

2013年度薬物治療塾 D コース 後期第一回勉強会主旨

開催日時:2014年5月25日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象医薬品:ペルツズマブ(商品名:パージェタ点滴静注 420mg/14mL)

参考資料:審議結果:ペルツズマブ審議結果報告書(平成25年5月21日)

IF:パージェタ点滴静注インタビューホーム(2013.9 第2版)

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer (N Engl J Med 2012; 366: 109-19.)

PK 特徴づけ

医薬品名:ペルツズマブ(商品名:パージェタ点滴静注 420mg/14mL)

ペルツズマブ審議結果報告書(平成25年5月21日)

IF:パージェタ点滴静注インタビューホーム(2013.9 第2版)

F	Ae	fuB	CLtot	Vss	B/P
—	—	—	0.18mL/min	5.6L	—

【各パラメータの引用ページと解説】

F: IF P.19 に「該当しない」とあるが、静注投与のため F=1

Ae:ペルツズマブは遺伝子組み換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本薬の消失機構については不明だが、一般的に IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、生体内で低分子ペプチドやアミノ酸に分解された後、その一部は尿中に排泄されるが、内因性アミノ酸として再利用されると報告されている。(IF P20)

fuB:IF P.19 に「該当資料なし」とあるが、ペルツズマブはヒト化モノクローナル抗体であることから血漿蛋白と結合する可能性は低いと考えられる。

CLtot:定常状態での血中濃度付近を示す投与量の値を使用(IF P.17, 審議結果 P.30:国内第 I 相試験 進行固形癌患者)

投与量 15mg/kg で 4.25mL/day/kg、体重 60kg で換算すると 0.18mL/min

Vss: (IF P.17, 審議結果 P.30)

投与量 15mg/kg で 94.1mL/kg、体重 60kg で換算すると 5.6L

参考:Vc は用量によらず同程度であり、ヒト血漿容積(42.8mL/kg)とほぼ同じであった。(審議報告 P.30)

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

mean±SD

(IF P.17, 審議結果 P.30)

【特徴付け】

fuB>0.2 と考えられることから binding insensitive として取り扱う。このことから総濃度測定値の変化をそのまま遊離形濃度の変化とみる。

内因性の IgG の消失は、皮膚で 33%、筋肉で 24%、肝で 16%、消化管で 12%と見積もられている。(Clin Pharmacokinet 2010;49(8); 493-507)

CL_{tot}:約 0.2m/min で、各臓器のクリアランスに分割できる情報がないが CL_{tot} の値が小さいことから、各臓器クリアランスは CL_{inX} 依存性と考えられる。腎クリアランスは無視され、肝クリアランスの寄与も小さいと推定される。

Vd:B/P 比値がないが、B/P 比値の最小値 0.5 を用いても、全血液中薬物濃度を用いた Vd は 20L 以下の値となるので、Vd=V_p と考えられる。殆どが細胞外液中に存在すると考えられる。

【各パラメータの決定因子】

Vd=V_p

CL_{tot}=CL_{eR} = ∑ CL_{inX}

AUC_{iv}=D/ CL_{eR}

C_{pssave}=(D/ τ)/CL_{eR}

kel = CL_{eR}/V_p

T_{1/2}=0.693·V_p/ CL_{eR}

【蓄積率】

2 回目以降の投与量 420mg を 3 週間間隔で点滴静注した時の検討。

τ =21day、T_{1/2}=16days (IF P.17 の表から T_{1/2} 16.8 日と設定)より n≒1.3 これより蓄積率 $1/[1-(1/2)^{1.3}]≒1.7$
 審議報告 P.30 「反復投与時においてトラフ濃度から算出した累積係数は第 2 及び第 3 サイクルでそれぞれ 1.70 及び 2.30 であり、これは初回投与時の T_{1/2} から予測される値と概ね同程度であった」の内容とほぼ一致する。

【定常状態到達時間】

4 × T_{1/2} ≒ 64days (≒ 3 サイクル)

(審議結果 P.31)本薬初回 840mg、2 回目以降 420mg を反復投与したとき、血清中ピーク濃度及びトラフ濃度は第 2 サイクルまでに定常状態に達した。(おおよそ、1 半減期毎の投与、維持量は初回投与量の 1/2 で有ることから、投与開始時からおおよそ、一定の値となっていると推定)

負荷量 = $Vd \cdot C_{pss \max}$ 維持量 = 負荷量 $\cdot (1 - (1/2)^n)$

初回に維持量の約 2 倍投与すれば、2 回目以降よりほぼ定常状態が維持される。

【ピーク濃度、トラフ濃度】

初回投与時 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として検討。半減期からして、急速投与モデルで近似できる。

$T_{in}(=60min) < 1/6 \cdot T_{1/2}(=16.8day)$

$k_{el} = 0.693 / 16.8 = 0.041 day^{-1}$

1 回目投与 : $C_{pmax} = D / Vd = 840 / 5.6 = 150 \mu g/mL$

$C_{pmin} = D / Vd \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} = 63 \mu g/mL$

(審議結果 P.33) 本薬の血清中ピーク濃度は第 1 サイクルでは $263 \pm 56.5 \mu g/mL$ 、第 3~15 サイクルでは $183 \pm 33.5 \sim 221 \pm 32.0 \mu g/mL$ であり、トラフ濃度は第 1~第 15 サイクルで $63.6 \pm 48.1 \sim 94.1 \pm 30.6 \mu g/mL$ であったという内容とほぼ一致する。

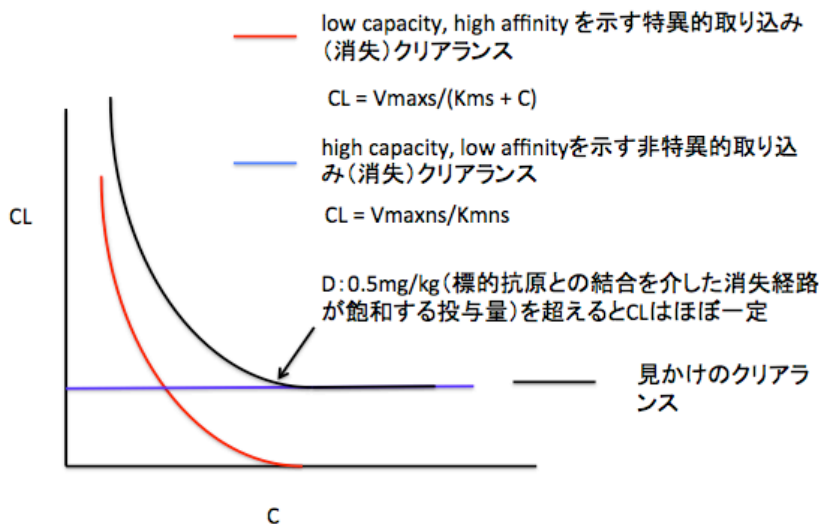
【線形について】

(審議結果 P.30)

本薬は 0.5mg/kg 群では一相性の消失推移、2.0~15.0 mg/kg 群では二相性の消失推移を示した。

2.0~15.0mg/kg 群において CL 及び $T_{1/2}$ は同程度であり、0.5mg/kg 群では他の用量群と比較して CL は高値を示し、 $T_{1/2}$ は短く、本薬の PK は非線形を示した。

この理由について、本薬は生体内で標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられ、本薬 0.5mg/kg を超える用量では、標的抗原との結合を介した消失経路が飽和した結果、CL が低下し、かつほぼ一定の値を示したと考えられる、としている。



特異的取り込み機構および非特異的取り込み機構の異なる2つの機構によって消失するとした場合の見かけのクリアランス

【肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響】

(審議結果 P.37)

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施していない。

申請者は、「以下の理由から肝機能及び腎機能の低下が抗体医薬品である本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害患者及び腎機能障害患者において本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- ・ 抗体医薬品は、内在性 IgG と同様に生体内では標的抗原との結合を介した経路又は標的抗原非依存的な経路により細胞内に取り込まれ分解され、CYP450 や UDP-グルクロン酸転移酵素等の肝代謝、腎排泄及び胆汁排泄は抗体医薬品の消失には直接的には関与しないと考えられる。
- ・ PPK 解析において、肝機能の指標と考えられる ALT,AST,血清総ビリルビン及び ALP,並びに腎機能の指標と考えられる血清クレアチニンは、本薬の PK パラメータに対する共変量として選択されなかった。
- ・ 上記 PPK 解析の post-hoc のパラメータを用いて、本薬 840mg、2 回目以降 420mg、3 週間間隔で反復投与した場合の定常状態における血清中トラフ濃度を算出し、腎機能の程度により分類した。その結果、腎機能正常、軽度障害、中等度障害及び重度障害の患者におけるトラフ濃度は概ね同様の値の範囲内であり、本薬の PK は腎機能の影響は受けないと考えられる」と述べている。

PPK 解析において、肝機能と腎機能の指標として挙げた因子が共変量として選択されなかったことを根拠に、肝機能、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼさないとまでは言えないが、既にも上記の PK パラメータの特徴付けで示したとおり、内因性 IgG の主な消失経路や CL_{tot} の数値より腎、肝でのクリアランスの寄与は小さいと考えられ、肝機能障害患者及び腎機能障害患者において本薬の用量を調節する必要はないとすることに、概ね問題ないと考ええる。

【本薬が他の抗悪性腫瘍剤の PK に及ぼす影響】 審議結果 P.36

・DTX 単独投与時及び本薬併用投与時の、DTX の血漿中濃度推移及び PK パラメータに顕著な差異は認められなかった。(海外第 I 相試験)

・CLEOPATRA 試験でのトラスツズマブの血清中ピーク濃度及びトラフ濃度、DTX の血漿中濃度及び PK パラメータに顕著な差異は認められなかった。

・本薬併用投与時の Cape、エルロチニブ、GEM の PK に著しい影響を及ぼさないと考えられる(海外第 I 相、第 II 相試験)

【日本人と外国人における本薬の PK】 審議結果 P.38

国内外の第一相試験での、本薬を体重あたりの用量で単回投与した時の日本人と外国人の PK に明らかな差異は認められなかった。また CLEOPATRA 試験での本薬を反復投与した時の、第 9 サイクルまでのピーク濃度及びトラフ濃度の推移に日本人と外国人の PK に明らかな差異は認められていない。

しかし、日本人における PK データが限られた例数であること、CLEOPATRA 試験での日本人集団と全体集団との間で有効性に関して整合性が確認できていないことから、今後本薬の PK の国内外差について評価可能な情報収集の必要があるとしている。

【抗ペルツズマブ抗体について】 審議結果 P.39

・CLEOPATRA 試験ペルツズマブでは全体集団においてプラセボ併用群と比較して本薬併用群で過敏症/アナフィラキシーの発現が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、抗ペルツズマブ抗体に起因する安全性の

問題が生じる可能性は低いと考えられる。しかし CLEOPATRA 試験の本薬併用群における抗ペルツズマブ抗体陽性例数は限られていること、及び CLEOPATRA 試験の抗ペルツズマブ抗体陽性例には抗トラスツズマブ抗体陽性の患者も含まれている可能性があることから、抗ペルツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響は明確にはなっていない

臨床試験で使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中の本薬及び抗トラスツズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼす影響がある。

文献評価シート

論文名 : Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

N Engl J Med 2012; 366: 109-19.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	HER2 陽性の遠隔転移、又は再発乳癌患者に対する一次治療としてトラスツズマブ、ドセタキセル (DTX) との併用投与に本薬又はプラセボを上乗せ投与した際の有効性と安全性の検討
Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープン ダブルブラインド、ダブルダミー パラレル、クロスオーバー、 要因、漸増、固定用量 プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照 多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P110 METHODS 二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 割付比: 本薬群: プラセボ群 = 1:1
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P111 <u>組み入れ基準</u> : 局所再発、切除不能、転移性の HER2 陽性乳癌、18 歳以上、ベースラインでの左室駆出率 50% 以上、ECOG の PS が 0 又は 1、無作為化前に、転移性乳癌に対するホルモン療法は 1 つは許容。トラスツズマブ有、無でのアジュバンドあるいはネオアジュバンド療法を受けた患者で終了後の転移診断までの無病期間が少なくとも 12 ヶ月の患者 <u>除外基準</u> : 転移性乳癌に対する

		<p>抗癌治療歴(組み入れに入れるものは除く)、中枢神経系への転移のある患者、360mg/m²を超える、又はそれ同等のドキソルビシンの累積投与量のある患者、以前にトラスツズマブでの治療中、あるいは治療後に左室駆出率が50%以下になった患者、現在、病状コントロールできていない患者</p>
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコール)についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法:(例)部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質は均一か</p> <p>データ収集:(例)前向き試験…データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>assessments: (定期評価)RECISTをベースに、9週間ごとに、主治医と独立判定期間によって、病状進行あるいは死まで行なう。治療に関する決定は主治医が行なう。 (左心室駆出率の評価)ベースライン時、治療期間中は9週間ごとに行なう。中止した場合は、最初の年は6ヶ月ごとに、その後毎年行い3年後まで行なう。 (生化学検査) (ECOGテスト)サイクルごと(3週間ごと) (有害事象の評価)継続的にモニターを行い、CTCAEにそって等級分けがされた。中止した時点で心イベントや重篤な有害事象野ある患者についてはイベントの分析、状態の安定化の観察を最後の投与後1年経過まで行なう。治療の中止後に心イベントや治療に関連する重篤な有害事象が起きた患者については、イベントがあった後1年間は観察を行なう。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>トラスツズマブ: 初回 8mg/kg、2回目以降 6mg/kgを3週間間隔で病勢進行まで継続。 DTX: 75mg/m²を3週間間隔で6サイクル以上(推奨)継続し、その後は主治医判断で継続。 1サイクル終了時点で忍容性がある場合、100 mg/m²まで増量可能、75 mg/m²で継続できない場合 55 mg/m²に減量し、その後も継続できない場合は投与中止。 ペルツズマブ: 初回 840mg、2回目以降 420mgを3週間隔で病勢進行まで行なう。 DTXを中止した場合、トラスツズマブとペルツズマブは同一の用法、用量で病勢進行まで継続する。 トラスツズマブの投与が延期された場合の投与方法について記載がないがプロトコールに記載されているのか?</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p><u>Primary endpoint</u>: 独立判定機関判定のPFS。 <u>secondary endpoints</u>: OS、主治医判定のPFS、奏功率、安全性(有害事象)</p> <p>(定義)PFS: 無作為化されてからRECIST基準でのX線検査で最初のPDが確認された時点までの期間、あるいは最後の独立判定機関による評価の後18週以内の死までの期間 censored: PDの根拠がない患者のデータ、最後の定期評価の後18週以内に死亡していない患者のデータは最後の独立判定機関の判定時に censoredとした。</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>PS: ECOGのPSの判定基準</p>

		局所再発、非切除、転移性乳癌 (診断法の記載なし)
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	変更はない
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P112 statistical analysis 約 381 のイベントが起こるとして 800 人の登録を計画。 PFS の中央値で 33% の改善 (HR:0.75)を見込む、検出力 80%、両側検定で有意水準 (α)5% 33%の改善についての意義は 不明だが、このような試験の場 合定石となっている。
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P113 OS についての中間解析の実施 記載。独立判定機関による PFS の最終解析の時にちなうと事前 設定。Lan DeMets の方法に基 づく O' Brien-Fleming 型の α 消 費関数を使用。 P114 result に記載(中止基準 HR<0.603、P \leq 0.0012)
9. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ブラインドについて記載なしとす る意見と、試験デザインでダブル ブラインドとなっている、また PFS の評価は独立判定委員で あることより記載ありとする意見 あり。
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	PFS の差の検定に前治療歴と 地域について層別をした log-rank test PFS の中央値の推定のために Kaplan-Meier 法 HR の推定のために層別 Cox Proportional-hazards model
11. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P110 study oversight ロシュ、ジェネンテック データ収集と分析を行なってい る。

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	論文記載なし、又フローチャート の図示もない。 Appendix にあり。 ITT:本薬群 402 人、プラセボ群 406 人
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	論文記載なし Appendix に記載あり 人数は結果に影響を与える物

<p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲</p>		ではないと考えられる。
<p>14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>募集期間:P113 2008.2~2010.6</p> <p>データ収集のカットオフ:2011.5.13</p>
<p>15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>記載なし</p> <p>データ収集のカットオフ:2011.5.13 と終了は明確に区別されているかは疑問。</p>
<p>16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P112 table1 に記載
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P113、PFS、OS、奏効率についてはITT解析、AEについてはsafety population (少なくとも1回は投薬を受けた全ての患者の数)
<p>18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>PFS P114 18.5ヶ月(本薬)vs12.4ヶ月(プラセボ) HR0.62[0.51-0.75]P<0.001</p> <p>OS P114 中間解析の結果 死亡69人(本薬)vs96人(プラセボ) HR0.64[0.47-0.88] 事前に設定した中止基準に到達しなかった(つまり有意差なし)</p>
<p>19. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Result に記載、Figure1、Figure2 に記載
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P116 本文、P118 table3 に記載

Discussion		
<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
<p>22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
<p>23. 試験の限界について記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OS の中間解析で、あらかじめ

バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など		設定された P 値に達しなかったため、奏効率の結果は探索的な解釈にとどまった点はこの試験の限界と捉えることができる。2013 年末には OS の最終解析の結果がでると記載あり(OS の有意差がなかったのはイベント数が完全ではないからで、OS 改善の強い傾向が示されていると主張)
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	研究結果以外のことは特に記載はない。 結論は目的と合致している。 HER2 陽性患者であれば、皆 2 剤併用した方がよいような記載になっており、それは言い過ぎ。

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

今回取り上げた論文は、CLEOPATRA 試験の全体を報告しているものではない。

OS の中間解析について、EMA からのイベント数不十分という理由による OS の追加解析の要求を受け、試験の試験実施計画書及び統計解析計画書が改訂されて、2 回目の中間解析が実施されている。(2012.5.14 データカットオフ)

OS の結果については LANCET に掲載されている。([Lancet Oncol.](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X) 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.)

<限界点>

- 進行再発として First line での有効性を示した試験。2nd line 以降の治療としてはパージェタの有効性は不明
- 今回はドセタキセルが併用された状態での試験であり、ドセタキセル以外の薬剤との併用もしくは、ドセタキセルを併用しない場合の効果については不明
- パージェタ+ハーセプチンがベースの試験であり、パージェタ単剤としての治療効果は不明。

審議結果報告書評価シート

医薬品名: ペルツズマブ(商品名: パージェタ点滴静注 420mg/14mL)

<承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を不適切としている点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「申請者の見解に対して機構は言及していないが疑問が残る点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

内容は要点だけを簡潔に記載する。

1. 有効性・安全性

ページ	項目	申請者	機構	意見
-----	----	-----	----	----

P. 39	本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係	<p>予測曝露量とPFS(IRF判定)及びOSとの間に明確な関係は認められなかった。</p> <p>予測曝露量と有害事象の発現率との間に明確な関係は認められなかった。</p>	<p>当該検討結果のみに基づいて曝露量と有効性及び安全性との関係について結論付けることは困難であるとする。本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係については、今後、新たな臨床試験成績が蓄積された際に、より詳細な検討を行うべきとする。</p>	機構の意見と同じ
P. 39 40	抗ペルツズマブ抗体について	<p>本薬の安全性に顕著な影響を及ぼす可能性は低い</p> <p>有効性については、陽性例においても陰性例と同様にPFSの延長傾向が認められている。</p>	<p>安全性の問題が生じる可能性は低いと考えられるが、例数が少ないこと、過敏反応を示した例があることに注意が必要。</p> <p>有効性については例数が少ないので結論づけられない。</p>	使用に当たっては臨床試験との効果の比較や有害事象の発現に注意する必要がある。
P. 47	有効性の評価項目について（主要評価項目をPFSと設定した理由）	<p>OSの代替指標とするには限界があるが、疾患進行までの期間や症状がない期間を延長すること、次の化学療法の開始を遅らせることから、PFSの大きな延長には臨床的な意義がある。PFSはOSよりも少ない患者数で、かつ短い観察期間で評価できる点、及び病勢進行後に施行される後治療の影響を受けないため、より純粋に薬剤の効果が比較できる点で優れている。</p>	<p>PFSの延長には一定の臨床的意義があり、PFSにより薬剤の有効性評価が可能な場合もあると考える。しかしながら、当該患者に対する真の治療目的は延命であることを踏まえると、PFSの結果だけでなく、OSの結果を含めて総合的に評価する必要があると判断した</p>	<p>・EMAのガイダンスにも記載されているがPFSとOSの結果を含めて評価した方が良い。</p> <p>・PFS、OSの両方で評価するのであれば、主要評価項目はOS、副次評価項目はPFSで評価しても良いのではないのか？（やはり主要評価項目での統計的有意差が必要？）</p>
P. 49～55	日本人患者における有効性について	日本人集団は少数、かつ重要な予後因子の分布に偏りがあり、一貫した結	CLEOPATRA試験結果からは、日本人患者において本薬の有効性が期	・日本人患者では統計的有意差どころか、改善傾向すら示されていない

		果が得られていない可能性がある。	待できると判断することはできないと考える。	い。 ・改善傾向の結果が示されていないことについて機構側も特に言及がなかった。 ・例数が少なくて評価のしようがない。 ・実臨床でのデータ収集から日本人患者における有効性の検証が必要。
P.60 P.63	安全性について	・心臓障害 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び放射線療法による治療歴は本薬投与によるうっ血性心不全のリスク因子である可能性が示唆された	CLEOPATRA 試験の対象外とされていた集団があることを踏まえ、より慎重にモニタリングを行う必要があり、注意喚起が必要 ・間質性肺疾患 トラスツズマブでは致死的な肺障害が報告されていること、及び日本人患者での発現率が高い傾向があることを踏まえると特に本邦においては注意が必要	CLEOPATRA 試験のブ ロトコールを参考にし、 副作用のモニタリングが 必要

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目)

ページ	項目	申請者	機構	意見
P. 65	臨床的位置づけについて		・日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけられる。 ・CLEOPATRA 試験の日本人集団でのPFS の解析結果からは、全体集団	・1 度目の OS の中間解析で、事前に設定された有効性の判断基準を満たさなかった。EMA の要求により 2 回目の OS の中間解析が行なわ

			<p>との整合性は確認できなかった。</p> <p>・CLEOPATRA 試験の全体集団において、PFS のみならず、OS の延長も認められたことから、化学療法未治療のHER2 陽性の手術不能又は再発の乳癌患者の診療に与える本薬の影響は国内外ともに極めて大きいと考える。</p>	<p>れ、そこで有効性の判断基準を満たした(審議 P48)。</p> <p>・日本人患者における PFS の追加解析結果を見ると HR1.92 [0.91,4.04]である。(審議 P51)</p> <p>以上より、効果の程度については疑問が残る。</p>
P. 65~67	HER2 の発現状況に基づく投与対象について	本薬の投与が推奨されるのは IHC 3+又は FISH 陽性の患者であり、それ以外の患者に対しては推奨できないと考える。	試験成績は少数のみのため結論付けられないが IHC 3+又は FISH 陽性の患者に本薬を推奨するのは認める。その理由として国内診療ガイドラインにおいて保険適用上の理由から、IHC法がHER2検査法の第一選択とされているが、FISH法を最初に行い、IHC 2+の場合には FISH法で再検査をすることの妥当性が米国臨床腫瘍学会のガイドラインに掲載されている。	実臨床で HER2 陽性の診断が、どこの施設でもこれにならって行なわれているのか？(添付文書には陽性の検査は十分な経験を有する病理医又は検査施設で実施することになっており、選択する検査法についての記載はない。)
P. 67	手術の補助化学療法としての有効性及び安全性について	検証的試験の結果は得られていないことを踏まえ、当該内容についても効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う。	申請者の回答を了承。	術後の補助療法として利用が進んでしまうのでは？

4. その他

ページ	項目	申請者	機構	意見
-----	----	-----	----	----

P. 38 39	用法・用量の設定	固定用量に対する体重あたりの用量の明らかな優位性はないと判断し、CLEOPATRA 試験等においては固定用量を採用した。	機構は、血清中本薬濃度が目標トラフ濃度(20 μg/mL)を上回ることの意義は明確ではないと考えるものの、体重に応じた用量調節の必要性は見出されていないと考え、申請者の回答を了承した。	<ul style="list-style-type: none"> ・このような方法で良い？目標トラフ濃度(20 μg/mL)を上回るとはどこから出たのか？ ・標的抗原との結合が十分飽和した状態まで血中濃度が維持されている用量であれば、体重に応じた用量調節の必要はないという両者の意見は妥当
P87			本邦からCLEOPATRA 試験に参加したのは、試験開始から1年5ヶ月後。遅れた原因は国内開発中断中に海外での試験結果の入手が遅れたことによる。	<ul style="list-style-type: none"> ・海外試験の状況や結果の入手については、各開発企業次第なのか？ ・医薬品開発そのものが海外主導となった状況下で、更に国際共同治験での少数の日本人症例からの結果では、どちらにしても日本人における有効性、安全性の評価は難しい。

※表は適宜、追加(拡大)して下さい。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

主要評価項目であるPFSの優越性が検証された。副次評価項目のOSについては2回目の中間解析によりOSの延長が認められた

⇒イベント発現数不足が原因とはいえ2回目の中間解析を行った結果、統計的有意差が認められた副次評価項目のOSの延長について、本薬の有効性は示されたと判断してよいのか？

日本人患者における有効性については患者数およびイベント数が少ないために満足な解析が出来ていない。

日本人と外国人における本薬のPKに明らかな差異が認められないこと等からCLEOPATRA試験における全体集団の有効性の結果を基に、日本人集団における本薬の評価を行うことが妥当という判断は問題ないのか不安が残る。(審議結果P.84)