

## 再審査報告書

令和4年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL
有 効 成 分 名	ペルツズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 効 果	1. <u>HER2 陽性の乳癌*</u> 2. <u>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</u>
承 認 用 量	1. <u>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 840 mg を、2回目以降は 420 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。*</u> 2. <u>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 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>
承 認 年 月 日	1. <u>平成 25 年 6 月 28 日</u> 1'. <u>平成 30 年 10 月 10 日（効能・効果及び用法・用量の変更）</u> 2. <u>令和 4 年 3 月 28 日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	1. <u>8 年</u> 1'. <u>1.の残余期間（平成 30 年 10 月 10 日～令和 3 年 6 月 27 日）</u> 2. <u>なし</u>
承 認 条 件	なし
備 考	※ 初回承認時の効能・効果は「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」であり、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において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」であった。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画<sup>1)</sup>において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、腫瘍崩壊症候群については、再審査期間中に、重要な潜在的リスクとして新たに追加されたものである。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 好中球減少症</li> <li>● Infusion reaction</li> <li>● 過敏症、アナフィラキシー</li> <li>● 間質性肺疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 心臓障害〔左室機能不全（うっ血性心不全を含む）〕</li> <li>● 腫瘍崩壊症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本人における本剤の有効性の更なる情報収集</li> <li>● 使用実態下における HER2<sup>2)</sup> 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集</li> <li>● 前治療なしの HER2 陽性転移性乳癌患者に対する国際共同第 III 相臨床試験（CLEOPATRA 試験）における全生存期間（OS）の最終解析結果等の情報収集</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>● HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療としての本剤、トラスツズマブ及びドセタキセル併用投与の有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験</li> <li>● HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>● CLEOPATRA 試験より継続する製造販売後臨床試験</li> <li>● 手術可能な HER2 陽性原発性乳癌における術後療法としての化学療法+トラスツズマブ+プラセボと化学療法+トラスツズマブ+ペルツズマブのランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照での比較試験（APHINITY 試験）より継続する製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療としての本剤、トラスツズマブ及びドセタキセル併用投与の有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験</li> <li>● HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>● CLEOPATRA 試験より継続する製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4～表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌）	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用、主治医判定に基づく奏効率、並びに安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を把握する。

<sup>1)</sup> 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づき、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はなされていない。

<sup>2)</sup> HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2

表3 使用成績調査の概要（続き）

安全性検討事項	重要な特定されたリスク： 好中球減少症、Infusion reaction、過敏症、アナフィラキシー、間質性肺疾患 重要な潜在的リスク： 心臓障害〔左室機能不全（うっ血性心不全を含む）〕
有効性に関する検討事項	使用実態下における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を使用予定の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者
実施期間	平成 25 年 10 月から平成 28 年 9 月
目標症例数	登録症例数として 300 例
観察期間	投与開始日より最長 6 カ月間 (ただし、本剤投与中止・転院した場合は、その時点までとする。)
実施施設数	109 施設
収集症例数	268 例
安全性解析対象症例数	261 例
有効性解析対象症例数	240 例
備考	

表4 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

製造販売後臨床試験Ⅰ（一次治療としての本剤、トラスツズマブ及びドセタキセル併用療法）	
目的	一次治療としての本剤、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）及びドセタキセル併用療法の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同単群試験
対象患者	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 31 年 4 月
用法・用量	本剤：初回投与量 840 mg/維持投与量 420 mg トラスツズマブ：初回投与量 8 mg/kg/維持投与量 6 mg/kg ドセタキセル：75 mg/m <sup>2</sup> を 3 週ごとに静脈内（以下、「IV」）投与する。
観察期間	同意取得日から最終観察日（試験薬最終投与後 28～42 日目）までとする。 ただし、乳癌に対する後治療を最終観察日より前に開始する場合は後治療開始前まで、転院や被験者都合等の理由により最終観察が困難になった場合は最終来院日までを各被験者の試験期間とする。
予定症例数	130 例
評価項目	有効性： 主要評価項目：主治医評価に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」） 副次的評価項目：主治医評価に基づく奏効率・奏効期間、全生存期間（以下、「OS」） 安全性： 主要評価項目：設定なし 副次的評価項目：有害事象及び臨床検査値異常の発現割合
投与症例数	132 例
安全性解析対象症例数	132 例
有効性解析対象症例数	132 例
備考	

表5 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

製造販売後臨床試験Ⅱ（CLEOPATRA 試験からの継続試験）	
目的	CLEOPATRA 試験は前治療なしの HER2 陽性転移性乳癌患者を対象にトラスツズマブ+ドセタキセル+本剤又はプラセボの 2 治療群における本剤の安全性、腫瘍評価に基づく PFS、OS 等を比較する試験であり、本剤の承認日以降は製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同試験であり、2 回目の OS 解析（データカットオフ：平成 24 年 5 月 14 日）の結果、OS が延長することが示され、クロスオーバーが許容され、非盲検試験に移行した。

表5 製造販売後臨床試験IIの概要(続き)

対象患者	転移性乳癌に対する化学療法及び/又は生物学的療法による治療歴がない HER2陽性転移性乳癌患者
実施期間	CLEOPATRA 試験の実施期間は平成20年2月(第1症例の組み入れ日)から平成30年11月(最終症例の最終検査(観察)日)である。なお、本剤の承認日(平成25年6月28日)以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量(対照群がある場合は対照群含む)	本剤群: 初回投与量として840 mgの静脈内投与後、病勢進行又は管理不能な毒性が認められるまで、3週ごとに420 mgの静脈内投与 プラセボ群: 本剤群と同様の方法にてプラセボを静脈内投与 併用薬(両群共通) トラスツズマブ: 初回投与量として8 mg/kgの静脈内投与後、病勢進行又は管理不能な毒性が認められるまで、3週ごとに6 mg/kgの静脈内投与 ドセタキセル: 75 mg/m <sup>2</sup> を3週ごとに静脈内投与する。サイクル6までは、病勢進行又は管理不能な毒性が認められる場合にのみ、ドセタキセルの投与を中止する。サイクル6以降は、患者及び治験責任(分担)医師の判断でドセタキセルの投与を継続する。[少なくとも1サイクルの間、発熱性好中球減少症、5日を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、1日を超えて持続するANC<100/μL、その他のGrade 2 [NCI-CTCAE, 3版]を超える非血液学的毒性のいずれも発現せず管理可能であった被験者は、治験責任(分担)医師の判断により、ドセタキセルの投与量を100 mg/m <sup>2</sup> に増量する]
観察期間	各症例治療終了時から3年
予定症例数	CLEOPATRA 試験として800例(各群400例)
評価項目	安全性評価項目: 1) うっ血性心不全及び無症候性左室駆出率(以下、「LVEF」)イベントの発現率、2) LVEF測定値、3) 有害事象及び重篤な有害事象の発現率と重症度、4) 臨床検査値異常 有効性評価項目: OS、主治医判定によるPFS
投与症例数	CLEOPATRA 試験として、804例(プラセボ群: 396例、ペルツズマブ群: 408例)。そのうち、製造販売後臨床試験に移行した国内症例は14例(プラセボ群から本剤群にクロスオーバーされた症例を含む)
安全性解析対象症例数	CLEOPATRA 試験として、804例(プラセボ群: 396例、ペルツズマブ群: 408例)。そのうち、製造販売後臨床試験に移行した国内症例は14例
有効性解析対象症例数	CLEOPATRA 試験として、808例(プラセボ群: 406例、ペルツズマブ群: 402例)
備考	

表6 製造販売後臨床試験IIIの概要

製造販売後臨床試験III (APHINITY 試験からの継続試験)	
目的	APHINITY 試験は、手術可能なHER2陽性原発性乳癌患者を対象に術後療法としての化学療法+トラスツズマブ+本剤又はプラセボの2群における本剤の安全性、特に症候性駆出率低下又は心不全の発現率、左室収縮機能不全の発現率、治験期間中のLVEF測定値、有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度及び臨床検査値異常を評価する試験であり、本剤の承認事項一部変更承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同試験
対象患者	HER2陽性原発性乳癌患者
実施期間	APHINITY 試験の実施期間は平成23年11月(第1症例の割付日)から令和6年12月終了予定であり、本剤の承認事項一部変更承認日(平成30年10月10日)以降、製造販売後臨床試験として継続している。
用法・用量(対照群がある場合は対照群含む)	本剤群: 本剤840 mgを初回用量としてIV投与し、その後、420 mgを3週間ごとにIV投与する。 プラセボ群: 本剤群と同様の間隔で、プラセボをIV投与する。 (標準治療: 治験責任(分担)医師が選択する早期乳癌に対するアントラサイクリンを含むレジメン又はアントラサイクリンを含まないレジメンとの併用によるトラスツズマブを含む術後補助療法) 本剤及びプラセボの投与期間は1年間(最大18サイクル)であり、製造販売後臨床試験移行時点で全例投与が終了していた。

表 6 製造販売後臨床試験 III の概要 (続き)

観察期間	最終症例のランダム化から約 10 年間、割り付けられた治療を中止した場合であっても、追跡する。
予定症例数	APHINITY 試験として 4,800 例
評価項目	<p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 症候性駆出率低下 (又は心不全) の発現率で、LVEF 低下又は明らかな又は相応の理由のある心臓死</li> <li>• 左室収縮機能不全の発現率 (LVEF の絶対的な減少がベースラインの測定値から 10 ポイント以上、50%未満)</li> <li>• LVEF 測定値</li> <li>• 治験治療に関連する有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度</li> </ul> <p>有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 浸潤性疾患のない生存期間 (以下、「IDFS」)、乳癌以外の二次性原発癌をイベントに含む IDFS、無病生存期間、OS、再発までの期間、遠隔再発までの期間</li> </ul> <p>なお、安全性評価項目については、治験薬の最終投与後 29 日目以降 (治療後フォローアップ期間) は、治験治療に関連する重篤な有害事象、心臓の有害事象、妊娠、乳癌以外の二次性原発悪性腫瘍及び骨髄異形成症候群に関してのみ収集を行う。</p>
投与症例数	APHINITY 試験として、本剤群：2,364 例、プラセボ群：2,405 例。そのうち、製造販売後臨床試験に移行した国内症例は本剤群：140 例、プラセボ群：146 例
安全性解析対象症例数	APHINITY 試験として、本剤群：2,364 例、プラセボ群：2,405 例。そのうち、製造販売後臨床試験に移行した国内症例は本剤群：140 例、プラセボ群：146 例
有効性解析対象症例数	APHINITY 試験として、本剤群：2,400 例、プラセボ群：2,404 例。
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況<sup>3)</sup>は、表 7 のとおりであった。本調査の結果は、承認時までの臨床試験における安全性情報と比較して、新たな臨床上の懸念となる事項はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 7 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	261 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
好中球減少 <sup>*1</sup>	17 (6.5)	14 (5.4)
Infusion reaction <sup>*2</sup>	1 (0.4)	22 (8.4)
過敏症、アナフィラキシー <sup>*3</sup>	1 (0.4)	0 (0)
間質性肺疾患 <sup>*4</sup>	1 (0.4)	0 (0)

<sup>3)</sup> 再審査申請時の医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとされている腫瘍崩壊症候群については、本調査終了後に追加されたため、本調査の安全性検討事項には含まれない。

表 7 使用成績調査における副作用発現状況（続き）

重要な潜在的リスク	—	—
心臓障害 (左室機能不全（うっ血性心不全を含む））※5	1 (0.4)	9 (3.4)

MedDRA/J version 19.1

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、高位グループ語を HLTG、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1：SMQ「造血障害による白血球減少症」（狭域）に該当する事象

※2：SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）、PT サイトカイン放出症候群、Infusion reaction に該当する PT（腹部不快感、腹痛、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、血管浮腫、不安、不整脈、上室性不整脈、関節痛、無力症、喘息、心房細動、体温上昇、気管支痙攣、胸部不快感、胸痛、悪寒、結膜炎、アレルギー性結膜炎、咳嗽、チアノーゼ、アレルギー性皮膚炎、不快感、浮動性めまい、体位性めまい、薬疹、薬物過敏症、咽喉乾燥、異常感覚、味覚異常、発声障害、呼吸困難、耳痛、紅斑、眼瞼紅斑、期外収縮、眼刺激、眼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、顔面痛、疲労、異常感、冷感、熱感、びくびく感、体液貯留、潮紅、全身性浮腫、頭部不快感、頭痛、多汗症、過敏症、高血圧、高熱、感覚鈍麻、低血圧、低酸素症、インフルエンザ様疾患、初期不眠症、不眠症、喉頭浮腫、喉頭痛、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、嗜眠、口唇浮腫、口唇腫脹、斑、倦怠感、筋痙攣、筋攣縮、筋肉痛、鼻閉、鼻浮腫、浮腫、口腔浮腫、末梢性浮腫、口腔内不快感、眼窩浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、疼痛、蒼白、動悸、丘疹、錯感覚、嗅覚錯誤、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、失神寸前の状態、そう痒症、精神運動亢進、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、呼吸異常、落ち着きのなさ、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、洞性徐脈、洞性頻脈、皮膚不快感、皮膚刺激、くしゃみ、傾眠、上室性期外収縮、上室性頻脈、腫脹、顔面腫脹、舌腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌障害、舌浮腫、蕁麻疹、嘔吐、喘鳴、蕁麻疹様血管炎、限局性浮腫、頻脈性不整脈、サイトカインストーム、口腔知覚不全、全身紅斑、眼瞼そう痒症、注射に伴う反応、サイトカイン放出症候群、耳閉、耳不快感、耳そう痒症、眼球浮腫、眼そう痒症、眼部不快感、口周囲浮腫、気道うっ血、鼻部不快感、全身性そう痒症、アレルギー性気管支炎、口腔そう痒症、筋骨格不快感、喉頭不快感、皮膚灼熱感、気管支浮腫、口の錯感覚、眼瞼刺激、皮膚浮腫、ほてり、アレルギー性浮腫、四肢不快感、処置による低血圧、咽頭知覚不全、処置による高血圧、アナフィラキシー様ショック、アレルギー性そう痒症、上室性頻脈性不整脈、口蓋垂腫大、適用部位血腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、カテーテル留置部位びらん、注入部位皮膚剥脱、注射部位皮膚剥脱、偽高リン酸塩血症、呼吸筋疲労、投与部位膿瘍、穿刺部位分泌物、注射部位知覚不全、ヒト抗キメラ抗体陰性、ヒト抗キメラ抗体陽性、注入部位不快感、投与に伴う反応、舌そう痒症、注入に伴う反応、特発性血管浮腫、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、口蓋腫脹、眼瞼発疹、アレルギー性好酸球増加症、口腔腫脹、口内知覚過敏、眼の異常感覚、一次性咳嗽性頭痛、咽頭異常感覚、軟部組織腫脹、サイトカイン異常、血管確保部位浮腫、血管確保部位発疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、循環虚脱、薬物過敏症、過敏症、過敏性血管炎、注射部位過敏反応、ショック、ショック症状、1型過敏症、4型過敏症、2型過敏症、アナフィラキシー様ショック、適用部位過敏反応、埋込み部位過敏反応、注入部位過敏反応、アナフィラキシー性輸血反応、ヒト精漿過敏症、ワクチン接種部位過敏反応、コーニス症候群、滴下投与部位過敏反応、カテーテル留置部位過敏反応、ストーマ部過敏反応、投与部位過敏反応、医療機器使用部位過敏反応、注入部位リコール反応、使用製品に対する記録された過敏症、透析膜反応、薬物交差反応）、HLGT「投与部位反応」のいずれかに該当する事象のうち、本剤投与当日に発現した事象

※3：PT アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、循環虚脱、薬物過敏症、過敏症、過敏性血管炎、注射部位過敏反応、ショック、ショック症状、1型過敏症、4型過敏症、2型過敏症、アナフィラキシー様ショック、適用部位過敏反応、埋込み部位過敏反応、注入部位過敏反応、アナフィラキシー性輸血反応、ヒト精漿過敏症、ワクチン接種部位過敏反応、コーニス症候群、滴下投与部位過敏反応、カテーテル留置部位過敏反応、ストーマ部過敏反応、投与部位過敏反応、医療機器使用部位過敏反応、注入部位リコール反応、使用製品に対する記録された過敏症、透析膜反応、薬物交差反応 のいずれかに該当する事象

※4：SMQ「間質性肺疾患」（狭域）に該当する事象

※5：SMQ「心不全」（広域）に該当する事象

#### 4.2. 製造販売後臨床試験Ⅰ（一次治療としての本剤、トラスツズマブ及びドセタキセル併用療法）

本製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例における副作用発現割合<sup>4)</sup>は 98.5% (130/132 例) であった。主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）は表 8 のとおりであった。承認時までの結果（CLEOPATRA 試験の国内症例における副作用発現割合：97.1% (33/34 例)）と差はなく、また、注意を要する新しい副作用は認められなかった。

<sup>4)</sup> 製造販売後臨床試験Ⅰの総括報告書では、臨床試験に使用した複数の薬剤のいずれかとの因果関係が否定できない有害事象を副作用として集計しているが、本再審査報告書では、本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用として集計している。

表 8 製造販売後臨床試験 I における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	37	(28.0)
爪囲炎	15	(11.4)
代謝および栄養障害	31	(23.5)
食欲減退	28	(21.2)
神経系障害	49	(37.1)
味覚異常	22	(16.7)
頭痛	11	(8.3)
末梢性ニューロパチー	15	(11.4)
末梢性感覚ニューロパチー	11	(8.3)
胃腸障害	112	(84.8)
便秘	19	(14.4)
下痢	88	(66.7)
悪心	28	(21.2)
口内炎	45	(34.1)
嘔吐	15	(11.4)
皮膚および皮下組織障害	92	(69.7)
脱毛症	17	(12.9)
皮膚乾燥	24	(18.2)
湿疹	13	(9.8)
爪変色	11	(8.3)
爪の障害	14	(10.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12	(9.1)
そう痒症	10	(7.6)
発疹	37	(28.0)
筋骨格系および結合組織障害	26	(19.7)
筋肉痛	12	(9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	69	(52.3)
疲労	12	(9.1)
倦怠感	37	(28.0)
浮腫	12	(9.1)
末梢性浮腫	13	(9.8)
発熱	20	(15.2)
臨床検査	39	(29.5)
好中球数減少	26	(19.7)
白血球数減少	21	(15.9)
傷害、中毒および処置合併症	38	(28.8)
注入に伴う反応	38	(28.8)

MedDRA/J version 22.0

#### 4.3. 製造販売後臨床試験 II (CLEOPATRA 試験からの継続試験)

CLEOPATRA 試験から本製造販売後臨床試験に移行した国内症例 14 例 (プラセボ群から本剤群にクロスオーバーされた症例を含む) において本製造販売後臨床試験に移行後の副作用発現割合は 92.9% (13/14 例) であった。主な副作用 (MedDRA 基本語別で 2 例以上) は表 9 のとおりであった。

表 9 製造販売後臨床試験 II における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	8	(57.1)
結膜炎	2	(14.3)
爪囲炎	2	(14.3)

表 9 製造販売後臨床試験 II における主な副作用の発現状況 (続き)

神経系障害	5	(35.7)
浮動性めまい	2	(14.3)
頭痛	3	(21.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2	(14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(14.3)
鼻出血	2	(14.3)
胃腸障害	9	(64.3)
下痢	7	(50.0)
口内炎	3	(21.4)
皮膚および皮下組織障害	7	(50.0)
発疹	4	(28.6)
筋骨格系および結合組織障害	5	(35.7)
筋痙縮	2	(14.3)
筋肉痛	3	(21.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(28.6)
疲労	2	(14.3)

MedDRA/J version 21.1

#### 4.4. 製造販売後臨床試験 III (APHINITY 試験からの継続試験、データカットオフ：令和元年 6 月 19 日)

本製造販売後臨床試験での調査項目は、治験薬の最終投与後 29 日目以降（治療後フォローアップ期間）の治験治療に関連する重篤な有害事象、心臓の有害事象、妊娠、乳癌以外の二次性原発悪性腫瘍及び骨髄異形成症候群であり、これらの調査項目に関してのみ収集を行っている。本製造販売後臨床試験に移行した国内症例 286 例（本剤群 140 例、プラセボ群 146 例）において、データカットオフ時点までに、調査項目とした副作用は観察されなかった。

#### 4.5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 408 例 453 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 373 例 511 件、未知の非重篤な副作用は 317 例 423 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 6 件以上の副作用の発現状況は表 10 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	545	752	260	329	317	423
感染症および寄生虫症	76	82	45	48	32	34
感染	6	6	3	3	3	3
肺炎	21	21	17	17	4	4
神経系障害	33	40	19	20	16	20
振戦	6	7	1	1	5	6
眼障害	35	42	6	6	32	36
眼瞼炎	6	6	0	0	6	6



表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

心臓障害	103	116	79	88	25	28
心筋症	19	19	19	19	0	0
心毒性	6	6	4	4	2	2
心障害	14	15	8	8	6	7
心機能障害	27	27	25	25	2	2
血管障害	28	31	12	13	16	18
ショック	6	6	6	6	0	0
血管痛	4	6	0	0	4	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39	46	22	27	17	19
肺障害	6	6	4	4	2	2
胃腸障害	59	69	23	24	38	45
腹部不快感	5	6	0	0	5	6
痔核	6	6	0	0	6	6
肝胆道系障害	37	39	15	15	22	24
肝機能異常	23	25	4	4	19	21
皮膚および皮下組織障害	65	67	9	9	57	58
水疱	5	6	0	0	5	6
皮膚障害	23	23	1	1	22	22
蕁麻疹	6	7	1	1	6	6
筋骨格系および結合組織障害	20	21	5	5	15	16
筋骨格硬直	6	6	1	1	5	5
腎および尿路障害	22	26	10	11	13	15
腎機能障害	8	8	4	4	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	34	35	10	10	24	25
末梢腫脹	6	6	0	0	6	6
臨床検査	47	54	15	17	32	37
血圧低下	9	9	4	4	5	5
酸素飽和度低下	7	7	5	5	2	2

MedDRA/J version 24.0

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 240 例における主治医判定に基づく判定結果及び奏効症例割合<sup>5)</sup>等は表 11 のとおりであった。承認時までの国際共同第 III 相試験（CLEOPATRA 試験）の中間解析（データカットオフ：平成 23 年 5 月 13 日）における本剤群の奏効率は 80.2%（275/343 例、試験全体）及び 80.0%（20/25 例、国内症例）であり、患者背景、観察期間（臨床試験における観察期間は中間解析時点で最長 3 年 3 カ月、本調査の観察期間は最長 6 カ月）等が異なるため、直接比較は困難なもの、本調査において 50%程度の奏効症例割合が得られていることから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

<sup>5)</sup> 有効性は、固形癌の治療効果判定基準（RECIST）を参考に、主治医が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、病勢進行（PD）及び判定不能（NE）で判定し、奏効症例割合は、CR 及び PR を奏効例として、有効性評価対象症例に占める割合として算出した。

表 11 主治医判定に基づく奏効症例割合

判定区分	症例数	症例分布 (%)	奏効症例割合 (%)	[95%信頼区間]
完全奏効 (CR)	16	(6.7)	47.9	[41.4, 54.4]
部分奏効 (PR)	99	(41.3)		
安定 (SD)	56	(23.3)		
病勢進行 (PD)	53	(22.1)		
判定不能 (NE)	16	(6.7)		

## 5.2. 製造販売後臨床試験 I (一次治療としての本剤、トラスツズマブ及びドセタキセル併用療法)

本製造販売後臨床試験における Intent to Treat 集団<sup>6)</sup>である 132 例において、主要評価項目である PFS の中央値は、最終解析時点で 22.8 カ月 (95%信頼区間 : 16.9 -37.5) であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した 12.4 カ月<sup>7)</sup>を上回った。また、Kaplan-Meier 法で推定した初回投与から 1 年時の PFS 率は 73.7%、2 年時の PFS 率は 47.9%、3 年時の PFS 率は 41.3%であった。以上のことから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

## 5.3. 製造販売後臨床試験 II (CLEOPATRA 試験からの継続試験)

本製造販売後臨床試験は治験からの継続試験であり、有効性評価項目が OS 及び主治医判定による PFS であることから、本製造販売後臨床試験の期間のみでの有効性評価は不可能なため、治験開始日からの全体の結果を総括した。試験終了時点で、OS の推定中央値はプラセボ群 40.8 カ月、本剤群 57.1 カ月であり、主治医判定による PFS の中央値はプラセボ群 12.4 カ月、本剤群 18.7 カ月であった。承認時までの CLEOPATRA 試験 (平成 23 年 5 月 13 日データカットオフ) の主要評価項目に設定された独立判定機関の判定に基づく PFS の中央値は、プラセボ群 12.4 カ月、本剤群 18.5 カ月であり、PFS の判定者が異なるため、直接比較はできないものの、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

## 5.4. 製造販売後臨床試験 III (APHINITY 試験からの継続試験、データカットオフ : 令和元年 6 月 19 日)

本製造販売後臨床試験は治験からの継続試験であり、現在も継続中の試験 (令和 6 年 12 月終了予定) である。有効性評価項目が、IDFS、乳癌以外の二次性原発癌をイベントに含む IDFS、無病生存期間、OS 等であることから、本製造販売後臨床試験の期間のみでの有効性評価は不可能なため、治験開始日からの全体の結果を総括した。6 年時の IDFS のプラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.76 (95%信頼区間 : 0.64 - 0.91) で、無病生存率はプラセボ群 86.0%、本剤群 89.0%で、OS はプラセボ群 93.9%、本剤群 94.8%であり、いずれもプラセボ群との差は僅かであった。また、6 年時の乳癌以外の二次性原発癌をイベントに含む IDFS 率はプラセボ群 86.4%、本剤群 89.3%であり、プラセボ群との差は僅かであった。本製造販売後臨床試験の中間解析では、「使用上の注意」の改訂を要する有効性に関する情報は得られなかった。なお、承認時までの APHINITY 試験の主要解析時点 (平成 28 年 12 月 19 日データカットオフ) における IDFS のイベント数は本剤群 7.1% (171/2,400 例)、プラセボ群 8.7% (210/2,404 例) であり、3 年時の IDFS 率の中央値は本剤群

<sup>6)</sup> Intent to Treat (ITT) の原則では、ランダム化割付された後の被験者が予定した治療スケジュールを遂行したか否かにかかわらず、割付けられた群 (ITT 集団) として解析 (ITT 解析) する。

<sup>7)</sup> CLEOPATRA 試験のプラセボ群の主治医評価及び独立判定機関評価の PFS の中央値である 12.4 カ月を本試験における有効性を支持するための閾値として設定し、本試験で得られる本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル併用療法の PFS の中央値の 95%信頼区間の下限がその閾値を上回るか否かを指標とした。

94.1%、プラセボ群 93.2%であり、今回の6年時の結果も同様であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は21件であり、研究報告はなかった。その概要は表12のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表12 主な措置報告の概要

措置報告	<p>① 欧州製品概要(以下、「SmPC」)及び Canada Product Monograph において Infusion reactions と過敏症反応/アナフィラキシーが分けて記載された(2件、②と重複あり)。</p> <p>② 企業中核データシート(以下、「CCDS」)に CLEOPATRA 試験の OS に関する最終解析結果及び安全性情報が反映され、米国添付文書(以下、「USPI」)、SmPC も改訂された(3件、①③と重複あり)。</p> <p>③ CCDS に NEOSPHERE 試験<sup>※1</sup>、TRYPHAENA 試験<sup>※2</sup>の結果が追記され、SmPC も改訂された(2件、②と重複有り)。</p> <p>④ USPI のトラスツズマブ投与時の避妊期間が変更された(平成27年6月)。</p> <p>⑤ ファーマコビジランス・リスク評価委員会の評価結果により、SmPC に重度の下痢に関する注意喚起が追加された(平成27年10月)。</p> <p>⑥ カナダ保健省のホームページに、本剤のステューヴンス・ジョンソン症候群の潜在的リスクに関するレビュー結果が掲載された(平成28年4月)。</p> <p>⑦ オーストラリア保健省から「使用上の注意」の項に、腫瘍崩壊症候群(以下、「TLS」)に関する文言を加えることが求められ、注意喚起を行うことになった(平成28年8月)。</p> <p>⑧ CCDS に APHINITY 試験の結果が反映され、SmPC も改訂された(2件)。</p> <p>⑨ SmPC に BERENICE 試験<sup>※3</sup>の結果が反映された(平成29年9月)。</p> <p>⑩ 米国における乳癌術後薬物療法の承認に伴い、USPI に APHINITY 試験、BERENICE 試験の結果が反映された(平成29年12月)。</p> <p>⑪ CCDS に TLS に関する注意喚起が追記され、SmPC、USPI も改訂された(3件、⑫と重複有り)。</p> <p>⑫ CCDS の Infusion related reaction 及び過敏症反応/アナフィラキシーの項に致命的転帰について追記され、SmPC、USPI も改訂された(3件、⑩と重複有り)。</p> <p>⑬ CCDS に65歳以上の患者で発現頻度が高い有害事象が追記され、SmPC も改訂された(2件)。</p> <p>⑭ CCDS に閉鎖式薬物移送システム使用を控えるよう促す目的で本剤投与の際は滅菌針と注射器を使用するよう追記され、SmPC、USPI も改訂された(3件)。</p>
備考	<p>※<sup>1</sup>NEOSPHERE 試験：HER2 陽性の早期乳癌の術前患者対象の海外第 II 相非盲検試験(本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル等、4群)</p> <p>※<sup>2</sup>TRYPHAENA 試験：HER2 陽性の早期乳癌の術前患者対象の海外第 II 相非盲検試験(本剤+トラスツズマブ+化学療法等、3群)</p> <p>※<sup>3</sup>BERENICE 試験：HER2 陽性早期乳癌を対象とした心臓に関する安全性を検討する海外市販後試験(2群)</p>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上