

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・
ヒアルロン酸分解酵素配合剤ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・
ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注フェスコ[®] 配合皮下注 MAフェスコ[®] 配合皮下注 INPHESGO[®] Combination for Subcutaneous Injection

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	フェスコ配合皮下注 MA：1バイアル（10mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）600mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20000U フェスコ配合皮下注 IN：1バイアル（15mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）1200mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30000U
一般名	和名：ペルツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） トラスツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pertuzumab（Genetical Recombination）（JAN） Trastuzumab（Genetical Recombination）（JAN） Vorhyaluronidase Alfa（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：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2023年11月22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 https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2023 年 11 月 改 訂 の 電 子 化 さ れ た 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「X II. 参考資料」、「X III. 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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	13
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 一般名	4	2. 薬理作用	23
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	28
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	29
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	31
		8. トランスポーターに関する情報.....	31
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	31
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	32
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由.....	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
9. 溶出性.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由	34
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
11. 別途提供される資材類	10		
12. その他	10		

7. 相互作用	36	2. その他の参考文献	51
8. 副作用	36		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	XII. 参考資料	
10. 過量投与	43	1. 主な外国での発売状況	52
11. 適用上の注意	43	2. 海外における臨床支援情報	55
12. その他の注意	44		
IX. 非臨床試験に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理試験	45	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	59
2. 毒性試験	45	2. その他の関連資料	59
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	48		
2. 有効期間	48		
3. 包装状態での貯法	48		
4. 取扱い上の注意	48		
5. 患者向け資材	48		
6. 同一成分・同効薬	48		
7. 国際誕生年月日	48		
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	48		
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	48		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	48		
11. 再審査期間	49		
12. 投薬期間制限に関する情報	49		
13. 各種コード	49		
14. 保険給付上の注意	49		
XI. 文献			
1. 引用文献	50		

略語表

略語	英名	略語内容
AC	doxorubicin+cyclophosphamide	AC療法(ドキシソルビシン+シクロホスファミド)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与後0時間から無限時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
C _{min}	minimum serum drug concentration	最低血清中薬物濃度 (トラフ濃度)
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	trough serum drug concentration	血清中トラフ濃度
ddAC	dose-dense doxorubicin+cyclophosphamide	ddAC療法 (dose-dense ドキシソルビシン+シクロホスファミド)
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
T	Trastuzumab	トラスツズマブ
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
ID	intradermal	皮内投与
iDFS	invasive disease-free survival	浸潤癌無病生存期間
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリンG1
IV	intravenous	静脈投与
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
k _a	absorption rate	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
P	Pertuzumab (Perjeta)	ペルツズマブ (パージェタ)
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QOL	quality of life	生活の質
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	stable disease	病勢安定
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA標準検索式
t _{1/2}	half-life	半減期
TGI	tumor growth inhibitory ratio	腫瘍増殖抑制率
T _{max}	time to reach maximum concentration	最高血清中薬物濃度到達時間
tpCR	total pathological complete response	全病理学的完全奏効
U	units of hyaluronidase activity	ヒアルロニダーゼ活性の単位

略語	英名	略語内容
V_c	volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_p	volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェスゴ [一般名 ペルツズマブ (遺伝子組換え)・トラスツズマブ (遺伝子組換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)] は F. Hoffman-La Roche 社により創製されたペルツズマブ及びトラスツズマブをそれぞれ固定用量 (MA は 600mg 及び 600mg、IN は 1200mg 及び 600mg*) で配合し、さらに薬液の浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ アルファ (MA は 20000U、IN は 30000U) を配合した皮下注製剤である。

ペルツズマブ及びトラスツズマブは抗 HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: ヒト上皮増殖因子受容体 2 型) ヒト化モノクローナル抗体であり、ペルツズマブは HER2 細胞外領域のドメイン II、トラスツズマブは細胞膜近接部位のドメイン IV に結合する。HER2 の異なる部位に結合することから、両成分の併用により包括的に HER2 シグナルを遮断し、腫瘍細胞増殖の抑制やアポトーシスを誘導すると考えられている^{1,2)}。ボルヒアルロニダーゼ アルファは皮下組織の基質であるヒアルロン酸を加水分解することにより、薬剤注入時の抵抗を減少させて薬物の体内浸透や拡散を促進させる作用があると考えられている^{3,4)}。そのため、ボルヒアルロニダーゼ アルファを配合することにより、皮下組織において有効成分であるペルツズマブ及びトラスツズマブが拡散吸収され、皮下投与することが可能となった。

フェスゴの臨床開発は 2016 年 6 月より開始され、健康成人及び早期乳癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (BO30185 試験) でペルツズマブの用量及び薬物動態が検討された⁵⁾。トラスツズマブの用量は欧州で承認された用量が選択された。そして、2018 年 6 月より実施された HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (FeDeriCa 試験) では、化学療法との併用でペルツズマブ及びトラスツズマブの静脈内投与 [パージェタ+ハーセプチン (IV)] と比較して、主要評価項目としてサイクル 7 (サイクル 8 投与前) でのペルツズマブ血清中トラフ濃度 (C_{trough}) の非劣性検定が実施された。また、副次的評価項目としてサイクル 7 (サイクル 8 投与前) でのトラスツズマブ C_{trough} の非劣性や全病理学的完全奏効率 (tpCR 率) について検討した⁶⁾。この結果を受けて、米国では 2020 年 6 月に、欧州では 2020 年 12 月に HER2 陽性の乳癌への適応が承認された。

また、2018 年 12 月より実施された HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (PHranceSCa 試験) では、治療に対する患者選好度が検討された⁷⁾。

国内では、以上の試験結果のデータ等に基づき、「HER2 陽性の乳癌」及び「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果にて 2023 年 9 月に承認された。

* MA : Maintenance dose (維持投与量)、IN : Initial dose (初回投与量)

2. 製品の治療学的特性

1. ペルツズマブ及びトラスツズマブは包括的に HER2 シグナルを遮断することによる抗腫瘍作用を示し、ボルヒアルロニダーゼ アルファは結合組織のヒアルロン酸を加水分解することによる皮下組織の浸透性増加作用を示すと考えられている。

「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」の項参照

2. フェスゴは、ペルツズマブ及びトラスツズマブを配合し、さらに薬液の浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ アルファを加えた配合剤であり、初回投与時は 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。

・有効成分として含有されるペルツズマブ及びトラスツズマブは、それぞれパージェタ点滴静注、ハーセプチン点滴静注と同様の有効成分である。

・用法及び用量は下記のとおりである。

(HER2 陽性の乳癌)

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ (遺伝子組換え)、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として初回投与時にはそれぞれ 1200mg、600mg 及び 30000U を、2 回目以降はそれぞれ 600mg、600mg 及び 20000U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法

の場合には、投与期間は12カ月までとする。

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

通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)、トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として初回投与時にはそれぞれ1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000Uを、初回投与時には8分以上、2回目以降は5分以上かけて3週間間隔で皮下投与する。

「V-3.用法及び用量」の項参照

3. 術前・術後療法におけるHER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験(FeDeriCa試験)では、主要評価項目であるサイクル7(サイクル8投与前)のペルツズマブC_{trough}についてペルツズマブ+トラスツズマブ(Ⅳ)群に対するフェスゴ群の非劣性が検証された。また、副次的評価項目であるtpCR率は、フェスゴ群59.7%、ペルツズマブ+トラスツズマブ(Ⅳ)群59.5%であった。

・サイクル7(サイクル8投与前)におけるペルツズマブC_{trough}の幾何平均値の比(GMR): 1.22、(90%CI: 1.14~1.31) [非劣性マージン: 0.8]

・tpCR率

フェスゴ群: 59.7% (95%CI: 53.3~65.8)

ペルツズマブ+トラスツズマブ(Ⅳ)群: 59.5% (95%CI: 53.2~65.6)

tpCR率の差: 0.2% (95%CI: -8.7~9.0)

※本試験にはペルツズマブ+トラスツズマブ(Ⅳ)群にトラスツズマブ皮下投与(SC)(国内未承認)が使用された症例が含まれる。

「V-5(4)検証的試験」の項参照

4. 重大な副作用として、心機能障害、Infusion reaction、過敏症、アナフィラキシー、骨髄抑制、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、肝不全、肝障害、腎障害、昏睡、脳血管障害、脳浮腫、敗血症が報告されている。

「Ⅷ-8(1)重大な副作用と初期症状」の項参照

主な副作用(5%以上)は、下痢、注射部位反応、疲労、発疹であった。

「Ⅷ-8(2)その他の副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

フェスゴは、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるペルツズマブ及びトラスツズマブを配合し、さらに薬液の浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ アルファを配合した皮下注製剤である。

「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和5年11月21日 保医発1121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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足状況】
<ul style="list-style-type: none"> ・心機能障害（左室機能不全・心不全） ・過敏症・アナフィラキシー ・骨髄抑制 ・間質性肺疾患 ・Infusion reaction ・腫瘍崩壊症候群 ・肝不全・肝障害 ・腎障害 ・昏睡・脳血管障害・脳浮腫 ・感染症 	なし	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> リスク最小化活動
追加 <small>の</small> リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェスゴ®配合皮下注 MA
フェスゴ®配合皮下注 IN

(2) 洋名

PHESGO® Combination for Subcutaneous Injection MA
PHESGO® Combination for Subcutaneous Injection IN

(3) 名称の由来

Perjeta Herceptin EaSy to GO=PHESGO

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペルツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)
トラスツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)
ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pertuzumab (Genetical Recombination) (JAN)
Trastuzumab (Genetical Recombination) (JAN)
Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
pertuzumab (r-INN)
trastuzumab (r-INN)
vorhyaluronidase alfa (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：—zumab
酵素：—ase

3. 構造式又は示性式

ペルツズマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の重鎖 2 分子からなる糖タンパク質

トラスツズマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の重鎖 2 分子からなる糖タンパク質

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

アミノ酸 447 個からなる糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

ペルツズマブ (遺伝子組換え)

分子式：軽鎖 (C₁₀₄₃H₁₆₀₄N₂₇₂O₃₃₆S₆)、重鎖 (C₂₁₉₅H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₂S₁₆)

分子量：約 148,000

トラスツズマブ (遺伝子組換え)

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆)、重鎖 (C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆)

分子量：約 148,000

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

分子式：C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀
分子量：60,000～65,000

5. 化学名（命名法）又は本質

ペルツズマブ（遺伝子組換え）

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（ γ 1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる **L** 鎖（ κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

トラスツズマブ（遺伝子組換え）

本質：ヒト **IgG1** に由来するフレーム構造領域及びマウスモノクローナル抗 **HER2** 抗体の相補的抗原認識領域を含むヒト化モノクローナル抗体組換え **DNA** の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 214 個のアミノ酸残基（C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆：分子量：23,443.1）の軽鎖 2 分子と 449 個のアミノ酸残基（C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆：分子量：49,156.5）の重鎖 2 分子からなる糖たん白質（分子量：約 148,000、四本鎖型 95%以上）。

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PH FDC SC、RO7198574、RG6264

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ペルツズマブ
無色から褐色の液

トラスツズマブ
無色から微黄色の液

ボルヒアルロニダーゼ アルファ
無色の液

(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

	ペルツズマブ	トラスツズマブ	ボルヒアルロニダーゼ アルファ
pH	5.3~5.7	5.3~5.7	6.0~7.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ペルツズマブ

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20℃	30 箇月間	ステンレス製容器	規格内
加速試験	5℃	6 箇月間	ステンレス製容器	6 箇月間保存より不純物の変化を認めた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験	40℃/75%RH	30 日間	-	不純物の変化を認めた。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価など

トラスツズマブ

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-70℃	36 箇月間	エチレン酢酸ビニル製容器	規格内
加速試験	5℃	2 箇月間	エチレン酢酸ビニル製容器	2 箇月間保存で、僅かに変化を認めた。
苛酷試験	25℃、35℃	3 箇月間	テフロン製容器	力価が減少及び不純物の変化を認めた。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ペルツズマブ

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

トラスツズマブ

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

ボルヒアルロニダーゼ アルファ

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
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：5.2～5.8
浸透圧比：0.9～1.3（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

販売名	フェスゴ配合皮下注 MA	フェスゴ配合皮下注 IN
有効成分	1 バイアル（10mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 600mg トラスツズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺 伝子組換え） ^{注2)} 20000U	1 バイアル（15mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1200mg トラスツズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺 伝子組換え） ^{注2)} 30000U
添加剤	1 バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 4.40mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 36.1mg トレハロース水和物 397mg 精製白糖 342mg ポリソルベート 20 4.00mg L-メチオニン 14.9mg	1 バイアル（15mL）中 L-ヒスチジン 6.75mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 53.7mg トレハロース水和物 397mg 精製白糖 685mg ポリソルベート 20 6.00mg L-メチオニン 22.4mg

注 1) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

注 2) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

- (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

分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

フェスゴ配合皮下注 MA、フェスゴ配合皮下注 IN

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	18 箇月間	ガラスバイアル	変化なし。
加速試験	25°C/60%RH	6 箇月間	ガラスバイアル	不純物及びポリソルベート 20 の変化を認めた。その他の項目は変化なし。
苛酷試験	40°C/75%RH	28 日間	ガラスバイアル	不純物、ポリソルベート 20 及び酵素活性の変化を認めた。その他の項目は変化なし。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		ガラスバイアル	不純物及び酵素活性の変化を認めた。

試験項目：性状、pH、純度試験、ポリソルベート 20、定量（タンパク質含量及び酵素活性）など

7. 調製法及び溶解後の安定性

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

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

〈フェスゴ配合皮下注 MA〉

10mL×1 バイアル

〈フェスゴ配合皮下注 IN〉

15mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：プラスチック、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

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。[17.1.3 参照]
- 〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
- 5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.4 *RAS* 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.5 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]

〈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 ペルツズマブ点滴静注製剤とトラスツズマブ点滴静注製剤を併用で投与した TRIUMPH 試験⁸⁾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 TRIUMPH 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 陽性の乳癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1200mg、600mg 及び 30000U を、2 回目以降はそれぞれ 600mg、600mg 及び 20000U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月までとする。

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ 1200mg、600mg 及び 30000U を、2 回目以降はそれぞれ 600mg、600mg 及び 20000U を、初回投与時には 8 分以上、2 回目以降は 5 分以上かけて 3 週間間隔で皮下投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

トラスツズマブ SC（国内未承認）の用量は、欧州で既承認の 600mg を 3 週間間隔投与が選択された。この用量は第 I 相用量設定試験（BP22023 試験）⁹⁾で設定され、国際共同第 III 相臨床試験（HannaH 試験）^{10, 11)}においてトラスツズマブ IV（初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg をそれぞれ 3 週間間隔投与）との薬物動態及び有効性の非劣性が示されている。ペルツズマブ SC（国内未承認）の用量は、海外第 I 相用量設定試験（BO30185 試験）¹²⁾の結果に基づき、初回投与量 1200mg 及び維持投与量 600mg が設定された。

HER2 陽性の乳癌は、FeDeriCa 試験において、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファとして初回投与時にはそれぞれ 1200mg、600mg 及び 30000U を 8 分以上かけて、2 回目以降はそれぞれ 600mg、600mg 及び 20000U を 5 分以上かけて、3 週間間隔で皮下投与する条件で実施した。試験の結果、本剤群とペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤（P+T IV）群で薬物動態の非劣性が示され、安全性も同程度であることが示された。

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌は、国内で実施した P+T IV の国内第 II 相臨床試験（TRIUMPH 試験）において、ペルツズマブは既承認の乳癌と同一の用法及び用量を、トラスツズマブは既承認の乳癌及び胃癌と同一の用法及び用量を設定し、その有用性が認められた。よって、本剤においても、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・直腸癌は HER2 陽性の乳癌と同様の用法及び用量を設定した。

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

7.1.1 前回投与日から 6 週間未満のときには、維持投与量（ペルツズマブ 600mg/トラスツズマブ 600mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20000U）を投与する。

7.1.2 前回投与日から 6 週間以上のときには、改めて初回投与量（ペルツズマブ 1200mg/トラスツズマブ 600mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30000U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ 600mg/トラスツズマブ 600mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20000U）を 3 週間間隔で投与する。

〈HER2 陽性の乳癌〉

7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

[17.1.1-17.1.5 参照]

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

7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈解説〉

〈効能共通〉

7.1 FeDeriCa 試験では、本剤の投与を延期する場合、投与間隔が 6 週間未満のときには維持投与量を投与し、投与間隔が 6 週間以上のときには初回投与量の再投与を行うことが規定されていたため、設定した。

〈HER2 陽性の乳癌〉

7.2 HER2 陽性乳癌において本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「17. 臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

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

7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用にて本剤又は P+T IV が投与された臨床試験データがないため、有効性及び安全性は確立していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈HER2 陽性の乳癌〉

試験番号	相	試験方法	対象	登録例数	用法及び用量	主要評価項目	資料区分
FeDeriCa 試験 (WO40324) 【国際共同】	III	非盲検 ランダム 化	HER2 陽性 早期乳癌 患者	500 ^{a)} A : 252 B : 248	A : Chemo+T (IV) +P (IV) →T (IV)又 はT (SC) +P (IV) B : Chemo+フェスゴ →フェスゴ	ペルツズマブの PK非劣性 (C _{trough})	評価
PHranceSCa 試験 (MO40628) 【海外】	II	非盲検 ランダム 化 クロス オーバー	HER2 陽性 早期乳癌 患者	160 A : 80 B : 80	A : T (IV) +P (IV) →フェスゴ B : フェスゴ→ T (IV) +P (IV)	被験者 選好	評価
BO30185 【海外】	I	非盲検	Part1 : 健康成人 男性 Part2 : 早期乳癌 患者	Part1 : 48 Part2 : 40	Part1 P (IV) 又は P (SC) 、T (SC) 、 T (SC) +P (SC) ^{b)} Part2 コホートB : T (SC) +P (SC) ^{b)} コホートC : フェスゴ	PK	評価

T : トラストズマブ、P : ペルツズマブ、Chemo : ドキソルピシン+シクロホスファミド (AC) →ドセタキセル、又は dose-dense AC (ddAC) →パクリタキセル、IV : intravenous (静脈投与)、SC : subcutaneous (皮下投与)、PK : 薬物動態、C_{trough} : 血清中トラフ濃度

a) 日本人 41 例を含む (A : 21 例、B : 20 例)

b) 実施医療機関でペルツズマブ SC (国内未承認) 及びトラストズマブ SC (国内未承認) を投与直前に混合した SC 製剤を投与

(2) 臨床薬理試験

〈外国人における成績〉

海外第 I 相臨床試験 : B030185 試験¹²⁾

- ・試験デザイン : 非盲検、二部構成 (Part1 及び Part2)、多施設共同試験
- ・実施国 : ニュージーランド
- ・対象患者 : 健康成人男性 48 例 (Part1) 及び早期乳癌患者 40 例 (Part2)
- ・投与方法^{*1} : Part1 ;
 - コホート 1 : ペルツズマブ IV420mg (対照群)
 - コホート 2 : ペルツズマブ SC400mg

コホート 3 : ペルツズマブ SC600mg
コホート 4 : ペルツズマブ SC1200mg
コホート 5 : トラスツズマブ SC600mg (対照群)
コホート 6 : ペルツズマブ SC400mg+トラスツズマブ SC600mg (混合)
コホート 7 : ペルツズマブ SC1200mg+トラスツズマブ SC600mg (混合)
コホート 8 : ペルツズマブ SC1200mg (ボルヒアルロニダーゼ アルファ非含有) +
トラスツズマブ SC600mg (混合)

Part2 ;

コホート B : ペルツズマブ SC600mg+トラスツズマブ SC600mg (混合)
コホート C : ペルツズマブ SC600mg+トラスツズマブ SC600mg の配合剤 (両
剤を配合し 1 つの配合剤 [本剤] として投与)

*1 ペルツズマブ SC 及びトラスツズマブ SC は国内未承認である。

- ・ 評価項目 : 薬物動態、免疫原性、安全性、他
- ・ 試験結果 : Part1 の薬物動態 ; ペルツズマブを皮下投与したときの、 T_{max} は 4~7 日であった。
ペルツズマブ 400mg、600mg、1200mg を皮下投与したときの
 C_{max} は 36.1、68.8、147 μ g/mL、AUC は 1190、2390、4930 μ g
•day/mL であった。Part1 のデータを用いて、本剤のペルツズ
マブ用量を選択した。また、2 つの抗体製剤を混合して皮下投
与しても、トラスツズマブによるペルツズマブ PK への明確な
影響は認められなかった。

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

Part2 の薬物動態 ; ペルツズマブとトラスツズマブを用時混合調製して投与した
コホート B 及びペルツズマブとトラスツズマブの配合剤[本剤]
を投与したコホート C におけるペルツズマブの薬物動態パラ
メータは C_{max} が 62.9、62.3 μ g/mL、 C_{min} が 33.0、35.4 μ g/mL、
Half-life が 15.9、15.0 日、AUC が 2050、2010 μ g•day/mL で
あった。

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

ボルヒアルロニダーゼ アルファの薬物動態 ; 血漿中ボルヒアルロニダーゼ ア
ルファ濃度は、すべての採血時点で定量限界値未満であり、本
試験で用いた用量では浸透吸収促進剤として全身曝露はない
ことが示唆された。

安全性 ; Part2 コホート C [ペルツズマブ SC600mg+トラスツズマブ SC600mg
の配合剤 (両剤を配合し 1 つの配合剤 [本剤] として投与)] 20 例におい
て、副作用は 20 例 (100%) に認められた。主な副作用は、下痢 16 例
(80.0%)、頭痛 11 例 (55.0%)、悪心 8 例 (40.0%)、注射部位反応 7 例
(35.0%)、疲労、味覚異常、嘔吐が各 4 例 (20.0%) 等であった。

(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

該当資料なし

以下は、本剤皮下投与と IV 群における薬物動態の非劣性検証が主要目的であり、副次的に有効性、安全性を比較検討した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (FeDer iCa 試験 ; W040324 試験) ^{6, 13)}

- ・ 試験デザイン : 非盲検、ランダム化、2 群比較、多施設共同試験
- ・ 実施国 : アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イ

タリア、日本、メキシコ、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、ウクライナ、イギリス、米国（以上、19カ国）

- ・対象患者：腫瘍の大きさ>2cm 又はリンパ節転移陽性（Stage II-III C）の手術可能又は局所進行・炎症性の HER2 陽性早期乳癌患者 500 例（日本人 41 例を含む）（IHC 法 3+ 及び/又は ISH 法陽性、中央評価）
- ・投与方法：本剤群；AC 療法後、本剤+ドセタキセルを投与し、手術後に本剤を投与。又は、ddAC 療法後、本剤+パクリタキセルを投与し、手術後に本剤を投与。
P+T（IV）群^{*1}；AC 療法後、P+T（IV）+ドセタキセルを投与し、手術後に P+T（IV）を投与した。又は、ddAC 療法後、P+T（IV）+パクリタキセルを投与し、手術後に P+T（IV）を投与した。

抗 HER2 療法（術前及び術後療法）

本剤：初回投与量（ペルツズマブ 1200mg+トラスツズマブ 600mg）、維持投与量（ペルツズマブ 600mg+トラスツズマブ 600mg）を皮下投与。

ペルツズマブ点滴静注製剤：初回投与量 840mg、維持投与量 420mg を点滴静注。

トラスツズマブ点滴静注製剤：初回投与量 8mg/kg、維持投与量 6mg/kg を点滴静注。

抗 HER2 療法は 3 週間間隔で、術前療法として 4 サイクル、術後療法として 14 サイクル（計 18 サイクル）投与。

化学療法（術前療法）^{*2}

AC 4 サイクル→ドセタキセル 4 サイクル

AC 療法：ドキソルビシン 60mg/m² 及びシクロホスファミド 600mg/m² を 3 週間（ddAC 療法^{*3,4}の場合は 2 週間）間隔で 4 サイクル点滴静注。

ドセタキセル：75mg/m² を 3 週間間隔で 4 サイクル点滴静注（用量制限毒性が生じない場合は 100mg/m² に増量可）。

ddAC 4 サイクル→パクリタキセル 12 サイクル

パクリタキセル：80mg/m² を 1 週間間隔で 12 サイクル点滴静注。

ホルモン受容体陽性（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が陽性）の患者では、術後薬物療法期に標準的な内分泌療法を併用することとされた。

^{*1} P+T（IV）群では、トラスツズマブ皮下投与（SC）（国内未承認）が日常的に使用されている国では、主治医の判断で、術後療法期間はハーセプチン IV からトラスツズマブ SC への切り替えが許容された。

^{*2} 術前療法期間の化学療法は主治医により選択された。

^{*3} ddAC 療法（dose-dense ドキソルビシン+シクロホスファミド）では、各地域のガイドラインに従い、必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）支持療法を追加した。

^{*4} ddAC 療法は、国内では使用レジメンとして規定されていなかった。

- ・評価項目：主要評価項目；薬物動態：サイクル 7（サイクル 8 投与前）でのペルツズマブ血清中トラフ濃度（C_{trough}）

副次的評価項目；薬物動態：サイクル 7（サイクル 8 投与前）でのトラスツズマブ血清中トラフ濃度（C_{trough}）

有効性：全病理学的完全奏効率（tpCR 率：ypT0/is、ypN0）、浸潤癌無病生存期間（iDFS）、全生存期間（OS）、他

安全性：有害事象、他

- ・試験結果：有効性；主要評価項目であるサイクル 7（サイクル 8 投与前）の血清中定常状態ペルツズマブ濃度（C_{trough}）において、P+T（IV）群に対する本剤群のペルツズマブ C_{trough} の幾何平均値の比（GMR）は 1.22（90%CI: 1.14~1.31）であり、信頼区間の下限值が非劣性マージンの 0.8 を上回ったため、P+T（IV）群に対する本剤群のペルツズマブ C_{trough} の非劣性が示された。また、副次的評価項目である全病理学的完全奏効率（tpCR 率、ypT0/is、

ypN0)^{*5}は、本剤群 59.7% (95%CI : 53.3~65.8)、P+T (IV) 群 59.5% (95%CI : 53.2~65.6%) であり、tpCR 率の差は 0.2% (95%CI : -8.7~9.0) であった。

^{*5} tpCR : 乳房及び腋窩における浸潤性病変の消失 (ypT0/is、ypN0)

安全性 ; 本剤が投与された 248 例 (日本人 20 例を含む) において、副作用は 164 例 (66.1%) に認められた。主な副作用は、下痢 76 例 (30.6%)、注射部位反応 32 例 (12.9%)、疲労 14 例 (5.6%) 等であった。

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

該当しない

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

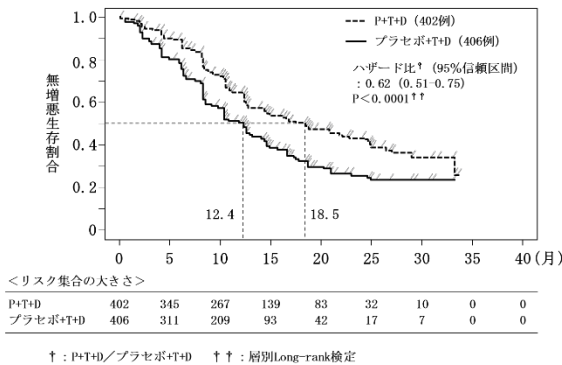
〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CLEOPATRA 試験 ; W020698 試験) (参考)¹⁴⁻¹⁶⁾

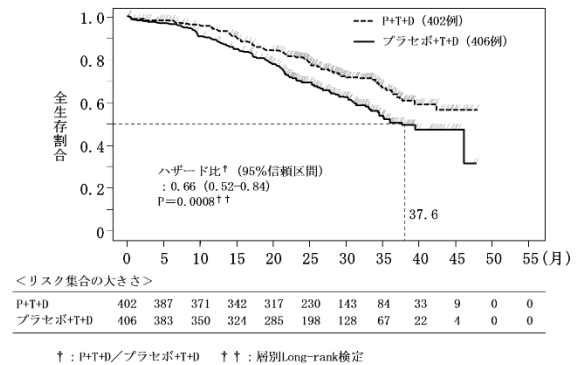
- ・試験デザイン : 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
 - ・実施国 : ブラジル、カナダ、中国、コスタリカ、クロアチア、エクアドル、フランス、フィンランド、ドイツ、英国、グアテマラ、イタリア、日本、ラトビア、マケドニア、メキシコ、ポーランド、アルゼンチン、韓国、フィリピン、ロシア、シンガポール、スペイン、タイ、米国 (以上 25 カ国)
 - ・対象患者 : 転移・再発乳癌に対する化学療法又は生物学的療法による前治療歴のない HER2 陽性 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) 転移・再発乳癌患者 808 例 (日本人 53 例を含む)
 - ・投与方法 : [プラセボ+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセル (プラセボ+T+D)] 群 (406 例) と [ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセル (P+T+D)] 群 (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。
ペルツズマブ点滴静注製剤 ; 初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔、病勢進行まで継続^{*1}。
トラスツズマブ点滴静注製剤 ; 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/m² 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、ペルツズマブ点滴静注製剤とトラスツズマブ点滴静注製剤は同一の用法及び用量で、病勢進行まで継続。ペルツズマブ点滴静注製剤及びトラスツズマブ点滴静注製剤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/m² 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/m² (ただし、75mg/m² 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+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセル（プラセボ+T+D）]群に比べて[ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセル（P+T+D）]群で有意な延長が認められた。

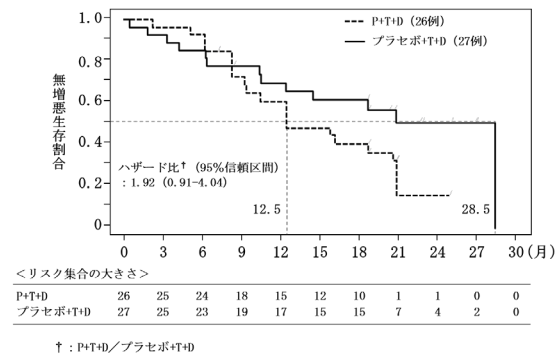
独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



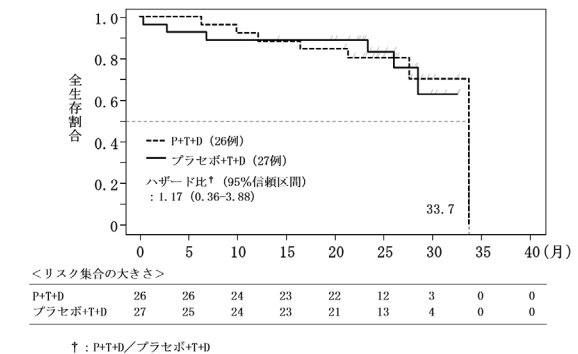
全生存期間のKaplan-Meier曲線



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、トラスツズマブ点滴静注製剤及びペルツズマブ点滴静注製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）（参考）^{17, 18)}

- ・試験デザイン：二重盲検、ランダム化、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*14804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Grade3、(ii)HR陰性、(iii)35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者
- ・投与方法：「プラセボ+トラスツズマブ点滴静注製剤+化学療法」群（以下、プラセボ群2404例）と「ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤+化学療法」群

(以下、ペルツズマブ投与群 2400 例) の比較において、各薬剤を以下の方法で点滴静注投与。

ペルツズマブ点滴静注製剤；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。ペルツズマブ点滴静注製剤 (又はプラセボ) はトラスツズマブ点滴静注製剤と同時に併用投与し、タキサン系薬剤を含む化学療法 of 1 サイクル目から開始した*2。

トラスツズマブ点滴静注製剤；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/m²、エピルビシン*390~120mg/m² (又はドキソルビシン 50mg/m²) 及びシクロホスファミド 500~600mg/m² 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/m² を 3 サイクル、75mg/m² を 4 サイクル、又は 75mg/m² で開始し忍容性が認められれば 2 回目以降 100mg/m² に増量) 又はパクリタキセル*580mg/m² を 1 週間間隔で 12 週間投与した。

AC 及び EC 療法では、ドキソルビシン 60mg/m² (又はエピルビシン*390~120mg/m²) 及びシクロホスファミド 500~600mg/m² 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/m² を 3 サイクル、75mg/m² を 4 サイクル、又は 75mg/m² で開始し忍容性が認められれば 2 回目以降 100mg/m² に増量) 又はパクリタキセル*580mg/m² 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/m² 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 ペルツズマブ点滴静注製剤及びトラスツズマブ点滴静注製剤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/m² である。

*4 初回投与における忍容性が確認できれば 100mg/m² 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/m² (ただし、75mg/m² 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/m² (A 法、少なくとも 3 週間休薬) 又は 100mg/m² (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/m² 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ペルツズマブ群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分

集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ 0.77 (95%信頼区間 : 0.62 ~ 0.96) 及び 1.13 (95%信頼区間 : 0.68 ~ 1.86) であった。

APHINITY 試験の有効性に関する成績

	ペルツズマブ群	プラセボ群
IDFS*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 ; ペルツズマブ点滴静注製剤及びトラスツズマブ点滴静注製剤が投与された 2364 例 (日本人 147 例を含む) において、副作用が 1538 例 (65.1%) に認められた。主な副作用は、下痢 780 例 (33.0%)、発疹 346 例 (14.6%)、疲労 280 例 (11.8%)、悪心 206 例 (8.7%)、筋骨格痛 166 例 (7.0%)、爪の障害 165 例 (7.0%)、好中球減少症 157 例 (6.6%)、口内炎 141 例 (6.0%) 等であった。

海外第 II 相臨床試験 (NEOSPHERE 試験 ; W020697 試験) (参考) ¹⁹⁻²¹⁾

- ・試験デザイン : 非盲検、ランダム化、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 (IHC3+又は IHC2+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 (トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセル [107 例]) に対する B 群 (ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤*2+ドセタキセル [107 例]) 及び C 群 (ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤*2[107 例])、B 群に対する D 群 (ペルツズマブ点滴静注製剤+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。
 - ペルツズマブ点滴静注製剤 ; 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。
 - トラスツズマブ点滴静注製剤 ; 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/m² 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/m² に増量可能*3。
 - 術後標準治療 ; 5-FU600mg/m²、エピルピシン 90mg/m² 及びシクロホスファミド 600mg/m² 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 ペルツズマブ点滴静注製剤の承認された用法及び用量は、トラスツズマブ点滴静注製剤 (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/m² 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/m² (ただし、75mg/m² 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) (参考) ²²⁻²⁴⁾

- ・試験デザイン：非盲検、ランダム化、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 (IHC3+ 又は IHC2+ かつ FISH/CISH 陽性) 乳癌患者*1225 例
- ・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) +ペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤を、3 週間を 1 サイクルとして 3 サイクル、次いでペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセルを、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、次いでペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤+ドセタキセルを、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+トラスツズマブ点滴静注製剤 (以下、TCH) +ペルツズマブ点滴静注製剤を、3 週間を 1 サイクルとして 6 サイクル投与。

ペルツズマブ点滴静注製剤；初回 840mg、2 回目以降 420mg

トラスツズマブ点滴静注製剤；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/m²、エピルビシン 100mg/m² 及びシクロホスファミド 600mg/m²

ドセタキセル；初回投与量 75mg/m²、用量制限毒性が認められなければ 100mg/m²*2

カルボプラチン；AUC 6mg・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/m² 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/m² (ただし、75mg/m² 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。副次的評価項目である 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）^{8, 25)}

- ・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：ペルツズマブ点滴静注製剤；初回 840mg、2 回目以降 420mg を 3 週間間隔で、病勢進行まで継続
トラスツズマブ点滴静注製剤；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（ペルツズマブ点滴静注製剤又はトラスツズマブ点滴静注製剤）との因果関係が否定できない有害事象を集計した。

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^{注)} 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、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

1) ペルツズマブ及びトラスツズマブの作用機序^{1, 2)}

ペルツズマブ及びトラスツズマブは抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であり、ペルツズマブは HER2 細胞外領域のドメイン II に結合し、ヘテロダイマー形成を阻害することによるリガンド依存的な HER2 シグナルを抑制するのに対し、トラスツズマブは細胞膜近接部位のドメイン IV に結合し、ホモダイマー形成を阻害することによるリガンド非依存的な HER2 シグナルを抑制すると考えられている。その結果、両成分の併用により、包括的に細胞内のシグナル伝達経路の活性化を阻害することで、細胞増殖を抑制するとともに、アポトーシスを誘導すると考えられている。抗体依存的に誘導される標的細胞傷害活性で、ペルツズマブ又はトラスツズマブが標的細胞の抗原に結合すると、免疫細胞の Fc 部位を介して単球等の免疫細胞が結合し、標的細胞は免疫細胞から放出される物質により破壊されることが示唆されている。ADCC 活性は抗原特異的であるため、選択的に癌細胞を攻撃することが可能と考えられている。

2) ボルヒアルロニダーゼ アルファの作用機序^{3, 4, 26)}

ボルヒアルロニダーゼ アルファは結合組織におけるヒアルロン酸の β -1, 4 結合を加水分解することにより、ヒアルロン酸の脱重合を引き起こす。ヒアルロン酸の脱重合により、一過性に細胞外マトリックスの粘性が減少するものの、巨大分子構造を持つコラーゲンとエラスチンには影響がなく、ヒアルロン酸の粘性の減少により薬物注入時の抵抗が減少すると考えられている。その結果、皮下組織における浸透性を増加させる作用が示唆されている。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファの作用は局所的で一時的かつ可逆的なものであると考えられている。

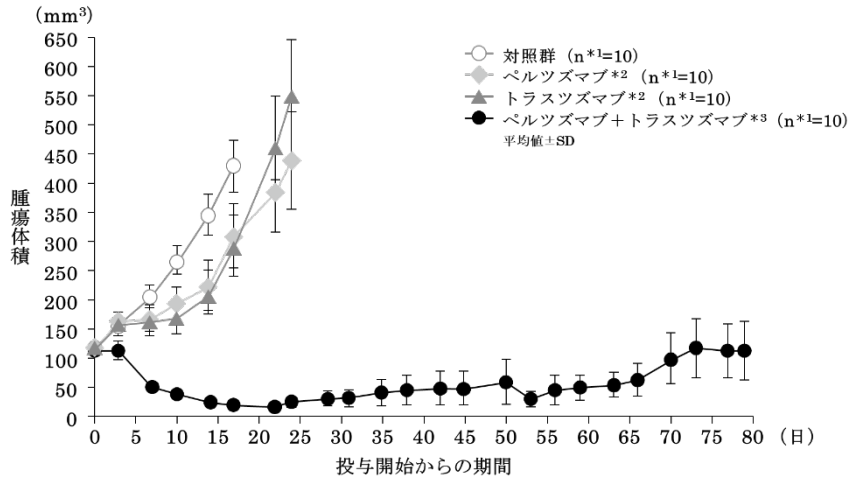
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト乳癌細胞株における抗腫瘍効果（マウス）

①ペルツズマブとトラスツズマブ併用でのヒト乳癌細胞株に対する抗腫瘍効果（マウス）²⁾

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) を指標として各投与群の腫瘍増殖抑制効果を評価したところ、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 であった。

ペルツズマブとトラスツズマブ併用でのヒト乳癌細胞株に対する抗腫瘍効果



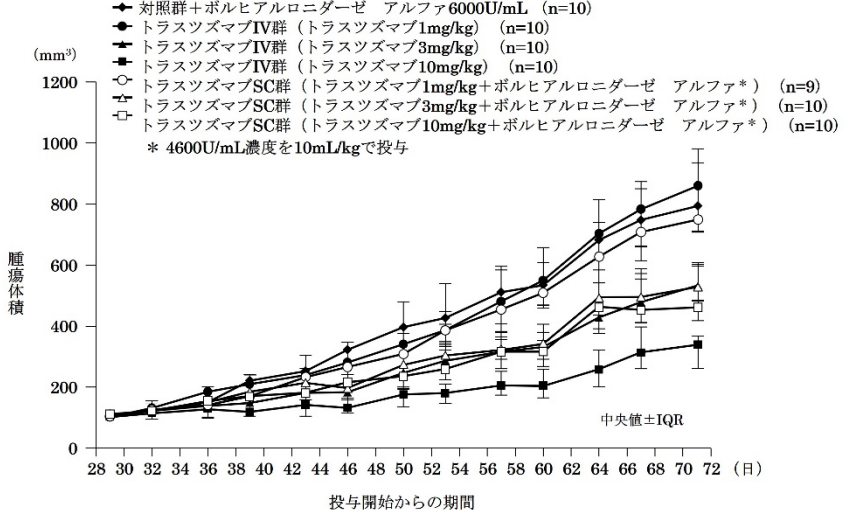
*1 n: 各群の初回投与開始時の匹数
 *2 初回30mg/kg/週、その後15mg/kg/週で単独腹腔内投与
 *3 両薬剤を初回30mg/kg/週、その後15mg/kg/週で併用腹腔内投与

②トラスツズマブ SC とトラスツズマブ IV でのヒト NSCLC 株に対する抗腫瘍効果 (マウス) ²⁷⁾

Calu-3 細胞を移植した Calu-3 xenograft マウスを用いてトラスツズマブ SC (トラスツズマブ 1mg/kg、3mg/kg 又は 10mg/kg+ボルヒアルロニダーゼ アルファ) もしくはトラスツズマブ IV (トラスツズマブ 1mg/kg、3mg/kg 又は 10mg/kg) を腫瘍細胞移植 29 日後 (Day29)、Day36、43、50、57、64 に投与し、各投与群の腫瘍増殖抑制効果を評価したところ、トラスツズマブ 3mg/kg 投与群の Day71 の腫瘍増殖抑制率 (TGI) *はトラスツズマブ SC 群 39%、トラスツズマブ IV 群 38%であり、トラスツズマブ 10mg/kg 投与群の Day71 の TGI はトラスツズマブ SC 群 48%、トラスツズマブ IV 群 66%であった。

$$*TGI (\%) = 100 - \frac{\text{各治療群の腫瘍体積の中央値} - \text{ランダム化された日 (0日目) における各治療群の腫瘍体積の中央値}}{\text{対照群の腫瘍体積の中央値} - \text{ランダム化された日 (0日目) における対照群の腫瘍体積の中央値}} \times 100$$

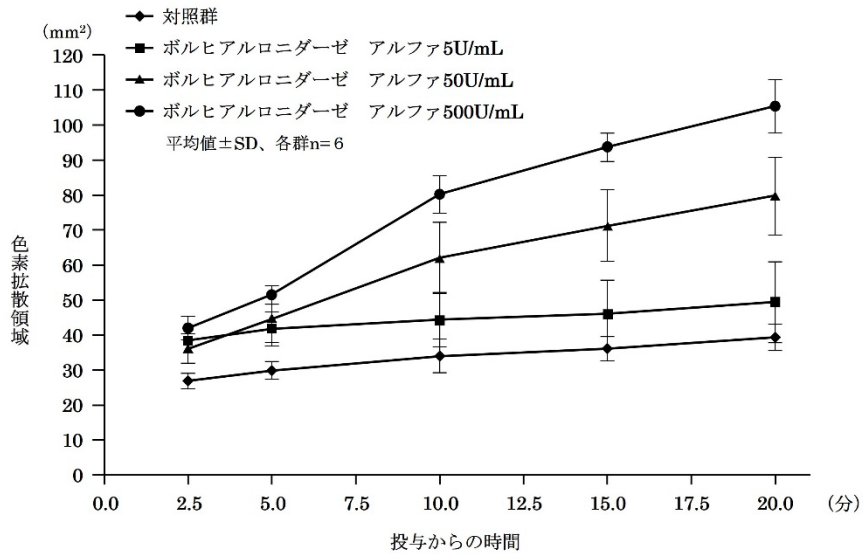
トラスツズマブ SC とトラスツズマブ IV でのヒト NSCLC 株に対する抗腫瘍効果



2) マウス皮膚組織におけるボルヒアルロニダーゼ アルファの浸透作用 (マウス) ²⁸⁾

マウス皮膚にボルヒアルロニダーゼ アルファ+トレーサー色素 (トリパンブルー) を ID にて同時投与 (ボルヒアルロニダーゼ アルファ 5U/mL、50U/mL 又は 500U/mL) し、トリパンブルーの拡散領域を経時的 (投与 2.5、5、10、15、20 分後) に測定することによりボルヒアルロニダーゼ アルファの浸透作用を評価したところ、ボルヒアルロニダーゼ アルファ 500U/mL 群では、投与 20 分後に拡散領域が対照群と比較して 2.6 倍増加した。

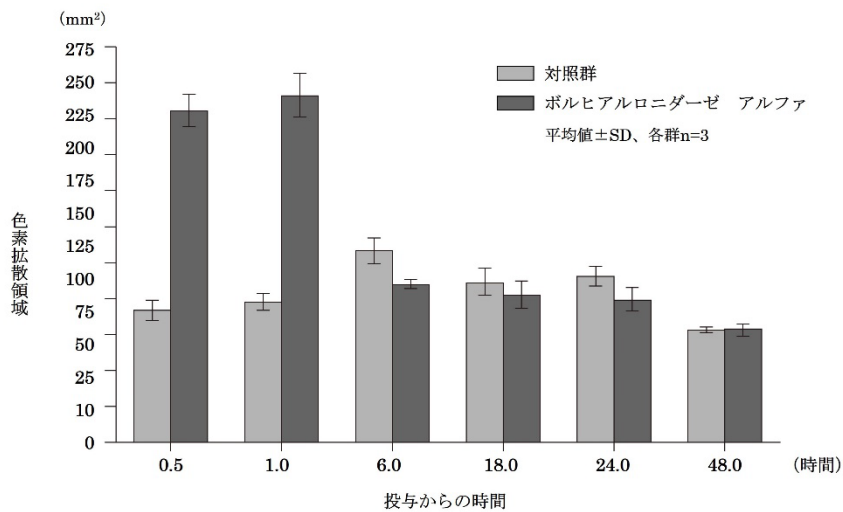
マウス皮膚組織でのトリパンプルー色素拡散に対する
 ボルヒアルロニダーゼ アルファ ID 投与の浸透作用



3) ボルヒアルロニダーゼ アルファを ID 投与した後の皮膚組織の再構成 (マウス)²⁹⁾

マウスにボルヒアルロニダーゼ アルファ (4U) を ID 投与し、投与 0.5、1、6、18、24 及び 48 時間後にトリパンプルーを ID 投与した。トリパンプルー ID 投与 5 及び 20 分後に、色素の拡散領域を測定し、皮膚組織の再構成過程を評価した。皮膚組織はボルヒアルロニダーゼ アルファ投与後 6~18 時間に再構成されると考えられた。

ボルヒアルロニダーゼ アルファ ID 投与後の
 皮膚組織の再構成 (トリパンプルー ID 投与 20 分後)



(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」の項参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈単回投与時⁵⁾〉

海外第 I 相臨床試験 (BO30185 試験) における成績 (外国人データ)

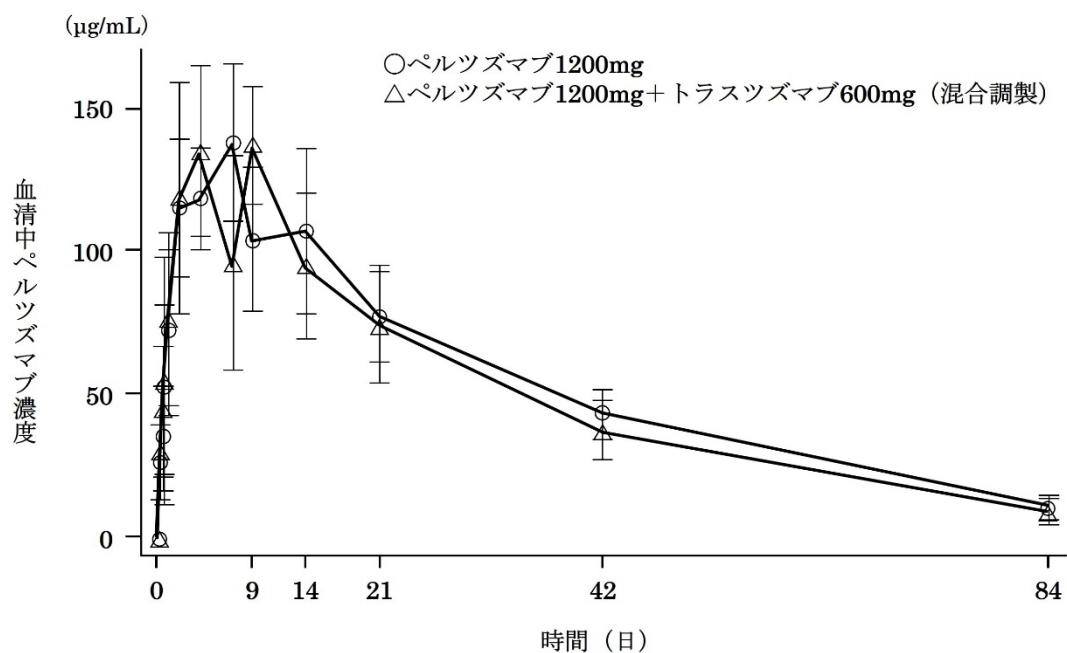
健康成人男性にボルヒアルロニダーゼ アルファ^{注1)}を含むペルツズマブ 1200mg^{注2)}及びトラスツズマブ 600mg^{注2)}を、それぞれ単独で又は混合調製して単回皮下投与^{注3)}した時の薬物動態は以下のとおりであった。

注1) ボルヒアルロニダーゼ アルファ濃度: 2000U/mL

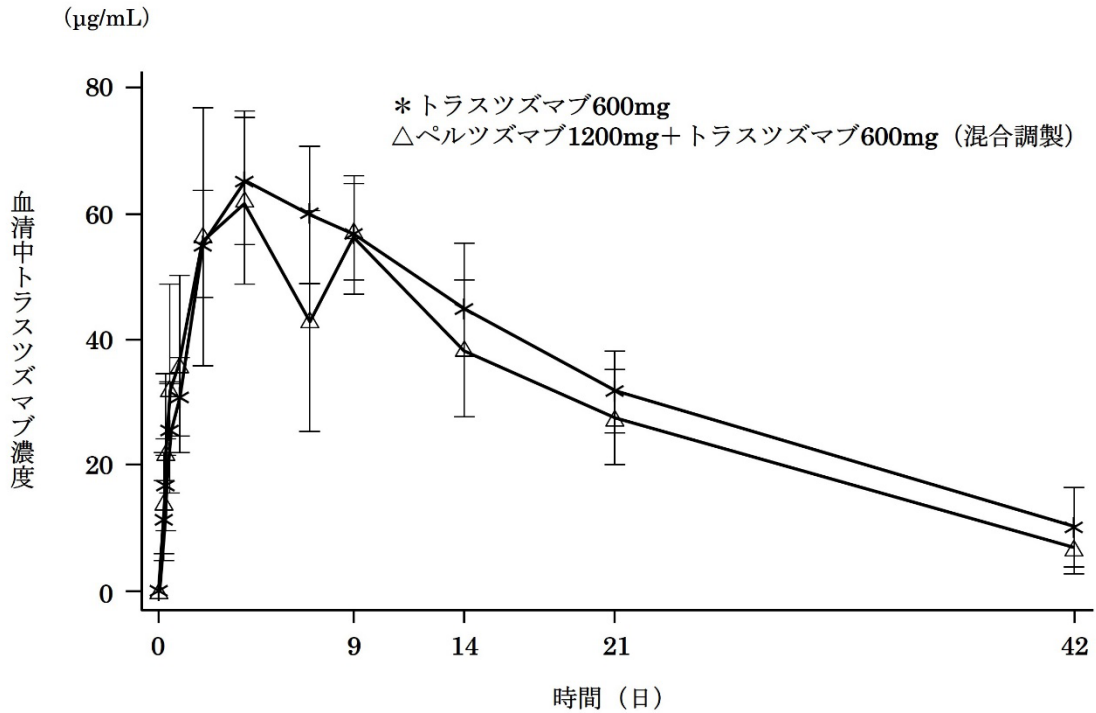
注2) 本剤とは異なる製剤を使用

注3) 承認された用法及び用量は、初回にペルツズマブ 1200mg、トラスツズマブ 600mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30000U、2 回目 (3 週) 以降はペルツズマブ 600mg、トラスツズマブ 600mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20000U を 3 週間間隔投与である。

ペルツズマブ単回皮下投与時濃度推移



トラスツズマブ単回皮下投与時濃度推移



ペルツズマブ及びトラスツズマブ単回皮下投与時薬物動態パラメータ

ペルツズマブの用量 (mg)	トラスツズマブの用量 (mg)	測定対象	C _{max} (µg/mL)	T _{max} * (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)
1200	—	ペルツズマブ	147 (13.9)	7.01 (2.00, 14.0)	4930 (16.2)
—	600	トラスツズマブ	65.6 (15.7)	3.99 (2.00, 7.01)	1690 (24.8)
1200	600	ペルツズマブ	151 (14.9)	3.00 (2.00, 9.00)	4630 (25.5)
		トラスツズマブ	68.5 (17.6)	3.00 (2.00, 8.99)	1440 (26.5)

平均値 (変動係数%)、※：中央値 (最小値、最大値)、6 例

〈反復投与時³⁰⁾〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (FeDeriCa 試験) における成績 (日本人及び外国人データ)

HER2 陽性の早期乳癌患者に初回投与時はペルツズマブ 1200mg、トラスツズマブ 600mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ 30000U を皮下投与し、2 回目以降はペルツズマブ 600mg、トラスツズマブ 600mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ 20000U を 3 週間間隔で皮下投与した際の薬物動態は以下のとおりであった。

ペルツズマブ及びトラスツズマブ反復皮下投与時濃度推移

測定時点	例数	ペルツズマブ トラフ濃度 (µg/mL)	トラスツズマブ トラフ濃度 (µg/mL)
1 回目投与後	204	85.5 ± 29.5	31.1 ± 16.4
2 回目投与後	203	88.5 ± 32.8	49.6 ± 21.8
3 回目投与後	206	93.7 ± 31.5	61.6 ± 22.8

平均値 ± 標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響³¹⁾

健康成人及び早期乳癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (BO30185 試験) において、単剤投与時又は併用投与時による薬物動態は同程度の値を示したことから、ペルツズマブとトラスツズマブの間に薬物間相互作用は生じないと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

〈ペルツズマブ〉³²⁾

術前・術後療法における HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験 (FeDeriCa 試験) に登録された HER2 陽性早期乳癌患者 489 例 (静脈注射時: 246 例、皮下投与時: 243 例) から血清中ペルツズマブ濃度測定データを収集し、ペルツズマブの母集団薬物動態モデルを構築した (日本人及び外国人データ)。

〈トラスツズマブ〉¹⁰⁾

トラスツズマブ SC (国内未承認) の薬物動態及び有効性の検証を行った国際共同第Ⅲ相臨床試験 (HannaH 試験) に登録された HER2 陽性早期乳癌患者 595 例 (静脈注射時: 298 例、皮下投与時: 297 例) から血清中トラスツズマブ濃度測定データを収集し、トラスツズマブの母集団薬物動態モデルを構築した (外国人データ)。

(2) 吸収速度定数

〈ペルツズマブ〉³²⁾

ペルツズマブ皮下投与時の吸収速度定数 (k_a) = 0.348/day

〈トラスツズマブ〉¹⁰⁾

トラスツズマブ皮下投与時の吸収速度定数 (k_a) = 0.404/day

(3) 消失速度定数

参考: 〈ペルツズマブ〉³²⁾

ペルツズマブ皮下投与時の消失相半減期 ($t_{1/2}$) = 24.3day

(4) クリアランス

〈ペルツズマブ〉³²⁾

ペルツズマブ皮下投与時のクリアランス (CL) = 0.163L/day

〈トラスツズマブ〉¹⁰⁾

トラスツズマブ皮下投与時の線形クリアランス (CL) * = 0.111L/day

* なお、トラスツズマブの薬物動態は標的介在性の薬物消失により非線形性を示すことが示唆されており、線形及び非線形のクリアランスを併せ持つことが報告されている。

(5) 分布容積

〈ペルツズマブ〉³²⁾

ペルツズマブ皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積 (V_c) = 2.77L

ペルツズマブ皮下投与時の末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) = 2.49L

〈トラスツズマブ〉¹⁰⁾

トラスツズマブ皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積 (V_c) = 2.91L

トラスツズマブ皮下投与時の末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) = 3.06L

(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-2（1）解析方法」の項参照

（2）パラメータ変動要因

〈ペルツズマブ〉³³⁾

術前・術後療法における HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験（FeDeriCa 試験）に登録された HER2 陽性早期乳癌患者 489 例（静脈注射時：246 例、皮下投与時：243 例）の血清中ペルツズマブ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）に対する除脂肪体重、血清アルブミン及び地域が、Vc 及び Vp に対する除脂肪体重が統計学的に有意な共変量として選択されたが、その他の因子は共変量として選択されなかった。

〈トラスツズマブ〉³⁴⁾

トラスツズマブ SC（国内未承認）の薬物動態及び有効性の検証を行った国際共同第Ⅲ相臨床試験（HannaH 試験）に登録された HER2 陽性早期乳癌患者 595 例（静脈注射時：298 例、皮下投与時：297 例）の血清中トラスツズマブの薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CL に対して体重と ALT、Vc 及び Vp に対して体重が影響すると考えられたが、これらの共変量は用量調整を要するほど大きな影響はないと考えられた。

4. 吸収

該当資料なし

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：ペルツズマブ；カニクイザル〉³⁵⁾

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（IV）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ペルツズマブが検出され、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 ± 0.235 、 0.399 ± 0.243 及び 0.338 ± 0.146 （各値とも平均値±標準偏差）と一定であった。

〈参考：トラスツズマブ；カニクイザル〉³⁶⁾

カニクイザルに次の 2 種類の期間トラスツズマブを投与した実験において、いずれの投与群でも胎盤通過が認められた。母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度比は 0.1～0.3 であった。

a 法：妊娠 20 日目から 4 日連続、以降 50 日目まで週 2 回反復静脈内投与（1、5、25mg/kg/回）

b 法：妊娠 120 日目から 4 日連続、以降 148 日目まで週 2 回反復静脈内投与（25mg/kg/回）

a 法では妊娠 100 日目に、b 法では妊娠 150 日目に採血した。

妊娠サルにおける反復投与後のトラスツズマブ濃度

投与方法 濃度 (μg/mL)	a 法			b 法
	1mg/kg/回 n=6	5mg/kg/回 n=9	25mg/kg/回 n=8	25mg/kg/回 n=7
母動物血清	0.325±0.255	3.70±1.22	59.9±41.3	1487±839
胎児血清	0.049±0.077	0.679±0.210	14.6±23.2	411±74.8
羊水	検出限界以下	0.155±0.082	1.50±0.851	305±191

平均±SD

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ペルツズマブ〉

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。ペルツズマブ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³⁷⁾。

〈参考：トラスツズマブ；カニクイザル〉³⁸⁾

カニクイザルに、トラスツズマブを妊娠 120 日目から 4 日連続、以降出産後 24 日目まで週 2 回反復静脈内投与 (25mg/kg/回) したときの、出産後 28 日目における母動物血清、出生児血清、乳汁中の濃度を測定した結果は以下のとおりであった。妊娠サルにおける反復投与後のトラスツズマブ濃度

	母動物血清	乳汁	出生児血清
	n=5	n=5	n=4
濃度 (μg/mL)	1543.8±862.3	2.730±1.118	376.2±213.2

平均±SD

(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：ボルヒアルロニダーゼ アルファ；マウス〉³⁹⁾

雌 NCr-nu/nu マウスの左側腹部に、16700ng/mL (2000U/mL) ボルヒアルロニダーゼ アルファ溶液を 40μL 皮内 (ID) 投与したときの組織/マトリックス (皮膚、リンパ、血漿) へのボルヒアルロニダーゼ アルファの局所的な分布を評価したところ、ヒアルロニダーゼ活性は投与後 1 及び 15 分に皮膚のヒアルロニダーゼ活性は最高値を示し、投与後 60 分まで皮膚に検出され、その後定量下限未満 (約 0.7U/mL 皮膚パンチバイオプシー 1 個を含む組織溶解バッファー) に低下した。ヒアルロニダーゼ活性の皮膚における t_{1/2} は 13~20 分であった。

〈参考：ペルツズマブ；in vitro〉³⁵⁾

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ペルツズマブ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。

〈参考：トラスツズマブ〉⁴⁰⁾

日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブ 1~8mg/kg* を 90 分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。

* トラスツズマブの HER2 過剰発現が確認された乳癌において承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与 (B 法) である。

(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り、トラスツズマブは抗原認識部位の一部を除き、その 95%がヒト IgG1 と同一であるため、ヒト IgG と同様な代謝を受けると推定される。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^{41, 42)}。

(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

該当資料なし

〈参考：ペルツズマブ〉

母集団薬物動態解析の結果、ペルツズマブ皮下投与時の CL は 0.163L/day で、 $t_{1/2}$ は 24.3 日であった (日本人及び外国人データ)³³⁾。母集団薬物動態解析の結果、トラスツズマブ皮下投与時の線形 CL* は 0.111L/day であった (外国人データ)¹⁰⁾。

* なお、トラスツズマブの薬物動態は標的介在性の薬物消失により非線形性を示すことが示唆されており、線形及び非線形のクリアランスを併せ持つことが報告されている。

〈参考：トラスツズマブ〉

日本人 HER2 過剰発現乳癌患者 18 例にトラスツズマブとして 1~8mg/kg* を 90 分間点滴静注したとき、投与 24 時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった⁴³⁾。

* トラスツズマブの HER2 過剰発現が確認された乳癌において承認された用法及び用量は初回投与時 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を週 1 回投与 (A 法) 及び初回投与時 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与 (B 法) である。

〈参考：トラスツズマブ；マウス〉

マウス (ICR 系) に¹²⁵I トラスツズマブ (10mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 31%及び 2%であり、雌でそれぞれ 28%及び 5%であった。投与後 76 日まででは雄でそれぞれ 83%及び 12%であり、雌でそれぞれ 65%及び 29%であった⁴⁴⁾。しかし、尿中放射能の大部分は、遊離¹²⁵I 又は低分子代謝物と推察された⁴⁵⁾。

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

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 心不全等の重篤な心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には必ず患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。[8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]
 - ・左室駆出率（LVEF）が低下している患者
 - ・アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又は投与歴のある患者
 - ・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
 - ・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
 - ・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
 - ・临床上重大な心臓弁膜症のある患者
 - ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

<解説>

- 1.1 本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施する必要があることから設定した。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必要があることから、その旨記載した。
- 1.2 FeDeriCa 試験、トラスツズマブ点滴静注製剤及びペルツズマブ点滴静注製剤の臨床試験において、心不全等の重篤な心機能障害が報告されており、十分な観察が必要であることから設定した。
「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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 医療用医薬品の一般的な注意事項として設定した。本剤の有効成分（ペルツズマブ、トラスツズマブ、ボルヒアルロニダーゼ アルファ）及び添加剤に対し、過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。
「IV-2 (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照
- 2.2 ペルツズマブ点滴静注製剤のサル胚・胎児発生に関する試験において、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。
「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」の項参照

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」の項参照

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 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には必ず患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は、心症状の発現状況・重篤度に応じて、適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、中止を判断すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

〈解説〉

- 8.1 FeDeriCa 試験、トラスツズマブ点滴静注製剤及びペルツズマブ点滴静注製剤の臨床試験において、心不全等の重篤な心機能障害が報告されており、十分な観察及び適切な処置が必要であるため設定した。本剤治療による心機能障害の症状・徴候把握のためには、LVEF の変動を含む心機能を確認することが臨床上有用であると考えられる。本剤投与開始前には必ず心エコー等で LVEF を含む心機能を確認すること。本剤投与中は、心症状の発現状況や重篤度に応じて、適宜心機能検査を行い、患者の状態を確認すること。

〈HER2 陽性の早期乳癌、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〉

LVEF50%未満でベースラインから 10%以上の LVEF 低下を認めた場合は、最低 3 週間、本剤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 の再評価は、投与延期後 3 週間以内に実施すること）。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 の陽性転移・再発乳癌〉

LVEF40%未満又は LVEF40～45%で、ベースラインから 10%以上の LVEF 低下を認めた場合は、最低 3 週間、本剤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。

「Ⅷ-6（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照

- 8.2 FeDeriCa 試験において、骨髄抑制が報告されていることから設定した。定期的に血液検査の実施を行うなど十分に観察すること。
- 8.3 トラスツズマブ点滴静注製剤及びペルツズマブ点滴静注製剤の海外臨床試験及び国内外の製造販売後において、腫瘍崩壊症候群が報告されていることから設定した。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。

「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照

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 重篤な心機能障害のある患者

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

9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

- ・左室駆出率（LVEF）が低下している患者
- ・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者

- ・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- ・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
- ・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
- ・臨床上重大な心臓弁膜症のある患者
- ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

〈解説〉

9.1.1、9.1.2 HER2 は心筋細胞の修復機能に関与すると考えられており、HER2 を阻害することにより、心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。本剤の投与に際しては、ベースラインの LVEF（FeDeriCa 試験の選択基準 \geq 55%、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%）、心疾患の現病歴及び既往歴を確認するなど心機能評価を行うこと。なお、FeDeriCa 試験ではハイリスクのコントロール不良な不整脈、重度の伝導異常の患者、治療を要する狭心症、心臓弁膜症及びコントロール不良の高血圧等を除外した。

また、CLEOPATRA 試験において、心不全等の心機能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機能障害発現のリスク因子となることが示唆された¹⁴⁾。APHINITY 試験において、心臓関連事象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リスク因子となることが示唆された¹⁷⁾。

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(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 7 カ月間において、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

〈解説〉

ペルツズマブ点滴静注製剤では、動物試験（サル）にて、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブ点滴静注製剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。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、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び最終投与後 7 カ月間は適切な避妊を行うように指導すること。

「Ⅸ-2 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。ペルツズマブでは、動物試験（サル）にて、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。[2.2、9.4 参照]

〈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。本剤の有効成分の乳汁への移行性については不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。また、トラスツズマブでは、動物試験（サル）にて、乳汁への移行（25mg/kg 反復投与）が報告されている。

<解説>

「Ⅶ－5（3）乳汁への移行性」の項参照

(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、本剤の安全性及び有効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	心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。	心機能障害のリスクを増強させるおそれがある。

<解説>

「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照

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 心機能障害（3.6%）

心不全、左室機能不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 Infusion reaction（4.0%）

本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に発熱、悪寒、頭痛等を含む Infusion reaction があらわれることがある。本剤投与中に異常が認められた場合には、本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。症状が重篤な場合には、本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

11.1.3 過敏症 (0.8%)、アナフィラキシー (頻度不明)

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症 (6.1%)、貧血 (4.4%)、白血球減少症 (3.2%)、発熱性好中球減少症 (0.4%) 等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 間質性肺疾患 (0.8%)

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

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

11.1.7 肝不全 (頻度不明)、肝障害 (0.4%)

11.1.8 腎障害 (頻度不明)

11.1.9 昏睡 (頻度不明)、脳血管障害 (頻度不明)、脳浮腫 (頻度不明)

11.1.10 敗血症 (0.4%)

<解説>

副作用発現頻度 (%) は、FeDeriCa 試験に基づき算出した。FeDeriCa 試験で認められなかった副作用については頻度不明として記載した。

11.1.1 心機能障害

FeDeriCa 試験及びペルツズマブ点滴静注製剤+トラスツズマブ点滴静注製剤 (P+T IV) で心不全等の心機能障害が認められていることから設定した。本剤投与中は、心症状の発現状況や重篤度等に応じて、適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、患者の状態 (LVEF の変動を含む) を確認すること。投与中に LVEF 低下が認められた場合は、投与延期、投与再開あるいは投与中止を判断し、心不全症状があらわれた場合は、速やかに循環器専門医に相談すること。

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由」の項参照

FeDeriCa 試験において、心機能障害*に該当する重篤な有害事象は本剤群で心不全 2 例 (0.8%)、肺水腫 1 例 (0.4%)、P+T IV 群で心不全 2 例 (0.8%) であった。

FeDeriCa 試験での心機能障害 (有害事象) *の発現状況

本剤群 (248 例)		P+T IV 群 (252 例)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
41 例 (16.5%)	1 例 (0.4%)	41 例 (16.3%)	4 例 (1.6%)

MedDRA ver.22.0、CTCAE ver. 4.0

* MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「心不全 (広域)」に該当する事象を心機能障害として集計した。

11.1.2 Infusion reaction

FeDeriCa 試験および P+T IV で Infusion reaction が認められていることから設定した。本剤投与中に軽～中等度の異常が認められた場合は、投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うこと。一方、本剤投与中に重度の異常が認められた場合は、投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。

Infusion reaction の予防に対する前投薬の有用性は確認されていないが、FeDeriCa 試験では、Infusion reaction の発現が認められた場合、主治医判断により次回以降の投与前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の前投薬が可能であった。

FeDeriCa 試験において、Infusion reaction に該当する重篤な有害事象は P+T IV 群で注入に伴う反応 2 例 (0.8%) であり、本剤群では認められなかった。

FeDeriCa 試験での Infusion reaction (有害事象) *の発現状況

本剤群 (248 例)		P+T IV 群 (252 例)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
12 例 (4.8%)	0 例	33 例 (13.1%)	3 例 (1.2%)

* 本剤、ペルツズマブ点滴静注製剤又はトラスツズマブ点滴静注製剤投与後 24 時間以内に認められた事象のうち、悪寒、発熱、疲労、頭痛、発疹、呼吸困難等を含む有害事象を Infusion reaction として集計した。

11.1.3 過敏症、アナフィラキシー

FeDeriCa 試験および P+T IV で過敏症、アナフィラキシーが認められていることから設定した。FeDeriCa 試験において、過敏症・アナフィラキシー*に該当する重篤な有害事象は認められなかった。

FeDeriCa 試験での過敏症（有害事象）・アナフィラキシー（有害事象）*の発現状況

本剤群 (248 例)		P+T IV 群 (252 例)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
4 例 (1.6%)	0 例	4 例 (1.6%)	0 例

MedDRA ver.22.0、CTCAE ver. 4.0

* 過敏症、アナフィラキシー反応、薬物過敏症等を過敏症・アナフィラキシーとして集計した。

11.1.4 骨髄抑制

FeDeriCa 試験で骨髄抑制が認められていることから設定した。本剤投与中に発熱性好中球減少症等の骨髄抑制が認められた場合は、FeDeriCa 試験における投与延期・減量・中止の基準を参考に、投与延期、投与再開あるいは投与中止を判断すること。また、日本臨床腫瘍学会による発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドラインを参考にして、抗菌薬投与、G-CSF 投与等、適切な処置を行うこと。

FeDeriCa 試験において、骨髄抑制*に該当する重篤な有害事象は本剤群 17 例 (6.9%)、P+T IV 群 16 例 (6.3%) に認められ、最も多い事象は発熱性好中球減少症がそれぞれ 9 例 (3.6%)、10 例 (4.0%) であった。

FeDeriCa 試験での骨髄抑制（有害事象）*の発現状況

本剤群 (248 例)		P+T IV 群 (252 例)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
155 例 (62.5%)	81 例 (32.7%)	169 例 (67.1%)	91 例 (36.1%)

MedDRA ver.22.0、CTCAE ver. 4.0

* MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する事象を骨髄抑制として集計した。

11.1.5 間質性肺疾患

FeDeriCa 試験で間質性肺疾患が認められていることから設定した。FeDeriCa 試験において、間質性肺疾患*に該当する重篤な有害事象は肺臓炎が本剤群 2 例 (0.8%)、P+T IV 群 1 例 (0.4%) に認められた。

FeDeriCa 試験での間質性肺疾患（有害事象）*の発現状況

本剤群 (248 例)		P+T IV (252 例)	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
3 例 (1.2%)	0 例	2 例 (0.8%)	0 例

MedDRA ver.22.0、CTCAE ver. 4.0

* MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する事象を間質性肺疾患として集計した。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群

FeDeriCa 試験において、腫瘍崩壊症候群は認められなかったが、ペルツズマブ点滴静注製剤、トラスツズマブ点滴静注製剤の海外臨床試験及び国内外の製造販売後において、腫瘍崩壊症候群 (腫瘍壊死を含む) 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ため、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。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。

11.1.7 肝不全、肝障害

FeDeriCa 試験において、肝不全・肝障害*に該当する有害事象は、本剤群 7 例 (2.8%)、P+T IV 群 6 例 (2.4%) に認められた。本試験では肝不全・肝障害*に該当する重篤な有害事象は認められなかったものの、トラスツズマブ点滴静注製剤の臨床試験及び製造販売後において、重篤な症例が認められている。

* MedDRA SOC (器官別大分類)「肝胆道系障害」に該当する事象を肝不全・肝障害として集計した。

11.1.8 腎障害

FeDeriCa 試験において、腎障害*に該当する有害事象は本剤群 3 例 (1.2%) に認められ、P+T IV 群では認められなかった。そのうち、重篤な有害事象は腎不全が本剤群 1 例 (0.4%) に認められた。また、トラスツズマブ点滴静注製剤の臨床試験及び製造販売後において、重篤な症例が認められている。

* MedDRA 標準検索式 (SMQ)「急性腎不全 (狭域)」に該当する事象を腎障害として集計した。

11.1.9 昏睡、脳血管障害、脳浮腫

FeDeriCa 試験において、昏睡、脳血管障害、脳浮腫は認められなかったものの、トラスツズマブ点滴静注製剤の海外の製造販売後において、重篤な症例が報告されていることから設定した。

11.1.10 敗血症

FeDeriCa 試験において、敗血症 (好中球減少性敗血症、尿路性敗血症、大腸菌性菌血症を含む) は本剤群 5 例 (2.0%)、P+T IV 群 4 例 (1.6%) に認められ、いずれも重篤な事象であった。

(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	頻度不明
精神神経系		末梢性ニューロパチー、錯感覚、味覚異常、不眠症	頭痛、めまい、不安、うつ病、嗜眠、神経毒性	運動失調、筋緊張亢進、感覚鈍麻、しびれ (感)、不全麻痺、傾眠、思考異常、振戦
眼			結膜炎、流涙増加、視力障害、眼乾燥	霧視、視力低下
消化器	下痢 (30.7%)	口内炎、悪心、食欲減退、腹痛、便秘	嘔吐、消化不良、口内乾燥	腹部膨満、肛門直腸障害、口唇炎、嚥下障害、腸炎、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、口腔内潰瘍形成、肛門出血
循環器			ほてり、血腫、頻脈、動悸、潮紅、高血圧	低血圧、静脈炎、血管拡張
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	上気道感染、咳嗽、鼻漏、鼻乾燥、胸水、鼻部不快感、口腔咽頭痛	喘息、気管支炎、発声障害、鼻潰瘍、咽喉頭疼痛、副鼻腔炎

皮膚	発疹	爪の障害、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	爪感染、皮膚炎、紅斑、ざ瘡、そう痒症、皮膚亀裂	発汗、皮膚色素過剰、蕁麻疹
筋骨格系		筋肉痛、筋骨格痛、関節痛	筋骨格硬直	筋痙縮、筋力低下、頸部痛
肝臓		ALT 増加、AST 増加	γ-GTP 増加	
腎臓				排尿困難
血液			リンパ球減少、血小板減少	プロトロンビン減少
代謝			高クロール血症、LDH 増加、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症	低マグネシウム血症
その他	注射部位反応 (14.1%)、疲労	無力症、粘膜の炎症、浮腫	倦怠感、発熱、体重減少、蜂巣炎、悪寒、丹毒、インフルエンザ様疾患、粘膜乾燥、疼痛	乳房痛、胸部不快感、胸痛、膀胱炎、難聴、脱水、冷感、熱感、体液貯留、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、月経障害、尿路感染、体重増加、カンジダ感染、感染症

〈参考情報〉

項目別副作用発現頻度
〈FeDeriCa 試験〉

調査症例数	248
副作用の発現症例数 (%)	164 (66.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	92	(37.1)
下痢	76	(30.6)
口内炎	11	(4.4)
悪心	10	(4.0)
便秘	5	(2.0)
嘔吐	4	(1.6)
腹痛	3	(1.2)
上腹部痛	3	(1.2)
消化不良	3	(1.2)
口内乾燥	1	(0.4)
大腸炎	1	(0.4)
胃腸毒性	1	(0.4)
痔核	1	(0.4)
口腔内痛	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	70	(28.2)
注射部位反応	32	(12.9)
疲労	14	(5.6)
無力症	12	(4.8)
粘膜の炎症	7	(2.8)
末梢性浮腫	4	(1.6)
倦怠感	3	(1.2)
発熱	2	(0.8)
注射部位疼痛	2	(0.8)
悪寒	1	(0.4)
粘膜乾燥	1	(0.4)
インフルエンザ様疾患	1	(0.4)
疼痛	1	(0.4)
適用部位疼痛	1	(0.4)
不明確な障害	1	(0.4)
注射部位変色	1	(0.4)
注射部位不快感	1	(0.4)
浮腫	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	43	(17.3)
皮膚乾燥	12	(4.8)
発疹	10	(4.0)
脱毛症	7	(2.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7	(2.8)
爪変色	5	(2.0)
爪の障害	4	(1.6)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
斑状丘疹状皮膚疹	4	(1.6)
紅斑	3	(1.2)
ざ瘡様皮膚炎	2	(0.8)
そう痒症	1	(0.4)
爪毒性	1	(0.4)
皮膚炎	1	(0.4)
ざ瘡	1	(0.4)
爪甲脱落症	1	(0.4)
皮膚亀裂	1	(0.4)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)
多形紅斑	1	(0.4)
爪色素沈着	1	(0.4)
爪破損	1	(0.4)
紫斑	1	(0.4)
そう痒性皮膚疹	1	(0.4)
臨床検査	30	(12.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(3.2)
好中球数減少	7	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(2.8)
白血球数減少	6	(2.4)
駆出率減少	5	(2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.8)
体重減少	2	(0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.4)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.4)
リンパ球数減少	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	25	(10.1)
筋肉痛	10	(4.0)
関節痛	8	(3.2)
四肢痛	3	(1.2)
骨痛	3	(1.2)
関節腫脹	2	(0.8)
筋骨格痛	1	(0.4)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
背部痛	1	(0.4)
鼠径部痛	1	(0.4)
筋骨格硬直	1	(0.4)
骨粗鬆症	1	(0.4)
神経系障害	24	(9.7)
末梢性感覚ニューロパチー	7	(2.8)
錯感覚	7	(2.8)
味覚異常	4	(1.6)
頭痛	3	(1.2)
味覚障害	3	(1.2)
末梢性ニューロパチー	2	(0.8)
浮動性めまい	2	(0.8)
末梢性運動ニューロパチー	2	(0.8)
多発ニューロパチー	2	(0.8)
神経毒性	1	(0.4)
知覚過敏	1	(0.4)
嗜眠	1	(0.4)
片頭痛	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(8.1)
鼻出血	6	(2.4)
呼吸困難	5	(2.0)
労作性呼吸困難	3	(1.2)
咳嗽	3	(1.2)
鼻漏	2	(0.8)
鼻乾燥	1	(0.4)
口腔咽頭痛	1	(0.4)
胸水症	1	(0.4)
鼻部不快感	1	(0.4)
夜間呼吸困難	1	(0.4)
肺臓炎	1	(0.4)
肺線維症	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	19	(7.7)
貧血	11	(4.4)
好中球減少症	8	(3.2)
白血球減少症	2	(0.8)
リンパ球減少症	1	(0.4)
発熱性好中球減少症	1	(0.4)
白血球増加症	1	(0.4)
血小板減少症	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	18	(7.3)
爪囲炎	3	(1.2)
結膜炎	2	(0.8)
上咽頭炎	2	(0.8)
鼻炎	1	(0.4)
爪感染	1	(0.4)
蜂巣炎	1	(0.4)
感染性小腸結腸炎	1	(0.4)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
丹毒	1	(0.4)
大腸菌性菌血症	1	(0.4)
皮膚真菌感染	1	(0.4)
歯肉炎	1	(0.4)
単純ヘルペス	1	(0.4)
膿痂疹	1	(0.4)
口腔カンジダ症	1	(0.4)
膿疱性皮疹	1	(0.4)
皮膚感染	1	(0.4)
上気道感染	1	(0.4)
代謝および栄養障害	17	(6.9)
食欲減退	8	(3.2)
高クロール血症	4	(1.6)
高カルシウム血症	3	(1.2)
高トリグリセリド血症	3	(1.2)
低カリウム血症	2	(0.8)
高コレステロール血症	2	(0.8)
耐糖能障害	1	(0.4)
高尿酸血症	1	(0.4)
心臓障害	15	(6.0)
動悸	3	(1.2)
頻脈	3	(1.2)
心不全	2	(0.8)
左室機能不全	2	(0.8)
不整脈	1	(0.4)
狭心症	1	(0.4)
心房頻脈	1	(0.4)
心筋線維症	1	(0.4)
心膜炎	1	(0.4)
血管障害	10	(4.0)
ほてり	4	(1.6)
血腫	4	(1.6)
潮紅	1	(0.4)
高血圧	1	(0.4)
精神障害	6	(2.4)
不眠症	5	(2.0)
不安	1	(0.4)
うつ病	1	(0.4)
自殺念慮	1	(0.4)
眼障害	6	(2.4)
流涙増加	2	(0.8)
視力障害	1	(0.4)
ドライアイ	1	(0.4)
角膜炎	1	(0.4)
眼充血	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.0)
注射に伴う反応	2	(0.8)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
処置による疼痛	1	(0.4)
漿液腫	1	(0.4)
静脈損傷	1	(0.4)
腎および尿路障害	3	(1.2)
非感染性膀胱炎	1	(0.4)
腎臓痛	1	(0.4)
尿失禁	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	3	(1.2)
乳房分泌	1	(0.4)
外陰腔乾燥	1	(0.4)
外陰腔の炎症	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	(0.4)
薬物性肝障害	1	(0.4)
耳および迷路障害	1	(0.4)
回転性めまい	1	(0.4)

集計：MedDRA ver.22.0 による

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

〈参考〉

FeDeriCa 試験、PHranceSCa 試験及び BO30185 試験で、本剤の過量投与は報告されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 大腿部に皮下投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも 2.5cm 離すこと。

14.1.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.1.3 本剤は 1 回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

〈解説〉

FeDeriCa 試験での本剤の使用方法に準じて設定した。

14.1.1、14.1.2 注射部位反応が報告されているため、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、左右の大腿部に交互に投与する等、前回の注射部位から少なくとも 2.5cm 離すこと。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）は避けること。また、FeDeriCa 試験では大腿部への投与のみが許容されており、HER2 陽性乳癌患者を対象に、トラスツズマブ皮下投与製剤*を大腿部又は腹部に投与した際の薬物動態、安全性、患者選好を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（GAIN-2 試験）において、トラスツズマブ皮下投与製剤のバイオアベイラビリティ（7 サイクル目の最高血中濃度及び総曝露量）は、腹部と比較して、大腿部への投与の方が約 30%高かったことが示されている⁴⁶⁾。

* トラスツズマブ皮下投与製剤は国内未承認である。

14.1.3 本剤は 1 回で全量使用する製剤のため、再使用しないこと。また、本剤を減量して投与することはできない。

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

国際共同第Ⅲ相試験 (FeDeriCa 試験) の本剤群では、抗ペルツズマブ抗体は、231 例中 11 例 (4.8%)、抗トラスツズマブ抗体は 232 例中 2 例 (0.9%)、抗ボルヒアルロニダーゼ アルファ抗体は 225 例中 2 例 (0.9%) に認められた。

<解説>

FeDeriCa 試験成績に基づき設定した。なお、本剤群で抗体が認められた症例において、Infusion reaction は認められなかった。

(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⁴⁷⁾

ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注の安全性薬理試験は実施していない。

ペルツズマブ及びトラスツズマブのカニクイザルを用いた点滴静注時の反復投与毒性試験において心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。

ボルヒアルロニダーゼ アルファを含むトラスツズマブのカニクイザルを用いた 13 週間皮下投与毒性試験において、トラスツズマブ 30mg/kg/週（ボルヒアルロニダーゼ アルファ 3000U/kg を含む）の投与による心電図（心拍数を含む）及び血圧に対する影響は認められなかった。

また、ボルヒアルロニダーゼ アルファのカニクイザルを用いた 39 週間皮下投与毒性試験において、2mg/kg/週（201940～232000U/kg/週）の用量まで心血管系（心電図、心拍数及び血圧）、呼吸系（呼吸数）及び中枢神経系（一般状態観察における行動評価）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⁴⁸⁾

ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注の急性毒性試験は実施していないが、ボルヒアルロニダーゼ アルファを含むペルツズマブ及びトラスツズマブの単回投与 PK 試験（ミニブタ）を実施した。ペルツズマブ 10mg/kg IV 群、ペルツズマブ 120mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 2000U SC 群、又はペルツズマブ 120mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 2000U 及びトラスツズマブ 120mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ 2000U 連続 SC 群では、いずれの動物においても一般状態及び体重の異常は認められなかった。

また、ボルヒアルロニダーゼ アルファの単回投与 PK 試験（マウス、カニクイザル）において、マウスに 0.4mg/kg を IV、又はカニクイザルに最高 30mg/kg を SC 又は IV したとき、いずれにおいても異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁹⁾

ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注の反復投与毒性試験は実施していないが、カニクイザルを用いたボルヒアルロニダーゼ アルファを含むトラスツズマブの 13 週間皮下投与試験（17 週間回復性試験）、ボルヒアルロニダーゼ アルファの 7 日間静脈内及び皮下投与試験、並びにボルヒアルロニダーゼ アルファの 39 週間皮下投与試験（4 週間回復性試験）において反復投与毒性を評価した。

ボルヒアルロニダーゼ アルファを含むトラスツズマブの 13 週間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。

ボルヒアルロニダーゼ アルファの 7 日間静脈内及び皮下投与試験では、対照群、5mg/kg IV 群及び 5mg/kg SC 群の各 1 例で ALT、AST 及び CK の一過性増加が認められた。また、投与期間終了後の病理組織学的検査において、5mg/kg SC 群 2 例で限局性の肝細胞空胞化が認められたが、5mg/kg IV 群では肝臓の変化は認められなかった。

ボルヒアルロニダーゼ アルファの 39 週間皮下投与試験では、投与期間終了後の病理組織学的

検査において、投与部皮下のリンパ形質細胞浸潤が 0.2mg/kg/週投与群 2/8 例、2mg/kg/週投与群 8/8 例に認められ、4 週間の休薬期間後はそれぞれ 0/4 例、1/4 例に認められた。

動物種	投与経路	投与期間又は試験方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
カニクイザル (各群雌雄各 5 例)	皮下	13 週間・週 1 回投与 (17 週間回復)	ボルヒアルロニダーゼ アルファを含むトラスツズマブ：0* ¹ 、30	30
カニクイザル (各群雌雄各 2 例)	静脈・皮下	7 日間・1 日 1 回投与	ボルヒアルロニダーゼ アルファ：0* ² 、5	5
カニクイザル (各群雌雄各 6 例)	皮下	39 週間・週 1 回投与 (4 週間回復)	ボルヒアルロニダーゼ アルファ：0* ² 、0.02、0.2、2	2

*¹ 溶媒：ボルヒアルロニダーゼ アルファ (12000U/mL) を含有する 20mmol/L ヒスチジン、210mmol/L トレハロース、10mmol/L メチオニン、0.04%ポリソルベート 20

*² 溶媒：10mmol/L ヒスチジン、130mmol/L 塩化ナトリウム

(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⁵⁰⁾

ボルヒアルロニダーゼ アルファの生殖発生毒性は胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生に関する試験によりマウスを用いて評価した。

胚・胎児発生に関する試験では、最高用量の 18mg/kg/日まで母動物毒性は認められず、9 及び 18mg/kg/日で後期吸収胚の増加が認められた。また、最高用量の 18mg/kg/日まで催奇形性は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験では、最高用量の 9mg/kg/日まですべての検査項目に異常は認められなかった。

動物種	投与経路	投与期間又は試験方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
マウス (各群 25 例)	皮下	妊娠 6 日目～15 日目 1 日 1 回投与	ボルヒアルロニダーゼ アルファ：0*、3、9、18	母動物：18 F1 胎児：3
マウス (各群 25 例)	皮下	妊娠 6 日目～授乳 20 日目 1 日 1 回投与	ボルヒアルロニダーゼ アルファ：0*、3、6、9	母動物：9 F1 出生児：9

*溶媒：10mmol/L ヒスチジン、130mmol/L 塩化ナトリウム

(6) 局所刺激性試験⁵¹⁾

ウサギ (6 例) にボルヒアルロニダーゼ アルファを含むトラスツズマブ SC 製剤 (トラスツズマブ 120mg/mL、ボルヒアルロニダーゼ アルファ 2000U/mL) を単回皮下投与したところ、薬物に関連した投与部位の肉眼的又は病理組織学的所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁵²⁾

皮膚の硬結に関する評価 (ミニブタ)

大量のヒト IgG 溶液を皮下投与したときに生じる投与局所の腫脹/硬結について、ボルヒアルロニダーゼ アルファ存在下/非存在下での変化を、ミニブタを用いて検討した。

ボルヒアルロニダーゼ アルファ投与部は溶媒投与部と比較して 39%の注入圧低下、28%の血流増加が認められたことから、ボルヒアルロニダーゼ アルファは、投与局所の腫脹及び硬結を減少させ、さらに間質内圧を低下させて皮膚血流が増加すると考えられた。

ヒト組織交差反応性試験 (*in vitro*)

ヒト組織における内因性ヒアルロニダーゼ PH20 の分布について評価するため、ボルヒアルロニダーゼ アルファに対するウサギポリクローナル抗体を用いて、男女各 3 例のヒトの凍結組織切片パネルへの交差反応性を免疫組織学的染色により検討した。

抗原特異的な染色性が精巣の精細管に認められ、強い染色性が精子形成後期の精上皮細胞膜に認められた。

SPAM1/PH20の各動物種における組織発現 (*in vitro*)

ヒト、マウス及びウサギの各種組織における *Sperm Adhesion Molecule 1 (SPAM1)* /PH20 遺伝子の発現について検討するため、動物種特異的プライマーを用いた定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) による解析を行った。

SPAM1 遺伝子は雄性生殖器 (精巣) 以外の組織では発現していないことが示唆された。

抗ボルヒアルロニダーゼ アルファ抗体の生殖機能に及ぼす影響 (ウサギ)

ボルヒアルロニダーゼ アルファの皮下投与により産生された抗ボルヒアルロニダーゼ アルファ抗体が、雄雌ウサギの生殖機能に及ぼす影響 (一般状態所見や精子検査パラメータ、生殖器官重量、交尾率、帝王切開パラメータ、受胎率等)、出生児の発育に及ぼす影響について評価した。雄ウサギにおける精子検査及び生殖能 (交尾した雌ウサギの帝王切開パラメータ)、雌ウサギにおける交尾、受胎能、胚・胎児発生並びに出生後の発達への影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：フェスゴ配合皮下注 MA/IN 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
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
トラスツズマブ（遺伝子組換え） 該当しない
ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：18 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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パージェタ点滴静注 420mg/14mL

ハーセプチン注射用 60、ハーセプチン注射用 150

7. 国際誕生年月日

2020年6月29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
フェスゴ配合皮下注 MA	2023年9月25日	30500AMX00268	2023年11月22日	2023年11月22日
フェスゴ配合皮下注 IN	2023年9月25日	30500AMX00269	2023年11月22日	2023年11月22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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年：2023年9月25日～2029年9月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
フェスゴ配合皮下注 MA	4291501A1028	4291501A1028	199244101	629924401
フェスゴ配合皮下注 IN	4291501A2024	4291501A2024	199245801	629924501

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤を「HER2陽性の乳癌」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「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。」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。
- ②本製剤を「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」に用いる場合は、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5年11月21日付 保医発 1121 第1号 使用薬剤の薬価(薬価基準)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: 280-86. (PMID: 18596360)
- 2) Scheuer W, et al. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9330-6. (PMID: 19934333)
- 3) Hechter O. *J Exp Med.* 1947; 85(1): 77-97. (PMID: 19871601)
- 4) Fessler JH. *Biochem J.* 1960; 76(1): 132-35. (PMID: 13822562)
- 5) 社内資料：臨床成績 BO30185 試験
- 6) 臨床成績 FeDeriCa 試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 7) 臨床成績 PHranceSCa 試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2.2)
- 8) 社内資料：臨床成績 TRIUMPH 試験
- 9) Wynne C, et al. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(2): 192-201. (PMID: 23436264)
- 10) Ismael G, et al. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 869-78. (PMID: 22884505)
- 11) Quartino AL, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 77(1): 77-88. (PMID: 26645407)
- 12) 臨床成績 BO30185 試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.6.1.3)
- 13) Tan AR, et al. *Lancet Oncol.* 2021; 22(1): 85-97. (PMID: 33357420)
- 14) 臨床成績 CLEOPATRA 試験 (2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要 2.5.4.1.2.2)
- 15) Baselga J, et al. *N Engl J Med.* 2012; 366(2): 109-19. (PMID: 22149875)
- 16) Swain SM, et al. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 461-71. (PMID: 23602601)
- 17) 社内資料：臨床成績 APHINITY 試験
- 18) von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med.* 2017; 377(1): 122-31. (PMID: 28581356)
- 19) 社内資料：臨床成績 NEOSPHERE 試験
- 20) Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25-32. (PMID: 22153890)
- 21) Gianni L, et al. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791-800. (PMID: 27179402)
- 22) 社内資料：臨床成績 TRYPHAENA 試験
- 23) Schneeweiss A, et al. *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2278-84. (PMID: 23704196)
- 24) Schneeweiss A, et al. *Eur J Cancer.* 2018; 89: 27-35. (PMID: 29223479)
- 25) Nakamura Y, et al. *Nat Med.* 2021; 27(11): 1899-903. (PMID: 34764486)
- 26) Bookbinder LH, et al. *J Controll Release.* 2006; 114(2): 230-41. (PMID: 16876899)
- 27) 薬効薬理 〈ヒト NSCLC 株 Calu-3 xenograft マウスにおけるトラスツズマブ SC 投与とトラスツズマブ IV 投与時の抗腫瘍効果の比較〉 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2)
- 28) 薬理試験 〈皮膚での色素拡散に対するボルヒアルロニダーゼ アルファ (ID) 投与の作用〉 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3)
- 29) 薬理試験 〈ボルヒアルロニダーゼ アルファ (ID) 投与後の皮膚組織の再構成〉 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3.3)
- 30) 社内資料：臨床成績 FeDeriCa 試験
- 31) 薬物間相互作用 (BO30185 試験) (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.11)
- 32) Wang B, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 499-512. (PMID: 34106303)
- 33) ペルツズマブの母集団薬物動態モデル (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.2.1)
- 34) トラスツズマブの内因性要因の検討 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.7.2.3.9.4)
- 35) 毒性試験 (2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要 2.6.4.4.2、2.6.6)
- 36) 動物実験 胎児移行性 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.2-2-3)
- 37) Rio-Aige, K. et al. *Nutrients* 2021; 13(6): 1810. (PMID: 34073540)
- 38) 動物実験 乳汁中移行 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.2-4-2)
- 39) 薬物動態試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 40) 国内第 I 相試験－初回投与時の血中濃度 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.3-1-1-2)
- 41) Dirks NL, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(10): 633-59. (PMID: 20818831)
- 42) Keizer RJ, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(8): 493-507. (PMID: 20608753)
- 43) 国内第 I 相試験－排泄 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.3-2-1)
- 44) 動物実験 尿糞中排泄 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.2-4-1)

- 45) 動物実験 代謝物 (2001年4月4日承認、トラスツズマブ申請資料概要へ.2-3-1)
- 46) Reinisch M, et al. Breast. 2022; 66: 110-7. (PMID: 36223695)
- 47) 安全性薬理試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.2.4)
- 48) 急性毒性試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.6.2)
- 49) 反復投与毒性試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.6.3、2.6.7.7)
- 50) 生殖発生毒性試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 51) 局所刺激性試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.6.7.1)
- 52) その他の毒性試験 (2023年9月25日承認、申請資料概要 2.6.6.8)

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

本邦における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果は、「V-1. 効能又は効果」を参照。

主要国における承認取得状況

米国 (2020年6月)							
承認年月	2020年6月						
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Early Breast Cancer (EBC) PHERGO is indicated for use in combination with chemotherapy for</p> <ul style="list-style-type: none"> the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer [see <i>Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.2)</i>]. the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence [see <i>Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.2)</i>]. <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>].</p> <p>1.2 Metastatic Breast Cancer (MBC) PHERGO is indicated for use in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease [see <i>Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic test [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>].</p>						
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Important Dosage and Administration Information PHERGO is for subcutaneous use only in the thigh. Do not administer intravenously. PHERGO has different dosage and administration instructions than intravenous pertuzumab, intravenous trastuzumab, and subcutaneous trastuzumab when administered alone. Do not substitute PHERGO for or with pertuzumab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine, or fam-trastuzumab deruxtecan. PHERGO must always be administered by a healthcare professional. In patients receiving an anthracycline-based regimen for early breast cancer, administer PHERGO following completion of the anthracycline. In patients receiving PHERGO for early breast cancer with docetaxel or paclitaxel, administer docetaxel or paclitaxel after PHERGO. In patients receiving PHERGO for metastatic breast cancer with docetaxel, administer docetaxel after PHERGO. Observe patients for a minimum of 30 minutes after initial dose of PHERGO and 15 minutes after each maintenance dose of PHERGO for signs or hypersensitivity symptoms or administration-related reactions. Medications to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use [see <i>Warnings and Precautions (5.5)</i>].</p> <p>2.3 Recommended Doses and Schedules The recommended dosage and administration schedule for PHERGO are shown in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Recommended Dosage and Administration Schedule</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose</th> <th>Strength</th> <th>Administration Instructions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initial dose</td> <td>1,200mg pertuzumab, 600mg trastuzumab, and 30,000units hyaluronidase in 15mL (1,200 mg, 600mg, and 30,000 units/ 15mL)</td> <td>Administer subcutaneously over approximately 8 minutes</td> </tr> </tbody> </table>	Dose	Strength	Administration Instructions	Initial dose	1,200mg pertuzumab, 600mg trastuzumab, and 30,000units hyaluronidase in 15mL (1,200 mg, 600mg, and 30,000 units/ 15mL)	Administer subcutaneously over approximately 8 minutes
Dose	Strength	Administration Instructions					
Initial dose	1,200mg pertuzumab, 600mg trastuzumab, and 30,000units hyaluronidase in 15mL (1,200 mg, 600mg, and 30,000 units/ 15mL)	Administer subcutaneously over approximately 8 minutes					

Maintenance dose (administer every 3 weeks)	600mg pertuzumab, 600mg trastuzumab, and 20,000 units hyaluronidase in 10 mL (600 mg, 600mg, and 20,000 units/10mL)	Administer subcutaneously over approximately 5 minutes every 3 weeks
<p>No dose adjustments for PHESGO are required for patient body weight or for concomitant chemotherapy regimen.</p> <p>Patients currently receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab can transition to PHESGO. In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with < 6 weeks since their last dose, administer PHESGO as a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab and every 3 weeks for subsequent administrations. In patients receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab with ≥ 6 weeks since their last dose, administer PHESGO as an initial dose of 1,200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, followed by a maintenance dose of 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab every 3 weeks for subsequent administrations.</p> <p><u>Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer</u> Administer PHESGO every 3 weeks for 3 to 6 cycles as part of a treatment regimen for early breast cancer [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. Refer to the prescribing information for pertuzumab, administered in combination with trastuzumab and chemotherapy, for recommended dose and dosage modifications. Following surgery, patients should continue to receive PHESGO to complete 1 year of treatment (up to 18 cycles) or until disease recurrence or unmanageable toxicity, whichever occurs first, as a part of a complete regimen for early breast cancer.</p> <p><u>Adjuvant Treatment of Breast Cancer</u> Administer PHESGO every 3 weeks for a total of 1 year (up to 18 cycles) or until disease recurrence or unmanageable toxicity, whichever occurs first, as part of a complete regimen for early breast cancer, including standard anthracycline-and/or taxane-based chemotherapy. Start PHESGO on Day 1 of the first taxane-containing cycle [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p><u>Metastatic Breast Cancer (MBC)</u> When administered with PHESGO, the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m² administered as an intravenous infusion. The dose may be escalated to 100 mg/m² administered every 3 weeks if the initial dose is well tolerated. Administer PHESGO until disease progression or unmanageable toxicity, whichever occurs first. (一部抜粋)</p>		

EU (2022年3月)	
承認年月	2020年12月
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Early breast cancer (EBC)</u> Phesgo is indicated for use in combination with chemotherapy in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1) • the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1) <p><u>Metastatic breast cancer (MBC)</u> Phesgo is indicated for use in combination with docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Phesgo should only be initiated under the supervision of a physician experienced in the administration of anti-cancer agents. Phesgo should be administered by a healthcare professional prepared to manage anaphylaxis and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).</p>

In order to prevent medication errors, it is important to check the vial label to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Phesgo. Patients currently receiving intravenous pertuzumab and trastuzumab can switch to Phesgo.

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

Posology

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

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

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

Table 1: Phesgo recommended dosing and administration

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

^aPatients should be observed for injection-related reactions and hypersensitivity reactions

^bObservation period should start following administration of Phesgo and be completed prior to any subsequent administration of chemotherapy

In patients receiving a taxane, Phesgo should be administered prior to the taxane. When administered with Phesgo, the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m² and subsequently escalated to 100 mg/m² depending on the chosen regimen and tolerability of the initial dose. Alternatively, docetaxel can be given at 100 mg/m² on a 3-weekly schedule from the start, again depending on the chosen regimen. If a carboplatin-based regimen is used, the recommended dose for docetaxel is 75 mg/m² throughout (no dose escalation). When administered with Phesgo in the adjuvant setting, the recommended dose of paclitaxel is 80 mg/m² once weekly for 12 weekly cycles.

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

Metastatic breast cancer

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

Early breast cancer

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

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

(一部抜粋)

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、米国の添付文書、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 7 カ月間において、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ペルツズマブでは、動物試験（サル）にて、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の有効成分の乳汁への移行性については不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。また、トラスツズマブでは、動物試験（サル）にて、乳汁への移行（25mg/kg 反復投与）が報告されている。

〈FDA（米国の添付文書：2020年6月）〉

8.1 Pregnancy

Pregnancy Pharmacovigilance Program

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

Risk Summary

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

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor women who received PHESGO during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is

appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.

Data

Human Data

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

Animal Data

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

Pertuzumab:

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

Trastuzumab:

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

Hyaluronidase:

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

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

of the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pertuzumab, trastuzumab or hyaluronidase in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Published data suggest that human IgG is present in human milk but does not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Trastuzumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys but not associated with neonatal toxicity (*see Data*). Consider the developmental and health benefits of breast feeding along with the mother's clinical need for PHERGO treatment and any potential adverse effects on the breastfed child from PHERGO or from the underlying maternal condition. This consideration should also take into account the elimination half-life of pertuzumab and the trastuzumab wash out period of 7 months [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

〈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

米国の添付文書及び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
米国の添付文書 (2020年6月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of PHERGO in pediatric patients have not been established.
EUのSPC (2022年3月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Phergo in children and adolescents below 18 years of age have not been established. There is no relevant use of Phergo in the

出典	記載内容
	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

