

\* \* 2022年3月改訂(第3版、効能変更、用法変更)

\* 2021年10月改訂

貯 法 : 2~8℃ 保存

有効期間 : 24箇月

抗悪性腫瘍剤／抗HER2<sup>注1)</sup> ヒト化モノクローナル抗体

ペルツズマブ(遺伝子組換え) 注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 22500AMX01001

販売開始 2013年9月

パージェタ<sup>®</sup> 点滴静注 420mg/14mL

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



Roche ロシュグループ

注1)HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称 : c-erbB-2)

注2)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

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

### 3.2 製剤の性状

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

## \* \* 4. 効能又は効果

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈HER2陽性の乳癌〉

- 5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- 5.2 HER2陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者(リンパ節転移のない患者)における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。 [17.1.2参照]

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

- \* \* 5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

- \* \* 5.4 RAS遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- \* \* 5.5 フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- \* \* 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

- \* \* 5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.5参照]

## \* \* 6. 用法及び用量

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

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはトラスツズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

## \* \* 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。
  - 7.2.1 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。
  - 7.2.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。

〈HER2陽性の乳癌〉

- 7.3 トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。 [17.1.1-17.1.4参照]
- 7.4 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 左室機能不全(うっ血性心不全を含む)があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。 [9.1.1、9.1.2参照]
- 8.2 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.1参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

#### 9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

- ・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- ・胸部への放射線治療歴のある患者
- ・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
- ・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
- ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

### 9.4 生殖能を有する者

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

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験（サル）では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。[2.2、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \* \* 11.1.1 好中球減少症、白血球減少症

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

#### \* \* 11.1.2 Infusion reaction（4.8%）

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

#### \* \* 11.1.3 アナフィラキシー（0.1%）、過敏症（2.9%）

#### 11.1.4 間質性肺炎患（0.3%）

#### 11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

## 11.2 その他の副作用

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

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

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

**\* 14.2 薬剤投与時の注意**

14.2.1 本剤投与時には、他剤との混注をしないこと。

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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

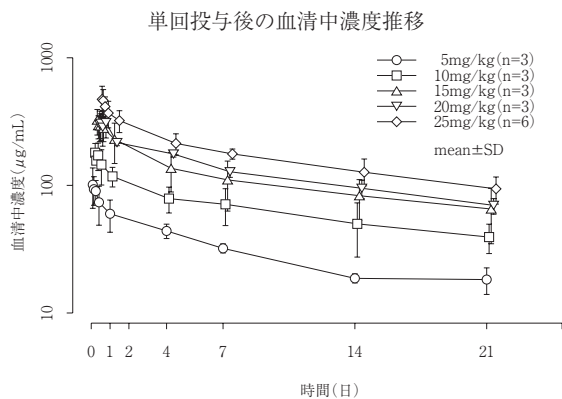
**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

**16.1.1 単回投与**

進行固形癌患者に本剤5~25mg/kgを90分間<sup>注1)</sup>で点滴静注したとき、ペルツズマブの薬物動態は以下のとおりであった。AUC<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<sup>1)</sup>。

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	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 (n=3)	105 ± 32.4	902 ± 121	11.1 ± 0.5	5.62 ± 0.82	90.2 ± 12.8
10 (n=3)	181 ± 32.6	2230 ± 773	14.4 ± 2.7	4.82 ± 1.53	93.7 ± 18.7
15 (n=3)	320 ± 73.2	3970 ± 1740	16.8 ± 4.0	4.25 ± 1.66	94.1 ± 40.9
20 (n=3)	340 ± 51.3	4150 ± 507	15.0 ± 2.6	4.87 ± 0.58	99.6 ± 10.8
25 (n=6)	498 ± 108	6060 ± 1900	16.3 ± 5.9	4.54 ± 1.66	94.7 ± 12.3

(平均値 ± 標準偏差)

**16.1.2 反復投与**

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

注2) 初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<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。

トラスツズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血中濃度推移

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

(平均値 ± 標準偏差)

**16.1.3 母集団薬物動態解析の成績**

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

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

CL (L/day)	V <sub>c</sub> (L)	V <sub>p</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

**17. 臨床成績**

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**〈HER2陽性の乳癌〉**

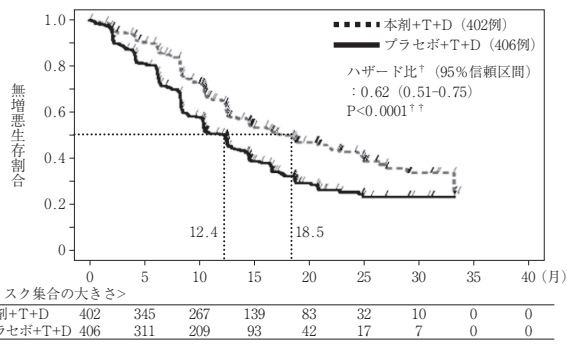
**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA試験）**

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

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

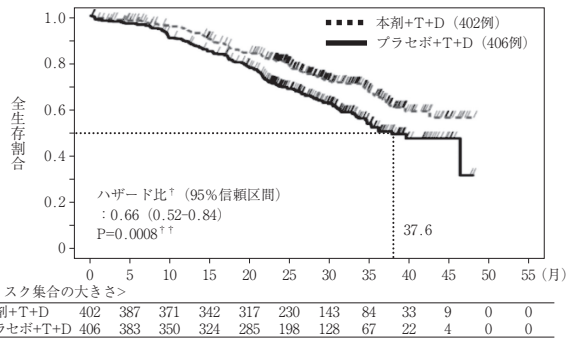
注1) 初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<sup>2</sup>に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m<sup>2</sup>（ただし、75mg/m<sup>2</sup>まで増量可能）である。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線



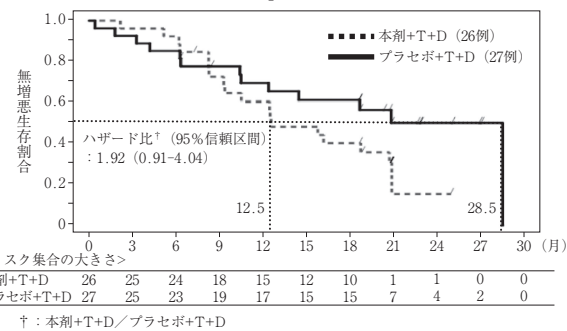
†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D ††: 層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier 曲線



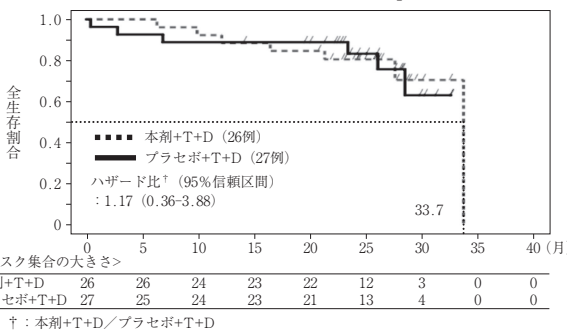
†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D ††: 層別Log-rank検定

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



†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier 曲線



†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D

17.1.2 国際共同第III相試験 (APHINITY試験)

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

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

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

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

注4) 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。

注5) 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。

APHINITY試験の有効性に関する成績

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

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

注7) 層別Log-rank検定 (両側有意水準5%)

17.1.3 海外第II相試験 (NEOSPHERE試験)

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

ラスツズマブ+ドセタキセル（本剤+T+D群）、本剤+トラスツズマブ（本剤+T群）<sup>注8)</sup>、本剤+ドセタキセル（本剤+D群）<sup>注8)</sup>を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m<sup>2</sup><sup>注11)</sup>を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間で1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べて本剤+T+D群で有意に高かった。[7.3参照] また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、本剤+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、本剤+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、本剤+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、本剤+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった<sup>6)</sup>。

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

#### NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

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

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

#### 17.1.4 海外第Ⅱ相試験（TRYPHAENA試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法として本剤+トラスツズマブ+化学療法<sup>注10)</sup>を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。[7.3参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、悪心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった<sup>7)</sup>。

注10) A群：3週間で1サイクルとして、本剤+トラスツズマブ+FEC療法（5-FU500mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン

100mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>）を3サイクル投与した後、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup><sup>注11)</sup>を3サイクル投与した。

B群：3週間で1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup><sup>注11)</sup>を3サイクル投与した。

C群：3週間で1サイクルとして、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup><sup>注11)</sup>+カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量を6サイクル投与した。

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

#### \*\*17.1.5 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

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

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

注12) 腫瘍組織検体においてRAS遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3+及び2+はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3+又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シーケンサー法で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）

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本薬は、HER2のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメインⅡに特異的に結合し、リガンド刺激によるHER2/HER3のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる<sup>9)・10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）

（Pertuzumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（C<sub>1043</sub>H<sub>1604</sub>N<sub>272</sub>O<sub>336</sub>S<sub>6</sub>）

重鎖（C<sub>2195</sub>H<sub>3387</sub>N<sub>583</sub>O<sub>672</sub>S<sub>16</sub>）

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

14mL×1バイアル

## \*\*23. 主要文献

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

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標