

審査報告書

平成 30 年 8 月 3 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 420 mg/14 mL
[一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（14 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）420 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HER2 陽性の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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 又 は 効 果]

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

（取消線部削除）

[用 法 及 び 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 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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。

（下線部追加）

審査報告(1)

平成30年6月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL
[一般名]	ペルツズマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成29年10月25日
[剤形・含量]	1バイアル（14 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）420 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (取消線部削除)
[申請時の用法・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840 mg を、2回目以降は420 mg 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。 (変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Genentech 社により創製された、HER2 を標的としたヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、HER2 の二量体形成に必須な細胞外領域のドメイン 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。

1.2 開発の経緯等

HER2 陽性の早期乳癌に対する術前・術後薬物療法における本薬の臨床開発として、海外において、Roche 社により、HER2 陽性の早期乳癌の術前患者を対象とした第 II 相試験である①NEOSPHERE 試験、②TRYPHAENA 試験及び③BERENICE 試験がそれぞれ①2007 年 12 月、②2009 年 11 月及び③2014 年 7 月から実施された。また、申請者、Roche 社及び米国 Genentech 社により、HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第 III 相試験（APHINITY 試験）が 2011 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、NEOSPHERE 試験及び TRYPHAENA 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2013 年 4 月及び 2014 年 9 月に本薬の HER2 陽性の早期乳癌に対する術前薬物療法¹⁾に関する承認申請が行われ、それぞれ 2013 年 9 月及び 2015 年 7 月に以下を効能・効果として承認（米国では迅速承認）された。

- 米国：

PERJETA is indicated for use in combination with trastuzumab and docetaxel for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer. This indication is based on demonstration of an improvement in pathological complete response rate. No data are available demonstrating improvement in event-free survival or overall survival.

- EU：

Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy for the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence.

また、米国及び EU では、APHINITY 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 7 月及び 8 月に本薬の HER2 陽性の早期乳癌に対する術後薬物療法に関する承認申請が行われ、それぞれ 2017 年 12 月及び 2018 年 5 月に以下を効能・効果として承認された。なお、米国では、術前薬物療法の迅速承認時に承認条件として付与されていた APHINITY 試験の成績が提出されたことから、術後薬物療法の承認時に術前薬物療法に関する効能・効果が以下のように変更され、完全承認となった。

- 米国：

PERJETA is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy for

¹⁾ 本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項では「手術の補助化学療法」とされている。一方、国内診療ガイドラインにおいて「補助」という表現が使用されていないこと等から、本報告書では「術前・術後薬物療法」等と記載する。なお、両表現が意図している内容は同一である。

- the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer.
 - the adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence.
- EU :
Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence.

なお、2018年5月時点において、本薬は、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法に関する効能・効果にて、42の国又は地域で承認されている。

本邦においては、HER2陽性の早期乳癌の術前患者を対象とした医師主導第Ⅱ相試験(Neo-peaks試験)が2014年8月から実施された。また、申請者により、APHINITY試験への患者の組入れが、2012年4月から開始された。

今般、APHINITY試験、NEOSPHERE試験、TRYPHAENA試験及びNeo-peaks試験を主要な試験成績として、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 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の検出は、固相化した[]標識した本薬、[]標識した本薬及び[]抗体を用いたELISA法により行われ、検出感度は3.59 ng/mLであった。

上記の測定法が用いられたBERENICE試験では、本薬とトラスツズマブが併用投与された。申請者は、検体中の①本薬、②トラスツズマブ及び③抗トラスツズマブ抗体が抗ペルツズマブ抗体の測定に及ぼす影響について、それぞれ以下のように考える旨を説明している。

- ① 抗ペルツズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 200 µg/mL であった。BERENICE 試験で採取された検体のうち 98.7%において、抗ペルツズマブ抗体が測定された時点の血清中本薬濃度が 200 µg/mL 以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗ペルツズマブ抗体の測定に及ぼす影響は限定的である。
- ② 抗ペルツズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中トラスツズマブ濃度の上限値は 200 µg/mL であった。BERENICE 試験ではトラスツズマブの PK は検討されていないものの、BERENICE 試験と同じ用法・用量でトラスツズマブが投与された APHINITY 試験におけるトラスツズマブのトラフ濃度の最大値は 176 µg/mL であったことを考慮すると、検体中のトラスツズマブが抗ペルツズマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低い。
- ③ 本薬とトラスツズマブとの間では相補性決定領域の構造のみが異なる (Cancer Cell 2004; 5: 317-28、Nature 2003; 421: 756-60)。BERENICE 試験で用いられた測定法では、トラスツズマブの相補性決定領域に対する抗体は検出されない。一方、本薬及びトラスツズマブで同一の IgG フレームワーク領域に対する抗体は検出可能であることを考慮すると、トラスツズマブの IgG フレームワーク領域に対して産生された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た可能性はある。なお、トラスツズマブの IgG フレームワーク領域に対して産生された抗トラスツズマブ抗体は、本薬に結合することにより本薬の PK に影響を及ぼす可能性があることから、上記の測定法を用いて抗ペルツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響を検討することは妥当である。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 曝露量と有効性及び安全性との関連

APHINITY 試験から得られたデータに基づき、PPK 解析（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420mg/14mL」参照）により推定された本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.1.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（定常状態におけるトラフ濃度及び AUC）と IDFS イベントの発生の有無との関連について検討された。その結果、IDFS イベントが発生した患者と発生していない患者との間で、定常状態におけるトラフ濃度及び AUC に明確な差異は認められなかった。

6.2.1.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（定常状態における C_{max} 及び AUC）と Grade 3 以上のすべての有害事象、及びプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の下痢（7.R.2.1 参照）の発現率との関連について検討された。その結果、定常状態における C_{max} 及び AUC の中央値（それぞれ 209 µg/mL 及び 2,450 µg·day/mL）超の患者と中央値以下の患者との間で、いずれの有害事象の発現率についても明確な差異は認められなかった。

6.2.2 PTX 及び CBDCA との薬物動態学的相互作用

申請者は、PTX 及び CBDCA と抗体医薬品である本薬の消失経路はそれぞれ異なること (Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61: 222-9、Cancer Res 1984; 44: 1693-7 等) を考慮すると、本薬と PTX 及び CBDCA との併用投与により、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.3 抗ペルツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響

抗ペルツズマブ抗体の発現状況が、BERENICE 試験において検討された。その結果、本薬投与後に検体が採取された患者 (392 例) のうち、16 例 (4.1%) で抗ペルツズマブ抗体が検出された。

申請者は、抗ペルツズマブ抗体の測定時点において、抗ペルツズマブ抗体陽性患者の血清中本薬濃度の範囲は、陰性患者の血清中本薬濃度の範囲内であったこと (表 1) 等を考慮すると、本薬の PK に対する抗ペルツズマブ抗体の明確な影響は認められていない旨を説明している。

表 1 抗ペルツズマブ抗体の陽性患者及び陰性患者における血清中本薬濃度 (µg/mL)

コホート	測定時点	n	抗ペルツズマブ抗体陽性患者	n	抗ペルツズマブ抗体陰性患者
A	第 8 サイクル第 21 日目	5	46.6~125	152	6.81~158
	第 14 サイクル第 1 日目投与前	7	37~115	145	33.4~300
	第 18 サイクル第 1 日目投与前	7	46.4~117	143	32.2~342
B	第 8 サイクル第 21 日目	6	29.5~68.4	167	8.41~244
	第 14 サイクル第 1 日目投与前	6	41.6~120	144	27.3~220
	第 18 サイクル第 1 日目投与前	6	44.7~119	150	40.7~222

最小値~最大値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	Neo-peaks	II	HER2 陽性の早期乳癌の術前患者	205 ① 51 ② 52 ③ 102	① TCH との併用で本薬を Q3W で 6 サイクル投与 ② TCH との併用で本薬を Q3W で 4 サイクル投与後、T-DM1 との併用で本薬を Q3W で投与 ③ T-DM1 との併用で本薬を Q3W で 4 サイクル投与後、治療効果に応じて、T-DM1 との併用で本薬を Q3W で 2 サイクル投与、又は FEC を 4 サイクル投与	有効性 安全性
	国際共同	APHINITY	III	HER2 陽性の早期乳癌の術後患者	4,805 ① 2,400 ② 2,405	トラスツズマブ及び化学療法 (FEC、FAC、AC、EC 又は DTX/CBDCA) の併用で、①本薬又は②プラセボを Q3W で最長 1 年間投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	NEOSPHERE	II	HER2 陽性の早期乳癌の術前患者	417 ①107 ②107 ③107 ④ 96	① 術前にトラスツズマブと DTX を 4 サイクル投与。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与。 ② 術前にトラスツズマブと DTX との併用で本薬を Q3W で 4 サイクル投与。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与。 ③ 術前にトラスツズマブとの併用で本薬を Q3W で 4 サイクル投与。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で DTX を 4 サイクル、FEC を 3 サイクル投与。 ④ 術前に DTX との併用で本薬を Q3W で 4 サイクル投与。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与。	有効性 安全性
		TRYPHAENA	II	HER2 陽性の早期乳癌の術前患者	225 ①73 ②75 ③77	① トラスツズマブと FEC との併用で本薬を Q3W で 3 サイクル投与後、トラスツズマブと DTX との併用で本薬を Q3W で 3 サイクル投与 ② FEC を 3 サイクル投与後、トラスツズマブと DTX との併用で本薬を Q3W で 3 サイクル投与 ③ TCH との併用で本薬を Q3W で 6 サイクル投与	忍容性 安全性 有効性
参考	海外	BERENICE	II	HER2 陽性の早期乳癌の術前患者	401 ①199 ②202	① ddAC 投与後、トラスツズマブと PTX との併用で本薬を Q3W で投与 ② FEC 投与後、トラスツズマブと DTX との併用で本薬を Q3W で投与	安全性 有効性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 3 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 3 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
AC	3 週間を 1 サイクルとして、ADM 60 mg/m ² 及び CPA 500~600 mg/m ² を静脈内投与。
ddAC	2 週間を 1 サイクルとして、ADM 60 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を静脈内投与。
CBDCA	APHINITY 試験：3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量（最大 900 mg/body まで）を静脈内投与。 Neo-Peaks 試験及び TRYPHAENA 試験：3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量を静脈内投与。
DTX	Neo-Peaks 試験：3 週間を 1 サイクルとして、75 mg/m ² を静脈内投与。 APHINITY 試験及び NEOSPHERE 試験：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルに 75 mg/m ² を、忍容性が認められた場合には、第 2 サイクル以降は担当医師の判断で 75 又は 100 mg/m ² を静脈内投与。 TRYPHAENA 試験及び BERENICE 試験：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルに 75 mg/m ² を静脈内投与し、DLT が認められない場合には、第 2 サイクル以降は 100 mg/m ² を静脈内投与。
EC	3 週間を 1 サイクルとして、EPI 90~120 mg/m ² 及び CPA 500~600 mg/m ² を静脈内投与。
FAC	3 週間を 1 サイクルとして、5-FU 500~600 mg/m ² 、ADM 50 mg/m ² 及び CPA 500~600 mg/m ² を静脈内投与。

	用法・用量
FEC	Neo-peaks試験：3週間を1サイクルとして、5-FU 500 mg/m ² 、EPI 100 mg/m ² 及びCPA 500 mg/m ² を静脈内投与。 APHINITY試験：3週間を1サイクルとして、5-FU 500～600 mg/m ² 、EPI 90～120 mg/m ² 及びCPA 500～600 mg/m ² を静脈内投与。 NEOSPHERE試験：3週間を1サイクルとして、5-FU 600 mg/m ² 、EPI 90 mg/m ² 及びCPA 600 mg/m ² を静脈内投与。 TRYPHAENA試験及びBERENICE試験：3週間を1サイクルとして、5-FU 500 mg/m ² 、EPI 100 mg/m ² 及びCPA 600 mg/m ² を静脈内投与。
PTX	80 mg/m ² を QW で静脈内投与。
TCH	Neo-Peaks 試験：3 週間を 1 サイクルとして、DTX 75 mg/m ² 、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及びトラスツズマブを初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を静脈内投与。なお、いずれかのサイクルでトラスツズマブが投与されず、その期間が 6 週間を超える場合には再度初回用量の 8 mg/kg を投与。 APHINITY 試験：3 週間を 1 サイクルとして、DTX 75 mg/m ² 、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量（最大 900 mg/body まで）及びトラスツズマブを初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を静脈内投与。なお、いずれかのサイクルでトラスツズマブが投与されず、その期間が 6 週間を超える場合には再度初回用量の 8 mg/kg を投与。 TRYPHAENA 試験：3 週間を 1 サイクルとして、DTX 75 mg/m ² 、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及びトラスツズマブを初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を静脈内投与。なお、いずれかのサイクルでトラスツズマブが投与されず、その期間が 4 週間を超える場合には再度初回用量の 8 mg/kg を投与。
T-DM1	3 週間を 1 サイクルとして、3.6 mg/kg を静脈内投与。
トラスツズマブ	3 週間を 1 サイクルとして、初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を静脈内投与。なお、トラスツズマブの投与されない期間が 6 週間を超える場合には再度初回用量の 8 mg/kg を投与。
本薬	3 週間を 1 サイクルとして、初回 840 mg、2 回目以降 420 mg を静脈内投与。なお、本薬が投与されない期間が 6 週間を超える場合には再度初回用量の 840 mg を投与。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：Neo-peaks 試験＜2014 年 8 月～2016 年 11 月 [データカットオフ日：2016 年 11 月 16 日] >）

HER2 陽性の早期乳癌²⁾ の術前患者（目標症例数：200 例）を対象に、本薬/TCH 投与（A 群）、本薬/TCH 投与後に本薬/T-DM1 投与（B 群）、並びに本薬/T-DM1 又は本薬/T-DM1 投与後に FEC 投与（C 群）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、国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、A 群では TCH との併用で本薬を 6 サイクル、B 群では TCH との併用で本薬を 4 サイクル投与した後、T-DM1 との併用で本薬を 4 サイクル、C 群では T-DM1 との併用で本薬を 4 サイクル投与した後、治療効果に応じて³⁾ T-DM1 との併用で本薬をさらに 2 サイクル、又は FEC を 4 サイクル投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り継続することとされた。なお、B 及び C 群の本薬と T-DM1 との併用投与期間中には、ER 陽性の患者に対しては、内分泌療法（閉経前の患者にはタモキシフェン 20 mg を QD で経口投与及びリュープロレリン 11.25 mg を 12 週間に 1 回皮下投与、閉経後の患者にはレトロゾール 2.5 mg を QD で経口投与）を併用することとされた。

本試験に登録され無作為化された 205 例（A 群 51 例、B 群 52 例、C 群 102 例）のうち、治験薬が投与された 204 例（A 群 51 例、B 群 52 例、C 群 101 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

²⁾ TNM 分類で T1c～T3、N0～N1 に該当する遠隔転移を有しない患者が組み入れられた。

³⁾ 3 サイクル投与後の病理検査及び 4 サイクル投与後の RECIST v.1.1 に基づく画像評価で①CR、②PR かつ Ki67（細胞増殖関連タンパク）が 10%以下、③PR かつ浸潤癌なし、又は④SD かつ浸潤なしの場合には、T-DM1 と本薬との併用投与をさらに 2 サイクル追加することとされた。また、⑤PD、⑥SD かつ浸潤癌あり、⑦PR かつ Ki67 が 10%を超える場合には、FEC に切り替えることとされた。

本試験の主要評価項目は中央判定によるpCR⁴⁾率とされ、表4のとおりであった。なお、各群のpCR率を推定することが目的とされた。

表4 pCR率の主要解析結果（中央判定、FAS、2016年11月16日データカットオフ）

	A群	B群	C群*
	51例	52例	101例
pCR	29	37	58
pCR率 [95%CI] (%)	56.9 [42.2, 70.7]	71.2 [56.9, 82.9]	57.4 [47.2, 67.2]

*: FEC投与後にpCRが得られた場合にはpCRと判定された。

安全性について、治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：APHINITY試験<2011年11月～実施中 [データカットオフ日：2016年12月19日]>）

HER2陽性の早期乳癌⁵⁾の術後患者（目標症例数：4,800例⁶⁾）を対象に、術後薬物療法として行われるトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む42の国又は地域、548施設で実施された。

用法・用量は、以下のいずれかを治験責任医師が選択⁷⁾することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、継続することとされた。

- FEC、FAC、EC又はACのいずれかを3又は4サイクル投与した後、DTX又はPTXとトラスツズマブとの併用で本薬又はプラセボをQ3Wで3又は4サイクル投与し、4又は5サイクル目以降はトラスツズマブとの併用で本薬又はプラセボをQ3Wで最長1年間静脈内投与する。
- TCHとの併用で本薬又はプラセボをQ3Wで6サイクル投与し、7サイクル目以降はトラスツズマブとの併用で本薬又はプラセボをQ3Wで最長1年間静脈内投与する。

本試験に登録され無作為化された4,805例（本薬群2,400例、プラセボ群2,405例）のうち、同意取得時に本人のものとは異なる個人情報を用いて試験に登録していることが判明したプラセボ群の1例を除く4,804例（本薬群2,400例、プラセボ群2,404例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、35例（本薬群22例、プラセボ群13例）には治験薬が投与されず、また、本薬群のうち本薬が投与されず化学療法のみが投与された38例がプラセボ群、プラセボ群のうち本薬の投与

4) 術後の病理組織学的検査で、乳房内に浸潤癌を認めず、かつ腋窩リンパ節の転移を認めないことと定義された。

5) ①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③(i)核異型度がGrade3、(ii)HR陰性、(iii)35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者が組み入れられた。

6) 試験開始時には、リンパ節転移を有する患者及び有しない患者がそれぞれ65%及び35%の割合で組み入れられることを想定し、リンパ節転移の状況（原発巣の腫瘍径が1cm以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移なし、1~3個のリンパ節転移あり、4個以上のリンパ節転移あり）を割付け因子とした上で、リンパ節転移の有無に関係なく目標症例数が3,800例と設定された（治験実施計画書A版）。しかしながら、約1,900例の登録時点（2012年9月）でリンパ節転移を有しない患者の登録が試験開始時に想定していた2倍近くに達していたことが判明し、主解析の実施時期が大幅に遅れることが想定されたことから、リンパ節転移を有する患者を事前計画に近い割合で本試験に組み入れることを目的として、目標症例数を4,800例に変更するとともに、リンパ節転移を有する患者のみ登録を継続することとされた（治験実施計画書B版（2012年11月20日付け））。

7) 本薬群又はプラセボ群への割付けは無作為化された。

を受けた 24 例が本薬群としてそれぞれ取り扱われたため 4,769 例（本薬群 2,364 例、プラセボ群 2,405 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は治験責任医師判定による IDFS⁸⁾ とされ、プラセボ群に対する本薬群の IDFS の優越性を検証することを目的として 379 件のイベントが観察された時点で解析することとされた。また、IDFS の主要解析において統計学的に有意な結果が得られた場合には、副次評価項目とされた IDFS-SPNBC、無病生存期間、OS 及び再発までの期間の順に階層的に解析を実施することが計画された。なお、OS について有効性評価を目的とした 3 回の間中解析の実施が計画され、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を利用することとされた。

主要解析時点(2016年12月19日データカットオフ)における IDFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 5 IDFS の解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 12 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	2,400	2,404
イベント数 (%)	171 (7.1)	210 (8.7)
3年 IDFS 率 [95%CI] (%)	94.06 [93.09, 95.03]	93.24 [92.21, 94.26]
ハザード比 [95%CI] *1		0.81 [0.66, 1.00]
p 値 (両側) *2		0.0446

*1: リンパ節転移の状況 (原発巣の腫瘍径が 1 cm 以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が 1 cm 超でリンパ節転移なし、1~3 個のリンパ節転移あり、4 個以上のリンパ節転移あり)、治験実施計画書 (A 版、B 版)、HR の発現状況 (陽性、陰性) 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: リンパ節転移の状況 (原発巣の腫瘍径が 1 cm 以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が 1 cm 超でリンパ節転移なし、1~3 個のリンパ節転移あり、4 個以上のリンパ節転移あり)、治験実施計画書 (A 版、B 版)、HR の発現状況 (陽性、陰性) 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

⁸⁾ 無作為化から以下のいずれかの最初の発生日までの時間として定義された。

- ①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域 (腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚) における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌及び⑤乳癌、乳癌以外の癌、又は理由不明を含むあらゆる理由による死亡。

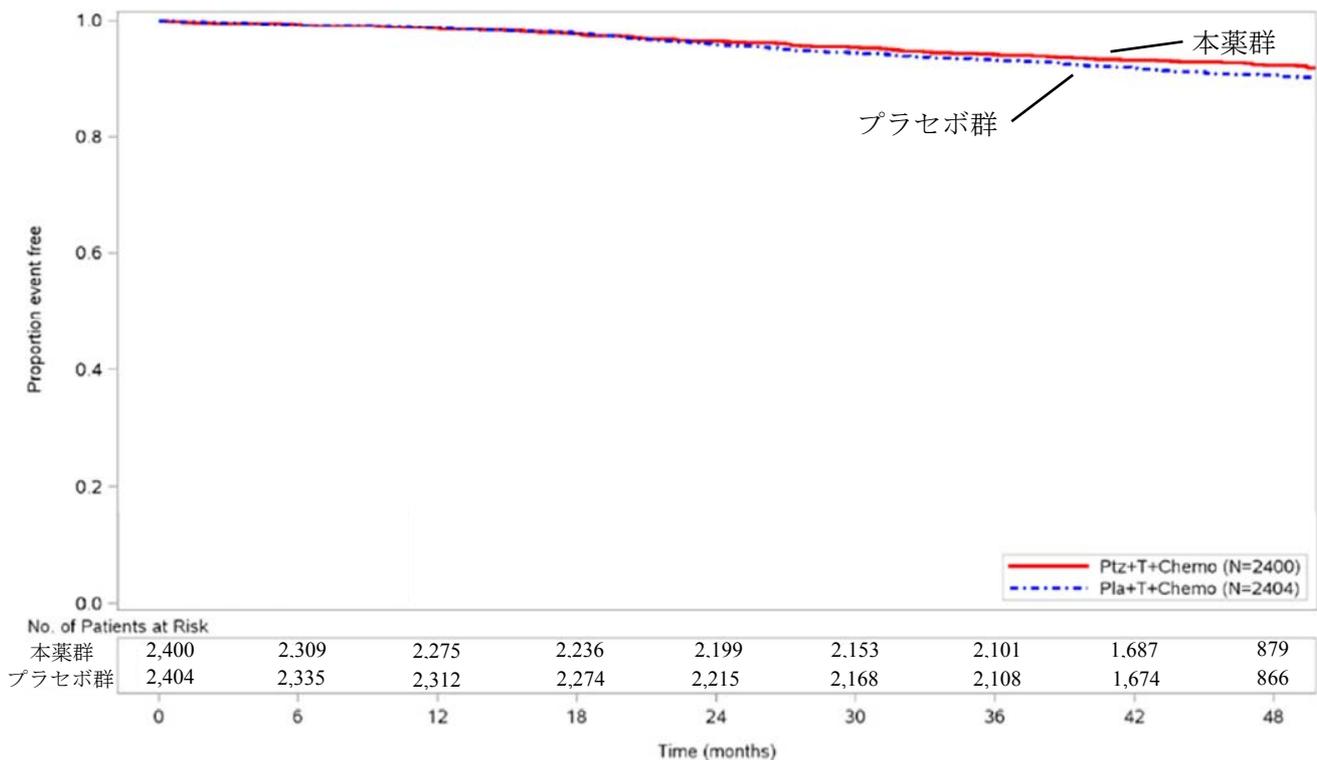


図1 IDFSの解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2016年12月19日データカットオフ）

安全性について、試験期間中の死亡は、本薬群で73/2,364例（3.1%）、プラセボ群で95/2,405例（4.0%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群48例、プラセボ群63例）を除く患者の死因は、本薬群で急性骨髄性白血病2例、肺の悪性新生物、敗血症、発熱性好中球減少症、心原性ショック、僧帽弁疾患、交通事故、くも膜下出血/脳出血、高カリウム血症、腺癌、胃癌、消化器癌、神経膠芽細胞腫、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、舌の悪性新生物（病期不明）、ILD、誤嚥性肺炎、多発性肺塞栓症、ダイビング事故、頭蓋の外傷/意識喪失、銃による無理心中、肺気腫に因果関係がある呼吸不全、自殺及び原因不明各1例、プラセボ群で不明5例、肺の悪性新生物、膵腺癌及び肺塞栓症各2例、急性骨髄性白血病、敗血症、急性心筋梗塞、心停止、心不全、大腸炎、消化管穿孔、腸管虚血、肺感染、敗血症性ショック、胃新生物、骨髄性白血病、小細胞肺癌、肺線維症、出血性症候群/肝代謝不全、腎不全、血栓塞栓、対側乳癌、脳出血、自殺及び自殺企図各1例であり、うち、本薬群の舌の悪性新生物（病期不明）及び不明各1例、プラセボ群の心不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3～5.3.5.1-6：NEOSPHERE試験＜2007年12月～2014年9月〔データカットオフ日：2009年12月22日〕＞）

HER2陽性の早期乳癌⁹⁾の術前患者（目標症例数：400例）を対象に、トラスツズマブとDTXの併用投与（A群）、DTX、トラスツズマブ及び本薬の併用投与（B群）、トラスツズマブと本薬の併用投与（C群）並びにDTXと本薬の併用投与（D群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外16の国又は地域、59施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り継続することとされた。

⁹⁾ 原発巣の腫瘍径が2 cm超で遠隔転移を有しない患者が組み入れられた。

- A 群：3 週間を 1 サイクルとして、術前にトラスツズマブ及び DTX を 4 サイクル併用投与した後、手術を施行する。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与する。
- B 群：3 週間を 1 サイクルとして、術前にトラスツズマブと DTX との併用で本薬を 4 サイクル投与した後、手術を施行する。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与する。
- C 群：3 週間を 1 サイクルとして、術前にトラスツズマブとの併用で本薬を 4 サイクル投与した後、手術を施行する。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で DTX を 4 サイクル、さらに FEC を 3 サイクル投与する。
- D 群：3 週間を 1 サイクルとして、術前に DTX との併用で本薬を 4 サイクル投与した後、手術を施行する。術後にトラスツズマブ（最長 1 年間）との併用で FEC を 3 サイクル投与する。

本試験に登録され無作為化された 417 例（A 群 107 例、B 群 107 例、C 群 107 例、D 群 96 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった A 群の 1 例が除外され、また B 群に割り付けられたものの C 群の治療を受けた 1 例が C 群に、D 群に割り付けられたものの A 群又は B 群の治療を受けた各 1 例がそれぞれ A 群又は B 群として取り扱うこととされ、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た。

本試験の主要評価項目は治験責任医師判定による pCR¹⁰⁾ 率とされ、A 群に対する B 群及び C 群、並びに B 群に対する D 群の比較を行うこととされた。なお、第一種の過誤確率を 20%以下に維持するため、Simes 法を用いて多重性の調整が行われた。

主要解析時点（2009 年 12 月 22 日データカットオフ）における pCR 率の結果は、表 6 のとおりであり、A 群に対する B 群の優越性、及び D 群に対する B 群の優越性が示された。

表 6 pCR 率の解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 12 月 22 日データカットオフ）

	A 群 107例	B 群 107例	C 群 107例	D 群 96例
pCR	31	49	18	23
pCR 率 [95%CI] (%)	29.0 [20.6, 38.5]	45.8 [36.1, 55.7]	16.8 [10.3, 25.3]	24.0 [15.8, 33.7]
p 値 (両側) *1	-	0.0141*2	0.0198*2	0.0030*3

*1：乳癌の状態（T2 又は 3 かつ N0 又は 1、T2 又は 3 かつ N2 又は 3 並びにリンパ節転移の状況を問わず T4a、b 又は c、リンパ節転移の状況を問わず T4d）及び HR の発現状況（陽性、陰性）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel の正確検定、有意水準（両側）0.2、*2：A 群との比較、*3：B 群との比較

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、B 群 1/107 例（0.9%）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。

7.1.3.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1～5.3.5.2-4：TRYPHAENA 試験＜2009 年 11 月～2016 年 1 月 [データカットオフ日：2016 年 1 月 25 日] >）

HER2 陽性の早期乳癌の術前患者¹¹⁾（目標症例数：225 例）を対象に、①本薬/FEC/トラスツズマブ投与後に本薬/DTX/トラスツズマブ投与（A 群）、②FEC 投与後に本薬/DTX/トラスツズマブ投与（B 群）及び③本薬/TCH 投与（C 群）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 19 カ国、44 施設で実施された。

¹⁰⁾ 術後の病理組織学的検査で乳房内に浸潤癌を認めないことと定義された。

¹¹⁾ 原発巣の腫瘍径が 2 cm 超で遠隔転移を有しない患者が組み入れられた。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り継続することとされた。

A 群：3 週間を 1 サイクルとして、FEC とトラスツズマブとの併用で本薬を 3 サイクル投与した後、DTX とトラスツズマブとの併用で本薬を 3 サイクル投与する。

B 群：3 週間を 1 サイクルとして、FEC を 3 サイクル投与した後、DTX とトラスツズマブとの併用で本薬を 3 サイクル投与する。

C 群：3 週間を 1 サイクルとして、TCH との併用で本薬を 6 サイクル投与する。

本試験に登録され無作為化された 225 例（A 群 73 例、B 群 75 例、C 群 77 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 223 例（A 群 72 例、B 群 75 例、C 群 76 例）が安全性の解析対象集団とされた。

主要解析時点（2011 年 6 月 21 日データカットオフ）における治験責任医師判定による pCR 率¹²⁾の結果は、表 7 のとおりであった。なお、各群の pCR 率を推定することが目的とされた。

表 7 pCR 率の解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2011 年 6 月 21 日データカットオフ）

	A 群 73例	B 群 75例	C 群 77例
pCR	45	43	51
pCR 率 [95%CI] (%)	61.6 [49.5, 72.8]	57.3 [45.4, 68.7]	66.2 [54.6, 76.6]

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.4.1 及び 2：BERENICE 試験＜2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2016 年 3 月 3 日] >）

HER2 陽性の早期乳癌の術前患者（目標症例数：400 例）を対象に、①ddAC 投与後にトラスツズマブ、PTX 及び本薬の併用投与（コホート A）並びに②FEC 投与後にトラスツズマブ、DTX 及び本薬の併用投与（コホート B）の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 12 カ国、75 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り継続することとされた。

コホート A：術前に、2 週間を 1 サイクルとして、ddAC を 4 サイクル投与した後、3 週間を 1 サイクルとして、PTX とトラスツズマブとの併用で本薬を 4 サイクル投与し、手術を施行する。術後に、3 週間を 1 サイクルとして、トラスツズマブとの併用で本薬を 13 サイクル投与する。

コホート B：3 週間を 1 サイクルとして、術前に、FEC を 4 サイクル投与した後、DTX とトラスツズマブとの併用で本薬を 4 サイクル投与し、手術を施行する。術後に、3 週間を 1 サイクルとしてトラスツズマブとの併用で本薬を 13 サイクル投与する。

¹²⁾ 術後の病理組織学的検査で乳房内に浸潤癌を認めないことと定義された。

本試験に登録された401例（コホートA：199例、コホートB：202例）のうち、術前薬物療法として治験薬が投与された397例（コホートA：199例、コホートB：198例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は手術後の治験薬初回投与前日までの死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験はAPHINITY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。なお、日本人のHER2陽性の早期乳癌の術後患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、APHINITY試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、以下に示す検討の結果、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対してトラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、IRR、ILD、発疹、過敏症/アナフィラキシー）（「平成25年4月9日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注420mg/14mL」、「パーージェタ点滴静注の添付文書」参照）、及びTLSであり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、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、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、APHINITY試験、NEOSPHERE試験、TRYPHAENA試験及びNeo-peaks試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

APHINITY試験、NEOSPHERE試験、TRYPHAENA試験及びNeo-peaks試験における、安全性の概要は表8のとおりであった。

表8 安全性の概要 (APHINITY試験及びNeo-peaks試験)

	例数 (%)				
	APHINITY 試験		Neo-peaks 試験		
	本薬群 2,364 例	プラセボ群 2,405 例	A 群 51 例	B 群 52 例	C 群 101 例
全有害事象	2,361 (99.9)	2,392 (99.5)	51 (100)	52 (100)	101 (100)
Grade 3 以上の有害事象	1,518 (64.2)	1,379 (57.3)	43 (84.3)	40 (76.9)	43 (42.6)
死亡に至った有害事象	10 (0.4)	14 (0.6)	0	0	0
重篤な有害事象	692 (29.3)	585 (24.3)	9 (17.6)	7 (13.5)	4 (4.0)
投与中止に至った有害事象	309 (13.1)	277 (11.5)	1 (2.0)	0	0
休薬に至った有害事象	910 (38.5)	815 (33.9)	4 (7.8)	13 (25.0)	20 (19.8)
減量に至った有害事象	634 (26.8)	471 (19.6)	14 (27.5)	15 (28.8)	13 (12.9)

表8 安全性の概要 (NEOSPHERE試験)

	例数 (%)			
	NEOSPHERE 試験			
	A 群 107 例	B 群 107 例	C 群 108 例	D 群 94 例
全有害事象	105 (98.1)	105 (98.1)	78 (72.2)	93 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	78 (72.9)	67 (62.6)	7 (6.5)	66 (70.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.9)	0	0
重篤な有害事象	18 (16.8)	11 (10.3)	4 (3.7)	16 (17.0)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (2.1)
休薬等に至った有害事象*1	37 (34.6)	35 (32.7)	16 (14.8)	41 (43.6)
併用化学療法の休薬等に至った有害事象*2	35 (32.7)	33 (30.8)	4 (3.7)	39 (41.5)

*1：治験薬の休薬に至った有害事象並びに併用化学療法 (DTX 及び FEC) の減量に至った有害事象及び投与遅延に至った有害事象を集計、*2：併用化学療法 (DTX 及び FEC) の休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与遅延に至った有害事象を集計。

表8 安全性の概要 (TRYPHAENA試験)

	例数 (%)		
	TRYPHAENA 試験		
	A 群 72 例	B 群 75 例	C 群 76 例
全有害事象	72 (100)	72 (96.0)	76 (100)
Grade 3 以上の有害事象	50 (69.4)	45 (60.0)	56 (73.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	20 (27.8)	15 (20.0)	27 (35.5)
投与中止に至った有害事象	4 (5.6)	5 (6.7)	6 (7.9)
休薬等に至った有害事象*	26 (36.1)	22 (29.3)	38 (50.0)

*: 治験薬の休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与遅延に至った有害事象を集計。

APHINITY試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢 (本薬群：1,683例 (71.2%)、プラセボ群：1,086例 (45.2%)、以下、同順)、発疹 (609例 (25.8%)、488例 (20.3%)) 及びそう痒症 (331例 (14.0%)、217例 (9.0%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、下痢 (232例 (9.8%)、90例 (3.7%)) 及び貧血 (163例 (6.9%)、113例 (4.7%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢 (83例 (3.5%)、21例 (0.9%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢 (151例 (6.4%)、56例 (2.3%)) であった。

NEOSPHERE試験のいずれかの群において、発現率が30%以上の全Gradeの有害事象は、脱毛症（A群：70例（65.4%）、B群：68例（63.6%）、C群：1例（0.9%）、D群：63例（67.0%）、以下、同順）、好中球減少症（67例（62.6%）、54例（50.5%）、1例（0.9%）、59例（62.8%））、悪心（39例（36.4%）、41例（38.3%）、15例（13.9%）、34例（36.2%））及び下痢（36例（33.6%）、49例（45.8%）、30例（27.8%）、51例（54.3%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（61例（57.0%）、48例（44.9%）、1例（0.9%）、52例（55.3%））及び白血球減少症（13例（12.1%）、5例（4.7%）、0例、7例（7.4%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの群で発現率が10%以上の休薬に至った有害事象は好中球減少症（10例（9.3%）、6例（5.6%）、1例（0.9%）、15例（16.0%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上の用量変更に至った有害事象は好中球減少症（10例（9.3%）、6例（5.6%）、1例（0.9%）、15例（16.0%））であった。

TRYPHAENA試験のいずれかの群において、発現率が30%以上の全Gradeの有害事象は、下痢（A群：44例（61.1%）、B群：46例（61.3%）、C群：55例（72.4%）、以下、同順）、悪心（38例（52.8%）、40例（53.3%）、34例（44.7%））、好中球減少症（37例（51.4%）、35例（46.7%）、37例（48.7%））、脱毛症（35例（48.6%）、39例（52.0%）、41例（53.9%））、嘔吐（29例（40.3%）、27例（36.0%）、30例（39.5%））及び疲労（26例（36.1%）、27例（36.0%）、32例（42.1%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（34例（47.2%）、32例（42.7%）、35例（46.1%））、白血球減少症（14例（19.4%）、9例（12.0%）、9例（11.8%））、発熱性好中球減少症（13例（18.1%）、7例（9.3%）、13例（17.1%））、血小板減少症（0例、0例、9例（11.8%））、下痢（3例（4.2%）、4例（5.3%）、9例（11.8%））及び貧血（1例（1.4%）、2例（2.7%）、13例（17.1%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの群で発現率が10%以上の重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（10例（13.9%）、4例（5.3%）、11例（14.5%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上の休薬又は用量変更に至った有害事象は好中球減少症（10例（13.9%）、11例（14.7%）、11例（14.5%））、貧血（2例（2.8%）、0例、16例（21.1%））及び血小板減少症（0例、0例、12例（15.8%））であった。

Neo-peaks試験のいずれかの群において、発現率が40%以上の全Gradeの有害事象は、脱毛症（A群：48例（94.1%）、B群：45例（86.5%）、C群：21例（20.8%）、以下、同順）、下痢（45例（88.2%）、39例（75.0%）、39例（38.6%））、白血球数減少（44例（86.3%）、38例（73.1%）、15例（14.9%））、好中球減少症（43例（84.3%）、40例（76.9%）、24例（23.8%））、口内炎（40例（78.4%）、31例（59.6%）、40例（39.6%））、悪心（39例（76.5%）、39例（75.0%）、59例（58.4%））、味覚異常（35例（68.6%）、38例（73.1%）、27例（26.7%））、便秘（28例（54.9%）、23例（44.2%）、21例（20.8%））、貧血（27例（52.9%）、31例（59.6%）、14例（13.9%））、倦怠感（27例（52.9%）、25例（48.1%）、34例（33.7%））、末梢性ニューロパチー（25例（49.0%）、28例（53.8%）、11例（10.9%））、食欲減退（25例（49.0%）、21例（40.4%）、28例（27.7%））、ALT増加（23例（45.1%）、23例（44.2%）、57例（56.4%））、嘔吐（22例（43.1%）、22例（42.3%）、15例（14.9%））、AST増加（17例（33.3%）、22例（42.3%）、55例（54.5%））、血小板数減少（12例（23.5%）、30例（57.7%）、72例（71.3%））及び注入に伴う反応（10例（19.6%）、21例（40.4%）、58例（57.4%））であった。いずれかの群で発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（42例（82.4%）、36例（69.2%）、5例（5.0%））、白血球数減少（35例（68.6%）、28例（53.8%）、3例（3.0%））、ALT増加（2例（3.9%）、6例（11.5%）、8例（7.9%））、発熱性好中球数減少症（11例（21.6%）、8例（15.4%）、7例（6.9%））及び血小板数減少（0例、10例

(19.2%)、24例(23.8%))であった。いずれかの群で発現率が10%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。いずれかの群で発現率が10%以上の休薬に至った有害事象は注入に伴う反応(2例(3.9%)、10例(19.2%)、13例(12.9%))であった。

また、申請者は、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者と既承認のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者との間での本薬投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

HER2陽性の早期乳癌の術後患者を対象としたAPHINITY試験の本薬群及びHER2陽性の早期乳癌の術前患者を対象としたNEOSPHERE試験のB群¹³⁾において認められた有害事象について、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CLEOPATRA試験)の本薬群における発現状況と比較した結果は表9のとおりであった。

表9 HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者及びHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	HER2陽性の 早期乳癌の術後患者 2,364例	HER2陽性の 早期乳癌の術前患者 107例	HER2陽性の 手術不能又は再発乳癌患者 407例
全有害事象	2,361 (99.9)	105 (98.1)	406 (99.8)
Grade 3以上の有害事象	1,518 (64.2)	67 (62.6)	302 (74.2)
死亡に至った有害事象	10 (0.4)	1 (0.9)	8 (2.0)
重篤な有害事象	692 (29.3)	11 (10.3)	140 (34.4)
本薬の投与中止に至った有害事象	166 (7.0)	0	25 (6.1)
本薬の休薬又は減量に至った有害事象	723 (30.6)	10 (9.3)	149 (36.6)

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者と比較してHER2陽性の早期乳癌の術後患者で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、悪心(HER2陽性の早期乳癌の術後患者:1,632例(69.0%)、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者:172例(42.3%)、以下、同順)、脱毛症(1,577例(66.7%)、248例(60.9%)、疲労(1,154例(48.8%)、153例(37.6%)、嘔吐(768例(32.5%)、98例(24.1%)、便秘(684例(28.9%)、61例(15.0%)、関節痛(678例(28.7%)、64例(15.7%)、口内炎(671例(28.4%)、77例(18.9%)、味覚異常(614例(26.0%)、75例(18.4%)、ほてり(482例(20.4%)、21例(5.2%)、鼻出血(430例(18.2%)、37例(9.1%)、末梢性感覚ニューロパチー(427例(18.1%)、49例(12.0%)、好中球数減少(327例(13.8%)、0例)、放射線皮膚損傷(298例(12.6%)、3例(0.7%)、白血球数減少(234例(9.9%)、0例)、爪変色(175例(7.4%)、7例(1.7%)、ALT増加(221例(9.3%)、15例(3.7%)及び駆出率減少(124例(5.2%)、1例(0.2%))であった。同様にHER2陽性の早期乳癌の術後患者で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血(163例(6.9%)、10例(2.5%)、好中球数減少(228例(9.6%)、0例)及び白血球数減少(111例(4.7%)、0例)であった。同様にHER2陽性の早期乳癌の術後患者で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、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。同様にHER2陽性の早期乳癌の術後患者で発現率が2%以上高かった本薬の休薬又は減量に至った有害事象は、好中球数減少(72例(3.0%)、0例)であった。

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者と比較してHER2陽性の早期乳癌の術前患者で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は認められなかった。同様にHER2陽性の早期乳癌の術前患者で発現率が

¹³⁾ NEOSPHERE試験のB群とCLEOPATRA試験の本薬群の本薬及び併用する化学療法の用法・用量が同一であることから、比較対象とした。

2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、脱毛症（HER2陽性の早期乳癌の術前患者：68例（63.6%）、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者：248例（60.9%））であった。同様にHER2陽性の早期乳癌の術前患者で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、並びに本薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

以上より、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者と比較して、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者で新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として実施中の使用成績調査（PER1301調査）で認められた副作用は、いずれも本薬の既知の事象であり、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

APHINITY試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、及びHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者と比較してHER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者で発現率が高かった有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であり、休薬等の対応を行うことで管理可能であったことを考慮すると、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていない。

以上より、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、HER2陽性の早期乳癌の術後・術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 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。

APHINITY 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（APHINITY 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 147 例	外国人患者 2,217 例
全有害事象	147 (100)	2,214 (99.9)
Grade 3 以上の有害事象	100 (68.0)	1,418 (64.0)
死亡に至った有害事象	5 (3.4)	68 (3.1)
重篤な有害事象	26 (17.7)	666 (30.0)
投与中止に至った有害事象	22 (15.0)	287 (12.9)
休薬に至った有害事象	81 (55.1)	829 (37.4)
減量に至った有害事象	54 (36.7)	580 (26.2)

APHINITY 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 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、口内炎（日本人患者：105 例（71.4%）、外国人患者：566 例（25.5%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（99 例（67.3%）、328 例（14.8%））、味覚異常（97 例（66.0%）、517 例（23.3%））、便秘（90 例（61.2%）、594 例（26.8%））、食欲減退（78 例（53.1%）、487 例（22.0%））、鼻咽頭炎（74 例（50.3%）、242 例（10.9%））、好中球数減少（62 例（42.2%）、265 例（12.0%））及び倦怠感（51 例（34.7%）、27 例（1.2%））、であった。同様に発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（48 例（32.7%）、180 例（8.1%））、発熱性好中球減少症（31 例（21.1%）、256 例（11.5%））及び食欲減退（9 例（6.1%）、9 例（0.4%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。同様に発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（4 例（2.7%）、4 例（0.2%））であった。同様に 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少（35 例（23.8%）、68 例（3.1%））、ALT 増加（6 例（4.1%）、40 例（1.8%））、鼻咽頭炎（8 例（5.4%）、25 例（1.1%））、白血球数減少（10 例（6.8%）、20 例（0.9%））及び末梢性感覚ニューロパチー（5 例（3.4%）、6 例（0.3%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（22 例（15.0%）、96 例（4.3%））、発熱（9 例（6.1%）、14 例（0.6%））及び好中球数減少（7 例（4.8%）、22 例（1.0%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった上記の事象はいずれも本薬投与時に認められる既知の有害事象であり、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者においても引き続き注意が必要であると判断した。

機構は、以下の項では、本一変申請後（2017 年 10 月 25 日）に、企業中核データシートで新たに注意喚起された TLS に着目して検討を行った。

7.R.2.3 TLS

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

TLSとして、MedDRA SMQの「TLS（狭域）」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬投与によりTLSを発現した患者の詳細は表11のとおりであった。なお、いずれの症例においても重篤なTLSを発現していたものの、TLSに対する予防投与に関する情報は得られなかった。

表11 重篤なTLSを発現した患者一覧

年齢	性別	原疾患	本薬の 投与量*1	併用薬	PT*2	Grade	LTLS 基準	発現時期*3	本薬の 投与	本薬との 因果関係	転帰
COMPASSIONATE USE 試験*4											
5	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ 及びカペシタビン	腫瘍壊死	不明	非該当	1/12	中止	あり	未回復
BO29159 試験*5											
6	女	乳癌	420 mg	トラスツズマブ及び DTX	TLS	4	非該当	2/34	中止	なし	未回復
製造販売後											
不明	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ及び DTX	TLS	不明	非該当	不明	中止	不明	不明
6	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ	TLS	不明	非該当	1/11	中止	あり	未回復
6	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ及び DTX	TLS	不明	該当	1/2	中止	あり	回復
3	女	乳癌	250 mg*6	なし	TLS	不明	該当	1/7	継続	あり	回復
不明	女	乳癌	不明	トラスツズマブ及び PTX	TLS	不明	非該当	不明	中止	不明	死亡
5	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ及び DTX	TLS	不明	非該当	1/5	中止	不明	死亡
4	女	乳癌	420 mg	トラスツズマブ、カペシタ ビン及びラパチニブ	TLS	不明	非該当	2/118	なし	なし	回復
6	女	乳癌	420 mg	トラスツズマブ 及びラパチニブ	TLS	不明	非該当	2/129	なし	なし	回復
不明	女	不明	不明	不明	TLS	不明	非該当	不明	不明	不明	不明
不明	女	不明	420 mg	トラスツズマブ	TLS	不明	非該当	1/16	中止	不明	死亡
7	女	乳癌	420 mg	トラスツズマブ及び DTX	TLS	不明	非該当	2/52	不明	あり	回復
5	女	乳癌	不明	トラスツズマブ	TLS	不明	該当	1/2	中止	不明	死亡
5	女	乳癌	840 mg	トラスツズマブ	TLS	不明	該当	1/4	継続	あり	回復

*1：TLS 発現直前の本薬の投与量、*2：MedDRA ver.20.1、*3：サイクル数/第 1 サイクルの本薬投与開始からの日数、

*4：HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外 compassionate use program、*5：化学療法未治療の HER2

陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲb 相試験、*6 : 840 mg を投与する予定であったが、250 mg を投与後に IRR を発現し、投与中止となった。

TLS を発現した患者のうち、Cairo-Bishop の診断基準 (Br J Haematol 2004; 127: 3-11) より LTLS 基準¹⁴⁾を満たした 4 例はいずれも多発転移を有する手術不能又は再発乳癌に対して本薬が初回投与された患者であった。なお、CTLS 基準¹⁵⁾を満たした症例は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な TLS が発現していることから、本薬の投与開始後には TLS の発現に注意が必要であり、TLS の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」を「HER2 陽性の乳癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 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。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項及び以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.3.1 APHINITY 試験における対照群及び有効性の評価項目について

申請者は、APHINITY 試験における対照群及び有効性の評価項目について、以下のように説明している。

APHINITY 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2011) 等において、HER2 陽性の早期乳癌の術後患者に対しては、トラスツズマブとアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与が推奨されていたこと等から、対照群としてトラスツズマブを含む併用化学療法を設定した。

また、APHINITY 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による IDFS を設定し、下記をイベントとして取り扱うこととした。なお、上皮内癌及び悪性黒色腫ではない皮膚癌の発現については、外科的処置により治癒が望めることから IDFS のイベントには含めないこととした。

- ① 同側の浸潤性乳癌の再発
- ② 同側の局所領域 (腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚) における浸潤性乳癌の再発
- ③ 遠隔再発
- ④ 対側乳房の浸潤性乳癌
- ⑤ 乳癌、乳癌以外の癌、又は理由不明を含むあらゆる理由による死亡

¹⁴⁾ 化学療法開始前 3 日以内又は開始後 7 日以内に①尿酸値が 8 mg/dL 以上、又は基礎値から 25%以上の上昇、②血清カリウム値が 6 mg Eq/L 以上、又は基礎値から 25%以上の上昇、③血清リン値が成人では 4.5 mg/dL 以上、小児では 6.5 mg/dL 以上、又は基礎値から 25%以上の上昇、並びに④血清カルシウム値が 7.0 mg/dL 以下、又は基礎値から 25%以上の低下のいずれか 2 つ以上が認められることと定義された。

¹⁵⁾ LTLS が確認されており、①血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上 (12 歳以上、又は年齢補正)、②不整脈・突然死、及び③痙攣発作のいずれかが認められることと定義された。

HER2陽性の早期乳癌の術後患者では乳癌が再発すると根治することはなく、上記①～⑤がイベントとして定義されたIDFSを延長することは乳癌の再発までの期間の延長が期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、主要評価項目としてIDFSを設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであることから、APHINITY試験の主要評価項目としてはOSを設定することが適切であった。しかしながら、当該患者におけるIDFSの延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、APHINITY試験におけるOSの結果を確認した上で、主要評価項目とされたIDFSの結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.3.2 有効性の評価結果及び術前・術後薬物療法における本薬の臨床的有用性について

APHINITY 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.2.1 参照）。

また、IDFS において統計学的な有意差が認められた場合には、IDFS-SPNBC 及び無病生存期間の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。プラセボ群に対する本薬群の IDFS-SPNBC 及び無病生存期間のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.82 [0.68, 0.99]（層別 log-rank 検定、p 値（両側）0.0430、有意水準（両側）5%）及び 0.81 [0.67, 0.98]（層別 log-rank 検定、p 値（両側）0.0327、有意水準（両側）5%）であり、いずれも統計学的な有意差が認められたことから、OS についても検定することとされた。OS の中間解析（2016 年 12 月 19 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 2 のとおりであった。

表 12 OS の中間解析結果（ITT 集団、2016 年 12 月 19 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	2,400	2,404
イベント数 (%)	80 (3.3)	89 (3.7)
3年生存率 [95%CI] (%)	97.65 [97.03, 98.27]	97.67 [97.06, 98.29]
ハザード比 [95%CI] *1		0.89 [0.66, 1.21]
p 値 (両側) *2		0.4673

*1：リンパ節転移の状況（原発巣の腫瘍径が 1 cm 以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が 1 cm 超でリンパ節転移なし、1～3 個のリンパ節転移あり、4 個以上のリンパ節転移あり）、治験実施計画書（A 版、B 版）、HR の発現状況（陽性、陰性）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：リンパ節転移の状況（原発巣の腫瘍径が 1 cm 以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が 1 cm 超でリンパ節転移なし、1～3 個のリンパ節転移あり、4 個以上のリンパ節転移あり）、治験実施計画書（A 版、B 版）、HR の発現状況（陽性、陰性）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.00001

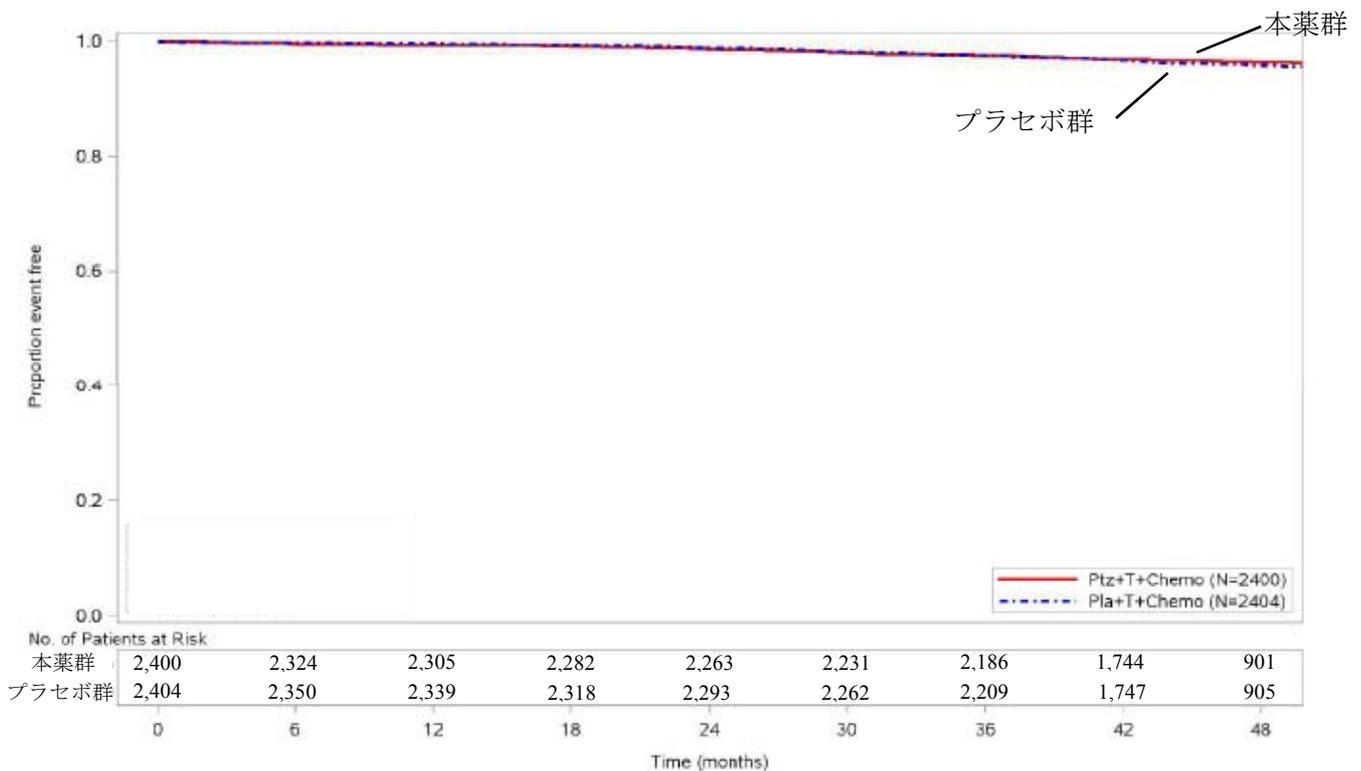


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年12月19日データカットオフ)

さらに、APHINITY試験の日本人患者におけるIDFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表13及び図3のとおりであった。

表13 日本人患者におけるIDFSの解析結果 (治験責任医師判定、ITT集団、2016年12月19日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	152	150
イベント数 (%)	10 (6.6)	10 (6.7)
3年IDFS率 [95%CI] (%)	95.95 [92.77, 99.12]	95.90 [92.69, 99.11]
ハザード比 [95%CI] *1		0.96 [0.38, 2.39]
p値 (両側) *2		0.9218

*1: リンパ節転移の状況 (原発巣の腫瘍径が1 cm以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が1 cm超でリンパ節転移なし、1~3個のリンパ節転移あり、4個以上のリンパ節転移あり)、治験実施計画書 (A版、B版)、中央判定のHRの発現状況 (陽性、陰性) 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox回帰、*2: リンパ節転移の状況 (原発巣の腫瘍径が1 cm以下でリンパ節転移なし、原発巣の腫瘍径が1 cm超でリンパ節転移なし、1~3個のリンパ節転移あり、4個以上のリンパ節転移あり)、治験実施計画書 (A版、B版)、HRの発現状況 (陽性、陰性) 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による術後薬物療法 (あり、なし) を層別因子とした層別log-rank検定

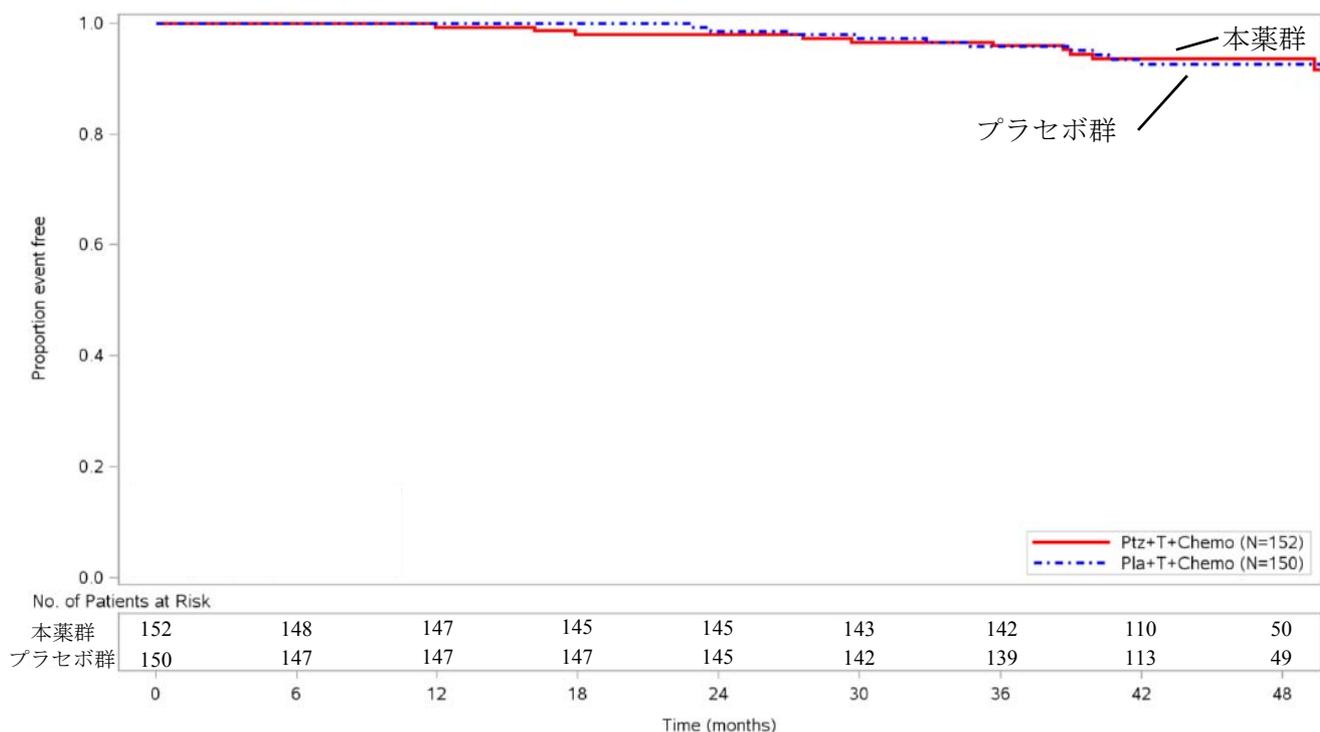


図3 日本人患者における IDFS の解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 12 月 19 日データカットオフ)

なお、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における本薬に関する記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン (v.1.2018) :
HER2陽性のリンパ節転移を有する早期乳癌患者に対する術前・術後薬物療法として、トラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬の投与が推奨される。なお、トラスツズマブと本薬の投与は1年間まで行うこと。
- 米国NCI PDQ (2018年5月31日版) :
NEOSPHERE試験の結果、トラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与することにより高いpCRが得られた。TRYPHAENA試験の結果、A～C群の有効性はいずれも同等であった。APHINITY試験の結果、IDFSの有意な延長が認められたが、OSの有意な延長は認められなかった。
- ESMOガイドライン (2015年版) :
NEOSPHERE試験の結果から、トラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与することはHER2陽性の早期乳癌患者に対する術前薬物療法の選択肢の一つとなり得る。
- 国内診療ガイドライン :
APHINITY試験、NEOSPHERE試験及びTRYPHAENA試験の結果に基づき、再発リスクの高いHER2陽性の早期乳癌患者に対する術前・術後薬物療法として、トラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与することの臨床的有用性が示された。ただし、OSの延長効果については明らかではない。

申請者は、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における本薬の臨床的有用性等について、以下のように説明している。

術前・術後薬物療法の対象となる早期乳癌に対する治療の目的は、画像的には捉えることができない、潜在的な微小転移を制御することにより、病気を治癒し生存期間を延長することとされている（国内診

療ガイドライン)。乳癌が再発・転移した場合、局所再発を除いて治癒が困難であり、生存期間は他癌腫に比較して長いものの、化学療法を行った後10年以内に大部分の患者が死亡に至るため（Cancer 2005; 104:1742-50等）、如何に再発を防ぐかが重要となる。

術後薬物療法としてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることに関しては、APHINITY試験で得られたプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は0.81 [0.66, 1.00] であり、下記の点等も考慮すると、臨床的に意義があると考ええる。なお、APHINITY試験において、リンパ節転移の有無別のIDFSのハザード比 [95%CI] は、リンパ節転移を有する患者（3,005例）及びリンパ節転移を有しない患者（1,799例）でそれぞれ0.77 [0.62, 0.96] 及び1.13 [0.68, 1.86] であり、リンパ節転移を有しない患者のハザード比の点推定値は1を上回ったが、リンパ節転移を有しない患者で得られたIDFSのイベントは61イベントと少ないこと等を考慮すると、当該部分集団解析の結果に基づき、リンパ節転移を有しない患者における本薬の有効性を結論付けることは適切ではないと考える。

- APHINITY試験で示された約20%の再発リスクの改善は、現在の早期乳癌の術後薬物療法で用いる薬剤として承認され、標準的な治療として確立されている他の内分泌療法剤及び抗悪性腫瘍剤と同程度（10～30%程度）であること（Lancet 2012; 379: 432-44、Lancet 2015; 386: 1341-52）。

術前薬物療法としてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることに関しては、HER2陽性の早期乳癌の術前患者においてpCRが得られることは、乳房温存率の向上させることができ、かつ下記の臨床試験成績が得られたこと等を考慮すると、臨床的に意義があると考ええる。

- NEOSPHERE試験の結果、トラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与することによりpCR率の有意な上昇が認められたこと（7.1.3.1参照）。
- TRYPHAENA試験及びNeo-peaks試験では有効性に関する仮説設定はされていなかったものの、トラスツズマブを含む併用化学療法下でpCR率は60%程度であったこと。

以上の結果等より、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における、トラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せした際の臨床的有用性は認められると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を既承認の「HER2陽性の手術不能又は再発乳癌」から「HER2陽性の乳癌」に変更することとした。

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

APHINITY試験において、トラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることで、対照と比較して再発リスクが19%減少し、統計学的に有意な改善が認められた（7.1.2.1参照）。しかしながら、現時点で得られているKaplan-Meier曲線等の結果（図1参照）を踏まえると、その効果の大きき（両群の差）が僅かであり、顕著であるとまでは言えないと考える。ただし、上記の申請者の説明に加えて下記の点等も考慮すると、HER2陽性の早期乳癌の術後薬物療法においてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることの臨床的な意義は認められると判断した。

- APHINITY試験の主要評価項目とされたIDFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され（7.1.2.1参照）、かつ副次評価項目とされたOSの中間解析の結果では、プラセボ群と比較して本薬群でOSが短縮される傾向は認められなかったこと。
- リンパ節転移を有する早期乳癌患者は一般に再発リスクが高く、当該患者（3,505例）でのIDFSのハ

ザード比 [95%CI] は、APHINITY試験の部分集団解析の結果ではあるものの0.77 [0.62,0.96] であり、本薬を上乗せすることのベネフィットが大きい集団が認められること。

- APHINITY 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

また、国内診療ガイドラインにおいて、pCR 率は OS の代替エンドポイントとして確立していない旨が記載されており、NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験及び Neo-peaks 試験の pCR 率の結果を基に、本薬の術前薬物療法としての有効性を評価することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、HER2 陽性の早期乳癌の術前薬物療法においてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることの臨床的な意義は認められると判断した。

- 早期乳癌の治療において、術前・術後薬物療法の目的はいずれも再発抑制であり、術前薬物療法と術後薬物療法との間に明確な区別がなされていないこと。
- 以下の点を考慮すると、臨床試験で得られた pCR 率の結果は臨床的意義のある結果である旨の上記の申請者の説明は一定の理解が可能であること。
 - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CLEOPATRA 試験) において、トラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることにより PFS 及び OS の延長が示されていること (「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14mL」参照)。
 - HER2 陽性の早期乳癌の術後薬物療法においてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることの臨床的な意義が認められていること。

上記における検討等を踏まえ、添付文書において APHINITY 試験における対象患者の詳細について適切に情報提供した上で、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.4 用法・用量について

本申請において、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は変更されておらず、既承認と同一の内容が設定されていた。

機構は、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した (既承認の内容に下線部追加)。

<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840 mgを、2回目以降は420 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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>

- トラスト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、トラストズマブと併用すること。
- 本薬と併用するトラスト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。
- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。
- 注射液の調製法について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における本薬の用法・用量について、以下のよう

に説明している。

トラストズマブによる化学療法歴を有する HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした海外第 II 相試験 (BO17929 試験) において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420mg/14mL」参照) に基づき、APHINITY 試験、NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 及び Neo-peaks 試験における本薬の用法・用量を初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注することと設定した。その結果、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対して、トラストズマブを含む併用化学療法下で本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬の既承認の用法・用量を変更する必要はないと考える。

機構は、本薬の投与期間について、①NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験及び Neo-peaks 試験では、3 週間を 1 サイクルとして、それぞれ 4 サイクル、3~6 サイクル及び 6 サイクル、並びに②APHINITY 試験では最長 12 カ月間と設定されていたことから、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法において本薬を投与する場合の投与期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験、Neo-peaks 試験及び APHINITY 試験では、本薬と併用することとされたトラストズマブ及び DTX 等の術前・術後薬物療法としての有効性がそれぞれ 4 サイクル、3~6 サイクル、6 サイクル及び 12 カ月間投与した際に認められた旨の報告 (N Engl J Med 2006; 354: 809-20 等) に基づき、これらに合わせて本薬の投与期間を設定した。その結果、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対する本薬の臨床的有用性が示された一方、上記の投与期間を超えて本薬を投与した際の臨床試験成績は得られていない。

以上より、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法において本薬を投与する場合には、上記の投与期間を超えて本薬を投与することは推奨できないと考えるが、国内外の診療ガイドラインにおいて、トラストズマブの術前・術後薬物療法に至適投与期間は術前・術後を合算して 12 カ月間とすることが推奨されており、本薬はトラストズマブと必ず併用されることを考慮すると、本薬の投与期間については、術前と術後で区別するのではなく、術前・術後薬物療法の合算として 12 カ月を超えないようにする必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、根治が期待できる HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対して 12 カ月間の術前・術後薬物療法が終了した後も漫然と本薬が投与されることを回避することが適切であることを考慮すると、本薬の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

<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840 mgを、2回目以降は420 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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。
- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。
- 注射液の調製法について。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- APHINITY 試験、NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験及び Neo-peaks 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められた本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められておらず、本申請において新たに特定された安全性の検討事項はないこと（7.R.2.1 参照）。
- 既承認の効能・効果である HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査（PER1301 調査）が実施されており、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（Neo-peaks 試験）

有害事象は A 群で51/51例（100.0%）、B 群で52/52例（100.0%）、C 群で101/101例（100.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群で47/51例（92.2%）、B 群で47/52例（90.4%）、C 群で96/101例（95.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象は表14のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)					
	A 群 51 例		B 群 52 例		C 群 101 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	51 (100)	43 (84.3)	52 (100)	40 (76.9)	101 (100)	43 (42.6)
胃腸障害						
下痢	45 (88.2)	4 (7.8)	39 (75.0)	4 (7.7)	39 (38.6)	0
口内炎	40 (78.4)	1 (2.0)	31 (59.6)	2 (3.8)	40 (39.6)	0
悪心	39 (76.5)	4 (7.8)	39 (75.0)	1 (1.9)	59 (58.4)	1 (1.0)
便秘	28 (54.9)	0	23 (44.2)	0	21 (20.8)	0
嘔吐	22 (43.1)	1 (2.0)	22 (42.3)	1 (1.9)	15 (14.9)	1 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	48 (94.1)	0	45 (86.5)	0	21 (20.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	27 (52.9)	0	25 (48.1)	0	34 (33.7)	0
臨床検査						
白血球数減少	44 (86.3)	35 (68.6)	38 (73.1)	28 (53.8)	15 (14.9)	3 (3.0)
ALT 増加	23 (45.1)	2 (3.9)	23 (44.2)	6 (11.5)	57 (56.4)	8 (7.9)
AST 増加	17 (33.3)	0	22 (42.3)	1 (1.9)	55 (54.5)	2 (2.0)
血小板数減少	12 (23.5)	0	30 (57.7)	10 (19.2)	72 (71.3)	24 (23.8)
神経系障害						
味覚異常	35 (68.6)	0	38 (73.1)	0	27 (26.7)	1 (1.0)
末梢性ニューロパチー	25 (49.0)	0	28 (53.8)	0	11 (10.9)	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	43 (84.3)	42 (82.4)	40 (76.9)	36 (69.2)	24 (23.8)	5 (5.0)
貧血	27 (52.9)	4 (7.8)	31 (59.6)	2 (3.8)	14 (13.9)	2 (2.0)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	25 (49.0)	4 (7.8)	21 (40.4)	3 (5.8)	28 (27.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
注入に伴う反応	10 (19.6)	0	21 (40.4)	0	58 (57.4)	0

重篤な有害事象は A 群で9/51例 (17.6%)、B 群で7/52例 (13.5%)、C 群で4/101例 (4.0%) に認められた。各群で3例以上に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3例 (5.9%)、B 群では認められず、C 群で血小板数減少4例 (4.0%) であった。このうち、C 群の血小板数減少3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群で1/51例 (2.0%) に認められ、B 群及び C 群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群の腎機能障害1例 (2.0%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (APHINITY 試験)

有害事象は本薬群で2,361/2,364例 (99.9%)、プラセボ群で2,392/2,405例 (99.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で1,538/2,364例 (65.1%)、プラセボ群で1,369/2,405例 (56.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表15のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 2,364 例		プラセボ群 2,405 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2,361 (99.9)	1,518 (64.2)	2,392 (99.5)	1,379 (57.3)
胃腸障害				
下痢	1,683 (71.2)	232 (9.8)	1,086 (45.2)	90 (3.7)
悪心	1,632 (69.0)	57 (2.4)	1,575 (65.5)	60 (2.5)
嘔吐	768 (32.5)	45 (1.9)	733 (30.5)	43 (1.8)
便秘	684 (28.9)	12 (0.5)	759 (31.6)	8 (0.3)
口内炎	671 (28.4)	53 (2.2)	573 (23.8)	25 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	1,577 (66.7)	2 (0.1)	1,610 (66.9)	1 (0)
発疹	609 (25.8)	10 (0.4)	488 (20.3)	6 (0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	1,154 (48.8)	92 (3.9)	1,065 (44.3)	61 (2.5)
粘膜の炎症	552 (23.4)	40 (1.7)	448 (18.6)	17 (0.7)
無力症	505 (21.4)	32 (1.4)	500 (20.8)	41 (1.7)
発熱	473 (20.0)	14 (0.6)	469 (19.5)	16 (0.7)
末梢性浮腫	405 (17.1)	0	483 (20.1)	5 (0.2)
神経系障害				
味覚異常	614 (26.0)	3 (0.1)	518 (21.5)	1 (0)
頭痛	531 (22.5)	6 (0.3)	563 (23.4)	10 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	678 (28.7)	21 (0.9)	782 (32.5)	27 (1.1)
筋肉痛	615 (26.0)	22 (0.9)	710 (29.5)	31 (1.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	655 (27.7)	163 (6.9)	557 (23.2)	113 (4.7)
好中球減少症	587 (24.8)	385 (16.3)	562 (23.4)	377 (15.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	565 (23.9)	18 (0.8)	478 (19.9)	10 (0.4)
血管障害				
ほてり	482 (20.4)	4 (0.2)	509 (21.2)	10 (0.4)

重篤な有害事象は本薬群で692/2,364例 (29.3%)、プラセボ群で585/2,405例 (24.3%) に認められた。各群で10例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症208例 (8.8%)、下痢58例 (2.5%)、発熱39例 (1.6%)、心不全33例 (1.4%)、好中球減少症26例 (1.1%)、嘔吐19例 (0.8%)、悪心及び脱水各18例 (0.8%)、肺炎16例 (0.7%)、蜂巣炎14例 (0.6%)、失神13例 (0.5%)、駆出率減少及び過敏症各11例 (0.5%)、貧血及び好中球減少性敗血症各10例 (0.4%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症196例 (8.1%)、発熱45例 (1.9%)、好中球減少症32例 (1.3%)、肺炎23例 (1.0%)、下痢18例 (0.7%)、心不全17例 (0.7%)、嘔吐15例 (0.6%)、悪心14例 (0.6%)、蜂巣炎12例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の心不全31例、発熱性好中球減少症24例、下痢23例、発熱11例、駆出率減少10例、貧血及び過敏症各6例、肺炎及び脱水各4例、好中球減少症、悪心、蜂巣炎、失神及び好中球減少性敗血症各2例、嘔吐1例、プラセボ群の発熱性好中球減少症18例、心不全16例、発熱9例、下痢8例、好中球減少症3例、肺炎、嘔吐及び蜂巣炎各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で309/2,364例 (13.1%)、プラセボ群で277/2,405例 (11.5%) に認められた。各群で10例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で駆出率減少43例 (1.8%)、下痢38例 (1.6%)、心不全28例 (1.2%)、末梢性ニューロパチー19例 (0.8%)、末梢性感覚ニューロパチー17例 (0.7%)、錯感覚12例 (0.5%)、発疹10例 (0.4%)、プラセボ群で駆出率減少60例 (2.5%)、末梢性感覚ニューロパチー21例 (0.9%)、末梢性ニューロパチー18例 (0.7%)、心不全15例 (0.6%)、

ALT 増加10例 (0.4%) であった。このうち、本薬群の駆出率減少41例、心不全27例、下痢18例、発疹6例、末梢性ニューロパチー及び錯感覚各2例、末梢性感覚ニューロパチー1例、プラセボ群の駆出率減少56例、心不全15例、末梢性ニューロパチー3例、末梢性感覚ニューロパチー2例、ALT 増加1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (NEOSPHERE 試験)

有害事象は A 群で 105/107 例 (98.1%)、B 群で 105/107 例 (98.1%)、C 群で 78/108 (72.2%)、D 群で 93/94 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群で 104/107 例 (97.2%)、B 群で 102/107 例 (95.3%)、C 群で 71/108 例 (65.7%)、D 群で 92/94 例 (97.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.12.1)	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 (98.1)	78 (72.9)	105 (98.1)	67 (62.6)	78 (72.2)	7 (6.5)	93 (98.9)	66 (70.2)
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	70 (65.4)	1 (0.9)	68 (63.6)	5 (4.7)	1 (0.9)	0	63 (67.0)	4 (4.3)
発疹	23 (21.5)	2 (1.9)	28 (26.2)	2 (1.9)	12 (11.1)	0	27 (28.7)	1 (1.1)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	67 (62.6)	61 (57.0)	54 (50.5)	48 (44.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	59 (62.8)	52 (55.3)
白血球減少症	23 (21.5)	13 (12.1)	10 (9.3)	5 (4.7)	0	0	12 (12.8)	7 (7.4)
全身障害及び投与局所様態								
疲労	29 (27.1)	0	28 (26.2)	1 (0.9)	13 (12.0)	0	24 (25.5)	1 (1.1)
粘膜の炎症	23 (21.5)	0	28 (26.2)	2 (1.9)	3 (2.8)	0	24 (25.5)	0
無力症	19 (17.8)	0	22 (20.6)	2 (1.9)	3 (2.8)	0	15 (16.0)	2 (2.1)
胃腸障害								
悪心	39 (36.4)	0	41 (38.3)	0	15 (13.9)	0	34 (36.2)	1 (1.1)
下痢	36 (33.6)	4 (3.7)	49 (45.8)	6 (5.6)	30 (27.8)	0	51 (54.3)	4 (4.3)
筋骨格系及び結合組織障害								
筋肉痛	24 (22.4)	0	24 (22.4)	0	10 (9.3)	0	19 (20.2)	0

重篤な有害事象は A 群で 18/107 例 (16.8%)、B 群で 11/107 例 (10.3%)、C 群で 4/108 例 (3.7%)、D 群で 16/94 例 (17.0%) に認められた。各群で 3 例以上に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 (6.5%)、B 群で発熱性好中球減少症 6 例 (5.6%)、好中球減少症 4 例 (3.7%)、D 群で発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 6 例 (6.4%) であった。このうち、A 群の発熱性好中球減少症 7 例、B 群の発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症 4 例、D 群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は B 群で 1/107 例 (0.9%)、C 群で 2/108 例 (1.9%)、D 群で 2/94 例 (2.1%) に認められ、A 群では認められなかった。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (TRYPHAENA 試験)

有害事象は A 群で 72/72 例 (100.0%)、B 群で 72/75 例 (96.0%)、C 群で 76/76 例 (100.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群で 72/72 例 (100.0%)、B で 71/75 例 (94.7%)、C 群で

76/76例 (100.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表17のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.14.0)	例数 (%)					
	A 群 72 例		B 群 75 例		C 群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	72 (100)	50 (69.4)	72 (96.0)	45 (60.0)	76 (100)	56 (73.7)
胃腸障害						
下痢	44 (61.1)	3 (4.2)	46 (61.3)	4 (5.3)	55 (72.4)	9 (11.8)
悪心	38 (52.8)	0	40 (53.3)	2 (2.7)	34 (44.7)	0
嘔吐	29 (40.3)	0	27 (36.0)	2 (2.7)	30 (39.5)	4 (5.3)
消化不良	18 (25.0)	1 (1.4)	6 (8.0)	0	17 (22.4)	0
便秘	13 (18.1)	0	17 (22.7)	0	12 (15.8)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	35 (48.6)	0	39 (52.0)	0	41 (53.9)	0
発疹	14 (19.4)	0	8 (10.7)	0	16 (21.1)	1 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	26 (36.1)	0	27 (36.0)	0	32 (42.1)	3 (3.9)
粘膜の炎症	17 (23.6)	0	15 (20.0)	0	13 (17.1)	1 (1.3)
神経系障害						
頭痛	16 (22.2)	0	11 (14.7)	0	12 (15.8)	0
味覚異常	8 (11.1)	0	10 (13.3)	0	16 (21.1)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	15 (20.8)	0	8 (10.7)	0	16 (21.1)	1 (1.3)
精神障害						
不眠症	8 (11.1)	0	10 (13.3)	0	16 (21.1)	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	37 (51.4)	34 (47.2)	35 (46.7)	32 (42.7)	37 (48.7)	35 (46.1)
白血球減少症	16 (22.2)	14 (19.4)	12 (16.0)	9 (12.0)	13 (17.1)	9 (11.8)
貧血	14 (19.4)	1 (1.4)	6 (8.0)	2 (2.7)	28 (36.8)	13 (17.1)
血小板減少症	5 (6.9)	0	1 (1.3)	0	23 (30.3)	9 (11.8)

重篤な有害事象は A 群で20/72例 (27.8%)、B 群で15/75例 (20.0%)、C 群で27/76例 (35.5%) に認められた。各群で3例以上に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10例 (13.9%)、B 群で発熱性好中球減少症4例 (5.3%)、下痢及び好中球減少症各3例 (4.0%)、C 群で発熱性好中球減少症11例 (14.5%)、下痢4例 (5.3%) であった。このうち、A 群の発熱性好中球減少症10例、B 群の発熱性好中球減少症4例、下痢及び好中球減少症各3例、C 群の発熱性好中球減少症11例、下痢3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群で4/72例 (5.6%)、B 群で5/75例 (6.7%)、C 群で6/76例 (7.9%) に認められた。各群で3例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (BERENICE 試験)

有害事象はコホート A で198/199例 (99.5%)、コホート B で198/198例 (100.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート A で159/199例 (79.9%)、コホート B で163/198例 (82.3%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が20%以上の有害事象は表18のとおりであった。

表 18 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	コホート A 199 例		コホート B 198 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	198 (99.5)	99 (49.7)	198 (100.0)	108 (54.5)
胃腸障害				
悪心	141 (70.9)	5 (2.5)	137 (69.2)	4 (2.0)
下痢	133 (66.8)	6 (3.0)	137 (69.2)	20 (10.1)
便秘	69 (34.7)	1 (0.5)	76 (38.4)	1 (0.5)
口内炎	49 (24.6)	0	54 (27.3)	10 (5.1)
嘔吐	45 (22.6)	2 (1.0)	69 (34.8)	8 (4.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	116 (58.3)	2 (1.0)	76 (38.4)	9 (4.5)
粘膜の炎症	43 (21.6)	2 (1.0)	74 (37.4)	7 (3.5)
無力症	37 (18.6)	3 (1.5)	82 (41.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	124 (62.3)	0	116 (58.6)	0
神経系障害				
頭痛	60 (30.2)	1 (0.5)	28 (14.1)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	46 (23.1)	4 (0.2)	26 (13.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	50 (25.1)	0	37 (18.7)	0
咳嗽	40 (20.1)	1 (0.5)	17 (8.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	40 (20.1)	0	66 (33.3)	2 (1.0)
関節痛	39 (19.6)	0	42 (21.2)	2 (1.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	54 (27.1)	6 (3.0)	60 (30.3)	5 (2.5)
好中球減少症	44 (22.1)	24 (12.1)	32 (16.2)	17 (8.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	39 (19.6)	0	45 (22.7)	0

重篤な有害事象はコホート A で 45/199 例 (22.6%)、コホート B で 52/198 例 (26.3%) に認められた。各コホートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート A で発熱性好中球減少症 12 例 (6.0%)、医療機器関連感染 4 例 (2.0%)、駆出率減少 3 例 (1.5%)、コホート B で発熱性好中球減少症 27 例 (13.6%)、下痢 11 例 (5.6%)、好中球減少性敗血症 7 例 (3.5%)、発熱 4 例 (2.0%) であった。このうち、コホート A の駆出率減少 3 例、コホート B の発熱性好中球減少症 7 例、下痢、好中球減少性敗血症及び発熱各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート A で 27/199 例 (13.6%)、コホート B で 16/198 例 (8.1%) に認められた。各コホートで 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で駆出率減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例 (2.0%)、下痢、好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 3 例 (1.5%)、コホート B で注入に伴う反応 3 例 (1.5%) であった。このうち、コホート A の駆出率減少 4 例、下痢、好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 1 例、コホート B の注入に伴う反応 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、臨床的位置付け及び効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 3 日

申請品目

[販 売 名] パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL
[一 般 名] ペルツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者に対してトラスツズマブを含む併用化学療法下で本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要とされた事象(好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、IRR、ILD、発疹、過敏症/アナフィラキシー)に加えて、TLS に注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬投与時には、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

1.2 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (APHINITY 試験) において、主要評価項目とされた IDFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法における、トラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せした際の臨床的有用性は認められると判断した。

また、添付文書の臨床成績の項において APHINITY 試験における対象患者の詳細等について適切に医療現場に情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」から「HER2 陽性の乳癌」に変更することが適切であると判断した。

< 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・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。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

< 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 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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。
- 予定された投与が遅れた際の用法・用量について。
- 注射液の調製法について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬投与が行われた HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 33 年 6 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]（下線部追加）

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 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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]（変更なし）

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]（変更なし）

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]（取消線部削除）

4. 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]（変更なし）

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、420 mg 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840 mgで投与を行う。なお、次回以降は420 mg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14 mL抜き取り、日局生理食塩液250 mLに添加し、点滴静注する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ADM と CPA との併用
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
CTLS	clinical tumor lysis syndrome	臨床的腫瘍崩壊症候群
ddAC		投与間隔を短縮 (dose-dense) した ADM と CPA との併用投与
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
DTX/CBDCA		DTX と CBDCA との併用
DTX/CBDCA/トラスツズマブ		DTX、CBDCA 及びトラスツズマブとの併用
DTX/トラスツズマブ		DTX とトラスツズマブとの併用
EC		EPI と CPA との併用
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ESMO ガイドライン	Primary Breast Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FAC		5-FU、ADM 及び CPA の併用
FAS	full analysis set	最大解析集団
FEC		5-FU、EPI 及び CPA の併用
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (ER 又はプロゲステロン受容体)
IDFS	invasive disease-free survival	乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間
IDFS-SPNBC	invasive disease-free survival including second primary non-breast cancer	乳癌以外の二次性原発癌をイベントとして含む IDFS
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
LTLS	laboratory tumor lysis syndrome	検査学的腫瘍崩壊症候群
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice	

	Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathological CR	病理学的完全奏効
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QW	quaque 1 weeks	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TCH		DTX、CBDCA 及びトラスツズマブの併用
T-DM1		トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 2018 年版 日本乳癌学会編
APHINITY 試験		BO25126 試験
BERENICE 試験		WO29217 試験
Neo-peaks 試験		JBCRG-20 試験
NEOSPHERE 試験		WO20697 試験
TRYPHAENA 試験		BO22280 試験
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ペルツズマブ（遺伝子組換え）
本薬/DTX		本薬と DTX との併用
本薬/DTX/トラスツズマブ		本薬、DTX 及びトラスツズマブの併用
本薬/FEC/トラスツズマブ		本薬、FEC 及びトラスツズマブの併用
本薬/PTX/トラスツズマブ		本薬、PTX 及びトラスツズマブの併用
本薬/TCH		本薬と TCH との併用
本薬/T-DM1		本薬と T-DM1 との併用
本薬/トラスツズマブ		本薬とトラスツズマブとの併用
ラパチニブ		ラパチニブトシル酸塩水和物
リュープロレリン		リュープロレリン酢酸塩

審査報告書 (2)

平成 30 年 10 月 1 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 420 mg/14 mL
[一 般 名] ペルツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (14 mL) 中にペルツズマブ (遺伝子組換え) 420 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HER2 陽性の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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 又 は 効 果]

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

(取消線部削除)

[用 法 及 び 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 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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。

(下線部追加)

審査報告

平成30年10月1日

申請品目

- [販売名] パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL
- [一般名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成29年10月25日
- [剤形・含量] 1バイアル（14 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）420 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
(取消線部削除)
- [申請時の用法・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840 mg を、2回目以降は420 mg 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。
(変更なし)

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY 試験）等に基づき、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように変更することは可能と機構は判断し（「平成30年8月3日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）、平成30年8月29日に開催された薬事・食品衛生審議会における医薬品第二部会に報告した。

[効能・効果] (取消線部削除)

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] (取消線部削除)

- 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。

一方、当部会において、APHINITY 試験で示された本薬の有効性の結果（両群の差）は僅かであったこと（「平成30年8月3日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）等から、本薬

が適切な患者に使用されるような方策を検討すべきである旨の意見が出されたため、機構は、本薬の投与対象について再度検討する必要があると判断した。

なお、米国及び EU では、ともに添付文書の臨床成績の項においてリンパ節転移陽性・陰性別の部分集団解析結果等を提示した上で、効能・効果で「再発リスクの高い (at high risk of recurrence)」と記されている（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。

1.1 本薬の投与対象について

機構は、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法においてトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすること及び本薬の効能・効果等について、以下のように判断していた（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。

- 術前薬物療法及び術後薬物療法いずれの場合においてもトラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることの臨床的な意義は認められる。ただし、術後薬物療法に本薬を上乗せすることの臨床的な意義については、APHINITY 試験において、トラスツズマブを含む併用化学療法に本薬を上乗せすることで、対照と比較して主要評価項目とされた IDFS の統計学的に有意な改善が認められたものの、その効果の大きさ（両群の差）は僅かであり、顕著であるとまでは言えない。
- 一方で、下記の点等も考慮すると、添付文書において APHINITY 試験の成績について適切に情報提供した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」から「HER2 陽性の乳癌」に変更することは可能である。
 - APHINITY 試験において、リンパ節転移の有無別の IDFS のハザード比 [95%CI] は、リンパ節転移を有する患者 (3,005 例) 及びリンパ節転移を有しない患者 (1,799 例) でそれぞれ 0.77 [0.62, 0.96] 及び 1.13 [0.68, 1.86] であり、リンパ節転移を有しない患者のハザード比の点推定値は 1 を上回ったが、リンパ節転移を有しない患者で得られた IDFS のイベントは 61 イベントと少ないこと等を考慮すると、当該部分集団解析の結果に基づき、リンパ節転移を有しない患者における本薬の有効性を結論付けることは適切ではないと考えること。

医薬品第二部会における議論を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

APHINITY 試験の成績等を踏まえ、効能・効果に関しては申請どおり「HER2 陽性の乳癌」に変更することは可能と判断した。

ただし、医薬品第二部会における議論等を踏まえるとともに、欧米では効能・効果で「再発リスクの高い (at high risk of recurrence)」と記されていることを鑑み、現時点では効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を追記し、本薬のベネフィットが明らかな患者に対して本薬が使用されるように医療現場に注意喚起することが適切であると判断した（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」時から下線部追加）。

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. HER2 陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者（リンパ節転移のない患者）における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。

また、APHINITY 試験における現時点での IDFS 及び OS のイベント数は全体集団でさえも少なく（それぞれ 381 件 (7.9%) 及び 169 件 (3.5%)、「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）、現時点での APHINITY 試験の成績に基づいて「APHINITY 試験の全体集団に

おける本薬の効果の大きさが小さい」、「部分集団である再発リスクの低い（リンパ節転移のない患者）HER2 陽性の早期乳癌の術後薬物療法における本薬の臨床的有用性が認められない」等と結論付けることは適切ではないと考えることから、APHINITY 試験については引き続きフォローアップし、得られた成績に基づき、効能・効果に関連する使用上の注意の項の2で設定した注意喚起の要否について検討することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成33年6月27日まで）と設定する（「平成30年8月3日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。

[効能・効果]（取消線部削除）

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]（下線部追加）

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840 mgを、2回目以降は420 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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]（変更なし）

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]（変更なし）

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]（取消線部削除、下線部追加）

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。HER2 陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者（リンパ節転移のない患者）における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

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、420 mg 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840 mg で投与を行う。なお、次回以降は420 mg 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14 mL 抜き取り、日局生理食塩液250 mL に添加し、点滴静注する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	confidence interval	信頼区間
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
IDFS	invasive disease-free survival	乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間
OS	overall survival	全生存期間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
APHINITY 試験		BO25126 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ペルツズマブ（遺伝子組換え）