フェスゴ配合皮下注 MA
フェスゴ配合皮下注 IN
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，中外製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2

図一覧

図 1.5-1 開発の経緯図 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下，トラスツズマブ）はヒト上皮増殖因子受容体2型（以下，HER2）を標的とした抗 HER2ヒト化モノクローナル抗体であり，ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下，ペルツズマブ）は HER2分子上のトラスツズマブとは異なる部位に結合する抗 HER2ヒト化モノクローナル抗体である。F. Hoffman-La Roche は，有効成分であるトラスツズマブ及びペルツズマブをそれぞれ固定用量で配合し，更に皮下組織における薬剤の浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を加えた皮下投与を投与経路とする配合剤（以下，本剤）を開発した。

これまでトラスツズマブ及びペルツズマブを有効成分とする製剤はいずれも点滴静注で投与するため，併用療法においては投与に2時間~3.5時間の時間を要している。一方，本剤は調製不要かつ全量投与の皮下投与製剤であり，また投与に要する時間を35~40分に短縮化することを可能とし，海外で実施された MO40628試験にて確認された患者選好性では点滴静注製剤での治療より本剤を好んだ患者が85%に至っている。

本剤の薬物動態，有効性及び安全性は，HER2陽性の早期乳癌患者を対象とした WO40324試験にて確認されたことから，中外製薬株式会社は「HER2陽性の乳癌」患者に本剤の使用を可能とする目的で，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。また，「HER2陽性の乳癌」と同様にペルツズマブがトラスツズマブとの併用で2022年3月に適応を取得した「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」についても本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については2.5項に，また非臨床試験の概括評価については2.4項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1に示す。

図　1.5-1　開発の経緯図

試験名		国内	海外	試験期間（試験開始日 - 試験終了日）	継続中
品質	製造，品質試験：原薬		○		
	製造，品質試験：製剤		○		
	安定性：原薬　長期保存試験		○		
	安定性：製剤　長期保存試験		○		
非臨床	薬理：効力を裏付ける試験		○		
	薬物動態：分析法及びバリデーション		○		
	薬物動態：吸収，分布，代謝，排泄に関する試験		○		
	毒性：反復投与毒性試験		○		
	毒性：生殖発生毒性試験		○		
	毒性：局所刺激性試験		○		
	毒性：その他の毒性試験		○		
臨床	BO30185		○	2016年6月-2018年5月	
	MO40628		○	2018年12月-2022年9月	○
	WO40324	○	○	2018年6月-2022年9月	○

図中の算用数字は当該試験の開始月又は終了月を示す。
各臨床試験の開始日は総括報告書に開始日として示されている登録日，同意日，初回来院日又は割付日のいずれかの日付とした。

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1 外国における承認申請状況 2
1.6.2 代表的な外国添付文書の和訳概要 2
1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要 2
1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要 5
1.6.3 米国における添付文書 9
1.6.4 欧州における添付文書 32
1.6.5 企業中核データシート（Core Data Sheet） 90

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

フェスゴ配合皮下注（以下，本剤）は，早期乳癌・転移性乳癌を適応症として米国において2020年6月に最初に承認され，欧州連合においては2020年12月に承認された。

2023年3月末時点で，早期乳癌・転移性乳癌の適応症で欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）を含む世界100以上の国または地域で承認されている。

1.6.2 代表的な外国添付文書の和訳概要

1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，米国の添付文書（2020年6月版）の和訳概要を以下に示す。

1 効能・効果及び使用方法

1.1 早期乳癌（EBC）

フェスゴは，化学療法との併用で以下のような用途に適応される。

- HER2 陽性の局所進行性，炎症性，又は早期乳癌（直径 2cm 以上またはリンパ節転移陽性）の成人患者に対する，早期乳癌の治療レジメン全体の一環としての術前薬物治療*［用法・用量（2.2）および臨床試験（14.2）の項を参照］*。
- 再発リスクの高い HER2 陽性早期乳癌の成人患者に対する術後薬物療法*［用法・用量（2.2）及び臨床試験（14.2）参照］*。

FDA 承認済みのコンパニオン診断に基づいて治療を行う患者を選択すること*［用法・用量（2.1）参照］*。

1.2 転移性乳癌（MBC）

フェスゴは，ドセタキセルとの併用で転移性疾患に対する抗 HER2療法又は化学療法を受けたことのない HER2陽性転移性乳癌の成人患者に対して適応される*［用法・用量（2.2）及び臨床試験（14.1）参照］*。

FDA 承認済みのコンパニオン診断に基づいて治療を行う患者を選択すること*［用法・用量（2.1）参照］*。

2 用量・用法

2.1 患者の選択

腫瘍検体における HER2蛋白過剰発現又は HER2遺伝子増幅に基づいて患者を選択すること*［効能・効果及び使用方法（1）及び臨床試験（14）を参照］*。HER2蛋白過剰発現及び HER2遺伝子増幅の評価は，乳癌に特化した FDA 承認済みの検査を用いて，技術水準が実証された検査室で行う必要がある。HER2蛋白過剰発現及び HER2遺伝子増幅を検出するための FDA 承認済みの検査に関する情報は，http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics より入手可能である。

適切に固定されていない組織の使用，指定以外の試薬の使用，検査法に関する手順からの逸脱，及びアッセイバリデーションの際に適切な対照を用いない等，不適切な分析の実施は，信頼できない結果につながる可能性がある。

2.2 用法・用量に関する重要な情報

フェスゴは大腿部の皮下にのみ使用する。静脈内には投与しないこと。

フェスゴは，ペルツズマブ静注用，トラスツズマブ静注用及びトラスツズマブ単剤皮下注用とは用法・用量が異なる。

フェスゴをペルツズマブ，トラスツズマブ，トラスツズマブ　エムタンシン，又はトラスツ

ズマブ デルクステカンの代わりに使用したり，これらをフェスゴの代わりに使用しないこと。

フェスゴの投与は必ず医療従事者が行うこと。

早期乳癌に対してアントラサイクリンベースのレジメンを受けている患者では，アントラサイクリンの投与終了後にフェスゴを投与すること。

早期乳癌に対してドセタキセル又はパクリタキセルと併用でフェスゴを投与する患者では，フェスゴの後にドセタキセル又はパクリタキセルを投与すること。

転移性乳癌に対してドセタキセルと併用でフェスゴを投与する患者では，フェスゴの後にドセタキセルを投与すること。

フェスゴの初回投与後は30分以上，及びフェスゴの各維持投与後は15分以上，過敏症や投与関連反応の徴候がないか患者の状態を観察すること。このような反応に対処する薬や緊急用具を直ちに使用できるよう備えること*［警告と注意（5.5）参照］*。

2.3 推奨用量及び投与スケジュール

フェスゴの推奨用量及び投与スケジュールを表1に示す。

表1：推奨用量及び投与スケジュール

用量	濃度	投与方法
初回用量	15mL 中にペルツズマブ1,200mg，トラスツズマブ600mg，ヒアルロニダーゼ30,000 単位（1,200mg，600mg，30,000単位/15mL）	約8分かけて皮下投与する
維持用量（3週間間隔投与）	10mL 中にペルツズマブ600mg，トラスツズマブ600mg，ヒアルロニダーゼ20,000単位（600mg，600mg，20,000単位/10mL）	3週間間隔で約5分かけて皮下投与する

患者の体重や併用する化学療法レジメンに応じたフェスゴの用量調整は必要ない。

現在，ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けている患者は，フェスゴに切替え可能である。ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けており最終投与から6週間未満の患者には，ペルツズマブ600mg／トラスツズマブ600mg の維持用量とし，その後は3週間間隔でフェスゴを投与すること。ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けており最終投与から6週間以上経過した患者には，ペルツズマブ1,200mg／トラスツズマブ600mgの初回用量，その後はペルツズマブ600mg/トラスツズマブ600mg の維持用量として3週間間隔でフェスゴを投与すること。

乳癌に対する術前薬物療法

早期乳癌の治療レジメンの一環として，フェスゴを3週間間隔で3～6サイクル投与すること*［臨床試験（14.2）参照］*。

推奨用量及び用量変更については，トラスツズマブ及び化学療法と併用投与されるペルツズマブの添付文書を参照すること。

術後，早期乳癌に対する治療レジメン全体の一環として，患者は1年間の治療完遂（最大18サイクル），疾患再発又は管理できない毒性のいずれかが最初に起こるまでフェスゴの投与を継続すること。

乳癌に対する術後薬物療法

標準的なアントラサイクリン及び／又はタキサンベースの化学療法を含む早期乳癌の治療レジメン全体の一環として，合計1年間（最大18サイクル），疾患再発又は管理できない毒性のいずれかが最初に起こるまでフェスゴを3週間間隔で投与すること。タキサンを含む初回サイクルの1日目にフェスゴを開始すること*［臨床試験（14.2）参照］*。

転移性乳癌（MBC）

フェスゴと併用投与する場合，ドセタキセル点滴静脈内投与の推奨初回用量は75mg/m^{2}である。初回投与で忍容性が確認されれば，3週間間隔で100mg/m^{2}に増量できる。病勢進行又は管理できない毒性のいずれかが最初に起こるまでフェスゴを投与すること。

2.4 用量変更

投与遅延又は投与が行われなかった場合の用量変更

フェスゴの投与が遅れる，又は投与スケジュールから外れた場合，連続した2回の注射間隔が6週間未満であれば維持用量600mg，600mg，20,000単位/10mL を投与すること。次に予定されていた投与まで待たないこと。

連続した2回の注射間隔が6週間以上の場合，初回用量1,200mg，600mg，30,000単位/15mL を再投与し，その後3週間間隔で維持用量600mg，600mg，20,000単位/10mL を投与すること。

化学療法の用量変更については，関連する添付文書を参照すること。

心筋症*［枠内の警告，警告と注意（5.1）参照］*

フェスゴ投与開始前及び投与中一定間隔で，表2に示すように左室駆出率（LVEF）を評価すること。

LVEF 機能不全の場合の用量変更に関する推奨事項は表2の通り*［警告と注意（5.1）参照］*。

表2：左室機能障害に対する用量変更

<table>
<tr><th></th><th>治療前の LVEF：</th><th>LVEF の観察間隔：</th><th colspan="2">フェスゴを少なくとも3週間休薬する LVEF 低下基準：</th><th colspan="2">フェスゴを再開する LVEF 回復基準：</th></tr>
<tr><td rowspan="2">早期乳癌</td><td rowspan="2">≥55%*</td><td rowspan="2">～ 12 週間（術前薬物療法期間中に1回）</td><td colspan="2" rowspan="2"><50%かつ治療前の値から≥10%-points の低下</td><td colspan="2">いずれか</td></tr>
<tr><td>≥50%</td><td>治療前の値から<10%-points の低下</td></tr>
<tr><td rowspan="3">転移性乳癌</td><td rowspan="3">≥50%</td><td rowspan="3">～12週間</td><td colspan="2">いずれか</td><td colspan="2">いずれか</td></tr>
<tr><td><40%</td><td>40%-45%かつ治療前の値から≥10%-points の低下</td><td>>45%</td><td>40%-45%で治療前の値から<10%-points の低下</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
</table>

*アントラサイクリンベースの化学療法を受けた患者では，アントラサイクリン系終了後フェスゴを開始する前に LVEF が≥50%であることが必要

約3週間以内に再度評価を行っても LVEF が改善しない，更に低下している，及び／又は患者に症状が見られる場合，フェスゴを永久に中止すること*［警告と注意（5.1）参照］*。

過敏症及び投与関連反応

重篤な過敏性反応（アナフィラキシー等）を起こした場合，直ちに投与を中止すること*［警告と注意（5.5）参照］*。

2.5 投与準備

投薬過誤を防ぐためには，バイアルのラベルをチェックして，調整及び投与する薬剤がペルツズマブ静注用，トラスツズマブ静注用，トラスツズマブ皮下注用ではなく，フェスゴであることを確認することが重要である。

非経口医薬品は，溶液や容器が許す限り投与前に粒子状物質や変色がないか目視で検査すること。粒子状物質や変色がある場合，バイアルを使用しないこと。振らないこと。バイアルに残っている未使用部分は廃棄すること。

初回用量，維持用量共に，それぞれのフェスゴのバイアルは1回分の皮下注射にすぐに使えるようになっているため、希釈しないこと。

バイアルからフェスゴ溶液を抜き取り皮下投与するためには，注射器，移注針，注射針が必要である。フェスゴは25G-27G（3/8"-5/8"）の皮下注射針を使用して投与することができる。

注射針の詰まりを防ぐため，投与直前に皮下注射針をシリンジに取り付け，15mL（初回用量）及び10mL（維持用量）に容量調整する。投与が直ちに行われず，バイアルから注射器にフェスゴ溶液が既に取り出されている場合，注射針を注射器閉鎖キャップに取り替える。シリンジには剥離シールを貼り，冷蔵庫［2℃～8℃（36°F～46°F）］で24時間まで，室温［20℃～25℃（68°F～77°F）］で4時間まで保管し，不必要な貯蔵は避ける。

フェスゴは，ステンレス鋼，ポリプロピレン，ポリカーボネート，ポリエチレン，ポリウレタン，ポリ塩化ビニル，フッ化エチレンポリプロピレンに適合している。

投与

- フェスゴ 1,200mg，600mg，30,000 単位/15mL を約 8 分かけて皮下投与する
- フェスゴ 600mg，600mg，20,000 単位/10mL を約 5 分かけて皮下投与する

皮下注射の部位は左右の大腿部のみであり交互に行う。新しい注射は，以前の部位から少なくとも1インチ（2.5cm）離れた健康な皮膚に行い，皮膚が赤く，傷つき，柔らかく，又は硬くなっている部位には注射しないこと。投与量を2つの注射器や2つの投与部位に分割しないこと。フェスゴによる治療期間中，皮下投与用の他の薬剤はできれば異なる部位に注射すること。

1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，欧州の添付文書（2023年3月版）の和訳概要を以下に示す。

4. 臨床関連情報

4.1 適応症

早期乳癌（EBC）

フェスゴは，化学療法との併用で以下の用途に適応される。

- 再発リスクの高い HER2 陽性の局所進行性，炎症性，又は早期乳癌の成人患者に対する術前薬物治療（5.1 項を参照）
- 再発リスクの高い HER2 陽性早期乳癌の成人患者に対する術後薬物療法（5.1 項を参照）

転移性乳癌（MBC）

フェスゴは，ドセタキセルとの併用で転移性疾患に対する抗 HER2療法又は化学療法を受けたことのない HER2陽性の転移性又は局所再発の切除不能な乳癌の成人患者に対して適応される。

4.2 用法・用量

フェスゴの投与は，抗癌剤の投与経験のある医師の監督のもとでのみ開始する必要がある。フェスゴはアナフィラキシーの管理能力がある医療従事者が，ただちに十分な蘇生法を施行可能な環境において投与を行うこと（4.4項を参照）。

投薬過誤を防ぐためには，バイアルのラベルをチェックして，準備及び投与する薬剤がフェスゴであることを確認することが重要である。

現在，ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けている患者は，フェスゴに切替えることができる。

ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈注射からフェスゴへの治療変更（又はその逆）がMO40628試験で調査されている（4.8項及び5.1項参照）。

用量

フェスゴによる治療を受ける患者は，バリデートされた検査によって評価され，免疫組織化学（IHC）によるスコア3+及び／又は *in situ* hybridization（ISH）による比率≥2.0と定義されるHER2陽性の腫瘍を有していること。

正確で再現性のある結果を保証するため，検査手順のバリデーションを保証できる専門の検査室で検査を実施すること。アッセイの性能と解釈に関する詳しい説明は，バリデートされたHER2検査アッセイのパッケージリーフレットを参照すること。

早期及び転移性乳癌におけるフェスゴの推奨用量は表1を参照すること。

表1：フェスゴの推奨用法・用量

	用量（体重に関わらず）	皮下注射の投与時間の目安	観察時間 [ab]
初回用量	ペルツズマブ1200mg/トラスツズマブ600mg	8分	30分
維持用量（3週間間隔）	ペルツズマブ600mg/トラスツズマブ600mg	5分	15分

[a] 患者に対して投与関連反応や過敏症を観察すること

[b] 観察時間はフェスゴの投与後に開始し，続く化学療法の投与開始前に完了させること

タキサン系抗癌剤を投与されている患者には，タキサン系抗癌剤の投与前にフェスゴを投与すること。

フェスゴと併用投与する場合，ドセタキセルの推奨初回用量は75mg/m^{2}であり，選択したレジメンと初回用量時の忍容性に応じて，その後100mg/m^{2}に増量できる。あるいは，選択したレジメンに応じて，ドセタキセルを最初から100mg/m^2，3週間間隔で投与することも可能である。カルボプラチンベースのレジメンを使用する場合，ドセタキセルの推奨用量は投与期間を通じて75mg/m^{2}である（用量漸増はしないこと）。術後薬物療法でフェスゴと併用投与する場合，パクリタキセルの推奨用量は80mg/m^{2}であり，1週間間隔で12サイクルまで投与すること。

アントラサイクリンベースのレジメンを投与されている患者には，アントラサイクリン系レジメンの投与が全て終了した後にフェスゴを投与すること（4.4項参照）。

転移性乳癌

フェスゴはドセタキセルとの併用で投与すること。ドセタキセルによる治療を中止した場合でも，病勢進行または管理できない毒性が発現するまでフェスゴによる治療を継続することができる（4.4項参照）。

早期乳癌

術前薬物療法では，早期乳癌に対する治療レジメン全体の一環として化学療法との併用で3

～6サイクル投与すること。

術後薬物療法では，手術の時期に関わらず早期乳癌に対する治療レジメン全体の一環として，合計1年間（最大18サイクル，又は疾患再発，又は管理できない毒性のいずれかが最初に起こるまで）フェスゴを投与する必要がある。治療には，標準的なアントラサイクリン及び／又はタキサンベースの化学療法が含まれる必要がある。タキサンを含む初回のサイクルの1日目にフェスゴを開始し，化学療法を中止した場合でも継続すること。

投与遅延又は投与が行われなかった場合

連続した2回の注射間隔が：

- 6 週間未満の場合，フェスゴの維持用量 600mg/600mg をできるだけ早く投与すること。その後，3 週間間隔での投与スケジュールを継続すること。
- 6 週間以上の場合，フェスゴの初回用量 1200mg/600mg を再投与し，その後 3 週間間隔でフェスゴの維持用量 600mg/600mg を投与すること。

用量変更

フェスゴの減量は推奨されていない。フェスゴによる治療の中止は，医師の判断により必要となる場合がある。

患者は化学療法による可逆的な骨髄抑制の期間中も治療を継続することができるが，期間中は好中球減少症の合併症について注意深く観察する必要がある。

ドセタキセル及び他の化学療法の用量変更については，関連する製品情報概要（SmPC）を参照すること。

ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与からフェスゴへの切替え

- ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けており最終投与から 6 週間未満の患者には，フェスゴは維持用量としてペルツズマブ 600mg／トラスツズマブ 600mg を投与し，その後は 3 週間間隔で投与すること。
- ペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与を受けており最終投与から 6 週間以上経過した患者には，フェスゴは初回用量としてペルツズマブ 1,200mg／トラスツズマブ 600mg を投与し，その後は維持用量としてペルツズマブ 600mg／トラスツズマブ 600mg を 3 週間間隔で投与すること。

左心室機能不全

うっ血性心不全を示唆する徴候や症状がある場合には，フェスゴの投与を少なくとも3週間休薬すること。症候性心不全が確認された場合には，フェスゴを中止すること（詳細は4.4項参照）。

転移性乳癌患者

治療前の左室駆出率（LVEF）が≥50%であること。以下の場合はフェスゴの投与を少なくとも3週間休薬すること。

- LVEF が 40%未満に低下した場合
- LVEF が 40%-45%かつ治療前の値から≥10% points 低下した場合

LVEF が>45%に回復した場合，又は40-45%で治療前の値との差が<10%である場合には，フェスゴを再開できる。

早期乳癌患者

治療前の LVEF が≥55%（アントラサイクリンを含む化学療法完遂後の場合には≥50%）であること。

LVEF が50%未満に低下し，治療前の値から≥10%低下した場合には，フェスゴの投与を少なくとも3週間休薬すること。

LVEF が≥50%に回復した場合，又は治療前の値との差が<10%である場合には，フェスゴを再開できる。

特別な患者集団

高齢者

65歳以上と65歳未満の患者において，フェスゴの全体的な有効性に差は認められなかった。65歳以上の患者に対する用量調整は存在しない。75歳以上の患者についてはデータが限られている。

高齢患者における安全性の評価については，4.8項を参照すること。

腎機能障害

軽度又はは中等度の腎機能障害を有する患者において，フェスゴの用量調整は必要ない。重度の腎障害患者に対しては，利用可能な薬物動態（PK）データが限られているため，推奨用量が規定できていない（5.2項参照）。

肝機能障害

肝機能障害患者におけるフェスゴの安全性と有効性は検討されていない。肝機能障害患者がフェスゴの用量調整を必要とする可能性は低い。特定の用量調整は推奨されていない（5.2項参照）。

小児

18歳未満の小児及び青年に対するフェスゴの安全性及び有効性は確立されていない。乳癌を適応症とした小児におけるフェスゴに関連した投与実績はない。

投与方法

フェスゴは皮下注射としてのみ投与すること。フェスゴの静脈内投与は想定されていない。

注射部位は左右の大腿部の間のみであり交互に行う。新しい注射は，以前の部位から少なくとも2.5cm 離れた健康な皮膚に行い，皮膚が赤く，傷つき，柔らかく，又は硬くなっている部位には注射しないこと。投与量を2つの注射器や2つの投与部位に分割しないこと。フェスゴによる治療期間中，皮下投与用の他の薬剤はできれば異なる部位に注射すること。

初回用量及び維持用量はそれぞれ8分及び5分かけて投与すること。

投与関連反応のため，フェスゴの初回用量投与後30分，維持用量投与後15分の観察期間が推奨される（4.4及び4.8項参照）。

投与関連反応

患者が投与に関連した症状を経験した場合，投与速度を遅くする又は一時中断することがある（4.4及び4.8項参照）。酸素吸入，ベータ作動薬，抗ヒスタミン薬，急速静脈内輸液，及び解熱剤を含む治療が全身症状の緩和に役立つ場合がある。

過敏症／アナフィラキシー

NCI-CTCAE Grade 4の反応（アナフィラキシー），気管支痙攣，又は急性呼吸窮迫症候群を患者が経験した場合，投与を直ちにかつ永久的に中止すること（4.4及び4.8項参照）。

投与前の医薬品の使用及び取り扱いに関する指示は，6.6項を参照すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PHESGO safely and effectively. See full prescribing information for PHESGO.

PHESGO (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2020

WARNING: CARDIOMYOPATHY, EMBRYO-FETAL TOXICITY, and PULMONARY TOXICITY
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cardiomyopathy: PHESGO administration can result in subclinical and clinical cardiac failure manifesting as CHF, and decreased LVEF, with greatest risk when administered concurrently with anthracyclines. Evaluate cardiac function prior to and during treatment. Discontinue PHESGO for cardiomyopathy. (2.3, 5.1)

Embryo-fetal Toxicity: Exposure to PHESGO can result in embryo-fetal death and birth defects. Advise patients of these risks and the need for effective contraception. (5.2, 8.1, 8.3)

Pulmonary Toxicity: Discontinue PHESGO for anaphylaxis, angioedema, interstitial pneumonitis, or acute respiratory distress syndrome. (5.3)

INDICATIONS AND USAGE

PHESGO is a combination of pertuzumab and trastuzumab, HER2/neu receptor antagonists, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for:

- Use in combination with chemotherapy as:
  - neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer. (1.1)
  - adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (1.1)
- Use in combination with docetaxel for treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **For subcutaneous use in the thigh only.**
- **PHESGO has different dosage and administration instructions than intravenous pertuzumab and trastuzumab products.**
- **Do not administer intravenously. (2.2)**
- Perform HER2 testing using FDA-approved tests by laboratories with demonstrated proficiency. (1, 2.1)
- The initial dose of PHESGO is 1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase administered subcutaneously over approximately 8 minutes, followed every 3 weeks by a dose of 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase administered subcutaneously over approximately 5 minutes. (2.2)
- Neoadjuvant: administer PHESGO by subcutaneous injection every 3 weeks and chemotherapy by intravenous infusion preoperatively for 3 to 6 cycles. (2.2)
- Adjuvant: administer PHESGO by subcutaneous injection every 3 weeks and chemotherapy by intravenous infusion postoperatively for a total of 1 year (up to 18 cycles). (2.2)
- MBC: administer PHESGO by subcutaneous injection and docetaxel by intravenous infusion every 3 weeks. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- 1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase/15 mL (80 mg, 40 mg, and 2,000 units/mL) of solution in a single-dose vial. (3)
- 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase/10 mL (60 mg, 60 mg, and 2,000 units/mL) of solution in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

PHESGO is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pertuzumab, or trastuzumab, or hyaluronidase, or to any of its excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Exacerbation of Chemotherapy-Induced Neutropenia. (5.4)
- Hypersensitivity and Administration-Related Reactions (ARRs): Monitor patients for systemic hypersensitivity reactions. Permanently discontinue PHESGO in patients who experience anaphylaxis or severe hypersensitivity reactions. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Breast Cancer

- The most common adverse reactions (>30%) with PHESGO were alopecia, nausea, diarrhea, anemia, and asthenia. (6.1)

Metastatic Breast Cancer (based on intravenous pertuzumab**)**

- The most common adverse reactions (> 30%) with pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel were diarrhea, alopecia, neutropenia, nausea, fatigue, rash, and peripheral neuropathy. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Females and Males of Reproductive Potential: Verify the pregnancy status of females prior to initiation of PHESGO. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CARDIOMYOPATHY, EMBRYO-FETAL TOXICITY, AND PULMONARY TOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Early Breast Cancer (EBC)
- 1.2 Metastatic Breast Cancer (MBC)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Important Dosage and Administration Information
- 2.3 Recommended Doses and Schedules
- 2.4 Dose Modification
- 2.5 Preparation for Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Cardiomyopathy
- 5.2 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.3 Pulmonary Toxicity
- 5.4 Exacerbation of Chemotherapy-Induced Neutropenia
- 5.5 Hypersensitivity and Administration-Related Reactions

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Neoadjuvant and Adjuvant Breast Cancer
- 14.2 Metastatic Breast Cancer
- 14.3 Patient Experience

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CARDIOMYOPATHY, EMBRYO-FETAL TOXICITY, and PULMONARY TOXICITY

Cardiomyopathy

PHESGO administration can result in subclinical and clinical cardiac failure. The incidence and severity was highest in patients receiving PHESGO with anthracycline-containing chemotherapy regimens.

Evaluate cardiac function prior to and during treatment with PHESGO. Discontinue PHESGO treatment in patients receiving adjuvant therapy and withhold PHESGO in patients with metastatic disease for clinically significant decrease in left ventricular function *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Embryo-fetal Toxicity

Exposure to PHESGO can result in embryo-fetal death and birth defects, including oligohydramnios and oligohydramnios sequence manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Advise patients of these risks and the need for effective contraception *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1), (8.3)]*.

Pulmonary Toxicity

PHESGO administration can result in serious and fatal pulmonary toxicity. Discontinue PHESGO for anaphylaxis, angioedema, interstitial pneumonitis, or acute respiratory distress syndrome. Monitor patients until symptoms completely resolve *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 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 *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.2)]*.
- the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.2)]*.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.2 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 *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.1)]*.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients based on HER2 protein overexpression or HER2 gene amplification in tumor specimens *[see Indications and Usage (1) and Clinical Studies (14)]*. Assessment of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification should be performed using FDA-approved tests specific for breast cancer by laboratories with demonstrated proficiency. Information on the FDA-approved tests for the detection of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

Improper assay performance, including use of suboptimally fixed tissue, failure to utilize specified reagents, deviation from specific assay instructions, and failure to include appropriate controls for assay validation, can lead to unreliable results.

2.2 Important Dosage and Administration Information

PHESGO is for subcutaneous use only in the thigh. Do not administer intravenously.

PHESGO has different dosage and administration instructions than intravenous pertuzumab, intravenous trastuzumab, and subcutaneous trastuzumab when administered alone.

Do not substitute PHESGO for or with pertuzumab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine, or fam-trastuzumab deruxtecan.

PHESGO must always be administered by a healthcare professional.

In patients receiving an anthracycline-based regimen for early breast cancer, administer PHESGO following completion of the anthracycline.

In patients receiving PHESGO for early breast cancer with docetaxel or paclitaxel, administer docetaxel or paclitaxel after PHESGO.

In patients receiving PHESGO for metastatic breast cancer with docetaxel, administer docetaxel after PHESGO.

Observe patients for a minimum of 30 minutes after initial dose of PHESGO and 15 minutes after each maintenance dose of PHESGO for signs or hypersensitivity symptoms or administration-related reactions. Medications to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.3 Recommended Doses and Schedules

The recommended dosage and administration schedule for PHESGO are shown in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage and Administration Schedule

Dose	Strength	Administration Instructions
Initial dose	1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase in 15 mL (1,200 mg, 600 mg, and 30,000 units/15 mL)	Administer subcutaneously over approximately 8 minutes
Maintenance dose (administer every 3 weeks)	600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase in 10 mL (600 mg, 600 mg, and 20,000 units/10 mL)	Administer subcutaneously over approximately 5 minutes every 3 weeks

No dose adjustments for PHESGO are required for patient body weight or for concomitant chemotherapy regimen.

Patients currently receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab can transition to PHESGO. In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with < 6 weeks since their last dose, administer PHESGO as a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab and every 3 weeks for subsequent administrations. In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with ≥ 6 weeks since their last dose, administer PHESGO as an initial dose of 1,200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, followed by a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab every 3 weeks for subsequent administrations.

Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer

Administer PHESGO every 3 weeks for 3 to 6 cycles as part of a treatment regimen for early breast cancer *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Refer to the prescribing information for pertuzumab, administered in combination with trastuzumab and chemotherapy, for recommended dose and dosage modifications.

Following surgery, patients should continue to receive PHESGO to complete 1 year of treatment (up to 18 cycles) or until disease recurrence or unmanageable toxicity, whichever occurs first, as a part of a complete regimen for early breast cancer.

Adjuvant Treatment of Breast Cancer

Administer PHESGO every 3 weeks for a total of 1 year (up to 18 cycles) or until disease recurrence or unmanageable toxicity, whichever occurs first, as part of a complete regimen for early breast cancer, including standard anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy. Start PHESGO on Day 1 of the first taxane-containing cycle *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Metastatic Breast Cancer (MBC)

When administered with PHESGO, the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m^2 administered as an intravenous infusion. The dose may be escalated to 100 mg/m^2 administered every 3 weeks if the initial dose is well tolerated. Administer PHESGO until disease progression or unmanageable toxicity, whichever occurs first.

2.4 Dose Modification

Dose Modification for delayed or missed doses

For delayed or missed doses of PHESGO, if the time between two sequential injections is less than 6 weeks, administer the maintenance dose of 600 mg, 600 mg, and 20,000 units/10 mL. Do not wait until the next planned dose.

If the time between two sequential injections is 6 weeks or more, re-administer the initial dose of 1,200 mg, 600 mg, and 30,000 units/15 mL, followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 600 mg, 600 mg, and 20,000 units/10 mL.

For chemotherapy dose modifications, see relevant prescribing information.

Cardiomyopathy *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*

Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to initiation of PHESGO and at regular intervals during treatment as indicated in Table 2.

The recommendations on dose modifications in the event of LVEF dysfunction are indicated in Table 2 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 2: Dose Modifications for Left Ventricular Dysfunction

<table>
<tr><th></th><th>Pre-treatment LVEF:</th><th>Monitor LVEF every:</th><th colspan="2">Withhold PHESGO for at least 3 weeks for an LVEF decrease to:</th><th colspan="2">Resume PHESGO after 3 weeks if LVEF has recovered to:</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Early Breast Cancer</td><td rowspan="2">≥ 55%*</td><td rowspan="2">~12 weeks (once during neoadjuvant therapy)</td><td colspan="2" rowspan="2"><50% with a fall of ≥10%-points below pre-treatment value</td><td colspan="2">Either</td></tr>
<tr><td>≥50%</td><td><10% points below pre-treatment value</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Metastatic Breast Cancer</td><td rowspan="2">≥ 50%</td><td rowspan="2">~12 weeks</td><td colspan="2">Either</td><td colspan="2">Either</td></tr>
<tr><td><40%</td><td>40%-45% with a fall of ≥10%-points below pre-treatment value</td><td>>45%</td><td>40%-45% with a fall of <10%-points below pre-treatment value</td></tr>
</table>

* For patients receiving anthracycline-based chemotherapy, a LVEF of ≥ 50% is required after completion of anthracyclines, before starting PHESGO

If after a repeat assessment within approximately 3 weeks, the LVEF has not improved, has declined further, and/or the patient is symptomatic, permanently discontinue PHESGO *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypersensitivity and Administration-Related Reactions

Discontinue the injection immediately if the patient experiences a serious hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.5 Preparation for Administration

To prevent medication errors, it is important to check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is PHESGO and not intravenous pertuzumab, or intravenous trastuzumab, or subcutaneous trastuzumab.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use vial if particulates or discoloration is present. Do not shake. Discard any unused portion remaining in the vial.

For both the initial and maintenance dose, each corresponding PHESGO vial is ready-to-use for one subcutaneous injection and should not be diluted.

A syringe, a transfer needle, and an injection needle are needed to withdraw PHESGO solution from the vial and inject it subcutaneously. PHESGO may be injected using 25G-27G (3/8”-5/8”) hypodermic injection needles.

To avoid needle clogging, attach the hypodermic injection needle to the syringe immediately prior to administration followed by volume adjustment to 15 mL (initial dose) and 10 mL (maintenance dose). If the dose is not to be administered immediately, and the solution of PHESGO has been withdrawn from the vial into the syringe, replace the transfer needle with a syringe closing cap. Label the syringe with the peel-off sticker and store the syringe in the refrigerator [2°C to 8°C (36°F to 46°F)] for up to 24 hours and at room temperature [20°C to 25°C (68°F to 77°F)] for up to 4 hours and avoid unnecessary storage.

PHESGO is compatible with stainless steel, polypropylene, polycarbonate, polyethylene, polyurethane, polyvinyl chloride and fluorinated ethylene polypropylene.

Administration

- Administer PHESGO 1,200 mg, 600 mg, 30,000 units/15 mL subcutaneously over approximately 8 minutes
- Administer PHESGO 600 mg, 600 mg, 20,000 units/10 mL subcutaneously over approximately 5 minutes

The subcutaneous injection site should be alternated between the left and right thigh only. New injections should be given at least 1 inch (2.5 cm) from the previous site on healthy skin and never into areas where the skin is red, bruised, tender, or hard. Do not split the dose between two syringes or between two sites of administration. During the treatment course with PHESGO, other medications for subcutaneous administration should preferably be injected at different sites.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: PHESGO is a clear to opalescent, and colorless to slightly brownish solution provided as:

- 1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase/15 mL (80 mg, 40 mg, and 2,000 units/mL) of solution in a single-dose vial
- 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase/10 mL (60 mg, 60 mg, and 2,000 units/mL) of solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

PHESGO is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pertuzumab, or trastuzumab, or hyaluronidase, or to any of its excipients.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiomyopathy

PHESGO can cause hypertension, arrhythmias, left ventricular cardiac dysfunction, disabling cardiac failure, cardiomyopathy, and cardiac death *[see Boxed Warning: Cardiomyopathy]*. PHESGO can cause asymptomatic decline in LVEF.

An increased incidence of LVEF decline has been observed in patients treated with intravenous pertuzumab, intravenous trastuzumab, and docetaxel. A 4-6 fold increase in the incidence of symptomatic myocardial dysfunction has been reported among patients receiving trastuzumab, with the highest absolute incidence occurring when trastuzumab was administered with an anthracycline.

Patients who receive anthracycline after stopping PHESGO may also be at increased risk of cardiac dysfunction *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Cardiac Monitoring

Prior to initiation of PHESGO, conduct a thorough cardiac assessment, including history, physical examination, and determination of LVEF by echocardiogram or MUGA scan.

During treatment with PHESGO, assess LVEF at regular intervals *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

If after a repeat assessment within approximately 3 weeks, the LVEF has not improved, has declined further, and/or the patient is symptomatic, permanently discontinue PHESGO.

Following completion of PHESGO, continue to monitor for cardiomyopathy and assess LVEF measurements every 6 months for at least 2 years as a component of adjuvant therapy.

PHESGO

In the FeDeriCa study, the percentage of patients with at least one cardiac disorder was 22% in the PHESGO arm. The most frequent cardiac adverse reaction in the PHESGO arm was ejection fraction decreased.

The incidence of cardiac failure (NYHA Class III/IV) with a LVEF decline ≥ 10% and a drop to less than 50% was 0.8% in the PHESGO arm. Confirmed asymptomatic or mildly symptomatic (NYHA Class II) declines in LVEF ≥ 10% and a drop to less than 50% was 1.2% in the PHESGO arm *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

PHESGO and/or intravenous pertuzumab and trastuzumab have not been studied in patients with a pretreatment LVEF value of < 55% (EBC) or <50% (MBC); a prior history of CHF, conditions that could impair left ventricular function such as uncontrolled hypertension, recent myocardial infarction, serious cardiac arrhythmia requiring treatment or a cumulative prior anthracycline exposure to > 360 mg/m^2 of doxorubicin or its equivalent.

5.2 Embryo-Fetal Toxicity

PHESGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of intravenous trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and oligohydramnios sequence manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. In an animal reproduction study, administration of intravenous pertuzumab to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis resulted in oligohydramnios, delayed fetal kidney development, and embryo-fetal death at exposures 2.5 to 20 times the exposure in humans at the recommended dose, based on C_{max}.

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of PHESGO. Advise pregnant women and females of reproductive potential that exposure to PHESGO during pregnancy or within 7 months prior to conception can result in fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of PHESGO *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.3 Pulmonary Toxicity

PHESGO can cause serious and fatal pulmonary toxicity. These adverse reactions have been reported with intravenous trastuzumab. Pulmonary toxicity includes dyspnea, interstitial pneumonitis, pulmonary infiltrates, pleural effusions, non-cardiogenic pulmonary edema, pulmonary insufficiency and hypoxia, acute respiratory distress syndrome, and pulmonary fibrosis. Patients with symptomatic intrinsic lung disease or with extensive tumor involvement of the lungs, resulting in dyspnea at rest, appear to have more severe toxicity.

5.4 Exacerbation of Chemotherapy-Induced Neutropenia

PHESGO may exacerbate chemotherapy-induced neutropenia. In randomized controlled clinical trials with intravenous trastuzumab, Grade 3-4 neutropenia and febrile neutropenia were higher in patients receiving trastuzumab in combination with myelosuppressive chemotherapy as compared to those who received chemotherapy alone. The incidence of septic death was similar among patients who received trastuzumab and those who did not.

5.5 Hypersensitivity and Administration-Related Reactions

Severe administration-related reactions (ARRs), including hypersensitivity, anaphylaxis, and events with fatal outcomes, have been associated with intravenous pertuzumab and trastuzumab. Patients experiencing dyspnea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of a severe or of a fatal ARR.

In the FeDeriCa study, the incidence of hypersensitivity was 1.2% in the PHESGO arm. Administration-related reactions occurred in 21% of patients who received PHESGO. In the

PHESGO arm, the most common administration-related reactions were injection site reaction (15%) and injection site pain (2%).

Closely monitor patients during and for 30 minutes after the injection of initial dose and during and for 15 minutes following subsequent injections of maintenance dose of PHESGO. If a significant injection-related reaction occurs, slow down or pause the injection and administer appropriate medical therapies. Evaluate and carefully monitor patients until complete resolution of signs and symptoms.

Permanently discontinue with PHESGO in patients who experience anaphylaxis or severe injection-related reactions. Medications to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use. For patients experiencing reversible Grade 1 or 2 hypersensitivity reactions, consider pre-medication with an analgesic, antipyretic, or an antihistamine prior to readministration of PHESGO *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

PHESGO is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pertuzumab, trastuzumab, hyaluronidase or to any of its excipients *[see Contraindications (4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Cardiomyopathy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Embryo-Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Pulmonary Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Exacerbation of Chemotherapy-Induced Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hypersensitivity and Administration-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Breast Cancer

The safety of PHESGO was evaluated in an open-label, multicenter, randomized study (FeDeriCa) conducted in 500 patients with HER2 overexpressing early breast cancer *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Patients were randomized to receive either PHESGO (1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase/15 mL) followed every 3 weeks by a maintenance dose of 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase/10 mL or the recommended dosages for intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab. Patients were randomized to receive 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy with concurrent administration of 4 cycles of either PHESGO or intravenous pertuzumab and trastuzumab during cycles 5-8, followed by surgery. Following surgery, patients continued therapy with PHESGO or intravenous pertuzumab and trastuzumab (intravenous or subcutaneously administered) as treated prior to surgery, for an additional 14 cycles, to complete 18 cycles. The median duration of treatment for PHESGO was 24 weeks (range: 0-42 weeks).

Serious adverse reactions occurred in 16% of patients who received PHESGO. Serious adverse reactions in > 1% of patients included febrile neutropenia (4%), neutropenic sepsis (1%), and neutrophil count decreased (1%). One fatal adverse reaction occurred in 1/248 (0.4%) of patients,

which was due to acute myocardial infarction, and occurred prior to the start of HER2 targeted treatment with PHESGO.

Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of any study drug occurred in 8% of patients on the PHESGO arm. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of PHESGO were ejection fraction decreased (1.2%), cardiac failure (0.8%), and pneumonitis/pulmonary fibrosis (0.8%).

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 40% of patients who received PHESGO. Adverse reactions which required dosage interruption in > 1% of patients who received PHESGO included neutropenia (8%), neutrophil count decreased (4%), and diarrhea (7%).

Tables 3 summarizes the adverse reactions in FeDeriCa.

Table 3: Adverse Reactions (≥ 5%) in Patients Who Received PHESGO in FeDeriCa

Body System/Adverse Reactions	**PHESGO (n=248)**		**Intravenous pertuzumab plus intravenous or subcutaneous trastuzumab (n=252)**	
	All Grades %	**Grades 3 – 4 %**	**All Grades %**	**Grades 3 – 4 %**
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	77	0	71	0.4
Dry skin	15	0.4	13	0
Rash	16	0.4	21	0
Nail discoloration	9	0	6	0
Erythema	9	0	5	0
Dermatitis	7	0	6	0
Nail disorder	7	0	7	0.4
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	6	0.8	5	0.4
Gastrointestinal disorders				
Nausea	60	2	61	1.6
Diarrhea	60	7	57	4.8
Stomatitis	25	0.8	24	0.8
Constipation	22	0	21	0
Vomiting	20	0.8	19	1.2
Dyspepsia	14	0	12	0
Hemorrhoids	9	0	4.0	0
Abdominal pain upper	8	0	6	0
Abdominal pain	9	0.4	6	0
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	36	1.6	43	4.4
Neutropenia	22	14	27	14
Leukopenia	9	2.4	14	2
Febrile neutropenia	7	7	6	6
General disorders and administration site conditions				
Asthenia	31	0.4	32	2.4

Body System/Adverse Reactions	PHESGO (n=248)		Intravenous pertuzumab plus intravenous or subcutaneous trastuzumab (n=252)	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
Fatigue	29	2	24	2
Mucosal inflammation	15	0.8	20	1.2
Injection site reaction	15	0	0.8	0
Pyrexia	13	0	16	0.4
Edema peripheral	8	0	10	0
Malaise	7	0	6	0.4
Influenza-like illness	5	0	3.6	0
Nervous system disorders				
Dysgeusia	17	0	14	0
Peripheral sensory neuropathy	16	0.8	14	0.4
Headache	17	0	25	0.8
Neuropathy peripheral	12	0.4	15	2
Paresthesia	10	0.8	8	0
Dizziness	13	0	11	0
Investigations				
Weight decreased	11	0.8	6	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Myalgia	25	0.4	19	0.4
Arthralgia	24	0	28	0.4
Back pain	10	0	4.8	0
Bone pain	7	0	5	0
Pain in extremity	6	0	8	0
Muscle spasms	6	0	7	0
Musculoskeletal pain	6	0.4	8	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder				
Cough	15	0.4	13	0
Epistaxis	12	0	14	0.4
Dyspnea	10	1.2	5	0
Rhinorrhea	7	0	4.4	0
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	11	0	8	0.8
Nasopharyngitis	9	0	10	0
Paronychia	7	0.4	3.6	0
Urinary tract infection	7	0.4	5	0
Injury, poisoning and procedural complications				
Procedural pain	13	0	10	0
Radiation skin injury	19	0.4	19	0.4
Infusion related reaction	3.6	0	15	0.8
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	0.8	19	0.4

Body System/Adverse Reactions	PHESGO (n=248)		Intravenous pertuzumab plus intravenous or subcutaneous trastuzumab (n=252)	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
Hypokalemia	7	1.6	8	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	17	0	13	0.4
Eye disorders				
Lacrimation increased	5	0.4	6	0
Dry eye	5	0.4	3.2	0
Vascular disorders				
Hot flush	12	0	13	0

Clinically relevant adverse reactions in < 5% of patients who received PHESGO include ejection fraction decreased (3.6%) and pruritus (3.2%).

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in FeDeriCa.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥5%) that Worsened from Baseline in Patients Who Received PHESGO in FeDeriCa [1]

Laboratory Abnormality	PHESGO (n=248)		Intravenous pertuzumab plus intravenous or subcutaneous trastuzumab (n=252)	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
Hematology				
Hemoglobin (low)	90	2.8	92	4.4
Lymphocytes, Absolute (low)	89	37	88	36
Total Leukocyte Count (low)	82	25	78	25
Neutrophils, Total Absolute (low)	68	30	67	33
Platelet (low)	27	0	28	0.4
Chemistry				
Creatinine (high)	84	0	87	0.4
Alanine aminotransferase (high)	58	1.6	68	2.4
Aspartate aminotransferase (high)	50	0.8	58	0.8
Potassium (low)	17	5.2	17	2.8
Albumin (low)	16	0	20	0.4
Potassium (high)	13	1.2	9	0
Sodium (low)	13	0.4	10	1.6
Bilirubin (high)	9	0	9	0.4
Glucose (low)	9	0	9	0.4

Laboratory Abnormality	PHESGO (n=248)		Intravenous pertuzumab plus intravenous or subcutaneous trastuzumab (n=252)	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
Sodium (high)	7	0.8	10	0.8

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 163 to 252 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Other Clinical Trials Experience

The safety of the addition of intravenous pertuzumab to trastuzumab in combination with chemotherapy has been established in studies conducted in patients with HER2 overexpressing early breast cancer. The following adverse reactions have been reported following administration of intravenous pertuzumab and trastuzumab: diarrhea, alopecia, nausea, fatigue, neutropenia, vomiting, peripheral neuropathy, constipation, anemia, asthenia, mucosal inflammation, myalgia, and thrombocytopenia. Refer to the Prescribing Information for pertuzumab for more information.

The safety of intravenous pertuzumab, trastuzumab and docetaxel has been established in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. The following adverse reactions have been reported following administration of intravenous pertuzumab and trastuzumab: diarrhea, alopecia, neutropenia, nausea, fatigue, rash, and peripheral neuropathy. Refer to the Prescribing Information for pertuzumab for more information.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity with PHESGO. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to PHESGO and intravenous pertuzumab and trastuzumab in the FeDeriCa study with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In the FeDeriCa study, the incidence of treatment-emergent anti-pertuzumab and anti-trastuzumab antibodies in most patients completing 1-4 cycles of therapy was 3% (7/237) and 0.4% (1/237), respectively, in patients treated with intravenous pertuzumab and trastuzumab. The incidence of treatment-emergent anti-pertuzumab, anti-trastuzumab, and anti-recombinant human hyaluronidase PH20 antibodies in most patients completing 1-4 cycles of therapy was 4.8% (11/231), 0.9% (2/232), and 0.9% (2/225), respectively, in patients treated with PHESGO. Among patients who tested positive to anti-pertuzumab antibodies, neutralizing anti-pertuzumab antibodies were detected in one patient treated with intravenous pertuzumab and trastuzumab and in one patient treated with PHESGO. Among patients who tested positive to anti-trastuzumab antibodies, neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in one patient treated with PHESGO.

The clinical relevance of the development of anti-pertuzumab, anti-trastuzumab or anti-recombinant human hyaluronidase PH20 antibodies after treatment with PHESGO is unknown.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified with the use of intravenous pertuzumab and trastuzumab. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Glomerulopathy
- Immune thrombocytopenia
- Tumor lysis syndrome (TLS): Patients with significant tumor burden (e.g. bulky metastases) may be at a higher risk. Patients could present with hyperuricemia, hyperphosphatemia, and acute renal failure which may represent possible TLS. Providers should consider additional monitoring and/or treatment as clinically indicated.

7 DRUG INTERACTIONS

Patients who receive anthracycline after stopping PHESGO may be at increased risk of cardiac dysfunction because of PHESGO's long washout period *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. If possible, avoid anthracycline-based therapy for up to 7 months after stopping PHESGO. If anthracyclines are used, carefully monitor the patient's cardiac function.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Pharmacovigilance Program

There is a pregnancy pharmacovigilance program for PHESGO. If PHESGO is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving PHESGO or within 7 months following the last dose of PHESGO, health care providers and patients should immediately report PHESGO exposure to Genentech at 1-888-835-2555.

Risk Summary

PHESGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of intravenous trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and oligohydramnios sequence manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death *(see Data)*. In an animal reproduction study, administration of pertuzumab to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis resulted in oligohydramnios, delayed fetal kidney development, and embryo-fetal deaths at clinically relevant exposures that were 2.5 to 20-fold greater than exposures in humans receiving the recommended dose, based on C_{max} *(see Data)*. Apprise the patient of the potential risks to a fetus. There are clinical considerations if PHESGO is used during pregnancy or within 7 months prior to conception *(see Clinical Considerations)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor women who received PHESGO during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.

Data

Human Data

In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios and of oligohydramnios sequence, manifesting in the fetus as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received trastuzumab either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after trastuzumab was stopped. In one case, trastuzumab therapy resumed after amniotic index improved and oligohydramnios recurred.

Animal Data

PHESGO for subcutaneous injection contains pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase *[see Description (11)]*.

Pertuzumab:

Pregnant cynomolgus monkeys were treated on Gestational Day (GD) 19 with loading doses of 30 to 150 mg/kg pertuzumab, followed by bi-weekly doses of 10 to 100 mg/kg. These dose levels resulted in clinically relevant exposures of 2.5 to 20-fold greater than exposures in humans receiving the recommended dose, based on C_{max}. Intravenous administration of pertuzumab from GD19 through GD50 (period of organogenesis) was embryotoxic, with dose-dependent increases in embryo-fetal death between GD25 to GD70. The incidences of embryo-fetal loss were 33, 50, and 85%. At Caesarean section on GD100, oligohydramnios, decreased relative lung and kidney weights, and microscopic evidence of renal hypoplasia consistent with delayed renal development were identified in all pertuzumab dose groups. Pertuzumab exposure was reported in offspring from all treated groups, at levels of 29% to 40% of maternal serum levels at GD100.

Trastuzumab:

In studies where intravenous trastuzumab was administered to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis at doses up to 25 mg/kg given twice weekly (up to 25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg), trastuzumab crossed the placental barrier during the early (Gestation Days 20 to 50) and late (Gestation Days 120 to 150) phases of gestation. The resulting concentrations of trastuzumab in fetal serum and amniotic fluid were approximately 33% and 25%, respectively, of those present in the maternal serum but were not associated with adverse developmental effects.

Hyaluronidase:

In an embryo-fetal study, mice have been dosed daily by subcutaneous injection during the period of organogenesis with hyaluronidase (recombinant human) at dose levels up to 2,200,000 U/kg, which is >2,400 and 3,600, based on loading and maintenance doses, respectively, times higher than the human dose. The study found no evidence of teratogenicity. Reduced fetal weight and increased numbers of fetal resorptions were observed, with no effects found at a daily dose of 360,000 U/kg, which is >400 and 600, based on loading and maintenance doses, respectively, times higher than the human dose.

In a peri-and post-natal reproduction study, mice have been dosed daily by subcutaneous injection, with hyaluronidase (recombinant human) from implantation through lactation and weaning at dose levels up to 1,100,000 U/kg, which is >1,200 and 1,800, based on loading and maintenance doses, respectively, times higher than the human dose. The study found no adverse effects on sexual maturation, learning and memory or fertility of the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pertuzumab, trastuzumab or hyaluronidase in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Published data

suggest that human IgG is present in human milk but does not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Trastuzumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys but not associated with neonatal toxicity *(see Data)*. Consider the developmental and health benefits of breast feeding along with the mother's clinical need for PHESGO treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from PHESGO or from the underlying maternal condition. This consideration should also take into account the elimination half-life of pertuzumab and the trastuzumab wash out period of 7 months *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Data

In lactating cynomolgus monkeys, trastuzumab was present in breast milk at about 0.3% of maternal serum concentrations after pre- (beginning Gestation Day 120) and post-partum (through Post-partum Day 28) doses of 25 mg/kg administered twice weekly (25 times the recommended weekly human dose of 2 mg/kg of intravenous trastuzumab). Infant monkeys with detectable serum levels of trastuzumab did not exhibit any adverse effects on growth or development from birth to 1 month of age.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

PHESGO can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of PHESGO.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of PHESGO *[see Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of PHESGO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in the FeDeriCa study (n=500) treated with PHESGO, 11% were 65 and over, while 1.6% were 75 and over. Clinical studies of PHESGO did not include sufficient numbers of patients age 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

In the intravenous trastuzumab trials, the risk of cardiac dysfunction was increased in geriatric patients as compared to younger patients, in both those receiving treatment for adjuvant therapy or metastatic disease. Other differences in safety or effectiveness were not observed between elderly patients and younger patients. In the intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab trials, the risk of decreased appetite, anemia, weight decreased, asthenia, dysgeusia, neuropathy peripheral and hypomagnesemia was increased in patients 65 years of age and older compared to patients less than 65 years of age.

11 DESCRIPTION

PHESGO is a combination of pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase.

Pertuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that targets the extracellular dimerization domain (Subdomain II) of the human epidermal growth factor receptor 2 protein

(HER2). Pertuzumab is produced by recombinant DNA technology in a mammalian cell (Chinese Hamster Ovary) culture. Pertuzumab has an approximate molecular weight of 148 kDa.

Trastuzumab is a humanized IgG1 kappa monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to the extracellular domain of the human epidermal growth factor receptor 2 protein, HER2. Trastuzumab is produced by recombinant DNA technology in a mammalian cell (Chinese Hamster Ovary) culture. Trastuzumab has a molecular weight of approximately 148 kDa.

Hyaluronidase (recombinant human) is an endoglycosidase used to increase the dispersion and absorption of co-administered drugs when administered subcutaneously. It is a glycosylated single-chain protein produced by mammalian (Chinese Hamster Ovary) cells containing a DNA plasmid encoding for a soluble fragment of human hyaluronidase (PH20). Hyaluronidase (recombinant human) has a molecular weight of approximately 61 kDa.

PHESGO (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, and colorless to slightly brownish solution supplied in single-dose vials for subcutaneous administration.

PHESGO injection is supplied as two different configurations:

- PHESGO is supplied in a 15 mL single-dose vial containing 1,200 mg of pertuzumab, 600 mg of trastuzumab, and 30,000 units of hyaluronidase, and α,α-trehalose (397 mg), L-histidine (6.75 mg), L-histidine hydrochloric monohydrate (53.7 mg), L-methionine (22.4 mg), polysorbate 20 (6 mg), and sucrose (685 mg) with a pH of 5.5.
- PHESGO is supplied in a 10 mL single-dose vial containing 600 mg of pertuzumab, 600 mg of trastuzumab, and 20,000 units of hyaluronidase, and α,α-trehalose (397 mg), L-histidine (4.4 mg), L-histidine hydrochloric monohydrate (36.1 mg), L-methionine (14.9 mg), polysorbate 20 (4 mg), and sucrose (342 mg) with a pH of 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pertuzumab targets the extracellular dimerization domain (subdomain II) of HER2 and, thereby, blocks ligand-dependent heterodimerization of HER2 with other HER family members, including EGFR, HER3 and HER4. As a result, pertuzumab inhibits ligand-initiated intracellular signaling through two major signaling pathways, mitogen-activated protein (MAP) kinase and phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Inhibition of these signaling pathways can result in cell growth arrest and apoptosis, respectively.

Trastuzumab binds to subdomain IV of the extracellular domain of the HER2 protein to inhibit the ligand-independent, HER2 mediated cell proliferation and PI3K signaling pathway in human tumor cells that overexpress HER2.

Both pertuzumab and trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) have been shown to be preferentially exerted on HER2 overexpressing cancer cells compared with cancer cells that do not overexpress HER2.

While pertuzumab alone inhibited the proliferation of human tumor cells, the combination of pertuzumab and trastuzumab augmented anti-tumor activity in HER2-overexpressing xenograft models.

Hyaluronan is a polysaccharide found in the extracellular matrix of the subcutaneous tissue. It is depolymerized by the naturally occurring enzyme hyaluronidase. Unlike the stable structural components of the interstitial matrix, hyaluronan has a half-life of approximately 0.5 days. Hyaluronidase increases permeability of the subcutaneous tissue by depolymerizing hyaluronan. In the doses administered, hyaluronidase in PHESGO acts transiently and locally.

The effects of hyaluronidase are reversible and permeability of the subcutaneous tissue is restored within 24 to 48 hours.

Hyaluronidase has been shown to increase the absorption rate of a trastuzumab product into the systemic circulation when given in the subcutis of Göttingen Minipigs.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of intravenous pertuzumab with an initial dose of 840 mg followed by a maintenance dose of 420 mg every three weeks on QTc interval was evaluated in a subgroup of 20 patients with HER2-positive breast cancer (NCT00567190). No large changes in the mean QT interval (i.e., greater than 20 ms) from placebo based on Fridericia correction method were detected in the trial. A small increase in the mean QTc interval (i.e., less than 10 ms) cannot be excluded because of the limitations of the trial design.

The effects of trastuzumab on electrocardiographic (ECG) endpoints, including QTc interval duration, were evaluated in patients with HER2 positive solid tumors. Trastuzumab had no clinically relevant effect on the QTc interval duration and there was no apparent relationship between serum trastuzumab concentrations and change in QTcF interval duration in patients with HER2 positive solid tumors.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of pertuzumab and trastuzumab was characterized in the FeDeriCa study following subcutaneous administration of PHESGO (1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab initial dose followed by 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab every 3 weeks) and intravenous administration of pertuzumab and trastuzumab (840 mg pertuzumab/8 mg/kg trastuzumab initial dose followed by 420 mg pertuzumab/6 mg/kg trastuzumab every 3 weeks). The pharmacokinetic parameters of pertuzumab and trastuzumab are described in Table 5. Trastuzumab is estimated to reach concentrations that are < 1 mcg/mL by 7 months in at least 95% patients.

Pertuzumab Cycle 7 C_{trough} (i.e., pre-dose cycle 8) showed non-inferiority of pertuzumab within PHESGO (88.7 mcg/mL) to intravenous pertuzumab (72.4 mcg/mL), with a geometric mean ratio of 1.22 (90% CI: 1.14–1.31). Trastuzumab Cycle 7 C_{trough} showed non-inferiority of trastuzumab within PHESGO (58.7 mcg/mL) to intravenous trastuzumab (44.1 mcg/mL), with a geometric mean ratio of 1.33 (90% CI: 1.24–1.43). *[see Clinical Studies (14.2)]*.

A population PK analysis reported that, following subcutaneous administration of PHESGO, the mean Cycle 7 C_{max} and $AUC_{0\text{-}21\ days}$ of pertuzumab were 34% lower and 5% higher, respectively, than that following intravenous administration of pertuzumab. The mean Cycle 7 C_{max} and $AUC_{0\text{-}21\ days}$ of trastuzumab were 31% lower and 9% higher, respectively, than that following intravenous administration of trastuzumab.

Table 5: PK Parameters of Pertuzumab and Trastuzumab Following Subcutaneous Administration of PHESGO *

	Pertuzumab[a]	**Trastuzumab[b]**
Absorption		
Absolute Bioavailability	0.7 (18)	0.8 (13)
First-order absorption rate, ka (day^{-1})	0.4 (8) †	0.4 (2.9) †
T_{max} (day)	4 (1 – 21) ‡	4 (1– 22) ‡
Distribution		

Volume of Central Compartment (L)	2.8 (35)	2.9 (19)
Elimination		
Linear Elimination Clearance (L/day)	0.2 (24)	0.1 (30)
Non-linear Elimination V_{max} (mg/day)	N/A	12 (20)
Non-linear Elimination K_m (mg/L)	N/A	34 (39)

* Parameters represented as population mean (intersubject variability) unless otherwise specified
[a] Parameters obtained from FeDeriCa population PK model unless otherwise specified
[b] Parameters obtained from subcutaneous trastuzumab population PK model unless otherwise specified
† Residual standard error
‡ Median (range) values from FeDeriCa study

Specific Populations

Lean body weight and baseline serum albumin level were included as significant covariates in the pertuzumab population PK model. However, no dose adjustments based on body weight or baseline albumin level are needed, as the exposure changes are not considered clinically relevant.

Body weight showed a statistically significant influence on trastuzumab PK. In patients with a body weight < 58 kg, mean Cycle 7 $AUC_{0\text{-}21\ days}$ of trastuzumab was about 34% higher after PHESGO than after intravenous trastuzumab treatment, whereas in the highest BW group (> 77 kg) Cycle 7 $AUC_{0\text{-}21\ days}$ was 24% lower after PHESGO than after intravenous trastuzumab treatment. However, no body weight-based dose adjustments are needed, as the exposure changes are not considered clinically relevant.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of pertuzumab and trastuzumab were observed based on age (25 to 80 years), race (Asian and non-Asian) and renal impairment (creatinine clearance determined by Cockcroft-Gault 30 mL/min or greater). The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of pertuzumab and trastuzumab are unknown.

Drug Interaction Studies

There have been no formal drug interaction studies performed with PHESGO in humans. Clinically significant interactions among pertuzumab, trastuzumab, and concomitant medications used in clinical trials have not been observed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

PHESGO contains pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase.

Pertuzumab

Studies have not been performed to evaluate the carcinogenicity or mutagenic potential of pertuzumab. No specific fertility studies in animals have been performed to evaluate the effect of pertuzumab.

No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in repeat-dose toxicity studies of up to six months duration in cynomolgus monkeys.

Trastuzumab

Trastuzumab has not been tested for carcinogenicity potential.

No evidence of mutagenic activity was observed when trastuzumab was tested in the standard Ames bacterial and human peripheral blood lymphocyte mutagenicity assays at concentrations of up to 5000 mcg/mL. In an in vivo micronucleus assay, no evidence of chromosomal damage to mouse bone marrow cells was observed following bolus intravenous doses of up to 118 mg/kg of trastuzumab.

A fertility study was conducted in female cynomolgus monkeys at doses up to 25 times the weekly recommended human dose of 2 mg/kg of intravenous trastuzumab and has revealed no evidence of impaired fertility, as measured by menstrual cycle duration and female sex hormone levels.

Hyaluronidase

Hyaluronidases are found in most tissues of the body. Long-term animal studies have not been performed to assess the carcinogenic or mutagenic potential of hyaluronidase. In addition, when subcutaneous hyaluronidase (recombinant human) was administered to cynomolgus monkeys for 39 weeks at dose levels up to 220,000 U/kg, which is >223 and 335, based on loading and maintenance doses, respectively, times higher than the human dose, no evidence of toxicity to the male or female reproductive system was found through periodic monitoring of in-life parameters, e.g., semen analyses, hormone levels, menstrual cycles, and also from gross pathology, histopathology and organ weight data.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Breast Cancer

The effectiveness of PHESGO for use in combination with chemotherapy has been established for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. Use of PHESGO for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies conducted with intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab administered in combination with chemotherapy in adults with HER2-overexpressing early breast cancer (NCT00545688, NCT00976989, NCT02132949, NCT01358877) and additional pharmacokinetic and safety data that demonstrated comparable pharmacokinetics and safety profiles between PHESGO and intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab in FeDeriCa *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

FeDeriCa

The FeDeriCa study (NCT03493854) was an open-label, multicenter, randomized study conducted in 500 patients with operable or locally advanced (including inflammatory) HER2-positive breast cancer with a tumor size > 2 cm or node-positive. HER2 overexpression was defined as IHC 3+ in > 10% of immunoreactive cells or HER2 gene amplification by ISH (ratio of HER2 gene signals to centromere 17 signals $\geq$ 2.0) using an FDA-approved test. Patients were randomized to receive 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy with concurrent administration of 4 cycles of either PHESGO or intravenous pertuzumab and trastuzumab during cycles 5-8, followed by surgery. Investigators selected one of two of the following neoadjuvant chemotherapy regimens for individual patients:

- 4 cycles of doxorubicin (60 mg/m^2) and cyclophosphamide (600 mg/m^2) every 2 weeks followed by paclitaxel (80 mg/m^2) weekly for 12 weeks
- 4 cycles of doxorubicin (60 mg/m^2) and cyclophosphamide (600 mg/m^2) every 3 weeks followed by 4 cycles of docetaxel (75 mg/m^2 for the first cycle and then 100 mg/m^2 at subsequent cycles at the investigator's discretion) every 3 weeks

Following surgery, patients continued therapy with PHESGO or intravenous pertuzumab and trastuzumab as treated prior to surgery, for an additional 14 cycles, to complete 18 cycles of anti-HER2 therapy. Patients also received adjuvant radiotherapy and endocrine therapy as per investigator's discretion. In adjuvant period, substitution of intravenous trastuzumab for subcutaneous trastuzumab was permitted at investigator discretion. Patients received HER2-targeted therapy every 3 weeks according to Table 6 as follows:

Table 6: Dosing and Administration of PHESGO, Intravenous Pertuzumab, Intravenous Trastuzumab, and Subcutaneous Trastuzumab

Medication	Administration	Dose	
		Initial	Maintenance
PHESGO	Subcutaneously	1200 mg/600 mg	600mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenously	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenously	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab-oysk	Subcutaneously*	600 mg	

* In adjuvant period substitution of intravenous trastuzumab for subcutaneous trastuzumab was permitted at investigator discretion

FeDeriCa was designed to demonstrate non-inferiority of the Cycle 7 (i.e., pre-dose Cycle 8) pertuzumab serum C_{trough} from PHESGO pertuzumab to the intravenous pertuzumab (primary endpoint) *[see Clinical Pharmacology 12.3]*. Secondary endpoints included Cycle 7 serum trastuzumab C_{trough}, efficacy (pathological complete response [pCR], defined as the absence of invasive neoplastic cells in the breast and in the axillary lymph nodes), and safety. The median age was 51 years (range: 25-81), and the majority of patients were White (66%). The majority of patients had hormone receptor-positive disease (61%) or node-positive disease (58%).

The pCR rate was 59.7% (95% CI: 53.3, 65.8) in the PHESGO arm and 59.5% (95% CI: 53.2, 65.6) in the intravenous pertuzumab and trastuzumab arm.

Table 7: Summary of Pathological Complete Response (pCR) (FeDeriCa)

	PHESGO n=248	**Intravenous pertuzumab + trastuzumab n=252**
pCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7%)	150 (59.5%)
Exact 95% CI for pCR Rate[1]	(53.3%, 65.8%)	(53.2%, 65.6%)
Difference in pCR rate (SC minus IV arm)	0.15%	
95% CI for the difference in pCR[2] rate	(-8.7%; 9.0%)	

[1] Confidence interval for one sample binomial using Pearson-Clopper method

[2] Hauck-Anderson continuity correction has been used in this calculation

14.2 Metastatic Breast Cancer

The effectiveness of PHESGO for use in combination with docetaxel has been established for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease. Use of PHESGO for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies conducted with intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab administered in combination with chemotherapy in adults with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (NCT00567190) and additional pharmacokinetic and safety data that demonstrated comparable pharmacokinetics and safety profiles between PHESGO and intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab in FeDeriCa *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.2)]*.

14.3 Patient Experience

The PHranceSCa study (NCT03674112) was a randomized, multi-center, open-label cross-over trial conducted in 160 patients with HER2-positive breast cancer undergoing adjuvant treatment. All patients completed neoadjuvant treatment with pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy and had surgery before randomization. Following randomization, 80 patients in arm A received 3 cycles of intravenous pertuzumab and trastuzumab followed by 3 cycles of PHESGO and 80

patients in arm B received 3 cycles of PHESGO followed by 3 cycles of intravenous pertuzumab and trastuzumab. All patients received 18 total cycles of HER2-targeted therapy. After Cycle 6, 136 out of 160 patients (85%) reported preferring subcutaneous administration of PHESGO over intravenous pertuzumab and trastuzumab and the most common reason was that administration required less time in the clinic. After Cycle 6, 22 out of 160 patients (14%) reported preferring intravenous pertuzumab and trastuzumab over PHESGO and the most common reason was feels more comfortable during administration. Two out of 160 patients (1%) had no preference for the route of administration. All 160 patients (100%) completed the preference questionnaire.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

PHESGO (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, and colorless to slightly brownish solution in single-dose vials for subcutaneous administration supplied as each carton containing one single-dose vial:

- 1,200 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 30,000 units hyaluronidase/15 mL (80 mg, 40 mg, and 2,000 units/mL) (NDC 50242-245-01).
- 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase/10 mL (60 mg, 60 mg, 2,000 units/mL) (NDC 50242-260-01).

16.2 Storage and Handling

Store PHESGO vials in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.

Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Cardiomyopathy

- Advise patients to contact a health care professional immediately for any of the following: new onset or worsening shortness of breath, cough, swelling of the ankles/legs, swelling of the face, palpitations, weight gain of more than 5 pounds in 24 hours, dizziness or loss of consciousness *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women and females of reproductive potential that exposure to PHESGO during pregnancy or within 7 months prior to conception can result in fetal harm. Advise female patients to contact their healthcare provider with a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise women who are exposed to PHESGO during pregnancy or within 7 months prior to conception that there is a pregnancy pharmacovigilance program that monitors pregnancy outcomes. Encourage these patients to report their pregnancy to Genentech *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of PHESGO *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Hypersensitivity and Administration-Related Reactions

- Advise patients to contact their healthcare provider immediately and to report any symptoms of hypersensitivity and administration-related reactions including dizziness, nausea, chills, fever, vomiting, diarrhea, urticaria, angioedema, breathing problems, or chest pain *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

PHESGO is a trademark of Genentech, Inc.
©2020 Genentech, Inc.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection
Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection

One vial of 10 mL solution contains 600 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab.
Each mL of solution contains 60 mg of pertuzumab and 60 mg of trastuzumab

Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection

One vial of 15 mL solution contains 1200 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab.
Each mL of solution contains 80 mg of pertuzumab and 40 mg of trastuzumab

Pertuzumab and trastuzumab are humanised immunoglobulin (Ig)G1 monoclonal antibodies produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells by recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear to opalescent solution, colourless to slightly brownish, pH 5.2-5.8, osmolality of 270-370 and 275-375 mOsmol/kg for the 1200 mg/600 mg and 600 mg/600 mg solutions, respectively.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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 (see section 5.1)
- the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1)

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.

4.2 Posology and method of administration

Phesgo should only be initiated under the supervision of a physician experienced in the administration of anti-cancer agents. Phesgo should be administered by a healthcare professional prepared to manage anaphylaxis and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

In order to prevent medication errors, it is important to check the vial label to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Phesgo.

Patients currently receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab can switch to Phesgo. Switching treatment from intravenous pertuzumab and trastuzumab to Phesgo (or vice versa) was investigated in study MO40628 (see sections 4.8 and 5.1).

Posology

Patients treated with Phesgo must have HER2-positive tumour status, defined as a score of 3+ by immunohistochemistry (IHC) and/or a ratio of ≥ 2.0 by *in situ* hybridization (ISH), assessed by a validated test.

To ensure accurate and reproducible results, the testing must be performed in a specialized laboratory, which can ensure validation of the testing procedures. For full instructions on assay performance and interpretation, please refer to the package leaflet of validated HER2 testing assays.

For Phesgo dose recommendations in early and metastatic breast cancer please refer to Table 1.

Table 1: Phesgo recommended dosing and administration

	Dose (irrespective of body weight)	Approximate duration of subcutaneous injection	Observation time [ab]
Loading dose	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutes	30 minutes
Maintenance dose (every 3 weeks)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutes	15 minutes

[a]Patients should be observed for injection-related reactions and hypersensitivity reactions
[b]Observation period should start following administration of Phesgo and be completed prior to any subsequent administration of chemotherapy

In patients receiving a taxane, Phesgo should be administered prior to the taxane.

When administered with Phesgo, the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m^2 and subsequently escalated to 100 mg/m^2 depending on the chosen regimen and tolerability of the initial dose. Alternatively, docetaxel can be given at 100 mg/m^2 on a 3-weekly schedule from the start, again depending on the chosen regimen. If a carboplatin-based regimen is used, the recommended dose for docetaxel is 75 mg/m^2 throughout (no dose escalation). When administered with Phesgo in the adjuvant setting, the recommended dose of paclitaxel is 80 mg/m^2 once weekly for 12 weekly cycles.

In patients receiving an anthracycline-based regimen, Phesgo should be administered following completion of the entire anthracycline regimen (see section 4.4).

Metastatic breast cancer

Phesgo should be administered in combination with docetaxel. Treatment with Phesgo may continue until disease progression or unmanageable toxicity even if treatment with docetaxel is discontinued (see section 4.4).

Early breast cancer

In the neoadjuvant setting, Phesgo should be administered for 3 to 6 cycles in combination with chemotherapy, as part of a complete treatment regimen for early breast cancer (see section 5.1).

In the adjuvant setting, Phesgo should be administered for a total of one year (up to 18 cycles or until disease recurrence, or unmanageable toxicity, whichever occurs first), as part of a complete regimen for early breast cancer and regardless of the timing of surgery. Treatment should include standard anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy. Phesgo should start on Day 1 of the first taxane-containing cycle and should continue even if chemotherapy is discontinued.

Delayed or missed doses

If the time between two sequential injections is:

- less than 6 weeks, the maintenance dose of Phesgo 600 mg/600 mg should be administered as soon as possible. Thereafter, continue with the 3-weekly schedule.
- 6 weeks or more, a loading dose of Phesgo 1200 mg/600 mg should be re-administered followed by maintenance dose of Phesgo 600 mg/600 mg every 3 weeks thereafter.

Dose modifications

Dose reductions are not recommended for Phesgo. Discontinuation of treatment with Phesgo may be needed at the discretion of the physician.

Patients may continue therapy during periods of reversible chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time.

For docetaxel and other chemotherapy dose modifications, see relevant summary of product characteristics (SmPC).

Switching from intravenous pertuzumab and trastuzumab administration to Phesgo

- In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with less than 6 weeks since their last dose, Phesgo should be administered as a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab and every 3 weeks for subsequent administrations.
- In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with 6 weeks or more since their last dose, Phesgo should be administered as a loading dose of 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, followed by a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab every 3 weeks for subsequent administrations.

Left ventricular dysfunction

Phesgo should be withheld for at least 3 weeks for any signs and symptoms suggestive of congestive heart failure. Phesgo should be discontinued if symptomatic heart failure is confirmed (see section 4.4 for more details).

Patients with metastatic breast cancer

Patients should have a pre-treatment left ventricular ejection fraction (LVEF) of ≥ 50 %. Phesgo should be withheld for at least 3 weeks for:

- a drop in LVEF to less than 40 %
- a LVEF of 40 %-45 % associated with a fall of ≥ 10 % points below pre-treatment value.

Phesgo may be resumed if the LVEF has recovered to > 45 %, or to 40-45 % associated with a difference of < 10 % points below pre-treatment values.

Patients with early breast cancer

Patients should have a pre-treatment LVEF of ≥ 55 % (≥ 50 % after completion of the anthracycline component of chemotherapy, if given).

Phesgo should be withheld for at least 3 weeks for a drop in LVEF to less than 50 % associated with a fall of ≥ 10 % points below pre-treatment values.

Phesgo may be resumed if the LVEF has recovered to ≥ 50 % or to a difference of < 10 % points below pre-treatment values.

Special populations

Elderly

No overall differences in efficacy of Phesgo were observed in patients ≥ 65 and < 65 years of age. No dose adjustment of Phesgo is required in patients ≥ 65 years of age. Limited data are available in patients > 75 years of age.

Please see section 4.8 for assessment of safety in elderly patients.

Renal impairment

Dose adjustments of Phesgo are not needed in patients with mild or moderate renal impairment. No dose recommendations can be made for patients with severe renal impairment because of the limited pharmacokinetic (PK) data available (see section 5.2).

Hepatic impairment

The safety and efficacy of Phesgo have not been studied in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic impairment are unlikely to require Phesgo dose adjustment. No specific dose adjustment are recommended (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Phesgo in children and adolescents below 18 years of age have not been established. There is no relevant use of Phesgo in the paediatric population in the indication of breast cancer.

Method of administration

Phesgo should be administered as a subcutaneous injection only. Phesgo is not intended for intravenous administration.

The injection site should be alternated between the left and right thigh only. New injections should be given at least 2.5 cm from the previous site on healthy skin and never into areas where the skin is red, bruised, tender, or hard. The dose should not be split between two syringes or between two sites of

administration. During the treatment course with Phesgo, other medicinal products for subcutaneous administration should preferably be injected at different sites.

The loading dose and maintenance dose should be administered over 8 and 5 minutes, respectively.

An observation period of 30 minutes after completion of Phesgo loading dose and 15 minutes after completion of the maintenance dose is recommended for injection-related reactions (see sections 4.4 and 4.8).

Injection-related reactions

The injection may be slowed or paused if the patient experiences injection-related symptoms (see section 4.4 and section 4.8). Treatment including oxygen, beta agonists, antihistamines, rapid intravenous fluids and antipyretics may also help alleviate systemic symptoms.

Hypersensitivity reactions /anaphylaxis

The injection should be discontinued immediately and permanently if the patient experiences a NCI-CTCAE Grade 4 reaction (anaphylaxis), bronchospasm or acute respiratory distress syndrome (see section 4.4 and section 4.8).

For instructions on use and handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Left ventricular dysfunction (including congestive heart failure)

Decreases in LVEF have been reported with medicinal products that block HER2 activity, including pertuzumab and trastuzumab. The incidence of symptomatic left ventricular systolic dysfunction (LVD [congestive heart failure]) was higher in patients treated with pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy compared to trastuzumab and chemotherapy. In the adjuvant setting, the majority of cases of symptomatic heart failure reported were in patients who received anthracycline-based chemotherapy (see section 4.8). Patients who have received prior anthracyclines or prior radiotherapy to the chest area may be at higher risk of LVEF declines based on studies with intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy.

Patients with history of serious cardiac illness or medical conditions, history of ventricular dysrhythmias or risk factors for ventricular dysrhythmias were excluded from the (neo-)adjuvant EBC pivotal trial FEDERICA with Phesgo.
Phesgo has not been studied in patients with: a pretreatment LVEF value of < 55 % (EBC) or < 50 % (MBC); a prior history of congestive heart failure (CHF); conditions that could impair left ventricular function such as uncontrolled hypertension, recent myocardial infarction, serious cardiac arrhythmia requiring treatment or a cumulative prior anthracycline exposure to > 360 mg/m^2 of doxorubicin or its equivalent. In addition, pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy has not been studied in patients with decreases in LVEF < 50 % during prior trastuzumab adjuvant therapy.

Assess LVEF prior to initiation of Phesgo and at regular intervals during treatment (e.g. once during neoadjuvant treatment and every 12 weeks in the adjuvant and metastatic setting) to ensure that LVEF

is within normal limits. If the LVEF has declined as indicated in section 4.2 and has not improved, or has declined further at the subsequent assessment, discontinuation of Phesgo should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks.

Cardiac risk should be carefully considered and balanced against the medical need of the individual patient before use of Phesgo with an anthracycline. Based on the pharmacological actions of HER2-targeted agents and anthracyclines, the risk of cardiac toxicity might be expected to be higher with concomitant use of Phesgo and anthracyclines than with sequential use.

Sequential use of Phesgo (in combination with a taxane) has been evaluated following the doxorubicin component of two anthracycline-based regimens in the FEDERICA study while sequential use of intravenous pertuzumab (in combination with trastuzumab and a taxane) has been evaluated following the epirubicin or doxorubicin component of many anthracycline-based regimens in the APHINITY and BERENICE studies. Only limited safety data are available on concurrent use of intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab and an anthracycline. In the TRYPHAENA study, intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab was given concurrently with epirubicin, as part of the FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) regimen (see sections 4.8 and 5.1). Only chemotherapy-naive patients were treated and they received low cumulative doses of epirubicin (up to 300 mg/m^2). In this study, cardiac safety was similar to that observed in patients given the same regimen but with pertuzumab administered sequentially (following FEC chemotherapy).

Injection-related reactions/infusion-related reactions (IRRs)

Phesgo has been associated with injection-related reactions (see section 4.8). Injection-related reactions were defined as any systemic reaction with symptoms such as fever, chills, headache, likely due to a release of cytokines occurring within 24 hour of administration of Phesgo. Close observation of the patient during and for 30 minutes after administration of the loading dose and during and for 15 minutes following the administration of the maintenance dose of Phesgo is recommended. If a significant injection-related reaction occurs, the injection should be slowed down or paused and appropriate medical therapies should be administered. Patients should be evaluated and carefully monitored until complete resolution of signs and symptoms. Permanent discontinuation should be considered in patients with severe injection-related reactions. This clinical assessment should be based on the severity of the preceding reaction and response to administered treatment for the adverse reaction (see section 4.2). Although fatal outcomes resulting from injection-related reactions have not been observed with Phesgo, caution should be exercised, as fatal infusion related-reactions have been associated with intravenous pertuzumab in combination with intravenous trastuzumab and chemotherapy.

Hypersensitivity reactions/anaphylaxis

Patients should be observed closely for hypersensitivity reactions. Severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and events with fatal outcomes, have been observed with pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy (see section 4.8). The majority of anaphylactic reactions occurred within the first 6-8 cycles of treatment when pertuzumab and trastuzumab were given in combination with chemotherapy. Medicinal products to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use. Phesgo must be permanently discontinued in case of NCI-CTCAE Grade 4 hypersensitivity reactions (anaphylaxis), bronchospasm or acute respiratory distress syndrome (see section 4.2). Phesgo is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pertuzumab, trastuzumab or to any of its excipients (see section 4.3).

Febrile neutropenia

Patients treated with Phesgo in combination with a taxane are at increased risk of febrile neutropenia.

Patients treated with intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel are at increased risk of febrile neutropenia compared with patients treated with placebo, trastuzumab and docetaxel, especially during the first 3 cycles of treatment (see section 4.8). In the CLEOPATRA trial

in metastatic breast cancer, nadir neutrophil counts were similar in pertuzumab-treated and placebo-treated patients. The higher incidence of febrile neutropenia in pertuzumab-treated patients was associated with the higher incidence of mucositis and diarrhoea in these patients. Symptomatic treatment for mucositis and diarrhoea should be considered. No events of febrile neutropenia were reported after cessation of docetaxel.

Diarrhoea

Phesgo may elicit severe diarrhoea. Diarrhoea is most frequent during concurrent administration with taxane therapy. Elderly patients (≥ 65 years) have a higher risk of diarrhoea compared with younger patients (< 65 years). Treat diarrhoea according to standard practice and guidelines. Early intervention with loperamide, fluids and electrolyte replacement should be considered, particularly in elderly patients, and in case of severe or prolonged diarrhoea. Interruption of treatment with Phesgo should be considered if no improvement in the patient's condition is achieved. When the diarrhoea is under control treatment with Phesgo may be reinstated.

Pulmonary events

Severe pulmonary events have been reported with the use of trastuzumab in the post-marketing setting. These events have occasionally been fatal. In addition, cases of interstitial lung disease including lung infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency have been reported. Risk factors associated with interstitial lung disease include prior or concomitant therapy with other anti-neoplastic therapies known to be associated with it such as taxanes, gemcitabine, vinorelbine and radiation therapy. These events may occur as part of an infusion-related reaction or with a delayed onset. Patients experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of pulmonary events. Therefore, these patients should not be treated with Phesgo. Caution should be exercised for pneumonitis, especially in patients being treated concomitantly with taxanes.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug interaction studies have been performed.

Pertuzumab

No PK interactions were observed between pertuzumab and trastuzumab, or between pertuzumab and docetaxel in a sub-study of 37 patients in the randomised, pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer. In addition, in the population PK analysis, no evidence of a drug-drug interaction has been shown between pertuzumab and trastuzumab or between pertuzumab and docetaxel. This absence of drug-drug interaction was confirmed by PK data from the NEOSPHERE and APHINITY studies.

Five studies evaluated the effects of pertuzumab on the PK of co-administered cytotoxic agents, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, capecitabine, carboplatin and erlotinib. There was no evidence of any PK interaction between pertuzumab and any of these agents. The PK of pertuzumab in these studies was comparable to those observed in single-agent studies.

Trastuzumab

No formal drug interaction studies have been performed. Clinically significant interactions between trastuzumab and the concomitant medicinal products used in clinical trials have not been observed.

Effect of trastuzumab on the pharmacokinetics of other antineoplastic agents

PK data from studies BO15935 and M77004 in women with HER2-positive metastatic breast cancer suggested that exposure to paclitaxel and doxorubicin (and their major metabolites 6-α hydroxylpaclitaxel, POH, and doxorubicinol, DOL) was not altered in the presence of trastuzumab (8 mg/kg or 4 mg/kg intravenous loading dose followed by 6 mg/kg q3w or 2 mg/kg q1w intravenous, respectively). However, trastuzumab may elevate the overall exposure of one doxorubicin metabolite, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). The bioactivity of D7D and the clinical impact of the elevation of this metabolite were unclear.

Data from study JP16003, a single-arm study of trastuzumab (4 mg/kg intravenous loading dose and 2 mg/kg intravenous weekly) and docetaxel (60 mg/m^2 intravenous) in Japanese women with HER2-positive metastatic breast cancer, suggested that concomitant administration of trastuzumab had no effect on the single dose pharmacokinetics of docetaxel. Study JP19959 was a substudy of BO18255 (ToGA) performed in male and female Japanese patients with advanced gastric cancer to study the pharmacokinetics of capecitabine and cisplatin when used with or without trastuzumab. The results of this substudy suggested that the exposure to the bioactive metabolites (e.g. 5-FU) of capecitabine was not affected by concurrent use of cisplatin or by concurrent use of cisplatin plus trastuzumab. However, capecitabine itself showed higher concentrations and a longer half-life when combined with trastuzumab. The data also suggested that the pharmacokinetics of cisplatin were not affected by concurrent use of capecitabine or by concurrent use of capecitabine plus trastuzumab.

PK data from Study H4613g/GO01305 in patients with metastatic or locally advanced inoperable HER2-positive cancer suggested that trastuzumab had no impact on the PK of carboplatin.

Effect of antineoplastic agents on trastuzumab pharmacokinetics

By comparison of simulated serum trastuzumab concentrations after trastuzumab monotherapy (4 mg/kg loading/2 mg/kg q1w intravenous) and observed serum concentrations in Japanese women with HER2-positive metastatic breast cancer (study JP16003) no evidence of a PK effect of concurrent administration of docetaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab was found. Comparison of PK results from two Phase II studies (BO15935 and M77004) and one Phase III study (H0648g) in which patients were treated concomitantly with trastuzumab and paclitaxel and two Phase II studies in which trastuzumab was administered as monotherapy (W016229 and MO16982), in women with HER2-positive MBC indicates that individual and mean trastuzumab trough serum concentrations varied within and across studies but there was no clear effect of the concomitant administration of paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab.

Comparison of trastuzumab PK data from Study M77004 in which women with HER2-positive metastatic breast cancer were treated concomitantly with trastuzumab, paclitaxel and doxorubicin to trastuzumab PK data in studies where trastuzumab was administered as monotherapy (H0649g) or in combination with anthracycline plus cyclophosphamide or paclitaxel (Study H0648g), suggested no effect of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab.
Pharmacokinetic data from Study H4613g/GO01305 suggested that carboplatin had no impact on the PK of trastuzumab.

The administration of concomitant anastrozole did not appear to influence the pharmacokinetics of trastuzumab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception

Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Phesgo and for 7 months following the last dose.

Pregnancy

In animal studies pertuzumab has shown reproductive toxicity. There is only a limited amount of data from the use of pertuzumab in pregnant women.

From animal studies, it is not known whether trastuzumab can affect reproductive capacity (see section 5.3). However, in the post-marketing setting, cases of foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some of which resulted in fatal pulmonary hypoplasia of the foetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab.

Based on the aforementioned animal studies and post-marketing data, Phesgo should therefore be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus. Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the foetus. If a pregnant woman is treated with Phesgo, or if a patient becomes pregnant while receiving Phesgo or within 7 months following the last dose of Phesgo, close monitoring by a multidisciplinary team is desirable.

Breast-feeding

As human IgG is secreted into human milk and the potential for absorption and harm to the infant is unknown, women should not breast-feed during Phesgo therapy and for at least 7 months following the last dose.

Fertility

Pertuzumab

No specific fertility studies in animals have been performed to evaluate the effect of pertuzumab. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in repeat-dose toxicity studies of pertuzumab for up to six-month duration in cynomolgus monkeys (see section 5.3).

Trastuzumab

Reproduction studies conducted in cynomolgus monkeys with trastuzumab revealed no evidence of impaired fertility in female cynomolgus monkeys (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Phesgo has minor influence on the ability to drive and use machines (see section 4.8). Patients experiencing injection-related reactions or dizziness (see section 4.4) should be advised not to drive and use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common ADRs (≥ 30 %) reported in patients treated with Phesgo or intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy were alopecia, diarrhoea, nausea, anemia, asthenia and arthralgia.

The most common serious adverse events (SAE) (≥ 1 %) reported in patients treated with Phesgo or intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab were febrile neutropenia, cardiac failure, pyrexia, neutropenia, neutropenic sepsis, neutrophil count decreased and pneumonia.

The safety profile of Phesgo was overall consistent to the known safety profile of intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab, with an additional ADR of injection site reaction (14.9 % vs. 0.4 %).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of pertuzumab in combination with trastuzumab has been evaluated in 3834 patients with HER2-positive breast cancer s in the pivotal trials CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA APHINITY and FEDERICA. It was generally consistent across studies, although the incidence and most common adverse drug reaction (ADRs) varied depending on whether pertuzumab in combination with trastuzumab were administered with or without concomitant anti-neoplastic agents.

Table 2 presents ADRs that have been reported in association with the use of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in the below mentioned pivotal clinical trials (n= 3834) and in the post-marketing setting.

- CLEOPATRA, in which pertuzumab was given in combination with trastuzumab and docetaxel to patients with metastatic breast cancer (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) and TRYPHAENA (n= 218), in which neoadjuvant pertuzumab was given in combination with trastuzumab and chemotherapy to patients with locally advanced, inflammatory or early breast cancer
- APHINITY, in which adjuvant pertuzumab was given in combination with trastuzumab and anthracycline-based or non-anthracycline-based, taxane-containing chemotherapy to patients with early breast cancer (n= 2364)
- FEDERICA, in which Phesgo (n= 243) or intravenous pertuzumab and trastuzumab (n= 247) was given in combination with chemotherapy to patients with early breast cancer

As pertuzumab is used in combination with trastuzumab and chemotherapy, it is difficult to ascertain the causal relationship of an adverse reaction to a particular medicinal product.

The ADRs are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency:

- Very common (≥ 1/10)
- Common (≥ 1/100 to < 1/10)
- Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
- Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
- Very rare (< 1/10,000)
- Not known (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency grouping and SOC, ADRs are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2 Summary of ADRs in patients treated with pertuzumab, trastuzumab in pivotal clinical trials^, and in the post-marketing setting†

System organ class	***Very Common***	***Common***	***Uncommon***	***Rare***
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Paronychia Upper respiratory tract infection		
Blood and lymphatic system Disorders	Febrile neutropenia* Neutropenia Leucopenia Anaemia			
Immune system disorders	Infusion reaction°°, *	Hypersensitivity°, * Drug hypersensitivity°, *	Anaphylactic reaction°, *	Cytokine release syndrome°°
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite			Tumour lysis syndrome†
Psychiatric disorders	Insomnia			
Nervous system disorders	Neuropathy peripheral Headache Dysgeusia Peripheral sensory neuropathy Dizziness Paraesthesia			
Eye disorders	Lacrimation increased			
Cardiac disorders		Left ventricular dysfunction **	Cardiac failure congestive**	
Vascular disorders	Hot flush			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough Epistaxis Dyspnoea		Interstitial lung disease Pleural effusion	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Vomiting Stomatitis Nausea Constipation Dyspepsia Abdominal pain			
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia Rash Nail disorder Pruritus Dry skin			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia Arthralgia Pain in extremity			

System organ class	*Very Common*	*Common*	*Uncommon*	*Rare*
General disorders and administration site conditions	Mucosal inflammation Oedema peripheral Pyrexia Fatigue Asthenia Injection site reaction°°°	Chills Pain Oedema		

^ Table 2 shows pooled data from the overall treatment period in CLEOPATRA (data cut off 11 February 2014; median number of cycles of pertuzumab was 24); and from the neoadjuvant treatment period in NEOSPHERE (median number of cycles of pertuzumab was 4, across all treatment arms) and TRYPHAENA (median number of cycles of pertuzumab was 3-6 across treatment arms); from the treatment period of APHINITY (median number of cycles of pertuzumab was 18) and from the treatment period of FEDERICA (median number of cycles of Phesgo was 7).

* Including ADRs with a fatal outcome have been reported.

** For the overall treatment period across the 5 studies (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). The incidence of left ventricular dysfunction and cardiac failure congestive reflect the MedDRA Preferred Terms reported in the individual studies.

° Hypersensitivity/anaphylactic reaction is based on a group of terms.

°° Infusion reaction includes a range of different terms within a time window, defined as any systemic events reported as hypersensitivity, anaphylactic reaction, acute infusion reaction or cytokine release syndrome occurring during an infusion or within 24 hours of the infusion.

°°°Observed with Phesgo only (subcutaneous administration related)

† ADRs reported in the post marketing setting-

Description of selected adverse reactions

Left ventricular dysfunction

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA, the incidence of symptomatic heart failure (NYHA class III or IV) with a LVEF decline of at least 10 % points from baseline and to < 50 % was 1.2 % of Phesgo treated patients vs 0.8 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients. Of the patients who experienced symptomatic heart failure, none of the Phesgo-treated patients had recovered at the data cut-off and one patient was withdrawn from Phesgo due to an event of symptomatic heart failure. Asymptomatic or mildly symptomatic (NYHA class II) declines in LVEF of at least 10 %-points from baseline and to < 50 % (confirmed by secondary LVEF) were reported in 0.8 % of Phesgo-treated patients and 4 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients, of whom one of the Phesgo-treated patients had recovered at the data cut-off and two patients were withdrawn from Phesgo (see sections 4.2 and 4.4).

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA, the incidence of LVD during study treatment was higher in the placebo-treated group than the pertuzumab-treated group (8.6 % and 6.6 %, respectively). The incidence of symptomatic LVD was also lower in the pertuzumab treated group (1.8 % in the placebo-treated group vs. 1.5 % in the pertuzumab-treated group) (see section 4.4).

In the neoadjuvant trial NEOSPHERE, in which patients received four cycles of pertuzumab as neoadjuvant treatment, the incidence of LVD (during the overall treatment period) was higher in the pertuzumab, trastuzumab and docetaxel-treated group (7.5 %) compared to the trastuzumab and docetaxel-treated group (1.9 %). There was one case of symptomatic LVD in the pertuzumab and trastuzumab-treated group.

In the neoadjuvant trial TRYPHAENA, the incidence of LVD (during the overall treatment period) was 8.3 % in the group treated with pertuzumab plus trastuzumab and FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) followed by pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel; 9.3 % in the group treated with pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel following FEC; and 6.6 % in the group treated with pertuzumab in combination with TCH (docetaxel, carboplatin and trastuzumab). The incidence of symptomatic LVD (congestive heart failure) was 1.3 % in the group treated with pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel following FEC (this excludes a patient who experienced symptomatic LVD during FEC treatment prior to receiving pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel) and also 1.3 % in the group treated with pertuzumab in combination with TCH. No patients in the group treated with pertuzumab plus trastuzumab and FEC followed by pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel experienced symptomatic LVD.

In the neoadjuvant period of the BERENICE trial, the incidence of NYHA Class III/IV symptomatic LVD (congestive heart failure according to NCI-CTCAE v.4) was 1.5 % in the group treated with dose dense doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by pertuzumab plus trastuzumab and paclitaxel and none of the patients (0 %) experienced symptomatic LVD in the group treated with FEC followed by pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel. The incidence of asymptomatic LVD (ejection fraction decrease according to NCI-CTCAE v.4) was 7 % in the group treated with dose dense AC followed by pertuzumab plus trastuzumab and paclitaxel and 3.5 % in the group treated with FEC followed by pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel.

In APHINITY, the incidence of symptomatic heart failure (NYHA class III or IV) with a LVEF decline of at least 10 % points from baseline and to < 50 % was < 1 % (0.6 % of pertuzumab-treated patients vs 0.3 % of placebo-treated patients). Of the patients who experienced symptomatic heart failure, 46.7 % of pertuzumab-treated patients and 57.1 % of placebo-treated patients had recovered (defined as 2 consecutive LVEF measurements above 50 %) at the data cutoff. The majority of the events were reported in anthracycline-treated patients. Asymptomatic or mildly symptomatic (NYHA class II) declines in LVEF of at least 10 % points from baseline and to < 50 % were reported in 2.7 % of pertuzumab-treated patients and 2.8 % of placebo-treated patients, of whom 79.7 % of pertuzumab-treated patients and 80.6 % of placebo-treated patients had recovered at the data cutoff.

Injection/infusion-related reactions

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA, an injection/infusion-related reaction was defined as any systemic reaction reported within 24 hours of Phesgo or intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab administration (see sections 4.2 and 4.4).

Injection-related reactions were reported in 0.8 % of Phesgo treated patients and infusion related reactions were reported in 10.7 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients. Most of the systemic injection/infusion related reactions seen with Phesgo or intravenous pertuzumab and trastuzumab were chills, pyrexia or vomiting.

Injection site reactions were defined as any local reaction reported within 24 hours of Phesgo administration were reported in 14.9 % of Phesgo treated patients and were all grade 1 or 2 events. Most of the local injection site reactions seen with Phesgo were either injection site pain or injection site erythema.

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

An administration-related reaction was defined in the pivotal trials as any event reported as hypersensitivity, anaphylactic reaction, acute infusion reaction or cytokine release syndrome occurring during an infusion or on the same day as the infusion. In the pivotal trial CLEOPATRA, the initial dose of pertuzumab was given the day before trastuzumab and docetaxel to allow for the examination of pertuzumab associated reactions. On the first day when only pertuzumab was administered, the overall frequency of infusion-related reactions was 9.8 % in the placebo-treated group and 13.2 % in the pertuzumab-treated group, with the majority of reactions being mild or moderate. The most common infusion-related reactions (≥ 1.0 %) in the pertuzumab-treated group were pyrexia, chills, fatigue, headache, asthenia, hypersensitivity, and vomiting.

During the second cycle when all medicinal products were administered on the same day, the most common infusion related reactions (≥ 1.0 %) in the pertuzumab-treated group were fatigue, drug hypersensitivity, dysgeusia, hypersensitivity, myalgia, and vomiting (*see section 4.4*).

In neoadjuvant and adjuvant trials, pertuzumab was administered on the same day as the other study treatment. Infusion-related reactions occurred in 18.6 %-25.0 % of patients on the first day of pertuzumab administration (in combination with trastuzumab and chemotherapy). The type and severity of events were consistent with those observed in CLEOPATRA, with a majority of reactions being mild or moderate in severity.

Hypersensitivity reactions/anaphylaxis

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA, the overall frequency of hypersensitivity/anaphylaxis reported events related to HER2-targeted therapy was 1.6 % in the Phesgo-treated patients vs. 1.2 % in the intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients, of which none were NCI-CTCAE (version 4.0) grade 3-4 (see section 4.4). One patient experienced a hypersensitivity/anaphylaxis event during or immediately after administration of Phesgo; at the first cycle which led to withdrawal from therapy (see sections 4.2 and 4.4).

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, the overall frequency of investigator reported hypersensitivity/anaphylaxis events during the entire treatment period was 9.3 % in the placebo-treated group and 11.3 % in the pertuzumab-treated group, of which 2.5 % and 2.0 % were NCI-CTCAE Grade 3-4, respectively. Overall, 2 patients in the placebo-treated group and 4 patients in the pertuzumab-treated group experienced events described as anaphylaxis by the investigator (see section 4.4).

Overall, the majority of hypersensitivity reactions were mild or moderate in severity and resolved upon treatment. Based on modifications made to the study treatment, most reactions were assessed as secondary to docetaxel infusions.

In the neoadjuvant and adjuvant trials, hypersensitivity/anaphylaxis events were consistent with those observed in CLEOPATRA. In NEOSPHERE, two patients in the pertuzumab and docetaxel-treated group experienced anaphylaxis. In both the TRYPHAENA and APHINITY trials, the overall frequency of hypersensitivity/anaphylaxis was highest in the pertuzumab and TCH treated group (13.2 % and 7.6 %, respectively), of which 2.6 % and 1.3 % of events, respectively, were NCI-CTCAE Grade 3-4.

Febrile neutropenia

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA, febrile neutropenia occurred in 6.5 % of Phesgo -treated patients and 5.6 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients.

As in intravenous pertuzumab and trastuzumab pivotal trials, a higher incidence of febrile neutropenia was observed among intravenous pertuzumab and trastuzumab -treated Asian patients (13.0 %), similarly, the incidence of febrile neutropenia in Phesgo-treated Asian patients was also higher (13.7 %).

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA, the majority of patients in both treatment groups experienced at least one leucopenic event (63.0 % of patients in the pertuzumab-treated group and 58.3 % of patients in the placebo-treated group), of which the majority were neutropenic events (see section 4.4). Febrile neutropenia occurred in 13.7 % of pertuzumab-treated patients and 7.6 % of placebo-treated patients. In both treatment groups, the proportion of patients experiencing febrile neutropenia was highest in the first cycle of therapy and declined steadily thereafter. An increased incidence of febrile neutropenia was observed among Asian patients in both treatment groups compared with patients of other races and from other geographic regions. Among Asian patients, the incidence of febrile neutropenia was higher in the Pertuzumab-treated group (25.8 %) compared with the placebo-treated group (11.3 %).

In the NEOSPHERE trial, 8.4 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel experienced febrile neutropenia compared with 7.5 % of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, febrile neutropenia occurred in 17.1 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab + TCH, and 9.3 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel following FEC. In TRYPHAENA, the incidence of febrile neutropenia was higher in patients who received six cycles of pertuzumab compared with patients who received three cycles of pertuzumab, independent of the chemotherapy given. As in the CLEOPATRA trial, a higher incidence of neutropenia and febrile neutropenia was observed among Asian patients compared with other patients in both neoadjuvant trials. In NEOSPHERE, 8.3 % of Asian patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel experienced febrile neutropenia compared with 4.0 % of Asian patients treated with neoadjuvant trastuzumab and docetaxel.

In the APHINITY trial, febrile neutropenia occurred in 12.1 % of pertuzumab-treated patients and 11.1 % of placebo-treated patients. As in the CLEOPATRA, TRYPHAENA, and NEOSPHERE trials, a higher incidence of febrile neutropenia was observed among pertuzumab-treated Asian patients compared with other races in the APHINITY trial (15.9 % of pertuzumab-treated patients and 9.9 % of placebo-treated patients).

Diarrhoea

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA diarrhoea occurred in 61.7 % of Phesgo-treated patients and 59.1 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients. Grade ≥ 3 diarrhoea was reported in 7.3 % of patients in the Phesgo arm vs. 5.2 % in the intravenous pertuzumab and trastuzumab arm. The majority of the reported events were Grade 1 or 2 in severity. The highest incidence of diarrhoea (all Grades) was reported during the targeted therapy and taxane chemotherapy period (57.7 % of patients in the Phesgo-treated arm vs. 53.6 % of patients in the intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated arm)-(see section 4.4).

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, diarrhoea occurred in 68.4 % of pertuzumab-treated patients and 48.7 % of placebo-treated patients (see section 4.4). Most events were mild to moderate in severity and occurred in the first few cycles of treatment. The incidence of NCI-CTCAE Grade 3-4 diarrhoea was 9.3 % in pertuzumab-treated patients vs. 5.1 % in placebo-treated patients. The median duration of the longest episode was 18 days in pertuzumab-treated patients and 8 days in placebo-treated patients. Diarrhoeal events responded well to proactive management with anti-diarrhoeal agents.

In the NEOSPHERE trial, diarrhoea occurred in 45.8 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel compared with 33.6 % of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, diarrhoea occurred in 72.3 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab+TCH and 61.4 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel following FEC. In both studies most events were mild to moderate in severity.

In the APHINITY trial, a higher incidence of diarrhoea was reported in the pertuzumab-treated arm (71.2 %) compared to the placebo arm (45.2 %). Grade ≥ 3 diarrhoea was reported in 9.8 % of patients in the pertuzumab arm vs. 3.7 % in the placebo arm. The majority of the reported events were Grade 1 or 2 in severity. The highest incidence of diarrhoea (all Grades) was reported during the targeted therapy+ taxane chemotherapy period (61.4 % of patients in the pertuzumab arm vs. 33.8 % of patients in the placebo arm). The incidence of diarrhoea was much lower after chemotherapy cessation, affecting 18.1 % of patients in the pertuzumab arm vs. 9.2 % of patients in the placebo arm in the post-chemotherapy targeted therapy period.

<u>*Rash*</u>

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA rash occurred in 18.1 % of Phesgo-treated patients and 21.8 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients. The majority of rash events were Grade 1 or 2.

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, rash occurred in 51.7 % of pertuzumab-treated patients, compared with 38.9 % of placebo-treated patients. Most events were Grade 1 or 2 in severity, occurred in the first two cycles, and responded to standard therapies, such as topical or oral treatment for acne.

In the NEOSPHERE trial, rash occurred in 40.2 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel compared with 29.0 % of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, rash occurred in 36.8 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab + TCH and 20.0 % of patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel following FEC. The incidence of rash was higher in patients who received six cycles of pertuzumab compared with patients who received three cycles of pertuzumab, independent of the chemotherapy given.

In the APHINITY trial, the adverse reaction of rash occurred in 25.8 % of patients in pertuzumab arm vs. 20.3 % of patients in placebo arm. The majority of rash events were Grade 1 or 2.

Laboratory abnormalities

Phesgo in combination with chemotherapy

In the pivotal trial FEDERICA, the incidence of NCI-CTCAE v.4 Grade 3-4 neutropenia was balanced in the two treatment groups (14.5 % of Phesgo -treated patients and 13.9 % of intravenous pertuzumab and trastuzumab-treated patients).

Pertuzumab intravenous *in combination with trastuzumab and chemotherapy*

In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, the incidence of NCI-CTCAE v.3 Grade 3-4 neutropenia was balanced in the two treatment groups (86.3 % of pertuzumab-treated patients and 86.6 % of placebo-treated patients, including 60.7 % and 64.8 % Grade 4 neutropenia, respectively).

In the NEOSPHERE trial, the incidence of NCI-CTCAE v.3 Grade 3-4 neutropenia was 74.5 % in patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel compared with 84.5 % in patients treated with trastuzumab and docetaxel, including 50.9 % and 60.2 % Grade 4 neutropenia, respectively. In the TRYPHAENA trial, the incidence of NCI-CTCAE v.3 Grade 3-4 neutropenia was 85.3 % in patients treated with neoadjuvant pertuzumab+ TCH and 77.0 % in patients treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and docetaxel following FEC, including 66.7 % and 59.5 % Grade 4 neutropenia, respectively.

In the APHINITY trial, the incidence of NCI-CTCAE v.4 Grade 3-4 neutropenia was 40.6 % in patients treated with pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy compared with 39.1 % in patients treated with placebo, trastuzumab and chemotherapy, including 28.3 % and 26.5 % Grade 4 neutropenia, respectively.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for an immune response to pertuzumab and trastuzumab in patients treated with Phesgo.

In the FEDERICA study, the incidence of treatment-emergent anti-pertuzumab and anti-trastuzumab antibodies was 6.1 % (15/245) and 0.4 % (1/245), respectively, in patients treated with intravenous pertuzumab and trastuzumab. Among patients that tested positive to anti-pertuzumab antibodies, neutralizing anti-pertuzumab antibodies were detected in two patients.

The incidence of anti-pertuzumab and anti-trastuzumab antibodies detected at any time point (including baseline) was 10.3 % (26/252) and 1.2 % (3/252), respectively, in patients treated with intravenous pertuzumab and trastuzumab. Among these patients, neutralizing anti-pertuzumab antibodies were detected in three patients.

The incidence of treatment-emergent anti-pertuzumab, anti-trastuzumab, and anti-vorhyaluronidase alfa antibodies was 8.3 % (20/241), 1.7 % (4/241), and 3.8 % (9/238), respectively, in patients treated with Phesgo. Among these patients, neutralizing anti-pertuzumab antibodies were detected in two patients, and neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in one patient.

The incidence of anti-pertuzumab, anti-trastuzumab, and anti-vorhyaluronidase alfa antibodies detected at any time point (including baseline) was 12.1 % (30/248), 3.2 % (8/248), and 9 % (22/245), respectively, in patients treated with Phesgo. Among these patients, neutralizing anti-pertuzumab antibodies were detected in three patients, neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in one patient, and neutralizing anti-vorhyaluronidase alfa antibodies were detected in one patient.

The clinical relevance of the development of anti-pertuzumab, anti-trastuzumab or anti-vorhyaluronidase alfa antibodies after treatment with Phesgo is unknown.

Switching treatment from intravenous pertuzumab and trastuzumab to Phesgo (or vice versa)

Study MO40628 investigated the safety of switching between intravenous pertuzumab and trastuzumab and Phesgo subcutaneous (Arm A) and vice versa (Arm B) with a primary objective to evaluate patient preference for Phesgo (see section 5.1 for study design details).

Among the patients in Arm A, the incidence of AEs during Cycles 1-3 (intravenous treatment) was 77.5 % (62/80 patients) compared to Cycles 4-6 (subcutaneous treatment) which was 72.5 % (58/80 patients). Among the patients in Arm B, the incidence of AEs during Cycles 1-3 (subcutaneous treatment) was 77.5 % (62/80 patients) compared to Cycles 4-6 (intravenous treatment) which was 63.8 % (51/80 patients), mainly due to higher incidence of local injection site reactions (all grade 1 or 2) during Phesgo administration. Pre-switching rates (Cycles 1-3) for serious adverse events, grade 3 adverse events and treatment discontinuations due to adverse events were low (<6 %) and similar to post-switching rates (Cycles 4-6).

No grade 4 or grade 5 adverse events were reported.

Elderly patients

In FEDERICA, no overall differences in safety of Phesgo were observed in patients ≥ 65 and < 65 years of age.

However, in the pivotal pertuzumab clinical trials with intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab, decreased appetite, anaemia, weight decreased, asthenia, dysgeusia, neuropathy peripheral, hypomagnesemia and diarrhoea, occurred with an incidence of ≥ 5 % higher in patients ≥ 65 years of age (n= 418) compared to patients < 65 years of age (n= 2926).

Limited clinical trial data are available in patients > 75 years of age treated with Phesgo or intravenous pertuzumab and trastuzumab. Post-marketing data shows no differences in safety of pertuzumab in combination with trastuzumab in patients ≥ 65 and < 65 years of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest Phesgo dose tested is 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XY02

Mechanism of action

Phesgo contains pertuzumab and trastuzumab which provides the therapeutic effect of this medicinal product and vorhyaluronidase alfa, an enzyme used to increase the dispersion and absorption of co-formulated substances when administered subcutaneously.

Pertuzumab and trastuzumab are recombinant humanised IgG1 monoclonal antibodies which target the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Both substances bind to distinct HER2 subdomains without competing and have complementary mechanisms for disrupting HER2 signalling:

- Pertuzumab specifically targets the extracellular dimerization domain (subdomain II) of HER2 and thereby blocks ligand-dependent heterodimerization of HER2 with other HER family members, including epidermal growth factor receptor (EGFR), HER3 and HER4. As a result, pertuzumab inhibits ligand-activated intracellular signalling through two major signalling pathways, mitogen-activated protein (MAP) kinase and phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Inhibition of these signalling pathways can result in cell growth arrest and apoptosis, respectively

- Trastuzumab binds to sub-domain IV, of the extracellular domain of the HER2 protein to inhibit the ligand-independent, HER2 mediated proliferation and survival signals in human tumour cells that over express HER2.

Additionally, both substances mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). *In vitro*, both pertuzumab and trastuzumab ADCC are exerted preferentially on HER2-overexpressing cancer cells compared with cancer cells that do not overexpress HER2.

Clinical efficacy and safety

This section is presenting the clinical experience from Phesgo fixed dose combination of pertuzumab and trastuzumab and from intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab in patients with HER2 overexpressing early and metastatic breast cancer.

Clinical experience of Phesgo in patients with HER2 positive early breast cancer

The clinical experience of Phesgo is based on data from a Phase III clinical trial (FEDERICA WO40324) and a Phase II clinical trial (PHRANCESCA MO40628) in patients with HER2 overexpressing early breast cancer. HER2 overexpression was determined at a central laboratory and defined as a score of 3+ by IHC or an ISH amplification ratio ≥ 2.0 in the trial outlined below.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA is an open-label, multicenter, randomized study conducted in 500 patients with HER2-positive early breast cancer that is operable or locally advanced (including inflammatory) with a tumour size > 2 cm or node-positive in the neoadjuvant and adjuvant setting. Patients were randomized to receive 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy with concurrent administration of 4 cycles of either Phesgo or intravenous pertuzumab and trastuzumab during cycles 5-8. Investigators selected one of the two following neoadjuvant chemotherapy for individual patients:

- 4 cycles of doxorubicin (60 mg/m^2) and cyclophosphamide (600 mg/m^2) every 2 weeks followed by paclitaxel (80 mg/m^2) weekly for 12 weeks
- 4 cycles of doxorubicin (60 mg/m^2) and cyclophosphamide (600 mg/m^2) every 3 weeks followed by 4 cycles of docetaxel (75 mg/m^2 for the first cycle and then 100 mg/m^2 at subsequent cycles at the investigator's discretion) every 3 weeks

Following surgery, patients continued therapy with Phesgo or intravenous pertuzumab and trastuzumab as treated prior to surgery for an additional 14 cycles, to complete 18 cycles of HER2 targeted therapy. Patients also received adjuvant radiotherapy and endocrine therapy as per local

practice. In adjuvant period, substitution of intravenous trastuzumab for subcutaneous trastuzumab was permitted at investigator discretion. HER2-targeted therapy was administered every 3 weeks according to Table 3 as follows:

Table 3: Dosing and administration of Phesgo, intravenous pertuzumab, intravenous trastuzumab, and subcutaneous trastuzumab

Medicinal Products	Administration	Dose	
		Loading	Maintenance
Phesgo	Subcutaneous injection	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenous infusion	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenous infusion	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subcutaneous injection	600 mg	

FEDERICA was designed to demonstrate non-inferiority of the pertuzumab Cycle 7 (i.e., pre-dose Cycle 8) serum C_{trough} of pertuzumab within Phesgo compared with intravenous pertuzumab (primary endpoint). Additional secondary endpoints included non-inferiority of the Cycle 7 serum trastuzumab C_{trough} of trastuzumab within Phesgo compared with intravenous trastuzumab, efficacy (locally assessed total pathological complete response, tpCR), and safety outcomes. Demographics were well balanced between the two treatment arms and the median age of patients treated in the study was 51 years. The majority of patients had hormone receptor-positive disease (61.2 %), node-positive disease (57.6 %), and were Caucasian (65.8 %).

For non-inferiority of the pertuzumab and trastuzumab exposures from Phesgo refer to section 5.2. For safety profile refer to section 4.8.

The analysis of secondary efficacy endpoint, tpCR (locally assessed), defined as an absence of invasive disease in the breast and axilla (ypT0/is, ypN0) is shown in Table 4.

Table 4: Summary of total pathological complete response (tpCR)

	Phesgo (n= 248)	Intravenous pertuzumab + trastuzumab (n= 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7 %)	150 (59.5 %)
Exact 95 % CI for tpCR rate[1]	(53.28; 65.84)	(53.18; 65.64)
Difference in tpCR rate (subcutaneous minus intravenous arm)	0.15	
95 % CI for the difference in tpCR[2] rate	- 8.67 to 8.97	

[1] Confidence interval for one sample binomial using Pearson-Clopper method
[2] Hauck-Anderson continuity correction has been used in this calculation

PHRANCESCA (MO40628)

Study MO40628 investigated the safety of switching between intravenous pertuzumab and trastuzumab and Phesgo subcutaneous and vice versa (see section 4.8) with a primary objective to evaluate patient preference for either the intravenous or the subcutaneous route of administration: 85 % of patients preferred the subcutaneous route, whereas 13.8 % preferred the IV administration, and 1.2 % had no preference. A total of 160 patients were included in this 2-arm, cross-over study: 80 patients were randomized to Arm A (3 cycles of intravenous pertuzumab and trastuzumab followed by 3 cycles of Phesgo) and 80 patients were randomized to Arm B (3 cycles of Phesgo followed by 3 cycles intravenous pertuzumab and trastuzumab). At primary analysis, the median exposure to adjuvant pertuzumab and trastuzumab (both IV and SC administration) was 11 cycles (range: 6 to 15).

Clinical experience of intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab in HER2 positive breast cancer

The clinical experience of intravenous pertuzumab in combination with trastuzumab is based on data from two randomised neoadjuvant phase II trials in early breast cancer (one controlled), a non-randomised neoadjuvant phase II trial, a randomised phase III trial in the adjuvant setting and a randomised phase III trial and a single-arm phase II trial in metastatic breast cancer. HER2 overexpression was determined at a central laboratory and defined as a score of 3+ by IHC or an ISH amplification ratio ≥ 2.0 in the trials outlined below.

Early breast cancer

Neoadjuvant treatment

In the neoadjuvant setting, locally advanced and inflammatory breast cancers are considered as high-risk irrespective of hormone receptor status. In early stage breast cancer, tumour size, grade, hormone receptor status and lymph node metastases should be taken into account in the risk assessment.

The indication in the neoadjuvant treatment of breast cancer is based on demonstration of an improvement in pathological complete response rate, and trends to improvement in disease-free survival (DFS) that nevertheless do not establish or precisely measure a benefit with regard to long-term outcomes, such as overall survival (OS) or DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE is a phase II, multicentre, multinational randomised controlled trial with pertuzumab and was conducted in 417 adult female patients with newly diagnosed, early, inflammatory or locally advanced HER2-positive breast cancer (T2-4d; primary tumour > 2 cm in diameter) who had not received prior trastuzumab, chemotherapy or radiotherapy. Patients with metastases, bilateral breast cancer, clinically important cardiac risk factors (see section 4.4) or LVEF < 55 % were not included. The majority of patients were less than 65 years old.

Patients were randomised to receive one of the following neoadjuvant regimens for 4 cycles prior to surgery:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel.

Randomisation was stratified by breast cancer type (operable, locally advanced, or inflammatory) and oestrogen receptor (ER) or progesterone (PgR) positivity.

Pertuzumab was given intravenously at an initial dose of 840 mg, followed by 420 mg every three weeks. Trastuzumab was given intravenously at an initial dose of 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg every three weeks. Docetaxel was given intravenously at an initial dose of 75 mg/m^2 followed by 75 mg/m^2 or 100 mg/m^2 (if tolerated) every 3 weeks. Following surgery all patients received 3 cycles of 5-fluorouracil (600 mg/m^2), epirubicin (90 mg/m^2), cyclophosphamide (600 mg/m^2) (FEC) given intravenously every three weeks, and trastuzumab administered intravenously every three weeks to complete one year of therapy. Patients who only received pertuzumab plus trastuzumab prior to surgery subsequently received both FEC and docetaxel post-surgery.

The primary endpoint of the study was pathological complete response (pCR) rate in the breast (ypT0/is). Secondary efficacy endpoints were clinical response rate, breast conserving surgery rate (T2-3 tumours only), DFS, and progression-free survival (PFS). Additional exploratory pCR rates included nodal status (ypT0/isN0 and ypT0N0).

Demographics were well balanced (median age was 49-50 years, the majority were caucasian (71 %)) and all patients were female. Overall 7 % of patients had inflammatory breast cancer, 32 % had locally advanced breast cancer and 61 % had operable breast cancer. Approximately half the patients in each treatment group had hormone receptor-positive disease (defined as ER positive and/or PgR positive).

The efficacy results are presented in Table 5. A statistically significant improvement in pCR rate (ypT0/is) was observed in patients receiving pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel compared to patients receiving trastuzumab and docetaxel (45.8 % vs. 29.0 %, p value= 0.0141). A consistent pattern of results was observed regardless of pCR definition. The difference in pCR rate is considered likely to translate into a clinically meaningful difference in long term outcomes and is supported by positive trends in PFS (hazard ratio [HR] = 0.69; 95 % CI 0.34; 1.40) and DFS (HR = 0.60; 95 % CI 0.28; 1.27).

The pCR rates as well as the magnitude of benefit with pertuzumab (pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel compared to patients receiving trastuzumab and docetaxel) were lower in the subgroup of patients with hormone receptor-positive tumours (difference of 6 % in pCR in the breast) than in patients with hormone receptor-negative tumours (difference of 26.4 % in pCR in the breast). pCR rates were similar in patients with operable versus locally advanced disease. There were too few patients with inflammatory breast cancer to draw any firm conclusions but the pCR rate was higher in patients who received pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA is a multicentre, randomised phase II clinical trial conducted in 225 adult female patients with HER2-positive locally advanced, operable, or inflammatory breast cancer (T2-4d; primary tumour > 2 cm in diameter) who had not received prior trastuzumab, chemotherapy or radiotherapy. Patients with metastases, bilateral breast cancer, clinically important cardiac risk factors (see section 4.4) or LVEF < 55 % were not included. The majority of patients were less than 65 years old. Patients were randomised to receive one of three neoadjuvant regimens prior to surgery as follows:

- 3 cycles of FEC followed by 3 cycles of docetaxel, all given concurrently with pertuzumab and trastuzumab
- 3 cycles of FEC alone followed by 3 cycles of docetaxel, with trastuzumab and pertuzumab given concurrently
- 6 cycles of TCH in combination with pertuzumab.

Randomisation was stratified by breast cancer type (operable, locally advanced, or inflammatory) and ER and /or PgR positivity.

Pertuzumab was given intravenously at an initial dose of 840 mg, followed by 420 mg every three weeks. Trastuzumab was given intravenously at an initial dose of 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg every three weeks. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m^2], epirubicin [100 mg/m^2], cyclophosphamide [600 mg/m^2]) were given intravenously every three weeks for 3 cycles. Docetaxel was given as an initial dose of 75 mg/m^2 intravenous infusion every three weeks with the option to escalate to 100 mg/m^2 at the investigator's discretion if the initial dose was well tolerated. However, in the group treated with pertuzumab in combination with TCH, docetaxel was given intravenously at 75 mg/m^2 (no escalation was permitted) and carboplatin (AUC 6) was given intravenously every three weeks. Following surgery all patients received trastuzumab to complete one year of therapy.

The primary endpoint of this study was cardiac safety during the neoadjuvant treatment period of the study. Secondary efficacy endpoints were pCR rate in the breast (ypT0/is), DFS, PFS and OS.

Demographics were well balanced between arms (median age was 49-50 years, the majority were Caucasian [77 %]) and all patients were female. Overall 6 % of patients had inflammatory breast cancer, 25 % had locally advanced breast cancer and 69 % had operable breast cancer. Approximately half the patients in each treatment group had ER-positive and/or PgR-positive disease.

Compared with published data for similar regimens without pertuzumab, high pCR rates were observed in all 3 treatment arms (see Table 5). A consistent pattern of results was observed regardless of pCR definition used. The pCR rates were lower in the subgroup of patients with hormone receptor-positive tumours (range 46.2 % to 50.0 %) than in patients with hormone receptor-negative tumours (range 65.0 % to 83.8 %).

pCR rates were similar in patients with operable and locally advanced disease. There were too few patients with inflammatory breast cancer to draw any firm conclusions.

Table 5 NEOSPHERE (WO20697) and TRYPHAENA (BO22280): Overview of efficacy (Intent to treat population)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	**Trastuzumab +docetaxel N= 107**	**Pertuzumab+ trastuzumab+ docetaxel N= 107**	**Pertuzumab+ trastuzumab N= 107**	**Pertuzumab +docetaxel N= 96**	**Pertuzumab + trastuzumab + FEC→ pertuzumab + trastuzumab+ docetaxel N= 73**	**FEC→ Pertuzumab + trastuzumab+ docetaxel N= 75**	**Pertuzumab +TCH N= 77**
pCR rate in the breast (ypT0/is) n (%) [95 % CI][1]	31 (29.0 %) [20.6; 38.5]	49 (45.8 %) [36.1; 55.7]	18 (16.8 %) [10.3; 25.3]	23 (24.0 %) [15.8; 33.7]	45 (61.6 %) [49.5; 72.8]	43 (57.3 %) [45.4; 68.7]	51 (66.2 %) [54.6; 76.6]
Difference in pCR rates[2] [95 % CI][3]		+ 16.8 % [3.5; 30.1]	- 12.2 % [- 23.8; - 0.5]	- 21.8 % [- 35.1; - 8.5]	NA	NA	NA
p-value (with Simes corr. for CMH test)[4]		0.0141 (vs. trastuzumab +docetaxel)	0.0198 (vs. trastuzumab +docetaxel)	0.0030 (vs. pertuzumab+ trastuzumab+ docetaxel)	NA	NA	NA
pCR rate in the breast and lymph node (ypT0/is N0) n (%) [95 % CI]	23 (21.5 %) [14.1; 30.5]	42 (39.3 %) [30.3; 49.2]	12 (11.2 %) [5.9; 18.8]	17 (17.7 %) [10.7; 26.8]	41 (56.2 %) [44.1; 67.8]	41 (54.7 %) [42.7; 66.2]	49 (63.6 %) [51.9; 74.3]
ypT0 N0 n (%) [95 % CI]	13 (12.1 %) [6.6; 19.9]	35 (32.7 %) [24.0; 42.5]	6 (5.6 %) [2.1; 11.8]	13 (13.2 %) [7.4; 22.0]	37 (50.7 %) [38.7; 62.6]	34 (45.3 %) [33.8; 57.3]	40 (51.9 %) [40.3; 63.5]
Clinical Response[5]	79 (79.8 %)	89 (88.1 %)	69 (67.6 %)	65 (71.4 %)	67 (91.8 %)	71 (94.7 %)	69 (89.6 %)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; TCH: docetaxel, carboplatin and trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% CI for one sample binomial using Pearson-Clopper method.

2. Treatment pertuzumab+trastuzumab+docetaxel and pertuzumab+trastuzumab are compared to Trastuzumab+ Docetaxel while pertuzumab+docetaxel is compared to pertuzumab+trastuzumab+docetaxel.

3. Approximate 95 % CI for difference of two response rates using Hauck-Anderson method.

4. p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test, with Simes multiplicity adjustment.
5. Clinical response represents patients with a best overall response of CR or PR during the neoadjuvant period (in the primary breast lesion).

BERENICE (WO29217)

BERENICE is a non-randomized, open-label, multicentre, multinational, Phase II trial conducted in 401 patients with HER2-positive locally advanced, inflammatory, or early-stage breast cancer (with primary tumours > 2 cm in diameter or node-positive disease).

The BERENICE study included two parallel groups of patients. Patients considered suitable for neoadjuvant treatment with trastuzumab plus anthracycline/taxane-based chemotherapy were allocated to receive one of the two following regimens prior to surgery as follows:

- Cohort A - 4 cycles of two weekly dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by 4 cycles of pertuzumab in combination with trastuzumab and paclitaxel.
- Cohort B - 4 cycles of FEC followed by 4 cycles of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel.

Following surgery all patients received pertuzumab and trastuzumab intravenously every 3 weeks to complete 1 year of therapy.

The primary endpoint of the BERENICE trial is cardiac safety in the neoadjuvant period of the trial. The primary endpoint of cardiac safety, i.e. the incidence of NYHA Class III/IV LVD and LVEF declines, was consistent with previous data in the neoadjuvant setting (see sections 4.4. and 4.8).

Adjuvant treatment

In the adjuvant setting, based on data from the APHINITY study, HER2-positive early breast cancer patients at high risk of recurrence are defined as those with lymph node-positive or hormone receptor-negative disease.

APHINITY (BO25126)

APHINITY is a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial conducted in 4804 patients with HER2-positive early breast cancer who had their primary tumour excised prior to randomisation. Patients were then randomised to receive pertuzumab or placebo, in combination with adjuvant trastuzumab and chemotherapy. Investigators selected one of the following anthracycline-based or non-anthracycline-based chemotherapy regimens for individual patients:

- 3 or 4 cycles of FEC or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC), followed by 3 or 4 cycles of docetaxel or 12 cycles of weekly paclitaxel
- 4 cycles of AC or epirubicin and cyclophosphamide (EC), followed by 3 or 4 cycles of docetaxel or 12 cycles of weekly paclitaxel
- 6 cycles of docetaxel in combination with carboplatin

Pertuzumab and trastuzumab were administered intravenously (see section 4.2) every 3 weeks starting on Day 1 of the first taxane-containing cycle, for a total of 52 weeks (up to 18 cycles) or until recurrence, withdrawal of consent or unmanageable toxicity. Standard doses of 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel and carboplatin were administered. After completion of chemotherapy, patients received radiotherapy and/or hormone therapy as per local clinical standard.

The primary endpoint of the study was invasive disease-free survival (IDFS), defined as the time from randomisation to first occurrence of ipsilateral local or regional invasive breast cancer recurrence, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, or death from any cause. Secondary efficacy

endpoints were IDFS including second primary non-breast cancer, OS, DFS, recurrence-free interval (RFI) and distant recurrence-free interval (DRFI).

Demographics were well balanced between the two treatment arms. The median age was 51 years, and over 99 % of patients were female. The majority of patients had node-positive (63 %) and/or hormone receptor-positive disease (64 %), and were Caucasian (71 %).

After a median follow-up of 45.4 months, the APHINITY study showed a 19 % (HR = 0.81; 95 % CI 0.66; 1.00 p-value 0.0446) reduction in risk of recurrence or death in patients randomised to receive pertuzumab compared with patients randomised to receive placebo.

The efficacy results from the APHINITY trial are summarised in Table 6 and in Figure 1.

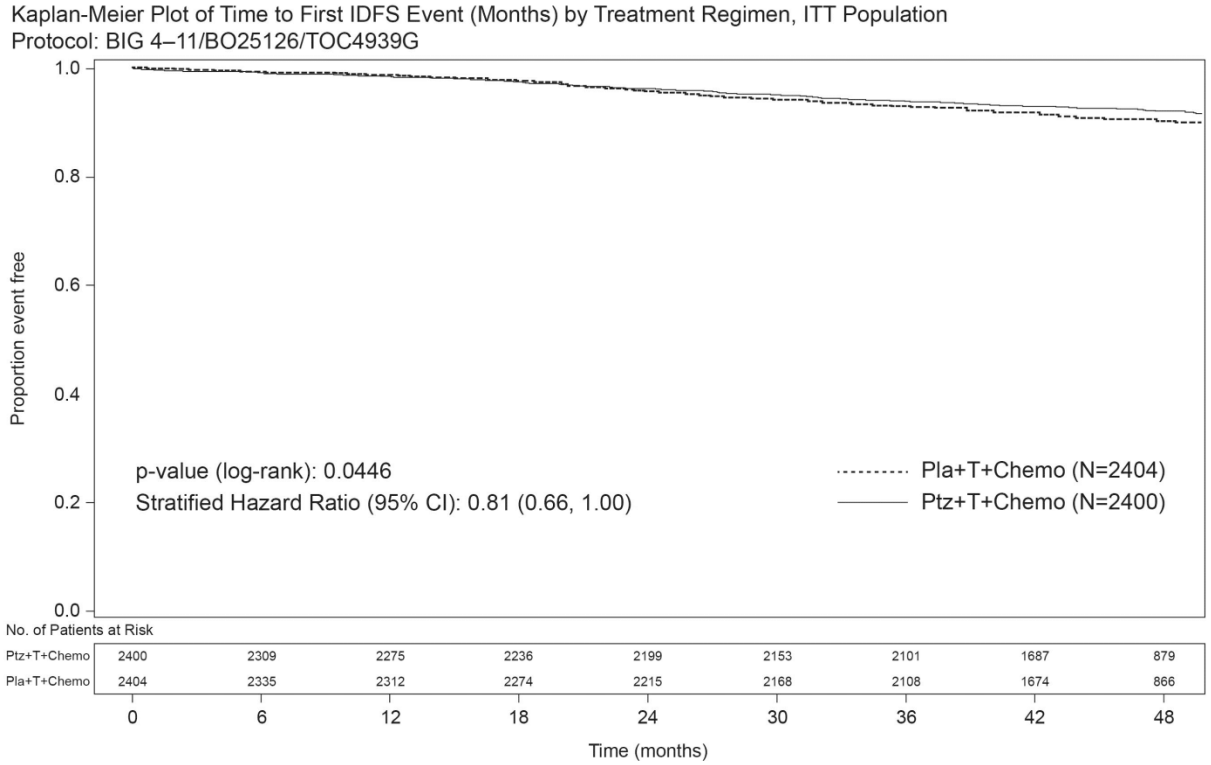
Table 6 Overall efficacy: Intent to treat population

	Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy N= 2400	**Placebo + trastuzumab + chemotherapy N= 2404**
Primary Endpoint		
Invasive disease free survival (IDFS)		
Number (%) of patients with event	171 (7.1 %)	210 (8.7 %)
HR [95 % CI]	0.81 [0.66; 1.00]	
p-value (Log-Rank test, stratified[1])	0.0446	
3 year event-free rate[2] [95 % CI]	94.1 [93.1; 95.0]	93.2 [92.2; 94.3]
Secondary Endpoints[1]		
IDFS including second primary non-breast cancer		
Number (%) of patients with event	189 (7.9 %)	230 (9.6 %)
HR [95% CI]	0.82 [0.68; 0.99]	
p-value (Log-Rank test, stratified[1])	0.0430	
3 year event-free rate[2] [95 % CI]	93.5 [92.5; 94.5]	92.5 [91.4; 93.6]
Disease free survival (DFS)		
Number (%) of patients with event	192 (8.0 %)	236 (9.8 %)
HR [95 % CI]	0.81 [0.67; 0.98]	
p-value (Log-Rank test, stratified[1])	0.0327	
3 year event-free rate[2] [95 % CI]	93.4 [92.4; 94.4]	92.3 [91.2; 93.4]
Overall survival (OS)[3]		
Number (%) of patients with event	80 (3.3 %)	89 (3.7 %)
HR [95 % CI]	0.89 [0.66; 1.21]	
p-value (Log-Rank test, stratified[1])	0.4673	
3 year event-free rate[2] [95 % CI]	97.7 [97.0; 98.3]	97.7 [97.1; 98.3]

Key to abbreviations (Table 6): HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

1. All analyses stratified by nodal status, protocol version, central hormone receptor status, and adjuvant chemotherapy regimen.
2. 3-year event-free rate derived from Kaplan-Meier estimates.
3. Data from first interim analysis.

Figure 1 Kaplan-Meier curve of invasive disease free survival



IDFS= invasive disease free survival; CI= confidence interval; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab ; T= trastuzumab.

The estimate of IDFS at 4-years was 92.3 % in the pertuzumab-treated group versus 90.6 % in the placebo-treated group. At the time of the estimate the median follow-up was 45.4 months.

Results of subgroup analysis

At the time of the primary analysis, the benefits of pertuzumab were more apparent in subgroups of patients a high risk of recurrence: patients with node-positive or hormone receptor-negative disease (see table 7).

Table 7 Efficacy results in subgroups by nodal status and hormone receptor status[1]

Population	Number of IDFS events/Total N (%)		Unstratified HR (95 % CI)
	Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy	Placebo + trastuzumab + chemotherapy	
Nodal status			
Positive	139/1503 (9.2 %)	181/1502 (12.1 %)	0.77 (0.62; 0.96)
Negative	32/897 (3.6 %)	29/902 (3.2 %)	1.13 (0.68; 1.86)
Hormone receptor status			
Negative	71/864 (8.2 %)	91/858 (10.6 %)	0.76 (0.56; 1.04)
Positive	100/1536 (6.5 %)	119/1546 (7.7 %)	0.86 (0.66; 1.13)

[1] Prespecified subgroup analyses without adjusting for multiple comparisons, therefore, results are considered descriptive.

Estimates of IDFS rates in the lymph node-positive subgroup were 92.0 % versus 90.2 % at 3 years and 89.9 % vs. 86.7 % at 4 years in pertuzumab-treated patients versus placebo-treated patients, respectively. In the lymph node- negative subgroup, estimates of IDFS rates were 97.5 % versus 98.4 % at 3 years and 96.2 % versus 96.7 % at 4 years in pertuzumab-treated patients versus placebo-treated patients, respectively. In the hormone receptor-negative subgroup, estimates of IDFS rates were 92.8 % versus 91.2 % at 3 years and 91.0 % versus 88.7 % at 4 years in pertuzumab-treated patients versus placebo-treated patients, respectively. In the hormone receptor-positive subgroup estimates of IDFS rates were 94.8 % versus 94.4 % at 3 years and 93.0 % versus 91.6 % at 4 years in pertuzumab-treated patients versus placebo-treated patients, respectively.

Patient Reported Outcomes (PRO)

Secondary endpoints included the assessment of patient-reported global health status, role and physical function, and treatment symptoms using the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 questionnaires. In the analyses of patient-reported outcomes, a 10-point difference was considered clinically meaningful.

Patients' physical function, global health status and diarrhoea scores showed a clinically meaningful change during chemotherapy in both treatment arms. The mean decrease from baseline at that time for physical function was - 10.7 (95 % CI - 11.4; - 10.0) in the pertuzumab arm and - 10.6 (95 % CI - 11.4; - 9.9) in the placebo arm; global health status was - 11.2 (95 % CI - 12.2; - 10.2) in the pertuzumab arm and - 10.2 (95 % CI - 11.1; - 9.2) in the placebo arm. Change in diarrhoea symptoms increased to + 22.3 (95 % CI 21.0; 23.6) in the pertuzumab arm versus + 9.2 (95 % CI 8.2; 10.2) in the placebo arm.

Thereafter in both arms physical function and global health status scores returned to baseline levels during targeted treatment. Diarrhoea symptoms returned to baseline after HER2 therapy in the pertuzumab arm. The addition of pertuzumab to trastuzumab plus chemotherapy did not affect patients' overall role function over the course of the study.

Metastatic breast cancer

Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) is a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial conducted in 808 patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. Patients with clinically important cardiac risk factors were not included (see section 4.4). Due to the exclusion of patients with brain metastases no data are available on pertuzumab activity on brain metastases. There is very limited data available in patients with unresectable locally recurrent disease. Patients were randomised 1:1 to receive placebo + trastuzumab + docetaxel or pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab and trastuzumab were given at standard doses in a 3-weekly regimen. Patients were treated with pertuzumab and trastuzumab until disease progression, withdrawal of consent or unmanageable toxicity. Docetaxel was given as an initial dose of 75 mg/m^2 as an intravenous infusion every three weeks for at least 6 cycles. The dose of docetaxel could be escalated to 100 mg/m^2 at the investigator's discretion if the initial dose was well tolerated.

The primary endpoint of the study was PFS as assessed by an independent review facility (IRF) and defined as the time from the date of randomisation to the date of disease progression or death (from any cause) if the death occurred within 18 weeks of the last tumour assessment. Secondary efficacy endpoints were OS, PFS (investigator-assessed), objective response rate (ORR), duration of response, and time to symptom progression according to the FACT B Quality of Life questionnaire.

Approximately half the patients in each treatment group had hormone receptor-positive disease (defined as ER-positive and/or PgR-positive) and approximately half of the patients in each treatment group had received prior adjuvant or neoadjuvant therapy. Most of these patients had received prior

anthracycline therapy and 11 % of all patients had received prior trastuzumab. A total of 43 % of patients in both treatment groups had previously received radiotherapy. Patients' median LVEF at baseline was 65.0 % (range 50 % - 88 %) in both groups.

The efficacy results from the CLEOPATRA study are summarised in Table 8. A statistically significant improvement in IRF-assessed PFS was demonstrated in the pertuzumab-treated group compared with the placebo-treated group. The results for investigator-assessed PFS were similar to those observed for IRF-assessed PFS.

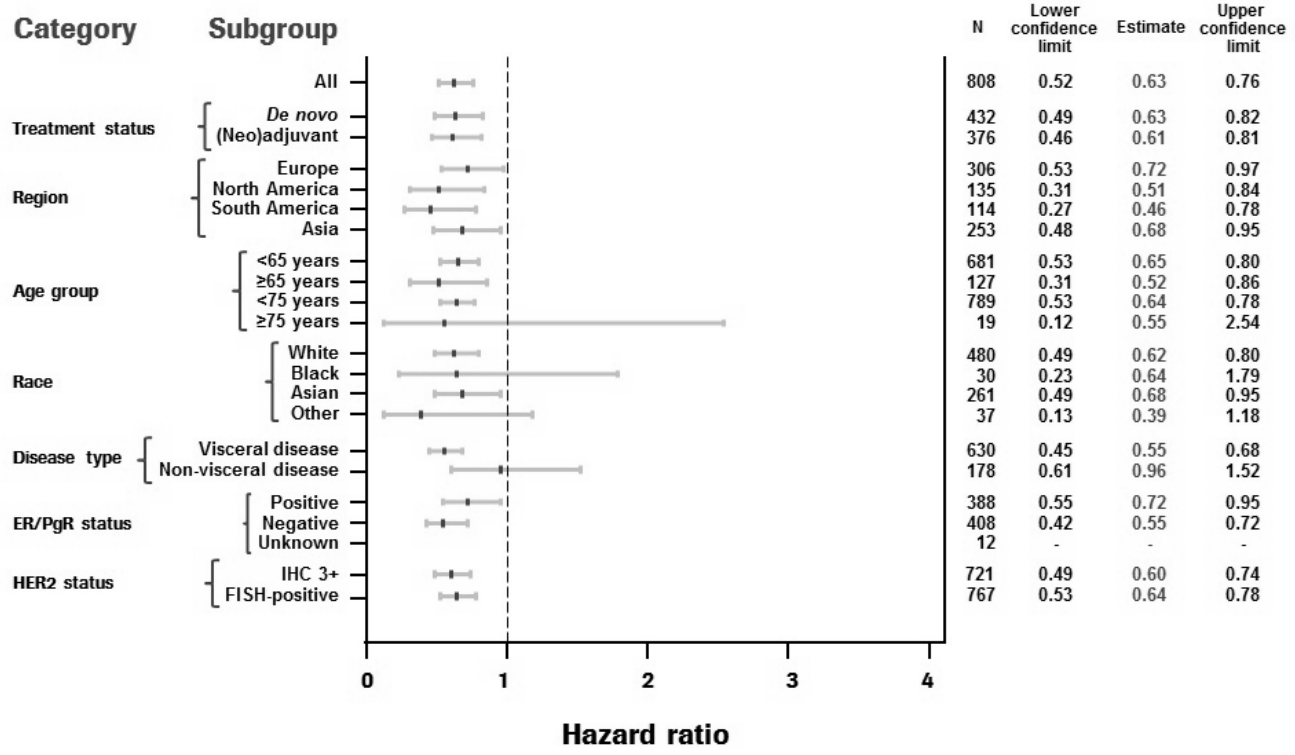
Table 8 Summary of efficacy from CLEOPATRA study

Parameter	**Placebo+ trastuzumab + docetaxel n= 406**	**Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n= 402**	**HR (95 % CI)**	**p-value**
Progression-free furvival (independent review) - primary endpoint*				
no. of patients with an event	242 (59 %)	191 (47.5 %)	0.62	< 0.0001
Median months	12.4	18.5	[0.51; 0.75]	
Overall survival - secondary endpoint**				
no. of patients with an event	221 (54.4 %)	168 (41.8 %)	0.68	0.0002
Median months	40.8	56.5	[0.56; 0.84]	
Objective response rate (ORR)^ - secondary endpoint				
no. of patients with measurable disease	336	343	Difference	0.0011
Responders***	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)	in ORR:	
95 % CI for ORR	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	10.8 %	
Complete response (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)	[4.2; 17.5]	
Partial response (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
Stable disease (SD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
Progressive disease (PD)	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
Duration of response †^				
n=	233	275		
Median weeks	54.1	87.6		
95 % CI for median	[46; 64]	[71; 106]		

* Primary progression-free survival analysis, cutoff date 13th May 2011.
** Event-driven final overall survival, cutoff date 11th February 2014.
*** Patients with best overall response of confirmed CR or PR by RECIST.
† Evaluated in patients with best overall response of CR or PR.
^ Objective response rate and duration of response are based on IRF-assessed tumour assessments.

Consistent results were observed across pre-specified patient subgroups including the subgroups based on stratification factors of geographic region and prior adjuvant/neoadjuvant therapy or de novo metastatic breast cancer (see Figure 2). A post hoc exploratory analysis revealed that for patients who had received prior trastuzumab (n= 88), the hazard ratio for IRF-assessed PFS was 0.62 (95 % CI 0.35; 1.07), compared with 0.60 (95 % CI 0.43; 0.83) for patients who had received prior therapy which did not include trastuzumab (n= 288).

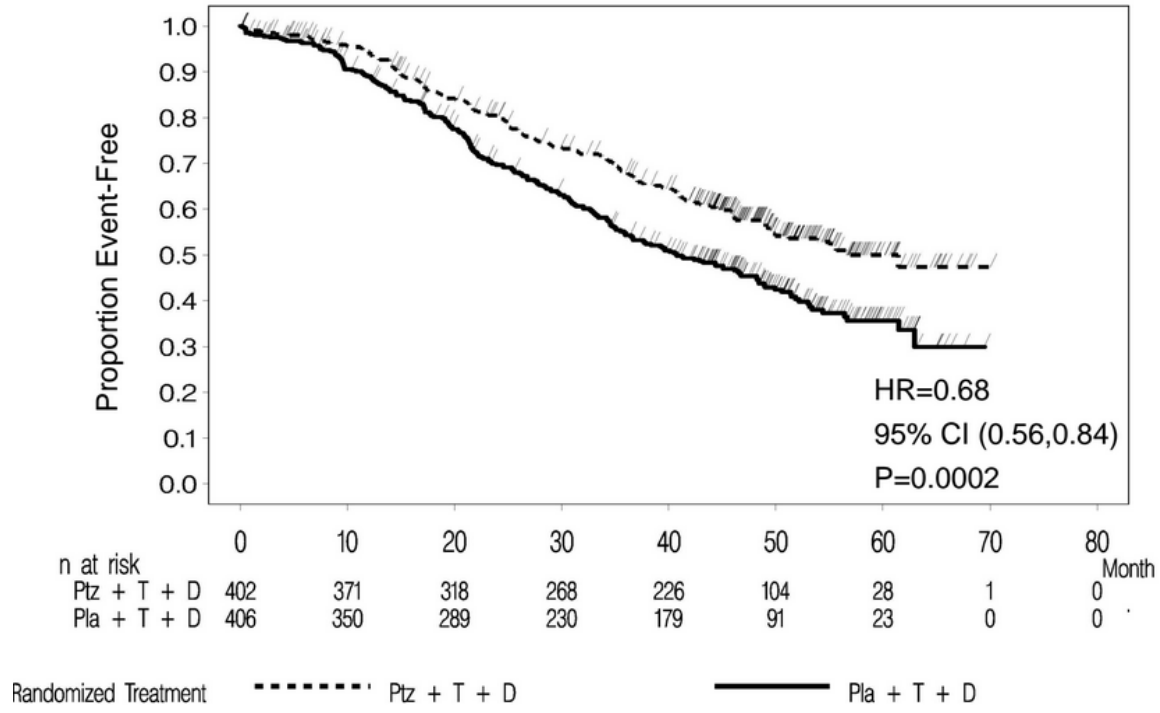
Figure 2 IRF-assessed PFS by patient subgroup



The event-driven final analysis of OS was performed when 389 patients had died (221 in the placebo-treated group and 168 in the pertuzumab-treated group). The statistically significant OS benefit in favour of the pertuzumab-treated group, previously observed at an interim analysis of OS (performed one year after the primary analysis), was maintained (HR = 0.68; p= 0.0002 log-rank test). The median time to death was 40.8 months in the placebo-treated group and 56.5 months in the pertuzumab-treated group (see Table 8, Figure 3).

A descriptive analysis of OS performed at the end of the study when 515 patients had died (280 in the placebo-treated group and 235 in the pertuzumab-treated group) showed that the statistically significant OS benefit in favour of the pertuzumab-treated group was maintained over time after a median follow-up of 99 months (HR = 0.69; p < 0.0001 log-rank test; median time to death 40.8 months [placebo-treated group] versus 57.1 months [pertuzumab-treated group]). Landmark survival estimates at 8 years were 37 % in the pertuzumab-treated group and 23 % in the placebo-treated group.

Figure 3 Kaplan-Meier curve of event-driven overall survival



HR= hazard ratio; CI= confidence interval; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab ; T= trastuzumab; D= docetaxel.

No statistically significant differences were found between the two treatment groups in Health Related Quality of Life as assessed by FACT-B TOI-PFB scores.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Phesgo in all subsets of the paediatric population in breast cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The PK results for the primary endpoint of pertuzumab Cycle 7 C_{trough} (i.e., pre-dose cycle 8), showed non-inferiority of pertuzumab within Phesgo (geometric mean 88.7 mcg/mL) compared to intravenous pertuzumab (geometric mean 72.4 mcg/mL) with a geometric mean ratio of 1.22 (90 % CI: 1.14-1.31). The lower boundary of the two-sided 90 % confidence interval for the geometric mean ratio of pertuzumab within Phesgo and intravenous pertuzumab was 1.14, i.e., greater than the predefined margin of 0.8.

The PK results for the secondary endpoint, trastuzumab Cycle 7 C_{trough} (i.e., predose Cycle 8), showed non-inferiority of trastuzumab within Phesgo (geometric mean 57.5 mcg/mL) compared to intravenous trastuzumab (geometric mean 43.2 mcg/mL) with a geometric mean ratio of 1.33 (90 % CI: 1.24-1.43).

Absorption

The median maximum serum concentration (C_{max}) of pertuzumab within Phesgo and time to maximal concentration (T_{max}) were 157 mcg/mL and 3.82 days, respectively. Based on population PK analysis, the absolute bioavailability was 0.712 and the first-order absorption rate (Ka) is 0.348 (1/day).

The median C_{max} of trastuzumab within Phesgo and T_{max} were 114 mcg/mL and 3.84 days, respectively. Based on population PK analysis, the absolute bioavailability was 0.771 and the Ka is 0.404 (1/day).

Distribution

Based on population PK analysis, the volume of distribution of the central (V_c) compartment of pertuzumab within Phesgo in the typical patient, was 2.77 litres.

Based on population PK analysis, the V_c compartment of subcutaneous trastuzumab in the typical patient, was 2.91 litres.

Biotransformation

The metabolism of Phesgo has not been directly studied. Antibodies are cleared principally by catabolism.

Elimination

Based on population PK analysis, the clearance of pertuzumab within Phesgo was 0.163 L/day and the elimination half-life ($t_{1/2}$) was approximately 24.3 days.

Based on population PK analysis, the clearance of trastuzumab within Phesgo was 0.111 L/day. Trastuzumab is estimated to reach concentrations that are < 1 mcg/mL (approximately 3 % of the population predicted $C_{min,ss}$, or about 97 % washout) in at least 95 % patients 7 months after the last dose.

Elderly patients

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of Phesgo in elderly patients.

In population PK analyses of pertuzumab within Phesgo and intravenous pertuzumab, age was not found to significantly affect PK of pertuzumab.

In population PK analyses of subcutaneous or intravenous trastuzumab, age has been shown to have no effect on the disposition of trastuzumab.

Renal impairment

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of Phesgo in patients with renal impairment.

Based on population PK analyses of pertuzumab within Phesgo and intravenous pertuzumab, renal impairment was shown not to affect pertuzumab exposure; however, only limited data from patients with severe renal impairment were included in population pharmacokinetic analyses.

In a population PK analysis of subcutaneous and intravenous trastuzumab, renal impairment was shown not to affect trastuzumab disposition.

Hepatic impairment

No formal PK study has been conducted in patients with hepatic impairment. Based on population PK analyses of pertuzumab within Phesgo, mild hepatic impairment was shown not to affect pertuzumab exposure. However, only limited data from patients with mild hepatic impairment were included in population PK analyses. IgG1 molecules such as pertuzumab and trastuzumab are catabolised by widely distributed proteolytic enzymes not restricted to hepatic tissue. Therefore, changes in hepatic function are unlikely to have an effect on the elimination of pertuzumab and trastuzumab.

5.3 Preclinical safety data

No dedicated studies were conducted with the combination of subcutaneous pertuzumab, trastuzumab, and vorhyaluronidase alfa.

Pertuzumab

No specific fertility studies in animals have been performed to evaluate the effect of pertuzumab. No definitive conclusion on adverse effects can be drawn on the male reproductive organs in cynomolgus monkey repeated dose toxicity.

Reproductive toxicology studies have been conducted in pregnant cynomolgus monkeys (Gestational Day (GD) 19 through to GD 50) at initial doses of 30 to 150 mg/kg followed by bi weekly doses of 10 to 100 mg/kg. These dose levels resulted in clinically relevant exposures of 2.5 to 20-fold greater than the recommended human subcutaneous dose, based on C_{max}. Intravenous administration of pertuzumab from GD19 through GD50 (period of organogenesis) was embryotoxic, with dose-dependent increases in embryo-foetal death between GD25 to GD70. The incidences of embryo-foetal loss were 33, 50, and 85 % for pregnant female monkeys treated with bi weekly pertuzumab doses of 10, 30, and 100 mg/kg, respectively (4- to 35-fold greater than the recommended human dose, based on C_{max}). At Caesarean section on GD100, oligohydramnios, decreased relative lung and kidney weights and microscopic evidence of renal hypoplasia consistent with delayed renal development were identified in all pertuzumab dose groups. In addition, consistent with foetal growth restrictions, secondary to oligohydramnios, lung hypoplasia (1 of 6 in 30 mg/kg and 1 of 2 in 100 mg/kg groups), ventricular septal defects (1 of 6 in 30 mg/kg group), thin ventricular wall (1 of 2 in 100 mg/kg group) and minor skeletal defects (external - 3 of 6 in 30 mg/kg group) were also noted. Pertuzumab exposure was reported in offspring from all treated groups, at levels of 29 % to 40 % of maternal serum levels at GD100.

Subcutaneous pertuzumab (250 mg/kg/week for 4 weeks) and intravenous pertuzumab (up to 150 mg/kg weekly for up to 26 weeks) was well tolerated in cynomolgus monkeys (binding species), except for the development of diarrhoea. With intravenous pertuzumab doses of 15 mg/kg and higher, intermittent mild treatment-associated diarrhoea was noted. In a subset of monkeys, chronic dosing (26 weekly doses) resulted in episodes of severe secretory diarrhoea. The diarrhoea was managed (with the exception of euthanasia of one animal, 50 mg/kg/dose) with supportive care including intravenous fluid replacement therapy.

Trastuzumab

Reproduction studies have been conducted in Cynomolgus monkeys via the intravenous route at doses up to 16 times that of the human maintenance trastuzumab dose in Phesgo of 600 mg formulation and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus. Placental transfer of trastuzumab during the early (days 20-50 of gestation) and late (days 120-150 of gestation) foetal development period was observed.

There was no evidence of acute or multiple dose-related toxicity in studies of up to 6 months, or reproductive toxicity in teratology, female fertility or late gestational toxicity/placental transfer studies. Trastuzumab is not genotoxic. A study of trehalose, a major formulation excipient did not reveal any toxicities.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of trastuzumab, or to determine its effects on fertility in males.

A study conducted in lactating Cynomolgus monkeys administered intravenous trastuzumab doses up to 16 times that of the human maintenance dose of 600 mg trastuzumab in the Phesgo formulation demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk post partum. The exposure to trastuzumab in

utero and the presence of trastuzumab in the serum of infant monkeys was not associated with any adverse effects on their growth or development from birth to 1 month of age.

Hyaluronidase

Hyaluronidase is found in most tissues of the human body. Non-clinical data for recombinant human hyaluronidase reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity including safety pharmacology endpoints. Reproductive toxicology studies with vorhyaluronidase alfa revealed embryofetal toxicity in mice at high systemic exposure, but did not show teratogenic potential.

A single dose study in rabbits and a 13-week repeat dose toxicity study in Cynomolgus monkeys were conducted with trastuzumab subcutaneous formulation. The rabbit study was performed to specifically examine local tolerance aspects. The 13-week study was performed to confirm that the change to the subcutaneous route of administration and the use of the excipient vorhyaluronidase alfa did not have an effect on the trastuzumab safety characteristics. Trastuzumab subcutaneous formulation was locally and systemically well tolerated.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Vorhyaluronidase alfa
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
α,α-trehalose dihydrate
Sucrose
L-methionine
Polysorbate 20 (E432)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Phesgo is a ready to use solution which should not be mixed or diluted with other products.

6.3 Shelf life

18 months.

Once transferred from the vial to the syringe the medicinal product is physically and chemically stable for 28 days at 2 °C-8 °C protected from light and for 24 hours (cumulative time in the vial and the syringe) at ambient temperature (maximum 30 °C) in diffused daylight.

As Phesgo does not contain any antimicrobial-preservative, from a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless preparation of the syringe has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).
Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions of the opened medicinal product, see sections 6.3 and 6.6.

6.5 Nature and contents of container

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection

Pack of one 15 mL type I borosilicate glass vial tapered with fluororesin-laminated rubber stopper, containing 10 mL solution of 600 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab.
The stopper is sealed with aluminium and covered by an orange plastic flip-off cap.

Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection

Pack of one 20 mL type I borosilicate glass vial tapered with fluororesin-laminated rubber stopper, containing 15 mL solution of 1200 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab.
The stopper is sealed with aluminum and covered by a cool green plastic flip-off cap.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Phesgo should be inspected visually to ensure there is no particulate matter or discolouration prior to the administration. If particulate matter or discoloration is observed the vial should be discarded per local disposal guidelines.

Do not shake the vial.

A syringe, a transfer needle and an injection needle are needed to withdraw Phesgo solution from the vial and inject it subcutaneously. Phesgo may be injected using hypodermic injection needles with gauges between 25G-27G and lengths between 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo is compatible with stainless steel, polypropylene, polycarbonate, polyethylene, polyurethane, polyvinyl chloride and fluorinated ethylene polypropylene.

As Phesgo does not contain any antimicrobial-preservative, from a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, preparation should take place in a controlled and validated aseptic conditions. After transfer of the solution to the syringe, it is recommended to replace the transfer needle by a syringe closing cap to avoid drying of the solution in the syringe and not compromise the quality of the medicinal product. Label the syringe with the peel-off sticker. The hypodermic injection needle must be attached to the syringe immediately prior to administration followed by volume adjustment to 15 mL if Phesgo 1200 mg/600 mg is used or 10 mL if Phesgo 600 mg/600 mg is used.

Phesgo is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 December 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substances

Pertuzumab

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
USA

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germany

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection

pertuzumab/trastuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 600 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab in 10 mL solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Vorhyaluronidase alfa
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
α,α-trehalose dihydrate
sucrose
polysorbate 20
L-Methionine
water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
600 mg/600 mg in 10 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only

Do not shake

Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1497/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection

pertuzumab/trastuzumab

For subcutaneous use only

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

600 mg/600 mg in 10 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection

pertuzumab/trastuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 1200 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab in 15 mL solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Vorhyaluronidase alfa
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
α,α-trehalose dihydrate
sucrose
polysorbate 20
L-Methionine
water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1200 mg/600 mg in 15 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only
Do not shake
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1497/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection
pertuzumab/trastuzumab
For subcutaneous use only

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1200 mg/600 mg in 15 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection
Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection
pertuzumab/trastuzumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Phesgo is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Phesgo
3. How you are given Phesgo
4. Possible side effects
5. How to store Phesgo
6. Contents of the pack and other information

1. What Phesgo is and what it is used for

Phesgo is a cancer medicine that contains two active substances: pertuzumab and trastuzumab.
- Pertuzumab and trastuzumab are 'monoclonal antibodies'. They are designed to attach to a specific target on cells called "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2).
- HER2 is found in large amounts on the surface of some cancer cells and stimulates their growth.
- By attaching to HER2 on cancer cells, pertuzumab and trastuzumab slow down their growth, or kill them.

Phesgo is available in two different strengths. See section 6 for more information.

Phesgo is used to treat adult patients with breast cancer that is of the "HER2-positive" type – your doctor will test you for this. It can be used when:
- the cancer has spread to other parts of the body such as the lungs or liver (metastasised), or the cancer has come back in the breast and the area around breast, but cannot be operated, and no treatment with cancer medicines (chemotherapy) or other medicines designed to attach to HER2 has been given.
- the cancer has not spread to other parts of the body, and treatment is going to be given either before surgery (neoadjuvant therapy) or after surgery (adjuvant therapy).

As part of your treatment with Phesgo you will also receive other medicines called chemotherapy. Information about these medicines is described in separate package leaflets. Ask your doctor, pharmacist or nurse to give you information about these other medicines.

2. What you need to know before you are given Phesgo

You must not be given Phesgo

- if you are allergic to pertuzumab, trastuzumab, or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Phesgo

Warnings and precautions

Heart problems

Treatment with Phesgo may affect the heart. Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Phesgo if:

- you have ever had heart problems (such as heart failure, treatment for serious irregular heart beats, uncontrolled high blood pressure, recent heart attack).Your doctor will run tests to check if your heart is working properly before and during treatment with Phesgo.
- you have ever had heart problems during previous treatment with a medicine containing trastuzumab.
- you have ever had a chemotherapy medicine from the class of cancer medicines called anthracyclines, e.g. doxorubicin or epirubicin – these medicines can damage heart muscle and increase the risk of heart problems with Phesgo.
- you have ever had a radiotherapy to the chest area, as it can increase the risk of heart problems.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before you are given Phesgo. See section 4 “Serious side effects” for more details about signs of heart problems to look out for.

Injection reactions

A reaction to the injection can happen. These are allergic reactions and can be severe.

If you get any serious reaction, your doctor may stop treatment with Phesgo. See section 4 ‘‘Serious side effects’’ for more details about injection related reactions to look out for during the injection and thereafter.

Your doctor or nurse will check for side effects during your injection and for:

- 30 minutes after the first injection of Phesgo.
- 15 minutes after subsequent injection of Phesgo.

If you get any serious reaction, your doctor may stop treatment with Phesgo.

Low levels of white blood cells and fever (Febrile neutropenia)

When Phesgo is given with chemotherapy medicines, the number of white blood cells may drop and fever may develop. If you have inflammation of the digestive tract (e.g. sore mouth or diarrhoea) you may be more likely to develop this side effect. If the fever persists for several days, this may be a sign of worsening of your condition and you should contact your physician.

Diarrhoea

Treatment with Phesgo may cause severe diarrhoea. Patients over 65 years of age have a higher risk of diarrhoea compared with patients younger than 65 years of age. If you get severe diarrhoea during your cancer treatment, your doctor may give you medicines to control diarrhoea. Your doctor may also stop your treatment with Phesgo until the diarrhoea is under control.

Children and adolescents

Phesgo should not be given to patients under the age of 18 years because there is no information on how it works in this age group.

Elderly patients over 65

Patients over 65 years of age are more likely to get side effects such as reduced appetite, decrease in the number of red blood cells, weight loss, tiredness, loss or altered taste, weakness, numbness, tingling or prickling sensations mainly affecting the feet and legs and diarrhoea, compared to patients younger than 65 years of age.

Other medicines and Phesgo

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and contraception

Before starting treatment, you must tell your doctor, pharmacist or nurse if you are pregnant or breast-feeding, or if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. They will discuss with you the benefits and risks for you and your baby of taking Phesgo while you are pregnant.

- Tell your doctor straight away, if you get pregnant during treatment with Phesgo or during the 7 months after stopping treatment. Phesgo may harm the unborn baby. You should use effective contraception during treatment with Phesgo and for 7 months after stopping treatment.
- Ask your doctor about whether you can breast-feed during or after treatment with Phesgo.

Driving and using machines

Phesgo may affect your ability to drive or operate machines. If during treatment you experience symptoms, such as feeling dizzy, chills, fever or any injection or allergic reactions as described in section 4, you should not drive or use machines until these symptoms disappear.

Phesgo contains Sodium

Phesgo contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially sodium-free.

3. How you are given Phesgo

Phesgo will be given to you by a doctor or nurse in a hospital or clinic as an injection under your skin (subcutaneous injection).

- Injections will be given every three weeks.
- You will get the injection first in one thigh and then in the other. You will keep getting the injection in one thigh then the other.
- Your doctor or nurse will make sure that each injection is given in a new place (at least 2.5 cm away from any previous place of injection), and where the skin is not red, bruised, tender or hard.
- Different places for injection should be used for other medicines.

Start of the treatment (loading dose)

- Phesgo 1200 mg/600 mg will be given under your skin over 8 minutes. Your doctor or nurse will check for side effects during your injection and for 30 minutes afterwards.

- You will also be given chemotherapy

Subsequent injections (maintenance doses), which will be given if the first injection have not caused severe side effects:
- Phesgo 600 mg/600 mg will be given under your skin over 5 minutes. Your doctor or nurse will check for side effects during your injection and for 15 minutes afterwards.
- You will also be given chemotherapy, depending on the doctor's prescription.
- The number of injections you will be given depends on:
  - how you respond to treatment
  - whether you are having treatment before surgery or after surgery or for disease which has spread.

For further information on loading and maintenance dose see section 6.
For further information on dosing of chemotherapy (which can cause side effects as well), please read the package leaflet for these medicines. If you have questions about them, please ask your doctor, pharmacist or nurse.

If you forget to have Phesgo

If you miss your appointment to have Phesgo make another appointment as soon as possible. Depending on how much time passed between the two visits, your doctor will decide which strength of Phesgo to give you.

If you stop having Phesgo

Do not stop your treatment with this medicine without talking to your doctor first. It is important that you are given the full course of injections at the right time every three weeks. This helps your medicine work as well as it can.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Tell a doctor or nurse straight away, if you notice any of the following side effects:
- **Heart problems:** a slower or faster heart beat than usual or fluttering of the heart and symptoms that can include cough, shortness of breath, and swelling (fluid retention) in your legs or arms.
- **Injection related reactions:** these may be mild or more severe and may include feeling sick, fever, chills, feeling tired, headache, loss of appetite, joint and muscle pains, and hot flushes.
- **Diarrhoea:** these may be mild or moderate but can be very severe or long-lasting diarrhoea, passing 7 or more watery stools in a day.
- **Low number of white blood cells** as shown in a blood test. This may or may not be with a fever.
- **Allergic reactions:** swelling of your face and throat, with difficulty in breathing, this may be a sign of a serious allergic reaction.
- **Tumour lysis syndrome** (where cancer cells die quickly). Symptoms may include:
  - kidney problems - signs include weakness, shortness of breath, fatigue and confusion,
  - heart problems - signs include fluttering of the heart or a faster or slower heart beat,
  - seizures (fits), vomiting or diarrhoea and tingling in the mouth, hands or feet.

Tell a doctor or nurse straight away, if you notice any of the side effects above.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- Hair loss
- Rash
- Inflammation of your digestive tract (e.g. sore mouth)
- Decrease in the number of red blood cells as shown in a blood test
- Muscle weakness
- Constipation
- Loss of taste, or a change in the way things taste
- Not being able to sleep
- Weak, numb, tingling or prickling sensations mainly affecting the feet and legs
- Nose bleeds
- Heartburn
- Dry, itchy or acne like skin
- Pain at the injection site, reddened skin (erythema) and bruising at the injection site
- Nail problems, such as discoloration like white or dark streaks or change in nail color
- Sore throat, red, sore or runny nose, flu-like symptoms and fever which may lead to infection of the ear, nose or throat
- Producing more tears
- Pain in the body, arms, legs, and belly

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- A feeling of numbness, prickling or tingling in your hands
- Sharp jabbing, throbbing, freezing or burning pain
- Feeling pain from something which should not be painful, such as a light touch
- Reduced ability to feel changes in temperature
- Loss of balance or coordination
- Inflammation of the nail bed where the nail and skin meet
- Condition in which the left part of the heart is not working properly with or without symptoms

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- Chest symptoms such as a dry cough or breathlessness (possible signs of 'interstitial lung disease', a condition of damage to the tissues around the air sacs in the lungs)
- Fluid around the lungs causing difficulty in breathing

If you get any of the side effects above, talk to your doctor, nurse or pharmacist.

If you get any of the above after treatment with Phesgo has been stopped, you should get in touch with your doctor immediately and say that you have previously been treated with Phesgo.

Some of the side effects which you get may be due to your breast cancer. If you are given Phesgo with chemotherapy at the same time, some side effects may also be due to these other medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Phesgo

Phesgo will be stored by the health professionals at the hospital or clinic. The storage details are as follows:
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and the vial after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).
- Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- Once the vial is open, use the solution immediately. Do not use this medicine if you notice any particles in the liquid or it is the wrong colour (see section 6).
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Phesgo contains

The active substances are pertuzumab and trastuzumab.
- **Maintenance dose:** One vial of 10 mL solution contains 600 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab. Each mL contains 60 mg of pertuzumab and 60 mg of trastuzumab.
- **Loading dose:** One vial of 15 mL solution contains 1200 mg of pertuzumab and 600 mg of trastuzumab. Each mL contains 80 mg of pertuzumab and 40 mg of trastuzumab**.**

The other ingredients are vorhyaluronidase alfa, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α-trehalose dihydrate, sucrose, L-methionine, polysorbate 20 and water for injections (see section 2 "Phesgo contains sodium").

What Phesgo looks like and contents of the pack

Phesgo is a solution for injection. It is a clear to opalescent solution, colourless to slightly brown supplied in a glass vial. Each pack contains one vial with either 10 mL or 15 mL solution.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in <{**month YYYY**}>.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

次頁以降は非公表のため削除

CORE DATA SHEET [redacted]

[redacted] 20[redacted]

PHESGO®

Pertuzumab and trastuzumab

[redacted]

[redacted]

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	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）	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）	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）	トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
販売名	フェスゴ配合皮下注 MA フェスゴ配合皮下注 IN	パージェタ点滴静注420mg/14mL	ハーセプチン注射用60 ハーセプチン注射用150	エンハーツ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用100mg カドサイラ点滴静注用160mg
会社名	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	第一三共株式会社	中外製薬株式会社
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	○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過剰発現が確認された乳癌 ○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 ○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌 ○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	○化学療法歴のある HER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のある HER2低発現の手術不能又は再発乳癌 ○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・再発の胃癌	○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法
備考	－	対照薬	対照薬	－	－
添付文書改訂日	－	2022年3月改訂（第3版）	2022年12月改訂（第5版）	2023年3月改訂（第8版）	2023年3月改訂（第5版）

＊＊2022年3月改訂（第3版、効能変更、用法変更）
＊2021年10月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22500AMX01001
販売開始	2013年9月

抗悪性腫瘍剤／抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
ペルツズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

パージェタ®点滴静注420mg/14mL
PERJETA® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	パージェタ点滴静注420mg/14mL	
有効成分	ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注)]	420mg
添加剤	L-ヒスチジン	43.5mg
	氷酢酸	9.2mg
	精製白糖	575.1mg
	ポリソルベート20	2.8mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	パージェタ点滴静注420mg/14mL
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微褐色の液
pH	6.0±0.3
浸透圧比	0.4～0.7 （生理食塩液に対する比）

＊＊4．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

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2陽性の乳癌〉

5.1 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。

5.2 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。［17.1.2参照］

〈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〉

＊＊5.3 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

＊＊5.4 *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。

＊＊5.5 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。

＊＊5.6 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。

＊＊5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17．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。［17.1.5参照］

＊＊6．用法及び用量

HER2陽性の乳癌にはトラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

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

＊＊7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.2.1 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。

7.2.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。

〈HER2陽性の乳癌〉

7.3 トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。［17.1.1-17.1.4参照］

7.4 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

8．重要な基本的注意

8.1 左室機能不全（うっ血性心不全を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［9.1.1、9.1.2参照］

8.2 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.1参照］

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・胸部への放射線治療歴のある患者
・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
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。動物試験（サル）では、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ている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心不全等の心障害があらわれるおそれがある。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 好中球減少症、白血球減少症

発熱性好中球減少症（4.1%）、好中球減少症（16.9%）、白血球減少症（7.2%）があらわれることがあり、感染症により死亡に至った例も報告されている。[8.2参照]

＊＊11.1.2 Infusion reaction（4.8%）

悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。また、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがある。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重篤なInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

＊＊11.1.3 アナフィラキシー（0.1%）、**過敏症**（2.9%）

11.1.4 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	2～5%未満	2%未満
＊＊	精神神経系	末梢性ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー等）、味覚異常	頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、神経毒性
	眼		流涙増加	眼乾燥、結膜炎、霧視、視力障害、視力低下
＊＊	消化器	下痢（38.7%）、悪心（16.1%）、嘔吐、口内炎、食欲減退、腹痛	便秘、消化不良	口内乾燥、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、肛門直腸障害（肛門の炎症、肛門周囲痛、肛門瘙痒症）、嚥下障害、胃腸炎、肛門出血、口唇炎
	循環器		駆出率減少	ほてり、高血圧、動悸、心不全、左室機能不全、頻脈、静脈炎、うっ血性心不全
	呼吸器		鼻出血、上気道感染（鼻咽頭炎等）、呼吸困難、咳嗽	鼻漏、口腔咽頭痛、鼻乾燥、胸水、発声障害
＊＊	皮膚	脱毛症（17.0%）、発疹（16.8%）、爪の障害（10.6%）、瘙痒症	皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚炎、爪感染（爪囲炎等）	紅斑、皮膚色素過剰、ざ瘡
	肝臓		ALT増加	AST増加、γ-GTP増加
	腎臓			排尿困難
	血液	貧血	血小板減少症	ヘモグロビン減少、血小板数減少、リンパ球減少症
＊＊	その他	疲労（16.1%）、筋骨格痛（筋肉痛等）（10.3%）、無力症、粘膜障害（粘膜の炎症等）、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫）、関節痛	発熱、筋痙縮、注入に伴う反応、四肢痛、悪寒、体重減少	背部痛、疼痛、低マグネシウム血症、低カリウム血症、尿路感染、脱水、倦怠感、胸痛、月経障害、カンジダ感染、インフルエンザ様疾患、胸部不快感、筋力低下、注射部位反応、体重増加、ヘルペスウイルス感染、蜂巣炎、体液貯留、熱感、リンパ浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＊**14.1.1** 調製前に目視によりバイアル中に不溶性異物がないことを確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

＊**14.1.3** 調製時はバイアルから本剤溶液を14mL抜き取り、日局生理食塩液250mLに添加した後、静かに転倒混和し、目視により不溶性異物がないことを確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

＊14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与時には、他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗ペルツズマブ抗体は、国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA試験）の本剤群386例中11例（2.8%）、プラセボ群372例中23例（6.2%）に検出されたが、抗ペルツズマブ抗体発現と明らかに関連したアナフィラキシー/過敏症は認められていない。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では366例中2例（0.5%）で抗ペルツズマブ抗体が検出され、共に過敏症が発現した。なお、使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中のペルツズマブ及び抗トラスツズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。

16. 薬物動態

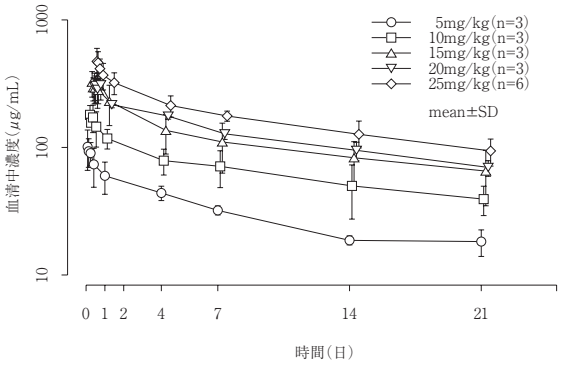
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

進行固形癌患者に本剤5～25mg/kgを90分間[注1)]で点滴静注したとき、ペルツズマブの薬物動態は以下のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は5～25mg/kgの用量域で用量比例性を示した。全身クリアランス及び定常状態の分布容積は、投与量によらず同様の値を示した[1)]。

注1）本剤の承認された用法・用量は、初回投与時840mg、2回目以降420mg、投与時間60分、3週間間隔投与である。

単回投与後の血清中濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (days)	CL (mL/day/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
5 (n=3)	105±32.4	902±121	11.1±0.5	5.62±0.82	90.2±12.8
10 (n=3)	181±32.6	2230±773	14.4±2.7	4.82±1.53	93.7±18.7
15 (n=3)	320±73.2	3970±1740	16.8±4.0	4.25±1.66	94.1±40.9
20 (n=3)	340±51.3	4150±507	15.0±2.6	4.87±0.58	99.6±10.8
25 (n=6)	498±108	6060±1900	16.3±5.9	4.54±1.66	94.7±12.3

（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

前治療歴のないHER2陽性転移・再発乳癌患者に本剤（初回投与時840mg、2回目以降420mg）、トラスツズマブ（初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kg）及びドセタキセル（75mg/m^2）[注2)]を3週間間隔で併用したとき、ペルツズマブの血清中濃度推移は、以下のとおりであった[2)]（日本人データ）。

注2）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m^{2}に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m^2（ただし、75mg/m^{2}まで増量可能）である。

トラスツズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血清中濃度推移

サイクル	ペルツズマブの血清中濃度（μg/mL）	
	トラフ濃度	ピーク濃度
1	-	272±94.8(n=4)
3	53.9±7.67(n=4)	195±40.7(n=4)
6	52.8±11.4(n=3)	214±21.5(n=3)
9	62.3±16.5(n=4)	212±29.4(n=4)
12	60.9±26.7(n=4)	219±41.8(n=4)
15	59.2±19.0(n=3)	228±31.6(n=3)

（平均値±標準偏差）

16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

HER2陽性転移・再発乳癌患者を含む各種固形癌患者440例（日本人22例を含む）の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CLは血清アルブミンが高値の患者で低下、除脂肪体重が高値の患者で上昇し、また、V_c、V_pは除脂肪体重が高値の患者で上昇したが、その程度は大きくなく除脂肪体重及び血清アルブミンに基づく用量調節の必要はないと考えられた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[3)]。

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

CL (L/day)	V_c (L)	V_p (L)	$t_{1/2}$ (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2陽性の乳癌〉

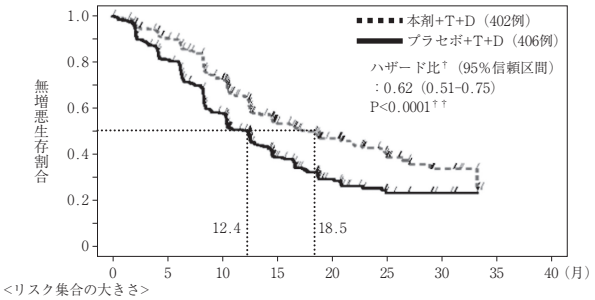
17.1.1 国際共同第III相試験（CLEOPATRA試験）

転移・再発乳癌に対する前治療歴のないHER2陽性（IHC法3+又はFISH法陽性）転移・再発乳癌患者808例（国内53例を含む）を対象に、プラセボ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル（プラセボ+T+D群）と本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル（本剤+T+D群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後は本剤及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは75mg/m^{2}を3週間間隔で投与した[注1)]。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、プラセボ+T+D群に比べて本剤+T+D群で有意な延長が認められた[4)]。［7.3参照］

また、安全性についてはドセタキセル、トラスツズマブ及び本剤が併用投与された407例（日本人26例を含む）において、副作用が396例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢236例（58.0%）、脱毛症232例（57.0%）、倦怠感212例（52.1%）、好中球減少症207例（50.9%）、悪心149例（36.6%）、爪の異常145例（35.6%）、ニューロパチー126例（31.0%）、発疹125例（30.7%）等であった。

注1）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m^{2}に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m^2（ただし、75mg/m^{2}まで増量可能）である。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

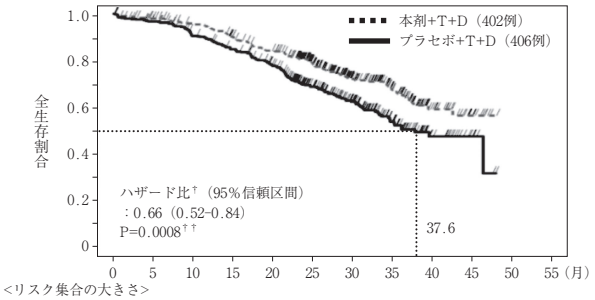


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+T+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier曲線

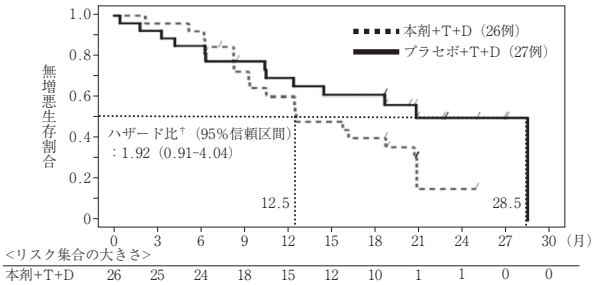


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ+T+D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

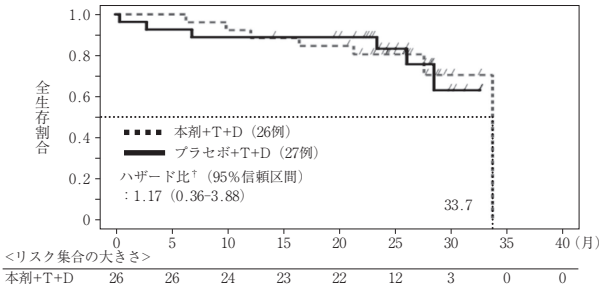


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	26	25	24	18	15	12	10	1	1	0	0
プラセボ+T+D	27	25	23	19	17	15	15	7	4	2	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	26	26	24	23	22	12	3	0	0
プラセボ+T+D	27	25	24	23	21	13	4	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D

17.1.2 国際共同第III相試験（APHINITY試験）

HER2陽性（IHC法3+又はFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術後患者（①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③（ⅰ）組織学的/核グレードがGrade3、（ⅱ）HR陰性、（ⅲ）35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者）4,804例（国内302例を含む）を対象に、術後薬物療法としてプラセボ＋トラスツズマブ＋化学療法[注2]（プラセボ群）と本剤＋トラスツズマブ＋化学療法[注2]（本剤群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブは1年間投与した。主要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、プラセボ群に比べて本剤群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ0.77（95%信頼区間：0.62～0.96）及び1.13（95%信頼区間：0.68～1.86）であった[5)]。［5.2、7.3参照］

また、安全性については、本剤及びトラスツズマブが投与された2,364例（日本人147例を含む）において、副作用が1,538例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢780例（33.0%）、発疹346例（14.6%）、疲労280例（11.8%）、悪心206例（8.7%）、筋骨格痛166例（7.0%）、爪の障害165例（7.0%）、好中球減少症157例（6.6%）、口内炎141例（6.0%）等であった。

注2）アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3週間を1サイクルとして、FEC療法（5-FU500～600mg/m^2、エピルビシン90～120mg/m^2[注3]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、FAC療法（5-FU500～600mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、EC療法（エピルビシン90～120mg/m^2[注3]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）又はAC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）のいずれかを3～4サイクル投与した後、本剤（又はプラセボ）＋タキサン系薬剤（ドセタキセル75mg/m^2[注1]又はパクリタキセル80mg/m^2[注4]）＋トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして3～4サイクル投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した[注4]。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3週間を1サイクルとして、本剤（又はプラセボ）＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量（最大900mg/bodyまで[注5]）を6サイクル同時併用投与した。

注3）国内において承認されている用量は100mg/m^{2}である。

注4）国内において承認されている用量は210mg/m^2（A法、少なくとも3週間休薬）又は100mg/m^2（B法、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬）である。

注5）国内において承認されている用量は300～400mg/m^{2}である。

APHINITY試験の有効性に関する成績

	本剤群	プラセボ群
IDFS[注6)]		
イベント発現例数（発現率）	171（7.1%）	210（8.7%）
3年IDFS［95% 信頼区間］	94.1%［93.1-95.0］	93.2%［92.2-94.3］
ハザード比［95% 信頼区間］	0.81［0.66-1.00］	
P値[注7)]	0.0446	

注6）乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注7）層別Log-rank検定（両側有意水準5%）

17.1.3 海外第II相試験（NEOSPHERE試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）417例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ＋ドセタキセル（T+D群）、本剤＋ト

ラスツズマブ＋ドセタキセル（本剤+T+D群）、本剤＋トラスツズマブ（本剤+T群）[注8]、本剤＋ドセタキセル（本剤+D群）[注8]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m^2[注1]を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間を1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べて本剤+T+D群で有意に高かった。[7.3参照]
また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、本剤+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、本剤+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、本剤+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、本剤+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった[6]。

注8）本剤の承認された用法・用量は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

	T+D群 n=107	本剤+T+D群 n=107	本剤+T群 n=107	本剤+D群 n=96
pCR [95% 信頼区間]	29.0% [20.6-38.5]	45.8% [36.1-55.7]	16.8% [10.3 -25.3]	24.0% [15.8-33.7]
P値[注9]	-	0.0141（vs. T+D群）	0.0198（vs. T+D群）	0.0030（vs.本剤+T+D群）

注9）Cochran Mantel-Haenszel検定（Simes法による多重性調整P値を算出、有意水準を両側20%とした）

17.1.4 海外第II相試験（TRYPHAENA試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法として本剤＋トラスツズマブ＋化学療法[注10]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。[7.3参照]
また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、悪心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった[7]。

注10）A群：3週間を1サイクルとして、本剤＋トラスツズマブ＋FEC療法（5-FU500mg/m^2、エピルビシン100mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2）を3サイクル投与した後、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1]を3サイクル投与した。
B群：3週間を1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1]を3サイクル投与した。
C群：3週間を1サイクルとして、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量を6サイクル投与した。

〈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〉

＊＊17.1.5 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注11]HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注12]30例を対象に、本剤をトラスツズマブと併用で投与した。本剤は初回840mg、2回目以降420mg、トラスツズマブは初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[8]。［5.7参照］

注11）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注12）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。
腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性
血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、HER2のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメインⅡに特異的に結合し、リガンド刺激によるHER2/HER3のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる[9),10)]。
標的細胞としてKPL-4細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球を用いた試験系では、本薬による抗体依存性細胞障害活性が認められた[11)]。

18.2 抗腫瘍効果

本薬はHER2を高発現するヒト乳癌由来BT474JB細胞株を皮下移植したマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した[12)]。また、HER2を高発現するヒト乳癌由来KPL-4細胞株を同所移植したマウスにおいて、トラスツズマブとの併用で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）
（Pertuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1043}H_{1604}N_{272}O_{336}S_6$）
重鎖（$C_{2195}H_{3387}N_{583}O_{672}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

14mL×1バイアル

＊＊23．主要文献

1）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相臨床試験JO17076）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1）
2）反復投与時の薬物動態（国際共同第Ⅲ相臨床試験CLEOPATRA試験サブスタディ）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.2.2）
3）母集団薬物動態解析（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.1）
4）臨床成績CLEOPATRA試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.5.4.1.2.2）
5）臨床成績APHINITY試験
6）臨床成績NEOSPHERE試験
7）臨床成績TRYPHAENA試験
8）臨床成績TRIUMPH試験
9）Franklin MC, et al. Cancer Cell. 2004;5:317-28.
10）Agus DB, et al. Cancer Cell. 2002;2:127-37.
11）Scheuer W, et al. Cancer Res. 2009;69:9330-6.
12）薬理試験（HER2高発現ヒト乳癌株BT474JB移植モデルにおける抗腫瘍効果）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

＊＊2022年12月改訂（第5版）
＊2022年3月改訂（第4版、効能変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：4年

抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体　抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[注2)]

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
販売開始	2004年8月	2001年6月

ハーセプチン®注射用60
ハーセプチン®注射用150
HERCEPTIN® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、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。［8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

- **アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者**
- **胸部へ放射線を照射中の患者**
- **心不全症状のある患者**
- **冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者**
- **高血圧症の患者又はその既往歴のある患者**

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［9.1.8、11.1.2、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物　54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.34mg L-ヒスチジン　0.86mg ポリソルベート20　0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物　136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.36mg L-ヒスチジン　2.16mg ポリソルベート20　0.6mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

＊＊3.2 製剤の性状

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。	
pH	5.8～6.4	
浸透圧	55～70mOsm/kg	

＊4．効能又は効果

○HER2過剰発現が確認された乳癌
○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
○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
○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

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

5.1 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈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〉

5.2 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈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〉

＊5.6 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

＊5.7 *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。

＊5.8 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。

＊5.9 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.10 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。［17.1.12参照］

＊6．用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。
HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。
HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用でB法を使用する。
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・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.2.2 本剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。［17.1.9参照］

〈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〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心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。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.9参照］

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ　エムタンシン及びトラスツズマブ　デルクステカンとの取り違えに注意すること。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法（A法、B法）、術後薬物療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)-3)] 等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.5 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 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

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.8 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。［1.3、11.1.2、11.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後最低7カ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg反復投与）が報告されている[4)]が、胎児への影響は報告されていない。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験（サル）において、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている[5)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照］

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、め

まい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等）が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎（0.2%）、肺線維症（頻度不明）、肺炎（アレルギー性肺炎等を含む）（0.3%）、急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少（4.4%）、**好中球減少**（6.9%）、**血小板減少**（1.9%）、**貧血**（3.7%）

11.1.5 肝不全（0.1%未満）、**黄疸**（0.1%）、**肝炎**（0.1%）、**肝障害**（0.5%）

11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

11.1.7 昏睡（頻度不明）、**脳血管障害**（0.2%）、**脳浮腫**（頻度不明）

11.1.8 敗血症（0.2%）

＊**11.1.9 腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌（術後薬物療法）に対する国際共同試験［HERA試験]、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験［ToGA試験]、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験［HUON-003-01試験］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・直腸癌に対する国内臨床試験［TRIUMPH試験］を含む。

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐（16.8%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、瘙痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			ＡＳＴ増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染（鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等）、胸部不快感、骨痛、頚部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、瘙痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 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

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧

	10%以上	2～10%未満	2%未満
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

	30%以上	20～30%未満	20%未満
消化器			口内炎、上腹部痛、嘔吐、食欲不振
呼吸器		胸水	気管支炎、呼吸困難
皮膚			爪甲剥離症、皮膚乾燥、脱毛症
肝臓		ALT増加	
眼			流涙増加
血液			リンパ球数減少
その他	倦怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症		体重増加、顔面浮腫、発熱、低カルシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加

＊11.2.5 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

	20%以上	10～20%未満	10%未満
消化器	下痢（36.7%）	口内炎	食欲不振
皮膚			発疹
その他		倦怠感	

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 4\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 2\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

・B法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 8\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 6\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

＊＊**14.1.3** ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

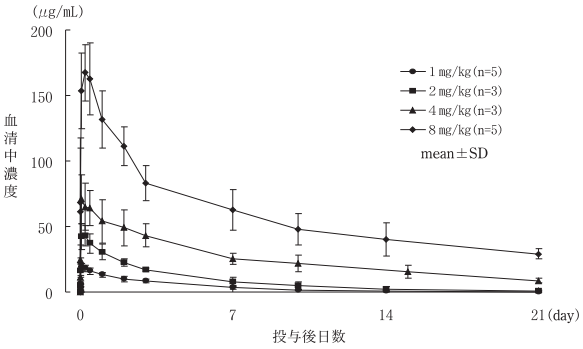
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg[注1)]では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス（CL）は投与量の増加に伴って低下した。分布容積（V_d）では、投与量の増加に伴う変化は認められず、ほぼ血漿容量に相当した[6)]。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



単回投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	症例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_d（mL/kg）
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与（B法）である。

16.1.2 反復投与時

(1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった[7)]。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

投与量（mg/kg）	症例数	C_{min}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1、8mg/kg：mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後薬物療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[8)]。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症　例	症例数	C_{min} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg・day/mL)	CL_{ss} (L/day)	$t_{1/2}$注2) (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注2）最終相の半減期

(3) HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原（腫瘍から遊離したHER2細胞外領域）ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた[9]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10～500mgを単回投与）したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期（$t_{1/2}$）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった[10]（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min}注3) (μg/mL)	C_{max}注3) (μg/mL)	AUC注3) (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注3）A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した[11]。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg注1)を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった[13]。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった[14]。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）注1)。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった[15]。

副作用は14/18例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST増加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	−	−	−	1	4	1	6
2mg/kg	−	−	1	−	2	−	3
4mg/kg	−	1	−	−	2	−	3
8mg/kg	1	−	2	1	1	1	6
計	2（11.1）		3	2	9	2	18

NE：Not Evaluate　　症例数（%）

上記18例における本剤の投与期間は1～10週（中央値：10週）であった。また、高齢者（65歳以上）への投与は行われなかった。

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与（B法）である。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与）注1)。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった[16]。

副作用は28/46例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間投与）注1)。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった[17]。

副作用は22/39例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン＋シクロホスファミド（AC）併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3＋群が9.05カ月、2＋群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3＋群が7.14カ月、2＋群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例（55.9%）、パクリタキセル併用群が38/92例（41.3%）であった[18]。

副作用はAC併用群では122/143例（85.3%）、パクリタキセル併用群では78/91例（85.7%）に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（H0649g試験）

前化学療法1～2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例（15.3%）、評価可能例207例のうち奏効例は34例（16.4%）であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3＋群が3.3カ月、2＋群が1.9カ月であった[19]。

副作用は182/213例（85.4%）に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.6 海外臨床試験（H0650g試験）

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与注1)）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例（21.2%）、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例（27.6%）であった[20]。

副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例（67.8%）、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例（85.5%）に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.7 海外臨床試験（H0659g試験）［H0648g試験からの継続試験］

海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した（放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能）。評価可能例155例のうち奏効例は22例（14.2%）であった[21]。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.8 海外臨床試験（H0693g試験）

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。評価可能例の奏効例は 5/154例（3.2%）であった[22]。副作用は240/360例（66.7%）に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法（適応となる場合）を完了した患者を対象注2)とし、本剤を初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント[注3]発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%（3/41）、対照群13.0%（6/46）であった[23]。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、悪心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%（367/1,553）で、1年投与群（23.6%［367/1,552］）に比べて有意な改善は認められなかった（HR：0.99、P＝0.86）[24]。

また、安全性については、3,355例（1年投与群1,682例、2年投与群1,673例）が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率（LVEF）低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた［グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%（275/1,682例）、2年投与群20.4%（342/1,673例）、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%（69/1,682例）、2年投与群7.2%（120/1,673例）］。［7.2.2参照］

注2）HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注3）乳癌の再発（部位を問わない）、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発症、死亡（死因は問わない）

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント[注3]発現例数（発現率）	ハザード比	P値
観察期間中央値12カ月時点	対照群	1693	219（12.9%）	0.54	＜0.0001
	1年投与群	1693	127（ 7.5%）		
観察期間中央値8年時点	対照群[注4]	1697[注5]	570（33.6%）	0.76	＜0.0001
	1年投与群	1702[注5]	471（27.7%）		

注4）対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注5）観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈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〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）

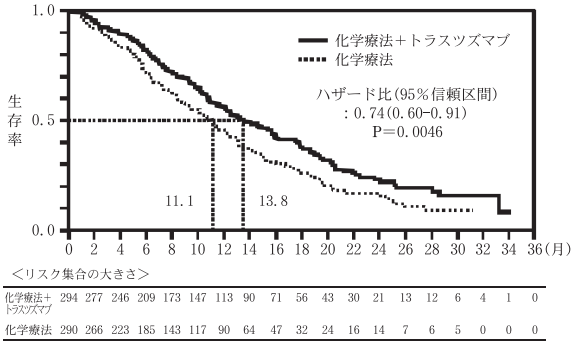
HER2過剰発現（IHC法3＋又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン＋シスプラチン又はフルオロウラシル＋シスプラチン）と化学療法＋本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m^{2}の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m^{2}の5日間持続静脈内投与[注6]とシスプラチン80mg/m^{2}の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法＋本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン＋シスプラチンが511例、フルオロウラシル＋シスプラチンが73例であった。国内では、全例（101例）においてカペシタビン＋シスプラチンが使用された[25]。

ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、悪心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、悪心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26例（51.0%）、しゃっくり20例（39.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（37.3%）、便秘18例（35.3%）等であった。［5.4、7.3参照］

注6）フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

単独で使用する場合：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法＋トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

17.1.11 国内第Ⅱ相試験（HUON-003-01試験）

HER2陽性（IHC法3＋、又はIHC法2＋かつDISH法陽性[注7]）の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者16例を対象に、本剤をドセタキセルと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ドセタキセルは70mg/m^{2}をいずれも3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大8サイクル継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく中央判定による奏効率［95%信頼区間］は60.0%［32.3,83.7］であった[26]。副作用は12/16例（75.0%）に発現した。主な副作用は、好中球数減少10例（62.5%）、貧血9例（56.3%）、白血球数減少9例（56.3%）、倦怠感6例（37.5%）、末梢性浮腫6例（37.5%）、低アルブミン血症5例（31.3%）、注入に伴う反応4例（25.0%）、ALT増加4例（25.0%）、胸水4例（25.0%）等であった。

注7）登録された16例全例がIHC法3＋であった。

〈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〉

＊17.1.12 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注8] HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注9] 30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[27]。［5.10参照］

注8）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注9）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生

型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する[28),29)]。

また、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる[30)]。

18.2 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌（MCF7-HER2、BT-474（細胞当たりのHER2レセプター数＝1.0×10^6））及びヒト胃癌（NCI-N87）に対し抗腫瘍効果が認められた[31)-33)]。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[34)]。

MCF-7-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg（3回投与）の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg（6回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した[31),33)]。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg（8～10回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された[32)]。

18.3 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、$Na^{51}CrO_4$で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した（37℃、5%CO_2）。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞184A1株（HER2発現レベル[注)]＝0.3）
ヒト乳癌細胞MCF7株（HER2発現レベル＝1.2）
ヒト胃癌細胞MKN7株（HER2発現レベル＝16.7）
ヒト乳癌細胞SK-BR-3株（HER2発現レベル＝33.0）
注）ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞傷害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ（作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の時、それぞれR^2＝0.93、0.92、0.87、0.66）、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞傷害活性を発揮することが示された[29)]。ただし、HER2低発現の腫瘍株（MCF7）では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用（トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた）は認められなかった[28)]。

18.4 HER2分子数の抑制作用

ヒト乳癌細胞SK-BR-3（HER2高レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝9.0×10^5））及びMCF7（HER2低レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝2.2×10^4））を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した[30)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

21．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。

＊＊22．包装

〈ハーセプチン注射用60〉
1バイアル
〈ハーセプチン注射用150〉
1バイアル

＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量の追加
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
4）動物実験　胎児移行性（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
5）動物実験　乳汁中移行（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2）
6）国内第Ⅰ相試験－初回投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-1-2）
7）国内第Ⅰ相試験－反復投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-4）
8）社内資料：薬物動態〈HERA試験におけるPKサブスタディ－中間解析結果〉
9）海外第Ⅲ相試験－反復投与（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-3）
10）Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9.
11）動物実験　臓器・組織中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
12）動物実験　代謝物（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
13）国内第Ⅰ相試験－排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-2-1）
14）動物実験　尿糞中排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-1）
15）国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.1-1-1-1）
16）海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-1）
17）海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-2）
18）海外第Ⅲ相試験（H0648g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-1）
19）海外第Ⅲ相試験（H0649g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-2）
20）海外臨床試験（H0650g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-1）
21）海外臨床試験（H0659g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-2）
22）海外臨床試験（H0693g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-3）
23）社内資料：臨床成績〈HERA試験－中間解析結果〉
24）Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8.
25）社内資料：臨床成績〈ToGA試験〉
26）社内資料：国内第Ⅱ相試験〈HUON-003-01試験〉
27）社内資料：臨床成績〈TRIUMPH試験〉
28）Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63.
29）作用機作〈抗体依存性細胞障害作用（ADCC）〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-1）
30）作用機作〈HER2受容体数抑制作用〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-5）
31）Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49.
32）Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31.
33）Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805.
34）社内資料：抗腫瘍効果〈ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討〉

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

**2023年 3 月改訂(第 8 版、効能変更)
*2022年11月改訂(第 7 版、効能変更)

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

07

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年 5 月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1)HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2)
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)[注2)]107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1)1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2)本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)](生理食塩液対比)
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3)本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

**4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ 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・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

*5.1 トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による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。

5.2 本剤の術前・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。

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

**5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

**5.4 本剤の術前・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。

**5.5 HER2低発現の定義について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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低発現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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.3 参照]

〈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・再発の胃癌〉

5.6 「17. 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。[17.1.4 参照]

5.7 トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法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。

5.8 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.9 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。

6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈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・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

®登録商標

*7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌	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・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率（ＬＶＥＦ）低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症			回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6等）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 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
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(10.6%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(58.2%)

好中球数減少(39.1%)、貧血(31.2%)、白血球数減少(26.3%)、血小板数減少(24.7%)、リンパ球数減少(10.6%)、発熱性好中球減少症(1.3%)等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.7%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
** 皮膚	脱毛症(36.9%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
* 精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
** 消化器	悪心(71.5%)、嘔吐(36.6%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
* 肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			心電図QT延長、駆出率減少、心不全
** その他	疲労(49.2%)、食欲減退(31.1%)	体重減少	筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、末梢性浮腫、ドライアイ、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.2 参照]

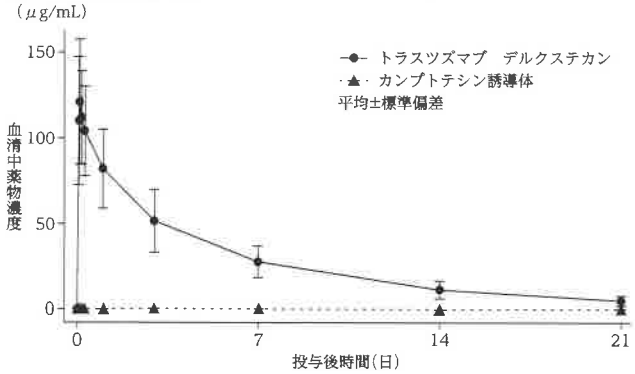
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50~6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93~75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
－：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00~7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75~7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ　デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11)、12)](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3~71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例(23.3%)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。
注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注3]HER2陽性[注4]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[14]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準[両側]=0.000204)。

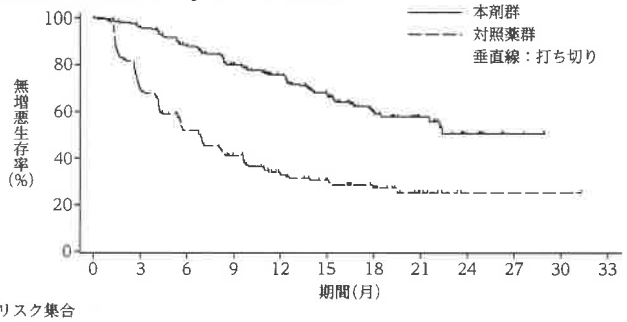
本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が252例(98.1%)に認められた。主な副作用は、悪心187例(72.8%)、疲労115例(44.7%)、嘔吐113例(44.0%)、好中球数減少110例(42.8%)、脱毛症93例(36.2%)、貧血78例(30.4%)、白血球数減少77例(30.0%)等であった。

また、日本人集団において、間質性肺疾患は36例中8例(22.2%)に認められた。

注3)次のいずれかの患者を対象とした。
・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注4)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合												
本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

化学療法歴のある[注5]HER2低発現[注6]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[15]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容体陰性63例を含む)での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群9.9[9.0～11.3]ヵ月、医師選択治療群5.1[4.2～6.8]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.40～0.63]、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準[両側]=0.05)。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(ホルモン受容体陽性集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.48～0.86]、層別ログランク検定：$P=0.0028$、有意水準[両側]=0.00748、全体集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.49～0.84]、層別ログランク検定：$P=0.0010$、有意水準[両側]=0.00748)。

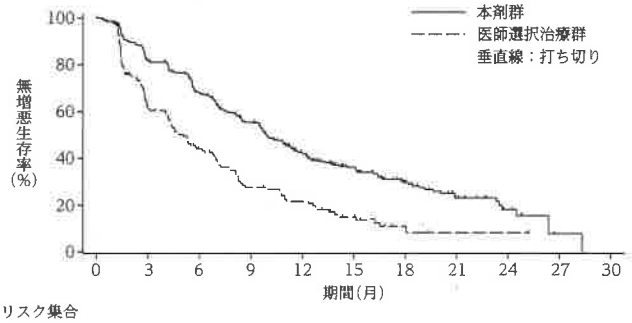
本剤群371例(日本人56例を含む)において、副作用が357例(96.2%)に認められた。主な副作用は、悪心271例(73.0%)、疲労177例(47.7%)、脱毛症140例(37.7%)、嘔吐126例(34.0%)、貧血123例(33.2%)、好中球数減少123例(33.2%)等であった。

また、日本人集団において、間質性肺疾患は56例中15例(26.8%)に認められた。[5.3、5.5 参照]

注5)手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた(術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす)。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

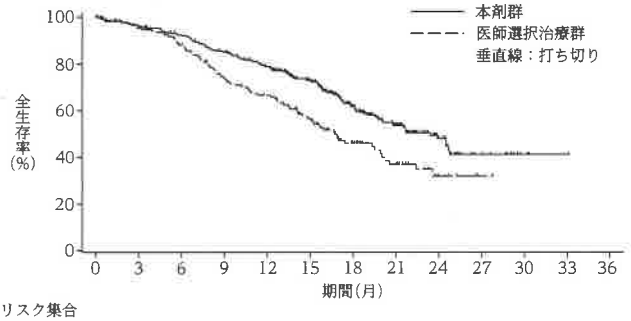
注6)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合											
本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合												
本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈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・再発の胃癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注7]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4),16)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9～60.5]%、医師選択治療群で14.3[6.4～26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した($P<0.0001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.59[0.39～0.88]、層別ログランク検定：$P=0.0097$、有意水準[両側]=0.0202)。

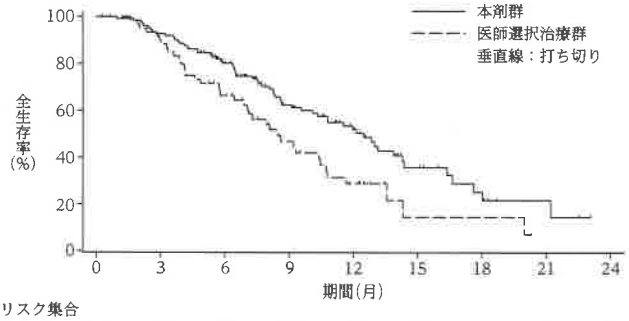
本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が122例(97.6%)に認められた。主な副作用は、好中球数減少78例(62.4%)、悪心72例(57.6%)、食欲減退66例(52.8%)、貧血51例(40.8%)、血小板数減少48例(38.4%)、白血球数減少47例(37.6%)、倦怠感43例(34.4%)、下痢31例

注7)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

(24.8%)、脱毛症28例(22.4%)、リンパ球数減少27例(21.6%)、嘔吐26例(20.8%)等であった。
また、日本人集団において、間質性肺疾患は99例中11例(11.1%)に認められた。[5.6 参照]

注7)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[17]。

**18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[18]。また、トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片等をそれぞれ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した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

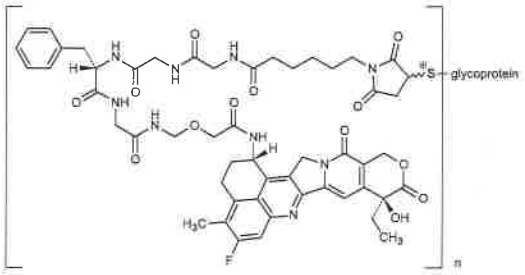
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、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・再発の胃癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

100mg　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
*14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験)(2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1)
**15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U303試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
16) Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
17) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
18) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
19) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

2023年3月改訂（第5版、再審査結果）
＊2022年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗HER2[注1)]抗体チューブリン重合阻害剤複合体
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

カドサイラ®点滴静注用100mg
カドサイラ®点滴静注用160mg
KADCYLA® for Intravenous Infusion

	点滴静注用100mg	点滴静注用160mg
承認番号	22500AMX01816	22500AMX01817
販売開始	2014年4月	2014年4月

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 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。

1.2 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）に対し過敏症（過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤なInfusion reactionを含む）の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
有効成分	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 106mg	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 171mg
添加剤	1バイアル中 精製白糖　318mg コハク酸　6.3mg 水酸化ナトリウム　2.4mg ポリソルベート20　1.1mg	1バイアル中 精製白糖　514mg コハク酸　10.1mg 水酸化ナトリウム　3.9mg ポリソルベート20　1.7mg

注1）本剤は注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ　エムタンシン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。

注2）本剤を構成するトラスツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

＊3.2 製剤の性状

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色の塊	
浸透圧比	約0.7 （生理食塩液に対する比）	
注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	4.7～5.3	
浸透圧	157～261mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。

5.2 本剤は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

5.3 本剤の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

5.4 術前薬物療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のpCRの定義等について、「17．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、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として1回3.6mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 初回投与時は90分かけて投与すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7.3 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

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

〈HER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

7.3.1 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

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

7.3.2 AST、ALT増加による休薬、減量及び中止基準

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

7.3.3 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

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

7.3.4 血小板減少症による休薬及び減量基準

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

7.3.5 末梢神経障害による休薬基準

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

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

7.3.6 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
LVEF≥50%		継続
45%≤LVEF<50%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF<50%が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<45%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<45%が認められた場合は中止すること。
・症候性うっ血性心不全 ・Grade 3又は4の左室収縮機能不全(LVSD) ・Grade 3もしくは4の心不全、又はLVEF<45%を伴うGrade 2の心不全		中止

7.3.7 ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (>3～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.8 AST増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>3～5×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.9 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン>1.0～2.0×ULN	休薬：総ビリルビン≤1.0×ULNに回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン>2.0×ULN	中止

7.3.10 結節性再生性過形成（NRH）による中止基準

Grade	処置
全てのGrade	中止

7.3.11 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (<75,000～25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (<25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.12 末梢神経障害による休薬基準

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

7.3.13 間質性肺疾患による中止基準

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

7.3.14 放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3又は4	中止

GradeはNCI CTCAE（ver.4.0）に準じる。
ULN：正常値上限

8. 重要な基本的注意

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.2 肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン等）を行うこと。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、門脈圧亢進症の症状等について観察を十分に行い、発現が疑われる場合には肝生検等の実施を考慮すること。[11.1.5参照]

8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血小板数を測定し、出血に関する症状の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.6参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。[13.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 安静時呼吸困難等の症候性の肺疾患のある患者

肺臓炎があらわれることがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・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
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.1.4 血小板数減少のある患者

出血のおそれがある。[8.3、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

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。本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するDM1の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するトラスツズマブを用いた動物実験において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験において、本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1は、主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆されているため、CYP3Aを強く阻害する薬剤と併用する際には注意すること。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。
放射線療法 [11.1.1参照]	放射線肺臓炎があらわれるおそれがある。放射線肺臓炎が認められた場合には、適切な処置、または中止を検討すること。	放射線肺臓炎等の間質性肺疾患のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.3%）

呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の症状を伴う肺臓炎、間質性肺炎又は放射線肺臓炎があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 心障害（2.4%）

左室駆出率（LVEF）低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあり、重度の心障害に至った例も報告されている。[8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 過敏症（1.7%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.4 Infusion reaction（5.4%）

呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。これらの症状は、主に本剤の初期の投与時にあらわれやすい。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.5 肝機能障害（28.2%）、**肝不全**（頻度不明）

AST増加（23.2%）、ALT増加（18.5%）、血中ビリルビン増加（5.1%）等の肝機能障害があらわれることがある。肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されている。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、結節性再生性過形成が診断された場合には、投与を中止すること。[8.2参照]

11.1.6 血小板減少症（28.0%）

血小板減少症があらわれることがあり、頭蓋内出血等の重度の出血（0.2%）により死亡に至った例も報告されている。[8.3、9.1.4参照]

11.1.7 末梢神経障害（13.8%）

しびれ等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛（15.4%）、味覚異常	錯感覚、めまい、不眠症、嗜眠	うつ病、感覚鈍麻、傾眠、神経毒性、嗅覚錯誤、平衡障害、片頭痛
消化器	悪心（34.6%）、嘔吐（11.7%）、便秘（11.1%）、口内乾燥（10.7%）、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、歯肉出血、腹部膨満	腹部不快感、歯周病、胃食道逆流性疾患、消化管出血、胃炎、口腔内出血、鼓腸、痔核、消化器痛、口腔内痛、口唇乾燥
循環器		高血圧、動悸、ほてり	低血圧、頻脈
呼吸器	鼻出血（16.5%）	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、口腔咽頭痛	鼻閉、鼻乾燥
皮膚	発疹、爪の異常	そう痒症、皮膚乾燥、皮膚炎、脱毛症、皮下出血、紅斑	紫斑、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	関節痛（10.4%）、筋骨格痛	筋痙縮	筋力低下、筋骨格硬直
耳		回転性めまい	耳鳴
眼		流涙増加、視力障害（霧視、視力低下等）、眼乾燥、結膜炎	眼充血、眼そう痒症、眼痛、結膜出血、眼刺激
代謝	食欲減退（10.5%）、血中ALP増加	血中カリウム減少	脱水、血中アルブミン減少、高血糖、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加
生殖器			腟出血
血液	貧血、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少	
その他	倦怠感（34.4%）、疼痛（背部痛、四肢痛等）、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫等）、体重減少、鼻咽頭炎、粘膜の炎症、尿路感染、上気道感染、胸痛、鼻炎、挫傷	肺炎、注射部位反応、血腫、カンジダ症、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渇、インフルエンザ、胃腸炎、体重増加

13．過量投与

海外臨床試験の本剤過量投与例において、死亡例が報告されている。過量投与にみられる主な症状は、血小板減少症であった。[8.4参照]

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

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

14.1.3 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫れ、壊死等の事象をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1のラット骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた。[9.4.2参照]

16．薬物動態

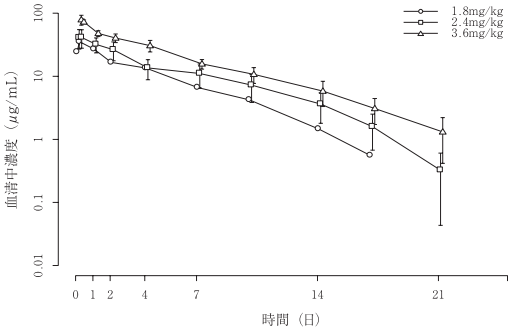
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者10例に本剤1.8、2.4又は3.6mg/kg[注1)]を90分（±10分）間点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{inf}はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及び$V_{d,ss}$は投与群間で同様の値の範囲内にあった。$t_{1/2}$は投与群間で大きく異ならなかった。以上のことから、血清中トラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態は検討した範囲内で線形性を示した[1)]。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者30例に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときの$V_{d,ss}$の平均値は54.9mL/kgであり、ほぼ血漿容量に相当した[2)]。

注1）承認された用法・用量は3.6mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシン濃度推移



平均値±標準偏差

単回投与時のトラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態パラメータ

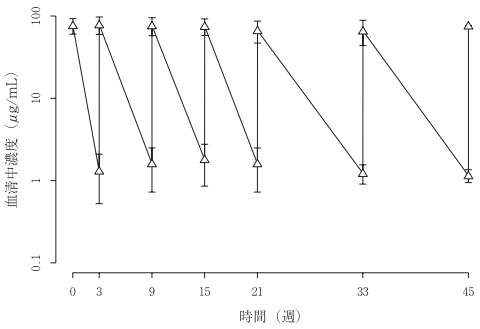
投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1.8 (n=1)	35.3	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (n=4)	43.4 ±15.2	204 ±70.5	2.88 ±0.317	13.4 ±6.34	67.6 ±20.3
3.6 (n=5)	82.0 ±10.0	346 ±41.1	3.74 ±1.15	10.6 ±1.26	59.1 ±6.62

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者32例に本剤3.6mg/kgを3週間間隔で90分間（±10分、忍容性が確認された場合、2回目以降30分間（±10分）に短縮可能）点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中トラスツズマブ　エムタンシンの蓄積はほとんど認められなかった[3)]。

反復投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシンのトラフ濃度及びピーク濃度



平均値±標準偏差（n=2～28）

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

本剤を構成するDM1をヒト血漿に20ng/mLの濃度で添加した際の血漿蛋白結合率は93.2%であった[4)]。

16.4 代謝

トラスツズマブ　エムタンシンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。血漿中代謝物として、DM1及びMCC-DM1[注2)]がトラスツズマブ　エムタンシンと比較して低い濃度で検出された。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときのサイクル1における血漿中DM1及び血漿中MCC-DM1はともに投与後30分にピーク値を示し、その値は各々3.79±0.950ng/mL（28例）、8.65±3.03ng/mL（28例）であった。Lys-MCC-DM1[注3)]はほとんど検出されなかった[3)]。ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験で、DM1は主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆された[5)]。[10.参照]

注2）MCC-DM1：DM1とMCCリンカーが結合した状態で遊離した代謝物

注3）Lys-MCC-DM1：リシン残基とともにMCC-DM1が遊離した代謝物

16.5 排泄

*In vitro*試験から、DM1はP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示唆された[6)]。またDM1を^{3}H標識したトラスツズマブ　エムタンシンをラットに単回静脈内投与したとき、DM1、Lys-MCC-DM1及びMCC-DM1を含む異化代謝物は主に糞中に排泄され（50%）、尿中への排泄は少なかった（8.2%）[7)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者での薬物動態

HER2陽性進行・再発乳癌のうち、肝機能障害患者18例［軽度（Child-Pugh分類A）：10例、中等度（Child-Pugh分類B）：8例］及び正常肝機能患者10例に本剤3.6mg/kgを3

週間間隔で点滴静注したとき、トラスツズマブ エムタンシンのAUCの平均値は、軽度及び中等度肝機能障害患者で、サイクル1では正常肝機能患者と比べそれぞれ38%及び67%低く、サイクル3では正常肝機能患者と同程度であった。また、DM1、MCC-DM1、Lys-MCC-DM1は、肝機能障害患者と正常肝機能患者とで同程度であり、いずれもトラスツズマブ エムタンシンと比べ低い濃度で検出された[8]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22997試験）

トラスツズマブ及び化学療法既治療のHER2陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった[3]。

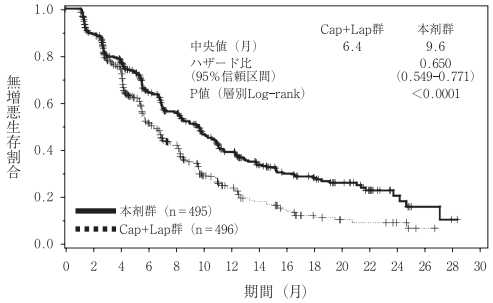
本剤が投与された73例において、副作用が67例（91.8%）に認められた。主な副作用は、倦怠感32例（43.8%）、鼻出血30例（41.1%）、悪心29例（39.7%）、発熱23例（31.5%）、食欲減退21例（28.8%）、血小板数減少20例（27.4%）、AST増加15例（20.5%）等であった。

17.1.2 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（TDM4370g試験［EMILIA試験］）

タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療のHER2陽性進行・再発乳癌を対象に、カペシタビン＋ラパチニブ（Cap+Lap）の併用療法を対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で490例に投与した（有効性評価例は495例）。主要評価項目である独立判定委員会評価による無増悪生存期間の最終解析及び全生存期間の中間解析（目標イベント数である632イベントのうち、331イベントが発生した時点）について、Cap+Lap群に対する本剤群の有意な延長が認められた[9]。

本剤が投与された490例において、副作用が427例（87.1%）に認められた。主な副作用は、倦怠感201例（41.0%）、悪心165例（33.7%）、血小板数減少145例（29.6%）、AST増加100例（20.4%）、ALT増加79例（16.1%）等であった。

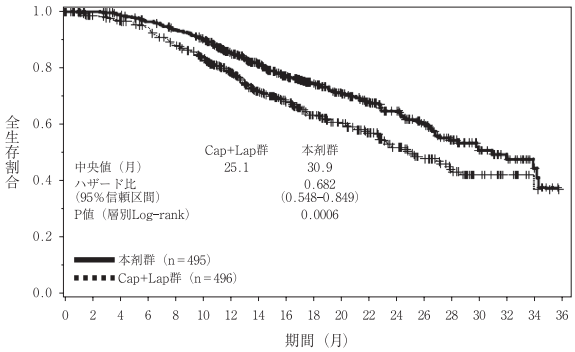
TDM4370g試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0
Cap+Lap群	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0

TDM4370g試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5
Cap+Lap群	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4

17.1.3 HER2陽性乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO27938試験［KATHERINE試験］）

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に病理学的完全奏効（pCR）[注1)]が認められなかったHER2陽性の乳癌の術後患者を対象に、トラスツズマブを対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で740例に投与した[注2)]（有効性評価例は743例）。投与回数は最大14回とされ、本剤群において、有害事象により本剤の投与を中止した場合は、トラスツズマブに切り替えて合計14回まで継続することが可能とされていた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）[注3)]の1回目の中間解析（256IDFSイベントが発生した時点）において、トラスツズマブ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.39，0.64]、P<0.0001（非層別log-rank検定）、有意水準（両側）0.0120）。

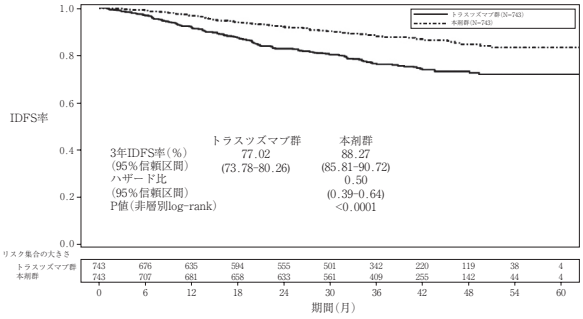
本剤が投与された740例において、副作用が641例（86.6%）に認められた。主な副作用は、疲労268例（36.2%）、悪心255例（34.5%）、血小板数減少199例（26.9%）、AST増加186例（25.1%）、ALT増加154例（20.8%）等であった[10]。

注1）術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に浸潤癌が認められないことと定義された。

注2）患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが可能とされた。本剤群の623/740例（84.2%）で放射線療法、525/740例（70.9%）で内分泌療法がそれぞれ併用されていた。

注3）ランダム化された日から、①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌又は⑤あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

BO27938試験のIDFSのKaplan-Meier曲線



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有するDM1を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である[11]。

本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2及びFcγ受容体との結合活性を示し[12)-14)]、HER2細胞外ドメインの遊離（シェディング）抑制、PI3K/AKT経路のシグナル伝達阻害及び抗体依存性細胞傷害活性を示す[12),14),15)]。また、本剤は、HER2に結合して細胞内に取り込まれた後、DM1含有代謝物を遊離し[16]、G2/M期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する[11),15)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*において、トラスツズマブに感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（SK-BR-3、BT-474）に対し、トラスツズマブよりも強い増殖抑制作用を示した[12),15)]。また、トラスツズマブに非感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（KPL-4、HCC1954、BT-474EEI）に対して増殖抑制作用を示した[15)]。さらに、HER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（BT-474EEI、KPL-4）を同所移植したマウスにおいて、増殖抑制作用を示した[11)]。

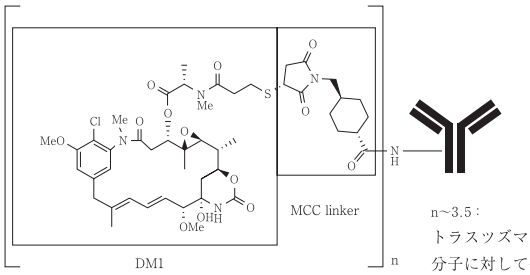
19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
（Trastuzumab Emtansine（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：エムタンシン：$C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：
軽鎖（$C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$）

分子量：エムタンシン：958.53
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：約148,000
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）：約151,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖タンパク質であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）の、平均3.5個の主にリシン残基のεアミノ基に、エムタンシン（4-（{3-[（3-{[（1*S*）-2-{[（1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*）-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]ヘキサコサ-10,12,14（26）,16,18-ペンタエン-6-イル]オキシ}-1-メチル-2-オキソエチル]メチルアミノ}-3-オキソプロピル）スルファニル]-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル}メチル）シクロヘキシルカルボニル基）が結合した抗体薬物複合体



n～3.5：
トラスツズマブ 1分子に対して平均約3.5分子のDM1が結合している。

＊22．包装

〈カドサイラ点滴静注用100mg〉
1バイアル

〈カドサイラ点滴静注用160mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Yamamoto H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:12-8.
2）国内第 II 相臨床試験（JO22997試験）における薬物動態（2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）社内資料：国内第II相臨床試験（JO22997試験）
4）DM1の血漿蛋白結合試験（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
5）DM1の代謝関与酵素（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.5.1）
6）薬物トランスポーター（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.7.2）
7）ラットにおける T-DM1投与後の尿糞中排泄（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.6）
8）Li C, et al. Clin Pharmacokinet. 2017;56:1069-80.
9）Verma S, et al.：N Engl J Med. 2012;367:1783-91.
10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938試験）
11）Lewis Phillips GD, et al. Cancer Res. 2008;68:9280-90.
12）Junttila TT, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:347-56.
13）薬理試験〈HER2結合活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1）
14）薬理試験〈Fcγ受容体、C1q結合性及び抗体依存性細胞傷害活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.2）
15）薬理試験〈腫瘍増殖抑制活性及び作用機序（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.3）
16）Erickson HK, et al. Mol Cancer Ther. 2012;11:1133-42.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202303A

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠 2
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 9
添付文書（案） 15

最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能又は効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能又は効果

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈HER2陽性の乳癌〉
5.1 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。
5.2 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。［17.1.3参照］
〈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〉
5.3 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.4 *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。
5.5 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。
5.6 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。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。［17.1.6参照］

1.8.1.1.2 効能又は効果の設定理由

本剤はペルツズマブ及びトラスツズマブをそれぞれ固定用量で配合し，さらに皮下注入液の浸透吸収促進を目的として rHuPH20（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））を配合した調製不要の製剤である。

有効成分として含有されるペルツズマブ及びトラスツズマブは，点滴静注剤と同様の製法で製造され，皮下注用に調製した原薬である。

rHuPH20は Halozyme Therapeutics, Inc.が開発した遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼであり，本剤は皮下注入液の浸透吸収促進を目的として2,000 U/mL の rHuPH20を配合する。

HER2陽性の早期乳癌患者を対象に，化学療法との併用でペルツズマブ IV + トラスツズマブ IV （以下，P + H IV） 又は本剤を投与した際の薬物動態，有効性及び安全性を比較検討する第 III 相国際共同ランダム化試験（FeDeriCa 試験）が実施され，主要評価項目であるペルツズマブのトラフ濃度及び副次的評価項目であるトラスツズマブのトラフ濃度に関する本剤群の非劣性が検証された（GMR の非劣性マージン：0.8）。主な有効性評価項目である ITT 集団における tpCR 率についても，本邦の国内追加事項の事前定義に基づいて本剤群の P + H IV 群に対する非劣性が検証された（tpCR 率の差の非劣性マージン：−12.5%］。また，P + H IV 群と本剤群の安全性を比較すると，投与に伴う反応（ARR） の発現率が本剤群でわずかに高かったが，その他の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は同等であった。全体として，術前／術後における本剤と化学療法の併用投与時の忍容性は良好であり，P + H IV と化学療法を併

用投与したこれまでの臨床試験で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。また，日本人部分集団において，薬物動態及び安全性は全体の結果と同様の傾向を示し，tpCR 率も本剤の有効性が期待できる結果であった。

FeDeriCa 試験で得られた有効性（tpCR 率）の成績は，HER2陽性早期乳癌患者の術前療法として化学療法との併用投与で P + H IV の pCR 率を評価した過去の臨床試験［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.2.1（NEOSPHERE 試験及び TRYPHAENA 試験）］の有効性成績と一貫していた。P + H IV と化学療法の併用は HER2陽性乳癌患者の術後薬物療法及び HER2陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験［ペルツズマブ初回申請資料（HER2陽性手術不能又は再発乳癌）2.7.3.3.2.1（CLEOPATRA 試験）及びペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.1（APHINITY 試験）参照］でもそれぞれ有効性が示されている。これらのことから，本剤は P + H IV と化学療法の併用にて有効性が示されている対象患者に対しては同程度の有効性が期待できると考える。

更に，P + H IV は 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多施設共同臨床第 II 相試験［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）2.7.3.2.1（TRIUMPH 試験）参照］において，主要評価項目である主治医評価による確定された客観的奏効割合（ORR）について，事前に設定した閾値である5%以上が期待できることが示され，かつ臨床的に意義がある結果が得られている。TRIUMPH 試験の安全性成績は，P + H IV でこれまでに認められている安全性プロファイルと概ね同様であり，結腸・直腸癌患者において新たな安全性シグナルは認められなかった。

結腸・直腸癌において本剤の有効性及び安全性を評価したエビデンスはないものの，本剤のベネフィットリスクバランスが，乳癌と結腸・直腸癌で異なるとする明らかな根拠はなく，本剤は 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，P + H IV と同程度の有効性及び安全性が期待できると考える。

HER2陽性の早期乳癌患者を対象として，P + H IV に対する本剤の被験者選好度及び皮下投与満足度を評価する海外第 II 相ランダム化試験（PHranceSCa 試験）が実施され，被験者の大多数は P + H IV 投与（13.8%）よりも本剤投与（85.0%，95%CI：78.51%～90.15%）を選好した。副次的評価項目である，本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度（TASQ），治療継続期間における被験者の本剤選択率の結果は，主要評価項目の結果を支持するものであった。また，医療従事者の視点からも，本剤投与による大幅な時間の節約と利用する医療資源の減少が示されたことから，本剤は有用性の観点で被験者及び医療従事者のいずれの視点からも P + H IV 投与より優れた治療法であると考える。

以上のことから，本申請効能・効果を P + H IV 併用投与による既承認疾患同様に，「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」と設定した。

以下に，各試験の要約を記載した。

（1）国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）

術前／術後薬物療法における HER2陽性早期乳癌患者を対象に，化学療法との併用で P + H IV 又は本剤を併用投与した際の薬物動態，有効性，安全性を比較検討した第 III 相国際共同ランダム化試験（FeDeriCa 試験）が実施された。術前化学療法は以下の2つのいずれかを選択することとした。1つは2週に1回投与のドキソルビシン + シクロホスファミド（以下，ddAC）［各地域のガイドラインに従い，必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）支持療法を追加］を4サイクル投与後，パクリタキセルを1週に1回投与で12週間投与するレジメン，もう1つは3週に1回投与のドキソルビシン + シクロホスファミド（以下，AC）を4サイクル投与後，

ドセタキセルを3週に1回投与で4サイクル投与するレジメンであった。

主要評価項目であるサイクル8投与前のペルツズマブ血清中濃度の SC/IV 幾何平均値の比（以下，GMR）は，1.22 （90% CI: 1.14, 1.31），副次的評価項目であるサイクル8投与前のトラスツズマブ血清中濃度の SC/IV の GMR は1.33 （90% CI; 1.24, 1.43）であり，ともに信頼区間の下限が非劣性マージンである0.8を上回り，非劣性が検証された。有効性の主な副次的評価項目である ITT 集団における tpCR 率は治療群間で同様（P＋H IV 群で59.5%，本剤群で59.7%）であり，tpCR 率の差は0.15%（95%CI：−8.67，8.97）であった。

P + H IV 群と本剤群の有害事象，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は同程度であった。ARR の発現率は，P + H IV 群と比較して本剤群でわずかに高かったが（P＋H IV 群13.5%，本剤群17.3%），その他の注目すべき有害事象の発現率はいずれも同程度であった。

（2）海外第 II 相臨床試験（PHranceSCa 試験）

HER2陽性早期乳癌患者を対象に，本剤に対する被験者選好度及び皮下投与の満足度を評価する第 II 相多施設共同ランダム化非盲検クロスオーバー試験（PHranceSCa 試験）が実施された。術後薬物療法として P + H IV→本剤若しくは本剤→P + H IV の順に各3サイクルで計6サイクル投与した後，患者選択に基づき，本剤又は P＋H IV のいずれかをクロスオーバー期間も含めて合計18サイクル投与した。

主要評価項目である患者選好について，患者の大多数は P + H IV 投与（13.8%）よりも本剤投与（85.0%；95% CI：78.51%～90.15%）を好んだ。副次的評価項目である，本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度（TASQ），治療継続期間における被験者の本剤選択率の結果は，主要評価項目の結果を支持するものであった。また，医療従事者の視点からも，本剤投与の準備時間中央値は5分，投与時間中央値は7～8分であったのに対し，P + H IV 投与の準備時間中央値は15～20分，投与時間中央値は60～150分，本剤投与のために被験者が治療室で過ごした全体時間の中央値は33～50分であったのに対し，P + H IV 投与では130～300分と，本剤投与による大幅な時間の節約と利用する医療資源の減少が示された。

P + H IV から本剤への切り替え（又はその逆）による新たな安全性上の懸念は認められなかった。

（3）国際共同第 III 相臨床試験（CLEOPATRA 試験）*

転移・再発乳癌に対する化学療法又は生物学的療法による前治療歴がない HER2陽性転移・再発乳癌患者を対象に，プラセボ + トラスツズマブ + ドセタキセル（以下，プラセボ群）とペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル（以下，ペルツズマブ群）を比較する第 III 相二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験（CLEOPATRA 試験）が実施された。

プラセボ又はペルツズマブは初回投与量840 mg，2回目以降，維持投与量420 mg を3週間間隔で，トラスツズマブは初回投与量8 mg/kg（体重），2回目以降，維持投与量6 mg/kg を3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後はペルツズマブ及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。

主要評価項目である独立判定機関による PFS のプラセボ群に対するペルツズマブ群のハザード比は0.62（95 %CI 0.51～0.75）であり，トラスツズマブ + ドセタキセル にペルツズマブを併用することにより PFS は有意に延長した（層別 Log-rank 検定，P <0.0001）。Kaplan-Meier 法で推定した中央値はプラセボ群12.4カ月に対し，ペルツズマブ 群では18.5カ月と，6.1カ月の PFS の延長が認められた。

安全性についてはプラセボ群とペルツズマブ群で，有害事象（全有害事象，Grade 3以上の有害事象）の発現率，有害事象による死亡，有害事象による投与中止の頻度に大きな違いが認められなかったことから，トラスツズマブ及びドセタキセル併用時のペルツズマブの忍容性が認められた。

（4）国際共同第 III 相臨床試験（APHINITY 試験）*

HER2陽性［免疫組織化学染色法（以下，IHC）3+又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（以下，FISH）／化学発色 in situ ハイブリダイゼーション法（以下，CISH）陽性］の原発性浸潤性乳癌と新規に診断され，根治手術後の術後薬物療法での治療が予定されている患者を対象に，化学療法 + トラスツズマブ + プラセボ併用投与（以下，プラセボ群）に対する化学療法 + トラスツズマブ + ペルツズマブ併用投与（以下，ペルツズマブ群）の術後薬物療法としての有効性及び安全性を検討する第 III 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験（APHINITY 試験）が実施された。化学療法は，FEC 療法，FAC 療法，EC 療法，AC 療法のいずれかのアントラサイクリン系薬剤を3～4サイクル投与した後にタキサン系薬剤を3～4サイクル投与するアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法又はドセタキセル + カルボプラチン を6サイクル投与するアントラサイクリン系薬剤を含まない化学療法のいずれかを選択した。ペルツズマブ又はプラセボの用法・用量は，アントラサイクリン系薬剤を含む，含まないに関わらず，初回投与量を840 mg，2サイクル目以降は維持投与量として420 mg として3週間間隔で投与し，ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与期間は1年間とした。

主要評価項目である IDFS（乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない）のプラセボ群に対するペルツズマブ群のハザード比は0.81（95% CI：0.66～1.00）であり，化学療法+トラスツズマブにペルツズマブを併用することにより IDFS は統計的有意に延長した（層別 Log-rank 検定，P = 0.0446）。

安全性については，全有害事象，死亡，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，ペルツズマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象，ペルツズマブ又はプラセボの休薬又は用量変更に至った有害事象，及び Grade 3以上の有害事象の発現率は，いずれも両群間で大きな違いが認められなかった。

（5）国内第 II 相臨床試験（TRIUMPH 試験）*

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する P + H IV の有効性及び安全性を評価する多施設共同臨床第 II 相試験（EPOC1602試験 別名 TRIUMPH 試験）が実施された。ペルツズマブは初回840 mg，2回目以降420 mg，トラスツズマブは初回8 mg/kg（体重），2回目以降6 mg/kg を3週間間隔で投与し，疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。TRIUMPH 試験において主要評価項目である確定された ORR（主治医評価）は，最新のデータカットオフ日（2020年3月31日）における解析では，腫瘍組織で HER2陽性の患者群で29.6%（95%CI：13.8～50.2%），血液検体で HER2陽性かつ RAS 野生型の患者群で28.0%（95%CI：12.1～49.4%）であり，両患者群ともに確定された ORR の95%信頼区間の下限が閾値奏効割合である5%を上回っており，確定された ORR が少なくとも5%以上であることが検証された。

TRIUMPH 試験の安全性成績は，ペルツズマブ及びトラスツズマブでこれまでに認められている安全性プロファイルと概ね同様であり，結腸・直腸癌患者において新たな安全性シグナルは認められなかった。

＊ 過去の承認申請時に提出済の P + H IV の臨床試験

1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定理由

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・直腸癌ともに，本剤の類薬である，パージェタ点滴静注の電子化された添付文書の内容を参考に設定した。

1.8.1.2 用法及び用量とその設定理由

1.8.1.2.1 用法及び用量

6.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1200 mg、600 mg 及び30000 U を、2回目以降はそれぞれ600 mg、600 mg 及び20000 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1200 mg、600 mg 及び30000 U を、2回目以降はそれぞれ600 mg、600 mg 及び20000 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。

7.用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1 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。
7.1.1 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20000 U）を投与する。
7.1.2 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1200 mg／トラスツズマブ600 mg／ボルヒアルロニダーゼ アルファ30000 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20000 U）を3週間間隔で投与する。
＜HER2陽性の乳癌＞
7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。［17.1.1-17.1.5参照］
＜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＞
7.3 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。

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定理由

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験において，本剤は初回投与量（ペルツズマブ1200 mg ，トラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 30000 U）を8分以上かけて，維持投与量（ペルツズマブ600 mg，トラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 20000 U）を5分以上かけて皮下投与した。

トラスツズマブ SC の用量は，欧州で既に承認されていた600 mg Q3W（3週に1回投与） が選択された。この用量は第 I 相用量設定試験（BP22023試験）で設定され，国際共同第 III 相臨床試験（HannaH 試験）[1) 2)]においてトラスツズマブ IV（初回投与量8 mg/kg，維持投与量6 mg/kg Q3W）との薬物動態及び有効性の非劣性が検証されていた。ペルツズマブ SC の用量は，第 I 相試験（BO30185試験）の結果から，初回投与量（1200 mg）及び維持投与量（600 mg）が設定された。なお，トラスツズマブ SC 600 mg 製剤は，世界110カ国余りで使用されている。

FeDeriCa 試験では P＋H IV 群と本剤群で薬物動態及び有効性の非劣性が示され，安全性も同等であることが示された。FeDeriCa 試験の日本人集団の結果においても，薬物動態及び有効性は全体集団と同様の傾向であり，安全性上も特段の懸念はなかった。PHranceSCa 試験の安全性プロファイルでは，本剤及び P＋H IV は全般的に忍容性が良好であり，本剤投与による新た

な安全性のシグナルは認められなかった。

FeDeriCa 試験で許容されている薬剤・療法のうち，日本においては ddAC（ドキソルビシン + シクロホスファミド（2週間隔））を4サイクル施行後にパクリタキセル（1週間隔）を12週間投与する用法は使用せず，国内で承認されている用法・用量の範囲内である AC（ドキソルビシン + シクロホスファミド（3週間隔））を4サイクル施行後にドセタキセル（3週間隔）を4サイクル投与した。日本部分集団と全体集団において化学療法（AC→ドセタキセルの逐次投与）の曝露量に明らかな差異は認められなかった。また，日本部分集団の安全性の概要は，全体集団の結果と同様の傾向であった。FeDeriCa 試験では日本人での ddAC の使用経験はないものの，乳癌診療ガイドライン2022年版では早期乳癌に対して，再発リスクが高い場合は，dose-dense 化学療法を行うことを強く推奨している（推奨の強さ：1）。

FeDeriCa 試験で得られた有効性の結果は，併用する化学療法レジメンによらず，HER2陽性早期乳癌患者の術前療法として化学療法との併用投与で P + H IV の pCR 率を評価した過去の臨床試験［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.2.1（NEOSPHERE 試験及び TRYPHAENA 試験）］の有効性成績と一貫していた。また FeDeriCa 試験で確認された安全性プロファイルは P + H IV と化学療法を併用したこれまでの臨床試験で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。

以上のことから，併用する化学療法レジメンによらず，本剤の初回投与時は初回投与量（ペルツズマブ1200 mg ，トラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 30000 U）を，2回目以降は維持投与量（ペルツズマブ600 mg，トラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 20000 U）を3週間間隔で他の抗悪性腫瘍剤と併用する用法・用量は，本邦の術前及び術後薬物療法の対象となる HER2陽性乳癌患者において有効性が十分期待でき，忍容性は良好であると考えられた。

P + H IV 投与については，過去の臨床試験で HER2陽性早期乳癌患者及び HER2陽性転移性乳癌患者でペルツズマブ及びトラスツズマブ共に同様の薬物動態が示されており［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.5.3.1及びトラスツズマブ適応拡大申請資料（HER2過剰発現が確認された乳癌）2.5.3.1.4参照］，本剤投与時も HER2陽性早期乳癌患者と HER2陽性転移性乳癌患者でペルツズマブ及びトラスツズマブ共に同様の薬物動態になると考えられる。有効性についても，HER2陽性乳癌患者の術後薬物療法及び HER2陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験［ペルツズマブ初回申請資料（HER2陽性手術不能又は再発乳癌）2.7.3.3.2.1（CLEOPATRA 試験）及びペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.1（APHINITY 試験）参照］においてそれぞれ有効性が示されている。安全性についても，P+H IV と化学療法の併用は，HER2陽性早期乳癌患者及び HER2陽性転移・再発乳癌患者において一貫して管理可能であることがこれまでの臨床試験で示されている。したがって，本剤は HER2陽性早期乳癌患者と同様に HER2陽性転移・再発乳癌患者でも P + H IV と同程度の有効性及び安全性を示すものと考えられるため，HER2陽性転移・再発乳癌患者においても同じ用法・用量を設定した。

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係るペルツズマブ及びトラスツズマブの用法・用量について，ペルツズマブは既承認の効能・効果である乳癌と同一の用法・用量を，トラスツズマブは既承認の効能・効果である乳癌及び胃癌と同一の用法・用量を設定した TRIUMPH 試験において，化学療法歴のある HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するペルツズマブ及びトラスツズマブ投与の一定の有効性が示された。

既承認の効能・効果のうち TRIUMPH 試験と同一の用法・用量で P + H IV が投与された CLEOPATRA 試験及び APHINITY 試験と TRIUMPH 試験の安全性プロファイルを比較したところ，TRIUMPH 試験においてより高い発現率で発生した有害事象として注入に伴う反応が認められたものの，副腎皮質ホルモン剤等の前投与の実施状況の差異による影響も考えられ，また，注入に伴う反応はペルツズマブ及びトラスツズマブの既知の有害事象であり，重篤例の転帰は回復であった。加えて，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。化学療法歴のある HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者

においても，HER2陽性の乳癌と同様に P + H IV 投与の忍容性は良好であると考えられた［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）1.8及び審査報告書（2022年3月28日）参照］。

以上より，TRIUMPH 試験の設定に基づき，結腸・直腸癌に係る P + H IV の用法・用量として既承認であった HER2陽性乳癌と同一の用法・用量が承認された。

よって，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・直腸癌においても HER2陽性の乳癌と同様に，本剤の初回投与時は初回投与量（ペルツズマブ SC 1200 mg ，トラスツズマブ SC 600 mg 及び rHuPH20 30000 U）を，2回目以降は維持投与量（ペルツズマブ SC 600 mg，トラスツズマブ SC 600 mg 及び rHuPH20 20000 U）を3週間間隔で投与する用法・用量を設定した。

1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定理由

FeDeriCa 試験では，本剤投与を延期する場合，投与間隔が6週間未満の場合は維持投与量を投与し，投与間隔が6週間以上の場合は初回投与量の再投与を行うことが規定されていたため，用法及び用量に関連する注意として「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20000 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1200 mg／トラスツズマブ600 mg／ボルヒアルロニダーゼ アルファ30000 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20000 U）を3週間間隔で投与する。」を設定した。また，HER2陽性乳癌については，本剤と抗悪性腫瘍剤が併用される際の適正使用を推進するために，用法及び用量に関連する注意として「本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。」を設定した。

なお，審査の過程において，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・直腸癌に係る用法及び用量に関連する注意を以下の通り追記した。

＜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＞

7.3 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。

1) Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13:869-78.
2) Quartino AL, Hillenbach C, Li J, Li H, Wada RD, Visich J, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77:77-88.

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 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。 1.2 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。［8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］ • 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 • 臨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	1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。 1.2 FeDeriCa 試験、トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験において、心不全等の重篤な心障害が報告されていることから、注意喚起する目的で設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	2.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。 2.2 ペルツズマブ IV のサル胚・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ていることから設定した。なお、ペルツズマブ IV の電子化された添付文書においても禁忌に設定されている。
8. 重要な基本的注意 8.1 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、心症状の発現状況・重篤度に応じて、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）を十分に観察し、休薬、投与再開、中止を判断すること。［1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］ 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.4参照］	8.1 FeDeriCa 試験、トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の臨床試験において、心不全等の重篤な心障害が報告されていることから設定した。 8.2 FeDeriCa 試験において、骨髄抑制が認められており、

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］	定期的な血液検査の実施や十分な観察を促すために設定した。 8.3 トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の海外臨床試験及び国内外の製造販売後において、腫瘍崩壊症候群の発現が認められており、十分な観察を促すために設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 重篤な心機能障害のある患者 治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.2、8.1、11.1.1参照］ 9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者 心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］ ・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の投与歴のある患者 ・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 ・臨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	9.1.1 FeDeriCa 試験において、選択・除外基準として設定されており本剤の使用経験がない又は心不全等の心障害があらわれるおそれがあることから設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］	9.4 本剤の CDS 及びトラスツズマブ IV の PK 解析結果に基づき設定した。
9.5 妊婦 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。ペルツズマブでは、動物試験（サル）にて、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ている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。［2.2、9.4.1参照］	9.5 ペルツズマブ IV の非臨床試験成績及びトラスツズマブ IV の臨床試験成績に基づき設定した。

<table>
<tr>
<td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の有効成分の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、トラスツズマブでは、動物試験（サル）にて、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている。</td>
<td>9.6 トラスツズマブ IV の非臨床試験成績及びヒトIgGの乳汁移行が報告されていることから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>小児等を対象とした臨床試験は実施されていないことから、薬生発0611第1号（令和3年6月11日付）に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。</td>
<td>高齢者への投与にあたっての一般的な注意事項として設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アントラサイクリン系薬剤</td><td>心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。</td><td>心機能障害のリスクを増強させるおそれがある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤の CDS、トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の電子化された添付文書に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 心機能障害（3.6%）
心不全、左室機能不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照］
11.1.2 Infusion reaction（4.0%）
本剤投与中又は投与開始後24時間以内に発熱、悪寒、頭痛等を含む Infusion reaction があらわれることがある。本剤投与中に異常が認められた場合には、本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。症状が重篤な場合には、本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。
11.1.3 過敏症（0.8%）、アナフィラキシー（頻度不明）
11.1.4 骨髄抑制
好中球減少症（6.1%）、貧血（4.4%）、白血球減少症（3.2%）、発熱性好中球減少症（0.4%）等があらわれることがある。［8.2参照］
11.1.5 間質性肺疾患（0.8%）</td>
<td>11.1 FeDeriCa 試験成績、本剤の CDS、トラスツズマブ IV 及びペルツズマブ IV の電子化された添付文書に基づき設定した。副作用発現頻度は、FeDeriCa 試験に基づき算出し、上記試験で認められなかった副作用については頻度不明として記載した。</td>
</tr>
</table>

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.3参照］
11.1.7 肝不全（頻度不明）、肝障害（0.4%）
11.1.8 腎障害（頻度不明）
11.1.9 昏睡（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）、脳浮腫（頻度不明）
11.1.10 敗血症（0.4%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	2%～5%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		末梢性ニューロパチー、錯感覚、味覚異常、不眠症	頭痛、めまい、不安、うつ病、嗜眠、神経毒性	運動失調、筋緊張亢進、感覚鈍麻、しびれ（感）、不全麻痺、傾眠、思考異常、振戦
眼			結膜炎、流涙増加、視力障害、眼乾燥	霧視、視力低下
消化器	下痢（30.7%）	口内炎、悪心、食欲減退、腹痛、便秘	嘔吐、消化不良、口内乾燥	腹部膨満、肛門直腸障害、口唇炎、嚥下障害、腸炎、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、口腔内潰瘍形成、肛門出血
循環器			ほてり、血腫、頻脈、動悸、潮紅、高血圧	低血圧、静脈炎、血管拡張
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	上気道感染、咳嗽、鼻漏、鼻乾燥、胸水、鼻部不快感、口腔咽	喘息、気管支炎、発声障害、鼻潰瘍、咽喉頭疼痛、副鼻腔炎

11.2 FeDeriCa 試験成績に基づき設定した。なお、2%未満の欄については、1%以上の副作用を記載した。

審査の過程で、以下の①②を追記した。なお、FeDeriCa 試験において発現が認められた発現率1%未満の事象は「2%未満」の欄に記載し、FeDeriCa 試験において発現が認められなかった事象は「頻度不明」の欄に記載した。
①パージェタ添付文書の「11.2 その他の副作用」に記載されている事象
②ハーセプチン添付文書の「11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法」、「11.2.5 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」に記載されている事象

			頭痛		
皮膚	発疹	爪の障害、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	爪感染、皮膚炎、紅斑、ざ瘡、そう痒症、皮膚亀裂	発汗、皮膚色素過剰、蕁麻疹	
筋骨格系		筋肉痛、筋骨格痛、関節痛	筋骨格硬直	筋痙縮、筋力低下、頚部痛	
肝臓		ALT 増加、AST 増加	γ-GTP 増加		
腎臓				排尿困難	
血液			リンパ球減少、血小板減少	プロトロンビン減少	
代謝			高クロール血症、LDH 増加、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症	低マグネシウム血症	
その他	注射部位反応（14.1%）、疲労	無力症、粘膜の炎症、浮腫	倦怠感、発熱、体重減少、蜂巣炎、悪寒、丹毒、インフルエンザ様疾患、粘膜乾燥、疼痛	乳房痛、胸部不快感、胸痛、膀胱炎、難聴、脱水、冷感、熱感、体液貯留、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、月経障害、尿路感染、体重増加、カンジダ感染、感染症	

14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 大腿部に皮下投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新た	FeDeriCa 試験での使用方法及び本剤の CDS に準じて設定した。

な注射部位は前回の注射部位から少なくとも 2.5cm 離すこと。 14.1.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 14.1.3 本剤は 1 回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国際共同第III相試験（FeDeriCa 試験）の本剤群では、抗ペルツズマブ抗体は、231例中11例（4.8%）、抗トラスツズマブ抗体は232例中2例（0.9%）、抗ボルヒアルロニダーゼ　アルファ抗体は225例中2例（0.9%）に認められた。	FeDeriCa試験成績に基づき設定した。

20**年**月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：18箇月

抗悪性腫瘍剤／抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体・ヒアルロン酸分解酵素配合剤
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）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

承認番号	
販売開始	

フェスゴ®配合皮下注 MA

フェスゴ®配合皮下注 IN

PHESGO® Combination for Subcutaneous Injection

注1)HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］

- **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**
- **臨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**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フェスゴ配合皮下注 MA	フェスゴ配合皮下注 IN
有効成分	1バイアル（10 mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600 mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600 mg ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注2)] 20000 U	1バイアル（15 mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 1200 mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600 mg ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注2)] 30000 U
添加剤	1バイアル（10 mL）中 L-ヒスチジン 4.40 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 36.1 mg トレハロース水和物 397 mg 精製白糖 342 mg ポリソルベート20 4.00 mg L-メチオニン 14.9 mg	1バイアル（15 mL）中 L-ヒスチジン 6.75 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 53.7 mg トレハロース水和物 397 mg 精製白糖 685 mg ポリソルベート20 6.00 mg L-メチオニン 22.4 mg

注1）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。
注2）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	フェスゴ配合皮下注 MA	フェスゴ配合皮下注 IN
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色～微褐色の液	
pH	5.2 ～ 5.8	
浸透圧比	0.9 ～ 1.3（生理食塩液に対する比）	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈HER2陽性の乳癌〉

5.1 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。

5.2 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。［17.1.3参照］

〈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〉

5.3 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.4 *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。

5.5 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。

5.6 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。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.6参照]

6. 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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000U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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000U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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

7.1.1 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600mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000U）を投与する。

7.1.2 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1200mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ30000U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ600mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000U）を3週間間隔で投与する。

〈HER2陽性の乳癌〉

7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈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〉

7.3 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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、心症状の発現状況・重篤度に応じて、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）を十分に観察し、休薬、投与再開、中止を判断すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心機能障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

・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の投与歴のある患者

・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

・臨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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。ペルツズマブでは、動物試験（サル）にて、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ている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の有効成分の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、トラスツズマブでは、動物試験（サル）にて、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。	心機能障害のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害（3.6%）

心不全、左室機能不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 Infusion reaction（4.0%）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に発熱、悪寒、頭痛等を含むInfusion reactionがあらわれることがある。本剤投与中に異常が認められた場合には、本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。症状が重篤な場合には、本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

11.1.3 過敏症（0.8%）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症（6.1%）、貧血（4.4%）、白血球減少症（3.2%）、発熱性好中球減少症（0.4%）等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.8%）

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.7 肝不全（頻度不明）、肝障害（0.4%）

11.1.8 腎障害（頻度不明）

11.1.9 昏睡（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）、脳浮腫（頻度不明）

11.1.10 敗血症（0.4%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	2%～5%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		末梢性ニューロパチー、錯感覚、味覚異常、不眠症	頭痛、めまい、不安、うつ病、嗜眠、神経毒性	運動失調、筋緊張亢進、感覚鈍麻、しびれ(感)、不全麻痺、傾眠、思考異常、振戦
眼			結膜炎、流涙増加、視力障害、眼乾燥	霧視、視力低下
消化器	下痢（30.7%）	口内炎、悪心、食欲減退、腹痛、便秘	嘔吐、消化不良、口内乾燥	腹部膨満、肛門直腸障害、口唇炎、嚥下障害、腸炎、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、口腔内潰瘍形成、肛門出血
循環器			ほてり、血腫、頻脈、動悸、潮紅、高血圧	低血圧、静脈炎、血管拡張
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	上気道感染、咳嗽、鼻漏、鼻乾燥、胸水、鼻部不快感、口腔咽頭痛	喘息、気管支炎、発声障害、鼻潰瘍、咽喉頭疼痛、副鼻腔炎
皮膚	発疹	爪の障害、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	爪感染、皮膚炎、紅斑、ざ瘡、そう痒症、皮膚亀裂	発汗、皮膚色素過剰、蕁麻疹
筋骨格系		筋肉痛、筋骨格痛、関節痛	筋骨格硬直	筋痙縮、筋力低下、頚部痛
肝臓		ALT 増加、AST 増加	γ-GTP 増加	
腎臓				排尿困難
血液			リンパ球減少、血小板減少	プロトロンビン減少
代謝			高クロール血症、LDH 増加、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症	低マグネシウム血症
その他	注射部位反応（14.1%）、疲労	無力症、粘膜の炎症、浮腫	倦怠感、発熱、体重減少、蜂巣炎、悪寒、丹毒、インフルエンザ様疾患、粘膜乾燥、疼痛	乳房痛、胸部不快感、胸痛、膀胱炎、難聴、脱水、冷感、熱感、体液貯留、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、月経障害、尿路感染、体重増加、カンジダ感染、感染症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 大腿部に皮下投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 2.5cm 離すこと。

14.1.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.1.3 本剤は 1 回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）の本剤群では、抗ペルツズマブ抗体は、231 例中 11 例（4.8%）、抗トラスツズマブ抗体は 232 例中 2 例（0.9%）、抗ボルヒアルロニダーゼ　アルファ抗体は 225 例中 2 例（0.9%）に認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にボルヒアルロニダーゼ　アルファ[注1)]を含むペルツズマブ 1200mg 及び[注2)] トラスツズマブ 600mg[注2)] を、それぞれ単独で又は混合調製して単回皮下投与[注3)]した時の薬物動態は以下のとおりであった[1)]。（外国人データ）

注 1）ボルヒアルロニダーゼ　アルファ濃度：2000U/mL
注 2）本剤とは異なる製剤を使用
注 3） 承認された用法及び用量は、初回にペルツズマブ 1200mg、トラスツズマブ 600mg、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ 30000U、2 回目（3 週）以降はペルツズマブ 600mg、トラスツズマブ 600mg、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ 20000U を 3 週間間隔投与である。

図 ペルツズマブ単回皮下投与時濃度推移

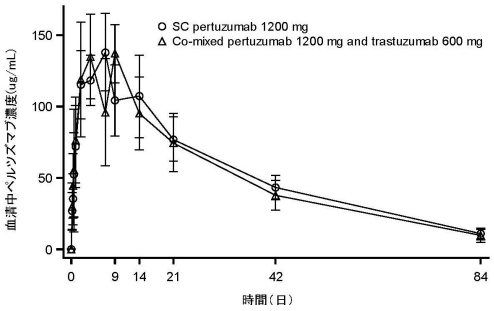


図 トラスツズマブ単回皮下投与時濃度推移

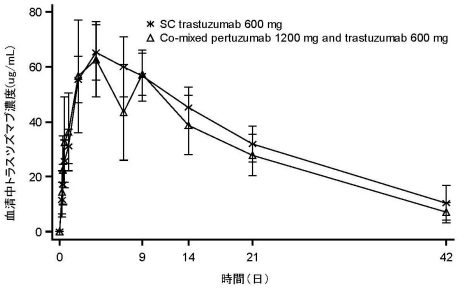


表 ペルツズマブ及びトラスツズマブ単回皮下投与時薬物動態パラメータ

ペルツズマブの用量（mg）	トラスツズマブの用量（mg）	測定対象	C_{max}（μg/mL）	T_{max}*（day）	AUC_{inf}（μg·day/mL）
1200	－	ペルツズマブ	147 (13.9)	7.01 (2.00, 14.0)	4930 (16.2)
－	600	トラスツズマブ	65.6 (15.7)	3.99 (2.00, 7.01)	1690 (24.8)
1200	600	ペルツズマブ	151 (14.9)	3.00 (2.00, 9.00)	4630 (25.5)
		トラスツズマブ	68.5 (17.6)	3.00 (2.00, 8.99)	1440 (26.5)

平均値（変動係数%）、*：中央値（最小値,最大値）、6 例

16.1.2 反復投与

HER2 陽性の早期乳癌患者に初回投与時はペルツズマブ 1200mg、トラスツズマブ 600mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ 30000U を皮下投与し、2 回目以降はペルツズマブ 600mg、トラスツズマブ 600mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ 20000U を 3 週間間隔で皮下投与した際の薬物動態は以下のとおりであった[2]。（日本人及び外国人データ）

表 ペルツズマブ及びトラスツズマブ反復皮下投与時濃度推移

測定時点	例数	ペルツズマブ トラフ濃度（μg/mL）	トラスツズマブ トラフ濃度（μg/mL）
1 回目投与後	204	85.5±29.5	31.1±16.4
2 回目投与後	203	88.5±32.8	49.6±21.8
3 回目投与後	206	93.7±31.5	61.6±22.8

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2 陽性の乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa 試験）

HER2陽性（IHC 法3+又は ISH 法陽性）の周術期の乳癌患者[注1)] 500例（国内41例を含む）を対象に、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤（P+T IV）と化学療法[注2)] 併用治療を対照群として、本剤を3週間間隔で化学療法[注2)] と併用投与した。術後薬物療法期には、本剤を3週間間隔で14回投与し合計18回となるように大腿に皮下投与又は P+T　IV を3週間間隔で14回投与し合計18回となるように静脈内投与した。本剤は、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びボルヒアルロニダーゼ　アルファとして、初回はそれぞれ1200mg、600mg 及び30000U、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg 及び20000U を投与した。ホルモン受容体陽性（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が陽性）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。主要評価項目であるサイクル8投与前のペルツズマブ血清中トラフ濃度の幾何平均値の比は1.22(90%信頼区間:1.14,1.31)、副次評価項目であるサイクル8投与前のトラスツズマブ血清中トラフ濃度の幾何平均値の比は1.33 (90%信頼区間;1.24,1.43)であり、共に信頼区間の下限が非劣性マージンである0.8を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が示された[3)]。副次評価項目であるサイクル8の術前薬物療法後の pCR 率は対照群で59.5%、本剤群で59.7%であり、pCR 率の差は0.15%(90%信頼区間:−7.28,7.59)であった[4)]。[7.2参照]

本剤が投与された248例（日本人20例を含む）において、副作用が164例（66.1%）に認められた。主な副作用は、下痢76例（30.6%）、注射部位反応32例（12.9%）、疲労14例（5.6%）等であった。

注1）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。

注2）術前薬物療法期において、以下の2つのいずれかを選択することとした。

1つは2週間を1サイクルとして、dose-dense AC 療法（ドキソルビシン60mg/㎡、シクロホスファミド600mg/㎡［各地域のガイドラインに従い、必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）支持療法を追加］）を4サイクル投与した後、パクリタキセル80mg/m² [注3)] 併用下で本剤を3週間間隔で皮下投与、又は P+T IV を3週間間隔で静脈内投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した。

もう1つは3週間を1サイクルとして、AC 療法（ドキソルビシン60mg/㎡、シクロホスファミド600mg/㎡）を4サイクル投与した後、ドセタキセル75mg/m² [注4)] 併用下で本剤を3週間間隔で皮下投与、又は P+T IV を3週間間隔で静脈内投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして4サイクル投与した。

注3）国内において承認されている用量は210mg/㎡（A 法、少なくとも3週間休薬）又は100mg/㎡（B 法、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬）である。

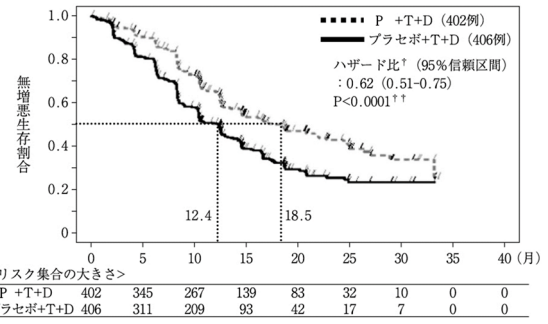
注4）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/㎡に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/㎡（ただし、75mg/㎡まで増量可能）である。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）（参考）：点滴静注製剤

転移・再発乳癌に対する前治療歴のない HER2陽性（IHC 法3+又は FISH 法陽性）転移・再発乳癌患者808例（国内53例を含む）を対象に、プラセボ＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（プラセボ+T+D 群）とペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+T+D 群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又はペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mg を3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kg を3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後はペルツズマブ及びトラスツズマブは同一の用法及び用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは75mg/m²を3週間間隔で投与した[注4)]。ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、プラセボ+T+D 群に比べて P+T+D 群で有意な延長が認められた[5)]。[7.2参照]

また、安全性についてはドセタキセル、トラスツズマブ及びペルツズマブが併用投与された407例（日本人26例を含む）において、副作用が396例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢236例（58.0%）、脱毛症232例（57.0%）、倦怠感212例（52.1%）、好中球減少症207例（50.9%）、悪心149例（36.6%）、爪の異常145例（35.6%）、ニューロパチー126例（31.0%）、発疹125例（30.7%）等であった。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

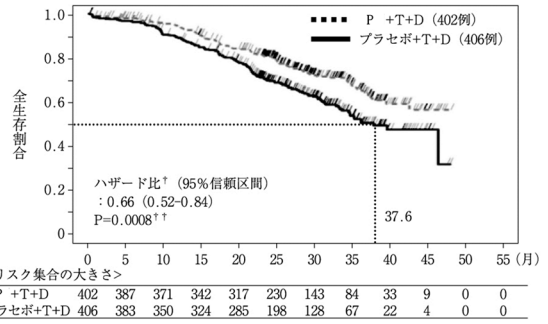


<リスク集合の大きさ>

P +T+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+T+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

†： P +T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier曲線

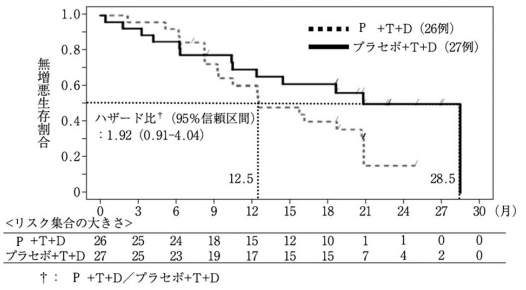


<リスク集合の大きさ>

P +T+D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ+T+D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

†： P +T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

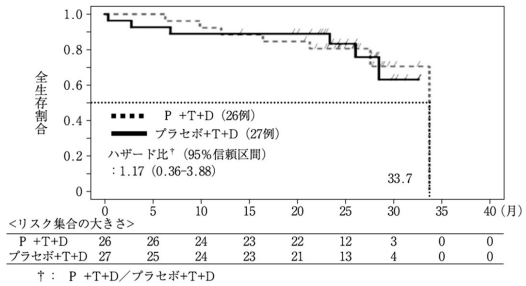


<リスク集合の大きさ>

P +T+D	26	25	24	18	15	12	10	1	1	0	0
プラセボ+T+D	27	25	23	19	17	15	15	7	4	2	0

†： P +T+D／プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

P +T+D	26	26	24	23	22	12	3	0	0		
プラセボ+T+D	27	25	24	23	21	13	4	0	0		

†： P +T+D／プラセボ+T+D

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術後患者（①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③（ⅰ）組織学的/核グレードがGrade3、（ⅱ）HR陰性、（ⅲ）35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm 超で1cm 以下のリンパ節転移を有しない患者）4804例（国内302例を含む）を対象に、術後薬物療法としてプラセボ＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注5)]（プラセボ群）とペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注5)]（ペルツズマブ群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又はペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mg を3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kg を3週間間隔で投与した。ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。ペルツズマブ及びトラスツズマブは1年間投与した。主要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、プラセボ群に比べてペルツズマブ群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ0.77（95%信頼区間：0.62～0.96）及び1.13（95%信頼区間：0.68～1.86）であった[6)]。[5.2、7.2参照]

また、安全性については、ペルツズマブ及びトラスツズマブが投与された2364例（日本人147例を含む）において、副作用が1538例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢780例（33.0%）、発疹346例（14.6%）、疲労280例（11.8%）、悪心206例（8.7%）、筋骨格痛166例（7.0%）、爪の障害165例（7.0%）、好中球減少症157例（6.6%）、口内炎141例（6.0%）等であった。

注5）アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3週間を1サイクルとして、FEC療法（5-FU500～600mg/m^2、エピルビシン90～120mg/m^2[注6)]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、FAC療法（5-FU500～600mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、EC療法（エピルビシン90～120mg/m^2[注6)]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）又はAC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）のいずれかを3～4サイクル投与した後、ペルツズマブ（又はプラセボ）＋タキサン系薬剤（ドセタキセル75mg/m^2[注4)] 又はパクリタキセル80mg/m^2[注3)]）＋トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして3～4サイクル投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した[注3)]。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ（又はプラセボ）＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注4)] ＋カルボプラチン AUC 6mg・min/mL 相当量（最大900mg/body まで[注7)]）を6サイクル同時併用投与した。

注6）国内において承認されている用量は100mg/m^{2}である。

注7）国内において承認されている用量は300～400mg/m^{2}である。

APHINITY試験の有効性に関する成績

	ペルツズマブ群	プラセボ群
IDFS[注8)]		
イベント発現例数（発現率）	171（7.1%）	210（8.7%）
3年IDFS［95% 信頼区間］	94.1%［93.1-95.0］	93.2%［92.2-94.3］
ハザード比［95% 信頼区間］	0.81［0.66-1.00］	
P値[注9)]	0.0446	

注8）乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注9）層別Log-rank検定（両側有意水準5%）

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（NEOSPHERE試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）417例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（T+D群）、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+T+D群）、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤（P+T群）[注10)]、ペルツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+D群）[注10)]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。ペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m^2[注4)]を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間を1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べてP+T+D群で有意に高かった。［7.2参照］

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、P+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、P+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、P+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、P+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった[7)]。

注10）ペルツズマブ点滴静注製剤の承認された用法及び用量は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

	T+D群 n=107	P +T+D群 n=107	P +T群 n=107	P +D群 n=96
pCR［95% 信頼区間］	29.0%［20.6-38.5］	45.8%［36.1-55.7］	16.8%［10.3 -25.3］	24.0%［15.8-33.7］
P値[注11)]	-	0.0141（vs. T+D群）	0.0198（vs. T+D群）	0.0030（vs. P +T+D群）

注11）Cochran Mantel-Haenszel検定（Simes法による多重性調整P値を算出、有意水準を両側20%とした）

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（TRYPHAENA試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法としてペルツズマブ点滴静注製剤＋ト

ラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注12)]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。ペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。[7.2参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、悪心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった[8)]。

注12）A群：3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋FEC療法（5-FU500mg/m^2、エピルビシン100mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2）を3サイクル投与した後、ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注4)]を3サイクル投与した。

B群:3週間を1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注4)]を3サイクル投与した。

C群：3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注4)]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量を6サイクル投与した。

〈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〉

17.1.6 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のある[注13)]HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注14)]30例を対象に、ペルツズマブ点滴静注製剤とトラスツズマブ点滴静注製剤を併用で投与した。ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mg、トラスツズマブは初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[9)]。[5.7参照]

注13）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注14）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3+及び2+はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3+又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びボルヒアルロニダーゼアルファを含有する配合剤である。ペルツズマブは、HER2の細胞外領域のドメインIIに結合し、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、抗体依存性細胞傷害作用（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。トラスツズマブは、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[10,11)]。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは、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る[12)]。

本剤は、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ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、拡散吸収されたペルツズマブ及びトラスツズマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）
(Pertuzumab (Genetical Recombination))（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1043}H_{1604}N_{272}O_{336}S_6$）
重鎖（$C_{2195}H_{3387}N_{583}O_{672}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
(Trastuzumab (Genetical Recombination))（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)（JAN）
分子式：$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$
分子量：60,000～65,000
構造式：アミノ酸447個からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈フェスゴ配合皮下注 MA〉
10mL×1バイアル
〈フェスゴ配合皮下注 IN〉
15mL×1バイアル

23. 主要文献

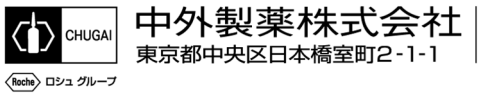
1）社内資料：臨床成績BO30185試験
2）社内資料：臨床成績FeDeriCa試験
3）臨床成績FeDeriCa試験（●●●●年●●月●●日承認、申請資料概要2.5.3.3.2）
4）臨床成績FeDeriCa試験（●●●●年●●月●●日承認、申請資料概要2.5.4.2.1.2）
5）臨床成績CLEOPATRA試験（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.5.4.1.2.2）
6）社内資料：臨床成績APHINITY試験
7）社内資料：臨床成績NEOSPHERE試験
8）社内資料：臨床成績TRYPHAENA試験
9）社内資料：臨床成績TRIUMPH試験
10）緒言（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.4.1）
11）ADCC活性（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.6.2.2.1.5）
12）rHuPH20の作用機序（●●●●年●●月●●日承認、申請資料概要2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

1.9　一般的名称に係る文書

本剤の有効成分はペルツズマブ（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）であり，これらの一般的名称は以下のとおりである。

(１) ペルツズマブ（遺伝子組換え）

1) JAN

平成21年8月5日付薬食審査発0805第1号により，以下のとおり通知された。

日本名：ペルツズマブ（遺伝子組換え）
英名：Pertuzumab (Genetical Recombination)

2) INN

WHO Drug Information, Vol. 18, No. 1, 2004, Recommended INN List 51の102頁に以下のように収載された。

r-INN：pertuzumab

(２) トラスツズマブ（遺伝子組換え）

1) JAN

平成11年7月19日付医薬審第1113号により，以下のとおり通知された。

日本名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
英名：trastuzumab (genetical recombination)

2) INN

WHO Drug Information, Vol.12, No. 2, 1998, Recommended INN List 40の203頁に以下のように収載された。

r-INN：trastuzumab

(３) ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

1) JAN

令和元年6月26日付薬生薬審発0626第1号により，以下のとおり通知された。

日本名：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
英名：Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

2) INN

WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015, Recommended INN List 73の120頁に以下のように収載された。

r-INN：vorhyaluronidase alfa

薬食審査発 0805 第 1 号
平 成 21 年 8 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

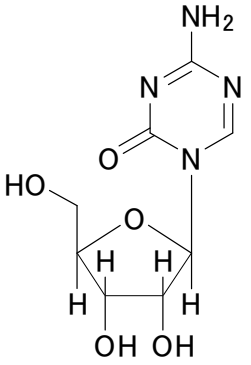
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところですが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮お願いいたします。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

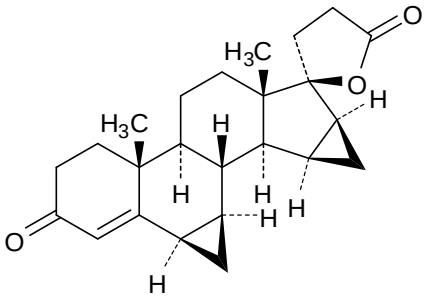
別添

○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

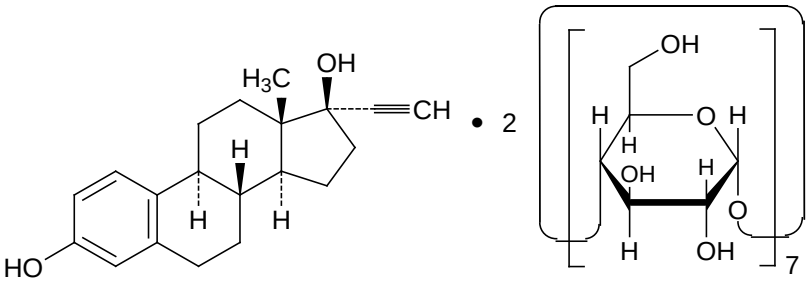
登録番号：　20-4-B1
ＪＡＮ（日本名）：　アザシチジン
ＪＡＮ（英　名）：　Azacitidine



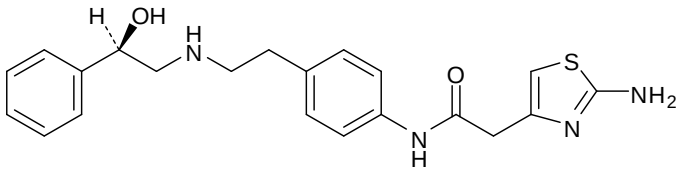
登録番号：　20-4-B2
ＪＡＮ（日本名）：　ドロスピレノン
ＪＡＮ（英　名）：　Drospirenone



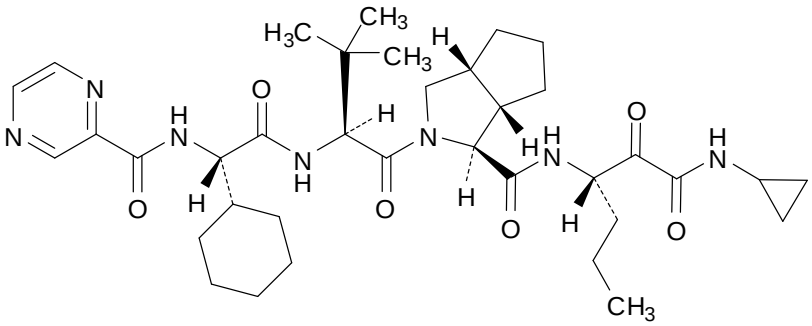
登録番号：　20-4-B3
ＪＡＮ（日本名）：　エチニルエストラジオール　ベータデクス
ＪＡＮ（英　名）：　Ethinylestradiol Betadex



登録番号：　　20-5-B1
ＪＡＮ（日本名）：　ミラベグロン
ＪＡＮ（英　名）：　Mirabegron

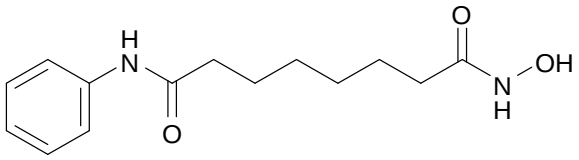


登録番号：　　20-5-B2
ＪＡＮ（日本名）：　テラプレビル
ＪＡＮ（英　名）：　Telaprevir

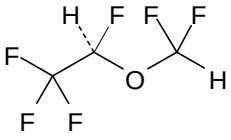


登録番号：　　20-5-B3
ＪＡＮ（日本名）：　ボリノスタット

ＪＡＮ（英　名）：　Vorinostat



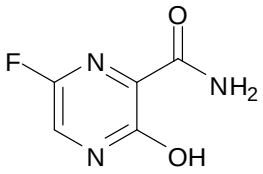
登録番号：　20-5-B4
ＪＡＮ（日本名）：　デスフルラン
ＪＡＮ（英　名）：　Desflurane



及び鏡像異性体

登録番号：　20-5-B6
ＪＡＮ（日本名）：　ペルツズマブ(遺伝子組換え)
ＪＡＮ（英　名）：　Pertuzumab (Genetical Recombination)

登録番号：　20-5-B7
ＪＡＮ（日本名）：　ファビピラビル
ＪＡＮ（英　名）：　Favipiravir



pertuzumabum

pertuzumab — immunoglobulin G1, anti-(human ν (receptor)) (human-mouse monoclonal 2C4 heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2C4 κ-chain, dimer

pertuzumab — immunoglobuline G1, anti-(récepteur ν humain), dimère du disulfure entre la chaîne κ et la chaîne lourde de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2C4

pertuzumab — inmunoglobulina G1, anti-(receptor ν humano), dímero del disulfuro entre la cadena κ y la cadena pesada del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón 2C4

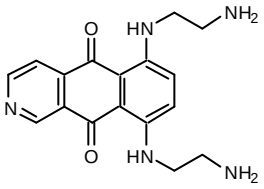
pixantronum

pixantrone — 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[*g*]isoquinoline-5,10-dione

pixantrone — 6,9-bis[(2-aminoéthyl)amino]benzo[*g*]isoquinoléine-5,10-dione

pixantrona — 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[*g*]isoquinolina-5,10-diona

$C_{17}H_{19}N_5O_2$



pritumumabum

pritumumab — immunoglobulin G, anti-(human vimentin) (human monoclonal CLN G11 γ1-chain), disulfide with human monoclonal CLN G11 κ-chain, dimer

pritumumab — immunoglobuline G, anti-(vimentine humaine) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain CLN H11

pritumumab — inmunoglobulina G, anti-(vimentina humana); dímero del disulfuro entre la cadena γ1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano CLN H11

$C_{6440}H_{9968}N_{1708}O_{2016}S_{42}$

ralfinamidum

ralfinamide — (2*S*)-2-[4-(2-fluorobenzyloxy)benzylamino]propanamide

ralfinamide — (+)-(2*S*)-2-[[4-[(2-fluorobenzyl)oxy]benzyl]amino]propanamide

ralfinamida — (+)-(2*S*)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamide

医薬審第１１１３号
平成１１年7月１９日

各都道府県衛生主管部（局）長殿

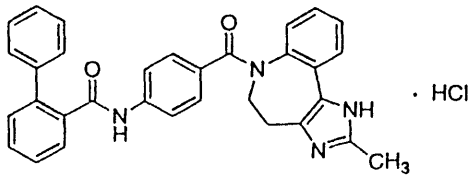
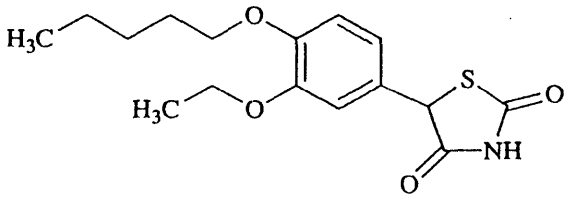
厚生省医薬安全局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

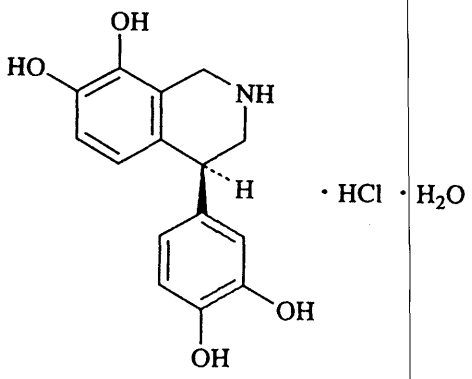
今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものである。なお、別表２中、＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてｒ－ＩＮＮが定められているものである。

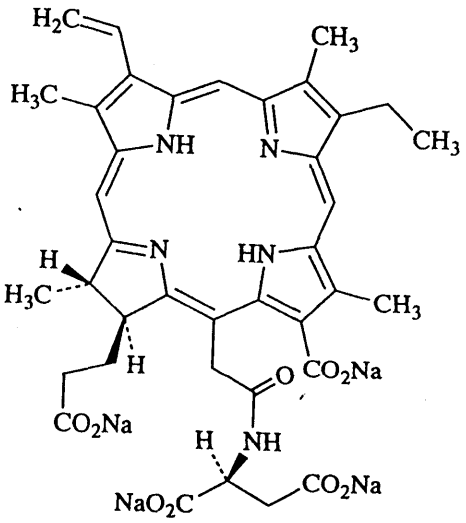
別表１

登　録　番　号 ＪＡＮ（日本名） ＪＡＮ（英　名）	構造式
１０－３－Ａ１ 塩酸コニバプタン conivaptan　hydrochloride	
１０－４－Ａ１ リスレスタット risrestat	
１０－４－Ａ２ フェルカルボトラン ferucarbotran	

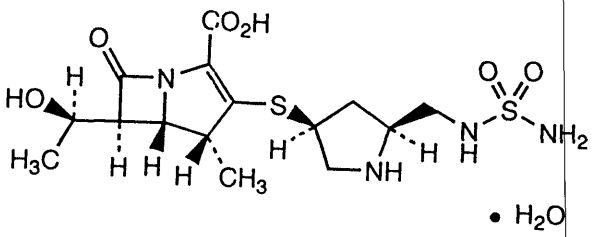
１０－４－Ａ３
塩酸セランドパム水和物
selandopam　hydrochloride　hydrate



１０－４－Ａ４
タポルフィンナトリウム
taporfin　sodium



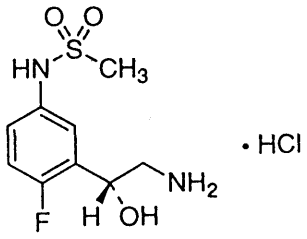
１０－５－Ａ１
トリペネム水和物
toripenem　hydrate



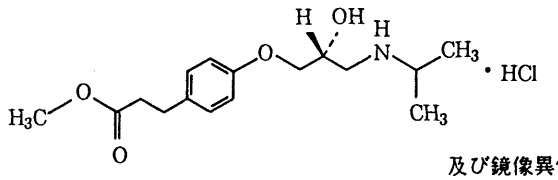
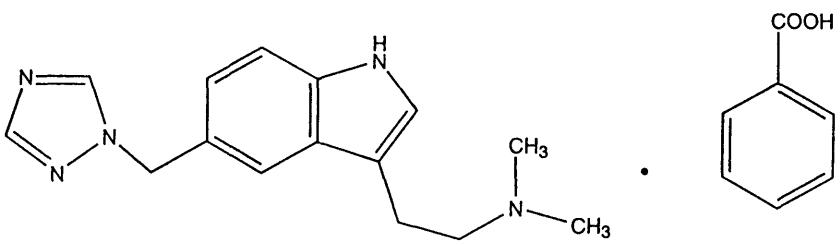
１１－１－Ａ２

塩酸ガロメフリン

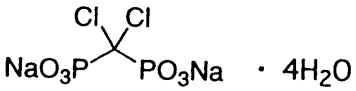
garomefrine　hydrochloride



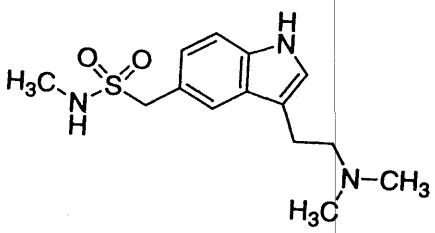
別表２

登　録　番　号 ＪＡＮ（日本名） ＪＡＮ（英　名）	構造式
１０－５－Ｂ１＊ 塩酸エスモロール esmolol　hydrochloride	 及び鏡像異性体
１０－５－Ｂ２ ノナコグアルファ（遺伝子組換え） nonacog　alfa（genetical　recombination）	
１０－５－Ｂ３＊ 安息香酸リザトリプタン rizatriptan　benzoate	

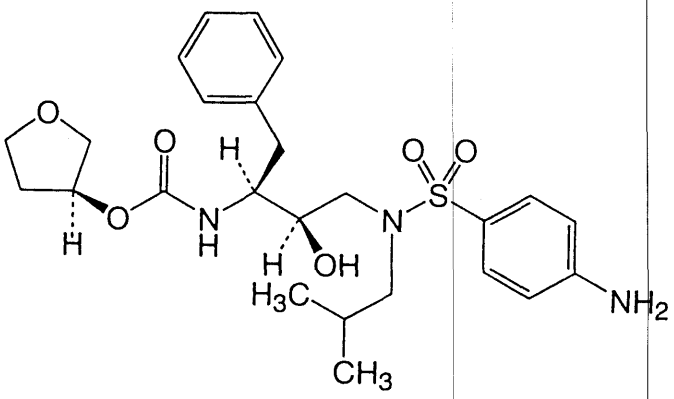
１０－５－Ｂ４*
クロドロン酸ナトリウム水和物
clodronate sodium hydrate



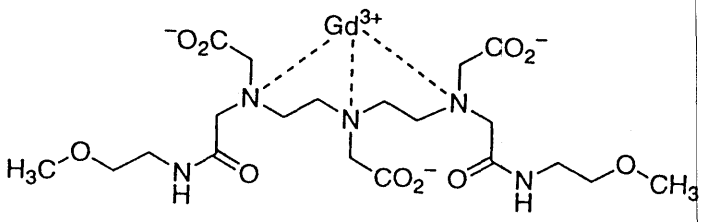
１０－５－Ｂ５
スマトリプタン
sumatriptan



１１－１－Ａ４
アンプレナビル
amprenavir

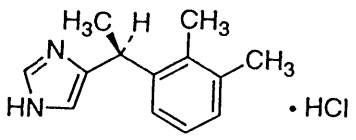


１１－１－Ｂ１
ガドベルセタミド
gadoversetamide

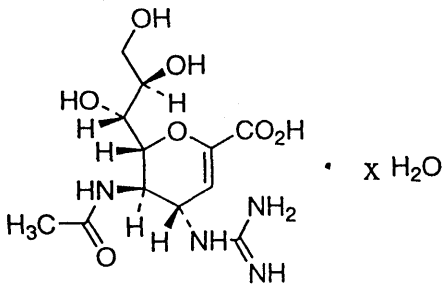


１１－１－Ｂ２
インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)
interferon　alfacon-1(genetical　recombination)

１１－１－Ｂ３*
塩酸デクスメデトミジン
dexmedetomidine　hydrochloride

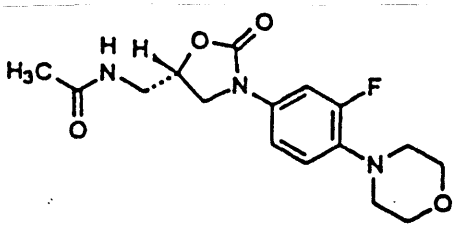


１１－１－Ｂ４*
ザナミビル
zanamivir

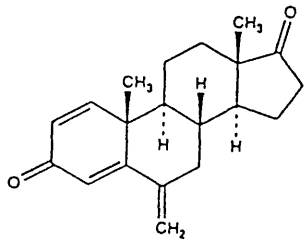


・ x H_2O

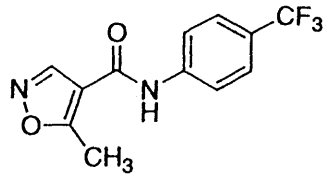
１１－２－Ｂ１
リネゾリド
linezolid



１１－２－Ｂ２
エキセメスタン
exemestane

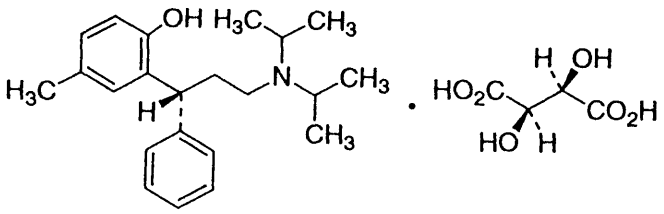


１１－２－Ｂ３
レフルノミド
leflunomide

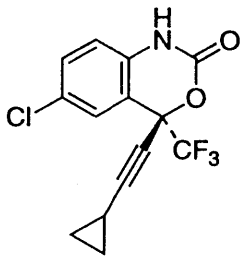


１１－２－Ｂ４
トラスツズマブ（遺伝子組換え）
trastuzumab(genetical　recombination)

１１－２－Ｂ５*
酒石酸トルテロジン
tolterodine tartrate



１１－２－Ｂ６
エファビレンツ
efavirenz



別表３

変更前	変更後
平成9年1月14日薬研第2号 ８－６－３ ベシル酸ベトタスチン betotastine besilate	 ベシル酸ベポタスチン bepotastine besilate
平成9年5月23日薬研第32号 ８－８－２ ミツグリニドカルシウム水和物 mituglinide calcium hydrate	 ミチグリニドカルシウム水和物 mitiglinide calcium hydrate
平成9年5月23日薬研第32号 ９－１－２ フィドレスタット fidorestat	 フィダレスタット fidarestat
平成10年1月9日薬研第10号 ９－３－１ メシル酸トラムフロキサシン tolamufloxacin mesilate	 メシル酸オラムフロキサシン olamufloxacin mesilate

trastuzumabum

trastuzumab — immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ_1-chain anti-human p185$^{c\text{-}erbB2}$ receptor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer

trastuzumab — immunoglobuline G 1 (chaîne γ_1 de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2 dirigé contre le récepteur humain p185$^{c\text{-}erbB2}$), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2

trastuzumab — inmunoglobulina G 1 (cadena γ_1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2 dirigido contra el receptor humano p185$^{c\text{-}erbB2}$), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2

tremacamrum

tremacamra — 1-453-glycoprotein ICAM I (human reduced)

tremacamra — glycoprotéine comprenant 453 amino-acides, constituée du domaine extracellulaire de la molécule d'adhésion intracellulaire-1 humaine (ICAM-1), obtenue par génie génétique

tremacamra — 1-453-glicoproteína ICAM I (humana reducida)

QTSVSPSKVI LPRGGSVLVT CSTSCDQPKL LGIETPLPKK
ELLLPGNNRK VYELSNVQED SQPMCYSNCP DGQSTAKTFL
TVYWTPERVE LAPLPSWQPV GKNLTLRCQV EGGAPRANLT
VVLLRGEKEL KREPAVGEPA EVTTTVLVRR DHHGANFSCR
TELDLRPQGL ELFENTSAPY QLQTFVLPAT PPQLVSPRVL
EVDTQGTVVC SLDGLFPVSE AQVHLALGDQ RLNPTVTYGN
DSFSAKASVS VTAEDEGTQR LTCAVILGNQ SQETLQTVTI
YSFPAPNVIL TKPEVSEGTE VTVKCEAHPR AKVTLNGVPA
QPLGPRAQLL LKATPEDNGR SFSCSATLEV AGQLIHKNQT
RELRVLYGPR LDERDCPGNW TWPENSQQTP MCQAWGNPLP
ELKCLKDGTF PLPIGESVTV TRDLEGTYLC RARSTQGEVT
REVTVNVLSP RYE

valganciclovirum

valganciclovir — L-valine, ester with 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine

valganciclovir — (2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoate de (2*RS*)-2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyle

valganciclovir — L-valinato de 9-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]metil]guanina

薬生薬審発 0626 第１号
令 和 元 年 ６ 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　30-5-B5

JAN（日本名）：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vonicog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDM MERLRISQKW
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSELRRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCDLAPE
APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD
FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ
RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS
DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD
LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF
AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR
EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD
AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL
GNSFLHKLCS GFVRICMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLLK
SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG
QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS
VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIFTFTP
QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLVQE
WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECHKV LAPATFYAIC
QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE
HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV
QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR
QNADQCCPEY ECVCDPVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR

KEECKRVSPP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST
ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL
RVAQCSQKPC EDSCRSGFTY VLHEGECCGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS
WKSVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSGFQL
SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS
GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECCGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR
DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTGC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG
TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSCKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID
INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK

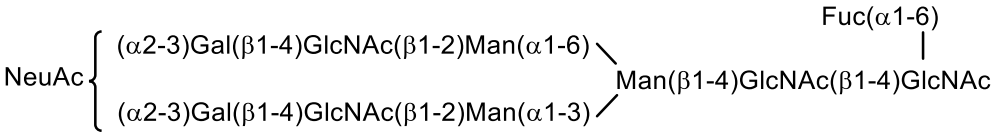
N94，N384，N752，N811，N1460，N1527，N1594，N1637，N1783，N1822，N1872，N2027：糖鎖結合

T485，S490，T492，T493，S500，S692，T705，T714，S723，T724，S908，T916，S918，S924，S936，S937，S938，S942，T1529，T1530，T1535：糖鎖結合可能部位

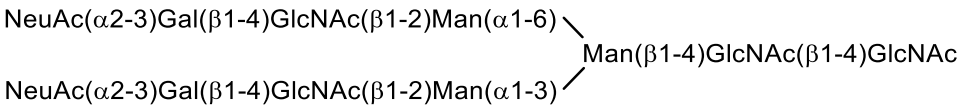
主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖

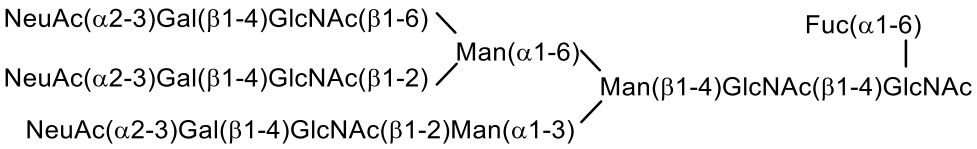
N94，N1637



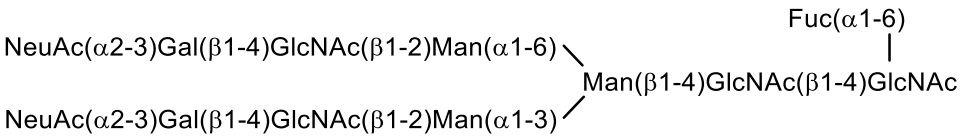
N384，N752，N1527



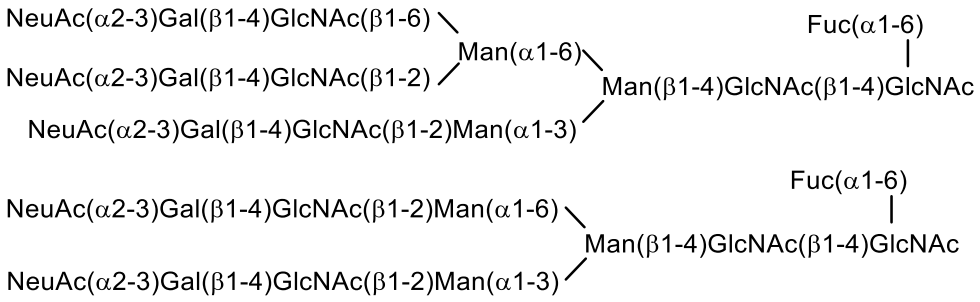
N811



N1460，N1594，N1783，N1822，N2027

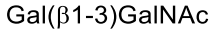


N1872

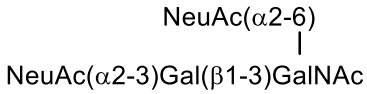


O 結合型糖鎖

T485，S490，T492，T493，S692，T705，T714，S723，T724



S500，T1529，T1530，T1535



S908，T916，S918，S924，S936，S937，S938，S942



ボニコグ　アルファは，遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ボニコグ　アルファは，2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 260,000）の多量体である．

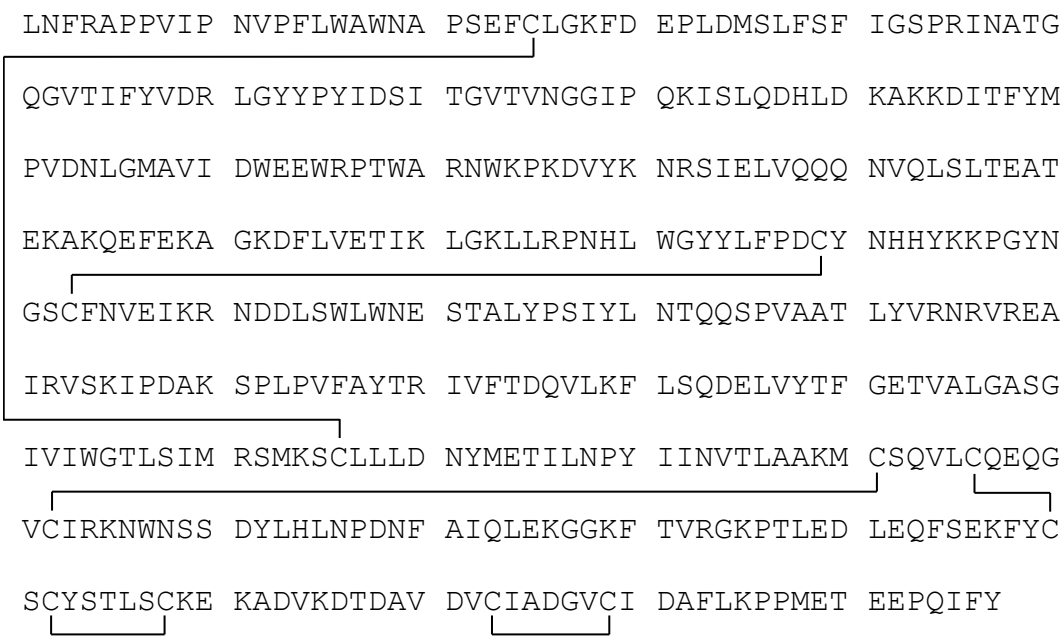
Vonicog Alfa is a human recombinant von Willebrand factor produced in Chinese hamster ovary cells. Vonicog Alfa is multimers of a glycoprotein (molecular weight: ca. 260,000) composed of 2,050 amino acid residues.

登録番号　30-5-B7

JAN（日本名）：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

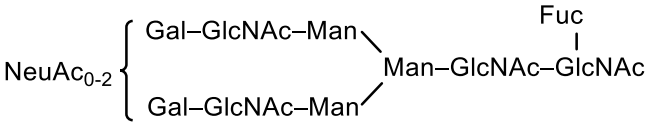


N47，N131，N200，N219，N333，N358，T440：糖鎖結合

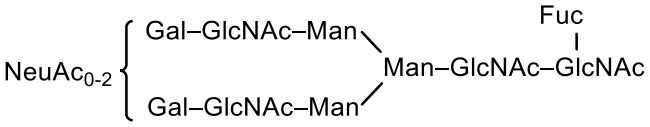
Q444～Y447，I445～Y447，F446～Y447，または Y447：部分的プロセシング

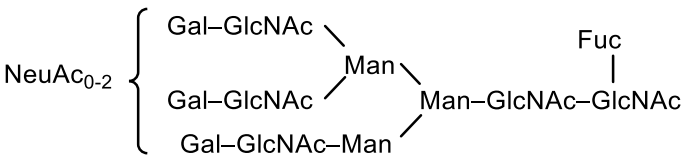
主な糖鎖の推定構造

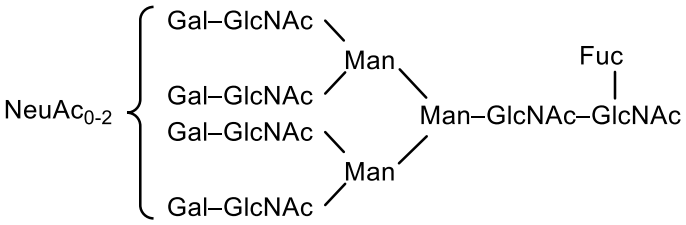
N47，N219



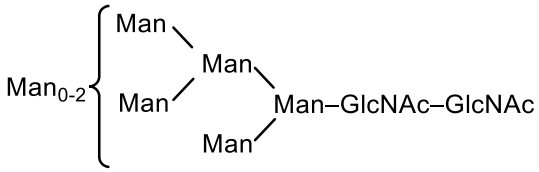
N131



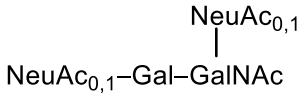




N200，N333，N358



T440



$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）

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.

登録番号　30-5-B8

JAN（日本名）：ビメキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bimekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL

VSNSEIGVPD RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT

ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP

QYYEGSIYRL WFAHWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL

GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS

LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL

FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR

EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ

PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK

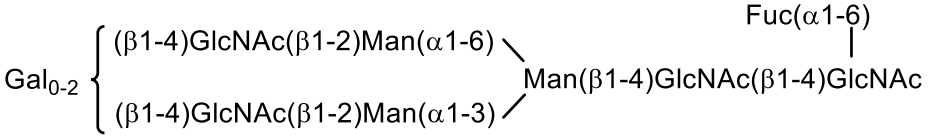
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS

LSPGK

H 鎖 N305：糖鎖結合；H 鎖 K455：プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C228，H 鎖 C234 – H 鎖 C234，H 鎖 C237 – H 鎖 C237：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6540}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2230}H_{3430}N_{592}O_{680}S_{15}$

L 鎖　$C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_{6}$

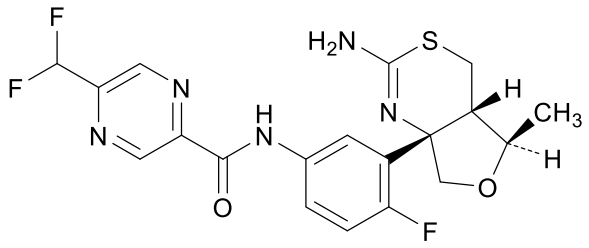
ビメキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及び IL-17F 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる．ビメキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ビメキズマブは，455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　30-6-B9

JAN（日本名）：エレンベセスタット

JAN（英　名）：Elenbecestat



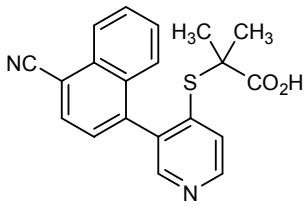
$C_{19}H_{18}F_3N_5O_2S$

N-{3-[(4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-アミノ-5-メチル-4a,5-ジヒドロ-4*H*-フロ[3,4-*d*][1,3]チアジン-7a(7*H*)-イル]-4-フルオロフェニル}-5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシアミド

N-{3-[(4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-Amino-5-methyl-4a,5-dihydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a(7*H*)-yl]-4-fluorophenyl}-5-(difluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

$C_{20}H_{16}N_2O_2S$



vonapanitasum

vonapanitase — recombinant DNA derived type I pancreatic elastase, produced in *Pichia pastoris*: [26-tryptophan(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]mature human CELA1 (chymotrypsin-like elastase family member 1, pancreatic elastase 1, elastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylated

vonapanitase — élastase pancréatique de type I, produite à partir d'ADN recombinant, produite par *Pichia pastoris*: [26-tryptophane(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]CELA1 humaine à maturité (membre 1 de la famille des élastases analogues de la chymotrypsine, élastase 1 pancréatique, élastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylée

vonapanitasa — elastasa pancreática de tipo I, producida a partir de ADN recombinante, producida por *Pichia pastoris*: [26-triptófano(Arg>Trp),202-leucina(Val>Leu),225-arginina(Gln>Arg)]CELA1 humana madura (miembro 1 de la familia de elastasas análogas a la quimotripsina, elastasa 1 pancreática, elastasa 1, EC 3.4.21.36) no glicosilada

Sequence / Séquence / Secuencia

```
VVGGTEAGRN SWPSQISLQY RSGGSWYHTC GGTLIRQNWV MTAAHCVDYQ 50
KTFRVVAGDH NLSQNDGTEQ YVSVQKIVVH PYWNSDNVAA GYDIALLRLA 100
QSVTLNSYVQ LGVLPQEGAI LANNSPCYIT GWGKTKTNGQ LAQTLQQAYL 150
PSVDYAICSS SSYWGSTVKN TMVCAGGDGV RSGCQGDSGG PLHCLVNGKY 200
SLHGVTSFVS SRGCNVSRKP TVFTRVSAYI SWINNVIASN            240
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

30-46 127-194 158-174 184-214

vorhyaluronidasum alfa #

vorhyaluronidase alfa — human hyaluronidase PH-20 (hyaluronoglucosaminidase PH-20, sperm adhesion molecule 1, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-peptide (mature-(1-447)-peptide), produced in Chinese hamster ovary (CHO) DG44dhfr- cells, glycoform alfa

vorhyaluronidase alfa — hyaluronidase PH-20 humaine (hyaluronoglucosaminidase PH-20, molécule adhésive 1 du sperme, EC 3.2.1.35) précurseur-(36-482)-peptide (à maturité-(1-447)-peptide), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois DG44dhfr-, forme glycosylée alfa

vorhialuronidasa alfa

hialuronidasa PH-20 humana (hialuronoglucosaminidasa PH-20, molécula de adhesión 1 de esperma, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-péptido (maduro-(1-447)-péptido), producida por células ováricas de hamster chino DG44dhfr-, forma glicosilada alfa

$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$ (protein)

Sequence / Séquence / Secuencia

```
LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG 50
QGVTIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHLD KAKKDITFYM 100
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT 150
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYYLFPDCY NHHYKKPGYN 200
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA 250
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG 300
IVIWGTLSIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLAAKM CSQVLCQEQG 350
VCIRKNWNSS DYLHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC 400
SCYSTLSCKE KADVKDTDAV DVCIADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY    447
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
25-316 189-203 341-352 346-400 402-408 423-429

Glycosylation sites (N, T) / Sites de glycosylation (N, T) / Posiciones de glicosilación (N, T)
Asn-47 Asn-131 Asn-200 Asn-219 Asn-333 Asn-358 Thr-440

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 57
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 57
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 57
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 60 **beroctocogum alfa #**

beroctocog alfa *replace the description by the following one*
béroctocog alfa *remplacer la description par la suivante*
beroctocog alfa *sustitúyase la descripción por la siguiente*

human blood-coagulation factor VIII-(1-741)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-741)-peptide avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide

combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-741)-péptido con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ 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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000U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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg 及び20000U 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：
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）
製剤：
フェスゴ配合皮下注 MA（1バイアル中　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）20000 U 含有）
フェスゴ配合皮下注 IN（1バイアル中　ペルツズマブ（遺伝子組換え）1200 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）30000 U 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>【ペルツズマブ】
急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>皮下</td><td>♀：>250</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>♂・♀：>150</td></tr>
</table>
急性毒性は，4週間反復皮下投与毒性試験及び7週間反復静脈内投与毒性試験の初回投与時の成績により評価した。

亜急性及び慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>4週間 (1回/週)</td><td>皮下</td><td>250</td><td>250</td><td>特になし（雌のみ，病理組織学的検査を除く評価）</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>7週間 (1回/週)</td><td>静脈内</td><td>15, 50, 150</td><td>150</td><td>対照群を含めて下痢が散見され，投薬群で発現率は増加したが，消化管に病理組織学的変化なし。投薬終了後は回復傾向。</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>26週間 (1回/週)</td><td>静脈内</td><td>15, 50, 150</td><td><15</td><td>対照群を含めて下痢が認められ，投薬群で発現率は増加したが，消化管に病理組織学的変化なし。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

					下痢に関連した脱水症状及び血中尿素窒素の増加も投薬群で認められたが，投薬終了後は回復傾向。

【トラスツズマブ】
急性毒性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス	静脈内	♂・♀：>200
アカゲザル	静脈内	♂・♀：>200
カニクイザル	皮下*	♂・♀：>30
	静脈内	♂・♀：>25

カニクイザルにおける急性毒性は，13週間反復皮下投与毒性試験及び3カ月間反復静脈内投与毒性試験の初回投与時の成績により評価した。
*：ボルヒアルロニダーゼ　アルファとの併用投与

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
マウス	4週間(7回/週)	静脈内	5.9, 17.7, 59 mg/kg/日	17.7 mg/kg/日	17.7 mg/kg/日以上の雌でごく軽度の無機リンの上昇，59 mg/kg/日で肝臓 Kupffer 細胞過形成及び類洞内白血球の増加（雌雄）
アカゲザル	4週間(7回/週)	静脈内	3.54, 10.62, 35.4 mg/kg/日	10.62 mg/kg/日	10.62 mg/kg/日の雌で4週目にγ-グロブリンの上昇，35.4 mg/kg/日の雌雄で2及び4週に単球の軽度増加，γ-グロブリンの上昇及び A/G 比の減少，雌で肝臓 Kupffer 細胞過形成及び類洞内白血球の増加
カニクイザル	13週間(1回/週)	皮下*	30 mg/kg/週	30 mg/kg/週	特になし
カニクイザル	3カ月間(2回/週)	静脈内	1, 5, 25 mg/kg/回	25 mg/kg/回	特になし

*：ボルヒアルロニダーゼ　アルファとの併用投与

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
マウス	6カ月間(2回/週)	静脈内	6, 20, 59 mg/kg/回	59 mg/kg/回	59 mg/kg/回の雄で胸腺の絶対及び相対重量の軽度減少
カニクイザル	6カ月間(1回/週)	静脈内	1, 5, 25 mg/kg/回	25 mg/kg/回	1 mg/kg/週の雌1例で5～26週目に中和抗体の産生

【ボルヒアルロニダーゼ　アルファ】

急性毒性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
カニクイザル	皮下	♂：>5，♀：>30
	静脈内	♂：>5，♀：>30

カニクイザルにおける急性毒性は，7日間反復投与毒性試験の初回投与時（雄）又は単回投与薬物動態試験（雌）の成績により評価した。

亜急性及び慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
カニクイザル	7日間(1回/日	皮下又は静脈内	5 mg/kg/日	5 mg/kg/日	特になし
カニクイザル	39週間(1回/週)	皮下	0.02, 0.2, 2 mg/kg/週	2 mg/kg/週	0.2 mg/kg/週以上で投与部位皮下のリンパ形質細胞浸潤（有害な変化ではない）

副作用

HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（FeDeriCa 試験）

副作用発現率：164/248例（66.1%）

副作用の種類	例数		臨床検査値異常の種類	例数	
下痢	76		ヘモグロビン減少	220	
注射部位反応	32		白血球減少	198	
疲労	14		クレアチニン上昇	194	
無力症	12		リンパ球減少	138	
皮膚乾燥	12	等	好中球減少	106	等

会社：中外製薬株式会社　　製剤：輸入

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

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）
販売名：	フェスゴ配合皮下注 MA フェスゴ配合皮下注 IN
申請者：	中外製薬株式会社
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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000U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1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000U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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名； チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞），ブタペプトン
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結	別紙様式2参照

果の概要：	
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

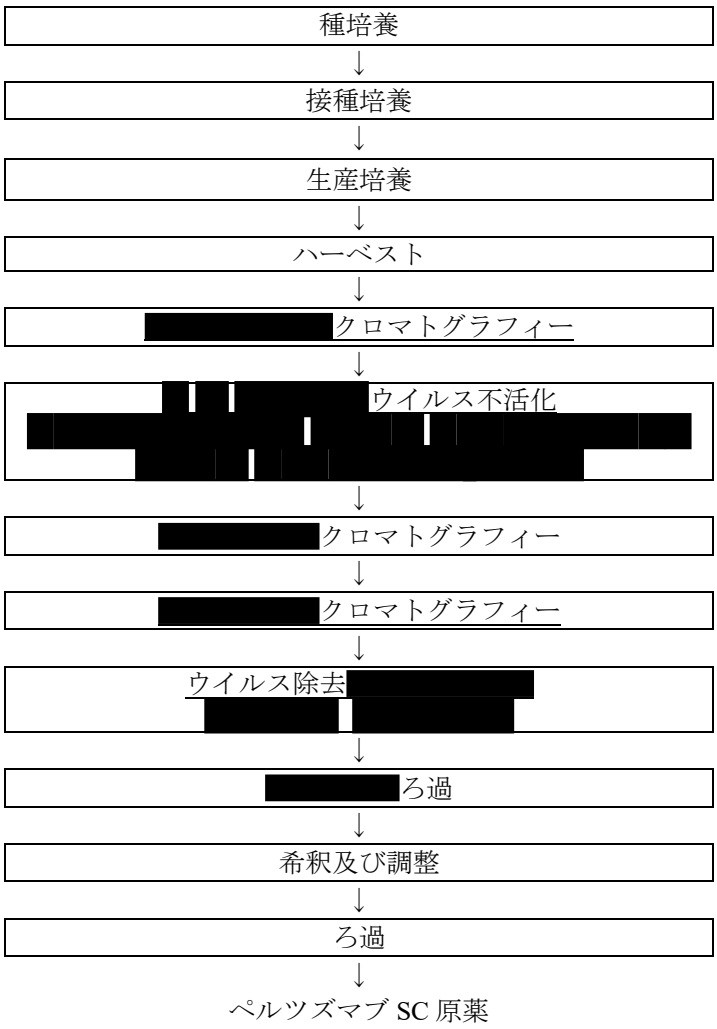
別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）[redacted]株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ペルツズマブの MCB の宿主細胞である CHO 細胞[redacted]株は，ペルツズマブ MCB の段階にて ICH Q5A ガイドラインに従ったウイルス試験を実施し，ウイルス汚染が無いことを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	ペルツズマブ SC 原薬の製造工程の概要は別添１参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ペルツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要は別添２参照。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ブタペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ペルツズマブ SC 原薬の培養工程にて培地成分として使用するブタペプトンは，ブタ由来の加水分解ペプトンである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ブタペプトンはウイルスや微生物を不活化するために，使用前に121℃ 以上で20分間以上，加熱処理する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	ペルツズマブ SC 原薬の製造工程の概要は別添１参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ペルツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要は別添２参照。

別添１：ペルツズマブ SC 原薬の製造工程の概要（フローチャート）



別添２：ペルツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要

ペルツズマブ SC 原薬の精製工程について，スケールダウンモデルを用いてウイルスクリアランス試験を実施した。その結果を下表に示す。

表　ペルツズマブ SC 原薬の精製工程のウイルスクリアランス

工程	ウイルスクリアランス（Log） X-MuLV	MMV	SV40
[redacted]クロマトグラフィー [redacted]ウイルス不活化 [redacted]クロマトグラフィー ウイルス除去[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数	≥21.43	≥13.04	≥12.78

X-MuLV: Xenotropic murine leukemia virus, MMV: Murine minute virus, SV40: Simian virus type 40.

[redacted]

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）[redacted]株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	トラスツズマブの MCB の宿主細胞である CHO 細胞[redacted]株は，トラスツズマブ MCB の段階にて ICH Q5A ガイドラインに従ったウイルス試験を実施し，ウイルス汚染が無いことを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	トラスツズマブ SC 原薬の製造工程の概要は別添３参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	トラスツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要は別添４参照。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ブタペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	トラスツズマブ SC 原薬の培養工程にて培地成分として使用するブタペプトンは，ブタ由来の加水分解ペプトンである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ブタペプトンは，ウイルスや微生物を不活化するために使用前に121℃ 以上で20分間以上，加熱処理をする。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	トラスツズマブ SC 原薬の製造工程の概要は別添３参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	トラスツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要は別添４参照。

別添３：トラスツズマブ SC 原薬の製造工程の概要（フローチャート）



別添４：トラスツズマブ SC 原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要

トラスツズマブ SC 原薬の精製工程について，スケールダウンモデルを用いてウイルスクリアランス試験を実施した。その結果を下表に示す。

表　トラスツズマブ SC 原薬の精製工程のウイルスクリアランス

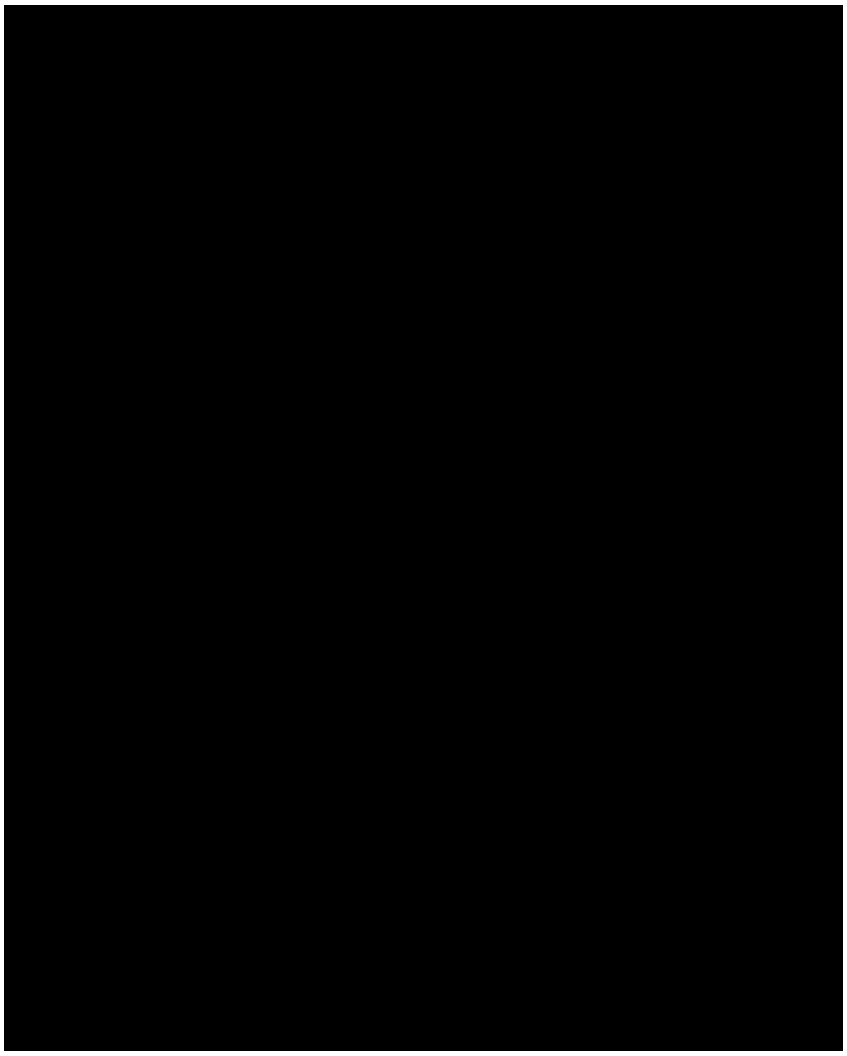
工程	ウイルスクリアランス		
	X-MuLV	MMV	SV40
[redacted]クロマトグラフィー [redacted]ウイルス不活化 ウイルス除去[redacted] [redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数	$\geq 10^{21.8}$	$\geq 10^{14.0}$	$\geq 10^{13.2}$

X-MuLV: Xenotropic murine leukemia virus, MMV: Murine minute virus, SV40: Simian virus type 40.
[redacted]

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）[redacted]株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ボルヒアルロニダーゼ　アルファの MCB の宿主細胞である CHO 細胞[redacted]株は，ボルヒアルロニダーゼ　アルファ MCB の段階にて ICH Q5A ガイドラインに従ったウイルス試験を実施し，ウイルス汚染が無いことを確認している。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬の製造工程の概要は別添５参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬の精製工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要は別添６参照。

別添５：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬の製造工程の概要（フローチャート）



別添６：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬の製造工程に関するウイルスクリアランス試験結果の概要

ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬の精製工程について、ウイルス不活化工程[redacted]、[redacted]工程及び[redacted]工程のスケールダウンモデルを用いたウイルスクリアランス試験を実施した。各モデルウイルスの得られたクリアランス指数（Log）を下表に示す。

表：精製工程における対数減少度

Step	Step Log Reduction Values (LRV)			
	XMuLV	Reo3	PRV	MVM
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total[1,2]	≥ 18.05	≥ 8.92	≥ 11.08	≥ 7.68

1 LRV < 1.0 is not included

2 LRV from each step is summed

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ペルツズマブSC原薬）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報			
3.2.S.1.1	名称	海外	評価
3.2.S.1.2	構造	海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性	海外	評価
3.2.S.2　製造			
3.2.S.2.1	製造業者	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	海外	評価
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物	海外	評価
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ペルツズマブSC原薬）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（トラスツズマブSC原薬）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報			
3.2.S.1.1	名称	海外	評価
3.2.S.1.2	構造	海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性	海外	評価
3.2.S.2　製造			
3.2.S.2.1	製造業者	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	海外	評価
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物	海外	評価
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（トラスツズマブSC原薬）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報			
3.2.S.1.1	名称	海外	評価
3.2.S.1.2	構造	海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性	海外	評価
3.2.S.2　製造			
3.2.S.2.1	製造業者	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	-	-
3.2.S.2.3	原材料の管理	-	-
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	-	-
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	-	-
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物	海外	評価
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-
3.2.S.4.4	ロット分析	-	-
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	-	-
3.2.S.5　標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報			
3.2.S.1.1	名称	-	-
3.2.S.1.2	構造	-	-
3.2.S.1.3	一般特性	-	-
3.2.S.2　製造			
3.2.S.2.1	製造業者	-	-
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	-	-
3.2.S.2.3	原材料の管理	-	-
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	-	-
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	-
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	海外	評価
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	-	-
3.2.S.3.2	不純物	-	-
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	-	-

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	-	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	-	-
3.2.S.5　標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-	-
3.2.S.6　容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	-	-
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（フェスゴ配合皮下注 MA，同 IN）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方			
3.2.P.1	製剤及び処方	海外	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯			
3.2.P.2	製剤開発の経緯	海外	評価
3.2.P.3　製造			
3.2.P.3.1	製造者	海外 国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	海外	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	海外 国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	評価
3.2.P.4　添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	-	-
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	-	-
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（フェスゴ配合皮下注 MA，同 IN）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.P.4.6	新規添加剤	国内	評価
3.2.P.5　製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	海外	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質			
3.2.P.6	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系			
3.2.P.7	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.P.8　安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（ペルツズマブSC原薬）	海外	評価
3.2.A.1	製造施設及び設備（トラスツズマブSC原薬）	海外	評価
3.2.A.1	製造施設及び設備（製剤）	海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ペルツズマブSC原薬）	海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（トラスツズマブSC原薬）	海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ボルヒアルロニダーゼアルファ原薬（[redacted]））	海外	評価
3.2.A.3	添加剤	国内	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.R	各極の要求資料	-	-

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
該当資料 なし	―	―	―	―

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted]	Antitumor activity of a Herceptin IV formulation and a Herceptin SC formulation containing rHuPH20 against Calu-3 NSCLC xenografts in female Balb/c nude mice	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted]	rHuPH20 [redacted] in Vivo Dispersion Assay with Trypan Blue	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted]	Dose Response of Co-Mixture Delivery of rHuPH20 Versus Single Dose Sequential Delivery of rHuPH20 in the Mouse Dye Dispersion Model	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	[redacted]	Dermal Reconstitution Following Administration of rHuPH20 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	[redacted]	Dose Dependent Effects of Intradermal rHuPH20 on Distal Sites of Injection in the Nude Mouse	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	[redacted]	Dose Dependent Systemic Evaluation of rHuPH20 in a Dye Dispersion Assay in Nude Mice	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-7	[redacted]	Effects of an Anti-rHuPH20 Neutralizing Antibody on Dye Dispersion with rHuPH20 Enzyme in Nude Mice	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3　安全性薬理試験						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	―	Validation Report for Analysis of RO0452317 in Monkey Serum ([redacted] Study 6131-606)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	―	Validation Report for Analysis of Anti-RO0452317 Antibodies in Monkey Serum ([redacted] Study 8211-057) – Amended Version of the Original report Dated April 29, 2011	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	―	Partial Validation of a Method for the Determination of Hyaluronidase* Activity in Cynomolgus Monkey Plasma using Spectrophotometric Detection (Revised)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Revision 2)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	―	Quantitative Determination of Hyaluronidase* Activity in Mouse Plasma using a Microplate-Based Method with a Biotinylated Hyaluronic Acid Substrate	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Revision 1)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	―	Qualitative determination of antibodies to recombinant human hyaluronidase (rHuPH20*) in cynomolgus monkey K-2 EDTA plasma using a bridging enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-6	―	Method for the Determination of Neutralizing Activity Titer against Hyaluronidase* in Cynomolgus Monkey Plasma	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Revision 1)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-1	―	RO5221651 (Pertuzumab) and RO0452317 (Trastuzumab): Bioavailability Study following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration to the Minipig	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	―	Trastuzumab (RO0452317): Pharmacokinetics of trastuzumab after intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab to BALB/c nu/nu mice (Protocol No. HERCEPTIN_PZ_KINETIC_003)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	―	RO0452317 (Herceptin, Trastuzumab): SC Bioavailability Study of Trastuzumab/rHuPH20 Co-formulations in Göttingen Minipigs (Amended Report)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1) 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 2)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	―	RO0452317 (Herceptin, Trastuzumab): SC Bioavailability Study of Trastuzumab/rHuPH20 Formulations in Göttingen Minipigs- Compartmental Pharmacokinetic Evaluation	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	―	Trastuzumab (RO0452317): Pharmacokinetics of trastuzumab after subcutaneous administration of trastuzumab/rHuPH20 to Cynomolgus monkey (Protocol No. 1700-KF-08-HERCEPTIN-SC-DMPK)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-6	―	Evaluation of the Pharmacokinetics of Two Halozyme Test Articles* Following a Single Intravenous Dose in CD-1 Mice	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-7	―	A Multi-Dose Pharmacokinetics Study of rHuPH20* Administered by Intravenous and Subcutaneous Injection in Female Cynomolgus Monkeys (Includes Amendment 1 and 2)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1) 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 2)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8 (同 4.2.3.2-1)	―	Ro 045-2317/F03-01: A 13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with a 17-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-9 (同 4.2.3.2-2)	―	A 7-Day Repeat Dose Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study of rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-10 (同4.2.3.2-3)	―	A 39-Week Toxicity Study of rHuPH20 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys with a Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 3)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3　分布						
4.2.2.3-1	―	Biodistribution of rHuPH20* in the Skin, Lymphatics, and Plasma after Intradermal Administration in the Mouse	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4　代謝						
該当資料 なし	―	―	―	―	―	―
4.2.2.5　排泄						
該当資料 なし	―	―	―	―	―	―
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	―	―	―	―	―	―
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当資料 なし	―	―	―	―	―	―

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	－	Ro 045-2317/F03-01: A 13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with a 17-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	－	A 7-Day Repeat Dose Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study of rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 1)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	－	A 39-Week Toxicity Study of rHuPH20 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys with a Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 (Amendment 3)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4 がん原性試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.1-1	―	Effects of anti-rHuPH20 antibodies on male fertility and general reproduction in the New Zealand white rabbit	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 （Amendment 1）	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-1	―	Subcutaneous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of rHuPH20 in Mice	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 （Amendment 1）	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	―	Subcutaneous developmental toxicity study of rHuPH20 in mice	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月 （Amendment 4）	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	―	Subcutaneous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of rHuPH20 in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	―	Evaluation of anti-rHuPH20 antibodies following administration of rHuPH20 by subcutaneous injection in mice (developmental and perinatal/postnatal reproduction study design)	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.5.3-3	―	Effects of anti-rHuPH20 antibodies on female fertility and embryofetal development with postnatal assessments in the New Zealand white rabbit	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	―	RO0452317: Local tolerance study after single subcutaneous administrations in the male rabbit	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
4.2.3.7.1-1	―	Antibody response against rHuPH20 in New Zealand white rabbits following three separate immunization procedures	20[redacted]年[redacted]月（報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	－	Assessment of induration following subcutaneous infusions of immunoglobulin in Yucatan micro-pigs	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	－	Evaluation of induration via laser doppler assessment of blood flow following subcutaneous infusions of immunoglobulin in Yucatan micro-pigs	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	－	Immunohistochemical analysis of the human tissue crossreactivity of an antibody to recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20)	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	－	Quantitative PCR analysis of SPAM1 gene expression in the enteric neural plexus of human colon	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	－	Quantitative PCR analysis of SPAM1 gene expression in human adult and fetal tissues	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-6	―	Quantitative PCR analysis of SPAM1 and HYAL5 gene expression in the mouse	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-7	―	Examining the expression of PH20/SPAM1 in the corpus callosum of murine brain - A preliminary study	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-8	―	Reverse Transcriptase (RT) - Quantitative Polymerase Chain Reaction (QPCR) analysis of SPAM1 gene expression in specific rabbit tissues including testis and enteric neural plexus of the colon	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-9	―	Quantitative PCR analysis of SPAM1 gene expression in fetal and adult tissues of the New Zealand white rabbit	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-10	―	Expression of SPAM1/PH20 and other hyaluronidases in various adult and fetal tissues from human, mouse, and rabbit as assessed by high-throughput deep RNA sequencing: An interim summary	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-11	ー	In situ hybridization to assess expression of PH20/SPAM1 and GAP-43 in human colon ENP and testis	20[redacted]年[redacted]月 （報告書）	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1		ペルツズマブ初回申請時資料CTD		2.4 1) 2.6.2 1) 2.6.6 1)
4.3-2		トラスツズマブ初回申請時資料CTD		2.4 2) 2.6.2 2) 2.6.6 2)
4.3-3	Chen WYJ, Abatangelo G.	Functions of hyaluronan in wound repair.	Wound Repair Regen 1999;7:79-89.	2.4 3) 2.6.2 10)
4.3-4	Cowman MK, Matsuoka S.	Experimental approaches to hyaluronan structure.	Carbohydr Res 2005;340:791-809.	2.4 4) 2.6.2 8)
4.3-5	Day AJ, Sheehan JK.	Hyaluronan: polysaccharide chaos to protein organization.	Curr Opin Struct Biol 2001;11:617-22.	2.4 5) 2.6.2 9)
4.3-6	Price RD, Berry MG, Navsaria HA.	Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence.	J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60:1110-9.	2.4 6) 2.6.2 11)
4.3-7	Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro Jr. A, et al.	Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme.	J Clin Invest. 2000;106:349-60.	2.4 7) 2.6.6 13)
4.3-8	Baldwin HS, Lloyd TR, Solursh M.	Hyaluronate degradation affects ventricular function of the early postlooped embryonic rat heart in situ.	Circ Res. 1994;74:244-52.	2.4 8) 2.6.6 14)
4.3-9	Carbonatto M, Yu P, Bertolino M, Vigna E, Steidler S, Fava L, et al.	Nonclinical safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of atacicept.	Toxicol Sci. 2008;105:200-10.	2.4 9) 2.6.6 15)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-10	Keely SJ, Uribe JM, Barrett KE.	Carbachol stimulates transactivation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase in T_{84} cells. Implications for carbachol-stimulated chloride secretion.	J Biol Chem. 1998;273:27111-7.	2.4 10)
4.3-11	Keely SJ, Halverson MJ, Barrett KE.	Colonic epithelial ErbB2 receptors: a possible role in diversification of inhibitory signaling via the EGF receptor.	Gastroenterology 1998;114:A385.	2.4 11)
4.3-12	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.	Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.	https://www.fda.gov/media/72309/download.	2.4 12)
4.3-13	Frost GI.	Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration.	Expert Opinion Drug Deliv 2007;4:427-40.	2.6.2 3)
4.3-14	Hechter O.	Studies on spreading factors I. The importance of mechanical factors in hyaluronidase action in skin.	J Exp Med 1947;85:77-97.	2.6.2 4)
4.3-15	Holborow EJ, Keech MK.	Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements.	Br Med J 1951;2:1173-8.	2.6.2 5)
4.3-16	Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al.	A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics.	J Controlled Release 2006;114:230-41.	2.6.2 6) 2.6.6 3)
4.3-17	Fessler JH.	Mode of Action of Testicular Hyaluronidase.	Biochem J 1960;76:132-5.	2.6.2 7)
4.3-18	Girish KS, Kemparaju K.	The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview.	Life Sci 2007;80:1921-43.	2.6.2 12)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-19	Bywaters EGL, Holborow EJ, Keech MK.	Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after hyaluronidase injection.	Br Med J 1951;2:1178-83.	2.6.2 13)
4.3-20	Porter S.	Human immune responses to recombinant human proteins.	J Pharm Sci 2001;90:1-11.	2.6.2 14)
4.3-21	Schellekens H.	Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins.	Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 6):vi3-9.	2.6.2 15)
4.3-22	Garg A, Lowe PJ, Balthasar JP.	Neonatal Fc receptor impacts the subcutaneous bioavailability of monoclonal IgG antibodies.	Abstracts 37th Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology, September 14-16, 2008 Philadelphia, Pennsylvania. J Clin	2.6.2 16)
4.3-23	Fraser JRE, Laurent TC, Pertoft H, Baxter E.	Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit.	Biochem J 1981;200:415-24.	2.6.2 17)
4.3-24	Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG.	Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover.	J Intern Med 1997;242:27-33.	2.6.2 18) 2.6.6 6)
4.3-25	Jadin L, Bookbinder LH, Frost GI.	A comprehensive model of hyaluronan turnover in the mouse.	Matrix Biol 2012;31:81-9.	2.6.2 19)
4.3-26	Laurent TC, Fraser JRE.	Catabolism of hyaluronan.	In: Henriksen JH, editor. Degradation of bioactive substances: Physiology and pathophysiology. Boca Raton: CRC Press. 1991:249-65.	2.6.2 20)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-27	Frost GI and Stern R.	A microtiter-based assay for hyaluronidase activity not requiring specialized reagents.	Anal. Biochem 1997;251:263-9	2.6.4 1)
4.3-28	Deng R, Lyer S, Theil FP, Mortensen DL., Fielder PJ, Prabhu S.	Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data - What have we learned?	mAbs 2011;3 (1):61-6	2.6.4 2)
4.3-29	Dirks NL and Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin. Pharmacokinet. 2010;49 (10):633-59.	2.6.4 3)
4.3-30	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin.Pharmacokinet. 2010;49:493-507.	2.6.4 4)
4.3-31	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.	Guidance for Industry. Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients, May 2005.	https://www.fda.gov/media/72260/download.	2.6.6 4)
4.3-32	European Medicines Agency.	Guideline on Repeated Dose Toxicity, March 2010.	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-repeated-dose-toxicity-revision-1_en.pdf.	2.6.6 5)
4.3-33	Weber GC, Buhren BA, Schrumpf H, Wohlrab J, Gerber PA.	Clinical Applications of Hyaluronidase.	Adv Exp Med Biol. 2019;1148:255-77.	2.6.6 7)
4.3-34	Gershon MD, Bursztajn S.	Properties of the enteric nervous system: limitation of access of intravascular macromolecules to the myenteric plexus and muscularis externa.	J Comp Neurol. 1978;180:467-88.	2.6.6 8)
4.3-35	Mital P, Hinton BT, Dufour JM.	The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions.	Biol Reprod. 2011;84:851-8.	2.6.6 9)
4.3-36	Grigorieva A, Griffiths GS, Zhang H, Laverty G, Shao M, Taylor L, et al.	Expression of SPAM1 (PH-20) in the murine kidney is not accompanied by hyaluronidase activity: Evidence for potential roles in fluid and water reabsorption.	Kidney Blood Press Res. 2007;30:145-55.	2.6.6 10)
4.3-37	Preston M, Gong X, Su W, Matsumoto SG, Banine F, Winkler C,et al.	Digestion products of the PH20 hyaluronidase inhibit remyelination.	Ann Neurol. 2013;73:266-80.	2.6.6 11)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-38	Zhang H, Martin-DeLeon PA.	Mouse Spam1 (PH-20) is a multifunctional protein: Evidence for its expression in the female reproductive tract.	Biol Reprod. 2003;69:446-54.	2.6.6 12)
4.3-39	Martin-DeLeon PA.	Epididymal SPAM1 and its impact on sperm function.	Mol Cell Endocrinol. 2006;250:114-21.	2.6.6 16)
4.3-40	Beech DJ , Madan AK, Deng N.	Expression of PH-20 in normal and neoplastic breast tissue.	J Surg Res. 2002;103:203-7.	2.6.6 17)
4.3-41	El Hajjaji H, Cole AA, Manicourt DH.	Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts express PH20, a hyaluronidase active at neutral pH.	Arthritis Res Ther. 2005;7:R756-68.	2.6.6 18)
4.3-42	Csòka AB, Scherer SW, Stern R.	Expression analysis of six paralogous human hyaluronidase genes clustered on chromosomes 3p21 and 7q31.	Genomics 1999;60:356-61.	2.6.6 19)
4.3-43	Jones MH, Davey PM, Aplin H, Affara NA.	Expression analysis, genomic structure, and mapping to 7q31 of the human sperm adhesion molecule gene SPAM1.	Genomics 1995;29:796-800.	2.6.6 20)
4.3-44	Wilhelm M, Schlegl J, Hahne H, Gholami AM, Lieberenz M, Savitski MM, et al.	Mass-spectrometry-based draft of the human proteome.	Nature 2014;509:582-7.	2.6.6 21)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	－	The Validation History of the Method for the Quantitation of Trastuzumab and Pertuzumab in Human Serum via HPLC with MS/MS Detection	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.1.4-2	－	The Validation History of the Method for the Detection of Antibodies to Pertuzumab in Human Serum	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.1.4-3	－	The Validation History of the ELISA Method for Detection for Anti-Trastuzumab Antibodies in Human Serum	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.1.4-4	－	The Validation History of the Method for the Detection of Antibodies to Trastuzumab in Human Serum	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1.4-5	－	The Validation History of the Method for the Quantitative Detection of Immuno-Reactive rHuPH20 in Human K_3EDTA Plasma	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.1.4-6	－	The Validation History of the Method for the Detection of Anti-rHuPH20 Binding Antibodies in Human Plasma (K_3EDTA) by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.1.4-7	－	The Validation History of the Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human Plasma	初版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最新版Issue Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	－	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	―	Final CSR Study BO30185, A PHASE I, OPEN-LABEL, TWO-PART, MULTICENTER PERJETA® SUBCUTANEOUS DOSE-FINDING STUDY IN COMBINATION WITH HERCEPTIN® IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS AND FEMALE PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER. Report No. 1089515 November 2018	最初の被験者の登録日：2016年6月23日 データカットオフ日：2018年5月31日 LPLV：2018年5月31日	海外	―	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	―	薬物動態解析報告書（CTD用解析: WO40324試験）	―	国内／海外	―	評価
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	[redacted]	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer	[redacted]	海外	―	評価
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書						
5.3.4.1-1	―				―	
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.4.2-1	ー				ー	
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	ー	Primary CSR Study WO40324 (FeDeriCa) - A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382. December 2019.	最初の被験者のランダム化日：2018年6月14日 最後の被験者のランダム化日：2018年12月24日 データカットオフ日（主要解析）：2019年7月4日	国内／海外	ー	評価
5.3.5.1-1-4	ー	Module5.3.5.1-1 WO40324 試験 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日カットオフ Data について	ー	ー	ー	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5.1-2	－	Interim CSR Study MO40628, (PHranceSCa) A Randomized, Multicenter, Open-label Cross-over Study to Evaluate Patient Preference and Satisfaction of Subcutaneous Administration of the Fixed-dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer. Report No. 1098073. January, 2020.	最初の被験者の登録日：2018年12月18日 データカットオフ日：2019年8月20日	海外	－	評価
5.3.5.1-3	－	Primary CSR Study MO40628, (PHranceSCa) A Randomized, Multicenter, Open-label Cross-over Study to Evaluate Patient Preference and Satisfaction of Subcutaneous Administration of the Fixed-dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer. Report No. 1101787. June, 2020.	最初の被験者の登録日：2018年12月18日 データカットオフ日：2020年2月24日	海外	－	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	－				－	
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	－	Integrated Statistical Analysis Report_Perjeta, Herceptin Fixed Dose Combination　Ver.1.00	－	国内／海外	－	評価
5.3.5.3-2	－	Integrated Statistical Analysis Report_Perjeta, Herceptin Fixed Dose Combination　Ver.2.00	－	国内／海外		評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3-3	－	Time to event analysis outputs Study WO40324 (FeDeriCa)	－	国内／海外		評価
5.3.5.4　その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	－	WO40324 ADJUVANT SAFETY DATA REPORT		国内／海外	－	評価
5.3.5.4-2	－	総括報告書 PK Update報告書 (WO40324試験)	－	国内／海外	－	評価
5.3.5.4-3	－	[redacted]による本治験への影響に関する報告		国内／海外	－	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	－	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report RDR 1112017/ Periodic Safety Update	－	海外	－	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1　症例一覧表						
5.3.7.1-1	－	症例一覧表（BO30185試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（WO40324試験）	－	国内／海外	－	評価
5.3.7.1-3	－	症例一覧表（MO40628試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.2　副作用一覧表						
5.3.7.2-1	－	副作用一覧表（BO30185試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.2-2	－	副作用一覧表（WO40324試験）	－	国内／海外	－	評価
5.3.7.2-3	－	副作用一覧表（MO40628試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	－	重篤な有害事象一覧表（BO30185試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.3-2	－	重篤な有害事象一覧表（WO40324試験）	－	国内／海外	－	評価
5.3.7.3-3	－	重篤な有害事象一覧表（MO40628試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4-1	－	臨床検査値異常一覧表（BO30185試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.4-2	－	臨床検査値異常一覧表（WO40324試験）	－	国内／海外	－	評価
5.3.7.4-3	－	臨床検査値異常一覧表（MO40628試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.5　臨床検査値変動図						
5.3.7.5-1	－	臨床検査値変動図（BO30185試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.5-2	－	臨床検査値変動図（WO40324試験）	－	国内／海外	－	評価
5.3.7.5-3	－	臨床検査値変動図（MO40628試験）	－	海外	－	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	中外製薬株式会社	ハーセプチン医薬品インタビューフォーム 2022年3月改訂（第26版）	Available from URL: https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/her/inj/if/doc/her_if.pdf	2.5-1
5.4-2	中外製薬株式会社	パージェタ医薬品インタビューフォーム 2022年3月改訂（第8版）	Available from URL: https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/per/div/if/doc/per_if.pdf	2.5-2
5.4-3	International Agency for Research on Cancer (IARC)	GLOBOCAN 2020 population fact sheet on worldwide	Available from URL: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf	2.5-3
5.4-4	公益財団法人がん研究振興財団	がんの統計（2022 年版）	Available from URL: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf	2.5-4
5.4-5	Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al.	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer	Arch Pathol Lab Med. 2007;131:18-43	2.5-5
5.4-6	Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al.	Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers	J Clin Oncol. 2008; 26: 5697-704	2.5-6

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-7	Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN.	The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine	Oncologist 2009; 14:320-68	2.5-7
5.4-8	Sundaresan S, Penuel E, Sliwkowski MX	The biology of human epidermal growth factor receptor 2	Curr Oncol Rep. 1999; 1:16-22	2.5-8
5.4-9	Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al.	HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer	Cancer Res. 1990; 50:4322-7	2.5-9
5.4-10	Ross JS and Fletcher JA	The HER2/neu oncogene in breast cancer: Prognostic factor, predictive factor and target for therapy	Stem Cells 1998; 16:413-28	2.5-10
5.4-11	Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A	HER2 as a prognostic factor in breast cancer	Oncology 2001; 61(suppl 2): 67-72	2.5-11
5.4-12	Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V	The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004	Cancer.2008; 112: 737-47	2.5-12

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-13	Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al	Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer	J Clin Oncol. 2009; 27:5693-9	2.5-13
5.4-14	Ahmed S, Sami A, Xiang J	HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer	Breast Cancer 2015;22:101–16	2.5-14
5.4-15	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法・総説 初期治療	Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1/	2.5-15
5.4-16	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 外科療法 BQ2	Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/g1-bq-2/	2.5-16
5.4-17	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 外科療法 BQ3	Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/bq-3/	2.5-17
5.4-18	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 総説1	Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/housyasen/h0/	2.5-18

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-19	National Comprehensive Cancer Network	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer	Version 2.2022	2.5-19
5.4-20	Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH	Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review	J Clin Oncol 2010; 28: 92–8	2.5-20
5.4-21	Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, et al.	The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer--a systematic review	Breast cancer research; 2015 Nov 17;17: 140-54	2.5-21
5.4-22	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法CQ7	Available from URL: https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1-cq-7/	2.5-22
5.4-23	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法CQ10	Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1-cq-10/	2.5-23
5.4-24	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法 CQ22	Available from URL: https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-22/	2.5-24

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-25	M Rummel, T M Kim, F Aversa, W Brugger, E Capochiani, C Plenteda, et al.	Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab)	Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):836-42	2.5-25
5.4-26	Erwin De Cock, Persefoni Kritikou, Mariana Sandoval, Sunning Tao, Christof Wiesner, Angelo Michele Carella, et al.	Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries	PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157957	2.5-26
5.4-27	Xavier Pivot, Joseph Gligorov, Volkmar Müller, Peter Barrett-Lee, Sunil Verma, Ann Knoop, et al.	Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study	Lancet Oncol. 2013 Sep; 14 (10):962-70.	2.5-27
5.4-28	Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Annals of Oncology 30: 1194-1220, 2019	2.5-28
5.4-29	Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al	Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis	Lancet 2014 Jul 12;384(9938):164-72	2.5-29
5.4-30	Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, López Garcia-Asenjo JA, Furió V, Román JM, et al	Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients	Annals of Oncology 2013 Mar;24: 655–61	2.5-30

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-31	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	Guidance for Industry; Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Jul 2020	2.5-31
5.4-32	EMA/CHMP	The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies	EMA/CHMP/151853/2014 ; 20 Mar 2014	2.5-32
5.4-33	Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al.	A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics	J Control Release. 2006 Aug 28;114(2):230-41	2.5-33
5.4-34	Halozyme, Inc.	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection)	Revised 02/2016	2.5-34
5.4-35	Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B	Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer	J Clin Pharmacol. 2013; 53:192-201	2.5-35
5.4-36	Hourcade-Potelleret F, Lemenuel-Diot A, McIntyre C, Brewster M, Lum B, Bittner B	Use of a population pharmacokinetic approach for the clinical development of a fixed-dose subcutaneous formulation of trastuzumab.	CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2014; 3:e87	2.5-36

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-37	Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al.	Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial	Lancet Oncol. 2012; 13:869-78	2.5-37 2.7.2-3 2.7.3-1
5.4-38	Quartino AL, Hillenbach C, Li J, Li H, Wada RD, Visich J, et al.	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer	Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77:77-88	2.5-38 2.7.2-4
5.4-39	Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.	Preoperative chemotherapy：Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27	J Clin Oncol. 2008；26(5) :778-85	2.5-39
5.4-40	Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al.	Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes：A meta-analysis	JAMA Oncol. 2016；2(6)：751-60	2.5-40
5.4-41	Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, et al.	Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers	Oncogene. 1999; 18:2241-51	2.7.2-1
5.4-42	Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B et al.	Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study	J Clin Pharmacol. 2019; 59:702-716	2.7.2-2

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）	申請書等行政情報及び添付文書に関する情報			
	1.13			その他
		1.13.1		既承認医薬品に係る資料
		1.13.3		照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）
		1.13.5		eCTDの形式に関する留意事項等
第2部（モジュール2）	CTDの概要（サマリー）			
	2.3			品質に関する概括資料
		2.3.R		各局の要求資料
第3部（モジュール3）	品質に関する文書			
		3.2.S		原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））
			3.2.S.2	製造
				3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
				3.2.S.2.3 原材料の管理
				3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
				3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
				3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯
			3.2.S.4	原薬の管理
				3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
				3.2.S.4.4 ロット分析
				3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
		3.2.S		原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ原薬([redacted]））
			3.2.S.1	一般情報
				3.2.S.1.1 名称
				3.2.S.1.2 構造
				3.2.S.1.3 一般特性
			3.2.S.2	製造
				3.2.S.2.1 製造業者
				3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
				3.2.S.2.3 原材料の管理
				3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
				3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
			3.2.S.3	特性
				3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明
				3.2.S.3.2 不純物
			3.2.S.4	原薬の管理
				3.2.S.4.1 規格及び試験方法
				3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）
				3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
				3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
			3.2.S.5	標準品又は標準物質
			3.2.S.6	容器及び施栓系
		3.2.P		製剤（品名，剤型）
			3.2.P.4	添加剤の管理
				3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）
				3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
				3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性
		3.2.R		各極の要求資料
	3.3			参考文献
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書			
		4.2.1		薬理試験
			4.2.1.2	副次的薬理試験
			4.2.1.3	安全性薬理試験
			4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
		4.2.2		薬物動態試験
			4.2.2.4	代謝
			4.2.2.5	排泄
			4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
			4.2.2.7	その他の薬物動態試験
		4.2.3		毒性試験
			4.2.3.1	単回投与毒性試験
			4.2.3.3	遺伝毒性試験
			4.2.3.4	がん原性試験
			4.2.3.7	その他の毒性試験
				4.2.3.7.2 免疫毒性試験
				4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
				4.2.3.7.4 依存性試験
				4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

			4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書			
	5.3			臨床試験報告書
		5.3.1		生物薬剤学試験報告書
			5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
			5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
			5.3.1.3	*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書
		5.3.2		ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
			5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
			5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
			5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
		5.3.3		臨床薬物動態（PK）試験報告書
			5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
			5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
		5.3.4		臨床薬力学（PD）試験報告書
			5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
			5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
		5.3.5		有効性及び安全性試験報告書
			5.3.5.2	非対照試験報告書