

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／抗HER2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

**パージェタ<sup>®</sup>** 点滴静注 **420mg / 14mL**

**PERJETA<sup>®</sup>** for Intravenous Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中：ペルツズマブ（遺伝子組換え）420mg
一般名	和名：ペルツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pertuzumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2013年8月27日 販売開始年月日：2013年9月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.chugai-pharm.co.jp/">https://www.chugai-pharm.co.jp/</a>

本 I F は 2022 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果 .....	10
1. 開発の経緯.....	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
2. 製品の治療学的特性 .....	3. 用法及び用量 .....	11
3. 製品の製剤学的特性 .....	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	5. 臨床成績.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. RMP の概要 .....	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	25
II. 名称に関する項目	2. 薬理作用.....	25
1. 販売名 .....	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 一般名 .....	1. 血中濃度の推移.....	28
3. 構造式又は示性式.....	2. 薬物速度論的パラメータ .....	29
4. 分子式及び分子量.....	3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	30
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4. 吸収 .....	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5. 分布 .....	30
III. 有効成分に関する項目	6. 代謝.....	31
1. 物理化学的性質 .....	7. 排泄 .....	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8. トランスポーターに関する情報.....	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	9. 透析等による除去率.....	31
IV. 製剤に関する項目	10. 特定の背景を有する患者 .....	31
1. 剤形 .....	11. その他 .....	32
2. 製剤の組成.....	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	1. 警告内容とその理由.....	33
4. 力価 .....	2. 禁忌内容とその理由.....	33
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	33
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	34
9. 溶出性.....	7. 相互作用.....	36
10. 容器・包装 .....	8. 副作用 .....	36
11. 別途提供される資材類 .....	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59
12. その他 .....		
V. 治療に関する項目		



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

パージェタ [一般名 ペルツズマブ (遺伝子組換え)] は、米国 Genentech 社により創製された遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体で、HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: ヒト上皮増殖因子受容体 2 型) の細胞外領域ドメイン II (HER2 ダイマー形成ドメイン) に特異的に結合し、細胞内のシグナル伝達系を阻害して、細胞増殖の抑制やアポトーシスを誘導する。また、ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity: 抗体依存性細胞障害作用) 活性を誘導する。

その起源はハーセプチン [一般名 トラスツズマブ (遺伝子組換え)] の元となった抗 HER2 マウスモノクローナル抗体 4D5 と同時期に分離された抗 HER2 マウスモノクローナル抗体 2C4 に遡る。この 2C4 は HER2 の細胞外領域のドメイン IV に結合する 4D5 とは異なり、ドメイン II に結合することにより、HER2 と他の HER ファミリー (HER1、HER3、HER4) とのダイマー形成 (二量体化) を阻害することが認められた<sup>1-3)</sup>。

このような作用メカニズムを有する 2C4 は HER2 ホモダイマーに由来するシグナルのみならず、HER2 ヘテロダイマーに由来するシグナルを阻害することで、ハーセプチンが無効な腫瘍に対しても有効である可能性が考えられ、米国 Genentech 社により 2C4 のヒト化抗体であるパージェタが開発された。

パージェタの臨床開発は 2001 年より開始され、ハーセプチン治療中に増悪した HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした第 II 相臨床試験 (BO17929 試験) で、パージェタとハーセプチン併用の有効性と安全性が検討された。そして、転移・再発乳癌に対する前治療歴のない HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) において、パージェタ併用による無増悪生存期間及び全生存期間の優越性が検証され、米国では 2012 年 6 月、欧州では 2013 年 3 月に HER2 陽性転移・再発乳癌の一次治療として承認された。

国内では、国内第 I 相臨床試験と CLEOPATRA 試験 (国内からも参加) を含む海外臨床試験データに基づき製造販売承認申請を行い、2013 年 6 月、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果にて承認された。

HER2 陽性早期乳癌を対象としたパージェタの臨床開発は、2007 年から術前療法における有効性を検討する海外第 II 相臨床試験 (NEOSPHERE 試験) が開始され、2009 年からアントラサイクリン系薬剤を含む HER2 陽性早期乳癌の標準的な術前療法における安全性評価を主目的とした海外第 II 相臨床試験 (TRYPHAENA 試験) が開始された。これらの結果を受けて、米国では 2013 年 9 月に、欧州では 2015 年 7 月に、HER2 陽性早期乳癌の術前療法の適応が承認された。

また、2011 年から開始された術後療法にパージェタを併用する国際共同第 III 相臨床試験 (APHINITY 試験) において、浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS) の優越性が検証され、米国では 2017 年 12 月、欧州では 2018 年 5 月に HER2 陽性早期乳癌の術後療法の適応が承認された。

国内では、以上の試験結果のデータに基づき、「HER2 陽性の乳癌における術前・術後療法」について、適応追加申請を行い、2018 年 10 月に承認された。なお、2018 年 10 月の承認時のパージェタの効能又は効果は、既承認及び追加の効能又は効果を合わせて、「HER2 陽性の乳癌」とされた。

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・直腸癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 [EPOC1602 (TRIUMPH) 試験、医師主導治験] が日本医療研究開発機構が実施する「平成 28 年度臨床研究・治験推進研究事業」として 2018 年より実施された。

本試験の結果に基づき、国内において「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」について適応追加申請を行い、2022 年 3 月に承認された。

2022 年 12 月に、HER2 陽性の乳癌について、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 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

パージェタは、HER2 の細胞外領域ドメイン II (HER2 ダイマー形成ドメイン) に特異的に結合し、HER2 シグナル伝達阻害を通じて腫瘍細胞増殖の抑制や、アポトーシスを誘導すると共に ADCC 活性を誘導するヒト化モノクローナル抗体である。

1. パージェタとハーセプチンの併用 (HP 療法) により、包括的に HER2 シグナルを遮断し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

ハーセプチンは HER2 の細胞外領域ドメイン IV に結合することで主に HER2 ホモダイマーに由来する HER2 シグナルを遮断するが、HER2-HER3 のヘテロダイマー由来のシグナルなど、すべての HER2 由来のシグナルを遮断することはできない。一方、パージェタは HER2 のダイマー形成部位である細胞外領域ドメイン II に結合することで、HER2 と HER3 のヘテロダイマーを中心にダイマー形成を阻害し、HER2 シグナルを遮断する。以上のように、パージェタとハーセプチンは HER2 の異なる部位に結合し、異なる作用機序を有することから、両薬剤の併用により、包括的に HER2 シグナルを遮断すると考えられている。

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、パージェタとハーセプチンとの併用で腫瘍増殖抑制作用が認められ、併用効果を示した。(マウス)

「VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照

2. HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の一次治療を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) において、パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル群の無増悪生存期間: PFS (主要評価項目) における優越性が検証された。

- ・ PFS (主要解析時点、追跡期間中央値 19.3 カ月)

パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル群 (n=402) : 中央値 18.5 カ月 (95%CI : 15-23)

プラセボ+ハーセプチン+ドセタキセル群 (n=406) : 中央値 12.4 カ月 (95%CI : 10-13)

[層別ハザード比 0.62 (95%CI : 0.51-0.75)、P<0.0001 (層別 log-rank 検定)]

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照

3. HER2 陽性乳癌の術後療法として実施した国際共同第 III 相臨床試験 (APHINITY 試験) において、パージェタ+ハーセプチン+化学療法群の浸潤性疾患のない生存期間: IDFS (主要評価項目) における優越性が検証された。

- ・ IDFS (主要解析時点、追跡期間中央値 45.4 カ月)

パージェタ+ハーセプチン+化学療法群 (n=2,400) :

3 年 IDFS 率 94.1% (95%CI : 93.1-95.0)

4 年 IDFS 率 92.3% (95%CI : 91.1-93.4)

プラセボ+ハーセプチン+化学療法群 (n=2,404) :

3 年 IDFS 率 93.2% (95%CI : 92.2-94.3)

4 年 IDFS 率 90.6% (95%CI : 89.3-91.8)

[層別ハザード比 0.81 (95%CI : 0.66-1.00)、P=0.045 (層別 log-rank 検定)]

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照

4. HER2 陽性乳癌の術前療法として実施した海外第 II 相臨床試験 (NEOSPHERE 試験) において、パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル群の術後の乳房での病理学的完全奏効率: bpCR 率 (主要評価項目) は 45.8%であった。

更に、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法+ハーセプチンとパージェタを併用、あるいはドセタキセル+カルボプラチン+ハーセプチンとパージェタを併用した海外第 II 相臨床試験 (TRYPHAENA 試験) において、術前療法における心臓関連事象 (主要評価項目) は下記のとおりであった。

<NEOSPHERE 試験<sup>注)</sup>>

・bpCR 率

パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル群 (n=107) : 45.8% (95%CI : 36.1-55.7)

ハーセプチン+ドセタキセル群 (n=107) : 29.0% (95%CI : 20.6-38.5)

[P=0.0141、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)]

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照

注) NEOSPHERE 試験には、承認外の用法を用いた群 (パージェタ+ハーセプチン群: 他の抗悪性腫瘍剤と併用されていない、パージェタ+ドセタキセル群: トラスツズマブと併用されていない) が含まれていた。

<TRYPHAENA 試験>

・心臓関連事象

術前療法期において、Grade 3 の症候性左室収縮機能障害が B 群で 2 例に認められた。

左室駆出率 (LVEF) が 50%未満、かつ、ベースラインより 10%以上低下した患者が A 群で 4 例、B 群で 4 例及び C 群で 3 例報告された。

A 群: [FEC+パージェタ+ハーセプチン] ×3 → [パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル] ×3

B 群: [FEC] ×3 → [パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル] ×3

C 群: [パージェタ+ハーセプチン+ドセタキセル+カルボプラチン] ×6

FEC: フルオロウラシル (F) +エビルピシン (E) +シクロホスファミド (C)

5. 化学療法歴のある<sup>注)</sup> HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 (TRIUMPH 試験) において、以下の結果が得られた。

・客観的奏効割合 (ORR ; 治験担当医師判定、追加症例を含めた最終解析)

腫瘍組織で HER2 陽性の患者群 (n=27) : 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 (n=25) : 28.0% (95%CI : 12.1-49.4)

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照

注) フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ又はパニツムマブ) に不応又は不耐の患者

6. 重大な副作用として好中球減少症、白血球減少症、Infusion reaction、アナフィラキシー、過敏症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群が報告されている。

主な副作用 (10%以上<sup>注)</sup>) は、下痢、脱毛症、発疹、悪心、疲労、爪の障害、筋骨格痛 (筋肉痛等) であった。

詳細は、電子化された添付文書の副作用の項及び本資材の臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」「VIII-8 (2) その他の副作用」参照

注) 副作用は HER2 陽性転移・再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CLEOPATRA 試験)、HER2 陽性早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (APHINITY 試験)、HER2 陽性早期乳癌の術前患者を対象とした 2 つの海外第 II 相試験 (NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 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・直腸癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 (TRIUMPH 試験) の 5 試験を統合した発現頻度を示す。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和4年3月28日付 保医発 0328 第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

パージェタ®点滴静注 420mg/14mL

#### (2) 洋名

PERJETA® for Intravenous Infusion 420mg/14mL

#### (3) 名称の由来

PERtuzumab に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ペルツズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Pertuzumab（Genetical Recombination）（JAN）

pertuzumab（r-INN）

#### (3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

### 3. 構造式又は示性式

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

### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名（命名法）又は本質

ペルツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗 HER2 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなる。ペルツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペルツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Omnitarg、2C4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH : 6.0±0.3

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ステンレス製容器	48 箇月間	変化なし。
加速試験	2～8℃	ステンレス製容器	6 箇月間	変化なし。
苛酷試験	40℃/75%RH	ガラスバイアル	1 箇月間	イオン交換クロマトグラフィー及びサイズ排除クロマトグラフィーでの主ピーク減少を認めた。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価、等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外吸光法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別  
用時溶剤に希釈して用いる注射剤（バイアル）
- (2) 製剤の外観及び性状  
無色～微褐色の液
- (3) 識別コード  
該当しない
- (4) 製剤の物性  
pH：6.0±0.3  
浸透圧比：0.4～0.7（生理食塩液に対する比）
- (5) その他  
注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤  
有効成分（活性成分）の含量  
1バイアル中、ペルツズマブ（遺伝子組換え）<sup>注</sup>を420mg含有  
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。

添加物

1バイアル中；

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

- (2) 電解質等の濃度  
該当しない
- (3) 熱量  
該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

会合体、等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	24 箇月間	ガラスバイアル	変化なし。
加速試験	25℃/60%RH	6 箇月間	ガラスバイアル	6 箇月目においてイオン交換クロマトグラフィー及びサイズ排除クロマトグラフィーでの主ピーク減少を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	1 箇月間	ガラスバイアル	1 箇月目において色の変化とイオン交換クロマトグラフィー及びサイズ排除クロマトグラフィーでの主ピーク減少を認めた。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup> 以上		ガラスバイアル	イオン交換クロマトグラフィー及びサイズ排除クロマトグラフィーの主ピークにおいて分解を認めた。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価、等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 注射剤の調製法

本剤投与時には、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、点滴静注する。

#### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

##### 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。

### 溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

##### 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。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

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]

<解説>

<HER2 陽性の乳癌>

- 5.1 本剤の投与開始に先立つ 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適切な作業手順に従い実施すること。
- 5.2 HER2 陽性早期乳癌の術後薬物療法において、再発リスクの低い患者（リンパ節転移のない患者）に本剤を投与した臨床試験成績は得られていない。そのため、再発リスクの高い患者を対象とした。

<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>

- 5.3 本剤の投与開始に先立つ HER2 陽性の検査は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。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 臨床試験では、*RAS* 遺伝子野生型の患者を対象としており、*RAS* 遺伝子変異型の患者に本剤を投与した臨床試験成績はないため設定した。
- 5.5、5.6 臨床試験では、標準療法である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不応又は不耐の患者を対象としており、これらの治療歴のない患者や術後補助療法として本剤を投与した臨床試験成績は得られていないため設定した。
- 5.7 本剤の使用にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

HER2 陽性の乳癌においては、本剤は初回投与時には 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し、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条件で臨床試験を実施したところ、ハーセプチンとの併用療法において良好な忍容性が確認された。なお、NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験及び APHINITY 試験では、投与期間をそれぞれ 4 サイクル（3 週間で 1 サイクル）、3～6 サイクル、12 カ月と設定しており、12 カ月を超えて本剤を投与した臨床試験成績は得られていないため「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。」を設定した。

また、本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果では、初回投与量 840mg、維持投与量 420mg を 3 週間間隔で投与すると、定常状態のトラフ濃度は、90%程度の患者で目標血清中薬物濃度の  $20 \mu\text{g/mL}$  を上回ると推測された。国内及び海外の第 I 相臨床試験における薬物動態比較では、人種差を認めず、さらに、CLEOPATRA 試験において本剤－ハーセプチン間、本剤－ドセタキセル間に薬物動態に関する相互作用は認められなかった。

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・直腸癌においては、国内で実施した第 II 相非盲検単群試験（TRIUMPH 試験）において、3 週間 1 回投与方法（初回 840mg、2 回目以降 420mg）の有用性が認められた。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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。

##### <解説>

##### <効能共通>

7.1 本剤の単独療法の有効性と安全性は確立していない。

7.2 本剤の臨床試験に基づき設定した。

##### <HER2 陽性の乳癌>

7.3 【HER2 陽性転移・再発乳癌】

HER2 陽性の転移・再発乳癌に対する本剤の有用性が検証された第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（CLEOPATRA 試験）において、本剤はトラスツズマブとドセタキセル水和物との併用により投与を開始し、有害事象又はその他の理由によりドセタキセル水和物の継続が不可能な場合には、本剤とトラスツズマブの併用で投与を継続することで、その有用性を確認した。

【HER2 陽性の早期乳癌に対する術前・術後薬物療法】

APHINITY 試験、NEOSPHERE 試験及び TRYPHAENA 試験においても CLEOPATRA 試験と同様に有害事象又はその他の理由により化学療法の継続が不可能な場合には、本剤とトラスツズマブの併用で投与を継続した。また APHINITY 試験においては規定の化学療法の投与が終了した後は、トラスツズマブと本剤の併用により投与開始から 1 年間投与された。

- 7.4 「17. 臨床成績」の項において、エビデンスとなる臨床試験毎に試験の概略と成績を示した。HER2 陽性の乳癌において本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択は、臨床試験成績を熟知した上で適切に選択すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法及び用量	資料区分
WO20698 (CLEOPATRA) <sup>a)</sup>	Ⅲ	二重盲検無作為化プラセボ対照 2 群 <sup>b)</sup>	前治療歴のない HER2 陽性転移・再発乳癌	808	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg トラスツズマブ：初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg ドセタキセル：75mg/m <sup>2</sup> (100mg/m <sup>2</sup> まで増量可) 〈各薬剤とも 3 週間隔投与〉	評価/参考
BO17929	Ⅱ	単群 <sup>c)</sup> 2 段階デザイン	トラスツズマブによる前治療歴のある HER2 陽性転移・再発乳癌	66 29 <sup>d)</sup>	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg 〈3 週間隔投与〉 トラスツズマブ： 3 週間隔投与の場合、 初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg 1 週間隔投与の場合、 初回投与量 4mg/kg、維持投与量 2mg/kg	評価
TOC2297g	Ⅰ	用量漸増	進行固形癌	21	ペルツズマブ： 0.5、2.0、5.0、10.0、15.0mg/kg 〈3 週間隔投与〉	評価
JO17076	Ⅰ	用量漸増	進行固形癌	18	ペルツズマブ：5、10、15、20、25mg/kg 〈3 週間隔投与〉	評価
WO20697 (NEOSPHERE)	Ⅱ	非盲検無作為化 4 群 <sup>e)</sup>	局所進行性・炎症性・早期 HER2 陽性乳癌	417	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg トラスツズマブ：初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg ドセタキセル：75mg/m <sup>2</sup> (100mg/m <sup>2</sup> まで増量可) 〈各薬剤とも 3 週間隔投与〉	参考
BO16934	Ⅱ	非盲検無作為化 2 群 <sup>f)</sup>	前治療歴のある HER2 低発現転移・再発乳癌	79	ペルツズマブ： A 群：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg B 群：1050mg 〈3 週間隔投与〉	参考
TOC2689g	Ⅱ	非盲検 2 群 <sup>f)</sup>	治療抵抗性進行・再発 卵巣癌	129	ペルツズマブ： コホート 1：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg コホート 2：1050mg 〈3 週間隔投与〉	参考



試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法及び用量	資料区分
TOC2572g	II	単群	再発 NSCLC	51	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg <3 週間隔投与>	参考
BO17004	II	非盲検 2 群 <sup>f)</sup>	ホルモン不応性 前立腺癌	68	ペルツズマブ： コホート A：初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg コホート B：1050mg <3 週間隔投与>	参考
TOC2682g	II	単群	去勢抵抗性前 立腺癌	42	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg <3 週間隔投与>	参考
BO17003	I b	非盲検 3 群 <sup>g)</sup>	進行固形癌	19	ペルツズマブ：1050mg カペシタビン：825、1000、 1250mg/m <sup>2</sup> (1 日 2 回 Day 1~14) <各薬剤とも 3 週間を 1 サイクルとし て投与>	参考
BO17021	I b	非盲検 4 群 <sup>h)</sup>	進行固形癌	19	ペルツズマブ：初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg 又は 1050mg ドセタキセル：60、75、100mg/m <sup>2</sup> <各薬剤とも 3 週間隔投与>	参考
BO17931	II	非盲検無作為化	プラチナ感受性 再発卵巣癌	152	カルボプラチン含有化学療法 <sup>i)</sup> + ペルツズマブ (初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg) <3 週間隔投与>	参考
TOC3258g	II	二重盲検無作為 化プラセボ対照 2 群 <sup>j)</sup>	プラチナ抵抗性 卵巣癌、 原発性腹膜癌又 は卵管癌	130	ゲムシタビン 800mg/m <sup>2</sup> (Day 1、8) + ペルツズマブ (初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg) <3 週間隔投与>	参考
WO20024	I b	非盲検 2 群 <sup>k)</sup>	局所進行・転移 性 NSCLC	17	ペルツズマブ 初回投与量 840mg、 維持投与量 420mg (3 週間隔投与) + エルロチニブ 100、150mg/day (1 日 1 回)	参考
TOC2664g	—	継続試験 <sup>l)</sup>	治療抵抗性進 行・再発卵巣 癌、プラチナ抵 抗性卵巣癌、原 発性腹膜癌又は 卵管癌	3	前の試験と同じ用法及び用量	参考

NSCLC：非小細胞肺癌

- a) CLEOPATRA 試験の一部として「QT 補正間隔、薬物動態及び薬物相互作用を評価するための PERTUZUMAB 治療実施計画書 TOC4129G/WO20698 に関連するサブスタディ」(治療実施計画書名：WO20698 substudy 2) が実施された。
- b) プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル vs. ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル
- c) コホート 1、2：ペルツズマブ+トラスツズマブ、コホート 3：ペルツズマブ (病勢進行後、ペルツズマブ+トラスツズマブも可)
- d) コホート 1、2：66 例、コホート 3：29 例 (ペルツズマブ：12 例、ペルツズマブ→ペルツズマブ+トラスツズマブ：17 例)
- e) A 群：トラスツズマブ+ドセタキセル、B 群：トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル、C 群：トラスツズマブ+ペルツズマブ、D 群：ペルツズマブ+ドセタキセル
- f) ペルツズマブ 420mg vs. 1050mg
- g) カペシタビン 825mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 1050mg、カペシタビン 1000mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 1050mg、カペシタビン 1250mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 1050mg
- h) ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 1050mg、ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 1050mg、ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 420mg、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>+ペルツズマブ 420mg
- i) カルボプラチン+パクリタキセル又はカルボプラチン+ゲムシタビンを 6 サイクル (パクリタキセル：Day 1 に 175mg/m<sup>2</sup>、ゲムシタビン：Day 1 及び 8 に 1000mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチン：Day 1 にパクリタキセルに続いて投与する場合は AUC 5、ゲムシタビンに続いて投与する場合は AUC 4)
- j) プラセボ+ゲムシタビン vs. ペルツズマブ+ゲムシタビン

- k) エルロチニブ 100mg+ペルツズマブ 420mg、エルロチニブ 150mg+ペルツズマブ 420mg  
 l) TOC2689g 試験から 2 例、TOC3258g 試験から 1 例登録した。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、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・直腸癌である。「V-1. 効能又は効果」参照。

本剤の承認された用法及び用量は、初回投与時 840mg、2 回目以降 420mg、投与時間 60 分、3 週間間隔で点滴静注投与である。「V-3. 用法及び用量」参照。

他剤の承認された用法及び用量は、各製剤の電子化された添付文書を参照すること。

〈HER2 陽性の乳癌における術前・術後薬物療法〉

試験番号 略名	相	試験デザイン	対象	登録 例数	治療群	主要評価 項目	資料 区分
BO25126 (APHINITY)	III	二重盲検 無作為化 プラセボ 対照 2 群	手術可能な HER2 陽性原発 乳癌	4805	A : chem <sup>a)</sup> + H + Plac B : chem <sup>a)</sup> + H + Per	IDFS	評価
WO20697 (NEOSPHERE)	II	非盲検 無作為化 4 群	局所進行性・炎 症性・早期 HER2 陽性乳癌	417	A : T + H B : T + H + Per C : H + Per D : T + Per	pCR 率	評価
BO22280 (TRYPHAENA)	II	非盲検 無作為化 3 群	局所進行性・炎 症性・早期 HER2 陽性乳癌	225	A : FEC + H + Per → T + H + Per B : FEC → T + H + Per C : TCH + Per	安全性	評価
JBCRG-20 (Neo-peaks)	II	非盲検 無作為化 3 群	手術可能な HER2 陽性原発 乳癌	205	A : TCH + Per B : TCH + Per → K + Per C : K + Per → K+ Per / FEC <sup>b)</sup>	pCR 率	評価
WO29217 (BERENICE)	II	非盲検 非無作為化 2 群	局所進行性・炎 症性・早期 HER2 陽性乳癌	401	A : dose-dense AC → P + H + Per B : FEC → T + H + Per	心臓に 関する 安全性	参考

T : ドセタキセル、P : パクリタキセル、H : トラスツズマブ、Plac : プラセボ、Per : ペルツズマブ、

K : トラスツズマブ エムタンシン、FEC : 5-FU+エピルビシン (E) +シクロホスファミド (C)、

TCH : T+カルボプラチン (CBDCA) +H

chem : E+C (EC)、ドキソルビシン+C (AC)、FEC、5-FU+A+C (FAC)、T+CBDCA

a) chem (化学療法) がアントラサイクリン系薬剤を含む場合は、アントラサイクリン系薬剤 → T+H+Plac/PER の逐次併用、chem がアントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、TCH+Plac/PER の同時併用

b) 3 サイクル投与後の組織生検及びサイクル 4 投与後の臨床的抗腫瘍効果判定により、効果がみられた患者は T+DM1 +PER を 6 サイクルまで継続、効果不十分な患者は FEC 療法を 4 サイクル投与

〈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〉

試験番号 略名	相	試験 デザイン	対象	登録 例数	用法及び用量	主要評価 項目	資料 区分
EPOC1602 (TRIUMPH)	II (医師主 導)	非盲検 単群	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	36	治験治療群 ペルツズマブ : 初回投与量 840mg、維持投与量 420mg トラスツズマブ : 初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg <両薬剤とも 3 週間隔投与>  SCRUM-Japan レジストリ群 従来の標準療法であり、レジメ ンを問わない	確定され た ORR	評価
PER001JP	—	非介入 試験	化学療法歴のある HER2 増幅転移性 結腸・直腸癌	75	ペルツズマブ+トラスツズマ ブ群 ペルツズマブ : 初回投与量 840mg、維持投与量 420mg トラスツズマブ : 初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg	OS	参考

試験番号 略名	相	試験 デザイン	対象	登録 例数	用法及び用量	主要評価 項目	資料 区分
					<両薬剤とも3週間隔投与> 外部対照群 従来の標準療法であり、レジメンを問わない		
SG42530	—	非介入 試験	化学療法歴のある 転移性結腸・直腸癌	576	従来の標準療法であり、レジメンを問わない	OS	参考

ORR：客観的奏効割合、OS：全生存期間

## (2) 臨床薬理試験

<日本人における成績>

### J017076 試験<sup>4)</sup>

試験デザイン：用量漸増

対象患者：進行固形癌患者 18 例

(5mg/kg：3 例、10mg/kg：3 例、15mg/kg：3 例、20mg/kg：3 例、25mg/kg：6 例)

投与方法：ペルツズマブとして 5mg/kg を初回投与量とし点滴静注投与。安全性を確認しながら、10、15、20、25mg/kg に増量。3 週間間隔で、次サイクル以降基準に抵触又は中止基準に該当するまで投与。

評価項目：安全性 (NCI-CTC ver.2.0 による各投与量段階でのサイクル 1 終了時までの DLT 発現例数、DLT 発現例数で判断される MTD、有害事象の種類、Grade、発現頻度等)、血清中薬物動態パラメータ、評価可能患者での最良総合効果 (RECIST による)

試験結果：18 例 (100%) 全例に 242 件の有害事象が認められた。DLT に相当する有害事象は、25mg/kg 群の  $\gamma$ -GTP 上昇の 1 例であり、MTD には達しなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、初回投与時 840mg、2 回目以降 420mg、投与時間 60 分、3 週間間隔で点滴静注投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照

<外国人における成績>

### TOC2297g 試験<sup>5)</sup>

試験デザイン：用量漸増

実施国：米国

対象患者：進行固形癌患者 21 例

(0.5、2.0 及び 10.0mg/kg 群：各 3 例、5.0mg/kg 群：4 例、15.0mg/kg 群：8 例)

投与方法：ペルツズマブとして 0.5、2.0、5.0、10.0 又は 15.0mg/kg を 3 週間間隔で、最長 1 年間点滴静注投与。

評価項目：主要評価項目；安全性

副次的評価項目；血清中薬物動態パラメータ

その他；主治医評価による奏効率 (RECIST 基準)

試験結果：忍容性を示し、本試験で用いた用量と投与スケジュールでは MTD に達しなかった。本試験では、トラスツズマブの使用経験に基づき心毒性に対する詳細なモニタリングを行い、心筋梗塞の合併が認められた 1 例を除き、左室機能の低下を示唆する所見は得られなかった。EGFR 標的薬剤による蕁麻疹の発現や、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤の経口投与による下痢の発現が報告されており、本試験でも蕁麻疹及び下痢の発現が認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、初回投与時 840mg、2 回目以降 420mg、投与時間 60 分、3 週間間隔で点滴静注投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CLEOPATRA 試験 ; W020698 試験) <sup>6-8)</sup>

試験デザイン : 二重盲検、無作為化、プラセボ対照

実施国 : ブラジル、カナダ、中国、コスタリカ、クロアチア、エクアドル、フランス、フィンランド、ドイツ、英国、グアテマラ、イタリア、日本、ラトビア、マケドニア、メキシコ、ポーランド、アルゼンチン、韓国、フィリピン、ロシア、シンガポール、スペイン、タイ、米国 (以上 25 カ国)

対象患者 : 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 (日本人 53 例を含む)

投与方法 : 「プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル」群 (406 例) と「本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル」群 (402 例) の比較において、各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

本剤 ; ペルツズマブとして初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続。\*1

トラスツズマブ ; 初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔、病勢進行まで継続。\*1

ドセタキセル ; 75mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で 6 サイクル以上継続し、その後は主治医判断で継続。\*2

\*1 : ドセタキセルを中止した場合、本剤とトラスツズマブは同一の用法及び用量で、病勢進行まで継続。

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。

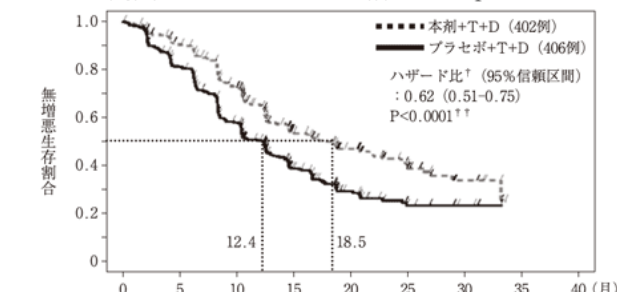
\*2 : 初回投与における忍容性が確認できれば 100mg/m<sup>2</sup> に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は 60mg/m<sup>2</sup> (ただし、75mg/m<sup>2</sup> まで増量可能) である。

評価項目 : 主要評価項目 ; 独立判定機関による無増悪生存期間

副次的評価項目 ; 全生存期間、奏効率、奏効期間、症状悪化までの期間、安全性、他

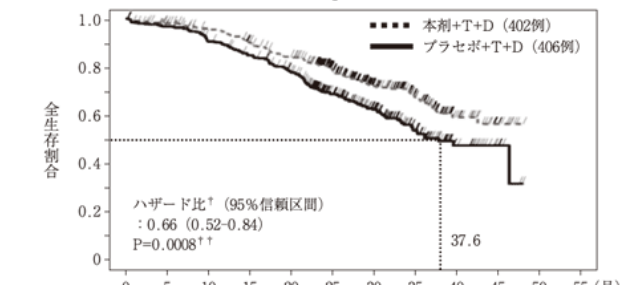
試験結果 : 有効性 ; 主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、「プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル」群に比べて「本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル」群で有意な延長が認められた。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D †† : 層別Log-rank検定

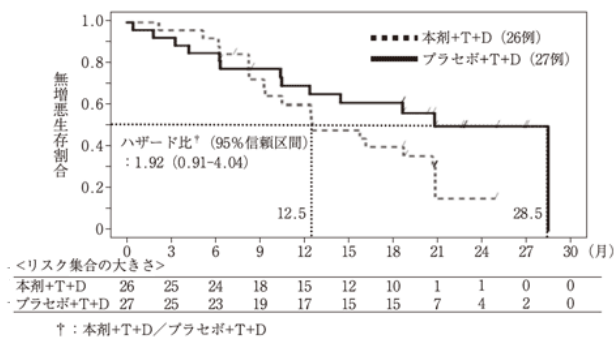
全生存期間のKaplan-Meier曲線



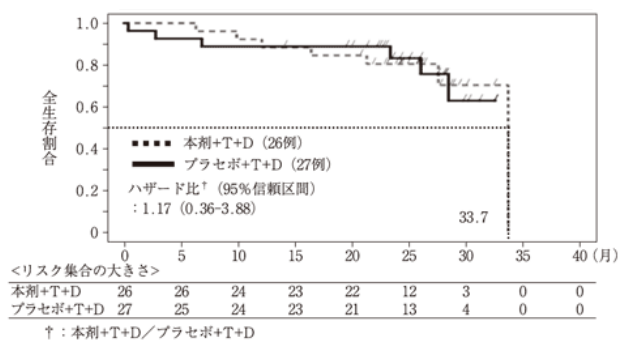
† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D †† : 層別Log-rank検定

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



日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



安全性；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%）、けん怠感 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。

<HER2 陽性の乳癌における術前・術後薬物療法>

国際共同第Ⅲ相臨床試験（APHINITY 試験；B025126 試験）<sup>9,10)</sup>

試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照

実施国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チリ、中国、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エルサルバドル、フランス、ドイツ、グアテマラ、香港、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、パナマ、ペルー、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロベニア、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、ウクライナ、英国、米国（以上 42 カ国）

対象患者：原発性浸潤性の HER2 陽性（IHC 法 3+又は FISH/CISH 法陽性）早期乳癌と新規に診断され、根治手術後の術後補助療法での治療が予定されている患者\*14,804 例（日本人 302 例を含む）。

\*1：①TNM 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 Grade 3、（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

投与方法：「プラセボ+トラスツズマブ+化学療法」群（以下、プラセボ群 2,404 例）と「本剤+トラスツズマブ+化学療法」群（以下、本剤投与群 2,400 例）の比較において、各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

本剤；ペルツズマブとして初回 840mg、2 回目以降 420mg を、3 週間を 1 サイクルとして 1 年間（最大 18 サイクル）継続。本剤（又はプラセボ）はトラスツズマブと同時併用投与し、タキサン系薬剤を含む化学療法の 1 サイクル目から開始した。\*2

トラスツズマブ；初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、3 週間を 1 サイクルとして 1 年間（最大 18 サイクル）継続。\*2

アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法；5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド（以下、FEC）、5-FU+ドキソルビシン+シクロホスファミド（以下、FAC）、ドキソルビシン+シクロホスファミド（以下、AC）、又はエピルビシン+シクロホスファミド（以下、EC）を 3 又は 4 サイクル、その後ドセタキセルを 3 又は 4 サイクル又はパクリタキセルを 12 週間投与した。

FEC 及び FAC 療法では、5-FU 500～600mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン\*390～120mg/m<sup>2</sup>（又はドキソルビシン 50mg/m<sup>2</sup>）及びシクロホスファミド 500～

600mg/m<sup>2</sup>を、3週間を1サイクルとして3又は4サイクル投与した。その後、ドセタキセル\*4を3週間を1サイクルとして3又は4サイクル(100mg/m<sup>2</sup>を3サイクル、75mg/m<sup>2</sup>を4サイクル、又は75mg/m<sup>2</sup>で開始し忍容性が認められれば2回目以降100mg/m<sup>2</sup>に増量)又はパクリタキセル\*580mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で12週間投与した。

AC及びEC療法では、ドキシソルピシン 60mg/m<sup>2</sup> (又はエピルピシン\*390～120mg/m<sup>2</sup>) 及びシクロホスファミド 500～600mg/m<sup>2</sup>を、3週間 (dose-denseの場合は2週間)を1サイクルとして4サイクル投与した。その後、ドセタキセル\*4を3週間を1サイクルとして3又は4サイクル(100mg/m<sup>2</sup>を3サイクル、75mg/m<sup>2</sup>を4サイクル、又は75mg/m<sup>2</sup>で開始し忍容性が認められれば2回目以降100mg/m<sup>2</sup>に増量)又はパクリタキセル\*580mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で12週間投与した。

アントラサイクリン系薬剤を含まない化学療法；ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチン\*6AUC 6mg・min/mL相当量 (最大900mg/bodyまで)を、3週間を1サイクルとして6サイクル投与した。

\*2：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。

\*3：国内において承認されている用量は100mg/m<sup>2</sup>である。

\*4：初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup> (ただし、75mg/m<sup>2</sup>まで増量可能)である。

\*5：国内において承認されている用量は210mg/m<sup>2</sup> (A法、少なくとも3週間休薬)又は100mg/m<sup>2</sup> (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。

\*6：国内において承認されている用量は300～400mg/m<sup>2</sup>である。

評価項目：主要評価項目；浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS)

副次的評価項目；乳癌以外の続発性原発癌を含むIDFS、無増悪生存期間、全生存期間、無再発期間、無遠隔再発期間、健康関連QOL、安全性、他

試験結果：有効性；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。

#### APHINITY試験の有効性に関する成績

	本剤群	プラセボ群
IDFS*7		
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*8	0.0446	

\*7：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

\*8：層別Log-rank検定 (両側有意水準5%)

安全性；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。

海外第Ⅱ相臨床試験（NEOSPHERE 試験；W020697 試験）<sup>11-13)</sup>

試験デザイン：非盲検、無作為化、4群比較

実施国：オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、イタリア、メキシコ、ペルー、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、英国（以上16カ国）

対象患者：HER2陽性（IHC 3+又はIHC 2+かつFISH/CISH陽性）の前治療歴のない局所進行性、炎症性又は早期乳癌患者\*1417例

\*1：原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者

投与方法：A群（トラスツズマブ+ドセタキセル [107例]）に対するB群（本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル [107例]）及びC群（本剤+トラスツズマブ\*2 [107例]）、B群に対するD群（本剤+ドセタキセル [96例]）の比較において、各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

本剤；ペルツズマブとして初回840mg、2回目以降420mgを、3週間を1サイクルとして4サイクル投与。

トラスツズマブ；初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgを、3週間を1サイクルとし、術前補助療法として4サイクル投与し、術前・術後を通算して1年間投与。

ドセタキセル；75mg/m<sup>2</sup>を、3週間を1サイクルとして4サイクル投与。サイクル1終了時点で忍容性が認められた場合は主治医判断で100mg/m<sup>2</sup>に増量可能。<sup>\*3</sup>

術後標準治療；5-FU600mg/m<sup>2</sup>、エピルピシン90mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>を、3週間を1サイクルとして3サイクル投与。術後化学療法の後、主治医判断でエストロゲン受容体陽性患者に対する内分泌療法や放射線療法を実施。

\*2：本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。

\*3：初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>（ただし、75mg/m<sup>2</sup>まで増量可能）である。

評価項目：主要評価項目；術後の乳房での病理学的完全奏効（pCR）率

副次的評価項目；最良総合効果、奏効率、奏効までの期間、乳房温存手術率、無病生存期間、無増悪生存期間、効果に関連するバイオマーカーの評価

試験結果：有効性；主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、A群に比べてB群で有意に高かった。

NEOSPHERE 試験の有効性に関する成績

	A群 (n=107)	B群 (n=107)	C群 (n=107)	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*4	—	0.0141 (vs.A群)	0.0198 (vs.A群)	0.0030 (vs.B群)

\*4：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）

安全性；術前薬物療法期間の副作用はA群で104/107例（97.2%）、B群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（A群：65.4%、B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A群で90/103例（87.4%）、B群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（A群：42.7%、B群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった。

海外第Ⅱ相臨床試験（TRYPHAENA 試験；B022280 試験）<sup>14-16)</sup>

試験デザイン：非盲検、無作為化、3群比較

実施国：バハマ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブラジル、カナダ、クロアチア、ドイツ、英国、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポルトガル、中国、韓国、セルビア、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス（以上19カ国）

対象患者：前治療歴のない局所進行性、炎症性又は早期 HER2 陽性（IHC 3+又は IHC 2+かつ FISH/CISH 陽性）乳癌患者\*1225例

\*1：原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者

投与方法：術前補助療法として以下の各レジメンの比較において、各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

A群（73例）；5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド（以下、FEC）+本剤+トラスツズマブを、3週間を1サイクルとして3サイクル、次いで本剤+トラスツズマブ+ドセタキセルを、3週間を1サイクルとして3サイクル投与。

B群（75例）；FECを、3週間を1サイクルとして3サイクル、次いで本剤+トラスツズマブ+ドセタキセルを、3週間を1サイクルとして3サイクル投与。

C群（77例）；ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ（以下、TCH）+本剤を、3週間を1サイクルとして6サイクル投与。

本剤；ペルツズマブとして初回840mg、2回目以降420mg

トラスツズマブ；初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg。術前補助療法と術後補助療法を合わせて1年間投与した。

FEC；5-FU500mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン100mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>ドセタキセル；初回投与量75mg/m<sup>2</sup>、用量制限毒性が認められなければ100mg/m<sup>2</sup>\*2カルボプラチン；AUC6mg・min/mL

術後補助療法；術後化学療法が必要と判断された場合、FEC投与例ではCMFの投与、TCH投与例ではFECの投与が推奨された。各地域の標準的診療に従い、エストロゲン受容体陽性患者に対する内分泌療法や放射線療法を実施。

\*2：初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>（ただし、75mg/m<sup>2</sup>まで増量可能）である。

評価項目：主要評価項目；術前補助療法の忍容性（主治医評価による症候性の心臓関連事象の発現率、臨床的に重要なLVEF低下）

副次的評価項目；乳房での病理学的完全奏効（pCR）、術前補助療法及び術後補助療法の安全性、奏効率、奏効までの期間、乳房温存手術率、無病生存期間、無増悪生存期間、全生存期間、主要及び副次的有効性評価項目に関連するバイオマーカーの評価

試験結果：有効性；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。

安全性；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。



〈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〉

国内第Ⅱ相臨床試験 (TRIUMPH 試験; EPOC1602 試験)<sup>17,18)</sup>

試験デザイン: 非盲検、単群

対象患者: 化学療法歴のある\*1HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 30 例\*2 [腫瘍組織の解析で IHC 法 3+ 又は FISH 法陽性 (中央判定)、又はリキッドバイオプシーを用いた血液検体の解析で HER2 増幅あり (++) 又は (+++) かつ RAS 野生型 (中央判定)]

投与方法: 各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

本剤; ペルツズマブとして初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続

トラスツズマブ; 初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続

評価項目: 主要評価項目; 治験担当医師判定により確定された客観的奏効割合 (ORR)

副次的評価項目; 中央判定により確定された ORR、治験担当医師判定及び中央判定評価による無増悪生存期間、奏効期間、治療成功期間、治験担当医師判定及び中央判定評価による病勢制御割合 [CR+PR+SD (>=6 週)], 全生存期間、治験担当医師判定による腫瘍径和の変化率、前治療における抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ又はパニツムマブ) を含むレジメンの ORR、有害事象

試験結果: 有効性; 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 ORR [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。

安全性; 副作用\*3 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%)、けん怠感 3 例 (10.0%) 等であった。

重篤な副作用\*3 は 3/30 例 (10.0%) に発現し、注入に伴う反応が 2 例 (6.7%)、駆出率減少が 1 例 (3.3%) であった。投与中止に至った副作用\*3 は 1/30 例 (3.3%) に発現し、駆出率減少が 1 例 (3.3%) であった。本試験において、有害事象による死亡例は認められなかった。

\*1: フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 EGFR 抗体薬 (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。

\*2: 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: 次世代シーケンサー法で 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)

\*3: 副作用は治験薬 (ペルツズマブ又はトラスツズマブ) との因果関係が否定できない有害事象を集計した。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### ①使用成績調査（PER1301）

目的：HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とし、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、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する。

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）〕

重点調査項目：発熱性好中球減少症、間質性肺疾患

調査期間：2013年10月～2016年9月

観察期間：投与開始日より最長6カ月間

症例数：安全性解析対象症例数261例、有効性解析対象症例数240例

調査結果の概要：

安全性；安全性解析対象症例261例における副作用発現割合は37.5%（98/261例）であり、主な副作用は、下痢12.6%（33/261例）、好中球数減少7.7%（20/261例）、けん怠感5.7%（15/261例）であった。

重篤な副作用発現割合は10.7%（28/261例）であり、主な重篤な副作用は、好中球数減少3.4%（9/261例）、発熱性好中球減少症3.1%（8/261例）、下痢1.5%（4/261例）であった。本剤との関連性が否定できない死亡は2例であり、その内訳は、敗血症性ショック及び死亡の各1例であった。

重点調査項目の副作用発現割合は、発熱性好中球減少症3.4%（9/261例）（95%信頼区間：1.58～6.44）、間質性肺疾患0.4%（1/261例）（95%信頼区間：0.00～2.11）であった。重篤度別では、発熱性好中球減少症は重篤3.1%（8/261例）、非重篤0.4%（1/261例）、間質性肺疾患は重篤0.4%（1/261例）であった。

副作用発現に影響を及ぼす要因を $\chi^2$ 検定で検討したところ、有意差を認めた項目は、「既往歴の有無」（ $p = 0.0383$ ）であった。

有効性；有効性解析対象症例240例における主治医判定に基づく奏効率は47.9%（115/240例）であり、その内CRは6.7%（16/240例）、PRは41.3%（99/240例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因を $\chi^2$ 検定で検討したところ、有意差を認めた項目は、「使用理由」（ $p < 0.001$ ）、「治療ライン」（ $p < 0.001$ ）、「転移（再発）部位・局所」（ $p = 0.0020$ ）、「HER2受容体発現状況・IHC法」（ $p = 0.0043$ ）、「前治療歴（化学療法）の有無」（ $p < 0.001$ ）、「前治療歴（抗HER2療法）の有無」（ $p < 0.001$ ）、「前治療歴（胸部放射線治療）の有無」（ $p = 0.0125$ ）、「トラスツズマブ初回投与量（mg/kg）」（ $p < 0.001$ ）の8項目であった。

#### ②国際共同第Ⅲ相臨床試験（CLEOPATRA 試験）より継続する製造販売後臨床試験（WO20698 試験）

目的：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治療群の被験者間等における本剤の安全性および有効性を評価する。

安全性評価項目：うっ血性心不全及び無症候性LVEFイベント発現率、LVEF測定値、有害事象及び重篤な有害事象の発現率と重症度、臨床検査値異常

有効性評価項目：OS、主治医評価に基づくPFS

調査期間：2008年2月～2018年11月。本剤の承認日（2013年6月28日）以降、製造販売後臨床試験として継続。

観察期間：各症例治療終了時から3年

投与方法：本剤群；初回投与量として840mg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420mg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8mg/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6mg/kgの静脈内投与  
ドセタキセル；75mg/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。

症例数：安全性解析対象症例数804例（プラセボ群：396例、本剤群：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808例（プラセボ群：406例、本剤群：402例）

調査結果の概要：

安全性；有害事象は本剤群100%（408/408例）、プラセボ群98.7%（391/396例）に認められた。主な有害事象は、下痢〔本剤群68.4%（279/408例）、プラセボ群48.2%（191/396例）、以下同順〕、脱毛症〔60.8%（248/408例）、60.6%（240/396例）〕、好中球減少症〔53.4%（218/408例）、50.0%（198/396例）〕、悪心〔45.1%（184/408例）、42.4%（168/396例）〕であった。Grade3以上の有害事象は、本剤群77.7%（317/408例）、プラセボ群73.5%（291/396例）に認められた。主なGrade3以上の有害事象は、好中球減少症〔49.0%（200/408例）、46.2%（183/396例）〕、白血球減少症〔12.3%（50/408例）、14.9%（59/396例）〕、発熱性好中球減少症〔13.7%（56/408例）、7.6%（30/396例）〕であった。重篤な有害事象は、本剤群39.2%（160/408例）、プラセボ群29.3%（116/396例）に認められた。主な重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症〔11.3%（46/408例）、5.1%（20/396例）〕、好中球減少症〔4.4%（18/408例）、4.8%（19/396例）〕、蜂巣炎〔2.5%（10/408例）、0.5%（2/396例）〕、下痢〔3.2%（13/408例）、1.3%（5/396例）〕であった。

心臓に関連する有害事象については、器官別大分類「心臓障害」に該当する事象は本剤群17.9%（73/408例）、プラセボ群17.4%（69/396例）に認められ、その内重篤な事象は本剤群9/408例（2.2%）、プラセボ群14/396例（3.5%）であった。左室機能不全は、本剤群7.8%（32/408例）、プラセボ群8.6%（34/396例）に認められ、その内Grade3以上の左室機能不全は本剤群1.5%（6/408例）、プラセボ群3.3%（13/396例）であり、重篤な左室機能不全は本剤群1.5%（6/408例）、プラセボ群1.8%（7/396例）であった。主治医評価による症候性左室機能不全は本剤群1.5%（6/408例）、プラセボ群1.8%（7/396例）に認められ、その内ニューヨーク心臓協会（NYHA）Class III/IVに該当する事象は本剤群1.0%（4/408例）、プラセボ群1.0%（4/396例）であった。

なお、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。主な副作用は下痢50.0%（7/14例）、発疹28.6%（4/14例）、頭痛、口内炎、筋肉痛各21.4%（3/14例）であった。

有効性；有効性解析対象症例808例（プラセボ群：406例、本剤群：402例）において、治験開始日から継続試験終了時点の結果として、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。

### ③製造販売後臨床試験（JO29186試験）

目的：HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、一次治療としての本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル併用投与時の本剤の安全性および有効性を評価する。

安全性評価項目：

- ・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

有効性評価項目：

- ・主要評価項目：主治医評価に基づくPFS

・副次的評価項目：主治医評価に基づく奏効率・奏効期間、OS

調査期間：2013年11月～2019年4月

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

投与方法：ペルツズマブ初回投与量 840mg/維持投与量 420mg、トラスツズマブ初回投与量 8mg/kg/維持投与量 6mg/kg、ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup>を3週ごとに投与した。

症例数：安全性解析対象症例数 132例、有効性解析対象症例数 132例

調査結果の概要：

安全性；安全性解析対象症例 132例における有害事象は、100%（132/132例）に認められた。主な有害事象は、脱毛症 92.4%（122/132例）、下痢 78.8%（104/132例）、好中球数減少 62.9%（83/132例）、口内炎 61.4%（81/132例）、味覚異常 56.8%（75/132例）、白血球数減少及び食欲減退各 53.0%（70/132例）、上咽頭炎 52.3%（69/132例）であった。

有効性；有効性解析対象症例 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。

④国際共同第Ⅲ相臨床試験（APHINITY試験）より継続する製造販売後臨床試験（BIG4-11/BO25126/TOC4939g試験）（実施中）

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治療群の被験者間等における本剤の安全性を評価する。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 HER2<sup>注)</sup> ヒト化モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

注) HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称：c-erbB-2）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>2, 19, 20)</sup>

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。

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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) リガンド依存性 HER2/HER3 ダイマー形成に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

HER2 低発現ヒト乳癌由来 MCF7 細胞株及び HER2 高発現ヒト乳癌由来 SK-BR-3 細胞株において、ペルツズマブ 100nmol/L は両細胞で HRG（ヘレグリン）刺激による HER2/HER3 ダイマー形成を阻害した。一方、トラスツズマブには HER2/HER3 ダイマー形成を阻害しないことが示された。

##### 2) リガンド依存性シグナルに対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

###### ①HER2 のリン酸化に対する阻害作用

MCF7 細胞において、ペルツズマブ 100nmol/L は HRG 刺激による HER2 のリン酸化を阻害した。一方、トラスツズマブ 100nmol/L は HRG 刺激による HER2 のリン酸化を阻害しなかった。

###### ②PI3K-Akt 経路に対する阻害作用

PI3K-Akt 経路に対する作用について Akt 活性を指標に評価したところ、MCF7 細胞において、ペルツズマブ 100nmol/L は HRG 刺激による Akt の活性化を阻害した。一方、トラスツズマブ 100nmol/L は HRG 刺激による Akt の活性化を阻害しなかった。

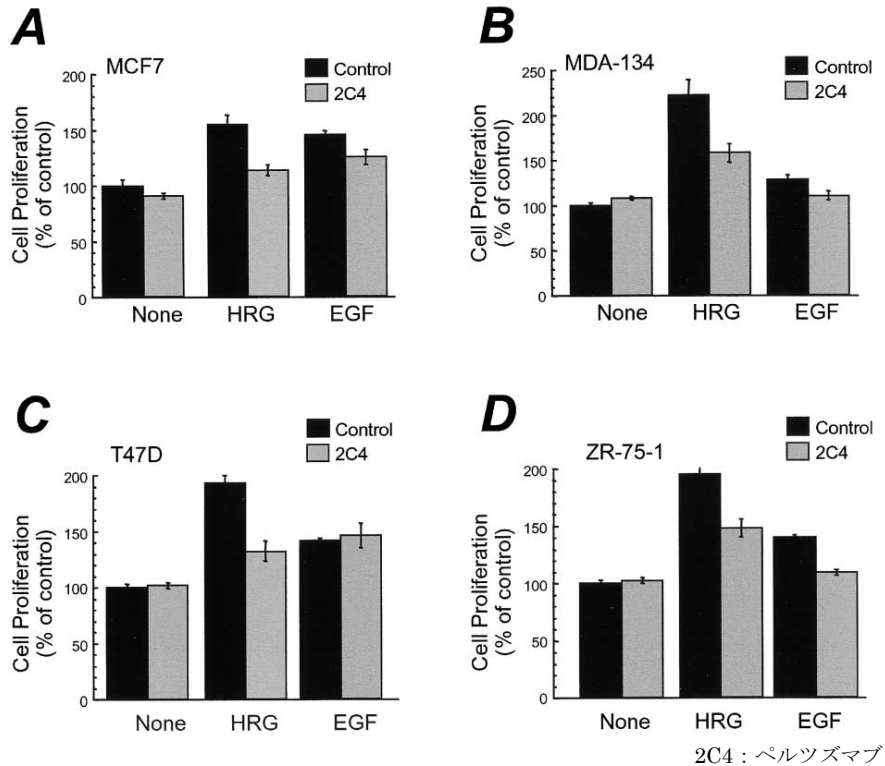
###### ③MAPK 経路に対する阻害作用

MAPK 経路に対する作用について MAPK 活性を指標に評価したところ、MCF7 細胞において、ペルツズマブ 200nmol/L は HRG 又は TGF- $\alpha$ （EGFR のリガンド）のどちらの刺激による MAPK の活性化も阻害した。一方、トラスツズマブ 200nmol/L は HRG 及び TGF- $\alpha$  のいずれの刺激においても MAPK の活性化を阻害しなかった。

##### 3) 細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

ヒト乳癌由来の MCF7 細胞株、MDA-MB-134 細胞株、T-47D 細胞株及び ZR-75-1 細胞株を用いて細胞増殖抑制作用を調べたところ、ペルツズマブ 300nmol/L は HRG 刺激による細胞増殖を抑制した。一方、EGF 刺激時の増殖に対する抑制作用はないかあるいは弱かった。

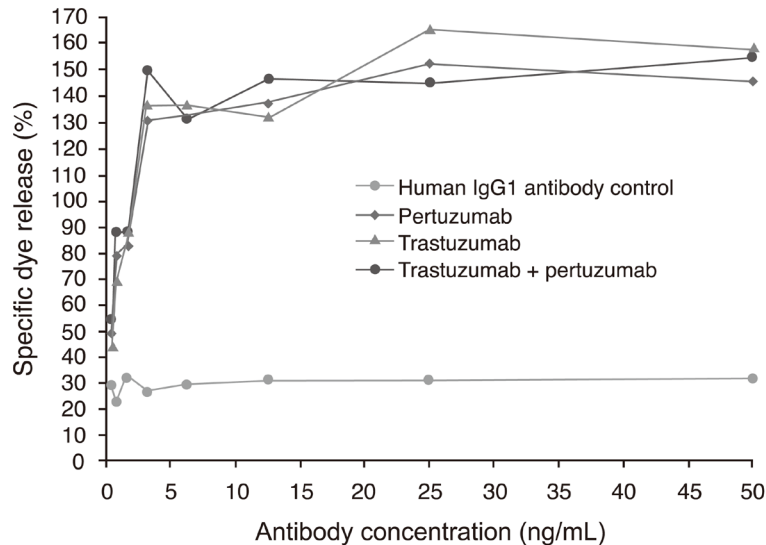
ヒト乳癌由来細胞株増殖に対するペルツズマブの作用



4) ADCC 活性 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球 (PBMC : peripheral blood mononuclear cells)、標的細胞として HER2 高発現ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を用いて ADCC 活性 (抗体依存性細胞障害) を調べたところ、ペルツズマブは、トラスツズマブと同様に ADCC 活性を示した。

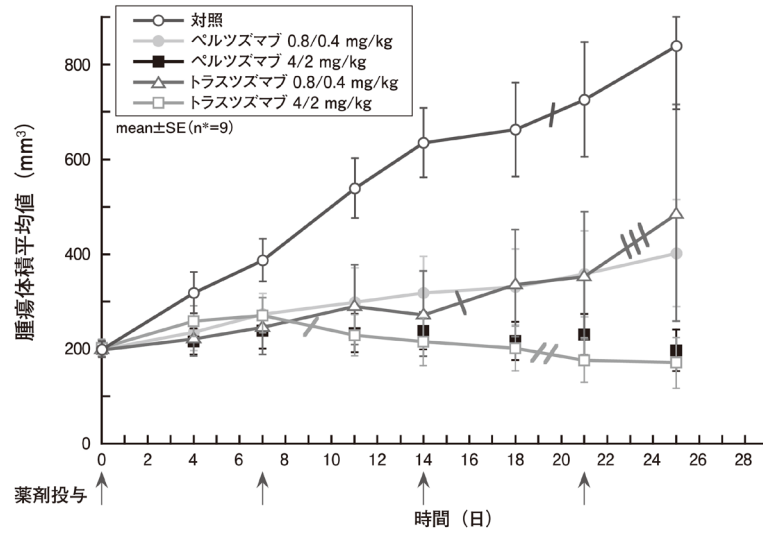
ペルツズマブ及びトラスツズマブの ADCC 活性



5) HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 xenograft モデルに対する腫瘍増殖抑制効果 (マウス)<sup>21)</sup>

HER2 高発現 (HER2(3+)) のヒト乳癌由来 BT474JB 細胞株を皮下移植したマウスにペルツズマブ又はトラスツズマブを初回 0.8mg/kg/週、その後 0.4mg/kg/週 (以下、0.8/0.4mg/kg) 又は 4/2mg/kg で 3 週間、計 4 回静脈内投与したところ、ペルツズマブ又はトラスツズマブの単独投与により腫瘍体積は用量依存的に減少した。

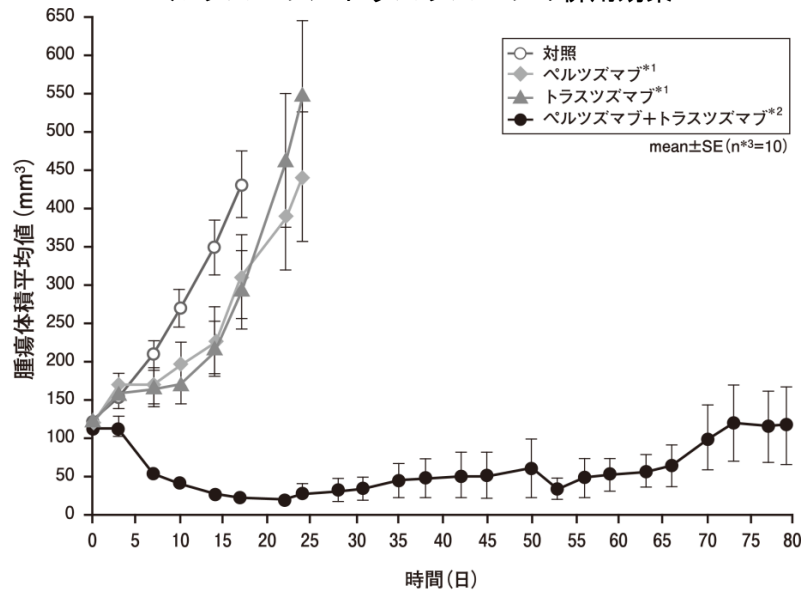
HER2 高発現ヒト乳癌由来 BT474JB 細胞株を皮下移植したマウス (HER2 (3+))  
 に対する腫瘍増殖抑制効果



\* n : 各群の初回投与開始時の匹数

6) HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 xenograft モデルにおけるトラスツズマブとの併用効果 (マウス)<sup>19)</sup>  
 HER2 高発現ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植したマウスにペルツズマブとトラスツズマブを単独又は併用投与し、TCR (treatment-to-control ratio : 薬物投与群の測定時点における腫瘍体積の AUC / 対照群の測定時点における腫瘍体積の AUC) を指標として各投与群の腫瘍増殖抑制効果の評価したところ、TCR は、ペルツズマブ単独投与群で 0.67、トラスツズマブ単独投与群で 0.65、ペルツズマブ / トラスツズマブ併用群で 0.04 となり、ペルツズマブ / トラスツズマブ併用投与時は、各々の単独投与時に比べて腫瘍増殖抑制効果が認められた。

HER2 高発現ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植したマウスに対する  
 ペルツズマブ / トラスツズマブの併用効果



\*1 初回30mg/kg/週、その後15mg/kg/週で単独腹腔内投与

\*2 両薬剤を初回30mg/kg/週、その後15mg/kg/週で併用腹腔内投与

\*3 n : 各群の初回投与開始時の匹数

(3) 作用発現時間・持続時間  
 該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

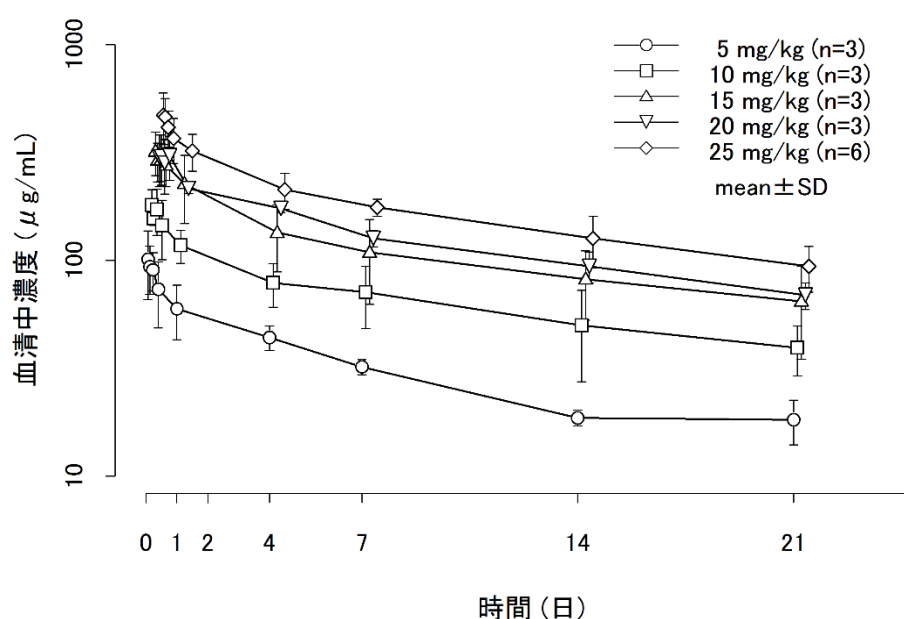
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈単回投与時<sup>22)</sup>〉

国内第I相臨床試験 (JO17076 試験) における成績

日本人の進行固形癌患者 18 例に本剤 5~25mg/kg を 90 分間<sup>注)</sup> で点滴静注したとき、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。AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> 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。

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)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (days)	CL (mL/day/kg)	V <sub>d,ss</sub> (mL/kg)
5	3	105±32.4	902±121	11.1±0.5	5.62±0.82	90.2±12.8
10	3	181±32.6	2230±773	14.4±2.7	4.82±1.53	93.7±18.7
15	3	320±73.2	3970±1740	16.8±4.0	4.25±1.66	94.1±40.9
20	3	340±51.3	4150±507	15.0±2.6	4.87±0.58	99.6±10.8
25	6	498±108	6060±1900	16.3±5.9	4.54±1.66	94.7±12.3

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、初回投与時 840mg、2 回目以降 420mg、投与時間 60 分、3 週間間隔で点滴静注投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照

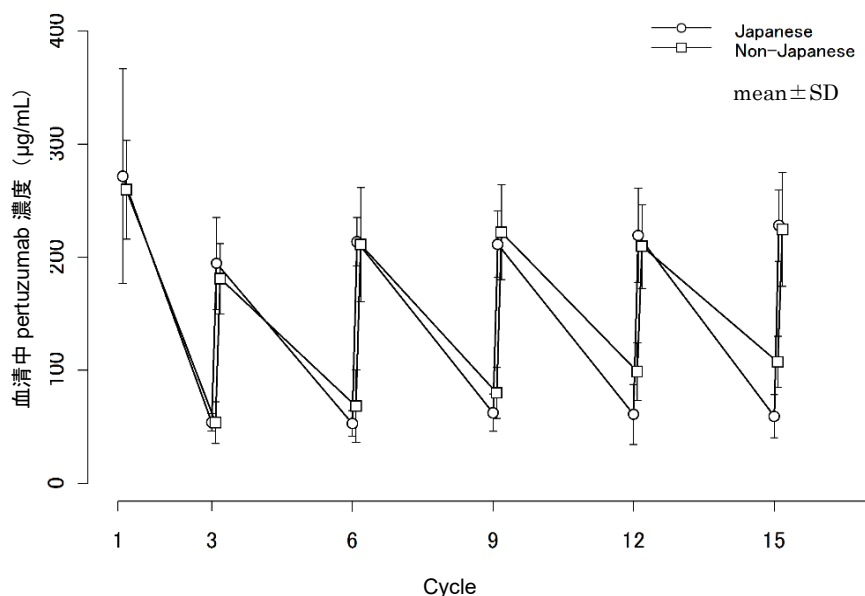
〈反復投与時<sup>23)</sup>〉

国際共同第III相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) における成績

前治療歴のない HER2 陽性転移・再発乳癌患者 20 例 (日本人 4 例を含む) 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<sup>2</sup>)<sup>注)</sup> 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。



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濃度のピーク値とトラフ値の推移



サイクル*	日本人でのペルツズマブ血中濃度 (µg/mL)		日本人以外でのペルツズマブ血中濃度 (µg/mL)	
	トラフ値	ピーク値	トラフ値	ピーク値
1	—	272 ± 94.8 (n=4)	—	260 ± 43.8 (n=15)
3	53.9 ± 7.7 (n=4)	195 ± 40.7 (n=4)	53.6 ± 18.6 (n=14)	181 ± 31.1 (n=15)
6	52.8 ± 11.4 (n=3)	214 ± 21.5 (n=3)	68.2 ± 32.2 (n=12)	211 ± 50.5 (n=11)
9	62.3 ± 16.5 (n=4)	212 ± 29.4 (n=4)	79.9 ± 22.5 (n=12)	222 ± 42.0 (n=8)
12	60.9 ± 26.7 (n=4)	219 ± 41.8 (n=4)	98.7 ± 25.4 (n=9)	210 ± 37.1 (n=9)
15	59.2 ± 19.0 (n=3)	228 ± 31.6 (n=3)	107 ± 22.7 (n=8)	225 ± 50.3 (n=8)

\*: 採血はサイクル1、3、6、9、12、15のDay1のペルツズマブ投与前後に実施 平均値±標準偏差

注) 初回投与における忍容性が確認できれば 100mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> (ただし、75mg/m<sup>2</sup> まで増量可能) である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響<sup>24)</sup>

HER2 陽性転移・再発乳癌患者を対象に実施された CLEOPATRA 試験サブスタディにおいて、トラスツズマブ存在下のドセタキセルとペルツズマブの間、及びドセタキセル存在下のトラスツズマブとペルツズマブの間に薬物動態に関する薬物相互作用は認められなかった。また、進行固形癌を対象に実施された BO17021 試験において、ドセタキセルとペルツズマブの間に薬物動態に関する薬物相互作用は認められなかった。これらの結果から、ドセタキセル、トラスツズマブ及びペルツズマブを併用投与した場合、ペルツズマブと併用薬剤であるドセタキセル及びトラスツズマブとの間に薬物動態に関する薬物相互作用はないものと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法<sup>25)</sup>

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) から本剤点滴静注後の血清中ペルツズマブ濃度測定データ 3795 点を収集し、1 次の消失過程のある 2-コンパートメントモデルを構築した。最終的に 481 例 4525 点の薬物濃度データを用いて、母集

団薬物動態パラメータ値を推定した。解析には NONMEM を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数<sup>25)</sup>

参考：消失相半減期 ( $t_{1/2}$ ) = 18.0day

(4) クリアランス<sup>25)</sup>

クリアランス (CL) = 0.235L/day

(5) 分布容積<sup>25)</sup>

中央コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ ) = 3.11L

末梢コンパートメントの分布容積 ( $V_p$ ) = 2.46L

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」の項参照

(2) パラメータ変動要因<sup>25)</sup>

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、クリアランス (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、中央コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ )、末梢コンパートメントの分布容積 ( $V_p$ ) 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。

### 4. 吸収

該当しない

### 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：カニクイザル><sup>26)</sup>

妊娠 19 日目のカニクイザルにペルツズマブを初回用量として 30、100 及び 150mg/kg、その後維持用量として 10、33.3 及び 100mg/kg を週 2 回 (妊娠 26、29、33、36、40、43、47 及び 50 日) 反復静脈内投与し、開腹時 (妊娠 100 日) における母動物及び胎児の血清中ペルツズマブ濃度を測定した。その結果、母動物及び胎児血清中に本薬が検出され、母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度比は、それぞれの投与量で  $0.294 \pm 0.235$ 、 $0.399 \pm 0.243$  及び  $0.338 \pm 0.146$  (各値とも平均値±標準偏差) と一定であった。

(3) 乳汁への移行性

ペルツズマブは遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。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。<sup>27)</sup>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：*in vitro*〉<sup>26)</sup>

ペルツズマブと交差反応性を有するカニクイザル及びヒト正常組織を用いて実施した本薬の交差反応性試験の結果では、カニクイザルにおいて被毛皮膚、乳腺、胎盤、尿管、腎組織等に、ヒト組織では、被毛皮膚、胎盤、上皮小体、扁桃、乳腺、尿管、膀胱の組織等に交差反応が認められた。これらは、いずれも HER2/ErbB2 発現が予想される組織であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ペルツズマブは遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本薬の代謝に関しては不明だが、ヒト IgG は最終的には生体内で低分子ペプチドやアミノ酸に分解されると報告されている。<sup>28, 29)</sup>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ペルツズマブは遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本薬の排泄については不明だが、一般的に IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、生体内で低分子ペプチドやアミノ酸に分解された後、その一部は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸として再利用されると報告されている。<sup>28, 29)</sup>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他  
該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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。

<解説>

本剤を含むがん化学療法実施の際に共通した注意事項である。

本剤を含むがん化学療法の実施により重篤な副作用が発現することが予想されるので、本剤の使用に際してはがん化学療法の十分な知識と経験が必要であり、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。また、本剤及び併用する薬剤の電子化された添付文書の記載を十分に把握した上で、適応患者の選択をすること。さらに、本剤の投与にあたっては患者又はその家族に対して治療による副作用等の危険性と、期待される効果の双方について十分に説明し、同意を得る必要がある。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

<解説>

2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

2.2 「Ⅷ-6（5）妊婦」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

<解説>

8.1 トラスツズマブのように HER2 を標的とする薬剤は心機能障害の副作用が認められており、同様に本剤でも注意が必要である。

CLEOPATRA 試験において、心不全等の心障害を発現した症例では、アントラサイクリン系薬剤の治療歴がある患者又は胸部への放射線療法治療歴がある患者が多く認められ、これらが本療法における心障害発現のリスク因子となることが示唆された。なお、APHINITY 試験

及び TRIUMPH 試験において、追加で新たな安全性の懸念が認められなかったため注意喚起の内容に変更はない。

本剤投与中は、心症状の発現状況や重篤度に応じて、適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を確認すること。

#### ＜HER2 陽性転移・再発乳癌＞

LVEF40%未満、あるいは 40～45%で、ベースラインからの LVEF の低下が 10%以上となった場合は、最低 3 週間、本剤とトラスツズマブの投与を延期すること。

投与の再開・中止は、LVEF を再評価した上で、判断すること。

LVEF の回復が見られない場合、治療継続のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ再開を検討すること。

#### ＜HER2 陽性の早期乳癌に対する術前・術後薬物療法、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

LVEF50%未満、ベースラインからの LVEF 低下が 10%以上となった場合は、最低 3 週間、本剤とトラスツズマブの投与を延期すること。

投与の再開・中止は、LVEF を再評価した上で、判断すること。

LVEF の回復が見られない場合、治療継続のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ再開を検討すること。

8.2 「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項解説を参照のこと。

8.3 「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項解説を参照のこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### （1）合併症・既往歴等のある患者

#### 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

#### ＜解説＞

9.1.1 及び 9.1.2 トラスツズマブのように HER2 を標的とする薬剤では心機能障害の副作用が認められており、本剤を含む併用療法で治療を行った場合は心不全等の心障害があらわれるおそれがある。投与される場合はベースラインの LVEF（CLEOPATRA 試験の選択基準 $\geq 50\%$ 、APHINITY 試験の選択基準 $\geq 55\%$ 、TRIUMPH 試験の選択基準 $\geq 50\%$ ）、心電図異常、心疾患の既往を確認し、心機能評価を行った上で、慎重に投与を行うこと。CLEOPATRA 試験ではコントロール不良の高血圧、不安定狭心症、術前・術後薬物療法でのトラスツズマブ投与中又は投与後に LVEF $<50\%$ の患者等を除外した。また、APHINITY 試験では、ハイリスクのコントロール不良な不整脈、心不全又は収縮期機能不全（LVEF $<50\%$ ）の患者等を除外した。TRIUMPH 試験では、コントロール不良の高血圧、コントロール不良な不整脈〔安静時心拍数 $>100$  回/分の頻脈、心室性不整脈、高度の房室ブロック（Mobitz II 型の第 2 度房室ブロック又は第 3 度房室ブロック）〕の患者等を除外した。

9.1.2 「アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者」及び「胸部への放射線治療歴のある患者」CLEOPATRA 試験において、心不全等の心障害を発現した症例では、アントラサイクリン系薬剤の治療歴がある患者又は胸部への放射線療法治療歴がある患者が多く認められ、これらが本療法における心障害発現のリスク因子となることが示唆された。

また、TRYPHAENA 試験では、本剤とアントラサイクリン系薬剤の併用経験はあるものの、化学療法による治療歴のない患者が対象であり、アントラサイクリン系薬剤（エピルビシン）の累積投与量が低かった（最大 300mg/m<sup>2</sup>）ため、使用経験が限られており、安全性は確立されていない。

- (2) 腎機能障害患者  
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者

#### 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]

<解説>

妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験で、本剤の投与により

- ・羊水減少（羊水過少症）
- ・胎児の腎臓の発育遅延（腎形成不全）、及び胎児の外形・内臓・骨格異常
- ・流産
- ・胚・胎児死亡

が認められており、胎児の外形・内臓・骨格異常、流産、胚・胎児死亡は腎臓の形成不全による羊水過少症を誘因とする事象と考えられた。

また、併用薬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。これらのことから、本剤の臨床試験では、本剤を妊婦には使用しないように規定しており、本剤の投与中には適切な避妊を行うように指導すること。

- (5) 妊婦

#### 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]

<解説>

「Ⅷ－6（4）生殖能を有する者」の項参照

- (6) 授乳婦

#### 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。

<解説>

ヒト IgG はヒト母乳中に移行することが知られており、本剤の有効成分も同様と考えられることから、授乳婦に本剤を投与する場合は、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。

- (7) 小児等

#### 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。

<解説>

小児等に対しては使用経験がなく、本剤の安全性は確立していない。

## (8) 高齢者

### 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。

<解説>

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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。

<解説>

「Ⅷ-6（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項解説を参照のこと。

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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]

<解説>

副作用の発現頻度（%）は CLEOPATRA 試験、APHINITY 試験、NEOSPHERE 試験（本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル投与群）、TRYPHAENA 試験及び TRIUMPH 試験で認められた頻度を示した。



このうち、CLEOPATRA 試験、APHINITY 試験及び TRIUMPH 試験の発現頻度は以下のとおりである。

#### 11.1.1 好中球減少症、白血球減少症：

##### <HER2 陽性転移・再発乳癌>

CLEOPATRA 試験において、本剤投与群はプラセボ群との比較で造血障害による好中球減少症、白血球減少症の発現率が高くなった。

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類「血液およびリンパ系障害」における本剤投与群の好中球減少症の発現率は 50.9%、白血球減少症の発現率は 16.7% となった。それに対して、MedDRA の器官別大分類にかかわらず造血器障害の有害事象として生じた白血球減少症の発現率は、本剤投与群が 62.4%、プラセボ群が 58.2% となり、そのうち NCI-CTCAE の Grade 3 以上についてはそれぞれ、58.2%、53.1% であった。また、同じく有害事象としての発熱性好中球減少症の発現率も本剤投与群が 13.8%、プラセボ群が 7.6% と本剤投与群の方が高くなった。

##### <HER2 陽性の早期乳癌に対する術後薬物療法>

APHINITY 試験において、好中球減少症は、本剤投与群では 587 例 (24.8%)、プラセボ群では 562 例 (23.4%) 認められた。好中球数減少は、それぞれ 327 例 (13.8%)、330 例 (13.7%)、および発熱性好中球減少症はそれぞれ 287 例 (12.1%)、266 例 (11.1%) 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>

TRIUMPH 試験において、好中球数減少および白血球数減少は各 1 例 (3.3%) に認められた。

#### 11.1.2 Infusion reaction：

CLEOPATRA 試験において、本剤/プラセボ投与日に発現したすべての有害事象を Infusion reaction と定義した場合の発現率は本剤投与群 82.8% (337/407 例)、プラセボ群で 78.6% (312/397 例) であり、本剤投与群においても高い発現率だった。

また、APHINITY 試験においても、全体として本剤投与群 54.7% (1,293/2,364 例)、プラセボ群 51.3% (1,199/2,335 例) で認められた。

2 回目以降の本剤投与時にも Infusion reaction が発現するため、十分な観察を行うこと。

##### <HER2 陽性転移・再発乳癌>

CLEOPATRA 試験において、本剤/プラセボ投与日に発現した事象のうち、Infusion reaction の症状として認められる悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難などを含む有害事象を Infusion reaction と定義し、集計した。

1 サイクル目、2 サイクル目の Infusion reaction の発現状況は以下のとおりである。

##### CLEOPATRA 試験での 1 サイクル目の Infusion reaction の発現状況

本剤+ハーセプチン+ドセタキセル (407例)		プラセボ+ハーセプチン+ドセタキセル (397例)	
全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
53例 (13.0%)	1例 (0.2%)	39例 (9.8%)	1例 (0.3%)

Grade は CTCAE ver.3.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.14.0 に準拠

##### CLEOPATRA 試験での 2 サイクル目の Infusion reaction の発現状況

本剤+ハーセプチン+ドセタキセル (398例)		プラセボ+ハーセプチン+ドセタキセル (385例)	
全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
55例 (13.8%)	1例 (0.3%)	61例 (15.8%)	4例 (1.0%)

Grade は CTCAE ver.3.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.14.0 に準拠

2 回目以降の本剤投与時にも Infusion reaction が発現するため、十分な観察をすること。

＜HER2 陽性の早期乳癌に対する術後薬物療法＞

APHINITY 試験において、本剤あるいはプラセボ+トラスツズマブ+化学療法の投与日に認められた事象のうち、Infusion reaction の症状として認められる悪寒、発熱、疲労、紅斑、高血圧、呼吸困難などを含む有害事象を Infusion reaction と定義し、集計した。

1 サイクル目、2 サイクル目の Infusion reaction の発現状況は以下のとおりである。

APHINITY 試験での 1 サイクル目の Infusion reaction の発現状況

本剤+ハーセプチン+化学療法 (2,364例)		プラセボ+ハーセプチン+化学療法 (2,335例)	
全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
495例 (20.9%)	28例 (1.2%)	420例 (18.0%)	16例 (0.7%)

Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.19.1 に準拠

APHINITY 試験での 2 サイクル目の Infusion reaction の発現状況

本剤+ハーセプチン+化学療法 (2,329例)		プラセボ+ハーセプチン+化学療法 (2,317例)	
全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
309例 (13.3%)	6例 (0.3%)	291例 (12.6%)	10例 (0.4%)

Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.19.1 に準拠

2 回目以降の本剤投与時にも Infusion reaction が発現するため、十分な観察をすること。

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

TRIUMPH 試験において、本剤の投与日に認められた事象のうち、Infusion reaction の症状として認められる悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難などを含む有害事象を Infusion reaction と定義し、集計した。Infusion reaction は 21 例 (70.0%) に認められ、Grade 3 以上は 1 例 (3.3%) であった。

11.1.3 アナフィラキシー、過敏症：

＜HER2 陽性転移・再発乳癌＞

CLEOPATRA 試験の副作用として、本剤投与群でアナフィラキシーが 4 例 (1.0%)、過敏症が 38 例 (9.3%) 認められた。

＜HER2 陽性の早期乳癌に対する術後薬物療法＞

APHINITY 試験において、因果関係を問わないアナフィラキシー／過敏症は、本剤投与群で 116 例 (4.9%)、プラセボ群で 86 例 (3.6%) 認められた。

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

TRIUMPH 試験では、アナフィラキシー・過敏症に該当する有害事象は認められなかった。

11.1.4 間質性肺疾患：

＜HER2 陽性転移・再発乳癌＞

CLEOPATRA 試験において、間質性肺疾患<sup>\*1</sup>が本剤投与群で 2 例 (0.5%) に認められ、プラセボ群では発現を認めなかった。

なお、広義の「間質性肺疾患」に分類された有害事象としては、本剤投与群で 9 例 (2.2%)、プラセボ群で 6 例 (1.5%) 認められた。本剤投与群のうち、Grade 3 以上は 3 例で、その内訳は間質性肺疾患が 2 例 (0.5%)、肺臓炎が 1 例 (0.2%) であった。

※1：肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺線維症、胞隔炎、細気管支炎、肺毒性を含む

Grade は CTCAE ver.3.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.14.0 に準拠

＜HER2 陽性の早期乳癌に対する術後薬物療法＞

APHINITY 試験において、間質性肺疾患<sup>\*2</sup>は、本剤投与群で 19 例 (0.8%)、プラセボ群で 22 例 (0.9%) に認められた。本剤投与群のうち、Grade 3 以上は 5 例で、その内訳は肺臓炎が 3 例 (0.1%)、間質性肺疾患が 1 例 (<0.1%)、肺線維症が 1 例 (<0.1%) であった。また、本剤投与群では間質性肺疾患による死亡例が 1 例認められている。

※2：肺臓炎、放射線性肺臓炎、間質性肺疾患、放射線による肺損傷、細気管支炎、肺線維症、肺浸潤を含む

GradeはCTCAE ver.4.0に、集計に用いた用語はMedDRA ver.19.1に準拠

〈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〉  
TRIUMPH試験では、間質性肺疾患に該当する有害事象は認められなかった。

### 11.1.5 腫瘍崩壊症候群：

海外臨床試験および国内外の市販後において、本剤との因果関係が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告されている。腫瘍崩壊症候群が発現した場合には、重篤な転帰に至る可能性が考えられるので、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し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

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、肛門そう痒症）、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%）、そう痒症	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、 $\gamma$ -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、けん怠感、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

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<CLEOPATRA 試験>

調査症例数	407
副作用の発現症例数 (%)	396 (97.3)
副作用の発現件数	3,822

副作用名	発現例数	発現率 (%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>313</b>	<b>(76.9)</b>
脱毛症	232	(57.0)
発疹	110	(27.0)
爪の障害	87	(21.4)
そう痒症	42	(10.3)
皮膚乾燥	31	(7.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28	(6.9)
爪甲離床症	16	(3.9)
紅斑	15	(3.7)
皮膚炎	10	(2.5)
皮膚色素過剰	9	(2.2)
ざ瘡様皮膚炎	8	(2.0)
爪毒性	7	(1.7)
爪色素沈着	6	(1.5)
アレルギー性皮膚炎	6	(1.5)
ざ瘡	5	(1.2)
爪ジストロフィー	5	(1.2)
爪破損	5	(1.2)
そう痒性皮疹	4	(1.0)
爪甲脱落症	4	(1.0)
爪変色	4	(1.0)
皮膚病変	3	(0.7)
皮膚剥脱	3	(0.7)
斑状皮疹	3	(0.7)
皮膚亀裂	3	(0.7)
多汗症	2	(0.5)
紅斑性皮疹	2	(0.5)
全身性そう痒症	2	(0.5)
爪痛	2	(0.5)
皮膚毒性	2	(0.5)
皮膚変色	2	(0.5)
皮膚刺激	2	(0.5)
全身性皮疹	1	(0.2)
乾皮症	1	(0.2)
丘疹性皮疹	1	(0.2)
全頭脱毛症	1	(0.2)
皮膚障害	1	(0.2)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)
過角化	1	(0.2)
丘疹	1	(0.2)
光線過敏性反応	1	(0.2)
臍紅斑	1	(0.2)
湿疹	1	(0.2)
水疱	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
剥脱性発疹	1	(0.2)
薬疹	1	(0.2)
痒疹	1	(0.2)
<b>胃腸障害</b>	<b>309</b>	<b>(75.9)</b>
下痢	235	(57.7)
悪心	149	(36.6)
嘔吐	76	(18.7)
口内炎	70	(17.2)
便秘	41	(10.1)
消化不良	29	(7.1)
腹痛	26	(6.4)
上腹部痛	24	(5.9)
口内乾燥	9	(2.2)
肛門の炎症	6	(1.5)
嚥下障害	6	(1.5)
腹部膨満	5	(1.2)
胃食道逆流性疾患	5	(1.2)
口唇炎	5	(1.2)
口腔内潰瘍形成	4	(1.0)
胃炎	4	(1.0)
嚥下痛	4	(1.0)
血便排泄	3	(0.7)
食道炎	3	(0.7)
腹部不快感	3	(0.7)
口腔内痛	2	(0.5)
鼓腸	2	(0.5)
歯肉炎	2	(0.5)
心窩部不快感	2	(0.5)
腹水	2	(0.5)
肛門周囲痛	2	(0.5)
肛門出血	2	(0.5)
歯肉痛	2	(0.5)
舌痛	2	(0.5)
口の錯感覚	2	(0.5)
舌炎	1	(0.2)
下腹部痛	1	(0.2)
歯周病	1	(0.2)
歯肉出血	1	(0.2)
痔核	1	(0.2)
アフタ性口内炎	1	(0.2)
潰瘍性大腸炎	1	(0.2)
過敏性腸症候群	1	(0.2)
口の感覚鈍麻	1	(0.2)
経口毒性	1	(0.2)
口唇腫脹	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
弛緩歯	1	(0.2)
直腸出血	1	(0.2)
歯の知覚過敏	1	(0.2)
便失禁	1	(0.2)
レッチング	1	(0.2)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>296</b>	<b>(72.7)</b>
疲労	126	(31.0)
粘膜の炎症	104	(25.6)
無力症	94	(23.1)
末梢性浮腫	60	(14.7)
浮腫	41	(10.1)
発熱	41	(10.1)
悪寒	28	(6.9)
疼痛	12	(2.9)
顔面浮腫	11	(2.7)
全身性浮腫	8	(2.0)
胸部不快感	6	(1.5)
インフルエンザ様疾患	5	(1.2)
熱感	5	(1.2)
注射部位反応	4	(1.0)
けん怠感	3	(0.7)
胸痛	3	(0.7)
粘膜乾燥	3	(0.7)
乾燥症	2	(0.5)
線維症	1	(0.2)
注入部位変色	1	(0.2)
低体温	1	(0.2)
評価不能の事象	1	(0.2)
溢出	1	(0.2)
炎症	1	(0.2)
顔面痛	1	(0.2)
限局性浮腫	1	(0.2)
腫脹	1	(0.2)
注射部位血管外漏出	1	(0.2)
注入部位静脈炎	1	(0.2)
注入部位そう痒感	1	(0.2)
不快感	1	(0.2)
不明確な障害	1	(0.2)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>265</b>	<b>(65.1)</b>
好中球減少症	204	(50.1)
貧血	74	(18.2)
白血球減少症	68	(16.7)
発熱性好中球減少症	56	(13.8)
リンパ球減少症	6	(1.5)
血小板減少症	5	(1.2)
顆粒球減少症	5	(1.2)
凝固亢進	1	(0.2)
<b>神経系障害</b>	<b>226</b>	<b>(55.5)</b>
末梢性ニューロパチー	79	(19.4)
味覚異常	66	(16.2)
末梢性感覚ニューロパチー	46	(11.3)
頭痛	38	(9.3)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
錯感覚	30	(7.4)
浮動性めまい	24	(5.9)
感覚鈍麻	10	(2.5)
神経毒性	5	(1.2)
多発ニューロパチー	3	(0.7)
味覚消失	3	(0.7)
神経痛	3	(0.7)
失神	2	(0.5)
認知障害	2	(0.5)
記憶障害	2	(0.5)
異常感覚	1	(0.2)
末梢性運動ニューロパチー	1	(0.2)
嗜眠	1	(0.2)
意識レベルの低下	1	(0.2)
健忘	1	(0.2)
ジスキネジー	1	(0.2)
嗅覚錯誤	1	(0.2)
傾眠	1	(0.2)
失神寸前の状態	1	(0.2)
灼熱感	1	(0.2)
神経学的症状	1	(0.2)
知覚過敏	1	(0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.2)
片側頭痛	1	(0.2)
片頭痛	1	(0.2)
味覚減退	1	(0.2)
無嗅覚	1	(0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>158</b>	<b>(38.8)</b>
筋肉痛	78	(19.2)
関節痛	37	(9.1)
四肢痛	31	(7.6)
筋痙縮	18	(4.4)
骨痛	14	(3.4)
背部痛	14	(3.4)
筋骨格痛	8	(2.0)
筋力低下	6	(1.5)
筋骨格系胸痛	2	(0.5)
筋攣縮	2	(0.5)
関節炎	2	(0.5)
顎痛	1	(0.2)
関節腫脹	1	(0.2)
変形性脊椎症	1	(0.2)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>123</b>	<b>(30.2)</b>
食欲減退	104	(25.6)
低カリウム血症	13	(3.2)
体液貯留	8	(2.0)
脱水	4	(1.0)
低マグネシウム血症	4	(1.0)
高脂血症	2	(0.5)
高カリウム血症	2	(0.5)
低ナトリウム血症	2	(0.5)
高尿酸血症	2	(0.5)
低アルブミン血症	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
低リン酸血症	1	(0.2)
細胞死	1	(0.2)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>119</b>	<b>(29.2)</b>
爪囲炎	22	(5.4)
蜂巣炎	9	(2.2)
膀胱炎	8	(2.0)
尿路感染	8	(2.0)
上気道感染	7	(1.7)
咽頭炎	7	(1.7)
鼻炎	6	(1.5)
膿疱性皮膚	6	(1.5)
鼻咽頭炎	4	(1.0)
爪感染	4	(1.0)
肺炎	4	(1.0)
好中球減少性感染	4	(1.0)
外陰腔真菌感染	4	(1.0)
下気道感染	4	(1.0)
口腔カンジダ症	4	(1.0)
カンジダ症	3	(0.7)
皮膚感染	3	(0.7)
外陰部腔カンジダ症	3	(0.7)
腔感染	3	(0.7)
副鼻腔炎	3	(0.7)
毛包炎	3	(0.7)
口腔ヘルペス	2	(0.5)
せつ	2	(0.5)
帯状疱疹	1	(0.2)
爪床感染	1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.2)
麦粒腫	1	(0.2)
インフルエンザ	1	(0.2)
気管支炎	1	(0.2)
真菌感染	1	(0.2)
丹毒	1	(0.2)
単純ヘルペス	1	(0.2)
敗血症性ショック	1	(0.2)
喉頭炎	1	(0.2)
陰部ヘルペス	1	(0.2)
感染性下痢	1	(0.2)
眼感染	1	(0.2)
気管炎	1	(0.2)
気管気管支炎	1	(0.2)
気管支肺炎	1	(0.2)
気道感染	1	(0.2)
歯髄炎	1	(0.2)
真菌性肛門感染	1	(0.2)
創傷感染	1	(0.2)
大腸菌性尿路感染	1	(0.2)
乳腺炎	1	(0.2)
尿路性敗血症	1	(0.2)
白癬感染	1	(0.2)
皮下組織膿瘍	1	(0.2)
皮膚真菌感染	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
ブドウ球菌性肺炎	1	(0.2)
癰	1	(0.2)
リンパ管炎	1	(0.2)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>109</b>	<b>(26.8)</b>
呼吸困難	33	(8.1)
咳嗽	22	(5.4)
鼻出血	20	(4.9)
胸水	13	(3.2)
口腔咽頭痛	11	(2.7)
労作性呼吸困難	9	(2.2)
鼻漏	9	(2.2)
鼻乾燥	8	(2.0)
発声障害	5	(1.2)
鼻の炎症	4	(1.0)
咽頭の炎症	2	(0.5)
喀血	2	(0.5)
間質性肺疾患	2	(0.5)
湿性咳嗽	1	(0.2)
咽喉乾燥	1	(0.2)
肺線維症	1	(0.2)
肺臓炎	1	(0.2)
鼻閉	1	(0.2)
息詰まり感	1	(0.2)
誤嚥性肺炎	1	(0.2)
上気道咳症候群	1	(0.2)
低酸素症	1	(0.2)
肺高血圧症	1	(0.2)
肺塞栓症	1	(0.2)
肺毒性	1	(0.2)
鼻部不快感	1	(0.2)
副鼻腔障害	1	(0.2)
閉塞性気道障害	1	(0.2)
無気肺	1	(0.2)
<b>眼障害</b>	<b>87</b>	<b>(21.4)</b>
流涙増加	46	(11.3)
結膜炎	16	(3.9)
眼乾燥	10	(2.5)
霧視	4	(1.0)
眼脂	3	(0.7)
眼窩周囲浮腫	2	(0.5)
オキュラーサーフェス疾患	2	(0.5)
視力障害	2	(0.5)
眼そう痒症	2	(0.5)
眼部腫脹	2	(0.5)
乾性角結膜炎	2	(0.5)
眼瞼浮腫	1	(0.2)
眼刺激	1	(0.2)
眼痛	1	(0.2)
視力低下	1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)
結膜充血	1	(0.2)
霰粒腫	1	(0.2)
点状角膜炎	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
眼の炎症	1	(0.2)
<b>臨床検査</b>	<b>59</b>	<b>(14.5)</b>
体重減少	23	(5.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11	(2.7)
体重増加	10	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(1.0)
トランスアミナーゼ上昇	3	(0.7)
肝酵素上昇	2	(0.5)
心電図 QT 延長	2	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)
血中尿素増加	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1	(0.2)
駆出率減少	1	(0.2)
血圧上昇	1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ異常	1	(0.2)
血中クレアチニン	1	(0.2)
血中マグネシウム減少	1	(0.2)
血中鉄減少	1	(0.2)
血中尿酸増加	1	(0.2)
血中葉酸減少	1	(0.2)
心電図異常	1	(0.2)
フィブリン D ダイマー増加	1	(0.2)
ヘマトクリット	1	(0.2)
脈拍異常	1	(0.2)
<b>免疫系障害</b>	<b>44</b>	<b>(10.8)</b>
過敏症	23	(5.7)
薬物過敏症	17	(4.2)
アナフィラキシー反応	4	(1.0)
サイトカイン放出症候群	3	(0.7)
<b>血管障害</b>	<b>44</b>	<b>(10.8)</b>
高血圧	13	(3.2)
ほてり	10	(2.5)
潮紅	8	(2.0)
静脈炎	6	(1.5)
リンパ浮腫	5	(1.2)
低血圧	2	(0.5)
充血	2	(0.5)
<b>心臓障害</b>	<b>39</b>	<b>(9.6)</b>
左室機能不全	17	(4.2)
動悸	5	(1.2)
頻脈	4	(1.0)
心嚢液貯留	3	(0.7)
徐脈	3	(0.7)
拡張機能障害	1	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
上室性期外収縮	1	(0.2)
心室性期外収縮	1	(0.2)
洞性頻脈	1	(0.2)
右脚ブロック	1	(0.2)
狭心症	1	(0.2)
上室性頻脈	1	(0.2)
心血管不全	1	(0.2)
心室細動	1	(0.2)
心室性不整脈	1	(0.2)
<b>精神障害</b>	<b>24</b>	<b>(5.9)</b>
不眠症	16	(3.9)
不安	3	(0.7)
うつ病	2	(0.5)
落ち着きのなさ	2	(0.5)
気分変化	1	(0.2)
失見当識	1	(0.2)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>20</b>	<b>(4.9)</b>
無月経	4	(1.0)
膣の炎症	3	(0.7)
性器発疹	2	(0.5)
月経過多	1	(0.2)
乳房炎症	1	(0.2)
不規則月経	1	(0.2)
不正子宮出血	1	(0.2)
陰部そう痒症	1	(0.2)
外陰膣乾燥	1	(0.2)
外陰膣不快感	1	(0.2)
骨盤痛	1	(0.2)
性器出血	1	(0.2)
生殖器の炎症	1	(0.2)
膣部異臭	1	(0.2)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>17</b>	<b>(4.2)</b>
注入に伴う反応	11	(2.7)
切開部位痛	1	(0.2)
熱傷	1	(0.2)
放射線皮膚損傷	1	(0.2)
金属中毒	1	(0.2)
擦過傷	1	(0.2)
サンバーン	1	(0.2)
爪裂離	1	(0.2)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>13</b>	<b>(3.2)</b>
回転性めまい	3	(0.7)
耳鳴	2	(0.5)
耳の障害	2	(0.5)
難聴	1	(0.2)
耳介腫脹	1	(0.2)
耳痛	1	(0.2)
耳閉	1	(0.2)
耳漏	1	(0.2)
聴力低下	1	(0.2)
乗物酔い	1	(0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>12</b>	<b>(2.9)</b>
排尿困難	7	(1.7)

副作用名	発現 例数	発現率 (%)
頻尿	2	(0.5)
急性腎不全	1	(0.2)
蛋白尿	1	(0.2)
尿閉	1	(0.2)
夜間頻尿	1	(0.2)
<b>肝胆道系障害</b>	8	(2.0)
中毒性肝炎	3	(0.7)
肝機能異常	2	(0.5)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.2)
高ビリルビン血症	1	(0.2)
肝臓痛	1	(0.2)
肝炎	1	(0.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）</b>	4	(1.0)
子宮平滑筋腫	1	(0.2)
腫瘍出血	1	(0.2)
新生物	1	(0.2)
皮膚転移	1	(0.2)
<b>外科および内科処置</b>	1	(0.2)
副鼻腔手術	1	(0.2)
<b>内分泌障害</b>	1	(0.2)
甲状腺機能亢進症	1	(0.2)
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>	1	(0.2)
自然流産	1	(0.2)

集計：MedDRA/J ver.14.0 による



<APHINITY 試験>

調査症例数	2,364
副作用の発現症例数 (%)	1,538 (65.1)
副作用の発現件数	9,380

副作用名	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	946	(40.0)
下痢	780	(33.0)
悪心	205	(8.7)
口内炎	128	(5.4)
嘔吐	117	(4.9)
便秘	85	(3.6)
腹痛	69	(2.9)
消化不良	40	(1.7)
上腹部痛	39	(1.6)
口内乾燥	26	(1.1)
胃食道逆流性疾患	24	(1.0)
痔核	21	(0.9)
嚥下障害	10	(0.4)
歯肉出血	10	(0.4)
腹部膨満	9	(0.4)
鼓腸	9	(0.4)
口腔内潰瘍形成	9	(0.4)
口腔内痛	9	(0.4)
胃炎	9	(0.4)
直腸出血	9	(0.4)
腹部不快感	8	(0.3)
消化器痛	8	(0.3)
アフタ性潰瘍	6	(0.3)
肛門の炎症	6	(0.3)
歯痛	5	(0.2)
大腸炎	5	(0.2)
歯肉潰瘍	4	(0.2)
胃拡張	4	(0.2)
舌炎	3	(0.1)
肛門出血	3	(0.1)
痔出血	3	(0.1)
口の錯感覚	3	(0.1)
直腸炎	3	(0.1)
膵臓障害	3	(0.1)
歯肉痛	2	(<0.1)
口唇炎	2	(<0.1)
食道炎	2	(<0.1)
嚥下痛	2	(<0.1)
下腹部痛	2	(<0.1)
肛門周囲痛	2	(<0.1)
軟便	2	(<0.1)
胃腸毒性	2	(<0.1)
口腔障害	2	(<0.1)
小腸炎	2	(<0.1)
裂肛	2	(<0.1)
胃腸出血	1	(<0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	1	(<0.1)
いちご舌	1	(<0.1)
胃腸粘膜障害	1	(<0.1)
胃粘膜紅斑	1	(<0.1)
食道痛	1	(<0.1)
びらん性胃炎	1	(<0.1)
便習慣変化	1	(<0.1)
慢性胃炎	1	(<0.1)
皮膚および皮下組織障害	732	(31.0)
発疹	285	(12.1)
そう痒症	129	(5.5)
脱毛症	118	(5.0)
皮膚乾燥	91	(3.8)
爪の障害	60	(2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52	(2.2)
ざ瘡様皮膚炎	51	(2.2)
斑状丘疹状皮疹	42	(1.8)
爪甲脱落症	32	(1.4)
紅斑	28	(1.2)
爪変色	23	(1.0)
爪破損	17	(0.7)
皮膚亀裂	13	(0.5)
爪甲剥離症	11	(0.5)
爪毒性	11	(0.5)
爪線状隆起	10	(0.4)
湿疹	9	(0.4)
そう痒性皮疹	9	(0.4)
ざ瘡	8	(0.3)
斑状皮疹	8	(0.3)
皮膚色素過剰	6	(0.3)
皮膚剥脱	6	(0.3)
皮膚刺激	6	(0.3)
寝汗	5	(0.2)
皮膚毒性	5	(0.2)
全身性皮疹	5	(0.2)
爪ジストロフィー	4	(0.2)
爪痛	4	(0.2)
水疱	4	(0.2)
光線過敏性反応	4	(0.2)
皮膚潰瘍	4	(0.2)
嵌入爪	4	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	3	(0.1)
色素沈着障害	3	(0.1)
顔面腫脹	3	(0.1)
皮膚変色	3	(0.1)
痂皮	3	(0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
皮膚障害	2	(<0.1)
紅斑性皮疹	2	(<0.1)
水疱性皮膚炎	2	(<0.1)
全身性そう痒症	2	(<0.1)
丘疹性皮疹	2	(<0.1)
薬疹	2	(<0.1)
間擦疹	2	(<0.1)
汗疹	2	(<0.1)
乾癬	2	(<0.1)
皮膚反応	2	(<0.1)
毛細血管拡張症	2	(<0.1)
皮膚疼痛	1	(<0.1)
乾皮症	1	(<0.1)
血管浮腫	1	(<0.1)
紫斑	1	(<0.1)
接触皮膚炎	1	(<0.1)
多形紅斑	1	(<0.1)
中毒性皮疹	1	(<0.1)
剥脱性発疹	1	(<0.1)
癬痕痛	1	(<0.1)
皮膚病変	1	(<0.1)
アトピー性皮膚炎	1	(<0.1)
おむつ皮膚炎	1	(<0.1)
丘疹	1	(<0.1)
丘疹状蕁麻疹	1	(<0.1)
くも状母斑	1	(<0.1)
血性水疱	1	(<0.1)
爪床出血	1	(<0.1)
爪の不快感	1	(<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1	(<0.1)
皮膚萎縮	1	(<0.1)
皮膚しわ	1	(<0.1)
皮膚浮腫	1	(<0.1)
斑	1	(<0.1)
睫毛眉毛脱落症	1	(<0.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>638</b>	<b>(27.0)</b>
疲労	280	(11.8)
無力症	139	(5.9)
末梢性浮腫	94	(4.0)
粘膜の炎症	85	(3.6)
発熱	80	(3.4)
悪寒	28	(1.2)
浮腫	25	(1.1)
疼痛	24	(1.0)
けん怠感	21	(0.9)
粘膜乾燥	14	(0.6)
胸痛	13	(0.5)
インフルエンザ様疾患	13	(0.5)
顔面浮腫	11	(0.5)
胸部不快感	9	(0.4)
評価不能の事象	8	(0.3)
乾燥症	6	(0.3)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
不明確な障害	5	(0.2)
口渇	4	(0.2)
末梢腫脹	3	(0.1)
全身健康状態低下	3	(0.1)
注射部位反応	3	(0.1)
腋窩痛	2	(<0.1)
限局性浮腫	2	(<0.1)
全身性浮腫	2	(<0.1)
カテーテル留置部位発疹	2	(<0.1)
冷感	2	(<0.1)
異物感	2	(<0.1)
粘膜障害	2	(<0.1)
分泌物分泌	1	(<0.1)
カテーテル留置部位疼痛	1	(<0.1)
腫脹	1	(<0.1)
医薬品副作用	1	(<0.1)
顔面痛	1	(<0.1)
腫瘤	1	(<0.1)
小結節	1	(<0.1)
注入部位血管外漏出	1	(<0.1)
泣き	1	(<0.1)
粘膜疹	1	(<0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>365</b>	<b>(15.4)</b>
味覚異常	109	(4.6)
末梢性感覚ニューロパチー	70	(3.0)
頭痛	69	(2.9)
末梢性ニューロパチー	60	(2.5)
浮動性めまい	40	(1.7)
錯感覚	38	(1.6)
神経毒性	22	(0.9)
感覚鈍麻	20	(0.8)
多発ニューロパチー	10	(0.4)
記憶障害	9	(0.4)
傾眠	4	(0.2)
失神	4	(0.2)
振戦	4	(0.2)
知覚過敏	4	(0.2)
失神寸前の状態	4	(0.2)
灼熱感	3	(0.1)
注意力障害	3	(0.1)
味覚消失	3	(0.1)
異常感覚	3	(0.1)
下肢静止不能症候群	2	(<0.1)
坐骨神経痛	2	(<0.1)
健忘	2	(<0.1)
嗜眠	1	(<0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1	(<0.1)
蟻走感	1	(<0.1)
失語症	1	(<0.1)
複合性局所疼痛症候群	1	(<0.1)
平衡障害	1	(<0.1)
アカシジア	1	(<0.1)
運動失調	1	(<0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
顔面神経障害	1	(<0.1)
嗅覚錯誤	1	(<0.1)
自律神経失調	1	(<0.1)
精神的機能障害	1	(<0.1)
第8脳神経病変	1	(<0.1)
頭部動揺	1	(<0.1)
熱性痙攣	1	(<0.1)
脳血管発作	1	(<0.1)
脳出血	1	(<0.1)
パーキンソニズム	1	(<0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(<0.1)
モートン神経痛	1	(<0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>337</b>	<b>(14.3)</b>
関節痛	135	(5.7)
筋肉痛	126	(5.3)
筋痙攣	55	(2.3)
四肢痛	42	(1.8)
背部痛	31	(1.3)
骨痛	26	(1.1)
筋骨格痛	24	(1.0)
筋力低下	12	(0.5)
筋骨格系胸痛	7	(0.3)
筋骨格硬直	5	(0.2)
筋攣縮	5	(0.2)
関節炎	3	(0.1)
脊椎痛	3	(0.1)
頸部痛	2	(<0.1)
四肢不快感	2	(<0.1)
弾発指	2	(<0.1)
顎痛	2	(<0.1)
側腹部痛	1	(<0.1)
関節腫脹	1	(<0.1)
腱鞘炎	1	(<0.1)
指炎	1	(<0.1)
変形性関節症	1	(<0.1)
関節周囲炎	1	(<0.1)
筋緊張	1	(<0.1)
シェーグレン症候群	1	(<0.1)
椎間板障害	1	(<0.1)
末梢関節炎	1	(<0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>324</b>	<b>(13.7)</b>
駆出率減少	106	(4.5)
好中球数減少	76	(3.2)
白血球数減少	72	(3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47	(2.0)
体重減少	36	(1.5)
血小板数減少	30	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	(1.2)
ヘモグロビン減少	29	(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	15	(0.6)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	(0.4)
体重増加	6	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	6	(0.3)
リンパ球数減少	6	(0.3)
血中クレアチニン増加	6	(0.3)
赤血球数減少	6	(0.3)
血中マグネシウム減少	5	(0.2)
血中ビリルビン増加	4	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	4	(0.2)
血中カリウム減少	3	(0.1)
血圧上昇	2	(<0.1)
血中尿酸増加	2	(<0.1)
C-反応性蛋白増加	2	(<0.1)
肝機能検査値上昇	1	(<0.1)
血中尿素増加	1	(<0.1)
心拍数増加	1	(<0.1)
肝酵素上昇	1	(<0.1)
血中リン増加	1	(<0.1)
心電図QT延長	1	(<0.1)
血圧低下	1	(<0.1)
血中リン減少	1	(<0.1)
好中球数	1	(<0.1)
心電図異常T波	1	(<0.1)
体温上昇	1	(<0.1)
トロポニン増加	1	(<0.1)
白血球数増加	1	(<0.1)
ヘマトクリット減少	1	(<0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>284</b>	<b>(12.0)</b>
鼻出血	95	(4.0)
呼吸困難	62	(2.6)
咳嗽	41	(1.7)
鼻漏	34	(1.4)
鼻乾燥	23	(1.0)
口腔咽頭痛	19	(0.8)
鼻の炎症	10	(0.4)
アレルギー性鼻炎	10	(0.4)
上気道咳症候群	10	(0.4)
労作性呼吸困難	7	(0.3)
鼻閉	6	(0.3)
発声障害	6	(0.3)
口腔咽頭不快感	4	(0.2)
鼻痂皮	4	(0.2)
鼻部不快感	3	(0.1)
鼻潰瘍	3	(0.1)
無呼吸	3	(0.1)
咽喉乾燥	2	(<0.1)
くしゃみ	2	(<0.1)
鼻浮腫	2	(<0.1)
湿性咳嗽	2	(<0.1)
喘息	1	(<0.1)
喉頭痛	1	(<0.1)
喉頭浮腫	1	(<0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
肺臓炎	1	(<0.1)
咽喉絞扼感	1	(<0.1)
咽頭知覚不全	1	(<0.1)
肺塞栓症	1	(<0.1)
鼻粘膜障害	1	(<0.1)
頻呼吸	1	(<0.1)
咽頭の炎症	1	(<0.1)
咽頭浮腫	1	(<0.1)
喉頭出血	1	(<0.1)
肺硬化	1	(<0.1)
肺高血圧症	1	(<0.1)
肺障害	1	(<0.1)
肺線維症	1	(<0.1)
鼻中隔潰瘍	1	(<0.1)
鼻痛	1	(<0.1)
鼻粘膜びらん	1	(<0.1)
副鼻腔うっ血	1	(<0.1)
副鼻腔分泌過多	1	(<0.1)
ラ音	1	(<0.1)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>245</b>	<b>(10.4)</b>
爪囲炎	33	(1.4)
鼻炎	24	(1.0)
鼻咽頭炎	20	(0.8)
結膜炎	17	(0.7)
尿路感染	17	(0.7)
膿疱性皮膚疹	15	(0.6)
膀胱炎	13	(0.5)
口角口唇炎	13	(0.5)
気管支炎	8	(0.3)
毛包炎	8	(0.3)
上気道感染	7	(0.3)
咽頭炎	7	(0.3)
帯状疱疹	7	(0.3)
肺炎	7	(0.3)
カンジダ感染	6	(0.3)
皮膚感染	6	(0.3)
爪感染	5	(0.2)
外陰膺真菌感染	5	(0.2)
歯肉炎	4	(0.2)
副鼻腔炎	4	(0.2)
ヘルペスウイルス感染	4	(0.2)
蜂巣炎	4	(0.2)
胃腸炎	4	(0.2)
口腔カンジダ症	4	(0.2)
麦粒腫	3	(0.1)
限局性感染	3	(0.1)
せつ	3	(0.1)
インフルエンザ	2	(<0.1)
口腔ヘルペス	2	(<0.1)
好中球減少性敗血症	2	(<0.1)
口腔真菌感染	2	(<0.1)
喉頭炎	2	(<0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
クロストリジウム・ディフィ イシレ大腸炎	2	(<0.1)
臍炎	2	(<0.1)
真菌感染	2	(<0.1)
粘膜感染	2	(<0.1)
肺感染	2	(<0.1)
鼻前庭炎	2	(<0.1)
膪感染	1	(<0.1)
皮膚真菌感染	1	(<0.1)
ウイルス性上気道感染	1	(<0.1)
感染	1	(<0.1)
歯周炎	1	(<0.1)
乳腺炎	1	(<0.1)
陰部ヘルペス	1	(<0.1)
ウイルス性胃腸炎	1	(<0.1)
ウイルス性咽頭炎	1	(<0.1)
外陰部膪カンジダ症	1	(<0.1)
下気道感染	1	(<0.1)
カテーテル留置部位感染	1	(<0.1)
感染性下痢	1	(<0.1)
感染性皮膚炎	1	(<0.1)
気道感染	1	(<0.1)
胸膜感染	1	(<0.1)
クロストリジウム性大腸炎	1	(<0.1)
口腔感染	1	(<0.1)
肛門直腸感染	1	(<0.1)
肛門膿瘍	1	(<0.1)
骨盤内炎症性疾患	1	(<0.1)
股部白癬	1	(<0.1)
消化管感染	1	(<0.1)
単純ヘルペス	1	(<0.1)
丹毒	1	(<0.1)
爪真菌症	1	(<0.1)
乳房膿瘍	1	(<0.1)
尿路性敗血症	1	(<0.1)
膿痂疹	1	(<0.1)
皮膚カンジダ	1	(<0.1)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症 候群	1	(<0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1	(<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1	(<0.1)
ライノウイルス感染	1	(<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(<0.1)
レンサ球菌性膿皮症	1	(<0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>223</b>	<b>(9.4)</b>
貧血	108	(4.6)
好中球減少症	83	(3.5)
白血球減少症	33	(1.4)
発熱性好中球減少症	31	(1.3)
血小板減少症	30	(1.3)
白血球増加症	5	(0.2)
リンパ球減少症	4	(0.2)
骨髄機能不全	3	(0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
有熱性骨髄無形成	3	(0.1)
顆粒球減少症	2	(<0.1)
汎血球減少症	2	(<0.1)
鉄欠乏性貧血	1	(<0.1)
リンパ節症	1	(<0.1)
血小板増加症	1	(<0.1)
播種性血管内凝固	1	(<0.1)
溶血性貧血	1	(<0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>187</b>	<b>(7.9)</b>
食欲減退	109	(4.6)
低マグネシウム血症	37	(1.6)
低カリウム血症	23	(1.0)
脱水	23	(1.0)
低リン酸血症	10	(0.4)
低カルシウム血症	7	(0.3)
高尿酸血症	3	(0.1)
低ナトリウム血症	3	(0.1)
低アルブミン血症	3	(0.1)
体液貯留	2	(<0.1)
電解質失調	2	(<0.1)
高血糖	1	(<0.1)
過小食	1	(<0.1)
血液量減少症	1	(<0.1)
高カリウム血症	1	(<0.1)
高カルシウム血症	1	(<0.1)
高コレステロール血症	1	(<0.1)
細胞死	1	(<0.1)
鉄欠乏	1	(<0.1)
<b>眼障害</b>	<b>143</b>	<b>(6.0)</b>
流涙増加	74	(3.1)
眼乾燥	30	(1.3)
視力低下	6	(0.3)
眼痛	6	(0.3)
霧視	4	(0.2)
眼瞼浮腫	4	(0.2)
眼瞼炎	4	(0.2)
眼球乾燥症	3	(0.1)
眼そう痒症	3	(0.1)
硝子体浮遊物	3	(0.1)
眼球浮腫	3	(0.1)
眼刺激	2	(<0.1)
眼瞼痙攣	2	(<0.1)
角膜炎	2	(<0.1)
霰粒腫	2	(<0.1)
視力障害	2	(<0.1)
眼瞼紅斑	2	(<0.1)
眼部不快感	1	(<0.1)
眼脂	1	(<0.1)
視神経障害	1	(<0.1)
眼窩周囲浮腫	1	(<0.1)
眼部腫脹	1	(<0.1)
眼の障害	1	(<0.1)
円錐角膜	1	(<0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
眼精疲労	1	(<0.1)
結膜出血	1	(<0.1)
マイボーム腺機能不全	1	(<0.1)
眼のアレルギー	1	(<0.1)
翼状片	1	(<0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>108</b>	<b>(4.6)</b>
動悸	31	(1.3)
心不全	31	(1.3)
頻脈	15	(0.6)
心嚢液貯留	6	(0.3)
洞性徐脈	4	(0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	3	(0.1)
心房細動	3	(0.1)
狭心症	3	(0.1)
期外収縮	2	(<0.1)
左脚ブロック	2	(<0.1)
上室性期外収縮	2	(<0.1)
心筋梗塞	2	(<0.1)
心障害	2	(<0.1)
洞性頻脈	1	(<0.1)
心筋症	1	(<0.1)
うっ血性心不全	1	(<0.1)
三尖弁疾患	1	(<0.1)
心室性不整脈	1	(<0.1)
心筋虚血	1	(<0.1)
左室肥大	1	(<0.1)
徐脈	1	(<0.1)
上室性頻脈	1	(<0.1)
心臓弁閉鎖不全	1	(<0.1)
心不快感	1	(<0.1)
大動脈弁硬化症	1	(<0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(<0.1)
プリンツメタル狭心症	1	(<0.1)
<b>血管障害</b>	<b>88</b>	<b>(3.7)</b>
ほてり	40	(1.7)
高血圧	19	(0.8)
潮紅	12	(0.5)
静脈炎	3	(0.1)
低血圧	3	(0.1)
塞栓症	2	(<0.1)
起立性低血圧	1	(<0.1)
血管炎	1	(<0.1)
リンパ浮腫	1	(<0.1)
血管痛	1	(<0.1)
四肢静脈血栓症	1	(<0.1)
出血	1	(<0.1)
蒼白	1	(<0.1)
末梢冷感	1	(<0.1)
血管拡張	1	(<0.1)
充血	1	(<0.1)
静脈瘤	1	(<0.1)
末梢静脈疾患	1	(<0.1)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>69</b>	<b>(2.9)</b>

副作用名	発現例数	発現率 (%)
注入に伴う反応	54	(2.3)
放射線皮膚損傷	8	(0.3)
皮膚擦過傷	2	(<0.1)
熱傷	1	(<0.1)
口腔熱傷	1	(<0.1)
四肢損傷	1	(<0.1)
処置後腫脹	1	(<0.1)
処置によるめまい	1	(<0.1)
中毒	1	(<0.1)
凍瘡	1	(<0.1)
<b>精神障害</b>	<b>68</b>	<b>(2.9)</b>
不眠症	41	(1.7)
うつ病	13	(0.5)
不安	7	(0.3)
睡眠障害	3	(0.1)
気分変化	2	(<0.1)
リビドー減退	1	(<0.1)
気分動揺	1	(<0.1)
抑うつ気分	1	(<0.1)
感情障害	1	(<0.1)
器質性脳症候群	1	(<0.1)
錯乱状態	1	(<0.1)
自殺念慮	1	(<0.1)
自尊心低下	1	(<0.1)
情動障害	1	(<0.1)
適応障害	1	(<0.1)
妄想	1	(<0.1)
易刺激性	1	(<0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>47</b>	<b>(2.0)</b>
外陰腫乾燥	11	(0.5)
乳房痛	9	(0.4)
不規則月経	5	(0.2)
膣分泌物	5	(0.2)
無月経	3	(0.1)
陰部そう痒症	2	(<0.1)
月経過多	2	(<0.1)
乳房浮腫	2	(<0.1)
性交困難	1	(<0.1)
骨盤痛	1	(<0.1)
性器潰瘍形成	1	(<0.1)
外陰腫そう痒症	1	(<0.1)
月経障害	1	(<0.1)
乳房硬結	1	(<0.1)
乳房不快感	1	(<0.1)
会陰痛	1	(<0.1)
外陰腫痛	1	(<0.1)
女性外陰部潰瘍	1	(<0.1)
膣の炎症	1	(<0.1)
乳房腫瘍	1	(<0.1)
閉経期障害	1	(<0.1)
閉経期症状	1	(<0.1)
勃起不全	1	(<0.1)
<b>免疫系障害</b>	<b>34</b>	<b>(1.4)</b>

副作用名	発現例数	発現率 (%)
過敏症	29	(1.2)
薬物過敏症	4	(0.2)
季節性アレルギー	1	(<0.1)
免疫応答低下	1	(<0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>24</b>	<b>(1.0)</b>
排尿困難	7	(0.3)
頻尿	5	(0.2)
尿路痛	3	(0.1)
非感染性膀胱炎	2	(<0.1)
急性腎障害	2	(<0.1)
膀胱不快感	2	(<0.1)
血尿	1	(<0.1)
尿意切迫	1	(<0.1)
腎不全	1	(<0.1)
尿管結石症	1	(<0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>19</b>	<b>(0.8)</b>
回転性めまい	8	(0.3)
耳鳴	8	(0.3)
耳痛	2	(<0.1)
メニエール病	1	(<0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>18</b>	<b>(0.8)</b>
肝機能異常	6	(0.3)
肝胆道系疾患	4	(0.2)
肝損傷	3	(0.1)
脂肪肝	2	(<0.1)
肝毒性	1	(<0.1)
肝障害	1	(<0.1)
高ビリルビン血症	1	(<0.1)
胆汁うっ滞	1	(<0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	(<0.1)
子宮平滑筋種	1	(<0.1)
<b>外科および内科処置</b>	<b>1</b>	<b>(&lt;0.1)</b>
デンタルケア	1	(<0.1)
<b>社会環境</b>	<b>1</b>	<b>(&lt;0.1)</b>
閉経	1	(<0.1)

集計：MedDRA/J ver. 19.1 による

<NEOSPHERE 試験：「本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル」投与群>

調査症例数	107
副作用の発現症例数 (%)	102 (95.3)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
<b>胃腸障害</b>	<b>78</b>	<b>(72.9)</b>
下痢	46	(43.0)
悪心	37	(34.6)
嘔吐	12	(11.2)
口内炎	17	(15.9)
腹痛	4	(3.7)
便秘	3	(2.8)
上腹部痛	4	(3.7)
消化不良	3	(2.8)
痔核	2	(1.9)
口腔内潰瘍形成	2	(1.9)
口唇乾燥	1	(0.9)
嚥下痛	1	(0.9)
肛門そう痒症	1	(0.9)
口腔内出血	1	(0.9)
口腔浮腫	1	(0.9)
食道潰瘍	1	(0.9)
口腔内不快感	1	(0.9)
逆流性食道炎	1	(0.9)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>81</b>	<b>(75.7)</b>
脱毛症	68	(63.6)
発疹	26	(24.3)
爪の障害	4	(3.7)
そう痒症	1	(0.9)
ざ瘡	4	(3.7)
紅斑	4	(3.7)
皮膚乾燥	2	(1.9)
蕁麻疹	3	(2.8)
皮膚色素過剰	3	(2.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	(2.8)
ざ瘡様皮膚炎	3	(2.8)
多汗症	1	(0.9)
皮膚毒性	1	(0.9)
爪毒性	2	(1.9)
皮膚反応	2	(1.9)
爪変色	1	(0.9)
丘疹	1	(0.9)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>59</b>	<b>(55.1)</b>
疲労	20	(18.7)
粘膜の炎症	24	(22.4)
無力症	20	(18.7)
発熱	10	(9.3)
注入に伴う反応	6	(5.6)
悪寒	4	(3.7)
末梢性浮腫	2	(1.9)
疼痛	1	(0.9)
冷感	1	(0.9)
粘膜乾燥	2	(1.9)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>59</b>	<b>(55.1)</b>
好中球減少症	54	(50.5)
白血球減少症	9	(8.4)
発熱性好中球減少症	9	(8.4)
貧血	1	(0.9)
顆粒球減少症	1	(0.9)
血小板減少症	1	(0.9)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>33</b>	<b>(30.8)</b>
筋肉痛	21	(19.6)
関節痛	5	(4.7)
骨痛	6	(5.6)
筋骨格痛	2	(1.9)
背部痛	2	(1.9)
四肢痛	1	(0.9)
筋痙縮	1	(0.9)
筋攣縮	1	(0.9)
顎痛	1	(0.9)
<b>神経系障害</b>	<b>32</b>	<b>(29.9)</b>
頭痛	8	(7.5)
味覚異常	15	(14.0)
末梢性感覚ニューロパチー	9	(8.4)
末梢性ニューロパチー	4	(3.7)
浮動性めまい	1	(0.9)
神経毒性	1	(0.9)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>12</b>	<b>(11.2)</b>
上気道感染	2	(1.9)
尿路感染	1	(0.9)
毛包炎	4	(3.7)
鼻炎	2	(1.9)
胃腸炎	1	(0.9)
急性腎盂腎炎	1	(0.9)
好中球減少性感染	1	(0.9)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>16</b>	<b>(15.0)</b>
鼻出血	7	(6.5)
口腔咽頭痛	4	(3.7)
呼吸困難	1	(0.9)
鼻漏	2	(1.9)
鼻閉	1	(0.9)
咽喉乾燥	1	(0.9)
喀血	1	(0.9)
鼻の炎症	1	(0.9)
鼻粘膜障害	1	(0.9)
副鼻腔障害	1	(0.9)
咽喉刺激感	1	(0.9)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>2</b>	<b>(1.9)</b>
創傷	2	(1.9)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>16</b>	<b>(15.0)</b>
食欲減退	15	(14.0)
低カリウム血症	1	(0.9)

副作用名	発現 例数	発現率 (%)
<b>血管障害</b>	4	(3.7)
潮紅	2	(1.9)
高血圧	1	(0.9)
低血圧	2	(1.9)
<b>生殖系および乳房障害</b>	7	(6.5)
不規則月経	1	(0.9)
無月経	3	(2.8)
外陰腔乾燥	1	(0.9)
膣分泌物	1	(0.9)
膣出血	1	(0.9)
閉経期症状	1	(0.9)
<b>精神障害</b>	4	(3.7)
不眠症	4	(3.7)
<b>眼障害</b>	7	(6.5)
流涙増加	4	(3.7)
結膜炎	1	(0.9)
眼充血	1	(0.9)
眼瞼浮腫	1	(0.9)
<b>心臓障害</b>	8	(7.5)
動悸	2	(1.9)
左室機能不全	3	(2.8)
頻脈	1	(0.9)
第一度房室ブロック	1	(0.9)
心嚢液貯留	1	(0.9)
<b>臨床検査</b>	3	(2.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)
ヘモグロビン減少	1	(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.9)
<b>免疫系障害</b>	6	(5.6)
薬物過敏症	6	(5.6)
<b>腎および尿路障害</b>	1	(0.9)
排尿困難	1	(0.9)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1	(0.9)
腫瘍疼痛	1	(0.9)
<b>肝胆道系障害</b>	1	(0.9)
劇症肝炎	1	(0.9)

集計：MedDRA/J ver.12.1による



<TRYPHAENA 試験>

	A 群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per	B 群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per	C 群 <sup>※3</sup> TCH+Per
調査症例数	72	75	76
副作用の発現症例数(%)	72 (100.0)	71 (94.7)	76 (100.0)

副作用名	A 群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B 群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per		C 群 <sup>※3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
胃腸障害	62	(86.1)	60	(80.0)	62	(81.6)
下痢	44	(61.1)	43	(57.3)	51	(67.1)
悪心	38	(52.8)	39	(52.0)	34	(44.7)
嘔吐	29	(40.3)	25	(33.3)	29	(38.2)
便秘	7	(9.7)	11	(14.7)	6	(7.9)
消化不良	14	(19.4)	6	(8.0)	13	(17.1)
口内炎	10	(13.9)	11	(14.7)	9	(11.8)
腹痛	2	(2.8)	5	(6.7)	3	(3.9)
上腹部痛	4	(5.6)	3	(4.0)	1	(1.3)
口内乾燥	3	(4.2)	2	(2.7)	5	(6.6)
痔核	1	(1.4)	1	(1.3)		
口腔内痛	1	(1.4)	4	(5.3)	2	(2.6)
口腔内潰瘍形成	1	(1.4)	2	(2.7)	2	(2.6)
腹部膨満	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.3)
痔出血	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.6)
アフタ性口内炎	2	(2.8)	1	(1.3)	1	(1.3)
口唇炎	2	(2.8)			2	(2.6)
歯肉炎	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.3)
肛門の炎症	2	(2.8)	1	(1.3)		
嚥下障害	1	(1.4)	1	(1.3)		
歯肉痛	1	(1.4)			1	(1.3)
血便排泄	1	(1.4)			1	(1.3)
食道炎			2	(2.7)		
流涎過多			1	(1.3)	1	(1.3)
腹部不快感			1	(1.3)		
下腹部痛			1	(1.3)		
裂肛	1	(1.4)				
肛門そう痒症			1	(1.3)		
肛門潰瘍			1	(1.3)		
おくび			1	(1.3)		
変色便			1	(1.3)		
鼓腸	1	(1.4)				
胃炎	1	(1.4)				
舌痛					1	(1.3)
口唇腫脹			1	(1.3)		
口腔内出血			1	(1.3)		
直腸しぶり					1	(1.3)
小腸閉塞					1	(1.3)
舌変色	1	(1.4)				
舌潰瘍					1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	50	(69.4)	50	(66.7)	56	(73.7)
脱毛症	35	(48.6)	39	(52.0)	41	(53.9)
発疹	10	(13.9)	6	(8.0)	14	(18.4)

副作用名	A群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per		C群 <sup>※3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
爪の障害	7	(9.7)	5	(6.7)	7	(9.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5	(6.9)	8	(10.7)	6	(7.9)
皮膚乾燥	3	(4.2)	6	(8.0)	6	(7.9)
紅斑	4	(5.6)	1	(1.3)	3	(3.9)
そう痒症	2	(2.8)	3	(4.0)	1	(1.3)
多汗症	1	(1.4)			1	(1.3)
皮膚反応	2	(2.8)	1	(1.3)		
寝汗					1	(1.3)
ざ瘡	1	(1.4)			2	(2.6)
爪変色	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.3)
皮膚色素過剰	2	(2.8)	1	(1.3)		
皮膚炎			2	(2.7)		
ざ瘡様皮膚炎	1	(1.4)			1	(1.3)
斑状皮疹	1	(1.4)	1	(1.3)		
爪甲離床症	1	(1.4)				
皮膚剥脱			1	(1.3)		
顔面腫脹	1	(1.4)				
水疱	1	(1.4)				
多形紅斑	1	(1.4)				
剥脱性発疹					1	(1.3)
爪床障害			1	(1.3)		
爪色素沈着	1	(1.4)				
爪毒性					1	(1.3)
爪痛					1	(1.3)
点状出血					1	(1.3)
光線過敏性反応					1	(1.3)
色素沈着障害					1	(1.3)
紅斑性皮疹					1	(1.3)
皮膚障害					1	(1.3)
皮膚刺激	1	(1.4)				
皮膚腫瘍					1	(1.3)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>52</b>	<b>(72.2)</b>	<b>42</b>	<b>(56.0)</b>	<b>59</b>	<b>(77.6)</b>
好中球減少症	37	(51.4)	35	(46.7)	37	(48.7)
貧血	13	(18.1)	6	(8.0)	27	(35.5)
白血球減少症	16	(22.2)	12	(16.0)	13	(17.1)
発熱性好中球減少症	13	(18.1)	7	(9.3)	13	(17.1)
血小板減少症	5	(6.9)	1	(1.3)	23	(30.3)
リンパ節症					2	(2.6)
大球性貧血					1	(1.3)
白血球増加症					1	(1.3)
リンパ球減少症	1	(1.4)				
正色素性正球性貧血	1	(1.4)				
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>39</b>	<b>(54.2)</b>	<b>46</b>	<b>(61.3)</b>	<b>53</b>	<b>(69.7)</b>
疲労	24	(33.3)	25	(33.3)	29	(38.2)
粘膜の炎症	15	(20.8)	13	(17.3)	13	(17.1)
発熱	10	(13.9)	4	(5.3)	7	(9.2)
無力症	7	(9.7)	11	(14.7)	10	(13.2)
末梢性浮腫	5	(6.9)	3	(4.0)	4	(5.3)
疼痛	2	(2.8)	7	(9.3)	1	(1.3)
悪寒	3	(4.2)			6	(7.9)

副作用名	A群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per		C群 <sup>※3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
胸部不快感	2	(2.8)	1	(1.3)	2	(2.6)
けん怠感			2	(2.7)	3	(3.9)
浮腫	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.6)
インフルエンザ様疾患			1	(1.3)	2	(2.6)
全身健康状態低下			1	(1.3)	2	(2.6)
医薬品副作用	1	(1.4)	1	(1.3)		
歩行障害	2	(2.8)				
カテーテル留置部位発疹					1	(1.3)
低体温					1	(1.3)
粘膜乾燥	1	(1.4)				
乾燥症					1	(1.3)
<b>神経系障害</b>	<b>25</b>	<b>(34.7)</b>	<b>28</b>	<b>(37.3)</b>	<b>33</b>	<b>(43.4)</b>
頭痛	9	(12.5)	7	(9.3)	9	(11.8)
味覚異常	7	(9.7)	7	(9.3)	15	(19.7)
浮動性めまい	6	(8.3)	3	(4.0)	7	(9.2)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(4.2)	6	(8.0)	4	(5.3)
末梢性ニューロパチー	4	(5.6)	1	(1.3)	8	(10.5)
錯感覚	2	(2.8)	2	(2.7)	3	(3.9)
多発ニューロパチー	2	(2.8)	1	(1.3)	3	(3.9)
失神			1	(1.3)		
感覚鈍麻			2	(2.7)	1	(1.3)
嗜眠	2	(2.8)	1	(1.3)		
記憶障害			3	(4.0)		
味覚消失	1	(1.4)			1	(1.3)
蟻走感	1	(1.4)			1	(1.3)
下肢静止不能症候群	1	(1.4)				
無嗅覚					1	(1.3)
注意力障害					1	(1.3)
異常感覚					1	(1.3)
片側頭痛			1	(1.3)		
神経毒性	1	(1.4)				
嗅覚錯誤					1	(1.3)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>16</b>	<b>(22.2)</b>	<b>11</b>	<b>(14.7)</b>	<b>20</b>	<b>(26.3)</b>
鼻咽頭炎					2	(2.6)
尿路感染	3	(4.2)	2	(2.7)	3	(3.9)
鼻炎	5	(6.9)	1	(1.3)	4	(5.3)
上気道感染			1	(1.3)		
膀胱炎					1	(1.3)
口腔カンジダ症			2	(2.7)	1	(1.3)
外陰部炎	2	(2.8)				
咽頭炎	1	(1.4)				
肺炎					1	(1.3)
毛包炎			1	(1.3)	1	(1.3)
せつ			1	(1.3)	1	(1.3)
下気道感染	2	(2.8)				
爪感染			1	(1.3)	1	(1.3)
好中球減少性感染			1	(1.3)	1	(1.3)
口腔ヘルペス	1	(1.4)			1	(1.3)
膿疱性皮疹			1	(1.3)	1	(1.3)
皮下組織膿瘍	2	(2.8)				

副作用名	A群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per		C群 <sup>※3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
気管支炎					1	(1.3)
カテーテル留置部位感染	1	(1.4)				
蜂巣炎					1	(1.3)
感染					1	(1.3)
喉頭炎	1	(1.4)				
限局性感染	1	(1.4)				
爪囲炎					1	(1.3)
皮膚感染	1	(1.4)				
扁桃炎					1	(1.3)
カンジダ症			1	(1.3)		
クロストリジウム感染	1	(1.4)				
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎					1	(1.3)
眼感染	1	(1.4)				
熱性感染症	1	(1.4)				
皮膚真菌感染	1	(1.4)				
胃腸炎			1	(1.3)		
陰部ヘルペス	1	(1.4)				
肺膿瘍	1	(1.4)				
好中球減少性敗血症					1	(1.3)
口腔真菌感染			1	(1.3)		
偽膜性大腸炎	1	(1.4)				
ウイルス性気道感染	1	(1.4)				
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>24</b>	<b>(33.3)</b>	<b>21</b>	<b>(28.0)</b>	<b>14</b>	<b>(18.4)</b>
筋肉痛	8	(11.1)	5	(6.7)	5	(6.6)
関節痛	8	(11.1)	6	(8.0)	4	(5.3)
背部痛	4	(5.6)	2	(2.7)		
筋骨格痛	3	(4.2)	3	(4.0)	3	(3.9)
四肢痛			3	(4.0)	1	(1.3)
筋痙縮			3	(4.0)	2	(2.6)
骨痛	3	(4.2)	1	(1.3)	1	(1.3)
筋攣縮					1	(1.3)
筋骨格系胸痛					1	(1.3)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>16</b>	<b>(22.2)</b>	<b>15</b>	<b>(20.0)</b>	<b>18</b>	<b>(23.7)</b>
鼻出血	7	(9.7)	4	(5.3)	7	(9.2)
呼吸困難	3	(4.2)	3	(4.0)	4	(5.3)
口腔咽頭痛	3	(4.2)	3	(4.0)	6	(7.9)
咳嗽	3	(4.2)	2	(2.7)	1	(1.3)
鼻漏			4	(5.3)	3	(3.9)
咽頭の炎症			2	(2.7)	2	(2.6)
労作性呼吸困難	3	(4.2)				
鼻乾燥					3	(3.9)
鼻潰瘍					1	(1.3)
咽喉乾燥					1	(1.3)
しゃっくり	1	(1.4)				
鼻部不快感					1	(1.3)
胸水	1	(1.4)				
肺臓炎			1	(1.3)		
肺塞栓症	1	(1.4)				
呼吸障害	1	(1.4)				
鼻痛	1	(1.4)				

副作用名	A群 <sup>※1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B群 <sup>※2</sup> FEC→T+H+Per		C群 <sup>※3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
<b>代謝および栄養障害</b>	16	(22.2)	12	(16.0)	22	(28.9)
食欲減退	14	(19.4)	8	(10.7)	14	(18.4)
低カリウム血症	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(3.9)
脱水			3	(4.0)	2	(2.6)
低マグネシウム血症	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(3.9)
体液貯留	1	(1.4)	1	(1.3)		
電解質失調					1	(1.3)
低ナトリウム血症			1	(1.3)		
過小食					1	(1.3)
血液量減少症	1	(1.4)				
食欲亢進			1	(1.3)		
<b>臨床検査</b>	12	(16.7)	10	(13.3)	20	(26.3)
ヘモグロビン減少	6	(8.3)	4	(5.3)	7	(9.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(6.9)	2	(2.7)	7	(9.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(5.6)	2	(2.7)	4	(5.3)
体重減少	3	(4.2)	3	(4.0)	2	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					2	(2.6)
心拍数不整					2	(2.6)
肝機能検査異常	1	(1.4)			1	(1.3)
血中クレアチニン増加					1	(1.3)
血中カリウム減少					1	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加					1	(1.3)
フィブリンDダイマー増加			1	(1.3)		
心拍数増加			1	(1.3)		
好中球数減少					1	(1.3)
血小板数減少					1	(1.3)
白血球数					1	(1.3)
白血球数減少					1	(1.3)
<b>精神障害</b>	6	(8.3)	6	(8.0)	5	(6.6)
不眠症	5	(6.9)	4	(5.3)	5	(6.6)
うつ病			1	(1.3)		
気分変化			2	(2.7)		
抑うつ気分	1	(1.4)				
<b>血管障害</b>	4	(5.6)	5	(6.7)	9	(11.8)
ほてり			2	(2.7)	2	(2.6)
低血圧	1	(1.4)	2	(2.7)	2	(2.6)
高血圧	1	(1.4)			1	(1.3)
血腫					1	(1.3)
潮紅			1	(1.3)	1	(1.3)
血栓性静脈炎	1	(1.4)			1	(1.3)
静脈痛	1	(1.4)				
静脈炎					1	(1.3)
表在性静脈炎					1	(1.3)
<b>眼障害</b>	12	(16.7)	6	(8.0)	10	(13.2)
流涙増加	9	(12.5)	3	(4.0)	4	(5.3)
結膜炎	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.6)
眼瞼浮腫					4	(5.3)
眼乾燥	1	(1.4)			2	(2.6)
霧視	1	(1.4)			1	(1.3)

副作用名	A群※ <sup>1</sup> FEC+H+Per →T+H+Per		B群※ <sup>2</sup> FEC→T+H+Per		C群※ <sup>3</sup> TCH+Per	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
視力障害	2	(2.8)			1	(1.3)
眼痛			1	(1.3)	1	(1.3)
眼刺激			1	(1.3)		
黄斑症					1	(1.3)
視神経症	1	(1.4)				
生殖系および乳房障害	2	(2.8)	4	(5.3)	4	(5.3)
無月経	1	(1.4)			1	(1.3)
不規則月経			1	(1.3)	1	(1.3)
膣の炎症	1	(1.4)			1	(1.3)
陰部そう痒症			1	(1.3)		
月経困難症			1	(1.3)		
生殖器痛			1	(1.3)		
膣出血					1	(1.3)
心臓障害	4	(5.6)	4	(5.3)	4	(5.3)
左室機能不全	4	(5.6)	3	(4.0)	2	(2.6)
頻脈					2	(2.6)
拡張機能障害	1	(1.4)	1	(1.3)		
心血管障害					1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.8)			5	(6.6)
注入に伴う反応	2	(2.8)			2	(2.6)
静脈損傷					2	(2.6)
挫傷					1	(1.3)
外傷後疼痛					1	(1.3)
血管損傷					1	(1.3)
免疫系障害	7	(9.7)	1	(1.3)	7	(9.2)
薬物過敏症	7	(9.7)	1	(1.3)	7	(9.2)
腎および尿路障害	1	(1.4)			2	(2.6)
排尿困難					2	(2.6)
白血球尿					1	(1.3)
多尿	1	(1.4)				
耳および迷路障害	1	(1.4)			1	(1.3)
難聴					1	(1.3)
耳鳴	1	(1.4)				
肝胆道系障害			1	(1.3)		
肝毒性			1	(1.3)		
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			1	(1.3)		
腫瘍疼痛			1	(1.3)		

集計：MedDRA/Jver.14.0による

T：ドセタキセル、H：トラスツズマブ、Per：ペルツズマブ、FEC：5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド、  
TCH：T+カルボプラチン+H

※1：FEC+Per+Hを、3週間を1サイクルとして3サイクル、次いでT+Per+Hを、3週間を1サイクルとして3サイクル投与。

※2：FECを、3週間を1サイクルとして3サイクル、次いでT+Per+Hを、3週間を1サイクルとして3サイクル投与。

※3：TCH+Perを、3週間を1サイクルとして6サイクル投与。

<TRIUMPH 試験>

調査症例数	30
副作用の発現症例数 (%)	21 (70.0)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
<b>胃腸障害</b>	13	(43.3)
下痢	11	(36.7)
口内炎	4	(13.3)
悪心	2	(6.7)
上腹部痛	1	(3.3)
腹痛	1	(3.3)
嘔吐	1	(3.3)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	7	(23.3)
注入に伴う反応	7	(23.3)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	6	(20.0)
けん怠感	3	(10.0)
発熱	1	(3.3)
疲労	1	(3.3)
末梢性浮腫	1	(3.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	6	(20.0)
発疹	2	(6.7)
ざ瘡様皮膚炎	1	(3.3)
全身性剥脱性皮膚炎	1	(3.3)
爪甲脱落症	1	(3.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(3.3)
皮膚乾燥	1	(3.3)
<b>臨床検査</b>	5	(16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.3)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
駆出率減少	1	(3.3)
血小板数減少	1	(3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(3.3)
好中球数減少	1	(3.3)
白血球数減少	1	(3.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	3	(10.0)
食欲減退	2	(6.7)
高尿酸血症	1	(3.3)
<b>感染症および寄生虫症</b>	1	(3.3)
爪囲炎	1	(3.3)
<b>眼障害</b>	1	(3.3)
ドライアイ	1	(3.3)
<b>血管障害</b>	1	(3.3)
高血圧	1	(3.3)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1	(3.3)
鼻出血	1	(3.3)
<b>心臓障害</b>	1	(3.3)
狭心症	1	(3.3)
<b>神経系障害</b>	1	(3.3)
味覚不全	1	(3.3)

集計：MedDRA/J ver.23.0 による  
本剤との因果関係が否定できない事象を掲載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。</p> <p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b></p> <p>14.2.1 本剤投与時には、他剤との混注をしないこと。</p>
---

<解説>

CLEOPATRA 試験実施時の使用方法に準じている。

日局生理食塩液以外の溶剤については、溶解に関わるデータを取得していないので使用しないこと。安定性、無菌性、安全性の観点より、遵守すること。

本剤は点滴静注用製剤であり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。また、調製時に日局生理食塩液にて希釈した後、不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

<解説>

CLEOPATRA 試験では、9 週ごとに抗体検査を行い、本剤投与群 407 例中 386 例で投与後に抗ペルツズマブ抗体評価用試料が得られ、この内 11 例（2.8%）が陽性を示した。なお、抗ペルツズマブ抗体陽性例 11 例中 1 例は投与前の採血時点でも陽性であった。プラセボ群では、397 例中 372 例でプラセボ投与後に抗ペルツズマブ抗体評価用試料が得られ、この内、陽性を示した患者は 372 例中 23 例（6.2%）で、うち 6 例は投与前の採血時点でも陽性で、2 例は投与前が欠測であった。

本剤投与群では、陽性例 11 例中 1 例に Grade 4 のアナフィラキシー反応が認められ、そのため治験薬の投与を中止した。ただし、本剤を投与した Day 1 ではなく、トラスツズマブとドセタキセル水和物を投与した Day 2 の発現であったことから、本剤とは関連しないと判断された。その他、本剤投与群で過敏症又は薬物過敏症を発現した患者が 2 例認められた。うち 1 例は、Day 43 に Grade 3 の過敏症を発現したが、治験薬の投与は継続可能であった。残りの 1 例は、サイクル 1 の Day 2 に Grade 2 の過敏症を発現し、サイクル 5 まで Grade 1 又は 2 の発現が継続した。

CLEOPATRA 試験以外では、第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験で抗ペルツズマブ抗体評価用試料が得られた患者 366 例中 2 例（0.5%）が陽性を示した。

APHINITY 試験及び TRIUMPH 試験においては抗ペルツズマブ抗体の評価は行っていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>26)</sup>

ペルツズマブの安全性薬理試験は、カニクイザルを用いたペルツズマブの反復投与毒性試験の一部として実施し、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用を検討した。7及び26週間反復静脈内投与試験においてペルツズマブを150mg/kgまでの投与量で週1回投与したが、一般状態・行動、体温、血圧、呼吸数及び心電図等に対する影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>26)</sup>

ペルツズマブの急性毒性試験は実施せず、反復投与毒性試験における高用量群（静脈内投与：150mg/kg、皮下投与：250mg/kg）の初回投与後の結果を用いて評価した。カニクイザルに150mg/kgを静脈内投与した場合、及び250mg/kgを皮下投与した場合、いずれの試験においても死亡例は認められなかった。静脈内投与群の雌2例で下痢がみられたが、その他、投薬に関連すると考えられる特記すべき所見は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>26)</sup>

ペルツズマブの反復投与毒性試験はカニクイザルを用いて実施した。静脈内投与試験については7週間反復投与（15、50、150mg/kg、週1回投与；4週間回復期間）及び26週間反復投与（15、50、150mg/kg、週1回投与；8週間回復期間）を、皮下投与試験については4週間反復投与（250mg/kg、週1回投与）を実施した。4週間の皮下投与試験において、特記すべき変化は認められなかった。7週間及び26週間静脈内投与試験では、15mg/kg以上で下痢が認められたが消化管に病理組織学的変化はみられなかった。7週間投与では重篤な変化は観察されなかったが、26週間投与では12週以降に下痢により脱水症状をきたし、更にこれに関連して臨床検査パラメータ（血中尿素窒素（blood urine nitrogen：以下、BUN）増加等）に影響が認められた。状態悪化により安楽死させた50mg/kgの雌1例を除いては、回復期間において、これらの所見は回復性が認められた。また、心毒性を含めて安全性薬理に関連する項目に特記すべき変化は認められていない。

反復投与毒性試験

動物種	投与経路・期間又は試験方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
カニクイザル	静脈・7週間 週1回投与 (4週間回復)	0*、15、50、150	150
カニクイザル	静脈・26週間 週1回投与 (8週間回復)	0*、15、50、150	<15
カニクイザル	皮下・4週間 週1回投与	0*、250	250

\*溶媒：10mM 塩酸-L-ヒスチジン (pH6.0)、240mM ショ糖、0.02%ポリソルベート 20

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>26)</sup>

ペルツズマブの雌雄生殖器への影響は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験結果をもとに評価した。生殖器の病理組織学的検査において、26週間までの反復投与試験では投薬に起因した変化は認められなかった。

ペルツズマブのカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験(初回用量:30、100、150mg/kg、維持用量:10、33.3、100mg/kg、妊娠19日から50日目まで週2回投与)では、流産及び胚・胎児死亡が全投薬群で用量依存的に認められた。これらの流産及び胚・胎児死亡は妊娠25~70日目に認められた。これらの胚・胎児死亡が認められた群では羊水量減少がみられ、胎児の病理組織学的検査により腎臓の発育遅延(腎形成不全)及び胎児の外形・内臓・骨格異常が観察された。これらの所見から、本試験でみられた胚・胎児死亡及び胎児の異常は、胎児腎臓の形成不全による羊水過少症であると考えられた。

出生前・出生後の発生及び母体の機能に関する試験は、ペルツズマブが抗体医薬品であり、適応症は転移・再発乳癌であることを考慮して実施しなかった。

生殖発生毒性試験

動物種	投与経路・期間又は試験方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
カニクイザル	静脈、 器官形成期： 初回用量を妊娠19日、維持用量を週2回(妊娠26、29、33、36、40、43、47、50日)投与	初回用量：0*、30、100、 150 維持用量：0*、10、33.3、 100	母動物、F1胎児： <10 [30] (維持用量 [初回用量])

\*溶媒：20mM 塩酸-L-ヒスチジン (pH6.0)、120mM ショ糖、0.02%ポリソルベート 20

(6) 局所刺激性試験<sup>26)</sup>

ペルツズマブの局所刺激性は、本薬を静脈内及び皮下投与したカニクイザルの反復投与毒性試験により評価したが、投与部位に薬物に関連した肉眼的(静脈内及び皮下)及び病理組織学的(静脈内)変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

溶血性・適合性<sup>26)</sup>

ペルツズマブ(21.6mg/mLの濃度まで実施)に溶血作用は認められず、ヒト及びカニクイザルの血漿・血清に対し沈殿・凝固作用を有しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：パージェタ点滴静注 420mg/14mL 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ペルツズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。
----------------------------------

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り  
くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2012年6月8日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
パージェタ点滴静注 420mg/14mL	2013年6月28日	22500AMX01001	2013年8月27日	2013年9月12日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018年10月10日

「HER2 陽性の乳癌における術前・術後薬物療法」につき、「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加承認

2022年3月28日

「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」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加承認

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

HER2 陽性の乳癌：

再審査結果通知年月日：2022 年 12 月 21 日

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 11. 再審査期間

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

2013 年 6 月 28 日～2021 年 6 月 27 日（8 年間）

〈HER2 陽性の乳癌における術前・術後薬物療法〉

2018 年 10 月 10 日～2021 年 6 月 27 日（残余期間）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
パージェタ点滴静注 420mg/14mL	4291424A1020	4291424A1020	122551801	622255101

## 14. 保険給付上の注意

### (1) 乳癌

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」と記載されているため、使用に当たっては十分留意すること。

### (2) 結腸・直腸癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、HER2 陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和 4 年 3 月 28 日付 保医発 0328 第 1 号 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Diermeier-Daucher S, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1130:280-6. (PMID : 18596360)
- 2) Agus DB, et al. *Cancer Cell.* 2002;2:127-37. (PMID : 12204533)
- 3) Baselga J, *Cancer Cell.* 2002;2:93-5. (PMID : 12204526)
- 4) 臨床成績 JO17076 試験 (2013年6月28日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 5) 臨床成績 TOC2297g 試験 (2013年6月28日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2)
- 6) 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)
- 7) Baselga J, et al. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19. (PMID : 22149875)
- 8) Swain SM, et al. *Lancet Oncol.* 2013;14:461-71. (PMID : 23602601)
- 9) 社内資料：臨床成績 APHINITY 試験
- 10) von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:122-131. (PMID : 28581356)
- 11) 社内資料：臨床成績 NEOSPHERE 試験
- 12) Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32. (PMID : 22153890)
- 13) Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:791-800. (PMID : 27179402)
- 14) 社内資料：臨床成績 TRYPHAENA 試験
- 15) Schneeweiss A, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:2278-84. (PMID : 23704196)
- 16) Schneeweiss A, et al. *Eur J Cancer.* 2018;89:27-35. (PMID : 29223479)
- 17) 社内資料：臨床成績 TRIUMPH 試験
- 18) Nakamura Y, et al. *Nat Med.* 2021;27:1899-903. (PMID : 34764486)
- 19) Scheuer W, et al. *Cancer Res.* 2009;69:9330-6. (PMID : 19934333)
- 20) Franklin MC, et al. *Cancer Cell.* 2004;5:317-28. (PMID : 15093539)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) ペルツズマブと他の抗癌剤との薬物相互作用 (2013年6月28日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3)
- 25) 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)
- 26) 毒性試験 (2013年6月28日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2、2.6.6)
- 27) Stelwagen K, et al. *J Anim Sci.* 2009;87(13 Suppl):3-9. (PMID : 18952725)
- 28) Dirks NL, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:633-59. (PMID : 20818831)
- 29) Keizer RJ, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493-507. (PMID : 20608753)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### 主要国における承認取得状況

米国 (2020 年 1 月)	
承認年月	2012 年 6 月
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Metastatic Breast Cancer (MBC)</b>            PERJETA is indicated for use in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease.</p> <p><b>1.2 Early Breast Cancer (EBC)</b>            PERJETA is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy for</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer.</li> <li>the adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence.</li> </ul>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.2 Recommended Doses and Schedules</b>            The initial dose of PERJETA is 840 mg administered as a 60-minute intravenous infusion, followed every 3 weeks by a dose of 420 mg administered as an intravenous infusion over 30 to 60 minutes.</p> <p><b>Metastatic Breast Cancer (MBC)</b>            When administered with PERJETA, the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenous infusion. The dose may be escalated to 100 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks if the initial dose is well tolerated.</p> <p><b>Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer</b>            PERJETA should be administered every 3 weeks for 3 to 6 cycles as part of one of the following treatment regimens for early breast cancer [see Clinical Studies (14.2)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Four preoperative cycles of PERJETA in combination with trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk and docetaxel followed by 3 postoperative cycles of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) as given in NeoSphere</li> <li>Three or four preoperative cycles of FEC alone followed by 3 or 4 preoperative cycles of PERJETA in combination with docetaxel and trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk as given in TRYPHAENA and BERENICE, respectively</li> <li>Six preoperative cycles of PERJETA in combination with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH) or trastuzumab hyaluronidase-oysk (escalation of docetaxel above 75 mg/m<sup>2</sup> is not recommended) as given in TRYPHAENA</li> <li>Four preoperative cycles of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide (ddAC) alone followed by 4 preoperative cycles of PERJETA in combination with paclitaxel and trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk as given in BERENICE</li> </ul> <p>Following surgery, patients should continue to receive PERJETA and trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk to complete 1 year of treatment (up to 18 cycles).</p> <p><b>Adjuvant Treatment of Breast Cancer</b>            PERJETA should be administered in combination with trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk 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 as given in APHINITY. PERJETA and trastuzumab or trastuzumab hyaluronidase-oysk should start on Day 1 of the first taxane-containing cycle [see Clinical Studies (14.3)].</p> <p style="text-align: right;">(一部抜粋)</p>

EU (2021年12月)	
承認年月	2013年3月
効能又は効果	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p><u>Early breast cancer</u></p> <p>Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1)</li> </ul> <p><u>Metastatic breast cancer</u></p> <p>Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and 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.</p>
用法及び用量	<p><b>4.2 Posology and methods of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended initial loading dose of pertuzumab is 840 mg administered as a 60 minute intravenous infusion, followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 420 mg administered over a period of 30 to 60 minutes. An observation period of 30 - 60 minutes is recommended after completion of each infusion. The observation period should be completed prior to any subsequent infusion of trastuzumab or chemotherapy (see section 4.4).</p> <p><i>Metastatic breast cancer</i></p> <p>Perjeta should be administered in combination with trastuzumab and docetaxel. Treatment with Perjeta and trastuzumab may continue until disease progression or unmanageable toxicity even if treatment with docetaxel is discontinued.</p> <p><i>Early breast cancer</i></p> <p>In the neoadjuvant setting, Perjeta should be administered for 3 to 6 cycles in combination with trastuzumab and chemotherapy, as part of a complete treatment regimen for early breast cancer (see section 5.1).</p> <p>In the adjuvant setting, Perjeta should be administered in combination with trastuzumab 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. Perjeta and trastuzumab should start on Day 1 of the first taxane-containing cycle and should continue even if chemotherapy is discontinued.</p> <p style="text-align: right;">(一部抜粋)</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

#### <本邦における使用上の注意>

##### 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。

<FDA (米国添付文書 : 2020 年 1 月) >

### **8.1 Pregnancy**

#### Pregnancy Pharmacovigilance Program

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

#### Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings in animal studies, PERJETA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of PERJETA in pregnant women. However, in post-marketing reports, use of another HER2/neu receptor antagonist (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 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 PERJETA in combination with trastuzumab 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 PERJETA in combination with trastuzumab 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

##### *Animal Data*

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% for dams treated with bi-weekly pertuzumab doses of 10, 30, and 100 mg/kg, respectively (2.5 to 20-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. Pertuzumab exposure was reported in offspring from all treated groups, at levels of 29% to 40% of maternal serum levels at GD100.

### **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

There is no information regarding the presence of pertuzumab 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. Consider the developmental and health benefits of breast feeding along with the mother's clinical need for PERJETA treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from PERJETA 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.

### **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

#### Pregnancy Testing

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

#### Contraception



*Females*

Based on the mechanism of action and animal data, PERJETA can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of PERJETA in combination with trastuzumab [see *Use in Specific Populations*].

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

D (2021年5月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年1月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of PERJETA have not been established in pediatric patients.
EU の SPC (2021年12月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Perjeta in children and adolescents below 18 years of age have not been established. There is no relevant use of Perjeta in the paediatric population in the indication of breast cancer.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

