目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 乳癌の疫学及び病態 6
2.5.1.1.2 乳癌の治療の現状と課題 7
2.5.1.1.2.1 乳癌に対する治療 7
2.5.1.1.2.2 HER2 陽性乳癌の治療と課題 7
2.5.1.1.2.3 HER2 陽性早期乳癌の治療ガイドライン 8
2.5.1.1.2.4 術前・術後補助療法の意義とその評価 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 本剤の特徴 9
2.5.1.2.2 臨床開発の経緯及び計画 10
2.5.1.2.2.1 海外臨床開発計画 10
2.5.1.2.2.2 国内開発計画 10
2.5.1.3 臨床データパッケージ 11
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.2 分析法 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 12
2.5.3.2 健康成人での薬物動態 12
2.5.3.3 患者での薬物動態 12
2.5.3.3.1 BO30185 試験（海外第 I 相臨床試験） 12
2.5.3.3.2 WO40324 試験（FeDeriCa 試験，国際共同第 III 相臨床試験） 13
2.5.3.4 FeDeriCa 試験の用量設定の妥当性 14
2.5.3.4.1 ペルツズマブの用量設定 14
2.5.3.4.2 トラスツズマブの用量設定 15
2.5.3.5 母集団薬物動態解析 15
2.5.3.5.1 ペルツズマブの母集団薬物動態解析 15
2.5.3.5.2 トラスツズマブの母集団薬物動態解析 15
2.5.3.5.3 ペルツズマブの曝露量と有効性との関連 15
2.5.3.5.4 ペルツズマブの曝露量と安全性との関連 15
2.5.3.5.5 トラスツズマブの曝露量と有効性との関連 16
2.5.3.5.6 トラスツズマブの曝露量と安全性との関連 16
2.5.3.6 日本人と外国人の薬物動態の比較 16
2.5.3.7 内因性要因の検討 16

2.5.3.8 外因性要因の検討 17
2.5.3.9 薬物間相互作用 17
2.5.4 有効性・有用性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の概略 17
2.5.4.1.1 FeDeriCa 試験 17
2.5.4.1.1.1 試験デザイン 17
2.5.4.1.1.2 有効性の解析対象集団及び評価項目 18
2.5.4.1.1.3 解析手法 19
2.5.4.1.2 PHranceSCa 試験 19
2.5.4.1.2.1 試験デザイン 19
2.5.4.1.2.2 被験者選好の解析対象集団及び評価項目 20
2.5.4.1.2.3 統計手法 20
2.5.4.2 有効性の結果（FeDeriCa 試験） 21
2.5.4.2.1 試験全体の有効性成績 21
2.5.4.2.1.1 被験者背景 21
2.5.4.2.1.2 有効性の結果 21
2.5.4.2.2 日本部分集団の有効性成績 26
2.5.4.2.2.1 被験者背景 26
2.5.4.2.2.2 有効性の結果 26
2.5.4.2.3 安全性フォローアップ時のカットオフデータを用いた予備的な TTE 評価項目の解析 26
2.5.4.3 有用性の結果（PHranceSCa 試験） 27
2.5.4.3.1 被験者背景 27
2.5.4.3.2 有用性の結果 28
2.5.4.4 有効性・有用性のまとめ 29
2.5.5 安全性の概括評価 30
2.5.5.1 安全性の結果概要 30
2.5.5.2 全般的な曝露状況 33
2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象 34
2.5.5.4 死亡 36
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 36
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 37
2.5.5.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 37
2.5.5.6.2 治験薬の用法・用量の変更に至った有害事象 38
2.5.5.6.3 特に注目すべき有害事象（AESI） 38
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.5.5.7.1 心臓に関する有害事象 39
2.5.5.7.2 投与に伴う反応（ARR） 39
2.5.5.7.3 過敏症及びアナフィラキシー 40
2.5.5.7.4 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症 41

2.5.5.7.5 下痢 41
2.5.5.7.6 発疹 42
2.5.5.7.7 消化管の粘膜炎 42
2.5.5.7.8 間質性肺疾患 42
2.5.5.7.9 妊娠及び新生児有害事象 43
2.5.5.8 日本部分集団の安全性成績（FeDeriCa 試験） 43
2.5.5.9 市販後経験 47
2.5.5.10 安全性のまとめ 47
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 疾患又は症状 48
2.5.6.1.2 現行の治療と課題 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.3 リスク 49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 50
2.5.6.5 補遺 51
2.5.7 参考文献 51

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請で用いた臨床データパッケージ 11
表 2.5.3.3.1-1 早期乳癌患者を対象に皮下投与した際の血清中ペルツズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.5.3.3.1-2 早期乳癌患者を対象に皮下投与した際の血清中トラスツズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.5.3.3.2-1 サイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} の要約統計量及び非劣性の検証 14
表 2.5.3.3.2-2 サイクル7におけるトラスツズマブ C_{trough} の要約統計量及び非劣性の検証 14
表 2.5.4.2.1.2-1 主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 22
表 2.5.4.2.1.2-2 tpCR 率の非劣性仮説の検証（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 23
表 2.5.4.2.1.2-3 tpCR 率の部分集団解析（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 24
表 2.5.4.2.2.2-1 主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団） 26
表 2.5.4.3.2-1 被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約（PHranceSCa 試験，mITT 集団） 28
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団） 31
表 2.5.5.1-2 安全性の概要（PHranceSCa 試験，安全性解析対象集団） 32
表 2.5.5.1-3 安全性の概要（BO30185試験，安全性解析対象集団） 33
表 2.5.5.8-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，日本部分集団） 45

略語一覧

略語	英名	和名
AC	doxorubicin + cyclophosphamide	AC 療法（ドキソルビシン + シクロホスファミド）
AEGT	adverse event group term	—
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ARR	administration-related reaction	投与に伴う反応
AUC_{inf}	area under the serum concentration-time curve for time 0 to infinity	0時間から無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積
bpCR	breast pathological complete response	乳癌病理学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	全身クリアランス
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
CV	coefficient of variation	変動係数
ddAC	dose-dense doxorubicin + cyclophosphamide	ddAC 療法（dose-dense ドキソルビシン + シクロホスファミド）
DFS	disease free survival	無病生存期間
DRFI	distant recurrence-free interval	遠隔再発までの期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30	EORTC QLQ-C30
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
GBG pCR	German Breast Group pathologic complete response	German Breast Group 基準による病理学的完全奏効
GHS	global health status	全般的健康状態
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
H	Trastuzumab (Herceptin)	トラスツズマブ（ハーセプチン）
HCPQ	Healthcare Professional Questionnaire	—
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連の質
ICH-GCP	International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice	—
iDFS	invasive disease-free survival	浸潤癌無病生存期間
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内投与
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified ITT	—
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NYHA	NewYork Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
P	Pertuzumab (Perjeta)	ペルツズマブ（パージェタ）

略語	英名	和名
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PD	progressive disease	病勢進行
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PPQ	Patient Preference Questionnaire	被験者選好質問票
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QoL	quality of life	生活の質
Q3W	every 3 weeks	3週に1回
rHuPH20	recombinant human PH20 hyaluronidase	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Roche 社	F. Hoffman-La Roche	―
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	stable disease	病勢安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire	―
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
TTE	time to event	事象発現までの時間
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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下，トラスツズマブ）はヒト上皮増殖因子受容体2型（以下，HER2）を標的とした抗 HER2ヒト化モノクローナル抗体であり，本邦では「HER2過剰発現が確認された乳癌」，「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」，「HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」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」を効能・効果として承認されている[1)]。ペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下，ペルツズマブ）は HER2分子上のトラスツズマブとは異なる部位に結合する抗 HER2ヒト化モノクローナル抗体であり，本邦ではトラスツズマブとの併用で「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」を効能・効果として承認されている[2)]。

F. Hoffman-La Roche（以下，Roche 社）は，有効成分であるトラスツズマブ及びペルツズマブをそれぞれ固定用量で配合し，更に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（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を加えた皮下投与（以下，SC）を投与経路とする配合剤（以下，本剤）を開発した。

今回，HER2陽性の早期乳癌患者を対象に，化学療法との併用でペルツズマブとトラスツズマブの静脈内投与（以下，P + H IV）製剤又は本剤を投与した際の薬物動態，有効性及び安全性を比較検討する第 III 相国際共同ランダム化試験（WO40324試験；以下，FeDeriCa 試験）が実施された。その結果，主要評価項目であるペルツズマブのトラフ濃度及び主な有効性の評価項目である全病理学的完全奏効（以下，tpCR）率について，P＋H IV 群に対する本剤群の非劣性が検証され，術前／術後における本剤と化学療法の併用投与の忍容性が確認された。また，日本部分集団の結果から，日本人患者に対しても全体の結果と同様に本剤の有効性が期待でき，忍容性が示された。

欧米では FeDeriCa 試験の成績に基づいて承認申請が行われ，米国では2020年6月に，欧州では2020年12月に「HER2陽性の乳癌」に対する本剤の承認が得られた。

更に，HER2陽性の早期乳癌患者を対象として，本剤に対する被験者選好度及び皮下投与の満足度を評価する海外第 II 相ランダム化試験（MO40628試験；以下，PHranceSCa 試験）では，本剤に対する高い被験者選好度と満足度が確認された。

以上のことから，国内でも「HER2陽性の乳癌」患者に本剤の使用を可能とする目的で，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。また，「HER2陽性の乳癌」と同様にペルツズマブがトラスツズマブとの併用で2022年3月に適応を取得した「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」についても本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした（M1.8参照）。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 乳癌の疫学及び病態

乳癌は罹患者数が全世界で1位の悪性腫瘍であり，2020年の全世界の乳癌新規患者数は約226万人，年間死亡者数は約68万人である[3)]。国内でも，乳癌の罹患者数は年々増加する傾向にあり，2021年の乳癌の予測罹患者数は約9.4万人で，女性で最も多い癌腫となっている[4)]。また，乳癌による2020年の死亡数は約1.5万人で，女性では大腸癌，肺癌，膵臓癌に次いで4番目に多かった[4)]。

乳癌ではおよそ10～20%に HER2遺伝子増幅又は HER2蛋白過剰発現（これらを合わせて HER2陽性と称す）が認められる[5)-7)]。HER2は細胞の増殖及び分化の制御に関与する受容体である[8)]。腫瘍においては，HER2は悪性度，再発率，死亡率に関連しており[7),9)-13)]，乳癌治療の重要な標的となっている。抗 HER2療法導入以前は，HER2陽性乳癌は HER2陰性乳癌に比べると，手術後の無病生存期間（以下，DFS）及び全生存期間（以下，OS）が短く，HER2陽

性乳癌は予後不良なタイプとされていた。その後，トラスツズマブ等の抗 HER2療法の導入により，改善がみられている[14]。

2.5.1.1.2 乳癌の治療の現状と課題

2.5.1.1.2.1 乳癌に対する治療

乳癌の治療では局所治療として手術や放射線照射，全身治療としては薬物療法（化学療法，内分泌療法，分子標的療法）が実施される。腫瘍が限局している早期乳癌では治癒が期待できる外科的切除が第一選択となるが，併せて微小転移した乳癌を根絶する目的で術前ないし術後補助療法が行われる。再発抑制・生存率向上に関して術前・術後で補助療法の効果は同等とされている[15]。1回の手術で腫瘍を取り除くことが困難な場合や患者が乳房温存手術を希望する場合は術前補助療法により腫瘍を小さくしてから手術が行われる。

乳房温存手術は Stage I，II の浸潤性乳癌（主に手術前の腫瘍径3 cm 以下）に対して適応となり，乳房全切除術よりも高頻度に実施されている標準治療である[16]。近年は，従来適応外と考えられていた腫瘍径の大きい乳癌に対しても，術前補助療法で縮小した場合には，適切な症例選択と画像診断による切除範囲設定の上，乳房温存手術が行われている[17]。

手術後は，局所・領域リンパ節再発抑制の目的で，再発リスクの高い乳癌に放射線療法が実施される[18]。術前に補助療法を実施しなかった場合は術後に補助療法が実施される。用いられる主な化学療法は，タキサン系薬剤（ドセタキセル，パクリタキセル），AC → T 療法［アントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン） + シクロホスファミド併用に続くタキサン系薬剤の逐次併用投与］であり，ホルモン受容体［エストロゲン受容体（以下，ER）／プロゲステロン受容体（以下，PgR）］や HER2の発現状況及び再発リスクに応じて内分泌療法や抗 HER2療法が追加される[19]。

術後補助療法の施行中あるいは終了後に再発・転移を来たした場合は手術が適応できないため，再び薬物療法が実施されるが，「がんの統計'22」[4] によれば，転移した場合の5年相対生存率は約40%となっている。

2.5.1.1.2.2 HER2陽性乳癌の治療と課題

HER2陽性乳癌は予後不良なタイプとされてきたが，抗 HER2療法の登場により治療成績が向上している[20,21]。

HER2陽性乳癌の術前／術後補助療法に関しては，現在，化学療法との併用にてトラスツズマブの1年間投与やトラスツズマブ及び化学療法との併用によるペルツズマブの1年間投与等が国内外で広く推奨されている[19,22,23]。また，HER2陽性転移・再発乳癌においても，トラスツズマブ及び化学療法とペルツズマブの併用等が国内外で広く推奨されている[19,24]。

トラスツズマブ及びペルツズマブを併用する場合，いずれの薬剤も点滴静注により投与され，トラスツズマブは30～90分で投与し30分間観察，ペルツズマブは30～60分で投与し30～60分間観察するスケジュールで行われる。トラスツズマブとペルツズマブの投与順は規定されていないものの，1剤目の投与・観察終了後に2剤目の投与・観察が行われるため，終了までに約2時間から4時間の長時間を要する。早期乳癌患者では約1年，転移・再発乳癌患者では病勢進行（以下，PD）まで，長期間にわたりこの長時間の投与・観察を繰り返すことになる。現行の治療法において，拘束時間が長いこと，投与方法が侵襲性の高い静脈内投与であることについて改善の必要があると考えられた。更に，癌領域において点滴静注で投与される抗体薬が多く開発され，様々な薬剤との併用で投与されるようになったことに伴い，医療施設における薬剤の調製・投与に要する時間的・人的資源の負担は増加していると考えられる。SC 製剤の開発に成功しているトラスツズマブやリツキシマブの海外の事例から，抗体薬の投与方法を IV から SC に変更することにより，治療における患者の負担を減らし，医療機関においても薬剤の投与に要する時間的・人的資源の削減につながることが報告されている[25-27]。

2.5.1.1.2.3 HER2陽性早期乳癌の治療ガイドライン

1) 海外のガイドライン

HER2陽性乳癌の術前・術後補助療法に関して National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の乳癌ガイドライン[19)] では，HER2陽性乳癌の術前／術後補助療法の望ましい療法及びその他の治療法として，化学療法 + トラスツズマブ ± ペルツズマブの併用療法及び逐次併用療法が推奨されている（いずれも category 2A）。トラスツズマブ，ペルツズマブの投与期間は1年間が推奨されている（それぞれ category 1，category 2A）。

ESMO（European Society for Medical Oncology）の乳癌ガイドライン[28)] でも，HER2陽性乳癌の術前・術後補助療法として，化学療法 + トラスツズマブ ± ペルツズマブの併用療法が推奨されている（推奨度 I，A）。化学療法 + トラスツズマブへのペルツズマブの併用については，リンパ節転移あり又はホルモン受容体陰性の高リスクの患者には考慮されるべき選択肢であり，投与期間は1年間が推奨されている（推奨度 I，A）。

2) 国内のガイドライン

乳癌診療ガイドラインでは，HER2陽性乳癌の術前・術後補助療法として，化学療法 + トラスツズマブ併用投与を推奨しており（推奨の強さ：1），化学療法 + トラスツズマブにペルツズマブを併用することについては，術前補助療法については弱く（推奨の強さ：2），術後補助療法については再発リスクが高い場合を対象として強く（推奨の強さ：1）推奨されている[22),23)]。術前補助療法については，ペルツズマブ併用により示された有益性は病理学的完全奏効（以下，pCR）率の向上のみで，直接予後の改善を示しているわけではないが，HER2陽性乳癌では pCR と予後が相関することが知られており[29)]，十分有益であると判断したと記載されている。

以上のように，HER2陽性乳癌の術前／術後補助治療は，NCCN ガイドライン，ESMO ガイドラインと国内の乳癌診療ガイドラインとの間には齟齬がなく，医療環境や治療内容に国内外で大きな違いはないと考えられる。

2.5.1.1.2.4 術前・術後補助療法の意義とその評価

1) 術前補助療法の意義

腫瘍が大きく1回の手術で腫瘍を取り除くことが困難な局所進行乳癌の場合，術前補助療法により腫瘍サイズを縮小することで手術が容易になり，また，乳房温存手術を選択できる可能性が高くなる。また，可能な限り早い時点で薬物治療を開始することで，微小転移した可能性のある腫瘍細胞を死滅させ乳癌の転移を抑制すること，早い段階で治療の反応性（有効性・安全性）を評価することで，必要に応じてより適切な治療に変更することが可能となることも期待される。

2) 術後補助療法の意義

乳癌治療の最終的な目標は乳癌の根治である。乳癌が転移・再発した場合，根治することは極めて困難であり，如何に転移・再発を防ぐかが重要となる。乳癌は早期の段階で全身に微小転移が広がっている可能性があり，手術時点で微小転移が存在していれば，手術のみでは再発を防ぐことができない。このため，術後補助療法で微小転移した腫瘍細胞の増殖を防止することが重要となる。

3) 術前補助療法の効果を pCR 率で評価することの意義

国内の乳癌診療ガイドラインでは，一部のサブタイプを除いて pCR は，良好な予後予測因子であるが，pCR を治療効果の指標として利用することには注意が必要と記載されている[15)]。

しかし，悪性度の高い腫瘍（ER／PgR 陽性の高 Grade，ER／PgR 陽性／HER2陽性，ER／

PgR 陰性／HER2陽性，トリプルネガティブ）では，pCR が得られた患者は pCR が得られなかった患者と比べ無イベント生存期間（以下，EFS）がより長い傾向にあり，pCR と EFS の間に関連性があるとの報告もある[29)]。更に，これまでに多くのランダム化試験において，pCR と長期予後の関連性も示されていることから，術前補助療法を対象とした臨床試験では治療効果の代替評価項目として pCR を利用することが提案されており[30)]，術前補助療法を対象とした多くの臨床試験で pCR が評価項目として設定されている。

このような状況を踏まえ，米国では下記条件を満たす臨床試験において，術前内分泌療法を除く標準治療群に対して pCR 率に統計学的に有意差が得られた場合は迅速審査の対象とする旨の米国食品医薬品局（以下，FDA）ガイダンス[31)]が公表されている。

- ランダム化比較試験である。
- 優越性を検証するデザインである。
- 標準治療に被験薬を上乗せするデザインである。
- 全症例について盲検下で腫瘍を評価する。

また，欧州でも下記条件に合致し，規制当局の合意が得られた場合は，pCR の成績で術前補助療法の承認が得られる場合があるとする欧州医薬品庁（以下，EMA）ガイダンス[32)]が公表されている。

- 標準治療に上乗せするランダム化試験で十分な有効性（pCR）が示されている。
- 標準治療に上乗せした場合に毒性の増加が僅かである。
- 作用機序が十分に解明されており，薬物動態／薬力学データから標準治療との有害な相互作用を疑う余地が無い。
- 転移性疾患を対象に実施した臨床試験において，安全性データがあり，有効性の裏付けとなる根拠もある。
- 併用する標準治療が術前補助化学療法として確立している。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 本剤の特徴

本剤はトラスツズマブ及びペルツズマブをそれぞれ固定用量で配合し，更に皮下注入液の浸透吸収促進を目的として rHuPH20を配合した調製不要の製剤である。初回投与ではトラスツズマブ600 mg／ペルツズマブ1200 mg（液量15 mL）を8分以上かけて皮下投与し，その後は維持用量としてトラスツズマブ600 mg／ペルツズマブ600 mg（液量10 mL）を3週に1回（以下，Q3W），5分以上かけて皮下投与する。なお，製剤としては，初回用量と維持用量の2規格を販売する予定である。

有効成分として含有されるトラスツズマブ及びペルツズマブは，点滴静注剤と同様の製法で製造され，皮下注用に調製した原薬である。

rHuPH20は Halozyme Therapeutics, Inc.が開発した遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼであり，本剤は皮下注入液の浸透吸収促進を目的として2000 U/mL の rHuPH20を配合する。rHuPH20は447アミノ酸から成る糖タンパク質であり，結合組織のゲル状のヒアルロン酸を分解することによりその粘度を低下させ組織の浸透性を増加する。rHuPH20の半減期は短く，ヒアルロン酸のターンオーバーも速いことから，その作用は局所的で一時的かつ可逆的なものである[33)]。rHuPH20は米国では単剤で皮下注射による水分補給，他の薬物の浸透吸収促進，皮下注射尿路造影における造影剤の浸透吸収促進の適応で承認を取得している[34)]。また，既に海外で承認・販売されているトラスツズマブ，リツキシマブ等の皮下投与抗体薬にも皮下注入液の浸透吸収促進を目的として rHuPH20が配合されている。国内では既に承認・販売されているダラツムマブ（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）（ダラキューロ配合皮下注）に rHuPH20が配合されている。

2.5.1.2.2 臨床開発の経緯及び計画

2.5.1.2.2.1 海外臨床開発計画

本剤の臨床試験は，Roche/Genentech 社によって進められ，2016年6月より第 I 相臨床試験（BO30185試験）が開始された。BO30185試験開始時，トラスツズマブ SC の用量は，欧州で承認された600 mg が選択された。この用量は第 I 相用量設定試験（BP22023試験）[35),36)] で設定され，国際共同第 III 相臨床試験（BO22227試験）[37),38)] で既承認のトラスツズマブ IV 製剤と薬物動態及び有効性の非劣性が検証されている。BO30185試験ではトラスツズマブ SC の投与量については確立された用量（600 mg）を用い，ペルツズマブ SC の初回用量及び維持用量を Part 1（健康男性ボランティア対象）で設定し，維持用量を Part 2（早期乳癌患者対象）で確認した。BO30185試験で確認されたペルツズマブ SC の用量を含む本剤を用いて，2018年6月より HER2陽性の早期乳癌患者を対象に，化学療法との併用で P + H IV 又は本剤を投与した際の薬物動態，有効性及び安全性を比較検討する第 III 相国際共同ランダム化試験（FeDeriCa 試験）が開始された。また，2018年12月より，HER2陽性の早期乳癌患者を対象として，トラスツズマブ及びペルツズマブの IV 製剤に対する本剤の被験者選好度及び皮下投与満足度を評価する海外第 II 相ランダム化試験（PHranceSCa 試験）が開始された。

FeDeriCa 試験の結果，主要評価項目であるペルツズマブのトラフ濃度及び主な有効性の評価項目である tpCR 率について，P + H IV 群に対する本剤群の非劣性が検証され，術前／術後における本剤と化学療法の併用投与の忍容性が確認された。このことから，欧米では「HER2陽性の乳癌」に対する本剤の承認申請が行われ，米国では2020年6月に，欧州では2020年12月に承認が得られた。

2.5.1.2.2.2 国内開発計画

本邦では20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を実施し，機構から[redacted]との見解を得た。また，[redacted]との助言を得た［相談区分：[redacted]相談[redacted]，M1.13.2-1参照］。

この相談の指摘を受け，[redacted]。FeDeriCa 試験には20[redacted]年[redacted]月から参画した。

今般 FeDeriCa 試験の結果が得られ，主要評価項目であるペルツズマブのトラフ濃度及び主要な有効性評価項目（tpCR 率）について，P + H IV 群に対する本剤群の非劣性が検証され，術前／術後における本剤と化学療法の併用投与の忍容性が確認された。また，日本部分集団の結果から，日本人患者の薬物動態は全体の結果と同様の傾向を示し，tpCR 率も本剤の有効性が期待できる結果であった。更に，日本人患者に対する本剤の忍容性が示された。なお，[redacted]が報告されたものの，FeDeriCa 試験においてはデータの信頼性担保，被験者安全の確保，承認申請資料への影響について問題ないと判断した（M5.3.5.4-3参照）。

これらの結果から，本邦でも「HER2陽性の乳癌患者」に本剤の使用を可能とする目的で，医薬品製造販売承認申請を行うことを計画し，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談［相談区分：[redacted]相談[redacted]，M1.13.2-2参照］，20[redacted]年[redacted]月及び20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を実施した。これらの相談結果を踏まえ，「HER2陽性の乳癌患者」を予定効能・効果とする本剤の製造販売承認申請を行うこととし，「HER2陽性の乳癌患者」と同様にペルツズマブがトラスツズマブとの併用で2022年3月に適応を取得した「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」についても本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

今回の承認申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示した。

本申請の薬物動態の評価資料は BO30185試験及び FeDeriCa 試験，有効性の評価資料は FeDeriCa 試験とした。本剤の有用性を主張するにあたり IV 投与と SC 投与の被験者選好は重要な要素であるため，評価資料に PHranceSCa 試験を含めた。安全性の評価資料は BO30185試験，PHranceSCa 試験及び FeDeriCa 試験とした。なお，今回の承認申請に関わる治療レジメンを評価するため，BO30185試験については本剤を投与した Part 2 コホート C の結果のみを用いた。

表 2.5.1.3-1 本申請で用いた臨床データパッケージ

試験番号	相 依頼者	試験 方法	対象	症例数	治療群	主要評価項目	CTD番号
WO40324 FeDeriCa 【国際共同】	III Roche/中外	非盲検 ランダム化	HER2陽性早期乳癌患者	500 A: 252 B: 248	A：Chemo+H(IV)+P(IV)→H(IV)又はH(SC)+P(IV) B：Chemo+本剤→本剤	PK非劣性 (C_{trough})	5.3.5.1-1 <評価>
MO40628 PHranceSCa 【海外】	II Roche	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：H(IV)+P(IV) →本剤 B：本剤→ H(IV)+P(IV)	被験者選好	5.3.5.1-2 5.3.5.1-3 <評価>
BO30185 【海外】	I Roche	非盲検	Part 1：健康成人男性 Part 2：早期乳癌患者	Part 1: 48 Part 2: 40	Part 1 P(IV)又はP(SC)，H(SC)，H(SC)+P(SC) *1 Part 2 コホートB：H(SC)+P(SC) *1， コホートC：本剤	PK	5.3.3.2-1 <評価>

H : trastuzumab (Herceptin), P : pertuzumab (Perjeta), chemo : doxorubicin + cyclophosphamide(AC) → docetaxel，又は dose-dense AC(ddAC) → paclitaxel, IV : intravenous, SC : subcutaneous, PK： 薬物動態，C_{trough}： 血清中トラフ濃度

*1： 実施医療機関でペルツズマブ（SC）及びトラスツズマブ（SC）を投与直前に混合した SC 製剤を投与

2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。本邦では，ヘルシンキ宣言，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧は表2.7.1.1.1-1に示した。国際共同第 III 相臨床試験（FeDeriCa 試験）では，トラスツズマブ，ペルツズマブ及び皮下の浸透吸収促進を目的として rHuPH20を1本の注射筒に配合した混合調製不要の製剤を用いた。第 III 相臨床試験用製剤は，Loading Dose（初回投与）時の用量（ペルツズマブ1200 mg/トラスツズマブ600 mg，液量15 mL）を含む F03製剤と，Maintenance Dose（維持投与）時の用量（ペルツズマブ600 mg/トラスツズマブ600 mg，液量10 mL）を含む F04製剤の2種類を用いた。それぞれの製剤の詳細は，表2.7.1.1.1.1-1に示した。なお，第 III 相臨床試験用製剤は，F03，F04共に国内市販予定製剤と同一の処方で製剤化されたものである。

2.5.2.2 分析法

本申請に含まれる BO30185試験及び FeDeriCa 試験における血清中ペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度，抗ペルツズマブ抗体，抗トラスツズマブ抗体，血漿中 rHuPH20濃度，抗 rHuPH20抗体及び抗 rHuPH20中和抗体は，各分析施設にてバリデートされた分析法を用いて測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

第 I 相臨床試験（BO30185試験）は，2つのパートで構成されており，Part 1では健康成人男性，Part 2では，早期乳癌患者を対象とした。本試験の結果は，患者での薬物動態（2.5.3.3）に記載した。

2.5.3.3 患者での薬物動態

2.5.3.3.1 BO30185試験（海外第 I 相臨床試験）

BO30185試験は，2つのパートで構成されており，Part 1では健康成人男性を対象にペルツズマブ単剤，トラスツズマブ単剤，ペルツズマブ・トラスツズマブ・rHuPH20を用時混合調製した薬剤を単回投与した際の薬物動態を8コホート（ペルツズマブ IV：420 mg，トラスツズマブ SC：600 mg，ペルツズマブ SC：400～1200 mg，ペルツズマブ SC：400～1200 mg + トラスツズマブ SC：600 mg）で検討した。また，Part 2では，早期乳癌患者を対象にペルツズマブ600 mg とトラスツズマブ600 mg を用時混合調製した後に単回皮下投与するコホート B と混合皮下投与製剤を単回皮下投与するコホート C で薬物動態を検討した。各コホートの詳細な用法用量は，表2.7.2.1.2-2に示した。

健康成人を対象にペルツズマブを皮下投与した際の最高血清中薬物濃度到達時間（T_{max}）は，4～7日程度であり，用量の増加に伴い，曝露量の上昇もみられた。また，トラスツズマブと非併用，併用時の血清中ペルツズマブ濃度は同程度であり，トラスツズマブ併用がペルツズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

早期乳癌患者を対象にしたコホート B 及びコホート C の血清中ペルツズマブの薬物動態パラメータを表 2.5.3.3.1-1に示した。用時混合調製したコホート B と混合皮下投与製剤を用いたコホート C の薬物動態パラメータは，同程度の値を示し製剤による違いは無いと考えられた。

表 2.5.3.3.1-1 早期乳癌患者を対象に皮下投与した際の血清中ペルツズマブの薬物動態パラメータ

	Mean (CV%)			
	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	Half-life (day)	AUC_{inf} (day•μg/mL)
Cohort B: Co-mixed FDC Pertuzumab target dose (600 mg) and Trastuzumab 600 mg (n = 20)	62.9 (35.9)	33.0 (41.0)	15.9 (46.4)	2050 (40.6)
Cohort C: Co-formulated FDC Pertuzumab target dose (600 mg) and Trastuzumab 600 mg (n = 20)	62.3 (18.8)	35.4 (21.7)	15.0 (35.0)	2010 (25.5)

AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve for time 0 to infinit; C_{max} = maximum serum drug concentration; C_{min} = minimum serum drug concentration; CV = coefficient of variation; FDC = fixed dose combination

［5.3.3.2-1 Table 7 を改変］

健康成人を対象にしたトラスツズマブ600 mg を皮下投与した際の血清中トラスツズマブ濃度は，単剤投与，ペルツズマブ併用時，rHuPH20の含有量の違いに関わらず，同程度の推移及び値を示した。ペルツズマブ併用がトラスツズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

また，早期乳癌患者を対象にしたコホート B 及びコホート C の薬物動態パラメータを表2.5.3.3.1-2に示した。用時混合調製したコホート B と混合皮下投与製剤を用いたコホート C の血清中トラスツズマブの薬物動態パラメータは，同程度の値を示し製剤による違いは無いと考えられた。

表 2.5.3.3.1-2 早期乳癌患者を対象に皮下投与した際の血清中トラスツズマブの薬物動態パラメータ

	Mean (CV%)			
	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	Half-life (day)	AUC_{inf} (day•μg/mL)
Cohort B: Co-mixed FDC Pertuzumab target dose (600 mg) and Trastuzumab 600 mg (n = 20)	56.1 (35.3)	25.4 (47.2)	8.68 (19.3)	1380 (44.2)
Cohort C: Co-formulated FDC Pertuzumab target dose (600 mg) and Trastuzumab 600 mg (n = 20)	57.7 (19.6)	28.9 (18.5)	8.06 (28.1)	1440 (20.8)

AUC = area under the curve; CV = coefficient of variation; FDC = fixed dose combination

［5.3.3.2-1 Table 8 を改変］

更に，rHuPH20の薬物動態を検討したところ，全ての採血時点において，定量下限未満であり，本成分が全身曝露する可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3.2 WO40324試験（FeDeriCa 試験，国際共同第 III 相臨床試験）

FeDeriCa 試験は，術前補助療法／術後補助療法における HER2陽性早期乳癌患者を対象に，化学療法と P + H IV 又は本剤を併用投与した際の薬物動態，有効性，安全性を比較検討した第 III 相国際共同ランダム化試験である。

化学療法を4サイクル実施後のサイクル5からパクリタキセル又はドセタキセルとペルツズマブ及びトラスツズマブの IV 又は本剤（SC）を併用する試験デザインとした。

なお，本剤投与群（SC 群）は初回用量としてペルツズマブ1200 mg 及びトラスツズマブ600

mg，維持用量としてペルツズマブ600 mg及びトラスツズマブ600 mg，IV群は初回用量としてペルツズマブ840 mg及びトラスツズマブ8 mg/kg，維持用量としてペルツズマブ420 mg及びトラスツズマブ6 mg/kgを投与した。本試験では，サイクル7時点（サイクル8の投与前）の血清中ペルツズマブ濃度及びトラスツズマブ濃度について本剤群とIV群の非劣性を検討した。

検討した結果を，それぞれ表 2.5.3.3.2-1と表 2.5.3.3.2-2に示した。血清中ペルツズマブ濃度の幾何平均値の比（以下，GMR）は1.22で，90%信頼区間（以下，CI）下限値の1.14は非劣性マージンの0.8を上回り，非劣性が検証された。血清中トラスツズマブ濃度のGMRは1.33で，90%CI下限の1.24は非劣性マージンの0.8を上回り，非劣性が検証された。その他の薬物動態パラメータについては，表 2.7.2.2.3.2.1-2及び表 2.7.2.2.3.2.2-2に示した。

表 2.5.3.3.2-1 サイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} の要約統計量及び非劣性の検証

	IV群 N = 203	SC群 N = 206
Mean (µg/mL)	78.5	93.7
Geometric mean (µg/mL)	72.4	88.7
Median (µg/mL)	76.6	88.1
Range (µg/mL)	0.5～180.0	30.2～201.0
SD (µg/mL)	26.8	31.5
CV (%)	34.1	33.6
GMR [a]	1.22	
90%CI	1.14 - 1.31	

IV群：トラスツズマブ及びペルツズマブ静脈内投与群，SC群：本剤皮下投与群
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，CV：変動係数，GMR：幾何平均値の比，CI：信頼区間
[a] IV群に対するSC群の C_{trough} の幾何平均値の比
［5.3.5.1-1-1 Table 9を改変］

表 2.5.3.3.2-2 サイクル7におけるトラスツズマブ C_{trough} の要約統計量及び非劣性の検証

	IV群 N = 203	SC群 N = 206
Mean (µg/mL)	47.1	61.6
Geometric mean (µg/mL)	43.2	57.5
Median (µg/mL)	45.8	57.9
Range (µg/mL)	0.5～95.2	16.5～150.0
SD (µg/mL)	16.3	22.8
CV (%)	34.7	37.0
GMR [a]	1.33	
90%CI	1.24-1.43	

IV群：トラスツズマブ及びペルツズマブ静脈内投与群，SC群：本剤皮下投与群
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，CV：変動係数，GMR：幾何平均値の比，CI：信頼区間
[a] IV群に対するSC群の C_{trough} の幾何平均値の比
［5.3.5.1-1-3 Table 10を改変］

2.5.3.4 FeDeriCa試験の用量設定の妥当性

2.5.3.4.1 ペルツズマブの用量設定

BO30185試験のPart 1で得られた薬物動態データから母集団薬物動態モデルを構築し，ペルツズマブIV投与時の初回用量（840 mg）及び維持用量（420 mg）投与時の C_{trough} を下回るこ

とのないペルツズマブ皮下投与量をシミュレーションにより検討した。

シミュレーションの結果，維持用量を550 mg とした場合，高い確率で C_{trough}，AUC の GMR の90%CI 下限が0.8以上となると考えられた。患者対象である FeDeriCa 試験では健康成人を対象とした BO30185試験の Part 1の薬物動態データより高い変動性が見込まれること，及び Part 1で得られた安全性データ等を勘案し，より高い確率が得られる600 mg（静脈内投与の約1.4倍）を皮下投与量とした。また，静脈内投与では初回用量として840 mg が設定されているが，ペルツズマブの薬物動態は臨床用量域では線形性を示し，用量比例的に曝露量が増加することから，静脈内投与の初回投与量840 mg に対して約1.4倍の1200 mg を皮下投与の初回投与量として設定した。

2.5.3.4.2 トラスツズマブの用量設定

トラスツズマブの皮下投与製剤は，海外で既に600 mg Q3W の用法用量で承認が得られている。海外第 III 相臨床試験（BO22227試験）では，トラスツズマブ静脈投与時の初回用量8 mg/kg，維持用量6 mg/kg Q3W に対して，600 mg Q3W 皮下投与時で薬物動態及び有効性の非劣性が確認されている[37]。以上より，FeDeriCa 試験の皮下投与時の用法用量としてトラスツズマブ600 mg Q3W を設定した。

2.5.3.5 母集団薬物動態解析

2.5.3.5.1 ペルツズマブの母集団薬物動態解析

ペルツズマブの母集団薬物動態モデルは，ペルツズマブの初回申請時に構築した IV 投与時のモデルに基づき，FeDeriCa 試験の皮下投与時の薬物動態データを用いて構築した。

皮下投与部位からの1次吸収過程及び中心コンパートメントからの1次消失過程を持つ2-コンパートメントモデルが Base model として選択された。共変量探索の結果，全身クリアランス（以下，CL）に対して除脂肪体重，血清アルブミン及び地域が，中央コンパートメントの分布容積（以下，Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（以下，Vp）に対して除脂肪体重が統計学的に有意な共変量として選択され Final model が構築された。

2.5.3.5.2 トラスツズマブの母集団薬物動態解析

FeDeriCa 試験の本剤皮下投与群（SC 群）243例から得られた2092点のトラスツズマブの薬物濃度データについて，海外で既に構築されているトラスツズマブ皮下投与時の母集団薬物動態モデル[38]への当てはまり度合いを検討した。FeDeriCa 試験で得られた血清中トラスツズマブ濃度データは，これまでに構築されたトラスツズマブ皮下投与時の母集団薬物動態モデルに良く従っていた。以上より，トラスツズマブ単剤投与時の母集団薬物動態モデルにペルツズマブ併用時の血清中トラスツズマブ濃度データはよく当てはまっており，トラスツズマブの薬物動態に対するペルツズマブの影響は少ないと考えられた。

2.5.3.5.3 ペルツズマブの曝露量と有効性との関連

FeDeriCa 試験における本剤皮下投与群について，tpCR 率と母集団薬物動態解析で算出したペルツズマブ曝露量予測値との関連を検討した結果，曝露量と有効性の間に明確な関連性はみられなかった。詳細なデータは，2.7.2.3.4に示した。

2.5.3.5.4 ペルツズマブの曝露量と安全性との関連

FeDeriCa 試験における本剤皮下投与群について，安全性と母集団薬物動態解析で算出したペルツズマブ曝露量予測値との関連を検討した結果，曝露量と安全性の間に明確な関連性はみられなかった。 FeDeriCa 試験の安全性フォローアップデータに基づいて作成した，ペルツズマブのサイクル7のトラフ濃度（サイクル8投与開始前の濃度）の四分位数で4分割したサブグル

ープ別の安全性概要表の結果から，日本部分集団において，ペルツズマブのサイクル7のトラフ濃度高値集団で Grade 3以上の ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）標準検索式（standardized MedDRA queries；以下，SMQ）「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象の発現頻度が高い傾向が観察された。しかしながら，治験薬の投与中止には至っておらず，忍容可能と判断された。下痢，心臓に関する有害事象等，その他の Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象においてはペルツズマブの曝露量と発現頻度に明確な関連性は見られなかった。詳細なデータは，2.7.2.3.5に示した。

2.5.3.5.5 トラスツズマブの曝露量と有効性との関連

トラスツズマブ皮下投与時の曝露量と有効性の関係は，海外での承認申請に用いた BO22227試験の結果を用いて検討した[38)]。ベースライン時の体重，定常状態の C_{min} 予測値，AUC 予測値を4分割した際の pCR 者数及び pCR 率の関連を検討した結果，曝露量と有効性の間に明確な関連性はみられなかった。詳細なデータは，2.7.2.3.6に示した。

2.5.3.5.6 トラスツズマブの曝露量と安全性との関連

トラスツズマブ皮下投与時の曝露量と安全性の関係は，有効性と同様に海外での承認申請に用いた BO22227試験の結果を用いて検討した[38)]。ベースライン時の体重，定常状態の C_{min} 予測値，AUC 予測値を4分割した際の Grade 3以上の有害事象の発現者数及び発現率を検討した結果，曝露量と Grade 3以上の有害事象発現の間に明確な関連性はみられなかった。FeDeriCa 試験の安全性フォローアップデータに基づいて作成した，トラスツズマブのサイクル7のトラフ濃度（サイクル8投与開始前の濃度）の四分位数で4分割したサブグループ別の安全性概要表の結果から，日本部分集団において，トラスツズマブのサイクル7のトラフ濃度高値集団で Grade 3以上の SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象の発現頻度が高い傾向が観察された。しかしながら，治験薬の投与中止には至っておらず，忍容可能と判断された。下痢，心臓に関する有害事象等，その他の Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象においてはトラスツズマブの曝露量と発現頻度に明確な関連性は見られなかった。詳細なデータは，2.7.2.3.7に示した。

2.5.3.6 日本人と外国人の薬物動態の比較

本剤を投与した SC 群について日本人と外国人の C_{max}，AUC_{tau}，C_{trough} を比較すると，ペルツズマブ，トラスツズマブ共に，平均値では外国人に比べ日本人で若干高い値をとるものの，日本人の薬物動態パラメータの範囲（min-max）は，外国人の範囲に含まれていた（表 2.7.2.3.8.1-1，表 2.7.2.3.8.2-1）。

また，ペルツズマブ，トラスツズマブの曝露量-安全性解析の結果も踏まえ，本剤を申請用法用量で日本人に投与する事は，妥当であると考えられた。

2.5.3.7 内因性要因の検討

FeDeriCa 試験から高齢者（66歳以上），腎機能障害（軽度，中等度），肝機能障害患者（軽度，中等度）における血清中ペルツズマブ濃度を検討した。高齢者においても，血清中ペルツズマブ濃度は同程度であり，高齢者に対して用量変更を行う必要性はないと考えられた。また，軽度，中等度腎機能障害患者においても，血清中ペルツズマブ濃度は同程度であり，軽度，中等度腎機能障害患者に対しても用量調整の必要性はないと考えられた。

なお，中等度肝機能障害患者は，IV 群で2例，本剤群で1例のみで登録例数が少なかったこともあり，明確な結論は得られないものの，軽度肝機能障害患者と正常肝機能患者の C_{trough} 予測値は同程度であり，軽度肝機能障害患者に対して用量調整の必要性は無いと考えられた。

また，トラスツズマブの内因性要因の検討は，BO22227試験結果を用いて共変量探索を行っ

た結果，CL に対して体重とアラニンアミノトラスフェラーゼ，Vc 及び Vp に対して体重が影響すると考えられた。但し，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れた。

2.5.3.8 外因性要因の検討

BO30185試験で，ペルツズマブ・トラスツズマブ用時混合調製製剤と本剤で，血清中ペルツズマブ濃度，血清中トラスツズマブ濃度は大きく異ならず，製剤の違いによる薬物動態への影響は少ないと考えられた。

2.5.3.9 薬物間相互作用

ペルツズマブとトラスツズマブ併用時の薬物動態は，BO30185試験の2.7.2.2.3.1.1及び2.7.2.2.3.1.2に示したように，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る。

2.5.4 有効性・有用性の概括評価

2.5.4.1 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の概略

HER2陽性の早期乳癌患者に対する本剤の有効性は，FeDeriCa 試験の主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）のデータに基づいて評価した。なお，事象発現までの時間（以下，TTE）の評価項目については，主要解析時は観察期間及びイベント数が不十分であり総括報告書に含まれていない。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）も同様の理由で TTE の結果は報告されていないため，本申請資料作成にあたって別途実施した予備的な解析結果を2.5.4.2.3に記載した。また，本剤の有用性に関して，本剤に対する被験者選好度及び皮下投与の満足度を，PHranceSCa 試験の主要解析時（データカットオフ日：2020年2月24日）のデータに基づいて評価した。

2.5.4.1.1 FeDeriCa 試験

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

FeDeriCa 試験は，術前／術後補助療法における HER2陽性早期乳癌患者を対象に，化学療法と P + H IV 又は本剤を併用投与した際の薬物動態，有効性及び安全性を比較検討した第 III 相国際共同ランダム化試験である。予定登録被験者数は約500例とし，日本を含む19カ国（106施設）で実施した。本試験の概要は図 2.7.3.1.2.1.1-1に示した。

本試験では腫瘍の大きさ> 2 cm 又はリンパ節転移陽性の手術可能又は局所進行／炎症性の HER2陽性乳癌患者を対象とした。

治験責任（分担）医師は，治験実施計画書に規定されている以下の2つの術前補助化学療法のいずれかを選択することとした。1つは2週に1回投与の ddAC 療法（dose-dense ドキソルビシン＋シクロホスファミド）［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支持療法を追加］を4サイクル投与後，パクリタキセルを1週に1回投与で12週間投与するレジメン，もう1つは Q3W の AC 療法（ドキソルビシン＋シクロホスファミド）を4サイクル投与後，ドセタキセルを Q3W で4サイクル投与するレジメンであった。治験責任（分担）医師により化学療法が選択され，被験者の適格性が確認された後，被験者は以下の層別因子を用いて，2つの治療群に1：1でランダム化された。

層別因子：

- ホルモン受容体の状態（中央検査機関による評価に基づく）：ER 陽性又は PgR 陽性 vs. ER 陰性及び PgR 陰性
- 初診時の臨床病期：II～IIIA 期 vs. IIIB～IIIC 期

- 化学療法の種類：ddAC 後パクリタキセル vs. AC 後ドセタキセル

治療群：

- P + H IV 群：術前補助療法期間中，化学療法のタキサン系薬剤と同時に，ペルツズマブ IV は初回用量 840 mg，維持用量 420 mg を，Q3W，4 サイクル投与。点滴時間は初回投与では 60 分（± 10 分）とし，忍容性が確認された場合，その後の投与では 30 分（± 10 分）に短縮可とした。トラスツズマブ IV は初回用量 8 mg/kg，維持用量 6 mg/kg を，Q3W，4 サイクル投与。点滴時間は初回投与では 90 分（± 10 分）とし，忍容性が確認された場合，その後の投与では 30 分（± 10 分）に短縮可とした。
- 本剤群：術前補助療法期間中，化学療法のタキサン系薬剤と同時に，本剤の初回用量（ペルツズマブ 1200 mg 及びトラスツズマブ 600 mg），維持用量（ペルツズマブ 600 mg 及びトラスツズマブ 600 mg）を，Q3W，4 サイクル投与。本剤は大腿に 2 mL/min 以下の速度で，初回投与では 8 分以上かけて，その後は 5 分以上かけて皮下投与した。

いずれの群も8サイクルの術前補助療法完了後，術前補助療法の最終投与から14日以上経過後に手術を施行した。手術を受けたすべての被験者は，術前補助療法期間に投与したものと同じ抗 HER2療法を術後補助療法期間に投与した。ただし，P + H IV 群の被験者は，トラスツズマブ SC が日常的に使用されている国では，治験責任（分担）医師の判断で，術後補助療法期間はトラスツズマブ IV からトラスツズマブ SC への切り替えが許容された。術前補助療法期間及び術後補助療法期間を含め，計18サイクルの抗 HER2療法を実施することとした。

本試験の主要目的は本剤におけるサイクル7時点（サイクル8投与前）のペルツズマブの C_{trough} の非劣性を，ペルツズマブ IV と比較して実証することであった。また，副次的目的は，本剤におけるサイクル7時点（サイクル8投与前）のトラスツズマブの C_{trough} の非劣性をトラスツズマブ IV と比較して実証することであった。有効性は本試験の副次的目的であった。

2.5.4.1.1.2 有効性の解析対象集団及び評価項目

1) 有効性の解析対象集団

有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目はすべて，intent-to-treat（以下，ITT）集団を用いて解析した。ITT 集団はランダム化されたすべての被験者と定義し，被験者はランダム化された群に従って取り扱うこととした。

2) 主な副次的評価項目

有効性の主な副次的評価項目は tpCR（ypT0/is，ypN0）率とした。病理学的奏効は，病理学マニュアル（5.3.5.1-1-1 治験実施計画書 付録10参照）に示すガイドラインを用いて各実施医療機関の病理医が評価した。pCR は，FDA 及び EMA の pCR をエンドポイントとする際のガイダンス[31),32)] に沿って，術前補助療法後の切除標本の鏡検に基づき，完全に切除された乳房と採取されたすべての所属リンパ節のヘマトキシリン&エオジン（H&E）評価にて，乳房及び腋窩における浸潤性病変の消失（tpCR）と定義した。

3) その他の副次的評価項目

その他の副次的評価項目は，TTE 評価項目，すなわち，浸潤癌無病生存期間（以下，iDFS），乳癌以外の二次性原発癌を含む iDFS，EFS，乳癌以外の二次性原発癌を含む EFS，遠隔再発までの期間（以下，DRFI）及び OS とした。その他の副次的評価項目の詳細は表 2.7.3.1.2.1.3-1 に示した。

4) 探索的評価項目

tpCR の評価項目を更に評価するために，以下の異なる定義での pCR の探索的解析を実施した。

- 乳癌病理学的完全奏効（以下，bpCR）：乳房における浸潤性病変の消失（すなわち，ypT0/is，ypNx）。
- German Breast Group 基準による病理学的完全奏効（以下，GBG pCR）：乳房における浸潤性及び非浸潤性病変並びに腋窩における浸潤性病変の消失（すなわち，ypT0，ypN0）。

また，術前補助療法期間における臨床的奏効も解析した。臨床的腫瘍反応は，新たな治療サイクルの前に，臨床乳房検査（必須）及び追加で他の評価法（各実施医療機関の診療基準に従う）により，治験責任（分担）医師が完全奏効（以下，CR），部分奏効（以下，PR），病勢安定（以下，SD）又は PD と判定した。

2.5.4.1.1.3 解析手法

各治療群で tpCR 率を算出し，それに対応する Clopper-Pearson 法の95%CI を算出した。また，本剤と P＋H IV との tpCR 率の差及びそれに対応する Hauck Anderson 法の95%CI も算出した。

TTE 評価項目（iDFS，乳癌以外の二次性原発癌を含む iDFS，EFS，乳癌以外の二次性原発癌を含む EFS，DRFI 及び OS）については，Kaplan-Meier 法により各治療群における分布及び特定の時点でイベントを発現していない被験者の割合を推定した。ランダム化時の層別因子で層別した Cox 回帰モデルを用いてハザード比（HR）及びそれに対応する CI も推定した。解析時点でイベントが発現していない被験者，追跡不能の被験者は，イベントが発現していないことが確認されている最新の時点で打ち切りとした。ベースライン後の評価が得られていない被験者は，登録日の翌日で打ち切りとした。TTE 評価項目の解析は，主要解析時点で実施せず，最終解析時に実施することとした。

探索的 pCR 評価項目の解析手順は，tpCR 率と同じとした。また，術前補助療法期間の臨床的奏効として，手術前の臨床奏効率を集計して報告した。

主要評価項目であるサイクル7時点でのペルツズマブの C_{trough} について，P＋H IV 群に対する本剤群の非劣性が検証され，かつ引き続いて副次的評価項目であるサイクル7時点でのトラスツズマブの C_{trough} について P＋H IV 群に対する本剤群の非劣性が検証された場合に限って，本邦では副次的評価項目である tpCR 率の非劣性仮説の仮説検定を実施することとした。非劣性マージンは−12.5%と設定した。P＋H IV 群と本剤群の tpCR 率の差の90%信頼下限が−12.5%を上回る場合に本剤群の IV 群に対する tpCR 率の非劣性が検証できることとした。

2.5.4.1.2 PHranceSCa 試験

2.5.4.1.2.1 試験デザイン

PHranceSCa 試験は，HER2陽性早期乳癌患者を対象に，本剤に対する被験者選好度及び皮下投与の満足度を評価する第 II 相多施設共同ランダム化非盲検クロスオーバー試験である。予定登録被験者数は140例とし，海外16カ国（39施設）で実施した。本試験の概要は図2.7.3.1.2.2.1-1に示した。

本試験では HER2陽性の炎症性，局所進行性又は早期乳癌患者で，術前補助療法（ペルツズマブ，トラスツズマブ及び化学療法）完了後に乳癌の手術を受けた患者を対象とし，以下の層別因子を用いて，A 群（P＋H IV を3サイクル投与後，本剤を3サイクル投与）又は B 群（本剤を3サイクル投与後，P＋H IV を3サイクル投与）に1：1でランダム化された。

層別因子：

- 術前化学療法の種類：アントラサイクリン系 + タキサン系 vs. カルボプラチン + タキサン系 vs. タキサン系のみ
- 術前補助療法に対する反応：pCR vs. non-pCR
- ホルモン受容体の状態：ER 及び／又は PgR 陽性 vs. ER／PgR 陰性

両群における3＋3サイクルの期間は，治療クロスオーバー期間とし，本剤及び P＋H IV が合計6サイクル投与された。試験登録前に術前補助療法として投与されたペルツズマブ及びトラスツズマブ治療サイクルは，被験者に対して計画された合計18サイクルの抗 HER2療法サイクルの一部とした。治療クロスオーバー期間終了後，被験者は治療継続期間に移行し，本剤又は P＋H IV のいずれかを選択して，合計18サイクル投与することとした。

本試験の主要目的は，本剤に対する被験者の選好度を評価することであり，評価項目は2.5.4.1.2.2に示した。なお，有効性の評価（iDFS，乳癌以外の二次性原発癌を含む iDFS，遠隔転移までの期間及び OS に基づき本剤の長期の有効性を評価すること）は副次的目的であり，中間解析時点及び主要解析時点では解析は行われていない。

2.5.4.1.2.2 被験者選好の解析対象集団及び評価項目

1) 解析対象集団

ランダム化されたすべての被験者を ITT 集団とした。ランダム化されたすべての被験者の内，治療クロスオーバー期間に本剤及び P + H IV 両方の投与を少なくとも1回受け，被験者選好質問票（Patient Preference Questionnaire；以下，PPQ）の質問1に回答した被験者を modified ITT（mITT）集団と定義した。患者報告アウトカム（PRO）評価対象集団は，ITT 集団の内，ベースライン時及びベースライン後に少なくとも1回以上 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30（以下，EORTC QLQ-C30）の評価を行った被験者とした。

2) 主要評価項目

主要評価項目は，PPQ（5.3.5.1-3 治験実施計画書 Appendix 2）の質問1に対する被験者の回答に基づく，本剤に対する被験者の選好度とした。

3) 副次的評価項目

副次的評価項目は以下の項目とした。

- PPQ の質問 1 で選好した投与方法に対する選好の強さ（PPQ の質問 2）及び 2 つの主な選好理由（PPQ の質問 3）。
- Therapy Administration Satisfaction Questionnaire（以下，TASQ）-SC 及び TASQ-IV の質問 1（5.3.5.1-3 治験実施計画書 Appendix 2）に対する被験者の回答に基づく，本剤及び P＋H IV に対する満足度。
- 治療継続期間における被験者の本剤の選択率。
- Healthcare Professional Questionnaires（以下，HCPQ）の個々の質問（5.3.5.1-3 治験実施計画書 Appendix 3）に対する医療従事者の回答に基づく，本剤による時間／資源利用と利便性に関する医療従事者の認識。
- EORTC QLQ-C30（5.3.5.1-3 治験実施計画書 Appendix 2）により評価したベースラインからの症状及び機能の変化に基づく，本剤及び P + H IV の健康関連の質（HRQoL），EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態（GHS）／全般的生活の質（QoL）尺度（項目 29 及び 30）により評価したサイクル別の HRQoL の平均スコア及びベースラインからの平均変化量。

2.5.4.1.2.3 統計手法

被験者の薬剤選好度については，mITT 集団において治療群ごとに各カテゴリー（本剤，IV，

どちらでもない）の被験者数及び割合を要約した。主要評価項目の頑健性を評価するため，ITT 集団を対象とした感度分析を実施したが，mITT 集団と ITT 集団の結果は同一であった。

2.5.4.2 有効性の結果（FeDeriCa 試験）

2.5.4.2.1 試験全体の有効性成績

2.5.4.2.1.1 被験者背景

1) 被験者の内訳

FeDeriCa 試験では，合計607例の患者がスクリーニングを受け，その内500例がランダム化された。P + H IV 群に252例，本剤群に248例が割り付けられ，有効性の解析対象集団である ITT 集団，安全性解析対象集団はともに，P + H IV 群が252例，本剤群が248例であった（5.3.5.1-1-1 Table 4）。

登録された全被験者の内訳を図 2.7.3.3.1.1-1に，投与中止理由を表 2.7.3.3.1.1-1に示した。

データカットオフ時点で，大多数の被験者が術前補助療法を完了していた［P + H IV 群242例（96.0%），本剤群234例（94.4%）］。この内，P + H IV 群の239例，本剤群の234例が初回手術を施行した。いずれの群もデータカットオフ時点で術後補助療法を完了している被験者はいなかった。データカットオフ時点で，P + H IV 群の251例（99.6%），本剤群の247例（99.6%）が生存していた（5.3.5.1-1-1 Table 2）。

治療を中止した被験者は少なく，両群で同程度であった［P + H IV 群23例（9.1%），本剤群20例（8.1%）］。投与中止の理由は，安全性以外の理由が多く［P + H IV 群16例（6.3%），本剤群11例（4.4%）］，これには PD やその他（主に抗 HER2療法の投与が9週間以上遅延する場合はすべての治験薬投与を中止するという治験実施計画書に従った被験者等）が含まれる。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3.2.1-1及び表 2.7.3.3.2.1-2に示した。大部分は両群で均衡がとれていた。

被験者は2例を除いて女性であり，男性はいずれも P + H IV 群にランダム化された。年齢中央値は51歳（P + H IV 群49.00歳，本剤群52.00歳）であった。被験者の大半は白人（P + H IV 群65.1%，本剤群66.5%）又はアジア人（P + H IV 群21.4%，本剤群20.6%）であった。大多数の被験者はベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下，ECOG PS）が0（P + H IV 群93.3%，本剤群91.5%）であった。

65歳以上75歳未満の被験者は P + H IV 群30例（11.9%），本剤群22例（8.9%）で，75歳以上の被験者は P + H IV 群3例（1.2%），本剤群4例（1.6%）であった。

閉経前の被験者数（P + H IV 群57.1%，本剤群47.6%）は P + H IV 群で多く，閉経後の被験者数（P + H IV 群42.1%，本剤群52.4%）が本剤群で多かったが，その他に両群間で明らかな偏りはなかった。

被験者の大半は非特殊型浸潤性乳癌（P + H IV 群77.0%，本剤群79.4%）であった。組織学的グレード分類では Grade 2の被験者が多く（P + H IV 群47.2%，本剤群46.8%），病理学的 T 分類では T2の被験者が多かった（P + H IV 群65.9%，本剤群62.1%）。

ランダム化層別因子に関しては表 2.7.3.3.2.1-3に示した。ランダム化時に被験者の多くはホルモン受容体陽性の疾患（P + H IV 群61.5%，本剤群60.9%）であり，病期が II～IIIA 期（両群とも79.8%）であった。被験者の半数以上が AC 後ドセタキセル投与（P + H IV 群52.4%，本剤群51.6%）を受けていた。

2.5.4.2.1.2 有効性の結果

ITT 集団における主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約を表

2.5.4.2.1.2-1に，tpCR 率の部分集団解析の結果を表 2.5.4.2.1.2-3に示した。

ITT 集団における tpCR 率は，両群間で同等（P + H IV 群59.5%，本剤群59.7%）であり，tpCR 率の差は0.15%（95%CI：−8.67～8.97%）であった。

主要評価項目であるペルツズマブの C_{trough} 及びトラスツズマブの C_{trough} に関する本剤群の P + H IV 群に対する非劣性が検証されたため，国内追加事項に従って，本邦では tpCR 率に関する非劣性仮説を検証した（表 2.5.4.2.1.2-2）。tpCR 率の差の90%CI は−7.28～7.59%であり，CI の下限が非劣性マージンである−12.5%を上回ったため，本剤群の P + H IV 群に対する tpCR 率の非劣性が検証された。すなわち，本剤群が P + H IV 群に対して少なくとも tpCR 率で12.5%以上劣らないことが検証された。

ランダム化層別因子を含むほぼすべての部分集団において，両群間の tpCR 率に大きな差異は認められず，部分集団に依らず一貫した結果が確認された。

また，pCR の探索的解析である bpCR 率及び GBG pCR 率は，両群とも同等であり，主な副次的評価項目（tpCR 率）の結果と一致していた。両群とも被験者の大半は，手術時に臨床的奏効（CR 又は PR）を達成した。

表 2.5.4.2.1.2-1 主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

	P + H IV 群	本剤群
	N=252	N=248
主な副次的評価項目		
tpCR 率	150 (59.5 %)	148 (59.7%)
tpCR 率の95%CI	53.18～65.64%	53.28～65.84%
tpCR 率の差（本剤群 − P + H IV 群）	0.15%	
tpCR 率の差の95%CI	−8.67～8.97%	
探索的評価項目		
bpCR 率	163 (64.7%)	160 (64.5%)
GBG pCR 率	124 (49.2%)	127 (51.2%)
臨床奏効率		
CR	108 (42.9%)	114 (46.0%)
PR	107 (42.5%)	92 (37.1%)
SD	26 (10.3%)	31 (12.5%)
PD	5 (2.0%)	3 (1.2%)

bpCR = 乳癌病理学的完全奏効，CR = 完全奏効，CI = 信頼区間，GBG pCR = German Breast Group 基準による病理学的完全奏効，PD = 病勢進行，PR = 部分奏効，SD = 病勢安定，tpCR = 全病理学的完全奏効

［5.3.5.1-1-1 Table 20，Table 24，Table 25，Table 26 を改変］

表 2.5.4.2.1.2-2　tpCR 率の非劣性仮説の検証（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

Summary of Total Pathological Complete Response (tpCR): ITT Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

Total Pathological Complete Response

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)		Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
tpCR(absence of invasive neoplastic cells in breast and in the axillary lymph nodes)	150 (59.5%)		148 (59.7%)
Exact 90% CI for tpCR Rate [1]	(54.18, 64.70)		(54.29, 64.90)
Difference in tpCR Rate (SC minus IV arm)		0.15	
90% CI for the difference in tpCR [2]		(-7.28, 7.59)	

[1] Confidence Interval for one sample binomial proportion using Pearson-Clopper method.
[2] Continuity correction of Anderson and Hauck (1986) has been used in this calculation.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_ef2.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_ef2_TPCR_IT.out
26MAR2020 22:12 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 t_ef2_TPCR_IT を再掲］

表 2.5.4.2.1.2-3 tpCR 率の部分集団解析（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)				Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)			
Subgroup	Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]	Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]
All	252	150	59.5	(53.18, 65.64)	248	148	59.7	(53.28, 65.84)
Age								
<65	219	131	59.8	(53.00, 66.37)	222	134	60.4	(53.60, 66.84)
>=65	33	19	57.6	(39.22, 74.52)	26	14	53.8	(33.37, 73.41)
CENTRAL - Clinical stage at presentation								
Stage II-IIIA	201	124	61.7	(54.59, 68.44)	198	121	61.1	(53.94, 67.94)
Stage IIIB-IIIC	51	26	51.0	(36.60, 65.25)	50	27	54.0	(39.32, 68.19)
Type of chemotherapy								
ddAC followed by paclitaxel	120	76	63.3	(54.05, 71.94)	120	80	66.7	(57.48, 75.01)
AC followed by docetaxel	132	74	56.1	(47.16, 64.68)	128	68	53.1	(44.11, 62.00)
CENTRAL - Hormone receptor status								
Positive (ER and/or PgR positive)	155	86	55.5	(47.30, 63.46)	151	79	52.3	(44.04, 60.50)
Negative (ER and PgR negative)	97	64	66.0	(55.66, 75.30)	96	68	70.8	(60.67, 79.67)
Unknown	0	0	NE	NE	1	1	100	(2.50, 100.00)
Histological subtype								
Invasive carcinoma of no special type (NST)	194	114	58.8	(51.49, 65.77)	197	117	59.4	(52.18, 66.31)
Invasive lobular carcinoma	16	10	62.5	(35.43, 84.80)	13	9	69.2	(38.57, 90.91)
Invasive micropapillary carcinoma	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	1	0	NE	(0.00, 97.50)
Mucinous carcinoma	3	1	33.3	(0.84, 90.57)	2	1	50.0	(1.26, 98.74)
Apocrine carcinoma	3	3	100	(29.24, 100.00)	2	1	50.0	(1.26, 98.74)
Other	34	21	61.8	(43.56, 77.83)	33	20	60.6	(42.14, 77.09)
Histological grade at baseline								
GX	2	2	100	(15.81, 100.00)	4	2	50.0	(6.76, 93.24)
G1	9	4	44.4	(13.70, 78.80)	3	2	66.7	(9.43, 99.16)
G2	119	73	61.3	(51.98, 70.13)	116	66	56.9	(47.38, 66.06)
G3	80	49	61.3	(49.70, 71.94)	90	59	65.6	(54.80, 75.26)
Unknown	42	22	52.4	(36.42, 68.00)	35	19	54.3	(36.65, 71.17)
Menopausal status at Randomization								
Pre-menopausal	144	88	61.1	(52.64, 69.12)	118	69	58.5	(49.04, 67.47)
Post-menopausal	106	61	57.5	(47.57, 67.09)	130	79	60.8	(51.82, 69.21)
Unknown	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	0	0	NE	NE

Subgroup	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]
Race								
American Indian or Alaska native	10	8	80.0	(44.39, 97.48)	10	6	60.0	(26.24, 87.84)
Asian	54	26	48.1	(34.34, 62.16)	51	31	60.8	(46.11, 74.16)
Black or African American	3	2	66.7	(9.43, 99.16)	3	3	100	(29.24, 100.00)
White	164	99	60.4	(52.44, 67.91)	165	99	60.0	(52.10, 67.54)
Multiple	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	3	2	66.7	(9.43, 99.16)
Unknown	19	14	73.7	(48.80, 90.85)	16	7	43.8	(19.75, 70.12)
BMI (WHO Classification) [2]								
Underweight	3	3	100	(29.24, 100.00)	7	3	42.9	(9.90, 81.59)
Normal	120	71	59.2	(49.82, 68.05)	112	70	62.5	(52.85, 71.47)
Overweight	80	45	56.3	(44.70, 67.32)	75	49	65.3	(53.46, 75.96)
Obese	49	31	63.3	(48.29, 76.58)	54	26	48.1	(34.34, 62.16)

[1] Confidence Interval for one sample binomial proportion using Pearson-Clopper method.
[2] BMI (kg/m2): Underweight <18.5; Normal 18.5-<25.0; Overweight 25.0-<30.0; Obese >=30.0

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/ah_sa7950_t_ef_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/ah_sa7950_t_ef_sub_TPCR_IT_04JUL2019_40324.out
24OCT2019 12:08

［5.3.5.1-1-1 Table 23 を再掲］

2.5.4.2.2 日本部分集団の有効性成績

2.5.4.2.2.1 被験者背景

1) 被験者の内訳

FeDeriCa 試験に日本の実施医療機関から登録された患者41例を日本部分集団とした。日本部分集団では，P＋H IV 群に21例，本剤群に20例が割り付けられた（5.3.5.3-1 t_pop_AP_jp）。

データカットオフ時点で，大多数の被験者が術前補助療法を完了していた［P ＋ H IV 群18例（85.7%），本剤群19例（95.0%）］。いずれの群でも術後補助療法を完了している被験者はおらず，全例が生存していた（5.3.5.3-1 t_ds_dsc_IT_jp）。

治験治療を中止した被験者は少なく，両群で同程度であった［P ＋ H IV 群3例（14.3%），本剤群1例（5.0%）］。投与中止の理由は，P＋H IV 群で安全性上の理由（有害事象）が2例，安全性以外の理由（PD）が1例，本剤群で安全性上の理由（有害事象）が1例であった（5.3.5.3-1 t_ds_dsc_trt_IT_jp）。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本部分集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を，それぞれ表 2.7.3.3.3.4.2-1及び表 2.7.3.3.3.4.2-2に示した。大部分は両群で均衡がとれていた。

2.5.4.2.2.2 有効性の結果

日本部分集団の主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約を表 2.5.4.2.2.2-1に示す。

P ＋ H IV 群，本剤群ともに，いずれの評価項目においても全体集団に比べて日本部分集団でpCR 率がやや低い傾向にあったものの，両群間の pCR 率に明らかな差異はみられなかった。

表 2.5.4.2.2.2-1 主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）

	P＋H IV 群	本剤群
	N=21	N=20
主な副次的評価項目		
tpCR 率	8 (38.1%)	9 (45.0%)
tpCR 率の95%CI	18.11～61.56%	23.06～68.47%
tpCR 率の差（本剤群 －P＋H IV 群）	6.90%	
tpCR 率の差の95%CI	−26.47～40.28%	
探索的評価項目		
bpCR 率	9 (42.9%)	9 (45.0%)
GBG pCR 率	5 (23.8%)	7 (35.0%)
臨床奏効率		
CR	1 (4.8%)	4 (20.0%)
PR	16 (76.2%)	11 (55.0%)
SD	2 (9.5%)	3 (15.0%)
PD	1 (4.8%)	0

bpCR＝ 乳癌病理学的完全奏効，CR＝ 完全奏効，CI＝ 信頼区間，GBG pCR = German Breast Group 基準による病理学的完全奏効，PD＝ 病勢進行，PR＝ 部分奏効，SD＝ 病勢安定，tpCR＝ 全病理学的完全奏効

［5.3.5.3-1 t_ef_TPCR_IT_jp，t_ef_BPCR_IT_jp，t_ef_GBGPCR_IT_jp，t_ef_crp_IT_jp を改変］

2.5.4.2.3 安全性フォローアップ時のカットオフデータを用いた予備的な TTE 評価項目の解析

TTE 評価項目については，主要解析時点（データカットオフ日：2019年7月4日）でほとんど

の被験者が術後補助療法期間にあり，解析には観察期間及びイベント数が不十分であったため，総括報告書に結果が含まれていない。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）も同様の理由で TTE の結果は報告されていないため，本申請資料作成にあたって別途実施した予備的な解析を示す。

1) iDFS

ITT 集団の iDFS の要約を表 2.7.3.3.3.5-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.5-1に示した。

ITT 集団の iDFS イベントの発現割合は，P + H IV 群が3.3%（8/239例），本剤群が2.6%（6/234例）であり，P + H IV 群に対する本剤群の HR は0.77（95%CI：0.27～2.26）であった。

2) OS

ITT 集団の OS の要約を表 2.7.3.3.3.5-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.5-2に示した。

ITT 集団の OS イベントの発現割合は，P＋H IV 群が1.2%（3/252例），本剤群が2.0%（5/248例）であり，P＋H IV 群に対する本剤群の HR は1.70（95%CI：0.41～7.14）であった。

2.5.4.3 有用性の結果（PHranceSCa 試験）

2.5.4.3.1 被験者背景

1) 被験者の内訳

PHranceSCa 試験では，合計183例の患者がスクリーニングを受け，その内160例がランダム化された。A 群に80例，B 群に80例が割り付けられ，ITT 集団，mITT 集団及び安全性解析対象集団には全例が含まれた。ベースライン時点及び／又はベースライン後の EORTC QLQ-C30 評価がなかった1例を PRO 評価対象集団から除いたため，PRO 評価対象集団は A 群79例，B 群80例となった（5.3.5.1-3 Table 3）。

登録された全被験者の内訳を図 2.7.3.3.1.2-1に示した。

データカットオフ時点で全例が治療クロスオーバー期間の治療を完了し，治療継続期間中の被験者が A 群43例（53.8%），B 群44例（55.0%），フォローアップ期間中の被験者が A 群28例（35.0%），B 群27例（33.8%）であった。フォローアップ期間を完了した被験者はいなかった。なお，データカットオフ時点では A 群の1例で治療継続期間が開始されておらず，A 群の7例及び B 群の9例でフォローアップ期間が開始されていなかった。

治療を中止した被験者は少なく，A 群で有害事象による治療クロスオーバー期間中（本剤の最終投与後）の中止が1例，PD による治療継続期間中の中止が1例のみであった。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を，それぞれ表 2.7.3.3.2.2-1及び表 2.7.3.3.2.2-2に示した。全体的に両群で均衡がとれていた。

全例が女性，被験者の大半が白人であり（A 群77.5%，B 群83.8%），年齢中央値は47.0歳（A 群48.0歳，B 群47.0歳）であった。

大多数の被験者は4サイクル以上の術前補助療法を受けており（A 群93.8%，B 群87.5%），ベースライン時の ECOG PS が0（A 群87.5%，B 群87.5%）であった。

被験者の多くは非特殊型浸潤性乳癌（A 群55.0%，B 群62.5%）であった。組織学的グレード分類では Grade 2（A 群47.5%，B 群42.5%）又は Grade 3（A 群37.5%，B 群46.3%）の被験者が多かった。

ランダム化層別因子に関しては表 2.7.3.3.2.2-3に示した。アントラサイクリン系 + タキサン系の術前補助療法を受けた被験者が多く（A 群68.8%，B 群66.3%），術前補助療法の効果は pCR の被験者が多かった（A 群65.0%，B 群62.5%）。また，ホルモン受容体陽性の疾患が多かった（A 群66.3%，B 群63.8%）。

2.5.4.3.2 有用性の結果

1) 被験者の投与法選好

PHranceSCa 試験に登録された全被験者が PPQ の質問1に対する回答を完了したため，mITT 集団には全例が含まれた。被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約を表 2.5.4.3.2-1に，被験者の投与法選好（PPQ の全質問）の要約を表 2.7.3.3.5.2-1に示した。

被験者の大多数は P + H IV 投与（13.8%）よりも本剤投与（85.0%，95%CI：78.51%～90.15%）を選好した。本剤投与を好んだ被験者の多くは，「非常に強い」（67.6%）又は「かなり強い」（25.0%）選好を示した。また，多く報告された本剤の選好理由は，「診療所での所要時間が短い」（42.2%），「投与時の負担が少ない」（25.9%）であった。

表 2.5.4.3.2-1 被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約（PHranceSCa 試験，mITT 集団）

	Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80)	Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80)	All Patients (N=160)
Preferred Method of Administration, n(%)			
Total number of respondents	80	80	160
SC	70 (87.5%)	66 (82.5%)	136 (85.0%)
IV	10 (12.5%)	12 (15.0%)	22 (13.8%)
No Preference	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)
SC Preferred (Exact binomial)			
n (total)	70	66	136
Estimated proportion	87.50	82.50	85.00
95% confidence interval	(78.21, 93.84)	(72.38, 90.09)	(78.51, 90.15)

Percentages are based on the total number of respondents in the respective group.
Estimated proportion and exact Clopper-Pearson binomial confidence interval are presented.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020
Source: t_qs_ppq_Q1_MIT

［5.3.5.1-3 Table 8 を再掲］

2) 本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度

TASQ の評価に基づく本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度を表 2.7.3.3.5.2-2に示した。

大多数の被験者（88.1%）は本剤投与に「非常に満足」（57.5%）又は「満足」（30.6%）であったのに対し，P + H IV 投与に「非常に満足」（25.6%）又は「満足」（41.9%）であった被験者は67.5%であった。

本剤と P + H IV の両方の投与経験について具体的な質問をしたところ，本剤投与の方がより制約の少ない投与経路であり，他の活動により多くの時間を割くことができると回答した被験者が多かった。

3) 治療継続期間における被験者の本剤選択率

治療継続期間における被験者の投与法選択を表 2.7.3.3.5.2-3に示した。

大多数の被験者（86.9%）が治療継続期間中の本剤投与を選択した。治療継続期間中に本剤投与を選択した被験者の割合と，PPQ の質問1で本剤による治療を好むと回答した被験者の割合は一致していた。

4) 本剤による時間／資源利用と利便性に関する医療従事者の認識

薬剤調製に関する HCPQ の要約及び薬剤投与に関する HCPQ の要約を，それぞれ5.3.5.1-3 t_qs_hcpq_drug_IT，t_qs_hcpq_trt_IT に示した。

本剤に対する被験者選好と同様に，医療従事者は被験者にとって P + H IV 投与よりも本剤投

与が好ましいことを示した。また，医療従事者は本剤投与による大幅な時間の節約と利用する医療資源（看護時間や施設，設備等）の減少を示した。本剤投与の準備時間中央値は5分，投与時間中央値は7～8分であったのに対し，P＋H IV 投与の準備時間中央値は15～20分，投与時間中央値は60～150分であった。また，本剤投与のために被験者が治療室で過ごした全体時間の中央値は33～50分であったのに対し，P＋H IV 投与では130～300分であった（5.3.5.1-3 6.3参照）。

5) 被験者の全般的健康状態及び健康関連の質

EORTC QLQ-C30により評価したサイクル別の GHS／HRQoL の平均スコア及びベースラインからの平均変化量を5.3.5.1-3 t_qs_cb_QOLC30_QOL に，GHS／HRQoL のベースラインからの平均変化量の推移図を5.3.5.1-3 g_qs_cb_QOLC30_QL_QOL に示した。

2.5.4.4 有効性・有用性のまとめ

FeDeriCa 試験では，主要な有効性評価項目である ITT 集団における tpCR 率は，両群間で同等（P＋H IV 群59.5%，本剤群59.7%）であり，本邦の国内追加事項の事前定義に基づいて，本剤群の P＋H IV 群に対する非劣性が検証された［tpCR 率の差0.15%（90%CI：−7.28～7.59%），非劣性マージン：−12.5%］。ランダム化層別因子を含むほぼすべての部分集団においても，両群間の tpCR 率に大きな差異は認められず，主要解析との一貫性が示唆された。また，pCR の探索的解析である bpCR 率及び GBG pCR 率は，両群とも同等であり，主要な有効性評価項目（tpCR 率）の結果と一致していた。両群とも被験者の大半は，手術時に臨床的奏効（CR 又は PR）を達成した。

日本部分集団では，P＋H IV 群，本剤群ともに，全体集団に比べていずれの定義においても pCR 率がやや低い傾向にあったものの，両群間の pCR 率に明らかな差異はみられなかった。

安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを用いて，予備的に実施した TTE 評価項目の解析では，iDFS 及び OS ともに当該時点ではイベント数が少なかったため評価に限界があるものの，本剤群が対照群に対して明らかに劣ることを示唆する結果でないと考えられた。

PHranceSCa 試験では，主要評価項目である被験者の投与法選好について，被験者の大多数が P ＋ H IV 投与（13.8%）よりも本剤投与（85.0%，95%CI：78.51%～90.15%）を選好することが示された。本剤投与を好んだ被験者の多くは，「非常に強い」又は「かなり強い」選好を示した。また，多く報告された本剤の選好理由は，「診療所での所要時間が短い」，「投与時の負担が少ない」であった。

副次的評価項目である，本剤及び P ＋ H IV に対する被験者の満足度（TASQ），治療継続期間における被験者の本剤選択率の結果も，主要評価項目の結果を支持するものであった。また，医療従事者の視点からも，本剤投与の準備時間中央値は5分，投与時間中央値は7～8分であったのに対し，P ＋ H IV 投与の準備時間中央値は15～20分，投与時間中央値は60～150分，本剤投与のために被験者が治療室で過ごした全体時間の中央値は33～50分であったのに対し，P ＋ H IV 投与では130～300分と，本剤投与による大幅な時間の節約と利用する医療資源の減少が示された。

以上の結果から，HER2陽性の早期乳癌患者に対する本剤と化学療法との併用療法は，有効性の観点で P ＋ H IV 投与に劣らず，かつ有用性の観点で被験者及び医療従事者のいずれの視点からも P＋H IV 投与より優れた治療法であると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試験のデータに基づいて評価した。なお，FeDeriCa 試験の安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）の安全性プロファイルと同様であったため，主要解析時のデータに基づいて評価した。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の安全性の概要は2.7.4.2.1.8に記載した。また，今回の承認申請に関わる安全性を評価するため，BO30185試験は本剤を投与された Part 2コホート C の結果を記載した。

2.5.5.1 安全性の結果概要

FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試験 Part 2コホート C の安全性の概要をそれぞれ表 2.5.5.1-1，表 2.5.5.1-2，表 2.5.5.1-3に示した。

FeDeriCa 試験において，P＋H IV 群と本剤群の有害事象，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は同程度であった。投与に伴う反応（ARR）の発現率は，P＋H IV 群と比較して本剤群でわずかに高かったが（P＋H IV 群13.5%，本剤群17.3%），その他の注目すべき有害事象の発現率はいずれも同程度であった。

PHranceSCa 試験の治療クロスオーバー期間において，本剤投与時及び P ＋ H IV 投与時の有害事象，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれも同程度であった。ARR の発現率が本剤投与時で高かったものの（本剤投与時23.8%，P＋H IV 投与時5.6%），ARR 以外の注目すべき有害事象の発現率はいずれも同程度であり，全体的な安全性プロファイル及び忍容性は両投与法で同等であった。治療継続期間は被験者の大部分（137/160例）が本剤を投与された。治療継続期間も両投与法で全体的な安全性プロファイル及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

BO30185試験の Part 2コホート C において，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなく，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象の発現率は5.0%（1/20例）と低かった。

表 2.5.5.1-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団）

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	251 (99.6%)	248 (100%)
Total number of patients with at least one:		
AE with fatal outcome	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Serious AE	45 (17.9%)	40 (16.1%)
Related Serious AE (any)	25 (9.9%)	26 (10.5%)
Grade 3 to 5 AE	133 (52.8%)	121 (48.8%)
AE to monitor	206 (81.7%)	208 (83.9%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	5 (2.0%)	4 (1.6%)
NCI-CTCAE Grade >=3	1 (0.4%)	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	34 (13.5%)	43 (17.3%)
NCI-CTCAE Grade >=3	3 (1.2%)	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	1 (0.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Diarrhoea	139 (55.2%)	145 (58.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	12 (4.8%)	17 (6.9%)
Cardiac dysfunction	41 (16.3%)	41 (16.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	4 (1.6%)	1 (0.4%)
Interstitial lung disease (ILD)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	133 (52.8%)	119 (48.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	85 (33.7%)	81 (32.7%)
Serious Mucositis	4 (1.6%)	3 (1.2%)
NCI-CTCAE Grade >=3	4 (1.6%)	2 (0.8%)
Pregnancy and Neonatal related [2]	1 (0.4%)	1 (0.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	26 (10.3%)	17 (6.9%)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	7 (2.8%)	6 (2.4%)
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	23 (9.1%)	14 (5.6%)
Total number of patients with at least one:		
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	48 (19.0%)	41 (16.5%)
Related AE (any)	245 (97.2%)	247 (99.6%)
Related to HER2 targeted therapy	166 (65.9%)	164 (66.1%)
Related to any chemotherapy drug	245 (97.2%)	246 (99.2%)

Denominator for percentages is the number of patients in the Safety population.
Table includes AEs from Neoadjuvant, Adjuvant and Follow up phase.
Note: (any) means any study drug.
[1] Dose Modification includes Dose Increase, Dose Decrease, Dose Interruption.
Note for HER2 treatment dose modification was not allowed however a dose delay of up to 6 weeks due to adverse event was permitted.
[2] Includes Exposure during pregnancy / Exposure during breast feeding / Pregnancy complications / Oligohydramnios / Congenital abnormalities related AE's.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_ovr.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_ovr_SE_04JUL2019_40324.out
16SEP2019 15:29

The Grade 3 anaphylaxis/hypersensitivity event in the P+H IV arm occurred prior to HER2-targeted therapy and was considered related to a concomitant medication (levofloxacin).

［5.3.5.1-1-1 Table 29 を再掲］

表 2.5.5.1-2 安全性の概要（PHranceSCa 試験，安全性解析対象集団）

	P+H IV Cross-over (N=160)	PH FDC SC Cross-over (N=160)	P+H IV Continuation (N=21)	PH FDC SC Continuation (N=137)	All Patients (N=160)
Total number of patients with at least one AE	113 (70.6%)	120 (75.0%)	13 (61.9%)	70 (51.1%)	144 (90.0%)
Total number of AEs	308	339	41	213	901
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Related AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
CTC Grade 3 to 5 AE	6 (3.8%)	4 (2.5%)	2 (9.5%)	4 (2.9%)	13 (8.1%)
Related CTC Grade 3 to 5 AE	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)
Cardiac AEs (including LVEF events)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	0	1 (0.7%)	9 (5.6%)
Serious AE	6 (3.8%)	2 (1.3%)	0	3 (2.2%)	10 (6.3%)
Suspected Causal Relationship to Study Medication					
Yes	30 (18.8%)	58 (36.3%)	2 (9.5%)	27 (19.7%)	79 (49.4%)
No	106 (66.3%)	97 (60.6%)	13 (61.9%)	63 (46.0%)	137 (85.6%)
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	3 (1.9%)
AE to monitor	38 (23.8%)	54 (33.8%)	3 (14.3%)	30 (21.9%)	89 (55.6%)
Anaphylaxis and Hypersensitivity	0	3 (1.9%)	0	2 (1.5%)	4 (2.5%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	0	0	0	0
Administration Related Reactions	9 (5.6%)	38 (23.8%)	0	13 (9.5%)	52 (32.5%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	0	0	0	0
Cardiac Dysfunction	5 (3.1%)	4 (2.5%)	0	3 (2.2%)	11 (6.9%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Diarrhea Grade ≥ 3	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
NCI-CTCAE Grade≥ 3	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
Rash/Skin Reactions	0	0	0	0	0
Mucositis	0	0	0	0	0
Pulmonary Events (ARR)	25 (15.6%)	11 (6.9%)	3 (14.3%)	11 (8.0%)	45 (28.1%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
Pregnancy and Neonatal Related	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	0	0	0	0
Interstitial Lung Disease (ILD)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	0	0	0	0
Neutropenia/Febrile Neutropenia	8 (5.0%)	3 (1.9%)	0	3 (2.2%)	12 (7.5%)
NCI-CTCAE Grade≥ 3	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Local infusion site reaction	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Systemic infusion reaction	6 (3.8%)	0	0	0	6 (3.8%)
Local injection site reaction	0	36 (22.5%)	0	10 (7.3%)	42 (26.3%)
Systemic injection reaction	0	3 (1.9%)	0	2 (1.5%)	4 (2.5%)
AE leading to any study treatment discontinuation	0	1 (0.6%)	1 (4.8%)	0	2 (1.3%)
AE leading to PH FDC SC discontinuation	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)
AE leading to Perjeta IV discontinuation	0	0	1 (4.8%)	0	1 (0.6%)
AE leading to Herceptin IV discontinuation	0	0	1 (4.8%)	0	1 (0.6%)
AE leading to any study treatment interruption or dose reduction	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (4.8%)	3 (2.2%)	9 (5.6%)

Investigator text for AEs was coded using MedDRA version 22.1. Percentages were based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in 1 individual were counted only once except for 'Total number of AEs' row in which multiple occurrences of the same AE were counted separately. Included AEs with onset from 1st dose of any study treatment through 28 days after last dose of study treatment. When an AE start date was partially or fully missing, and it was unclear to which treatment period the AE should have been assigned, the AE was assigned to all relevant treatment periods.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020
Source: t_saf_sum_SE

［5.3.5.1-3 Table 12 を再掲］

表 2.5.5.1-3 安全性の概要（BO30185試験，安全性解析対象集団）

n (%)	Part 1 Cohorts 1–8 (N=48)	Part 2 Cohort B (N = 20)[a]	Part 2 Cohort C (N = 20)[b]
No. subjects with ≥1 AE	44 (91.7%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)
Number of events	148	115	127
Number of SAEs	0	0	1
AE Intensity			
Grade 1	42 (87.5%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)
Grade 2	23 (47.9%)	11 (55.0%)	7 (35.0%)
Grade 3	2 (4.2%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)[c]
No. subjects with ≥1 study drug related AE	38 (79.2%)	18 (90.0%)	20 (100.0%)
Number of events	87	63	89
Deaths	0	0	0
Withdrawals due to AEs	0	0	0
AESIs	0	0	0
Adverse Events to Monitor			
Diarrhoea	9 (18.8%)	6 (30.0%)	17 (85.0%)
Rash	19 (39.6%)	3 (15.0%)	8 (40.0%)
Mucositis	10 (20.8%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
ARRs	14 (29.2%)	12 (60.0%)	11 (55.0%)
Hypersensitivity and anaphylaxis	4 (8.3%)	1 (5.0%)	0
Neutropenia	0	0	0
Leucopenia	0	0	0
Leucopenic infection	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0
LVD/CHF	0	2 (10.0%)	0
Pregnancy	0	0	0

AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; ARR = administration-related reaction; LVD = left ventricular dysfunction; SAE = serious adverse event.

[a] Cohort B: Perjeta 600 mg + Herceptin 600 mg (SC co-mixed).

[b] Cohort C: FDC of Perjeta 600 mg + Herceptin 600 mg (SC co-formulated).

[c] SAE.

［5.3.3.2-1 Table 9 を再掲］

2.5.5.2 全般的な曝露状況

1) FeDeriCa 試験

FeDeriCa 試験ではいずれかの治験治療を少なくとも1回投与された被験者を安全性解析対象例とし，被験者は実際に投与された治療に従い，各群に割り当てられた。安全性解析対象例は，P + H IV 群252例，本剤群248例の合計500例であった。

P + H IV 群及び本剤群の化学療法の曝露状況の要約をそれぞれ，表 2.7.4.7.1-1，表 2.7.4.7.1-

2に示す。

化学療法は，両群とも被験者の約48%が ddAC 後パクリタキセルを投与され，被験者の約52%が AC 後ドセタキセルを投与された。術前補助療法期間中，アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の用量強度の中央値は，両群とも98%超であり，投与期間の中央値は両群で同一であった（ddAC で6.1週間，パクリタキセルで11.1週間，AC 及びドセタキセルで9.1週間）。

両群の被験者の98%以上が試験サイクル1～4のアントラサイクリン系薬剤による治療を完了し，試験サイクル5～8のタキサン系薬剤による治療も大半が完了した（パクリタキセル：P + H IV 群94.1%及び本剤群94.9%，ドセタキセル：P + H IV 群91.4%及び本剤群89.7%）。

P + H IV 群及び本剤群の術前補助療法期間中の抗 HER2療法の曝露状況の要約を表 2.7.4.7.1-3に，試験期間（術前 + 術後補助療法期間）中の抗 HER2療法の曝露状況の要約を表 2.7.4.7.1-4に示す。

術前補助療法期間中，抗 HER2療法の投与期間の中央値及び用量強度の中央値は，両群で同一であった（それぞれ9.1週間及び100.00%）。抗 HER2療法を開始した被験者は P + H IV 群247例，本剤群243例であった。抗 HER2療法を開始した被験者の大多数が抗 HER2療法の予定の4サイクルを完了した（P + H IV 群97.6%，本剤群96.3%）。

試験期間（術前 + 術後補助療法期間）中，抗 HER2療法の投与サイクル数の中央値は，P + H IV 群でトラスツズマブが6サイクル（範囲：1～14サイクル），ペルツズマブが7サイクル（範囲：1～14サイクル），本剤群で7サイクル（範囲：1～13サイクル）であり，投与期間の中央値は両群とも約24週間であった。P + H IV 群では，術後補助療法期間中に，61例が治験実施計画書で許容されたトラスツズマブ IV からトラスツズマブ SC への切り替えを行った。

2) PHranceSCa 試験

PHranceSCa 試験ではいずれかの治験薬を少なくとも1回投与された被験者を安全性解析対象例とし，被験者は実際に投与された治療に従い，各群に割り当てられた。安全性解析対象例は，A 群80例，B 群80例の合計160例であった。

A 群及び B 群の治療クロスオーバー期間中の抗 HER2療法の曝露状況の要約を表 2.7.4.7.1-5に，治療継続期間中の抗 HER2療法の曝露状況の要約を表 2.7.4.7.1-6に示す。

治療クロスオーバー期間中，全例が P + H IV 3サイクル，本剤3サイクルの投与を完了した。治療継続期間中は21例が P + H IV（投与サイクル数中央値：5サイクル）を投与され，137例が本剤（投与サイクル数中央値：5サイクル）を投与された。治療継続期間中に P + H IV を選択していた1例が本剤投与に変更した。

3) BO30185 試験

BO30185試験の Part 2コホート C では，20例全例に本剤を計画どおり単回投与し，試験を完了した。本剤の投与を受けた被験者の累積投与量の中央値は1200 mg（すなわち，ペルツズマブ600 mg 及びトラスツズマブ600 mg）であった。

2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象

1) FeDeriCa 試験

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1に，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。

有害事象の発現率は P + H IV 群99.6%（251/252例），本剤群100.0%（248/248例）であった。治験薬（抗 HER2療法）との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）の発現率は，

P＋H IV 群65.9%（166/252例），本剤群66.1%（164/248例）であった。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は，脱毛症（P ＋ H IV 群70.2%，本剤群77.0%，以降同順），悪心（60.3%，58.9%），下痢（55.2%，58.5%），貧血（40.9%，33.9%），無力症（30.2%，28.2%）であった。この内，脱毛症，悪心，貧血，無力症の多くの事象は，治験薬との因果関係が否定された。いずれかの群で発現率が10%以上の副作用は，下痢（P ＋ H IV 群32.5%，本剤群30.6%，以降同順），注射部位反応（0.4%，12.9%）であった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の内，両群間で発現率に5%以上の差があった有害事象は以下のとおりであった。

- 本剤群と比較して P＋H IV 群で高頻度に報告された有害事象は，貧血（P ＋ H IV 群 40.9%，本剤群 33.9%，以降同順），頭痛（19.8%，14.5%），発疹（17.5%，12.1%），白血球減少症（13.5%，7.3%），白血球数減少（12.3%，6.9%），注入に伴う反応（13.9%，3.6%）であった。
- P ＋ H IV 群と比較して本剤群で高頻度に報告された有害事象は，脱毛症（P ＋ H IV 群 70.2%，本剤群 77.0%，以降同順），疲労（22.6%，27.8%），呼吸困難（4.4%，10.1%），注射部位反応（0.8%，12.9%）であった。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，P ＋ H IV 群で52.8%（133/252例），本剤群で48.8%（121/248例）であり，発現率は同等であった。

いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象の内，Grade 3以上の発現率がいずれかの群で5%以上であった有害事象は，好中球減少症（P ＋ H IV 群13.5%，本剤群14.1%，以降同順），好中球数減少（12.3%，10.9%），下痢（4.8%，6.9%），白血球数減少（7.1%，3.6%）であった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の内，両群間で発現率に2%以上の差があった Grade 3以上の有害事象は以下のとおりであった。

- 本剤群と比較して P＋H IV 群で高頻度に報告された Grade 3 以上の有害事象は，貧血（P＋H IV 群 4.4%，本剤群 1.2%，以降同順）及び白血球数減少（7.1%，3.6%）であった。
- P＋H IV 群と比較して本剤群で高頻度に報告された Grade 3 以上の有害事象は，下痢（P＋H IV 群 4.8%，本剤群 6.9%）のみであった。

2) PHranceSCa 試験

いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-2に，いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.2.1.2-2に示す。

a. 治療クロスオーバー期間中

有害事象の発現率は，本剤投与時に75.0%（120/160例），P ＋ H IV 投与時に70.6%（113/160例）であった。副作用の発現率は，本剤投与時に36.3%（58/160例），P＋H IV 投与時に18.8%（30/160例）であった。

いずれかの投与法で発現率が10%以上の有害事象は，注射部位反応（本剤投与時22.5%，P ＋ H IV 投与時0%，以降同順），放射線皮膚損傷（10.6%，16.9%），下痢（8.1%，10.0%）であった。注射部位反応はいずれの事象も，治験薬との因果関係が否定されなかった。放射線皮膚損傷はいずれの事象も，治験薬との因果関係が否定された。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，本剤投与時に2.5%（4/160例），P ＋ H IV 投与時に3.8%（6/160例）であった。

いずれかの投与法で発現率が10%以上の有害事象の内，Grade 3以上の事象はいずれも単発であり，複数例で認められた事象はなかった。

b. 治療継続期間中

有害事象の発現率は，本剤投与時に51.1%（70/137例），P＋H IV 投与時に61.9%（13/21例）であった。副作用の発現率は，本剤投与時に19.7%（27/137例），P ＋ H IV 投与時に9.5%（2/21例）であった。

いずれかの投与法で発現率が10%以上の有害事象は，下痢（本剤投与時10.2%，P ＋ H IV 投与時19.0%）であった。この内，半数の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった（本剤投与時5.1%，P＋H IV 投与時9.5%）。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，本剤投与時が2.9%（4/137例），P ＋ H IV 投与時が9.5%（2/21例）であった。

いずれかの投与法で発現率が10%以上の有害事象の内，Grade 3以上の事象はみられなかった。

3) BO30185 試験

発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-3に，発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を5.3.5.3-1 aegrd_p10_SE_P2_c_bo30185に示す。

BO30185試験の Part 2コホート C では，本剤を投与された全被験者（100%）で有害事象が発現した。副作用も全例（100%）で認められた。

発現率が20%以上の有害事象は，下痢85.0%，頭痛60.0%，悪心40.0%，注射部位反応35.0%，関節痛，発疹，疲労，味覚異常及び嘔吐各20.0%であった。悪心，注射部位反応，疲労，味覚異常及び嘔吐のいずれの事象も，治験薬との因果関係が否定されなかった。

BO30185試験の Part 2コホート C で認められた Grade 3以上の有害事象の発現率は5.0%（1/20例）であった。発現率が10%以上であった有害事象の内，Grade 3以上の事象は認められなかった。

2.5.5.4 死亡

1) FeDeriCa 試験

主要解析のデータカットオフ時点で，各群に1例ずつ合計2例の死亡が認められた（表 2.7.4.2.1.3-1）。いずれも有害事象による死亡であり，P＋H IV 群が尿路性敗血症，本剤群が急性心筋梗塞であった。

2) PHranceSCa 試験

死亡例はみられなかった。

3) BO30185 試験

死亡例はみられなかった。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

1) FeDeriCa 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4-1に示した。

重篤な有害事象の発現率は，P ＋ H IV 群17.9%（45/252例），本剤群16.1%（40/248例）であり，両群で同等であった。

いずれかの群で発現率が1%（3例）以上の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（P ＋ H IV 群4.0%，本剤群3.6%，以降同順），発熱（1.6%，0.8%），好中球減少症（1.2%，0.4%），好中球減少性敗血症（0.4%，1.2%），注入に伴う反応（1.2%，0%），好中球数減少（0.4%，

1.2%）であった。
重篤な副作用の発現率は，P + H IV 群2.8%（7/252例），本剤群3.6%（9/248例）であった。複数例に認められた事象は心不全［P＋H IV 群2例（0.8%），本剤群2例（0.8%），以降同順］，注入に伴う反応［2例（0.8%），0例（0%）］であった。

2) PHranceSCa 試験
重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4-2に示した。

a. 治療クロスオーバー期間中
重篤な有害事象の発現率は，本剤投与時に1.3%（2/160例），P + H IV 投与時に3.8%（6/160例）であった。複数例で発現した重篤な有害事象はなかった。
重篤な副作用の発現率は，本剤投与時に0.6%（1/160例），P + H IV 投与時に0.6%（1/160例）であり，各群とも駆出率減少であった。

b. 治療継続期間中
重篤な有害事象の発現率は，本剤投与時に2.2%（3/137例）であり，P＋H IV 時は発現がみられなかった。複数例で発現した事象はなく，いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

3) BO30185 試験
BO30185試験 Part 2コホート C で認められた重篤な有害事象の発現率は5.0%（1/20例）であった。認められた事象は蜂巣炎であり，治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) FeDeriCa 試験
治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.1-1に示した。
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は P + H IV 群2.8%（7/252例），本剤群2.4%（6/248例）であり，両群間で同等であった。複数例で発現した事象は，駆出率減少［P＋H IV 群3例（1.2%），本剤群1例（0.4%），以降同順］及び心不全［2例（0.8%），1例（0.4%）］であった。
いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の要約は5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE_wo40324に示した。
いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の発現率は，P＋H IV 群10.3%（26/252例），本剤群6.9%（17/248例）であり，両群間で同等であった。いずれかの群で発現率が1%（3例）以上であったいずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象は，末梢性ニューロパチー［P + H IV 群2.0%（5例），本剤群0%，以降同順］及び駆出率減少［1.2%（3例），0.4%（1例）］であった。

2) PHranceSCa 試験
治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を5.3.5.1-3 t_ae_DSCALL_SE に示した。

a. 治療クロスオーバー期間中
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，本剤投与時に0.6%（1/160例）であり，P + H IV 投与時には発現がみられなかった。認められた事象は，駆出率減少であった。

b. 治療継続期間中
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，P + H IV 投与時に4.8%（1/21例）であり，

本剤投与時には発現がみられなかった。認められた事象は悪心，運動失調，頭痛であった。

3) BO30185 試験
治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.2 治験薬の用法・用量の変更に至った有害事象

1) FeDeriCa 試験
治験薬の用量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.2-1に示した。治験薬の減量は認められなかったため，治験薬の用量変更は，休薬又は投与遅延を指す。
治験薬の用量変更に至った有害事象の発現率は，P + H IV 群18.7%（47/252例），本剤群15.7%（39/248例）であり，両群で同等であった。いずれかの群で発現率が1%（3例）以上であった事象は，好中球減少症（P + H IV 群3.2%，本剤群3.2%，以降同順），好中球数減少（2.4%，3.2%），白血球数減少（0.8%，1.6%），下痢（各1.2%），駆出率減少（1.2%，0.8%），白血球減少症（1.2%，0.8%），注入に伴う反応（2.4%，0%）であった。
いずれかの治験治療の用量変更に至った有害事象の要約は5.3.5.3-1 aerel_DSM_SE_wo40324に示した。
いずれかの治験治療の用量変更に至った有害事象の発現率は，P + H IV 群41.7%（105/252例），本剤群38.3%（95/248例）であり，両群で同等であった。いずれかの群で発現率が5%以上であった事象は，好中球減少症（P + H IV 群9.9%，本剤群8.1%，以降同順）及び下痢（6.0%，6.9%）であった。

2) PHranceSCa 試験
治験薬の用量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.2-2に示した。治験薬の減量は認められなかったため，用量変更は，休薬又は投与遅延を指す。

a. 治療クロスオーバー期間中
治験薬の用量変更に至った有害事象の発現率は，本剤投与時に1.3%（2/160例），P＋H IV 投与時に1.9%（3/160例）であった。いずれかの投与法で発現率が1%（2例）以上であった事象は，駆出率減少（各1.3%）であった。

b. 治療継続期間中
治験薬の用量変更に至った有害事象の発現率は，本剤投与時に2.2%（3/137例），P＋H IV 投与時に4.8%（1/21例）であった。認められた事象はいずれも単発であり，複数例で発現した事象はなかった。

3) BO30185 試験
BO30185試験は単回投与試験であったため，用量変更は認められなかった。

2.5.5.6.3 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI は，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験，BO30185試験の3試験とも共通であり，薬剤性肝障害が疑われる症例，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない左室駆出率（以下，LVEF）低下とした（2.7.4.1.1.2.1参照）。
いずれの試験でも，薬剤性肝障害の基準（Hy's law）を満たした被験者はおらず，感染性病原体の伝播が疑われる報告はなかった。
治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない LVEF 低下は，FeDeriCa 試験（P + H IV 群4.0%，本剤群2.0%）（5.3.5.1-1-1 Table 41）及び PHranceSCa 試験（本剤投与時

0.6%，P + H IV 投与時1.3%）（5.3.5.1-3 t_aesi_SI_SE）ともに発現率が低かった。BO30185試験の Part 2コホート C では，無症候性の LVEF 低下はみられなかった（5.3.3.2-1 Table 18）。

2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.7.1 心臓に関する有害事象

いずれの試験も SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象を「心臓に関する有害事象」として集計した。

1) FeDeriCa 試験

SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象は，P + H IV 群41/252例（16.3%），本剤群41/248例（16.5%）（以降同順）に認められた。いずれかの群で2%以上に認められた事象は，末梢性浮腫［7.9%（20例），6.9%（17例）］，駆出率減少［5.6%（14例），3.6%（9例）］，浮腫［2.8%（7例），2.8%（7例）］であった。Grade 3以上の事象は，P + H IV 群4/252例（1.6%），本剤群1/248例（0.4%）に認められ，発現した事象は P + H IV 群が駆出率減少2例，浮腫1例，心不全1例であり，本剤群が心不全1例であった。

FeDeriCa 試験では上記の集計とは別に，心臓関連事象を定義し評価した（2.7.4.1.1.1.1.2参照）。

主要な心臓関連事象に該当する事象は P + H IV 群ではみられず，本剤群で2/248例（0.8%）に認められ，両群ともに発現率が低く同程度であった。1例がベースラインから10%以上の LVEF 低下かつ LVEF が50%未満に低下した NYHA クラス III 又は IV の心不全，1例が心臓死であった（5.3.5.1-1-1 Table 39）。

副次的な心臓関連事象（ベースラインから10%以上の LVEF 低下かつ LVEF が50%未満に低下した無症候性又は NYHA クラス II の症候性左室収縮機能不全，約3週間以内の再測定で確定）は，P + H IV 群で2/252例（0.8%），本剤群で1/248例（0.4%）に認められた（5.3.5.1-1-1 Table 39）。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に4/160例（2.5%），P + H IV 投与時に5/160例（3.1%）（以降同順）に認められた。認められた事象は駆出率減少［2.5%（4例），1.9%（3例）］，末梢性浮腫［0%，1.3%（2例）］であった。Grade 3以上の事象は P + H IV 投与時の駆出率減少1例であった。

b. 治療継続期間中

SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に3/137例（2.2%）に認められ，P + H IV 投与時は発現がみられなかった。本剤投与時に認められた事象は，駆出率減少，急性肺水腫，末梢性浮腫が各1例であり，Grade 3以上の事象はなかった。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象はみられなかった。

2.5.5.7.2 投与に伴う反応（ARR）

SMQ，Roche 社が定める adverse event group term（以下，AEGT）等を用いて各試験の ARR に該当する有害事象を定義した（2.7.4.2.1.6.2参照）。

1) FeDeriCa 試験

ARR に該当する有害事象は，P + H IV 群34/252例（13.5%），本剤群43/248例（17.3%）（以降同順）に認められた。いずれかの群で2%以上に認められた事象は，注射部位反応［0.4%（1例），12.9%（32例）］，注入に伴う反応［9.9%（25例），0%］であった。Grade 3以上の事象は，P + H IV 群3/252例（1.2%）に認められ，本剤群では発現がみられなかった。P + H IV 群で発現した Grade 3以上の事象は，注入に伴う反応2例，頭痛1例であった。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

ARR に該当する有害事象は，本剤投与時に38/160例（23.8%），P + H IV 投与時に9/160例（5.6%）（以降同順）に認められた。いずれかの投与法で2%以上に認められた事象は，注射部位反応［22.5%（36例），0%］，注入に伴う反応［0%，3.8%（6例）］であった。Grade 3以上の事象は認められなかった。

b. 治療継続期間中

ARR に該当する有害事象は，本剤投与時に13/137例（9.5%）に認められ，P + H IV 投与時はみられなかった。本剤投与時に2%以上に認められた事象は，注射部位反応7.3%（10例）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

3) BO30185 試験

Part 2 コホート C では，ARR に該当する有害事象が11/20例（55.0%）に認められた。複数例に認められた事象は，頭痛45.0%（9例），注射部位反応25.0%（5例），嘔吐15.0%（3例）であった。Grade 3以上の事象はなかった。

2.5.5.7.3 過敏症及びアナフィラキシー

いずれの試験でも Roche 社が定める AEGT の Anaphylaxis and Hypersensitivity に該当する有害事象を，「過敏症及びアナフィラキシー」として集計した。

1) FeDeriCa 試験

抗 HER2療法中，過敏症及びアナフィラキシー（AEGT）に該当する有害事象は，P + H IV 群4/252例（1.6%），本剤群4/248例（1.6%）（以降同順）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた事象は，注射に伴う反応［0.4%（1例），1.2%（3例）］，薬物過敏症［0.8%（2例），0.4%（1例）］であった。Grade 3以上の事象はなかった。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

過敏症及びアナフィラキシー（AEGT）に該当する有害事象は，本剤投与時に3/160例（1.9%）に認められ，P + H IV 投与時はみられなかった。発現した事象は，いずれも注射に伴う反応1.9%（3例）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

b. 治療継続期間中

過敏症及びアナフィラキシー（AEGT）に該当する有害事象は，本剤投与時に2/137例（1.5%）に認められ，P + H IV 投与時はみられなかった。発現した事象は，いずれも注射に伴う反応1.5%（2例）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，過敏症及びアナフィラキシー（AEGT）に該当する有害事象は認めら

れなかった。

2.5.5.7.4 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験では SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する事象を「好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症」として集計した。

1) FeDeriCa 試験

SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象は，P + H IV 群133/252例（52.8%），本剤群119/248例（48.0%）（以降同順）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた事象は好中球減少症［25.4%（64例），21.0%（52例）］，好中球数減少［19.8%（50例），16.9%（42例）］，白血球減少症［13.5%（34例），7.3%（18例）］，白血球数減少［12.3%（31例），6.9%（17例）］，発熱性好中球減少症［5.6%（14例），6.5%（16例）］であった。Grade 3以上の事象は，P + H IV 群85/252例（33.7%），本剤群81/248例（32.7%）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた Grade 3以上の事象は好中球減少症［13.5%（34例），14.1%（35例）］，好中球数減少［12.3%（31例），10.9%（27例）］，白血球数減少［7.1%（18例），3.6%（9例）］，発熱性好中球減少症［5.6%（14例），6.5%（16例）］であった。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に3/160例（1.9%），P + H IV 投与時に8/160例（5.0%）（以降同順）に認められた。いずれかの投与法で複数例に認められた事象は，白血球数減少［1.9%（3例），1.3%（2例）］，リンパ球減少症［0%，2.5%（4例）］，白血球減少症［0%，1.3%（2例）］であった。Grade 3以上の事象は P + H IV 投与時のリンパ球減少症1例のみであった。

b. 治療継続期間中

SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に3/137例（2.2%）に認められ，P + H IV 投与時は発現がみられなかった。複数例で発現した事象は，好中球減少症［1.5%（2例）］のみであり，Grade 3以上の事象は好中球減少症1例であった。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，好中球減少症，白血球減少症又は白血球減少性感染症に該当する有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.5 下痢

MedDRA の高位語及び基本語を用いて各試験の下痢に該当する有害事象を定義した（2.7.4.2.1.6.5参照）。

1) FeDeriCa 試験

下痢に該当する有害事象は，P + H IV 群139/252例（55.2%），本剤群145/248例（58.5%）に認められた。発現した事象はいずれも下痢であり，Grade 3以上の事象は，P + H IV 群12/252例（4.8%），本剤群17/248例（6.9%）に認められた。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

Grade 3以上の下痢に該当する有害事象は，本剤投与時に1/160例（0.6%）に認められ，P + H

IV 投与時にはみられなかった。

b. 治療継続期間中
治療継続期間中は，両投与法とも Grade 3以上の下痢に該当する有害事象はみられなかった。

3) BO30185 試験
Part 2コホート C では，下痢に該当する有害事象が17/20例（85.0%）に認められた。発現した事象はいずれも下痢であり，Grade 3以上の事象はなかった。

2.5.5.7.6 発疹
AEGT を用いて各試験の発疹に該当する有害事象を定義した（2.7.4.2.1.6.6参照）。

1) FeDeriCa 試験
発疹（AEGT）に該当する重篤な有害事象は，本剤群1/248例（0.4%）に認められ，P + H IV 群ではみられなかった。認められた事象は，紅斑1例であり，この事象は Grade 2であった。

2) PhranceSCa 試験
発疹（AEGT）に該当する重篤な有害事象はみられなかった。

3) BO30185 試験
Part 2コホート C では，発疹（AEGT）に該当する有害事象が8/20例（40.0%）に認められた。複数例に認められた事象は，発疹20.0%（4例）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

2.5.5.7.7 消化管の粘膜炎
AEGT を用いて各試験の消化管の粘膜炎に該当する有害事象を定義した（2.7.4.2.1.6.7参照）。

1) FeDeriCa 試験
消化管の粘膜炎（AEGT）に該当する重篤な有害事象は，P + H IV 群4/252例（1.6%），本剤群3/248例（1.2%）（以降同順）に認められた。認められた事象は，胃腸炎［0.4%（1例），0.4%（1例）］，出血性胃炎［0%，0.4%（1例）］，大腸炎［0.4%（1例），0.4%（1例）］，咽頭炎［0.4%（1例），0%］，粘膜の炎症［0.4%（1例），0%］であった。Grade 3以上の事象は，P + H IV 群4/252例（1.6%），本剤群2/248例（0.8%）（以降同順）に認められた。認められた Grade 3以上の事象は，胃腸炎［0.4%（1例），0.4%（1例）］，大腸炎［0.4%（1例），0.4%（1例）］，咽頭炎［0.4%（1例），0%］，粘膜の炎症［0.4%（1例），0%］であった。

2) PHranceSCa 試験
消化管の粘膜炎（AEGT）に該当する重篤な有害事象はみられなかった。

3) BO30185 試験
Part 2のコホート C では，消化管の粘膜炎（AEGT）に該当する有害事象が2/20例（10.0%）に認められた。発現した事象は，口腔内潰瘍形成，舌炎が各1例（5.0%）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

2.5.5.7.8 間質性肺疾患
いずれの試験も，SMQ「間質性肺疾患（ILD）（狭域）」に該当する事象を「間質性肺疾患」として集計した。

1) FeDeriCa 試験

SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象は，P + H IV 群2/252例（0.8%），本剤群3/248例（1.2%）（以降同順）に認められた。認められた事象は，肺臓炎［0.8%（2例），0.8%（2例）］，肺線維症［0%，0.4%（1例）］であった。Grade 3以上の事象はなかった。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

本剤投与時，P + H IV 投与時ともに SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象はみられなかった。

b. 治療継続期間中

SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に1/137例（0.7%）に認められた。発現した事象は放射線肺臓炎であり，この事象は Grade 1であった。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象はみられなかった。

2.5.5.7.9 妊娠及び新生児有害事象

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験では，SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象を「妊娠及び新生児有害事象」として集計した。

1) FeDeriCa 試験

SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象は，P + H IV 群1/252例（0.4%），本剤群1/248例（0.4%）（以降同順）に認められた。認められた事象は，表皮融解［0.4%（1例），0.4%（1例）］であった。これらの事象は Grade 1又は2であり，いずれも妊娠とは無関係であった。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に1/160例（0.6%）に認められた。発現した事象は，乳腺炎であり，この事象は Grade 2であった。

b. 治療継続期間中

本剤投与時，P + H IV 投与時ともに SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象はみられなかった。

3) BO30185 試験

BO30185試験では SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象の集計は実施しなかったが，part 2コホート C で妊娠の報告はなかった。

2.5.5.8 日本部分集団の安全性成績（FeDeriCa 試験）

日本部分集団では，P + H IV 群に21例，本剤群に20例が割り付けられ，ITT 集団，安全性解析対象団はいずれも P＋H IV 群21例，本剤群20例であった。

日本部分集団と全体集団において化学療法及び抗 HER2療法の曝露量に明らかな差異は認められなかった（2.7.4.2.1.7参照）。

日本部分集団の安全性の概要を表 2.5.5.8-1に示す。

また，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-5に，いずれかの群

で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.3-6に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-7に，治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-8に，いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-9に，注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-10に，注目すべき有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.3-11に示す。なお，日本部分集団で死亡例は認められなかった（5.3.5.3-1 t_dd_SE_jp）。主要な心臓関連事象及び副次的な心臓関連事象，治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない LVEF の低下はいずれもみられなかった（5.3.5.3-1 t_saf_cs_SE_jp，t_saf_cs_o_SE_jp，t_saf_lvef_SE_jp）。

日本部分集団の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は，P + H IV 群と本剤群で同等であった。また，日本部分集団の安全性の概要は，全体集団の結果と同様の傾向であった（2.5.5.1参照）。

各群で認められた有害事象のプロファイルは，日本部分集団と外国部分集団（日本部分集団を除いた被験者集団）で概ね同様であった。P + H IV 群，本剤群とも外国部分集団と比較して日本部分集団で発現率の高い有害事象が一部認められたが，群間での発現率に明らかな差がないこと，臨床症状，事象の重症度等を考慮すると日本部分集団に特有な安全性上の懸念はないと考えられた（2.7.4.2.1.7参照）。

表 2.5.5.8-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，日本部分集団）

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen: Safety Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	21 (100%)	20 (100%)
Total number of patients with at least one:		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	4 (19.0%)	3 (15.0%)
Related Serious AE (any)	3 (14.3%)	3 (15.0%)
Grade 3 to 5 AE	12 (57.1%)	13 (65.0%)
AE to monitor	20 (95.2%)	18 (90.0%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	1 (4.8%)	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	6 (28.6%)	4 (20.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Diarrhoea	12 (57.1%)	14 (70.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	2 (10.0%)
Cardiac dysfunction	10 (47.6%)	11 (55.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Interstitial lung disease (ILD)	2 (9.5%)	1 (5.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	12 (57.1%)	11 (55.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	10 (47.6%)	9 (45.0%)
Serious Mucositis	2 (9.5%)	1 (5.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	2 (9.5%)	0
Pregnancy and Neonatal related [2]	1 (4.8%)	1 (5.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	2 (9.5%)	3 (15.0%)

Denominator for percentages is the number of patients in the Safety population.
Table includes AEs from Neoadjuvant, Adjuvant and Follow up phase.
Note: (any) means any study drug.
[1] Dose Modification includes Dose Increase, Dose Decrease, Dose Interuption. Note for HER2 treatment dose modification was not allowed however a dose delay of up to 6 weeks due to adverse event was permitted.
[2] Includes Exposure during pregnancy / Exposure during breast feeding / Pregnancy complications / Oligohydramnios / Congenital abnormalities related AE's.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ovr.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ovr_SE_jp.out
26MAR2020 22:00

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen: Safety Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	1 (4.8%)	0
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	2 (9.5%)	3 (15.0%)
Total number of patients with at least one:		
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	6 (28.6%)	5 (25.0%)
Related AE (any)	21 (100%)	20 (100%)
Related to HER2 targeted therapy	14 (66.7%)	15 (75.0%)
Related to any chemotherapy drug	21 (100%)	20 (100%)

Denominator for percentages is the number of patients in the Safety population.
Table includes AEs from Neoadjuvant, Adjuvant and Follow up phase.
Note: (any) means any study drug.
[1] Dose Modification includes Dose Increase, Dose Decrease, Dose Interuption. Note for HER2 treatment dose modification was not allowed however a dose delay of up to 6 weeks due to adverse event was permitted.
[2] Includes Exposure during pregnancy / Exposure during breast feeding / Pregnancy complications / Oligohydramnios / Congenital abnormalities related AE's.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ovr.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ovr_SE_jp.out
26MAR2020 22:00 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 t_ae_ovr_SE_jp を再掲］

2.5.5.9 市販後経験

本剤は，2020年6月29日に米国で初めて承認されて以来，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の調査期間の終了（2021年12月28日）までに，世界の67カ国で承認されている。適応症は，早期乳癌及び転移性乳癌である。

国際誕生日である2020年6月29日から2021年12月28日において，本剤の市販後の累積使用患者数は16,830名と推定された。その内，14,241名が本調査期間中に本剤を使用したと推定された。

臨床試験，市販後データソース，公表論文，その他の安全性リスク管理からのデータを含め，本 PBRER の調査期間中に入手した関連データを評価した。本剤の忍容可能な安全性プロファイルと全病理学的完全奏効で確認された臨床効果を踏まえると，ベネフィット・リスクバランスから，承認された適応症に対する本剤の治療は引き続き奨励される。結論として，調査期間中に入手した新たなベネフィット・リスク情報の評価に基づき，本剤の累積のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。

2.5.5.10 安全性のまとめ

FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試験の安全性の概要をそれぞれ表 2.5.5.1-1，表 2.5.5.1-2，表 2.5.5.1-3に示した。

FeDeriCa 試験では，ARR の発現率が本剤群でわずかに高かったが，その他の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は，P + H IV 群と本剤群で同等であった。高頻度で認められた有害事象は，脱毛症（P + H IV 群70.2%，本剤群77.0%，以降同順），悪心（60.3%，58.9%），下痢（55.2%，58.5%），貧血（40.9%，33.9%），無力症（30.2%，28.2%）であった。この内，脱毛症，悪心，貧血，無力症の多くの事象は，治験薬との因果関係が否定された。P + H IV 群と比較して本剤群で高頻度に報告された有害事象は，脱毛症，疲労，呼吸困難，注射部位反応であったが，これらの Grade 3以上の事象の発現率は両群で同程度であった。その他の有害事象の種類及び発現率，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，P + H IV 群と比較し本剤群で明らかな上昇は認められなかった。

全体として，本剤と化学療法の併用投与時の忍容性は良好であり，トラスツズマブ，化学療法及びペルツズマブを併用投与したこれまでの臨床試験で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。

PHranceSCa 試験では，治療クロスオーバー期間，治療継続期間ともに，ARR の発現率が本剤投与時で高かったものの，P + H IV 投与時と本剤投与時の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は同等であった。高頻度で認められた有害事象は，治療クロスオーバー期間は，注射部位反応（本剤投与時22.5%，P + H IV 投与時0%，以降同順），放射線皮膚損傷（10.6%，16.9%），下痢（8.1%，10.0%）であり，治療継続期間は下痢（10.2%，19.0%）であった。治療クロスオーバー期間，治療継続期間を通して，死亡に至った有害事象は認められず，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は，両投与法とも発現率が低く同程度であった。

全体として，本剤投与の忍容性は良好であり，臨床的に重要な安全性上の懸念点は認められなかった。

BO30185試験の part 2コホート C では，全20例で有害事象が認められたが，1件を除くすべての有害事象は Grade 1又は2であった。主な有害事象（発現率20%以上）は，下痢，頭痛，悪心，注射部位反応，関節痛，発疹，疲労，味覚異常及び嘔吐であった。

全体として，本剤投与の忍容性は良好であり，臨床的に重要な安全性上の懸念点は認められなかった。

これらの結果から，HER2陽性の乳癌患者に対する術前／術後療法として，本剤を化学療法と併用投与することは忍容可能と考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

乳癌の疫学及び病態の詳細は2.5.1.1.1に記載した。

乳癌は罹患者数が全世界で1位の悪性腫瘍であり，2020年の全世界の乳癌新規患者数は約226万人，年間死亡者数は約68万人である[3]。国内でも，乳癌の罹患者数は年々増加する傾向にあり，2021年の乳癌の予測罹患者数は約9.4万人で，女性で最も多い癌腫となっている[4]。また，乳癌による2020年の死亡数は約1.5万人で，女性では大腸癌，肺癌，膵臓癌に次いで4番目に多かった[4]。このように乳癌は，現行治療では治癒が困難で，生命に重大な影響がある重篤な疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療と課題

乳癌の治療に関しては，2.5.1.1.2に記載した。

腫瘍が限局している早期乳癌では治癒が期待できる外科的切除が第一選択となるが，併せて微小転移した乳癌を根絶する目的で術前ないし術後補助療法が行われる[15]。

HER2陽性乳癌は予後不良なタイプとされてきたが，抗 HER2治療抗体の登場により治療成績が向上している[20),21)]。

HER2陽性乳癌の術前／術後補助療法に関しては，現在，化学療法との併用にてトラスツズマブの1年間投与や，トラスツズマブ及び化学療法との併用によるペルツズマブの1年間投与等が国内外で広く推奨されている[19),22),23)]。また，HER2陽性転移・再発乳癌においても，トラスツズマブ及び化学療法とペルツズマブの併用等が国内外で広く推奨されている[19),24)]。

しかし，トラスツズマブ IV + ペルツズマブ IV は，投与時間及び観察時間が長く，侵襲的な点滴静注が繰り返し必要になる。更に，化学療法と併用して静脈内投与する抗体薬の利用が増加していることに伴い，医療施設における薬剤の調製・投与に要する時間的・人的資源の負担が増加している。

2.5.6.2 ベネフィット

1) 臨床薬理

FeDeriCa 試験の主要解析では，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，ペルツズマブの静脈内投与時に対する本剤皮下投与時の非劣性が検証された。また，副次的評価項目であるトラスツズマブ C_{trough} についても，トラスツズマブの静脈内投与時に対する本剤皮下投与時の非劣性が検証された。日本人患者においては，ペルツズマブ，トラスツズマブ共に，C_{max}，AUC_{tau}，C_{trough} の平均値は外国人に比べて若干高い値をとるものの，薬物動態パラメータの範囲（min-max）は，外国人の範囲に含まれており，全体集団の結果と同様の傾向を示した。

また，BO22227試験又は FeDeriCa 試験の母集団薬物動態モデルから算出した曝露量を用いて，本剤内のペルツズマブ及びトラスツズマブの曝露量と有効性又は安全性の関係を検討した結果，曝露量と有効性又は安全性との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

ペルツズマブ及びトラスツズマブの IV 投与については，過去の臨床試験で HER2陽性早期乳癌患者及び HER2陽性転移性乳癌患者で同様の薬物動態が示されており［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.5.3.1及びトラスツズマブ適応拡大申請資料（HER2過剰発現が確認された乳癌）2.5.3.1.4参照］，SC 投与時も HER2陽性早期乳癌患者と HER2陽性転移性乳癌患者で同様の薬物動態になると考えられる。薬物動態に差がないことから，本剤は HER2陽性早期乳癌患者と HER2陽性転移性乳癌患者で同程度の有効性及び安全性を示すものと考えられる。

2) 有効性

FeDeriCa 試験の主要解析では，主要な有効性評価項目である ITT 集団における tpCR 率は，両群間で同等（P＋H IV 群59.5%，本剤群59.7%）であり，本邦の国内追加事項の事前定義に基づいて，本剤群の P + H IV 群に対する非劣性が検証された［tpCR 率の差0.15%（90%CI：−7.28～7.59%），非劣性マージン：−12.5%］。部分集団解析及び探索的解析である bpCR 率及び GBG pCR 率も主要評価項目（tpCR 率）の結果と一致していた。また，両群とも被験者の大半は，手術時に臨床的奏効（CR 又は PR）を達成した。また，日本部分集団では，P＋H IV 群，本剤群ともに，全体集団に比べていずれの定義においても pCR 率がやや低い傾向にあったものの，両群間の pCR 率に明らかな差異はみられなかった。

pCR 率は無再発生存期間，DFS や真の評価項目である OS の代替評価指標として確立するに至っていないが，術前補助療法で pCR が認められた患者の予後は良好であることが報告がされており[29),39),40)]，pCR が得られることにより予後の改善が期待されることから，手術可能な HER2陽性乳癌患者において pCR が得られることは臨床的に意義があるものと考える。

また，FeDeriCa 試験で得られた有効性（tpCR 率）の結果は，HER2陽性早期乳癌患者の術前療法として化学療法との併用投与でトラスツズマブ IV + ペルツズマブ IV の pCR 率を評価した過去の臨床試験［ペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.2.1（NEOSPHERE 試験及び TRYPHAENA 試験）］の有効性成績と一貫していた。トラスツズマブ IV＋ ペルツズマブ IV＋ 化学療法は HER2陽性乳癌患者の術後補助療法及び HER2陽性転移・再発乳癌を対象とした臨床試験［ペルツズマブ初回申請資料（HER2陽性手術不能又は再発乳癌）2.7.3.3.2.1（CLEOPATRA 試験）及びペルツズマブ適応拡大申請資料（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.1（APHINITY 試験）参照］でも一貫した有効性が示されており，本剤はこれらの患者に対しても投与経路に関わらず，同程度の有効性が期待できると考える。

更に，安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを用いて，予備的に実施した TTE 評価項目の解析では，iDFS 及び OS ともに当該時点ではイベント数が少なかったため評価に限界があるものの，本剤群が対照群に対して明らかに劣ることを示唆する結果でないと考えられた。

3) 有用性

PHranceSCa 試験では，主要評価項目である被験者の投与法選好について，被験者の大多数が P + H IV 投与よりも本剤投与（85.0%，95%CI：78.51%～90.15%）を選好することが示された。本剤投与を好んだ被験者の多くは「非常に強い」又は「かなり強い」選好を示し，多く報告された選好理由は「診療所での所要時間が短い」，「投与時の負担が少ない」であった。副次的評価項目である，本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度（TASQ），治療継続期間における被験者の本剤選択率の結果も，主要評価項目の結果を支持するものであった。また，医療従事者の視点からも，本剤投与による大幅な時間の節約と投与時に利用する医療資源の減少が示された。

SC 用にペルツズマブとトラスツズマブを1つの用量固定配合剤として配合した調製不要の本剤は，患者及び医療従事者に利便性を提供し，医療資源逼迫の緩和に繋がる有用な治療法になると考える。

2.5.6.3 リスク

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験では，投与経路の違いにより，本剤群で注射部位反応が多く，P＋H IV 群で注入に伴う反応が多いという特徴があったものの，本剤で認められた注射部位反応はいずれも Grade 1又は2の事象であり，本剤の全般的なリスクベネフィット評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。その他の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は，P + H IV 群と本剤群で同等であった。また，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試

験（Part 2コホート C）で認められた安全性成績は，トラスツズマブ及びペルツズマブの既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな又は予想外の毒性は観察されなかった。

FeDeriCa 試験の日本部分集団解析の結果，安全性の概要は全体集団の結果と同様の傾向であり，P + H IV 群と本剤群の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は同等であった。本剤群の高曝露被験者の安全性については，ペルツズマブ・トラスツズマブのサイクル7のトラフ濃度高値集団で Grade 3以上の SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する有害事象の発現頻度が高い傾向が観察されたものの，治験薬の投与中止には至っておらず，忍容可能と判断された。また，下痢，心臓に関する有害事象等，その他の Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象については，ペルツズマブ・トラスツズマブの曝露量と発現頻度に明確な関連性は見られなかった。以上のことから，日本部分集団に特有な安全性上の懸念はないと考えられた。

本剤については，これまでに得られている安全性情報から，重要なリスクを特定し，リスクを最小化するための方策を M1.11医薬品リスク管理計画書（案）に記載した。これらのリスクについては，製造販売後に適切に注意喚起することで十分に管理可能と考えられた。

トラスツズマブ IV とペルツズマブ IV を併用した際の安全性プロファイルは，これまでの臨床試験及び市販後における広範な使用経験から十分に確立されている。また，これまでの臨床試験で，P + H IV + 化学療法は，HER2陽性早期乳癌及び HER2陽性転移・再発乳癌において一貫して管理可能であることが示されている。したがって，本剤の安全性プロファイルも HER2陽性早期乳癌及び HER2陽性転移・再発乳癌で同様であることが期待される。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

HER2陽性乳癌の術前／術後補助療法に関しては，現在，化学療法との併用にてトラスツズマブの1年間投与や，トラスツズマブ及び化学療法との併用によるペルツズマブの投与等が国内外で広く推奨されている。また，HER2陽性転移・再発乳癌においても，トラスツズマブ及び化学療法とペルツズマブの併用等が国内外で広く推奨されている。しかし，現行のトラスツズマブ IV + ペルツズマブ IV を用いた治療は，患者にとっては投与時間及び観察時間が長く，侵襲的な点滴静注が繰り返し必要になること，医療施設にとっては薬剤の調製・投与に要する時間的・人的資源の負担が課題となっている。

FeDeriCa 試験の結果から，ペルツズマブ及びトラスツズマブの C_{trough}，有効性（tpCR 率）において，本剤の P + H IV 療法に対する非劣性が検証され，術前／術後における本剤と化学療法の併用投与の忍容性が確認されたことから，侵襲性が低く，迅速に投与できる本剤のベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられた。実際に PHranceSCa 試験では，被験者の大多数が P + H IV 投与よりも本剤投与を選好すること，被験者の本剤に対する満足度が高いことが示され，更に本剤投与による医療従事者の大幅な時間の節約と投与時に利用する医療資源の減少が客観的に示された。現在，ペルツズマブ + トラスツズマブを含む乳癌の薬物療法の多くは通院で実施されており，患者が社会生活を営む上で本剤を提供する利便性は大きいと考えられる。

FeDeriCa 試験の日本人集団の結果では，本剤と化学療法の併用投与の薬物動態，有効性は全体集団と同様の傾向であり，安全性上も特段の懸念はないと考えられたことから，全体集団で得られた結果は日本人に一般化可能である。

また，HER2陽性の早期乳癌患者に対して得られた本剤の薬物動態，有効性及び安全性の結果及び客観的な有用性は，トラスツズマブ IV + ペルツズマブ IV 併用療法の既承認疾患（HER2陽性の乳癌）に外挿可能と考えられた。

以上のことから，HER2陽性早期乳癌と HER2陽性転移・再発乳癌の両方を包含する「HER2陽性の乳癌」の日本人患者に対して，標準的なトラスツズマブ IV + ペルツズマブ IV 併用療法に代わって本剤を化学療法と併用投与することは，ベネフィットがリスクを大きく上回ると判断された。

また，「HER2陽性の乳癌」と同様にペルツズマブがトラスツズマブとの併用で適応を取得

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」についても，癌腫特異的に本剤の P + H IV 療法に対するベネフィットリスクバランスが異なるとする明らかな根拠はなく，HER2陽性の早期乳癌で確認された本剤のベネフィットリスクバランスは外挿可能と考えられるため，本剤の効能効果に含めて医薬品製造販売承認申請を行うこととした（M1.8参照）。

2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関するその他の報告書はない。

2.5.7 参考文献

1) 中外製薬株式会社. ハーセプチン医薬品インタビューフォーム 2022年3月改訂（第26版）. Available from URL: https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/her/inj/if/doc/her_if.pdf
2) 中外製薬株式会社. パージェタ医薬品インタビューフォーム 2022年3月改訂（第8版）. Available from URL: https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/per/div/if/doc/per_if.pdf
3) International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020 population fact sheet on worldwide. Available from URL: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf
4) 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計（2022年版）. Available from URL: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf.
5) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:18-43.
6) Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol. 2008; 26: 5697-704.
7) Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist 2009; 14:320-68.
8) Sundaresan S, Penuel E, Sliwkowski MX. The biology of human epidermal growth factor receptor 2. Curr Oncol Rep. 1999; 1:16-22.
9) Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Cancer Res. 1990; 50:4322-7.
10) Ross JS and Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: Prognostic factor, predictive factor and target for therapy. Stem Cells 1998; 16:413-28.
11) Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. Oncology 2001; 61(suppl 2): 67-72.
12) Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. Cancer.2008; 112: 737-47.
13) Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27:5693-9.
14) Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. Breast Cancer 2015;22:101‑16.
15) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法・総説 初期治療 Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1/
16) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 外科療法 BQ2. Available from URL:

http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/g1-bq-2/
17) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年外科療法 BQ3. Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/bq-3/
18) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 総説1 Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/housyasen/h0/
19) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 2.2022.
20) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. J Clin Oncol 2010; 28: 92-8.
21) Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer--a systematic review. Breast cancer research; 2015 Nov 17;17: 140-54.
22) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法 CQ7. Available from URL: https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1-cq-7/
23) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法 CQ10. Available from URL: http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y1-cq-10/
24) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年 薬物療法 CQ22. Available from URL: https://jbcs.xsrv.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-22/
25) M Rummel, T M Kim, F Aversa, W Brugger, E Capochiani, C Plenteda, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):836-42.
26) Erwin De Cock, Persefoni Kritikou, Mariana Sandoval, Sunning Tao, Christof Wiesner, Angelo Michele Carella, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157957.
27) Xavier Pivot, Joseph Gligorov, Volkmar Müller, Peter Barrett-Lee, Sunil Verma, Ann Knoop, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol. 2013 Sep; 14 (10):962-70.
28) Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1194-1220, 2019.
29) Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
30) Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, López Garcia-Asenjo JA, Furió V, Román JM, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. Annals of Oncology 2013 Mar;24: 655-61.
31) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry; Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Jul 2020.
32) EMA/CHMP. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. EMA/CHMP/151853/2014; 20 Mar 2014

33) Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J Control Release. 2006 Aug 28;114(2):230-41.
34) Halozyme, Inc. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection). Revised 02/2016.
35) Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Pharmacol. 2013; 53:192-201.
36) Hourcade-Potelleret F, Lemenuel-Diot A, McIntyre C, Brewster M, Lum B, Bittner B. Use of a population pharmacokinetic approach for the clinical development of a fixed-dose subcutaneous formulation of trastuzumab. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2014; 3:e87.
37) Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13:869-78.
38) Quartino AL, Hillenbach C, Li J, Li H, Wada RD, Visich J, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77:77-88.
39) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy : Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008 ; 26(5) :778-85.
40) Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes : A meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 ; 2(6) : 751-60.