

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 21 日
医薬食品局審査管理課

〔販売名〕 パージェタ点滴静注 420mg/14mL
〔一般名〕 ペルツズマブ（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 24 年 5 月 25 日

〔審議結果〕

平成 25 年 4 月 25 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、同部会において、本品目については日本人における有効性の更なる明確化を目的とした製造販売後臨床試験を実施するべきとの指摘があり、申請者において、当初予定していた日本人における有効性の更なる明確化を目的としたコホート研究に代えて、より詳細な分析を行うべく、**HER2** 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、無増悪生存期間を確認するための単群による製造販売後臨床試験を実施することとした。

また、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

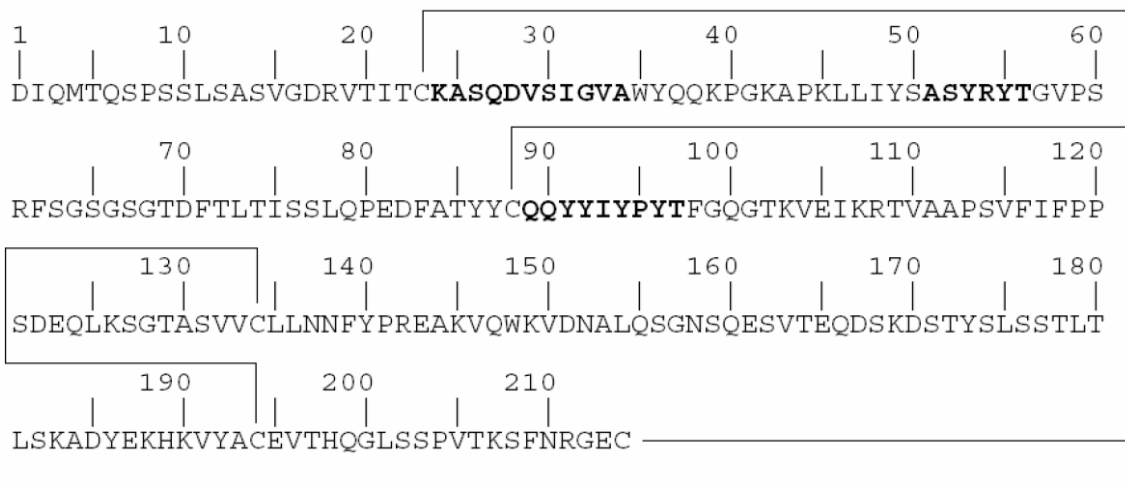
平成 25 年 4 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

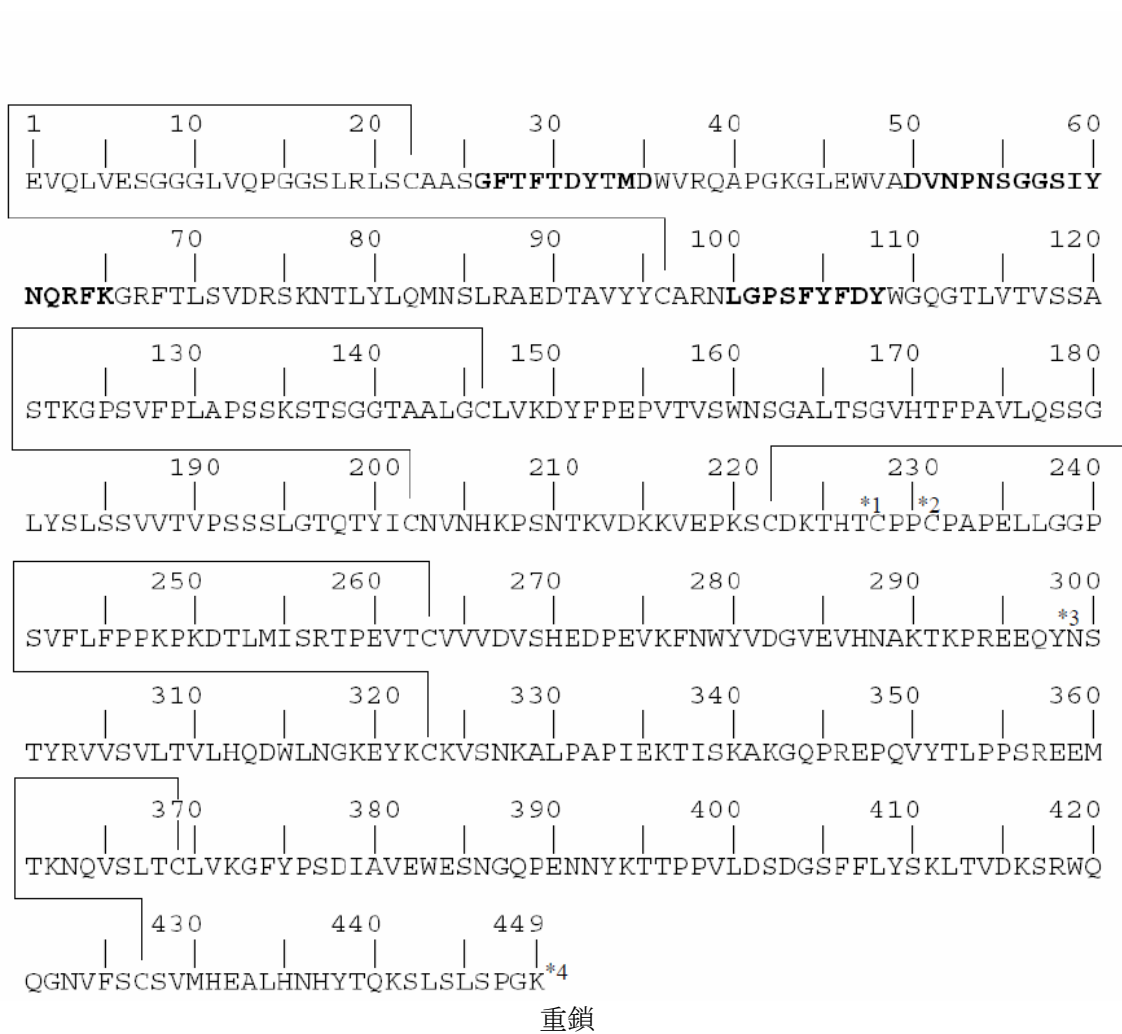
[販 売 名] パージェタ点滴静注 420mg/14mL
[一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 5 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にペルツズマブ（遺伝子組換え）を 420mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[アミノ酸配列]



軽鎖

（次頁に続く）

分子内ジスルフィド結合：実線
相補性決定領域：太字



分子内ジスルフィド結合：実線

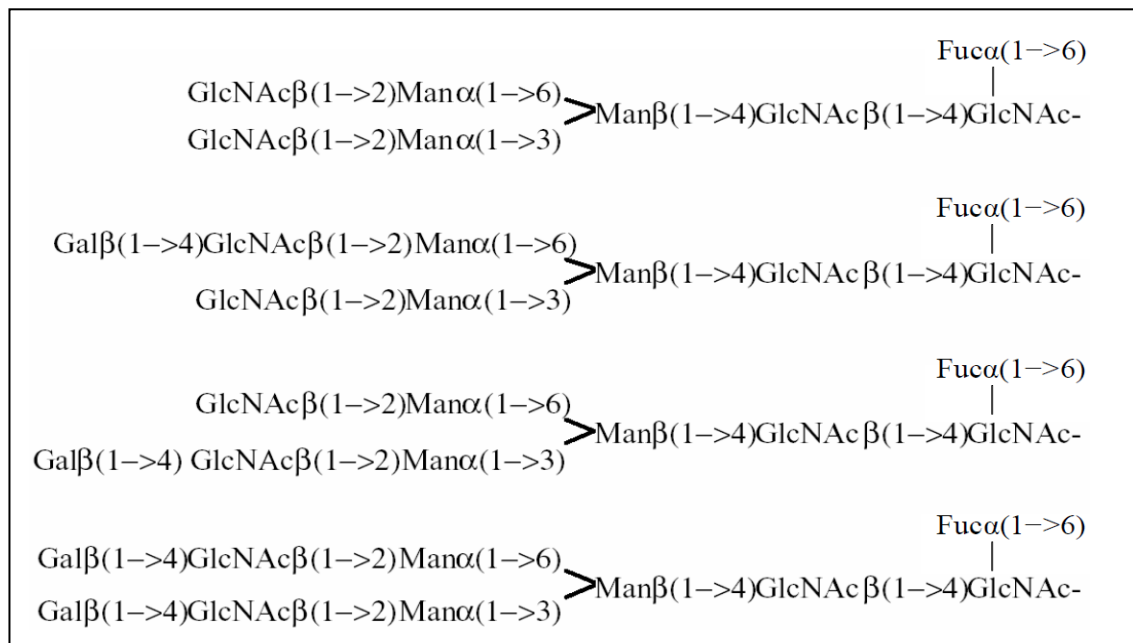
分子間ジスルフィド結合：*1（重鎖 Cys²²⁸—重鎖 Cys²²⁸）、*2（重鎖 Cys²³¹—重鎖 Cys²³¹）

相補性決定領域：太字

糖鎖結合部位：*3（Asn²⁹⁹）

部分的欠損：*4（Lys⁴⁴⁹）

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 : $C_{6476}H_{9974}N_{1710}O_{2016}S_{44}$

分子量 : 約148,000

化学名 :

(日本名) ペルツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗HER2モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ペルツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペルツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量: 約148,000)である。

(英名) Pertuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-HER2 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Pertuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pertuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 4 月 9 日

[販 売 名] パージェタ点滴静注 420mg/14mL

[一 般 名] ペルツズマブ（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 24 年 5 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の HER2 陽性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、発熱性好中球減少症、間質性肺疾患等の安全性に加え、本薬の日本人における有効性についても、臨床試験等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] トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パージェタ点滴静注用 420mg/14mL
〔一 般 名〕	ペルツズマブ（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 24 年 5 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にペルツズマブ（遺伝子組換え）を 420mg 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〕	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブとして初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

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

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」）は、上皮細胞増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。HER2 に対する内在性リガンドは同定されていない。HER2 はホモ二量体又は活性化した他の EGFR ファミリーとヘテロ二量体を形成し、その下流のシグナル伝達系を活性化することにより、細胞の増殖、分化等を調節すると考えられている。また、乳癌等の腫瘍細胞においては、HER2 タンパクの過剰発現及び HER2 遺伝子の増幅が認められており、HER2 に対する抗体医薬品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」）及び HER2 チロシンキナーゼ阻害作用を有する化学合成医薬品であるラパチニブトシル酸塩水和物が国内外で臨床使用されている。

ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、トラスツズマブを見出した米国 Genentech 社により創製された、ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体である。本薬は、HER2 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合するトラスツズマブとは異なり、HER2 の二量体形成に必須なドメインⅡに結合し、ヘテロ二量体形成を阻害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、2001 年 11 月から固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（TOC2297g 試験）が Genentech 社により実施された。TOC2297g 試験実施後、開発者は、本薬はトラスツズマブとは異なり、HER2 の発現状況が過剰発現ではなく低発現であっても有効性が期待できると考え、HER2 低発現の乳癌患者、並びに HER2 が発現していると期待される卵巣癌患者、非小細胞肺癌患者及び前立腺癌患者を対象として、本薬単独投与による 5 つの第Ⅱ相試験を先行して実施した。しかしながら、当該 5 試験では本薬の十分な有効性は認められなかったため、2006 年 5 月からトラスツズマブによる治療歴を有する HER2 高発現の乳癌患者を対象として、本薬とトラスツズマブとの併用投与による第Ⅱ相試験（BO17929 試験）が

F. Hoffmann-La Roche (以下、「Roche」) 社により開始された。その後、2008 年 2 月から HER2 陽性乳癌患者を対象として、本薬、トラスツズマブ及びドセタキセル水和物との併用投与による第Ⅲ相試験 (WO20698 試験、以下、「CLEOPATRA 試験」) が実施された。

欧米においては、CLEOPATRA 試験成績を主要な試験成績として、EU では Roche 社が 2011 年 11 月に、米国では Genentech 社が 2011 年 12 月に本薬の製造販売承認申請を行った。米国では 2012 年 6 月に、「PERJETA is indicated in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2012 年 12 月時点において、本薬は乳癌に関する適応にて、4 つの国又は地域で承認されている。

本邦では、2004 年 6 月から固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 (JO17076 試験) が申請者により開始され、2005 年 8 月に終了した。しかしながら、JO17076 試験終了時点において、海外で実施された本薬単独投与の臨床試験では十分な有効性が認められていなかったことから、申請者は、本邦における本薬の開発を一時中断し、BO17929 試験等の成績を踏まえて開発再開の可否を判断することとした。その後、申請者は、20 年 月 に BO17929 試験の結果を入手し、良好な結果であったことを確認した上で、本邦からも CLEOPATRA 試験に参加することを決定した。これらの経緯を経て、CLEOPATRA 試験が開始された 1 年 5 カ月後の 2009 年 7 月から、国内でも当該試験が国際共同試験として開始された。

今般、2012 年 5 月に CLEOPATRA 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。

なお、本薬は「パージェタ点滴静注用 420mg/14mL」を販売名として承認申請されたが、医療安全等の観点から「パージェタ点滴静注 420mg/14mL」に変更することとされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

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」) を発現する細胞で免疫した BALB/c マウスの脾臓細胞とマウス骨髄腫細胞との融合により、マウス抗ヒト HER2 モノクローナル抗体を発現するハイブリドーマ細胞が作製された。ハイブリドーマ細胞の遺伝子情報から相補性決定領域が決定され、ヒト化抗体の可変領域の塩基配列が設計された。これを基に、 ために の を に した可変領域をヒト免疫グロブリン G1 (以下、「IgG1」) の定常領域と結合することにより、ヒト化抗ヒト HER2 抗体のアミノ酸配列及び塩基配列が設計された。ヒト化抗ヒト HER2 抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片をベクターに挿入することにより構築した遺伝子発現構成体を導入したチャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞から、本薬の製造に適した細胞株が選択された。当該細胞株を起源としてマスターセルバンク (以下、「MCB」) が調製され、MCB からワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (以下、「CAL」) に対する特性解析 (アイソザイム分析、制限酵素切断解析、遺伝子のコピー数、cDNA 配列及びペプチドマップ分析) の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び CAL に対する純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験 (培養法及び DNA 染色法)、外来性ウイルス否定試験 (*in vitro*)、不顕性ウイルス試験 (*in vivo*)、げっ歯動物パルボウイルス試験 (*in vitro*)、共培養によるレトロウイルス試験、逆転写酵素

活性試験、*レトロウイルス感染性試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験及び透過型電子顕微鏡観察）、並びに未加工/未精製バルクに対する特性解析（アイソエンザイム分析）及び純度試験（マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）、バイオバーデン、外来性ウイルス否定試験（*in vitro*）、げっ歯動物パルボウイルス試験（*in vitro* 及び Polymerase Chain Reaction（以下、「PCR」）法）、逆転写酵素活性試験、*レトロウイルス感染性試験及び透過型電子顕微鏡観察）が実施された。その結果、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB には適切な保存条件が定められており、融解した MCB 及び WCB の細胞生存率及び[]により保存安定性が確認される。なお、WCB は必要に応じて更新される[]MCB の[]。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、[]クロマトグラフィー、*ウイルス不活化、[]クロマトグラフィー、ウイルス除去[]、[]クロマトグラフィー、[]ろ過、及び最終ろ過からなる。最終ろ過工程で得られた工程液が原薬とされ、[]製タンクにて-20℃以下で保存される。製造工程はクオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法で開発され、重要工程パラメータ（以下、「CPP」）として特定された製造工程にデザインスペース（以下、「DS」）が設定されている（「(4) クオリティ・バイ・デザイン（QbD）」の項参照）。

重要工程は、[]、[]クロマトグラフィー、[]によるウイルス不活化、[]クロマトグラフィー工程とされている。

原薬の製造工程について、パイロットスケール又は実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、生産培養工程で用いる培地成分に米国産ブタ由来のペプトンが使用されているが、当該材料は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL、並びに未加工/未精製バルクについてウイルス安全性評価が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。なお、生産培養液に対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR 法）、並びにプレハーベスト液に対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR 法及び *in vitro*）、バイオバーデン試験、マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）及び外来性ウイルス否定試験（*in vitro*）が工程内管理試験として設定されている。

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

ウイルスクリアランス試験の結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性 マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
[] クロマトグラフィー*1	[]	[]	[]
*ウイルス不活化*2	[]	[]	[]
ウイルス除去[]*3	[]	[]	[]
[]クロマトグラフィー*4	[]	[]	[]
総ウイルスクリアランス指数	≥20.24	≥6.40	≥6.14

*1：未使用樹脂を用いた 1 試験及び [] 回使用した樹脂を用いた 1 試験の結果の最低値、*2：2 回繰り返し実施した []℃での試験の結果の最低値、*3：[]の []及び []として、[]クロマトグラフィー工程の []を使用した 1 試験と []を使用した 1 試験の結果の最

低値、*4：未使用樹脂を用いた1試験及び 回使用した樹脂を用いた1試験の結果の最低値

4) 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（それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：クロマトグラフィー工程における 等の変更。
- 製法 B から製法 C： 及び 工程における 及び クロマトグラフィー及び クロマトグラフィー工程における 、 工程における 、 等の変更。
- 製法 C から製法 D： 等の変更。

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。

5) 特性

i) 構造・組成

①一次構造

- 還元条件下のトリプシン消化及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析により、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- 還元条件下のトリプシン消化ペプチドマップ分析により、重鎖 C 末端の Lys の多くは欠損していることが確認された。また、軽鎖 N 末端に が した変異体（以下、「*不純物A」）がわずかに認められた。

②高次構造

- 非還元条件下のトリプシン消化ペプチドマップ分析及び Lys-C 消化ペプチドマップ分析により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 カ所、重鎖間及び重鎖－軽鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 1 カ所存在することが確認された。
- 疎水性相互作用クロマトグラフィーの結果、未変性試料では、ホモ二量体（ を含まない）及び Fab の一方に が存在するヘテロ二量体を示す 2 本の主ピークが認められた。また、カルボキシペプチダーゼ B 及びパパインで消化した試料では、 及び が を形成していない を含む Fab 変換体のピークが認められた。
- エルマン法により、本薬 1mol あたり、 ～ mol の遊離チオール基が存在することが確認された。
- フーリエ変換赤外吸収スペクトル分析の結果、IgG1 に特徴的な β シート主体の二次構造が確認された。

③糖鎖構造

- 還元条件下のトリプシン消化ペプチドマップ分析及び SDS-キャピラリー電気泳動（以下、「CE-SDS」）の結果、重鎖の %以上は、重鎖 299 番目の Asn 残基に N-結合型糖鎖が結合していることが確認された。
- 糖鎖構造を解析した結果、末端にガラクトースが 0～2 個付加したフコシル化バイアンテナリー型糖鎖である G0、G1 及び G2 が確認され、全糖鎖構造に対する割合はそれぞれ ～%、 ～%及び ～%であった。また、フコースが結合していない G0 糖鎖（以下、「G0-F」）、N-アセチルグルコサミン（以下、「GlcNAc」）の一方が結合していない G0 糖鎖（G0-GlcNAc）及び高マンノース型糖鎖（Man5）が確認され、これらの糖鎖の全糖鎖に対する割合はいずれも %以下であった。
- シアル酸含量を解析したところ、本薬 1mol あたりの N-アセチルノイラミン酸の含量は

■■■■～■■■■mol であった。なお、*N*-グリコリルノイラミン酸は検出されなかった。

④物理的・化学的性質

分子量

- エレクトロスプレーイオン化質量分析により得られた本薬の分子量は、アミノ酸配列及び糖鎖構造から予想される理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、非還元条件下では、■■■■Da 付近に単量体を示す主バンドに加えて、約 ■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■Da にマイナーバンドが確認された。また、還元条件下では、約 ■■■■ 及び ■■■■Da にそれぞれ重鎖及び軽鎖を示す主バンドに加えて、約 ■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■Da にマイナーバンドが確認された。
- レーザー励起蛍光検出器を用いた CE-SDS の結果、非還元条件下では、主ピーク（■■■■～■■■■%）に加えて、高分子量変化体及び低分子量変化体のマイナーピークが確認された。また、還元条件下では、重鎖及び軽鎖を示す 2 本の主ピークに加えて、糖鎖非結合型の重鎖を示すピークが確認された。
- イメージキャピラリー等電点電気泳動の結果、主ピークに加えて、酸性領域及び塩基性領域にピークが認められ、酸性分子種及び塩基性分子種の各電荷変化体の存在が確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動の結果、等電点は ■■■■ であった。

液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）の結果、単量体の主ピークに加えて、二量体等の会合体に由来する高分子量変化体及び低分子量変化体のピークが認められた。
- イオン交換クロマトグラフィー（以下、「IEC」）の結果、主ピークに加えて、主に「不純物A」、*不純物Cや*不純物Dを含む酸性分子種、並びに *不純物E、*不純物F、二量体、*不純物C及び *不純物A を含む塩基性分子種のピークが認められた。

その他

- 吸光係数（■■■■nm）は ■■■■mL/(mg・cm) であった。

⑤生物学的性質

Fab の機能解析

- 酵素免疫測定（ELISA）法により、本薬と HER2 との結合が確認された。
- HER2 を低発現（免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法で 1+）するヒト乳癌由来 ■■■■細胞株に対する本薬の細胞増殖阻害活性が確認された。
- 苛酷条件（熱ストレス（40℃、3 週間及び 6 週間保存）、酸性（pH ■■■■）、塩基性（pH ■■■■）、光照射（120 万 lux・h）及び ■■■■% ■■■■）で処理した各試料について検討した結果、本薬と同等の細胞増殖阻害活性及び HER2 結合能が確認された。

Fc の機能解析

- 本薬と補体 C1q との結合が確認されたが、■■■■細胞株及びヒト乳癌由来 ■■■■細胞株に対する本薬の補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性は確認されなかった。申請者は、本薬で CDC 活性が認められなかった理由について、これらのヒト乳癌細胞株は補体 C1q を介した細胞溶解を阻害する CD59、decay accelerating factor 及

び membrane cofactor protein を発現しているため (Clin Exp Immunol 1999; 115: 13-8)、と説明している。

- ビーズを用いた非放射性発光ホモジニアスアッセイフォーマットによる競合結合アッセイ法により、本薬と FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb 及び FcγRIIIa、並びに新生児型 Fc 受容体 (以下、「FcRn」) との結合が確認された。
- ■■■■■ 細胞株に対する本薬の抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性は確認されなかったが、HER2 を高発現 (IHC 法で 3+) する ■■■■■ 細胞株及びヒト乳癌由来 ■■■■■ 細胞株に対する本薬の ADCC 活性は確認された。申請者は、本薬はヒト乳癌由来細胞に対し、HER2 の発現量依存的に ADCC 活性を誘導する、と説明している (「<審査の概略>ADCC 活性について」の項参照)。

⑥ 目的物質関連物質

CQA 特定のためのリスクアセスメントや特性解析等において、分離された各分子種について細胞増殖阻害活性、ADCC 活性、HER2 結合能等の生物学的性質が検討されているが、目的物質関連物質として特定された分子種はない。

ii) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来 DNA) 及び精製工程由来不純物 (漏出プロテイン A) が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

細胞培養及び精製工程で使用する原材料のうち、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ 及び ■■■■■ はいずれも製造工程で十分に除去され、各物質の許容 1 日摂取量より低いことが確認されている。

② 目的物質由来不純物

電荷変異体 (酸性分子種及び塩基性分子種) 及び分子量変化体 (高分子量変化体及び低分子量変化体) が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ)、浸透圧、pH、■■■■■、純度試験 (CE-SDS 及び SEC)、エンドトキシン、微生物限度、■■■■■、定量法 (タンパク含量) 及び力価 生物活性試験 (細胞増殖阻害活性) が設定されている。なお、■■■■■は、審査の過程で設定された (「<審査の概略>ADCC 活性について」の項参照)。

7) 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

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	製法 C	3	−20±5℃	48 カ月	■mL ステンレス製タンク	
	製法 D			■ カ月*		
加速試験	製法 C	3	5±3℃	6 カ月		
	製法 D					
苛酷試験	製法 C	3	40±2℃ 75±5%RH	1 カ月		■mL ガラスバイアル
	製法 D					

*: 安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、SEC 及び IEC における主ピーク含量の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、██████████製タンクを用いて-20℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。なお、製法 D 原薬の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

(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 (20mL) あたり本薬 420mg を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、氷酢酸、精製白糖及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。二次包装は紙函である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん・打栓、巻締め、検査、包装・表示、保管及び試験からなる。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、██████████及び██████████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス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、製剤処方 (「(1) 4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照)、██████████ (以下、「製造所A」) から ██████████ (以下、「製造所B」) 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 (キャピラリーゾーン電気泳動)、浸透圧、pH、純度試験 (IEC 及び SEC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法 (タンパク含量) 及び力価 生物活性試験 (細胞増殖阻害活性) 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

	製造所	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	*製造所A	製法 C	3	5±3℃	48 カ月	ガラスバイアル
	*製造所B	製法 D			████ 月*1	
加速試験	*製造所A	製法 C	3	25±2℃ 60±5%RH	6 カ月	
	*製造所B	製法 D			6 カ月	
苛酷試験	*製造所B	製法 D	3	40±2℃ 75±5%RH	1 カ月	
光安定性試験	*製造所B	製法 D	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
温度サイクル試験	*製造所B	製法 D	1	5±3℃ (████ 日) → サイクル*2 → 5±3℃ (████ 日) (計 █████ 日)		ガラスバイアル

*1: 安定性試験継続中、*2: █████±3℃ (████ 日) → █████±2℃ (████ 日)、████±3℃ (████ 日) → 25±2℃/60±5%RH

(■ 日) → ■±5℃ (■ 日) → 30±2℃/75±5%RH (■ 日) → 5±3℃ (■ 日) → 25±2℃/60±5%RH (■ 日)

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、IEC 及び SEC における主ピーク含量の低下が認められた。

苛酷試験では、性状（色）の変化、並びに IEC 及び SEC における主ピーク含量の低下が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料で、IEC 及び SEC における主ピーク含量の低下が認められたが、アルミホイルを被覆して遮光した試料では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

温度サイクル試験では、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。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、5±3℃で保存するとき、36 カ月とされた。なお、^{*}製造所 で製造された製剤の長期保存試験は 36 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、■℃で保存される。標準物質の保存中の安定性は、少なくとも ■ 年ごとに確認される。標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及びキャピラリーゾーン電気泳動）、■、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（還元）、IEC 及び SEC）、■、定量法（タンパク含量）及び力価 生物活性試験（細胞増殖阻害活性）が設定されている。なお、審査の過程において、■が設定された（「＜審査の概略＞ADCC 活性について」の項参照）。

また、標準物質更新の際には、特性解析として、質量分析、トリプシン消化ペプチドマップ分析（還元）、キャピラリー電気泳動による糖鎖分析及び CE-SDS（非還元）又はこれら試験方法に代わる方法により、一次構造、電荷の不均一性、翻訳後修飾に関する評価も実施される。

(4) クオリティ・バイ・デザイン (QbD)

本薬の開発には QbD の手法が利用され、主に以下に関する検討がなされている。なお、審査の過程において、CQA として、■が特定された。

- CQA として、■、■、■（以下、「■」）の■、■の■、■の■、■、■、■の■、■の■、■の■、■、■、■、■、■、■、■、pH、添加剤濃度、タンパク濃度、浸透圧、ウイルス、バイオバーデン、マイコプラズマ、エンドトキシン、性状、微粒子及び無菌の特定
- 製造工程のプロセス特性解析及び CPP の特定
- DS の構築
- 各品質特性の品質管理試験戦略の構築
- 品質管理試験戦略の頑健性の評価

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討結果等から、現時点では原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると考える。ただし、最新の安定性試験成績より、製剤の有効期間の変更について申請者から申出がなされており、詳細について確認中である。

なお、審査の過程で■が CQA に追加されたことから、現在、申請者は CPP 特定のための再評価等を実施中であり、審査報告 (2) において、その評価に対する審査結果について記載する。また、QbD により DS を本薬の製造工程に適用することの適

切性について、引き続き検討中である。

ADCC 活性について

機構は、本薬の特性解析において HER2 の発現量に依存して ADCC 活性を示したこと等を踏まえると、本薬は ADCC 活性により臨床効果を示す可能性があることから、承認申請時に設定されている力価 生物活性試験（細胞増殖阻害活性）に加えて、ADCC 活性又は ADCC 活性に影響を及ぼすことが報告されている糖鎖（J Biol Chem 2001; 276: 6591-604、J Biol Chem 2003; 278: 3466-74、J Biol Chem 2006; 281: 5032-6 等）を原薬の規格及び試験方法に設定して管理するよう求めた。

申請者は、原薬の規格及び試験方法に [] を設定するとともに、CQA として [] を追加する旨を回答した。

機構は、本薬の [] と ADCC 活性との間に強い相関が認められること、及び製剤の製造工程が [] に影響を与える可能性は低いと考えられることを踏まえ、[] を原薬の規格及び試験方法に設定し、[] を管理することとした申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

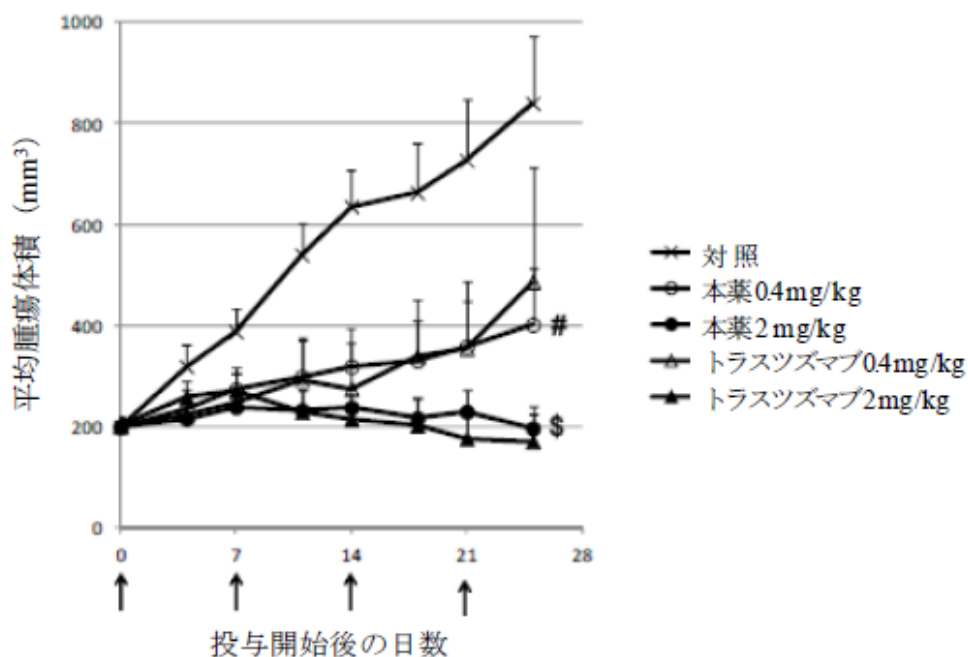
<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

i) HER2 を発現する乳癌細胞株及び乳癌由来腫瘍組織に対する増殖抑制作用（報告書 1041202、1041204）

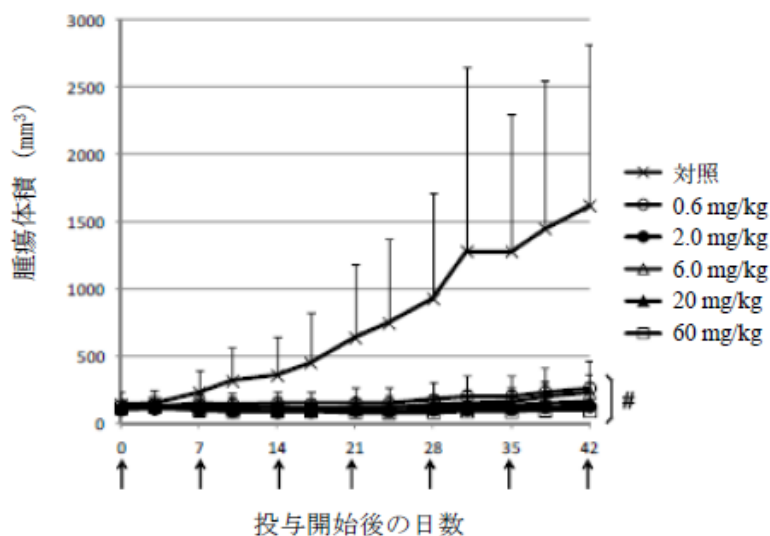
ヒト上皮細胞増殖因子受容体（Human epidermal growth factor receptor、以下、「HER」）2 型（以下、「HER2」：HER2 のホモログは「ErbB2」と呼ばれている。）を高発現（免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法で 3+）するヒト乳癌由来 BT474JB 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）を用いて、ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が約 200mm³ に達した移植 16 日目から、本薬を初回に 0.8mg/kg、2 回目以降は 0.4mg/kg（以下、「0.8/0.4mg/kg」）のように、初回と 2 回目以降の投与量が異なる場合には、投与量を「初回/2 回目以降」と記載した。また、腫瘍体積の図には 2 回目以降の投与量で記載した。）又は 4/2mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された（下図）。対照群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。なお、対照として、HER2 タンパクに結合しないヒト化マウスモノクローナル抗体（rhuMAb E25）、及び陽性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。



本薬及びトラスツズマブの腫瘍増殖抑制作用 (BT474JB 細胞株)

平均値±標準誤差、n=9 (初回投与開始時の例数)、「↑」は本薬又はトラスツズマブ投与日、#: 対照群 (rhuMAb E25) に対して p=0.0274 (Wilcoxon 検定)、\$: 対照群 (rhuMAb E25) に対して p=0.0006 (Wilcoxon 検定)

また、HER2 を低発現 (IHC 法で 1+) するヒト乳癌由来腫瘍組織 MAXF449 を皮下移植したヌードマウスを用いて、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 100~200mm³ に達した移植 33 日目から、本薬 1.2/0.6、4/2、12/6、40/20 及び 120/60mg/kg を週 1 回、計 7 回腹腔内投与し、腫瘍体積が算出された (下図)。対照群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。なお、対照として、rhuMAb E25 が用いられた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (MAXF449 ヒト乳癌由来腫瘍組織)

平均値±標準偏差、n=9~11、「↑」は本薬投与日、#: 対照群に対して p<0.0001 (Wilcoxon 検定)

(2) 安全性薬理試験（報告書 ■-377-1821、■-458-1821）

安全性薬理試験として、①中枢神経系（一般症状・行動及び体温）、②呼吸系（呼吸数）、③心血管系（血圧、心電図及び心拍数）に及ぼす本薬（15、50 及び 150mg/kg）投与の影響が、カンクイザルを用いた反復投与毒性試験（7 週間投与試験及び 26 週間投与試験）において検討された（それぞれ「(iii) <提出された資料の概略> (2) 1) サル 7 週間反復静脈内投与毒性試験」及び「(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) サル 26 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）。両試験の期間中において、本薬投与による①～③の検討項目に及ぼす影響は認められなかった。

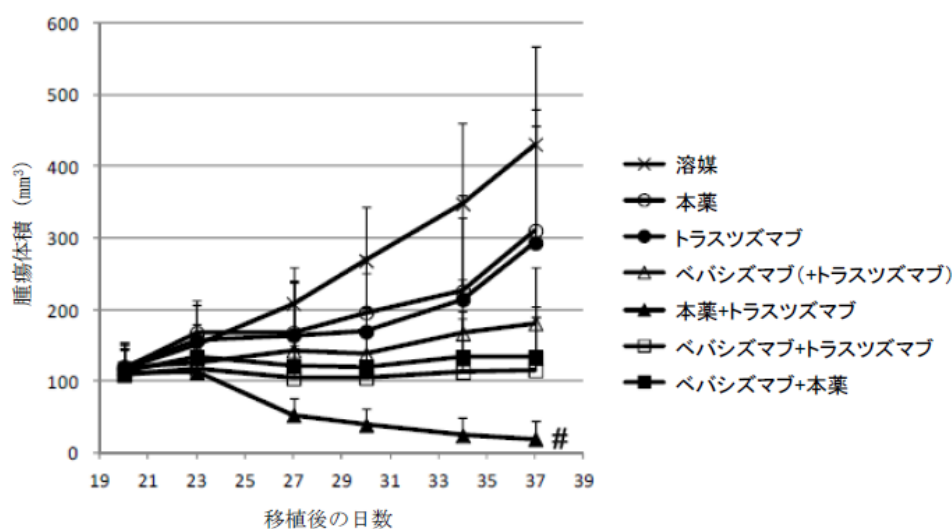
(3) 薬力学的相互作用試験

1) 本薬とトラスツズマブとの併用投与（報告書 1021305、1019398）

HER2 を高発現（IHC 法で 3+）するヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植した SCID マウスを用いて、移植した腫瘍体積が 50～200mm³ に達した移植 21 日目から、本薬、トラスツズマブ及びペバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ペバシズマブ」）を下記の投与方法で腹腔内投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された（下図）。トラスツズマブ単独群と比較して、本薬/トラスツズマブ併用群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p=0.0001$ 、Wilcoxon 検定）。

- ・ 本薬及びトラスツズマブの単独投与
- ・ ペバシズマブ、トラスツズマブ*の逐次併用投与
- ・ 本薬とトラスツズマブとの併用投与
- ・ 本薬とペバシズマブとの併用投与
- ・ ペバシズマブとトラスツズマブとの併用投与

*：トラスツズマブは移植 57 日目から投与開始された。本薬の評価に係わる内容ではないため、下図ではトラスツズマブ併用投与期間の記載は省略されている。



本薬とトラスツズマブとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用（KPL-4 細胞株）

平均値±標準偏差、n=10、#：移植後 37 日目にトラスツズマブ単独群と比較して、本薬/トラスツズマブ併用群で $p=0.0001$ （Wilcoxon 検定）

同様に、Calu-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬/トラスツズマブ併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討され、トラスツズマブ単独群と比較して、本薬/トラスツズマブ併用群で腫瘍増殖抑制作用の増強傾向が認められた。

申請者は、以上の結果より、本薬とトラスツズマブとの併用投与により、トラスツズマブ

ブ単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強されることが示唆された、と説明している。

2) 本薬とカペシタビンとの併用投与(報告書 1015439、1011230、1011232、1016330、1043266、1043267、1009892、1011974)

HER2 を発現するヒト乳癌患者由来組織 MAXF583 (IHC 法で 1.5) 及び MAXF574 (蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法により確認) を皮下移植したヌードマウスを用いて、移植した腫瘍の平均径が 5~8mm に達した移植 21 日目 (MAXF583 の場合) 又は 13 日目 (MAXF574 の場合) から、本薬とカペシタビン (以下、「Cape」) を併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。MAXF583 移植マウスでは、Cape 単独群と比較して、本薬/Cape 併用群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.002$ 、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定)。また、MAXF574 移植マウスでは、本薬の併用により腫瘍増殖抑制作用の増強傾向が認められた。

HER2 を発現するヒト NSCLC 由来 QG-56 (ウエスタンブロット法 (J Thorac Oncol 2009; 4: 1066-74) 及び IHC 法 (0+)) (Clin Cancer Res 2005; 11: 5300-9) により確認) 及び Calu-3 細胞株 (IHC 法で 3+)、ヒト卵巣癌由来 IGROV-1 細胞株 (ウエスタンブロット法により確認、Anticancer Drugs 2009; 20: 450-60) 並びに大腸癌患者由来組織 CFX264 (IHC 法で 1.75) を皮下移植したマウスを用いて、本薬とパクリタキセル、Cape、ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン、エルロチニブ塩酸塩又はイリノテカン塩酸塩水和物を併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。CFX264 以外の細胞株又は組織を移植したマウスで、上記の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用投与により腫瘍増殖抑制作用の増強傾向が認められた。

なお、本承認申請において、ヒト卵巣癌由来組織 1 種を用いて、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の増殖抑制作用を検討した試験成績が提出されているが、当該腫瘍組織については HER2 の発現状況が不明であるため、記載を省略する。

<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 陽性乳癌に対する有効性は期待できると判断した。

作用機序について

申請者は、本薬の薬理学的特性及び作用機序、並びに本薬と同様に HER2 を標的分子とする抗体医薬品であるトラスツズマブとの異同について、以下のように説明している。

本薬は、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を示すことが報告 (Cancer Res 2009; 69: 9330-6) されており、当該作用機序については、トラスツズマブと同様であると考ええる。

一方、X 線結晶解析により、本薬は、HER2 の細胞膜近接部位のドメイン IV に結合するトラスツズマブ (Nature 2003; 421: 756-60) とは異なり、リガンド刺激による HER2 のヘテロ二量体形成に必須な細胞外領域のドメイン II に結合すること (Cancer Cell 2002; 2: 127-37) が報告されている。その結果、本薬は、HER3 のリガンドであるヘレグリン (HRG) 刺激によるヘテロ二量体 (HER2/HER3) 形成を阻害することで、HER2 チロシンキナーゼのリン酸化、並びにその下流のホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3K) -Akt 経路及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路の活性化を阻害し (Cancer Cell 2002; 2: 127-37)、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。当該作用機序については、トラスツズマブでは認められておらず、本薬に特有のものであると考ええる。なお、トラスツズマブは、HER2 活性化につながる HER2 の細胞外ドメインの遊離を阻害すること (Cancer Res 2001; 61: 4744-9)、リガンド非依存性の HER2/HER3 の相互作用を阻害することで、リガンド非依存的な HER2 シグナルを阻害すること (Cancer Cell 2009; 15: 429-40) により、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

また、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の乳腺腫瘍由

来 Founder 2-134R 細胞株は、トラスツズマブの親抗体である 4D5 に対して抵抗性であるものの、本薬は当該細胞株の増殖を用量依存的に抑制した（「＜提出された資料の概略＞（1）2）iii）トラスツズマブ抵抗性のマウス乳癌由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）。当該理由として、Founder 2-134R 細胞株では、

4D5 に抵抗性になると考えられる一方、本薬は HER2 のドメイン II に結合することから、主にリガンド依存性の HER2 シグナルを阻害することで腫瘍増殖を抑制したと考える。

以上より、本薬は、トラスツズマブと一部異なる作用機序を有すると考える。実際に、本薬/トラスツズマブ併用投与により、トラスツズマブ単独投与と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと（「＜提出された資料の概略＞（3）1）本薬とトラスツズマブとの併用投与」の項参照）も踏まえると、臨床使用においても本薬とトラスツズマブとの併用投与により、より高い腫瘍増殖抑制作用が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬理学的特性及び作用機序、並びに本薬とトラスツズマブとの異同について、提出された資料及び公表論文で示された内容から、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

また、本薬とトラスツズマブとの併用投与により、より高い腫瘍増殖抑制作用が期待できる旨の申請者の説明について、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

マウス、ラット及びサルにおける血清中本薬濃度は、固相化した組換え HER2 細胞外ドメイン（p185 HER2 Extracellular domain（以下、「ECD」））、及び（以下、「」）標識したマウス抗（以下、「」）抗体を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により測定された。

2) 抗ペルツズマブ抗体の測定法

サル血清中の抗ペルツズマブ抗体は、固相化した本薬、化した本薬及び 標識した を用いた ELISA 法により検討された。

（2）吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬 3、30 及び 90mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 30mg/kg を単回腹腔内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与後、本薬は二相性の消失推移を示した。各群の $t_{1/2}$ （算術平均）は 11.4～15.7 日であり、消失は緩徐であった。CL は本薬 3 及び 30mg/kg 群と比較して 90mg/kg 群で高値を示した一方、 $t_{1/2}$ は 30 及び 90mg/kg 群と比較して 3mg/kg 群で延長しており、PK パラメータ間で一貫性が認められず、PK の線形性について明確な結論は得られていない、と申請者は説明している。

腹腔内投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「F」）は、91.3%であった。

雄性マウスに本薬を単回静脈内又は腹腔内投与したときの PK パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	n	t _{max} (day)	C _{max} (mg/mL)	AUC _{inf} (mg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	3	3 ^{*1}	—	0.0593	0.538	15.7	5.58	50.6	124
	30	3 ^{*1}	—	0.672	4.80	11.4	6.25	44.6	102
	90	3 ^{*1}	—	1.56	9.75	11.6	9.23	57.9	148
腹腔内	30	1~3 ^{*1}	0.285	0.293	4.38	15.3	6.85 ^{*2}	93.4 ^{*3}	—

PK パラメータは 2-コンパートメントモデルにより算出、*1：測定時点ごとの動物数、*2：CL/F、*3：V_c/F

雄性ラットに本薬 3、30 及び 90mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。投与後、本薬は二相性の消失推移を示した。各群の t_{1/2}（算術平均）は 8.92~9.22 日であり、消失は緩徐であった。CL は本薬 30 及び 90mg/kg 群と比較して 3mg/kg 群で低値傾向を示したものの、t_{1/2}（下表）及び平均滞留時間（3、30 及び 90mg/kg 群でそれぞれ 12.6、11.5 及び 12.3 日（以上、算術平均））は各用量群間で同程度であったことから、3~90mg/kg の用量において、PK は概ね線形性を示すと考える、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

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (mg/mL)	AUC _{inf} (mg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
3	6	0.112 ±0.0186	0.443 ±0.129	9.22 ±0.782	7.24 ±1.97	27.4 ±5.24	91.3 ±27.1
30	5	0.956 ±0.350	4.03 ±1.93	8.92 ±3.16	9.46 ±5.54	36.0 ±16.1	93.7 ±23.0
90	6	2.07 ±0.211	9.17 ±1.75	9.05 ±1.77	10.1 ±1.78	44.0 ±4.45	121 ±9.88

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

Founder 2-134R 細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウス及び未移植の雌性ヌードマウスを用いて、本薬 3 及び 30mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの用量においても、CL は未移植のマウスと比較して移植マウスで高値を示した。これは、移植マウスでは、本薬の消失経路として、標的抗原非依存的な経路に加え、細胞膜から切断された HER2 ECD 及び細胞上に発現した HER2 への本薬の結合を介した抗原依存性の消失が関与するためであると考え、と申請者は説明している。

未移植及び移植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

動物種	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (mg/mL)	AUC _{inf} (mg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
未移植マウス	3	2~3 [*]	0.0653	0.649	16.7	4.62	46.0	107
	30	3 [*]	0.437	5.730	30.3	5.24	68.7	176
移植マウス	3	1~3 [*]	0.0658	0.169	5.15	17.8	45.6	109
	30	3 [*]	0.436	1.875	4.15	16.0	68.9	82.8

PK パラメータは 2-コンパートメントモデルにより算出、*：測定時点ごとの動物数

雌雄サルに本薬 15、50 及び 150mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 50mg/kg を単回皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与後、本薬は二相性の消失推移を示した。各群の t_{1/2}（算術平均）は 9.89~10.4 日であり、消失は緩徐であった。CL は用量によらず概ね一定であったことから、15~150mg/kg の用量において、PK は線形性を示すと考える、と申請者は説明している。

皮下投与時の F は、81.5%であった。

雌雄サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	n	t _{max} (day)	C _{max} (mg/mL)	AUC _{inf} (mg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	15	4 ^{*1}	—	0.403 ±0.0330	3.05 ±0.405	10.4 ±1.52	4.98 ±0.625	37.4 ±3.06	68.1 ±6.25
	50	4 ^{*1}	—	1.62 ±0.122	9.64 ±0.941	9.89 ±0.759	5.23 ±0.553	30.9 ±2.32	68.7 ±5.87
	150	4 ^{*1}	—	4.580 ±0.992	28.7 ±1.60	10.0 ±0.973	5.24 ±0.287	33.9 ±7.07	72.7 ±6.34
皮下	50	4 ^{*1}	2.28 ±0.286	0.536 ±0.0412	7.86 ±0.673	10.6 ±1.46	6.40 ±0.561 ^{*2}	53.0 ±17.6 ^{*3}	—

算術平均±標準偏差、PKパラメータは2-コンパートメントモデルにより算出、*1：雄性2例及び雌性2例の結果を併合、*2：CL/F、*3：V_c/F

2) 反復投与

雌雄サルに本薬 15、50 及び 150mg/kg を週 1 回、計 7 回反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの用量においても、本薬の PK パラメータに明らかな性差は認められなかった。反復投与期間中の最高濃度（以下、「C_{max-obs}」）及び投与 0～48 日までの AUC（以下、「AUC₀₋₄₈」）は、用量の増加に伴い上昇したものの、150mg/kg 群では用量増加比を下回った。また、最終投与後の CL は 15 及び 50mg/kg 群と比較して 150mg/kg 群で高値を示した。最終投与後の V_c 及び V_{ss} は各用量群間で概ね一定であった。

いずれの用量においても反復投与に伴い血清中本薬濃度は上昇し、C_{max-obs} 到達時間（以下、「t_{max-obs}」）（算術平均）は 35～42 日であった。投与 42～48 日までの AUC（以下、「AUC₄₂₋₄₈」）の投与 0～7 日までの AUC（以下、「AUC₀₋₇」）に対する比は 15、50 及び 150mg/kg 群でそれぞれ 2.00、2.03 及び 1.65 であり、顕著な蓄積性は認められなかった。最終投与後の CL、V_c、V_{ss} 及び t_{1/2} は、15 及び 50mg 群では単回投与後（「(2) 1) 単回投与」の項参照）と同様であったが、150mg/kg 群では単回投与後と比較して CL が高値を示した。

なお、血清中抗ペルツズマブ抗体は、本薬投与開始前並びに投与 49 及び 80 日目において検討され、いずれの試料からも検出されなかった。

雌雄サルに本薬を 7 週間反復静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max-obs} ^{*1} (mg/mL)	AUC ₀₋₇ ^{*1} (mg·day/mL)	AUC ₄₂₋₄₈ ^{*1} (mg·day/mL)	AUC ₀₋₄₈ ^{*1} (mg·day/mL)	t _{1/2} ^{*2} (day)	CL ^{*2} (mL/day/kg)	V _c ^{*2} (mL/kg)	V _{ss} ^{*2} (mL/kg)
15	雄	4	0.705 ±0.0966	1.24 ±0.0659	2.69 ±0.35	19.2 ±1.55	11.0 ±2.85	4.88 ±0.795	38.4 ±1.41	71.5 ±5.75
	雌	4	0.721 ±0.0301	1.38 ±0.0883	2.55 ±0.212	19.7 ±1.22	7.89 ±1.36	5.30 ±0.555	32.9 ±0.222	57.3 ±4.50
50	雄	4	2.11 ±0.194	3.62 ±0.374	7.30 ±0.486	53.2 ±2.50	10.4 ±3.79	6.05 ±0.712	41.6 ±3.96	82.8 ±15.7
	雌	4	2.310 ±0.307	3.98 ±0.360	8.05 ±0.887	61.0 ±6.11	10.9 ±1.98	5.31 ±0.711	38.2 ±3.32	76.8 ±12.4
150	雄	6	5.860 ±0.818	10.2 ±1.77	18.0 ±2.72	152 ±18.4	9.21 ±1.93	7.17 ±1.31	40.8 ±4.12	87.0 ±19.2
	雌	6	5.510 ±0.625	11.3 ±0.993	17.0 ±1.54	147 ±13.0	7.06 ±1.14	7.68 ±0.832	40.3 ±3.60	70.9 ±8.36

算術平均±標準偏差、*1：モデルによらない解析法により算出、*2：最終投与後の血清中本薬濃度を用いて 2-コンパートメントモデルにより算出

雌雄サルに本薬 15、50 及び 150mg/kg を週 1 回、計 26 回反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの用量においても、本薬の PK パラメータに明らかな性差は認められなかった。C_{max-obs} 及び投与 0～182 日までの AUC（以下、「AUC₀₋₁₈₂」）は用量の増加に伴い上昇したものの、150mg/kg 群においては用量増加比を下回った。また、いずれの用量においても投与開始後 1～2 カ月で定常状態に達し、t_{max-obs}（算術平均）は 118～135

日であった。最終投与後の CL は、15 及び 50mg 群では単回投与後（「(2) 1) 単回投与」の項参照）と同様であったが、150mg/kg 群では単回投与後と比較して CL が高値を示し、さらに 15 及び 50mg 群と比較しても高値を示した。

150mg/kg 群の回復期間観察用個体における最終投与後の血清中本薬濃度を用いて 2-コンパートメントモデルにより本薬の PK パラメータ（算術平均）を算出したところ、 $t_{1/2}$ は 10.6 日、CL は 6.31mL/day/kg、 V_c は 38.4mL/kg、 V_{ss} は 79.6mL/kg であり、7 回反復投与試験の結果と同様であった。また、 V_c はサル（44.8mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であり、 V_{ss} もサルの細胞外液容量及び体内総水分量（それぞれ 208 及び 693mL/kg）と比較して低値であり血漿容量に近似していることから、本薬の組織移行性は低い、と申請者は説明している。

なお、血清中抗ペルツズマブ抗体は、本薬投与開始前及び投与 1～239 日目において検出され、いずれの試料からも検出されなかった。

雌雄サルに本薬を 26 週間反復静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	n	$C_{\max\text{-obs}}$ (mg/mL)	AUC_{0-7} (mg·day/mL)	$AUC_{176-182}$ (mg·day/mL)	AUC_{0-182} (mg·day/mL)	CL* (mL/day/kg)
15	雄	4	0.861±0.0896	1.28±0.201	3.57±0.536	98.1±12.5	4.48±0.450
	雌	4	0.864±0.125	1.25±0.130	3.88±0.736	96.1±15.9	3.58±0.306
50	雄	4	2.840±0.322	4.08±0.130	12.9±2.72	308±42.7	4.00±0.773
	雌	3	2.810±0.397	3.90±0.465	11.2±1.09	257±83.5	4.49±0.441
150	雄	6	7.710±1.33	11.4±0.962	24.6±3.89	769±83.4	6.23±0.940
	雌	6	6.97±0.986	10.6±1.01	20.1±5.73	677±65.8	8.12±2.95

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、*：最終投与後の CL

上記のサル反復投与試験において、本薬 150mg/kg 群の CL が 15 及び 50mg/kg 群と比較して高値を示し、かつ 150mg/kg 単回投与時よりも高値を示した機序について、申請者は以下のように説明している。

内在性 IgG は、新生児型 Fc 受容体（以下、「FcRn」）と結合することで細胞内での分解を免れ、血中に再放出され、血中濃度が維持されている（以下、「リサイクリング機構」）（Clin Pharmacokinet 2010; 49: 633-59、Clin Pharmacokinet 2010; 49: 493-507）。抗体（IgG）医薬品である本薬の消失過程においてもリサイクリング機構が関与していると考えられる（「(4) 代謝及び排泄」の項参照）。サル血清中 γ -グロブリン濃度は 6.35～18.9mg/mL（実験動物の生物学的特性データ（ソフトサイエンス社、1989 年）（注：血清中 IgG 濃度は報告されていない）であるが、上記サル反復投与試験の $C_{\max\text{-obs}}$ を踏まえると、本薬投与時には血清中総 IgG 濃度（本薬を含む）が上昇すると考えられる。その結果、当該総 IgG 濃度が最も上昇した本薬 150mg/kg 反復投与群では、IgG のリサイクリング機構が飽和し、本薬の CL が低下した可能性が推察される。

(3) 分布

サルに本薬 30、100 及び 150mg/kg を妊娠 19 日目に静脈内投与し、その後、本薬 10、33.3 及び 100mg/kg を妊娠 26 日目から 50 日目まで週 2 回、計 8 回反復静脈内投与し、妊娠 100 日目における母動物及び胎児の血清中本薬濃度が検討された。10、33.3 及び 100mg/kg 群（初回用量はそれぞれ 30、100 及び 150mg/kg）における母動物の本薬濃度はそれぞれ 10.3、30.0 及び 143µg/mL、胎児の本薬濃度はそれぞれ 8.88、10.5 及び 42.5µg/mL、母動物に対する胎児血清中本薬濃度比はそれぞれ 0.294、0.399 及び 0.338 であり、サルにおいて本薬は胎盤を通過して胎児に移行した、と申請者は説明している。

なお、本薬の組織分布に関する検討は実施されていない。

(4) 代謝及び排泄

抗体 (IgG) 医薬品は、内在性 IgG と同様に、生体内で標的抗原との結合を介した経路又は標的抗原非依存的な経路により細胞内に取り込まれ、ペプチド及びアミノ酸に分解された後に、尿中排泄又は生体内で再利用されることが報告されている (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 493-507)。本薬も、内在性 IgG と同様の代謝及び排泄過程を経ると考えることから、本薬の代謝及び排泄に関する検討は省略可能と判断した、と申請者は説明している。

なお、本薬の乳汁中排泄に関する検討は行われていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られていること (小児感染免疫 2010; 22: 403-7、J Anim Sci 2009; 87: 3-9) から、授乳婦に本薬を投与する場合には授乳を中止させる旨を添付文書で注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

雄性ラットに本薬及びベバシズマブ各 30mg/kg を静脈内に単独又は併用投与し、本薬及びベバシズマブの血清中濃度が検討された。本薬及びベバシズマブのいずれについても、併用投与時の血清中濃度推移及び PK パラメータは単独投与時と同様であり、ラットにおいて両薬剤間での薬物動態学的相互作用は認められなかった、と申請者は説明している。

(6) 原薬の製造工程の変更がPKに及ぼす影響

原薬の開発過程において、下記①～④に示す製造工程の変更が行われている (「2.<提出された資料の概略> (1) 4) 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 (変更等)
- ② 製法 B から製法 C[#] (注: 製法 C と 異なる) への変更 (変更)
- ③ 製法 B から製法 C への変更 (、 変更等)
- ④ 製法 C から製法 D への変更 (変更等)

上記変更のうち、①～③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、雄性ラットに変更前後の原薬を使用した製剤 30mg/kg (注: 変更①の検討時では、製法 A 製剤 31.4mg/kg 及び製法 B 製剤 29.7mg/kg) を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。その結果、いずれの製剤間での比較においても、本薬の血清中濃度推移及び PK パラメータに顕著な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性ラットに製造工程変更前後の原薬を使用した製剤を単回静脈内投与したときの本薬のPKパラメータ

変更	原薬の製法	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₄ [*] (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _c (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
①	製法 A	709 ±105	—	3,060 ±623	8.36 ±2.59	10.7 ±2.26	45.2 ±7.66	120 ±40.5
	製法 B	580 ±74.7	—	2,750 ±641	8.30 ±2.44	11.3 ±2.40	52.0 ±6.71	126 ±41.2
②	製法 B	711 ±70.3	2,457 ±318	3,380 ±1,010	8.02 ±2.74	9.54 ±2.48	55.0 ±10.3	97.6 ±9.99
	製法 C [#]	801 ±80.8	2,486 ±214	3,600 ±1,000	8.19 ±3.22	8.96 ±2.51	54.5 ±11.4	92.3 ±12.3
③	製法 B	972 ±60.6	2,862 ±202	3,810 ±597	7.48 ±1.53	8.05 ±1.33	50.4 ±6.46	81.4 ±5.82
	製法 C	895 ±86.8	2,900 ±355	3,880 ±947	7.35 ±2.37	8.13 ±1.78	44.4 ±12.9	78.2 ±12.3

算術平均±標準偏差、n=12、PK パラメータは 2-コンパートメントモデルにより算出、*: モデルによらない解析法により算出

(7) 抗ペルツズマブ抗体

サル反復投与試験において、抗ペルツズマブ抗体は検出されていない (「(2) 2) 反復投与」の項参照)。また、当該試験で使用した血清中抗ペルツズマブ抗体測定法は、試料中に

本薬が 1.0 μ g/mL 以上存在する場合、感度が低下することが明らかとなっている。さらに、サル 7 週間及び 26 週間反復投与試験では、抗ペルツズマブ抗体測定時点における各個体の血清中本薬濃度はそれぞれ 100 及び 46 μ g/mL 以上であったことから、抗ペルツズマブ抗体の測定結果は偽陰性の可能性もあり、サルにおける抗ペルツズマブ抗体の産生状況は明確でない。ただし、両試験において、本薬の消失が他の個体に比べて速い個体はなく、いずれの個体においても一定の本薬曝露量が得られている、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、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

本薬の組織分布について

機構は、本薬の組織分布を検討しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である本薬の組織分布については、以下の点を踏まえると、本薬は主に血管内（血液）及び HER2/ErbB2 タンパクを発現する組織に分布すると考察可能と考えることから、検討は省略可能と判断した。

- ・ サル 7 週間及び 26 週間反復投与試験における V_e 及び V_{ss} と血漿容量、細胞外液容量及び体内総水分量との比較から、本薬の組織移行性は低いと考えること（「<提出された資料の概略>（2）2）反復投与」の項参照）。
- ・ ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた交差反応性試験において、本薬の交差反応性が認められた組織は、いずれも HER2/ErbB2 タンパクの発現が予測される組織に限定されていたこと（「(iii) <提出された資料の概略>（7）2）ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

適切な動物種を用いた組織分布の検討結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等に有用であると考え、下記の理由から、現時点において新たに本薬の組織分布の検討は必須ではないと考え、申請者の回答を了承した。

- ・ 本薬の組織移行性は低く、本薬は主に血管内に分布すると考えられること。
- ・ ヒトにおいて HER2 を発現する組織・臓器に関する一定の知見が得られていること。
- ・ ヒトにおける本薬の安全性プロファイルは、一定の評価がなされていると考えられること。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の *in vivo* 毒性試験は、以下の理由から、カニクイザルを用いて実施された。

- ・ 本薬の組織交差反応性がヒトとサルの組織で類似していること。
- ・ ヒト HER2 タンパクの細胞外ドメイン及びカニクイザル ErbB2 タンパクの細胞外ドメインのアミノ酸配列が高い相同性（99%）を示すこと（報告書 ■-249-1821）。
- ・ *in vitro* 試験系において、本薬のヒト HER2 及びサル ErbB2 に対する結合親和性が類似していること（「(i) <提出された資料の概略>（1）2）i）HER2/ErbB2 に対する結合特性」の項参照）。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における高用量群の初回投与後の結果を基に、本薬の急性毒性が検討された。7 週間反復静脈内投与毒性試験において、150mg/kg 群の雌 2 例で初回投与後に下痢が認められたが、反復投

と期間を含めて死亡例は認められなかった。また、4 週間反復皮下投与毒性試験において 250mg/kg まで投与され、本薬投与に関連する所見は認められなかった。

以上より、概略の致死量は静脈内投与では 150mg/kg 超、皮下投与では 250mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル 7 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル(1 群は雌雄それぞれ 4 又は 6 例ずつ)に本薬 0 (溶媒)、15、50 及び 150mg/kg が週 1 回、計 7 回反復静脈内投与され、本薬の反復投与毒性が検討された。また、対照 (溶媒) 群及び 150mg/kg 群の雌雄各 2 例については、投与終了後 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態の変化として、対照 (溶媒) 群も含めて下痢 (水様便及び無形状便) が散見され、本薬群で発現率が高い傾向であったが、いずれの個体も重篤ではなく、下痢に伴う他の毒性所見及び脱水状態は認められなかった。眼科学的検査、心拍数、血圧、心電図、血液検査、血液凝固検査、血液生化学検査 (トロポニン T 及びクレアチンキナーゼのアイソザイムを含む)、尿検査、剖検及び病理組織検査では、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。また、サル血清中抗ペルツズマブ抗体は検出されなかった。なお、4 週間の回復期間において、下痢に関しては、対照 (溶媒) 群及び 150mg/kg 群ともに回復傾向が認められた。

以上より、無毒性量は 150mg/kg と判断された。

2) サル 26 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル(1 群は雌雄それぞれ 4 又は 6 例ずつ)に本薬 0 (溶媒)、15、50 及び 150mg/kg が週 1 回、計 27 回反復静脈内投与され、本薬の反復投与毒性が検討された。また、対照 (溶媒) 群及び 150mg/kg 群の雌雄各 2 例については、投与終了後 8 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態の変化として、50mg/kg 群の雌 1 例では、頻繁な下痢に起因する脱水症状によると考えられた一般状態悪化が認められ、補液等の処置後も未回復のため、安楽死させた (投与開始後 126 日)。また、上記の個体以外に下痢を繰り返した 2 例 (15mg/kg 群：雄 1 例、150mg/kg 群：雌 1 例) には、補液等の処置が行われた。下痢は対照 (溶媒) 群を含むすべての群で認められ、本薬群で発現率が高い傾向が認められた。対照 (溶媒) 群の雌 1 例及び 150mg/kg 群の 3 例 (雄 1 例、雌 2 例) では、下痢 (水様便及び無形状便) は回復期間中も持続した。血液生化学検査において、本薬群では軽度の血液尿素窒素 (以下、「BUN」) 高値が認められ、回復期間終了時 (投与終了後 56 日) の 150mg/kg 群においても BUN の高値が認められた。体重、体温、呼吸数、血圧、心電図、血液検査、血液凝固検査、尿検査、血清テストステロン、血清トロポニン値、器官重量、剖検及び病理組織検査で本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

以上より、すべての本薬群で下痢及び BUN の高値が認められたことから、無毒性量は 15mg/kg 未満と判断された。また、投与開始後 182 日における 15mg/kg 群の平均 C_{trough} は 340µg/mL であり、臨床曝露量*の 5.5 倍であった。

*：国際共同第Ⅲ相試験サブスタディに登録された日本人における第 9 サイクルの測定値

3) サル 4 週間反復皮下投与毒性試験

カニクイザル (1 群は雌 3 例) に本薬 0 (溶媒) 及び 250mg/kg が週 1 回、計 5 回反復皮下投与された。投与期間中に死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重及び血液・生化学検査について、本薬投与に関連した毒性所見は認められず (病理組織検査は未実施)、また、投与部位に肉眼的な毒性所見も認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であり、かつ適応対象が手術不能又は再発乳癌患者であることから、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

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、雌雄生殖器の病理組織検査が実施されたが、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

2) サル胚・胎児発生に関する試験

カニクイザル（1群は雌12例）に本薬0（溶媒）、30、100及び150mg/kg（それぞれ対照（溶媒）、低用量、中用量及び高用量）を妊娠19日に静脈内投与し、その後、本薬0（溶媒）、10、33.3、100mg/kg（それぞれ対照（溶媒）、低用量、中用量及び高用量）を週2回、計8回反復静脈内投与し、妊娠100日に帝王切開した。

胎児の毒性所見として、流産又は胚・胎児死亡（本薬投与群）、羊水量の低値（本薬投与群）、胎児体重の低値（中用量以上）、四肢の過伸展又は過屈曲（中用量以上）、心臓重量の低値（中用量以上）、心臓の心室中隔欠損（中用量群）及び心室壁の薄化（中用量以上）、肺重量の低値（本薬投与群）、肺の小型化（中用量以上）、腎臓重量の低値（本薬投与群）、胎児の病理組織検査で腎臓の形成不全（本薬投与群）が認められた。妊娠50日における低用量群の母動物の平均 C_{trough} は $390\mu\text{g/mL}$ であり、臨床曝露量*の6.3倍であった。

*：国際共同第Ⅲ相試験サブスタディに登録された日本人における第9サイクルの測定値

(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ける投与部位の肉眼的観察（静脈内投与及び皮下投与）及び病理組織検査（静脈内投与）では、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) ヒト及びカニクイザルの溶血性及び血液適合性

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）、5.4、10.8及び21.6mg/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凝固又は沈殿作用は認められなかった。

2) ヒト及びカニクイザル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IHC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。

<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。また、本薬のサル胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の使用は適切でないと考える。

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、サル胚・胎児発生に関する試験において胎児に認められた毒性所見（腎臓、肺

及び心臓の異常並びに羊水過少）と本薬の薬理作用との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サル胚・胎児発生に関する試験では、低用量群でも胎児の腎臓重量の低値及び形成不全が認められた。当該毒性所見について、下記の報告を踏まえると、本薬の薬理作用に起因している可能性があると考ええる。また、サル胚・胎児発生に関する試験では、低用量群でも羊水過少が認められており、当該原因の一つとして、胎児の泌尿器系の奇形が知られており（産婦人科治療 2007; 94: 886-93）、本薬投与により認められた羊水過少は、胎児の腎臓の形成不全に付随した変化と考える。

- ・ ヒト胎児の腎臓で HER2 の発現が認められていること（Oncogene 1990; 5: 953-62）。
- ・ 上皮細胞増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）ファミリーは腎細胞の増殖、分化及び形態形成において重要な役割を果たすこと（BioFactors 1998; 7: 323-35、J Am Soc Nephrol 2012; 23: 112-22）。

胎児の肺重量低値は本薬投与群で認められ、肺の小型化については中用量以上の投与群で認められた。妊娠中期のヒト胎児の肺では HER2 及び HER3 タンパクの発現が認められ、当該受容体の活性化は胎児の肺上皮細胞の分裂・増殖と関連すること（Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22: 432-40）が報告されており、本薬の薬理作用に起因して胎児で肺の異常が生じた可能性は否定できないと考える。しかしながら、妊娠ラットの羊水を穿刺により減少させると肺の低形成が生じること（Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 282: L431-9）が報告されていることを踏まえると、当該所見は羊水過少に伴う間接的変化の可能性が高いと考えられる。

胎児の心臓重量低値、心室中隔欠損及び心室壁の薄化についても、中用量以上の投与群で認められた。当該毒性所見については、下記の報告内容を踏まえると、胎児心臓の発育分化に対する本薬の直接的な薬理作用により、胎児で心臓の異常が生じた可能性も考えられる。

- ・ げっ歯類では neu（ヒト HER2 に相当）が胚発達に重要な役割を果たし（Nature 1995; 378: 394-8、Mol Cell Neurosci 1996; 7: 247-62）、P185^{neu} 遺伝子のノックアウトマウスでは発生初期の胚死亡及び心臓における肉柱（trabeculae）の欠損が認められていること（Nature 1995; 378: 394-8、Recent Prog Horm Res 2004; 59: 1-12）。
- ・ ErbB2 は 9.5 又は 10.5 日齢のマウス胚の心筋細胞に発現し、心臓の発育・分化や機能に重要な役割を果たしていること（Semin Cell Dev Biol 2010; 21: 929-35、Adv Anat Embryol Cell Biol 2007; 190: 1-65、Dev Dyn 2011; 240: 1322-34）。

機構は、サル胎児で認められた上記の毒性所見がヒトで発現する可能性、及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬投与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。

下記の点を踏まえると、本薬の薬理作用に起因した腎臓の形成不全、当該所見に付随した変化である羊水過少及び肺低形成、並びに心臓の異常がヒト胎児において発現する可能性は否定できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬投与は推奨できない。しかしながら、適応疾患の重篤性を考慮し、①非臨床試験成績（流産、胚・胎児死亡、内臓異常、羊水過少等）及び②妊婦又は妊娠している可能性のある女性への安全性は確立されていないことを注意喚起・情報提供した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本薬の使用機会を提供することが適切と考える。

- ・ サル胚・胎児発生に関する試験において、胎児の腎臓の形成不全及び羊水過少が認められた低用量群の推定胎児血清中本薬濃度はヒト胎児の推定血清中濃度の 2.5～3.5 倍であり、かつ現時点では胚・胎児に対する無毒性量は不明であること。
- ・ 腫瘍増殖抑制効果を示すと考えられる 20µg/mL をヒト胎児の推定血清中濃度（63～

90µg/mL) は上回っていること。

機構は、以下のように考える。

サル胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の毒性所見と本薬の薬理作用との関連、及びそれらがヒトで発現する可能性に関する申請者の回答を了承した。一方、下記の点を踏まえると、本薬の臨床使用時にサルで認められた毒性所見がヒトで発現する可能性がある。したがって、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の使用は適切でないと考える。

- ・ サルで認められた毒性所見は、本薬の薬理作用に起因した可能性があること。
- ・ ヒト胎児の血清中本薬濃度は本薬の薬理作用が発現する濃度を上回ると推察されること。

(2) 本薬の精巣への影響について

カニクイザル 7 週間反復投与毒性試験ではすべての雄、並びにカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験では対照（溶媒）群及び 150mg/kg 群の各 2 例を除いたすべての動物における病理組織検査の結果、精子形成が認められなかったことを踏まえ、機構は、本薬の精巣への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

精巣及び精子形成過程における HER2 の役割は明確ではないものの、成人の精巣では、精祖細胞、一次精母細胞、長円形精子細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞及び精細管周囲細胞に HER2 タンパクが発現していることが報告（Fertil Steril 2011; 95: 2725-8）されており、複数の精子形成過程に HER2 が関与している可能性がある。また、ライディッヒ細胞において、ステロイド合成は上皮細胞増殖因子（EGF）によって調節されているとの報告（J Biol Chem 2008; 283: 27525-33）があり、HER2 は活性化された EGFR とヘテロ二量体を形成することによって、ステロイド合成を調節している可能性もある。以上より、本薬投与により精巣毒性が発現する可能性はあると考える。

しかしながら、以下の点を考慮すると、本薬の精巣への影響は結論付けられないと考える。また、血液－精巣関門により IgG の通過が制限されていること（Pharmacol Rev 2012; 64: 16-64、Casarett and Doull's Toxicology, The basic science of poisons, 6th ed. (McGraw-Hill, 2001 年)) を考慮すると、本薬が精子形成に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ・ 7 週間反復投与毒性試験のすべての雄において、病理組織検査では精子形成が認められなかったものの、精巣の病理組織学的成熟状態と精巣重量との関係（J Pharm Toxicol Method 2010; 61: 32-7、Toxicol Pathol 2012; 40: 935-42）に基づいて精巣重量を評価した結果、成熟期には至っていないが、性成熟期にあると推察される個体が認められたこと。
- ・ 26 週間反復投与毒性試験において、投与終了時に対照（溶媒）群及び 150mg/kg 群の各 1/4 例、並びに回復期間終了時に対照（溶媒）群及び 150mg/kg 群の各 1/2 例で病理組織学的に精子形成が確認され、150mg/kg 群の 2 例については精巣の重量及び病理所見、並びに血清テストステロン濃度に異常は認められなかったこと。
- ・ 26 週間反復投与毒性試験において、投与終了時に対照（溶媒）群及び 150mg/kg 群の各 1/4 例で精子検査が実施され、精子運動能及び精子数への本薬の影響は認められなかったこと。
- ・ ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた本薬の組織交差反応性試験において、精巣における HER2 タンパクの発現は認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

下記の点を考慮すると、本薬が精巣に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えるものの、本薬が精細管内に移行する可能性は低いことを踏まえると、本薬の精巣に及ぼす影響は臨床的に問題となる可能性は低いと判断し、回答を了承した。

- 本薬の標的分子である HER2 タンパクが精巣で発現していると報告されていること (Fertil Steril 2011; 95: 2725-8)。
- 反復投与毒性試験において、本薬投与に関連した精巣への影響を検討できた動物数は少数であること。

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) 本薬の測定法

ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のヒト血清中濃度は、開発初期には固相化した組換え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」) 細胞外ドメイン (p185 HER2 Extracellular domain)、及び [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 標識した抗 [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 抗体を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法（定量下限：400ng/mL）により測定された。また、国際共同第Ⅲ相試験（WO20698 試験、以下、「CLEOPATRA 試験」）では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）共存下でも本薬濃度が測定可能な測定法として、固相化した本薬に対する抗イディオタイプモノクローナル抗体、[REDACTED] 標識した抗 [REDACTED] モノクローナル抗体、及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法（定量下限：150ng/mL）により血清中本薬濃度が測定された。

2) 抗ペルツズマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ペルツズマブ抗体は、開発初期には固相化した本薬、[REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法（カニクイザル抗ペルツズマブ抗体を陽性対照としたときの本薬非存在下における測定感度：30ng/mL）により検討された。その後、血清中に共存する薬物の影響を低減化することを目的とした測定法として、[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（カニクイザル抗ペルツズマブ抗体を陽性対照としたときの本薬非存在下における測定感度：18ng/mL）が使用された。また、CLEOPATRA 試験では、固相化した [REDACTED]、[REDACTED] 標識した本薬、[REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した抗 [REDACTED] 抗体を用いた ELISA 法（改良法）（本薬に対する抗イディオタイプモノクローナル抗体を陽性対照としたときの本薬非存在下における測定感度：8ng/mL）が使用された。

上記測定法において抗ペルツズマブ抗体が検出された試料については、本薬を用いた吸収試験を実施し、抗ペルツズマブ抗体の陽性及び陰性の判定がなされた。

3) HER2 発現状況の検査法

腫瘍組織中の HER2 発現状況は、主に DAKO 社製 HER2 FISH pharmDx kit 又は Abbott Molecular 社製 PathVysion 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) 4) 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、CLEOPATRA 試験及び海外第Ⅱ相試験（BO17929 試験）の一部においては製法 C 製剤が、海外第Ⅰ相試験（TOC2297g 試験）の一部においては製法 A 製剤が、その他の臨床試験においては製法 B 製剤がそれぞれ使用された。また、申請製剤は

製法 D 製剤とされている。

製法 A から製法 D 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。

<審査の概略>

抗ペルツズマブ抗体測定法について

機構は、検体中の本薬が抗ペルツズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CLEOPATRA 試験で使用された ELISA 法（改良法）は、乳癌患者由来血清の場合、本薬 60 μ g/mL 存在下では 500ng/mL の本薬に対するモノクローナル抗イディオタイプ抗体が検出可能であるが、本薬 80 μ g/mL 以上の存在下では当該抗体を検出できなかった。CLEOPATRA 試験では一部の患者で本薬の PK が検討されており、血清中トラフ濃度（算術平均 \pm 標準偏差）は 63.6 \pm 48.1~94.1 \pm 30.6 μ g/mL であったこと（「(ii) <提出された資料の概略> (8) 国際共同第Ⅲ相試験サブスタディ」の項参照）から、CLEOPATRA 試験では検体中の本薬が抗ペルツズマブ抗体測定に影響を及ぼし、偽陰性と判定された可能性はあると考える。

また、ELISA法及びECLA法により抗ペルツズマブ抗体が検討されたCLEOPATRA試験以外の試験についても、CLEOPATRA試験と同様に、検体中の本薬が抗ペルツズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性はあると考える。

次に、機構は、CLEOPATRA 試験では本薬とトラスツズマブが併用投与されていることから、①検体中のトラスツズマブ及び②抗トラスツズマブ抗体が抗ペルツズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、ELISA 法（改良法）は、健康成人由来血清の場合、トラスツズマブ 200 μ g/mL 存在下で 16ng/mL の本薬に対するモノクローナル抗イディオタイプ抗体が検出可能であった。CLEOPATRA 試験で本薬が併用投与された群におけるトラスツズマブのトラフ濃度（算術平均 \pm 標準偏差）は約 23.7 \pm 12.3 μ g/mL であったことから、検体中のトラスツズマブが抗ペルツズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

一方、②について、トラスツズマブ及び本薬の IgG フレームワーク領域の構造は同一であること（Cancer Cell 2004; 5: 317-28）から、ELISA 法（改良法）では、抗トラスツズマブ抗体のうち、当該フレームワーク領域をエピトープとする抗トラスツズマブ抗体が抗ペルツズマブ抗体として検出される可能性はあると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験で使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中の本薬及び抗トラスツズマブ抗体が抗ペルツズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性はあると考える。したがって、抗ペルツズマブ抗体の評価に際しては、当該内容を踏まえて慎重に判断する必要があると考える（「(ii) <審査の概略> (4) 抗ペルツズマブ抗体について」の項参照）。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPK（単独投与時又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時）は、癌患者を対象として検討された。

(1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-2：TOC2297g 試験<2001年11月~2003年8月>）

進行固形癌患者 21 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。本薬 0.5、2.0、5.0、10.0 及び 15.0mg/kg を 3 週間間隔で 90 \pm 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) かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。

本薬は、0.5mg/kg 群では一相性の消失推移、2.0～15.0mg/kg 群では二相性の消失推移を示し、2.0～15.0mg/kg 群における各群の $t_{1/2 \text{ terminal}}$ (算術平均) (消失相における $t_{1/2}$) は 14.9～22.3 日であった。2.0～15.0mg/kg 群において CL 及び $t_{1/2 \text{ terminal}}$ は同程度であった。一方、0.5mg/kg 群では他の用量群と比較して CL は高値を示し、 $t_{1/2 \text{ terminal}}$ は短く、本薬の PK は非線形性を示した。 V_c は用量によらず同程度であり、ヒト血漿容積 (42.8mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) とほぼ同じであった。

申請者は、本薬の PK が非線形性を示した理由について、以下のように説明している。

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 (「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 代謝及び排泄」の項参照)。本薬 0.5mg/kg を超える用量では、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。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	CL (mL/day/kg)	V_c (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2 \text{ initial}}$ (days) *1	$t_{1/2 \text{ terminal}}$ (days) *2	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)
0.5	3	13.1±5.5	43.6±4.6	—	—	2.6±0.9	43.1±17.8	11.5±1.20
2.0	3	3.74±1.28	35.5±3.5	69.5±13.7	0.96±0.99	14.9±1.1	569.4±169.0	55.1±5.30
5.0	4	3.52±0.85	39.7±6.2	74.1±30.4	1.09±0.74	17.2±10.3	1,478±349.4	125.8±17.5
10.0	3	2.69±0.92	38.4±5.3	73.4±13.6	1.23±0.90	22.3±9.9	3,959±1,110	257.2±34.2
15.0	8	3.68±1.47	42.8±7.9	85.3±36.7	1.50±1.17	18.6±8.8	4,503±1,245	358.5±68.83

算術平均±標準偏差、PK パラメータは 0.5mg/kg 群では 1-コンパートメントモデル、2.0～15.0mg/kg 群では 2-コンパートメントモデルにより算出、*1：分布相の $t_{1/2}$ 、*2：消失相における $t_{1/2}$

(2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : JO17076 試験<2004年6月～2005年8月>)

進行固形癌患者 18 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。本薬 5、10、15、20 及び 25mg/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) かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。

AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{\max} は用量に比例して上昇し、CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は用量によらず同程度であり、5～25mg/kg の用量範囲において本薬の PK は線形性を示した。また、反復投与時において、トラフ濃度から算出した累積係数は第 2 及び第 3 サイクルでそれぞれ 1.70 及び 2.30 であり、これは初回投与時の $t_{1/2}$ から予測される値と概ね同程度であった、と申請者は説明している。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (days)	AUC _{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)
5	3	5.62±0.82	90.2±12.8	11.1±0.5	608±112	902±121	105±32.4
10	3	4.82±1.53	93.7±18.7	14.4±2.7	1,400±447	2,230±773	181±32.6
15	3	4.25±1.66	94.1±40.9	16.8±4.0	2,350±852	3,970±1,740	320±73.2
20	3	4.87±0.58	99.6±10.8	15.0±2.6	2,640±193	4,150±507	340±51.3
25	6	4.54±1.66	94.7±12.3	16.3±5.9	3,730±893	6,060±1,900	498±108

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

(3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4-2 : BO16934 試験<2003 年 2 月～2004 年 12 月>)

HER2 低発現 (FISH 法で陰性、かつ IHC 法で 0/1+/2+) の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 78 例 (PK 解析対象は 77 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実施された。本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で静脈内投与、又は本薬 1,050mg を 3 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度

が検討された。なお、本薬は 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）かけて投与された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。また、本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を反復投与したとき、血清中ピーク濃度及びトラフ濃度は第 2 サイクルまでに定常状態に達した、と申請者は説明している。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (days)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)
840	40	270 (42) *1	4,122 (40) *1	12.2 (31) *1	2,517 (36)	3,598 (39) *1	289 (37)
1,050	37	247 (36) *2	3,527 (39) *2	11.4 (36) *2	3,465 (30)	4,750 (32) *2	409 (39)

算術平均（変動係数%）、PK パラメータはモデルによらない解析法により算出、*1：n=38、*2：n=36

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-5 : BO17021 試験<2004 年 4 月～2006 年 1 月>)

進行固形癌患者 19 例を対象に、本薬とドセタキセル水和物（以下、「DTX」）との併用投与の MTD 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。DTX（60、75 及び 100mg/m² を 3 週間間隔投与）との併用投与で、本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で静脈内投与、又は本薬 1,050mg を 3 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度及び血漿中 DTX 濃度が検討された。なお、本薬は 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）かけて投与された。また、第 1 サイクルでは、DTX は 1 日目、本薬は 2 日目に投与することとされ、第 2 サイクル以降では、両剤とも 1 日目に投与（本薬投与終了直後に DTX を投与）することとされた。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。いずれの用法においても、第 1 サイクルに比べて第 2 サイクルで t_{1/2} が延長したが、これは第 2 サイクルで採血時点が異なったことに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

DTX の V_{ss} 及び t_{1/2} は単独投与時（第 1 サイクル）に比べて本薬併用投与時（第 2 サイクル）にやや上昇又は延長したものの、CL、AUC_{inf} 及び C_{max} は単独投与時及び本薬併用投与時で同様であり、また、血漿中 DTX 濃度推移は単独投与時及び本薬併用投与時で類似していた、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

本薬投与量 (mg)	サイクル	n	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (days)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)
840	1	11	329±97	5,355±1,680	12.13±5.40	1,749±543	2,796±967	255±84
420	2	10	169±60	4,233±1,555	19.10±9.49	1,491±472	2,762±892	150±43
1,050	1	8	282±83	5,214±1,386	13.36±4.18	2,390±584	3,951±919	301±93
1,050	2	7	167±49	4,672±1,221	22.08±12.89	3,500±551	6,856±2,335	368±79

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（DTX の投与量が異なる投与群を併合）

DTX の PK パラメータ

投与量		サイクル	n	CL (mL/h/m ²)	V _{ss} (mL/m ²)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)
DTX (mg/m ²)	本薬 (mg)								
60	—	1	6	33,128 ±4,396	786,981 ±218,139	16.9 ±5.22	1,838 ±244	1,642 ±274	0.63 ±0.21
60	1,050	2	6	35,813 ±6,216	1,023,569 ±335,711	19.7 ±4.65	1,734 ±409	1,695 ±331	0.89 ±0.24
75	—	1	6	22,013 ±7,031	410,174 ±184,216	12.7 ±3.46	3,744 ±1,304	3,128 ±859	0.57 ±0.16
75	840/420*	2	6	23,747 ±8,175	566,759 ±361,946	15.2 ±5.11	3,496 ±1,211	2,722 ±912	0.83 ±0.16
100	—	1	5	18,913 ±7,245	254,233 ±85,054	9.59 ±2.34	5,930 ±2,137	5,450 ±1,867	0.90 ±0.00
100	840/420	2	4	22,976 ±12,679	428,863 ±283,977	12.8 ±6.13	5,218 ±2,216	4,705 ±1,871	0.70 ±0.23

算術平均±標準偏差、本薬 1,050mg/DTX 75mg/m² 併用投与群は少数（2 例）であったため、PK 解析対象から除外された、*：初回 840mg、2 回目以降 420mg

(5) 海外第 I 相試験（5.3.3.2-4：BO17003 試験＜2004 年 1 月～2005 年 5 月＞）

進行固形癌患者 18 例を対象に、本薬とカペシタビン（以下、「Cape」）との併用投与の MTD 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。Cape（825、1,000 及び 1,250mg/m² を 1 日 2 回、1 日目から 14 日目まで連日投与後、1 週間休薬）との併用投与で、本薬 1,050mg 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）かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度、並びに血漿中の Cape 及びその代謝物（5'-デオキシ-5-フルオロシチジン（5'-DFCR）、ドキシフルリジン（5'-DFUR）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及び α-フルオロ-β-アラニン（FBAL）の濃度が検討された。なお、Cape は第 1 サイクル開始 7 日前にも単回単独投与することとされた。

Cape 併用投与時の第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータ（Cape の投与量が異なる投与群を併合して算出）は、CL、V_{ss}、t_{1/2}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}（算術平均±標準偏差）がそれぞれ 283±98mL/day、5,202±1,007mL、14.6±41 日、2,743±744µg·day/mL、4,097±1,282µg·day/mL 及び 355±59µg/mL であった。

Cape 及びその代謝物の PK パラメータ（t_{1/2}、t_{max}、C_{max} 及び AUC）は個体間変動が大きかったものの、活性代謝物である 5-FU の AUC 及び t_{1/2} に単独投与時（第 1 サイクル開始 7 日前）及び本薬併用投与時（第 1 サイクル 1 日目）で顕著な差異は認められなかったことから、本薬併用投与は Cape の 5-FU への活性化及び 5-FU の代謝に著しい影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

(6) 海外第 I 相試験（5.3.5.4-10：WO20024 試験＜2006 年 9 月～2008 年 12 月＞）

局所進行性又は遠隔転移を有する非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者 15 例を対象に、本薬とエルロチニブ塩酸塩（以下、「エルロチニブ」）との併用投与の MTD 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。エルロチニブ（100 及び 150mg を 1 日 1 回、第 1 サイクル開始 8 日前から連日投与）との併用投与で、本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で 60±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）かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度及び血漿中エルロチニブ濃度が検討された。

エルロチニブ併用投与時の第 2 サイクルにおける本薬の PK パラメータ（エルロチニブの投与量が異なる投与群を併合して算出）は、C_{max}、AUC_{0-21d}（投与 0～21 日目までの AUC）、AUC_{inf}、CL、V_{ss} 及び t_{1/2}（算術平均±標準偏差）がそれぞれ 231±55.3µg/mL、1,780±340µg·

day/mL、 $3,000 \pm 815 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $240 \pm 50 \text{mL/day}$ 、 $4,900 \pm 1,300 \text{mL}$ 及び 17.9 ± 2.18 日であった。

エルロチニブの PK パラメータ ($t_{1/2}$ 、 t_{\max} 、 C_{\max} 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、 CL_{ss} 及び V_{ss}) は個体間変動が大きかったものの、エルロチニブ 100mg 群 (150mg 群は評価例数が少なく比較できず) において、エルロチニブの $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に単独投与時 (第 1 サイクル開始 1 日前) 及び本薬併用投与時 (第 2 サイクル 1 日目) で顕著な差異は認められなかったことから、本薬併用投与はエルロチニブの PK に著しい影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-9 : TOC3258g 試験<2005 年 1 月～2007 年 9 月>)

卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌患者 130 例 (PK 解析対象は 31 例) を対象に、本薬又はプラセボとゲムシタビン塩酸塩 (以下、「GEM」) を併用投与した際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試験が実施された。GEM (800mg/m^2 を 1 週間間隔で 2 週間連続投与後、1 週間休薬) との併用投与で、本薬初回 840mg 、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔投与で 60 ± 10 分間 (3 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) かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度、並びに血漿中の GEM 及びその代謝物 (2',2'-ジフルオロデオキシウリジン (以下、「dFdU」) の濃度が検討された。

本薬の血清中トラフ濃度及びピーク濃度は、概ね第 2 サイクルまでに定常状態に達し、第 2 及び第 3 サイクルのトラフ濃度 (算術平均 \pm 標準偏差) はそれぞれ 57.1 ± 18.9 及び $54.4 \pm 16.4 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク濃度はそれぞれ 188 ± 56.1 及び $192 \pm 27.7 \mu\text{g/mL}$ であった。

第 2 サイクルの 1 日目における GEM の $\text{AUC}_{5-30\text{min}}$ (投与終了後 5～30 分までの AUC) 及び dFdU の AUC_{all} (投与終了後 5～125 分までの AUC) について、GEM 単独投与群に対する本薬併用投与群の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] はそれぞれ 0.886 [$0.625, 1.26$] 及び 0.968 [$0.854, 1.10$] であった。GEM の $\text{AUC}_{5-30\text{min}}$ は個体間変動が大きかったものの、上記の結果から、本薬併用投与は GEM 及び dFdU の PK に著しい影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

(8) 国際共同第Ⅲ相試験サブスタディ (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.3.2-3及び5.3.4.2-1 : WO20698 [CLEOPATRA] 試験サブスタディ<2008年2月～2011年5月>)

HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者を対象に、トラスツズマブと DTX との併用投与に本薬又はプラセボを上乗せ投与 (以下、それぞれ「本薬併用群」又は「プラセボ併用群」) した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験に付随して、PK 測定等への参加同意の得られた 40 例を対象に、PK 等を評価することを目的としたサブスタディが実施された。トラスツズマブ (初回 8mg/kg 、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔投与) と DTX (75mg/m^2 (第 1 サイクルで忍容性が確認された場合には、第 2 サイクル以降は治験医師の判断で 100mg/m^2 に増量可) を 3 週間間隔投与) との併用投与で、本薬 (初回 840mg 、2 回目以降 420mg) 又はプラセボを 3 週間間隔で 60 分間以上 (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 分間まで短縮可能) かけて静脈内投与し、血清中の本薬及びトラスツズマブの濃度、並びに血漿中 DTX 濃度が検討された。なお、第 1 サイクルでは、本薬は 1 日目、トラスツズマブ及び DTX は 2 日目に投与することとされ、第 1 サイクルで忍容性が確認された場合には、第 2 サイクル以降は、3 剤ともに各サイクルの 1 日目に投与することが可能とされた。

トラスツズマブ及び DTX 併用投与時における本薬の血清中ピーク濃度 (算術平均 \pm 標準偏差) は第 1 サイクルでは $263 \pm 56.5 \mu\text{g/mL}$ 、第 3～15 サイクルでは $183 \pm 33.5 \sim 221 \pm 32.0 \mu\text{g/mL}$ であり、トラフ濃度 (算術平均 \pm 標準偏差) は第 1～15 サイクルで $63.6 \pm 48.1 \sim 94.1 \pm 30.6 \mu\text{g/mL}$ であった。第 3 サイクル以降のピーク濃度及びトラフ濃度は、サイクル数の増加に伴いわずかに上昇傾向であったものの、概ね同様の値の範囲で推移した。

DTX 及びプラセボ併用群におけるトラスツズマブの血清中ピーク濃度 (算術平均 (変動係数%)) は第 1 及び第 3 サイクルでそれぞれ $201 \mu\text{g/mL}$ (33.3) 及び $151 \mu\text{g/mL}$ (22.5)、ト

ラフ濃度は第3サイクルで24.0 μ g/mL (40.2) であった。また、本薬併用群におけるトラスツズマブのピーク濃度は第1及び第3サイクルでそれぞれ177 μ g/mL (17.7) 及び133 μ g/mL (38.3)、トラフ濃度は第3サイクルで23.7 μ g/mL (52.0) であった。第1及び第3サイクルのピーク濃度、並びに第3サイクルのトラフ濃度について、プラセボ併用群に対する本薬併用群の幾何平均値の比(%) [90%CI] はそれぞれ90.3 [78.1, 104.3]、81.0 [62.7, 104.7] 及び95.9 [70.7, 130.1] であり、プラセボ併用群及び本薬併用群で顕著な差異は認められなかった。

トラスツズマブ併用投与時において、第1サイクルにおけるDTXのPKパラメータは下表のとおりであった。AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}について、プラセボ併用群に対する本薬併用群の幾何平均値の比(%) [90% CI] は、それぞれ104.9 [73.9, 148.9]、101.4 [75.7, 136.0] 及び92.5 [65.2, 131.2] であり、プラセボ併用群及び本薬併用群で顕著な差異は認められなかった。また、本薬併用群及びプラセボ併用群における第1サイクルの血漿中DTX濃度推移は類似していた。

第1サイクルにおけるDTXのPKパラメータ

投与群	n	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
プラセボ併用群	14	57.8 ^{*1} (45.0)	272 ^{*1} (98.4)	11.8 ^{*1} (21.7)	2,334 (48.9)	2,649 ^{*1} (46.1)	2,250 (53.7)
本薬併用群	18	52.3 ^{*2} (39.7)	253 ^{*2} (65.7)	13.0 ^{*2} (22.2)	2,625 (67.8)	2,961 ^{*2} (59.4)	2,346 (88.5)

幾何平均(変動係数%)、PK解析対象として不適切と判断された患者(プラセボ併用群3例及び本薬併用群2例)は除外して解析された、*1: n=11、*2: n=15

以上の「(1) 海外第I相試験(TOC2297g試験)」～「(8) 国際共同第III相試験サブスタディ(CLEOPATRA試験サブスタディ)」の項に示した臨床試験に加えて、外国人癌患者を対象に、本薬初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔投与、又は本薬1,050mgを3週間間隔投与した海外第II相試験2試験(TOC2689g試験、BO17004試験)、及び本薬初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔投与した海外第II相試験2試験(TOC2682g試験、TOC2572g試験)において本薬単独投与時の血清中本薬濃度が検討され、当該PKデータを用いて母集団薬物動態(以下、「PPK」)が実施された(「(9) 母集団薬物動態(PPK)解析」の項参照)。

(9) 母集団薬物動態(PPK)解析

海外第I相試験(TOC2297g試験(0.5mg/kg群は除く)、BO17003試験、BO17021試験、WO20024試験)、国内第I相試験(JO17076試験)、海外第II相試験(TOC2689g試験、BO16934試験、BO17004試験、TOC2682g試験、TOC2572g試験、TOC3258g試験)及び海外第III相試験(CLEOPATRA試験サブスタディ)の12試験から得られた癌患者444例(3,890点)のPKデータを基に、一次消失過程のある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(NONMEM version 7.1.2)によりPPK解析が実施され、PPKモデルが構築された。本薬のPKパラメータ(CL、V_c及びV_p)に対する共変量として、年齢、除脂肪体重、性別、民族(日本人及び日本人以外)、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」)、血清総ビリルビン、血清アルブミン、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)、血清クレアチニン、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(以下、「ECOG PS」)、癌腫(乳癌及び乳癌以外)、転移部位数、肝転移の有無、及び化学療法併用の有無が検討された。なお、上記解析を実施した後、一部の患者のデータが欠落していることが判明したため、当該データを追加し、最終的に481例(4,525点)のPKデータを基に、PPKパラメータの推定等が実施された。

本解析の結果は、以下のとおりであった。

- 統計学的に有意な共変量として、CLでは除脂肪体重及び血清アルブミンが、中央コンパートメントの分布容積(以下、「V_c」)及び末梢コンパートメントの分布容積(以下、

「 V_p 」)では除脂肪体重がそれぞれ選択された。 CL は除脂肪体重が高値の患者で上昇し、血清アルブミンが高値の患者で低下した。また、 V_c 及び V_p は除脂肪体重が高値の患者で上昇した。

- 最終モデルにおいて、体重48kg及び血清アルブミン3.9g/dLにおける CL は0.235L/day、 V_c は3.11L、コンパートメント間クリアランス(Q)は0.534L/day、 V_p は2.46Lであり、 CL 、 V_c 及び V_p の個体間変動はそれぞれ34.1、18.5及び45.9%であった。また、 $t_{1/2\text{ terminal}}$ は18.0日と推定された。

以上の結果から、除脂肪体重及び血清アルブミンが本薬のPKに影響を及ぼす共変量であることが示されたものの、①母集団全体の個体間変動の大きさとの比較から、除脂肪体重及び血清アルブミンが本薬のPKに及ぼす影響は限定的であると考えられたこと、及び②CLEOPATRA試験成績に基づき検討した結果、当該共変量の本薬の有効性及び安全性に対する明確な影響は認められなかったことから、上記の共変量による本薬の用量調節は必要ない、と申請者は説明している。

(10) 本薬がQT間隔に及ぼす影響

CLEOPATRA試験サブスタディでは、37例(本薬併用群20例及びプラセボ併用群17例)から得られた計347点の心電図データを基に、本薬がQT間隔に及ぼす影響が検討された。以下に示す当該結果に基づき、本薬はQT間隔に著しい影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

- Fridericia法を用いて補正したQT間隔(以下、「QTcF」)が450msを超えた患者は、本薬併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ0及び2例(いずれも480ms未満)であった。心電図異常の発現率は本薬併用群及びプラセボ併用群で同様であり、本薬に催不整脈作用を示唆する所見は認められなかった。
- 血清中本薬濃度とQTcFのベースラインからの変化量(以下、「 $\Delta QTcF$ 」)に明確な相関は認められず、また、第1及び第3サイクルのいずれの観察時点においても $\Delta QTcF$ の最大値は30msを超えなかった。
- 第1サイクルでは、本薬群及びプラセボ群における $\Delta QTcF$ の差(以下、「 $\Delta\Delta QTcF$ 」)の点推定値は5msよりも低値であり、90%CIの上側信頼限界も10msを超えなかった。一方、第3サイクルでは、 $\Delta\Delta QTcF$ の点推定値は5msを上回り、90%CIの上側信頼限界は10msを超えた。しかしながら、第3サイクルにおける $\Delta\Delta QTcF$ の延長には、プラセボ併用群で $\Delta QTcF$ の変動が大きかったこと等が影響していると考えられる。

(11) 抗ペルツズマブ抗体

抗ペルツズマブ抗体は、TOC2297g試験(23例)、BO16934試験(80例)、BO17004試験(70例)(以上、ELISA法)、BO17931試験(85例)、JO17076試験(18例)、TOC2572g試験(46例)、TOC2664g試験(1例)、TOC2682g試験(41例)、TOC2689g試験(115例)、TOC3258g試験(64例)、WO20024試験(15例)(以上、ECLA法)及びCLEOPATRA試験(403例)(ELISA法(改良法))において検討された。

CLEOPATRA試験以外の11試験において、本薬投与前では抗ペルツズマブ抗体陽性例は認められず、投与後ではBO17931試験及びTOC2572g試験で陽性例がそれぞれ1/46例(2.2%)及び1/27例(3.7%)認められた。CLEOPATRA試験の本薬併用群では、抗ペルツズマブ抗体陽性例は11/386例(2.8%)認められ、本薬投与前、投与期間中及び最終投与後でそれぞれ5/384例(1.3%)、9/375例(2.4%)及び5/194例(2.6%)であった。本薬投与前に陽性と判定された4/5例は、本薬投与後に陰性と判定されたこと等から、いずれも偽陽性と考えられる。なお、CLEOPATRA試験のプラセボ併用群では、抗ペルツズマブ抗体陽性例は23/372例(6.2%)認められたが、この一因として、ELISA法(改良法)により抗トラスツズマブ抗体が検出された可能性がある(「(i) <審査の概略>抗ペルツズマブ抗体測定法について

て」の項参照)、と申請者は説明している。

本薬投与後に抗ペルツズマブ抗体陽性となった患者のうち、本薬の PK が検討された患者は TOC2572g 試験の 1 例及び CLEOPATRA 試験の 1 例の計 2 例であった。TOC2572g 試験の 1 例 (投与開始 41 日目に陽性と判定) では、第 1 サイクルにおける本薬の血清中ピーク濃度は 242 μ g/mL であり、当該時点の本患者を含むピーク濃度の平均値 (265.1 μ g/mL) と比較して同程度であった。一方、本患者の最終採血時点である第 1 サイクルのトラフ濃度 (投与開始 22 日目) は 2.71 μ g/mL であり、当該時点のトラフ濃度の平均値 (45.8 μ g/mL) と比較して顕著に低値を示した。CLEOPATRA 試験の 1 例 (投与開始 192 日目に陽性と判定) では、投与開始 172 日目における本薬のトラフ濃度及びピーク濃度はそれぞれ 40.8 及び 196 μ g/mL であり、当該時点の平均値 (それぞれ 75.5 及び 196 μ g/mL) と比較して低値傾向又は同程度であったが、抗ペルツズマブ抗体が陰性であった時点においても本患者の血清中本薬濃度は平均値と比較して低値傾向を示した。

以上より、TOC2572g 試験の 1 例では抗ペルツズマブ抗体により本薬濃度が低下した可能性が考えられるものの、抗ペルツズマブ抗体陽性例で本薬の PK が評価された患者は 2 例と限られており、現時点では、抗ペルツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることはできない、と申請者は説明している。

(12) 申請者による考察

1) 薬物動態学的相互作用

①他の抗悪性腫瘍剤が本薬の PK に及ぼす影響

本薬単独投与時における本薬の CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は、TOC2297g 試験 (0.5mg/kg 群を除く) 及び JO17076 試験ではそれぞれ 0.232~0.308L/day、4.88~7.05L 及び 11.1~22.3 日 (「(1) 海外第 I 相試験 (TOC2297g 試験)」及び「(2) 国内第 I 相試験 (JO17076 試験)」の項参照)、BO16934 試験及び BO17004 試験ではそれぞれ 0.247~0.270L/day、3.53~5.23L 及び 11.4~19.3 日であった (「(3) 海外第 II 相試験 (BO16934 試験)」の項参照)。一方、DTX 併用投与の BO17021 試験、Cape 併用投与の BO17003 試験及びエルロチニブ併用投与の WO20024 試験における本薬の CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.240~0.329L/day、4.90~5.36L 及び 12.1~17.9 日であり (「(4) 海外第 I 相試験 (BO17021 試験)」~「(6) 海外第 I 相試験 (WO20024 試験)」の項参照)、本薬単独投与時と比べて顕著な差異は認められなかった。

また、本薬 (初回 840mg、2 回目以降 420mg) 単独投与時における本薬のトラフ濃度 (第 3 サイクル) は、TOC2689g 試験、TOC2682g 試験及び TOC2572g 試験でそれぞれ 66.5、53.1 及び 38.0 μ g/mL であった。一方、GEM 併用投与の TOC3258g 試験におけるトラフ濃度 (第 2 サイクル) は 57.1 μ g/mL、トラスツズマブ及び DTX 併用投与の CLEOPATRA 試験サブスタディにおけるトラフ濃度 (第 3 サイクル) は 63.6 μ g/mL であり、本薬単独投与時と比べて顕著な差異は認められなかった。

さらに、PPK 解析において「化学療法併用の有無」は本薬の PK に影響を及ぼす共変量として選択されなかった (「(9) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

以上より、トラスツズマブ、DTX 等の併用投与は、本薬の PK に明らかな影響を及ぼさないと考える。

②本薬が他の抗悪性腫瘍剤の PK に及ぼす影響

BO17021 試験において、DTX 単独投与時及び本薬併用投与時で、DTX の血漿中濃度推移及び PK パラメータに顕著な差異は認められなかった (「(4) 海外第 I 相試験 (BO17021 試験)」の項参照)。また、CLEOPATRA 試験サブスタディにおいて、プラセボ併用群及び本薬併用群におけるトラスツズマブの血清中ピーク濃度及びトラフ濃度、並びに DTX の血漿中濃度及び PK パラメータに顕著な差異は認められなかった (「(8) 国際共同第 III 相試験サブスタディ (CLEOPATRA 試験サブスタディ)」の項参照)。以上より、本薬併用投与は、トラスツズマブ及び DTX の PK に著しい影響を及ぼさないと考える。

なお、本薬併用投与は、Cape、エルロチニブ及びGEMのPKに著しい影響を及ぼさないと考える（「(5) 海外第Ⅰ相試験（BO17003試験）」～「(7) 海外第Ⅱ相試験（TOC3258g試験）」の項参照）。

2) 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していない。しかしながら、以下の理由から、肝機能及び腎機能の低下が抗体医薬品である本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害患者及び腎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考える。

- 抗体医薬品は、内在性 IgG と同様に、生体内では標的抗原との結合を介した経路又は標的抗原非依存的な経路により細胞内に取り込まれて分解され、CYP450 や UDP-グルクロン酸転移酵素等の肝代謝、腎排泄及び胆汁排泄は抗体医薬品の消失に直接的には関与しないと考えられていること（Annu Rev Pharmacol Toxicol 2011; 51: 359-72、J Pharm Sci 2012; 101: 4367-82 等）。
- PPK 解析において、肝機能の指標と考えられる ALT、AST、血清総ビリルビン及び ALP、並びに腎機能の指標と考えられる血清クレアチニンは、本薬の PK パラメータ（CL、 V_c 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 post-hoc パラメータを用いて、本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で反復投与した場合の定常状態における血清中トラフ濃度を算出し、腎機能障害の程度により分類した（正常：クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上、軽度：同 50mL/min 以上 80mL/min 未満、中等度：同 30mL/min 以上 50mL/min 未満、重度：同 30mL/min 未満）。その結果、腎機能が正常（241 例）、軽度障害（158 例）、中等度障害（38 例）及び重度障害（3 例）の患者におけるトラフ濃度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。

<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、本薬の PK について、以下の点から、日本人と外国人との間に明らかな差異は認められない、と説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（JO17076 試験）及び海外第Ⅰ相試験（TOC2297g 試験）における 5、10 及び 15mg/kg 群の PK データを比較した。用量補正した血清中本薬濃度推移は、両試験のいずれの用量においても同様であった。また、PK パラメータ（2-コンパートメントモデルにより算出、5～15mg/kg 群を併合）について、日本人及び外国人の CL（算術平均±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 273 ± 92.8 及び 256 ± 106 mL/day、 V_c はそれぞれ $2,830 \pm 728$ 及び $2,930 \pm 643$ mL、 V_{ss} はそれぞれ $5,220 \pm 1,240$ 及び $5,620 \pm 1,480$ mL であり、いずれも同程度であった。
- CLEOPATRA 試験サブスタディの日本人（4 例）及び外国人（15 例）における PK データを比較した。サイクルごとの血清中ピーク濃度（算術平均）は、第 1～15 サイクルにおいて日本人及び外国人でそれぞれ 195～272 及び 181～260 µg/mL であり、同様であった。サイクルごとのトラフ濃度（算術平均）は、第 3～9 サイクルでは日本人及び外国人でそれぞれ 52.8～62.3 及び 53.6～79.9 µg/mL であり、概ね同程度であった。第 12 及び第 15 サイクルにおけるトラフ濃度（算術平均±標準偏差）は、日本人でそれぞれ 60.9 ± 26.7 及び 59.2 ± 19.0 µg/mL、外国人でそれぞれ 98.7 ± 25.4 及び 107 ± 22.7 µg/mL であり、外国人で高値を示したが、これは第 12 サイクル以降の外国人患者数がそれまでのサイクルと比べて少数（第 12 サイクルで 9 例、第 15 サイクルで 8 例）であることから、個体間変動が影響した可能性がある。
- PPK 解析において、民族（日本人及び日本人以外）は本薬の PK に影響する共変量とし

て選択されなかった（「＜提出された資料の概略＞（9）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。

機構は、以下のよう考える。

国内外の第 I 相試験（JO17076 試験及び TOC2297g 試験）成績から、本薬を体重あたりの用量で単回投与したとき、日本人と外国人の PK に明らかな差異は認められていないと考える。また、CLEOPATRA 試験サブスタディ成績から、本薬の臨床推奨用量（初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔投与）を反復投与したとき、日本人患者数は限られているものの、第 9 サイクルまでのピーク濃度及びトラフ濃度の推移に、日本人と外国人で明らかな差異は認められていないと考える。一方、同サブスタディの第 12 サイクル以降においてトラフ濃度が外国人で高値を示したが、当該差異については、限られた患者数での比較であり、日本人と外国人の民族差に起因するものであるか否かについて結論付けることは困難と考える。

①本薬の臨床推奨用量で反復投与した際の日本人における PK データは 4 例と限られていることに加え、②本薬の曝露量と有効性との関係は明確ではない（「(3) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係」の項参照）ものの、CLEOPATRA 試験では日本人集団と全体集団との間で有効性に関して整合性が確認できなかったこと（「(iii) ＜審査の概略＞（2）4）日本人患者における有効性について」の項参照）を踏まえると、今後、臨床推奨用量を反復投与した際の PK データを中心に、本薬の PK の国内外差について評価可能な情報を収集していく必要があると考える。

（2）用法・用量の設定

本薬を用いて最初に実施された臨床試験である海外第 I 相試験（TOC2297g 試験）では、本薬は体重あたりの用量で投与され、CLEOPATRA 試験を含むその後の臨床試験では、本薬は固定用量で投与されている。機構は、本薬の用量を固定用量に変更した経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TOC2297g 試験では、本薬を体重あたりの用量として 15mg/kg まで投与したが最大耐用量に到達しなかった。そのため、その後の臨床試験では、TOC2297g 試験の PK データを基に、異種移植モデルでの結果から設定した目標血清中トラフ濃度である 20µg/mL に到達する固定用量である「初回 840mg（70kg の患者で 12mg/kg 相当）、2 回目以降 420mg（同 6mg/kg 相当）の 3 週間間隔投与」で実施した。TOC2297g 試験、及び固定用量で実施した海外第 II 相試験（TOC2689g 試験及び BO16934 試験）から得られた PK データを基に PPK モデルを構築し、シミュレーションを実施した結果、定常状態におけるトラフ濃度は上記固定用量と体重あたりの用量（初回 12.2mg/kg、2 回目以降 6.1mg/kg）を投与した場合で同様であり、いずれも 90%以上の患者で目標トラフ濃度を上回ると予測された（Pharm Res 2006; 23: 1275-84）。以上より、固定用量に対する体重あたりの用量の明らかな優位性はないと判断し、CLEOPATRA 試験等においては固定用量を採用した。

次に、機構は、PPK 解析（「＜提出された資料の概略＞（9）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）において、本薬の PK に影響を及ぼす共変量として除脂肪体重が認められていることから、申請時用法・用量として固定用量を設定すること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。

当該 PPK モデルを用いたシミュレーションにより、固定用量（初回 840mg、2 回目以降 420mg）を 3 週間間隔投与した際の各患者における定常状態の曝露量（ C_{max} 、AUC 及びトラフ濃度）を推定し、除脂肪体重別（四分位点で分割した部分集団別）に比較した結果、除脂肪体重の増加に伴い曝露量は低下したものの、いずれの集団においても概ね 90%以上の患者で目標 C_{min} を上回ると予測された。なお、上記固定用量を投与した臨床試験におけるトラフ濃度（実測値）もほとんどの患者で目標トラフ濃度を超えていた。

また、CLEOPATRA 試験成績を基に、体重と有効性及び安全性との関係を検討した。ベースラインの体重別（四分位点で分割した部分集団別）に算出した独立判定機関（Independent review facility、以下、「IRF」）判定に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）のプラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比 [95%CI] は、体重の軽い集団から順にそれぞれ 0.62 [0.42, 0.91]、0.48 [0.32, 0.70]、0.69 [0.47, 1.02] 及び 0.76 [0.52, 1.09] であり、体重の重い集団で大きい傾向を示したが、体重が 2 番目に軽い集団で最も小さく、体重と有効性との間に明確な関係は認められなかった。さらに、ベースラインの体重別に発現率 10%以上の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象を比較した結果、体重と安全性との間に明確な関係は認められなかった。

以上より、体重による有効性及び安全性の明らかな差は認められないと考えることから、申請時用法・用量として、固定用量（初回 840mg、2 回目以降 420mg）を設定することは適切と考える。

機構は、血清中本薬濃度が目標トラフ濃度（20µg/mL）を上回ることの意義は明確ではないと考えるものの（「(3) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係」の項参照）、体重に応じた用量調節の必要性は見出されていないと考え、申請者の回答を了承した

(3) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CLEOPATRA 試験の本薬併用群において、本薬の PK が検討されたのは 20 例のみであったが、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係が検討可能な臨床試験成績は他に得られていないため、CLEOPATRA 試験に登録されたすべての患者について、PPK モデル（「＜提出された資料の概略＞（9）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）を用いて予測曝露量を算出し、有効性及び安全性との関係を探索的に解析した。

1) 本薬の曝露量と有効性との関係

各患者における本薬の予測曝露量（ C_{max} 、AUC 及びトラフ濃度）と①IRF 判定に基づく PFS 及び②全生存期間（以下、「OS」）を、それぞれ散布図にプロットして視覚的に評価した。その結果、予測曝露量と PFS（IRF 判定）及び OS との間に明確な関係は認められなかった。

2) 本薬の曝露量と安全性との関係

本薬の予測曝露量（ C_{max} 、AUC 及びトラフ濃度）をそれぞれの四分位点で分割した部分集団別に有害事象を集計した。その結果、予測曝露量と有害事象の発現率との間に明確な関係は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

提示された検討結果において、本薬の曝露量と有効性及び安全性との間に明確な関係は認められていないと考えるものの、当該検討結果は予測曝露量を含めた情報に基づくものであり、当該検討結果のみに基づいて曝露量と有効性及び安全性との関係について結論付けることは困難であると考え。本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係については、今後、新たな臨床試験成績が蓄積された際に、より詳細な検討を行うべきと考える。

(4) 抗ペルツズマブ抗体について

機構は、抗ペルツズマブ抗体が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

抗ペルツズマブ抗体が本薬の安全性に及ぼす影響について、第 I 相及び第 II 相試験計 11

試験では、抗ペルツズマブ抗体陽性例は2/366例（0.5%）で認められ、当該患者ではそれぞれGrade 3の過敏反応が発現し、これらの事象は抗ペルツズマブ抗体との関連が否定できないと考えられた。一方、CLEOPATRA試験の本薬併用群では、抗ペルツズマブ抗体陽性例のうち3例で過敏反応が発現したが、これらの事象は抗ペルツズマブ抗体との関連はないと考えられた。以上より、抗ペルツズマブ抗体陽性例における試験成績は限られているものの、抗ペルツズマブ抗体に起因すると考えられる有害事象の発現率は低く、抗ペルツズマブ抗体が本薬の安全性に顕著な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、抗ペルツズマブ抗体が本薬の有効性に及ぼす影響については、CLEOPATRA試験成績に基づき検討したが、本薬併用群における抗ペルツズマブ抗体陽性例は11/386例（2.8%）と限られており、抗ペルツズマブ抗体が本薬の有効性に及ぼす影響について結論付けることは困難であった。なお、本薬併用群において、PFS（IRF判定）の中央値は抗ペルツズマブ抗体陰性例に比べて陽性例で短い傾向を示したが、同様の傾向はプラセボ併用群においても認められており、抗ペルツズマブ抗体陽性例においても陰性例と同様に本薬の上乗せによるPFSの延長傾向が認められている。

機構は、以下のように考える。

抗ペルツズマブ抗体が本薬の安全性に及ぼす影響については、CLEOPATRA試験では、抗ペルツズマブ抗体陰性例を含む全体集団において、プラセボ併用群と比較して本薬併用群で過敏症/アナフィラキシーの発現率が高い傾向は認められなかったこと（「(iii) <審査の概略> (3) 8 過敏症/アナフィラキシー」の項参照）も考慮すると、本薬の臨床使用時に抗ペルツズマブ抗体に起因する安全性の問題が生じる可能性は低いと考えるが、提出された臨床試験の本薬群における抗ペルツズマブ抗体陽性例数は限られていること、及び抗ペルツズマブ抗体陽性例では過敏反応を発現した患者も認められていることに留意する必要があると考える。また、抗ペルツズマブ抗体が本薬の有効性に及ぼす影響については、CLEOPATRA試験の本薬併用群における抗ペルツズマブ抗体陽性例数は限られていること、及びCLEOPATRA試験の抗ペルツズマブ抗体陽性例には抗トラスツマブ抗体が陽性の患者も含まれている可能性があることから、結論付けることは困難と考える。

以上の点及び下記の理由を踏まえると、抗ペルツズマブ抗体が本薬の安全性等に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には情報提供等の適切な対応を行う必要があると考える。

- 抗ペルツズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響は明確でないこと（「<提出された資料の概略> (11) 抗ペルツズマブ抗体」の項参照）。
- 臨床試験で使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中の本薬及び抗トラスツマブ抗体が測定結果に影響を及ぼす可能性があること（「(i) <審査の概略> 抗ペルツズマブ抗体測定法について」の項参照）。

（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、国際共同第Ⅲ相試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の計 4 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相試験 3 試験、第Ⅱ相試験 8 試験、及び継続投与試験 1 試験の計 12 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

区分	資料	地域	実施	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		JO17076	I	固形癌患者	18	本薬 5、10、15、20 及び 25mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性 PK
				WO20698 [CLEOPATRA]	III	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	808 ①402 ②406	トラスツズマブ（初回 8mg/kg、2 回目を以降 6mg/kg を 3 週間間隔投与）及び DTX（75mg/m ² を 3 週間間隔投与）との併用で、①本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）又は②プラセボを 3 週間間隔投与	有効性 安全性
		海外		TOC2297g	I	固形癌患者	21	本薬 0.5、2.0、5.0、10.0 及び 15.0mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性 PK
				BO17929	II	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患者	95 ①66 ②29	①コホート 1 及び 2：トラスツズマブ（前治療のトラスツズマブと同一の用法・用量）との併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与* ②コホート 3：本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与	有効性 安全性
参考		海外		BO17003	I	固形癌患者	19	Cape（825、1,000、1,250mg/m ² を 1 日 2 回 14 日間経口投与し、7 日間休薬）との併用で、本薬 1,050mg を 3 週間間隔投与	安全性 PK
				BO17021	I	固形癌患者	19	DTX（60、75 及び 100mg/m ² を 3 週間間隔投与）との併用で、本薬（1,050mg、又は初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与	安全性 PK
				WO20697 [NEOSPHERE]	II	HER2 陽性の局所進行性・炎症性・早期乳癌患者	417 ①107 ②107 ③107 ④96	①A 群：トラスツズマブ及び DTX の併用投与 ②B 群：トラスツズマブ及び DTX との併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与 ③C 群：トラスツズマブとの併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与 ④D 群：DTX との併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与 ・ トラスツズマブ：初回 8mg/kg、2 回目を以降 6mg/kg を 3 週間間隔投与 ・ DTX：75mg/m ² を 3 週間間隔投与	安全性
				BO16934	II	化学療法歴を有する HER2 低発現の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者	79 ①41 ②38	①A 群：本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与 ②B 群：本薬 1,050mg を 3 週間間隔投与	安全性
				TOC2689g	II	卵巣癌患者	129 ①65 ②64	①コホート 1：BO16934 試験の A 群と同一 ②コホート 2：BO16934 試験の B 群と同一	安全性
				TOC2572g	II	非小細胞肺癌患者	51	BO16934 試験の A 群と同一	安全性
				BO17004	II	前立腺癌患者	68 ①35 ②33	①コホート A：BO16934 試験の A 群と同一 ②コホート B：BO16934 試験の B 群と同一	安全性
				TOC2682g	II	前立腺癌患者	42	BO16934 試験の A 群と同一	安全性
				BO17931	II	卵巣癌患者	152 ①75 ②77	①A 群：CBDCA 及び PTX 又は GEM ②B 群：CBDCA 及び PTX 又は GEM との併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与 ・ CBDCA：1 日目に、PTX との併用では AUC 5、GEM との併用では AUC 4 を 3 週間間隔投与 ・ PTX：1 日目に 175mg/m ² を 3 週間間隔投与 ・ GEM：1 及び 8 日目に 1,000 mg/m ² を 3 週間間隔投与	安全性
				TOC3258g	II	卵巣癌患者	131 ①65 ②66	GEM（1 及び 8 日目に 800mg/m ² を 3 週間間隔投与）との併用で、①本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）又は②プラセボを 3 週間間隔投与	安全性
				WO20024	I	非小細胞肺癌患者	17	エルロチニブ塩酸塩（100 及び 150mg、1 日 1 回経口投与）との併用で、本薬（初回 840mg、2 回目を以降 420mg）を 3 週間間隔投与	安全性 PK

区分資料	地域実施	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
		TOC2664g	投与継続	卵巣癌患者	3	TOC2689g 試験又は TOC3258 試験と同じ用法・用量	安全性

DTX：ドセタキセル水和物、Cape：カペシタビン、CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、GEM：ゲムシタビン塩酸塩、*：第1サイクルではトラスツズマブは1日目、本薬は2日目に投与し、第2サイクル以降は、両剤ともに各サイクルの1日目に投与。

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 に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-1：JO17076 試験<2004年6月～2005年8月>)

進行固形癌患者（目標症例数：18～30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、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5、10、15、20 及び 25mg/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18例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第1サイクルまでが用量制限毒性 (Dose limiting toxicity、以下、「DLT」) 評価期間とされ、忍容性等が評価された。その結果、DLT が認められた患者は 25mg/kg 群の 1/6 例 (γ-グルタミン酸転移酵素上昇) のみであり、MTD には達しなかった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与28日後まで）の死亡は認められなかった。

(2) 国際共同試験

国際共同Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.3.2-3、5.3.4.2-1：WO20698 [CLEOPATRA] 試験<2008年2月～実施中 [データカットオフ：2011年5月13日]>)

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（目標症例数：800例）を対象に、トラスツズマブと DTX との併用投与に本薬又はプラセボを上乗せ投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、日本を含む25カ国204施設で実施された。

*：EGFR 阻害剤、抗 HER2 抗体等の抗悪性腫瘍剤、又は2レジメン以上のホルモン剤の投与を受けていない患者

用法・用量は、トラスツズマブ（初回 8mg/kg、2回目以降 6mg/kg を3週間間隔投与）及び DTX* (75mg/m² を3週間間隔投与) との併用投与で、本薬（初回 840mg、2回目以降 420mg）又はプラセボを3週間間隔で静脈内投与することとされた。第1サイクルでは、本薬又はプラセボは1日目、トラスツズマブ及び DTX は2日目に投与することとされ、第1サイクルで忍容性が確認された場合には、第2サイクル以降は、3剤ともに各サイクルの1日目に投与することが可能とされた。なお、有害事象の発現により DTX の投与を中止した場合でも、疾患進行又は忍容できない有害事象が発現するまでは、トラスツズマブとの併用で本薬又はプラセボを継続投与することが可能とされ、本薬又はプラセボ、若しくはトラスツズマブのいずれかを中止した場合には、すべての治験薬を中止することとされた。

*：DTX は、1サイクル以上の期間、実施計画書で規定された毒性（発熱性好中球減少症、5日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、1日を超えて持続する好中球数 <100/μL、又は、その他の Grade 2 を超える非血液学的毒性）が発現せず、管理可能であった場合には、治験医師の判断で 100mg/m²

に増量可能とされた。また、第 6 サイクルまでは疾患進行又は忍容できない有害事象が発現した場合にのみ DTX の投与を中止し、第 6 サイクル以降は、治験医師の判断で DTX 投与を継続可能とされた。

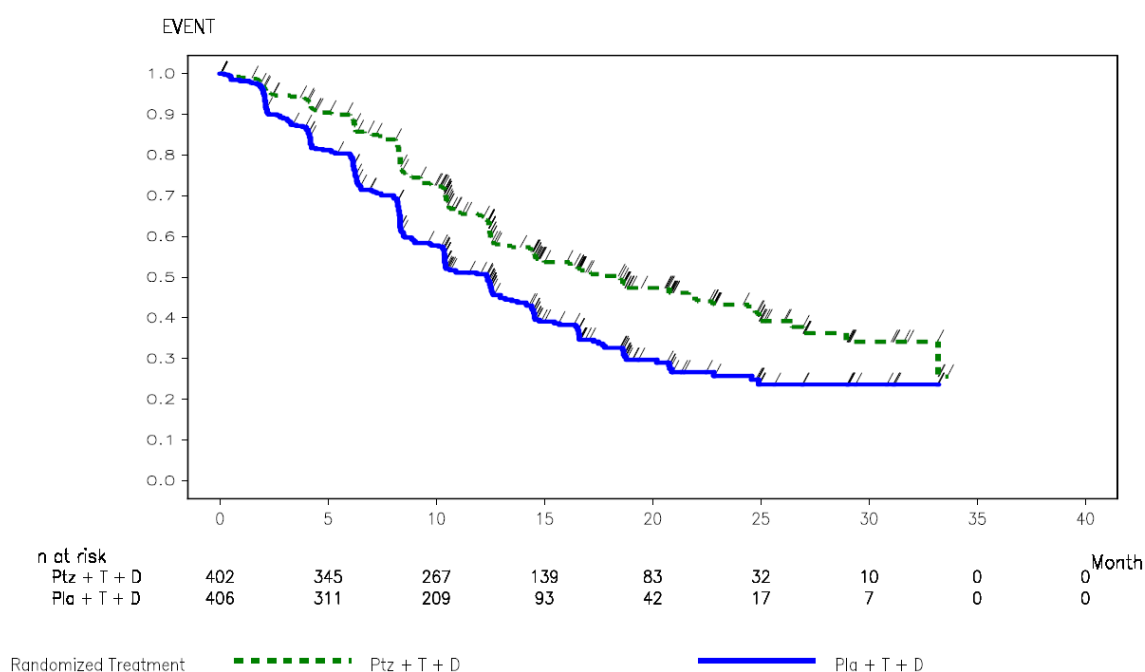
本試験に登録された 808 例(本薬併用群 402 例、プラセボ併用群 406 例)全例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、未投与例は 4 例(本薬併用群 2 例、プラセボ併用群 2 例)であり、プラセボ併用群に割り付けられた 8 例が本薬併用群の治療を受け、本薬併用群に割り付けられた 1 例がプラセボ併用群の治療を受けたため、実際に各群の治療薬が投与された 804 例(本薬併用群 407 例、プラセボ併用群 397 例)が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された IRF 判定に基づく PFS の最終解析の結果、試験開始前に設定されたプラセボ併用群に対する本薬併用群の優越性仮説が検証された。各群の PFS (IRF 判定) の最終解析結果及び 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 判定、2011 年 5 月 13 日データカットオフ)

	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	402	406
死亡又は増悪数 (%)	191 (47.5)	242 (59.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.5 [14.6, 22.8]	12.4 [10.4, 13.2]
ハザード比*1 [95%CI]	0.62 [0.51, 0.75]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (前治療歴の有無及び地域) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (前治療歴の有無及び地域により層別)



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRF 判定、2011 年 5 月 13 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与 42 日後までの死亡は、本薬併用群で 10 例、プラセボ併用群で 12 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例(本薬併用群 2 例、プラセボ併用群 3 例)を除く患者の死因は、本薬併用群では、発熱性好中球減少症 3 例、敗血症、気道感染、傾眠、死亡及び腸管穿孔各 1 例、プラセボ併用群では、腸管穿孔及び心筋梗塞各 2 例、肺炎、敗血症、胃腸出血、脳血管発作及び肝不全各 1 例で

あった。このうち、本薬併用群の発熱性好中球減少症 3 例、気道感染及び傾眠各 1 例、プラセボ併用群の腸管穿孔 2 例、心筋梗塞、肺炎、敗血症及び脳血管発作各 1 例については、本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : TOC2297g 試験<2001 年 11 月～2003 年 8 月>)

進行固形癌患者（目標症例数：18～30 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、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5、2.0、5.0、10 及び 15mg/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 21 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、忍容性等が評価された。その結果、DLT が認められた患者は、15mg/kg 群の 1/8 例（胃腸出血 1 例）のみであり、MTD には達しなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、0.5mg/kg 群で 1 例に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2 : BO17929 試験<2006 年 5 月～2010 年 11 月>)

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患者（目標症例数：コホート 1 及び 2：58 例、コホート 3：27 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、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 及び 2 では、トラスツズマブ（前治療のトラスツズマブと同一の用法・用量である初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の 1 週間間隔投与、又は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg の 3 週間間隔投与）との併用投与で、本薬（初回 840mg、2 回目以降 420mg）を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。コホート 1 及び 2 の第 1 サイクルでは、トラスツズマブは 1 日目、本薬は 2 日目に投与され、コホート 1 及び 2 の第 2 サイクル以降では、両剤ともに各サイクルの 1 日目に投与することとされた。また、コホート 3 では、本薬（初回 840mg、2 回目以降 420mg）を 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、治療効果が認められない場合又は病勢進行が認められた場合には、トラスツズマブを併用投与することが可能とされた。

本試験に登録された 95 例（コホート 1 及び 2：66 例、コホート 3：29 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、主要評価項目とされた奏効率及び Clinical benefit response（以下、「CBR」）率は、それぞれ下表のとおりであった。

最良総合効果、奏効率及び CBR 率（RECIST、2010 年 11 月 30 日データカットオフ）

最良総合効果	コホート 1 及び 2 66 例	コホート 3（単剤投与期間） 29 例
完全奏効（CR）	4 例（6.1%）	0 例
部分奏効（PR）	12 例（18.2%）	1 例（3.4%）
安定（SD）	17 例（25.8%）	2 例（6.9%）
疾患進行（PD）	33 例（50.0%）	26 例（89.7%）
判定不能・評価なし	0 例	0 例
奏効率 ^{*1} [80%CI]	24.2% [17.4, 32.3]	3.4% [0.4, 12.8]
CBR 率 ^{*2} [80%CI]	50.0% [41.5, 58.5]	10.3% [3.9, 21.6]

*1：CR+PR、*2：CR+PR+8 サイクル以上持続した SD

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日までの死亡は、コホート 1 及び 2 並びにコホート 3 で各 1 例に認められた。死因は、コホート 1 及び 2 では肝性昏睡 1 例、コホート 3 では肝腎不全 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-4 : BO17003 試験<2004 年 1 月～2005 年 5 月>)

進行固形癌患者（目標症例数：15～18 例）を対象に、本薬と Cape との併用投与における 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、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録された 19 例のうち、本薬が投与された 18 例が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 4 週までの死亡は本薬/Cape 825mg/m² 群で 1 例に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

2) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-5 : BO17021 試験<2004 年 4 月～2006 年 1 月>)

進行固形癌患者（目標症例数：15～18 例）を対象に、本薬と DTX との併用投与における 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、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録された 19 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 4 週までの死亡は本薬 420mg/DTX 100mg/m² 群で 1 例に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-1 : WO20697 [NEOSPHERE] 試験<2007 年 12 月～実施中 [データカットオフ：2009 年 12 月 22 日] >)

HER2 陽性の局所進行性、炎症性又は早期乳癌患者（目標症例数：400 例）を対象に、トラスツズマブと DTX (A 群)、本薬、トラスツズマブと DTX (B 群)、本薬とトラスツズマブ (C 群)、又は本薬と DTX (D 群) をそれぞれ併用投与したとき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試験が、海外 59 施設で実施された。

本試験に登録された 417 例のうち、治験薬が投与された 416 例 (A 群：107 例、B 群：107 例、C 群：108 例、D 群：94 例) が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日までの死亡は B 群で 1 例に認められた。死因は劇症肝炎であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-2 : BO16934 試験<2003 年 2 月～2004 年 12 月>)

HER2 低発現 (HER2 の発現状況が、FISH 法で陰性、かつ IHC 法で 0/1+/2+) の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 (目標症例数：120 例) を対象に、本薬 (A 群：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg、B 群：1,050mg) 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試験が、海外 18 施設で実施された。

本試験に登録された 79 例のうち、本薬が投与された 78 例 (A 群：41 例、B 群：37 例) が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 7 週までの死亡は A 群で 3 例、B 群で 2 例に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-3 : TOC2689g 試験<2003 年 5 月～2004 年 7 月>)

治療抵抗性進行又は再発卵巣癌患者（目標症例数：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 129 例のうち、本薬が投与された 123 例 (コホート 1：61 例、コホート 2：62 例) が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 30 日までの死亡はコホート 1 で 3 例、コホート 2 で 5 例に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

6) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-4 : TOC2572g 試験<2003 年 7 月～2005 年 4 月>)

再発 NSCLC 患者（目標症例数：40 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、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 51 例のうち、本薬が投与された 43 例が安全性解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日（±7 日）までの死亡は 5 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 3 例を除く患者の死因は、肺塞栓症/敗血症/肺炎及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例であり、急性呼吸窮迫症候群の 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4-5：BO17004 試験＜2003 年 9 月～2005 年 3 月＞）

化学療法未治療のホルモン不応性前立腺癌患者（目標症例数：100 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、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 68 例（コホート A：35 例、コホート B：33 例）全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 7 週までの死亡は A 群で 4 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 3 例を除く患者の死因は、溶血性尿毒症症候群 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

8) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4-6：TOC2682g 試験＜2003 年 4 月～2004 年 10 月＞）

去勢抵抗性前立腺癌患者（目標症例数：45 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、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 42 例のうち、本薬が投与された 41 例が安全性解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 30 日までの死亡は 1 例に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

9) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4-7、5.3.5.4-8：BO17931 試験＜2005 年 12 月～2011 年 3 月＞）

白金系抗悪性腫瘍剤に感受性の再発卵巣癌患者（目標症例数：148 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、海外 27 施設で実施された。

本試験に登録された 152 例のうち、治験薬が投与された 149 例（A 群：74 例、B 群 75 例）が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日までの死亡は A 群で 1 例、B 群で 2 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 2 例（A 群：1 例、B 群：1 例）を除く患者の死因は、B 群の胃腸出血 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

10) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4-9：TOC3258g 試験＜2005 年 1 月～2007 年 9 月＞）

白金系抗悪性腫瘍剤に抵抗性の卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌（目標症例数：130 例）を対象に、本薬又はプラセボと GEM を併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験が、海外 30 施設で実施された。

本試験に登録された 131 例のうち、本薬又はプラセボが投与された 130 例（本薬群：65 例、プラセボ群：65 例）が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 30 日までの死亡は本薬群で 3 例、プラセボ群で 3 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 3 例（本薬群：2 例、プラセボ群：1 例）を除く患者の死因は、本薬群の急性腎不全 1 例、プラセボ群の敗血症及び感染各 1 例であり、いずれも本薬又はプラセボとの因果関係が否定された。

11) 海外第Ⅰ相試験（5.3.5.4-10：WO20024 試験＜2006 年 9 月～2008 年 12 月＞）

1 レジメン以上の前治療歴のある局所進行又は遠隔転移を有する NSCLC 患者（目標症例

数：15 例）を対象に、本薬とエルロチニブとの併用投与における MTD 及び安全性を検討する非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 17 例のうち、本薬が投与された 15 例（コホート 1：6 例、コホート 2：9 例）が安全性の解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日までの死亡はコホート 2 で 1 例に認められた。死因は突然死であり、本薬との因果関係が否定された。

12) 海外継続試験（5.3.5.4-11：TOC2664g 試験＜2005 年 5 月～2007 年 10 月＞）

Genentech 社が実施した第Ⅱ相試験で本薬を単独投与又は併用投与された患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本試験に登録された 3 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日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、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を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 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。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発の乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、CLEOPATRA 試験における対照群としてプラセボ/トラスツズマブ/DTX 併用投与と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。

国内外の教科書（DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA)、新臨床腫瘍学 第 1 版（南江堂、2006 年））において、化学療法未治療の HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発の乳癌患者に対して、トラスツズマブと化学療法との併用が有用である旨が記載されており、併用する化学療法剤として、DTX、パクリタキセル（以下、「PTX」）、ビンOREルビン酒石酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤が推奨されている。また、DTX 及び PTX の 2 種のタキサン系抗悪性腫瘍剤は、いずれもトラスツズマブとの併用において、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発の乳癌患者に対する臨床的有用性が無作為化比較試験により確認されている（J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74、N Engl J Med 2001; 344: 783-92）。

以上より、CLEOPATRA 試験の併用化学療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤が選択され、さらに、PTX は乳癌領域では 1 週間間隔投与が汎用されるのに対し、DTX は 3 週間間隔投与であることから、利便性を考慮して DTX を選択し、プラセボ/トラスツズマブ/DTX 併用投与を CLEOPATRA 試験の対照群として設定した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、CLEOPATRA 試験の主要評価項目として PFS を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。

一般的に、OS の代替指標とするには限界があるものの、疾患進行までの期間や疾患進行に伴う症状がない期間を延長すること、及び次の化学療法の開始を遅らせることから、PFS

の大きな延長には臨床的な意義があると考えられている（J Clin Oncol 2008; 26: 1987-92、J Clin Oncol 2009; 27: 2874-80）。

また、一般的に PFS は OS よりも少ない患者数で、かつ短期の観察期間で評価できる点、及び病勢進行後に施行される後治療の影響を受けないため、より純粋に薬剤の効果が比較できる点で優れている（European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 14 December 2005.）。

なお、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下、「EMA」）の抗悪性腫瘍剤評価に関するガイダンスでは、PFS を主要評価項目として受け入れるための条件として、①OS が副次評価項目として設定され、試験群が対照群に劣っていないことを保証するのに十分な精度で OS の治療効果が推定されること、及び②PFS の評価にバイアスが生じるリスクを最小化するために、臨床試験が適切にデザインされていることを要求している（「U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.」、「European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 14 December 2005.」参照）。

機構は、以下のように考える。

化学療法未治療の、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療による PFS の延長には一定の臨床的意義があり、PFS により薬剤の有効性評価が可能な場合もあると考える。しかしながら、当該患者に対する真の治療目的は延命であることを踏まえると、PFS の結果だけでなく、OS の結果を含めて総合的に評価する必要があると判断した。

3) 有効性の評価結果について

CLEOPATRA 試験において、本薬併用群のプラセボ併用群に対する IRF 判定に基づく PFS の優越性が検証された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国際共同試験」の項参照）。また、感度解析として実施された、主治医判定に基づく PFS の結果は下表のとおりであった。

PFSの最終解析結果（ITT集団、主治医判定、2011年5月13日データカットオフ）		
	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	402	406
死亡又は増悪数（％）	201（50.0）	250（61.6）
中央値［95％CI］（カ月）	18.5［16.1, 21.1］	12.4［10.4, 13.2］
ハザード比 ^{*1} ［95％CI］	0.65［0.54, 0.78］	
p 値（両側） ^{*2}	< 0.0001	

*1：層別因子（前治療歴の有無及び地域）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank 検定（前治療歴の有無及び地域により層別）

副次評価項目の一つとされた OS については、PFS の最終解析時点（2011 年 5 月 13 日データカットオフ）で事前に計画されていた中間解析が実施された。有効性の判断基準については Lan and DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。その結果、プラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比［95％CI］は 0.64［0.47, 0.88］であり、事前に設定された有効性の判断基準を満たさなかった（ $p=0.0050$ 、両側有意水準 0.0012）。

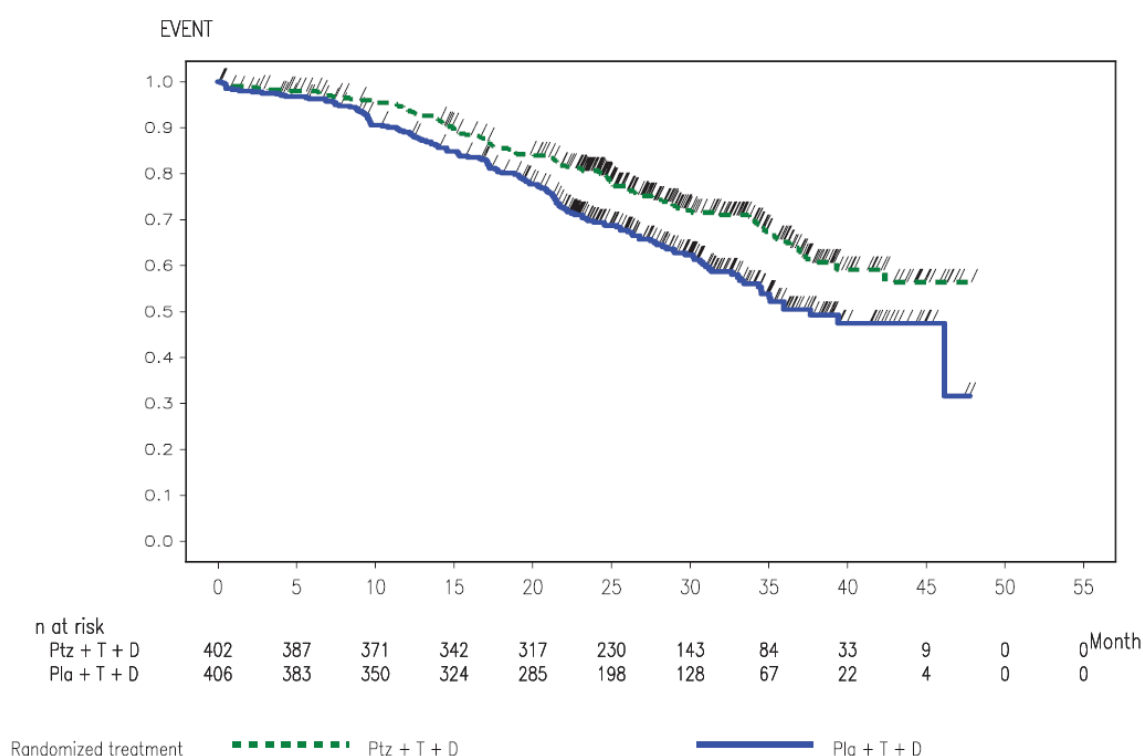
一方、EMA による本薬の承認審査の過程において、PFS の最終解析時点に実施された OS の中間解析のイベント数が不十分であるとの理由から OS の追加解析結果が要求されたため、CLEOPATRA 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書が改訂され（2011 年 11 月 1 日）、OS の 2 回目の中間解析が実施された（2012 年 5 月 14 日データカットオフ）。その結果、有効性の判断基準（両側有意水準 0.0138）を満たした（下表）。

なお、OS については、2 回目の中間解析により OS の延長が認められたことから、プラセボ併用群で投与を継続していた患者に対して本薬に切り替える選択肢が与えられた上で、目標イベント数である 385 件のイベントが観察されるまで試験が継続されている。

OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2012 年 5 月 14 日データカットオフ)

	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	402	406
死亡 (%)	113 (28.1)	154 (37.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [42.4, NE]	37.6 [34.3, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.66 [0.52, 0.84]	
p 値 (両側) *2	0.0008*3	

NE：推定不能、*1：層別因子（前治療歴の有無及び地域）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（前治療歴の有無及び地域により層別）、*3：有効性の判断基準は両側有意水準 0.0138とされた



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 5 月 14 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

CLEOPATRA 試験において、①本薬併用群のプラセボ併用群に対する PFS (IRF 判定) の優越性が検証されたこと、②OS の 2 回目の中間解析の結果、プラセボ併用群と比較して本薬併用群で OS の延長が認められていること等から、化学療法未治療の、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

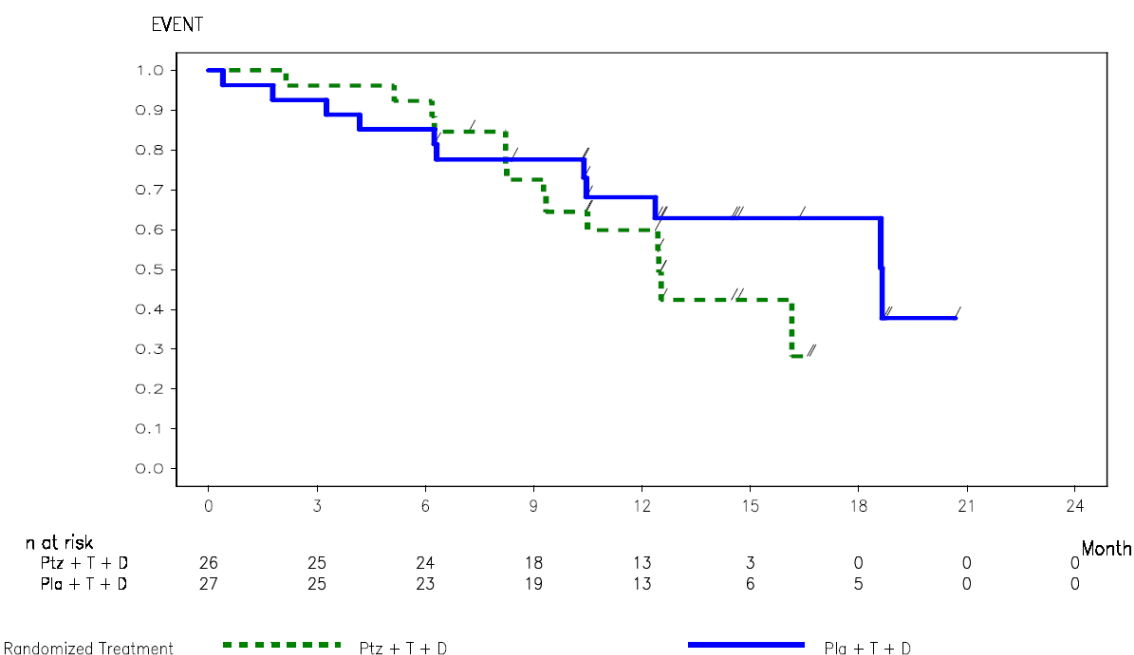
CLEOPATRA 試験では、主要評価項目とされた PFS (IRF 判定) について、「日本人集団におけるプラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比の点推定値が 1.00 を下回る場合」に、日本人集団と全体集団での結果が整合すると判断する旨が事前に規定されていた。

CLEOPATRA 試験の日本人患者における PFS (IRF 判定) の結果は下表のとおりであった。

日本人患者における PFS の解析結果 (ITT 集団、IRF 判定、2011 年 5 月 13 日データカットオフ)

	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	26	27
死亡又は増悪数 (%)	14 (53.8)	11 (40.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [9.3, NE]	18.7 [10.5, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	1.63 [0.70, 3.78]	
p 値 (両側) *2	0.2564	

NE：推定不能、*1：層別因子（前治療歴の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（前治療歴の有無により層別）



Randomized Treatment Ptz + T + D Pla + T + D
日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011 年 5 月 13 日データカットオフ)

また、CLEOPATRA 試験の日本人患者における PFS（主治医判定）の結果は下表のとおりであった。

日本人患者における PFS の解析結果 (ITT 集団、主治医判定、2011 年 5 月 13 日データカットオフ)

	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	26	27
死亡又は増悪数 (%)	13 (50.0)	10 (37.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.2 [10.3, NE]	NE [10.5, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	1.29 [0.56, 2.95]	
p 値 (両側) *2	0.5509	

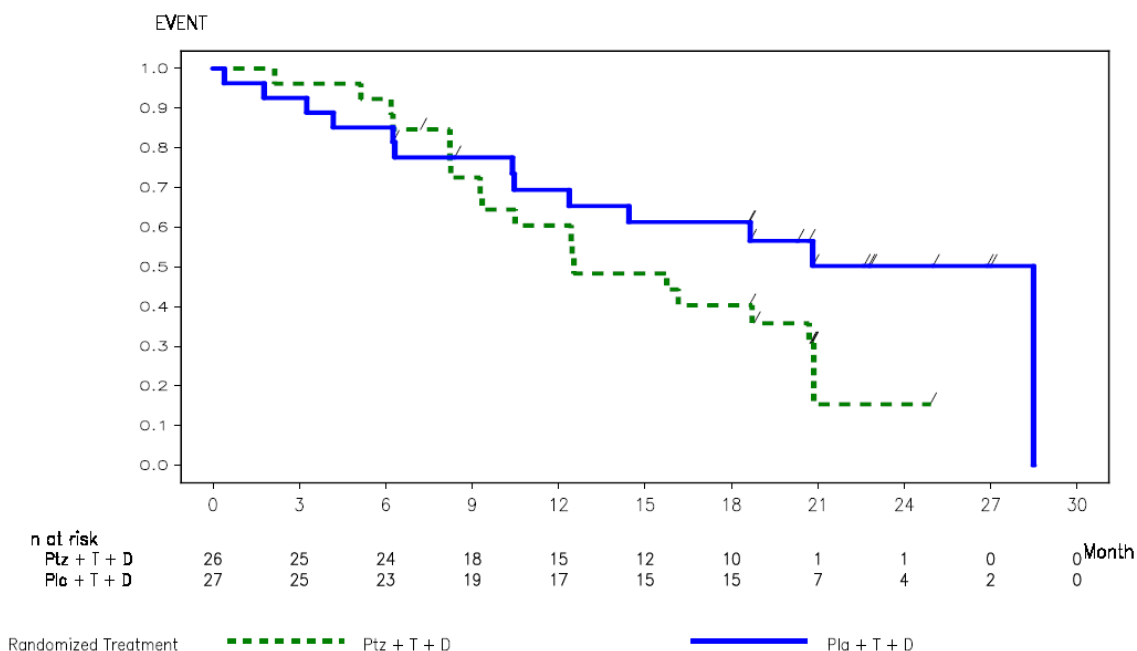
NE：推定不能、*1：層別因子（前治療歴の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（前治療歴の有無により層別）

一方、CLEOPATRA 試験に国内から参加した時点では、日本人集団において期待される有効性（ハザード比）が全体集団と同様であると仮定した場合、国内で 30 件のイベントが観察できれば、整合性が得られる条件付き確率が約 80%確保できると想定されていた。しかしながら、全体集団における PFS の最終解析時点において期待される日本人のイベント数が 30 件に満たないことが予想されたため、治験実施計画書の規定が変更され（2011 年 11 月 15 日）、日本人の PFS（IRF 評価）のイベント数が 30 件に到達するまで盲検下で試験を継続し、追加解析を実施することとされた。日本人患者における PFS（IRF 評価）の当該追加解析結果は下表のとおりであった。

日本人患者における PFS の追加解析結果 (ITT 集団、IRF 判定、2012 年 1 月 27 日データカットオフ)

	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	26	27
死亡又は増悪数 (%)	18 (69.2)	13 (48.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [9.3, 20.7]	28.5 [12.4, 28.5]
ハザード比*1 [95%CI]	1.92 [0.91, 4.04]	
p 値 (両側) *2	0.0871	

*1: 層別因子 (前治療歴の有無) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (前治療歴の有無により層別)



日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 1 月 27 日データカットオフ)

機構は、CLEOPATRA 試験の日本人集団における PFS の解析結果からは全体集団との整合性を確認できなかったことから、本薬の日本人患者における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。

CLEOPATRA 試験において、登録された日本人患者数が少なく、更なる解析には限界はあるが、日本人集団で群間の分布に相違が認められた背景因子は、内臓病変の有無、IHC による HER2 の発現状況、ECOG PS、及びホルモン受容体 (ER/PgR) の発現状況であった。全体集団に対する Cox 回帰分析から、内臓病変の有無、IHC による HER2 の発現状況及び ECOG PS は PFS の結果に影響を与える因子 (以下、「予後因子」) である可能性が示唆された。

日本人集団における予後因子の同時分布 (ITT 集団)

内臓病変の有無	HER2 の発現状況	ECOG PS	本薬併用群 (26 例) *	プラセボ併用群 (27 例) *
有	2+	0	6 (23.1)	0
有	2+	1	1 (3.8)	0
有	3+	0	15 (57.7)	9 (33.3)
有	3+	1	0	5 (18.5)
無	2+	0	2 (7.7)	1 (3.7)
無	2+	1	0	0
無	3+	0	2 (7.7)	11 (40.7)
無	3+	1	0	1 (3.7)

*: 例数 (%)

日本人集団及び日本人以外の集団それぞれを対象に Cox 比例ハザードモデルを用いて、①予め予後因子として統計解析計画書に規定した各背景因子（日本人集団での評価であるため地域と人種は除外）で調整した場合（以下、「モデル1」）、②モデル1に ECOG PS を加えて調整した場合（以下、「モデル2」）、及び③全体集団に対する解析結果から予後因子の可能性が示唆された内臓病変の有無、IHC による HER2 の発現状況、ECOG PS の3 因子で調整した場合（以下、「モデル3」）におけるハザード比 [95%CI] は下表のとおりであった。なお、日本人患者に対するモデルの適合度について、最大対数尤度の-2 倍値（以下、「最大対数尤度」）及び赤池情報量基準（以下、「AIC」）は、モデル1 では 200.350 及び 212.350、モデル2 では 187.704 及び 201.704、モデル3 では 188.610 及び 196.610 であった。

PFS (ITT 集団、IRF 評価) の多変量解析結果 (2012 年 1 月 27 日データカットオフ)

	モデル 1	モデル 2	モデル 3
共変量	前治療歴の有無 年齢 内臓病変の有無 ホルモン受容体の発現状況 IHC による HER2 の発現状況	前治療歴の有無 年齢 内臓病変の有無 ホルモン受容体の発現状況 IHC による HER2 の発現状況 ECOG PS	内臓病変の有無 IHC による HER2 の発現状況 ECOG PS
日本人*	1.08 [0.41, 2.80]	1.99 [0.66, 6.03]	1.91 [0.69, 5.27]
日本人以外*	0.58 [0.48, 0.71]	0.59 [0.48, 0.72]	0.60 [0.49, 0.73]

* : ハザード比 [95%CI]

これらのモデル下で、個々の患者のデータが結果に及ぼす影響の大きさについて検討した。その結果、ハザード比はモデル1では0.88から1.28、モデル2では1.61から2.38、モデル3では1.61から2.38の範囲で変動した。また、最大対数尤度についてもモデル1では190.093から200.151、モデル2では176.241から187.598、モデル3では178.147から188.518の範囲で変動した。さらに、モデルに含めた各変数に対する影響 (DFBETA 統計量) と、モデル全体に対する影響 (LD 統計量及び LMAX 統計量) を検討した。その結果、各統計量において変動が大きかった患者は同様であり、比較的早期にイベントを発現している傾向は認められたが、モデルで考慮した背景因子に系統的な特徴は認められなかった。なお、日本人集団と全体集団で同様の結果が得られると仮定した場合に、予後因子の影響及び分布を考慮した上で日本人集団におけるプラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比の点推定値が1.00を下回る確率を検討した結果、当該確率は75～80%程度であり、一方、日本人集団のハザード比の点推定値が1.00を上回る確率は20～25%程度であった。

全体集団を対象として、上記の3つの多変量解析モデルに対して、①「日本人/日本人以外」を因子として追加した多変量解析モデル、②「日本人/日本人以外」並びに「治療群及び日本人/日本人以外の交互作用」を因子として含めた多変量解析モデルに基づき、日本人と日本人以外の有効性の差異を検討した。その結果は下表のとおりであり、有意水準両側5%としてモデル2からは、日本人集団と日本人以外の集団の有効性との間に交互作用が存在する可能性が示唆された。

全体集団における PFS (ITT 集団、IRF 評価) の多変量解析結果 (2012 年 1 月 27 日データカットオフ)

	モデル 1		モデル 2		モデル 3	
	①	②	①	②	①	②
治療群 (本薬併用 vs. プラセボ併用) *	0.612 [0.504, 0.742]	0.579 [0.474, 0.708]	0.623 [0.513, 0.756]	0.588 [0.481, 0.719]	0.631 [0.522, 0.763]	0.600 [0.493, 0.731]
前治療 (有り vs. 無し) *	0.927 [0.765, 1.123]	0.929 [0.766, 1.126]	0.939 [0.774, 1.138]	0.942 [0.777, 1.142]	—	—
地域 (アジア vs. 欧州) *	0.760 [0.308, 1.875]	0.766 [0.311, 1.891]	0.744 [0.301, 1.835]	0.749 [0.304, 1.849]	—	—
地域 (北米 vs. 欧州) *	0.812 [0.603, 1.091]	0.814 [0.605, 1.094]	0.822 [0.611, 1.107]	0.826 [0.613, 1.112]	—	—
地域 (南米 vs. 欧州) *	0.842 [0.610, 1.162]	0.842 [0.610, 1.162]	0.867 [0.629, 1.195]	0.867 [0.629, 1.195]	—	—
年齢 (65 歳以上 vs. 65 歳未満) *	0.868 [0.658, 1.145]	0.875 [0.663, 1.154]	0.867 [0.658, 1.144]	0.875 [0.663, 1.153]	—	—
人種 (アジア人 vs. 白人) *	1.019 [0.419, 2.477]	1.011 [0.416, 2.459]	1.107 [0.418, 2.474]	1.010 [0.415, 2.458]	—	—
人種 (黒人 vs. 白人) *	1.134 [0.684, 1.881]	1.120 [0.675, 1.858]	1.167 [0.704, 1.932]	1.152 [0.695, 1.909]	—	—
人種 (その他 vs. 白人) *	0.757 [0.435, 1.316]	0.758 [0.436, 1.318]	0.787 [0.453, 1.370]	0.791 [0.455, 1.377]	—	—
内臓病変 (有り vs. 無し) *	0.590 [0.455, 0.764]	0.611 [0.471, 0.792]	0.617 [0.476, 0.800]	0.642 [0.494, 0.834]	—	—
ホルモン受容体の発現状況 (陽性 vs. 陰性) *	0.801 [0.659, 0.974]	0.785 [0.645, 0.955]	0.782 [0.643, 0.952]	0.766 [0.629, 0.933]	0.633 [0.493, 0.813]	0.653 [0.508, 0.840]
HER2 の発現状況 (0/1+ vs. 3+) *	1.378 [0.435, 4.363]	1.403 [0.443, 4.443]	1.521 [0.479, 4.822]	1.553 [0.490, 4.927]	1.616 [0.602, 4.344]	1.631 [0.607, 4.383]
HER2 の発現状況 (2+ vs. 3+) *	1.888 [1.410, 2.530]	1.831 [1.365, 2.458]	1.951 [1.456, 2.615]	1.889 [1.407, 2.537]	1.791 [1.354, 2.369]	1.734 [1.308, 2.300]
ECOG PS*	—	—	0.694 [0.568, 0.848]	0.689 [0.564, 0.842]	0.695 [0.572, 0.845]	0.691 [0.568, 0.840]
日本人/日本人以外*	0.996 [0.660, 1.502]	0.684 [0.376, 1.244]	1.136 [0.748, 1.727]	0.768 [0.421, 1.401]	0.983 [0.677, 1.427]	0.684 [0.388, 1.206]
治療群と日本人/日本人以外 の交互作用 (本薬併用群かつ 日本人 vs. それ以外) *	—	2.120 [0.993, 4.526]	—	2.219 [1.039, 4.740]	—	2.083 [0.982, 4.418]
尤度比検定統計量の差	3.832		4.302		3.720	
Score 統計量の差	4.136		4.752		3.720	
Wald 統計量の差	3.839		4.437		3.433	

*: ハザード比 [95%CI]

以上の解析結果より、申請者は、以下のように説明している。

本試験で得られた日本人集団における本薬の有効性については、全体集団及び日本人以外の集団とは異なる可能性を示しており、検討するモデルによっては交互作用の存在を唆するものであった。

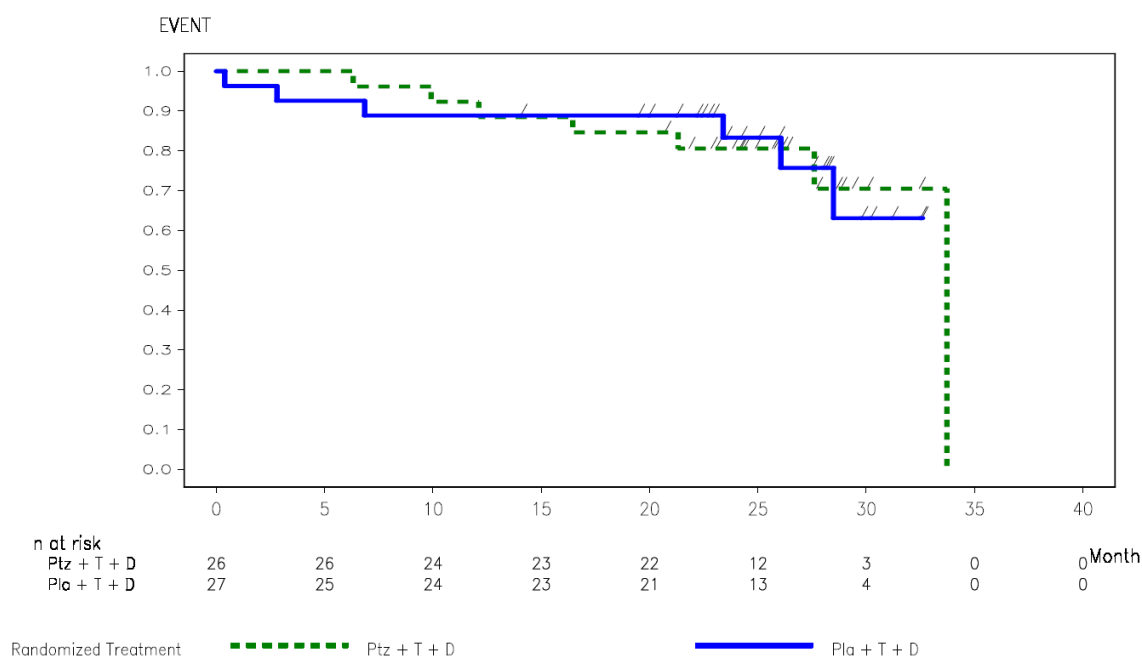
しかしながら、日本人集団は少数例かつ重要な予後因子の分布が群間で偏っていたことから、いずれのモデルにおいても個々の患者の観測値が結果に及ぼす影響が大きく、日本人と全体集団及び日本人以外の集団で同様の有効性がある場合であっても、得られた標本分布に依存して、一貫した結果が得られなかった可能性は否定できないと考える。また、いずれのモデルにおいても、日本人集団におけるプラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比の 95%CI は広く、全体集団や日本人以外の集団の 95%CI との重なりも確認されており、全体集団及び日本人以外の集団との結果の一貫性を積極的に否定する成績ではないと考える。

次に、機構は、①CLEOPATRA 試験における日本人集団での OS の 2 回目の中間解析結果、及び②本薬投与により日本人患者で死亡に至った患者が認められるか否かを確認するため、当該解析時点における死因の詳細について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人集団での OS の 2 回目の中間解析結果は下表のとおりであった。OS の 2 回目の中間解析時点において、本薬併用群で 7 例、プラセボ併用群で 6 例の死亡が確認され、死因の内訳は、本薬併用群ではいずれも疾患進行、プラセボ併用群では疾患進行 4 例、肺炎/発熱性好中球減少症及び溺死各 1 例であった。

日本人患者における OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT、2012 年 5 月 14 日データカットオフ)		
	本薬併用群	プラセボ併用群
例数	26	27
死亡 (%)	7 (26.9)	6 (22.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.7 [27.6, 33.7]	NE [28.5, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	1.17 [0.36, 3.88]	
p 値 (両側) *2	0.7924	

NE：推定不能、*1：層別因子（前治療歴の有無）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank検定（前治療歴の有無により層別）



日本人患者における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 5 月 14 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

日本人の、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者における本薬の有効性について、CLEOPATRA 試験で事前に規定されていた PFS の結果、日本人集団と全体集団との間で整合性が確認できなかった。このような結果が得られた原因として、日本人集団が少数例かつ群間における予後因子の分布の偏りが影響を与えており、一貫した結果が得られなかった可能性は否定できないとの申請者の説明は了承可能と考える。

しかしながら、日本人集団ではイベント数が少ないために群間における予後因子の分布の偏りの影響の程度を評価することは困難であるものの、①日本人と日本人以外の集団間で PFS に関して治療効果の交互作用の存在を示唆する解析結果が得られていること、②日本人集団を対象として予後因子の影響を考慮した多変量解析モデルに基づく治療効果の推定結果においても、本薬の有効性を明確に示唆する結果は得られていないことから、CLEOPATRA 試験結果からは、日本人患者において本薬の有効性が期待できると判断する

ことはできないと考える。

なお、日本人の、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者における本薬の臨床的有用性については、CLEOPATRA 試験全体の成績等も踏まえて検討する必要があると考え、「(4) 臨床的位置付けについて」の項に記載した。

(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、好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、infusion reaction、間質性肺疾患、発疹、過敏症/アナフィラキシーであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害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、本薬及び併用薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人乳癌患者において忍容可能であると判断した。

1) 安全性プロファイルについて

申請者は、CLEOPATRA 試験において認められた本薬併用群及びプラセボ併用群の安全性に係る情報を基に、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。

CLEOPATRA 試験において、本薬併用群及びプラセボ併用群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（CLEOPATRA 試験）		
	例数 (%)	
	本薬併用群 407 例	プラセボ併用群 397 例
全有害事象	406 (99.8)	391 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	302 (74.2)	289 (72.8)
重篤な有害事象	140 (34.4)	104 (26.2)
投与中止に至った有害事象	119 (29.2)	110 (27.7)
休薬又は減量に至った有害事象	244 (60.0)	211 (53.1)

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象のうち、本薬併用群でプラセボ併用群よりも 5%以上高かった事象は、下痢、発疹、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症及び皮膚乾燥であった。また、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象のうち、いずれかの群で 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象で、かつ本薬併用群でプラセボ併用群よりも高かった有害事象は、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び下痢であった（下表）。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（CLEOPATRA 試験）				
事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 407 例		プラセボ併用群 397 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数	406 (99.8)	302 (74.2)	391 (98.5)	289 (72.8)
脱毛症	248 (60.9)	0	240 (60.5)	1 (0.3)
下痢	272 (66.8)	32 (7.9)	184 (46.3)	20 (5.0)
好中球減少症	215 (52.8)	199 (48.9)	197 (49.6)	182 (45.8)
悪心	172 (42.3)	5 (1.2)	165 (41.6)	2 (0.5)
疲労	153 (37.6)	9 (2.2)	146 (36.8)	13 (3.3)
発疹	137 (33.7)	3 (0.7)	96 (24.2)	3 (0.8)
無力症	106 (26.0)	10 (2.5)	120 (30.2)	6 (1.5)
食欲減退	119 (29.2)	7 (1.7)	105 (26.4)	6 (1.5)

事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 407 例		プラセボ併用群 397 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	94 (23.1)	2 (0.5)	119 (30.0)	3 (0.8)
嘔吐	98 (24.1)	6 (1.5)	95 (23.9)	6 (1.5)
粘膜の炎症	113 (27.8)	6 (1.5)	79 (19.9)	4 (1.0)
筋肉痛	93 (22.9)	4 (1.0)	95 (23.9)	3 (0.8)
爪の障害	93 (22.9)	5 (1.2)	91 (22.9)	1 (0.3)
貧血	94 (23.1)	10 (2.5)	75 (18.9)	14 (3.5)
末梢性ニューロパチー	86 (21.1)	11 (2.7)	80 (20.2)	7 (1.8)
咳嗽	87 (21.4)	2 (0.5)	74 (18.6)	1 (0.3)
便秘	61 (15.0)	0	99 (24.9)	4 (1.0)
白血球減少症	74 (18.2)	50 (12.3)	81 (20.4)	58 (14.6)
頭痛	85 (20.9)	5 (1.2)	67 (16.9)	2 (0.5)
発熱	76 (18.7)	5 (1.2)	71 (17.9)	2 (0.5)
口内炎	77 (18.9)	2 (0.5)	61 (15.4)	1 (0.3)
味覚異常	75 (18.4)	0	62 (15.6)	0
関節痛	63 (15.5)	1 (0.2)	64 (16.1)	3 (0.8)
上気道感染	68 (16.7)	3 (0.7)	53 (13.4)	0
呼吸困難	57 (14.0)	4 (1.0)	62 (15.6)	8 (2.0)
流涙増加	57 (14.0)	0	55 (13.9)	0
四肢痛	62 (15.2)	2 (0.5)	47 (11.8)	1 (0.3)
不眠症	54 (13.3)	0	53 (13.4)	0
腹痛	57 (14.0)	0	49 (12.3)	3 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	49 (12.0)	2 (0.5)	56 (14.1)	1 (0.3)
背部痛	55 (13.5)	6 (1.5)	46 (11.6)	4 (1.0)
鼻咽頭炎	48 (11.8)	0	51 (12.8)	1 (0.3)
浮動性めまい	51 (12.5)	2 (0.5)	48 (12.1)	0
そう痒症	57 (14.0)	0	40 (10.1)	0
消化不良	49 (12.0)	0	48 (12.1)	0
浮腫	46 (11.3)	2 (0.5)	50 (12.6)	4 (1.0)
発熱性好中球減少症	56 (13.8)	56 (13.8)	30 (7.6)	30 (7.6)
錯感覚	37 (9.1)	1 (0.2)	40 (10.1)	3 (0.8)
皮膚乾燥	43 (10.6)	0	17 (4.3)	0

機構は、以下のように考える。

本薬併用群において、プラセボ併用群で認められる有害事象に加えて新たに注意を要する事象は認められておらず、本薬併用投与（本薬/トラスツズマブ/DTX 併用投与）は忍容可能と判断した。ただし、本薬併用群でプラセボ併用群より発現率が高かった事象には注意が必要であり、このうち、プラセボ併用群の発現率より Grade 3 以上の有害事象としても 5% 以上高かった発熱性好中球減少症は重篤な転帰に至る可能性のある事象であることから特に注意が必要と考える。

なお、CLEOPATRA 試験では、本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブが本薬併用群及びプラセボ併用群でともに投与されており、本薬とトラスツズマブの各々の薬理作用が類似しているため、本薬併用群において本薬の薬理作用に起因する毒性が明確とならない可能性が考えられる。このため、卵巣癌患者を対象としてトラスツズマブを含まない標準化学療法単独群と本薬併用群を比較した海外第Ⅱ相試験 (BO17931 試験) (「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞海外臨床試験 9) 海外第Ⅱ相試験 (BO17931 試験)」の項参照) における安全性プロファイルを確認した結果、本薬投与により、トラスツズマブで認められる有害事象に加えて新たに注意を要する事象は認められなかったことを確認した。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

CLEOPATRA 試験の本薬併用群において日本人患者の発現率が外国人患者より 20%以上高い事象は、脱毛症、悪心、疲労、発疹、食欲減退、爪の障害、便秘、発熱、口内炎、味覚異常、関節痛、流涙増加、そう痒症、浮腫、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、体重減少及び胸痛であった。また、本薬併用群において日本人患者の発現率が外国人患者より 5%以上高い Grade 3 以上の事象は、下痢、悪心、食欲減退及び発熱性好中球減少症であった。

CLEOPATRA 試験の本薬併用群において外国人患者の発現率が日本人患者よりも 20%以上高い事象は、好中球減少症及び粘膜の炎症であった。また、本薬併用群において外国人患者の発現率が日本人患者より 5%以上高い Grade 3 以上の事象は、好中球減少症及び白血球減少症であった。

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象（CLEOPATRA 試験）

事象名	例数 (%)							
	本薬併用群				プラセボ併用群			
	日本人患者 26 例		外国人患者 381 例		日本人患者 27 例		外国人患者 370 例	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
脱毛症	25 (96.2)	0	223 (58.5)	0	23 (85.2)	0	217 (58.6)	1 (0.3)
下痢	22 (84.6)	4 (15.4)	250 (65.6)	28 (7.3)	22 (81.5)	2 (7.4)	162 (43.8)	18 (4.9)
好中球減少症	8 (30.8)	8 (30.8)	207 (54.3)	191 (50.1)	9 (33.3)	9 (33.3)	188 (50.8)	173 (46.8)
悪心	16 (61.5)	2 (7.7)	156 (40.9)	3 (0.8)	9 (33.3)	0	156 (42.2)	2 (0.5)
疲労	19 (73.1)	1 (3.8)	134 (35.2)	8 (2.1)	21 (77.8)	2 (7.4)	125 (33.8)	11 (3.0)
発疹	18 (69.2)	0	119 (31.2)	3 (0.8)	23 (85.2)	0	73 (19.7)	3 (0.8)
無力症	4 (15.4)	1 (3.8)	102 (26.8)	9 (2.4)	4 (14.8)	0	116 (31.4)	6 (1.6)
食欲減退	20 (76.9)	2 (7.7)	99 (26.0)	5 (1.3)	16 (59.3)	3 (11.1)	89 (24.1)	3 (0.8)
末梢性浮腫	6 (23.1)	1 (3.8)	88 (23.1)	1 (0.3)	5 (18.5)	2 (7.4)	114 (30.8)	1 (0.3)
嘔吐	6 (23.1)	1 (3.8)	92 (24.1)	5 (1.3)	5 (18.5)	0	90 (24.3)	6 (1.6)
粘膜の炎症	0	0	113 (29.7)	6 (1.6)	0	0	79 (21.4)	4 (1.1)
筋肉痛	8 (30.8)	0	85 (22.3)	4 (1.0)	6 (22.2)	0	89 (24.1)	3 (0.8)
爪の障害	17 (65.4)	0	76 (19.9)	5 (1.3)	17 (63.0)	0	74 (20.0)	1 (0.3)
貧血	6 (23.1)	1 (3.8)	88 (23.1)	9 (2.4)	2 (7.4)	0	73 (19.7)	14 (3.8)
末梢性ニューロパチー	7 (26.9)	1 (3.8)	79 (20.7)	10 (2.6)	8 (29.6)	0	72 (19.5)	7 (1.9)
咳嗽	6 (23.1)	0	81 (21.3)	2 (0.5)	2 (7.4)	0	72 (19.5)	1 (0.3)
便秘	15 (57.7)	0	46 (12.1)	0	11 (40.7)	0	88 (23.8)	4 (1.1)
白血球減少症	1 (3.8)	1 (3.8)	73 (19.2)	49 (12.9)	1 (3.7)	1 (3.7)	80 (21.6)	57 (15.4)
頭痛	10 (38.5)	0	75 (19.7)	5 (1.3)	6 (22.2)	0	61 (16.5)	2 (0.5)
発熱	20 (76.9)	1 (3.8)	56 (14.7)	4 (1.0)	9 (33.3)	0	62 (16.8)	2 (0.5)
口内炎	14 (53.8)	0	63 (16.5)	2 (0.5)	11 (40.7)	0	50 (13.5)	1 (0.3)
味覚異常	16 (61.5)	0	59 (15.5)	0	15 (55.6)	0	47 (12.7)	0
関節痛	11 (42.3)	0	52 (13.6)	1 (0.3)	10 (37.0)	1 (3.7)	54 (14.6)	2 (0.5)
上気道感染	0	0	68 (17.8)	3 (0.8)	0	0	53 (14.3)	0
呼吸困難	2 (7.7)	0	55 (14.4)	4 (1.0)	5 (18.5)	0	57 (15.4)	8 (2.2)
流涙増加	9 (34.6)	0	48 (12.6)	0	5 (18.5)	0	50 (13.5)	0
四肢痛	3 (11.5)	0	59 (15.5)	2 (0.5)	3 (11.1)	0	44 (11.9)	1 (0.3)
不眠症	5 (19.2)	0	49 (12.9)	0	6 (22.2)	0	47 (12.7)	0
腹痛	1 (3.8)	0	56 (14.7)	0	1 (3.7)	0	48 (13.0)	3 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (23.1)	1 (3.8)	43 (11.3)	1 (0.3)	8 (29.6)	0	48 (13.0)	1 (0.3)
背部痛	6 (23.1)	0	49 (12.9)	6 (1.6)	2 (7.4)	0	44 (11.9)	4 (1.1)
鼻咽頭炎	6 (23.1)	0	42 (11.0)	0	11 (40.7)	0	40 (10.8)	1 (0.3)
浮動性めまい	6 (23.1)	0	45 (11.8)	2 (0.5)	3 (11.1)	0	45 (12.2)	0

事象名	例数 (%)							
	本薬併用群				プラセボ併用群			
	日本人患者 26 例		外国人患者 381 例		日本人患者 27 例		外国人患者 370 例	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
そう痒症	14 (53.8)	0	43 (11.3)	0	6 (22.2)	0	34 (9.2)	0
消化不良	0	0	49 (12.9)	0	2 (7.4)	0	46 (12.4)	0
浮腫	15 (57.7)	1 (3.8)	31 (8.1)	1 (0.3)	18 (66.7)	2 (7.4)	32 (8.6)	2 (0.5)
発熱性好中球減少症	5 (19.2)	5 (19.2)	51 (13.4)	51 (13.4)	7 (25.9)	7 (25.9)	23 (6.2)	23 (6.2)
骨痛	0	0	39 (10.2)	1 (0.3)	0	0	39 (10.5)	2 (0.5)
錯感覚	6 (23.1)	1 (3.8)	31 (8.1)	0	3 (11.1)	0	37 (10.0)	3 (0.8)
上腹部痛	4 (15.4)	0	33 (8.7)	1 (0.3)	4 (14.8)	0	35 (9.5)	0
鼻出血	7 (26.9)	0	30 (7.9)	0	3 (11.1)	0	31 (8.4)	0
皮膚乾燥	9 (34.6)	0	34 (8.9)	0	3 (11.1)	0	14 (3.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	11 (42.3)	1 (3.8)	17 (4.5)	2 (0.5)	8 (29.6)	0	14 (3.8)	1 (0.3)
体重減少	12 (46.2)	0	22 (5.8)	0	6 (22.2)	1 (3.7)	10 (2.7)	0
悪寒	3 (11.5)	0	30 (7.9)	0	1 (3.7)	0	14 (3.8)	0
鼻漏	3 (11.5)	0	23 (6.0)	0	1 (3.7)	0	20 (5.4)	0
胸水	8 (30.8)	0	13 (3.4)	1 (0.3)	5 (18.5)	0	18 (4.9)	5 (1.4)
筋痙攣	3 (11.5)	0	26 (6.8)	1 (0.3)	2 (7.4)	0	13 (3.5)	0
爪囲炎	4 (15.4)	0	25 (6.6)	0	1 (3.7)	0	13 (3.5)	1 (0.3)
ほてり	2 (7.7)	0	19 (5.0)	0	4 (14.8)	0	17 (4.6)	1 (0.3)
結膜炎	1 (3.8)	0	22 (5.8)	0	3 (11.1)	0	14 (3.8)	0
体重増加	5 (19.2)	1 (3.8)	8 (2.1)	0	10 (37.0)	0	11 (3.0)	0
インフルエンザ様疾患	6 (23.1)	0	14 (3.7)	1 (0.3)	2 (7.4)	0	6 (1.6)	0
感覚鈍麻	4 (15.4)	0	12 (3.1)	0	0	0	11 (3.0)	0
注入に伴う反応	3 (11.5)	0	8 (2.1)	0	1 (3.7)	0	9 (2.4)	1 (0.3)
顔面浮腫	4 (15.4)	0	7 (1.8)	0	0	0	7 (1.9)	0
皮膚炎	4 (15.4)	0	8 (2.1)	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)	0
倦怠感	2 (7.7)	0	3 (0.8)	0	4 (14.8)	0	6 (1.6)	0
口唇炎	4 (15.4)	0	4 (1.0)	0	2 (7.4)	0	1 (0.3)	0
注射部位反応	3 (11.5)	0	1 (0.3)	0	2 (7.4)	0	5 (1.4)	1 (0.3)
眼脂	3 (11.5)	0	2 (0.5)	0	1 (3.7)	0	1 (0.3)	0
オキュラーサーフェス 疾患	3 (11.5)	0	0	0	2 (7.4)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (3.8)	0	1 (0.3)	0	3 (11.1)	0	0	0

機構は、以下のように考える。

本薬の併用投与により、日本人患者と外国人患者とで発現する有害事象の種類に大きな差異は認められず、日本人患者において外国人患者と比較して 20%以上発現率が高かった有害事象（全 Grade）についても日本人患者における Grade 3 以上の有害事象はいずれも 2 例以下であり、重篤な有害事象の発現は発熱 1 例のみであった。また、日本人患者において外国人患者と比較して高い傾向を示した Grade 3 以上の有害事象については、下痢及び悪心を除きプラセボ併用群と発現率に大きな差異はなく、Grade 3 以上の下痢及び悪心についても投与中止に至るような患者は認められなかった。さらに、CLEOPATRA 試験の本薬併用群において、日本人患者及び外国人患者で投与中止に至った有害事象はそれぞれ 11.5%（3/26 例）及び 6.1%（25/407 例）に認められ、日本人患者での有害事象による中止率は高値であることが示唆されているものの、重篤な有害事象はそれぞれ 30.8%（8/26 例）及び 34.4%（140/407 例）であり、日本人患者と外国人患者とで同程度であった。

以上の内容を踏まえ、日本人患者において本薬併用投与（本薬/トラスツズマブ/DTX 併用投与）は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者と外国人患者との間で発現率に差異が認められている有害事象については、適切に情報提供する必要があると考える。また、承認申請時までに本薬が投与された日本人患者数は限定的であり、日本人患者にお

ける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、製造販売後には、日本人患者における本薬の安全性に関する情報収集を目的とした調査等を実施する必要があると考える（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

3) 好中球減少症/白血球減少症

申請者は、本薬投与による好中球減少症/白血球減少症について、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、白血球減少症（MedDRA 標準検索式「Haematopoietic Leukopenia (narrow)」に該当する有害事象）は、本薬併用群 254/407 例（62.4%）、プラセボ併用群 231/397 例（58.2%）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 237/407 例（58.2%）、211/397 例（53.1%）に認められた。また、発熱性好中球減少症は、本薬併用群 56/407 例（13.8%）、プラセボ併用群 30/397 例（7.6%）に認められ、「白血球減少症を伴う感染」*は、本薬併用群 51/407 例（12.5%）、プラセボ併用群 39/397 例（9.8%）、「発熱性好中球減少症を伴う感染」*は、本薬併用群 14/407 例（3.4%）、プラセボ併用群 3/397 例（0.8%）に認められた。

*：MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」のうち、Grade 3 以上の白血球減少症発現後 14 日以内に発現した感染症関連事象を「白血球減少症を伴う感染」、発熱性好中球減少症の発現後 14 日以内に発現した感染症関連事象を「発熱性好中球減少症を伴う感染」とそれぞれ定義した。

機構は、以下のように考える。

本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して白血球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率が高い傾向が認められており、発熱性好中球減少症により死亡に至った患者も認められている（本薬併用群 3/407 例（0.7%）、プラセボ併用群 1/397 例（0.3%））。したがって、本薬投与中は好中球減少症/白血球減少症について適切にモニタリングを行い、本薬使用時にはこれらの事象の発現に特に注意が必要であり、感染症に至る例もみられていることも含め、当該内容については注意喚起が必要と考える。

なお、好中球減少症/白血球減少症以外の血液毒性（貧血及び血小板減少症）については、本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブで注意喚起がなされているが、Grade 3 以上の貧血は、本薬併用群 10/407 例（2.5%）、プラセボ併用群 14/397（3.5%）、Grade 3 以上の血小板減少症は、本薬併用群 0 例、プラセボ併用群 2/397 例（0.5%）であり、本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して高い傾向は認められておらず、現時点では、好中球減少症/白血球減少症と同程度の注意喚起は必要ないと考える。

4) 下痢・粘膜炎

申請者は、本薬投与による下痢・粘膜炎について、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、下痢は、本薬併用群 272/407 例（66.8%）、プラセボ併用群 184/397 例（46.3%）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 32/407 例（7.9%）、20/397 例（5.0%）、投与中止に至った患者は、それぞれ 6/407 例（1.5%）、2/397 例（0.5%）に認められた。発現時期については、本薬併用群 60.3%（164/272 例）、プラセボ群 43.5%（80/184 例）が第 1 サイクルで発現しており、初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 7.0 日、22.0 日と、本薬併用群で早くなる傾向が認められた。

また、CLEOPATRA 試験において、F. Hoffmann-La Roche（以下、「Roche」）社が定義した Adverse Event Group Term（以下、「AEGT」）における「Mucositis of Gastrointestinal Tract」*（以下、「粘膜炎」）は、本薬併用群 198/407 例（48.6%）、プラセボ併用群 147/397 例（37.0%）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 12/407 例（2.9%）、7/397 例（1.8%）に認められ、投与中止に至った患者は認められなかった。

*：Roche 社が定義した AEGT における粘膜炎：以下の MedDRA 基本語を含む。anal inflammation、aphthous stomatitis、cheilitis、colitis、colitis erosive、colitis ulcerative、diarrhoea haemorrhagic、duodenitis、duodenitis haemorrhagic、enterocolitis、enterocolitis haemorrhagic、erosive duodenitis、erosive oesophagitis、

gastritis、gastritis erosive、gastritis haemorrhagic、gastroduodenitis、gastroduodenitis haemorrhagic、gastroenteritis、gastrointestinal erosion、gastrointestinal inflammation、gastrointestinal tract irritation、gastroesophagitis、gingival erosion、gingival ulceration、gingivitis、gingivitis ulcerative、glossitis、haemorrhagic erosive gastritis、mouth ulceration、mucosal erosion、mucosal inflammation、oesophageal irritation、oesophagitis、oesophagitis haemorrhagic、oesophagitis ulcerative、oral mucosa erosion、palatitis、periproctitis、pharyngeal erosion、pharyngeal inflammation、pharyngitis、proctitis、proctitis ulcerative、proctocolitis、stomatitis、stomatitis haemorrhagic、stomatitis necrotising。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与中止に至った下痢は少数例であり、また、粘膜炎で投与中止に至った患者は認められていない。しかしながら、本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して下痢・粘膜炎の発現率が高い傾向が認められることから、本薬使用時にはこれらの有害事象の発現に注意が必要と考える。

5) 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、心臓障害 (MedDRA 器官別大分類) は、本薬併用群 59/407 例 (14.5%)、プラセボ併用群 65/397 例 (16.4%) に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 6/407 例 (1.5%)、15/397 例 (3.8%)、投与中止に至った患者は、それぞれ 5/407 例 (1.2%)、6/397 例 (1.5%) に認められた。左室機能不全 (MedDRA 基本語) は、本薬併用群 18/407 例 (4.4%)、プラセボ併用群 33/397 例 (8.3%) に認められ、このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 5/397 例 (1.2%)、11/407 例 (2.8%)、投与中止に至った患者 (DTX のみ中止した患者を除く) は、それぞれ 6/407 例 (1.5%)、8/397 (2.0%) に認められた。

また、CLEOPATRA 試験において、治験医師により症候性左室収縮機能不全と診断された患者は、本薬併用群 4/407 例 (1.0%)、プラセボ併用群 7/397 例 (1.8%) に認められた。このうち投与中止に至った患者は、それぞれ 4/407 例 (1.0%)、6/397 例 (1.5%)、投与中止後にデータカットオフ時点 (2011 年 5 月 31 日) で回復した患者は、それぞれ 3 例、5 例に認められた。IRF により症候性左室収縮機能不全と判定された患者は、それぞれ 4/407 例 (1.0%)、4/397 例 (1.0%) に認められた (本薬併用群では 4 例全例で治験医師と IRF の評価結果が一致し、プラセボ併用群では 2/7 例で評価結果が一致した)。このうち、データカットオフ時点 (2011 年 5 月 31 日) で回復した患者は、それぞれ 1/407 例、2/397 例であった。左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction、以下、「LVEF」) 低下 (ベースライン時より 10 ポイント以上低下し、かつ LVEF 50%未満) は、本薬併用群 15/393 例 (3.8%)、プラセボ併用群で 25/379 例 (6.6%) に認められた。さらに、うっ血性心不全^{*}は、それぞれ 17/407 例 (4.2%)、29/397 例 (7.3%) に認められた。

^{*}: MedDRA 標準検索式「Cardiac Failure (wide)」に分類された重篤な有害事象又はベースラインより LVEF が 10 ポイント以上低下し、かつ LVEF 50%未満の患者を「うっ血性心不全」と定義した。

うっ血性心不全のリスク因子について、今般の承認申請で提出したすべての臨床試験で本薬を投与された患者 1,412 例のうち、うっ血性心不全を発現した 60 例の情報を基に検討した (下表)。検討を行ったうっ血性心不全のリスク因子は下表のとおりであり、うっ血性心不全の発現例では全体集団と比較してアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び放射線療法による治療歴を有する患者の割合が高かったことから、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び放射線療法による治療歴は本薬投与によるうっ血性心不全のリスク因子である可能性が示唆された。

うつ血性心不全のリスク因子（提出されたすべての臨床試験の本薬投与例）

	本薬投与例 1,412 例	本薬投与例のうち うつ血性心不全の発現例 60 例
女性	1,237 (87.6%)	48 (80.0%)
年齢：>75 歳	72 (5.1%)	7 (11.7%)
ベースラインの LVEF：<55%	136 (9.6%)	7 (11.7%)
喫煙歴	NA	NA
高血圧 ^{*1}	376 (26.6%)	15 (25.0%)
糖尿病 ^{*2}	124 (8.8%)	4 (6.7%)
他の潜在的な心不全のリスク因子 ^{*3}	NA	20 (33.3%)
降圧剤又は心疾患治療薬の内服 ^{*4}	NA	22 (36.7%)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴	421 (29.8%)	31 (51.7%)
放射線療法による治療歴	441 (31.2%)	35 (58.3%) ^{*5}
リスク因子をいずれも持たない ^{*6}	NA	12 (20.0%)

NA：Not Available、*1：MedDRA 基本語で「高血圧」の既往歴がある、*2：MedDRA 標準検索式で「高血糖」「糖尿病」の既往歴がある、*3：以下の既往歴がある；冠動脈疾患、心臓弁障害、不整脈、心不全、心筋炎、心膜障害、血管内ステント留置、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び高脂血症、*4：アンギオテンシン変換酵素阻害剤、β 遮断剤、カルシウム拮抗剤、抗狭心症剤、サイアザイド系利尿剤、アンギオテンシン II 拮抗剤、抗不整脈剤、利尿剤、ループ利尿剤、降圧剤、強心配糖体、アルドステロン拮抗剤、血小板凝集阻害剤及びスタチン系薬剤、*5：胸壁又は縦隔への放射線照射、*6：喫煙歴、高血圧、糖尿病、他の潜在的な心臓リスク因子、降圧剤又は心疾患治療薬の内服、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴及び放射線療法による治療歴がない

機構は、以下のように考える。

本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して心臓障害の発現率が高い傾向は認められていない。しかしながら、当該事象は、本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブで特に注意を要する有害事象として知られていること、及び CLEOPATRA 試験で投与中止に至った有害事象（DTX のみ中止した患者を除く）のうち、最も多い事象は左室機能不全であること（本薬併用群 6/407 例、プラセボ併用群 8/397 例）を踏まえると、本薬投与時には心臓障害の発現に注意する必要があると考える。本薬投与前及び投与期間中に限らず、最終投与後も心機能モニタリングを行うとともに、うつ血性心不全を含め、心臓障害の発現リスクが高いことが知られる患者（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴又は胸部の放射線療法歴を有する患者、心不全症状のある患者、冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者、高血圧症の患者又はその既往歴のある患者等）においては、CLEOPATRA 試験の対象外とされていた集団^{*}があることも踏まえ、より慎重にモニタリングを行う必要があり、適切に対応されるよう、これらの内容については注意喚起が必要と考える。なお、最終投与後の心機能モニタリングとして適切な期間に関する情報は得られていないが、CLEOPATRA 試験では治療終了時から 1 年間は 6 カ月ごと、その後 3 年までは年 1 回実施することが規定されていたことについても情報提供する必要があると考える。

*：CLEOPATRA 試験では、以下の患者は除外されていた；ベースラインでの LVEF が 50%未満、規定の用量を超えるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴、コントロール不能な高血圧（収縮期：150mmHg 超、又は拡張期：100mmHg 超）、不安定狭心症、うつ血性心不全の既往、治療を要する重篤な不整脈の既往、6 カ月以内の心筋梗塞の既往、トラスツズマブによる手術の補助療法で LVEF が 50%未満に低下した既往

6) infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、①本薬又はプラセボの静脈内注入中に発現した有害事象、②本薬又はプラセボの静脈内注入中を含めて投与日に発現した有害事象、及び③本薬又はプラセボの静脈内注入中を含めて投与翌日までに発現した有害事

象をそれぞれ検討し、以下のように説明している。

本薬又はプラセボの静脈内注入中に発現した有害事象は、本薬併用群 36/407 例 (8.8%)、プラセボ併用群 20/397 例 (5.0%) に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 1/407 例 (0.2%)、1/397 (0.3%) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象 (全 Grade) は、悪寒、発熱、疲労、過敏症、薬物過敏症、悪心、そう痒症、紅斑、高血圧及び呼吸困難であった。発現時期について、第 1 サイクルでは、本薬併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ 16/407 例 (3.9%) 及び 8/397 例 (2.0%)、第 2 サイクルでは、それぞれ 7/398 例 (1.8%) 及び 5/385 例 (1.3%) に認められた。

本薬又はプラセボの静脈内注入中を含めて投与日に発現した有害事象は、本薬併用群で 337/407 例 (82.8%)、プラセボ併用群で 312/397 例 (78.6%) に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 50/407 例 (12.3%)、42/397 例 (10.6%) であった。いずれかの群で 10% 以上に発現し、プラセボ併用群より本薬併用群の発現率が 5% 以上高かった有害事象 (全 Grade) は、下痢及び脱毛症であった。発現時期について、第 1 サイクル (1 日目に本薬又はプラセボのみ投与) では、本薬併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ 78/407 例 (19.2%) 及び 58/397 例 (14.6%)、第 2 サイクル (1 日目に 3 剤同日投与) では、それぞれ 134/398 例 (33.7%) 及び 112/385 例 (29.1%) に認められた。

本薬又はプラセボの静脈内投与中を含めて投与翌日までに発現した有害事象は、本薬併用群で 359/407 例 (88.2%)、プラセボ併用群で 338/397 例 (85.1%) に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ本薬併用群 67/407 例 (16.5%)、プラセボ併用群 59/397 例 (14.9%) であった。いずれかの群で 10% 以上に発現し、プラセボ併用群に比べて本薬群の発現率が 5% 以上高かった有害事象 (全 Grade) は、下痢及び脱毛症であった。発現時期について、第 1 サイクルでは、本薬併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ 182/407 例 (44.7%) 及び 155/397 例 (39.0%)、第 2 サイクルでは、それぞれ 170/398 例 (42.7%) 及び 163/385 (42.3%) に認められた。

機構は、CLEOPATRA 試験においては、第 1 サイクルでは、本薬又はプラセボは 1 日目、トラスツズマブ及び DTX は 2 日目に投与することとされ、第 1 サイクルで忍容性が確認された患者に限り、第 2 サイクル以降は、3 剤ともに各サイクルの 1 日目に投与することが可能とされていたこと (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国際共同試験」の項参照) から、第 1 サイクルの 1 日目に本薬、トラスツズマブ及び DTX の 3 剤を投与することの適否について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CLEOPATRA 試験では、本薬による infusion reaction の発現の有無を評価するデータを得ることを目的として、第 1 サイクルの 1 日目にトラスツズマブ及び DTX は投与しなかった。その結果、第 1 サイクルにおける本薬又はプラセボ注入中に発現した有害事象は両群ともに低く、群間の発現率に大きな差異は認められなかったことから、本薬投与により infusion reaction を発現する懸念は低いと考える。また、第 2 サイクル以降に 3 剤を同日に投与することで発現率が大きく上昇した注入中の事象は認められなかった。

さらに、海外第 II 相試験 (WO20697 試験) では、第 1 サイクルの 1 日目に本薬、トラスツズマブ及び DTX が投与されており、①本薬注入中に発現した有害事象は 7/107 例 (6.5%) のみであったこと、及び②本薬投与の翌日に発現した有害事象は 45/107 例 (42.1%) であったものの、Grade 3 以上の事象は 3/107 例 (2.8%) のみであったことから、第 1 サイクルの 1 日目に本薬、トラスツズマブ及び DTX の 3 剤を投与した場合であっても infusion reaction を発現する懸念は低いと考える。

以上より、第 1 サイクルを含め、すべてのサイクルにおいて 1 日目に本薬、トラスツズマブ及び DTX の 3 剤を投与することは可能である。

機構は、以下のように考える。

①本薬又はプラセボの静脈内注入中に発現した有害事象、②本薬又はプラセボの静脈内

投与中を含めて投与日に発現した有害事象、及び③本薬又はプラセボの静脈内投与中を含めて投与翌日までに発現した有害事象、すべてについて、プラセボ併用群と比較して、本薬併用群では発現率が高かったことから、本薬使用時には infusion reaction 関連事象に注意が必要と考える。

ただし、Grade 3 以上の有害事象の発現率については本薬併用群とプラセボ併用群との間で大きな差異が認められておらず、忍容可能と考えることから、第 1 サイクルの 1 日目に 3 剤（本薬、トラスツズマブ及び DTX）を同日投与可能とする申請者の説明は、了承可能と考える。

7) 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。

CLEOPATRA 試験において、間質性肺疾患（MedDRA 標準検索式「Interstitial Lung Disease (narrow)」に該当する有害事象）は、本薬併用群 9/407 例（2.2%）（MedDRA 基本語での内訳：肺臓炎 4 例、間質性肺疾患 2 例、肺浸潤、肺線維症及び肺毒性各 1 例）、プラセボ併用群 6/397 例（1.5%）（MedDRA 基本語での内訳：肺臓炎 2 例、肺浸潤、肺線維症、胞隔炎及び細気管支炎各 1 例）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 3/407 例（0.7%）、2/397 例（0.5%）に認められた。

本薬併用群の間質性肺疾患（MedDRA 基本語）2 例及び肺臓炎 1 例が、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断され、間質性肺疾患の 1 例（発現時期は本薬投与開始から 58 日目）では本薬の投与が中止された。

CLEOPATRA 試験の日本人患者において、間質性肺疾患は、本薬併用群 2/26 例（7.7%）（MedDRA 基本語での内訳：間質性肺疾患及び肺線維症各 1 例）に認められ、この間質性肺疾患 1 例が本薬の投与中止に至った 1 例であった。また、プラセボ併用群での報告はなかった。

機構は、以下のように考える。

今般提出されたすべての臨床試験で本薬を投与された患者 1,412 例のうち、16 例に間質性肺疾患（MedDRA 標準検索式「Interstitial Lung Disease (narrow)」に該当する有害事象）が認められた。死亡に至った患者は報告されていないものの、本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブでは致死的な肺障害が報告されていること、及び日本人患者での発現率が高い傾向があり重篤例が認められていることを踏まえると、特に本邦においては本薬使用時に注意が必要と考える。

8) 過敏症/アナフィラキシー

申請者は、本薬投与による過敏症/アナフィラキシーについて、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、Roche 社が定義した AEGT における「Anaphylaxis and Hypersensitivity」*（以下、「過敏症/アナフィラキシー」）は、本薬併用群 44/407 例（10.8%）（MedDRA 基本語での内訳（複数の事象を発現した患者を含む）：過敏症 26 例、薬剤過敏症 18 例、アナフィラキシー反応 4 例）、プラセボ併用群 36/397 例（9.1%）（過敏症 20 例、薬剤過敏症 15 例、アナフィラキシー反応 2 例）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 8/407 例（2.0%）（過敏症 4 例、薬剤過敏症 2 例、アナフィラキシー反応 2 例）、10/397 例（2.5%）（過敏症 3 例、薬剤過敏症 6 例、アナフィラキシー反応 1 例）に認められた。投与中止に至った患者は、それぞれ 4/407 例（1.0%）、6/397 例（1.5%）に認められた。

また、過敏症/アナフィラキシーの初回発現までの期間の中央値は、本薬併用群、プラセボ併用群ともに 2.0 日であった。

*：Roche 社が定義した AEGT における過敏症/アナフィラキシー：以下の MedDRA 基本語を含む。

anaphylactic reaction、anaphylactic shock、anaphylactic transfusion reaction、anaphylactoid reaction、anaphylactoid shock、application site hypersensitivity、circulatory collapse、documented hypersensitivity to administered drug、drug hypersensitivity、first use syndrome、human seminal plasma hypersensitivity、hypersensitivity、implant site hypersensitivity、infusion site hypersensitivity、injection site hypersensitivity、kounis syndrome、shock、type I hypersensitivity、type II hypersensitivity、type IV hypersensitivity reaction、vaccination site Hypersensitivity。

機構は、以下のように考える。

本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して Grade 3 以上の過敏症/アナフィラキシーの発現率が高い傾向は認められていない。重篤な有害事象（本薬併用群で過敏症 3 例、薬物過敏症 3 例、アナフィラキシー反応 1 例）及び投与中止に至った患者は少数例であるものの、過敏症/アナフィラキシーは適切な対応を遅滞なく行う必要がある事象であることから、適切に注意喚起する必要があると考える。

9) 発疹

申請者は、本薬投与による発疹について、以下のように説明している。

CLEOPATRA 試験において、Roche 社が定義した AEGT における「EGFR-Associated Rash」*（以下、発疹）は、本薬併用群 184/407 例（45.2%）、プラセボ併用群 143/397 例（36.0%）に認められた。このうち Grade 3 以上の患者は、それぞれ 11/407 例（2.7%）、5/397 例（1.3%）に認められた。投与中止に至った患者は、それぞれ 10/407 例（2.5%）、1/397 例（0.3%）に認められた。

*：Roche 社が定義した AEGT における発疹：以下の MedDRA 基本語を含む。acne、acne cystic、acne fulminans、acne pustular、acute generalized exanthematous pustulosis、butterfly rash、dermatitis、dermatitis acneiform、dermatitis allergic、dermatitis bullous、dermatitis exfoliative、dermatitis exfoliative generalised、dermatitis infected、drug eruption、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms、eczema、eczema infected、eczema vesicular、erythema、erythema multiforme、erythema of eyelid、exfoliative rash、eyelid folliculitis、folliculitis、furuncle、generalised erythema、maculopapular rash、rash、rash erythematous、rash follicular、rash generalised、rash macular、rash maculo-papular、rash maculovesicular、rash morbilliform、rash papular、rash papulosquamous、rash pruritic、rash pustular、rash rubelliform、rash scarlatiniform、rash vesicular、seborrhoeic dermatitis、skin exfoliation、skin toxicity、skin ulcer、toxic skin eruption、vasculitic rash。

機構は、投与中止に至った患者は少数例であり、忍容可能と考えるものの、本薬併用群において、プラセボ併用群と比較して発疹の発現率が高い傾向が認められることから、注意する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドラインにおける、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、現時点では、国際的な臨床腫瘍学の教科書の一つである DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)、国内の乳癌診療ガイドライン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 2011 年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2011 年）等において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network（以下、「NCCN」）Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer（v.3.2012）：
化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬/トラスツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤の併用投与が推奨され、タキサン系抗悪性腫瘍剤としては DTX が Category 1、PTX が Category 2A として推奨されている。

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

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、本薬の臨床的有用性について、以下のように考える。

CLEOPATRA 試験の日本人集団での PFS の解析結果からは、全体集団との整合性は確認できなかった。一方、CLEOPATRA 試験の全体集団において、主要評価項目とされた IRF 判定に基づく PFS のみならず、副次評価項目とされた真のエンドポイントである OS の延長も認められたことから、化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発の乳癌患者の診療に与える本薬の影響は国内外ともに極めて大きいと考える。このような状況に加えて、①日本人集団の OS に関する 2 回目の中間解析の結果、トラスツズマブ/DTX に対する本薬の併用投与が、OS に悪影響を及ぼす懸念は認められていないこと、②CLEOPATRA 試験に参加した国又は地域における乳癌領域の医療環境は類似していること、③日本人と外国人における本薬の PK に明らかな差異は認められていないこと（「(ii) <審査の概略> (1) 日本人と外国人における本薬の PK」の項参照）、④日本人集団において、本薬/トラスツズマブ/DTX 併用投与は忍容可能であったこと等も総合的に考慮すると、本薬は、日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

ただし、現時点では日本人患者における本薬の有効性に関する情報は限られており、また、当該情報は、国内の日常診療において治療法を選択する際のベネフィット・リスクバランスの解釈に重要であることから、本薬の製造販売後においても引き続き当該情報を収集する必要があると判断した（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。また、CLEOPATRA 試験における日本人患者の有効性の情報については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 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、①トラスツズマブと同様に、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旨、及び②本薬の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」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付け」の項、並びに以下の本項における検討の結果、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、申請者が設定した上記の案に加えて、本薬の術前補助化学療法における有効性及び安全性が確立していない旨も注意喚起する必要があると、下記の旨を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としての有効性及び安全性は確立していない。

1) HER2 の発現状況に基づく投与対象について

機構は、CLEOPATRA 試験における HER2 の発現状況に関する選択基準の設定（FISH 陽性であれば、IHC 0/1+の手術不能又は再発乳癌患者についても組み入れ可能であった）の経緯・理由、並びに 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回答した。

HER2 の発現状況による患者のスクリーニング手順として、CLEOPATRA 試験開始時点（2008 年 2 月）には、最初に IHC 法を実施し、IHC 3+の場合には FISH 法を実施せずに適

格、IHC 2+の場合には FISH 法を実施して FISH 陽性の場合に適格としていた。一方、IHC 法では、本来、標本を適切に取り扱えば HER2 タンパクの過剰発現 (IHC 3+/2+) が検出される場合でも、不適切な取扱いのために HER2 タンパクが分解され、IHC 0/1+と判定される可能性があるのに対して、FISH 検査の臨床的有用性が確立していた。このような状況を踏まえるとともに、患者のスクリーニングをより迅速に行うために、試験開始後の 2008 年 8 月からは IHC 法と FISH 法を同時に実施し、IHC 3+ (FISH 検査の結果は考慮しない) 又は FISH 陽性 (IHC 法による検査結果は考慮しない) の場合に適格とすることに変更した。

また、CLEOPATRA 試験における HER2 の発現状況及び HER2 発現状況別の有効性の結果は下表のとおりであった。PFS (IRF 判定) 及び OS (PFS 最終解析時) の結果から、IHC 3+の部分集団では FISH 検査の結果に係らず有効性が期待でき、IHC 2+の部分集団ではプラセボ併用群の 1 例 (逸脱例) を除いた全例が FISH 陽性であることから、FISH 陽性の場合にのみ有効性が期待できる結果が得られていると考える。IHC 不明/0/1+の部分集団では、すべての患者が FISH 陽性で、PFS (IRF 判定) 及び OS (PFS 最終解析時) の範囲は、本薬併用群 (5 例) でそれぞれ 4.3~31.1 カ月及び 23.0~32.2 カ月、プラセボ併用群 (3 例) でそれぞれ 2.0~8.3 カ月及び 6.9~14.0 カ月であり、少数例の検討ではあるが、少なくとも本薬の有効性が否定される結果ではなかった。

以上より、本薬の投与が推奨されるのは IHC 3+又は FISH 陽性の患者であり、それ以外の患者に対しては推奨できないと考える。

HER2 の発現状況及び有効性の結果 (CLEOPATRA 試験)

HER2 発現状況		本薬併用群	プラセボ併用群	プラセボ併用群に対する本薬併用群の PFS (IRF 判定) のハザード比 [95%CI]	プラセボ併用群に対する本薬併用群の OS (PFS 最終解析時) のハザード比 [95%CI]
IHC	FISH	402 例 例 (%)	406 例 例 (%)		
不明	不明	0	0		
	陰性	0	0	—*2	—*2
	陽性	1 (0.2)	1 (0.2)		
0	不明	0	0		
	陰性	0	0	—*2	—*2
	陽性	2 (0.5)	0		
1+	不明	0	0		
	陰性	0	0	—*2	—*2
	陽性	2 (0.5)	2 (0.5)		
2+	不明	0	0		
	陰性*1	0	1 (0.2)	0.90 [0.53, 1.54]	0.54 [0.24, 1.26]
	陽性	47 (11.7)	31 (7.6)		
3+	不明	17 (4.2)	19 (4.7)		
	陰性	1 (0.2)	3 (0.7)	0.60 [0.49, 0.74]	0.66 [0.47, 0.93]
	陽性	332 (82.6)	349 (86.0)		

*1: 本試験に誤って登録された 1 例 (逸脱例)、*2: 少数例のため算出されていない

次に、HER2 を標的としたトラスツズマブを有効成分とするハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 等の効能・効果では「HER2 過剰発現が確認された」と設定されているのに対して、本薬の申請効能・効果では「HER2 陽性」と設定されていたことから、機構は、本薬の投与対象とトラスツズマブの投与対象との差異について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

トラスツズマブが承認された当時は、IHC 法により HER2 タンパク量が一定レベルを超えて過剰に発現することが確認された患者を投与対象としていたため、トラスツズマブの効能・効果では「HER2 過剰発現」と設定された。しかしながら、その後、HER2 発現の検査法として FISH 法が広く利用されるようになり、現在では、トラスツズマブは、本薬の投与が推奨される患者と同様に、IHC 3+又は FISH 陽性、すなわち「HER2 陽性」の患者に使用されている。

このような状況を踏まえ、本薬とトラスツズマブの投与対象は同一であるにも係らず効能・効果は異なった表現となるが、現時点におけるより適切な表現として、本薬の効能・効果は「HER2 陽性」と設定することとした。なお、米国におけるトラスツズマブの乳癌領域の効能・効果は「HER2 過剰発現」の表記で承認されているが、米国及び EU における本薬の申請効能・効果は「HER2 陽性」と設定し、米国では申請どおり承認されている（「1. (2) 開発の経緯等」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与を推奨する対象であるとされている 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の結論はできないと考える。しかしながら、下記の理由から、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旨の申請者の回答を了承した。

- CLEOPATRA 試験の IHC 不明/0/1+かつ FISH 陽性の部分集団について、少なくとも本薬の有効性が否定される結果は得られていないこと。
- 国内診療ガイドラインにおいて、保険適応上の理由から IHC 法が HER2 検査法の第一選択とされているものの、FISH 法を最初に行うこと及び IHC 2+の場合には FISH 法で再検査を行うことの妥当性が米国臨床腫瘍学会のガイドライン（J Clin Oncol 2007; 25: 118-45）等の引用とともに記載されていること（科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2. 疫学・診断編 2011 年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2011 年））。

また、現在の日常診療におけるトラスツズマブの投与対象を踏まえ、申請者の回答を了承し、本薬の効能・効果では、トラスツズマブの効能・効果の記載と異なる「HER2 陽性」と設定することは可能と判断した。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。

2) 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

承認申請時の添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の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は注意喚起されていたものの、術前補助化学療法については注意喚起されていなかったことから、当該注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性については、国際共同第Ⅲ相試験（BO25126 試験、以下、「APHINITY 試験」）で検討中である。一方、術前補助化学療法における本薬の有効性及び安全性については、HER2 陽性早期乳癌患者 417 例を対象とした海外第Ⅱ相試験（WO20697 試験（NEOSPHERE 試験））において検討され、本薬/トラスツズマブ/DTX 併用投与により、主要評価項目とされた病理学的完全奏効率が有意に増加したこと、及び新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、承認申請時の添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定しなかった。しかしながら、術前補助化学療法における本薬/トラスツズマブ/DTX 併用投与の有効性について、検証的試験の結果は得られていないことを踏まえ、当該内容についても効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブとして初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時

間は 30 分間まで短縮できる。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬は少なくともトラスツズマブと併用投与される薬剤であることから、本薬の用法・用量に含まれている併用薬剤の表記を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において」ではなく「トラスツズマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において」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、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、トラスツズマブとの併用で継続すること。
- 本薬と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。
- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 前回投与日から 6 週間未満のときには、420mg を投与する。
 - 前回投与日から 6 週間以上のときには、改めて初回投与量の 840mg で投与を行う。なお、次回以降は 420mg を 3 週間間隔で投与する。

1) 用量及び投与間隔について

申請者は、本薬の用量及び投与間隔、並びに用量調節の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

本薬の単独投与による海外第 I 相試験 (TOC2297g 試験) において、本薬は 15mg/kg まで投与されたが MTD には到達しなかった。また、国内第 I 相試験 (JO17076 試験) において、本薬は 25mg/kg まで投与されたが MTD には到達しなかった。当該結果及び本薬 420mg 投与により、多くの患者で目標血清中トラフ濃度である 20µg/mL に到達可能と予測されたことに基づき、CLEOPATRA 試験の用量及び投与間隔として、迅速に本薬濃度を定常状態に到達させることも考慮し、初回用量 840mg、2 回目以降の用量 420mg を 3 週間間隔で投与することと設定された（「(ii) <審査の概略> (2) 用法・用量の設定」の項参照）。その結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、当該用量及び投与間隔を申請用法・用量として設定した。

また、CLEOPATRA 試験において、本薬の投与が延期された場合には、下表のとおり対応したことから、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。

本薬の投与がスケジュールどおり実施されなかった場合の投与方法 (CLEOPATRA 試験)

本薬投与の延期期間	対応
6 週間未満	本薬 420mg を 3 週間間隔で投与する。
6 週間以上	本薬 840mg を再投与し、次回以降は 420mg を 3 週間間隔で投与する。

機構は、以下のように考える。

申請者の回答を了承した。ただし、CLEOPATRA 試験においては、トラスツズマブの投与が延期された場合の投与方法に関して、トラスツズマブの現行添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項での記載とは異なり、本薬と同様の規定（延期期間が 6 週間以上の場合には、初回投与量と同用量の 8mg/kg を投与する）がなされていたことについて、適切に情報提供する必要があると考える。

2) 用法について

申請者は、本薬の単独投与、及び DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のよう

①単独投与：

本薬単独投与における臨床的有用性は確立していないことから、本薬単独投与は推奨できないと考える。

②DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与：

本薬は、作用機序及びこれまでに実施された非臨床試験及び臨床試験の結果から、トラスツズマブと他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に上乗せすることにより、臨床的有用性が期待されている。

また、現在、本薬/トラスツズマブ/PTX 併用投与（US IST MSKCC 試験（医師主導の海外第Ⅱ相試験））、本薬/トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、「T-DM1」：本邦未承認）併用投与（国際共同第Ⅲ相試験（BO22589 試験、以下、「MARIANNE 試験」）等の有効性及び安全性を検討する試験が実施中であり、将来的に本薬は、トラスツズマブと DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与でも使用される可能性がある。

ただし、現時点では、本薬は、CLEOPATRA 試験において検討されたトラスツズマブ/DTX 以外との併用投与については推奨できないと考える。

上記①及び②より、用法・用量において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で使用する必要があることを規定するとともに、下記の内容を用法・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。

- ・ 本薬を単独投与した場合の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を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、トラスツズマブとの併用で継続すること。
- ・ 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で使用すること。

機構は、以下のように考える。

申請者の回答を概ね了承可能と考える。ただし、本薬の有効性は少なくともトラスツズマブを含む併用投与により期待されており、実際に、実施中の臨床試験を含め、本薬の有効性及び安全性は少なくともトラスツズマブを含む併用投与で検討されていること等を考慮すると、本薬は少なくともトラスツズマブとの併用投与で使用する必要があることを明確にするために、下記のとおり、用法・用量で規定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

トラスツズマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブとして初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、承認申請時点での製造販売後調査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検討することを目的として、本薬が投与された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については、CLEOPATRA 試験の本薬併用群で認められた Grade 3 以上で発現率が 5%以上の有害事象（好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症及び下痢）のうち、プラセボ併用群と比較して本薬併用群で発現率が特に増加した事象であり、かつ本薬の投与継続に影響を与える事象であると考えられた、発熱性好中球減少症を設定する予定である。当該事象の日常診療下での発現率、発現時期、重篤度等の詳細情報

を収集し、治療継続に影響を与える要因となる可能性について検討する。なお、抗体医薬品に特徴的と考えられる infusion reaction 及び過敏症/アナフィラキシーについては、CLEOPATRA 試験におけるプラセボ併用群と比較して本薬併用群で明らかな発現率の増加が認められなかったことから、重点調査項目には設定しない。

本調査の解析対象症例数は、使用実態下における発熱性好中球減少症の発現率の把握が可能な症例数で、かつ 1%の発現率の未知の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として、300 例を設定する。なお、調査予定施設数は約 200 施設とする予定であり、登録期間は 2 年間で要すると推定している。

本調査での 1 症例あたりの観察期間は、CLEOPATRA 試験で認められた有害事象の発現率が投与サイクル数の増加に伴い低下傾向にあり、重点調査項目である発熱性好中球減少症を含めて、本薬投与後 8 サイクル目 (6 カ月間) まで観察することで有害事象の多くは収集可能であると考えことから、安全性評価の観点からは 8 サイクル目 (6 カ月間) までと設定することが可能と考える。しかしながら、本調査では PFS 等の有効性に関する参考情報も収集する予定であることから、CLEOPATRA 試験における日本人患者の投与期間 (中央値 17.5 サイクル、範囲 3~30 サイクル) を考慮し、観察期間は 1 症例あたり 2 年間までと設定する。

機構は、以下のよう考える。

本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブと比較して、本薬併用投与時に新たに注意すべき安全性上の問題は認められていないと考える。しかしながら、承認申請時までには本薬が投与された日本人患者数は限定的であることから、日本人患者における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。また、「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、日本人患者における本薬の有効性に関する情報については、製造販売後においても引き続き収集する必要があると考える。したがって、製造販売後には、日本人乳癌患者における本薬の安全性に関する情報収集に加え、本薬の有効性に関する情報収集を目的とした上で調査等を実施する必要があると考える。

安全性情報の収集に際しては、申請者が重点調査項目に設定している発熱性好中球減少症に加えて、CLEOPATRA 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった間質性肺疾患も重点調査項目に設定する必要があると考える。また、解析対象症例数、観察期間等の設定については、重点調査項目の変更等に合わせて再検討する必要があると考える。

また、機構は、「(4) 臨床的位置付けについて」の項での検討を踏まえ、日本人患者における本薬の有効性に関する情報については、製造販売後においても引き続き収集する必要があると考えることから、当該情報の収集計画等について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

①HER2 陽性の乳癌患者を対象とした下記の 2 つの無作為化比較第Ⅲ相試験が国内でも実施中であること、②手術可能な HER2 陽性の早期乳癌患者を対象とした、術前補助化学療法における本薬/トラスツズマブ/化学療法の併用投与の有効性を検討する医師主導試験の無作為化比較試験の実施が国内で計画されていること等から、日本人患者における本薬の有効性に関する情報については、今後也得られるものと考え。

- MARIANNE 試験：化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌を対象とした、本薬/トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) (本邦未承認) 併用投与の有効性及び安全性を検討する試験
- APHINITY 試験：手術可能な HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした、術後補助化学療法における本薬/トラスツズマブ/化学療法の併用投与の有効性及び安全性を検討する試験

機構は、申請者の回答を了承した。

(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 (JO17076 試験)

有害事象は 5mg/kg 群、10mg/kg 群、15mg/kg 群、20mg/kg 群及び 25mg/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事象も全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象

事象名	例数 (%)									
	5mg/kg 群 3 例		10mg/kg 群 3 例		15mg/kg 群 3 例		20mg/kg 群 3 例		25mg/kg 群 6 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 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	3 (100)	0	3 (100)	1 (33)	3 (100)	0	6 (100)	1 (17)
下痢	2 (67)	0	3 (100)	0	3 (100)	0	2 (67)	0	1 (17)	0
脳性ナトリウム利尿 ペプチド上昇	2 (67)	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	4 (67)	0
発疹	3 (100)	0	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	3 (50)	0
リンパ球数減少	1 (33)	0	1 (33)	0	2 (67)	1 (33)	2 (67)	0	2 (33)	1 (17)
白血球数増加	2 (67)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (67)	0	3 (50)	0
高血糖	1 (33)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	1 (33)	0	1 (17)	0
血中アルブミン減少	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	2 (67)	0	1 (17)	0
AST 増加	0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	2 (67)	0	2 (33)	0
血中 ALP 増加	1 (33)	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	1 (17)	0
好中球数増加	2 (67)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	0	0
尿潜血陽性	2 (67)	0	0	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0
悪心	2 (67)	0	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (17)	0
INR 増加	0	0	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (33)	0
ALT 増加	0	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	1 (17)	0
血中 LDH 増加	1 (33)	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0
白血球数減少	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	1 (17)	0
嘔吐	2 (67)	0	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、LDH : 乳酸脱水素酵素

重篤な有害事象は 20mg/kg 群 1/3 例 (33%) に腸管閉塞が認められ、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国際共同第 III 相試験 (WO20698 試験 [CLEOPATRA 試験])

有害事象は本薬併用群で 406/407 例 (100%)、プラセボ併用群で 391/397 例 (98%) に認められ、本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 396/407 例 (97%)、382/397 例 (96%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 407 例		プラセボ併用群 397 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	406 (100)	302 (74)	391 (98)	289 (73)
脱毛症	248 (61)	0	240 (60)	1 (<1)
下痢	272 (67)	32 (8)	184 (46)	20 (5)
好中球減少症	215 (53)	199 (49)	197 (50)	182 (46)
悪心	172 (42)	5 (1)	165 (42)	2 (1)
疲労	153 (38)	9 (2)	146 (37)	13 (3)
発疹	137 (34)	3 (1)	96 (24)	3 (1)
無力症	106 (26)	10 (2)	120 (30)	6 (2)
食欲減退	119 (29)	7 (2)	105 (26)	6 (2)
末梢性浮腫	94 (23)	2 (<1)	119 (30)	3 (1)
嘔吐	98 (24)	6 (1)	95 (24)	6 (2)
粘膜の炎症	113 (28)	6 (1)	79 (20)	4 (1)
筋肉痛	93 (23)	4 (1)	95 (24)	3 (1)
爪の障害	93 (23)	5 (1)	91 (23)	1 (<1)
貧血	94 (23)	10 (2)	75 (19)	14 (4)
末梢性ニューロパチー	86 (21)	11 (3)	80 (20)	7 (2)
咳嗽	87 (21)	2 (<1)	74 (19)	1 (<1)
便秘	61 (15)	0	99 (25)	4 (1)
白血球減少症	74 (18)	50 (12)	81 (20)	58 (15)
頭痛	85 (21)	5 (1)	67 (17)	2 (1)
発熱	76 (19)	5 (1)	71 (18)	2 (1)
口内炎	77 (19)	2 (<1)	61 (15)	1 (<1)
味覚異常	75 (18)	0	62 (16)	0
関節痛	63 (15)	1 (<1)	64 (16)	3 (1)
上気道感染	68 (17)	3 (1)	53 (13)	0
呼吸困難	57 (14)	4 (1)	62 (16)	8 (2)
流涙増加	57 (14)	0	55 (14)	0
四肢痛	62 (15)	2 (<1)	47 (12)	1 (<1)
不眠症	54 (13)	0	53 (13)	0
腹痛	57 (14)	0	49 (12)	3 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	49 (12)	2 (<1)	56 (14)	1 (<1)
背部痛	55 (14)	6 (1)	46 (12)	4 (1)
鼻咽頭炎	48 (12)	0	51 (13)	1 (<1)
浮動性めまい	51 (13)	2 (<1)	48 (12)	0
そう痒症	57 (14)	0	40 (10)	0
消化不良	49 (12)	0	48 (12)	0
浮腫	46 (11)	2 (<1)	50 (13)	4 (1)
発熱性好中球減少症	56 (14)	56 (14)	30 (8)	30 (8)
錯感覚	37 (9)	1 (<1)	40 (10)	3 (1)
皮膚乾燥	43 (11)	0	17 (4)	0

重篤な有害事象は本薬併用群で 140/407 例 (34%)、プラセボ併用群で 104/397 例 (26%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬併用群で発熱性好中球減少症 46 例、好中球減少症 18 例、下痢 11 例、蜂巣炎 7 例、発熱 6 例、肺炎 5 例、好中球減少性感染、肺塞栓症及び左室機能不全各 4 例、貧血、尿路感染、下気道感染、薬物過敏症、過敏症及び深部静脈血栓症各 3 例、胃腸炎、咽頭炎、上気道感染、尿路性敗血症、嘔吐、食道炎、疲労、無力症、インフルエンザ様疾患、胸水、呼吸困難、間質性肺疾患、背部痛及び大腿骨骨折各 2 例、プラセボ併用群で発熱性好中球減少症 20 例、好中球減少症 19 例、肺炎及び左室機能不全各 7 例、下痢 5 例、胸水 4 例、貧血、帯状疱疹、敗血症、発熱及び

薬物過敏症各 3 例、蜂巣炎、好中球減少性敗血症、ウイルス感染、腸管穿孔、便秘、胸痛、全身健康状態低下、呼吸困難、心房細動、心筋梗塞、脱水及び急性腎不全各 2 例であった。このうち、本薬併用群の発熱性好中球減少症 46 例、好中球減少症 18 例、下痢 10 例、蜂巣炎及び左室機能不全各 4 例、好中球減少性感染、尿路感染、下気道感染、薬物過敏症及び過敏症各 3 例、発熱、肺炎、貧血、嘔吐及び間質性肺疾患各 2 例、尿路性敗血症、食道炎、疲労、無力症、背部痛、胸水及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ併用群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 19 例、左室機能不全 7 例、下痢、貧血、带状疱疹及び薬物過敏症各 3 例、肺炎、発熱、好中球減少性敗血症、腸管穿孔及び脱水各 2 例、敗血症、ウイルス感染、心房細動及び心筋梗塞各 1 例は、本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

本薬、プラセボ又はトラスツズマブの投与中止（DTX のみの中止を除く）に至った有害事象は、本薬併用群では 25/407 例（6%）、プラセボ併用群では 21/397 例（5%）に認められた。認められた本薬、プラセボ又はトラスツズマブの投与中止（DTX のみの中止を除く）に至った有害事象は、本薬併用群では左室機能不全 6 例、過敏症、下痢及び発疹各 2 例、心血管不全、心室細動、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、尿路感染、敗血症、アレルギー性皮膚炎、疲労、間質性肺疾患、末梢性ニューロパチー、脳血管発作、背部痛、発熱性好中球減少症及び血腫各 1 例、プラセボ併用群では左室機能不全 8 例、心筋虚血、心嚢液貯留、過敏症、薬物過敏症、下痢、腸管穿孔、単純ヘルペス、術後創感染、紅斑性皮疹、疲労、無力症、呼吸困難、胸水及び体液貯留各 1 例であった。このうち、本薬併用群の左室機能不全 6 例、過敏症及び下痢各 2 例、心血管不全、心室細動、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、尿路感染、発疹、アレルギー性皮膚炎、疲労、間質性肺疾患、末梢性ニューロパチー、背部痛及び発熱性好中球減少症各 1 例、プラセボ併用群の左室機能不全 8 例、心筋虚血、心嚢液貯留、過敏症、薬物過敏症、下痢、腸管穿孔、単純ヘルペス、紅斑性皮疹、疲労、無力症、呼吸困難及び胸水各 1 例は、本薬、プラセボ又はトラスツズマブとの因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験（TOC2297g 試験）

有害事象は 0.5mg/kg 群、2mg/kg 群、5mg/kg 群、10mg/kg 群及び 15mg/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 16/21 例（76%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象

事象名	例数 (%)									
	0.5mg/kg 群 3 例		2mg/kg 群 3 例		5mg/kg 群 4 例		10mg/kg 群 3 例		15mg/kg 群 8 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 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	4 (100)	2 (50)	3 (100)	0	8 (100)	6 (75)
疲労	3 (100)	0	1 (33)	0	1 (25)	0	1 (33)	0	5 (63)	0
嘔吐	3 (100)	0	1 (33)	0	4 (100)	0	0	0	3 (38)	1 (13)
悪心	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0	2 (50)	0	2 (67)	0	2 (25)	0
貧血	2 (67)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	3 (38)	0
下痢	0	0	1 (33)	0	1 (25)	0	1 (33)	0	3 (38)	1 (13)
消化不良	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	1 (33)	0	3 (38)	0
発熱	2 (67)	0	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0	2 (25)	0
発疹	0	0	2 (67)	0	1 (25)	0	2 (67)	0	1 (13)	0
血中 ALP 増加	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	2 (25)	0
便秘	2 (67)	0	0	0	1 (25)	0	0	0	2 (25)	0

ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は 0.5mg/kg 群、2mg/kg 群、5mg/kg 群及び 15mg/kg 群で 11/21 例（52%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.5mg/kg 群で胸水、胸膜痛、頸静脈血栓症、転移性乳癌及び尿管狭窄各 1 例、2mg/kg 群で上室性頻脈 1 例、5mg/kg 群で精神状態変化及

びうつ病各 1 例、15mg/kg 群で胸水、胃静脈瘤出血、胃出血、下痢、貧血、心筋梗塞、疼痛、胸痛、薬物過敏症及び腹痛各 1 例であった。このうち、15mg/kg の胃静脈瘤出血、胃出血、下痢及び貧血各 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認められなかった。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (BO17929 試験)

有害事象はコホート 1 及び 2 で 64/66 例 (97%)、コホート 3 で 28/29 例 (97%) 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 54/66 例 (82%)、23/29 例 (79%) に認められた。コホート 1 及び 2 又はコホート 3 で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

事象名	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 例数 (%)			
	コホート 1 及び 2 66 例		コホート 3 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	64 (97)	10 (15)	28 (97)	7 (24)
下痢	42 (64)	2 (3)	16 (55)	2 (7)
疲労	24 (36)	0	8 (28)	2 (7)
悪心	19 (29)	0	12 (41)	0
発疹	18 (27)	1 (2)	5 (17)	0
頭痛	15 (23)	0	4 (14)	0
嘔吐	8 (12)	0	10 (34)	0
関節痛	12 (18)	0	4 (14)	0
食欲減退	11 (17)	0	5 (17)	0
無力症	9 (14)	1 (2)	6 (21)	0
咳嗽	11 (17)	0	3 (10)	0
そう痒症	9 (14)	0	4 (14)	0
筋肉痛	12 (18)	0	0	0
便秘	9 (14)	0	3 (10)	0
背部痛	5 (8)	1 (2)	6 (21)	1 (3)
浮動性めまい	9 (14)	1 (2)	2 (7)	0
筋痙攣	9 (14)	0	1 (3)	0
消化不良	8 (12)	0	2 (7)	0
呼吸困難	6 (9)	0	3 (10)	0
四肢痛	6 (9)	0	3 (10)	0
上腹部痛	5 (8)	0	4 (14)	0
爪の障害	7 (11)	0	2 (7)	0
筋骨格系胸痛	5 (8)	0	3 (10)	0
錯感覚	8 (12)	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (11)	0	1 (3)	0
悪寒	4 (6)	0	3 (10)	0
口腔咽頭痛	3 (5)	0	3 (10)	1 (3)
上気道感染	3 (5)	0	3 (10)	0
腹部膨満	3 (5)	0	3 (10)	0
体重減少	0	0	3 (10)	0

重篤な有害事象はコホート 1 及び 2 で 10/66 例 (15%)、コホート 3 で 1/29 例 (3%) に認められた。認められた重篤な有害事象はコホート 1 及び 2 で背部痛 2 例、蜂巣炎、中心静脈カテーテル感染、肺炎、動悸、吐血、活動状態低下、肝不全、低カリウム血症、意識消失、足指切断及び深部静脈血栓症各 1 例、コホート 3 で大腿骨骨折及び浸透圧性脱髄症候群各 1 例であった。このうち、コホート 1 及び 2 の中心静脈カテーテル感染及び動悸各 1 例、コホート 3 の浸透圧性脱髄症候群 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コホート 1 及び 2 で 2/66 例 (3%)、コホート 3 で 1/29 例 (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コホート 1 及び 2 で傾眠及び複視各 1 例、コホート 3 で浸透圧性脱髄症候群 1 例であった。このうち、コホート 3 の浸透圧性脱髄症候群 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (BO17003 試験)

有害事象は各用量レベル全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない事象も全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

事象名	いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象					
	例数 (%)					
	用量レベル 1 5 例		用量レベル 2 6 例		用量レベル 3 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	1 (20)	6 (100)	1 (17)	7 (100)	1 (14)
下痢	3 (60)	0	3 (50)	0	7 (100)	0
悪心	4 (80)	0	4 (67)	0	4 (57)	0
食欲不振	2 (40)	0	3 (50)	0	4 (57)	0
無力症	1 (20)	0	3 (50)	0	4 (57)	0
嘔吐	2 (40)	0	3 (50)	0	2 (29)	0
粘膜の炎症	0	0	2 (33)	0	4 (57)	0
嗜眠	2 (40)	1 (20)	2 (33)	1 (17)	2 (29)	0
上腹部痛	0	0	2 (33)	0	2 (29)	0
発熱	0	0	2 (33)	0	2 (29)	0
皮膚反応	2 (40)	0	0	0	2 (29)	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	4 (57)	0

用量レベル 1 : Cape 825mg/m²+本薬 1,050mg、用量レベル 2 : Cape 1,000mg/m²+本薬 1,050mg、用量レベル 3 : Cape 1,250mg/m²+本薬 1,050mg

重篤な有害事象は用量レベル 2 で 1/6 例 (17%)、用量レベル 3 で 1/7 例 (14%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、用量レベル 2 では腸管閉塞 1 例、用量レベル 3 では肺塞栓症 1 例であった。このうち、用量レベル 3 の肺塞栓症 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用量レベル 2 で 1/6 例 (17%)、用量レベル 3 で 1/7 例 (14%) 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、用量レベル 2 では腸管閉塞 1 例、用量レベル 3 では肺塞栓症 1 例であった。このうち、用量レベル 3 の肺塞栓症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (BO17021 試験)

有害事象は各用量レベル全例 (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。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

事象名	いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象							
	例数 (%)							
	用量レベル 1 6 例		用量レベル 2 2 例		用量レベル 2A 6 例		用量レベル 3A 5 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	6 (100)	3 (50)	2 (100)	2 (100)	6 (100)	2 (33)	5 (100)	4 (80)

事象名	例数 (%)							
	用量レベル 1		用量レベル 2		用量レベル 2A		用量レベル 3A	
	6 例		2 例		6 例		5 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
疲労	5 (83)	1 (17)	2 (100)	1 (50)	6 (100)	1 (17)	5 (100)	1 (20)
下痢	5 (83)	0	2 (100)	2 (100)	5 (83)	2 (33)	4 (80)	0
悪心	4 (67)	0	1 (50)	0	2 (33)	0	4 (80)	1 (20)
味覚異常	4 (67)	0	1 (50)	0	4 (67)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	5 (83)	0	4 (80)	0
発疹	4 (67)	0	0	0	2 (33)	0	2 (40)	0
鼻出血	1 (17)	0	0	0	5 (83)	0	1 (20)	0
関節痛	2 (33)	0	0	0	4 (67)	0	1 (20)	0
腹痛	4 (67)	0	0	0	0	0	2 (40)	1 (20)
消化不良	2 (33)	0	0	0	2 (33)	0	2 (40)	0
口腔内潰瘍形成	2 (33)	0	0	0	3 (50)	0	0	0
嘔吐	1 (17)	0	0	0	1 (17)	0	3 (60)	1 (20)
粘膜の炎症	2 (33)	0	0	0	2 (33)	0	1 (20)	0
頭痛	1 (17)	0	0	0	2 (33)	0	2 (40)	0
食欲不振	2 (33)	0	0	0	2 (33)	0	1 (20)	0
口内炎	1 (17)	0	0	0	0	0	3 (60)	1 (20)
倦怠感	2 (33)	0	0	0	1 (17)	0	1 (20)	0
爪の障害	1 (17)	0	0	0	2 (33)	0	1 (20)	0
下気道感染	1 (17)	1 (17)	1 (50)	0	0	0	2 (40)	0
咳嗽	2 (33)	0	0	0	1 (17)	0	1 (20)	0
流涙増加	1 (17)	0	0	0	2 (33)	0	1 (20)	0

用量レベル 1 : DTX 60mg/m²+本薬 1,050mg、用量レベル 2 : DTX 75mg/m²+本薬 1,050mg、用量レベル 2A : DTX 75mg/m²+本薬 420mg、用量レベル 3A : DTX 100mg/m²+本薬 420mg

重篤な有害事象は用量レベル 1 で 3/6 例 (50%)、用量レベル 2 で 2/2 例 (100%)、用量レベル 3A で 2/5 例 (40%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、用量レベル 1 で下気道感染、尿路感染、高血圧、発熱及び麻痺各 1 例、用量レベル 2 で発熱性好中球減少症、下痢及び疲労各 1 例、用量レベル 3A で悪心、嘔吐及び発熱性好中球減少症各 1 例であった。このうち、用量レベル 1 の高血圧 1 例、用量レベル 2 の発熱性好中球減少症及び下痢各 1 例、用量レベル 3A の発熱性好中球減少症 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用量レベル 1 で 2/6 例 (33%)、用量レベル 2 で 1/2 例 (50%)、用量レベル 2A で 1/6 例 (17%)、用量レベル 3A で 1/5 例 (20%) 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、用量レベル 1 で疲労及び麻痺各 1 例、用量レベル 2 で疲労 1 例、用量レベル 2A で心室機能不全 1 例、用量レベル 3A で嘔吐 1 例であった。このうち、用量レベル 1 の疲労 1 例、用量レベル 2A の心室機能不全 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (WO20697 試験)

有害事象は A 群で 105/107 例 (98%)、B 群で 104/107 例 (97%)、C 群で 76/108 例 (70%)、D 群で 93/94 例 (99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 104/107 例 (97%)、102/107 例 (95%)、71/108 例 (66%)、92/94 例 (98%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名	例数 (%)							
	A 群 107 例		B 群 107 例		C 群 108 例		D 群 94 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	105 (98)	78 (73)	104 (97)	67 (63)	76 (70)	7 (6)	93 (99)	66 (70)
脱毛症	70 (65)	1 (1)	68 (64)	5 (5)	1 (1)	0	63 (67)	4 (4)
好中球減少症	67 (63)	61 (57)	54 (50)	48 (45)	1 (1)	1 (1)	59 (63)	52 (55)
下痢	36 (34)	4 (4)	49 (46)	6 (6)	30 (28)	0	51 (54)	4 (4)
悪心	39 (36)	0	41 (38)	0	15 (14)	0	34 (36)	1 (1)
疲労	29 (27)	0	28 (26)	1 (1)	13 (12)	0	24 (26)	1 (1)
発疹	23 (21)	2 (2)	28 (26)	2 (2)	12 (11)	0	27 (29)	1 (1)
粘膜の炎症	23 (21)	0	28 (26)	2 (2)	3 (3)	0	24 (26)	0
筋肉痛	24 (22)	0	24 (22)	0	10 (9)	0	19 (20)	0
無力症	19 (18)	0	22 (21)	2 (2)	3 (3)	0	15 (16)	2 (2)
白血球減少症	23 (21)	13 (12)	10 (9)	5 (5)	0	0	12 (13)	7 (7)

重篤な有害事象は A 群で 18/107 例 (17%)、B 群で 11/107 例 (10%)、C 群で 4/108 例 (4%)、D 群で 16/94 例 (17%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、A 群で発熱性好中球減少症 7 例、下痢 2 例、好中球減少症、好中球減少性敗血症、創傷感染、虫垂炎、乳房膿瘍、尿路感染、不正子宮出血、卵巣障害、発熱、鼻出血及び腫瘍出血各 1 例、B 群で発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症 4 例、急性腎盂腎炎、好中球減少性感染、発熱、劇症肝炎及び上肢骨折各 1 例、C 群で感染、治癒不良、うっ血性心不全及び薬物過敏症各 1 例、D 群で発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 6 例、ブドウ球菌性敗血症、蜂巣炎、下痢及び子宮出血各 1 例であった。このうち、A 群の発熱性好中球減少症 7 例、下痢 2 例、好中球減少症、好中球減少性敗血症、虫垂炎、尿路感染及び発熱各 1 例、B 群の発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症 4 例、急性腎盂腎炎、好中球減少性感染、発熱及び劇症肝炎各 1 例、C 群のうっ血性心不全及び薬物過敏症各 1 例、D 群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 6 例、ブドウ球菌性敗血症、蜂巣炎及び下痢各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は B 群で 1/107 例 (1%)、C 群で 2/108 例 (2%)、D 群で 2/94 例 (2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は B 群で薬物過敏症 1 例、C 群で薬物過敏症及びうっ血性心不全各 1 例、D 群で潰瘍性大腸炎及び好中球減少症各 1 例であった。このうち、D 群の潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係は否定された。

(8) 海外第Ⅱ相試験 (BO16934 試験)

有害事象は A 群で 36/41 例 (88%)、B 群で 37/37 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 6/41 例 (15%)、5/37 例 (14%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は A 群で下痢 24/41 例 (59%)、悪心 12/41 例 (29%)、無力症及び嘔吐 10/41 例 (24%)、B 群で下痢 22/37 例 (59%)、悪心 13/37 例 (35%)、無力症 9/37 例 (24%)、嘔吐及び食欲不振各 8/37 例 (22%) であった。このうち、A 群の下痢 3 例、嘔吐 1 例、B 群の下痢 2 例は Grade 3 以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は A 群で 10/41 例 (24%)、B 群で 8/37 例 (22%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、A 群で駆出率減少 2 例、腹水、肺感染、肺炎、敗血症、胸水、心不全、心嚢液貯留、頸部痛及び頭痛各 1 例、B 群で腹水、下痢、嚥下障害、大腸閉塞、胸水、鼻出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び蕁麻疹各 1 例であった。このうち、A 群の駆出率減少 2 例、敗血症及び心不全各 1 例、B 群の下痢及び蕁麻疹各 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 A 群で 1/41 例 (2%)、B 群で 1/37 例 (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 A 群で心不全 1 例、B 群で下痢 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。

(9) 海外第Ⅱ相試験 (TOC2689g 試験)

有害事象はコホート 1 で 61/61 例 (100%)、コホート 2 で 61/62 例 (98%) 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 44/61 例 (72%)、52/62 例 (84%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名	例数 (%)			
	コホート 1 61 例		コホート 2 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	61 (100)	35 (57)	61 (98)	35 (57)
下痢	40 (66)	7 (12)	45 (72)	7 (11)
疲労	21 (34)	2 (3)	34 (55)	2 (3)
腹痛	26 (43)	4 (7)	21 (34)	3 (5)
悪心	25 (41)	6 (10)	22 (36)	4 (7)
嘔吐	25 (41)	11 (18)	17 (27)	3 (5)
発疹	14 (23)	0	16 (26)	0
便秘	17 (28)	4 (7)	11 (18)	1 (2)
食欲不振	15 (25)	2 (3)	12 (19)	2 (3)
末梢性浮腫	13 (21)	0	14 (23)	0
駆出率減少	11 (18)	0	14 (23)	0
腹部膨満	13 (21)	0	8 (13)	0
脱水	13 (21)	4 (7)	8 (13)	2 (3)
消化不良	6 (10)	0	13 (21)	0

重篤な有害事象はコホート 1 で 26/61 例 (43%)、コホート 2 で 18/62 例 (29%) に認められた。認められた重篤な有害事象はコホート 1 で小腸閉塞 8 例、腸管閉塞、腹痛、吸引、腹水、下痢及び嘔吐各 2 例、脱水、胸水、心房細動、非感染性心内膜炎、悪心、無力症、肝機能異常、腹部膿瘍、インフルエンザ、肺炎、腸管ストーマ合併症、悪性腹水、悪性胸水、閉塞性尿路疾患及び血栓症各 1 例、コホート 2 で小腸閉塞 6 例、腸管閉塞、脱水及び胸水各 2 例、腹痛、心タンポナーデ、心嚢液貯留、駆出率減少、高カルシウム血症、卵巣癌、膀胱痛、膀胱痙攣、急性腎不全、尿管閉塞及び肺塞栓症が各 1 例であった。このうち、コホート 1 の心房細動、腹痛、下痢及び肺炎各 1 例、コホート 2 の心嚢液貯留及び駆出率減少各 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コホート 1 で 9/61 例 (15%)、コホート 2 で 4/62 例 (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、コホート 1 で小腸閉塞 2 例、非感染性心内膜炎、嘔吐、腹痛、異常便、下痢、無力症、疲労、浮腫、脱水、悪性腹水、悪性胸水及び胸水各 1 例、コホート 2 で小腸閉塞 2 例、腹痛、悪心、嘔吐、血中クレアチニン増加及びそう痒症各 1 例であった。このうち、コホート 1 の腹痛、異常便、下痢、疲労、浮腫及び脱水各 1 例、コホート 2 のそう痒症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第Ⅱ相試験 (TOC2572g 試験)

有害事象は 42/43 例 (98%) 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 27/43 例 (63%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は疲労 16/43 例 (37%)、下痢 15/43 例 (35%) であった。このうち、疲労及び下痢各 1 例は Grade 3 以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は 15/43 例 (35%) に認められた。認められた重篤な有害事象は肺炎 7 例、

心嚢液貯留、悪心、疼痛、過敏症、蜂巣炎、敗血症、高カルシウム血症、肺非小細胞癌、脊髄圧迫、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例であった。このうち、急性呼吸窮迫症候群及び過敏症各 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 4/43 例 (9%) 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脊髄圧迫、過敏症、肺炎及び末梢性浮腫各 1 例であった。このうち、過敏症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (BO17004 試験)

有害事象はコホート A で 30/35 例 (86%)、コホート B で 27/33 例 (82%) 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 26/35 例 (74%)、22/33 例 (67%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象はコホート A で下痢 18/35 例 (51%)、疲労 15/35 例 (43%)、悪心 11/35 例 (31%)、食欲不振 8/35 例 (23%)、コホート B で下痢 17/33 例 (52%) であった。このうち、コホート A の下痢及び疲労各 1 例、コホート B の下痢 1 例は Grade 3 以上の有害事象であった。

重篤な有害事象はコホート A で 9/35 例 (26%)、コホート B で 6/33 例 (18%) に認められた。認められた重篤な有害事象はコホート A で尿閉 3 例、腎機能不全、貧血、溶血性尿毒症症候群、心房細動、末梢性浮腫、心電図 T 波逆転、低血糖症、馬尾症候群及び鼻出血各 1 例、コホート B で腹痛、吐血、麻痺性イレウス、悪心、中心静脈カテーテル感染、敗血症、転移部痛及び深部静脈血栓症各 1 例であった。このうち、コホート A の溶血性尿毒症症候群、心房細動、心電図 T 波逆転及び低血糖症各 1 例、コホート B の腹痛 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コホート A で 3/35 例 (9%)、コホート B で 1/33 例 (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コホート A で心房細動、心電図 T 波逆転及び馬尾症候群各 1 例、コホート B で敗血症 1 例であった。このうちコホート A の心房細動、心電図 T 波逆転各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (TOC2682g 試験)

有害事象は 40/41 例 (98%) 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 36/41 例 (88%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下痢 25/41 例 (61%)、悪心及び疲労各 14/41 例 (34%)、関節痛 13/41 例 (32%)、駆出率減少 12/41 例 (29%)、食欲不振 11/41 例 (27%)、便秘、嘔吐及び末梢性浮腫各 8/41 例 (20%) であった。このうち、下痢及び関節痛各 2 例、疲労、便秘、嘔吐及び末梢性浮腫各 1 例は Grade 3 以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は 11/41 例 (27%) に認められた。認められた重篤な有害事象は骨痛及び尿管閉塞各 2 例、頻脈、便秘、出血性十二指腸潰瘍、イレウス、疼痛、蜂巣炎、肺炎、ステント閉塞、トロポニン T 増加、転移部痛、ニューロパシー、両側水腎症、胸水及び深部静脈血栓症各 1 例であった。このうち、出血性十二指腸潰瘍及びトロポニン T 増加各 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 5/41 例 (12%) 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骨痛 2 例、イレウス、末梢性浮腫、肺炎、トロポニン T 増加、両側水腎症、尿管閉塞及び胸水各 1 例であった。このうち、トロポニン T 増加 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (BO17931 試験)

第 6 サイクルまでに、有害事象は本薬/化学療法*群で 73/75 例 (97%)、化学療法群で 70/74 例 (95%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 71/75 例 (95%)、64/74 例 (86%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。また、第 6 サイクル終了後は、本薬/化学療法群では本薬の単独投与が

11 サイクル継続された。その間に発現した有害事象は 37/75 例（49%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 26/75 例（35%）に認められたものの、いずれも発現率は 20% 未満であった。

*：カルボプラチン/PTX 又はカルボプラチン/GEM

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 75 例		化学療法群 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	73 (97)	47 (63)	70 (95)	52 (70)
好中球減少症	36 (48)	25 (33)	43 (58)	35 (47)
悪心	44 (59)	1 (1)	33 (45)	3 (4)
下痢	43 (57)	5 (7)	14 (19)	1 (1)
疲労	29 (39)	4 (5)	27 (36)	4 (5)
脱毛症	21 (28)	0	25 (34)	1 (1)
嘔吐	23 (31)	3 (4)	22 (30)	2 (3)
便秘	18 (24)	0	23 (31)	0
貧血	19 (25)	2 (3)	21 (28)	6 (8)
腹痛	17 (23)	2 (3)	15 (20)	3 (4)
血小板減少症	10 (13)	6 (8)	18 (24)	12 (16)
発疹	15 (20)	1 (1)	7 (9)	0

第 6 サイクルまでに、重篤な有害事象は本薬/化学療法群で 15/75 例（20%）、化学療法群で 12/74 例（16%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬/化学療法群で薬物過敏症 4 例、下痢、嘔吐及び発熱各 2 例、化学療法群で発熱性好中球減少症 3 例であった。このうち、本薬/化学療法群の薬物過敏症 3 例、下痢 2 例、嘔吐 1 例、化学療法群の発熱性好中球減少症 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、第 6 サイクル終了後に本薬/化学療法群の本薬単独投与期間中に発現した重篤な有害事象は 5/75 例（7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は腹痛、腸閉塞、横隔膜ヘルニア、鼻出血及びうつ血性心不全各 1 例であった。このうち、うつ血性心不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

第 6 サイクルまでに、治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/化学療法群で 4/75 例（5%）、化学療法群で 6/74 例（8%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/化学療法群で下痢、爪囲炎、薬物過敏症及び急性呼吸不全各 1 例、化学療法群で薬物過敏症 3 例、血小板減少症、好中球減少症及び大腸穿孔各 1 例であった。このうち、本薬/化学療法群の爪囲炎、薬物過敏症及び急性呼吸不全各 1 例、化学療法群の薬物過敏症 3 例、血小板減少症及び好中球減少症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、第 6 サイクル終了後に本薬/化学療法群の本薬単独投与期間中に本薬の投与中止に至った有害事象は腸閉塞及びうつ血性心不全各 1 例であった。このうち、うつ血性心不全 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験（TOC3258g 試験）

有害事象は本薬/GEM 群で 65/65 例（100%）、プラセボ/GEM 群で 65/65 例（100%）に認められ、本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 55/65 例（85%）、51/65 例（78%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

事象名	例数 (%)			
	本薬/GEM 群 65 例		プラセボ/GEM 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	65 (100)	49 (75)	65 (100)	52 (80)
疲労	51 (78)	14 (22)	44 (68)	11 (17)
悪心	49 (75)	5 (8)	43 (66)	4 (6)
下痢	44 (68)	7 (11)	23 (35)	1 (2)
貧血	31 (48)	3 (5)	34 (52)	3 (5)
嘔吐	32 (49)	7 (11)	31 (48)	5 (8)
好中球減少症	32 (49)	23 (35)	28 (43)	14 (22)
便秘	13 (20)	2 (3)	38 (58)	3 (5)
ALT 増加	22 (34)	6 (9)	20 (31)	3 (5)
背部痛	27 (42)	6 (9)	15 (23)	1 (2)
末梢性浮腫	20 (31)	0	21 (32)	4 (6)
AST 増加	21 (32)	1 (2)	20 (31)	2 (3)
頭痛	24 (37)	1 (2)	17 (26)	1 (2)
腹痛	22 (34)	7 (11)	18 (28)	4 (6)
呼吸困難	20 (31)	8 (12)	15 (23)	5 (8)
発疹	26 (40)	0	9 (14)	0

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

重篤な有害事象は本薬/GEM 群で 23/65 例 (35%)、プラセボ/GEM 群で 29/65 例 (45%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬/GEM 群で胸水 4 例、血小板減少症、腹痛、小腸閉塞、呼吸困難、深部静脈血栓症各 2 例、プラセボ/GEM 群で小腸閉塞 8 例、嘔吐 3 例、発熱性好中球減少症、腸閉塞、悪心、感染、急性腎不全、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び低血圧各 2 例であった。このうち、本薬/GEM 群の胸水、血小板減少症、呼吸困難及び深部静脈血栓症各 1 例、プラセボ/GEM 群の発熱性好中球減少症 2 例、肺塞栓症 1 例は本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/GEM 群で 12/65 例 (18%)、プラセボ/GEM 群で 7/65 例 (11%) に認められた。認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は本薬/GEM 群で肺臓炎 2 例、溶血性尿毒症症候群、うっ血性心不全、イレウス、小腸閉塞、末梢性浮腫、アナフィラキシー反応、蜂巣炎、高血糖、水腎症、急性腎不全、呼吸困難、間質性肺疾患、胸水、肺水腫、喘鳴、紅斑及び低血圧各 1 例、プラセボ/GEM 群で小腸閉塞 2 例、頻脈、悪心、蜂巣炎、高血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、肺線維症、呼吸不全及び低血圧各 1 例であった。このうち、本薬/GEM 群のうっ血性心不全、末梢性浮腫、アナフィラキシー反応、高血糖、水腎症、間質性肺疾患、肺水腫、喘鳴、紅斑及び低血圧各 1 例、プラセボ/GEM 群の肺線維症 1 例は本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第 I 相試験 (WO20024 試験)

有害事象はコホート 1 で 6/6 例 (100%)、コホート 2 で 9/9 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 6/6 例 (100%)、7/9 例 (78%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で2例以上発現した有害事象				
事象名	例数 (%)			
	コホート 1 6 例		コホート 2 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	2 (33)	9 (100)	5 (56)
発疹	6 (100)	2 (33)	5 (56)	2 (22)
下痢	3 (50)	0	7 (78)	1 (11)
そう痒症	4 (67)	1 (17)	2 (22)	0
無力症	2 (33)	0	3 (33)	0
頭痛	1 (17)	0	4 (44)	0
食欲不振	2 (33)	0	3 (33)	0
嘔吐	0	0	3 (33)	0
呼吸困難	1 (17)	0	2 (22)	0

重篤な有害事象はコホート 2 で 4/9 例 (44%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心筋梗塞、下痢、突然死、急性腎不全及び血栓症各 1 例であった。このうち、下痢 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コホート 2 で 1/9 例 (11%) 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心筋梗塞及び急性腎不全各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(16) 海外第Ⅱ相試験 (TOC2664g 試験)

有害事象は 1/3 例 (33%) に駆出率減少が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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 (5.3.3.2-3、5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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国際共同第Ⅲ相試験 (CLEOPATRA 試験) の全体集団では示され、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 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合するトラスツズマブ (遺伝子組換え) とは異なり、HER2 の二量体形成に必須なドメインⅡに結合し、ヘテロ二量体形成を阻害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える。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、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 4 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] パージェタ点滴静注420mg/14mL
[一 般 名] ペルツズマブ（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24年5月25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 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「(2) 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第Ⅲ相試験（WO20698 試験、以下、「CLEOPATRA 試験」）における対照群として設定されたプラセボ/トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）/ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）併用投与（以下、「プラセボ併用群」）と比較して、①ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）/トラスツズマブ/DTX 併用投与（以下、「本薬併用群」）の無増悪生存期間（以下、「PFS」）（独立判定機関判定）の優越性が検証されたこと、及び②全生存期間（以下、「OS」）の 2 回目の中間解析の結果、プラセボ併用群と比較して本薬併用群で OS の延長が認められたことから、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陽性手術不能又は再発乳癌における本薬の有効性は示されたと判断した。

なお、日本人の、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者における本薬の臨床的有用性については、「(3) 臨床的位置付けについて」の項に記載した。

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、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、infusion reaction、間質性肺疾患、発疹、過敏症/アナフィラキシーであり、本薬の使用にあたっては、これらの事象の発現に注意すべきであると判断した。本薬の使用にあたって、上記の有害事象の発現に注目すべきであると考えられるものの、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、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能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。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項での検討の結果、本薬は、日本人の、化学療法未治療の HER2 陽性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ものと判断した。

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、本薬が上記の日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるとの機構の判断は専門委員により支持された。

- 日本人と外国人における本薬の PK に明らかな差異は認められていないこと等、日本人患者に対する治療選択肢の一つとして本薬は位置付けられるものと機構が判断した理由（審査報告（1）「Ⅱ.4（iii）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付けについて」の項参照）に加えて、下記の点を踏まえると、CLEOPATRA 試験における全体集団の有効性の結果を基に、日本人集団における本薬の評価を行うことが妥当であると考える。
 - 本薬と同様に HER2 を標的とする抗体医薬品であるトラスツズマブを含め、乳癌領域の抗悪性腫瘍剤に関しては、現在までに、有効性に関する民族差を示唆する知見は報告されていないこと。
 - HER2 又はそのエピトープ部位において体細胞変異や一塩基多型（SNP）が日本人で特徴的に認められるとの報告等もなく、本薬の有効性に民族差が存在する可能性を示唆する薬理学的な知見は報告されていないこと。
- CLEOPATRA 試験において、日本人と日本人以外の患者集団間で治療効果の交互作用が認められており、日本人集団と全体集団との間で一貫した有効性の結果が得られているか否かについて確認することは重要であるが、日本人集団の患者数及びイベント数が少ないことから、解析に用いた統計モデル自体が機能していない可能性がある。

（4）効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「（2）有効性について」、「（3）安全性について」、「（4）臨床的位置付け」及び「（5）効能・効果について」の項での検討の結果、本薬の効能・効果を、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、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こと、及び②本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を記載した上で、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については、資材等を用いて情報提供することが適切であると判断した。

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。

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としての有効性及び安全性は確立していない。

（5）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「（6）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、「トラスツズマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブとして初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。また、CLEOPATRA 試験においては、トラスツズマブの投与が延期された場合の投与方法に関し

て、トラスツズマブの現行添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項での記載とは異なり、本薬と同様の規定（延期による投与間隔が 6 週間以上の場合には、初回投与量と同用量の 8mg/kg を投与する）がなされていたことについて、適切に情報提供することが適切であると判断した。

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。

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とともに、上記のトラスツズマブの投与方法について適切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。

<用法・用量>

トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本薬を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。
- 本薬と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。
- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 前回投与日から 6 週間未満のときには、420mg を投与する。
 - 前回投与日から 6 週間以上のときには、改めて初回投与量の 840mg で投与を行う。
なお、次回以降は 420mg を 3 週間間隔で投与する。
- 本薬投与時には、バイアルから本薬溶液を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に添加し、全量を点滴静注する。

(6) 製造販売後の検討事項について

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、本薬が投与された乳癌患者を対象に、解析対象症例数 300 例、観察期間 2 年間とした製造販売後調査を計画している。

なお、申請者は、日本人乳癌患者における本薬の有効性に関する情報収集を可能とするため、本調査を、使用実態下における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療としての本薬の効果を推定するコホート研究（対照：製造販売後調査実施施設において、本薬上市前 14 カ月間に HER2 陽性手術不能又は再発乳癌と診断され、一次治療が実施された全患者）として実施する予定である。

機構は、審査報告（1）の「(4) 臨床的位置付けについて」及び「(7) 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、製造販売後には、日本人乳癌患者における本薬の安全性に関する情報収集に加え、本薬の有効性に関する情報収集を目的とした試験又は調査を実施する必要があると判断した。ただし、安全性に関する情報収集の観点からは、申請者が重点調査項目に設定している発熱性好中球減少症に加えて、CLEOPATRA 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった間質性肺疾患も重点調査項目に設定する必要があると判断した。したがって、解析対象症例数、観察期間等の設定については、重点調査項目の変更等に合わせて再検討する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- CLEOPATRA試験の成績が得られている状況下で、製造販売後にCLEOPATRA試験と同様の患者集団を対象として無作為化比較試験を国内で実施することは現実的ではないと考える。
- HER2陽性の乳癌患者を対象とした2つの無作為化比較第Ⅲ相試験（MARIANNE試験及びAPHINITY試験）において日本人患者における本薬の有効性に関する情報が得られることには一定の意義があると考ええる。
- 日本人乳癌患者における本薬の有効性に関する情報について、日常診療ではCT画像検査が定期的に実施されない場合も少なくなく、製造販売後調査ではPFSでの評価に限界があり、OSについても評価する必要があると考える。また、有効性評価においてバイアスが生じる可能性を考慮し、調査計画を立案する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、製造販売後には、日本人乳癌患者における本薬の安全性に関する情報収集に加えて、本薬の有効性に関する情報収集を目的とした試験又は調査を実施する必要があると判断した。

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。

上記の内容に対して適切に対応する。また、有効性及び安全性を検討する製造販売後調査としては、上述の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療としての本薬の効果を推定するコホート研究を実施する予定であり、機構と協議の上、下記の点等も考慮した上で、適切に実施する。

- 有効性に関して、一般診療下で一定間隔での病巣評価を実施している施設を選定するとともに、病勢進行の判定方法等の情報も収集し、PFS について適切に評価できるようにする。
- 安全性の重点調査項目は発熱性好中球減少症及び間質性肺疾患とする。また、症例数については有効性の観点から設定するが、間質性肺疾患の発現状況についても把握可能な症例数は組み入れる。なお、CLEOPATRA 試験の本薬併用群における間質性肺疾患の発現率は 2.2% (9/407 例) であり、使用実態下における間質性肺疾患の発現率を 2% と想定した場合、150 例を集積することにより 95%の確率で 1 例以上の把握が可能である。
- 安全性の観察期間は、CLEOPATRA 試験で間質性肺疾患を発現したすべての症例において本薬投与開始後 2 年間以内に発現が認められていること、及び本薬投与中の安全性情報を可能な限り収集する必要があると考えることから、各症例あたり 2 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 医薬品リスク管理計画（RMP）について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」及び「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討結果を踏まえ、本薬の現時点での医薬品リスク管理計画の概要について以下のように判断した。

- 安全性検討事項のうち、『重要な特定されたリスク』として、「好中球減少症」、「infusion reaction」、「過敏症、アナフィラキシー」及び「間質性肺疾患」、並びに『重要な潜在的リスク』として「心臓障害」が挙げられる。

- 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査及び製造販売後調査を実施することが妥当である。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施することが妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記内容を踏まえ、医薬品リスク管理計画について検討するよう申請者に指示し、申請者は、上記内容で策定する旨を回答した。

(8) その他

本邦から CLEOPATRA 試験に参加したのは、試験開始から 1 年 5 カ月後であり、結果として最終解析時点における日本人患者のイベント数が少なかったことから、最終解析後も日本人患者のみ PFS の検討が継続された。当該状況に至った原因として、海外では、第 II 相試験 (BO17929 試験) の結果を踏まえ、F. Hoffmann-La Roche 社により CLEOPATRA 試験が開始されたにも係らず、申請者が国内開発中断中に実施されていた BO17929 試験等の結果を速やかに入手できなかったこと等が推察される。機構は、今後の臨床開発においては、開発者は国内外における開発状況を共有しつつ、海外から遅滞することなく国内開発を進めることが重要と考える。

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>

機構は、申請者に照会中であった事項を含め、以下の検討を行った結果、本薬の品質は適切に管理されていると判断した。

1) クオリティ・バイ・デザイン (QbD) について

本薬の開発にはクオリティ・バイ・デザイン (以下、「QbD」) の手法が利用され、本薬の製造工程にはデザインスペース (以下、「DS」) が提案されている (審査報告 (1) 「II. 2<提出された資料の概略> (4) クオリティ・バイ・デザイン (QbD)」の項参照)。

①重要品質特性 (CQA) の特定

本薬の品質特性については、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、組成/含量、外来性感染性物質、XXXXXXXXXX等の項目ごとに、主として以下に示す手順により、本薬の重要品質特性 (以下、「CQA」) が特定された。なお、審査の過程でXXXXXXXXXXが CQA に追加された (審査報告 (1) 「II. 2<提出された資料の概略> (4) クオリティ・バイ・デザイン (QbD)」及び「II. 2<審査の概略>」の項参照)。

- XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXについては、XXXXXXXXXX*XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX[†]の組合せによるリスクランキングとフィルタリング (以下、「RRF」) の手法により、CQA が特定された。
- 組成/含量及び外来性感染性物質については、品質管理上の要件として管理することが常に求められるものであり、すべて CQA とされた。
- XXXXXXXXXXについては、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXによる評価の結果、CQA として特定されたXXXXXXXXXXはなかった。

*: XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、「免疫原性」又は「安全性」に及ぼすXXXXXXXXXXを示す。CQA の特定に際しては、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXが使用される。

†：各品質特性に対して[]が[]ことに関する[]を示す。

機構は、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、本来その品質特性そのものが有する危害の重大性に基づいて評価されるべきと考えることから、申請者が実施した[]及び[]の CQA 特定については、以下の問題があると考ええる。

- 特定の[]の評価において、当該[]が臨床使用ロット（原薬又は製剤）に含まれていたこと、並びに臨床試験で免疫原性及び安全性に関して当該[]に起因すると思われる問題が認められなかったことを以て、「免疫原性」及び「安全性」に低い[]が[]られており、結果的に[]の低さが考慮されていることになり、その[]自体の特性が十分考慮されていないこと。
- []の評価において、製造工程における管理可能性等、製造工程の性能等の管理要素も考慮に加えられていること。

しかしながら、機構は、以下の点を踏まえ、提案された本薬の管理戦略は許容可能と判断した。

- 「免疫原性」及び「安全性」に及ぼす[]が低いとされた場合であっても、[]又は[]に関する評価を踏まえて、結果的に CQA として特定されていると考えられること。
- []については、本薬の製造工程で十分に除去されることが実証されている、又はその含量や特性等から安全性に問題ないと考えられるレベルまで低減されると推定されること（審査報告（I）「Ⅱ.2＜提出された資料の概略＞（I）原薬」の項参照）。

②重要工程パラメータ（CPP）の特定

製造工程の工程パラメータについては、以下の手順により CQA に与える影響の大きさが評価され、重要工程パラメータ（以下、「CPP」）が特定された。なお、審査の過程で[]が CQA に追加されたため、[]に対する各工程パラメータの影響が評価され、CPP が追加で特定された。

- ある工程パラメータを目標値から []（[]以下、「[]」）の限界値まで変動させたことにより観察される CQA の変化を []として []。複数の CQA に影響を及ぼす場合は、[]を使用。
- いずれかの CQA に対して []であるパラメータは []CPP として分類。
- いずれかの CQA に対して []であるパラメータは、他の工程パラメータの影響も踏まえた更なる検討の結果も踏まえ []CPP 又は []CPP として分類。
- すべての CQA について []である場合、Non-CPP と分類。

[]に基づく工程パラメータの分類手法は、品質特性に与える影響の大きさに基づく分類手法であることから、本邦の製造販売承認申請書において製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるリスクに応じて区分される一部変更承認申請対象事項及び軽微変更届出対象事項の考え方と一致するとされ、[]CPP を一部変更承認申請対象事項、[]CPP を軽微変更届出対象事項とされた。なお、Non-CPP と分類された工程パラメータは、[]を除き、製造販売承認申請書に記載しない事項とされた。

機構は、検討した範囲で CQA に影響を与えなかったパラメータを []とすることは必ずしも適切ではないと考えること等を踏まえ、上記の製造販売承認申請書へのパ

ラメータの記載に対する考え方を受け入れることは困難と考え、申請者が Non-CPP と分類したパラメータであっても、ウイルス安全性等に関連するパラメータ等については製造販売承認申請書に記載すること等を求めた。

申請者は、適切に対応する旨を回答し、機構はこれを了承した。

③デザインスペースの構築

本申請においては、製造工程のすべての CPP の [] により定義される多次元空間が DS に該当するとされている。

機構は、DS を構築して製品品質を担保する場合には、以下の理由から、CPP の [] だけではなく、申請者が Non-CPP と分類した工程パラメータの [] も含めて DS を構築すべきであると考え、申請者に DS の構成要素について検討を求めた。

- ・ 申請者が実施した [] の結果より、CPP と分類された工程パラメータだけではなく、Non-CPP と分類された工程パラメータについても [] が設定されていること。
- ・ 申請者が Non-CPP と分類した工程パラメータであっても、当該工程パラメータを [] 外で製造したときの製品品質への影響が評価されておらず、製品品質を担保する上で重要な工程パラメータが存在する可能性があると考えられること。

申請者は、Non-CPP と分類していた工程パラメータについても DS の構成要素に含める旨を回答し、機構はこれを了承した。

④各品質特性の品質管理試験戦略の構築及びその頑健性の評価

各品質特性の品質管理試験戦略は、CQA の特定時に用いた [] と [] [] 又は [] の組合せによる RRF の手法により、以下のいずれかに分類された。また、当該分類に基づく考え方のみでは製品の一貫性を管理する上で有用な試験が設定されない可能性があることから、申請者はこれを防ぐための方策を別途定めており、当該方策も考慮した上で品質管理試験戦略が構築されている。なお、審査の過程で機構は抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性を管理するよう求め、申請者は、ADCC 活性を保証するものとして [] を原薬の規格及び試験方法に設定するとし、本薬の品質管理試験戦略が見直された（審査報告（I）「Ⅱ.2<審査の概略>ADCC 活性について」の項参照）。

- ・ コントロールシステム試験（工程内管理試験、出荷試験又は安定性試験）が必要。
- ・ [] のための試験又は [] の [] の [] の際には試験が必要。
- ・ 試験は不要。

*: [] の [] を示す。

†: [] の [] を示す。

なお、上記の []、[] 又は [] に、[] の []、[] 等を考慮した [] も加味した RRF の手法により、構築された品質管理試験戦略の頑健性が確認されている。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。また、DS を構築して製品品質を担保するにあたり、DS 内のすべての条件における実生産スケールでの製造実績がないこと等を考慮するとリスクの残存は否定しきれないものの、一定の頑健性が確認されており、設定された品質管理試験戦略を組み合わせることにより当該リスクは管理可能と考え、本薬の品質は適切に管理されると判断した。

2) 製剤の有効期間について

承認申請時には、製剤の有効期間は、製法 C 原薬を用いて [] (製造所) で製造された製剤 (以下、「[] バッチ」) の長期保存試験結果に基づき、遮光下、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、「36 カ月」として設定されていた (審査報告 (1) 「II. 2<提出された資料の概略> (2) 5) 製剤の安定性」の項参照)。しかしながら、審査報告 (1) 作成中に、製造から [] カ月以上経過した [] バッチで不溶性異物が認められたことから、製法 D 原薬を使用して [] (製造所) で製造された製剤 (以下、「レジストレーションバッチ」) の長期保存試験結果を踏まえ、製剤の有効期間を「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、レジストレーションバッチの長期保存試験結果も確認した上で、遮光下、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、有効期間を 24 カ月とすることを了承した。

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
31	表中	270 (31)	270 (42)
60	18	5/407 例 (2.0%)、6/397 例 (2.5%)	5/407 例 (1.2%)、6/397 例 (1.5%)
82	4	1/9 例 (44%)	1/9 例 (11%)

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、がん化学療法の治療に十分な知識・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〕 トラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 840mg を、2 回目以降は 420mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〔警告〕 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、本剤及び各併用薬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。

〔禁忌〕

1. 本剤の成分に対し過敏症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としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。
2. 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。
3. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4. 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - (1) 前回投与日から 6 週間未満のときには、420mg を投与する。
 - (2) 前回投与日から 6 週間以上のときには、改めて初回投与量の 840mg で投与を行う。なお、次回以降は 420mg を 3 週間間隔で投与する。
5. 本剤投与時には、バイアルから本剤溶液を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に添加し、全量を点滴静注する。