目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程 3
2.7.1.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 分析法 4
2.7.1.1.2.1 血清中ペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度分析法 4
2.7.1.1.2.2 血清中抗ペルツズマブ抗体分析法 5
2.7.1.1.2.3 血清中抗トラスツズマブ抗体分析法 5
2.7.1.1.2.4 血漿中 rHuPH20 濃度分析法 6
2.7.1.1.2.5 血漿中抗 rHuPH20 抗体分析法 6
2.7.1.1.2.6 血漿中抗 rHuPH20 中和抗体分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

表一覧

表 2.7.1.1.1-1 臨床試験に使用した製剤一覧 3
表 2.7.1.1.1.1-1 第 III 相臨床試験用製剤の処方 4
表 2.7.1.1.2.1-1 血清中ペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度分析法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.1.2.2-1 血清中抗ペルツズマブ抗体分析法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.1.2.3-1 血清中抗トラスツズマブ抗体分析法のバリデーション結果 6
表 2.7.1.1.2.4-1 血漿中 rHuPH20濃度分析法のバリデーション結果 6
表 2.7.1.1.2.5-1 血漿中抗 rHuPH20抗体分析法のバリデーション結果 7
表 2.7.1.1.2.6-1 血清中抗 rHuPH20中和抗体分析法のバリデーション結果 7

略語一覧

略語	英名	和名
%CV	coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ECLA	electrochemiluminescent assay	電気化学発光法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
[redacted]	[redacted]	[redacted]
LC-MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
PerSC	Pertuzumab (Perjeta) subcutaneous formulation	ペルツズマブ（パージェタ）皮下投与製剤
PH FDC SC	Pertuzumab (Perjeta) / Trastuzumab (Herceptin) fixed dose combination subcutaneous	ペルツズマブ（パージェタ）とトラスツズマブ（ハーセプチン）の混合皮下投与製剤
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）
TraSC	Trastuzumab (Herceptin) subcutaneous formulation	トラスツズマブ（ハーセプチン）皮下投与製剤

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

トラスツズマブ／ペルツズマブ／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ混合皮下投与製剤（以下，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，さらに皮下注入液の浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を配合した調製不要の注射剤である。

本節では，本剤の生物薬剤学，各測定項目の分析法の概要について記載した。

2.7.1.1.1 製剤開発過程

製剤は，第 I 相臨床試験に用いた製剤と第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に用いた混合製剤の2種が臨床試験で用いられた。使用された製剤種別を表 2.7.1.1.1-1に示した。

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験に使用した製剤一覧

試験	製剤種別	製剤呼称
第 I 相臨床試験（BO30185試験）	PerSC（rHuPH20非含有） PerSC（rHuPH20含有） TraSC（rHuPH20含有）* PH FDC SC（Maintenance Dose）	第 I 相臨床試験用製剤 第 III 相臨床試験用製剤（F04）
第 III 相臨床試験（WO40324試験）	PH FDC SC（Loading Dose）	第 III 相臨床試験用製剤（F03）
	PH FDC SC（Maintenance Dose）	第 III 相臨床試験用製剤（F04）
第 II 相臨床試験（MO40628試験）	PH FDC SC（Loading Dose）	第 III 相臨床試験用製剤（F03）
	PH FDC SC（Maintenance Dose）	第 III 相臨床試験用製剤（F04）

PerSC: ペルツズマブ（パージェタ）皮下投与製剤，PH FDC SC: ペルツズマブ（パージェタ）とトラスツズマブ（ハーセプチン）の混合皮下投与製剤，rHuPH20: ボルヒアルロニダーゼ　アルファ，TraSC: トラスツズマブ（ハーセプチン）皮下投与製剤

* TraSC 製剤（rHuPH20含有）は既に海外で市販されている

第 I 相臨床試験では，既に海外で市販されているトラスツズマブ（ハーセプチン）皮下投与製剤と本試験の為に開発したペルツズマブ（パージェタ）皮下投与製剤を用いた。併用時には，投与前に混合調製して用いた。また，ペルツズマブ（パージェタ）とトラスツズマブ（ハーセプチン）の混合皮下投与製剤を患者対象パートの Part 2の Cohort C で使用した。詳細は2.7.2.2.3.1に記載した。

第 III 相臨床試験では，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，さらに皮下の浸透吸収促進を目的として rHuPH20を1本のバイアルに配合した，調製不要の製剤を用いた。なお，BO30185試験の一部の症例に対しては，第 III 相臨床試験用製剤（F04）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。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。

2.7.1.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験で用いられた第 III 相臨床試験用製剤（F03及び F04）の処方を表 2.7.1.1.1.1-1に示した。また，第 I 相臨床試験に用いた製剤を含む製剤の詳細は，2.3.P に記載した。

表 2.7.1.1.1.1-1 第 III 相臨床試験用製剤の処方

	第 III 相臨床試験用製剤（F03：LD）	第 III 相臨床試験用製剤（F04：MD）
Pertuzumab (mg/mL)	80	60
Trastuzumab (mg/mL)	40	60
rHuPH20 (U/mL)	2000	2000
L-Histidine/HCl (mmol/L)[a]	20	20
L-Methionine (mmol/L)	10	10
α,α-Trehalose Dihydrate (mmol/L)	70	105
Sucrose (mmol/L)	133	100
Polysorbate20 (mg/mL)	0.4	0.4
pH	5.5	5.5
Vial Size (mL)	20	15
Nominal Fill Volume (mL)	15.0	10.0
Pertuzumab Dose Strength (mg)	1200	600
Trastuzumab Dose Strength (mg)	600	600
Dosage Form	Solution for injection	Solution for injection

a Buffer concentration to obtain a pH of 5.5.

[表2.3.P.2.2.1-2を改変]

2.7.1.1.2 分析法

本申請に含まれる臨床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濃度及び抗 rHuPH20抗体の各分析法について以下に記載する。

2.7.1.1.2.1 血清中ペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度分析法

BO30185試験及び WO40324試験における血清中のペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度は，[redacted] 社にてバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（以下，LC-MS/MS）法を用いて測定した。本分析法は，[redacted]標識ヒト[redacted] 組み換え体を結合させた[redacted]結合磁気ビーズを用いて捕獲したペルツズマブ及びトラスツズマブを還元及び酵素処理し，ペルツズマブ又はトラスツズマブに特徴的なペプチドを LC-MS/MS を用いて分離定量する分析法である。酵素処理時に内部標準物質を添加し，内部標準法によりペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度を算出した。定量下限は，ペルツズマブ及びトラスツズマブのいずれにおいても0.100 µg/mL であった。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

表 2.7.1.1.2.1-1 血清中ペルツズマブ及びトラスツズマブ濃度分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析対象	分析施設	定量範囲 (μg/mL)	真度(%) 上段：分析内 下段：分析間	精度(%CV) 上段：分析内 下段：分析間
VHR_Trast_and_Pert_PK_IA_LC MS	ペルツズマブ	[redacted]	0.100～25.0	-8.1～-0.8	≤ 7.5
				-6.7～-2.4	≤ 5.9
	トラスツズマブ		0.100～25.0	-15.8～1.1	≤ 11.8
				-8.1～-1.5	≤ 8.4

%CV: 算術平均値の変動係数

2.7.1.1.2.2 血清中抗ペルツズマブ抗体分析法

BO30185試験及び WO40324試験における血清中抗ペルツズマブ抗体は，[redacted] 社にてバリデートされた酵素免疫測定法（以下，ELISA）を用いて測定した。本分析法はパージェタの HER2陽性の早期乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果を追加する一変申請時の申請資料（CTD）に示した方法と同一であり，既申請事項である。以下にその概略を示す。

血清中のペルツズマブに対する抗ペルツズマブ抗体は，ペルツズマブの[redacted]標識体，ペルツズマブの[redacted]（以下，[redacted]）標識体及びマウス抗[redacted]抗体の[redacted]（以下，[redacted]）標識体を検出試薬としたブリッジング ELISA を用いて測定した。測定試料はスクリーニング試験が行われ，陽性と判定された試料に対してペルツズマブ添加による吸収試験が行われた。その結果，抗ペルツズマブ抗体陽性と判定された試料については，測定結果として抗体価（titer unit）を示した。偽陰性判定を最小限に抑えるため，スクリーニング試験により5%程度及び吸収試験により1%程度の偽陽性が出現するように，ペルツズマブを投与していない血清を用いてカットポイントを設定した。

本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2.2-1 血清中抗ペルツズマブ抗体分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析施設	分析	測定感度 (ng/mL)	ペルツズマブ耐性 (μg/mL)	分析内再現精度 (%)	分析間再現精度 (%)
VHR_Pertuzumab_ADA	[redacted]	スクリーニング分析	3.59	200*	≤ 13.6	≤ 18.5
		確認分析	0.890 (BO30185)		≤ 15.8	≤ 6.1
			0.598 (WO40324)			

*：100 ng/mL の抗ペルツズマブ抗体が検出可能であるペルツズマブ濃度

2.7.1.1.2.3 血清中抗トラスツズマブ抗体分析法

BO30185試験及び WO40324試験における血清中の抗トラスツズマブ抗体は，[redacted] 社又は[redacted] 社にてバリデートされた ELISA を用いて測定した。本分析法は，トラスツズマブの[redacted]標識体，トラスツズマブの [redacted] 標識体及びマウス抗 [redacted] 抗体の [redacted] 標識体を検出試薬としたブリッジング ELISA である。分析試料はスクリーニング試験が行われ，陽性と判定された試料に対してトラスツズマブ添加による吸収試験が行われた。その結果，抗トラスツズマブ抗体陽性と判定された試料については，分析結果として抗体価（titer unit）を示した。偽陰性判定を最小限に抑えるため，スクリーニング試験により5%程度及び吸収試験により1%程度の

偽陽性が出現するように，トラスツズマブを投与していない血清を用いてカットポイントを設定した。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.3-1に示した。

表 2.7.1.1.2.3-1 血清中抗トラスツズマブ抗体分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析施設	分析	測定感度* (ng/mL)	トラスツズマブ耐性 (µg/mL)	分析内再現精度 (%)	分析間再現精度 (%)	臨床試験番号
VHR_Trastuzumab_ADA_ELISA	[redacted]	スクリーニング分析	3.1	60**	≤ 3.0	≤ 19.1	BO30185
VHR_Trastuzumab_ADA_[redacted]	[redacted]	スクリーニング分析	14.6	100***	≤ 5.8	≤ 9.0	WO40324
		確認分析	8.06	80***	≤ 10.3	≤ 8.7	

*：測定感度は，陽性コントロールとしてウサギ抗トラスツズマブポリクローナル抗体を用いて決定された。
**：60 ng/mL の抗トラスツズマブ抗体が検出可能であるトラスツズマブ濃度
***：100 ng/mL の抗トラスツズマブ抗体が検出可能であるトラスツズマブ濃度

2.7.1.1.2.4 血漿中 rHuPH20濃度分析法

BO30185試験における血漿中 rHuPH20濃度は，[redacted] 社にてバリデートされた電気化学発光法（以下，ECLA）を用いて測定した。本分析法は，3種類のクローン[redacted]，[redacted]及び[redacted]に由来するマウス抗 rHuPH20モノクローナル抗体の混合物を固相化したマイクロプレート上で血漿試料中の rHuPH20を捕獲し，ウサギ抗 rHuPH20モノクローナル抗体の[redacted]標識体及び[redacted]標識[redacted]を検出試薬として rHuPH20を検出する ECLA である。定量下限は0.06144 ng/mL であった。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.4-1に示した。

表 2.7.1.1.2.4-1 血漿中 rHuPH20濃度分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析対象	分析施設	定量範囲 (ng/mL)	真度(%) 上段：分析内 下段：分析間	精度(%CV) 上段：分析内 下段：分析間
VHR_rHuPH20_PK	rHuPH20	[redacted]	0.06144～76.80	-8.8～8.2	≤ 13.2
				-8.8～8.2	≤ 16.2

%CV: 算術平均値の変動係数

2.7.1.1.2.5 血漿中抗 rHuPH20抗体分析法

BO30185試験及び WO40324試験における血漿中の抗 rHuPH20抗体は，[redacted] 社にてバリデートされた ECLA を用いて測定した。本分析法は，rHuPH20の[redacted]標識体及び[redacted]標識体を検出試薬として[redacted]固相プレート上で抗 rHuPH20抗体を検出するブリッジング ECLA である。分析試料はスクリーニング試験が行われ，陽性と判定された試料に対して rHuPH20添加による吸収試験が行われた。その結果，抗 rHuPH20抗体陽性と判定された試料については，分析結果として endpoint titer を示した。偽陰性判定を最小限に抑えるため，スクリーニング試験により5%程度及び吸収試験により0.1%程度の偽陽性が出現するようにカットポイントを設定した。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.5-1に示した。

表 2.7.1.1.2.5-1 血漿中抗 rHuPH20抗体分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析施設	分析	測定感度 (ng/mL)	分析内再現精度 (%)	分析間再現精度 (%)
VHR_rHuPH20_ADA	[redacted]	スクリーニング分析	0.697	≤ 9.2	≤ 17.2
		確認分析	1.21		

2.7.1.1.2.6 血漿中抗 rHuPH20中和抗体分析法

WO40324試験における血漿中の抗 rHuPH20中和抗体分析法は，[redacted] 社にてバリデートされた。本分析法は，[redacted]の[redacted]標識体を固相化したマイクロプレート上で分析試料を酵素反応させた後，[redacted] 標識[redacted]を検出試薬として[redacted]標識[redacted]を検出する分析法である。偽陰性判定を最小限に抑えるため，1%程度の偽陽性が出現するようにカットポイントを設定した。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.6-1に示した。

表 2.7.1.1.2.6-1 血清中抗 rHuPH20中和抗体分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号	分析施設	測定感度 (µg/mL)	分析内再現精度 (%)	分析間再現精度 (%)
VHR_rHuPH20_NAb_V2.0	[redacted]	53.2	≤ 23.8	≤ 21.2

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬物動態 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 9
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 9
2.7.2.2.3.1 BO30185 試験（海外第 I 相臨床試験） 9
2.7.2.2.3.1.1 ペルツズマブの薬物動態 9
2.7.2.2.3.1.2 トラスツズマブの薬物動態 12
2.7.2.2.3.1.3 rHuPH20 の薬物動態 13
2.7.2.2.3.1.4 免疫原性 13
2.7.2.2.3.2 WO40324 試験（FeDeriCa 試験，国際共同第 III 相臨床試験） 18
2.7.2.2.3.2.1 ペルツズマブの薬物動態 18
2.7.2.2.3.2.2 トラスツズマブの薬物動態 20
2.7.2.2.3.2.3 免疫原性 21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 WO40324 試験の用量設定の妥当性 25
2.7.2.3.1.1 ペルツズマブの用量設定 25
2.7.2.3.1.2 トラスツズマブの用量設定 25
2.7.2.3.2 ペルツズマブの母集団薬物動態解析 25
2.7.2.3.2.1 ペルツズマブの母集団薬物動態モデル 25
2.7.2.3.3 トラスツズマブの母集団薬物動態解析 29
2.7.2.3.4 ペルツズマブの曝露量と有効性との関連 29
2.7.2.3.5 ペルツズマブの曝露量と安全性との関連 31
2.7.2.3.6 トラスツズマブの曝露量と有効性との関連 37
2.7.2.3.7 トラスツズマブの曝露量と安全性との関連 38
2.7.2.3.8 日本人と外国人の薬物動態の比較 41
2.7.2.3.8.1 ペルツズマブの薬物動態パラメータ 41
2.7.2.3.8.2 トラスツズマブの薬物動態パラメータ 42
2.7.2.3.8.3 日本人の薬物動態パラメータ 43
2.7.2.3.9 内因性要因の検討 43
2.7.2.3.9.1 高齢者における薬物動態 43
2.7.2.3.9.2 腎機能障害における薬物動態 43
2.7.2.3.9.3 肝機能障害における薬物動態 44
2.7.2.3.9.4 トラスツズマブの内因性要因の検討 45
2.7.2.3.10 外因性要因の検討 46
2.7.2.3.11 薬物間相互作用 46

2.7.2.4 特別な試験 46
2.7.2.5 参考文献 47

表一覧

表 2.7.2.1.2-1 製剤別の有効成分含有量 6
表 2.7.2.1.2-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧 7
表 2.7.2.2.3.1.1-1 健康成人の血清中ペルツズマブの薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2.2.3.1.1-2 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濃度の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2.3.1.2-1 健康成人の血清中トラスツズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.2.3.1.2-2 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濃度の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.2.3.1.4-1 抗ペルツズマブ抗体の発現状況 15
表 2.7.2.2.3.1.4-2 抗トラスツズマブ抗体の発現状況 16
表 2.7.2.2.3.1.4-3 抗 rHuPH20抗体の発現状況 17
表 2.7.2.2.3.2-1 WO40324試験におけるペルツズマブ，トラスツズマブの用法用量 18
表 2.7.2.2.3.2.1-1 サイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} の要約統計量 19
表 2.7.2.2.3.2.1-2 サイクル7におけるペルツズマブの薬物動態パラメータ 19
表 2.7.2.2.3.2.1-3 ペルツズマブ初回投与後の C_{trough} の要約統計量 20
表 2.7.2.2.3.2.2-1 サイクル7におけるトラスツズマブ C_{trough} の要約統計量 20
表 2.7.2.2.3.2.2-2 サイクル7におけるトラスツズマブの薬物動態パラメータ 21
表 2.7.2.2.3.2.2-3 トラスツズマブ初回投与後の C_{trough} の要約統計量 21
表 2.7.2.2.3.2.3-1 抗ペルツズマブ抗体の発現状況 22
表 2.7.2.2.3.2.3-2 ADA 発現有無別の血清中ペルツズマブ濃度の要約統計量 22
表 2.7.2.2.3.2.3-3 抗トラスツズマブ抗体の発現状況 23
表 2.7.2.2.3.2.3-4 ADA 発現有無別の血清中トラスツズマブ濃度の要約統計量 23
表 2.7.2.2.3.2.3-5 抗 rHuPH20抗体の発現状況 24
表 2.7.2.3.1.1-1 ペルツズマブ皮下投与時の静脈内投与時に対する薬物動態パラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間下限値が0.8以上となる確率 25
表 2.7.2.3.2.1-1 共変量探索で検討した変数 26
表 2.7.2.3.2.1-2 ペルツズマブを皮下投与したときの PPK パラメータの推定値 27
表 2.7.2.3.4-1 サイクル7におけるペルツズマブの C_{trough} 予測値で4分割したサブグループ別の tpCR 被験者数及び tpCR 率 30
表 2.7.2.3.5-1 ペルツズマブの C_{max} 予測値の四分位数で4分割したサブグループ別の有害事象発現の頻度と発現率（サイクル7） 32
表 2.7.2.3.5-2 ペルツズマブ C_{trough} 別安全性概要（全体集団） 36
表 2.7.2.3.5-3 ペルツズマブ C_{trough} 別安全性概要（日本部分集団） 37
表 2.7.2.3.6-1 ベースラインの体重，トラスツズマブ $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の予測値の四分位数で4分割した曝露量と有効性（pCR）の関係 38
表 2.7.2.3.7-1 ベースラインの体重，トラスツズマブ $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の予測値の四分位数で4分割したサブグループ別の Grade 3以上の有害事象発現率 39
表 2.7.2.3.7-2 トラスツズマブ C_{trough} 別安全性概要（全体集団） 40
表 2.7.2.3.7-3 トラスツズマブ C_{trough} 別安全性概要（日本部分集団） 41
表 2.7.2.3.8.1-1 日本人及び外国人の薬物動態パラメータ（ペルツズマブ） 42
表 2.7.2.3.8.2-1 日本人及び外国人の薬物動態パラメータ（トラスツズマブ） 42

表 2.7.2.3.9.1-1 年齢別及び投与経路別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量.....43
表 2.7.2.3.9.2-1 腎機能障害別及び投与経路別のサイクル７におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量.....44
表 2.7.2.3.9.3-1 肝機能障害別及び投与経路別のサイクル７におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量.....45
表 2.7.2.3.9.4-1 BO22227試験結果を用いた母集団薬物動態解析で検討した共変量.....46

図一覧

図 2.7.2.2.3.1.1-1 健康成人及び早期乳癌患者の平均血清中ペルツズマブ濃度推移 （平均値 ± 標準偏差） 10
図 2.7.2.2.3.1.1-2 早期乳癌患者に対して皮下投与，健康成人に対して点滴静脈投与した際の血清中ペルツズマブ濃度推移（幾何平均値） 11
図 2.7.2.2.3.1.2-1 健康成人及び早期乳癌患者の平均血清中トラスツズマブ濃度推移 （平均値 ± 標準偏差） 12
図 2.7.2.3.2.1-1 サイクル7におけるペルツズマブ曝露量予測値への共変量の影響を検討したフォレストプロット（WO40324試験） 28
図 2.7.2.3.3-1 トラスツズマブ PPK モデルを用いて実施した本剤皮下投与時の血清中トラスツズマブ濃度実測値の Prediction-Corrected Visual Predictive Check.....29
図 2.7.2.3.4-1 tpCR 別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値.....30
図 2.7.2.3.4-2 ペルツズマブ曝露量予測値と tpCR 率を用いた曝露量-反応関係の単変量線形ロジスティック回帰分析.....31
図 2.7.2.3.5-1 有害事象発現有無別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値 33
図 2.7.2.3.5-1 有害事象発現有無別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値（続） 34
図 2.7.2.3.5-2 ペルツズマブ曝露量予測値と Grade 3以上の有害事象発現状況を用いた曝露量-反応関係の単変量線形ロジスティック回帰分析 35
図 2.7.2.3.9.1-1 年齢別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図 43
図 2.7.2.3.9.2-1 腎機能障害別のサイクル７におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図 44
図 2.7.2.3.9.3-1 肝機能障害別のサイクル７におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図 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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
ALBU	albumin	アルブミン
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC for time 0 to infinity	0時間から無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	AUC for time 0 to last measured time	0時間から最終測定時間までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態の AUC
AUC_{tau}	AUC in one dosing interval	投与間隔での AUC
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）
$C_{min,ss}$	minimum serum drug concentration at steady state	定常状態の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）
EBC	early breast cancer	早期乳癌
ECOG	eastern cooperative oncology group	-
F	bioavailability	生物学的利用率
FDC	fixed dose combination	固定用量混合剤
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体2
IRR	injection-related reaction	投与部位反応
IV	intravenous	静脈内投与
ka	absorption rate	吸収速度定数
LBW	lean body weight	除脂肪体重
Max	maximum value	最大値
Min	minimum value	最小値
NE	not evaluated	算出不能
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PH FDC SC	Pertuzumab (Perjeta) / Trastuzumab (Herceptin) fixed dose combination SC	ペルツズマブ（パージェタ）とトラスツズマブ（ハーセプチン）の

略語	英名	和名
		混合皮下投与製剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q3W	every 3 weeks	3週1回投与
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
RSE	relative squared error	相対二乗誤差
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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
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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当するヒト生体試料を用いた試験は実施されていない。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態

ペルツズマブ／トラスツズマブ／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤（以下，本剤）は，有効成分としてペルツズマブ，トラスツズマブ，ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を含む皮下投与製剤である。ペルツズマブ投与量は，Loading Dose（初回投与）と Maintenance Dose（維持投与）で用量が異なることから，2種の製剤が製造されており，各有効成分の含有量は表 2.7.2.1.2-1に示した通りである。なお，製剤開発の経緯は，2.7.1.1.1.1及び2.3.P.2に記載した。また，rHuPH20は，皮下投与時の浸透吸収促進剤として用いられている。

表 2.7.2.1.2-1　製剤別の有効成分含有量

有効成分名	Loading Dose（初回投与）製剤	Maintenance Dose（維持投与）製剤
ペルツズマブ	80 mg/mL	60 mg/mL
トラスツズマブ	40 mg/mL	60 mg/mL
rHuPH20	2000 U/mL	2000 U/mL

本剤の臨床薬物動態は，海外で実施された第 I 相臨床試験（BO30185試験），日本からも参画した国際共同第 III 相臨床試験（WO40324試験）の2試験により検討した。

また，両試験で得られた薬物濃度データを用いて，ペルツズマブ及びトラスツズマブの母集団薬物動態（PPK）解析により，各有効成分の薬物動態に影響を与える共変量の探索を実施し，PPK モデルが構築された。構築された PPK モデルから，曝露量と有効性，曝露量と安全性の関連性の検討を実施した。本剤の臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要を表 2.7.2.1.2-2に示した。

表 2.7.2.1.2-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録例数	用法・用量	薬物動態 採血ポイント	抗薬物抗体 (ADA) 採血ポイント	資料番号 <資料区分>
海外	BO30185	I (Roche)	非盲検 2パート 多施設共同	Part 1: 健康成人 男性 Part 2: EBC 患者	Part 1:48例 (1コホート6例) Part 2: 40例 (1コホート20例)	Part 1:単回投与 Cohort 1: Pertuzumab 420 mg IV Cohort 2: Pertuzumab 400 mg SC Cohort 3: Pertuzumab 600 mg SC Cohort 4: Pertuzumab 1200 mg SC Cohort 5: Trastuzumab 600 mg SC Cohort 6: Pertuzumab 400 mg SC+ Trastuzumab 600 mg SC Cohort 7: Pertuzumab 1200 mg SC+ Trastuzumab 600 mg SC Cohort 8: Pertuzumab 1200 mg SC(without rHuPH20) + Trastuzumab 600 mg SC (Cohort 6, 7は rHuPH20を2000 U/mL 含有, Cohort 8は rHuPH20を667 U/mL 含有) Part 2:単回投与 Cohort B: Pertuzumab 600 mg SC + Trastuzumab 600 mg SC + rHuPH20 2000 U/mL Cohort C: Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + rHuPH20 2000 U/mL (PH FDC SC)	Pertuzumab/Trastuzumab IV 投与時: Day 1(投与前, 投与1.5, 3時間後) Day 2, 3, 5, 8, 15, 22, 35, 43, 85, Followup (投与7か月後) SC 投与時: Day 1(投与前, 投与6, 8, 12時間後) Day 2, 3, 5, 8, 10, 15, 22, 43, 85, Followup (投与7か月後) rHuPH20 Day1(投与前, 投与0.5, 1時間後) Day 2	Pertuzumab/Trastuzumab/rHuPH20 Day-1, 22, 85, Followup (投与7か月後)	5.3.3.2-1 <評価>
国内及び海外	WO40324 (FeDeriCa)	III (Roche/中外)	2群 非盲検 多施設共同 無作為化	手術可能又は局所進行/炎症性のHER2陽性EBC 患者	500例 IV 群:252例 SC 群:248例	IV 群: Pertuzumab Loading dose:840 mg Maintenance dose:420 mg Q3W Trastuzumab Loading dose:8 mg/kg	IV 群: Pertuzumab/Trastuzumab Cycle 5 Day 1(投与前, 投与終了後), Day 2, 15	IV 群: Pertuzumab/Trastuzumab Base line Cycle 6(投与前)	5.3.5.1-1-1 <評価>

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録例数	用法・用量	薬物動態 採血ポイント	抗薬物抗体 （ADA） 採血ポイント	資料番号 <資料区分>
						Maintenance dose：6 mg/kg Q3W SC 群： PH FDC SC Loading dose：1200 mg Pertuzumab + 600 mg Trastuzumab + 30000 U rHuPH20 Maintenance dose：600 mg Pertuzumab + 600 mg Trastuzumab + 20000 U rHuPH20	Cycle 6 Day 1（投与前，投与終了後） Cycle 7 Day 1（投与前，投与終了後），Day 2, 4, 8, 15 Cycle 8 Day 1（投与前，投与終了後） SC 群： Pertuzumab/Trastuzumab Cycle 5 Day 1（投与前），Day 2, 15 Cycle 6 Day 1（投与前） Cycle 7 Day 1（投与前），Day 2, 4, 8, 15 Cycle 8 Day 1（投与前）	SC 群 Pertuzumab/Trastuzumab/rHuPH20 Baseline, Cycle 6（投与前）	

HER2：ヒト上皮増殖因子受容体2，EBC：早期乳癌，ADA：抗薬物抗体，SC：皮下投与，IV：静脈内投与，PH FDC SC：ペルツズマブ（パージェタ）とトラスツズマブ（ハーセプチン）の混合皮下投与製剤，Q3W：3週1回投与，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験

BO30185試験は，2つのパートで構成されており，Part 1は健康成人，Part 2は患者を対象に実施された。BO30185試験の結果は，患者を対象とする臨床試験の2.7.2.2.3.1に記載した。

2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1 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コホートで検討した。また，Part 2では，早期乳癌（EBC）患者を対象にペルツズマブとトラスツズマブを用時混合調製した後に単回投与するコホート Bとペルツズマブ・トラスツズマブ・rHuPH20混合皮下投与製剤を単回投与するコホート C で薬物動態を検討した。各コホートの用法用量は，表 2.7.2.1.2-2に示した。

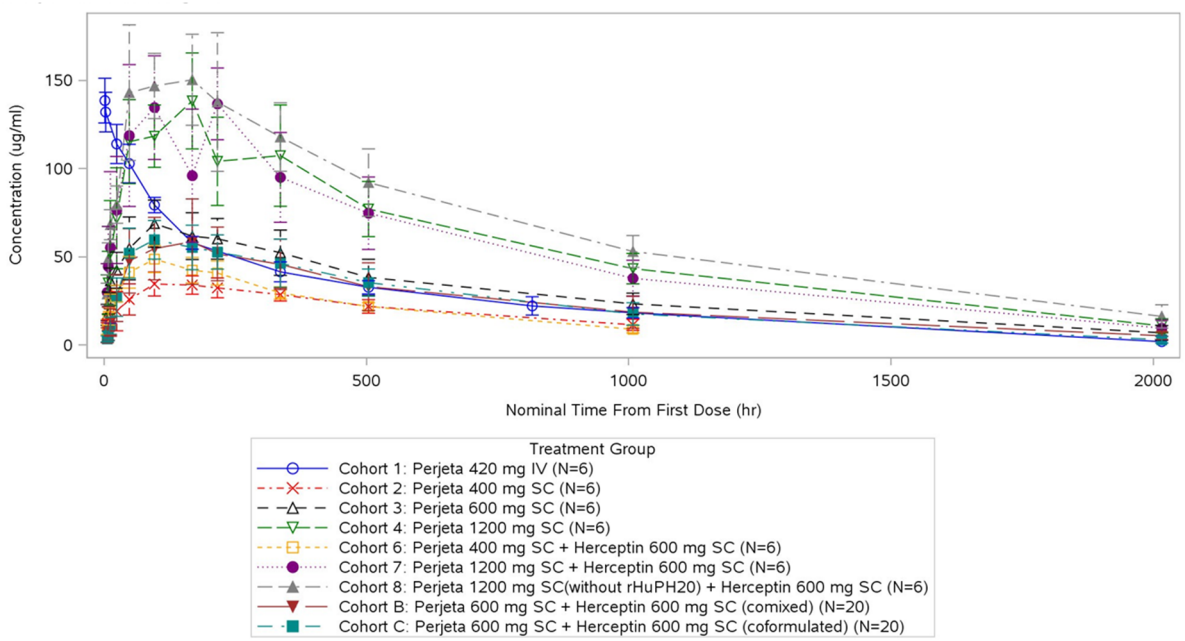
2.7.2.2.3.1.1 ペルツズマブの薬物動態

(1) 健康成人男性パート

ペルツズマブを健康成人男性に単回投与した際の平均血清中ペルツズマブ濃度推移を図2.7.2.2.3.1.1-1に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1.1-1に示した。ペルツズマブ420 mg を点滴静脈内投与した際の血清中ペルツズマブ濃度推移は二相性の消失を示し，ペルツズマブ点滴静注420 mg/14 mL の初回申請資料2.7.2.3.1と同様の結果であった。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，ペルツズマブとトラスツズマブを併用皮下投与したコホートと単剤を皮下投与した血清中ペルツズマブの薬物動態パラメータを比較（コホート2とコホート6，コホート4とコホート7，8）すると，薬物動態パラメータは同程度であり，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。

更に，rHuPH20の含有量を変化させた，コホート7（2000 U/mL 含有）とコホート8（667 U/mL 含有）の薬物動態パラメータを比較すると若干コホート8で曝露量が高くなる傾向がみられた。

図 2.7.2.2.3.1.1-1 健康成人及び早期乳癌患者の平均血清中ペルツズマブ濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



[5.3.3.2-1 p.512 g_pkcg03_pert を再掲]

表 2.7.2.2.3.1.1-1 健康成人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 1: IV pertuzumab 420 mg (n = 6)	142 (6.66)	32.7 (11.5)	11.3 (17.7)	2180 (10.9)
Cohort 2: SC pertuzumab 400 mg (n = 6)	36.1 (18.0)	21.9 (17.6)	9.73 (18.3)	1190 (19.9)
Cohort 3: SC pertuzumab 600 mg (n = 6)	68.8 (19.4)	38.3 (26.7)	14.6 (40.1)	2390 (31.3)
Cohort 4: SC pertuzumab 1200 mg (n = 6)	147 (13.9)	77.1 (20.3)	22.2 (17.7)	4930 (16.2)
Cohort 6: Co-mixed pertuzumab 400 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	49.0 (15.6)	21.8 (10.1)	8.47 (9.80)	1230 (12.1)
Cohort 7: Co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	151 (14.9)	74.7 (27.5)	20.7 (10.9)	4630 (25.5)
Cohort 8: Co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	160 (19.2)	92.1 (20.7)	24.5 (14.5)	6160 (22.7)

AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve for time 0 to infinity; C_{max} = maximum serum drug concentration; C_{min} = minimum serum drug concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

[5.3.3.2-1 Table 7を改変]

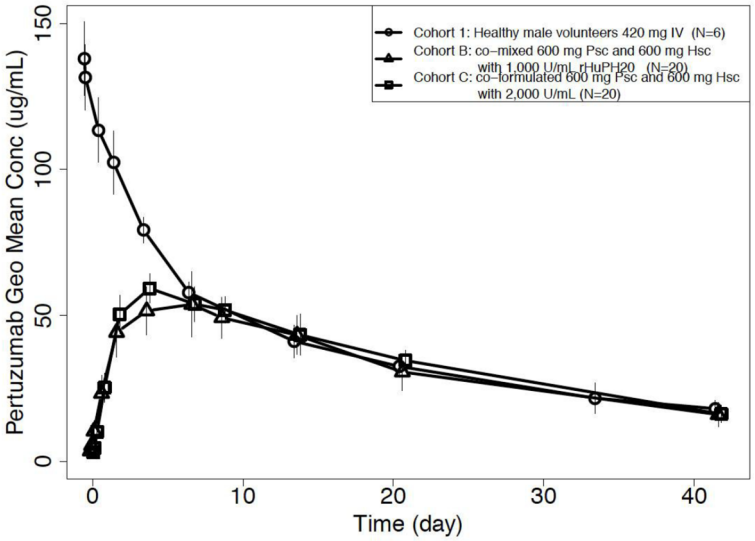
(2) EBC 患者パート

EBC 患者に対して，ペルツズマブ製剤，トラスツズマブ製剤を用時混合調製後に単回皮下投

与した際（コホート B），及び用時混合調製が不要なペルツズマブ，トラスツズマブ，rHuPH20混合皮下投与製剤を単回皮下投与した際（コホート C）の薬物動態パラメータを表2.7.2.2.3.1.1-2に示した。また，コホートB及びコホートCに加え，Part 1のコホート1で検討したペルツズマブ420 mg を点滴静脈内投与した際の血清中ペルツズマブ濃度推移を図2.7.2.2.3.1.1-2に示した。

ペルツズマブ420 mg を点滴静脈内投与した際とペルツズマブ600 mg を皮下投与した際の血清中トラフ濃度（C_{trough}）は，同程度であった。また，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。

図 2.7.2.2.3.1.1-2 早期乳癌患者に対して皮下投与，健康成人に対して点滴静脈投与した際の血清中ペルツズマブ濃度推移（幾何平均値）



Note: Following 420 mg IV (Part 1, Cohort 1) in Healthy Male Volunteers, 600 mg SC Co-Mixed (Part 2, Cohort B) with Trastuzumab in Female Patients with Early Breast Cancer, and 600 mg SC Co-Formulated (Part 2, Cohort C) as a SC Fixed-Dose Combination with Trastuzumab in Female Patients with Early Breast Cancer.

Hsc = trastuzumab SC; IV= intravenous; Psc = pertuzumab SC; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase; SC = subcutaneous.

[5.3.3.2-1 Figure 4を再掲]

表 2.7.2.2.3.1.1-2 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濃度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 infinity; 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]

2.7.2.2.3.1.2 トラスツズマブの薬物動態

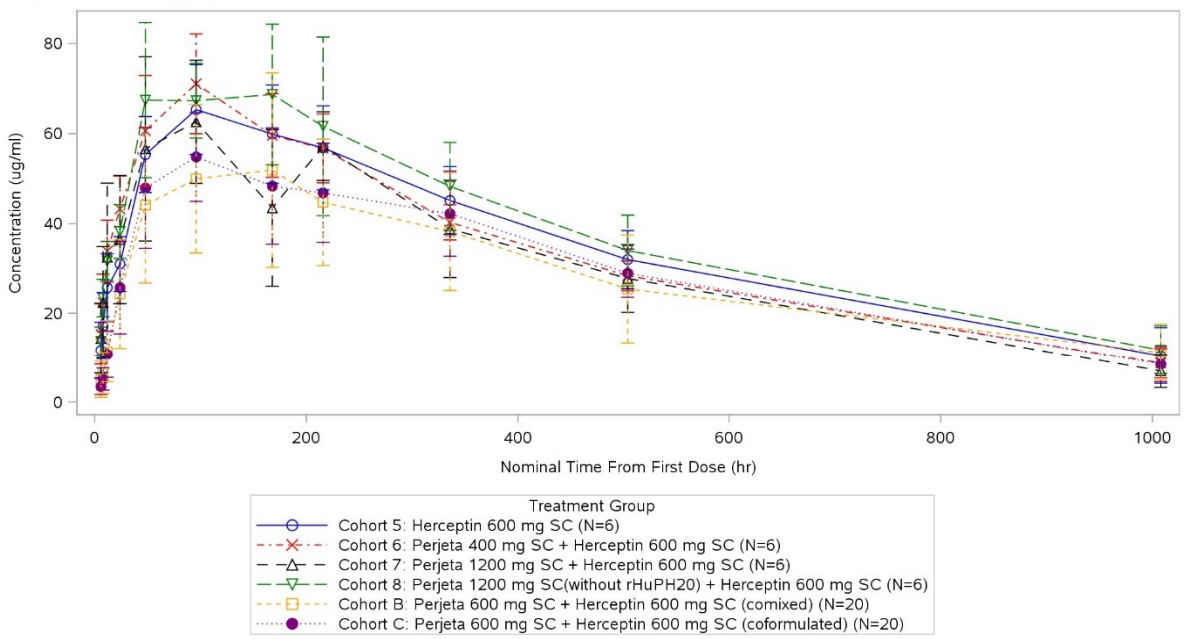
(1) 健康成人男性パート

トラスツズマブを健康成人に単回皮下投与した際の平均血清中トラスツズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.2-1に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1.2-1に示した。

トラスツズマブの皮下投与製剤は，海外で600 mg Q3W の用法用量で既に承認されていることから，1用量で検討を行った。健康成人に単回皮下投与した際の血清中トラスツズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは，単剤投与，ペルツズマブとの併用投与，rHuPH20の含有量の違いによらず，同程度の推移及び値を示した。

以上より，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。

図 2.7.2.2.3.1.2-1 健康成人及び早期乳癌患者の平均血清中トラスツズマブ濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt3514/p30185n/g_pkcg03_trast.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt3514/p30185n/reports/g_pkcg03_trast.pdf
11SEP2018 4:39

[5.3.3.2-1 p.513 g_pkcg03_trast を再掲]

表 2.7.2.2.3.1.2-1 健康成人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 5: SC trastuzumab 600 mg (n = 6)	65.6 (15.7)	32.0 (20.2)	8.85 (21.6)	1690 (24.8)
Cohort 6: Co-mixed pertuzumab 400 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	71.3 (15.6)	28.4 (11.6)	7.62 (9.30)	1580 (13.1)
Cohort 7: Co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	68.5 (17.6)	27.8 (27.2)	7.24 (8.39)	1440 (26.5)
Cohort 8: Co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n = 6)	73.6 (20.1)	34.0 (23.2)	7.85 (15.3)	1860 (26.6)

AUC_{inf} =area under the serum concentration-time curve for time 0 to infinity; C_{max} = maximum serum drug concentration; C_{min} = minimum serum drug concentration; CV = coefficient of variation; SC = subcutaneous.

[5.3.3.2-1 Table 8を改変]

(2) EBC 患者パート

EBC 患者に対して，ペルツズマブ製剤，トラスツズマブ製剤を用時混合調製後に単回皮下投与した際（コホート B），及び用時混合調製が不要なペルツズマブ，トラスツズマブ，rHuPH20混合皮下投与製剤を単回皮下投与した際（コホート C）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1.2-2に，平均トラスツズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.2-1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 2.7.2.2.3.1.2-2 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濃度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_{inf} =area under the serum concentration-time curve for time 0 to infinity; 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 8を改変]

2.7.2.2.3.1.3 rHuPH20の薬物動態

血漿中 rHuPH20濃度は，全ての採血時点において，定量下限未満であった。rHuPH20混合皮下投与製剤を単回皮下投与した際に，本成分が全身曝露する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.3.1.4 免疫原性

BO30185試験に登録された88例を対象にペルツズマブ，トラスツズマブ，rHuPH20の免疫原性を評価した。

(1) ペルツズマブの免疫原性

ペルツズマブの免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.2.3.1.4-1に示した。ペルツズマブ投与前

に ADA の発現は88例中2例（2.3%）にみられ，ペルツズマブ投与後は88例中27例（30.7%）にみられた。なお，投与前，投与後に関わらず，ADA 発現が認められた症例は，全例ペルツズマブが投与されたコホートであった。

(2) トラスツズマブの免疫原性

トラスツズマブの免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.2.3.1.4-2に示した。トラスツズマブ投与前に ADA の発現は88例中6例（6.8%）にみられ，トラスツズマブ投与後は88例中9例（10.2%）にみられた。投与前に発現がみられた6例の内，2例はペルツズマブ単剤が投与されたコホート1及び2の2例であり，投与後に発現がみられた9例の内，1例はペルツズマブ単剤が投与されたコホート1の症例であった。

(3) rHuPH20の免疫原性

rHuPH20の免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.2.3.1.4-3に示した。rHuPH20投与前に ADA の発現は87例中6例（6.9%）にみられ，rHuPH20投与後は88例中4例（4.5%）にみられた。なお，投与前，投与後に関わらず，ADA 発現が認められた症例は，全例 rHuPH20が投与されたコホートであった。

表 2.7.2.2.3.1.4-1 抗ペルツズマブ抗体の発現状況

	Cohort 1 (N = 6)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)	Cohort 8 (N = 6)	Cohort B (N = 20)	Cohort C (N = 20)	全例 (N = 88)
Baseline Prevalence of ADAs											
Baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	6	6	20	20	88
Patients with a positive sample at baseline	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
Patients with no positive samples at baseline	6	4	6	6	6	6	6	6	20	20	86
Post-Baseline Incidence of ADAs											
Post-baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	6	6	20	20	88
Patients positive for ADA	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	4 (20.0%)	9 (45.0%)	27 (30.7%)
Treatment-induced ADA	1	3	3	3	0	2	2	0	4	9	27
Treatment-enhanced ADA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients negative for ADA	5	3	3	3	6	4	4	6	16	11	61
Treatment unaffected	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2

ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)

Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s).

Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one post-baseline sample.

Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of post-baseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.

Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.

Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more post-baseline titer results that are at least 0.60 t.u. greater than the baseline titer result.

Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.

Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 0.60 t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.

For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.

[5.3.3.2-1 p.514 t_ata1pert.out を改変]

表 2.7.2.2.3.1.4-2 抗トラスツズマブ抗体の発現状況

	Cohort 1 (N = 6)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)	Cohort 8 (N = 6)	Cohort B (N = 20)	Cohort C (N = 20)	全例 (N = 88)
Baseline Prevalence of ADAs											
Baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	6	6	20	20	88
Patients with a positive sample at baseline	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	6 (6.8%)
Patients with no positive samples at baseline	5	5	6	6	5	6	6	6	19	18	82
Post-Baseline Incidence of ADAs											
Post-baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	6	6	20	20	88
Patients positive for ADA	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	6 (30.0%)	9 (10.2%)
Treatment-induced ADA	1	0	0	0	0	0	0	0	2	5	8
Treatment-enhanced ADA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Patients negative for ADA	5	6	6	6	6	6	6	6	18	14	79
Treatment unaffected	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	5

ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)

Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s).

Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one post-baseline sample.

Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of post-baseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.

Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.

Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more post-baseline titer results that are at least 4x greater than the baseline titer result.

Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.

Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 4x greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.

For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.

[5.3.3.2-1 p.519 t_ata1trast.out を改変]

表 2.7.2.2.3.1.4-3 抗 rHuPH20抗体の発現状況

	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)	Cohort 8 (N = 6)	Cohort B (N = 20)	Cohort C (N = 20)	全例 (N = 88)
Baseline Prevalence of ADAs										
Baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	5	20	20	87
Patients with a positive sample at baseline	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	6 (6.9%)
Patients with no positive samples at baseline	5	5	6	6	6	6	4	18	19	81
Post-Baseline Incidence of ADAs										
Post-baseline evaluable patients	6	6	6	6	6	6	6	20	20	88
Patients positive for ADA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	4 (4.5%)
Treatment-induced ADA	0	0	0	0	1	0	0	2	0	3
Treatment-enhanced ADA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Patients negative for ADA	6	6	6	6	5	6	6	17	20	84
Treatment unaffected	1	1	0	0	0	0	1	1	1	5

ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)

Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s).

Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one post-baseline sample.

Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of post-baseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.

Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.

Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more post-baseline titer results that are at least 0.60 t.u. greater than the baseline titer result.

Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.

Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 0.60 t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.

For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.

[5.3.3.2-1 p.524 t_ata1rhu.out を改変]

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

WO40324試験は，術前補助療法／術後補助療法における HER2陽性 EBC 患者を対象に，化学療法とペルツズマブ IV + トラスツズマブ IV 又は本剤（SC）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。予定登録被験者数は約500例とし，日本を含む国内外の19カ国（106施設）で実施した。

術前補助療法として，2週に1回投与で dose-dense ドキソルビシン + シクロホスファミド（ddAC）を4サイクル投与後にパクリタキセルを1週に1回12週間投与するレジメン，又は3週に1回投与でドキソルビシン + シクロホスファミド（AC）を4サイクル投与後にドセタキセルを3週に1回4サイクル投与するレジメンを治験責任医師の選択により実施した。

本試験では，被験者はペルツズマブ及びトラスツズマブの IV 群と SC 群いずれかに割り付けられ，パクリタキセル又はドセタキセルとの併用で3週に1回投与が4サイクル行われた。各投与群の用法用量は，表 2.7.2.2.3.2-1に示した。

表 2.7.2.2.3.2-1 WO40324試験におけるペルツズマブ，トラスツズマブの用法用量

		ペルツズマブ	トラスツズマブ	備考
IV 群	初回投与	840 mg 60分（± 10分）	8 mg/kg 90分（± 10分）	初回投与で忍容性が確認された場合，以降の維持投与では投与時間の短縮可能
	維持投与	420 mg 30分（± 10分）	6 mg/kg 30分（± 10分）	
SC 群	初回投与	1200 mg	600 mg	大腿に2 mL/min 以下の速度で初回投与は8分以上，その後は5分以上かけて皮下投与
	維持投与	600 mg	600 mg	

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

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について本剤（SC 群）と IV 群で非劣性を検証することを主要目的とした。また，副次的目的は，ペルツズマブと同様に血清中トラスツズマブ濃度について本剤（SC 群）と IV 群で非劣性を検証することである。

2.7.2.2.3.2.1 ペルツズマブの薬物動態

(1) サイクル7における C_{trough} の非劣性の検討

サイクル7における C_{trough} で本剤（SC 群）及び IV 群の非劣性を検討した結果を表 2.7.2.2.3.2.1-1に示した。

IV 群に対する SC 群の C_{trough} の幾何平均値の比（GMR）は1.22，両側90%信頼区間（90%CI）の下限値は1.14であり，非劣性マージンの0.8を上回ったため，ペルツズマブの静脈内投与時に対する本剤（SC）投与時のペルツズマブの C_{trough} の非劣性が検証された。

表 2.7.2.2.3.2.1-1 サイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} の要約統計量

	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]

(2) サイクル7における薬物動態解析

サイクル7におけるペルツズマブの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.2.3.2.1-2に示した。C_{trough} は SC 群が若干高値を示したものの，投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）は SC 群，IV 群で幾何平均値の比を算出した結果，1.00（90%CI：0.96～1.05）（5.3.5.1-1-1 Tabl 15）と同程度の値が得られ，定常状態の総曝露量は，SC 群，IV 群で大きく異ならないと考えられた。

また，ペルツズマブの初回申請資料の2.6.2.2.2.1に記載の通り，非臨床薬効薬理試験よりペルツズマブの目標 C_{trough} は5～25 μg/mL とされており，SC 群の C_{trough} は全ての症例で25 μg/mL を超えていた。

表 2.7.2.2.3.2.1-2 サイクル7におけるペルツズマブの薬物動態パラメータ

群	PK パラメータ	N[a]	Mean	SD	CV (%)	Geo Mean	Median	Min	Max
IV 群	AUC_{tau} (day•μg/mL)	202	2520	610	24.2	2440	2520	275	4840
	C_{max} (μg/mL)	202	238	85.0	35.8	229	226	83.6	919
	T_{max} (day)	202	0.345	0.818	237	0.070	0.0278	0.0201	6.95
	C_{trough} (μg/mL)	203	78.5	26.8	34.1	72.4	76.6	0.5	180.0
SC 群	AUC_{tau} (day•μg/mL)	206	2530	663	26.2	2440	2500	1020	4830
	C_{max} (μg/mL)	206	158	40.1	25.3	153	157	60.2	280
	T_{max} (day)	206	4.35	2.75	63.2	3.70	3.82	0.785	21.1
	C_{trough} (μg/mL)	206	93.7	31.5	33.6	88.7	88.1	30.2	201.0

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_{max}：最高血清中薬物濃度，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間，AUC_{tau}：投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（tau = 21日）※AUC_{last}（0時間から最終測定時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）と同義である，
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，CV：変動係数
[a] IV 群の1例は，サイクル7では Day21の血清中ペルツズマブ濃度（C_{trough}）のみデータが得られた

[5.3.5.1-1-1 Table 9, Table 11を改変]

(3) 初回投与時（サイクル5）における薬物動態解析

化学療法（ddAC 又は AC）が実施された後にペルツズマブが初回投与された際の C_{trough} を表 2.7.2.2.3.2.1-3に示した。

初回投与量として，SC 群では1200 mg，IV 群では840 mg が投与されたが，平均値 ± 標準偏

差は SC 群が85.5 ± 29.5 μg/mL，IV 群が77.7 ± 24.0 μg/mL と若干 SC 群が高値を示した。

表 2.7.2.2.3.2.1-3　ペルツズマブ初回投与後の C_{trough} の要約統計量

	IV 群 N = 200	SC 群 N = 204
Mean (μg/mL)	77.7	85.5
Geometric mean (μg/mL)	74.4	78.4
Median (μg/mL)	75.3	83.6
Range (μg/mL)	31.9～210	0.05～243
SD (μg/mL)	24.0	29.5
CV (%)	30.9	34.5

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，CV：変動係数，SD：標準偏差

[5.3.5.1-1-1 Table 17, p.628 t_pkc_pert を改変]

2.7.2.2.3.2.2　トラスツズマブの薬物動態

(1) サイクル7における C_{trough} の非劣性の検討

サイクル7における C_{trough} で本剤（SC 群）及び IV 群の非劣性を検討した結果を表 2.7.2.2.3.2.2-1に示した。

IV 群に対する SC 群の C_{trough} の GMR は1.33，両側90%CI の下限値は1.24であり，非劣性マージンの0.8を上回ったため，トラスツズマブの静脈内投与時に対する本剤（SC）投与時のトラスツズマブの C_{trough} の非劣性が検証された。

表 2.7.2.2.3.2.2-1　サイクル7におけるトラスツズマブ C_{trough} の要約統計量

	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) サイクル7における薬物動態解析

サイクル7におけるトラスツズマブの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.2.3.2.2-2に示した。C_{trough} は SC 群が若干高値を示したものの，AUC_{tau} は SC 群，IV 群で幾何平均値の比を算出した結果，1.04（90%CI：0.99～1.09）（5.3.5.1-1-3 Table 16）と同程度の値が得られ，定常状態の総曝露量は，SC 群，IV 群で大きく異ならないと考えられた。

また，Pegram[1)] らの報告の様に，非臨床薬効薬理試験よりトラスツズマブの目標トラフ血清中濃度は20 μg/mL とされており，SC 群の C_{trough} は多くの症例が20 μg/mL を超えていた。

表 2.7.2.2.3.2.2-2 サイクル7におけるトラスツズマブの薬物動態パラメータ

群	PK パラメータ	N[a]	Mean	SD	%CV	Geo Mean	Median	Min	Max
IV 群	AUC_{tau} (day•μg/mL)	202	1690	406	24	1640	1630	236	2780
	C_{max} (μg/mL)	202	180	66.7	37.1	171	167	22.1	706
	T_{max} (day)	202	0.398	1.66	418	0.0674	0.0278	0.0174	22
	C_{trough} (μg/mL)	203	47.1	16.3	34.7	43.2	45.8	0.500	95.2
SC 群	AUC_{tau} (day•μg/mL)	206	1780	513	28.9	1700	1730	668	3500
	C_{max} (μg/mL)	206	116	32.4	27.9	111	114	40.5	215
	T_{max} (day)	206	4.45	2.71	60.7	3.89	3.84	0.795	21.9
	C_{trough} (μg/mL)	206	61.6	22.8	37.0	57.5	57.9	16.5	150

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_{max}：最高血清中薬物濃度，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間，AUC_{tau}：投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（tau＝21日），AUC_{last}（0時間から最終測定時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）と同義である，
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，CV：変動係数
[a] IV 群の1例は，サイクル7では Day21の血清中トラスツズマブ濃度（C_{trough}）のみデータが得られた
[5.3.5.1-1-3 Table 10, Table 13を改変]

(3) 初回投与時（サイクル5）における薬物動態解析

化学療法（ddAC 又は AC）が実施された後にトラスツズマブが初回投与された際の C_{trough} を表 2.7.2.2.3.2.2-3に示した。

SC 群では600 mg，IV 群では8 mg/kg が投与されたが，平均値 ± 標準偏差は SC 群が31.1 ± 16.4 μg/mL，IV 群が34.9± 14.5 μg/mL と若干 IV 群が高値を示した。

表 2.7.2.2.3.2.2-3 トラスツズマブ初回投与後の C_{trough} の要約統計量

	IV 群 N = 199	SC 群 N = 204
Mean (μg/mL)	34.9	31.1
Geometric mean (μg/mL)	32.2	27.0
Median (μg/mL)	33.1	29.3
Range (μg/mL)	0.0500～161	0.0500～174
SD (μg/mL)	14.5	16.4
CV (%)	41.5	52.9

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，CV：変動係数，SD：標準偏差
[5.3.5.1-1-3 Table 18, 5.3.5.4-2 p.8, p.10 t_pkc_trast を改変]

2.7.2.2.3.2.3 免疫原性

(1) ペルツズマブの免疫原性

ペルツズマブの ADA の発現状況を表 2.7.2.2.3.2.3-1に示した。ベースラインにおいて ADA 評価が可能であった症例でのペルツズマブ投与前の ADA の発現率は，IV 群で250例中11例（4.4%），SC 群で245例中10例（4.1%）であり，ペルツズマブ投与後の ADA の発現率は IV 群で237例中7例（3.0%），SC 群は231例中11例（4.8%）で，投与群による違いはみられなかった。

表 2.7.2.2.3.2.3-1 抗ペルツズマブ抗体の発現状況

ADA to pertuzumab	IV 群 (N = 252)	SC 群 (N = 248)	全例 (N = 500)
Baseline Prevalence of ADAs			
Baseline evaluable patients	250	245	495
Patients with a positive sample at baseline	11 (4.4%)	10 (4.1%)	21 (4.2%)
Patients with no positive samples at baseline	239	235	474
Post-Baseline Incidence of ADAs			
Post-baseline evaluable patients	237	231	468
Patients positive for ADA	7 (3.0%)	11 (4.8%)	18 (3.8%)
Treatment-induced ADA	7	11	18
Treatment-enhanced ADA	0	0	0
Patients negative for ADA	230	220	450
Treatment unaffected	11	9	20

ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)
Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s)
Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one postbaseline sample
Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of postbaseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.
Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.
Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more postbaseline titer results that are at least 0.60 t.u. greater than the baseline titer result.
Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.
Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 0.60 t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.
For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.
IV = Intravenous; SC = Subcutaneous

[5.3.5.1-1-1 Table 54を改変]

また，ADA 発現有無別のサイクル7における C_{trough} の要約統計量を表 2.7.2.2.3.2.3-2に示した。SC 群における血清中ペルツズマブ濃度は，ADA 発現有無によらず，大きく異ならなかった。ADA 発現陽性患者においても，C_{trough} は非臨床薬効薬理試験より設定された有効血中濃度域である20 μg/mL を超えていた。

表 2.7.2.2.3.2.3-2 ADA 発現有無別の血清中ペルツズマブ濃度の要約統計量

ADA to pertuzumab	Cycle 7 (Pre-dose Cycle 8) Pertuzumab C_{trough} (μg/mL)					
	IV 群 (N = 198)			SC 群 (N = 200)		
	N	Mean (SD)	Range	N	Mean (SD)	Range
ADA-positive	5	56.0 (27.0)	(23.8, 85.8)	8	90.6 (34.0)	(52.0, 162)
ADA-negative	193	80.0 (28.1)	(0.536, 197)	192	93.6 (30.8)	(30.2, 201)

ADA = anti-drug antibody; C_{trough} = steady-state trough concentration; IV = intravenous; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[5.3.5.1-1-1 Table 57を改変]

(2) トラスツズマブの免疫原性

トラスツズマブの ADA の発現状況を表 2.7.2.2.3.2.3-3に示した。ベースラインにおいて ADA 評価が可能であった症例でのトラスツズマブ投与前の ADA の発現率は，IV 群で250例中2例（0.8%），SC 群で245例中4例（1.6%）であり，トラスツズマブ投与後の ADA の発現率は IV 群で237例中1例（0.4%），SC 群は232例中2例（0.9%）で，投与群による違いはみられなかった。

表 2.7.2.2.3.2.3-3 抗トラスツズマブ抗体の発現状況

ADA to trastuzumab	IV 群 (N = 252)	SC 群 (N = 248)	全例 (N = 500)
Baseline Prevalence of ADAs			
Baseline evaluable patients	250	245	495
Patients with a positive sample at baseline	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
Patients with no positive samples at baseline	248	241	489
Post-Baseline Incidence of ADAs			
Post-baseline evaluable patients	237	232	469
Patients positive for ADA	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
Treatment-induced ADA	1	2	3
Treatment-enhanced ADA	0	0	0
Patients negative for ADA	236	230	466
Treatment unaffected	2	3	5

ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)
Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s)
Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one postbaseline sample
Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of postbaseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.
Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.
Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more postbaseline titer results that are at least 0.60 t.u. greater than the baseline titer result.
Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.
Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 0.60 t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.
For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.
IV = Intravenous; SC = Subcutaneous

[5.3.5.1-1-1 Table 55を改変]

また，ADA 発現有無別のサイクル7における C_{trough} の要約統計量を表 2.7.2.2.3.2.3-4に示した。ADA 発現症例が IV 群，SC 群共に1例のみであり，評価は困難であるが，血清中トラスツズマブ濃度の著しい低下はみられておらず，ADA の発現率自体も少ないことから，臨床的な影響は少ないと考えられた。

表 2.7.2.2.3.2.3-4 ADA 発現有無別の血清中トラスツズマブ濃度の要約統計量

ADA to trastuzumab	Cycle 7 (Pre-dose Cycle 8) Trastuzumab C_{trough} (μg/mL)					
	IV 群 (N = 198)			SC 群 (N = 201)		
	N	Mean (SD)	Range	N	Mean (SD)	Range
ADA-positive	1	55.2 (NE)	(55.2,55.2)	1	40.1 (NE)	(40.1,40.1)
ADA-negative	197	47.7 (20.7)	(0.527,227)	200	61.7 (22.8)	(16.5, 150)

ADA = anti-drug antibody; C_{trough} = steady-state trough concentration; IV = intravenous; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

NE: not evaluable

[5.3.5.1-1-3 Table 58を改変]

(3) rHuPH20の免疫原性

rHuPH20を含有する SC 群における，rHuPH20の ADA の発現状況を表 2.7.2.2.3.2.3-5に示した。ベースラインにおいて ADA 評価が可能であった症例での rHuPH20投与前の ADA の発現

率は，233例中14例（6.0%）であり，rHuPH20投与後の ADA の発現率は SC 群で225例中2例（0.9%）であり，rHuPH20の ADA 発現率は低いと考えられた。

表 2.7.2.2.3.2.3-5　抗 rHuPH20抗体の発現状況

ADA to rHuPH20	SC 群 (N = 248)
Baseline Prevalence of ADAs	
Baseline evaluable patients	233
Patients with a positive sample at baseline	14 (6.0%)
Patients with no positive samples at baseline	219
Post-Baseline Incidence of ADAs	
Post-baseline evaluable patients	225
Patients positive for ADA	2 (0.9%)
Treatment-induced ADA	2
Treatment-enhanced ADA	0
Patients negative for ADA	223
Treatment unaffected	13

rHuPH20 = Recombinant Human Hyaluronidase, ADA = Anti-Drug Antibody (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibody)
Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s)
Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one postbaseline sample
Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of postbaseline evaluable patients determined to have treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.
Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.
Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more postbaseline titer results that are at least 4x t.u. greater than the baseline titer result.
Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.
Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all postbaseline titer results are less than 4x t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.
For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.
SC = Subcutaneous

[5.3.5.1-1-1 Table 56を改変]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 WO40324試験の用量設定の妥当性

2.7.2.3.1.1 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 PPK モデルを構築し，ペルツズマブ静脈内投与の初回用量（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。

PPK モデルを用いて第III相臨床試験（一群250例規模の試験）を400回シミュレーションし，定常状態における C_{trough} 及び AUC について，静脈内投与時に対する皮下投与時の GMR を算出した。ペルツズマブの静脈内投与量は既承認の維持用量である420 mg を用い，ペルツズマブの皮下投与量を400 mg，500 mg，550 mg，600 mg，又は700 mg と変えてシミュレーションを行い，GMR の90%CI の下限が0.8以上となる確率を表 2.7.2.3.1.1-1に示した。

表 2.7.2.3.1.1-1 ペルツズマブ皮下投与時の静脈内投与時に対する薬物動態パラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間下限値が0.8以上となる確率

薬物動態パラメータ	ペルツズマブ皮下投与量 (mg)				
	400	500	550	600	700
$C_{trough,ss}$	<0.01	0.78	0.99	>0.99	>0.99
AUC_{ss}	<0.01	0.70	0.97	>0.99	>0.99

$C_{trough,ss}$ = 定常状態における血清中トラフ濃度；AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積

[参考文献2) Table 3を改変]

シミュレーションの結果，皮下投与量を550 mg 以上とした場合に420 mg 静脈内投与時に対して，高い確率で非劣性を示す事が出来ると示唆された。患者対象である WO40324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，皮下投与量として600 mg（静脈内投与の約1.4倍）を設定した。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。

2.7.2.3.1.2 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。海外の第 III 相臨床試験（BO22227試験）では，トラスツズマブ静脈内投与時の初回用量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[3)]。以上より，WO40324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。

2.7.2.3.2 ペルツズマブの母集団薬物動態解析

2.7.2.3.2.1 ペルツズマブの母集団薬物動態モデル

ペルツズマブの PPK モデルは，ペルツズマブの初回申請時に構築したペルツズマブ静脈内投与時の PPK モデルに基づき，WO40324試験で得られた薬物濃度データを用いて，本剤を皮下投与したときのペルツズマブの最終モデルを更新した。

PPK 解析の概要及び結果を以下に記載した。

1) ペルツズマブの PPK モデルの概要

WO40324試験の IV 群246例，SC 群243例の計489例の EBC 患者から得られた5180点の薬物濃度データを用いて，ペルツズマブ皮下投与時及び静脈内投与時のペルツズマブ薬物動態を同時

に記述する PPK モデルを構築した結果，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。

次に，表 2.7.2.3.2.1-1に示す因子について，以下の手順で共変量探索を実施した。なお，初回申請時の PPK モデルで共変量として組み込まれていた全身クリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対する除脂肪体重（LBW）及び CL に対する血清アルブミンについては，事前に PPK モデルに組み込んだ。共変量探索の結果，CL に対して LBW，血清アルブミン及び地域が，V_c 及び V_p に対して LBW が統計学的に有意な共変量として選択されたが，その他の因子は共変量として選択されなかった。

表 2.7.2.3.2.1-1 共変量探索で検討した変数

連続データ	人口統計学的特性：年齢，除脂肪体重 臨床検査値：ALT，AST，血清総ビリルビン，血清アルブミン，アルカリフォスファターゼ，血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス
離散データ	人口統計学的特性：性別，人種[*1]，地域[*2] 疾患関連因子：併用化学療法剤[*3]，臨床病期[*4]，エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体[*5]，ECOG [*6]

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; ECOG = eastern cooperative oncology group
*1 人種：白人／アジア人／アフリカ人／アメリカ人／その他
*2 地域：アジア／アジア以外
*3 併用化学療法剤：AC + docetaxel／ddAC + paclitaxel
*4 臨床病期：II～IIIA／IIIB-IIIC
*5 エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体：陽性／陰性／不明
*6 ECOG：0／1／欠測

Final model における PPK パラメータの推定値を表 2.7.2.3.2.1-2に示した。CL は0.163 L/day（Relative Squared Error [RSE]：5.81%），V_c は2.77 L（RSE：3.15%），コンパートメント間クリアランス（Q）は0.616 L/day（RSE：5.23%）及び V_p は2.49 L（RSE：7.69%）であり，CL，V_c 及び V_p の個体間変動（CV%）はそれぞれ23.5%，34.8%及び25.6%であった。また，生物学的利用率（F）は0.712，吸収速度定数（ka）は0.348 1/day，個別推定値から算出した消失相半減期は24.3日であった。

表 2.7.2.3.2.1-2 ペルツズマブを皮下投与したときの PPK パラメータの推定値

Parameter	Parameter description	Estimate	RSE for Estimate (%)	IIV (CV%)	RSE for IIV (%)	Shrinkage (%)
θ_1	Clearance, CL (L/day)	0.163	5.81	23.5	48.8	14.4
θ_2	Central Volume, V_c (L)	2.77	3.15	34.8	7.52	11.2
θ_3	Inter-compartmental Clearance, Q (L/day)	0.616	5.23	–	–	–
θ_4	Peripheral Volume, V_p (L)	2.49	7.69	25.6	7.93	49.7
θ_5	Apparent first-order absorption rate, ka (1/day)	0.348	7.72	–	–	–
θ_6	Bioavailability (F)	0.712	16.0	17.8	1.10	50.2
Residual Error						
θ_7	Proportional residual error - SC (%)	0.155	4.32	–	–	10.1
θ_8	Proportional residual error - IV (%)	0.175	4.41	–	–	10.1
Covariates						
θ_9	Albumin on CL	-0.629	33.1	–	–	–
θ_{10}	Lean body weight on CL	1.25	13.4	–	–	–
θ_{11}	Lean body weight on V_c	0.839	17.9	–	–	–
θ_{12}	Lean body weight on V_p	0.716	33.1	–	–	–
θ_{13}	Change of CL in Asian region	0.123	31.0	–	–	–
Half-life (day)		24.3	–	28.2	–	–

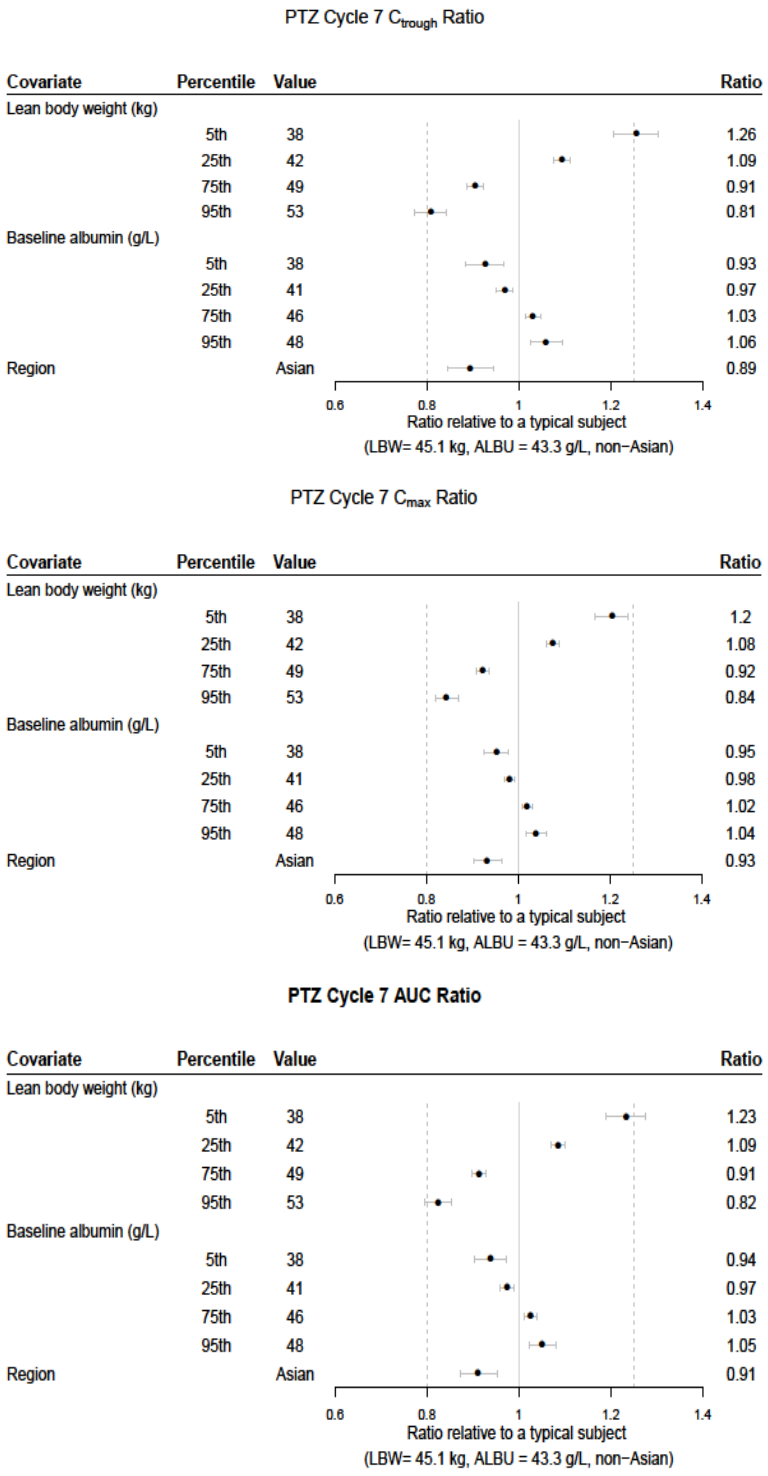
Note: CV = coefficient of variation, IIV = inter-individual variability, IV = intravenous, RSE = relative squared error, SC = subcutaneous.
Half-life estimate is calculated from typical parameter values. The half-life IIV is calculated from posthoc estimates.
[5.3.3.5-1-1 Table 4-4を改変]

2) ペルツズマブの曝露量に及ぼす共変量の影響の感度分析

本剤反復投与後のペルツズマブの曝露量（C_{trough}，AUC，C_{max}）に及ぼす共変量の影響を検討した。サイクル7におけるペルツズマブ曝露量予測値への共変量の影響を検討した結果を図2.7.2.3.2.1-1に示した。

LBW 及び血清アルブミンがそれぞれ集団の中央値の患者，及び地域が「アジア以外」の患者を標準的な患者として，ペルツズマブの曝露量予測値について，標準的な患者に対する共変量の様々な値を持つ患者の比を推定した結果，LBW が集団の5パーセンタイルに相当する38 kgの患者における C_{trough} の比の点推定値が生物学的同等性の基準である0.8～1.25の範囲から僅かに外れたが，その他の条件ではすべて0.8～1.25の範囲内にあり，ペルツズマブの曝露量に対する共変量の影響は臨床的に大きくはないことが示唆された。

図 2.7.2.3.2.1-1 サイクル7におけるペルツズマブ曝露量予測値への共変量の影響を検討したフォレストプロット（WO40324試験）



Note: ALBU = albumin, AUC = area under the curve for a dosing interval (tau=21), Cmax = maximum concentration, Ctrough = trough concentration, LBW =lean body weight, PTZ = pertuzumab. Points represent the estimated exposure ratio for the patient with indicated covariate value relative to the typical patient with LBW = 45.1 kg, ALBU=43.3 g/L, non-Asian, receiving a dose of 1200 mg in Cycle 5 and 600 mg in Cycle 6 and 7 of pertuzumab as FDC SC administration. The horizontal bars represent 90% confidence intervals. The vertical dashed lines at 0.8 and 1.25 indicate standard bioequivalence ratio bounds. The vertical line at 1 indicates a null effect.

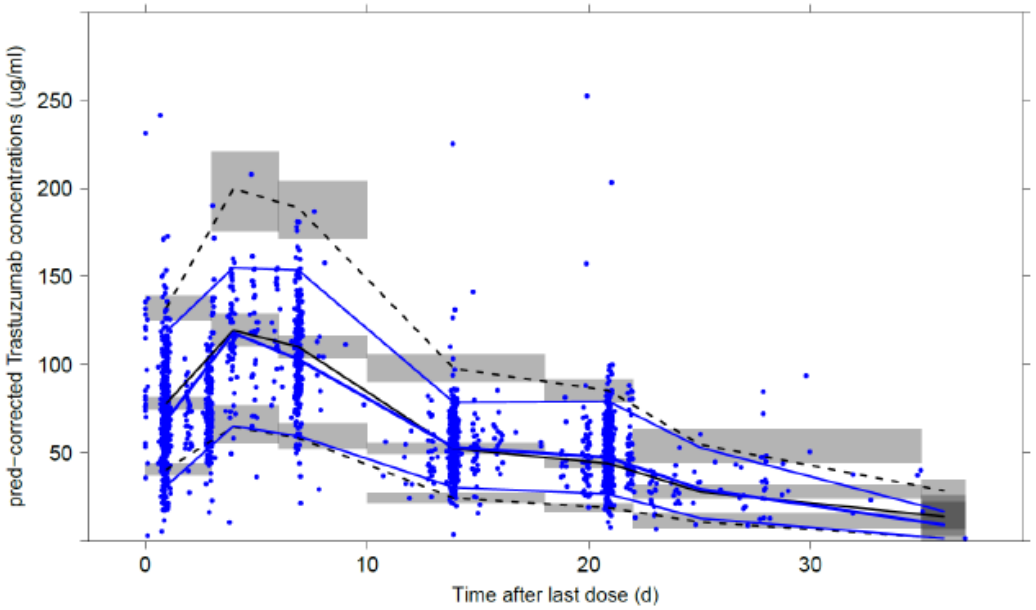
[5.3.3.5-1-1 Figure 4-16を再掲]

2.7.2.3.3 トラスツズマブの母集団薬物動態解析

WO40324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 PPK モデル[4)]への当てはまり度合いを検討した。WO40324試験で得られた血清中トラスツズマブ濃度を用いた Predicition-Corrected Visual Predictive Check の結果を図 2.7.2.3.3-1に示した。

WO40324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 PPK 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 PPK 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の当てはまりが良い事から，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。

図 2.7.2.3.3-1 トラスツズマブ PPK モデルを用いて実施した本剤皮下投与時の血清中トラスツズマブ濃度実測値の Prediction-Corrected Visual Predictive Check



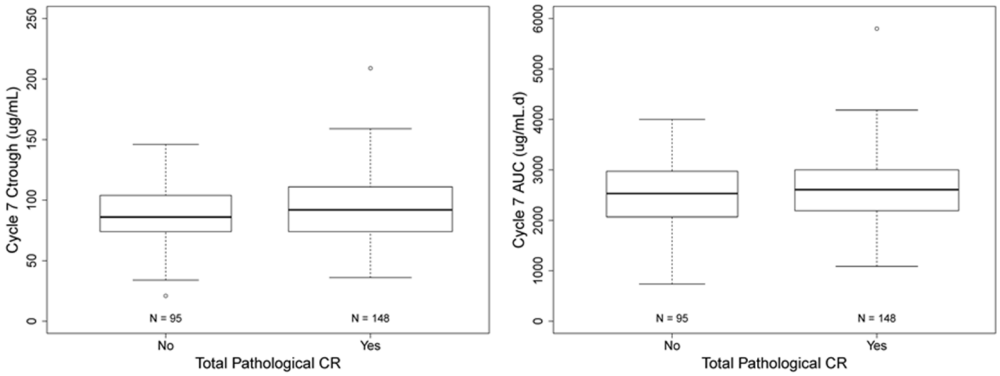
Note: Blue dots = trastuzumab observed concentrations after PH FDC SC administration in FeDeriCa patients. Blue lines = 5th, 50th and 95th percentiles of trastuzumab observed concentrations. Black lines = 5th, 50th and 95th percentiles of trastuzumab simulations based on HANNAH model. Gray bands = 95% prediction interval for corresponding black lines based on 1000 simulations.
Source: 2020-10-15-TDM-DDI_update.R

[5.3.3.5-1-2 Figure D を再掲]

2.7.2.3.4 ペルツズマブの曝露量と有効性との関連

WO40324試験における本剤皮下投与群（SC 群）の243例について，全病理学的完全奏効（tpCR）とペルツズマブ曝露量予測値との関連を検討した。tpCR 別のサイクル7におけるペルツズマブの C_{trough} 及び AUC の予測値を図 2.7.2.3.4-1に示した。tpCR と判定された被験者の C_{trough} 予測値は92 µg/mL，AUC 予測値は2607 µg•day/mL，非 tpCR と判定された被験者の C_{trough} 予測値は86 µg/mL，AUC 予測値は2532 µg•day/mL と，tpCR と判定された被験者の曝露量が，僅かに高い値であった。

図 2.7.2.3.4-1 tpCR 別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値



Note: AUC = area under the curve over one dosing cycle, C_{trough} = trough concentration, CR = complete response. Boxplots indicate the median (solid horizontal line), the interquartile range (box), the extreme point within 1.5 times the interquartile range (whiskers) and points outside the whiskers. N indicates the number of patients per total pathological CR response. The width of the box reflects N.

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-24を再掲]

サイクル7におけるペルツズマブの C_{trough} 予測値を4分割した tpCR の奏効被験者数及び奏効率を表 2.7.2.3.4-1に示した。若干であるが，C_{trough} 予測値が高いほど奏効率が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.2.3.4-1 サイクル7におけるペルツズマブの C_{trough} 予測値で4分割したサブグループ別の tpCR 被験者数及び tpCR 率

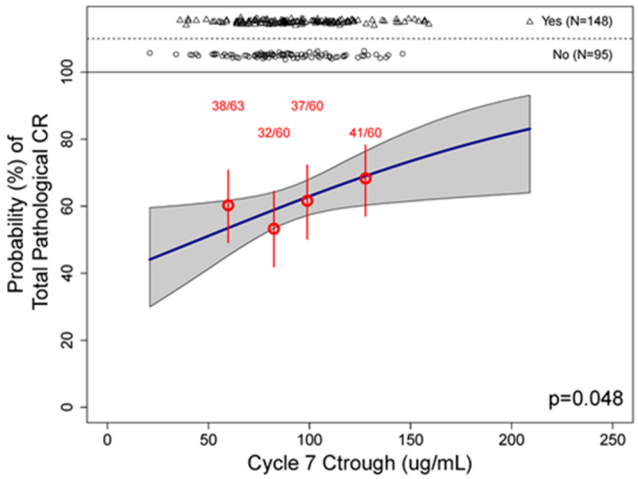
	Model predicted Pertuzumab Cycle 7 C_{trough} values (µg/mL)				
	Q1 (N = 63)	Q2 (N = 60)	Q3 (N = 60)	Q4 (N = 60)	All (N = 243)
C_{trough} (µg/mL) Median (Range)	64 (21～74)	82 (75～89)	98 (90～109)	122 (110～209)	89 (21～209)
tpCR N(%) [95% CI]	38 (60.3%) [48.2%, 72.4%]	32 (53.3%) [40.7%, 66.0%]	37 (61.7%) [49.4%, 74.0%]	41 (68.3%) [56.6%, 80.1%]	148 (60.9%) [54.8%, 67.0%]

Note: Q1 to Q4 = model-predicted pertuzumab Cycle 7 Ctrough quartile 1 through 4, Q1: 21 to 74 µg/mL, Q2: 75 to 89 µg/mL, Q3: 90 to 109 µg/mL, Q4: 110 to 209 µg/mL, tpCR = total pathological complete response. Median [range] shown for quartiles of model predicted pertuzumab Cycle 7 C_{trough}. Tabulated values are count (%).

[5.3.3.5-1-1 Table 4-13及び Table 4-15を改変]

また，ペルツズマブ曝露量予測値と tpCR 率を用いた曝露量-反応関係のロジスティック回帰分析の結果を図 2.7.2.3.4-2に示した。曝露量依存的に tpCR 率が上昇する傾向が示唆されたが，更に多変量解析で検討したところ，ベースライン時のエストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体の発現情報を含めた多変量解析では，曝露量依存的に tpCR 率が上昇する傾向は示唆されなかった（p=0.069）。

図 2.7.2.3.4-2 ペルツズマブ曝露量予測値と tpCR 率を用いた曝露量-反応関係の単変量線形ロジスティック回帰分析



Note: Ctrough = trough concentration, CR = complete response. Points along the top of the plot indicate model predicted Cycle 7 pertuzumab trough concentration and tpCR response in each patient. Red points are tpCR rates stratified by trough quartiles, plotted at the mean trough level per quartile. Vertical error bars indicate 90% confidence intervals. Numbers above the vertical bars indicate the number of patients with tpCR versus without. The solid line is the linear logistic regression fit to tpCR versus trough concentration. The shaded region is the 90% confidence interval of the model fit. The p-value is the significance level of the slope of the regression fit.

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-25を再掲]

以上より，WO40324試験の本剤皮下投与群（SC 群）において認められた曝露量の範囲内では，ペルツズマブの曝露量と有効性の間には明確な関連性はみられず，初回用量1200 mg，維持用量600 mg で一定の有効性が得られると考えられた。

2.7.2.3.5 ペルツズマブの曝露量と安全性との関連

(1) ペルツズマブ曝露量予測値と安全性との関連（主要解析時［データカットオフ日：2019年7月4日］）

WO40324試験における本剤皮下投与群（SC 群）の243例について，安全性とペルツズマブ曝露量予測値との関連を検討した。安全性の指標として，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，Grade 3以上の下痢，Grade 3以上の好中球数減少症，心毒性，治験薬の投与24時間以内に発現した薬剤投与に伴う反応，治験薬投与に関連した過敏症及びアナフィラキシーとした。

ペルツズマブの C_{max} 予測値の四分位数で4分割したサブグループ別の有害事象発現の頻度と発現率を表 2.7.2.3.5-1に，有害事象発現有無別のサイクル7におけるペルツズマブの C_{max} 予測値及び AUC 予測値を図 2.7.2.3.5-1に示した。

また，ペルツズマブ曝露量と Grade 3以上の有害事象発現状況を用いた曝露量-反応関係のロジスティック回帰分析の結果を図 2.7.2.3.5-2に示した。曝露量と有害事象発現の間に明確な関連性はみられなかった。

表 2.7.2.3.5-1 ペルツズマブの C_{max} 予測値の四分位数で4分割したサブグループ別の有害事象発現の頻度と発現率（サイクル7）

	Model Predicted Pertuzumab Cycle 7 C_{max} Quartile (μg/mL)				
	Q1 (N = 61)	Q2 (N = 61)	Q3 (N = 62)	Q4 (N = 59)	All (N = 243)
Median C_{max}, μg/mL (Range)	112 (51～127)	139 (128～150)	164 (151～178)	197 (180～336)	150 (51～336)
Grade ≥3 AE	13 (21.3%)	24 (39.3%)	14 (22.6%)	19 (32.2%)	70 (28.8%)
SAE	7 (11.5%)	9 (14.8%)	5 (8.1%)	4 (6.8%)	25 (10.3%)
Grade ≥3 Diarrhea	2 (3.3%)	5 (8.2%)	3 (4.8%)	3 (5.1%)	13 (5.35%)
Grade ≥3 Neutropenia	5 (8.2%)	13 (21.3%)	5 (8.1%)	10 (16.9%)	33 (13.6%)
Cardiac Toxicity	7 (11.5%)	5 (8.2%)	7 (11.3%)	3 (5.1%)	22 (9.1%)
IRR (any grade) within 24-hr related to PH FDC SC	5 (8.2%)	6 (9.8%)	10 (16.1%)	3 (5.1%)	24 (9.9%)
Hypersensitivity/anaphylaxis (any grade) related to PH FDC SC	2 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.8%)

Note: AE = adverse event, C_{max} = maximum concentration, IRR = injection-related reaction, PH FDC SC = Pertuzumab (Perjeta) / Trastuzumab (Herceptin) fixed dose combination SC, Q1 to Q4 = model predicted Pertuzumab Cycle 7 C_{max} quartile 1 through 4, Q1: 51 to 127 μg/mL, Q2: 128 to 150 μg/mL, Q3: 151 to 178 μg/mL, Q4: 180 to 336 μg/mL. Tabulated values are count (%).

[5.3.3.5-1-1 Table 4-18を改変]

図 2.7.2.3.5-1 有害事象発現有無別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値

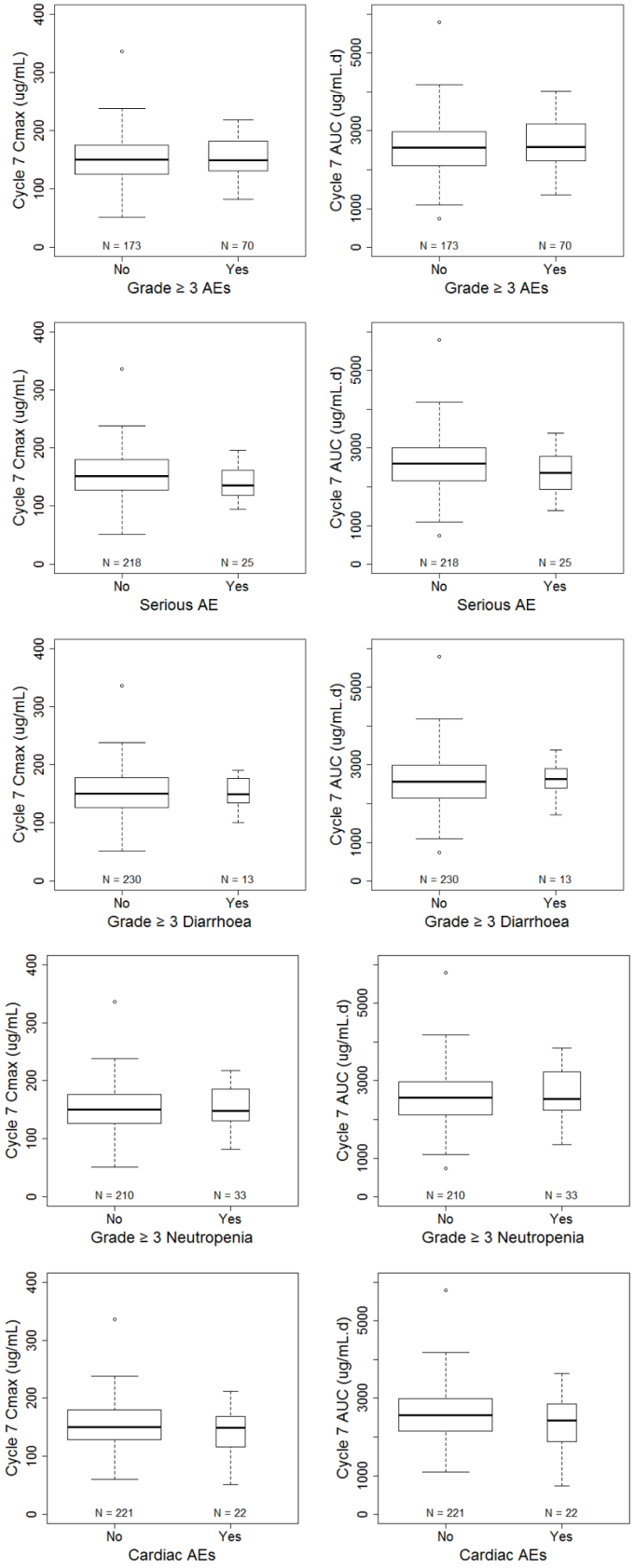
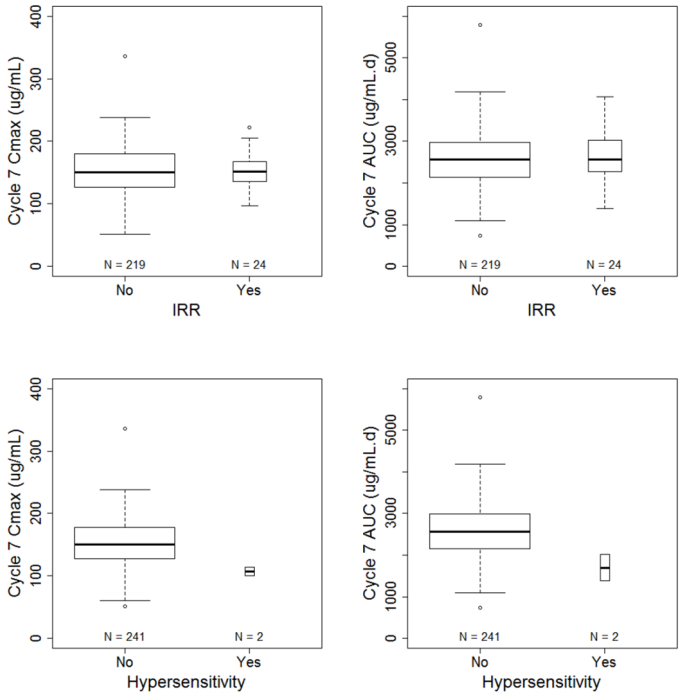


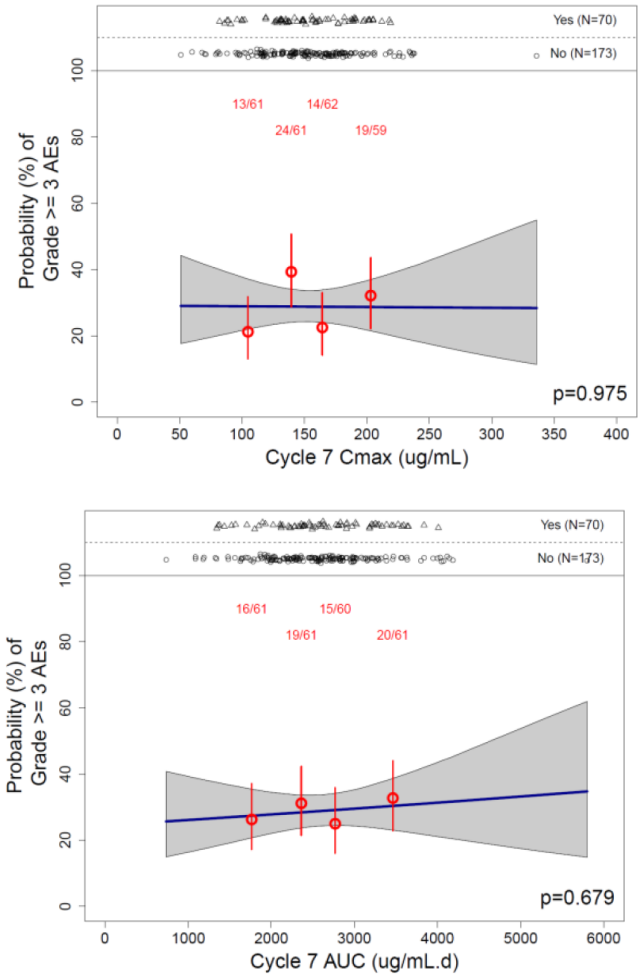
図 2.7.2.3.5-1 有害事象発現有無別のサイクル7におけるペルツズマブ曝露量の予測値（続）



Note: AE = adverse event, AUC = area under the curve over one dosing cycle, C_{max} = maximum Cycle 7 pertuzumab concentration, Grade ≥ 3 = grade 3 or greater, IRR = injection-related reaction. Boxplots indicate the median (solid horizontal line), the interquartile range (box), the extreme point within 1.5 times the interquartile range (whiskers) and points outside the whiskers. N indicates the number of patients per response. The width of the box reflects N.

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-26を再掲]

図 2.7.2.3.5-2 ペルツズマブ曝露量予測値と Grade 3以上の有害事象発現状況を用いた曝露量-反応関係の単変量線形ロジスティック回帰分析



Note: AE = adverse event, AUC = area under the curve over one dosing cycle, Cmax = maximum Cycle 7 pertuzumab concentration, Grade ≥ 3 = grade 3 or greater. Grade ≥ AE versus Cycle 7 C_{max} (left) or Cycle 7 AUC (right). Points along the top of the plot indicate model predicted Cycle 7 pertuzumab exposures and Grade 3+ AE event in each patient. Red points are event rates stratified by exposure quartiles, plotted at the mean exposure level per quartile. Vertical error bars indicate 90% confidence intervals. Numbers above the vertical bars indicate the number of patients with a Grade 3+ AE versus without. The solid line is the linear logistic regression fit. The shaded region is the 90% confidence interval of the model fit. The p-value is the significance level for the slope of the linear regression fit.

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-27を再掲]

(2) ペルツズマブの C_{trough} と安全性との関連（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］）

WO40324試験における本剤皮下投与群（SC 群）において，ペルツズマブのサイクル7の C_{trough}（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（全体集団，日本部分集団）を安全性フォローアップデータに基づいて作成し，表 2.7.2.3.5-2 及び表 2.7.2.3.5-3に示した。全体集団においては，曝露量と有害事象発現頻度に明確な関連性は認められなかった。なお，Missing 症例42例は PK データが得られていない症例であった（14例はサイクル8に未到達，28例は PK プロトコルからの逸脱［検体採取スケジュール，投与スケジュール等］のため）。Missing 症例では Grade 3以上の MedDRA 標準検索式（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，一部は治験薬の投与中止に至っており，術前薬物治療に不耐の症例がこの集団に多く含まれていた可能性が考えられた。

各サブグループの患者数が限定的であるため確定的な評価・判断はできないが，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 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。

表 2.7.2.3.5-2 ペルツズマブ C_{trough} 別安全性概要（全体集団）

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen and Observed Serum Pertuzumab Ctrough (μg/mL) during Cycle 7 in FDC arm
Protocol: WO40324 (CCOD:10JUL2020 DBL:06AUG2020)

	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)				
	0%(30.2) -< 25%(72.4) (N=51)	25%(72.4) -< 50%(88.1) (N=52)	50%(88.1) -< 75%(112.0) (N=50)	75%(112.0) - 100%(201.0) (N=53)	Missing (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	51 (100%)	52 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	42 (100%)
Total number of patients with at least one:					
AE with fatal outcome	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.4%)
Serious AE	9 (17.6%)	10 (19.2%)	7 (14.0%)	7 (13.2%)	14 (33.3%)
Related Serious AE (any)	5 (9.8%)	7 (13.5%)	4 (8.0%)	4 (7.5%)	9 (21.4%)
Grade 3 to 5 AE	26 (51.0%)	28 (53.8%)	24 (48.0%)	27 (50.9%)	28 (66.7%)
AE to monitor	46 (90.2%)	43 (82.7%)	44 (88.0%)	46 (86.8%)	41 (97.6%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	2 (3.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	11 (21.6%)	10 (19.2%)	13 (26.0%)	15 (28.3%)	6 (14.3%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	1 (1.9%)	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Diarrhoea	33 (64.7%)	31 (59.6%)	35 (70.0%)	29 (54.7%)	25 (59.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	3 (5.9%)	3 (5.8%)	6 (12.0%)	2 (3.8%)	4 (9.5%)
Cardiac dysfunction	11 (21.6%)	8 (15.4%)	14 (28.0%)	11 (20.8%)	9 (21.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	1 (2.0%)	0	2 (4.8%)
Interstitial lung disease (ILD)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0	3 (7.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	19 (37.3%)	22 (42.3%)	21 (42.0%)	30 (56.6%)	31 (73.8%)
NCI-CTCAE Grade >=3	13 (25.5%)	19 (36.5%)	12 (24.0%)	16 (30.2%)	22 (52.4%)
Serious Mucositis	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (2.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	1 (1.9%)	1 (2.4%)
Pregnancy and Neonatal related [2]	0	2 (3.8%)	2 (4.0%)	0	1 (2.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	1 (2.0%)	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	3 (5.9%)	3 (5.8%)	4 (8.0%)	2 (3.8%)	10 (23.8%)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (6.0%)	0	7 (16.7%)
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	2 (3.9%)	3 (5.8%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	6 (14.3%)
Total number of patients with at least one:					
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	9 (17.6%)	7 (13.5%)	9 (18.0%)	10 (18.9%)	6 (14.3%)
Related AE (any)	50 (98.0%)	52 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	42 (100%)
Related to HER2 targeted therapy	36 (70.6%)	38 (73.1%)	39 (78.0%)	42 (79.2%)	33 (78.6%)
Related to any chemotherapy drug	50 (98.0%)	52 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	42 (100%)

Percentages are based on N in the column headings.
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_4MU/prod/program/t_ae_ovr_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD_4MU/prod/output/t_ae_ovr_sub_per_fdc_SE.out
09DEC2020 16:46 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 p.12 t_ae_ovr_sub_per_fdc_SE を再掲]

表 2.7.2.3.5-3 ペルツズマブ C_{trough} 別安全性概要（日本部分集団）

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen and Observed Serum Pertuzumab Ctrough (μg/mL) during Cycle 7 in FDC arm, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:10JUL2020 DBL:06AUG2020)

	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)				
	0% (30.2) -< 25% (72.4) (N=4)	25% (72.4) -< 50% (88.1) (N=1)	50% (88.1) -< 75% (112.0) (N=8)	75% (112.0) - 100% (201.0) (N=5)	Missing (N=2)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	4 (100%)	1 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (100%)
Total number of patients with at least one:					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)
Related Serious AE (any)	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)
Grade 3 to 5 AE	1 (25.0%)	0	6 (75.0%)	5 (100%)	2 (100%)
AE to monitor	4 (100%)	1 (100%)	7 (87.5%)	5 (100%)	2 (100%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	0	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	0	0	2 (25.0%)	2 (40.0%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Diarrhoea	3 (75.0%)	0	6 (75.0%)	4 (80.0%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	0
Cardiac dysfunction	4 (100%)	0	5 (62.5%)	3 (60.0%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	1 (12.5%)	0	0
Interstitial lung disease (ILD)	0	0	0	0	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	1 (25.0%)	0	3 (37.5%)	5 (100%)	2 (100%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	3 (37.5%)	4 (80.0%)	2 (100%)
Serious Mucositis	1 (25.0%)	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Pregnancy and Neonatal related [2]	0	1 (100%)	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	0	0	3 (37.5%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	0	0	2 (25.0%)	0	0
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	0	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)
Total number of patients with at least one:					
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	1 (25.0%)	0	2 (25.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)
Related AE (any)	4 (100%)	1 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (100%)
Related to HER2 targeted therapy	4 (100%)	0	8 (100%)	4 (80.0%)	1 (50.0%)
Related to any chemotherapy drug	4 (100%)	1 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (100%)

Percentages are based on N in the column headings.
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_4MU/prod/program/t_ae_ovr_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD_4MU/prod/output/t_ae_ovr_sub_per_fdc_SE_jp.out
09DEC2020 16:52 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 p.13 t_ae_ovr_sub_per_fdc_SE_jp を再掲]

2.7.2.3.6 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[4)]。ベースライン時の体重，定常状態の C_{min} 予測値，AUC_{ss} 予測値を四分位数で4分割した際の病理学的完全奏効（pCR）者数及び pCR 率を表 2.7.2.3.6-1に示した。曝露量と有効性の間に明確な関連性はみられなかった。

表 2.7.2.3.6-1 ベースラインの体重，トラスツズマブ $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の予測値の四分位数で4分割した曝露量と有効性（pCR）の関係

pCR	Trastuzumab IV (N = 263)		Trastuzumab SC (N = 260)	
	N	Responders [n (%)]	N	Responders [n (%)]
Baseline body weight quartile (kg)				
<58	62	23 (37)	56	30 (54)
≥58, <67	74	32 (43)	63	28 (44)
≥67, <79	68	28 (41)	68	31 (46)
≥79	59	24 (41)	73	29 (40)
Predicted $C_{min,ss}$ quartile (µg/mL)				
<45.9	97	41 (42)	33	12 (36)
≥45.9, <61.5	84	36 (43)	45	16 (36)
≥61.5, <78.2	57	20 (35)	73	39 (53)
≥78.2	22	9 (41)	109	51 (47)
Missing	3	1 (33)	0	0
Predicted AUC_{ss} quartile (µg•day/mL)				
<1720	87	34 (39)	43	13 (30)
≥1720, <2055	85	36 (42)	43	19 (44)
≥2055, <2462	60	24 (40)	72	35 (49)
≥2462	28	12 (43)	102	51 (50)
Missing	3	1	0	0

Exposure subgroups are according to predicted values from the final population pharmacokinetic model. AUCss, steady-state area under the curve; Cmin,ss, steady-state trough concentration; IV, intravenous; pCR, pathological complete response; SC, subcutaneous.

[参考文献4) Table 2, Online Resource 10を改変]

2.7.2.3.7 トラスツズマブの曝露量と安全性との関連

(1) トラスツズマブ曝露量予測値と安全性との関連（主要解析時［データカットオフ日：2019年7月4日］）

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[4)]。ベースライン時の体重，定常状態の $C_{min,ss}$ 予測値，AUC_{ss} 予測値を四分位数で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を表 2.7.2.3.7-1に示した。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。

表 2.7.2.3.7-1 ベースラインの体重，トラスツズマブ $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の予測値の四分位数で4分割したサブグループ別の Grade 3以上の有害事象発現率

Grade ≥3 AEs	Trastuzumab IV (N = 298)		Trastuzumab SC (N = 297)	
	N	Patients with AEs [n (%)]	N	Patients with AEs [n (%)]
Baseline body weight quartile (kg)				
<59	77	50 (65)	71	37 (52)
≥59, <68	84	42 (50)	70	37 (53)
≥68, <79	70	31 (44)	71	42 (59)
≥79	67	33 (49)	85	43 (51)
Predicted $C_{min,ss}$ quartile (µg/mL)				
<45.8	109	60 (55)	37	21 (57)
≥45.8, <61.1	98	48 (49)	52	28 (54)
≥61.1, <78.4	64	33 (52)	84	42 (50)
≥78.4	24	13 (54)	124	68 (55)
Missing	3	2	0	0
Predicted AUC_{ss} quartile (µg•day/mL)				
<1710	101	55 (54)	47	27 (57)
≥1710, <2055	94	51 (54)	52	25 (48)
≥2055, <2479	69	31 (45)	81	45 (56)
≥2479	31	17 (55)	117	62 (53)
Missing	3	2 (68)	0	0

Exposure subgroups are according to predicted values from the final population pharmacokinetic model.

AUC_{ss}, steady-state area under the curve; $C_{min,ss}$, steady-state trough concentration; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

[参考文献4) Table 2, Online Resource 12を改変]

(2) トラスツズマブのトラフ濃度と安全性との関連（主要解析時［データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

WO40324試験における本剤皮下投与群（SC 群）において，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（全体集団，日本部分集団）を安全性フォローアップデータに基づいて作成し，表 2.7.2.3.7-2及び表 2.7.2.3.7-3に示した。全体集団においては，曝露量と有害事象発現頻度に明確な関連性は認められなかった。なお，Missing 症例42例は PK データが得られていない症例であった（14例はサイクル8に未到達，28例は PK プロトコルからの逸脱［検体採取スケジュール，投与スケジュール等］のため）。Missing 症例では 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，一部は治験薬の投与中止に至っており，術前薬物治療に不耐の症例がこの集団に多く含まれていた可能性が考えられた。

各サブグループの患者数が限定的であるため確定的な評価・判断はできないが，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。

表 2.7.2.3.7-2 トラスツズマブ C_{trough} 別安全性概要（全体集団）

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen and Observed Serum Trastuzumab Ctrough (μg/mL) during Cycle 7 in FDC arm
Protocol: WO40324 (CCOD:10JUL2020 DBL:06AUG2020)

	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)				
	0%(16.5) –< 25%(44.1) (N=50)	25%(44.1) –< 50%(57.9) (N=53)	50%(57.9) –< 75%(75.0) (N=51)	75%(75.0) – 100%(150.0) (N=52)	Missing (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	50 (100%)	53 (100%)	51 (100%)	52 (100%)	42 (100%)
Total number of patients with at least one:					
AE with fatal outcome	0	1 (1.9%)	0	0	1 (2.4%)
Serious AE	7 (14.0%)	12 (22.6%)	5 (9.8%)	9 (17.3%)	14 (33.3%)
Related Serious AE (any)	3 (6.0%)	8 (15.1%)	3 (5.9%)	6 (11.5%)	9 (21.4%)
Grade 3 to 5 AE	24 (48.0%)	30 (56.6%)	21 (41.2%)	30 (57.7%)	28 (66.7%)
AE to monitor	43 (86.0%)	49 (92.5%)	41 (80.4%)	46 (88.5%)	41 (97.6%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	2 (4.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	9 (18.0%)	13 (24.5%)	11 (21.6%)	16 (30.8%)	6 (14.3%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	1 (1.9%)	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Diarrhoea	31 (62.0%)	34 (64.2%)	33 (64.7%)	30 (57.7%)	25 (59.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	2 (4.0%)	3 (5.7%)	5 (9.8%)	4 (7.7%)	4 (9.5%)
Cardiac dysfunction	7 (14.0%)	12 (22.6%)	14 (27.5%)	11 (21.2%)	9 (21.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	1 (1.9%)	2 (4.8%)
Interstitial lung disease (ILD)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	3 (7.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	17 (34.0%)	25 (47.2%)	18 (35.3%)	32 (61.5%)	31 (73.8%)
NCI-CTCAE Grade >=3	12 (24.0%)	20 (37.7%)	8 (15.7%)	20 (38.5%)	22 (52.4%)
Serious Mucositis	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	1 (2.0%)	0	1 (2.4%)
Pregnancy and Neonatal related [2]	0	1 (1.9%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	1 (2.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	1 (2.0%)	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	3 (6.0%)	3 (5.7%)	2 (3.9%)	4 (7.7%)	10 (23.8%)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	7 (16.7%)
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	2 (4.0%)	3 (5.7%)	0	3 (5.8%)	6 (14.3%)
Total number of patients with at least one:					
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	7 (14.0%)	8 (15.1%)	11 (21.6%)	9 (17.3%)	6 (14.3%)
Related AE (any)	49 (98.0%)	53 (100%)	51 (100%)	52 (100%)	42 (100%)
Related to HER2 targeted therapy	33 (66.0%)	43 (81.1%)	37 (72.5%)	42 (80.8%)	33 (78.6%)
Related to any chemotherapy drug	49 (98.0%)	53 (100%)	51 (100%)	52 (100%)	42 (100%)

Percentages are based on N in the column headings.
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_4MU/prod/program/t_ae_ovr_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD_4MU/prod/output/t_ae_ovr_sub_tra_fdc_SE.out
09DEC2020 17:58 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 p.24 t_ae_ovr_sub_tra_fdc_SE を再掲]

表 2.7.2.3.7-3　トラスツズマブ C_{trough} 別安全性概要（日本部分集団）

Overall Summary of Adverse Events by Treatment Regimen and Observed Serum Trastuzumab Ctrough (μg/mL) during Cycle 7 in FDC arm, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:10JUL2020 DBL:06AUG2020)

	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)				
	0%(16.5) -< 25%(44.1) (N=2)	25%(44.1) -< 50%(57.9) (N=4)	50%(57.9) -< 75%(75.0) (N=5)	75%(75.0) - 100%(150.0) (N=7)	Missing (N=2)
Total number of patients with at least one adverse event (AE)	2 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	2 (100%)
Total number of patients with at least one:					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	1 (50.0%)
Related Serious AE (any)	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	1 (50.0%)
Grade 3 to 5 AE	0	2 (50.0%)	3 (60.0%)	7 (100%)	2 (100%)
AE to monitor	2 (100%)	4 (100%)	4 (80.0%)	7 (100%)	2 (100%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	0	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Infusion/ Administration related reactions within 24 hours	0	0	1 (20.0%)	3 (42.9%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Serious Rash / Skin Reactions	0	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (50.0%)	3 (75.0%)	3 (60.0%)	6 (85.7%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0
Cardiac dysfunction	2 (100%)	3 (75.0%)	3 (60.0%)	4 (57.1%)	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	1 (14.3%)	0
Interstitial lung disease (ILD)	0	0	0	0	1 (50.0%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Neutropenia / Febrile neutropenia	0	2 (50.0%)	1 (20.0%)	6 (85.7%)	2 (100%)
NCI-CTCAE Grade >=3	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	5 (71.4%)	2 (100%)
Serious Mucositis	0	1 (25.0%)	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
Pregnancy and Neonatal related [2]	0	1 (25.0%)	0	0	0
NCI-CTCAE Grade >=3	0	0	0	0	0
AE leading to study drug discontinuation (any)	0	0	1 (20.0%)	3 (42.9%)	1 (50.0%)
AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0
AE leading to any chemotherapy drug discontinuation	0	0	0	2 (28.6%)	1 (50.0%)
Total number of patients with at least one:					
AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1]	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (28.6%)	1 (50.0%)
Related AE (any)	2 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	2 (100%)
Related to HER2 targeted therapy	2 (100%)	3 (75.0%)	5 (100%)	6 (85.7%)	1 (50.0%)
Related to any chemotherapy drug	2 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	2 (100%)

Percentages are based on N in the column headings.
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_4MU/prod/program/t_ae_ovr_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD_4MU/prod/output/t_ae_ovr_sub_tra_fdc_SE_jp.out
09DEC2020 18:04 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 p.25 t_ae_ovr_sub_tra_fdc_SE_jp を再掲]

2.7.2.3.8　日本人と外国人の薬物動態の比較

2.7.2.3.8.1　ペルツズマブの薬物動態パラメータ

WO40324試験で算出したペルツズマブの薬物動態パラメータ（表 2.7.2.2.3.2.1-2）について，日本人と外国人別の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.8.1-1に示した。

表 2.7.2.3.8.1-1 日本人及び外国人の薬物動態パラメータ（ペルツズマブ）

		PK パラメータ	N	Mean	SD	Min	Median	Max	%CV
日本人	IV 群	C_{max} (μg/mL)	18	249	31.2	198	243	313	12.5
		T_{max} (day)	18	0.237	0.402	0.0229	0.0278	0.995	169
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	18	2630	352	1850	2820	3080	13.4
		C_{trough} (μg/mL)	18	75.2	20.8	30.5	77.2	104	27.7
	SC 群	C_{max} (μg/mL)	18	182	30.5	125	187	232	16.8
		T_{max} (day)	18	3.53	1.61	1.93	2.99	7.05	45.5
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	18	2850	502	1910	2970	3780	17.6
		C_{trough} (μg/mL)	18	104	28.9	63.1	105	157	27.8
外国人	IV 群	C_{max} (μg/mL)	184	237	88.5	83.6	225	919	37.4
		T_{max} (day)	184	0.355	0.848	0.0201	0.0278	6.95	239
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	184	2510	629	275	2500	4840	25.1
		C_{trough} (μg/mL)	185	78.8	27.3	0.536	76.6	180	34.7
	SC 群	C_{max} (μg/mL)	188	156	40.2	60.2	154	280	25.8
		T_{max} (day)	188	4.43	2.83	0.785	3.84	21.1	63.8
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	188	2500	669	1020	2460	4830	26.8
		C_{trough} (μg/mL)	188	92.7	31.6	30.2	86.7	201	34.1

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_{max}：最高血清中薬物濃度，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間，AUC_{tau}：投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（tau = 21日）※AUC_{last}（0時間から最終測定時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）と同義である，
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，CV：変動係数

[5.3.3.3-1 表5-1を再掲]

2.7.2.3.8.2 トラスツズマブの薬物動態パラメータ

WO40324試験で算出したトラスツズマブの薬物動態パラメータ（表 2.7.2.2.3.2.2-2）について，日本人と外国人別の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.8.2-1に示した。

表 2.7.2.3.8.2-1 日本人及び外国人の薬物動態パラメータ（トラスツズマブ）

		PK パラメータ	N	Mean	SD	Min	Median	Max	%CV
日本人	IV 群	C_{max} (μg/mL)	18	165	38.4	114	157	235	23.3
		T_{max} (day)	18	1.30	5.17	0.0229	0.0260	22.0	398
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	18	1530	280	1020	1560	2070	18.3
		C_{trough} (μg/mL)	18	38.3	10.6	16.8	37.2	55.2	27.6
	SC 群	C_{max} (μg/mL)	18	139	27.9	89.1	143	187	20.1
		T_{max} (day)	18	3.36	1.49	1.93	2.99	7.05	44.3
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	18	2070	409	1310	2210	2790	19.8
		C_{trough} (μg/mL)	18	70.8	22.1	38.1	69.0	109	31.3
外国人	IV 群	C_{max} (μg/mL)	184	181	68.8	22.1	169	706	38.0
		T_{max} (day)	184	0.310	0.682	0.0174	0.0288	6.61	220
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	184	1700	414	236	1670	2780	24.3
		C_{trough} (μg/mL)	185	47.9	16.5	0.527	47.2	95.2	34.5
	SC 群	C_{max} (μg/mL)	188	114	32.1	40.5	112	215	28.1
		T_{max} (day)	188	4.56	2.77	0.795	3.88	21.9	60.8
		AUC_{tau} (μg•day/mL)	188	1750	514	668	1690	3500	29.4
		C_{trough} (μg/mL)	188	60.7	22.8	16.5	57.5	150	37.5

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_{max}：最高血清中薬物濃度，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間，AUC_{tau}：投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（tau = 21日）※AUC_{last}（0時間から最終測定時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積）と同義である，
C_{trough}：血清中トラフ濃度，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，CV：変動係数

[5.3.3.3-1 表5-2を再掲]

2.7.2.3.8.3 日本人の薬物動態パラメータ

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。

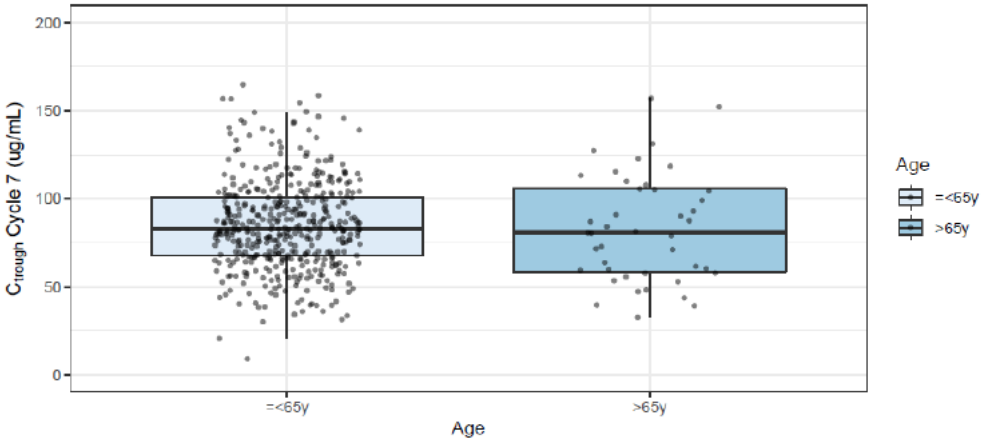
また，ペルツズマブ，トラスツズマブの曝露量-安全性解析の結果からも，曝露量に依存した有害事象発現率の明らかな上昇はみられておらず，本剤を申請用法用量で日本人に投与することは，妥当であると考えられた。

2.7.2.3.9 内因性要因の検討

2.7.2.3.9.1 高齢者における薬物動態

WO40324試験で65歳以下，66歳以上のサイクル7におけるペルツズマブの C_{trough} 予測値の箱ひげ図を図 2.7.2.3.9.1-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.3.9.1-1に示した。IV群，SC群に関わらず，65歳以上であっても C_{trough} 予測値は同程度であり，高齢者に対して用量変更を行う必要性は無いと考えられた。

図 2.7.2.3.9.1-1 年齢別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図



C_{trough} = trough serum drug concentration

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-17を改変]

表 2.7.2.3.9.1-1 年齢別及び投与経路別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量

Age Group	Route	Number	Median (μg/mL)	Min (μg/mL)	Max (μg/mL)
≤ 65	IV	222	78.5	9.0	164.7
≤ 65	SC	224	88.8	20.7	208.6
>65y	IV	24	75.2	32.7	122.9
>65y	SC	19	90.1	39.7	156.9

IV：トラスツズマブ及びペルツズマブ静脈内投与群，SC：本剤皮下投与群

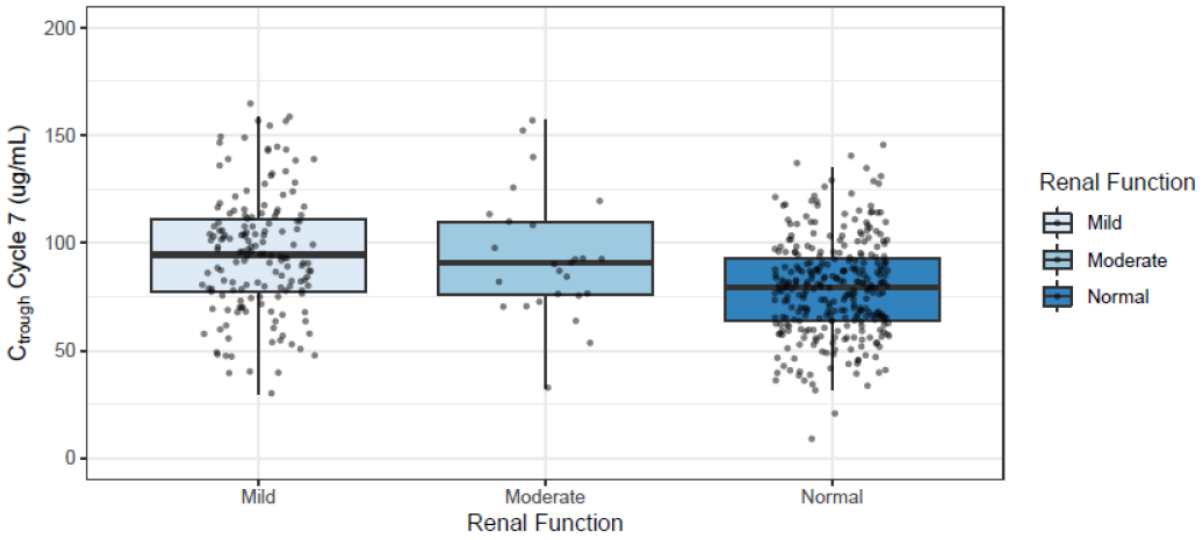
C_{trough}：血清中トラフ濃度，Min：最小値，Max：最大値

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-17を改変]

2.7.2.3.9.2 腎機能障害における薬物動態

WO40324試験で腎機能障害別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図を図 2.7.2.3.9.2-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.3.9.2-1に示した。IV群，SC群に関わらず，腎機能障害別の C_{trough} 予測値は同程度であり，軽度及び中等度腎機能障害患者に対して用量変更を行う必要は無いと考えられた。

図 2.7.2.3.9.2-1 腎機能障害別のサイクル 7 におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図



C_{trough} = trough serum drug concentration

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-18を改変]

表 2.7.2.3.9.2-1 腎機能障害別及び投与経路別のサイクル 7 におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量

Renal function	Route	Number	Median (μg/mL)	Min (μg/mL)	Max (μg/mL)
Mild	IV	81	82.1	30.1	164.7
Mild	SC	77	105.3	39.5	158.6
Moderate	IV	12	91.6	32.7	139.9
Moderate	SC	14	86.0	53.5	156.9
Normal	IV	153	74.1	9.0	140.5
Normal	SC	152	83.4	20.7	208.6

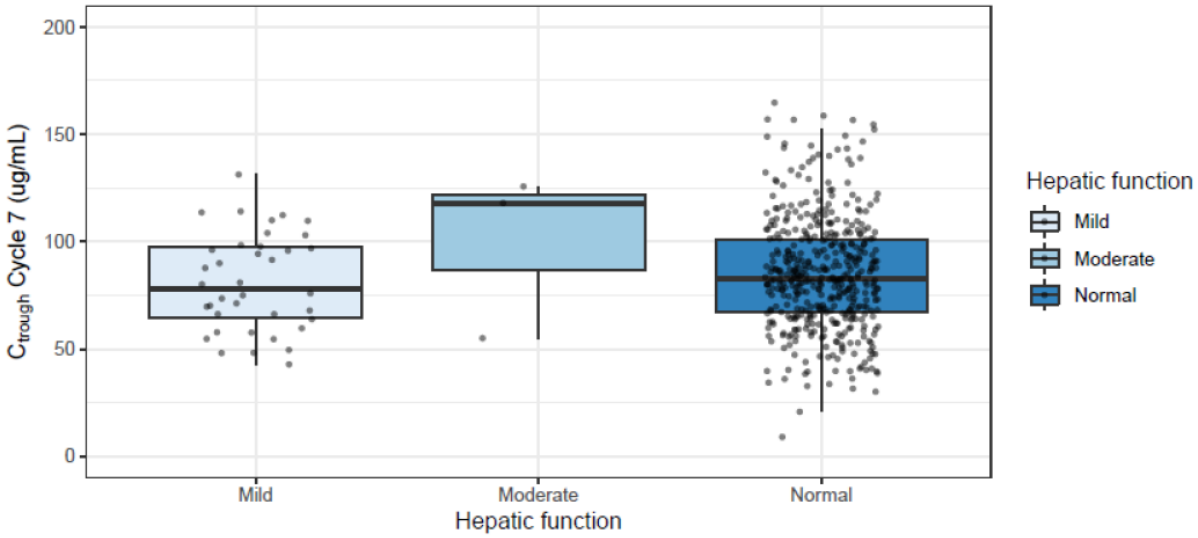
IV：トラスツズマブ及びペルツズマブ静脈内投与群，SC：本剤皮下投与群
C_{trough}：血清中トラフ濃度，Min：最小値，Max：最大値

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-18を改変]

2.7.2.3.9.3 肝機能障害における薬物動態

WO40324試験で肝機能障害別のサイクル7におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図を図 2.7.2.3.9.3-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.3.9.3-1に示した。中等度の肝機能障害患者の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障害の 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変更を行う必要は無いと考えられた。

図 2.7.2.3.9.3-1　肝機能障害別のサイクル 7 におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の箱ひげ図



C_{trough} = trough serum drug concentration

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-19を改変]

表 2.7.2.3.9.3-1　肝機能障害別及び投与経路別のサイクル 7 におけるペルツズマブ C_{trough} 予測値の要約統計量

Renal function	Route	Number	Median (μg/mL)	Min (μg/mL)	Max (μg/mL)
Mild	IV	18	72.5	42.8	113.6
Mild	SC	20	90.7	49.5	131.2
Moderate	IV	2	90.3	55.0	125.7
Moderate	SC	1	117.9	117.9	117.9
Normal	IV	226	78.8	9.0	164.7
Normal	SC	222	88.8	20.7	208.6

IV：トラスツズマブ及びペルツズマブ静脈内投与群，SC：本剤皮下投与群
C_{trough}：血清中トラフ濃度，Min：最小値，Max：最大値

[5.3.3.5-1-1 Figure 4-19を改変]

2.7.2.3.9.4　トラスツズマブの内因性要因の検討

BO22227試験結果を用いて PPK モデルを構築した際に CL，V_c，V_p に対して，表 2.7.2.3.9.4-1に示す共変量を検討した[4)]。

表 2.7.2.3.9.4-1 BO22227試験結果を用いた母集団薬物動態解析で検討した共変量

薬物動態パラメータ	変数
CL	患者背景：年齢，ベースライン時の体重，民族 検査値：アルカリフォスファターゼ，血清アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT，クレアチニンクリアランス，ECOG パフォーマンスステータス 投与時条件：Neoadjuvant または Adjuvant HER2発現レベル 免疫原性：抗トラスツズマブ抗体，抗 rHuPH20抗体
V_c	患者背景：年齢，ベースライン時の体重，民族 ECOG パフォーマンスステータス， HER2発現レベル
V_p	ベースライン時の体重，民族 HER2発現レベル

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CL：全身クリアランス，ECOG：eastern cooperative oncology group，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え），V_c：中央コンパートメントの分布容積，V_p：末梢コンパートメントの分布容積

以上を検討した結果，CL に対して体重と ALT，V_c 及び V_p 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無いと考えられた。

2.7.2.3.10 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。

2.7.2.3.11 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。

2.7.2.4 特別な試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.5 参考文献

1) Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene. 1999;18:2241-51.
2) Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B, et al. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. J Clin Pharmacol. 2019;59:702-16.
3) 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.
4) 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.

目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 背景 5
2.7.3.1.2 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2.1 FeDeriCa 試験 5
2.7.3.1.2.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.2.1.2 有効性解析対象集団 8
2.7.3.1.2.1.3 有効性評価項目 8
2.7.3.1.2.1.4 統計手法 9
2.7.3.1.2.1.5 部分集団解析 10
2.7.3.1.2.1.6 抗薬物抗体の有効性への影響 10
2.7.3.1.2.2 PHranceSCa 試験 10
2.7.3.1.2.2.1 試験デザイン 10
2.7.3.1.2.2.2 被験者選好の解析対象集団 11
2.7.3.1.2.2.3 被験者選好の評価項目 11
2.7.3.1.2.2.4 統計手法 12
2.7.3.1.2.2.5 部分集団解析 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 FeDeriCa 試験 12
2.7.3.2.2 PHranceSCa 試験 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.1 FeDeriCa 試験 14
2.7.3.3.1.2 PHranceSCa 試験 17
2.7.3.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 19
2.7.3.3.2.1 FeDeriCa 試験 19
2.7.3.3.2.2 PHranceSCa 試験 24
2.7.3.3.3 有効性の結果（FeDeriCa 試験） 27
2.7.3.3.3.1 主な有効性評価項目 27
2.7.3.3.3.2 部分集団解析 31
2.7.3.3.3.3 探索的解析 35
2.7.3.3.3.4 日本部分集団の結果 35
2.7.3.3.3.4.1 被験者の内訳 35
2.7.3.3.3.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 35
2.7.3.3.3.4.3 主な有効性評価項目 43
2.7.3.3.3.5 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 43
2.7.3.3.4 抗薬物抗体の有効性への影響（FeDeriCa 試験） 46
2.7.3.3.5 有用性の結果（PHranceSCa 試験） 46
2.7.3.3.5.1 主要評価項目 46
2.7.3.3.5.2 副次的評価項目 46

2.7.3.3.5.3 部分集団解析 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 51
2.7.3.6 参考文献 51
2.7.3.7 付録 51

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の一覧 5
表 2.7.3.1.2.1.3-1 その他の副次的評価項目（TTE 評価項目）（FeDeriCa 試験） 8
表 2.7.3.2.1-1 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） 13
表 2.7.3.2.2-1 被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約（PHranceSCa 試験，mITT 集団） 14
表 2.7.3.3.1.1-1 投与中止理由（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 16
表 2.7.3.3.2.1-1 人口統計学的特性（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 20
表 2.7.3.3.2.1-2 ベースラインの疾患特性（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 22
表 2.7.3.3.2.1-3 ランダム化層別因子（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 24
表 2.7.3.3.2.2-1 人口統計学的特性（PHranceSCa 試験，ITT 集団） 25
表 2.7.3.3.2.2-2 ベースラインの疾患特性（PHranceSCa 試験，ITT 集団） 26
表 2.7.3.3.2.2-3 ランダム化層別因子（PHranceSCa 試験，ITT 集団） 27
表 2.7.3.3.3.1-1 tpCR 率の非劣性仮説の検証（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 28
表 2.7.3.3.3.1-2 手術時の腫瘍の病理学的特徴（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 30
表 2.7.3.3.3.1-3 手術時の疾患特性の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 31
表 2.7.3.3.3.2-1 tpCR 率の部分集団解析（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 33
表 2.7.3.3.3.4.2-1 人口統計学的特性（FeDeriCa 試験，日本部分集団） 37
表 2.7.3.3.3.4.2-2 ベースラインの疾患特性（FeDeriCa 試験，日本部分集団） 40
表 2.7.3.3.3.4.3-1 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） 43
表 2.7.3.3.3.5-1 iDFS の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 44
表 2.7.3.3.3.5-2 OS の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 45
表 2.7.3.3.5.2-1 被験者の投与法選好（PPQ の全質問）の要約（PHranceSCa 試験，mITT 集団） 47
表 2.7.3.3.5.2-2 本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度（PHranceSCa 試験，mITT 集団） 48
表 2.7.3.3.5.2-3 治療継続期間における被験者の投与法選択（PHranceSCa 試験，ITT 集団） 49

図一覧

図 2.7.3.1.2.1.1-1 試験デザイン（FeDeriCa 試験） 7
図 2.7.3.1.2.2.1-1 試験デザイン（PHranceSCa 試験） 11
図 2.7.3.3.1.1-1 被験者の内訳（FeDeriCa 試験） 15
図 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳（PHranceSCa 試験） 18
図 2.7.3.3.3.5-1 iDFS の Kaplan-Meier 曲線（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 44
図 2.7.3.3.3.5-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（FeDeriCa 試験，ITT 集団） 46

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
BMI	body mass index	肥満度指数
bpCR	breast pathological complete response	乳癌病理学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	総括報告書
CTD	common technical document	申請資料
C_{trough}	trough serum drug concentration	血清中トラフ濃度
ddAC	dose-dense doxorubicin + cyclophosphamide	ddAC 療法（dose-dense ドキソルビシン + シクロホスファミド）
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	—
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
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
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use	医薬品規制調和国際会議
iDFS	invasive disease-free survival	浸潤癌無病生存期間
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ITT	intent-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified ITT	—
OS	overall survival	全生存期間
P	Pertuzumab (Perjeta)	ペルツズマブ（パージェタ）
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
PH FDC SC	Perjeta (pertuzumab) and Herceptin (trastuzumab) fixed-dose combination for subcutaneous administration	パージェタ（ペルツズマブ）とハーセプチン（トラスツズマブ）の混合皮下投与製剤
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

略語	英名	和名
Q3W	every 3 weeks	3週に1回投与
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）
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	―
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を配合されたペルツズマブ（遺伝子組換え）（以下，ペルツズマブ）とトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下，トラスツズマブ）の混合皮下投与製剤（PH FDC SC；以下，本剤）の有効性は，ヒト上皮増殖因子受容体2型（以下，HER2）陽性早期乳癌患者を対象として，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下，Roche 社），Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）及び中外製薬株式会社が実施中の国際共同第 III 相臨床試験（WO40324試験；以下，FeDeriCa 試験）のデータに基づいて評価した。また，本剤の有用性は，HER2陽性早期乳癌患者を対象として Roche 社が実施中の海外第 II 相臨床試験（MO40628試験；以下，PHranceSCa 試験）のデータに基づいて評価した。

FeDeriCa 試験は，主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）に入手可能であった全病理学的完全奏効（tpCR）率，探索的有効性評価項目及び免疫原性を含む有効性データについて，全試験期間の結果を記載した。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（CSR）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（以下，CTD）作成にあたって別途実施した予備的な解析結果を2.7.3.3.3.5に記載した。PHranceSCa 試験は主要解析時（データカットオフ日：2020年2月24日）に入手可能であった，被験者選好の結果を記載した。

これらの臨床試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1に示す。

表 2.7.3.1.1-1 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の一覧

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>

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

2.7.3.1.2 有効性・有用性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.2.1 FeDeriCa 試験

2.7.3.1.2.1.1 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（図2.7.3.1.2.1.1-1）。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3週に1回投与（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：

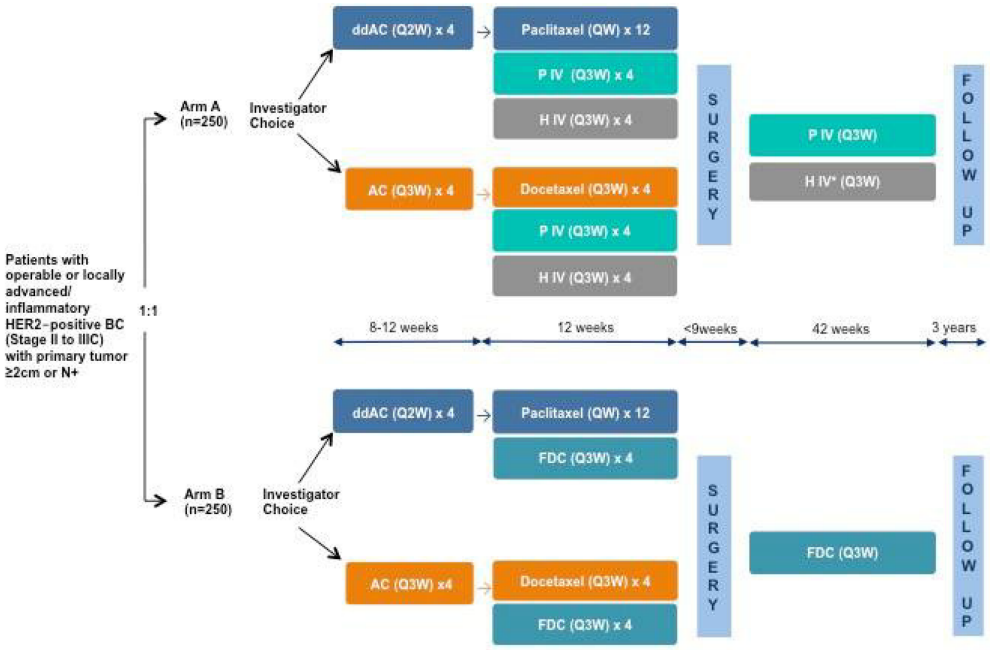
- ホルモン受容体の状態（中央検査機関による評価に基づく）：エストロゲン受容体（ER）陽性又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性 vs. ER 陰性及び PgR 陰性
- 初診時の臨床病期：II～IIIA 期 vs. IIIB～IIIC 期
- 化学療法の種類：ddAC 後パクリタキセル vs. AC 後ドセタキセル

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，4 サイクル（Q3W）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，4 サイクル（Q3W）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，4 サイクル（Q3W）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，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（P + H IV 群では P + H IV；本剤群では本剤）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，トラスツズマブ皮下投与（以下，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。

図 2.7.3.1.2.1.1-1 試験デザイン（FeDeriCa 試験）



*Herceptin SC may have been used in the adjuvant period from Cycle 9 and onward, at the discretion of the Investigator.

AC = doxorubicin plus cyclophosphamide; BC = breast cancer; ddAC = dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide; FDC = fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab SC (PH FDC SC); H = Herceptin; N+ = node-positive; P = Perjeta; QW = once a week; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks.

Note: For Arms A and B, the doses of AC were doxorubicin 60 mg/m^2 IV and cyclophosphamide 600 mg/m^2 IV (AC is given Q3W; ddAC is given Q2W). The dose of paclitaxel was 80 mg/m^2 IV (given QW for 12 weeks). The starting dose of docetaxel was 75 mg/m^2 IV in Cycle 5 (the first docetaxel cycle) and then 100 mg/m^2 IV at the discretion of the Investigator for Cycles 6–8, if no dose-limiting toxicity occurred (given Q3W).

［5.3.5.1-1-1 Figure 1 を再掲］

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）のペルツズマブの血清中トラフ濃度（C_{trough}）の非劣性をペルツズマブ IV と比較して検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 と比較して検証することであった。

有効性は本試験の副次的目的であり，有効性の主な副次的評価項目は tpCR（ypT0/is，ypN0）率とした。その他の評価項目は，2.7.3.1.2.1.3に記載した。

本試験では，全例が術前補助療法を完了し手術を受けた（又は治験薬投与を中止した），主要解析時点（データカットオフ日：2019年7月4日）の成績で CSR を作成した。本 CTD では主要解析時点で得られている有効性の結果について記載する。なお，主要解析時点でほとんどの被験者が術後補助療法期間にあり，TTE 評価項目の解析にはデータが不十分であったため，TTE の結果は CSR に含まれてない。安全性フォローアップ時も同様の理由で TTE 評価項目の結果は報告されていないため，本 CTD 作成にあたって安全フォローアップ時のデータを用い

て実施した予備的な解析結果を2.7.3.3.3.5に記載した。

2.7.3.1.2.1.2 有効性解析対象集団

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。

2.7.3.1.2.1.3 有効性評価項目

1) 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。病理学的完全奏効（pCR）は，米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁庁（EMA）の pCR をエンドポイントとする際のガイダンスに沿って，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残存浸潤性病変の消失（tpCR）と定義した。

2) その他の副次的評価項目

その他の副次的有効性評価項目は，TTE 評価項目，すなわち，浸潤癌無病生存期間（iDFS），乳癌以外の二次性原発癌を含む iDFS，無イベント生存期間（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（DRFI）及び全生存期間（OS）とした。その他の副次的評価項目を表 2.7.3.1.2.1.3-1に示す。

表 2.7.3.1.2.1.3-1 その他の副次的評価項目（TTE 評価項目）（FeDeriCa 試験）

評価項目	定義
iDFS	無病状態となった最初の日（一次手術日）から以下の事象のいずれかが最初に認められた日までの期間。 • 同側の浸潤性乳癌の再発（すなわち，最初の原発病変と同じ乳房実質に発生した浸潤性乳癌） • 同側の局所・領域浸潤性乳癌の再発（すなわち，同側乳房の腋窩，所属リンパ節，胸壁及び／又は皮膚における浸潤性乳癌） • 遠隔再発（すなわち，上記2つの部位以外の解剖学的部位において浸潤性乳癌の再発として組織学的に確認されたか，臨床的に診断された乳癌所見） • 対側乳房の浸潤性乳癌 • 乳癌，乳癌以外の癌，又は原因不明（ただし可能な限り死因は特定する）を含む，あらゆる原因による死亡 なお，同側又は対側乳房の非浸潤性病変及び乳房以外の二次性原発癌（上皮内癌及び非黒色腫皮膚癌を含む）は，病勢進行（以下，PD）又は再発とみなさない。
乳癌以外の二次性原発癌を含む iDFS	iDFS と同様に定義したが，事象として乳癌以外の二次性浸潤癌を含む（ただし，非黒色腫皮膚癌及び部位を問わない上皮内癌を除く）。

評価項目	定義
EFS	組み入れから以下の事象のいずれかが最初に認められた日までの期間。 • 乳癌の PD • 乳癌の再発（iDFS の評価項目で定義） • 原因を問わない死亡 なお，同側又は対側乳房の非浸潤性病変及び乳房以外の二次性原発癌（上皮内癌及び非黒色腫皮膚癌を含む）は，PD 又は再発とみなさない。
乳癌以外の二次性原発癌を含む EFS	EFS と同様に定義されるが，事象として乳癌以外の二次性原発浸潤癌を含む（ただし，非黒色腫皮膚癌及び部位を問わない上皮内癌を除く）
DRFI	ランダム化から乳癌の遠隔再発が確認された日までの期間。
OS	ランダム化から原因を問わない死亡までの期間。

3) 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（CR），部分奏効（PR），病勢安定（SD）又は PD と判定した。

2.7.3.1.2.1.4 統計手法

各治療群で tpCR 率を算出し，それに対応する Clopper-Pearson 法の95%信頼区間（以下，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。

トラスツズマブの IV 投与に対する SC 投与の非劣性仮説の検証を目的とした HannaH 試験[1)]では，pCR 率の差に関する非劣性マージンを−12.5%と設定しており，この試験の結果に基づいて SC 製剤が承認に至っていることを踏まえ，本治験の非劣性マージンは−12.5%と設定した。本剤群と IV 群の tpCR 率の差の90%CI は Hauck-Anderson 法により推定した。解析対象集団は ITT 集団とし，tpCR の有無の欠測例は tpCR が得られなかったものとして解析上取り扱うこととした。

2.7.3.1.2.1.5 部分集団解析

副次的有効性評価項目の tpCR 率について，部分集団解析を実施した。事前に定義された関心のあるサブグループは，層別因子（2.7.3.1.2.1.1参照），疾患関連又は患者関連の予後予測因子であった。

- 年齢：＜65 歳，≥65 歳
- 人種：白人，黒人，アジア人，その他
- ホルモン受容体の状態（中央検査機関による）：ER 及び／又は PgR 陽性，ER／PgR 陰性
- ホルモン受容体の状態（地域の研究室による）：ER 及び／又は PgR 陽性，ER／PgR 陰性
- 診察時の臨床病期：II~IIIA 期，IIIB~IIIC 期
- 化学療法の種類：ddAC 後パクリタキセル，AC 後ドセタキセル
- ランダム化時の閉経状態：閉経前，閉経後
- ベースライン時の組織学的悪性度：Grade 1，Grade 2，Grade 3
- 組織亜型：特殊型のない浸潤癌，浸潤性小葉癌，浸潤性微小乳頭癌，粘液癌，アポクリン癌，その他
- 肥満度指数（BMI）

2.7.3.1.2.1.6 抗薬物抗体の有効性への影響

ペルツズマブ，トラスツズマブ，又は rHuPH20に対する抗薬物抗体（ADA）が有効性（tpCR 率）に及ぼす潜在的な影響を探索的有効性解析として評価した。

2.7.3.1.2.2 PHranceSCa 試験

2.7.3.1.2.2.1 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（図2.7.3.1.2.2.1-1）。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。

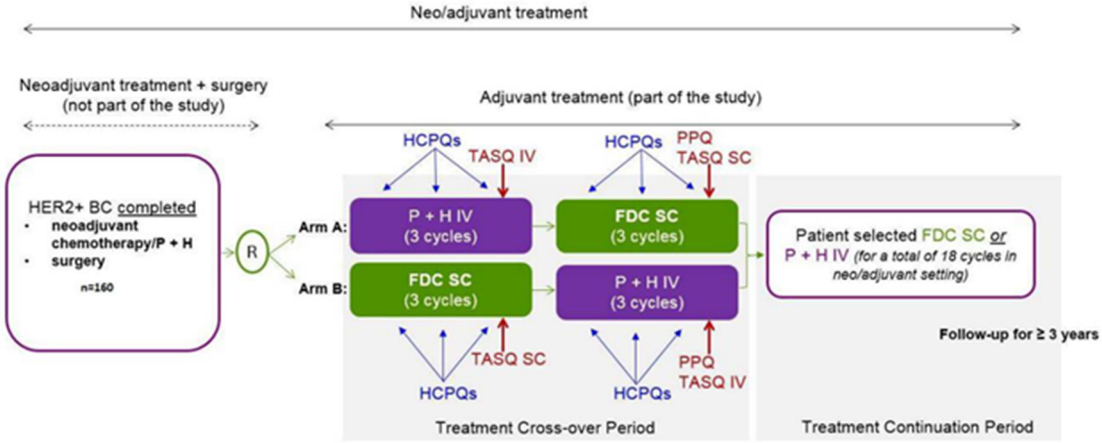
層別因子：

- 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。

図 2.7.3.1.2.2.1-1 試験デザイン（PHranceSCa 試験）



Abbreviations: BC = breast cancer; FDC SC = subcutaneously administered fixed-dose combination of P + H; HCPQ = Healthcare Professional Questionnaire; HER2 + = human epidermal growth factor receptor 2-positive; IV = intravenous; n = number of patients; P+H = Perjeta + Herceptin; PPQ = Patient Preference Questionnaire; R = randomization; SC = subcutaneous; TASQ = Therapy Administration Satisfaction Questionnaire.
［5.3.5.1-3 Figure 1 を再掲］

本試験の主要目的は，被験者選好質問票（Patient Preference Questionnaire，PPQ）の質問1に対する被験者の回答に基づいて，本剤に対する被験者の選好度を評価することであった。その他の評価項目は2.7.3.1.2.2.3に示した。

有効性は本試験の副次的目的であり，有効性の主な副次的評価項目は 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 の評価に基づき，本剤及び P ＋ H IV の長期の有効性を評価することであった。

本試験は，中間解析時点（データカットオフ日：2019年8月20日）の成績で Interim CSR，主要解析時点（データカットオフ日：2020年2月24日）の成績で Primary CSR を作成した。なお，中間解析時点及び主要解析時点で有効性評価項目の解析は行われていない。本 CTD では主要目的である被験者選好の結果について記載する。

2.7.3.1.2.2.2 被験者選好の解析対象集団

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，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（EORTC QLQ-C30）の評価を行った被験者とした。

2.7.3.1.2.2.3 被験者選好の評価項目

1) 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。

2) 副次評価項目

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（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（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。

2.7.3.1.2.2.4 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。

2.7.3.1.2.2.5 部分集団解析

探索的な以下の部分集団解析を実施することとした。

- 年齢：< 65 歳 vs. ≥ 65 歳及び<75 歳 vs. ≥ 75 歳
- 人種：白人，黒人，アジア人，その他
- 体重：体重パーセンタイルにより定義したカテゴリー分類
- 術前化学療法の種類：アントラサイクリン + タキサン，カルボプラチン + タキサン，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：陽性 vs. 陰性
- 診察時の臨床病期：II~IIIA 期，IIIB~IIIC 期
- 術前補助療法 P + H のサイクル数： < 4 サイクル vs. ≥ 4 サイクル
- 診断時のリンパ節の状態：陽性，陰性
- 腫瘍の大きさ：< 2 cm vs. ≥ 2 cm，< 5 cm vs. ≥ 5 cm

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 FeDeriCa 試験

FeDeriCa 試験では，ホルモン受容体の状態（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）を層別因子として，500例（P + H IV 群に252例，本剤群に248例）をランダム割付けした。有効性解析対象集団（ITT 集団）には全例が含まれた。

主要解析時点（データカットオフ日：2019年7月4日）の 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 2.7.3.2.1-1に示した。

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実施した非劣性仮説の検証では，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（表 2.7.3.3.3.1-1）。

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（表 2.7.3.3.3.2-1）。

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。

なお，主要解析時点及び安全性フォローアップ時点で TTE 評価項目の解析は報告されていないため，安全フォローアップ時点のデータを用いて実施した予備的な解析結果を2.7.3.3.3.5項に記載した。

表 2.7.3.2.1-1 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］

2.7.3.2.2 PHranceSCa 試験

PHranceSCa 試験では，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）を層別因子として，160例（A 群に80例，B 群に80例）をランダム割付けした。被験者選好の解析対象集団（mITT 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の評価がなかった1例は 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。

主要解析時点（データカットオフ日：2020年2月24日）の mITT 集団における被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約を表 2.7.3.2.2-1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」又は「かなり強い」選好を示し，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。

なお，主要解析時点で有効性評価項目の解析は実施していない。

表 2.7.3.2.2-1 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］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1 FeDeriCa 試験

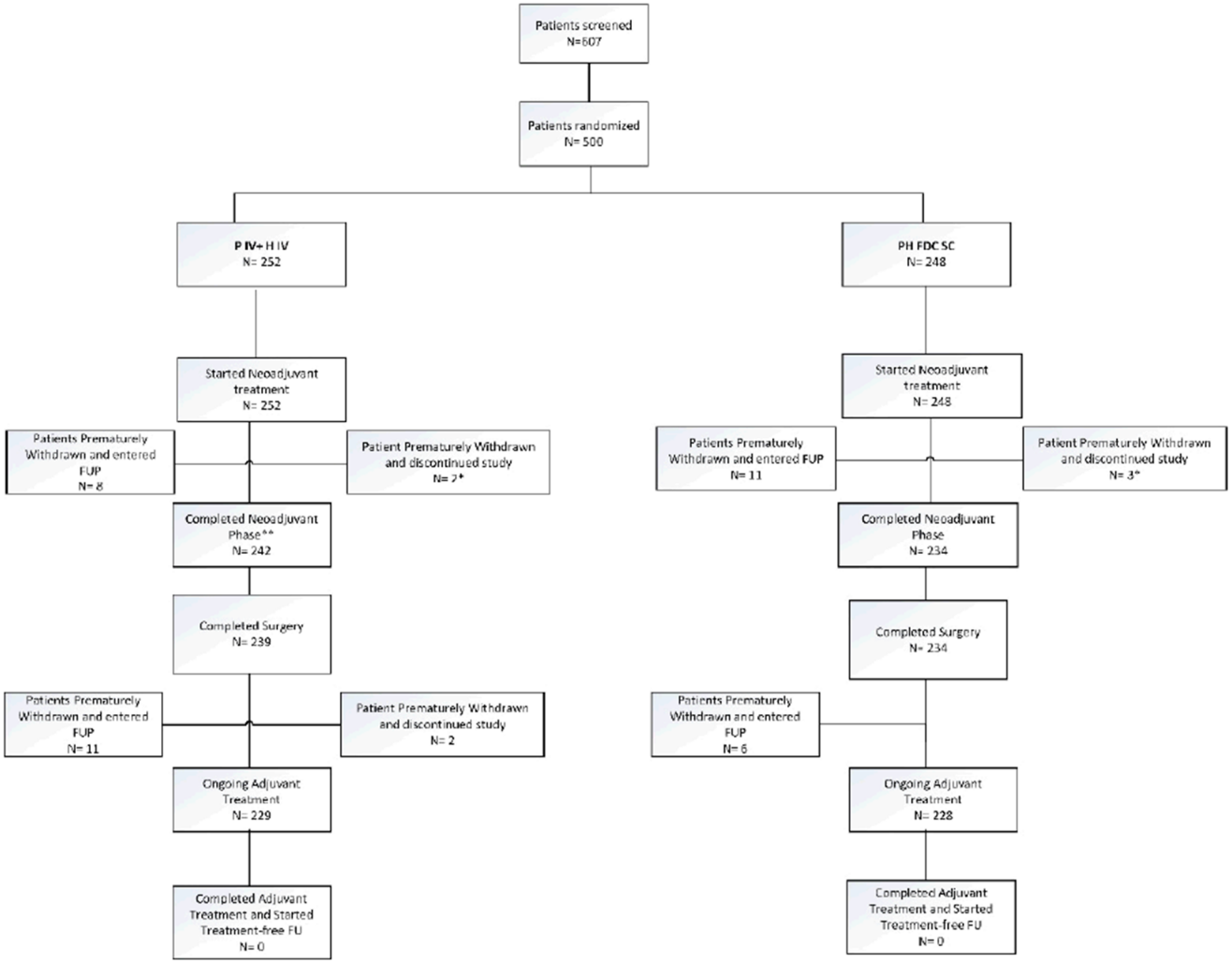
FeDeriCa 試験では，合計607例の患者がスクリーニングを受け，その内500例がランダム化された。P + H IV 群に252例，本剤群に248例が割り付けられ，有効性の解析対象集団である ITT 集団，安全性解析対象集団はともに，P + H IV 群が252例，本剤群が248例であった（5.3.5.1-1-1 Table 4）。

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。

図 2.7.3.3.1.1-1 被験者の内訳（FeDeriCa 試験）



* Includes one patient that discontinued study due to a fatal event

** 3 patients discontinued the study prior to undergoing surgery

［5.3.5.1-1-1 Figure 2 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1-1　投与中止理由（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

Patient Disposition during Treatment Period by Randomized Treatment: ITT Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Completed Treatment	0	0
Discontinued Treatment	23 (9.1%)	20 (8.1%)
Safety	7 (2.8%)	9 (3.6%)
Adverse event	6 (2.4%)	8 (3.2%)
Death	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Non-Safety	16 (6.3%)	11 (4.4%)
Pregnancy	0	0
Lack of efficacy	0	1 (0.4%)
Lost to follow-up	0	0
Symptomatic deterioration	0	0
Disease relapse	0	0
Non-compliance with study drug	0	0
Physician decision	0	1 (0.4%)
Progressive disease	6 (2.4%)	3 (1.2%)
Protocol deviation	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Withdrawal by subject	3 (1.2%)	2 (0.8%)
Study terminated by sponsor	0	0
Other	6 (2.4%)	3 (1.2%)
Unknown	0	0

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_ds_dsc_trt.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_ds_dsc_trt_IT_04JUL2019_40324.out
12SEP2019 13:40

［5.3.5.1-1-1 t_ds_dsc_trt_IT_04JUL2019_40324 を再掲］

2.7.3.3.1.2 PHranceSCa 試験

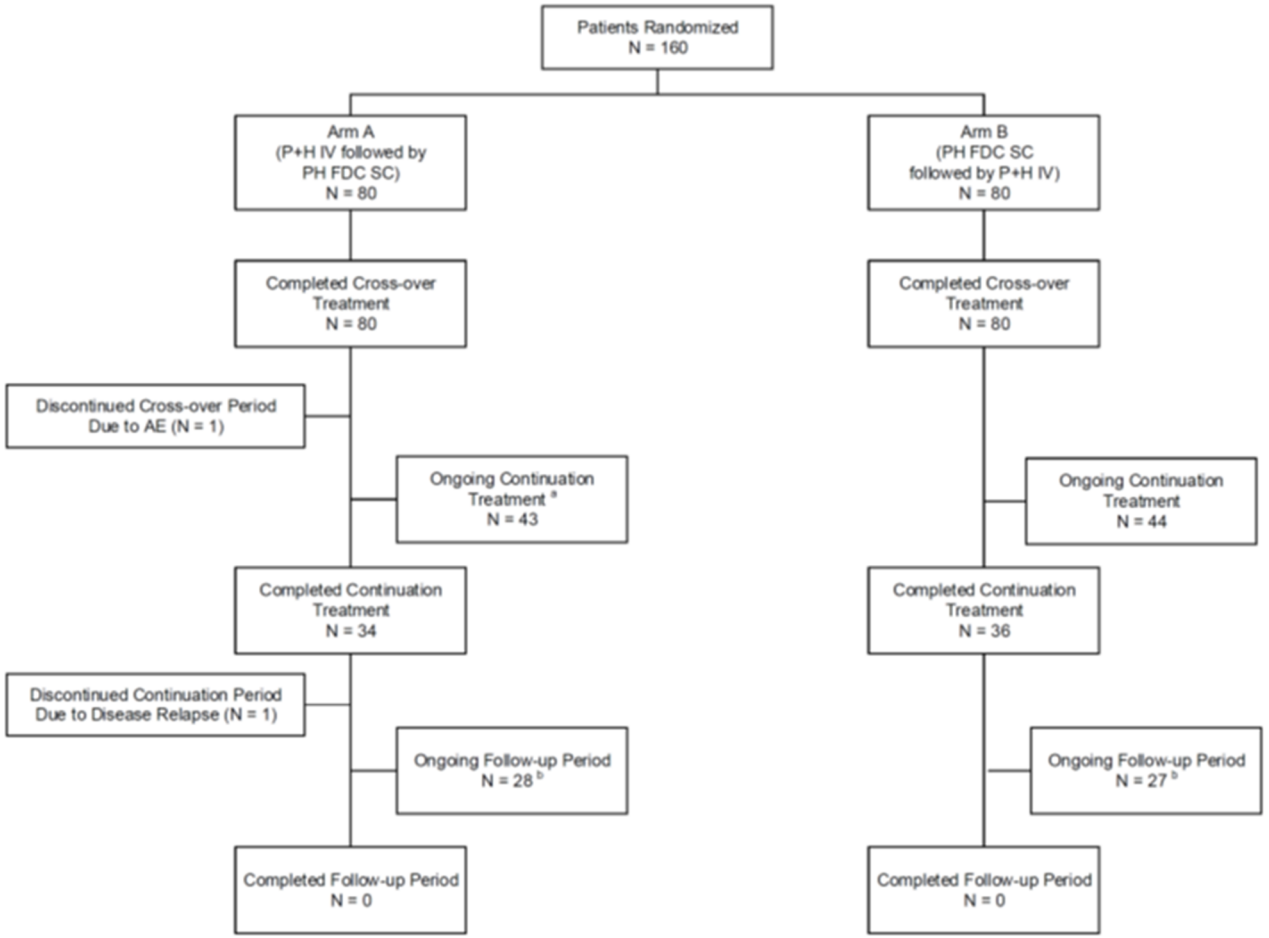
PHranceSCa 試験では，合計183例の患者がスクリーニングを受け，その内160例がランダム化された。A 群に80例，B 群に80例が割り付けられ，ITT 集団，mITT 集団及び安全性解析対象集団には全例が含まれた。ベースライン時点及び／又はベースライン後の EORTC QLQ-C30 の評価がなかった1例を PRO 評価対象集団から除いたため，PRO 評価対象集団は A 群79例，B 群80例となった（5.3.5.1-3 Table 3）。

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。

図 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳（PHranceSCa 試験）



[a] One patient in Arm A had not yet started continuation treatment.

[b] Seven patients in Arm A and 9 patients in Arm B completed continuation treatment but had not yet started the Follow-up Period.

［5.3.5.1-3 Figure 2 を再掲］

2.7.3.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.3.3.2.1 FeDeriCa 試験

ITT 集団において，人口統計学的特性（表 2.7.3.3.2.1-1）及びベースラインの疾患特性（表 2.7.3.3.2.1-2）の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%）は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。