

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] フェスゴ配合皮下注 MA、同配合皮下注 IN
[一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 7 月 31 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和5年7月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] フェスゴ配合皮下注 MA、同配合皮下注 IN

[一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）/トラスツズマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和4年9月29日

令和5年7月19日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
2	27	L 鎖 <pre>1 10 20 30 40 50 60 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT KASQDVSI GVAWYQKPGKAPKLLIY SASYRYTGVPS 70 80 90 100 110 120 RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYIYPYT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP 130 140 150 160 170 180 SDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT 190 200 210 214 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</pre>	L 鎖 <pre>1 10 20 30 40 50 60 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT KASQDVSI GVAWYQKPGKAPKLLIY SASYRYTGVPS 70 80 90 100 110 120 RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYIYPYT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP 130 140 150 160 170 180 SDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT 190 200 210 214 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</pre>
3	1	H 鎖 <pre>1 10 20 30 40 50 60 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTD YTM DVRVQAPGKGLVWVAD VNPNGGSIY 70 80 90 100 110 120 NQRFGKGRFTLSDVRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARNLG PSFYFDYWGQGT LVTVSSA 130 140 150 160 170 180 STKGFSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG 190 200 210 220 230 240 LYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKRVDEKVEPKSCDKTHTCTCPCPAPELLGGP 250 260 270 280 290 300 SVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS 310 320 330 340 350 360 TYRVVSVLTVHLQDNLNKEYKKVSNKALPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM 370 380 390 400 410 420 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ 430 440 449 QGNVFSCVMEALHNHYTKQSLSLSPGK</pre>	H 鎖 <pre>1 10 20 30 40 50 60 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTD YTM DVRVQAPGKGLVWVAD VNPNGGSIY 70 80 90 100 110 120 NQRFGKGRFTLSDVRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARNLG PSFYFDYWGQGT LVTVSSA 130 140 150 160 170 180 STKGFSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG 190 200 210 220 230 240 LYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKRVDEKVEPKSCDKTHTCTCPCPAPELLGGP 250 260 270 280 290 300 SVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS 310 320 330 340 350 360 TYRVVSVLTVHLQDNLNKEYKKVSNKALPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM 370 380 390 400 410 420 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ 430 440 449 QGNVFSCVMEALHNHYTKQSLSLSPGK</pre>
3	5	鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C222、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231	鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231

3	7	糖鎖結合：H 鎖 <u>N</u> 299	糖鎖結合：H 鎖 <u>A</u> 299
3	8	部分的欠損：H 鎖 <u>K</u> 449	部分的欠損：H 鎖 <u>L</u> 449
4	14	糖鎖結合：H 鎖 <u>N</u> 300	糖鎖結合：H 鎖 <u>A</u> 300

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和5年7月19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] ①フェスゴ配合皮下注 MA、②同配合皮下注 IN
- [一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）/トラスツズマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和4年9月29日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1バイアル（10 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）600 mg、トラスツズマブ（遺伝子組換え）600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 U を含有する注射剤
- ②1バイアル（15 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg、トラスツズマブ（遺伝子組換え）600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 U を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
- [本 質] <ペルツズマブ（遺伝子組換え）>

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（ γ 1 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。

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 (γ 1-chain) molecules consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chain (κ -chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

<トラスツズマブ（遺伝子組換え）>

ヒト IgG1 に由来するフレーム構造領域及びマウスモノクローナル抗 HER2 抗体の相補的抗原認識領域を含むヒト化モノクローナル抗体組換え DNA の発現により、

チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆: 分子量: 23,443.1) の軽鎖 2 分子と 449 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆: 分子量: 49,156.5) の重鎖 2 分子からなる糖タンパク質 (分子量: 約 148,000, 四本鎖型 95%以上)。

Glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000: four-chain form >95%) consisting of two molecules of 214 amino acid residues of light chain (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆: molecular weight 23,443.1) and two molecules of 449 amino acid residues of heavy chain (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆: molecular weight 49,156.5), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a humanized monoclonal antibody recombinant DNA encoding a framework region derived from human IgG1 and complementarily determining region residues from murine monoclonal anti-HER2 antibody.

＜ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）＞

ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 60,000～65,000) である。

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 – 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

[構 造]

＜ペルツズマブ（遺伝子組換え）＞

アミノ酸配列:

L 鎖

1	10	20	30	40	50	60
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQDV	SIGVA	WYQQKPGKAPKLLIY	SASYRYT	GVPS	
70	80	90	100	110	120	
RFSGSGSGTDFTLTIS	SLQPEDFATYYC	QQY	YIYPYTF	GGTKVEIKRTVAAPS	VFIFPP	
130	140	150	160	170	180	
SDEQLKSGTASVVC	LLN	FYPRE	AKVQWKVDNALQSGNSQES	VTEQDSK	DSTYSL	SSTLT
190	200	210	214			
LSKADY	EKKVYACEVTHQGL	SSPVT	KSFNRGEC			

H 鎖

1	10	20	30	40	50	60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GFTFTDY	TMD	WVRQAPGK	GLEWVAD	VNPNSGGSIY
70	80	90	100	110	120	
NQRFKGR	FRTL	SVDRSKNTLYLQ	MNSLRAEDTAVYYCARN	LGPSFYFDY	WGQGLTVTVSSA	
130	140	150	160	170	180	
STKGPSVFP	LAPSSKSTSGGTAALG	CLVKDYFPEP	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG			
190	200	210	220	230	240	
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP						
250	260	270	280	290	300	
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS						
310	320	330	340	350	360	
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM						
370	380	390	400	410	420	
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ						
430	440	449				
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK						

鎖内ジスルフィド結合：実線

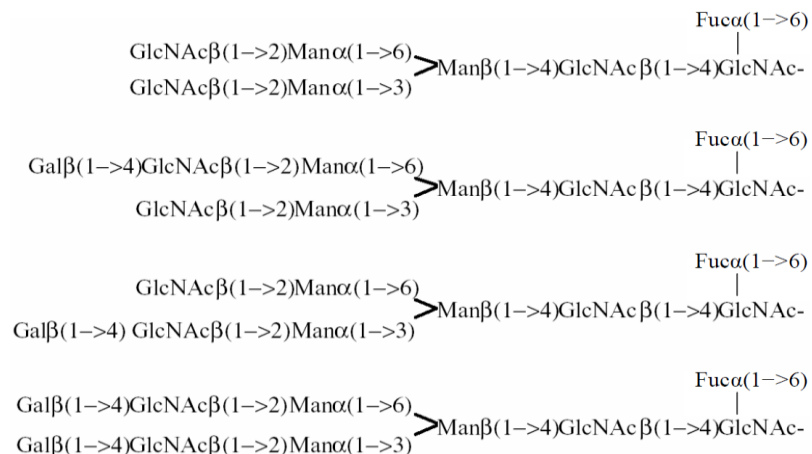
鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231

相補性決定領域：太字

糖鎖結合：H 鎖 A299

部分的欠損：H 鎖 L449

主な糖鎖構造の推定構造：



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース、Gal：ガラクトース

分子式：C₆₄₇₆H₉₉₇₄N₁₇₁₀O₂₀₁₆S₄₄

分子量：約 148,000

<トラスツズマブ（遺伝子組換え）>

アミノ酸配列：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAWAWYQQKP GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS
RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

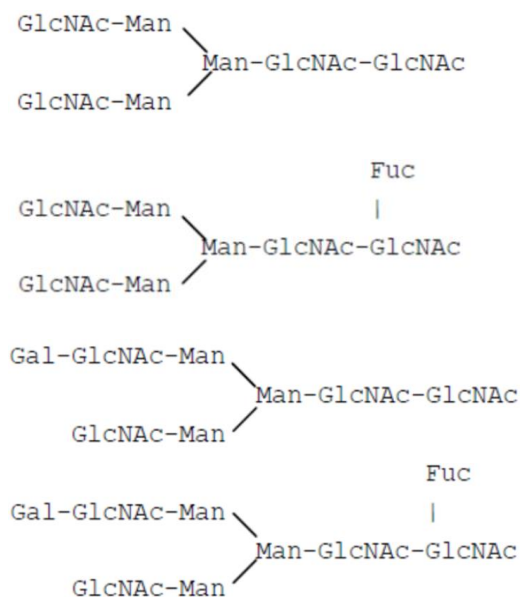
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR IYPTNGYTRY
ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG

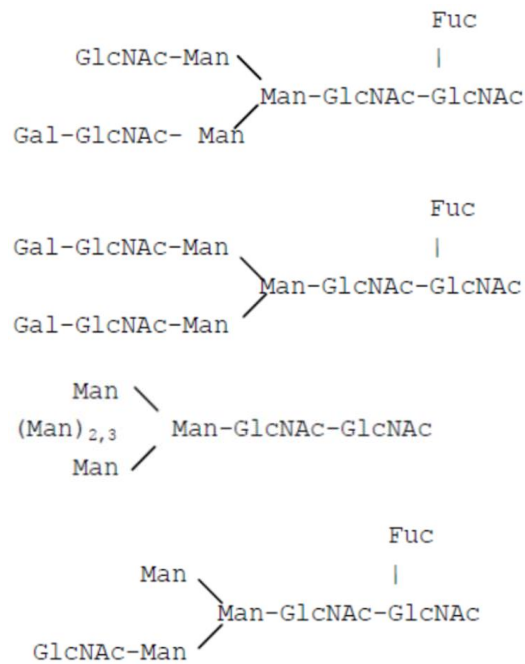
鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23－C88、L 鎖 C134－C194、H 鎖 C22－C96、H 鎖 C147－C203、H 鎖 C264－C324、H 鎖 C370－C428

鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C229－C229、H 鎖 C232－C232、L 鎖 C214－H 鎖 C223

糖鎖結合：H 鎖 A300

主な糖鎖構造の推定構造：





GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース、Gal : ガラクトース

分子式 : L 鎖 (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆)

H 鎖 (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆)

分子量 : 約 148,000

< ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) >

```

LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG
QGVTFIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHLD KAKKDITFYM
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYLFPDCY NHHYKKPGYN
GSCFNVEIKR NDDLSQLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG
IVIWGTLSIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLLAAKM CSQVLCQEQG
VCIRKNWNSS DYHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC
SCYSTLSCKE KADVKTDAV DVCIADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY

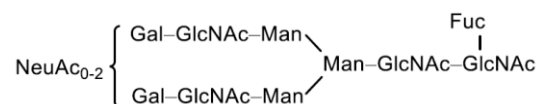
```

糖鎖結合 : N47、N131、N200、N219、N333、N358、T440

部分的プロセッシング : Q444~Y447、I445~Y447、F446~Y447、又は Y447

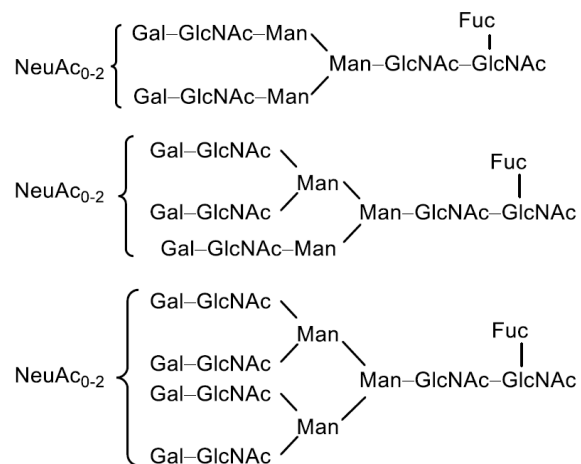
主な糖鎖構造の推定構造：

N47、N219：



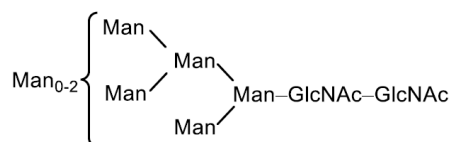
NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、
Man：マンノース、Fuc：フコース

N131：



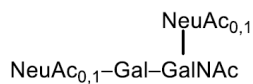
NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、
Man：マンノース、Fuc：フコース

N200、N333、N358：



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース

T440：



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン

分子式：C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀（タンパク質部分）

分子量：60,000～65,000

[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 陽性の乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、心機能障害（左室機能不全、心不全）、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

○HER2 陽性の乳癌

○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法及び用量]

＜HER2 陽性の乳癌＞

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）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 5 月 30 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]	①フェスゴ配合皮下注 MA、②同配合皮下注 IN
[一 般 名]	ペルツズマブ（遺伝子組換え）/トラスツズマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 4 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	①1 バイアル（10 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）600 mg、トラスツズマブ（遺伝子組換え）600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 U を含有する注射剤 ②1 バイアル（15 mL）中にペルツズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg、トラスツズマブ（遺伝子組換え）600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 U を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	○HER2 陽性の乳癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時の用法・用量]	<HER2 陽性の乳癌> 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）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分、2 回目以降は 5 分かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。 <がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> 通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分、2 回目以降は 5 分かけて 3 週間間隔で皮下投与する。
[目 次]	

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	10
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	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	19
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	23
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	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	52

[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

本剤は、米国 Genentech 社により創製された PER 及び TRA と米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 を含有する配合剤である。

PER 及び TRA は、いずれも HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PER は HER2 の細胞外領域のドメインⅡへの結合を介して、HER2 の二量体形成を阻害し、下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することに加え、ADCC 活性を誘導すること、TRA は HER2 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合し、ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素であり、rHuPH20 を配合することで、大容量の薬剤を短時間で SC 投与することが可能となり、薬剤を点滴静注した際と比較して、投与時間の短縮による患者負担の軽減等が期待できると考えられている。本剤は、rHuPH20 によりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで（J Control Release 2006; 114: 230-41 等）、拡散吸収された PER 及び TRA が HER2 を発現する腫瘍細胞に対して、それぞれ ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

なお、本邦において、PER-IV 及び TRA-IV は、それぞれ下表の効能・効果で承認されている。

PER-IV	
承認年月	効能・効果
2013 年 6 月	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
2018 年 10 月	HER2 陽性の乳癌*1
2022 年 3 月	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
TRA-IV	
承認年月	効能・効果
2001 年 4 月	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌
2008 年 2 月	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法
2011 年 3 月	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
2011 年 11 月	HER2 過剰発現が確認された乳癌*2
2021 年 11 月	HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
2022 年 3 月	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

*1:「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」から変更された、*2:「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」から変更された

また、遺伝子組換え製剤ではないヒアルロニダーゼは、本邦において、1977 年 7 月に「化学療法剤の病巣内移行の促進」等を効能・効果として承認されていたが、2001 年 4 月に薬価基準上の経過措置品目となり、その後承認整理されている。

1.2 開発の経緯等

HER2 陽性の乳癌に対する本剤の臨床開発として、Roche 社及び Genentech 社により、HER2 陽性の乳癌の術後患者等を対象とした海外第Ⅰb 相試験（BO30185 試験）が 2016 年 6 月から実施された。その後、Roche 社及び Genentech 社により、HER2 陽性の乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MO40628 試験）、並びに Roche 社、Genentech 社及び申請者により、HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）がそれぞれ 2018 年 12 月及び 2018 年 6 月から実施された。

一方、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

米国及び EU では、FeDeriCa 試験を主要な臨床試験成績とした本剤の承認申請が、それぞれ 2019 年 12 月及び 2020 年 1 月に行われ、それぞれ 2020 年 6 月及び 2020 年 12 月に表 1 に示す効能・効果にて承認された。

表 1 米国及び EU における本剤の効能・効果

米国	Early Breast Cancer (EBC) PHESGO is indicated for use in combination with chemotherapy for - the neoadjuvant treatment of adult 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 adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test. Metastatic Breast Cancer (MBC) PHESGO is indicated for use in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test.
EU	Early breast cancer (EBC) Phesgo is indicated for use in combination with chemotherapy in: - the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence - the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence Metastatic breast cancer (MBC) Phesgo is indicated for use in combination with docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.

なお、2023 年 3 月時点において、本剤は HER2 陽性の乳癌に係る効能・効果にて、100 の国又は地域で承認されており、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る効能・効果にて、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、FeDeriCa 試験への患者の組入れが 2018 年 10 月から開始された。

今般、FeDeriCa 試験を主要な試験成績として、HER2 陽性の周術期の乳癌に係る本剤の承認申請が行われた。また、FeDeriCa 試験に加え、本剤の PPK 解析結果、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及び治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした PER-IV/TRA-IV 投与の臨床試験成績等を踏まえ、申請者は、本剤は PER-IV/TRA-IV 投与と同程度の有効性が期待でき、安全性上の特段の新たな問題はないと考えたことから、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る本剤の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 PER

本剤の製造に使用する PER は、既承認の PER-IV の製造に用いられる原薬と、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX並びにXXXXXXXXXXが異なる。

本剤の製造に使用する PER の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、既承認の PER-IV の製造に用いられる原薬、臨床試験に用いられた PER-SC の原薬及び申請時点の PER 原薬のそれぞれの製法を、既承認製法、臨床試験用製法及び申請製法とする。

- 既承認製法から臨床試験用製法：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更
- 臨床試験用製法から申請製法：[REDACTED]及び[REDACTED]の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

既承認の PER-IV の製造に用いられる原薬の[REDACTED]から、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の追加、[REDACTED]の削除、並びに[REDACTED]及び[REDACTED]が変更されている。

[REDACTED]については、既承認の PER-IV の製造に用いられる原薬と[REDACTED]が異なり、[REDACTED]及び[REDACTED]で[REDACTED]した[REDACTED]の[REDACTED]に基づき、[REDACTED]又は[REDACTED]を用いて、[REDACTED]で[REDACTED]するとき、[REDACTED]とされた。

2.1.2 TRA

本剤の製造に使用する TRA は、既承認の TRA-IV の製造に用いられる原薬と、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]並びに[REDACTED]が異なる。

本剤の製造に使用する TRA の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、既承認の TRA-IV の製造に用いられる原薬、臨床試験に用いられた TRA-SC の原薬及び申請時点の TRA 原薬のそれぞれの製法を、既承認製法、臨床試験用製法及び申請製法とする。

- 既承認製法から臨床試験用製法：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更
- 臨床試験用製法から申請製法：[REDACTED]の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

既承認の TRA-IV の製造に用いられる原薬の[REDACTED]から、[REDACTED]及び[REDACTED]の追加、[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]の変更が行われている。

[REDACTED]については、既承認の TRA-IV の製造に用いられる原薬と[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が異なり、[REDACTED]で[REDACTED]した[REDACTED]の[REDACTED]に基づき、[REDACTED]を用いて、[REDACTED]で[REDACTED]するとき、[REDACTED]とされた。

2.1.3 rHuPH20

rHuPH20 は、[REDACTED]により MF（MF 登録番号 [REDACTED]）に登録されている。

2.1.3.1 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

2.1.3.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3.3 外来性感染性物質の安全性評価

rHuPH20 の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来原料は使用されていない。

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ている（表2）。

[illegible]

別添のとおりである。

2.1.3.5.1 構造及び特性

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、N末端及びC末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷プロファイル、サイズバリエーション(高分子量体)、不純物A*、類縁物質A*、不純物B*
糖鎖構造	単糖、シアル酸、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖結合部位、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル
生物活性	ヒアルロニダーゼ活性 皮内拡散促進作用 (<i>in vivo</i>)

- ヒアルロン酸ナトリウムを基質とした酵素活性試験により、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。
- 雌ヌードマウスに rHuPH20 を 0.4 w/v% トリパンブルー色素とともに単回皮内投与し、色素の拡散面積を測定することにより皮内拡散促進作用が評価された。その結果、濃度及び時間依存的な皮内拡散促進作用が確認された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

■はこれまでの製造実績においていずれも定量限界未満であることが確認されている。なお、不純物A*、不純物B* (■) 及び高分子量体は rHuPH20 の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.3.5.3 製造工程由来不純物

不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、HCP、宿主細胞由来 DNA、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ及びウイルスが製造工程由来不純物とされた。マイコプラズマ及びウイルスは工程内管理試験により、バイオバーデン及びエンドトキシンは■並びに規格及び試験方法により管理される。不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*及び不純物G*は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.3.6 管理

rHuPH20 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、糖鎖プロファイル、IEF 及び■）、pH、純度試験（RP-HPLC 及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（■）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.7 安定性

rHuPH20 の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 rHuPH20 の主要な安定性試験の概略

	rHuPH20 製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 ■*1	6	■±℃	■カ月*2	■
	申請製法	3	■±℃	■カ月*3	■製容器及び■ ■製スクリーン・キャップ
加速試験	製法 ■*1	2	■±℃	■カ月*4	■
			■±℃/■±%RH	■カ月	■
	申請製法	1	■±℃	■カ月	■製容器及び■
			■±℃/■±%RH	■カ月	■製スクリーン・キャップ
光安定性	製法 ■*1	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		■又は■

*1：製法変更時の同等性/同質性については、別添参照、*2：2 ロットは ■ カ月、1 ロットは ■ カ月まで実施、*3：■ カ月まで安定性試験継続中、*4：1 ロットは ■ カ月まで実施

製法 ■ で製造された rHuPH20 について、長期保存試験では、■における ■の減少傾向及び■の増加傾向が認められた。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が、加速試験（■±℃/■±%RH）では、■における ■の減少傾向及び■の増加傾向が認められるとともに、■ カ月時点で■の減少傾向が認められた。なお、■の減少傾向は、長期保存試験及び加速試験で用いた■の■の■に由来する可能性がある、と申請者は説明している。

申請製法で製造された rHuPH20 について、長期保存試験では、製法 ■ で製造された rHuPH20 と同様の变化が認められた。加速試験（■±℃）では、■の ■の減少傾向及び■の増加傾向が認められた。加速試験（■±℃/■±%RH）では、■の減少傾向が認められなかったことを除き、製法 ■ で製造された rHuPH20 と同様の变化が認められた。

光安定性試験の結果、rHuPH20 は光に不安定であった。

申請製法で製造された rHuPH20 の長期保存試験結果及び製法 ■ で製造された rHuPH20 と申請製法で製造された rHuPH20 の安定性プロファイルの比較結果を踏まえ、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 製容器及び XXXXXXXXXX 製スクリュウ・キャップを用いて、遮光下、XXXX～XXXX℃で保存するとき、XXXX カ月とされた。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（15 mL 又は 20 mL）に、内容液量 10 mL あたり PER 600 mg、TRA 600 mg 及び rHuPH20 20,000 U（MA 製剤）、又は内容液量 15 mL あたり PER 1,200 mg、TRA 600 mg 及び rHuPH20 30,000 U（IN 製剤）を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、精製白糖、ポリソルベート 20、L-メチオニン及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓、巻き締め、検査、保管、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

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・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、原薬の製法変更、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXである（変更前後の製法を、それぞれ臨床試験用製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には臨床試験用製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（PER タンパク質含量、TRA タンパク質含量及び rHuPH20（XXXXXXXXXX））、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）、SEC 及び IE-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 20、生物活性（PER（ELISA）及び TRA（ELISA））及び定量法（PER（HPLC）、TRA（HPLC）及び rHuPH20（XXXXXXXXXX））が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表5のとおりである。

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	MA	臨床試験用製法	3	5±3℃	24 カ月	ガラスバイアル 及びブチルゴム栓
		申請製法	4			
	IN	臨床試験用製法	3			
		申請製法	4			
加速試験	MA	臨床試験用製法	3	22～27℃/ 60%RH	6 カ月	
		申請製法	4			
	IN	臨床試験用製法	3			
		申請製法	4			
苛酷試験	MA	臨床試験用製法	3	40℃/ 75%RH	1 カ月	
		申請製法	4			
	IN	臨床試験用製法	3			
		申請製法	4			
光安定性	MA	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エ ネルギー200 W・h/m ² 以上		
	IN	申請製法	1			

MA 製剤及び IN 製剤の長期保存試験では、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■における■及び■の増加傾向並びに■及び■の減少傾向、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、並びに■の減少傾向が認められた。なお、MA 製剤及び IN 製剤の一部のロットにおいて、■及び■カ月の不溶性異物検査で可視粒子が認められ、不溶性微粒子数の顕著な増加傾向が認められた。特性解析の結果、当該可視粒子は、■の分解物である■で構成されていることが確認された。また、当該分解は原薬の製造工程由来不純物■と考察されている。

MA 製剤及び IN 製剤の加速試験では、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■における■及び■の増加並びに■の減少傾向及び■の減少、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、並びに■の減少が認められた。

MA 製剤の苛酷試験では、■における■の減少傾向及び■の増加傾向■における■及び■の増加並びに■及び■の減少、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、並びに■の減少が認められた。また、IN 製剤の苛酷試験では、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■における■及び■の増加並びに■及び■の減少、並びに■における■の減少及び■の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、MA 製剤及び IN 製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.3.5.2 及び 2.1.3.5.3 参照）。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]

rHuPH20 の CQA : 別添のとおり

製剤の CQA : ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、
 ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、
 ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、エンドトキシン、溶出物、██████████、
 ██████████、浸透圧、性状、██████████、██████████、██████████、pH、██████████、不
 溶性微粒子、不溶性異物、採取容量、無菌、容器完全性

- 工程の特性解析：
リスクアセスメント及び製造工程設計検討に基づき、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータの特定、及び工程パラメータの許容管理範囲が検討された。

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

製剤には、SC 投与における使用前例量を超える新添加剤である L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、精製白糖及び L-メチオニンが含有されている。

機構は、いずれの新添加剤についても日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

機構は、いずれの新添加剤についても、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題は無いと判断した。

本申請においては、rHuPH20 単独投与及び rHuPH20 を含有する TRA 投与の「非臨床薬理試験に関する資料」が提出された。なお、PER 及び TRA の「非臨床薬理試験に関する資料」は、PER-IV 及び TRA-IV の初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな評価資料は提出されていない（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」、「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 150」等参照）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 拡散促進作用 (CTD 4.2.1.1-4)

0.4%トリパンブルー色素液とともに、rHuPH20 を皮内投与したヌードマウス (5 又は 6 例/群) を用いて、投与 48 時間後までの拡散促進作用が、色素の拡散面積を指標に検討された。その結果、投与 0.5、1.0 及び 6.0 時間後において、対照 (溶媒¹⁾) 群と比較して、rHuPH20 群で統計学的に有意な拡散促進作用が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、両側 t 検定)。

3.1.2 NSCLC 由来細胞株に対する rHuPH20 を含有する TRA 投与の増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト NSCLC 由来 Calu-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、①rHuPH20 を含有する TRA の SC 投与及び②TRA 単独の IV 投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として第 29 日目に無作為化し、第 29、36、43、50、57 及び 64 日目にそれぞれ①rHuPH20 46,000 U/kg との併用において、TRA 1、3 若しくは 10 mg/kg が SC 投与、又は②TRA 1、3 若しくは 10 mg/kg が IV 投与され、腫瘍体積及び TRA の血清中トラフ濃度が算出された。その結果、第 71 日目における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率²⁾ 並びに第 64 日目における TRA の血清中トラフ濃度は表 6 のとおりであった。

表 6 Calu-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける rHuPH20 を含有する TRA の SC 投与及び TRA 単独の IV 投与の腫瘍増殖抑制作用

	TRA 投与量 (mg/kg)	例数	腫瘍体積 (mm ³)	腫瘍増殖抑制率 (%)	TRA の血清中トラフ濃度 (µg/mL)
対照*	0	10	799.4±177.8	—	—
rHuPH20 を含有する TRA の SC 投与	1	9	781.7±124.3	2.8±16.7	0.8±0.4
	3	10	538.2±148.4	37.8±18.9	10.4±11.9
	10	10	495.6±150.6	43.8±20.7	61.3±33.8
TRA 単独の IV 投与	1	10	860.5±178.4	-8.8±24.3	0.6±0.4
	3	10	569.8±160.3	33.0±22.5	9.4±5.4
	10	10	302.5±175.0	71.6±25.2	95.7±26.5

平均値±標準偏差、—：該当せず、*：生理食塩液を 10 mL/kg IV 投与及び rHuPH20 を 46,000 U/kg SC 投与

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復 SC 投与毒性試験 (5.2 参照) において、rHuPH20 を含有する TRA 投与による心血管系 (血圧、心電図及び心拍数) に対する影響が検討された。その結果、rHuPH20 を含有する TRA 投与による影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた 39 週間反復 SC 投与毒性試験 (5.2 参照) において、rHuPH20 投与による一般状態、心電図、血圧及び呼吸数に対する影響が検討された。その結果、rHuPH20 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁾ 10 mmol/L リン酸ナトリウム、145 mmol/L 塩化ナトリウム、2.7 mmol/L 塩化カルシウム、2.7 mmol/L EDTA 二ナトリウム及び 1 mg/mL ヒト血清アルブミン。

²⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = $\{1 - [(\text{薬剤投与群の移植後第 71 日目の腫瘍体積}) - (\text{薬剤投与群の移植後第 29 日目の腫瘍体積})] / [(\text{対照群の移植後第 71 日目の腫瘍体積の平均値}) - (\text{対照群の移植後第 29 日目の腫瘍体積の平均値})]\} \times 100$

3.R.1 本剤の作用機序及び有効性について

申請者は、本剤の作用機序並びに HER2 陽性の乳癌及び結腸・直腸癌に対する有効性について、以下のように説明している。

PER は、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、細胞外領域のドメインⅡへの結合を介して、HER2 の二量体形成を阻害し、下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することに加え、ADCC 活性を誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。

TRA は、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合し、ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている（「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 150」参照）。

rHuPH20 は、結合組織のヒアルロン酸を加水分解することにより（J Control Release 2006; 114: 230-41 等）、皮下に投与された薬剤の浸透及び分散を促進すると考えられる（3.1.1 参照）。

SC 投与製剤は、SC 投与部位の腫脹による圧痛や硬結等を避けるために、1 回の薬液量は一般に 2 mL 未満に制限されることが報告されているが（Br J Cancer 2013; 109: 1556-61）、rHuPH20 と併用することにより、大容量の薬剤を短時間で SC 投与可能となること等が報告されている（Drug Deliv 2019; 26: 98-106 等）。

以上より、rHuPH20 を配合する本剤は、PER/TRA の IV 投与と同程度の PER 及び TRA の薬効を得るために必要な用量（最大 15 mL）を SC 投与することが可能となり、下記の点も考慮すると、PER/TRA の IV 投与と同様に、HER2 陽性の乳癌及び結腸・直腸癌に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- PER/TRA 投与は、ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植した SCID マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。
- PER 又は TRA は、ヒト結腸・直腸癌由来 HCA-7 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示す旨が報告されていること（Gastroenterology 2001; 120: 1713-9）。
- ヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、rHuPH20 を含有する TRA の SC 投与と TRA 単独の IV 投与との間の血清中トラフ濃度は同程度であり、いずれも腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ヒト乳癌由来細胞株及びヒト結腸・直腸癌由来細胞株に対する本剤の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られておらず、HER2 陽性の乳癌及び結腸・直腸癌に対する本剤の有効性が期待できる旨の申請者の説明には限界があるものの、本剤に含まれる有効成分の作用機序の観点からは一定の理解は可能である。

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

動物における PER 及び TRA の PK は、ミニブタ及びサルにおいて検討された。また、動物における rHuPH20 の PK は、ヒアルロニダーゼ活性値を指標として、サル及びマウスにおいて検討された。

①ミニブタ血漿中の PER 及び TRA 並びに②サル血清中の TRA の定量は、ELISA 法により行われた（定量下限：①12.5 ng/mL 及び②20.0 ng/mL）。

③サル血漿中並びに④マウス血漿中及び組織中のヒアルロニダーゼ活性値の定量は、比濁法により行われた（定量下限：③10 U/mL 及び④0.01 U/mL）。

サル血漿中の抗 TRA 抗体及び抗 rHuPH20 抗体の検出は、ELISA 法により行われた。

サル血漿中のヒアルロニダーゼ中和活性の測定は、比濁法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 PER

雄性ミニブタに PER、TRA 及び rHuPH20 を表 7 のとおりに単回投与し、血漿中 PER 濃度³⁾ が検討された。なお、SC 投与には rHuPH20 を含有する TRA (TRA 120 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL) 及び rHuPH20 を含有する PER (PER 120 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL) が使用され、PER、TRA 及び rHuPH20 の SC 投与時には両製剤が連続して投与された。

表 7 PER の PK パラメータ* (雄性ミニブタ、単回 IV 投与又は SC 投与)

PER の 用法・用量	TRA の 用法・用量	rHuPH20 の 用法・用量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{672h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	F (%)
10 mg/kg IV 投与	—	—	288±23.7	59,600±5,350	612±107	—
120 mg SC 投与	—	2,000 U SC 投与	138±16.1	52,800±4,970	524±146	73.8±9.6
120 mg SC 投与	120 mg SC 投与	4,000 U SC 投与	296±64.4	108,000±22,900	396±21.1	—

平均値±標準偏差、—：投与せず又は算出せず、5 例、*：PER/TRA 投与時の PK パラメータは PER 及び TRA の総濃度に基づき算出された

4.1.1.2 TRA

雌性ミニブタに TRA 及び rHuPH20 を表 8 のとおりに単回 SC 投与し、血清中 TRA 濃度が検討された。rHuPH20 の添加により、TRA の吸収が速くなる傾向が認められた。rHuPH20 の添加による TRA の PK への影響は認められなかった。

表 8 TRA の PK パラメータ (雌性ミニブタ、単回 SC 投与)

TRA の用量 (mg)	rHuPH20 の用量 (U/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{672h} (µg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	F (%)
108	—	101±21.7	72 (48, 72)	31,900±9,600	0.0564±0.0273	90.2±23.1
108	2,000	126±13.2	24 (24, 48)	29,600±3,360	0.0584±0.00846	81.8±10.2
108	6,000	129±6.78	24 (24, 24)	31,300±3,530	0.0546±0.00763	87.2±10.8
216	4,000	266±47.5	24 (24, 24)	73,600±15,200	0.0428±0.00869	—

平均値±標準偏差、—：投与せず又は算出せず、5 例、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.1.3 rHuPH20

雌性サルに rHuPH20 1、3、10 又は 30 mg/kg を単回 SC 投与し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値が検討された（表 9）。

³⁾ PER と TRA を分離して定量できないことから、PER/TRA 投与時の血漿中濃度は PER と TRA の総濃度として測定された。

表 9 ヒアルロニダーゼ活性値のパラメータ（雌性サル、単回 SC 投与）

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (U/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (U・h/mL)
1	2	12.3、20.6	1、4	—
3	3	26.4±5.76	1 (1, 8)	463、660 ^{*2}
10	3	141±119	4 (1, 8)	1,585±276
30	3	480±253	4 (4, 4)	6,102±1,981

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：2 例

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 TRA

雌雄サルに rHuPH20 を含有する TRA（TRA 30 mg/kg、rHuPH20 3,000 U/kg）を QW で 13 週間反復 SC 投与し、血清中 TRA 濃度が検討された（表 10）。TRA の曝露量に明確な性差は認められなかった。TRA の蓄積率は 3.43⁴⁾ であった。抗 TRA 抗体は、回復期間中の 4 例中 1 例で認められた。

表 10 TRA の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復 SC 投与）

測定日	性別	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{168h} (μg・h/mL)
1	雌	411±34.3	24 (24, 24)	46,300±5,310
	雄	403±45.6	24 (24, 24)	48,500±4,240
29	雌	956±325	24 (24, 24)	122,000±39,400
	雄	955±206	24 (24, 72)	129,000±18,100
78	雌	1,100±331	24 (24, 24)	158,000±48,400
	雄	1,220±147	24 (24, 24)	174,000±22,900

平均値±標準偏差、5 例、*：中央値（最小値、最大値）

4.1.2.2 rHuPH20

雌雄サルに rHuPH20 0.02、0.2 又は 2 mg/kg を QW で 39 週間反復 SC 投与し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値が検討された（表 11）。0.02 及び 0.2 mg/kg 群における血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は、いずれの測定時点においても BQL であった。ヒアルロニダーゼ中和活性を示したのは、0.02 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 4 例、0.2 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 4 例、並びに 2 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 5 例であった。2 mg/kg 群におけるヒアルロニダーゼ活性値の C_{max} 及び AUC_{last} は、雄と比較して雌で高値を示した。当該結果について、ヒアルロニダーゼ中和活性を示した動物の割合が雌と比較して雄で高かったことに起因した可能性があると考える旨を申請者は説明している。

表 11 ヒアルロニダーゼ活性値のパラメータ（雌雄サル、2 mg/kg 群、39 週間反復 SC 投与）

測定日	性別	C _{max} (U/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (U・h/mL)
1	雌	20.8±9.54	2 (0.25, 2)	47.8±34.2
	雄	12.5±5.21	2 (2, 2)	20.5±22.8
85	雌	64.7±61.1	4 (2, 4)	395±433
	雄	28.8±48.4	6 (4, 6)	177±274
183	雌	64.2±110	4 (4, 4)	467±795
	雄	12.0±22.4	4 (4, 6)	89.6±176
267	雌	10.0±11.2	4 (4, 6)	56.2±68.3
	雄	BQL	BQL	BQL

平均値±標準偏差、6 例、*：中央値（最小値、最大値）

4) 第 1 日目の AUC_{168h} に対する第 78 日目の AUC_{168h} の比

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌性マウスに rHuPH20 80 U を単回皮内投与し、血漿中及び皮膚中ヒアルロニダーゼ活性値が検討された。皮膚中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 1～15 分後に最高値に達し、投与 240 分後に BQL となった。また、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 24 時間後までに得られた 40 検体中 39 検体で BQL となった。

上記の結果から、本剤の投与部位である皮膚における rHuPH20 は、投与後速やかに消失することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.2 胎盤通過性及び胎児移行性

rHuPH20 の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。ヒトに rHuPH20 を SC 投与した際の曝露は極めて限定的であること（6.2.2.1 参照）を考慮すると、ヒトに SC 投与された rHuPH20 が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、rHuPH20 の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

rHuPH20 はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸へ分解されることにより消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、rHuPH20 の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった。

また、rHuPH20 の乳汁中への移行について、ヒトに rHuPH20 を SC 投与した際の曝露は極めて限定的であること（6.2.2.1 参照）を考慮すると、ヒトに SC 投与された rHuPH20 が乳汁に排泄される可能性は低いと考える。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、PER、TRA 及び rHuPH20 の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

rHuPH20 の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験、抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響試験等）、rHuPH20 を含有する TRA の反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本項において、rHuPH20 の投与量 (mg/kg) はヒアルロニダーゼ活性を 100,000 U/mg として U/kg 単位に換算した。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性試験は実施されていない。ミニブタを用いて PER、TRA 及び rHuPH20 を単回 SC 投与した非臨床薬物動態試験（4.1.1.1 参照）において、死亡及び急性毒性は認められなかった。

また、カンクイザルを用いた以下の非臨床薬物動態試験の結果に基づき、rHuPH20 の急性毒性が評価され、概略の致死量は 30 mg/kg（3,000,000 U/kg）超と判断された（表 12）。

表 12 rHuPH20 の単回投与試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌 カニクイザル	SC 投与	1、3、10、30	特記すべき所見なし	>30	4.2.2.2-7
	IV 投与	0.3、3、15、30			

5.2 反復投与毒性試験

本剤の反復投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた rHuPH20 を含有する TRA の反復 SC 投与毒性試験が実施され、全身毒性は認められず、TRA の無毒性量は 30 mg/kg と判断された（表 13）。また、カニクイザルを用いた rHuPH20 の 39 週間反復 SC 投与毒性試験（QW 投与）が実施され、rHuPH20 投与により、投与部位皮下の血管周囲へのリンパ形質細胞のみが認められたものの、軽微かつ回復性が認められ、当該試験の無毒性量は 2 mg/kg/週（200,000 U/kg/週）と判断された（表 14）。

表 13 rHuPH20 を含有する TRA の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	TRA の用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	SC 投与	13 週間（週 1 回） + 回復 17 週間	0 ^{*1,2} 及び 30 ^{*2}	なし	30	4.2.3.2-1

*1：12,000 U/mL rHuPH20、20 mmol/L ヒスチジン、210 mmol/L トレハロース、10 mmol/L メチオニン及び 0.04% ポリソルベート 20 水溶液（pH 5.5）、*2：rHuPH20 としての投与量は 3,000 U/kg

表 14 rHuPH20 の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	SC 投与	39 週間（週 1 回） + 回復 4 週間	0 ^{*1} 、0.02、0.2、2 ^{*2}	≥0.2：投与部位皮下の血管周囲へのリンパ形質細胞浸潤 回復性：あり	2	4.2.3.2-3

*1：10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液（pH 6.0）、*2：0、2,000、20,000、200,000 U/kg に相当する

5.3 遺伝毒性試験

本剤は抗体医薬品である PER 及び TRA 並びにタンパク製剤である rHuPH20 の配合剤であり、いずれも DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。マウスを用いた rHuPH20 の胚・胎児発生試験、並びにマウスを用いた rHuPH20 の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 15）。マウスを用いた胚・胎児発生試験では、母動物に対する無毒性量は 18 mg/kg/日（1,800,000 U/kg/日）、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日（300,000 U/kg/日）であった。また、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物及び F1 出生児に対する無毒性量

は 9 mg/kg/日 (900,000 U/kg/日) であった。なお、rHuPH20 の受胎能に関しては、カニクイザルを用いた rHuPH20 の反復投与試験における生殖関連パラメータから評価され、異常は認められなかった。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 マウス (CD-1)	SC 投与	妊娠 6 日～ 15 日	0*1、3、9、18	母動物： 死亡*2：9 (2/25 例)、18 (1/25 例) 胎児： ≥9：体重の低値、後期吸収胚 の高値	母動物：18 胚・胎児：3	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 マウス (CD-1)	SC 投与	母動物： 妊娠 6 日～ 分娩後 20 日	0*1、3、6、9	母動物： 死亡・瀕死屠殺*2：6 (1/25 例)、 9 (2/25 例) F1 出生児： なし	母動物：9 F1 出生児：9	4.2.3.5.3-1

*1：10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液 (pH 6.5)、*2：いずれも rHuPH20 に関連しないものと判断された

申請者は、妊娠カニクイザルを用いた PER の胚・胎児発生に関する試験において、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められたこと（「平成 25 年 5 月 21 日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）、TRA を投与した妊婦に羊水過少、胎児・新生児の腎不全等が認められた旨が報告されていることから（「ハーセプチン注射用 60、同 150 添付文書」参照）、本剤について、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと、及び妊娠する可能性のある女性患者は本剤投与中及び最終投与後 7 カ月間⁵⁾ は適切な避妊法を用いる必要があることを添付文書で注意喚起する旨を説明している。

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性試験は実施されていない。ウサギを用いた rHuPH20 を含有する TRA の局所刺激性試験が実施され、局所刺激性を示す所見は認められなかった（表 16）。申請者は、本剤の臨床試験で認められた注射部位反応はいずれも軽度であったことから（7.R.3.4 参照）、本剤の SC 投与時の局所忍容性は許容可能である旨を説明している。

表 16 局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (New Zealand White)	rHuPH20 を含有する TRA*又は生理食塩水 0.5 mL を右側又は左側腹部に単回 SC 投与し、投与 24 時間後又は 96 時間後に剖検	なし	4.2.3.6-1

*：120 mg/mL TRA、2,000 U/mL rHuPH20、20 mmol/L ヒスチジン、210 mmol/L トレハロース、10 mmol/L メチオニン、0.04%ポリソルベート 20 水溶液 (pH 5.5)

⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生薬安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本剤の有効成分のうち半減期が最も長い TRA の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション結果に基づき、ウォッシュアウト率が 97%に達するまでの時間 (Cancer Chemother Pharmacol. 2019; 83: 329-40) を算出し、設定された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

ヒトの正常組織に対する抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体の組織交差反応性試験が実施され、PH20 を発現する精巣に対する結合が認められた（表 17）。

表 17 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織を用いた抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体の組織交差反応性試験	アフィニティ精製した抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体及びHRP標識二次抗体複合体を用いてヒト正常組織（精巣を含む）への結合性を確認	精巣の精細管中央部の精上皮に結合	4.2.3.7.7-3

5.7.2 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

PH20 は、雄性生殖器系に発現しており、rHuPH20 投与によって生じた抗 rHuPH20 抗体が生殖機能に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、ウサギを用いた生殖機能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響の検討が実施され、抗 rHuPH20 抗体が受胎能、胚・胎児発生を含めた生殖機能に影響を及ぼす懸念が低いことが示された（表 18）。

表 18 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

試験の種類	試験系	用量 (mg/kg/回)	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ受胎能及び生殖能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (New Zealand White)	0*, 0.76	雄ウサギに溶媒又は rHuPH20 を Day 1、8、15、22、29 及び 43 に投与（交配後、剖検までに 1 回追加投与）した後、未処置の雌ウサギと交配し、生殖パラメータへの影響を確認	特になし	4.2.3.5.1-1
雌ウサギ受胎能、胚・胎児発生及び出生後の機能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (New Zealand White)	0*, 0.76	雌ウサギに溶媒又は rHuPH20 を Day 1、8、15、22、29 及び 42 に投与（交配後、妊娠 15 日に 1 回追加投与）した後、未処置の雄ウサギと交配し、F1 児の発達までの影響を確認	特になし	4.2.3.5.3-3

*：10 nmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム滅菌水

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 rHuPH20 の全身曝露に関する影響について

申請者は、rHuPH20 の全身曝露に関する影響について、以下のように説明している。

rHuPH20 は投与局所において一過性に浸透吸収促進作用を示す酵素である。臨床試験において、血漿中に rHuPH20 は検出されておらず（6.2.2.1 参照）、本剤の臨床使用時に検出可能な全身曝露量に達することは想定されない。以上より、本剤の臨床使用時に rHuPH20 が全身及び生殖発生に対して安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 PER、TRA 及び rHuPH20 の併用投与について

申請者は、PER、TRA 及び rHuPH20 の併用投与について、以下のように説明している。

PER、TRA 及び rHuPH20 の各毒性学的標的器官/組織は、PER に認められた消化管のみである（「平成 25 年 5 月 21 日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」、「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 150」及び 5.2 項参照）。EGF/EGFR 経路の抑制は、腸管上皮細胞におけるカルシウム依存性塩素イオン分泌に影響を与えることから（J Biol Chem 1998; 273: 27111-7 及び Gastroenterology 1998; 114: A385）、PER による消化管毒性は、塩素イオンバランスの変化に起因したと考えられる。TRA に当該作用はないこと、及び rHuPH20 は SC 投与された場合に生体内において速やかに消失することを踏まえると、PER による消化管毒性が TRA 及び rHuPH20 の併用により増強される可能性は極めて低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で使用された SC 投与製剤として、第 I 相試験用製剤（rHuPH20 を含有しない PER-SC、rHuPH20 を含有する PER-SC 及び rHuPH20 を含有する TRA-SC）及び第 III 相試験用製剤（PER、TRA 及び rHuPH20 を含有する SC 投与製剤）があり、当該製剤を用いて PK 等が検討された。海外第 I b 相試験（BO30185 試験）では第 I 相試験用製剤及び第 III 相試験用製剤が、国際共同第 III 相試験（FeDeriCa 試験）では第 III 相試験用製剤がそれぞれ用いられた。なお、市販予定製剤と第 III 相試験用製剤は同一の処方である。

ヒト血清中の PER 及び TRA の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：いずれも 0.100 µg/mL）。ヒト血漿中の rHuPH20 の定量は、ECL 法により行われた（定量下限：0.0614 ng/mL）。

ヒト血清中の抗 PER 抗体及び抗 TRA 抗体の検出は、ELISA 法により行われた。

ヒト血漿中の抗 rHuPH20 抗体の検出は、ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1：FeDeriCa 試験＜2018 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 7 月 4 日〕＞）

HER2 陽性の周術期の乳癌患者 500 例（PK 解析対象は 409 例）を対象に、本剤と PER-IV/TRA-IV 投与の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用（7.1.1.1 参照）で以下のとおりとされ、血清中 PER 及び TRA 濃度が検討された。

- 本剤群：本剤（初回：PER 1,200 mg、TRA 600 mg 及び rHuPH20 30,000 U、2 回目以降：PER 600 mg、TRA 600 mg 及び rHuPH20 20,000 U）を Q3W で SC 投与
- PER-IV/TRA-IV 群：PER（初回：840 mg、2 回目以降：420 mg）及び TRA（初回：8 mg/kg、2 回目以降：6 mg/kg）を Q3W で IV 投与

PER 及び TRA の PK パラメータは表 19 のとおりであった。PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群において、定常状態（3 回目投与時）における PER 及び TRA の C_{trough} はいずれも高値を示し、 C_{max} はいずれも低値を示す傾向が認められた。PER-IV/TRA-IV 群と本剤群の PER 及び TRA の定常状態における AUC_{tau} は、いずれも同程度であった。

治験薬投与開始後の本剤群における抗 PER 抗体、抗 TRA 抗体及び抗 rHuPH20 抗体の陽性例は、それぞれ 11/231 例（4.8%）、2/232 例（0.9%）及び 2/225 例（0.9%）、PER-IV/TRA-IV 群における抗 PER 抗体及び抗 TRA 抗体陽性例は、それぞれ 7/237 例（3.0%）及び 1/237 例（0.4%）であった。

表 19 PER 及び TRA の PK パラメータ

測定時点	測定対象	投与経路*1	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} *2 (day)	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
1 回目投与時	PER	IV 投与	200	—	—	—	77.7 $\pm$ 24.0
		SC 投与	204	—	—	—	85.5 $\pm$ 29.5
	TRA	IV 投与	199	—	—	—	34.9 $\pm$ 14.5
		SC 投与	204	—	—	—	31.1 $\pm$ 16.4
2 回目投与時	PER	IV 投与	202	—	—	—	79.5 $\pm$ 29.7
		SC 投与	203	—	—	—	88.5 $\pm$ 32.8
	TRA	IV 投与	202	—	—	—	43.5 $\pm$ 16.2
		SC 投与	203	—	—	—	49.6 $\pm$ 21.8
3 回目投与時	PER	IV 投与	202	238 $\pm$ 85.0	0.0278 (0.0201, 6.95)	2,520 $\pm$ 610	78.5 $\pm$ 26.8*3
		SC 投与	206	158 $\pm$ 40.1	3.82 (0.785, 21.1)	2,530 $\pm$ 663	93.7 $\pm$ 31.5
	TRA	IV 投与	202	180 $\pm$ 66.7	0.0278 (0.0174, 22)	1,690 $\pm$ 406	47.1 $\pm$ 16.3*3
		SC 投与	206	116 $\pm$ 32.4	3.84 (0.795, 21.9)	1,780 $\pm$ 513	61.6 $\pm$ 22.8

平均値 $\pm$ 標準偏差、—：測定せず、*1：IV 投与は PER-IV/TRA-IV 群、SC 投与は本剤群、*2：中央値（最小値，最大値）、*3：203 例

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I b 相試験（CTD5.3.3.2.1：BO30185 試験＜2016 年 6 月～2018 年 5 月＞）

健康成人 48 例（PK 解析対象は 48 例）を対象に、PER、TRA 及び rHuPH20 の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、PER、TRA 又は rHuPH20 を表 20 のとおりに単回投与することとされ、血清中 PER 及び TRA 濃度、並びに血漿中 rHuPH20 濃度が検討された。SC 投与には、rHuPH20 を含有しない PER-SC（PER 120 mg/mL）、rHuPH20 を含有する PER-SC（PER 120 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL）及び rHuPH20 を含有する TRA-SC（TRA 120 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL）が使用され、PER、TRA 及び rHuPH20 の投与の際には複数の製剤を用時混合等して投与することとされた。

PER 及び TRA の PK パラメータは表 20 のとおりであった。また、血漿中 rHuPH20 濃度はすべての測定時点で BQL であった。

治験薬投与開始後における抗 PER 抗体、抗 TRA 抗体及び抗 rHuPH20 抗体の陽性例は、それぞれ 14/42 例（33.3%）、0/24 例（0%）及び 1/42 例（2.4%）であった。

表 20 PER 及び TRA の PK パラメータ

対象患者	PER の 用法・用量	TRA の 用法・用量	rHuPH20 の 用法・用量	測定 対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (day)	AUC _{inf} (µg・day/mL)
健康成人	420 mg IV 投与	—	—	PER	142 (6.66)	—	2,180 (10.9)
	400 mg SC 投与	—	6,667U SC 投与	PER	36.1 (18.0)	5.50 (4.00, 9.00)	1,190 (19.9)
	600 mg SC 投与	—	10,000 U SC 投与	PER	68.8 (19.4)	4.01 (4.00, 4.12)	2,390 (31.3)
	1,200 mg SC 投与	—	20,000 U SC 投与	PER	147 (13.9)	7.01 (2.00, 14.0)	4,930 (16.2)
	—	600 mg SC 投与	10,000 U SC 投与	TRA	65.6 (15.7)	3.99 (2.00, 7.01)	1,690 (24.8)
	400 mg SC 投与	600 mg SC 投与	16,667 U SC 投与	PER	49.0 (15.6)	4.02 (2.00, 4.04)	1,230 (12.1)
				TRA	71.3 (15.6)	4.02 (2.00, 4.04)	1,580 (13.1)
	1,200 mg SC 投与	600 mg SC 投与	30,000 U SC 投与	PER	151 (14.9)	3.00 (2.00, 9.00)	4,630 (25.5)
				TRA	68.5 (17.6)	3.00 (2.00, 8.99)	1,440 (26.5)
	1,200 mg SC 投与	600 mg SC 投与	10,000 U SC 投与	PER	160 (19.2)	3.99 (2.00, 7.00)	6,160 (22.7)
				TRA	73.6 (20.1)	3.99 (2.00, 9.01)	1,860 (26.6)

平均値（変動係数%）、6 例、—：投与せず又は算出せず、*：中央値（最小値，最大値）

6.2.3 PPK 解析

6.2.3.1 PER

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）で得られた PER の PK データ（489 例、5,180 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。本解析では、PER の初回承認時に構築した PPK モデル（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 ページエタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）を基に、PPK モデルが更新された。なお、SC 投与時の PER の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

PER の①CL、②V_c、③V_p 及び④Q に対する共変量として、それぞれ①除脂肪体重、アルブミン、年齢、性別、人種、地域、ALT、AST、総ビリルビン、ALP、血清クレアチニン、CrCL、併用化学療法、臨床病期、ホルモン受容体及び ECOG PS、②除脂肪体重、年齢、性別、人種、地域、併用化学療法、臨床病期、ホルモン受容体及び ECOG PS、③除脂肪体重、並びに④除脂肪体重が検討された。その結果、（i）CL、並びに（ii）V_c 及び V_p に対する共変量として、それぞれ（i）除脂肪体重、アルブミン及び地域、並びに（ii）除脂肪体重が選択された。申請者は、選択された共変量が PER の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える旨を説明している。

6.2.3.2 TRA

海外における rHuPH20 を含有する TRA-SC の開発時に実施された海外第Ⅲ相試験（HannaH 試験）⁶⁾ で得られた TRA の PK データ（595 例、16,193 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.1.2）。なお、TRA の PK は、1 次吸収過程並びに線形及びミカエリス－メンテン型の非線形の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

TRA の①CL、②V_c 及び③V_p に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、民族、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、CrCL、ECOG PS、投与目的（術前薬物療法又は術後薬物療法）、

⁶⁾ HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象に、DTX と FEC の逐次投与による術前化学療法との併用で、TRA-IV 又は TRA-SC による術前・術後薬物療法の PK、有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（Lancet Oncol 2012; 13: 869-78）。

HER2 発現レベル及び免疫原性（抗 TRA 抗体及び抗 rHuPH20 抗体）、②年齢、体重、民族、ECOG PS、HER2 発現レベル、並びに③体重、民族及び HER2 発現レベルが検討された。その結果、（i）CL、並びに（ii） V_c 及び V_p に対する共変量として、それぞれ（i）ALT 及び体重、並びに（ii）体重が選択された。

本 PPK 解析に基づき推定した、海外第Ⅲ相試験（HannaH 試験）に組み入れられた患者における、TRA の SC 投与時の体重別の定常状態での AUC 及び C_{trough} は、図 1 のとおりであり、TRA の曝露量は体重の低下に伴って増加する傾向が認められた。ALT が TRA の曝露量に及ぼす影響は限定的であった。体重が有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.5.2 において議論する。

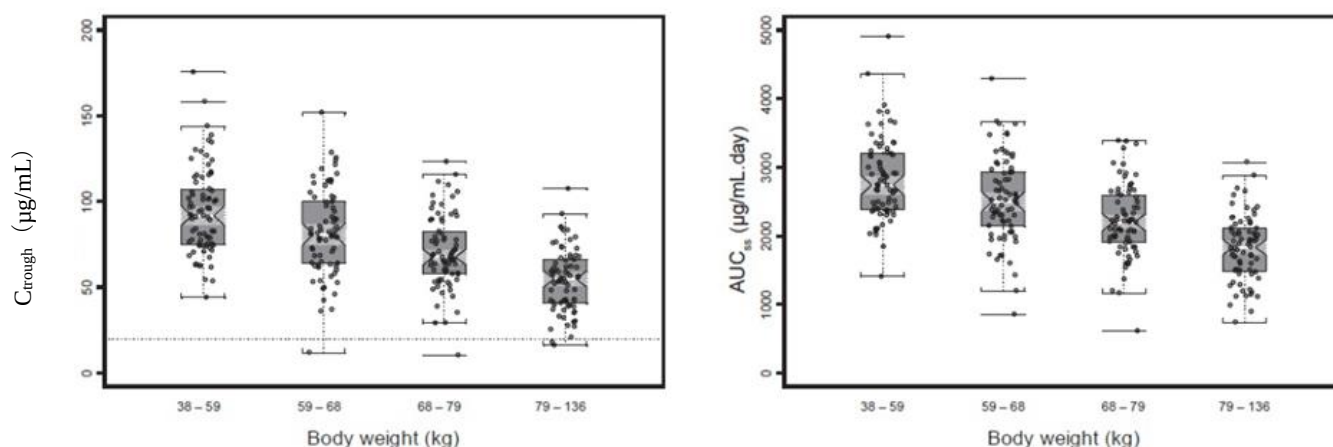


図 1 TRA の SC 投与時における体重の四分位別の C_{trough} 及び AUC

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）の結果に基づき、本剤の 3 回目投与時における PER の C_{trough} の四分位点⁷⁾ で分割し、pCR 率との関連について検討された。その結果、PER の曝露量と pCR 率との間に明確な関連は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（HannaH 試験）の結果に基づき、TRA の C_{trough} 及び AUC_{ss} の四分位点⁸⁾ で分割し、pCR との関連について検討された。その結果、TRA の曝露量と pCR との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）の結果に基づき、本剤の 3 回目投与時における PER の C_{max} の四分位点⁹⁾ で分割し、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の下痢、Grade 3 以上の好中球減少症、心毒性、治験薬の投与 24 時間以内に発現した薬剤投与に伴う反応並びに治験薬と関連のあ

⁷⁾ PPK 解析（6.2.3.1 項参照）により推定された。 C_{trough} (µg/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、21～74、75～89、90～109 及び 110～209 であった。

⁸⁾ PPK 解析（6.2.3.2 項参照）により推定された。 C_{trough} (µg/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、45.9 未満、45.9 以上 61.5 未満、61.5 以上 78.2 未満及び 78.2 以上であった。 AUC_{ss} (µg·day/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、1,720 未満及び 1,720 以上 2,055 未満、2,055 以上 2,462 未満及び 2,462 以上であった。

⁹⁾ PPK 解析（6.2.3.1 項参照）により推定された。 C_{max} (µg/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、51～127、128～150、151～178 及び 180～336 であった。

る過敏症及びアナフィラキシーの発現率との関連について検討された。その結果、いずれの有害事象の発現率についても、PER の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（HannaH 試験）の結果に基づき、TRA の C_{trough} 及び AUC_{ss} の四分位点⁸⁾ で分割し、Grade 3 以上の有害事象の発現率との関連について検討された。その結果、TRA の曝露量と Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 PK の国内外差

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）の本剤群における、日本人患者及び外国人患者に本剤を投与した際の定常状態（3 回目投与時）の PER 及び TRA の PK パラメータは表 21 のとおりであった。申請者は、当該結果に基づき、本剤投与時における PER 及び TRA の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 21 PER 及び TRA の PK パラメータ

測定対象	人種	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
PER	日本人	18	182 ± 30.5	$2,850\pm502$	104 ± 28.9
	外国人	188	156 ± 40.2	$2,500\pm669$	92.7 ± 31.6
TRA	日本人	18	139 ± 27.9	$2,070\pm409$	70.8 ± 22.1
	外国人	188	114 ± 32.1	$1,750\pm514$	60.7 ± 22.8

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。なお、国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）において、本剤投与時と PER-IV/TRA-IV 投与時では PK プロファイルには差異が認められている（6.2.1.1）。PER-IV/TRA-IV 投与時と比較した本剤投与時の有効性及び安全性については、それぞれ 7.R.2 及び 7.R.3 において議論する。

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 22 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。なお、臨床試験において、SC 投与製剤として、本剤以外に rHuPH20 を含有しない PER-SC、rHuPH20 を含有する PER-SC 及び rHuPH20 を含有する TRA-SC が使用されているが、特に記載がない限り、PER-SC 及び TRA-SC は rHuPH20 を含有する製剤である。

表 22 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	FeDeriCa 試験	III	HER2 陽性の周術期の乳癌患者	500 ①252 ②248	術前：ddAC 又は AC を 4 回投与した後に、PTX 又は DTX 4 サイクルとの併用で、①本剤 ^{*1} を Q3W で 4 回 SC 投与又は②PER-IV/TRA-IV を Q3W で 4 回 IV 投与 術後：①本剤を Q3W で 14 回 SC 投与又は②PER-IV/TRA-IV を Q3W で 14 回 IV 投与	PK 有効性 安全性
	海外	BO30185 試験	I b	パート 1: 健康成人 パート 2: HER2 陽性の乳癌の術後患者	パート 1: 48 パート 2: 40	＜パート 1＞ コホート 1: PER-IV 420 mg を単回 IV 投与 コホート 2: PER-SC 400 mg ^{*2} を単回 SC 投与 コホート 3: PER-SC 600 mg ^{*3} を単回 SC 投与 コホート 4: PER-SC 1,200 mg ^{*4} を単回 SC 投与 コホート 5: TRA-SC 600 mg ^{*3} を単回 SC 投与 コホート 6: PER-SC 400 mg ^{*2} 及び TRA-SC 600 mg ^{*3} を用時混合して単回 SC 投与 コホート 7: PER-SC 1,200 mg ^{*4} 及び TRA-SC 600 mg ^{*3} を用時混合して単回 SC 投与 コホート 8: PER-SC 1,200 mg (rHuPH20 非含有) 及び TRA-SC 600 mg ^{*3} を用時混合して単回 SC 投与 ＜パート 2＞ コホート B: PER-SC 600 mg (rHuPH20 非含有) 及び TRA-SC 600 mg ^{*3} を用時混合して単回 SC 投与 コホート C: 本剤 ^{*5} を単回 SC 投与	PK 忍容性 安全性
		MO40628 試験	II	HER2 陽性の乳癌の術後患者	160 ① 80 ② 80	① PER-IV/TRA-IV を Q3W で 3 回 IV 投与後、本剤 ^{*1} を Q3W で 3 回 SC 投与し、その後、本剤 ^{*1} 又は PER-IV/TRA-IV を Q3W で計 18 回となるように IV 投与 ② 本剤 ^{*1} を Q3W で 3 回 SC 投与後、PER-IV/TRA-IV を Q3W で 3 回 IV 投与し、その後、本剤 ^{*1} 又は PER-IV/TRA-IV を Q3W で計 18 回となるように IV 投与	患者選好 安全性

*1：本剤の用量は、初回は PER、TRA 及び rHuPH20 としてそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U、*2：rHuPH20 6,667 U を含有、*3：rHuPH20 10,000 U を含有、*4：rHuPH20 20,000 U を含有、*5：PER、TRA 及び rHuPH20 としてそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U。

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本剤以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表 23 のとおりであった。

表 23 各臨床試験において用いられた本剤以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
ddAC-PTX	ADM 60 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を Q2W で 4 回 IV 投与後、PTX 80 mg/m ² を QW で 12 回 IV 投与
AC-DTX	ADM 60 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を Q3W で 4 回 IV 投与後、DTX 75 mg/m ² (忍容性に問題がない場合には、2 回目以降は 100 mg/m ² に増量可能とされた) を Q3W で 4 回 IV 投与
PER-IV/TRA-IV	PER-IV 初回は 840 mg、2 回目以降は 420 mg、TRA-IV 初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg を、いずれも Q3W で IV 投与

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、「7.2 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、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：FeDeriCa 試験＜2018 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 7 月 4 日〕＞）

HER2 陽性¹⁰⁾ の周術期の乳癌患者¹¹⁾（目標症例数：500 例¹²⁾）を対象に、本剤と PER-IV/TRA-IV 投与の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、106 施設で実施された。

用法・用量として、術前薬物療法期¹³⁾には、ddAC 又は AC を 4 回投与した後に、PTX 又は DTX との併用で、本剤を Q3W で 4 回大腿に SC 投与又は PER-IV/TRA-IV を Q3W で 4 回 IV 投与し、術後薬物療法期には、本剤を Q3W で 14 回大腿に SC 投与又は PER-IV/TRA-IV を Q3W で 14 回 IV 投与¹⁴⁾することとされた¹⁵⁾。本剤は、PER、TRA 及び rHuPH20 として、初回はそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を投与することとされた。ホルモン受容体陽性¹⁶⁾の患者では、術後薬物療法期に標準的な内分泌療法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 500 例（本剤群 248 例、PER-IV/TRA-IV 群 252 例）が ITT 集団とされ（うち、日本人患者は本剤群 20 例、PER-IV/TRA-IV 群 21 例）、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団の全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。なお、第 7 サイクル¹⁷⁾における PER の C_{trough}（第 7 サイクルにおける本剤又は PER-IV/TRA-IV の 3 回目の投与後、第 8 サイクルの第 1 日目投与前時点）の解析対象は、ITT 集団のうち、以下の患者を除外することとされ、本剤群 206 例、PER-IV/TRA-IV 群 203 例（うち、日本人患者は本剤群 18 例、PER-IV/TRA-IV 群 18 例）とされた。

- 第 8 サイクルの第 1 日目投与前の C_{trough} 評価用検体が採取されていない患者
- 第 8 サイクルの第 1 日目投与前の C_{trough} 評価用検体が採取予定日から前後 2 日以内に採取されていない患者
- 第 5～第 7 サイクルにおいて、本剤又は PER-IV/TRA-IV の予定投与量の 20%を超える用量が投与された患者
- 第 5～第 7 サイクルにおいて、本剤又は PER-IV/TRA-IV の投与が 7 日以上延期された患者
- SC 投与が大腿以外の部位に行われた患者

¹⁰⁾ 中央判定において、IHC 法 3+又は ISH 法陽性と判定された患者。

¹¹⁾ 術前薬物療法施行前の時点において、TNM 分類（AJCC 第 8 版）による臨床病期Ⅱ～ⅢC の患者が対象とされた。

¹²⁾ 主要評価項目とされた PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} の幾何平均比について、80%の検出力で非劣性を判定するためには 260 例が必要とされた。また、pCR 率や安全性プロファイルの検討に資するデータベース拡充のために、目標症例数を 500 例と設定された。なお、本邦において仮説検定を実施する計画とされた副次評価項目の一つである pCR 率について、非劣性マージン－12.5%、各群の pCR 率の期待値 60%、Hauck-Anderson 法による CI、有意水準片側 0.05 と設定した場合に、当該目標症例数で約 90%の検出力が担保された。

¹³⁾ 化学療法（ddAC-PTX 又は AC-DTX）は、無作為割付け前に治験責任医師によって選択された。なお、日本では ddAC-PTX は用いないこととされた。

¹⁴⁾ TRA-SC が使用可能な国又は地域では、治験責任医師の判断により、術後薬物療法期に TRA-IV から TRA-SC への切替えが許容された。

¹⁵⁾ 術前薬物療法の完了又は中止から 2 週間後以降に根治手術を実施することとされた。また、術後 2 週間以降 9 週間以内に術後の本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与を開始することとされ、術前薬物療法期の本剤又は PER-IV/TRA-IV の最終投与からの投与間隔が 6 週間以上空く場合には、初回投与量を投与することとされた。術後放射線療法は臨床的に必要と判断される場合に実施することとされ、術後放射線療法と術後の本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与との併用が可能とされた。

¹⁶⁾ 中央判定において、ER 又は PgR が陽性と判断された患者。

¹⁷⁾ 本剤又は PER-IV/TRA-IV は第 5 サイクルから投与された。

- PER-IV/TRA-IV 群において、第 8 サイクルの第 1 日目投与前と投与後の検体の取り違えが生じた患者
- 第 8 サイクルの第 1 日目投与前の C_{trough} の測定に影響を及ぼすような分析エラーが発生した患者

本試験の主要評価項目は、第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} とされ¹⁸⁾、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の PER の C_{trough} の幾何平均比の 90%CI の下限値が非劣性マージン (0.8)¹⁹⁾ を上回る場合に、非劣性が示されたと判定することとされた。また、PER の C_{trough} について、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が示され、かつ副次評価項目の一つとされた第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} (第 7 サイクルにおける本剤又は PER-IV/TRA-IV の 3 回目の投与後、第 8 サイクルの第 1 日目投与前時点) について、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が示された場合、本邦においては、副次評価項目の一つとされた pCR 率²⁰⁾ の非劣性について仮説検定を実施することとされた (治験実施計画書国内追加事項第 1 版 (20 年 月 日付け))。第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} については、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の TRA の C_{trough} の幾何平均比の 90%CI の下限値が非劣性マージン (0.8)¹⁹⁾ を上回る場合に、非劣性が示されたと判定することとされた。pCR 率については、本剤群と PER-IV/TRA-IV 群の pCR 率の差 (本剤群 - PER-IV/TRA-IV 群) の 90%CI の下限値が非劣性マージン (-12.5%)¹⁹⁾ を上回る場合に、当該 2 群間での非劣性が示されたと判定することとされた (治験実施計画書国内追加事項第 1 版 (20 年 月 日付け))。複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、階層の手順により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.05 に制御されるよう調整された。

本試験では、試験に組み入れられたすべての患者が術前薬物療法を完了し、根治手術を受けた時点で、PK 及び pCR 率の評価を目的とした主要解析を実施することとされた。また、最後に組み入れられた患者の治験治療の最終投与から少なくとも 3 年経過した時点で、time to event の探索的な評価を目的とした最終解析を実施することとされた。

主要解析時点 (2019 年 7 月 4 日データカットオフ) において、本剤群及び PER-IV/TRA-IV 群の第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} は表 24 のとおりであり、PER の C_{trough} の幾何平均比の 90%CI の下限値は非劣性マージンとされた 0.8 を上回った。

表 24 PER の C_{trough}		
	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数	206	203
C_{trough} (µg/mL)	88.7 (33.6)	72.4 (34.1)
幾何平均比 [90%CI]	1.22 [1.14, 1.31]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

また、本剤群及び PER-IV/TRA-IV 群の第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} は表 25 のとおりであり、TRA の C_{trough} の幾何平均比の 90%CI の下限値は非劣性マージンとされた 0.8 を上回った。

¹⁸⁾ PER の PK プロファイルを踏まえ、第 7 サイクルで定常状態に達していると予測された。

¹⁹⁾ 非劣性マージンの設定根拠については 7.R.2.1 参照。

²⁰⁾ 乳房及び腋窩リンパ節における浸潤性病変の消失 (ypT0/is かつ ypN0) と定義された。

表 25 TRA の C_{trough}

	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数	206	203
C _{trough} (μg/mL)	57.5 (37.0)	43.2 (34.7)
幾何平均比 [90%CI]	1.33 [1.24, 1.43]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

有効性について、主要解析時点（2019 年 7 月 4 日データカットオフ）における pCR 率の結果は表 26 のとおりであり、本剤群と PER-IV/TRA-IV 群の pCR 率の差（本剤群－PER-IV/TRA-IV 群）の 90%CI の下限値は非劣性マージン（－12.5%）を上回った。

表 26 pCR 率の解析結果
(治験実施施設の病理医による判定、2019 年 7 月 4 日データカットオフ)

	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数	248	252
pCR が得られた例数	148	150
pCR 率 [90%CI] (%) *1	59.7 [54.3, 64.9]	59.5 [54.2, 64.7]
pCR 率の差 [90%CI] (%) *2	0.15 [－7.28, 7.59]	

*1 : Clopper-Pearson 法による CI、*2 : Hauck-Anderson 法による CI

安全性について、本剤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。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : BO30185 試験<2016 年 6 月～2018 年 5 月>)

健康成人（パート 1）又は HER2 陽性¹⁰⁾ の乳癌の術後患者²¹⁾（パート 2）（目標症例数：パート 1 48 例、パート 2 40 例）を対象に、本剤の忍容性、安全性、PK 等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。

パート 1 及び 2 を構成する各コホートの用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定された。

<パート 1>

コホート 1 : PER-IV 420 mg を単回 IV 投与

コホート 2 : PER-SC 400 mg²²⁾ を単回 SC 投与

コホート 3 : PER-SC 600 mg²³⁾ を単回 SC 投与

コホート 4 : PER-SC 1,200 mg²⁴⁾ を単回 SC 投与

コホート 5 : TRA-SC 600 mg²³⁾ を単回 SC 投与

コホート 6 : PER-SC 400 mg²²⁾ 及び TRA-SC 600 mg²³⁾ を用時混合して単回 SC 投与

コホート 7 : PER-SC 1,200 mg²⁴⁾ 及び TRA-SC 600 mg²³⁾ を用時混合して単回 SC 投与

コホート 8 : PER-SC 1,200 mg (rHuPH20 非含有) 及び TRA-SC 600 mg²³⁾ を用時混合して単回 SC 投与

<パート 2²⁵⁾>

コホート B : PER-SC 600 mg (rHuPH20 非含有) 及び TRA-SC 600 mg²³⁾ を用時混合して単回 SC 投与

²¹⁾ 治験薬投与の 7 カ月より前に標準的な周術期薬物療法を完了した患者。

²²⁾ rHuPH20 6,667 U を含有。

²³⁾ rHuPH20 10,000 U を含有。

²⁴⁾ rHuPH20 20,000 U を含有。

²⁵⁾ コホート A は、パート 1 で TRA 及び PER の混合投与の忍容性が確認されなかった場合に実施する計画とされ、パート 1 の結果、コホート A の登録は行われなかった。

コホート C：本剤（PER、TRA 及び rHuPH20 としてそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U）を単回 SC 投与

本試験に登録された 88 例（パート 1：各コホート 6 例、パート 2：各コホート 20 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 85 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3：MO40628 試験＜2018 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2020 年 2 月 24 日〕＞）

PER-IV/TRA-IV 投与及び化学療法²⁶⁾による術前薬物療法歴のある HER2 陽性¹⁰⁾の乳癌の術後患者（目標症例数：140 例）を対象に、本剤及び PER-IV/TRA-IV 投与の患者選好、安全性等を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 39 施設で実施された。

本剤の用法・用量は、PER、TRA 及び rHuPH20 として、初回はそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を投与することとされた。クロスオーバー期間の各群における本剤及び PER-IV/TRA-IV の投与方法は以下のとおりであった。クロスオーバー期間の投与終了後の投与継続期間では、患者が本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与のいずれかを選択することとされ、術前薬物療法として及びクロスオーバー期間に投与された回数と合わせて計 18 回投与することとされた。ホルモン受容体陽性¹⁶⁾の患者では、標準的な内分泌療法を併用することが可能とされた。

A 群：PER-IV/TRA-IV を Q3W で 3 回 IV 投与後、本剤を Q3W で 3 回 SC 投与

B 群：本剤を Q3W で 3 回 SC 投与後、PER-IV/TRA-IV を Q3W で 3 回 IV 投与

本試験に登録された 160 例（A 群 80 例、B 群 80 例）のうち、クロスオーバー期間に本剤及び PER-IV/TRA-IV をそれぞれ 1 回以上投与され、患者選好に関する質問票に回答した 160 例全例（A 群 80 例、B 群 80 例）が mITT 集団とされ、患者選好の解析対象とされた。また、mITT 集団の全例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目とされたクロスオーバー期間の治験薬投与終了時点の患者選好について、A 群の 70/80 例（87.5%）、B 群の 66/80 例（82.5%）が、PER-IV/TRA-IV 投与と比較して本剤投与を選好した。

有効性についての解析は最終解析時点に実施することとされ、クロスオーバー期間の治験薬投与終了時点である主要解析時点では報告されなかった。

安全性について、本剤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.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、本剤の開発方針について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）の計画時点において、St. Gallen ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28: 1700-12）等では HER2 陽性の乳癌における術前・術後薬物療法として、タキサン系抗悪性腫瘍剤、PER-IV 及び TRA-IV の併用投与が推奨される治療選択肢の一つとされていたこと、PER-IV/TRA-IV 投

²⁶⁾ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤の逐次投与、カルボプラチンとタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用投与、又はタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者が適格とされた。

与には長時間の点滴静注・観察を要すること等から、PER-IV/TRA-IV 投与時の患者負担の軽減等を目的として、必要量の PER 及び TRA を短時間で SC 投与できるよう、PER 及び TRA と、SC 投与可能な薬液量を増加させる rHuPH20 を配合した SC 投与製剤である本剤を開発することとした。

上記の本剤の開発目的を踏まえ、FeDeriCa 試験では、対照群として PER-IV/TRA-IV 群を設定し、本剤投与時と PER-IV/TRA-IV 投与時の PK、有効性及び安全性を比較することとした。

機構は、本剤の開発方針について了承し、HER2 陽性の周術期の乳癌患者に対する本剤の有効性及び安全性については FeDeriCa 試験の結果を中心に評価する方針とした。また、日本人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」の一部改正について（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、FeDeriCa 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 陽性の周術期の乳癌患者に対する本剤の有効性は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様に期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、FeDeriCa 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、PER-IV/TRA-IV 投与時の PER 及び TRA の C_{trough} に対する本剤投与時の PER 及び TRA の C_{trough} の非劣性を評価することにより本剤の有効性を推測可能と考え、FeDeriCa 試験の主要評価項目として第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} 、副次評価項目として第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} を設定した。また、副次評価項目として pCR 率を設定し、本邦においては pCR 率に関する非劣性の仮説検定を実施することとした。

- PER 及び TRA は、HER2 へ結合し HER2 シグナル伝達を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示すこと。
- PER-IV/TRA-IV 投与は、HER2 陽性の周術期の乳癌患者及び手術不能又は再発の乳癌患者を対象に、time to event に関する評価項目等を指標とした臨床試験において有効性が既に示されていること。
- 本剤と PER-IV/TRA-IV 投与は、腫瘍増殖抑制作用を有する成分が同一であることを考慮すると、本剤投与時に PER-IV/TRA-IV 投与時と同等以上の PER 及び TRA の曝露量が得られれば、PER-IV/TRA-IV 投与時と同程度以上の有効性が本剤投与時にも期待できると考えること。

①PER 及び TRA の C_{trough} 及び②pCR 率に関する非劣性の判定基準については、下記の点を考慮し、それぞれ PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の① C_{trough} の幾何平均比の 90%CI の下限値が 0.8 以上、及び②pCR 率の差の 90%CI の下限値が -12.5%以上を満たすことと設定した。

- C_{trough} について、EMA の「Guideline on the investigation of bioequivalence」（2010 年）において、生物学的同等性の判定基準として、曝露量のパラメータの比の 90%CI が 0.8～1.25 の場合に生物学的に同等とみなせるとされていたこと。

- pCR 率について、FeDeriCa 試験の計画時点において、本剤群及び PER-IV/TRA-IV 群の期待 pCR 率は 60%²⁷⁾ と仮定し、非劣性マージンは、FeDeriCa 試験と同様の患者を対象に、TRA-IV と TRA-SC の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（HannaH 試験）⁶⁾ と同一の -12.5% と設定²⁸⁾ した。当該非劣性マージンを考慮した pCR 率の CI の下限値は 47.5% に相当する。HannaH 試験における TRA-IV 群及び TRA-SC 群の pCR 率がそれぞれ 34.2% 及び 39.2% であったことを考慮すると、上記の pCR 率（47.5%）は、PER を併用しない場合の pCR 率よりも高いと想定されることから、FeDeriCa 試験の対象患者において当該 pCR 率が得られることには臨床的意義があると考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C_{trough} の非劣性の評価に基づき本剤の有効性を推測可能とする申請者の説明及び C_{trough} の非劣性マージンの設定について一定の理解は可能である。一方で、pCR 率の評価について、非劣性の有意水準を片側 0.05 と設定したことは適切ではなく、また、非劣性マージン（-12.5%）の設定根拠は脆弱であり、その適切性を結論付けることに限界があることから、FeDeriCa 試験において、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の pCR 率の非劣性が示されたとみなすことは困難であると考えられる。したがって、FeDeriCa 試験における PER 及び TRA の C_{trough} の結果に加えて、pCR 率の効果の大きさや time to event に関する予備的な結果も踏まえて総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、本剤の有効性について、以下のよう説明している。

FeDeriCa 試験において主要評価項目とされた、第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} の結果から、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が示された（7.1.1.1 参照）。また、副次評価項目の一つとされた第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} の結果からも、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が示された（7.1.1.1 参照）。さらに、本邦においては階層的手順により仮説検定を実施することとされた、副次評価項目の一つである pCR 率について、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の pCR 率の差の 90%CI の下限値は非劣性マージン（-12.5%）を上回った（7.1.1.1 参照）。

日本人集団において、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の pCR 率の結果は、表 27 のとおりであった。

表 27 日本人集団における pCR 率の解析結果
(治験実施施設の病理医による判定、2019 年 7 月 4 日データカットオフ)

	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数	20	21
pCR が得られた例数	9	8
pCR 率 [90%CI] (%) *1	45.0 [23.06, 68.47]	38.1 [18.11, 61.56]
pCR 率の差 [90%CI] (%) *2	6.90 [-26.47, 40.28]	

*1 : Clopper-Pearson 法による CI、*2 : Hauck-Anderson 法による CI

²⁷⁾ HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象に、ddAC と PTX 又は FEC と DTX の逐次投与による術前化学療法との併用で、PER-IV/TRA-IV 投与による術前・術後薬物療法の安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験（BERENICE 試験、Ann Oncol 2018; 29: 646-53）の結果が参考とされた。

²⁸⁾ FeDeriCa 試験では、主要評価項目である第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} の非劣性について有意水準片側 0.05 で判定する計画であったことを踏まえ、pCR 率の差に関する非劣性の有意水準も片側 0.05 と規定された。

FeDeriCa 試験の time to event に関する最終解析は 2023 年に実施する予定であり、安全性のフォローアップ時点（20 年 月 日データカットオフ）において、予備的に実施された治験責任医師判定による IDFS 及び OS の解析結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 2 並びに表 29 及び図 3 のとおりであった。日本人集団では、IDFS 及び OS のいずれのイベントも観察されなかった。

表 28 IDFS の予備的解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数*1	234	239
イベント数 (%)	6 (2.6)	8 (3.3)
1 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	98.0 [96.0, 99.9]	96.3 [93.8, 98.8]
ハザード比 [95%CI] *2	0.77 [0.27, 2.26]	

*1：手術が行われなかった患者は解析から除外することとされた、*2：ホルモン受容体の状態（ER 陽性又は PgR 陽性、ER 陰性及び PgR 陰性）、臨床病期（Ⅱ～ⅢA、ⅢB～ⅢC）、術前化学療法の種類（ddAC-PTX、AC-DTX）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

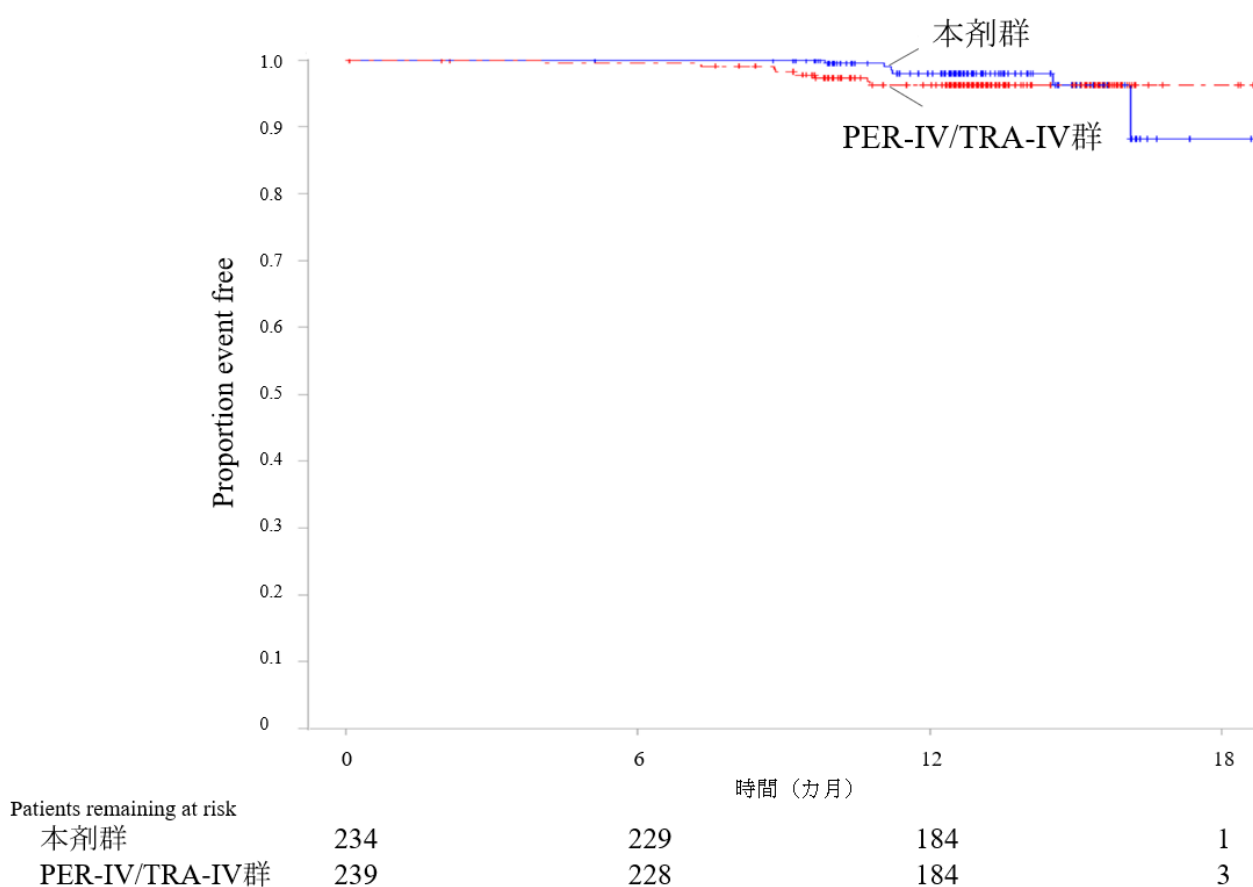


図 2 IDFS の予備的解析時点の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

表 29 OS の予備的解析結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群	PER-IV/TRA-IV 群
例数	248	252
イベント数 (%)	5 (2.0)	3 (1.2)
1 年 OS 率 [95%CI] (%)	99.2 [98.1, 100]	99.6 [98.8, 100]
ハザード比 [95%CI] *	1.70 [0.41, 7.14]	

* : ホルモン受容体の状態 (ER 陽性又は PgR 陽性、ER 陰性及び PgR 陰性)、臨床病期 (Ⅱ～ⅢA、ⅢB～ⅢC)、術前化学療法の種類 (ddAC-PTX、AC-DTX) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

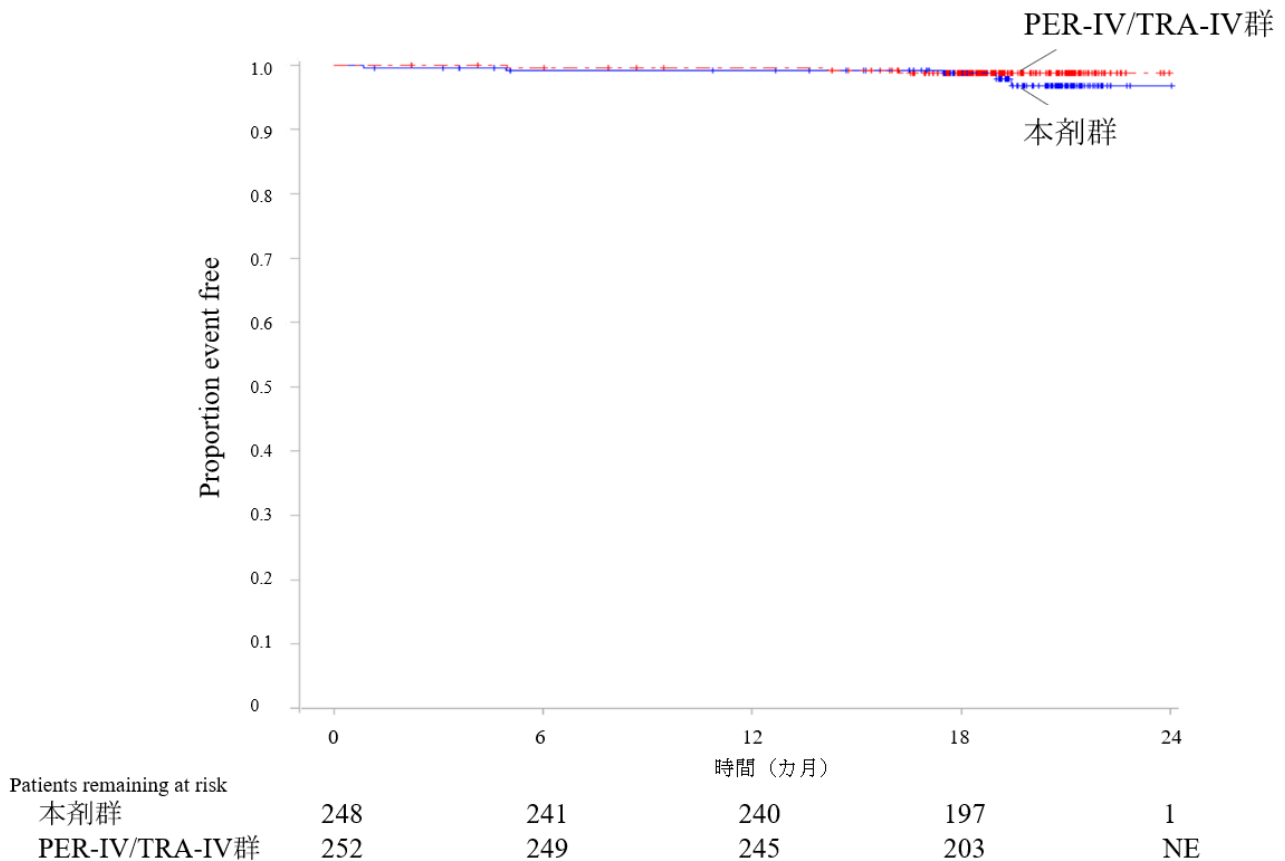


図 3 OS の予備的解析時点の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、FeDeriCa 試験における検討の結果、HER2 陽性の周術期の乳癌患者に対して、本剤は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- 本剤投与後の PER 及び TRA の C_{trough} について、事前に設定された非劣性の判定基準を満たしたと (7.1.1.1 参照)。
- 認められた pCR 率は、本剤群及び PER-IV/TRA-IV 群で同様であったこと。また、FeDeriCa 試験の対象患者及び認められた pCR 率は、FeDeriCa 試験における pCR 率の非劣性マージンの設定に際し参考とされた PER-IV/TRA-IV 投与を用いた臨床試験²⁷⁾と同様であったこと。
- 副次評価項目とされた IDFS 及び OS について、事前に設定された最終解析の結果は得られていないものの、予備的な解析の結果では、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で明らかに劣る傾向は認められなかったこと。

- FeDeriCa 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人集団の評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても本剤は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様の有効性が期待できると考えること。
 - 本剤投与後の PER 及び TRA の曝露量について、明確な国内外差は認められていないこと（6.2.5 参照）。
 - 本剤群と PER-IV/TRA-IV 群の pCR 率の差について、全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められていないと考えること。
 - HER2 陽性の周術期の乳癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
 - PER-IV 及び TRA-IV の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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/14 mL」等参照）。
 - PER-IV 及び TRA-IV の既承認の効能・効果及び用法・用量において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「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」等参照）。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 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、本剤の投与時に特に注意を要する有害事象は、PER-IV 及び TRA-IV の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（心機能障害、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症）（「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」、「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同注射用 150」等参照）であり、本剤の投与にあたっては、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、本剤投与にあたっては、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って、有害事象の観察や管理、本剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、FeDeriCa 試験において認められた安全性情報を基に、本剤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。

FeDeriCa 試験における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要 (20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本剤群 248 例	PER-IV/TRA-IV 群 252 例
全有害事象	248 (100)	251 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	133 (53.6)	149 (59.1)
死亡に至った有害事象	2 (0.8)	2 (0.8)
重篤な有害事象	47 (19.0)	50 (19.8)
投与中止に至った有害事象	22 (8.9)	32 (12.7)
本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与	12 (4.8)	15 (6.0)
化学療法	14 (5.6)	23 (9.1)
休薬に至った有害事象	89 (35.9)	96 (38.1)
本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与	63 (25.4)	60 (23.8)
化学療法	68 (27.4)	73 (29.0)
減量に至った有害事象*	39 (15.7)	43 (17.1)

*：本剤、PER-IV 及び TRA-IV の減量は許容されていなかった。

FeDeriCa 試験において、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、注射部位反応（本剤群：40 例（16.1%）、PER-IV/TRA-IV 群：2 例（0.8%）、以下、同順）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は下痢（13 例（5.2%）、8 例（3.2%））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、発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

一方、本剤群と比較して PER-IV/TRA-IV 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応（9 例（3.6%）、38 例（15.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は駆出率減少（2 例（0.8%）、8 例（3.2%））、治験薬の休薬に至った有害事象は注入に伴う反応（1 例（0.4%）、10 例（4.0%））、治験薬の減量に至った有害事象は貧血（0 例、5 例（2.0%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象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。

FeDeriCa 試験において、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象は、大部分が軽度であったこと、及び本剤投与時に認められた有害事象は、大部分が PER-IV/TRA-IV 投与又は併用投与する抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であることを考慮すると、既承認の PER-IV/TRA-IV 投与と比較して、本剤での新たな安全性の懸念は認められていないと考える。したがって、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、周術期の乳癌患者において、本剤は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、FeDeriCa 試験において認められた安全性情報を基に、本剤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。

FeDeriCa 試験の本剤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 31 のとおりであった。

表 31 安全性の概要 (20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	本剤群 20 例	本剤群 228 例
全有害事象	20 (100)	228 (100)
Grade 3 以上の有害事象	14 (70.0)	119 (52.2)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.9)
重篤な有害事象	4 (20.0)	43 (18.9)
投与中止に至った有害事象	5 (25.0)	17 (7.5)
本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与	2 (10.0)	10 (4.4)
化学療法	3 (15.0)	11 (4.8)
休薬に至った有害事象	8 (40.0)	81 (35.5)
本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与	7 (35.0)	56 (24.6)
化学療法	6 (30.0)	62 (27.2)
減量に至った有害事象*	5 (25.0)	34 (14.9)

*：本剤、PER-IV 及び TRA-IV の減量は許容されていなかった。

FeDeriCa試験の本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象は、便秘（日本人患者：15例（75.0%）、外国人患者：42例（18.4%）、以下、同順）、口内炎（11例（55.0%）、52例（22.8%））、好中球数減少（9例（45.0%）、33例（14.5%））²⁹⁾、倦怠感（8例（40.0%）、9例（3.9%））、処置による疼痛（8例（40.0%）、24例（10.5%））、上咽頭炎（8例（40.0%）、24例（10.5%））、放射線皮膚損傷（8例（40.0%）、42例（18.4%））、末梢性浮腫（8例（40.0%）、15例（6.6%））、味覚不全（8例（40.0%）、35例（15.4%））、皮膚乾燥（7例（35.0%）、31例（13.6%））、末梢性感覚ニューロパチー（7例（35.0%）、34例（14.9%））及び疼痛（5例（25.0%）、6例（2.6%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少（6例（30.0%）、21例（9.2%））²⁹⁾、発熱性好中球減少症（4例（20.0%）、12例（5.3%））及び食欲減退（2例（10.0%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、薬物性肝障害（2例（10.0%）、0例）であった。日本人患者では死亡に至った有害事象は認められなかった。また、外国人患者と比較して発現率が10%以上高かった重篤な有害事象、治験薬の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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FeDeriCa 試験において検討された日本人の患者数は限られており、本剤投与の安全性の国内外差に関する評価には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象が認められており、これらの事象については本剤投与時に注意する必要がある。しかしながら、日本人患者において死亡に至った有害事象は認められていないこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを考慮すると、日本人患者においても本剤は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本剤と PER-IV/TRA-IV で投与経路及び投与速度が異なることにより発現状況に影響する可能性があると考えられる Infusion reaction 及び注射部位反応、並びに HER2 を標的とした抗体医薬品に特徴的な有害事象の一つである心臓障害に着目して検討を行った。

²⁹⁾ 全グレードの好中球減少症は日本人患者：0 例、外国人患者：58 例（25.4%）（以下、同順）、Grade 3 以上の好中球減少症は 0 例、36 例（15.8%）に認められた。

7.R.3.3 Infusion reaction

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

Infusion reaction に関連する有害事象として、本剤又は PER-IV/TRA-IV の投与開始から 24 時間以内に発現した、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する事象（注射部位反応として集計した MedDRA HLGT「投与部位反応」に該当する事象を除く）及び MedDRA PT³⁰⁾ を集計した。

FeDeriCa 試験における Infusion reaction の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で発現率が 1%以上の Infusion reaction の発現状況（FeDeriCa 試験）				
MedDRA PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本剤群 248 例		PER-IV/TRA-IV 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction	19 (7.7)	0	38 (15.1)	3 (1.2)
発疹	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	0	0	27 (10.7)	2 (0.8)
筋肉痛	0	0	3 (1.2)	0

FeDeriCa 試験において、重篤な Infusion reaction は PER-IV/TRA-IV 群 1 例（0.4%：注入に伴う反応）に認められ、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 Infusion reaction は PER-IV/TRA-IV 群 1 例（0.4%：薬物過敏症）に認められた。治験薬の休薬に至った Infusion reaction は PER-IV/TRA-IV 群 6 例（2.4%：注入に伴う反応 6 例）に認められた。死亡に至った Infusion reaction は認められなかった。

BO30185 試験のパート 2 コホート C 及び MO40628 試験において、死亡に至った Infusion reaction、重篤な Infusion reaction、並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った Infusion reaction は認められなかった。

海外における製造販売後の使用経験（データカットオフ日：2022 年 12 月 20 日）において、本剤投与による重篤な Infusion reaction が 14 例に認められ、うち、6 例では本剤との因果関係が否定されなかった（発熱及び注射に伴う反応各 2 例、悪寒、末梢性浮腫及び低酸素症各 1 例）。なお、死亡に至った Infusion reaction は認められなかった。

³⁰⁾ ストーマ部過敏反応、賦形剤に対する反応、薬物過敏症、過敏性血管炎、賦形剤アレルギー反応、栄養補助製品アレルギー、輸注関連過敏反応、4 過敏症、注射に伴う反応、使用製品に対する記録された過敏症、2 過敏症、医療機器使用部位過敏反応、過敏症、ヒト精漿過敏症、過敏性心筋症、サイトカイン異常、咽喉刺激感、多汗症、傾眠、限局性浮腫、上室性不整脈、目の異常感覚、洞性徐脈、口の錯覚、喉頭不快感、鼻炎、アレルギー性鼻炎、嗜眠、アレルギー性気管支炎、軟部組織腫脹、異常感、咽喉乾燥、斑、初期不眠症、耳痛、高血圧、皮膚灼熱感、眼窩浮腫、冷感、眼瞼紅斑、嗅覚錯誤、疲労、味覚不全、腹部不快感、精神運動亢進、筋骨格不快感、錯覚、鼻部不快感、悪寒、頻脈、サイトカインストーム、不安、気道うっ血、眼瞼刺激、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、耳そう痒症、耳不快感、ヒト抗キメラ抗体陰性、サイトカイン放出症候群、耳閉、ヒト抗キメラ抗体陽性、上室性期外収縮、口内知覚過敏、ほてり、特発性血管浮腫、上室性頻脈、末梢性浮腫、咽頭知覚不全、アレルギー性好酸球増加症、薬疹、処置による低血圧、鼻閉、失神寸前の状態、蕁麻疹様血管炎、四肢不快感、口腔知覚不全、斑状皮疹、喉頭痛、熱感、口蓋腫脹、期外収縮、びくびく感、眼部不快感、一次性咳嗽性頭痛、失神、眼刺激、疼痛、発声障害、呼吸筋疲労、結膜炎、筋攣縮、アレルギー性結膜炎、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、皮膚浮腫、異常感覚、アレルギー性皮膚炎、動悸、呼吸異常、発熱、胸痛、浮動性めまい、全身性浮腫、皮膚不快感、口腔内不快感、筋肉痛、偽高リン酸塩血症、体位性めまい、不快感、腹痛、上室性頻脈性不整脈、感覚鈍麻、眼瞼そう痒症、不眠症、心房細動、高体温症、口蓋垂腫大、鼻漏、血管確保部位浮腫、倦怠感、無力症、蒼白、鼻浮腫、皮膚刺激、眼瞼発疹、眼痛、体液貯留、口腔そう痒症、頭痛、投与に伴う反応、関節痛、血管確保部位発疹、不整脈、洞性頻脈、筋痙攣、低酸素症、咽頭異常感覚、頭部不快感、顔面痛、舌障害、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、落ち着きのなさ、嘔吐、処置による高血圧、舌そう痒症、頻脈性不整脈、丘疹及び体温上昇

FeDeriCa 試験における Infusion reaction の発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本剤群では 198（55、461）、PER-IV/TRA-IV 群では 88（57、455）であった¹⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FeDeriCa 試験において、Infusion reaction の発現率は PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で低く、本剤群では Grade 3 以上、死亡に至った及び重篤な Infusion reaction は認められていないものの、海外の製造販売後の使用経験において、本剤投与により重篤な Infusion reaction が認められていること等を考慮すると、本剤投与時には TRA-IV/PRE-IV 投与時と同様に、Infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における Infusion reaction 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情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、本剤投与による注射部位反応について、以下のように説明している。

注射部位反応に関連する有害事象として、本剤又は PER-IV/TRA-IV の投与開始から 24 時間以内に発現した、MedDRA HLGT「投与部位反応」に該当する事象を集計した。

FeDeriCa 試験における注射部位反応の発現状況は、表 33 のとおりであった。

MedDRA PT (MedDRA ver.23.0)	表 33 注射部位反応の発現状況 (FeDeriCa 試験)			
	例数 (%)			
	本剤群 248 例		PER-IV/TRA-IV 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
注射部位反応*	41 (16.5)	0	1 (0.4)	0
注射部位反応	39 (15.7)	0	1 (0.4)	0
注射部位疼痛	4 (1.6)	0	0	0
適用部位疼痛	1 (0.4)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った注射部位反応は認められなかった。

BO30185 試験のパート 2 コホート C 及び MO40628 試験において、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った注射部位反応は認められなかった。

海外における製造販売後の使用経験（データカットオフ日：2022 年 12 月 20 日）において、本剤投与による重篤な注射部位反応が 1 例に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった（注射部位反応 1 例）。なお、死亡に至った注射部位反応は認められなかった。

FeDeriCa 試験における注射部位反応の発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本剤群では 306.5（58、476）、PER-IV/TRA-IV 群では 220（220、220）であった¹⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FeDeriCa 試験において、Grade 3 以上の注射部位反応及び重篤な注射部位反応は認められていないものの、本剤は SC 投与製剤であることを考慮すると、本剤投与時には注射部位反応の発現について注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における注射部位反応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情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 心臓障害

申請者は、本剤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。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「心不全（広域）」に該当する事象を集計した。

FeDeriCa 試験における心臓障害の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 心臓障害の発現状況（FeDeriCa 試験）

MedDRA PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本剤群 248 例		PER-IV/TRA-IV 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	53 (21.4)	3 (1.2)	66 (26.2)	12 (4.8)
末梢性浮腫	23 (9.3)	0	26 (10.3)	0
駆出率減少	16 (6.5)	0	24 (9.5)	8 (3.2)
浮腫	7 (2.8)	0	13 (5.2)	1 (0.4)
心不全	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (2.8)	3 (1.2)
左室機能不全	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0
末梢腫脹	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0
拡張機能障害	0	0	1 (0.4)	0
起坐呼吸	0	0	1 (0.4)	0
心室コンプライアンス低下	0	0	1 (0.4)	0

死亡に至った心臓障害は、PER-IV/TRA-IV 群 1 例（0.4%：心不全 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本剤群 5 例（2.0%：心不全 4 例、肺水腫 1 例）、PER-IV/TRA-IV 群 6 例（2.4%：心不全 6 例）に認められ、うち、本剤群の心不全 4 例及び PER-IV/TRA-IV 群の心不全 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心臓障害は、本剤群 5 例（2.0%：心不全 3 例、駆出率減少 2 例）、PER-IV/TRA-IV 群 10 例（4.0%：駆出率減少 8 例、心不全 2 例）に認められた。治験薬の休薬に至った心臓障害は、本剤群 6 例（2.4%：駆出率減少 5 例、心不全 1 例）、PER-IV/TRA-IV 群 10 例（4.0%：駆出率減少 7 例、心不全 2 例、浮腫 1 例）に認められた。

BO30185 試験のパート 2 コホート C では、心臓障害は認められなかった。

MO40628 試験のクロスオーバー期間において、重篤な心臓障害は、本剤投与時 1 例（0.6%：駆出率減少 1 例）、PER-IV/TRA-IV 投与時 1 例（0.6%：駆出率減少 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本剤投与時 1 例（0.6%：駆出率減少 1 例）に認められた。治験薬の休薬に至った心臓障害は、本剤投与時 2 例（1.3%：駆出率減少 2 例）、PER-IV/TRA-IV 投与時 2 例（1.3%：駆出率減少 2 例）に認められた。死亡に至った心臓障害は認められなかった。また、投与継続期間において、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った心臓障害は認められなかった。

海外における製造販売後の使用経験（データカットオフ日：2022 年 12 月 20 日）において、本剤投与による重篤な心臓障害が 16 例に認められ、うち、12 例では本剤との因果関係が否定されなかった（心不全 8 例、駆出率減少、心拍出量低下、急性肺水腫及び末梢性浮腫各 1 例）。なお、死亡に至った心臓障害は認められなかった。

FeDeriCa 試験における心臓障害の発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本剤群では 156（26、482）、PER-IV/TRA-IV 群では 213（14、568）であった¹⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FeDeriCa 試験において、本剤投与時に Grade 3 以上の心臓障害及び重篤な心臓障害が認められているものの、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で心臓障害の発現率が高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、既承認の PER-IV/TRA-IV と本剤との間で同様の内容を注意喚起することが適切と考える。したがって、臨床試験における心臓障害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情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「HER2 陽性の乳癌」及び「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

＜効能・効果に関連する注意＞

＜HER2 陽性の乳癌＞

- 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。
- 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。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴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。
- 本剤の術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のとおり整備した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

＜HER2 陽性の乳癌＞

- 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。
- 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。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性について

機構は、申請効能・効果のうち、①HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及び②がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、①及び②に対する本剤の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象とした FeDeriCa 試験において、本剤投与時と PER-IV/TRA-IV 投与時との間で、PER 及び TRA の PK プロファイルに差異が認められたものの、いずれも AUC_{ss} に明らかな差異は認められず（6.2.1.1 参照）、PER 及び TRA の第 7 サイクル（本剤又は PER-IV/TRA-IV の 3 回目投与時）の C_{trough} について、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が検証された（7.R.2 参照）。また、HER2 陽性の周術期の乳癌患者に対して、本剤投与時に PER-IV/TRA-IV 投与時と同程度の有効性が期待できる結果が得られ、安全性上の新たな懸念は認められなかった（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。上記①及び②の患者において本剤の PK、有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、上記①及び②の患者に対しても本剤投与時には PER-IV/TRA-IV 投与時と同程度の有効性が期待でき、安全性上の新たな特段の問題はないと考える。

① HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

- PER-IV/TRA-IV 投与時の PER 及び TRA の PK は、HER2 陽性の周術期の乳癌患者と HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者との間で類似していること（Cancer Chemother Pharmacol 2019; 83: 329-40 等）。
- PER-IV/TRA-IV 投与は、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して、HER2 陽性の周術期の乳癌患者と同一の用法・用量で有効性及び安全性が示されていること（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」参照）。

② がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

- PPK 解析（6.2.3 参照）の結果から、PER の PK に影響を及ぼす患者背景因子として、除脂肪体重及びベースラインのアルブミン値、TRA の SC 投与時の PK に影響を及ぼす患者背景として体重及び ALT 値が同定されており、FeDeriCa 試験と、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能

な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH 試験）との間で、情報が得られなかった除脂肪体重以外の当該患者背景因子の分布に明らかな差異は認められなかったこと。

- TRA-IV 投与時の PK データを用いた PPK 解析（HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 9 例の PK データを含む）において、線形全身クリアランスパラメータに対してがん種が共変量として同定されたものの、定常状態の曝露量の感度分析の結果から、胃癌以外のがん種の影響は限定的と推定されたこと（Cancer Chemother Pharmacol 2019; 83: 329-40）。
- PER-IV 投与時の PK データを用いた PPK 解析（進行大腸癌患者 10 例の PK データを含む）において、がん種によらず PK プロファイルは類似することが示唆されていること（「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」）。
- がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する PER-IV/TRA-IV 投与の用法・用量と HER2 陽性の周術期の乳癌に対する用法・用量において、併用される PER-IV 及び TRA-IV 以外の他の抗悪性腫瘍剤の有無の点で異なるものの、抗体医薬品である PER-IV 及び TRA-IV と他の抗悪性腫瘍剤との間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低く、同じ PER-IV 及び TRA-IV の投与量及び投与間隔で有効性及び安全性が示されていること（「令和 4 年 2 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」等参照）。

機構は、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対しては、本剤が FeDeriCa 試験における投与期間よりも長期間投与される可能性があることから、本剤を長期間投与した際の安全性について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。

本剤を、FeDeriCa 試験で設定された投与期間（18 サイクル）よりも長期間投与した臨床試験成績は得られていない。FeDeriCa 試験における安全性の解析は、主要解析時（データカットオフ日：2019 年 7 月 4 日）に加え、安全性の追加解析時（データカットオフ日：20■年■月■日）に実施され、当該解析時点での本剤群の投与期間の中央値はそれぞれ 7 サイクル及び 18 サイクルであった。安全性の追加解析においても、心臓障害を含めた安全性プロファイルは、注射部位反応等の SC 投与製剤に特有の有害事象を除いて、本剤群と PER-IV/TRA-IV 群で同様であり（7.R.3 参照）、主要解析時と異なる傾向は認められなかった。

また、海外における製造販売後の手術不能又は再発乳癌患者を含めた使用経験において、本剤の投与期間に関する情報は得られていないものの、新たな安全性のシグナルは認められていない。

PER-IV/TRA-IV 投与については、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、18 サイクルを超える長期間投与の臨床試験成績が得られており、長期追跡後の安全性プロファイルには、主要解析時と異なる傾向は認められなかった。

以上より、本剤の長期投与時の安全性プロファイルは、PER-IV/TRA-IV 投与の長期投与時と同様に、現時点で認められている安全性プロファイルと同様であり、現時点で特段の懸念はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して本剤の投与経験はないこと等を考慮すると、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断

した（7.R.6 参照）。

7.R.4.2 本剤の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドラインにおける、HER2 陽性の乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤及び PER-IV/TRA-IV 投与に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（乳癌）（V.3.2023）：
 - HER2 陽性の周術期の乳癌患者に対して、DTX、カルボプラチン、PER-IV 及び TRA-IV の併用投与、AC 又は ddAC 投与並びに PTX、PER-IV 及び TRA-IV の併用投与の逐次投与、AC 投与並びに DTX、PER-IV 及び TRA-IV の併用投与の逐次投与等が推奨される。
 - 化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、PER-IV、TRA-IV 及び DTX 又は PTX の併用投与が推奨される。
 - HER2 陽性の乳癌患者に対する薬物療法に関して、本剤は PER-IV/TRA-IV 投与の代替となりうる。
- 国内診療ガイドライン（乳癌）（2022 年版）：
 - 術後薬物療法を行う HER2 陽性の乳癌患者に対して、再発リスクが高い場合には、PER-IV/TRA-IV 投与が強く推奨される。
 - 術前薬物療法を行う HER2 陽性の乳癌患者に対して、PER-IV/TRA-IV 投与が強く推奨される。
 - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者の一次治療として、PER-IV、TRA-IV 及び DTX の併用投与が強く推奨され、PER-IV、TRA-IV 及び PTX の併用投与が弱く推奨される。
- NCCN ガイドライン（結腸癌）（V.3.2022）：

HER2 遺伝子増幅を有する RAS 及び BRAF 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢として、PER-IV/TRA-IV 投与が推奨される。
- NCCN ガイドライン（直腸癌）（V.4.2022）：

HER2 遺伝子増幅を有する RAS 及び BRAF 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢として、PER-IV/TRA-IV 投与が推奨される。
- 国内診療ガイドライン（大腸癌）（2022 年版、2022 年 3 月速報）：

PER-IV/TRA-IV 投与は、化学療法歴のある HER2 陽性の切除不能進行・再発大腸癌の新たな有力な治療選択肢である。

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び PER-IV/TRA-IV 投与との使い分けについて、以下のように説明している。

FeDeriCa 試験に基づき本剤投与により PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本剤は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様に、周術期の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と考える。また、本剤は、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して

も、PER-IV/TRA-IV 投与と同様の有効性及び安全性が期待できること（7.R.4.1 参照）から、PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的位置付けで使用可能と考える。

本剤と PER-IV/TRA-IV 投与との使い分けについて、本剤は SC 投与製剤であり、PER-IV/TRA-IV 投与の長時間の点滴静注・観察等を回避できることから、患者の負担軽減及び医療機関における薬剤投与に要する時間的・人的資源の削減につながることを期待され、本剤が選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の臨床的位置付け及び PER-IV/TRA-IV 投与との使い分けに関する上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、FeDeriCa 試験等では、投与経路の違いにより、本剤群で注射部位反応、PER-IV/TRA-IV 群では Infusion reaction が多く認められたことから、本剤と PER-IV/TRA-IV 投与との使い分けについては、当該安全性プロファイルの差異も踏まえ、患者の希望や状態等に応じて選択されることが適切と考える。

7.R.4.3 本剤の効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果の設定根拠について、以下のように説明している。

FeDeriCa 試験において、本剤投与により PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）に加え、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 における検討のとおり、本剤は HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対しても PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的有用性が期待できることから、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項については、TRA-IV との併用で承認されている PER-IV と同一の内容を設定した。なお、添付文書の「臨床成績」の項には、FeDeriCa 試験の成績を記載した上で、PER-IV の臨床試験成績についても参考情報として記載する。

機構は、効能・効果に関する上記の申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本承認申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された。

＜用法・用量＞

＜HER2 陽性の乳癌＞

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）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及

び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 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 週間未満の場合は、維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を投与する。
 - 前回投与日から 6 週間以上の場合は、改めて初回投与量（ペルツズマブ 1,200 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30,000 U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を 3 週間間隔で投与する。

<HER2 陽性の乳癌>

- 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本剤の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 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、維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）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（ペルツズマブ 1,200 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30,000 U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を 3 週間間隔で投与する。

<HER2 陽性の乳癌>

- 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

<がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤に含有される TRA の用量は、以下の理由から 600 mg と設定し、初回投与と 2 回目以降を同量で投与することとした。なお、検討に用いた TRA-SC（TRA 120 mg/mL）における rHuPH20 の配合量は、

非臨床試験において、TRA の SC 投与時に併用する rHuPH20 の濃度として 2,000 U/mL 及び 6,000 U/mL が検討され、rHuPH20 の濃度による TRA の PK への影響は認められなかったことから（4.1.1.2 参照）、2,000 U/mL とした。

- BP22023 試験³¹⁾において、TRA-SC 8 mg/kg の Q3W 投与によって、TRA の既承認の Q3W 投与の 2 回目以降の用量である TRA-IV 6 mg/kg と同程度の曝露量が期待できると考えたこと。
- HannaH 試験において、TRA-SC 8 mg/kg に相当する用量として TRA-SC 600 mg²³⁾ が設定され、TRA-IV（初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg）の Q3W 投与と TRA-SC 600 mg の Q3W 投与との、第 7 サイクル（TRA-SC 又は TRA-IV の 7 回目の投与）における C_{trough} 及び pCR 率の非劣性が示されたこと。
- HannaH 試験において、TRA-SC 600 mg の Q3W 投与時に、 C_{trough} の推移は既承認の TRA-IV（初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg）の Q3W 投与時と同様であったこと³²⁾。

また、BO30185 試験において、TRA-SC 600 mg の併用下における SC 投与による PER 及び rHuPH20 の用量が検討され（6.2.2.1 及び 7.1.2.1 参照）、PER-SC 600 mg²³⁾ の投与時と PER-IV 420 mg 投与時の AUC_{inf} は同程度であった（6.2.2.1 参照）。また、rHuPH20 の投与量を 10,000 U、16,667 U 及び 30,000 U とし、PER 及び TRA の PK に及ぼす影響を検討した結果、rHuPH20 の投与量による PER 及び TRA の PK への影響は認められなかった（6.2.2.1 参照）。以上の結果を踏まえ、既承認の PER-IV（初回は 840 mg、2 回目以降は 420 mg を Q3W 投与）と同程度の曝露量が期待される本剤の推奨用法・用量は、PER、TRA 及び rHuPH20 として、初回はそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U（投与する薬液量 15 mL：PER 90 mg/mL、TRA 40 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL）、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U（投与する薬液量 10 mL：PER 60 mg/mL、TRA 60 mg/mL、rHuPH20 2,000 U/mL）を Q3W 投与と決定された。当該用法・用量を設定した FeDeriCa 試験において、本剤投与により PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、当該用法・用量を申請用法・用量として設定した。

また、7.R.4.1 における検討から本剤は HER2 陽性の周術期の乳癌患者と同様に、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対しても PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的有用性が期待されるため、これらの患者に対しても HER2 陽性の周術期の乳癌と同一の用法・用量を設定した。

本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、添付文書の臨床成績の項に、FeDeriCa 試験において併用された化学療法の内容及び PER-IV の添付文書に記載されている臨床成績を参考情報として記載した上で、用法・用量に関連する注意において、PER-IV と同様の下記の内容を注意喚起する。

- 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³¹⁾ 健康成人及び HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象に、TRA-SC の忍容性等を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験（J Clin Pharmacol 2013; 53: 192-201）。

³²⁾ TRA-IV 群及び TRA-SC 群の第 1 サイクルにおける C_{trough} （第 2 サイクルの第 1 日目投与前）（平均値±標準偏差）は、それぞれ $34.5 \pm 16.3 \mu\text{g/mL}$ 及び $32.7 \pm 18.5 \mu\text{g/mL}$ 、第 2 サイクルにおける C_{trough} （第 3 サイクルの第 1 日目投与前）（平均値±標準偏差）は、それぞれ $45.0 \pm 42.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $48.4 \pm 23.4 \mu\text{g/mL}$ であった。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、PER-IV/TRA-IV 投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る用法・用量に関連する注意の項において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 体重の影響について

申請者は、TRA の PK に体重の影響が示唆されていること（6.2.3.2 参照）等ことから、体重別の本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

① 有効性：

FeDeriCa 試験において、ベースラインの体重を四分位数で 4 分割した体重別の pCR 率は、表 35 のとおりであった。各部分集団の例数が限られているため評価には限界があるものの、体重別の部分集団間で pCR 率に明確な差異は認められておらず、体重が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 35 体重別の pCR 率
(治験実施施設の病理医による判定、2019 年 7 月 4 日データカットオフ)

体重	本剤群		PER-IV/TRA-IV 群		pCR 率の差 [95%CI] (%) *2
	例数	pCR 率 [95%CI] (%) *1	例数	pCR 率 [95%CI] (%) *1	
58 kg 未満	58	62.1 [48.37, 74.49]	66	54.5 [41.81, 66.86]	7.52 [-10.81, 25.86]
58 kg 以上 65 kg 未満	70	57.1 [44.75, 68.91]	56	64.3 [50.36, 76.64]	-7.14 [-25.56, 10.97]
65 kg 以上 77 kg 未満	55	70.9 [57.10, 82.37]	67	55.2 [42.58, 67.40]	15.69 [-2.27, 33.64]
77 kg 以上	65	50.8 [38.07, 63.40]	63	65.1 [52.03, 76.66]	-14.31 [-32.16, 3.54]

*1：Clopper-Pearson 法による CI、*2：Hauck-Anderson 法による CI

② 安全性：

FeDeriCa 試験における、体重別の安全性の概要は、表 36 のとおりであった。各部分集団の例数が限られているため評価には限界があるものの、体重別の部分集団間で安全性の概要に明確な差異は認められておらず、体重が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 36 体重別の安全性の概要 (20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)							
	本剤群				PER-IV/TRA-IV 群			
	58 kg 未満 58 例	58 kg 以上 65 kg 未満 70 例	65 kg 以上 77 kg 未満 55 例	77 kg 以上 65 例	58 kg 未満 66 例	58 kg 以上 65 kg 未満 56 例	65 kg 以上 77 kg 未満 67 例	77 kg 以上 63 例
全有害事象	58 (100)	70 (100)	55 (100)	65 (100)	66 (100)	55 (98.2)	67 (100)	63 (100)
Grade 3 以上の有害事象	31 (53.4)	34 (48.6)	32 (58.2)	36 (55.4)	40 (60.6)	36 (64.3)	39 (58.2)	34 (54.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (3.2)
重篤な有害事象	12 (20.7)	9 (12.9)	8 (14.5)	18 (27.7)	10 (15.2)	9 (16.1)	16 (23.9)	15 (23.8)
投与中止に至った有害事象	7 (12.1)	4 (5.7)	2 (3.6)	9 (13.8)	7 (10.6)	6 (10.7)	13 (19.4)	6 (9.5)
休薬に至った有害事象	19 (32.8)	25 (35.7)	18 (32.7)	27 (41.5)	26 (39.4)	19 (33.9)	28 (41.8)	23 (36.5)
減量に至った有害事象*	10 (17.2)	11 (15.7)	9 (16.4)	9 (13.8)	10 (15.2)	9 (16.1)	10 (14.9)	14 (22.2)

*：本剤、PER-IV 及び TRA-IV の減量は許容されていなかった。

上記①及び②の検討結果から、本剤を体重によらず固定用量で投与することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 本剤と PER-IV/TRA-IV 投与との切替えについて

申請者は、本剤と PER-IV/TRA-IV 投与との切替えについて、以下のように説明している。

本剤及び PER-IV/TRA-IV 投与がクロスオーバーで投与された MO40628 試験では、本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与の前回投与日から 6 週間未満のときには、維持投与量（本剤の場合は PER、TRA 及び rHuPH20 としてそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U、PER-IV/TRA-IV 投与の場合はそれぞれ 420 mg、6 mg/kg）、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（本剤の場合は PER、TRA 及び rHuPH20 としてそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U、PER-IV/TRA-IV 投与の場合はそれぞれ 840 mg、8 mg/kg）を投与する設定とされた。

MO40628 試験において、PER-IV/TRA-IV 投与から本剤、又は本剤から PER-IV/TRA-IV 投与へ切り替えた後に新たに認められた有害事象のうち、本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与との因果関係が否定できない有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 切替え後に新たに認められた本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与との因果関係が否定できない有害事象の概要
(MO40628 試験、2020 年 2 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	A 群 (PER-IV/TRA-IV 投与→本剤) 80 例	B 群 (本剤→PER-IV/TRA-IV 投与) 80 例
全有害事象	58 (72.5)	51 (63.8)
Grade 3 以上の有害事象	1 (1.3)	4 (5.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (1.3)	5 (6.3)
本剤又は PER-IV/TRA-IV の投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	0
本剤又は PER-IV/TRA-IV の休薬に至った有害事象	0	2 (2.5)

*：本剤、PER-IV 及び TRA-IV の減量は許容されていなかった。

切替え後に新たに認められた本剤又は PER-IV/TRA-IV 投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、A 群 1 例（1.3%：駆出率減少）、B 群 5 例（6.3%：駆出率減少、医療機器関連感染、上気道感染、丹毒及び乳房蜂巣炎各 1 例）に認められた。

海外における製造販売後の使用経験（データカットオフ日：2022 年 12 月 28 日）において、PER-IV/TRA-IV 投与から本剤へ切り替えた後に死亡に至った又は重篤な有害事象を発現した患者が 17 例に認められ、うち、2 例（下痢/粘膜の炎症及び嘔吐各 1 例）では本剤との因果関係が否定されなかった。

臨床試験において、PER-IV/TRA-IV 投与から本剤、又は本剤から PER-IV/TRA-IV 投与への切替え後に発現した有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であったこと、いずれの切替えでも複数例に発現した重篤な有害事象は認められなかったこと等から、本剤と PER-IV/TRA-IV 投与との間で切替えを行った場合に、重大な安全性上の問題が生じる可能性は低いと考え、切替えに関する注意喚起は不要と考えた。なお、MO40628 試験で設定された PER-IV/TRA-IV 投与から本剤へ切り替える際の、本剤の投与量（初回投与量又は維持投与量）の選択にあたり必要な情報については、資材等で情報提供を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

FeDeriCa 試験において、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で発現率が高い有害事象として注射部位反応が認められたものの、Grade 1 又は 2 の事象であったこと等（7.R.3.4 参照）を考慮すると、本剤の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の投与経験がないことを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本剤投与時に特に注意を要する事象と考える左室機能不全、過敏症、血液毒性、間質性肺疾患、Injection/Infusion related reaction 及び腫瘍崩壊症候群を設定した。

調査予定症例数については、FeDeriCa 試験において Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかったものの、発現時に重篤化する可能性のある事象であること等を踏まえ、Injection/Infusion related reaction の発現率等を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、本剤の安全性検討事項に設定した有害事象の発現状況を考慮し、24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の日本人患者における投与経験が限られていること、及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して本剤の投与経験はないことから、使用実態下での本剤の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、心機能障害（左室機能不全、心不全）、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）

有害事象は、本剤群で 248/248 例（100%）、PER-IV/TRA-IV 群で 251/252 例（99.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 247/248 例（99.6%）、PER-IV/TRA-IV 群で 248/252 例（98.4%）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、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.23.0)	例数 (%)			
	本剤群 248 例		PER-IV/TRA-IV 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	248 (100)	133 (53.6)	251 (99.6)	149 (59.1)
胃腸障害				
下痢	153 (61.7)	18 (7.3)	149 (59.1)	13 (5.2)
悪心	152 (61.3)	5 (2.0)	156 (61.9)	4 (1.6)
口内炎	63 (25.4)	2 (0.8)	61 (24.2)	2 (0.8)
便秘	57 (23.0)	0	54 (21.4)	0
嘔吐	50 (20.2)	2 (0.8)	50 (19.8)	4 (1.6)
消化不良	35 (14.1)	0	30 (11.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	79 (31.9)	2 (0.8)	83 (32.9)	6 (2.4)
疲労	72 (29.0)	5 (2.0)	63 (25.0)	5 (2.0)
注射部位反応	40 (16.1)	0	2 (0.8)	0
粘膜の炎症	39 (15.7)	2 (0.8)	50 (19.8)	3 (1.2)
発熱	34 (13.7)	0	42 (16.7)	1 (0.4)
末梢性浮腫	23 (9.3)	0	26 (10.3)	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染	34 (13.7)	0	24 (9.5)	2 (0.8)
上咽頭炎	32 (12.9)	0	38 (15.1)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	68 (27.4)	1 (0.4)	52 (20.6)	1 (0.4)
関節痛	67 (27.0)	0	78 (31.0)	2 (0.8)
背部痛	27 (10.9)	0	14 (5.6)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	91 (36.7)	4 (1.6)	108 (42.9)	11 (4.4)

SOC PT (MedDRA Ver.23.0)	例数 (%)			
	本剤群 248 例		PER-IV/TRA-IV 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	58 (23.4)	36 (14.5)	67 (26.6)	35 (13.9)
白血球減少症	25 (10.1)	7 (2.8)	36 (14.3)	6 (2.4)
血管障害				
はてり	41 (16.5)	0	38 (15.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	41 (16.5)	1 (0.4)	41 (16.3)	0
鼻出血	31 (12.5)	0	37 (14.7)	1 (0.4)
呼吸困難	30 (12.1)	3 (1.2)	15 (6.0)	0
傷害、中毒および処置合併症				
放射線皮膚損傷	50 (20.2)	1 (0.4)	53 (21.0)	2 (0.8)
処置による疼痛	32 (12.9)	0	25 (9.9)	0
注入に伴う反応	9 (3.6)	0	38 (15.1)	2 (0.8)
神経系障害				
頭痛	46 (18.5)	0	68 (27.0)	2 (0.8)
味覚不全	43 (17.3)	0	35 (13.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	41 (16.5)	2 (0.8)	40 (15.9)	1 (0.4)
浮動性めまい	33 (13.3)	0	32 (12.7)	0
末梢性ニューロパチー	33 (13.3)	1 (0.4)	40 (15.9)	5 (2.0)
錯感覚	25 (10.1)	2 (0.8)	22 (8.7)	1 (0.4)
精神障害				
不眠症	43 (17.3)	0	35 (13.9)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	43 (17.3)	2 (0.8)	51 (20.2)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	196 (79.0)	0	184 (73.0)	1 (0.4)
発疹	45 (18.1)	1 (0.4)	55 (21.8)	0
皮膚乾燥	38 (15.3)	1 (0.4)	34 (13.5)	0
そう痒症	27 (10.9)	0	25 (9.9)	1 (0.4)
臨床検査				
好中球数減少	42 (16.9)	27 (10.9)	55 (21.8)	33 (13.1)
ALT 増加	39 (15.7)	4 (1.6)	50 (19.8)	5 (2.0)
AST 増加	29 (11.7)	2 (0.8)	40 (15.9)	3 (1.2)
体重減少	26 (10.5)	2 (0.8)	15 (6.0)	2 (0.8)
白血球数減少	20 (8.1)	10 (4.0)	35 (13.9)	19 (7.5)

重篤な有害事象は本剤群で 47/248 例 (19.0%)、PER-IV/TRA-IV 群で 50/252 例 (19.8%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 9 例 (3.6%)、心不全 4 例 (1.6%)、好中球減少性敗血症及び好中球数減少各 3 例 (1.2%)、PER-IV/TRA-IV 群で発熱性好中球減少症 10 例 (4.0%)、心不全 6 例 (2.4%)、発熱、好中球減少症及び肺炎各 3 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の心不全 4 例、発熱性好中球減少症 1 例、PER-IV/TRA-IV 群の心不全 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、本剤群で 22/248 例 (8.9%)、PER-IV/TRA-IV 群で 32/252 例 (12.7%) に認められた。各群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で心不全 3 例 (1.2%)、PER-IV/TRA-IV 群で駆出率減少 8 例 (3.2%)、末梢性ニューロパチー 5 例 (2.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 3 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の心不全 3 例、PER-IV/TRA-IV 群の駆出率減少 8 例、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I b 相試験 (BO30185 試験)

パート 2 コホート C において、有害事象は 20/20 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、20/20 例 (100%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下痢 17 例 (85.0%)、頭痛 12 例 (60.0%)、悪心 8 例 (40.0%)、注射部位反応 7 例 (35.0%)、嘔吐、疲労、関節痛、味覚異常及び発疹各 4 例 (20.0%)、上気道感染及び鼻出血各 3 例 (15.0%)、悪寒、鼻炎、筋肉痛、処置による疼痛、動悸及び皮膚乾燥各 2 例 (10.0%) であった。

重篤な有害事象は 1/20 例 (5.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は蜂巣炎であり、本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第 II 相試験 (MO40628 試験)

クロスオーバー期間における有害事象は、本剤投与時で 120/160 例 (75.0%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で 113/160 例 (70.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与時で 58/160 例 (36.3%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で 30/160 例 (18.8%) に認められた。各群で発現率が 5%以上の有害事象は、本剤投与時で注射部位反応 36 例 (22.5%)、放射線皮膚損傷 17 例 (10.6%)、下痢 13 例 (8.1%)、疲労及びほてり各 9 例 (5.6%)、関節痛 8 例 (5.0%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で放射線皮膚損傷 27 例 (16.9%)、下痢 16 例 (10.0%)、疲労 9 例 (5.6%) であった。投与継続期間における有害事象は、本剤投与時で 70/137 例 (51.1%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で 13/21 例 (61.9%) 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、本剤投与時で 27/137 例 (19.7%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で 2/21 例 (9.5%) に認められた。

クロスオーバー期間における重篤な有害事象は、本剤投与時で 2/160 例 (1.3%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で 6/160 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤投与時で駆出率減少及び喘息各 1 例 (0.6%)、PER-IV/TRA-IV 投与時で駆出率減少、医療機器関連感染、上気道感染、丹毒、乳房蜂巣炎及び肺炎各 1 例 (0.6%) であった。このうち、本剤投与時の駆出率減少 1 例、PER-IV/TRA-IV 投与時の駆出率減少 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与継続期間における重篤な有害事象は、本剤投与時で 3/137 例 (2.2%)、PER-IV/TRA-IV 投与時には認められなかった。認められた重篤な有害事象は、本剤投与時で医療機器関連感染、気管支肺アスペルギルス症及び丹毒各 1 例 (0.7%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

クロスオーバー期間における治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与時で 1/160 例 (0.6%) に認められ、PER-IV/TRA-IV 投与時に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、本剤投与時で駆出率減少 1 例 (0.6%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与継続期間における治験薬の投与中止に至った有害事象は、PER-IV/TRA-IV 投与時で 1/21 例 (4.8%) に認められ、本剤投与時に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、PER-IV/TRA-IV 投与時で悪心、運動失調及び頭痛各 1 例 (4.8%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

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適合性書面調査を実施した。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）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 陽性の乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は期待でき、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。本剤は、①HER2 の細胞外領域のドメインⅡへの結合を介して、HER2 の二量体形成を阻害し、下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することに加え、ADCC 活性を誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている PER、②HER2 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合し、ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている TRA、並びに③結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解することにより、PER 及び TRA の SC 投与時における拡散吸収促進作用を示すと考えられている rHuPH20 を含有する、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であり、HER2 陽性の乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸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、有効性、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)

令和 5 年 7 月 18 日

申請品目

[販 売 名] フェスゴ配合皮下注 MA、同配合皮下注 IN
[一 般 名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）/トラスツズマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアル
ロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、HER2 陽性の周術期の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）における以下の結果から、FeDeriCa 試験の対象患者に対する本剤の有効性は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様に期待できると判断した。

- 主要評価項目とされた第 7 サイクルにおける PER の C_{trough} 及び副次評価項目の一つとされた第 7 サイクルにおける TRA の C_{trough} について、PER-IV/TRA-IV 群に対する本剤群の非劣性が示されたこと。
- 本邦において副次評価項目の一つとされた pCR 率の結果は、本剤群と PER-IV/TRA-IV 群で同様であったこと。
- 治験責任医師判定による IDFS 及び OS の予備的な解析の結果は、PER-IV/TRA-IV 群と比較して本剤群で明らかに劣る傾向は認められなかったこと。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、PER-IV 及び TRA-IV の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた下記の事象であると判断した。

- 心機能障害、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症

また、機構は、本剤の使用にあたっては、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って、有害事象の観察や管理、本剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本剤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。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、本剤は、PER-IV/TRA-IV 投与と同様に、周術期の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と判断した。また、臨床試験成績が得られていない、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及びがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対しても、本剤は PER-IV/TRA-IV 投与と同程度の有効性が期待でき、安全性上の新たな特段の問題はないと考えられ（7.R.4.1 参照）、本剤は PER-IV/TRA-IV 投与と同様の臨床的位置付けで使用可能と判断した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
HER2 陽性の乳癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	〈HER2 陽性の乳癌〉 • 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。 • 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。 〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。 • RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 • フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴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。 • 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈HER2 陽性の乳癌〉 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）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。 〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。	〈効能共通〉 - 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、維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）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（ペルツズマブ 1,200 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30,000 U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を 3 週間間隔で投与する。 〈HER2 陽性の乳癌〉 - 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。 〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、本剤が投与されたがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 24 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本剤の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項について、心機能障害（左室機能不全、心不全）、過敏症・アナフィラキシー、骨髓抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間について、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項について、心機能障害（左室機能不全、心不全）、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間について、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を踏まえた検討の結果、計画を変更することなくそれぞれ 100 例及び 24 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 40 及び表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 心機能障害 (左室機能不全、心不全) - 過敏症・アナフィラキシー - 骨髄抑制 - 間質性肺疾患 - Infusion reaction - 腫瘍崩壊症候群 - 肝不全・肝障害 - 腎障害 - 昏睡・脳血管障害・脳浮腫 - 感染症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした使用成績調査	該当なし	市販直後調査による情報提供

表 41 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
観察期間	24 週間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：心機能障害（左室機能不全、心不全）、過敏症・アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫及び感染症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴又は合併症等）、前治療歴、本剤の投与状況、有害事象等

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、本剤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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目の申請区分は医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品及び(2) 新医療用配合剤であるものの、新有効成分に該当する rHuPH20 は既承認の他社製剤（ダラキューロ配合皮下注）に含有されており、また、PER 及び TRA について、既承認製剤の投与経路は静脈内投与であり、本品目の投与経路（皮下投与）とは異なる。以上の点等から、再審査期間は 6 年、生物由来製品に該当し、原体のうち TRA 及び rHuPH20 は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうち PER は劇薬として指定済みである。

[効能・効果]

○HER2 陽性の乳癌

○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

＜HER2 陽性の乳癌＞

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）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1,200 mg、600 mg 及び 30,000 U を、2 回目以降はそれぞれ 600 mg、600 mg 及び 20,000 U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心不全等の重篤な心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には必ず患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。
 - 左室駆出率（LVEF）が低下している患者
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又は投与歴のある患者
 - 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
 - うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
 - 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
 - 临床上重大な心臓弁膜症のある患者
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

[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女性

[効能・効果に関連する注意]

〈HER2 陽性の乳癌〉

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。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
4. RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴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。
6. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
7. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

〈効能共通〉

1. 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。
 - 1.1. 前回投与日から 6 週間未満のときには、維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を投与する。
 - 1.2. 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（ペルツズマブ 1,200 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30,000 U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ 600 mg/トラスツズマブ 600 mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20,000 U）を 3 週間間隔で投与する。

〈HER2 陽性の乳癌〉

2. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。
〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ADM と CPA との併用
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALP	alkalin phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
CDR	complementarity-determining region	相補性決定領域
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
ddAC	dose-dense AC	AC の Q2W 投与
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOP	end of production	生産培養後
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FEC		フルオロウラシル、エピルビシン塩酸塩及び CPA の併用
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジンエタンスルホン酸
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HLGT	high level group term	高位グループ語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
IEF	isoelectric focusing	等電点電気泳動
IE-HPLC	ion exchange-high performance liquid chromatography	イオン交換高速液体クロマトグラフィー
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
IV 投与		静脈内投与
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
mITT	modified ITT	
NCCN ガイドライン（結腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン（直腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCCN ガイドライン（乳癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PER		ペルツズマブ（遺伝子組換え）
PER/TRA		PER と TRA との併用
PER-IV		PER の IV 投与製剤
PER-IV/TRA-IV		PER-IV と TRA-IV との併用
PER-SC		PER の SC 投与製剤
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PH20	hyaluronidase PH20	ヒアルロニダーゼ PH20
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
RAS	ras sarcoma proto-oncogene	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子
rHuPH20		ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

略語	英語	日本語
RP-HPLC	reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SC 投与		皮下投与
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
S/D	solvent/detergent	有機溶媒/界面活性剤
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
St. Gallen ガイドライン	De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017	
TRA		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
TRA/rHuPH20		TRA と rHuPH20 との併用
TRA-IV		TRA の IV 投与製剤
TRA-SC		TRA の SC 投与製剤
U	unit	単位
V _c	volumue of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V _p	volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
WCB	Wworking cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン（大腸癌）		大腸癌治療ガイドライン医師用大腸癌研究会編
国内診療ガイドライン（乳癌）		乳癌診療ガイドライン①治療編 日本乳癌学会編
FeDeriCa 試験		WO40324 試験
HannaH 試験		BO22227 試験
承認申請		製造販売承認申請
本剤		PER、TRA 及び rHuPH20 を含有する SC 投与製剤