±33.4	1,630±145	1,430±231	5,340±1,070	5,580±1,140
CL（mL/day/kg）	10.1±0.841	9.39±0.915	6.06±0.524	6.98±1.05	5.67±1.29	5.43±1.24
V_c（mL/kg）	34.7±4.00	37.1±1.51	35.2±1.74	39.1±3.53	39.8±3.98	42.3±3.81
$t_{1/2}$（day）	4.39±0.328	4.58±0.410	8.53±1.08	7.40±0.960	10.9±3.29	9.91±0.240
遊離型 DM1 の PK パラメータ						
C_{max}（ng/mL）	7.32±0.252[*2]	6.87±0.877[*2]	26.4±2.60	20.4±2.07	69.0±3.21	50.7±8.99
AUC_{all}（ng･day/mL）	－	－	29.9±2.24	20.4±7.41	83.9±12.1	72.2±7.59

算術平均±標準偏差、n=3、*1：PK パラメータはモデルによらない解析により算出、*2：初回採血時点の血漿中濃度

2）反復投与

雌雄カニクイザルに本薬 1、3 及び 10mg/kg を 3 週間に 1 回、計 8 回静脈内投与し、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度、並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

初回及び 8 回目投与時ともに、本薬及び総トラスツズマブの C_{max} は概ね用量比例性を示した一方、CL は用量の増加に伴い低下し、AUC は用量比を上回って上昇する傾向が認められた。本薬及び総トラスツズマブの PK が非線形を示した理由として、本薬を高用量で投与した場合、HER2 への結合を介した本薬の抗原依存性の消失が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

遊離型 DM1 については、C_{max} は概ね用量比例性を示した一方、AUC は用量比を上回って上昇した。当該理由について、低用量群では遊離型 DM1 の定量可能な採血時点が少なかったことに起因すると考える、と申請者は説明している。8 回目投与時における本薬の AUC は、1、3 及び 10mg/kg 群でそれぞれ初回投与時の 1.2、1.4 及び 1.5 倍、総トラスツズマブの AUC はそれぞれ 1.3、1.7 及び 2.1 倍であり、10mg/kg 群において、本薬の反復投与により本薬及び総トラスツズマブが蓄積する傾向が認められた。また、8 回目投与時における遊離型 DM1 の AUC は 10mg/kg 群において初回投与時の 1.6 倍であり、本薬の反復投与により遊離型 DM1 が蓄積する傾向が認められた。なお、1 及び 3mg/kg 群では遊離型 DM1 を定量可能な測定時点が限られていたことから、遊離型 DM1 の PK に対する反復投与の影響を評価することは困難であった、と申請者は説明している。

雌雄サルに本薬を反復静脈内投与（3 週間に 1 回、計 8 回）したときの PK パラメータ[*1]

本薬の投与量（mg/kg）	1		3		10	
投与回	初回	8 回	初回	8 回	初回	8 回
本薬の PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	21.9±2.03	28.3±5.85	71.7±5.40	90.3±9.79	190±37.0	257±41.9
AUC（μg･day/mL）[*2]	33.4±3.44	39.8±8.62	149±20.3	212±36.7	646±83.6	973±145
CL（mL/day/kg）	30.3±3.38	26.4±6.84	20.4±2.77	14.5±2.79	15.0±2.12	9.94±1.61
$t_{1/2}$（day）	1.93±0.139	1.82±0.561	2.54±0.251	3.03±0.441	4.71±0.527	4.55±1.23
総トラスツズマブの PK パラメータ						
C_{max}（μg/mL）	21.3±1.68	29.4±3.95	68.2±4.89	84.4±9.16	187±32.2	330±48.2
AUC（μg･day/mL）[*2]	41.3±4.77	52.1±13.5	193±28.5	319±75.9	903±111	1,870±370
CL（mL/day/kg）	24.4±3.08	20.4±6.40	15.6±2.44	9.40±2.63	9.62±1.49	4.45±1.50
$t_{1/2}$（day）	2.89±0.365	2.88±1.19	3.83±0.497	5.06±1.36	7.61±1.17	9.42±2.70
遊離型 DM1 の PK パラメータ						
C_{max}（ng/mL）	1.56±0.221	1.86±1.22	3.64±0.452	3.45±0.534	13.0±3.88	11.2±1.94
AUC（ng･day/mL）	0.886[*3]	0.399±0.0426	1.21±0.254	1.92±1.91	7.57±1.78	12.1±4.73
$t_{1/2}$（day）	0.524[*3]	0.201±0.0172	0.518±0.208	1.03±1.27	2.05±0.447	3.52±1.28

算術平均±標準偏差、n=12（雌雄各 6 例）、*1：PK パラメータはモデルによらない解析により算出、*2：1 サイクル目では $AUC_{0\text{-}21}$、8 サイクル目では $AUC_{147\text{-}168}$、*3：n=1

本薬 3、10 及び 30mg/kg を 3 週間に 1 回、計 4 回反復静脈内投与した結果、4 回目投与時における本薬及び総トラスツズマブの CL は、3mg/kg と比較して 10mg/kg で低値を示したが、10mg/kg 群と 30mg/kg 群は同様であった。また、遊離型 DM1 については、3～30mg/kg の用量範囲において、C_{max} は概ね用量比例性を示し、AUC_{all} は 3mg/kg 群と 10mg/kg 群との間では用量比を上回って上昇したが、10mg/kg 群と 30mg/kg 群との間では概ね用量に比例して上昇した。

以上の結果より、サルに本薬 1～30mg/kg を反復投与した際、10mg/kg 以上の用量において、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK は線形性を示すと考えられる、と申請者は説明している。

（3）分布

1）組織分布

ⅰ）本薬又はトラスツズマブ

雌性ラットに、^{125}I 標識したトラスツズマブ、又はトラスツズマブ部分を ^{125}I 標識した本薬（以下、「トラスツズマブ標識体」）13mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィー（以下、「QWBA」）法により検討された。^{125}I 標識したトラスツズマブとトラスツズマブ標識体との間で放射能の組織分布は同様であったことから、本薬の体内分布はトラスツズマブ分子としての特徴を反映していると考えられる、と申請者は説明している。放射能は、いずれの測定時点においても血液中で最も高値を示し、血流量の多い一部の組織（肺、肝臓、腎臓、心臓、脾臓等）においても放射能の分布が認められた。組織中放射能は、血液中放射能の低下に伴い経時的に低下し、放射能が組織中に残留する傾向は認められなかった。

雌性ラットに、DM1 部分を ^{3}H 標識した本薬（以下、「DM1 標識体」）13mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が QWBA 法により検討された。放射能は、いずれの測定時点においても血漿中で最も高値を示した。投与 1 時間後における放射能（組織 1g あたりの投与放射能に対する%（以下、「%ID/g tissue」））は、血漿、肝臓、腎臓、肺、脾臓、心臓、骨髄及び胸腺の順で高値を示した（それぞれ 12、2.8、2.0、1.6、1.6、0.93、0.84 及び 0.18%ID/g tissue）。腎臓及び胸腺の放射能は投与 7 日後までほとんど低下しなかったが、いずれの組織においても投与 14 日後までに放射能は低下し、放射能が組織中に残留する傾向は認められ

なかった。また、DM1 標識体とトラスツズマブ標識体との間で放射能の組織分布は同様であった。

ⅱ）DM1

雌性ラットに DM1 標識体 0.2mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が QWBA 法により検討された。血液中放射能は投与 1 日後までに速やかに消失し、その後、緩やかに消失した。いずれの測定時点においても、血液中と比較して、ほとんどの組織で放射能は高値を示し、投与 10 分後における放射能は、肺、腎臓、肝臓、脾臓、副腎及び心臓でそれぞれ 3.07、2.88、1.89、1.77、1.77 及び 1.13%ID/g tissue であったことから、DM1 の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。血液中放射能に対する組織中放射能の比は 10～30 と高値を示したが、いずれの組織においても放射能が残留する傾向は認められなかった。

2）血漿タンパク結合及び血球移行性

DM1（20、100 及び 1,000ng/mL）をラット、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法を用いて血漿タンパク結合率が検討された。DM1 の血漿タンパク結合率は、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 96.6～97.5%、90.5～92.2%及び 91.8～93.2%であり、検討された濃度範囲では、いずれの動物種においても DM1 の血漿タンパク結合率は概ね一定であった。

DM1のヒト血球移行性は検討されていない。ただし、^{3}H標識したDM1を用いたラット組織分布試験において、血漿画分と血球画分との間で放射能の分布は概ね同様であったことから、DM1は血球に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

3）胎盤透過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性は検討されていない。ただし、本薬の主要な骨格であるトラスツズマブについては羊水及び胎児に移行することが示されていること（「ハーセプチン注射用 60」及び「同注射用 150」の添付文書参照）から、本薬についても妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けるべきであると考える、と申請者は説明している。

（4）代謝

1）本薬

（ⅰ）血漿中における安定性

DM1 標識体又は非標識の本薬（ともに 50μg/mL）を、ラット、サル及びヒトの血漿と 37℃で 96 時間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。

DM1 標識体を用いた検討において、得られた試料を除タンパク処理した結果、いずれの動物種においても添加放射能の約 80%が沈殿物中に認められたことから、血漿中において、DM1 は主にタンパクと結合した状態で存在していることが示唆された、と申請者は説明している。

また、非標識の本薬を用いた検討において、インキュベーション開始直後での血漿中遊離型 DM1 濃度は 3.79～5.30ng/mL であり、96 時間後では 105～118ng/mL に上昇したことから、血漿中において、DM1 は本薬から経時的に遊離することが示唆された、と申請者は説明している。

（ⅱ）*in vivo* 代謝

雌性ラットに DM1 標識体 10 及び 13mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の血漿中代謝物が検討された。得られた試料を除タンパク処理した結果、血漿中放射能の 95%以上が沈殿物

中に認められたことから、サイズ排除HPLC及びELISAを用いた検討の結果を踏まえると、本薬は、血漿中において主に未変化体として存在することが示唆された、と申請者は説明している。また、除タンパク処理後試料の上清に還元剤を添加した場合にのみ、遊離型DM1が検出された（血漿中放射能$AUC_{0\text{-}168}$の0.3%に相当）ことから、血漿中において、DM1はジスルフィド結合した状態で存在していることが示唆された、と申請者は説明している。

雌性ラットに本薬 10mg/kg を単回静脈内投与し、遊離型 DM1、MCC-DM1 及び Lys-MCC-DM1 の血漿中濃度が検討された。遊離型 DM1 の血漿中濃度の平均値（範囲）は、投与 15 分後では 10.49ng/mL（6.36～15.56ng/mL）であり、投与 7 日後では 1.89ng/mL（1.56～2.20ng/mL）に低下した。MCC-DM1 の血漿中濃度は、投与 7 日後において 1 例で定量可能（9.94ng/mL）であったことを除き、投与 7 日後までのいずれの時点においても定量下限（3.81ng/mL）未満であった。Lys-MCC-DM1 の血漿中濃度は、投与 1 日後において 5/6 例で定量可能（5.44～15.43ng/mL）であったものの、投与 5 及び 7 日後においては、それぞれ 5/6 及び 3/6 例で定量下限（2.15ng/mL）未満であった。

胆管カニューレを施した雌性ラット及び無処置の雌性ラットに、DM1 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の尿中、糞中及び胆汁中代謝物が検討された。得られた試料を除タンパク処理した結果、無処置のラットにおける尿中及び糞中放射能のそれぞれ 94.6～99.5%及び 78.4～86.3%、胆管カニューレを施したラットにおける胆汁中放射能の 96.9～99.5%が試料上清中に認められたことから、尿中、糞中及び胆汁中に未変化体はほとんど存在しないことが示唆された、と申請者は説明している。また、還元剤を添加しない場合、投与 6 日後までの尿中及び胆汁中には MCC-DM1 及び Lys-MCC-DM1 が主要な代謝物として検出された（尿中ではそれぞれ投与放射能の 0.2 及び 2.2%、胆汁中ではそれぞれ投与放射能の 4.6 及び 21.5%）。一方、還元剤を添加した場合にのみ、尿中及び胆汁中に遊離型 DM1 がわずかに検出された（尿中及び胆汁中ではそれぞれ投与放射能の 0.1 及び 1%）ことから、尿中及び胆汁中において、DM1 のほとんどはジスルフィド結合した状態で存在していることが示唆された、と申請者は説明している。なお、尿中及び胆汁中代謝物として、$[^3H]_2O$が検出された（それぞれ投与放射能の 2.3 及び 3.6%）が、その他に投与放射能の 1%を超える代謝物は認められなかった。

2）DM1

（ｉ）*in vitro* 代謝

DM1（1μmol/L）をヒト肝ミクロソーム又は遺伝子組換えヒト CYP（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11）と 37℃で 60 分間インキュベートし、DM1 の代謝物の生成が検討された。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下、「NADPH」）存在下及び非存在下で、DM1 の残存率はそれぞれ 26.8 及び 82.6%であった。また、1-aminobenzotriazole（非選択的な CYP 阻害剤）を添加した場合、NADPH 存在下における DM1 の残存率は 81.2%に増加した。以上より、DM1 の代謝は NADPH 要求性であり、その代謝には主に CYP が関与していることが示唆された、と申請者は説明している。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ketoconazole 及び troleandomycin（ともに CYP3A4/5 に対する阻害剤）を添加した場合、NADPH 存在下で、DM1 の残存率はそれぞれ 76.5 及び 84.2%に増加したが、他の CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C19、2C8、2C9 及び 2D6）に対する阻害剤は DM1 の代謝に明確な影響を及ぼさなかった（残存率：22.0～27.9%）。遺伝子組換え CYP を用いた検討において、DM1 は CYP3A4 発現系（残存率：21.7%）及び CYP3A5 発現系（残存率：54.5%）において代謝されたが、その他の CYP 発現系においてはほとんど代謝されなかった（残存率：76.3～112%）。

以上の結果より、DM1 の代謝には主に CYP3A4、一部 CYP3A5 が関与することが示唆さ

れた、と申請者は説明している。

（ⅱ）*in vivo* 代謝

胆管カニューレを施した雌性マウスに、^{3}H 標識した DM1 0.2mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の胆汁中及び血漿中代謝物が検討された。投与 24 時間後までの胆汁中において、代謝物として、M3～6（DM1 のチオール基が酸化又はメチル化された代謝物）が検出された（投与放射能の 3.3～7.2%）。また、胆汁試料に還元剤を添加しない場合、代謝物として、グルタチオン抱合体の誘導体である M9、M10 及び M11 がわずかに検出されたが、還元剤を添加した場合には当該代謝物はいずれも検出されず、投与放射能の 1.9%の DM1 が検出された。なお、還元剤添加時に検出された DM1 は、試料中に存在した DM1（単量体及び二量体）、と M9、M10 及び M11 の還元処理により生成した DM1 の総和であると考えられる、と申請者は説明している。

血漿中代謝物としては、M3 がわずかに検出されたのみであった。

（5）排泄

1）尿中、糞中及び胆汁中排泄

雌性ラットに DM1 標識体 10 及び 13mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する%）が検討された。DM1 標識体 10mg/kg を投与した場合、投与 7 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 8.2 及び 50%であった。また、DM1 標識体 13mg/kg を投与した場合、投与 14 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 2.3 及び 63%であった。尿及び糞試料を除タンパク処理した結果、尿中及び糞中放射能のそれぞれ 94.6～99.5 及び 78.4～86.3%が上清中に検出された。

また、胆管カニューレを施した雌性ラットに、DM1 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胆汁中及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 7 日後までの放射能の胆汁中及び糞中排泄率はそれぞれ 51 及び 4.7%であった。胆汁試料を除タンパク処理した結果、胆汁中放射能の 96.9～99.5%が上清中に検出された。

以上の結果より、ラットに本薬を静脈内投与した際、本薬の DM1 部分は、遊離型 DM1 又はその代謝物として、主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。なお、ラットに ^{3}H 標識した DM1 を単回静脈内投与した場合にも、DM1 は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示されている。

2）乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。ただし、本薬の主要な骨格であるトラスツズマブについては乳汁中に排泄されることが示されていること（「ハーセプチン注射用 60」及び「同注射用 150」の添付文書参照）から、授乳婦に本薬を投与する場合には授乳を避けるべきであると考える、と申請者は説明している。

（6）薬物動態学的相互作用

本承認申請において、薬物動態学的相互作用に関する非臨床試験成績は、DM1 を用いた試験成績のみが提出され、本薬を用いた試験成績は提出されていない。

当該理由について、本薬の異化代謝に CYP は関与しないと考えられること、並びに各動物種及びヒトに本薬を静脈内投与した際、血漿中に DM1 が検出されたことを踏まえ、薬物動態学的相互作用に関する非臨床試験としては DM1 を用いた検討のみを行い、本薬を用いた検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

1）酵素阻害

DM1（1.4～678nmol/L）存在下で、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6

及び 3A4）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、最高濃度である678nmol/L においても、DM1 は検討された CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった。

また、本薬（1.4～678μmol/L）存在下で、CYP3A4 の基質をヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベートした結果、DM1 は CYP3A4 活性を時間依存的に阻害し、IC_{50} 値は155nmol/L（114ng/mL）であった。

以上の結果より、DM1 は CYP3A4 を時間依存的に阻害することが示された。しかしながら、以下の理由から、本薬を投与した際に、遊離型 DM1 が CYP3A4 に対する時間依存的な阻害を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 乳癌患者を対象に、本薬を申請用法・用量（3.6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静脈内投与）で投与した国内外の臨床試験において、第 1 サイクルでの遊離型 DM1 の C_{max} の平均値は 3.41～5.42ng/mL であったこと。
- 国際共同第Ⅲ相試験（TDM4370g 試験/BO21977 試験、EMILIA 試験）（PK 解析対象は 287 例）において、全サイクルを通して認められた遊離型 DM1 の C_{max} の最高値は 59.7ng/mL であったこと。
- 本薬を申請用法・用量で投与した場合、第 1 サイクル以降に遊離型 DM1 が蓄積する傾向は認められていないこと。

2）酵素誘導

ヒト凍結肝細胞を DM1（0.1～1,000nmol/L）で 48 時間処置し、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。検討された濃度範囲において、DM1 は細胞生存率に影響を及ぼさず、また、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の mRNA 発現量及び酵素活性は増加しなかったことから、DM1 が CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の誘導を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

3）トランスポーター

ヒトP-gpを発現させたイヌ腎臓細胞由来MDCKⅡ細胞株（以下、「MDCKⅡ-MDR1細胞株」）を用いて、P-gpを介した^{3}H標識したDM1（0.5μmol/L）の輸送が検討された。DM1の見かけの排出比（基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（以下、「$P_{app\ B→A}$」）/頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数（以下、「$P_{app\ A→B}$」））は、MDCKⅡ細胞株及びMDCKⅡ-MDR1細胞株でそれぞれ0.89及び6.65であり、MDCKⅡ細胞株の結果を用いて補正したMDCKⅡ-MDR1細胞株におけるDM1の排出比（$P_{app\ B→A}/P_{app\ A→B}$）は7.47であった。また、MDCKⅡ-MDR1細胞株におけるDM1の見かけの排出比（$P_{app\ B→A}/P_{app\ A→B}$）は、PSC833又はverapamil（ともにP-gp阻害剤）存在下では、それぞれ1.10又は1.76であり、非存在下（5.90）と比較して低値を示した。

なお、ヒトbreast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）を発現させたヒト乳癌由来細胞株（SK-BR-3/BCRP）を用いた予備的な検討において、DM1はBCRPの基質とならないことが示されている。

また、MDCKⅡ-MDR1細胞株を用いて、P-gpを介したジゴキシンの輸送に対する本薬（0.5μmol/L）の阻害作用を検討した結果、ジゴキシンの見かけの排出比（$P_{app\ B→A}/P_{app\ A→B}$）は、DM1非存在下及び存在下でそれぞれ9.90及び9.65であり、DM1はP-gpに対する阻害作用を示さなかった。

（7）サルにおける ATA の産生について

雌雄サルを用いた本薬の単回又は反復投与試験において、8/190 例（4.2%）で本薬投与後に ATA が血清中に検出された。

反復静脈内投与試験（3 週間に 1 回、計 8 回投与）において、最も多くの ATA 陽性例が認められた（1 及び 10mg/kg 群で、それぞれ 3 及び 1 例）ことから、当該試験結果に基づき、

本薬の PK に及ぼす ATA の影響が検討された。1mg/kg 群について、ATA 陽性例、ATA 陰性例及び全例における本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK パラメータは下表のとおりであり、ATA 陽性例と陰性例との間で本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の C_{max} に明確な差異は認められなかった一方、ATA 陽性例における本薬及び総トラスツズマブの AUC は陰性例の約 60%であった。

申請者は、以上の検討結果について、以下のように説明している。

少数例での検討結果であることから、現時点において、本薬の PK に及ぼす ATA の影響について明確に結論付けることは困難であると考えるが、本薬の PK に ATA が影響を及ぼす可能性が示唆された。ただし、陽性例の発現率は低いこと、及び毒性試験において、ATA 陽性例は主に低用量群で認められていることから、毒性試験の結果解釈に及ぼす ATA 陽性例の影響は小さいと考えられる。

雌雄サルに本薬を反復静脈内投与（3 週間に 1 回、計 8 回投与）したときの PK パラメータ（8 回目投与時）

	ATA 陽性例	ATA 陰性例	全例
n	3	9	12
本薬の PK パラメータ			
C_{max}（μg/mL）	25.5±6.97	29.3±5.55	28.3±5.85
$AUC_{147\text{-}168d}$（μg･day/mL）	27.7±3.18	43.8±5.18	39.8±8.63
CL（mL/day/kg）	36.4±4.36	23.1±3.06	26.4±6.84
$t_{1/2}$（day）	1.18±0.243	2.04±0.459	1.82±0.561
総トラスツズマブの PK パラメータ			
C_{max}（μg/mL）	25.7±3.76	30.6±3.34	29.4±3.95
$AUC_{147\text{-}168d}$（μg･day/mL）	33.8±3.35	58.2±8.89	52.1±13.5
CL（mL/day/kg）	29.8±3.18	17.3±3.07	20.4±6.40
$t_{1/2}$（day）	1.66±0.175	3.29±1.09	2.88±1.19
遊離型 DM1 の PK パラメータ			
C_{max}（ng/mL）	1.35±0.305	2.03±1.38	1.86±1.22

算術平均±標準偏差

（8）原薬の製法変更がPKに及ぼす影響

開発過程において、下記①～④に示す原薬の[redacted]等の変更が行われている（「2.＜提出された資料の概略＞（1）3）ⅱ）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

① *製法A から *製法B への変更（[redacted]の変更等）
② *製法B から *製法C への変更（[redacted]の変更等）
③ *製法C から *製法D への変更（[redacted]の変更等）
④ *製法D から商用製法（[redacted]）への変更（[redacted]の追加等）

上記①及び③の変更が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的として、雌性ラット及び雌性カニクイザルに変更前後の原薬を使用した製剤 10mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。

1） *製法A 製剤と *製法B 製剤の比較

雌性サルにおける本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。 *製法A 製剤に対する *製法B 製剤のAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均比［90%信頼区間（以下、「CI」）］は、それぞれ0.830［0.732, 0.940］及び0.952［0.880, 1.03］であり、C_{max}については両製剤で差異は認められなかったが、AUC_{last}については *製法A 製剤と比較して *製法B

製剤で約17%低値を示した。

雌性サルにおける本薬のPKパラメータ

原薬の製法	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg･day/mL)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)
*製法A	253±28.5	701±134	14.9±3.85	3.79±0.878	73.1±6.10
*製法B	241±28.3	575±74.4	17.7±2.72	4.28±0.752	87.8±8.21

平均値±標準偏差、n=13

また、ラットにおいては、 *製法A 製剤に対する *製法B 製剤のAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均比［90%CI］は、それぞれ0.923［0.878, 0.971］及び0.911［0.869, 0.956］であり、両製剤で本薬のPKパラメータに明確な差異は認められなかった。

2) *製法C 製剤と *製法D 製剤の比較

雌性サルにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。 *製法C 製剤に対する *製法D 製剤の AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比［90%CI］は、それぞれ 0.983［0.889, 1.09］及び 0.820［0.761, 0.883］であり、AUC_{last} については両製剤で差異は認められなかったが、C_{max} については *製法C 製剤と比較して *製法D 製剤で約 18%低値を示した。

雌性サルにおける本薬のPKパラメータ

原薬の製法	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg･day/mL)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)
*製法C	280±24.9	869±141	11.8±2.07	4.50±0.663	64.9±6.34
*製法D	230±29.8	850±112	11.9±1.53	4.16±0.825	64.4±8.62

平均値±標準偏差、n=13

以上より、ラットを用いた検討においては、両製剤で本薬の PK に明確な差異は認められなかったが、サルを用いた検討では、製剤間で本薬の曝露量（AUC_{last} 又は C_{max}）に差異が認められた。

申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

サルを用いた検討においてのみ、製剤間で本薬の曝露量に差異が認められた理由については明確ではないものの、当該曝露量の差異の程度は、海外第Ⅲ相試験（TDM4370g 試験）で認められた本薬の曝露量の個体間変動（C_{max} 及び AUC_{inf} の変動係数として、第 1 サイクルではそれぞれ 19.8 及び 24.9%、第 4 サイクルではそれぞれ 39.3 及び 26.7%）の範囲内であり、薬物動態学的に意義のある差異ではないと考えることから、原薬の製法変更が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

血漿中における本薬の代謝について

本薬から DM1 が経時的に遊離することが示されていること（「＜提出された資料の概略＞（4）1）（ｉ）血漿中における安定性」の項参照）から、機構は、血漿中において、DM1 が本薬から遊離する機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該機序について現時点では明確となっていないものの、下記の 3 つの機序により、本薬から DM1 が遊離する可能性が考えられる。

- 血漿中において、リンカー部分が酸化されることにより、DM1 部分とリンカー部分との間のチオエーテル結合が不安定になり、還元条件下でチオエーテル結合が開裂する。
- 血漿中の活性チオール基（アルブミン、遊離システイン、グルタチオン等）とのマレイミド交換が行われる（Bioconjug Chem 2011; 22: 1946-53）。

- 本薬のトラスツズマブ部分のシステイン残基とジスルフィド結合した DM1 が、還元条件下において遊離する。

機構は、本薬から DM1 が遊離する機序について、検討した試験成績は得られておらず、申請者の考察は推測の域に留まると考えることから、今後も情報収集する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、本薬の HER2 への結合を介した毒性（HER2 依存性）及び HER2 への結合を介さない毒性（HER2 非依存性）の検討を目的としたカニクイザルを用いた試験、並びに HER2 への結合を介さない毒性及び DM1 の毒性の検討を目的としたラットを用いた試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験

1）ラット単回静脈内投与試験

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、6、20 及び 60mg/kg が単回静脈内投与され、投与 3 日後に雌雄各 5 例/群が、投与 22 日後に残りの動物が剖検された。なお、60mg/kg 群では、雄 2 例及び雌 1 例が投与 5 日後に死亡又は安楽死され、残りの動物についても一般状態悪化のため投与 6 日後に安楽死された。

投与 3 日後の検査では、①血液検査で、好中球数の高値、血小板数の低値（20mg/kg 以上の群）、網状赤血球数及びリンパ球数の低値（60mg/kg 群）、②血液生化学検査で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及びグロブリンの高値、アルブミン/グロブリン比（以下、「A/G 比」）の低値（20mg/kg 以上の群）、総ビリルビン、γ グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、「GGT」）及びコレステロールの高値、グルコースの低値（60mg/kg 群）、③病理組織検査で、多臓器における有糸分裂像の増加、肝臓クッパー細胞の肥大及び空胞化（本薬群）、肝細胞の変性及び壊死、脾臓のリンパ球枯渇及び壊死、胸腺のリンパ球壊死、腎尿細管の変性及び壊死、骨髄の細胞数減少、乳腺の壊死（20mg/kg 以上の群）、十二指腸陰窩上皮の変性及び壊死、精巣の精細管変性、精巣上体管内の細胞残屑、卵巣の黄体壊死（60mg/kg 群）が認められた。投与 22 日後の検査では、6 及び 20mg/kg 群で認められた毒性所見に回復性が認められた。

以上の結果より、重篤な毒性が発現しない最大投与量（以下、「HNSTD」）は 20mg/kg と判断された。当該用量における曝露量（AUC_{inf}）は雄で 1,520μg･day/mL、雌で 1,330μg･day/mL であり、臨床曝露量*のそれぞれ 4.3 及び 3.7 倍であった。

*：国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）において、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で投与された日本人の第 1 サイクルにおける AUC_{last}

2）サル単回静脈内投与試験

カニクイザル（雌雄各6例/群）に本薬0（溶媒）、3、10及び30mg/kgが単回静脈内投与され、投与3日後に雌雄各3例/群が、投与22日後に残りの動物が剖検された。

投与3日後の検査では、①血液検査で、好中球数、単球数及びフィブリノゲンの高値、血小板数の低値（10mg/kg以上の群）、リンパ球数の低値（30mg/kg群）、②血液生化学検査で、AST及びALPの高値（10mg/kg以上の群）、グロブリンの高値、アルブミン及びA/G比の低値（30mg/kg群）、③病理組織検査で、肝臓クッパー細胞の肥大、多臓器における有糸分裂像増加（3mg/kg以上の群）が認められた。投与22日後の検査では、30mg/kg群のアルブミン及びグロブリンの毒性所見を除き、本薬投与に起因した毒性所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上の結果より、HNSTDは30mg/kgと判断された。当該用量における曝露量（AUC_{inf}）は

雄で2,770μg･day/mL、雌で3,090μg･day/mLであり、臨床曝露量*のそれぞれ7.8及び8.7倍であった。

*：国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）において、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で投与された日本人の第 1 サイクルにおける AUC_{last}

（2）反復投与毒性試験

1）ラット 3 週間反復投与試験

ラット（SD、雌 5 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、26 及び 52mg/kg が週 1 回、3 週間（計 3 回）静脈内投与され、最終投与 28 日後に剖検された。52mg/kg 群の 2 例が最終投与 7 及び 9 日後に死亡し、同群の残りの動物は最終投与 9 日後に安楽死された。

毒性所見として、白血球数及び肝酵素（ALT、AST 及び GGT）の高値（26mg/kg 以上の群）、体重増加抑制、血小板数の低値、ビリルビンの高値、脾臓及び肝臓における髄外造血、骨髄細胞数の減少、肝細胞肥大、有糸分裂像の増加（52mg/kg 群）が認められた。

2）カニクイザル 3 カ月間反復投与試験

カニクイザル（雌雄各 7 例/群）に本薬 0（溶媒）、3、10 及び 30mg/kg が 3 週間に 1 回、計 4 回静脈内投与された。最終投与 2 日後に雌雄各 3 例/群が剖検され、本薬の反復投与毒性が検討された。また、最終投与 21 及び 42 日後にそれぞれ雌雄各 2 例/群が剖検され、回復性が検討された。

本試験において、予定剖検日まで全例が生存し、一般状態観察、体重測定、神経学的検査、眼科学的検査、心電図検査及び尿検査で毒性所見は認められなかった。最終投与 2 日後の検査では、①血液検査で、好中球数及びフィブリノゲンの高値（10mg/kg 以上の群）、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）、血小板数及びリンパ球数の低値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（30mg/kg 群）、②血液生化学検査で、AST 及びグロブリンの高値、A/G 比の低値（10mg/kg 以上の群）、ALT、ALP 及びトリグリセリドの高値（30mg/kg 群）、③病理組織検査で、肝臓のクッパー細胞肥大、肝細胞空胞化、脾臓の細網内皮細胞肥大、赤脾髄細胞増加、胸腺のリンパ球枯渇、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、有糸分裂像の増加（本薬群）、脊髄及び坐骨神経の軸索変性、肝臓の洞様毛細血管白血球増加、多核肝細胞（10mg/kg 以上の群）が認められた。最終投与 42 日後の検査において、ALT 及びグロブリンの高値並びに軸索変性を除き、回復性が認められた。

以上の結果より、HNSTD は 10mg/kg と判断された。

3）カニクイザル 6 カ月間反復投与試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、3 及び 10mg/kg が 3 週間に 1 回、計 8 回静脈内投与された。最終投与 7 日後に雌雄各 3 例/群が剖検され、本薬の反復投与毒性が検討された。また、最終投与 42 日後に残りの動物が剖検され、回復性が検討された。

本試験において、予定剖検日まで全例が生存し、一般状態観察、体重測定、神経学的検査、眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、尿検査、剖検及び臓器重量測定で毒性所見は認められなかった。最終投与 7 日後の検査では、①血液検査で、血小板数の低値、単球数及びフィブリノゲンの高値（10mg/kg 群）、②血液生化学検査で、AST の高値、無機リンの低値（3mg/kg 以上の群）、コレステロール及びクレアチンキナーゼの高値（10mg/kg 群）、③病理組織検査で、多臓器の有糸分裂像増加（1mg/kg 以上の群）、涙腺の上皮細胞肥大及び粘液細胞減少、肝臓のクッパー細胞及び類洞内皮細胞の肥大（3mg/kg 以上の群）、肝細胞の空胞化及び萎縮、前立腺及び精嚢上皮のアポトーシス（10mg/kg 群）が認められた。最終投与 42 日後の検査では、坐骨神経の神経軸索変性（1mg/kg 以上の群）が認められ、涙腺の粘液細胞減少、肝臓のクッパー細胞及び類洞内皮細胞の肥大、肝細胞萎縮（3mg/kg 以上の群）、胆嚢上皮の有糸分裂像増加（10mg/kg 群）は残存していたが、その他の毒性所見には回復傾向が認められた。

以上の結果より、HNSTD は 10mg/kg と判断された。当該用量における本薬の曝露量（$AUC_{147\sim168}$）は雄で 1,040μg･day/mL、雌で 910μg･day/mL であり、臨床曝露量*のそれぞれ 2.9 及び 2.5 倍であった。また、DM1 の曝露量（$AUC_{147\sim168}$）は雄で 14.9ng･day/mL、雌で 9.31ng･day/mL であり、臨床曝露量*のそれぞれ 2.7 及び 1.7 倍であった。

*：国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）において、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で投与された日本人の第 1 サイクルにおける AUC_{last}

（3）遺伝毒性試験

カニクイザル 6 カ月間反復投与試験において、最終投与 7 日後の剖検時に骨髄塗沫標本を作製し、小核を有する多染性赤血球を計数した結果、小核発現頻度の増加は認められなかった。

（4）がん原性試験

本薬は手術不能又は再発乳癌患者に適用される医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬のラット単回静脈内投与試験において、精巣の精細管変性、精巣上体管内の細胞残屑及び卵巣の黄体壊死が認められた（「(1) 1）ラット単回静脈内投与試験」の項参照）。

当該所見について、死亡例の認められた用量である 60mg/kg 群のみで生殖器系の毒性所見が認められていること、当該所見が認められなかった 20mg/kg 群の曝露量と臨床曝露量の AUC 比は本薬で 4 倍、DM1 で 2～4 倍であったこと、並びにカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験において生殖器系の毒性が認められていないことを踏まえると、臨床推奨用量において本薬投与が生殖器系に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

2）胚・胎児発生に関する試験

以下の知見から、本薬は催奇形性物質であり、胎児毒性のリスクを有すると考えられることから、胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

- トラスツズマブの製造販売後の症例報告において、妊娠中のトラスツズマブ投与が羊水過少症、胎児の致死的な腎不全及び肺形成不全と関連することが知られていること（「ハーセプチン注射用 60」及び「同注射用 150」の添付文書参照）。
- DM1 の類縁化合物であるメイタンシンの腹腔内投与によるマウス生殖発生毒性試験において、胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少及び胎児の異常（水頭、腹壁破裂、小眼及び無眼、外脳、二分脊椎、小耳並びに骨格異常（肋骨、脊椎））が観察されたこと（Teratology 1978; 18: 31-48）。
- DM1 はチューブリン重合阻害剤であり、ラットの小核試験で用量依存的な小核出現頻度の増加を誘発し、染色体異常誘発性が示されたこと（「(7) 5）③ラット骨髄細胞を用いた小核試験」の項参照）。

（6）局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験において投与部位の肉眼観察及び病理組織検査が実施された。ラット及びカニクイザルにおいて投与部位の肉眼観察において毒性所見は認められなかったが、病理組織検査では表皮及び付属器の基底層において有糸分裂像の増加が認められた。当該所見は DM1 のチューブリン重合阻害作用に起因した所見であると考えられ、3 週間の回復期間終了時には回復性が認められた。

（7）その他の毒性試験

1）ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織凍結切片を用いて本薬の交差反応性が免疫組織化学染色法により検討された。本薬の交差反応性が認められた組織は、HER2 の発現部位として報告されている組織（Oncogene 1990; 5: 953-62）と一致した。

2）ヒト及びカニクイザルの溶血性及び血液適合性試験

ヒト及びカニクイザルの全血、血漿又は血清では、本薬 0（溶媒）、1.25、2.5 及び 5mg/mL に、赤血球に対する溶血作用、並びに血漿又は血清に対する沈殿及び凝固作用は認められなかった。

3）血小板減少機序に関する試験

血小板減少（「(1) 単回投与毒性試験」及び「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）の発現機序に関する以下の検討の結果、本薬及び DM1 は、血小板凝集及び血小板活性化能に対する直接的な影響は認められなかったものの、DM1 は、HER2 非依存的かつ部分的に Fc 依存的な本薬の細胞内移行により、細胞内で作用し、巨核球前駆細胞数及び巨核球数を減少させることが示唆された。

- 健康成人から得た血小板試料に本薬（100μg/mL）、トラスツズマブ（100μg/mL）、DM1 結合抗 CD22 抗体（100μg/mL）又は DM1（0.01～100μM）を添加した試験において、DM1 の臨床曝露量（C_{max} 3.78ng/mL）の約 200 倍に相当する 1μM（740ng/mL）の DM1 添加によっても、血小板凝集及び活性化能に対する影響は認められなかった。また、血小板作動物質（コラーゲン及びトロンビン受容体活性化ペプチド 6（TRAP6））によって誘発される血小板凝集及び活性化能に対する影響も認められなかった。
- 健康成人の骨髄より採取したヒト造血幹細胞に本薬（25μg/mL）、トラスツズマブ（25μg/mL）、DM1 結合抗 glycoprotein D 抗体（以下、「5B6-DM1」）（25μg/mL）又は溶媒を添加した試験において、本薬及び 5B6-DM1 添加では巨核球数の顕著な減少が認められた。また、成熟巨核球に上記の本薬等を添加した試験においても、本薬及び 5B6-DM1 添加で巨核球数の減少が認められたが、ヒト造血幹細胞への添加と比較して軽度であった。
- 分化・成熟中の巨核球に本薬（25μg/mL）、トラスツズマブ（25μg/mL）、5B6-DM1（25μg/mL）又は溶媒を添加した試験において、溶媒及びトラスツズマブ添加では分化に伴い 2 倍体から 128 倍体に DNA 量が増加したのに対し、本薬及び 5B6-DM1 添加では倍数性の増加は認められなかった。本薬及び 5B6-DM1 添加による所見は、DM1 のチューブリン重合阻害作用によるものと考えられた。
- 健康成人から採取した巨核球及び血小板では、HER2 の mRNA 及びタンパクは検出されず、本薬の血小板への影響は、HER2 非依存的であると考えられた。
- FcγRⅡb に対する IgG の Fc 領域の結合を阻害する抗 CD32 抗体の存在下では、巨核球の細胞表面上及び細胞内に取り込まれる本薬の量が著しく減少したことから、本薬の細胞内への取り込みは、部分的に FcγRⅡb 依存的であると考えられた。
- 巨核球前駆細胞、分化誘導中の巨核球、及び成熟巨核球に DM1 標識体を添加した試験において、巨核球前駆細胞及び分化誘導中の巨核球でアセトニトリル溶解画分の放射能の増加が認められ、細胞内における DM1 の遊離が示唆された。

4）遊離メイタンシノイドの毒性試験

①[redacted]DM1 のラット単回静脈内投与試験

ラット（SD、雌 6 例/群）に [redacted]DM1 0（溶媒）、0.083、0.165 及び 0.248mg/kg が単回静脈内投与され、12 日間観察された。本試験の死亡率、一般状態観察、血液検査、血液生化学検査及び病理検査において、[redacted]DM1 投与による毒性所見は認められなかった。

②遊離メイタンシノイドの含有量を変更した T-DM1 のラット単回静脈内投与試験

ラット（SD、雌 6 例/群）に遊離メイタンシノイドを 2.5%、3.3%又は 4.8%含有する本薬 0（溶媒）及び 50mg/kg が単回静脈内投与され、12 日間観察された。遊離メイタンシノイドを 2.5%含有する本薬を投与された群で 2 例が死亡又は安楽死されたが、その他の群に死亡又は安楽死は認められなかった。その他の毒性所見として、体重減少、白血球数の高値、血小板数の低値、並びに肝酵素（ALT、AST 及び GGT）及びビリルビンの高値が認められた。これらの毒性所見に、遊離メイタンシノイド含有量による差異は認められなかった。

③遊離メイタンシノイド高含有 T-DM1 のカニクイザル単回静脈内投与試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に遊離メイタンシノイドを 5～7%含有する本薬 0（溶媒）、3、10 及び 30mg/kg が単回静脈内投与され、3 又は 22 日間観察された。本試験において死亡は認められなかった。30mg/kg の雌で一過性の体重減少が認められたが、一般状態観察、摂餌量測定、尿検査、剖検及び臓器重量測定で毒性所見は認められなかった。投与 3 日後の検査では、毒性所見として、有糸分裂像増加（肝臓のクッパー細胞等）（3mg/kg 以上の群）、白血球数、好中球数及び単球数の高値、血小板数の低値、AST の高値（10mg/kg 以上の群）、ALP の高値（30mg/kg 群）が認められた。投与 22 日後の検査では、30mg/kg 群の雌雄各 1 例で坐骨神経の軸索変性及び壊死が認められたものの、その他の毒性所見には回復又は回復傾向が認められた。本試験で認められた毒性所見は、カニクイザルの単回静脈内投与試験（遊離メイタンシノイドを 2.4%含有する本薬を使用）で認められた毒性所見（「（1）2）サル単回静脈内投与試験」の項参照）との差異は認められなかった。

5）DM1 の毒性試験

①ラット単回静脈内投与試験

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に DM1 0（溶媒）、0.07、0.1 及び 0.2mg/kg が単回静脈内投与され、投与 3 日後に雌雄各 5 例が、投与 22 日後に残りの動物が剖検された。死亡例は認められなかったが、薬液の血管外漏出によると考えられる尾の障害のため、0.1mg/kg 群の雌 1 例が投与 17 日後に、0.2mg/kg 群の雄 1 例が投与 13 日後に安楽死された。

投与 3 日後には、①血液検査で、血小板数及び網状赤血球数の低値（0.07mg/kg 以上の群）、好中球数の高値、リンパ球数の低値（0.1mg/kg 以上の群）、②血液生化学検査で、ALT 及び AST の高値（0.1mg/kg 以上の群）、尿素窒素及びコレステロールの高値、総タンパク及びアルブミンの低値（0.2mg/kg 群）、③臓器重量測定で肝臓重量の高値（0.2mg/kg 群）、④病理組織検査で、肝臓のクッパー細胞の肥大及び空胞化、肝細胞の変性及び壊死、腎尿細管の変性及び壊死、骨髄の出血及び細胞数減少、多臓器における有糸分裂像増加（0.07mg/kg 以上の群）、胸腺のリンパ球壊死、十二指腸粘膜固有層の壊死、直腸粘膜上皮の壊死（0.1mg/kg 以上の群）、脾臓のリンパ球枯渇（0.2mg/kg 群）が認められた。投与 22 日後には、肝臓重量の高値及び副腎皮質の有糸分裂像増加を除き、投与 3 日後に認められた毒性所見に回復傾向が認められた。

②細菌を用いた復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び *Escherichia coli*（WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験が実施され、代謝活性化系の有無に係らず復帰突然変異頻度の増加は認められなかったことから、DM1 は遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断された。

③ラット骨髄細胞を用いた小核試験

ラット（SD、雄 10 例/群）に DM1 0（溶媒）、0.01、0.05、0.1 及び 0.2mg/kg を単回静脈内投与した試験において、用量依存的な小核を有する多染性赤血球の増加が認められたことから、DM1 は染色体異常誘発性を有すると判断された。

＜審査の概略＞
機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。

神経毒性について
本薬のカニクイザル3カ月間反復投与試験では、神経毒性（脊髄の軸索変性、坐骨神経の軸索変性及びシュワン細胞肥大又は過形成）が10mg/kg群で14件認められたのに対し、カニクイザル6カ月間反復投与試験では10mg/kg群で1件認められたのみであった。機構は、神経毒性の発現機序及び神経毒性の発現率が試験間で異なった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。
ビンカアルカロイド系薬剤は、βチューブリンのGTPaseと安定な複合体を形成することでGTPの加水分解を阻害することにより、チューブリン重合阻害作用を示す。当該作用は、軸索の微小管消失や配列等の変化を引き起こし、有髄及び無髄神経線維の変化、軸索輸送の異常、細胞体へのニューロフィラメントの蓄積等を誘引するとともに、軸索障害の二次的な作用として、軸索周囲のシュワン細胞により構成される髄鞘の変化を生じると考えられている（Crit Rev Oncol Hematol 2012; 82: 51-77）。本薬の構成成分であるDM1は、ビンカアルカロイド系薬剤であるメイタンシンの誘導体であること（Cancer Res 1992; 52: 127-131）から、本薬の反復投与時に認められた神経毒性は、DM1のチューブリン重合阻害作用により引き起こされたと考えられる。
また、上記3カ月間及び6カ月間反復投与試験における本薬の曝露量（C_{max}及びAUC）を比較した結果、両試験で類似していたものの、3カ月間反復投与試験における遊離型DM1の曝露量は、6カ月間反復投与試験の約2倍であった。本薬投与により認められた神経毒性が、DM1のチューブリン重合阻害作用に起因した変化であると考えられることを踏まえると、遊離型DM1の曝露量の差異が、神経毒性の発現率の差異の原因であると考える。

機構は、以下のように考える。
申請者の回答を了承した。DM1が本薬から遊離する機序については、現時点では不明であるものの（「（ⅱ）＜審査の概略＞血漿中における本薬の代謝について」の項参照）、当該機序の解明により遊離型DM1の曝露量を増加させる要因が明らかとなり、副作用の軽減等に有益となる可能性があると考えることから、当該機序に関する新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

4. 臨床に関する資料
（ⅰ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要
＜提出された資料の概略＞
（1）分析法
1）トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）の測定法
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）（T-DM1、以下、「本薬」）のヒト血清中濃度は、固相化した[redacted]（以下、「[redacted]」）[redacted]抗体、[redacted]標識した[redacted]（[redacted]、以下、「[redacted]」）の[redacted]（以下、「[redacted]」）、及び[redacted]標識した[redacted]（以下、「[redacted]」）を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により測定された。

2）トラスツズマブ（遺伝子組換え）の測定法
DM1 結合型及び非結合型のトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「総トラスツズマブ」）のヒト血清中濃度は、開発初期の臨床試験では、固相化した[redacted] 及び [redacted] 標識した[redacted]（以下、「[redacted]」）[redacted] 抗体を用いた ELISA 法（第 1 法）により測定された。その後、開発の過程で、本薬とヒト化抗 HER2 モノクローナル抗

体であるペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ペルツズマブ」）との併用投与試験が実施され、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）及びペルツズマブはともにHER2 ECDと結合することから、ペルツズマブ存在下においても総トラスツズマブを特異的に測定する方法として、固相化した[redacted]抗体、[redacted]標識した抗[redacted]抗体及び[redacted]標識した[redacted]を用いたELISA法（第2法）が開発された。なお、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（それぞれJO22591試験及びJO22997試験）並びに海外第Ⅲ相試験（TDM4370g試験/BO21977試験、以下、「EMILIA試験」）では第2法が用いられた。

3）DM1の測定法

本薬から遊離したDM1（以下、「遊離型DM1」）のヒト血漿中濃度は、LC-MS/MS法により測定された。

4）MCC-DM1及びLys-MCC-DM1の測定法

DM1とマレイミドメチルシクロヘキサンカルボキシラート（以下、「MCC」）リンカーが結合した状態で遊離した代謝物（以下、「MCC-DM1」）及びリジン残基とともにMCC-DM1が遊離した代謝物（以下、「Lys-MCC-DM1」）のヒト血漿中濃度は、LC-MS/MS法により測定された。

5）抗治療薬抗体（ATA）の測定法

ヒト血清中の抗治療薬抗体（以下、「ATA」）は、開発初期の臨床試験（海外第Ⅰ相試験（TDM3569g試験）及び海外第Ⅱ相試験（TMD4258g試験））では、[redacted]を固相化した[redacted]、[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いた電気化学発光測定（以下、「ECLA」）法（カニクイザル抗T-DM1ポリクローナル抗体を陽性対照した場合、本薬非存在下、本薬100μg/mL存在下及びトラスツズマブ100μg/mL存在下における検出下限は、それぞれ115、1,580及び1,080ng/mL）が使用された。しかしながら、ECLA法で用いる分析機器の販売が中止されたことから、その後の臨床試験（EMILIA試験等）では、固相化した[redacted]、[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いたELISA法（カニクイザル抗T-DM1ポリクローナル抗体を陽性対照した場合、本薬非存在下及び本薬100μg/mL存在下における検出下限は、それぞれ52及び500ng/mL）が使用された。なお、上記測定法においてATAが検出された試料については、本薬及びトラスツズマブを用いた吸収試験を実施し、ATAの陽性*及び陰性の判定がなされた。

申請用法・用量で実施したEMILIA試験及びJO22997試験において、ATA測定時点での本薬の血清中濃度（平均値）はそれぞれ1.12～3.90及び1.31～1.93μg/mL、総トラスツズマブの血清中濃度（平均値）はそれぞれ6.37～13.1及び5.07～11.6μg/mLの範囲であったことを踏まえると、ATAの測定時点において、検体中の本薬及びトラスツズマブがATA測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

*：ECLA法及びELISA法ではともに、偽陰性と判定される確率を最小限に抑えることを目的として、偽陽性率が約5%となるようにカットポイントが設定された。

本薬に対する中和抗体の測定系は現時点において確立していないが、現在開発中である、と申請者は説明している。

6）HER2の発現状況の検査法

腫瘍組織中のHER2の発現状況は、主にDako社製HER2 FISH pharmDx kit又はAbbott Molecular社製PathVysion HER2 DNA Probe kitを用いた蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（以下、「FISH」）法及びDako社製HercepTestを用いた免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法により検討された。

（2）開発過程における原薬の製造工程の変更

原薬の開発過程において製造工程の変更が行われており（「2. ＜提出された資料の概略＞（1）3）ⅱ）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）、今般の承認申請において提出された臨床試験のうち、EMILIA 試験、海外第Ⅱ相試験（TDM4688g 試験及び TDM4450g 試験）、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（JO22591 試験及び JO22997 試験）においては *製法D／商用製法製剤、海外第Ⅰ相試験（TDM3569g 試験）及び海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験）においては *製法A 製剤、海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験及び TDM4450g 試験）においては *製法B 製剤がそれぞれ使用された。*製法A 製剤から *製法D／商用製法製剤に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されている。

（ⅱ）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

HER2 陽性乳癌患者に対する本薬単独投与時の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

なお、下記の臨床試験においては、本薬の前治療としてトラスツズマブを投与された患者も組み入れられており、本薬投与開始前にトラスツズマブが血清中に検出された患者が認められたことから、当該試験を基に本薬投与時における総トラスツズマブの PK について適切に評価することは困難であるため、当該試験結果の詳細は省略する。

（1）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：TDM3569g 試験＜2006 年 4 月～2009 年 6 月＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 54 例を対象に、本薬の最大耐用量（Maximum tolerated dose、以下、「MTD」）、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 0.3、0.6、1.2、2.4、3.6 及び 4.8mg/kg を 3 週間間隔、並びに本薬 1.2、1.6、2.0、2.4 及び 2.9mg/kg を 1 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では忍容性が確認された場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された。

1）3 週間間隔投与

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータ（PK 解析対象は 24 例）は下表のとおりであった。投与後、本薬は多相性の消失推移を示した。V_{ss} は用量によらず概ね一定であり、ヒト血漿容積（42.8mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同様の値であった。0.3、0.6 及び 1.2mg/kg 群と比較して、2.4、3.6 及び 4.8mg/kg 群における本薬の CL は低値を示し、また、$t_{1/2}$ は延長したことから、本薬の PK は低用量では非線形を示し、2.4mg/kg 以上の用量では線形性を示した。当該理由について、本薬は生体内で標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬を高用量で投与した場合、標的抗原との結合を介した消失経路が飽和した結果、CL が低下し、かつほぼ一定の値を示したと考えられる、と申請者は説明している。

また、いずれの群においても、第 1 サイクルにおける C_{trough} 及び C_{peak} は、第 2 サイクル以降の結果と概ね同様であったことから、$t_{1/2}$ の結果（1.3～4.1 日）も踏まえると、3 週間間隔で投与した場合、本薬の血清中濃度は第 1 サイクルで概ね定常状態に達すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（第 1 サイクル）

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.3	3	9.63±1.73	14.5±3.39	1.3±0.2	21.1±4.45	35.7±7.54
0.6	1	13.3	24.5	1.3	24.5	43.8
1.2	1	20.3	42.9	1.3	27.8	51.8
2.4	1	76.3	330	2.2	7.16	30.7
3.6	15	76.2±19.1	300±65.8	3.1±0.7	12.7±3.56	58.4±12.4
4.8	3	130±7.77	673±12.2	4.1±0.7	7.13±0.125	41.2±6.20

算術平均±標準偏差、PK パラメータはモデルによらない解析法により算出

PK解析対象の19/24例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は0.06～73μg/mLの範囲であり、本薬初回投与時における総トラスツズマブのC_{max}の0.1～72%に相当した。

遊離型DM1の血漿中濃度は、0.3mg/kg群ではいずれの測定時点においても定量下限（0.737ng/mL）未満であり、0.6及び1.2mg/kg群では投与後1又は2測定時点においてのみ定量可能であった。3.6及び4.8mg/kg群のC_{max}（平均値）はそれぞれ4.57及び5.66ng/mL、AUC_{last}（平均値）はそれぞれ6.00及び7.61ng･day/mL、AUC_{inf}（平均値）はそれぞれ9.11及び16.0ng・day/mLであり、遊離型DM1の曝露量は本薬と比較して低値を示した。また、いずれの群においても、第1サイクルの7日目以降に遊離型DM1が血漿中に定量可能であった患者は認められず、本薬の反復投与による遊離型DM1の蓄積は認められなかった。遊離型DM1のC_{max}は、本薬の用量の増加に比例して上昇する傾向が認められたが、用量で補正したAUC_{last}は、2.4、3.6及び4.8mg/kg群と比較して0.3、0.6及び1.2mg/kg群で低値を示す傾向が認められた。当該差異が認められた要因として、1.2mg/kg以下の用量を投与した場合、2.4～4.8mg/kg群と比較して、遊離型DM1の定量が可能な測定点が少なかったことが影響したと考える、と申請者は説明している。

2）1 週間間隔投与

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与後、本薬は多相性の消失推移を示した。C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例性を示し、CL、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} は用量によらず一定であったことから、本薬を 1 週間間隔で投与した場合、初回投与後における本薬の PK は 1.2～2.9mg/kg の用量範囲において線形性を示すと考える、と申請者は説明している。

また、V_{ss} はヒト血漿容積と同様であった。いずれの群においても、C_{trough} 及び C_{peak} は第 1 サイクルの 3 回目投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、第 2 サイクル以降における C_{trough} 及び C_{peak} は概ね同様であったことから、1 週間間隔で投与した場合にも、本薬の血清中濃度は第 1 サイクルで定常状態に達すると考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（第 1 サイクル）

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1.2	3	29.6±5.66	76.2±10.4	2.3±0.6	15.9±2.4	47.5±5.97
1.6	3	34.3±4.81	130±39.7	3.4±0.8	13.0±3.4	59.8±16.6
2.0	3	48.0±9.56	175±41.0	3.1±0.3	11.8±2.4	51.0±8.05
2.4	16	54.8±12.6	199±54.5	3.3±1.1	13.1±4.08	55.4±13.0
2.9	3	78.1±33.9	212±39.0	2.9±0.5	14.0±2.6	57.7±2.21

算術平均±標準偏差、PK パラメータはモデルによらない解析法により算出

PK解析対象の13/28例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は0.05～57.8μg/mLの範囲であり、本薬初回投与時における総トラスツズマブのC_{max}の0.1～64%に相当した。

検討された用量範囲において、遊離型 DM1 の C_{max} 及び AUC_{last}（ともに平均値）はそれぞれ 2.28～3.86ng/mL 及び 0.74～3.24ng･day/mL であり、2.0mg/kg 群を除き、概ね用量の増加に伴い上昇した。また、遊離型 DM1 の曝露量は本薬と比較して低値を示した。遊離型 DM1 の C_{trough} 及び C_{peak} に投与回数の増加に伴う上昇は認められなかったことから、1 週間間隔で投与した場合にも、本薬の反復投与による遊離型 DM1 の蓄積は認められなかった。

（2）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.2：JO22591試験＜[redacted]年[redacted]月～実施中［データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 10 例を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1.8、2.4 及び 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与後、本薬は多相性の消失推移を示し、投与終了 30 分後又は 4 時間後に最も高値を示した後、投与 2 日後まで急速に低下し、その後は緩やかに低下した。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} は用量比例性を示し、CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は用量によらず概ね一定であったことから、1.8～3.6mg/kg の用量範囲において、本薬の PK は線形性を示すと考える、と申請者は説明している。第 2 サイクル以降における C_{trough} 及び C_{peak} はサイクル間で概ね同様であり、また、第 2 サイクル以降における C_{peak} の実測値から算出した蓄積係数（以下、「R_{obs}（C_{peak}）」）（平均値：0.945～1.410）は、消失速度定数（K_{el}）より算出した蓄積係数（以下、「R_{kel}」）（平均値：1.002～1.027）と概ね同様であった。

本薬の PK パラメータ（第 1 サイクル）

投与量（mg/kg）	n	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg･day/mL）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）
1.8	1	35.3	139	141	2.39	12.9	57.1
2.4	4	43.4±15.2	203±69.9	204±70.5	2.88±0.317	13.4±6.34	67.6±20.3
3.6	5	82.0±10.0	338±36.2	346±41.1	3.74±1.15	10.6±1.26	59.1±6.62

算術平均±標準偏差、PK パラメータはモデルによらない解析法により算出

PK解析対象の5/10例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は0.0478～31.8μg/mLの範囲であり、本薬初回投与時における総トラスツズマブのC_{max}の0.052～39%に相当した。

遊離型DM1のPKパラメータは下表のとおりであった。遊離型DM1の血漿中濃度は投与終了30分後に最も高値を示し、その後、経時的に低下した。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}に用量の増加に伴う上昇は認められなかった。また、第2サイクル以降の遊離型DM1のC_{peak}の推移は、ほぼ一定の値で推移した。なお、1.8mg/kg群の1/1例、2.4mg/kg群の1/4例、及び3.6mg/kg群の2/5例については消失相を評価できなかったことから、当該患者におけるAUC_{inf}、$t_{1/2}$等のPKパラメータは算出できなかった、と申請者は説明している。

遊離型 DM1 の PK パラメータ（第 1 サイクル）

投与量（mg/kg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（day）	AUC_{last}（ng･day/mL）	AUC_{inf}（ng･day/mL）	$t_{1/2}$（day）
1.8	1	1.48	0.0850	0.247	－	－
2.4	4	4.18±1.11	0.153±0.0867	6.73±5.33	11.7±7.95*	2.59±2.67*
3.6	5	3.41±1.15	0.0814±0.00385	3.49±2.13	8.28±3.63*	3.12±1.28*

算術平均±標準偏差、*：n=3

また、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度、並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度と、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）との関連を検討した結果、いずれも QTcF との間に明確な関連は認められなかった。

（3）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：TMD4258g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

HER2 標的療法を含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 112 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータは、第 1 サイクルと第 4 サイクルで概ね同様であった。

PK 解析対象の 47/108 例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は 0.044～66.9μg/mL の範囲であった。

血漿中の遊離型 DM1 は、ほとんどの患者において本薬投与終了後 30 分時点のみで定量可能（定量下限値：0.737ng/mL）であった。また、第 1 サイクルと第 4 サイクルとの間で遊離型 DM1 の C_{max} は同様であり、第 1～4 サイクルの間で遊離型 DM1 の血漿中濃度は 17ng/mL 以下であった。

PK パラメータ（第 1 及び 4 サイクル）

	測定日	n	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg･day/mL）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）
本薬	第 1 サイクル	101	80.9±20.7	450±126	457±129	3.53±0.7	8.51±2.7	28.4±12.9
	第 4 サイクル	69	68.9±21.8	461±136	499±260	4.43±1.7	8.41±4.3	45.2±43.0
総トラスツズマブ	第 1 サイクル	104	88.0±30.2	753±407	1,040±1,030	9.18±10.9	5.64±6.3	46.5±58.4
	第 4 サイクル	71	85.7±24.7	888±294	1,330±1,040	11.2±6.3	3.54±2.2	46.1±19.9
遊離型 DM1	第 1 サイクル	105	5.35±2.03*	－	－	－	－	－
	第 4 サイクル	83	5.89±2.23*	－	－	－	－	－

算術平均±標準偏差、*：単位は ng/mL

（4）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：TDM4374g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤、カペシタビン（以下、「Cape」）、トラスツズマブ並びにラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「ラパチニブ」）による化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者 110 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータは、第 1 サイクルと第 4 サイクルで概ね同様であった。

PK 解析対象の 57/108 例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は 0.0503～122μg/mL の範囲であった。

血漿中の遊離型 DM1 濃度は、ほとんどの患者で本薬投与終了後 30 分時点のみ定量可能（定量下限値：0.737ng/mL）であった。また、第 1 サイクルと第 4 サイクルとの間で遊離型 DM1 の C_{max} は同様であり、第 1～4 サイクルの間で遊離型 DM1 の血漿中濃度は 25ng/mL 以下であった。

PK パラメータ（第 1 及び 4 サイクル）

	測定日	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg･day/mL)	AUC_{inf} (μg･day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	第 1 サイクル	105	79.5±21.1	475±141	486±141[*1]	3.96±0.964[*1]	8.04±2.97[*1]	31.2±10.9[*1]
	第 4 サイクル	82	78.3±25.6	456±162	－	4.33±0.757[*2]	7.27±2.49[*2]	39.3±32.8[*2]
総トラスツズマブ	第 1 サイクル	105	89.9±31.3	837±460	1,150±852	9.38±4.90[*3]	4.55±2.64[*3]	43.2±16.3[*3]
	第 4 サイクル	82	89.2±29.1	700±250	－	9.96±4.81[*4]	3.26±1.66[*4]	39.6±13.3[*4]
遊離型 DM1	第 1 サイクル	104	5.36±2.56[*5]	－	－	－	－	－
	第 4 サイクル	81	5.07±1.92[*5]	－	－	－	－	－

算術平均±標準偏差、*1：n=102、*2：n=67、*3：n=100、*4：n=61、*5：単位は ng/mL

（5）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2：TDM4450g 試験＜2008 年 9 月～2011 年 8 月＞）

手術の補助化学療法を除く化学療法未治療の HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 137 例（PK 解析対象は 67 例）を対象に、トラスツズマブとドセタキセル水和物（以下、「DTX」）との併用投与（以下、「トラスツズマブ/DTX 群」）と本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータは、第 1 サイクルと第 5 サイクルで概ね同様であった。

PK 解析対象の 18/67 例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は 0.0449～27.3μg/mL の範囲であった。

第 1 及び 5 サイクルにおける遊離型 DM1 濃度については、ほとんどの患者で本薬投与終了後 30 分時点のみ定量可能（定量下限値：0.737ng/mL）であったことから、C_{max} のみを用いて評価を行った。第 1 サイクルと第 5 サイクルとの間で C_{max} は同様であり、第 1～5 サイクルの間で遊離型 DM1 の血漿中濃度は 17.6ng/mL 以下であった。

PK パラメータ（第 1 及び 5 サイクル）

	測定日	n	C_{max} (μg/mL)	AUC[*1] (μg･day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	第 1 サイクル	62	84.2±30.6	495±158[*2]	3.49±0.743[*2]	8.23±3.95[*2]	30.2±21.3[*2]
	第 5 サイクル	39	79.1±23.7	473±141[*3]	4.22±0.597[*3]	6.67±1.58[*3]	33.6±12.4[*3]
総トラスツズマブ	第 1 サイクル	60	83.3±20.5	700±260[*4]	5.76±1.96[*4]	6.17±4.31[*4]	38.6±11.8[*4]
	第 5 サイクル	38	108±71.0	788±323	8.34±2.14[*5]	3.05±0.887[*5]	34.8±10.5[*5]
遊離型 DM1	第 1 サイクル	63	5.11±2.34[*6]	－	－	－	－
	第 5 サイクル	50	4.71±2.25[*6]	－	－	－	－

算術平均±標準偏差、*1：第 1 サイクルは AUC_{inf}、第 5 サイクルは AUC_{last}、*2：n=60、*3：n=35、*4：n=51、*5：n=34、*6：単位は ng/mL

（6）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-3：JO22997 試験＜[redacted] 年 [redacted] 月～実施中［データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 76 例（PK 解析対象は 32 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1、MCC-DM1 及び Lys-MCC-DM1 の血漿中濃度が検討された。

本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK パラメータは下表のとおりであった。第

2 サイクル以降の各サイクルにおける本薬の C_{peak} 及び C_{trough}（ともに平均値）はそれぞれ 66.2～78.6 及び 1.15～1.81μg/mL の範囲であり、また、R_{obs}（C_{peak}）（0.992）は R_{kel}（1.022）と同様であった。

PK 解析対象の 22/32 例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は 0.144～22.7μg/mL の範囲であった。

第 1 サイクルにおける遊離型 DM1 の血漿中濃度は投与終了 30 分後に最高値（平均値：3.79ng/mL）を示した後、投与 15 日までに全例で定量下限（0.737ng/mL）未満となった。第 2 サイクル以降の C_{peak}（平均値）は 2.93～4.58ng/mL の範囲で推移し、第 16 サイクルまでの血漿中遊離型 DM1 濃度の最高値は 6.82ng/mL であった。遊離型 DM1 の C_{trough} は、いずれの測定時点においても定量下限（0.737ng/mL）未満であった。

PK パラメータ（第 1 サイクル）

	C_{max} （μg/mL）	AUC_{last} （μg･day/mL）	AUC_{inf} （μg･day/mL）	$t_{1/2}$ （day）	CL （mL/day/kg）	V_{ss} （mL/kg）
本薬	78.8±13.9	357±66.6	365±68.4[*1]	3.62±0.782[*1]	10.3±2.30[*1]	54.9±13.9[*1]
総トラスツズマブ	81.6±12.4	526±126	657±231[*1]	8.38±3.55[*1]	6.18±2.35[*1]	64.5±16.7[*1]
遊離型 DM1	3.78±0.931[*2]	5.46±6.68[*3]	－	－	－	－

算術平均±標準偏差、n=31、*1：n=30、*2：単位は ng/mL、*3：単位は ng･day/mL

第1サイクルにおけるMCC-DM1の血漿中濃度は投与終了30分後に最高値（平均値：8.65ng/mL）を示し、8日目までに全例で定量下限（2.93ng/mL）未満となった。第2サイクル以降におけるMCC-DM1のC_{peak}（平均値）は5.60～10.4ng/mLの範囲で推移し、反復投与によるMCC-DM1の蓄積は認められなかった。MCC-DM1のC_{trough}は、第6サイクル投与開始前において1例で定量可能（7.24ng/mL）であったことを除き、いずれの測定時点においても定量下限未満であった。

また、Lys-MCC-DM1の血漿中濃度は、第4サイクルの8日目において1例で定量可能（1.41ng/mL）であったことを除き、いずれの測定時点においても定量下限（1.10ng/mL）未満であった。

（7）海外第Ⅱ相試験（5.3.4.2-1：TDM4688g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 51 例を対象に、本薬が QTc 間隔に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされた。

本薬投与後における QTcF のベースラインからの変化量（以下、「ΔQTcF」）の平均値は、第 1 サイクルの投与終了 15 分後においては 1.2msec であり、投与 8 日目まで低下傾向を示した。その後、ΔQTcF は上昇し、第 3 サイクルの投与終了 15 分後及び 1 時間後ではいずれも 4.7msec であった。また、ΔQTcF の 95%信頼区間（以下、「CI」）の上限は、いずれの測定時点においても 10msec 未満であった。以上より、本薬が QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また､本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度､並びに遊離型DM1の血漿中濃度とΔQTcFとの関連について、非線形混合効果モデルを用いて検討した結果、いずれについても曝露量の上昇に伴うΔQTcFの上昇傾向が認められたものの、第1サイクルではすべての濃度範囲において、第3サイクルでは概ねすべての濃度範囲において、ΔQTcFの95%CIの上限は10msec未満であった。

（8）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：TDM4370g試験（EMILIA試験）＜2009年2月～実施中［デ

ータカットオフ日：2012年1月］＞）

タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 991 例（PK 解析対象は 350 例）を対象に、本薬単独投与（以下、「本薬群」）と、ラパチニブ及び Cape との併用投与（以下、「ラパチニブ/Cape 群」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90±10 分間（2 回目以降の投与では安全性に問題がなかった場合には 30±10 分まで短縮可能）かけて点滴静脈内投与することとされ、本薬及び総トラスツズマブの血清中濃度並びに遊離型 DM1 の血漿中濃度が検討された（下表）。

本薬の血清中濃度推移及び PK パラメータともに第 1 サイクルと第 4 サイクルとの間で同様であった。

PK 解析対象の 216/316 例において、本薬投与前にトラスツズマブが血清中に検出された。本薬投与開始前における総トラスツズマブの血清中濃度は 0.0633～124μg/mL の範囲であった。

第 1 サイクルにおける遊離型 DM1 濃度が、ほとんどの患者で本薬投与終了後 30 分時点のみ定量可能（定量下限値：0.737ng/mL）であったことから、C_{max} のみを用いて評価を行った。第 1 サイクルと第 4 サイクルとの間で C_{max} は同様であり、すべてのサイクルにおいて、遊離型 DM1 の血漿中濃度は 59.7ng/mL 以下であった。

PK パラメータ（第 1 及び 4 サイクル）

	測定日	n	C_{max}（μg/mL）	AUC[*1]（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）
本薬	第 1 サイクル	292	83.4±16.5	489±122	3.68±0.886	7.81±2.18	29.5±14.6
	第 4 サイクル	257	85.0±33.4	475±127	4.19±0.679	7.10±1.89	33.3±11.4
総トラスツズマブ	第 1 サイクル	291	86.3±20.1	816±422	7.80±4.01	5.35±2.33	42.2±15.6
	第 4 サイクル	256	87.4±30.7	604±166	6.92±2.22	4.68±1.93	41.4±14.5
遊離型 DM1	第 1 サイクル	287	4.61±1.61[*2]	－	－	－	－
	第 4 サイクル	267	5.13±4.09[*2]	－	－	－	－

算術平均±標準偏差、*1：第 1 サイクルは AUC_{inf}、第 4 サイクルは AUC_{last}、*2：単位は ng/mL

（9）母集団薬物動態（PPK）解析

海外第Ⅰ相試験（TDM3569g 試験）、海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験及び TDM4450g 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EMILIA 試験）の 5 試験から得られた乳癌患者 671 例（9,934 測定時点）の PK データを基に、一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。本薬の PK パラメータ（CL、V_c、Q 及び V_p）に対する共変量として、体重、体格指数（BMI）、体表面積（BSA）、人種、標的病変の最長の合計、非標的病変数、転移部位数、骨転移の有無、肝転移の有無、HER2 ECD 濃度、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、血清アルブミン、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、国際標準化比（INR）、クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）、血清中クレアチニン濃度、地域（アジア及びアジア以外）及び全身療法の治療歴の有無が検討された。

申請者は、PPK 解析の結果について、以下のように説明している。

- 本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として、CL については体重、HER2 ECD 濃度、血清アルブミン、標的病変の最長の合計、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及び AST が、V_c については体重がそれぞれ選択された。CL は、体重、HER2 ECD 濃度、標的病変の最長の合計又は AST が高値を示す患者では上昇し、血清アルブミン又はベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度が高値を示す患者では低下した。また、V_c は体重が高値の患者で上昇した。
- 平均的な患者（体重、HER2 ECD 濃度、血清アルブミン、標的病変の最長の合計、ベ

ースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及びASTがそれぞれ70kg、25ng/mL、41g/L、9cm、0μg/mL及び27U/Lの場合）におけるCLは0.676L/day（個体間変動：19.11%）と推定され、また、平均的な患者（体重が70kgの場合）におけるV_cは3.127L（個体間変動：11.66%）と推定された。最終モデルにおけるQ及びVpはそれぞれ1.534L/day（個体間変動：180.8%）及び0.660L（個体間変動：74.5%）と推定された。

- 本薬のPKパラメータに対する有意な共変量として選択された因子（体重、HER2 ECD濃度、血清アルブミン、標的病変の最長の合計、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及びAST）が、定常状態における本薬の曝露量（AUC、C_{max}及びC_{trough}）に及ぼす影響が検討された。その結果、定常状態における本薬のAUC及びC_{max}に最も影響を及ぼす共変量として体重が選択された。

申請者は、上記の結果を基に、以下のように説明している。

本薬の曝露量に最も影響を及ぼす共変量であることが示唆された「体重」についても、その影響の程度は大きくなく、臨床的な意義は小さいと考えられた。したがって、上記の共変量（体重、HER2 ECD濃度、血清アルブミン、標的病変の最長の合計、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及びAST）による本薬の用量調節は必要ないと考える。

（10）本薬のPKに及ぼすATAの影響

ATAの発現状況は、国内第Ⅰ相試験（①JO22591試験：10例）、海外第Ⅰ相試験（②TDM3569g試験：48例）、国内第Ⅱ相試験（③JO22997試験：73例）、海外第Ⅱ相試験（④TDM4258g試験：108例、⑤TDM4374g試験：108例、⑥TDM4688g試験：47例、⑦TDM4450g試験：65例）及び海外第Ⅲ相試験（⑧EMILLIA試験：460例）において検討された。なお、ATAは、TDM3569g試験及びTDM4258g試験ではECLA法、その他の臨床試験ではELISA法により測定された。

上記の臨床試験において、本薬投与前では44/908例（4.8%）、投与後では47/919例（5.1%）でATA陽性と判定された。なお、本薬投与開始前にATA陽性と判定された30/47例は、本薬投与後に陰性と判定されたことから、いずれも偽陽性と考えられる、と申請者は説明している。海外5試験において、ATA陽性例と陰性例との間で本薬のPK（第1サイクルにおけるAUC_{inf}及びC_{max}）を比較した結果、いずれの試験においてもATA陽性例と陰性例との間で本薬のPKに明確な差異は認められなかった。なお、JO22591試験及びJO22997試験において、ATA陽性例はそれぞれ1及び2例と少数例であったことから、国内試験成績に基づき、本薬のPKに及ぼすATAの影響について明確にすることはできなかった、と申請者は説明している。

（11）薬物動態学的相互作用

本薬とペルツズマブを併用投与した場合、本薬のPKにペルツズマブは影響を及ぼさないこと、及びペルツズマブのPKに本薬は影響を及ぼさないことが報告されている（Curr Drug Metab 2012; 13: 911-22）。

また、申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬の構成成分であるDM1は、非臨床試験において、主にCYP3A4により代謝されること、及びP-gpの基質となることが示されている（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）薬物動態学的相互作用」の項参照）ものの、本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。したがって、海外第Ⅲ相試験（EMILIA試験）で得られたPKデータに基づき、CYP3A4阻害剤、CYP3A4誘導剤又はP-gp阻害剤との併用が、本薬投与後の本薬、総トラスツズマブ及び遊離型DM1のPKに及ぼす影響を検討した。その結果、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型DM1のPKパラメータは併用薬の種類

（CYP3A4 阻害剤又は誘導剤、P-gp 阻害剤）によらず同様であった。以上より、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤又は P-gp 阻害剤との併用は、本薬投与後の本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK に影響を及ぼさないと考えられた。しかしながら、本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施していないことを踏まえ、*in vitro* において、遊離型 DM1 が CYP3A4 及び P-gp の基質であることが示されていることについては、添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。

（12）肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の理由から、現時点において、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して本薬の用量を調整する必要はないと考える、と説明している。

- PPK 解析において、腎機能の指標と考えられる CrCL は、本薬の PK パラメータ（CL、V_c、Q 及び V_p）に対する共変量として選択されなかったこと（「(9)母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- 上記 PPK 解析の最終モデルに基づきベイズ推定した本薬の CL 及び V_c を、腎機能障害の程度により分類した（正常 : CrCL 90mL/min 以上、軽度 : 同 60mL/min 以上 90mL/min 未満、中等度 : 同 30mL/min 以上 60mL/min 未満、重度 : 同 15mL/min 以上 30mL/min 未満）。その結果、腎機能が正常（361 例）、軽度障害（254 例）、中等度障害（53 例）及び重度障害（1 例）の患者における CL 及び V_c の分布は概ね同様の値の範囲内であり、本薬の PK は腎機能の影響を受けないと考えられたこと。
- PPK 解析において、肝機能の指標と考えられる血清アルブミン及び AST が本薬の CL に対する有意な共変量として選択されたたものの、感度分析の結果、当該共変量が定常状態における AUC、C_{max} 及び C_{trough} に及ぼす影響の程度はそれぞれ 10%未満、1%未満及び 31%未満であったことから、本薬の PK に及ぼす血清アルブミン及び AST の影響の程度は小さいと考えること。

なお、本薬の臨床試験では肝機能が低下した患者が除外されており、PPK解析の結果は限定された範囲内での検討結果であること、及びラットにおけるDM1の排泄経路は主に胆汁を介した糞中排泄であること（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（5）排泄」の項参照）を踏まえ、肝機能の低下が本薬のPK及び安全性に及ぼす影響について検討することを目的とした臨床薬理試験（BO25499試験）を実施中である。

（13）血清中トラスツズマブ濃度及びHER2 ECD濃度が本薬のPKに及ぼす影響

ベースライン時において血中に存在するトラスツズマブは、標的抗原（HER2）依存的な経路による本薬の消失に影響を及ぼす可能性が考えられたこと、及びベースライン時における HER2 ECD 濃度は、トラスツズマブの PK に影響を及ぼす共変量の一つであることが報告されており（Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56: 361-9）、本薬の PK に対しても HER2 ECD 濃度が影響を及ぼす可能性が考えられたことから、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及び HER2 ECD 濃度と、本薬の曝露量との関連が検討された。

TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験、TDM4688g 試験及び EMILIA 試験において、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度と本薬の曝露量との関連が試験ごとに検討された。また、JO22997 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び EMILIA 試験において、ベースライン時における HER2 ECD 濃度と本薬の曝露量との関連が試験ごとに検討された。また、その結果、いずれの試験においても、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及び HER2 ECD 濃度と、本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

さらに、PPK解析の結果、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及びHER2 ECD濃度は本薬のPKに影響を与える共変量として選択されたが、当該共変量が本薬のPKに

及ぼす影響は小さいことが示されている（「(9) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
以上より、ベースライン時におけるトラスツズマブの血清中濃度及び HER2 ECD 濃度は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

（14）曝露量と有効性及び安全性との関連

①曝露量と有効性との関係

EMILIA 試験において、本薬を投与した際の本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の曝露量と有効性との関連が検討された。第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} の中央値を基準に分割した部分集団別に、全生存期間（以下、「OS」）（無増悪生存期間（以下、「PFS」）の最終解析時に実施した中間解析の結果）及び PFS の Kaplan-Meier 曲線を比較した。その結果、第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} と、OS 及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。さらに、奏効例と非奏効例との間で本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の曝露量は同様であった。

なお、TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験においても同様に、第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} と奏効との間に明確な関連は認められなかった。

JO22997 試験において、本薬を投与した際の第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} と、最良総合効果との関連を検討した結果、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の曝露量は部分奏効（以下、「PR」）例において進行（以下、「PD」）例と比較して高値傾向が認められたものの、PR 例、安定（SD）例及び PD 例との間で曝露量は概ね同様であった。

②曝露量と安全性との関係

HER2 陽性乳癌患者を対象とした海外 5 試験 618 例の結果に基づき、本薬を投与した際の本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の曝露量と安全性との関連が検討された。

第 1 サイクルにおける本薬の C_{max} 及び AUC_{last}、総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} と、Grade 3 又は 4 の血小板減少症及び肝毒性の発現との間に明確な関連は認められなかった。また、第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{last} 並びに遊離型 DM1 の C_{max} をそれぞれの四分位点で分割した部分集団別に臨床検査値（ALT、AST、総ビリルビン値及び血小板数）の推移（第 1～16 サイクル）を比較した結果、臨床検査値の個体間変動が大きく、本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の曝露量と臨床検査値の推移との間に明確な関連は認められなかった。

JO22997 試験において、第 1 サイクルにおける本薬の AUC_{inf} を四分位点で分割した部分集団別に臨床検査値（血小板数、AST 及び ALT）の推移（第 1～16 サイクル）を比較した結果、海外試験結果を用いた検討結果と同様に、臨床検査値の個体間変動が大きく、本薬の曝露量と臨床検査値の推移との間に明確な関連は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）日本人と外国人における本薬の PK

申請者は、以下の点から、本薬の PK について日本人と外国人との間に明確な差異は認められていない、と説明している。

- 国内第 I 相試験（JO22591 試験）、及び JO22591 試験と同一の条件で採血が行われた海外第 I 相試験（TDM3569g 試験）について、3.6mg/kg 群から得られた本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK データを比較した。その結果、第 1～10 サイクルにおける本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の C_{peak} 及び C_{trough} は両試験で同様の推移

を示し、また、第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{inf} 及び C_{max}、並びに遊離型 DM1 の C_{max} の分布は試験間で概ね同様の範囲であった。

- 国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）、及び JO22997 試験と同一の条件で採血が行われた海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験）について、3.6mg/kg 群から得られた本薬、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の PK データを比較した。その結果、第 1 サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{inf}（平均値）は、TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験と比較して JO22997 試験で低値を示す傾向が認められたものの、第1サイクルにおける本薬及び総トラスツズマブの AUC_{inf} 及び C_{max}、並びに遊離型 DM1 の C_{max} の分布は試験間で概ね同様の範囲内であった。
- 国内臨床試験（JO22591 試験及び JO22997 試験）及び海外臨床試験（TDM3569g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び EMILIA 試験）から得られた PK データを用いて、上記 PPK 解析の最終モデルに基づき本薬の PK パラメータを推定し、CL 及び V_c を国内外で比較した。なお、本薬の PK に最も影響を及ぼす共変量として体重が示唆されていることから、当該比較検討には体重で標準化した CL 及び V_c を用いた。その結果、当該 PK パラメータの分布は日本人と外国人との間で同様であった。また、当該 PK パラメータを用いて、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で反復投与した際の定常状態における本薬の AUC、C_{max} 及び C_{min} を推定した結果、日本人と外国人との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

（2）肝機能障害患者における本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者において本薬の用量を調整する必要はないと説明している（「＜提出された資料の概略＞（12）肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響」の項参照）。

機構は、提出された資料から、現時点において、肝機能障害患者において本薬の用量を調整する必要はない旨の申請者の説明は概ね了承可能と考えるが、実施中の BO25499 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 1 試験及び第Ⅱ相試験 1 試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅱ相試験 2 試験の計 3 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO22591	Ⅰ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	10	1.8、2.4又は3.6mg/kgを3週間間隔投与	安全性 PK
		JO22997	Ⅱ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	76	3.6mg/kgを3週間間隔投与	有効性
	海外	TDM3569g	Ⅰ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	54	① 3週間間隔：0.3、0.6、1.2、2.4、3.6又は4.8mg/kg ② 1週間間隔：1.2、1.6、2.0、2.4又は2.9mg/kg	安全性 PK
		TDM4258g	Ⅱ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	112	3.6 mg/kgを3週間間隔投与	有効性
		TDM4374g	Ⅱ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する乳癌	110	3.6 mg/kgを3週間間隔投与	有効性
		TDM4370g/ BO21977 （EMILIA）	Ⅲ	タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有するHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	991 ①495 ②496	① 本薬群：本薬3.6mg/kgを3週間間隔投与 ② Lap/Cape群：Lap 1,250mg/日を3週間経口投与、Cape 2,000mg/m^2/日を2週間経口投与・1週間休薬	有効性 安全性
参考	海外	TDM4373g/ BO22495	Ⅰ/Ⅱ	化学療法未治療又は化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	67	本薬は3週間間隔で2.4、3.0又は3.6mg/kg投与、ペルツズマブは、第1サイクルの1日目に初回用量として840mg、次サイクル以降は420mgを3週間間隔投与	安全性
		TDM4450g/ BO21976	Ⅱ	化学療法未治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	137 ①67 ②70	① 本薬群：本薬3.6mg/kgを3週間間隔投与 ② トラスツズマブ/DTX群：第1サイクルの1日目では、トラスツズマブ8mg/kg及びDTX 75又は100mg/m^{2}を投与し、それ以降のサイクルの1日目にトラスツズマブ6mg/kg、DTX 75～100mg/m^{2}を3週間間隔投与	安全性
		TDM4688g	Ⅱ	化学療法既治療のHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌	51	3.6mg/kgを3週間間隔投与	安全性

Lap：ラパチニブトシル酸塩水和物、Cape：カペシタビン、トラスツズマブ：トラスツズマブ（遺伝子組換え）、DTX：ドセタキセル水和物、PK：薬物動態

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK等に関する試験成績は、「（ⅰ）生物薬剤学的試験成績及び関連する分析方法の概要」及び「（ⅱ）臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

＜評価資料＞

（1）国内臨床試験

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.2：JO22591試験＜[redacted]年[redacted]月～実施中［安全性データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行したHER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：コホート1：1.8mg/kg（3週間間隔投与）1例以上、コホート2：2.4mg/kg（3週間間隔投与）3例以上、コホート3：3.6mg/kg（3週間間隔投与）3例以上）を対象に、本薬の静脈内投与時における安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内3施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.8、2.4及び3.6mg/kgを3週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された10例全例（コホート1：1例、コホート2：4例、コホート3：5例）

に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

用量制限毒性（以下、「DLT」）評価期間（第 1 サイクル）に発現した DLT に該当する有害事象は 1 例認められた。DLT 評価可能例が 10 例となった時点で、Continual reassessment method（以下、「CRM」）により推定した DLT 発現確率が、予め設定した目標 DLT 発現確率である 25%に最も近い用量は、以降の登録例の結果によらず 3.6mg/kg となったため、MTD は 3.6mg/kg と推定された。

安全性について、治験薬最終投与後 28 日目までの死亡は認められなかった。

2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：JO22997 試験＜[redacted]年[redacted]月～実施中［安全性データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：70 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 29 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 76 例のうち、3 例は未投与であったことから、本薬が投与された 73 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目として設定された独立判定機関（以下、「IRF」）評価に基づく最良総合判定及び奏効率は下表のとおりであり、Clopper-Pearson 法によって推定した奏効率の 90%CI の下限は事前に設定した閾値の 20%を上回った。

最良総合判定及び奏効率（RECIST、有効性解析対象集団）

	例数（%） 73 例	
	IRF 評価	治験責任医師評価
最良総合判定		
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	28（38.4）	21（28.8）
安定（SD）	20（27.4）	33（45.2）
進行（PD）	22（30.1）	16（21.9）
評価不能	3（4.1）	3（4.1）
奏効（CR＋PR）（奏効率［90%CI］（%））	28（38.4［28.8, 48.6］）	21（28.8［20.2, 38.7］）

安全性について、治験薬最終投与後 28 日目までの死亡は認められなかった。

（2）海外臨床試験

1）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：TDM3569g 試験＜2006 年 4 月～2009 年 6 月＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：50～60 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 0.3、0.6、1.2、2.4、3.6 及び 4.8mg/kg を 3 週間間隔、並びに 1.2、1.6、2.0、2.4 及び 2.9mg/kg を 1 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 54 例のうち、病勢進行による肝機能異常又は患者の同意撤回により本薬が投与されなかった 2 例を除いた 52 例を安全性解析対象とした。

3 週間間隔投与及び 1 週間間隔投与の MTD は、それぞれ 3.6mg/kg 及び 2.4mg/kg であった。

安全性について、治験薬最終投与後 30 日目までの死亡は認められなかった。

2）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：TDM4258g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

HER2 標的療法を含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発

乳癌患者（目標患者数：100 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 32 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 112 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。また、主要解析の時点（約 6 カ月の観察期間後）で、112 例中 109 例が有効性の評価が可能であり、最終解析の時点では、108 例が有効性の評価が可能であった。

有効性について、主要評価項目として設定された IRF 評価に基づく最良総合判定及び奏効率は下表のとおりであり、Blyth-Still-Casella 法によって推定した 95%CI の下限は、事前に設定した閾値である 14%を上回った。

最良総合判定及び奏効率（RECIST、有効性解析対象集団）

	例数（%） 108 例	
	IRF 評価	治験責任医師評価
最良総合判定		
完全奏効（CR）	0	4（3.7）
部分奏効（PR）	29（26.9）	38（35.2）
安定（SD）	55（50.9）	44（40.7）
進行（PD）	22（20.4）	22（20.4）
評価不能	1（0.9）	0
欠測	1（0.9）	0
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI］（%））	29（26.9［19.2, 35.8］）	42（38.9［29.7, 48.5］）

安全性について、治験薬最終投与後 30 日目までの死亡は 3 例に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例 2 例を除く患者の死因は呼吸不全であり、本薬との因果関係は否定された。

3）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：TDM4374g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤、Cape、トラスツズマブ並びにラパチニブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者（目標患者数：100 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 44 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 110 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目として設定された IRF 評価に基づく最良総合判定及び奏効率は下表のとおりであり、Blyth-Still-Casella 法によって推定した奏効率の 95%CI の下限は、事前に設定した閾値である 14%を上回った。

最良総合判定及び奏効率（RECIST、有効性解析対象集団）

	例数（%） 110 例	
	IRF 評価	治験責任医師評価
最良総合判定		
完全奏効（CR）	0	2（1.8）
部分奏効（PR）	36（32.7）	34（30.9）
安定（SD）	51（46.4）	56（50.9）
進行（PD）	20（18.2）	16（14.5）
評価不能	2（1.8）	1（0.9）
欠測	1（0.9）	1（0.9）
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI］（%））	36（32.7［24.1, 42.1］）	36（32.7［24.1, 42.1］）

安全性について、治験薬最終投与後 30 日目までの死亡は 1 例に認められ、死因は肝機能異常であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

4）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：TDM4370g/BO21977（EMILIA）試験＜2009 年 2 月～実施中［データカットオフ：2012 年 1 月］＞）

タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：980 例）を対象に、本薬群とラパチニブ/Cape 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 213 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3.6mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。また、ラパチニブ/Cape 群では、ラパチニブ 1,250mg/日を 3 週間経口投与、及び Cape 2,000mg/m^2/日を 2 週間経口投与後、1 週間休薬することとされた。なお、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで投与継続することが可能とされた。

本試験に登録された 991 例全例（ラパチニブ/Cape 群 496 例、本薬群 495 例）が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回は投与された 978 例（本薬群 490 例、ラパチニブ/Cape 群 488 例）が安全性の解析対象とされた。

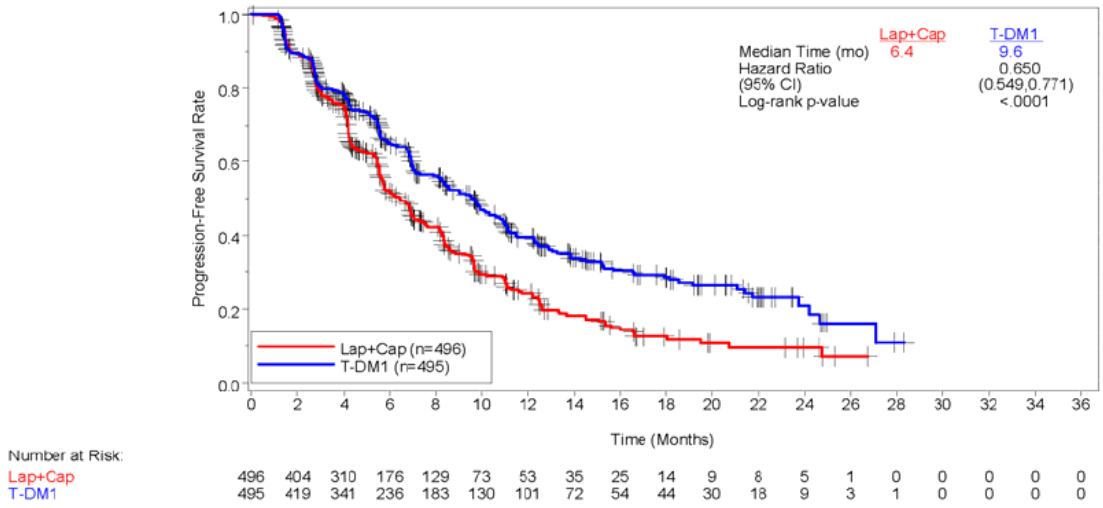
本試験の開始時点において、主要評価項目として PFS（IRF 評価）、副次的評価項目として OS が設定されていた。なお、PFS の目標イベント数としては、ラパチニブ/Cape 群に対する本薬群の PFS（IRF 評価）に関するハザード比が 0.75（ラパチニブ/Cape 群の中央値が 6.2 カ月、本薬群の中央値が 8.3 カ月に相当）と仮定すると、両側 5%水準で 90%の検出力を確保するには約 508 イベントが必要であったことから、本試験の目標患者数は 580 例と設定された。しかしながら、米国食品医薬品局（FDA）との議論を踏まえ、2010 年 10 月に当時副次的評価項目とされていた OS を主要評価項目として追加する治験実施計画書の改訂が行われた。当該改訂に伴い、OS の目標イベント数としては、ラパチニブ/Cape 群に対する本薬群の OS に関するハザード比が 0.8（ラパチニブ/Cape 群の中央値が 17.2 カ月、本薬群の中央値が 21.5 カ月に相当）と仮定すると、両側 5%水準で 80%の検出力を確保するには約 632 イベントが必要であったことから、本試験の目標患者数は 980 例と変更された。OS に関しては、PFS の最終解析時に中間解析として評価した。試験全体での第一種の過誤確率を名義の両側 5%水準に制御するため、本薬群が PFS で統計的有意に優れることが示された場合に限って OS の仮説検定を検証的な位置付けで実施する階層的な仮説構造とすること、及び中間解析における有意水準の導出にあたって Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることを事前に治験実施計画書に規定した。

有効性について、PFS（IRF 評価）の最終解析結果及びその Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFS の最終解析結果（ITT 集団、IRF 評価、2012 年 1 月データカットオフ）

	本薬（T-DM1）群	ラパチニブ/Cape 群
例数	495	496
イベント数（%）	265（53.5）	304（61.3）
中央値［95%CI］（カ月）	9.6［8.25, 10.64］	6.4［5.68, 7.06］
ハザード比［95%CI］*1	0.650［0.549, 0.771］	
p 値（両側）*2	<0.0001	

*1：層別因子（化学療法レジメン数（0～1 vs. >1）、内臓転移の有無、地域（米国、西欧州、その他））により層別した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（化学療法レジメン数（0～1 vs. >1）、内臓転移の有無、地域（米国、西欧州、その他）により層別）、両側有意水準 0.05



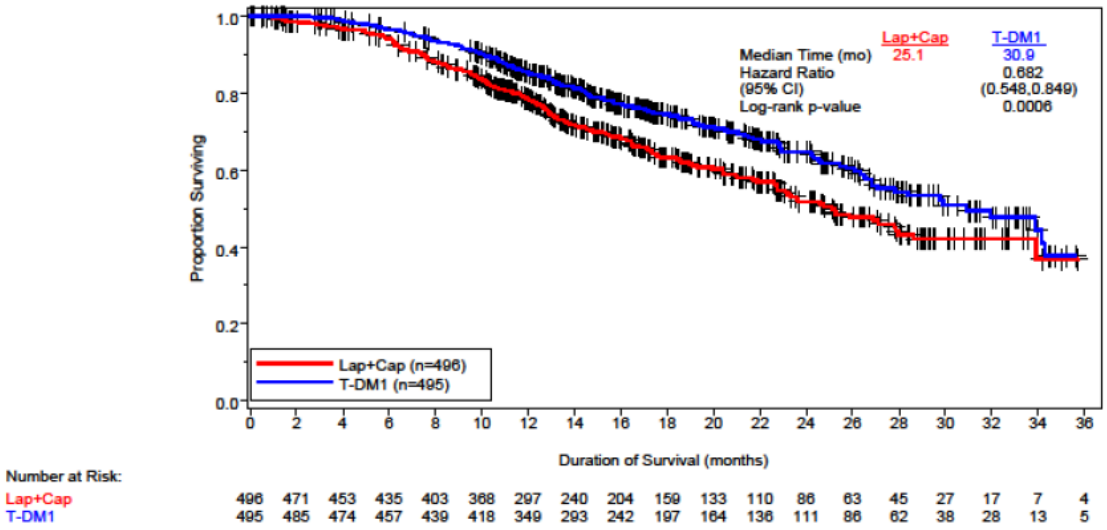
PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、IRF 評価、2012 年 1 月データカットオフ）

また、上記の PFS（IRF 評価）で本薬の優越性が検証されたため、事前に治験実施計画書で規定した階層仮説構造に従って、OS の中間解析が行われた。その結果、ハザード比［95%CI］は 0.621［0.475, 0.813］、中央値［95%CI］は、本薬群が推定不能［26.32 カ月, 推定不能］、ラパチニブ/Cape 群が 23.3 カ月［20.93 カ月, 推定不能］（p=0.0005、層別 log-rank 検定）であり、早期有効中止基準である両側有意水準 0.0003 を満たさなかった。しかしながら、OS の強い延長傾向が認められたため、患者への倫理的配慮から、海外規制当局との議論を踏まえ、目標イベント数である 632 イベントのうち、少なくとも 50%のイベントが発生した時点で追加の中間解析を行うこととされた。その結果、OS の追加の中間解析結果及びその Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数により算出された両側有意水準 0.0037 を満たした。

OS の追加の中間解析結果（ITT 集団、2012 年 7 月 31 日データカットオフ）

	本薬（T-DM1）群	ラパチニブ/Cape 群
例数	495	496
死亡数（%）	149（30.1）	182（36.7）
中央値［95%CI］（カ月）	30.9［26.81, 34.27］	25.1［22.74, 27.96］
ハザード比［95%CI］*1	0.682［0.548, 0.849］	
p 値（両側）*2	0.0006	

*1：層別因子（化学療法レジメン数（0～1 vs. >1）、内臓転移の有無、地域（米国、西欧州、その他））により層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく、*2：層別 log-rank 検定（化学療法レジメン数（0～1 vs. >1）、内臓転移の有無、地域（米国、西欧州、その他）により層別）、両側有意水準 0.0037



OS の追加の中間解析結果（ITT 集団、2012 年 7 月 31 日データカットオフ）

安全性について、治験薬最終投与後 30 日目までの死亡は、本薬群で 4 例、ラパチニブ/Cape 群で 17 例に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群 3 例、ラパチニブ/Cape 群 13 例）を除く患者の死因は、本薬群では代謝性脳症 1 例、ラパチニブ/Cape 群では冠動脈疾患、水頭症、昏睡及び多臓器不全各 1 例であった。このうち、本薬群の代謝性脳症、ラパチニブ/Cape 群の冠動脈疾患及び多臓器不全各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

＜参考資料＞

（1）海外臨床試験

1）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：TDM4373g 試験/BO22495 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

化学療法未治療又は HER2 標的治療を含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：60 例）を対象に、本薬とペルツズマブとの併用投与（以下、「本薬/ペルツズマブ群」）の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 17 施設で実施された。

本試験に登録された 67 例のうち、治験薬が投与された 64 例が安全性の解析対象とされ、治験薬最終投与後 30 日後までの死亡は 1 例に認められた。死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

2）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2：TDM4450g 試験/BO21976 試験＜2008 年 9 月～2011 年 8 月＞）

手術の補助化学療法を除く化学療法未治療の HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：120 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 65 施設で実施された。なお、トラスツズマブ/DTX 群が対照とされた。

本試験に登録された 137 例（本薬群 67 例、トラスツズマブ/DTX 群 70 例）のうち、治験薬が投与された 135 例（本薬群 66 例、トラスツズマブ/DTX 群 69 例）が安全性の解析対象とされ、治験薬最終投与後 30 日後までの死亡は、本薬群 2 例（2.9%）、トラスツズマブ/DTX 群 1 例（1.5%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群 1 例）を除く患者の死因は、本薬群では突然死、トラスツズマブ/DTX 群では心肺不全であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3）海外第Ⅱ相試験（5.3.4.2.1：TDM4688g 試験＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞）

トラスツズマブを含む化学療法後に病勢進行した HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標患者数：50 例）を対象に、補正 QT 間隔に及ぼす本薬の影響の評価、及び本薬単独投与時の早期に病勢進行した患者を対象に、本薬/ペルツズマブ群の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 51 例全例に本薬が投与され、治験薬最終投与後 30 日後までの死亡は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者における本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（EMILIA 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、EMILIA 試験と同一用法・用量で日本人の HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1）対照群の設定について

機構は、EMILIA 試験においてラパチニブ/Cape 群を対照として設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMILIA 試験開始当時（2009 年 2 月）の米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.1.2009）では、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療の第一選択は、トラスツズマブと他の抗悪性腫瘍剤との併用投与とされていた。また、トラスツズマブ投与中又は投与後に病勢進行となった場合には、ラパチニブ/Cape 併用投与、又は一次治療で併用した薬剤とは別の抗悪性腫瘍剤とトラスツズマブを併用投与することが、標準的な治療の一つとして推奨されていた。

これらの治療のうち、術前又は術後補助化学療法でトラスツズマブが投与された際には、少なくとも 6 カ月以上経過後に再発した場合に限りトラスツズマブの再投与を行うことが推奨されており（Curr Oncol 2009; 16: 25-35）、再発までの期間が短い患者に対してはラパチニブ/Cape 併用投与が優先的な治療として考えられていた。

以上より、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する患者を対象とした EMILIA 試験の対照群として、ラパチニブ/Cape 群を設定した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2）有効性の評価項目及び有効性評価結果について

機構は、以下のように考える。

有効性の評価項目について、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象とした EMILIA 試験における主要評価項目の一つとして、当該患者における真のエンドポイントである OS が設定されたことは適切であったと考える。

有効性の評価結果について、EMILIA 試験において、ラパチニブ/Cape 群と比較して本薬群の PFS の優越性が検証され、OS についても追加で実施された中間解析の結果（p 値）から、有意に延長したと判断できることから（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）4）海外第Ⅲ相試験」の項参照）、当該試験の対象患者における本薬の有効性は示されたと判断した。また、国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）において、EMILIA 試験と同一の用法・用量での本薬の投与により、一定の奏効率が得られていること（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）から、EMILIA 試験の結果を踏まえ、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待されると考える。

（3）安全性について（有害事象については、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝毒性及び結節性再生性過形成、血小板減少症、infusion reaction、間質性肺疾患、心機能障害、並びに末梢性ニューロパチーであり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1）安全性プロファイル及びその国内外差について

EMILIA 試験及び JO22997 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（EMILIA 試験）

	例数（%）	
	本薬群 490 例	ラパチニブ/Cape 群 488 例
全有害事象	470（95.9）	477（97.7）
Grade 3 以上の有害事象	200（40.8）	278（57.0）
重篤な有害事象	76（15.5）	88（18.0）
投与中止に至った有害事象	29（5.9）	ラパチニブ 37（7.6） Cape 46（9.4）
減量に至った有害事象	74（15.1）	ラパチニブ 92（18.9） Cape 188（38.5）
投与延期に至った有害事象	104（21.2）	ラパチニブ 180（36.9） Cape 214（43.9）

安全性の概要（JO22997 試験）

	例数（%） 73 例
全有害事象	70（95.9）
Grade 3 以上の有害事象	41（56.2）
重篤な有害事象	15（20.5）
投与中止に至った有害事象	14（19.2）
減量に至った有害事象	22（30.1）
投与延期に至った有害事象	38（52.1）

申請者は、EMILIA 試験において認められた本薬群及びラパチニブ/Cape 群の安全性情報を基に、本薬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。

本薬群で発現率が 10%以上の有害事象のうち、Grade 3 以上で発現率が 5%以上の有害事象は、血小板減少症（12.9%）であった。ラパチニブ/Cape 群で発現率が 10%以上の有害事象のうち、Grade 3 以上で発現率が 5%以上の有害事象は、下痢（20.7%）、手掌・足底発赤

知覚不全症候群（16.4%）であった。本薬群でラパチニブ/Cape 群より発現率が 2%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（本薬群 12.9%、ラパチニブ/Cape 群 0.2%、以下、同様）、AST 増加（4.3%、0.8%）であった。ラパチニブ/Cape 群で本薬群より発現率が 2%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、下痢（1.6%、20.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%、16.4%）、嘔吐（0.8%、4.5%）、粘膜の炎症（0.2%、2.3%）、好中球減少症（2.0%、4.3%）であった（下表）。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（EMILIA 試験）

事象名	例数（%）			
	本薬群 490 例		ラパチニブ/Cape 群 488 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	470（95.9）	200（40.8）	477（97.7）	278（57.0）
悪心	192（39.2）	4（0.8）	218（44.7）	12（2.5）
疲労	172（35.1）	12（2.4）	136（27.9）	17（3.5）
血小板減少症	137（28.0）	63（12.9）	12（2.5）	1（0.2）
頭痛	133（27.1）	4（0.8）	68（13.9）	4（0.8）
便秘	124（25.3）	2（0.4）	47（9.6）	0
下痢	114（23.3）	8（1.6）	389（79.7）	101（20.7）
AST 増加	110（22.4）	21（4.3）	46（9.4）	4（0.8）
食欲減退	101（20.6）	2（0.4）	113（23.2）	5（1.0）
鼻出血	99（20.2）	1（0.2）	39（8.0）	0
嘔吐	93（19.0）	4（0.8）	143（29.3）	22（4.5）
無力症	86（17.6）	2（0.4）	81（16.6）	7（1.4）
関節痛	85（17.3）	3（0.6）	38（7.8）	0
発熱	85（17.3）	0	37（7.6）	2（0.4）
ALT 増加	83（16.9）	14（2.9）	43（8.8）	7（1.4）
咳嗽	83（16.9）	1（0.2）	60（12.3）	1（0.2）
口内乾燥	77（15.7）	0	24（4.9）	1（0.2）
筋肉痛	69（14.1）	3（0.6）	18（3.7）	0
背部痛	64（13.1）	3（0.6）	50（10.2）	2（0.4）
上腹部痛	57（11.6）	2（0.4）	41（8.4）	1（0.2）
呼吸困難	56（11.4）	3（0.6）	36（7.4）	2（0.4）
不眠症	54（11.0）	2（0.4）	41（8.4）	1（0.2）
四肢痛	52（10.6）	2（0.4）	52（10.7）	5（1.0）
発疹	52（10.6）	0	130（26.6）	9（1.8）
貧血	51（10.4）	13（2.7）	39（8.0）	8（1.6）
末梢性ニューロパチー	49（10.0）	8（1.6）	28（5.7）	1（0.2）
浮動性めまい	48（9.8）	1（0.2）	51（10.5）	1（0.2）
消化不良	43（8.8）	0	56（11.5）	2（0.4）
粘膜の炎症	33（6.7）	1（0.2）	93（19.1）	11（2.3）
皮膚乾燥	17（3.5）	0	49（10.0）	1（0.2）
口内炎	16（3.3）	0	61（12.5）	2（0.4）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6（1.2）	0	283（58.0）	80（16.4）
爪囲炎	1（0.2）	0	52（10.7）	3（0.6）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMILIA 試験の本薬群及び JO22997 試験において、発現率が 10%以上の有害事象及び Grade3 以上の有害事象は下表のとおりであった。JO22997 試験において、EMILIA 試験の本薬群より発現率が 10%以上高かった有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、倦怠感、口内炎、鼻出血、発熱及び鼻咽頭炎であった。EMILIA 試験の本薬群において、JO22997 試験より発現率が 10%以上高かった有害事象は、血小板減少症、疲労、下痢、無力症及び呼

吸困難であった。なお、血小板数の減少に関する有害事象（血小板減少症、血小板数減少、血小板障害）をグループ化して検討した場合、JO22997 試験と EMILIA 試験の本薬群との間で大きな差は認められなかった。

また、発現率が 10%以上の有害事象のうち、JO22997 試験において、EMILIA 試験の本薬群より発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症*、AST 増加及び ALT 増加であった。重篤な有害事象の発現率は、EMILIA 試験の本薬群が 15.5%、JO22997 試験が 20.5%であった。JO22997 試験の重篤な有害事象は、倦怠感の 2 例（2.7%）以外は、各 1 例（1.4%）であり、EMILIA 試験の本薬群と JO22997 試験で発現率が大きく異なる重篤な有害事象は認められなかった。

*：血小板数の減少に関する有害事象（血小板減少症、血小板数減少、血小板障害）をグループ化して「血小板減少症」として定義

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名	例数（%）			
	EMILIA 試験 本薬群 490 例		JO22997 試験 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	470（95.9）	200（40.8）	70（95.9）	41（56.2）
悪心	192（39.2）	4（0.8）	32（43.8）	0
疲労	172（35.1）	12（2.4）	10（13.7）	1（1.4）
血小板減少症	137（28.0）	63（12.9）	0	0
頭痛	133（27.1）	4（0.8）	14（19.2）	0
便秘	124（25.3）	2（0.4）	12（16.4）	0
下痢	114（23.3）	8（1.6）	6（8.2）	0
AST 増加	110（22.4）	21（4.3）	15（20.5）	10（13.7）
食欲減退	101（20.6）	2（0.4）	22（30.1）	2（2.7）
鼻出血	99（20.2）	1（0.2）	30（41.1）	0
嘔吐	93（19.0）	4（0.8）	14（19.2）	4（5.5）
無力症	86（17.6）	2（0.4）	0	0
関節痛	85（17.3）	3（0.6）	6（8.2）	0
発熱	85（17.3）	0	26（35.6）	0
ALT 増加	83（16.9）	14（2.9）	8（11.0）	6（8.2）
咳嗽	83（16.9）	1（0.2）	8（11.0）	0
口内乾燥	77（15.7）	0	6（8.2）	0
筋肉痛	69（14.1）	3（0.6）	3（4.1）	0
背部痛	64（13.1）	3（0.6）	6（8.2）	0
上腹部痛	57（11.6）	2（0.4）	5（6.8）	0
呼吸困難	56（11.4）	3（0.6）	0	0
不眠症	54（11.0）	2（0.4）	3（4.1）	0
四肢痛	52（10.6）	2（0.4）	2（2.7）	0
発疹	52（10.6）	0	10（13.7）	0
貧血	51（10.4）	13（2.7）	3（4.1）	2（2.7）
末梢性ニューロパチー	49（10.0）	8（1.6）	4（5.5）	0
鼻咽頭炎	41（8.4）	0	24（32.9）	0
倦怠感	3（0.6）	0	23（31.5）	0
血小板数減少	14（2.9）	5（1.0）	20（27.4）	16（21.9）
口内炎	16（3.3）	0	12（16.4）	0
好中球数減少	4（0.8）	0	10（13.7）	2（2.7）
末梢性感覚ニューロパチー	29（5.9）	5（1.0）	8（11.0）	1（1.4）
悪寒	39（8.0）	0	8（11.0）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

機構は、以下のように考える。

EMILIA 試験の本薬群において、ラパチニブ/Cape 群と比較して、全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のいずれも発現率が低い傾向が認められており、本薬投与は忍容可能と判断した。

ただし、本薬群でラパチニブ/Cape 群より発現率が高かった事象には注意が必要であり、特に、Grade 3 以上の有害事象の発現率がラパチニブ/Cape 群より高かった肝毒性及び血小板減少症については注意が必要と考える。また、本薬の安全性プロファイルに関する国内外差の比較には限界があるものの、臨床試験において日本人患者で発現率が高かった事象については、国内での使用において特に注意を要する必要があることから、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。さらに、日本人患者に対する本薬の使用患者数が限られており、本薬の安全性情報が十分に蓄積されているとは言えないと考えることから、製造販売後において、日本人患者における本薬の安全性情報の収集が必要と考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

2）肝毒性及び結節性再生性過形成

申請者は、本薬投与による肝毒性について、以下のように説明している。

EMILIA 試験における肝毒性（MedDRA SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」及び「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ（「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「良性肝新生物（嚢胞及びポリープを含む）」及び「悪性または詳細不明な肝新生物」）」に該当する事象）の発現率は、本薬群 152/490 例（31.0%）、ラパチニブ/Cape 群 123/488 例（25.2%）であり、Grade 3 以上の発現率は本薬群 43/490 例（8.8%）、ラパチニブ/Cape 群 23/488 例（4.7%）であった。また、肝毒性により投与中止に至った患者は、本薬群 9/490 例（1.8%）、ラパチニブ/Cape 群 0/488 例（0%）であり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 4/490 例（0.8%）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であった。

本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者*と JO22997 試験（日本人患者）における肝毒性の発現率は、全患者 305/955 例（31.9%）、日本人患者 25/73 例（34.2%）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 92/955 例（9.6%）、日本人患者 15/73 例（20.5%）であった。また、肝毒性により投与中止に至った患者は、全患者 20/955 例（2.1%）、日本人患者 4/73 例（5.5%）であった。重篤な有害事象の発現率は、全患者 10/955 例（1.0%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であり、このうち 3 例が結節性再生性過形成の診断がなされ、また、重篤な有害事象が認められた患者のうち 2 例が死亡（肝機能異常及び肝不全、いずれも因果関係は否定されなかった）に至っている。

*: 国内外で実施された臨床試験（EMILIA 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM3569g 試験、TDM4450g 試験、TDM4688g 試験、TDM4529g 試験及び JO22997 試験）のうち、本薬 3.6mg/kg（3 週間間隔）を単剤にて投与された患者。以下、同様。

また、申請者は、本薬投与による結節性再生性過形成について、以下のように説明している。

外国人患者については臨床試験を開始した 2006 年から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに F. Hoffmann-La Roche 社の安全性データベースに報告された情報に基づき、国内患者については [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告された安全性情報に基づき、肝生検によって結節性再生性過形成と診断された患者として、海外では 5 例、国内では 1 例が報告され、いずれも因果関係は否定されず、このうち、外国人患者 1 例は肝不全により死亡した（下表）。当該患者は上記データカットオフ日以降に、Hy's law（ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、又は ALT が基準値上限の 8 倍超）に該当すると診断されたが、急性の重度な薬物性肝障害（DILI）には該当しないと判断された。

なお、6 例全例で肝生検が実施され、病理組織所見にて結節性再生性過形成と診断されている。

結節性再生性過形成と診断された患者の詳細

症例番号	報告された事象名	発現時期（カ月）	門脈圧亢進症症状	処置	転帰
1	肝硬変	15	脾腫、腹水、食道静脈瘤	本薬中止 門脈圧亢進症治療	軽快
2	肝不全	25	腹水	なし（次投与予定日前に死亡に至ったため）	死亡
3	血中ビリルビン増加	2.5	なし	本薬中止	不明
4	門脈圧亢進症	16	脾腫、食道静脈瘤	本薬中止 門脈圧亢進症治療	不明
5	門脈圧亢進症	16	胃食道静脈瘤	本薬中止 胃食道静脈瘤治療	未回復
6	結節性再生性過形成	22	脾腫	なし（継続）	未回復

また、本薬投与により結節性再生性過形成を発現した患者におけるリスク因子は現時点で不明であるが、結節性再生性過形成を発現した 6 例中 5 例が、本薬を 1 年以上投与した後に診断されていることから、本薬を長期投与している患者においてリスクが高くなる可能性が考えられる。一般的に結節性再生性過形成の発現機序は不明であり、本薬による結節性再生性過形成の発現機序は不明であるが、本薬投与により肝毒性が認められることから、本薬が結節性再生性過形成を引き起こす可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

EMILIA 試験における本薬群の肝毒性の発現率は、Grade 3 以上の事象も含めて、ラパチニブ/Cape 群と比較して高い傾向にあり、肝毒性の発現により投与中止に至った患者についても本薬群でやや高い傾向であった。また、日本人患者では、本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と比較して Grade 3 以上の事象の発現率や投与中止に至った患者の割合は高い傾向にあった。さらに、海外において重篤な肝毒性（肝機能異常、肝不全）により死亡に至った患者も認められていることから、肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止等、適切な対応をするよう注意喚起する必要があると考える（「（5）2）休薬・減量・中止の目安について」の項参照）。

また、本薬投与後に結節性再生性過形成が認められ、死亡に至った患者も報告されていること、及び門脈圧亢進症の症状を呈し重篤化する場合があることから、本薬投与中に結節性再生性過形成が発現する可能性について注意する必要があると考える。さらに、上記 6 例においては、肝臓関連臨床検査値（ALT、ビリルビン等）に大きな変化を認めず、脾腫、静脈瘤等の門脈圧亢進症症状が診断のきっかけになった患者が認められており、一般に、結節性再生性過形成は肝生検でのみ確定診断が可能なことから、本薬投与の経過中は門脈圧亢進症の症状及び画像所見についても観察し、門脈圧亢進症や肝実質の不均一な所見等が疑われる場合には、肝生検が考慮されるよう注意喚起する必要があると考える。

3）血小板減少症及び出血

申請者は、本薬投与による血小板減少症及び出血について、以下のように説明している。

EMILIA 試験の本薬群及びラパチニブ/Cape 群における血小板減少症（MedDRA SMQ「血小板減少症」に該当する事象）の発現率は、本薬群 149/490 例（30.4%）、ラパチニブ/Cape 群 14/488 例（2.9%）であり、Grade 3 以上の発現率は本薬群 68/490 例（13.9%）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であった。また、血小板減少症により投与中止に至った患者の発現率は、本薬群 10/490 例（2.0%）、ラパチニブ/Cape 群 0/488 例（0%）であり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 3/490 例（0.6%）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であった。

本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と JO22997 試験（日本人患

者）における血小板減少症の発現率は、全患者 298/955 例（31.2%）、日本人患者 20/73 例（27.4%）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 116/955 例（12.1%）、日本人患者 16/73 例（21.9%）であった。また、血小板減少症により投与中止に至った患者の発現率は、全患者 15/955 例（1.6%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であり、重篤な有害事象の発現率は、全患者 7/955 例（0.7%）、日本人患者 0/73 例（0%）であった。

また、EMILIA 試験の本薬群及びラパチニブ/Cape 群における出血（MedDRA SMQ「出血関連臨床検査用語（狭域）」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象）の発現率は、本薬群 146/490 例（29.8%）、ラパチニブ/Cape 群 77/488 例（15.8%）であり、Grade 3 以上の発現率は本薬群 7/490 例（1.4%）、ラパチニブ/Cape 群 4/488 例（0.8%）であった。また、出血により投与中止に至った患者は認められず、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 6/490 例（1.2%）、ラパチニブ/Cape 群 4/488 例（0.8%）であった。

本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と JO22997 試験（日本人患者）における出血の発現率は、全患者 340/955 例（35.6%）、日本人患者 39/73 例（53.4%）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 16/955 例（1.7%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であり、主な事象は Grade 1 又は 2 の鼻出血であった。また、出血により投与中止に至った患者は認められず、重篤な有害事象の発現率は、全患者 12/955 例（1.3%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であった。

機構は、以下の理由から、血小板減少症に対して減量・休薬等の適切な処置をとるよう注意喚起する必要があると考える（「（5）2）休薬・減量・中止の目安について」の項参照）。

- EMILIA 試験における本薬群の血小板減少症の発現率は、Grade 3 以上の事象も含めて、ラパチニブ/Cape 群と比較して高い傾向であったこと。
- 本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と比較して、日本人患者では Grade 3 以上の発現率が高かったこと。
- 本薬における血小板減少症と出血との関連は明確ではないものの、一般的に重度の血小板減少症が発現した場合には出血につながるリスクがあり、EMILIA 試験における本薬群の出血の発現率は Grade 3 以上の事象も含めて、ラパチニブ/Cape 群と比較して高い傾向であったこと。

4）infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

EMILIA 試験の本薬群における注入に伴う反応/過敏症（MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」及び「血管浮腫（狭域）」に該当する事象、及び MedDRA 基本語「注入に伴う反応」及び「過敏症」）の発現率は 19/490 例（3.9%）であり、Grade 3 以上は認められなかった。また、注入に伴う反応/過敏症により投与中止に至った患者は 1/490 例（0.2%）であり、重篤な有害事象の発現率は 2/490 例（0.4%）であった。なお、EMILIA 試験において認められた 19 例の内訳は、第 1 サイクルで注入に伴う反応が 7 例（1.4%）、過敏症が 4 例（0.8%）及び咽頭浮腫が 1 例（0.2%）に認められ、いずれも初回投与日当日又は翌日に発現した。以降のサイクルでは、第 2 サイクルで 1 例、第 3 サイクルで 2 例、第 6～9 サイクルで各 1 例、第 10 サイクルで 2 例認められた（顔面浮腫、蕁麻疹、注入に伴う反応、過敏症のいずれか。重複例あり）。

本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と JO22997 試験（日本人患者）における注入に伴う反応/過敏症の発現率は、全患者 62/955 例（6.5%）、日本人患者 3/73 例（4.1%）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 1/955 例（0.1%）、日本人患者 0 例（0%）であった。また、注入に伴う反応/過敏症により投与中止に至った患者の発現率は、全患者 1/955 例（0.1%）であり、日本人患者では認められず、重篤な有害事象の発現率は、全患者 2/955 例（0.2%）であり、同様に日本人患者では認められなかった。なお、JO22997

試験において認められた 3 例の内訳は、第 1 サイクルで蕁麻疹 1 例（1.4%）、第 2 サイクルで蕁麻疹及び顔面浮腫各 1 例（各 1.4%）、第 16 サイクルで口唇浮腫 1 例（1.4%）であった（重複例あり）。

機構は、本薬投与による infusion reaction に対する前投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMILIA 試験では、本薬の初回投与前の前投薬としてのステロイドの使用は治験依頼者の Medical monitor が承認した場合にのみ使用可能であり、悪心又は不安に対する前投薬についても許容されていた。EMILIA 試験で本薬が投与された 490 例のうち、本薬初回投与日に予防的投与に関する併用理由が記載されている薬剤を使用していた 87 例中 4 例、及び前投薬がされていない 403 例中 8 例で本薬の初回投与後に infusion reaction が認められた。また、第 2 サイクル以降も含めた場合、infusion reaction は 19 例で認められ、infusion reaction が発現した次サイクルで予防的な前投薬がなされた患者は 19 例中 9 例であった。当該 19 例中、注入に伴う反応が認められた 1 例では、初回の infusion reaction 後に同事象が 2 件認められているものの、その他 18 例では前投薬の使用の有無に係らず infusion reaction 発現サイクル以降で新たな infusion reaction は認められなかった。

JO22997 試験においては、発現が認められていない有害事象に対する予防的投与は infusion reaction に限らずすべて禁止されていたため、infusion reaction の発現が認められてない患者では有害事象の発現予防を目的とした前投薬は実施されなかった。したがって、JO22997 試験において infusion reaction と規定した有害事象は蕁麻疹、顔面浮腫及び口唇浮腫が各 1 例に認められたが、初めて infusion reaction を認める前の予防的な前投薬はいずれも実施されなかった。これらの患者のうち蕁麻疹を発現した 1 例では infusion reaction の発現後、次サイクルで予防的な前投薬を実施したが、当該サイクルにおいて前サイクルと同様に蕁麻疹の infusion reaction が認められた。その他の 2 例においては、いずれのサイクルでも前投薬を実施しなかったが、その後の投与で infusion reaction は認められなかった。

次に、機構は、本薬投与による infusion reaction に対する対処方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMILIA 試験では、infusion reaction 発現後に、本薬の投与に関連した 38.5℃超の体温上昇又は他の軽微な注入に伴う症状が認められた場合は、①症状によりアセトアミノフェン若しくは H_1 又は H_2 受容体阻害薬（ジフェンヒドラミン塩酸塩（以下、「ジフェンヒドラミン」）、ラニチジン等）にて治療できること、及び②呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、低酸素状態又は呼吸窮迫症が認められる重篤な注入に伴う事象は標準的な臨床手順に基づき対症療法（酸素吸入、β アゴニスト、コルチコステロイド等）を実施することが規定されていた。EMILIA 試験において infusion reaction が発現した 19 例中 16 例が当該有害事象に対する治療を行った。また infusion reaction が発現した 19 例 21 件のうち、本薬の投与中断が 8 件、本薬の投与速度調整が 3 件、本薬の中止が 1 件行われ、その他 9 件は本薬の減量等のいずれの処置も行われなかった。

JO22997 試験では下記のように規定されていたが、infusion reaction が発現した 3 例 4 件のうち、当該有害事象に対する治療、本薬の投与を中断、減量又は中止した患者は認められなかった。

＜JO22997 試験における規定＞

> infusion reaction 発現後に、呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合、本薬の投与を中断する。Grade 3 又は 4 のアレルギー反応・過敏症、成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣（Grade に係らない）が発現した場合、必要に応じ、酸素投与、β2 アゴニスト、副腎皮質ステロイドにて治療し、以降の投与を中止する。上記以外の 38.0°C 以上の発熱など軽度～中等度の所見が認められた場合は、50%以下の点滴速度で投与を継続するか、又は投与を中断する。アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン又はラニチジン

にて治療し、問題となる所見が完全に消失するまで観察すること。忍容性に問題が無ければ 30 分ごとに 50%ずつ速度を上げることができる。以降のサイクルでは十分な注意を行いながら 100%の速度で再開可能とし、また、治験薬投与前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの前投薬を可能とする。

機構は、以下のように考える。

国内外を問わず本薬投与により infusion reaction が認められているが、JO22997 試験では特段の対応を要することなく投与継続が可能であり、また、EMILIA 試験では infusion reaction に対して本薬の投与を中断、減速、中止等の対応をとることで忍容可能であった。当該状況を踏まえ、infusion reaction が認められた際には本薬投与を中止する等の適切な処置をとるよう注意喚起していくとともに、第 2 サイクル以降の投与時に初めて infusion reaction が発現している例があることも踏まえて患者の状態を観察するよう注意喚起することが適切であると考える。なお、infusion reaction に対する前投薬の意義については、現時点までに得られている臨床試験成績からは明らかではなく、前投薬を推奨する根拠は得られていないと考える。

5）間質性肺疾患

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患について、以下のように説明している。

EMILIA 試験の本薬群及びラパチニブ/Cape 群における MedDRA SMQ で「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象の発現率は、本薬群 6/490 例（1.2% : いずれも肺臓炎）、ラパチニブ/Cape 群 2/488 例（0.4% : アレルギー性胞隔炎、放射線性肺臓炎各 1 例）であり、Grade 3 以上はいずれの群も認められなかった。また、投与中止に至った患者は本薬群 1/490 例（0.2% : 肺臓炎）のみであり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 1/490 例（0.2% : 肺臓炎）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2% : アレルギー性胞隔炎）であった。

本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者における発現率は 9/955 例（0.9% : 肺臓炎 8 例、間質性肺疾患 2 例（うち 1 例重複））であり、このうち 4 例は因果関係なしと判定された。Grade 3 以上の発現率は 2/955 例（0.2% : 肺臓炎、間質性肺疾患各 1 例）であり、肺臓炎 1 例は Grade 3（因果関係ありと判定）、間質性肺疾患 1 例は Grade 5（死亡、因果関係なしと判定）であった。当該死亡例については、Day 278 まで本薬 3.6mg/kg の投与を受けた後、Day 309 に間質性肺疾患と診断され、Day 314 に間質性肺疾患に起因する呼吸不全により死亡した。また、本薬の投与中止に至った患者は 1/955 例（0.1% : 肺臓炎）であり、重篤な有害事象率は 3/955 例（0.3% : 肺臓炎 2 例、間質性肺疾患 1 例）であった。なお、JO22997 試験（日本人患者）では認められなかった。

機構は、以下のように考える。

EMILIA 試験における間質性肺疾患について、本薬群とラパチニブ/Cape 群とで発現率に大きな差異は認められず、また、日本人患者では発現は認められていないものの、死亡に至った患者が認められていることから、本薬投与による間質性肺疾患の発現については注意が必要と考える。

6）心機能障害

申請者は、本薬投与による心機能障害について、以下のように説明している。

EMILIA 試験の本薬群及びラパチニブ/Cape 群における心機能障害（MedDRA SMQ「心不全（狭域）」に該当する事象）の発現率は、本薬群 4/490 例（0.8%）（いずれも駆出率減少）、ラパチニブ/Cape 群 11/488 例（2.3%）（駆出率減少 10 例、肺水腫 1 例）であり、Grade 3 以上の発現率は本薬群 0/490 例（0%）、ラパチニブ/Cape 群 3/488 例（0.6%）であった。また、心機能障害により投与中止に至った患者は、本薬群 0/490 例（0%）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 0/490 例（0%）、ラパチニ

ブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であった。
本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と JO22997 試験（日本人患者）における心機能障害の発現率は、全患者 14/955 例（1.5%）（駆出率減少及び肺水腫）、日本人患者 1/73 例（1.4%）（駆出率減少）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 2/955 例（0.2%）、日本人患者 0/73 例（0%）であった。また、心機能障害により投与中止に至った患者の発現率は、全患者 2/955 例（0.2%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であり、重篤な有害事象はいずれの群にも認められなかった。
トラスツズマブにおける心機能障害の発現を考慮し、安全性評価に用いた国内外のすべての臨床試験において、心機能に関する選択基準として左室駆出率（以下、「LVEF」）値 50%以上が設定されていたため、LVEF 50%未満の患者に対して本薬を投与した経験はない。また、いずれの試験においても本薬の治療期間中は定期的な心臓スクリーニングが規定されており、EMILIA 試験では、本薬の初回投与 6 及び 12 週後、それ以降は 12 週ごとと規定されていた。本試験において心機能障害が認められた 4 例の発現時期は投与開始 29、79、155 及び 169 日後であり発現時期に一定の傾向は認められていない。また、これらの事象はすべて Grade 1 又は 2 であり、重篤及び中止に至った心機能障害は発現していない。

機構は、以下のように考える。
EMILIA 試験において、ラパチニブ/Cape 群と比較して本薬群での心機能障害の発現率の上昇は認められていないものの、心機能が低下した患者への本薬の投与経験がないこと、及びトラスツズマブで特に注意を要する事象として知られていることから、本薬による心機能障害の発現については注意喚起が必要と考える。また、EMILIA 試験、JO22997 試験等で定期的な心臓スクリーニングが規定されていたことも踏まえ、本薬の初回投与前及び本薬による治療期間中の心臓スクリーニングの施行及び LVEF 低下に基づく休薬、中止基準の設定を行うことが適切であると考える（「（5）2）休薬・減量・中止の目安について」の項参照）。

7）末梢性ニューロパチー
申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーについて、以下のように説明している。
EMILIA 試験の本薬群及びラパチニブ/Cape 群における末梢性ニューロパチー（MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー」に該当する事象）の発現率は、本薬群 114/490 例（23.3%）、ラパチニブ/Cape 群 89/488 例（18.2%）であり、Grade 3 以上の発現率は本薬群 15/490 例（3.1%）、ラパチニブ/Cape 群 2/488 例（0.4%）であった。また、末梢性ニューロパチーにより投与中止に至った患者は、本薬群 1/490 例（0.2%）、ラパチニブ/Cape 群 1/488 例（0.2%）であり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 1/490 例（0.2%）、ラパチニブ/Cape 群 0/488 例（0%）であった。
本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者と JO22997 試験（日本人患者）における末梢性ニューロパチーの発現率は、全患者 253/955 例（26.5%）、日本人患者 12/73 例（16.4%）であり、Grade 3 以上の発現率は全患者 24/955 例（2.5%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であった。また、末梢性ニューロパチーにより投与中止に至った患者は、全患者 4/955 例（0.4%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であり、重篤な有害事象の発現率は、全患者 3/955 例（0.3%）、日本人患者 1/73 例（1.4%）であった。
本薬を用いて実施された臨床試験で本薬が投与された全患者において、末梢性ニューロパチーが認められた患者における初回発現時期の中央値（範囲）（以下、同様）は 65.0 日（1.0～642.0 日）であった。末梢性ニューロパチーの持続期間は、未回復の患者の回復日を最終観察日（最終観察日データの存在する患者に限る）とした場合、50.0 日（1.0～691.0 日）であり、回復日を最終投与日とした場合（ただし、最終観察日データの存在する患者は回復日を最終観察日とする）、70.5 日（1.0～818.0 日）であった。また、末梢性ニューロパチーの転帰は、各臨床試験のカットオフ時点で 51.4%が未回復であった。

機構は、以下のように考える。

本薬群における末梢性ニューロパチーの発現率はラパチニブ/Cape 群と比較して高いこと、及び発現した際に回復まで長期間要する場合があることから、末梢性ニューロパチーに対して休薬等の適切な処置をとるよう注意喚起する必要があると考える（「（5）2）休薬・減量・中止の目安について」の項参照）。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「HER2 陽性手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①HER2 陽性の検査は、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旨、②本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨、及び③本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与する旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と記載整備した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1）本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、NCCN ガイドライン（v.2.2013）における本薬の記載について、以下の旨であることを確認した。また、臨床腫瘍学の代表的な教科書及び国内の診療ガイドラインには本薬の記載は認められなかった。

- EMILIA 試験の結果に基づき、本薬は、トラスツズマブによる治療後の、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者に対して推奨される薬剤である。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

EMILIA 試験において、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与により、トラスツズマブによる治療後の標準的な治療の一つであるラパチニブ/Cape 群と比較して、主要評価項目と設定された OS 及び PFS が有意に延長した。また、国内外の臨床試験で得られた安全性プロファイル及び PK に大きな人種差は認められておらず、十分な観察や減量・休薬等の適切な処置を行うことにより、本薬投与によって懸念されるリスクは管理可能であり、良好な忍容性が期待できると考える。したがって、本薬は、EMILIA 試験の対象とされたタキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する既存の治療法であるラパチニブ/Cape 併用投与に替わる新たな標準的な治療となり得ると考える。

一方で、本薬の有効性及び安全性が確認された対象は、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する患者のみであり、当該患者以外の患者に対しては、本薬の投与を推奨するための十分なエビデンスは得られておらず、現時点では本薬の使用は推奨できないと考える。

なお、現在、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検証する目的の国際共同第Ⅲ相試験（TDM4788g 試験/BO22589 試験）が

実施中であり、当該試験成績は [redacted] に得られる予定である。

以上より、申請者は、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」とした上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与する旨を注意喚起することが適切と考える旨を説明している。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、本薬は、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断し、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項に関する申請者の説明を了承した。

2）HER2 の発現状況に基づく投与対象について

機構は、提出された臨床試験における HER2 の発現状況に関する選択基準の設定、並びに EMILIA 試験における HER2 の発現状況別の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

提出したすべての臨床試験において、HER2 陽性の定義は「IHC3＋又は FISH 陽性」であった。

また、EMILIA 試験における HER2 発現状況別の OS の結果は下表のとおりであった。その結果、FISH 陽性かつ IHC 3＋又は IHC 2＋、及び FISH 不明かつ IHC 3＋の部分集団においては本薬群のラパチニブ/Cape 群に対するハザード比［95%CI］が 0.61［0.44, 0.83］、0.60［0.29, 1.26］及び 0.67［0.28, 1.56］であり全体の結果と一貫した結果であった。一方、FISH 陽性かつ IHC 0、1 又は不明、及び FISH 陰性かつ IHC 3＋の部分集団においては患者数が少ないため OS に関して評価は困難であった。ただし、一部評価困難な部分集団はあるものの、EMILIA 試験において HER2 陽性として組み入れられた「IHC 3＋又は FISH 陽性」の患者間で明らかに本薬の有効性が異なることを示唆する情報は認められていないことから、「IHC 3＋又は FISH 陽性」の患者に対して本薬の投与が推奨されると考える。

HER2 の発現状況及び OS の結果（EMILIA 試験）

	登録数	本薬群			ラパチニブ/Cape 群			ハザード比［95%CI］
		患者数	イベント数	中央値（カ月）	患者数	イベント数	中央値（カ月）	
全体	991	495	94	NE	496	129	23.3	0.63［0.48, 0.82］
FISH 陽性及び IHC 3＋	758	365	63	27.1	393	100	23.7	0.61［0.44, 0.83］
FISH 陽性及び IHC 2＋	104	56	13	NE	48	15	23.2	0.60［0.29, 1.26］
FISH 不明及び IHC 3＋	89	53	13	NE	36	9	22.6	0.67［0.28, 1.56］
FISH 陽性及び IHC 0/1＋	11	7	4	15.2	4	1	NE	2.12［0.24, 19.11］
FISH 陽性及び IHC 不明	6	5	0	NE	1	1	21.9	NE［NE, NE］
FISH 陰性及び IHC 3＋	8	2	0	NE	6	0	NE	NE［NE, NE］

NE：not evaluable

機構は、以下のように考える。

本薬の推奨投与対象とされている IHC 3＋又は FISH 陽性の患者のうち、IHC 不明/0/1＋かつ FISH 陽性又は IHC 3＋かつ FISH 陰性の部分集団については、得られた試験成績は少数のみであり有効性について結論付けることは困難と考える。しかしながら、「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書　パージェタ点滴静注 420mg/14mL」での検討結果も踏まえると、「IHC 3＋又は FISH 陽性」の患者に対して本薬の投与が推奨される旨の申請者の回答を了承した。ただし、HER2 の発現状況に基づく本薬及びトラスツズマブの投与対象（IHC 3＋又は FISH 陽性等）については、資材等を用いて分かりやすく情報提供する必要があると考

える。

3）手術の補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、術前・術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

（5）用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシンとして 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはトラスツズマブエムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。」と記載整備した上で設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、投与可能になり次第、速やかに投与を行うこと。その後は 3 週間間隔で投与すること。
- 副作用の症状、重症度等に応じて本薬を休薬、減量又は中止する場合の目安。
- 初回投与時は 90 分かけて投与し、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。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1）投与量及び投与間隔について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（TDM3569g 試験）では、3 週間間隔投与については本薬 0.3、0.6、1.2、2.4、3.6 及び 4.8mg/kg の 6 用量、1 週間間隔投与については本薬 1.2、1.6、2.0、2.4 及び 2.9mg/kg の 5 用量が検討され、3 週間間隔投与及び 1 週間間隔投与の MTD は、それぞれ 3.6 及び 2.4mg/kg と判断された。当該結果等を受け、EMILIA 試験では本薬 3.6mg/kg の 3 週間間隔投与が用法・用量として設定され、ラパチニブ/Cape 群と比較して本薬群で OS 及び PFS が有意に延長し、また、本薬の忍容性が確認された。

また、国内第 I 相試験（JO22591 試験）では、本薬 1.8、2.4 及び 3.6mg/kg の 3 週間間隔投与が検討され、CRM により推定した DLT 発現確率が 25%に最も近い用量は 3.6mg/kg となったため、MTD は 3.6mg/kg と推定された。当該結果等を受け、国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）では本薬 3.6mg/kg の 3 週間間隔投与が用法・用量として設定され、JO22997 試験と対象が同じ海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験）と同様の奏効率が得られ、また、本薬の忍容性が確認された。

以上の結果より、本薬の申請用法・用量として、本薬 3.6mg/kg の 3 週間間隔投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、当該用法・用量を設定することは可能と判断した。

2）休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

EMILIA 試験及び JO22997 試験では下記の内容の休薬・減量・中止基準が具体的に設定されており、また、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確保できると考えることから、概ね当該試験の基準を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した（下記②及び③については、EMILIA 試験及び JO22997 試験の基準から変更された（下記参照））。

なお、EMILIA 試験において、本剤の投与が有害事象等の何らかの理由により延期された場合は、次サイクルの投与予定日へ延期する必要はなく、投与可能になり次第投与を再開し、再開後も 3 週間間隔で投与するよう対応していたことから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。

＜休薬・減量・中止基準＞

減量時の用量については、1 段階目の減量では通常投与量の約 80%投与量（3.0mg/kg（体重））、2 段階目の減量では 1 段階目の減量した投与量の約 80%投与量（2.4mg/kg（体重））とし、3 段階目に至った場合は投与中止。

① 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

② AST 及び ALT 増加による休薬、減量及び中止基準：

本薬の特徴的な有害事象として肝毒性が認められていることから、Grade 4 に至った場合及び Hy's law case（AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN）に該当する場合には、EMILIA 試験及び JO22997 試験においては中止とする設定にはなっていなかったが、中止することとした。

③ 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準：

EMILIA 試験及び JO22997 試験においては Grade 2 以上の場合に休薬し、Grade 1 以下に回復後 1 段階減量して再開可能と設定されていたが、これまでの臨床試験成績から、Grade 2 のビリルビン血症が発現した場合において AST 又は ALT 上昇を伴うことが多く、ビリルビンのみが上昇し、その程度が Grade 2 であった場合は、回復後に減量せずに投与再開することは可能とした。また、本薬の特徴的な有害事象として肝毒性が認められていることから、Grade 4 に至った場合及び Hy's law case（AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN）に該当する場合には、EMILIA 試験及び JO22997 試験においては中止とする設定にはなっていなかったが、中止することとした。

④ 血小板減少症による休薬及び減量基準

EMILIA 試験においては Grade 4 以上の場合に休薬し、Grade 1 以下に回復後 1 段階減量して再開可能と設定され、一方、JO22997 試験においては Grade 1 以下又はベースラインの場合に本薬の投与が可能と設定されていたが、両試験において Grade 3 以上の患者に対する投与経験がないため、Grade 3 以上の場合には休薬することとした。

⑤ 末梢神経障害による休薬基準

機構は、申請者の説明を了承した。

3）投与速度について

申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

本薬は抗体製剤であり、投与中に infusion reaction が発現する可能性があることから、本薬を用いた臨床試験では、初回投与時は 90 分かけて本薬を投与し、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設定であった。また、2 回目以降の投与時間の短縮が infusion reaction 等の有害事象の発現に対して与える明らかな影響は認められなかったことから、初回投与時は 90 分かけて投与し、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旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

4）他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬の有効性及び安全性が確認されたのは本薬 3.6mg/kg の単独投与であり、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確立していないため、その旨

を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を把握することを目的として、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、国内外で実施した臨床試験の成績から、Grade 3 以上の有害事象の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高く、また、国内臨床試験において休薬に至った事象として最も割合が高かった血小板数減少を設定した。

国内第Ⅱ相試験（JO22997試験）において、血小板数減少により本薬の投与が延期となった患者の割合は17.8%（13/73例）（主として投与前がGrade 2以上であったことに起因）であったことから、使用実態下における本薬各投与前の血小板数減少（Grade 2以上）の発現率がJO22997試験における当該事象での投与延期患者の割合と同程度（15～20%）であると仮定した場合、228例を集積することで発現率とその95%信頼下限との幅を5%以下の精度で推定可能となる。以上のことから、本調査実施中の脱落症例も考慮し、本調査の目標症例数は250例とした。

本調査の登録期間は9カ月と設定した。また、本調査の観察期間は、国内外の臨床試験における血小板数減少の発現が投与初期で多く認められていることから、第8サイクル（6カ月間）までとすることで当該事象の発現状況に関する情報は収集可能であると考えている。一方、本調査では、有効性評価としてPFS等の有効性に関する情報を収集することも目的としており、EMILIA試験におけるPFS中央値が9.6カ月であったことを考慮し、観察期間は1年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

EMILIA 試験における Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象の全体での発現率については、ラパチニブ/Cape 群と比較して本薬群で高い傾向は認められなかった。しかし、Grade 3 以上の血小板減少症及び肝毒性については本薬群で高い傾向が認められ、また、EMILIA 試験と JO22997 試験における Grade 3 以上の有害事象の発現率を比較した結果、血小板減少症、肝毒性等、日本人患者で発現率の高い事象が認められており、本薬投与に際して特に注意を要する有害事象の発現が認められている。加えて、本薬が投与された日本人患者数が限られることも踏まえると、本邦での使用実態下における安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が重点調査項目に挙げている血小板数減少に加えて、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の発現率が高かった肝毒性も設定する必要があると考える。目標症例数及び観察期間については、重点調査項目の変更に合わせて再検討すべきと考える。

（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

（1）国内第Ⅰ相試験（JO22591 試験）

有害事象は1.8mg/kg 群、2.4mg/kg 群及び3.6mg/kg 群全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。全投与群で発現率が20%以上の有

害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象

事象名	例数（%）					
	1.8mg/kg 群 1例		2.4mg/kg 群 4例		3.6mg/kg 群 5例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	1（100）	0	4（100）	4（100）	5（100）	0
悪心	1（100）	0	2（50.0）	0	4（80.0）	0
関節痛	1（100）	0	3（75.0）	0	3（60.0）	0
発熱	1（100）	0	2（50.0）	0	3（60.0）	0
疲労	1（100）	0	1（25.0）	0	3（60.0）	0
食欲減退	0	0	1（25.0）	0	4（80.0）	0
下痢	0	0	1（25.0）	0	3（60.0）	0
倦怠感	0	0	1（25.0）	0	3（60.0）	0
鼻咽頭炎	0	0	3（75.0）	0	1（20.0）	0
頭痛	1（100）	0	1（25.0）	0	2（40.0）	0
発疹	0	0	2（50.0）	0	2（40.0）	0
便秘	0	0	1（25.0）	0	2（40.0）	0
嘔吐	0	0	0	0	3（60.0）	0
筋肉痛	0	0	1（25.0）	0	2（40.0）	0
悪寒	1（100）	0	2（50.0）	0	0	0
膀胱炎	0	0	1（25.0）	0	2（40.0）	0
胃炎	0	0	2（50.0）	0	0	0
歯肉炎	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
筋骨格痛	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
四肢痛	0	0	2（50.0）	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
AST 増加	0	0	2（50.0）	1（25.0）	0	0
ALT 増加	0	0	2（50.0）	1（25.0）	0	0
呼吸困難	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
口腔咽頭痛	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
鼻出血	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
鼻漏	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	2（40.0）	0
血中 ALP 増加	0	0	1（25.0）	0	1（20.0）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、2.4mg/kg 群で1/4例（25.0%）、3.6mg/kg 群で1/5例（20.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、2.4mg/kg 群で胆石症1例、3.6mg/kg 群で出血性胃潰瘍1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2.4mg/kg 群で2/4例（50.0%）、3.6mg/kg 群で1/5例（20.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、2.4mg/kg 群で血小板減少症及び胆石症各1例、3.6mg/kg 群で血中 ALP 増加1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

（2）国内第Ⅱ相試験（JO22997 試験）

有害事象は70/73例（95.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は67/73例（91.8%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数（%）	
	本薬群 73例	
	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	70（95.9）	41（56.2）
悪心	32（43.8）	0
鼻出血	30（41.1）	0
発熱	26（35.6）	0
鼻咽頭炎	24（32.9）	0
倦怠感	23（31.5）	0
食欲減退	22（30.1）	2（2.7）
血小板数減少	20（27.4）	16（21.9）
AST 増加	15（20.5）	10（13.7）
頭痛	14（19.2）	0
嘔吐	14（19.2）	4（5.5）
口内炎	12（16.4）	0
便秘	12（16.4）	0
好中球数減少	10（13.7）	2（2.7）
発疹	10（13.7）	0
疲労	10（13.7）	1（1.4）
ALT 増加	8（11.0）	6（8.2）
悪寒	8（11.0）	0
咳嗽	8（11.0）	0
末梢性感覚ニューロパチー	8（11.0）	1（1.4）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、15/73例（20.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、倦怠感2例（2.7%）、発熱、埋込み部位紅斑、上肢骨折、上腕骨骨折、大腿骨頚部骨折、脳出血、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、食道潰瘍、肺炎、肝機能異常、網膜剥離、病的骨折、ストレス心筋症、精神状態変化及び食欲減退各1例（1.4%）であった。このうち、倦怠感2例、発熱、脳出血、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、肝機能異常、ストレス心筋症及び食欲減退各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、14/73例（19.2%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加、ヘモグロビン減少、γ–GTP 増加、駆出率減少、血小板数減少、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少、体重減少、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性浮腫、病的骨折、貧血、急性呼吸窮迫症候群、大腿骨頚部骨折、低アルブミン血症及び皮膚潰瘍各1例（1.4%）であった。このうち、AST 増加、ヘモグロビン減少、γ–GTP 増加、駆出率減少、血小板数減少、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少、体重減少、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群及び皮膚潰瘍各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（3）海外第Ⅰ相試験（TDM3569g 試験）

1）3 週間間隔投与

有害事象は0.3mg/kg 群、0.6mg/kg 群、1.2mg/kg 群、2.4mg/kg 群、3.6mg/kg 群及び4.8mg/kg 群全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ2/3例（66.7%）、1/1例（100%）、1/1例（100%）、1/1例（100%）、14/15例（93.3%）及び3/3例（100%）に認められた。3週間間隔投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

3週間間隔投与群合計で発現率が20%以上の有害事象

事象名	例数（%）							
	0.3mg/kg 群 3例		0.6mg/kg 群 1例		1.2mg/kg 群 1例		2.4mg/kg 群 1例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	1（100）	1（100）	1（100）	0	1（100）	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1（100）	0
疲労	1（33.3）	0	0	0	0	0	1（100）	0
悪心	2（66.7）	0	1（100）	0	0	0	1（100）	0
貧血	0	0	0	0	1（100）	0	0	0
便秘	2（66.7）	0	0	0	0	0	1（100）	0
咳嗽	1（33.3）	0	1（100）	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1（100）	0
関節痛	1（33.3）	0	0	0	0	0	1（100）	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	1（100）	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	1（100）	0
呼吸困難	2（66.7）	1（33.3）	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲不振	2（66.7）	0	0	0	1（100）	0	0	0
AST 増加	0	0	0	0	0	0	1（100）	0
口内乾燥	0	0	0	0	1（100）	0	1（100）	0
鼻出血	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1（100）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

発現率が20%以上の有害事象（続き）

事象名	例数（%）					
	3.6mg/kg 群 15例		4.8mg/kg 群 3例		3週間間隔投与群合計 24例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15（100）	7（46.7）	3（100）	3（100）	24（100）	12（50.0）
血小板減少症	9（60.0）	1（33.3）	3（100）	2（66.7）	13（54.2）	3（12.5）
疲労	9（60.0）	0	1（33.3）	0	12（50.0）	0
悪心	6（40.0）	0	1（33.3）	0	11（45.8）	0
貧血	6（40.0）	0	0	0	7（29.2）	0
便秘	3（20.0）	0	1（33.3）	0	7（29.2）	0
咳嗽	4（26.7）	0	1（33.3）	0	7（29.2）	0
頭痛	5（33.3）	0	1（33.3）	0	7（29.2）	0
関節痛	3（20.0）	0	1（33.3）	0	6（25.0）	0
背部痛	4（26.7）	0	1（33.3）	0	6（25.0）	0
挫傷	5（33.3）	0	0	0	6（25.0）	0
呼吸困難	4（26.7）	0	0	0	6（25.0）	1（4.2）
尿路感染	5（33.3）	0	1（33.3）	0	6（25.0）	0
食欲不振	2（13.3）	0	0	0	5（20.8）	0
AST 増加	2（13.3）	0	2（66.7）	0	5（20.8）	0
口内乾燥	3（20.0）	0	0	0	5（20.8）	0
鼻出血	3（20.0）	0	1（33.3）	0	5（20.8）	0
低カリウム血症	4（26.7）	0	1（33.3）	0	5（20.8）	0
上気道感染	4（26.7）	0	0	0	5（20.8）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で1/3例（33.3%）、0.6mg/kg 群で1/1例（100%）、3.6mg/kg

群で3/15例（20.0%）、4.8mg/kg 群で2/3例（66.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で呼吸困難1例、0.6mg/kg 群で胸水1例、3.6mg/kg 群で脳出血、上腕骨骨折、肺高血圧症、蜂巣炎、痙攣及び脳浮腫各1例、4.8mg/kg 群で痙攣及び構語障害各1例であった。このうち、3.6mg/kg 群の肺高血圧症1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3.6mg/kg 群で2/15例（13.3%）、4.8mg/kg 群で2/3例（66.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、3.6mg/kg 群で筋力低下及び肺高血圧症各1例、4.8mg/kg 群で血小板減少症2例であった。このうち、3.6mg/kg 群の肺高血圧症1例、4.8mg/kg 群の血小板減少症2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2）1週間間隔投与

有害事象は1.2mg/kg 群、1.6mg/kg 群、2.0mg/kg 群、2.4mg/kg 群及び2.9mg/kg 群全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/3例（100%）、2/3例（66.7%）、3/3例（100%）、14/16例（87.5%）及び3/3例（100%）に認められた。1週間間隔投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

1週間間隔投与群合計で発現率が20%以上の有害事象

事象名	例数（%）					
	1.2mg/kg 3例		1.6mg/kg 3例		2.0mg/kg 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	3（100）	2（66.7）	3（100）	2（66.7）
疲労	3（100）	0	1（33.3）	0	3（100）	1（33.3）
悪心	3（100）	0	1（33.3）	0	1（33.3）	0
AST 増加	1（33.3）	1（33.3）	1（33.3）	1（33.3）	2（66.7）	0
下痢	3（100）	0	1（33.3）	0	2（66.7）	0
血小板減少症	1（33.3）	0	1（33.3）	1（33.3）	2（66.7）	0
頭痛	2（66.7）	0	1（33.3）	0	1（33.3）	0
口内乾燥	1（33.3）	0	1（33.3）	0	1（33.3）	0
呼吸困難	1（33.3）	0	0	0	0	0
便秘	1（33.3）	0	0	0	2（66.7）	0
咳嗽	1（33.3）	0	1（33.3）	0	2（66.7）	0
嘔吐	2（66.7）	0	1（33.3）	0	0	0
貧血	0	0	0	0	1（33.3）	0
鼻出血	0	0	1（33.3）	0	2（66.7）	0
発熱	2（66.7）	0	1（33.3）	0	2（66.7）	0
食欲不振	2（66.7）	0	0	0	0	0
不眠症	2（66.7）	0	0	0	2（66.7）	0
低カリウム血症	2（66.7）	1（33.3）	1（33.3）	0	1（33.3）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

1週間間隔投与群合計で発現率が20%以上の有害事象（続き）

事象名	例数（%）					
	2.4mg/kg 16例		2.9mg/kg 3例		1週間間隔投与群合計 28例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16（100）	13（81.3）	3（100）	1（33.3）	28（100）	19（67.9）
疲労	10（62.5）	1（6.3）	1（33.3）	0	18（64.3）	2（7.1）
悪心	7（43.8）	0	2（66.7）	0	14（50.0）	0
AST 増加	8（50.0）	1（6.3）	1（33.3）	0	13（46.4）	3（10.7）

事象名	例数（%）					
	2.4mg/kg 16例		2.9mg/kg 3例		1週間間隔投与群合計 28例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	6（37.5）	0	1（33.3）	0	13（46.4）	0
血小板減少症	6（37.5）	1（6.3）	2（66.7）	1（33.3）	12（42.9）	3（10.7）
頭痛	7（43.8）	0	0	0	11（39.3）	0
口内乾燥	7（43.8）	0	0	0	10（35.7）	0
呼吸困難	9（56.3）	2（12.5）	0	0	10（35.7）	2（7.1）
便秘	4（25.0）	0	2（66.7）	0	9（32.1）	0
咳嗽	5（31.3）	0	0	0	9（32.1）	0
嘔吐	6（37.5）	0	0	0	9（32.1）	0
貧血	6（37.5）	4（25.0）	1（33.3）	0	8（28.6）	4（14.3）
鼻出血	5（31.3）	0	0	0	8（28.6）	0
発熱	2（12.5）	0	1（33.3）	0	8（28.6）	0
食欲不振	4（25.0）	0	1（33.3）	0	7（25.0）	0
不眠症	3（18.8）	0	0	0	7（25.0）	0
低カリウム血症	2（12.5）	1（6.3）	0	0	6（21.4）	2（7.1）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、1.2mg/kg 群で1/3例（33.3%）、1.6mg/kg 群で1/3例（33.3%）、2.0mg/kg 群で1/3例（33.3%）、2.4mg/kg 群で8/16例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、1.2mg/kg 群で錯乱状態1例、1.6mg/kg 群で肺炎1例、2.0mg/kg 群で肺臓炎1例、2.4mg/kg 群で肺炎2例、骨髄炎、呼吸困難、疼痛、インフルエンザ、肝性脳症、肺塞栓症及び蜂巣炎各1例であった。このうち、2.0mg/kg 群の肺臓炎1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2.4mg/kg 群で3/16例（18.8%）、2.9mg/kg 群で1/3例（33.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、2.4mg/kg 群で疼痛、疲労及び呼吸困難各1例、2.9mg/kg 群で血小板減少症1例であった。このうち、2.4mg/kg 群の疲労及び呼吸困難各1例、2.9mg/kg 群の血小板減少症1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（4）海外第Ⅱ相試験（TDM4258g 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は102/112例（91.1%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数（%）	
	本薬群 112例	
	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	112（100）	50（44.6）
疲労	73（65.2）	5（4.5）
悪心	57（50.9）	1（0.9）
頭痛	45（40.2）	0
鼻出血	40（35.7）	2（1.8）
発熱	39（34.8）	1（0.9）
便秘	34（30.4）	0
咳嗽	31（27.7）	0
下痢	29（25.9）	0
低カリウム血症	27（24.1）	10（8.9）
嘔吐	27（24.1）	1（0.9）

事象名	例数（%）	
	本薬群 112例	
	全 Grade	Grade 3以上
関節痛	25（22.3）	1（0.9）
四肢痛	25（22.3）	0
呼吸困難	23（20.5）	3（2.7）
貧血	23（20.5）	3（2.7）
悪寒	22（19.6）	0
食欲不振	22（19.6）	1（0.9）
上気道感染	20（17.9）	0
末梢性ニューロパチー	20（17.9）	1（0.9）
血小板減少症	19（17.0）	9（8.0）
発疹	19（17.0）	0
尿路感染	18（16.1）	0
口内乾燥	16（14.3）	0
食欲減退	16（14.3）	0
不眠症	15（13.4）	0
うつ病	14（12.5）	0
背部痛	14（12.5）	1（0.9）
筋骨格痛	13（11.6）	0
体重減少	13（11.6）	0
浮動性めまい	13（11.6）	1（0.9）
疼痛	13（11.6）	1（0.9）
挫傷	12（10.7）	0
消化不良	12（10.7）	0
不安	12（10.7）	0
腹痛	12（10.7）	0
末梢性浮腫	12（10.7）	0

重篤な有害事象は、30/112例（26.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎3例（2.7%）、肺炎、背部痛、痙攣、錯乱状態、呼吸困難及び胸水各2例（1.8%）、骨髄炎、尿路性敗血症、気胸、呼吸不全、関節痛、凧径部痛、筋骨格系胸痛、意識変容状態、失語症、脳血管発作、痔出血、嚥下障害、食道狭窄、上部消化管出血、股関節部骨折、硬膜下出血、無力症、疾患進行、脱水、成長障害、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数増加、肝毒性、血小板減少症、深部静脈血栓症及び急性骨髄性白血病各1例（0.9%）であった。このうち、蜂巣炎、痔出血、脱水、肝酵素上昇、血小板数減少、肝毒性及び血小板減少症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/112例（3.6%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少2例（1.8%）、肝酵素上昇、無力症、成長障害及び急性骨髄性白血病各1例（0.9%）であった。このうち、血小板数減少2例、肝酵素上昇1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（5）海外第Ⅱ相試験（TDM4374g 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は97/110例（88.2%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数（%）	
	本薬群 110例	
	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	110（100）	54（49.1）

事象名	例数（%）	
	本薬群 110例	
	全 Grade	Grade 3以上
疲労	69（62.7）	5（4.5）
悪心	41（37.3）	1（0.9）
血小板減少症	37（33.6）	8（7.3）
AST 増加	30（27.3）	3（2.7）
便秘	27（24.5）	1（0.9）
頭痛	26（23.6）	1（0.9）
発熱	26（23.6）	1（0.9）
低カリウム血症	25（22.7）	1（0.9）
鼻出血	25（22.7）	1（0.9）
食欲減退	23（20.9）	1（0.9）
貧血	23（20.9）	2（1.8）
口内乾燥	22（20.0）	0
咳嗽	21（19.1）	0
背部痛	20（18.2）	3（2.7）
末梢性ニューロパチー	20（18.2）	0
呼吸困難	18（16.4）	3（2.7）
嘔吐	18（16.4）	0
ALT 増加	16（14.5）	3（2.7）
関節痛	16（14.5）	2（1.8）
四肢痛	16（14.5）	1（0.9）
筋肉痛	15（13.6）	0
注入に伴う反応	15（13.6）	0
下痢	14（12.7）	0
筋痙縮	13（11.8）	0
血中 ALP 増加	12（10.9）	0
体重減少	12（10.9）	1（0.9）
うつ病	11（10.0）	3（2.7）
悪寒	11（10.0）	0
尿路感染	11（10.0）	0
腹痛	11（10.0）	2（1.8）
末梢性浮腫	11（10.0）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、29/110例（26.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎4例（3.6%）、肺炎及び発熱各3例（2.7%）、悪心、腋窩痛、敗血症、背髄圧迫及び呼吸困難各2例（1.8%）、菌血症、ウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、レンサ球菌性咽頭炎、ブドウ球菌感染、創傷感染、胸痛、インフルエンザ様疾患、嘔吐、腹痛、上腹部痛、便秘、膵炎、間質性肺疾患、胸水、気胸、転倒、大腿骨骨折、体内異物、交通事故、中枢神経系壊死、痙攣、肝機能異常、胆管閉塞、急性胆嚢炎、血中クレアチニン増加、血液培養陽性、深部静脈血栓症、心房細動、腟出血、錯乱状態及び水分過負荷各1例（0.9%）であった。このうち、悪心、肺炎、発熱、嘔吐、肝機能異常及び心房細動各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7/110例（6.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常、胆石症、膵炎、疲労、血小板減少症、呼吸困難、心房細動及び脊髄圧迫各1例（0.9%）であった。このうち、肝機能異常、疲労、血小板減少症及び心房細動各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（6）海外第Ⅲ相試験（TDM4370g/BO21977 試験）

有害事象は本薬群470/490例（95.9%）及びラパチニブ/Cape 群477/488例（97.7%）に認められ、本薬、ラパチニブ又は Cape との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ427/490例（87.1%）及び468/488例（95.9%）に認められた。本薬群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

本薬群で発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数（%）			
	本薬群 490例		ラパチニブ/Cape 群 488例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	470（95.9）	200（40.8）	477（97.7）	278（57.0）
悪心	192（39.2）	4（0.8）	218（44.7）	12（2.5）
疲労	172（35.1）	12（2.4）	136（27.9）	17（3.5）
血小板減少症	137（28.0）	63（12.9）	12（2.5）	1（0.2）
頭痛	133（27.1）	4（0.8）	68（13.9）	4（0.8）
便秘	124（25.3）	2（0.4）	47（9.6）	0
下痢	114（23.3）	8（1.6）	389（79.7）	101（20.7）
AST 増加	110（22.4）	21（4.3）	46（9.4）	4（0.8）
食欲減退	101（20.6）	2（0.4）	113（23.2）	5（1.0）
鼻出血	99（20.2）	1（0.2）	39（8.0）	0
嘔吐	93（19.0）	4（0.8）	143（29.3）	22（4.5）
無力症	86（17.6）	2（0.4）	81（16.6）	7（1.4）
関節痛	85（17.3）	3（0.6）	38（7.8）	0
発熱	85（17.3）	0	37（7.6）	2（0.4）
ALT 増加	83（16.9）	14（2.9）	43（8.8）	7（1.4）
咳嗽	83（16.9）	1（0.2）	60（12.3）	1（0.2）
口内乾燥	77（15.7）	0	24（4.9）	1（0.2）
筋肉痛	69（14.1）	3（0.6）	18（3.7）	0
背部痛	64（13.1）	3（0.6）	50（10.2）	2（0.4）
上腹部痛	57（11.6）	2（0.4）	41（8.4）	1（0.2）
呼吸困難	56（11.4）	3（0.6）	36（7.4）	2（0.4）
不眠症	54（11.0）	2（0.4）	41（8.4）	1（0.2）
四肢痛	52（10.6）	2（0.4）	52（10.7）	5（1.0）
発疹	52（10.6）	0	130（26.6）	9（1.8）
貧血	51（10.4）	13（2.7）	39（8.0）	8（1.6）
末梢性ニューロパチー	49（10.0）	8（1.6）	28（5.7）	1（0.2）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で76/490例（15.5%）、ラパチニブ/Cape 群で88/488例（18.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱7例（1.4%）、嘔吐6例（1.2%）、腹痛4例（0.8%）、尿路感染及び血小板減少症各3例（0.6%）、下痢、胃腸出血、蜂巣炎、医療機器関連感染、敗血症、疼痛、胸痛、大腿骨骨折、背部痛、低ナトリウム血症及び不正子宮出血各2例（0.4%）、悪心、大腸炎、便秘、胃潰瘍、胃炎、胃腸管閉塞、菌血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、歯感染、上気道感染、虫垂炎、気管支炎、腸球菌感染、ノロウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、鼻咽頭炎、耳下腺炎、肺炎、細菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、注射部位血管外漏出、疲労、急性呼吸窮迫症候群、胸水、肺臓炎、喀血、低酸素症、浮動性めまい、頭痛、脳血管発作、代謝性脳症、パーキンソン病、てんかん重積状態、注入に伴う反応、足関節部骨折、溶血性輸血反応、股関節部骨折、開放創、手首関節骨折、好中球減少症、心房細動、心筋症、心膜炎、上室性頻脈、骨痛、筋力低下、病的骨折、脊柱管狭窄症、脊椎炎、成長障害、低カリウム血症、中毒性肝炎、肝毒性、門脈圧亢進症、胆管炎、接触性皮膚炎、皮膚出血、錯乱状態、排尿困難、腎不全、結腸癌、骨髄異形成症候群、血小板輸血、過敏症、血中ビリルビン増加及びγ–GTP 増加各1例（0.2%）、ラパチニブ/Cape 群で下痢17例（3.5%）、嘔吐9例（1.8%）、肺塞栓症7例（1.4%）、悪心、

蜂巣炎及び発熱各3例（0.6%）、腹痛、イレウス、菌血症、急性呼吸窮迫症候群、浮動性めまい、頭痛、大腿骨骨折、発熱性好中球減少症、心嚢液貯留、脱水及び深部静脈血栓症各2例（0.4%）、小腸炎、腸閉塞、回腸瘻、出血性消化性潰瘍、医療機器関連感染、敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下気道感染、サルモネラ症、丹毒、H1N1インフルエンザ、急性腎盂腎炎、疼痛、無力症、粘膜の炎症、多臓器不全、末梢性浮腫、胸水、アレルギー性胞隔炎、喘息、胸膜痛、肺水腫、呼吸不全、脳血管発作、失神、昏睡、水頭症、硬膜外血腫、転倒、大腿骨頚部骨折、硬膜下出血、血小板減少症、好中球減少症、悪性疾患下の貧血、狭心症、冠動脈疾患、四肢痛、低ナトリウム血症、高ビリルビン血症、血栓症、頚静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、静脈血栓症、全身性皮疹、蕁麻疹、瘢痕、不正子宮出血、卵巣嚢胞、錯乱状態、激越、うつ病、尿管閉塞、尿路閉塞及び回転性めまい各1例（0.2%）であった。このうち、本薬群の発熱4例、嘔吐及び血小板減少症各3例、胸痛2例、腹痛、悪心、胃腸出血、蜂巣炎、尿路感染、歯感染、上気道感染、注射部位血管外漏出、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、代謝性脳症、パーキンソン病、注入に伴う反応、心房細動、心筋症、心膜炎、上室性頻脈、成長障害、中毒性肝炎、肝毒性、門脈圧亢進症、血小板輸血、過敏症、血中ビリルビン増加及びγ–GTP 増加各1例、ラパチニブ/Cape 群の下痢17例、嘔吐9例、悪心、腹痛及び発熱性好中球減少症各2例、肺塞栓症、蜂巣炎、イレウス、脱水、小腸炎、腸閉塞、下気道感染、サルモネラ症、無力症、粘膜の炎症、多臓器不全、失神、血小板減少症、好中球減少症、悪性疾患下の貧血、狭心症、冠動脈疾患、低ナトリウム血症、血栓症、全身性皮疹、蕁麻疹及び激越各1例は、本薬、ラパチニブ又はCape との因果関係が否定されなかった。

本薬、ラパチニブ又は Cape の投与中止に至った有害事象は、本薬群で29/490例（5.9%）、ラパチニブ/Cape 群で52/488例（10.7%）に認められた。認められた本薬、ラパチニブ又はCape の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症10例（2.0%）、AST 増加4例（0.8%）、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症各2例（0.4%）、白血球減少症、慢性疾患の貧血、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺臓炎、嗜眠、末梢性ニューロパチー、ALT 増加、中毒性肝炎、肝毒性、気管支炎、左室機能不全及び注入に伴う反応各1例（0.2%）、ラパチニブ/Cape 群で下痢16例（3.3%）、嘔吐12例（2.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例（2.0%）、悪心3例（0.6%）、腹痛、口内炎、白血球減少症、呼吸困難、疲労及び爪囲炎各2例（0.4%）、胃炎、貧血、好中球減少症、紅斑、肺塞栓症、駆出率減少、浮動性めまい、感覚障害、水頭症、粘膜の炎症、狭心症、四肢痛、静脈血栓症、激越及び脱水各1例（0.2%）であった。このうち、本薬群の血小板減少症10例、AST 増加4例、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症各2例、白血球減少症、慢性疾患の貧血、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺臓炎、嗜眠、末梢性ニューロパチー、ALT 増加、中毒性肝炎、肝毒性、左室機能不全及び注入に伴う反応各1例、ラパチニブ/Cape 群の下痢16例、嘔吐12例、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例、悪心3例、腹痛、口内炎、白血球減少症、呼吸困難、疲労及び爪囲炎各2例、胃炎、貧血、好中球減少症、紅斑、浮動性めまい、感覚障害、粘膜の炎症、狭心症、激越及び脱水各1例は、本薬、ラパチニブ又は Cape との因果関係が否定されなかった。

（7）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（TDM4373g/BO22495 試験）

有害事象は第Ⅰ相パート3.0mg 群及び3.6mg 群、並びに第Ⅱ相パート3.6mg 群全例（100%）に認められ、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/3例（100%）、6/6例（100%）及び56/58例（96.6%）に認められた。全投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

全投与群合計で発現率が20%以上の有害事象

事象名	例数（%）							
	第Ⅰ相パート				第Ⅱ相パート		全投与群合計 67例	
	3.0mg/kg 群 3例		3.6mg/kg 群 6例		3.6mg 群 58例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	6（100）	2（33.3）	58（100）	35（60.3）	67（100）	38（56.7）
疲労	3（100）	1（33.3）	4（66.7）	2（33.3）	35（60.3）	5（8.6）	42（62.7）	8（11.9）
悪心	2（66.7）	0	3（50.0）	0	29（50.0）	2（3.4）	34（50.7）	2（3.0）
下痢	1（33.3）	0	3（50.0）	0	22（37.9）	1（1.7）	26（38.8）	1（1.5）
咳嗽	1（33.3）	0	2（33.3）	0	22（37.9）	0	25（37.3）	0
食欲減退	2（66.7）	0	1（16.7）	0	21（36.2）	2（3.4）	24（35.8）	2（3.0）
血小板減少症	0	0	1（16.7）	1（16.7）	20（34.5）	7（12.1）	21（31.3）	8（11.9）
便秘	1（33.3）	0	1（16.7）	0	20（34.5）	0	22（32.8）	0
悪寒	2（66.7）	0	1（16.7）	0	19（32.8）	0	22（32.8）	0
発熱	1（33.3）	0	2（33.3）	0	18（31.0）	0	21（31.3）	0
AST 増加	0	0	2（33.3）	0	17（29.3）	6（10.3）	19（28.4）	6（9.0）
嘔吐	0	0	1（16.7）	0	18（31.0）	2（3.4）	19（28.4）	2（3.0）
ALT 増加	0	0	2（33.3）	0	16（27.6）	6（10.3）	18（26.9）	6（9.0）
呼吸困難	2（66.7）	0	2（33.3）	0	15（25.9）	4（6.9）	19（28.4）	4（6.0）
頭痛	2（66.7）	0	3（50.0）	0	13（22.4）	0	18（26.9）	0
粘膜の炎症	0	0	2（33.3）	0	14（24.1）	0	16（23.9）	0
鼻出血	2（66.7）	0	2（33.3）	0	14（24.1）	0	18（26.9）	0
末梢性感覚ニューロパチー	1（33.3）	0	2（33.3）	0	14（24.1）	2（3.4）	17（25.4）	2（3.0）
味覚異常	2（66.7）	0	3（50.0）	0	13（22.4）	0	18（26.9）	0
発疹	1（33.3）	0	1（16.7）	0	14（24.1）	1（1.7）	16（23.9）	1（1.5）
不眠症	0	0	2（33.3）	0	13（22.4）	0	15（22.4）	0
関節痛	1（33.3）	0	2（33.3）	0	11（19.0）	0	14（20.9）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、第Ⅰ相パート3.6mg群で1/6例(16.7%)、第Ⅱ相パート3.6mg群で21/58例（36.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、第Ⅰ相パート3.6mg 群で肺炎及び胸水各1例（16.7%）、第Ⅱ相パート3.6mg 群で蜂巣炎及び呼吸困難3例（5.2%）、腹痛、悪心、胸水、肺炎及び嘔吐各2例（3.4%）、発熱、疼痛、失語症、頻脈、成長障害、乳房蜂巣炎、限局性感染、骨髄炎、皮膚感染、ブドウ球菌性菌血症、尿路感染、下痢、イレウス、大腸炎、胃炎、肺臓炎、疲労、運動失調、脳出血、心嚢液貯留、血尿、急性腎不全、糖尿病性足病変、肝硬変及び腫瘍出血各1例（1.7%）であった。このうち、第Ⅰ相パート3.6mg群の胸水1例、第Ⅱ相パート3.6mg 群の嘔吐2例、腹痛、発熱、頻脈、悪心、下痢、肺臓炎、イレウス、疲労、血尿及び肝硬変各1例は、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定されなかった。

本薬又はペルツズマブの投与中止に至った有害事象は、第Ⅰ相パート3.0mg 群で1/3例（33.3%)、第Ⅱ相パート3.6mg 群で10/58例（17.2%）に認められた。認められた本薬又はペルツズマブの投与中止に至った有害事象は、第Ⅰ相パート3.0mg 群で疲労1例（33.3%)、第Ⅱ相パート3.6mg 群で疲労3例(3.4%)、失語症、鼻出血、歯肉出血、直腸出血、AST 増加、神経痛、脳出血、悪寒、発熱、喀血、肝硬変、左室機能不全及び紅斑各1例（1.7%）であった。このうち、第Ⅰ相パート3.0mg 群の疲労1例、第Ⅱ相パート3.6mg 群の疲労2例、鼻出血、歯肉出血、直腸出血、AST 増加、神経痛、悪寒、発熱、肝硬変、左室機能不全及び紅斑各1例は、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定されなかった。

（8）海外第Ⅱ相試験（TDM4450g/BO21976 試験）

有害事象は本薬群66/69例（95.7%）及びトラスツズマブ/DTX 群66/66例（100%）に認められ、本薬、トラスツズマブ又は DTX との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ63/69例（91.3%）及び66/66例（100%）に認められた。本薬群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

本薬群で発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数（%）			
	本薬群 69例		トラスツズマブ/DTX 群 66例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	66（95.7）	32（46.4）	66（100）	60（90.9）
悪心	34（49.3）	2（2.9）	29（43.9）	0
疲労	34（49.3）	3（4.3）	30（45.5）	3（4.5）
AST 増加	30（43.5）	6（8.7）	4（6.1）	0
頭痛	28（40.6）	0	12（18.2）	0
発熱	28（40.6）	0	15（22.7）	1（1.5）
血小板減少症	19（27.5）	5（7.2）	4（6.1）	2（3.0）
背部痛	19（27.5）	1（1.4）	21（31.8）	3（4.5）
鼻出血	19（27.5）	0	6（9.1）	0
ALT 増加	18（26.1）	7（10.1）	4（6.1）	0
咳嗽	18（26.1）	0	14（21.2）	0
嘔吐	17（24.6）	2（2.9）	17（25.8）	0
関節痛	16（23.2）	0	20（30.3）	1（1.5）
便秘	16（23.2）	1（1.4）	15（22.7）	0
無力症	16（23.2）	2（2.9）	14（21.2）	2（3.0）
食欲減退	13（18.8）	1（1.4）	11（16.7）	0
上腹部痛	12（17.4）	0	4（6.1）	0
低カリウム血症	12（17.4）	2（2.9）	6（9.1）	0
発疹	12（17.4）	0	15（22.7）	0
悪寒	11（15.9）	0	5（7.6）	0
下痢	11（15.9）	0	30（45.5）	2（3.0）
口内乾燥	11（15.9）	0	3（4.5）	0
好中球減少症	11（15.9）	4（5.8）	43（65.2）	41（62.1）
消化不良	11（15.9）	0	8（12.1）	0
鼻咽頭炎	11（15.9）	0	10（15.2）	0
血中 ALP 増加	10（14.5）	2（2.9）	2（3.0）	0
呼吸困難	10（14.5）	0	18（27.3）	2（3.0）
上気道感染	10（14.5）	0	8（12.1）	0
末梢性ニューロパチー	10（14.5）	0	10（15.2）	1（1.5）
筋骨格痛	9（13.0）	0	4（6.1）	0
高血圧	9（13.0）	1（1.4）	6（9.1）	0
四肢痛	9（13.0）	1（1.4）	15（22.7）	1（1.5）
貧血	9（13.0）	2（2.9）	18（27.3）	3（4.5）
口腔咽頭痛	8（11.6）	0	8（12.1）	0
口内炎	8（11.6）	0	13（19.7）	0
注入に伴う反応	8（11.6）	0	4（6.1）	0
不眠症	8（11.6）	0	12（18.2）	1（1.5）
筋肉痛	7（10.1）	0	12（18.2）	0
爪の障害	7（10.1）	0	16（24.2）	0
白血球減少症	7（10.1）	0	17（25.8）	16（24.2）
副鼻腔炎	7（10.1）	0	5（7.6）	0
腹痛	7（10.1）	1（1.4）	4（6.1）	0
末梢性浮腫	7（10.1）	0	29（43.9）	4（6.1）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は本薬群で14/69例（20.3%）、トラスツズマブ/DTX 群で17/66例（25.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎5例（7.2%）、敗血症、胸水、肺臓炎、胸膜痛、悪寒、発熱、突然死、腫瘍崩壊症候群、脱水、高カルシウム血症、高血圧クリーゼ、血液量減少性ショック、心房細動、上室性期外収縮、腹痛及び嘔吐各1例（1.4%）、トラスツズマブ/DTX 群で発熱性好中球減少症6例（9.1%）、蜂巣炎2例（3.0%）、感染性関節炎、貧血、胸水、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症、末梢性浮腫、高血糖、代謝性アシドーシス、深部静脈血栓症、心房細動、心肺不全、腸閉塞、脊椎圧迫骨折、急性腎不全、過敏症、乳癌及び C-反応性タンパク増加各1例（1.5%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎、悪寒、腫瘍崩壊症候群、高血圧クリーゼ、血液量減少性ショック、心房細動、上室性期外収縮、腹痛及び嘔吐の各1例、トラスツズマブ/DTX 群の発熱性好中球減少症6例、胸水、アレルギー性胞隔炎、末梢性浮腫及び過敏症各1例は、本薬、トラスツズマブ又は DTX との因果関係が否定されなかった。

本薬、トラスツズマブ又は DTX の投与中止に至った有害事象は、本薬群で5/69例（7.2%）、トラスツズマブ/DTX 群で23/66例（34.8%）に認められた。認められた本薬、トラスツズマブ又は DTX の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加及び AST 増加各3例（4.3%）、血小板減少症及び末梢性ニューロパチー各1例（1.4%）、トラスツズマブ/DTX 群で末梢性感覚ニューロパチー4例（6.1%）、末梢性ニューロパチー及び末梢性浮腫各3例（4.5%）、顔面浮腫、疲労、アレルギー性胞隔炎、肺臓炎、呼吸困難、爪甲脱落症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚反応、下痢、好中球減少症、心肺不全、過敏症、乳癌及び駆出率減少各1例（1.5%）であった。このうち、本薬群の ALT 増加及び AST 増加各2例、血小板減少症及び末梢性ニューロパチー各1例、トラスツズマブ/DTX 群の末梢性感覚ニューロパチー4例、末梢性ニューロパチー及び末梢性浮腫各3例、顔面浮腫、疲労、アレルギー性胞隔炎、肺臓炎、爪甲脱落症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚反応、下痢、好中球減少症、過敏症及び駆出率減少各1例は、本薬、トラスツズマブ又は DTX との因果関係が否定されなかった。

（9）海外第Ⅱ相試験（TDM4688g 試験）

有害事象は本薬単独投与期51/51例（100%）及び本薬/ペルツズマブ期18/20例（90.0%）に認められ、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ50/51例（98.0%）及び13/20例（65.0%）に認められた。いずれかの投与期で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与期で発現率が10%以上の有害事象

事象名	本薬単独投与期 51例		本薬/ペルツズマブ期 20例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	51（100）	17（33.3）	18（90.0）	12（60.0）
悪心	33（64.7）	1（2.0）	3（15.0）	0
疲労	33（64.7）	0	4（20.0）	1（5.0）
口内乾燥	25（49.0）	0	2（10.0）	0
血小板減少症	18（35.3）	4（7.8）	2（10.0）	1（5.0）
AST 増加	17（33.3）	5（9.8）	4（20.0）	2（10.0）
嘔吐	16（31.4）	0	4（20.0）	0
食欲減退	12（23.5）	0	3（15.0）	0
低カリウム血症	12（23.5）	0	3（15.0）	2（10.0）
発熱	12（23.5）	0	2（10.0）	0
便秘	12（23.5）	0	1（5.0）	0
悪寒	11（21.6）	0	0	0
頭痛	11（21.6）	0	2（10.0）	0
鼻出血	10（19.6）	0	3（15.0）	0

事象名	本薬単独投与期 51例		本薬/ペルツズマブ期 20例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
関節痛	9（17.6）	1（2.0）	1（5.0）	0
上気道感染	9（17.6）	0	3（15.0）	0
尿路感染	9（17.6）	0	0	0
咳嗽	8（15.7）	0	2（10.0）	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8（15.7）	1（2.0）	0	0
呼吸困難	8（15.7）	0	1（5.0）	0
不眠症	8（15.7）	0	2（10.0）	0
ALT 増加	7（13.7）	0	2（10.0）	0
高血圧	7（13.7）	0	0	0
貧血	7（13.7）	1（2.0）	6（30.0）	2（10.0）
筋骨格痛	6（11.8）	0	2（10.0）	0
タンパク尿	6（11.8）	1（2.0）	0	0
末梢性ニューロパチー	6（11.8）	1（2.0）	1（5.0）	0
味覚異常	6（11.8）	0	0	0
霧視	6（11.8）	0	1（5.0）	0
体重減少	5（9.8）	0	2（10.0）	0
浮動性めまい	5（9.8）	0	2（10.0）	0
下痢	4（7.8）	0	3（15.0）	1（5.0）
血中 ALP 増加	4（7.8）	0	4（20.0）	0
背部痛	4（7.8）	1（2.0）	2（10.0）	0
腹痛	4（7.8）	0	2（10.0）	0
疼痛	4（7.8）	0	4（20.0）	0
うつ病	3（5.9）	1（2.0）	3（15.0）	1（5.0）
不安	3（5.9）	0	2（10.0）	0
骨痛	2（3.9）	1（2.0）	3（15.0）	1（5.0）
筋痙縮	1（2.0）	0	2（10.0）	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、本薬単独投与期で4/51例（7.8%）、本薬/ペルツズマブ期で5/20例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬単独投与期で血小板減少症2例（3.9%）、全身性浮腫、呼吸困難、痙攣及び腎不全各1例（2.0%）、本薬/ペルツズマブ期で貧血2例（10.0%）、血小板減少症、胃腸出血、心停止、低カリウム血症、皮膚出血及び AST 増加各1例（5.0%）であった。このうち、本薬単独投与期の血小板減少症2例、本薬/ペルツズマブ期の血小板減少症及び心停止各1例は、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定されなかった。

本薬又はペルツズマブの投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与期で2/51例（3.9%）、本薬/ペルツズマブ期で5/20例（25.0%）に認められた。認められた本薬又はペルツズマブの投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与期で駆出率減少及び高ビリルビン血症各1例（2.0%）、本薬/ペルツズマブ期で駆出率減少、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、胃腸出血、末梢性浮腫及び心停止各1例（5.0%）であった。このうち、本薬単独投与期の駆出率減少1例、本薬/ペルツズマブ期の駆出率減少、末梢性浮腫及び心停止各1例は、本薬又はペルツズマブとの因果関係が否定されなかった。

Ⅲ．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

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、薬物動態解析の実施に係る同意を取得していない被験者の薬物濃度測定用採血が実施されていた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HER2 に結合することで、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と同様に抗体依存性細胞傷害作用等を惹起するとともに、細胞内に取り込まれた DM1 が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 8 月 12 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　カドサイラ点滴静注用100mg、同点滴静注用160mg
［一　般　名］　トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成25年1月29日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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）有効性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（2）有効性について」の項における検討の結果、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）による化学療法歴があり、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（Human epidermal growth factor receptor type 2、以下、「HER2」）陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（TDM4370g 試験/BO21977 試験、以下、「EMILIA 試験」）において、対照群として設定されたラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「ラパチニブ」）とカペシタビン（以下、「Cape」）との併用投与（以下、「ラパチニブ/Cape 群」）と比較して、トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）投与（以下、「本薬群」）の無増悪生存期間（独立判定機関評価）の優越性が検証され、全生存期間についても追加で実施された中間解析の結果（p 値）から、有意に延長したと判断できることから、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝毒性及び結節性再生性過形成、血小板減少症、infusion reaction、間質性肺疾患、心機能障害、並びに末梢性ニューロパチーであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人の、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 悪心及び嘔吐に対する予防投与として制吐剤が投与された頻度、並びに予防投与として制吐剤等が投与された患者における悪心及び嘔吐の発現状況を確認する必要がある。
- 結節性再生性過形成の検査画像及び血小板減少症の発現時期については、臨床現場において有益な情報となると考えることから、資材等を用いて情報提供することが望ま

しい。
- EMILIA 試験では、前治療のトラスツズマブ投与時に Grade 3 以上の infusion reaction を発現した患者は除外されていたものの、Grede 2 以下の患者に対しては本薬の投与が可能とされていた。申請者の作成した添付文書案の禁忌の項では「トラスツズマブに対し過敏症の既往歴のある患者」が設定されているが、infusion reaction と過敏症は鑑別できない場合もあるため、前治療のトラスツズマブ投与時に infusion reaction を発現した患者に対する本薬の投与が、Grade に係らずすべて禁忌となることのないよう、禁忌の内容を明確にすることが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、悪心及び嘔吐に対する予防投与として制吐剤が投与された頻度、並びに予防投与として制吐剤等が投与された患者における悪心及び嘔吐の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EMILIA 試験の本薬群において、制吐剤を予防投与として使用した患者は 23/490 例（4.7%）であった。これらのうち、制吐剤を予防投与として使用した直後の本薬投与中に発現した嘔吐は Grade 2 の 1 例（4.3%）、悪心は Grade 1 の 2 例（8.7%）であった（本薬群 490 例全体では、嘔吐は全 Grade で 93 例（19.0%）、Grade 3 以上が 4 例（0.8%）、悪心は全 Grade で 192 例（39.2%）、Grade 3 以上が 4 例（0.8%）；審査報告（1）「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（3）1）安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）。JO22997 試験においては、制吐剤の予防投与は、悪心及び嘔吐を過去に発現した患者に対する再発予防の目的のみに認められており、12/73 例（16.4%）であった。これらのうち、制吐剤を予防投与として使用した直後の本薬投与中に発現した嘔吐は Grade 3 の 2 例（16.7%）、悪心は Grade 1 の 4 例（33.3%）及び Grade 2 の 2 例（16.7%）であった（本薬投与 73 例全体では、嘔吐は全 Grade で 14 例（19.2%）、Grade 3 以上が 4 例（5.5%）、悪心は全 Grade で 32 例（43.8%）、Grade 3 以上は認められなかった；審査報告（1）「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（3）1）安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）。

以上より、機構は、制吐剤の予防投与に関しては、EMILIA 試験及び JO22997 試験における頻度が高くないことを踏まえ積極的に推奨する必要性はないと考えるものの、上記の禁忌の内容を明確にするとともに、以下の内容について資材等を用いて臨床現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。
- EMILIA 試験及び JO22997 試験において、トラスツズマブ投与時に Grade 3 以上の infusion reaction を発現した患者は除外されていたこと。
- 悪心及び嘔吐に対する予防投与として制吐剤が投与された頻度、並びに予防投与として制吐剤等が投与された患者における悪心及び嘔吐の発現状況。
- 結節性再生性過形成に関する具体的な検査画像。
- 本薬投与後の血小板減少症の発現時期。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（2）有効性について」及び「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項における検討の結果、本薬は、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法歴を有する HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。
- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

なお、機構は、審査報告（1）の作成後に、国内の乳癌診療ガイドラインの最新版である「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 治療編 2013 年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2013 年）」において、EMILIA 試験の結果に基づき、トラスツズマブによる化学療法歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者に対して、ラパチニブ/Cape 群と比較して本薬群で有効であった旨が記載されていることを確認した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- JO22997 試験の対象は「トラスツズマブによる化学療法の治療歴のある患者」であったこと等、及び本薬の臨床開発が幅広い対象に対して実施されていることを考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「タキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者」については記載せず、「トラスツズマブによる化学療法の治療歴のある患者」のみの記載とすることも一案と考える。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果＞
HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- HER2 陽性の検査は、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。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の①～④の内容を設定することが適切であると判断した。

① 副作用の症状、重症度等に応じて本薬を休薬、減量又は中止する場合の目安（概ね EMILIA 試験及び JO22997 試験の基準）（審査報告（1）「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（5）2）休薬・減量・中止の目安について」の項参照）。
② 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、投与可能になり次第、速やかに投与を行うこと。その後は 3 週間間隔で投与すること。
③ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
④ 初回投与時は 90 分かけて投与し、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、上記②の内容については、がん化学療法における一般的な内容であることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において記載する必要はないと考える旨の意見が出された。

以上より、機構は、下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜用法・用量＞
通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。
- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1 段階減量	3.0 mg/kg
2 段階減量	2.4 mg/kg
3 段階減量	投与中止

（1）左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処　置
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%		休薬：3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全		中止

（2）AST（GOT）、ALT（GPT）増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処　置	
Grade 2（>3～5×ULN）	減量せず継続	※AST（GOT）又は ALT（GPT）>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3（>5～20×ULN）	休薬：Grade 2 以下に回復後、1 段階減量して再開可能	
Grade 4（>20×ULN）	中止	

（3）高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処　置	
Grade 2（>1.5～3×ULN）	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能	※AST（GOT）又は ALT（GPT）>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3（>3～10×ULN）	休薬：Grade 1 以下に回復後､1 段階減量して再開可能	
Grade 4（>10×ULN）	中止	

（4）血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処　置
Grade 3（<50,000～25,000/mm^3）	休薬：Grade 1 以下（75,000/mm^3 以上）に回復後、減量せず再開可能
Grade 4（<25,000/mm^3）	休薬：Grade 1 以下（75,000/mm^3 以上）に回復後、1 段階減量して再開可能

（5）末梢神経障害による休薬基準

Grade	処　置
Grade 3、4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

Grade は NCI CTCAE (v.4)による。
ULN：正常値上限

- 本薬の投与時には、添付の日局注射用水（点滴静注用 100mg : 5mL、点滴静注用 160mg : 8mL）により溶解してトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mL に希釈し、点滴静注する。

（5）医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が投与された HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、解析対象症例数 250 例、観察期間を 1 年間とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、血小板数減少を設定することを計画していた（審査報告（1）「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の重点調査項目については、申請者が重点調査項目に挙げている血小板数減少に加えて、外国人患者と比較して日本人患者でGrade 3以上の発現率が高かった肝毒性も設定する必要があると判断した。したがって、目標症例数及び観察期間については、重点調査項目の変更に合わせて再検討すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の内容について、適切に対応するように申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査における重点調査項目については、血小板数減少に加えて肝毒性を設定する。

目標症例数については、治療継続に影響を及ぼすイベントである休薬に着目し、JO22997 試験における休薬が主として各投与前の Grade 2 以上の発現に起因していることから、血小板数減少及び肝毒性について、使用実態下における Grade 2 以上の発現割合が、JO22997 試験における休薬割合と大きく変わらないことを確認する目的で算定した。JO22997 試験において、血小板数減少による休薬割合は 17.8%（13/73 例）、肝毒性（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）による休薬割合は 5.5%（4/73 例）であったことから、使用実態下における Grade 2 以上の各事象の発現割合の点推定値が JO22997 試験における休薬割合と同程度（それぞれ 15～20%、6%）であると仮定した場合、それぞれ 228 例及び 42 例を集積することで、発現率とその 95%信頼下限との幅を 5%以下の精度で推定可能となることから、調査からの脱落も考慮し、目標症例数は 250 例と設定する。

観察期間については、国内外の臨床試験における肝毒性の発現が投与初期で多く認められていることを踏まえ、第 8 サイクル（6 カ月間）までとすることで当該事象の発現状況に関する情報は収集可能であると考えることから、観察期間は 6 カ月と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画の概要

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
• 間質性肺疾患（肺臓炎）/急性呼吸窮迫症候群 • 肝機能障害/結節性再生性過形成 • 心機能障害（左室機能不全、うっ血性心不全） • 過敏症 • infusion reaction • 血小板減少症 • 末梢神経障害	• なし	• 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 製造販売後調査（調査の骨子は、下表に示す使用成績調査計画の骨子（案）参照）	• 市販直後調査による情報提供 • 誤投与防止を目的とした対策

使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者
観察期間	6 カ月
予定症例数	250 例
重点調査項目	血小板数減少、肝機能障害

Ⅲ．審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

1．品質に関する資料

＜審査の概略＞

100mg 製剤の有効期間について

申請者は、100mg 製剤について不足していた試験成績を補う試験成績を提出し、当該試験成績及びこれまで提出した長期保存試験成績に基づき 30 カ月までの安定性が確認できたことから、100mg 製剤の有効期間を、5±3℃で保存するとき 30 カ月と設定することは妥当であると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、申請者は、商用製法により製造された原薬 3 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績から、原薬の有効期間を－20℃で保存するとき、36 カ月と設定する旨を説明していた（審査報告（1）「Ⅱ．2．＜審査の概略＞（2）原薬及び製剤の有効期間について」の項参照）が、審査の過程において原薬及び製剤の[redacted]の規格値を狭めたこと、また、[redacted]及び[redacted]原薬の保存期間における遊離メイタンシノイドの増加量を考慮し、有効期間内において規格に適合する原薬及び製剤をより確実に製造するため、審査報告（1）の作成後に原薬の有効期間を 24 カ月に変更したい旨の申し出が申請者よりなされた。

機構は、申請者の説明を了承した。

Ⅳ．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
11	上 1	100 又は 160mg	106 又は 171mg
	上 3	添付されている。	添付されている。なお、原薬は表示量 100 又は 160mg が採取可能となるよう過量充てんされている。
82	下 6	3.4	5.2
	下 4	2	3

Ⅴ．総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

［効能・効果］　HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

［用法・用量］　通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 3.6mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

［警　　告］

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

［禁　　忌］

1. 本剤の成分又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）に対し過敏症（過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤な Infusion reaction を含む）の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. HER2 陽性の検査は、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。
2. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤によ

る化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。
3. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1 段階減量	3.0 mg/kg
2 段階減量	2.4 mg/kg
3 段階減量	投与中止

（1）左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処　置
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%		休薬：3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全		中止

（2）AST（GOT）、ALT（GPT）増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処　置	
Grade 2（>3～5×ULN）	減量せず継続	※AST（GOT）又は ALT（GPT）>3×ULN かつ総ビリルビン >2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3（>5～20×ULN）	休薬：Grade 2 以下に回復後、1 段階減量して再開可能	
Grade 4（>20×ULN）	中止	

（3）高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処　置	
Grade 2（>1.5～3×ULN）	休薬：Grade 1 以下に回復後、減量せず再開可能	※AST（GOT）又は ALT（GPT）>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN の場合は中止すること。
Grade 3（>3～10×ULN）	休薬：Grade 1 以下に回復後､1 段階減量して再開可能	
Grade 4（>10×ULN）	中止	

（4）血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処　置
Grade 3（<50,000～25,000/mm^3）	休薬：Grade 1 以下（75,000/mm^3 以上）に回復後、減量せず再開可能
Grade 4（<25,000/mm^3）	休薬：Grade 1 以下（75,000/mm^3 以上）に回復後、1 段階減量して再開可能

（5）末梢神経障害による休薬基準

Grade	処　置
Grade 3、4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

Grade は NCI CTCAE (v.4)による。

ULN：正常値上限

4. 本剤の投与時には、添付の日局注射用水（点滴静注用 100mg : 5mL、点滴静注用 160mg : 8mL）により溶解してトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mL に希釈し、点滴静注する。