制約の少ない投与経路であり，他の活動により多くの時間を割くことができると回答した被験者が多かった。被験者の本剤に対する満足度の結果は，被験者の本剤選好を支持する結果であった。

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）

	Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80)	Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80)	All Patients (N=160)
Patient Satisfaction - Question 1			
TASQ-IV			
How satisfied or dissatisfied were you with the IV infusion?, n(%)			
Very satisfied	23 (28.8%)	18 (22.5%)	41 (25.6%)
Satisfied	37 (46.3%)	30 (37.5%)	67 (41.9%)
Neither satisfied nor dissatisfied	17 (21.3%)	24 (30.0%)	41 (25.6%)
Dissatisfied	2 (2.5%)	7 (8.8%)	9 (5.6%)
Very dissatisfied	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
TASQ-SC			
How satisfied or dissatisfied were you with the SC injection?, n(%)			
Very satisfied	41 (51.3%)	51 (63.8%)	92 (57.5%)
Satisfied	29 (36.3%)	20 (25.0%)	49 (30.6%)
Neither satisfied nor dissatisfied	5 (6.3%)	2 (2.5%)	7 (4.4%)
Dissatisfied	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Very dissatisfied	4 (5.0%)	3 (3.8%)	7 (4.4%)
Patient did not answer question	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)
Psychological Impact Domain			
TASQ-IV			
When receiving the IV infusion, do you feel restricted?, n(%)			
Not at all	26 (32.5%)	29 (36.3%)	55 (34.4%)
A little bit	32 (40.0%)	17 (21.3%)	49 (30.6%)
Somewhat	12 (15.0%)	17 (21.3%)	29 (18.1%)
Quite a bit	9 (11.3%)	10 (12.5%)	19 (11.9%)
Very much	1 (1.3%)	7 (8.8%)	8 (5.0%)
TASQ-SC			
When receiving the SC injection, do you feel restricted?, n(%)			
Not at all	57 (71.3%)	57 (71.3%)	114 (71.3%)
A little bit	20 (25.0%)	15 (18.8%)	35 (21.9%)
Somewhat	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Quite a bit	1 (1.3%)	4 (5.0%)	5 (3.1%)
Very much	0	0	0
Patient did not answer question	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Impact on Activities of Daily Living			
TASQ-IV			
Does setting up the IV infusion mean you lose or gain time for other things?, n(%)			
Lost a lot of time	12 (15.0%)	22 (27.5%)	34 (21.3%)
Lost some time	35 (43.8%)	28 (35.0%)	63 (39.4%)
Neither lost nor gained time	30 (37.5%)	26 (32.5%)	56 (35.0%)
Gained some time	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Gained a lot of time	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
TASQ-SC			
Does setting up the SC injection mean you lose or gain time for other things?, n(%)			
Lost a lot of time	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Lost some time	8 (10.0%)	5 (6.3%)	13 (8.1%)
Neither lost nor gained time	22 (27.5%)	23 (28.8%)	45 (28.1%)
Gained some time	23 (28.8%)	19 (23.8%)	42 (26.3%)
Gained a lot of time	26 (32.5%)	29 (36.3%)	55 (34.4%)
Patient did not answer question	1 (1.3%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)

Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020
Source: t_qs_tasq_MIT

［5.3.5.1-3 Table 10 を再掲］

3) 治療継続期間における被験者の本剤選択率

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

大多数の被験者（86.9%）が治療継続期間中の本剤投与を選択した。治療継続期間中に本剤投与を選択した被験者の割合と，PPQ の質問1で本剤による治療を好むと回答した被験者の割合は一致していた（2.7.3.3.5.1参照）。

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）

	Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80)	Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80)	All Patients (N=160)
Patient's Choice of Treatment for the Treatment Continuation Period, n(%)			
n	80	80	160
PH FDC SC	71 (88.8%)	68 (85.0%)	139 (86.9%)
P+H IV	9 (11.3%)	12 (15.0%)	21 (13.1%)

Patients were expected to select the study treatment formulation to complete their 18 cycles of neo/adjuvant HER2-targeted treatment after completion of the Treatment Cross-over Period.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020
Source: t_qs_pref_IT

［5.3.5.1-3 Table 11 を再掲］

4) 本剤による時間／資源利用と利便性に関する医療従事者の認識

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

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

5) 被験者の全般的健康状態及び健康関連の質

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

治療クロスオーバー期間中，GHS／HRQoL スコアについて，臨床的に意味があると考えられる10ポイント以上のベースラインからの変化はみられず，両群間で差はみられなかった。ただし，治療継続期間中は最後の評価（サイクル15）の回答を完了した被験者が70/160例（43.8%）であるため，主要解析のデータカットオフ時点では評価できなかった。

2.7.3.3.5.3 部分集団解析

被験者の薬剤選好（PPQ の全質問）について探索的な部分集団解析を実施した。その結果，年齢別，体重別，人種別，術前補助療法に対する反応別，術前補助療法のサイクル数別の解析でも，両群間で明らかな差はみられず，概ね80%以上の大多数が本剤投与を選好しており，mITT 集団の結果と一貫していた（5.3.5.1-3 5.1参照）。

その他の評価項目（被験者の満足度，EORTC QLQ-C30）についても，同様の部分集団解析

を実施したが，いずれの部分集団でも両群間で明らかな差はみられなかった（5.3.5.1-3 5.3，5.5参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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rHuPH20を配合した調製不要の製剤である。

FeDeriCa 試験でのトラスツズマブ SC の用量は，欧州で既に承認されていた600 mg Q3W が選択された。この用量は第 I 相用量設定試験（BP22023試験）で設定され，第 III 相 HannaH 試験（BO22227試験）でトラスツズマブ IV（初回用量8 mg/kg，維持用量6 mg/kg Q3W）と薬物動態及び有効性の非劣性が検証されていた（2.7.2.3.1.2参照）。ペルツズマブ SC の用量は，確立されたトラスツズマブ SC の用量（600 mg）を用いて，第 I 相 BO30185試験の Part 1（健康成人男性対象）の結果から初回用量及び維持用量が設定され，Part 2（術前補助療法を完了した早期乳癌女性患者を対象）で維持用量が確認された。Part 1で得られた薬物動態データから母集団薬物動態モデルを構築し，ペルツズマブ IV 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 SC の用量をシミュレーションにより検討した。シミュレーションの結果，SC の用量を550 mg 以上とした場合に IV 420 mg 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 FeDeriCa 試験では健康成人を対象とした BO30185試験の Part 1の薬物動態データより高い変動性が見込まれること及び Part 1で得られた安全性データ等を勘案し，SC の維持用量として600 mg（IV の約1.4倍）を設定した。また，IV 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，SC の初回用量として840 mg の約1.4倍である1200 mg を設定した（2.7.2.3.1.1参照）。rHuPH20は，トラスツズマブ SC 及びリツキシマブ SC の両方で承認された濃度である2000 U/ml とした。

FeDeriCa 試験では，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 IV＋ トラスツズマブ IV（P＋H IV）（初回用量：ペルツズマブ IV 840 mg＋トラスツズマブ IV 8 mg/kg，維持用量：ペルツズマブ IV 420 mg＋ トラスツズマブ IV 6 mg/kg）又は本剤（初回用量：ペルツズマブ SC 1200 mg ＋ トラスツズマブ SC 600 mg ＋ rHuPH20 30,000U，維持用量：ペルツズマブ SC 600 mg＋ トラスツズマブ SC 600 mg＋rHuPH20 20,000U）を併用投与した。その結果，P＋H IV 群と本剤群で薬物動態及び有効性の非劣性が示され，安全性も同等であることが示された。

また，BO22227試験又は FeDeriCa 試験の母集団薬物動態モデルから算出した曝露量を用いて，曝露量と有効性又は安全性の関連性を検討した結果，ペルツズマブ及びトラスツズマブの曝露量と有効性（pCR 又は tpCR 被験者数及び pCR 又は tpCR 率）又は特定の安全性パラメータ（心毒性，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，Grade 3以上の下痢，Grade 3以上の好中球減少症，本剤に関連する24時間以内の infusion related reaction，本剤に関連する過敏症／アナフィラキシー）との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった（2.7.2.3.4，2.7.2.3.5，2.7.2.3.6，2.7.2.3.7参照）。

以上のことから，HER2陽性早期乳癌患者に対する本剤の推奨用法・用量を「初回用量（15 mL）としてペルツズマブ1200 mg，トラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 30,000U，維持用量（10 mL）としてペルツズマブ600 mg 及びトラスツズマブ600 mg 及び rHuPH20 20,000U を3週間間隔で皮下投与」とした。

日本部分集団においても，ペルツズマブ，トラスツズマブ共に，最高血清中薬物濃度（C_{max}），投与間隔での血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}），C_{trough} の平均値は外国人に比べて若干高い値をとるものの，薬物動態パラメータの範囲（min-max）は，外国人の範囲に含まれていた（2.7.2.3.8.3参照）。また，安全性については，日本部分集団の安全性の概要は全体集団の結果と同様の傾向であり，P＋H IV 群と本剤群の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は同等であった（2.7.4.2.1.7参照）。日本部分集団のペルツズマブ・トラスツズマブ

のサイクル7（サイクル8投与前）の C_{trough} 高値集団で Grade 3以上の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（standardized MedDRA queries；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が，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。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・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（2.7.2.3.5，2.7.2.3.7参照）。有効性（pCR 率）については，全体集団に比べて日本部分集団でやや低い傾向にあったものの，両群間で明らかな差異はみられなかった（2.7.3.3.3.4.3参照）。以上のことから，上記の用法・用量を日本人に投与することは妥当であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続，耐薬性を検討する試験は実施されていない。

FeDeriCa 試験の主要解析時点（データカットオフ日：2019年7月4日）で，ほとんどの被験者が術後補助療法期間中であったため，本剤の長期有効性（TTE 評価項目）に関する解析は行われなかったが，この情報は最終解析で入手可能となる。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを用いて，予備的に実施した TTE 評価項目の解析では，iDFS 及び OS ともに当該時点ではイベント数が少なかったため評価に限界があるものの，本剤群が対照群に対して明らかに劣ることを示唆する結果でないと考えられた。主要解析時点で，本剤と P + H IV の間で，ペルツズマブ及びトラスツズマブのサイクル7（サイクル8投与前）の C_{trough} 及び有効性（tpCR 率）の非劣性が確認されたことから，本剤の長期有効性は既承認の P + H IV 治療レジメンで認められた長期有効性と同等であることが期待される。ペルツズマブを含む化学療法レジメンの有効性が持続することを示すエビデンスは，HER2陽性早期乳癌患者及び転移性乳癌患者を対象とした過去の臨床試験で実証されている［ペルツズマブ初回CTD（HER2陽性手術不能又は再発乳癌）2.7.3.3.2.1及び2.7.3.3.2.2，ペルツズマブ適応拡大CTD（HER2陽性の乳癌における手術の補助薬物療法）2.7.3.3.2.1参照］。

また，FeDeriCa 試験でペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20の ADA 発現状況別の tpCR 率を比較したところ，ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20に対する ADA の発現は，有効性に明らかな臨床的影響を及ぼさないことが示された（2.7.3.3.4参照）。このことから，ADA 発現は本剤の有効性に大きくは影響しないと考えられた。

2.7.3.6 参考文献

1) 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.

2.7.3.7 付録

該当なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要 6
2.7.4.1.1.1.1 FeDeriCa 試験 7
2.7.4.1.1.1.2 PHranceSCa 試験 8
2.7.4.1.1.1.3 BO30185 試験 9
2.7.4.1.1.2 試験に共通する特に注目すべき有害事象（AESI），注目すべき有害事象の収集方法 11
2.7.4.1.1.2.1 特に注目すべき有害事象（AESI） 11
2.7.4.1.1.2.2 注目すべき有害事象 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 FeDeriCa 試験 12
2.7.4.1.2.2 PHranceSCa 試験 13
2.7.4.1.2.3 BO30185 試験 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.3.1 FeDeriCa 試験 13
2.7.4.1.3.2 PHranceSCa 試験 13
2.7.4.1.3.3 BO30185 試験 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 17
2.7.4.2.1.2 重症度別有害事象 22
2.7.4.2.1.3 死亡 26
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 26
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 31
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の用量変更に至った有害事象 32
2.7.4.2.1.5.3 特に注目すべき有害事象（AESI） 36
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.6.1 心臓に関する有害事象 36
2.7.4.2.1.6.2 投与に伴う反応（ARR） 37
2.7.4.2.1.6.3 過敏症及びアナフィラキシー 38
2.7.4.2.1.6.4 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症 39
2.7.4.2.1.6.5 下痢 39
2.7.4.2.1.6.6 発疹 40
2.7.4.2.1.6.7 消化管の粘膜炎 40
2.7.4.2.1.6.8 間質性肺疾患 41
2.7.4.2.1.6.9 妊娠及び新生児有害事象 41
2.7.4.2.1.7 日本部分集団と外国部分集団の比較（FeDeriCa 試験） 42
2.7.4.2.1.8 安全性フォローアップ時の安全性の概要 51
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 54

2.7.4.3 臨床検査値の評価 54
2.7.4.3.1 血液検査及び血液生化学検査 54
2.7.4.3.1.1 FeDeriCa 試験 54
2.7.4.3.1.2 PHranceSCa 試験 54
2.7.4.3.1.3 BO30185 試験 54
2.7.4.3.2 免疫原性 54
2.7.4.3.2.1 FeDeriCa 試験 54
2.7.4.3.2.2 PHranceSCa 試験 55
2.7.4.3.2.3 BO30185 試験 55
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.7.4.4.1 FeDeriCa 試験 55
2.7.4.4.2 PHranceSCa 試験 55
2.7.4.4.3 BO30185 試験 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.7.4.5.1 内因性要因 56
2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5 過量投与及び誤投与 56
2.7.4.5.6 薬物乱用 56
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 57
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 57
2.7.4.6 市販後データ 57
2.7.4.6.1 世界の製造販売状況 57
2.7.4.6.2 市販後の推定使用患者数 57
2.7.4.6.3 全般的結論 57
2.7.4.7 付録 57
2.7.4.7.1 曝露状況の要約 57
2.7.4.7.2 注目すべき有害事象 67
2.7.4.7.3 日本部分集団の結果 94

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 6
表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団） 15
表 2.7.4.2.1-2 安全性の概要（PHranceSCa 試験，安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4.2.1-3 安全性の概要（BO30185試験，安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.2.1.1-1 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 19
表 2.7.4.2.1.1-2 いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 21

表 2.7.4.2.1.1-3 発現率が10%以上の有害事象の要約（BO30185試験，Part 2コホート C） 22
表 2.7.4.2.1.2-1 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 23
表 2.7.4.2.1.2-2 いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（PHranceSCa 試験） 25
表 2.7.4.2.1.3-1 死亡の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 26
表 2.7.4.2.1.4-1 重篤な有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 28
表 2.7.4.2.1.4-2 重篤な有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 30
表 2.7.4.2.1.5.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 31
表 2.7.4.2.1.5.2-1 治験薬の用量変更に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 33
表 2.7.4.2.1.5.2-2 治験薬の用量変更に至った有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 35
表 2.7.4.2.1.7-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，日本部分集団） 44
表 2.7.4.2.1.7-2 日本部分集団と外国部分集団のいずれかで発現率が10%以上であった有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験） 47
表 2.7.4.2.1.8-1 安全性フォローアップ時の安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4.7.1-1 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，P＋H IV 群） 58
表 2.7.4.7.1-2 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，本剤群） 60
表 2.7.4.7.1-3 抗 HER2療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，術前補助療法期間） 62
表 2.7.4.7.1-4 抗 HER2療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，術前 + 術後補助療法期間） 63
表 2.7.4.7.1-5 抗 HER2療法の曝露状況の要約（PHranceSCa 試験，治療クロスオーバー期間） 65
表 2.7.4.7.1-6 抗 HER2療法の曝露状況の要約（PHranceSCa 試験，治療継続期間） 66
表 2.7.4.7.2-1 注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 67
表 2.7.4.7.2-2 注目すべき有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 71
表 2.7.4.7.2-3 重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 74
表 2.7.4.7.2-4 治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 76
表 2.7.4.7.2-5 いずれかの治験治療の投与中止に至った注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 77
表 2.7.4.7.2-6 治験薬の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 79
表 2.7.4.7.2-7 いずれかの治験治療の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体） 81
表 2.7.4.7.2-8 注目すべき有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 83
表 2.7.4.7.2-9 注目すべき有害事象の重症度別の要約（PHranceSCa 試験） 87
表 2.7.4.7.2-10 重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 90
表 2.7.4.7.2-11 治験薬の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約（PHranceSCa 試験） 91
表 2.7.4.7.2-12 注目すべき有害事象の要約（BO30185試験，Part 2コホート C） 92
表 2.7.4.7.2-13 注目すべき有害事象の重症度別の要約（BO30185試験，Part 2コホート C）

.....93
表 2.7.4.7.3-1 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団，P＋H IV 群） 94
表 2.7.4.7.3-2 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団，本剤群）.....97
表 2.7.4.7.3-3 抗 HER2療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団，術前補助療法期間）.....100
表 2.7.4.7.3-4 抗 HER2療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団，術前 + 術後補助療法期間）.....102
表 2.7.4.7.3-5 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....105
表 2.7.4.7.3-6 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....107
表 2.7.4.7.3-7 重篤な有害事象の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....109
表 2.7.4.7.3-8 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....110
表 2.7.4.7.3-9 いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....110
表 2.7.4.7.3-10 注目すべき有害事象の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）.....111
表 2.7.4.7.3-11 注目すべき有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）113

図一覧

図 2.7.4.1.1.1.3.1-1 試験デザイン（BO30185試験）.....10

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
AEGT	adverse event group term	—
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARR	administration-related reaction	投与に伴う反応
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C_{trough}	trough serum drug concentration at steady state	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）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group 全身状態
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
H	Trastuzumab (Herceptin)	トラスツズマブ（ハーセプチン）
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HMV	healthy male volunteer	健康男性ボランティア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use	医薬品規制調和国際会議
iDMC	independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	—
ITT	intention-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内投与
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	National Cancer Institute 有害事象共通用語規準
NYHA	NewYork Heart Association	ニューヨーク心臓協会
P	Pertuzumab (Perjeta)	ペルツズマブ（パージェタ）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
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）の混合皮下投与製剤
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred terms	基本語
rHuPH20	recombinant human PH20 hyaluronidase	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Roche 社	F. Hoffmann-La Roche, Ltd.	—
SC	subcutaneous	皮下投与
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

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）の安全性は，ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）陽性乳癌患者を対象として，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（Roche 社），Genentech, Inc.（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），海外第 II 相臨床試験（MO40628試験；以下，PHranceSCa 試験）及び第 I 相臨床試験（BO30185試験）のデータに基づいて評価した。これらの臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1に示す。なお，FeDeriCa 試験の安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）の安全性プロファイルと同様であったため，主要解析時のデータに基づいて評価した。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の安全性の概要は2.7.4.2.1.8に記載した。また，今回の承認申請に関わる安全性を評価するため，BO30185試験は本剤を投与された Part 2コホート C の結果を記載した。

本剤の全般的な安全性評価は，3試験において本剤を1回以上投与された428例（FeDeriCa 試験248例，PHranceSCa 試験160例，BO30185試験の Part 2コホート C 20例）に基づくものである。試験デザインの違いから，3試験の安全性データを統合することは臨床的に意義がないと考えられたため，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試験の結果をそれぞれ提示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全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>
BO30185 【海外】	I Roche	非盲検	Part 1：健康成人男性 Part 2：早期乳癌患者	Part 1: 48 Part 2: 40	Part 1 P(IV)又はP(SC)，H(SC)，H(SC)+P(SC) [*1] Part 2 コホートB：H(SC)+P(SC) [*1]， コホートC：本剤	PK	5.3.3.2-1 <評価>

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

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

2.7.4.1.1.1.1 FeDeriCa 試験

2.7.4.1.1.1.1.1 試験デザイン

試験デザインは2.7.3.1.2.1.1に記載した。

2.7.4.1.1.1.1.2 安全性の評価方法

FeDeriCa 試験における安全性評価には，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む有害事象のモニタリング及び記録，治験実施計画書に規定された安全性の臨床検査値の評価，及び治験実施計画書に規定されたバイタルサインの測定が含まれる。

独立データモニタリング委員会（iDMC）を設置し，被験者の安全性をモニタリングし評価した。iDMC は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催され，術前補助療法8サイクルを完了した被験者176例を含む入手可能な安全性データのレビューに基づき，試験を修正せずに継続するよう勧告した。

1) 安全性データの収集と報告

有害事象に関する情報は，各被験者との連絡時に収集し，Adverse Event eCRF ページに記録した。有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）v4.0に従って Grade 分類を行った。NCI CTCAE に記載されていない有害事象の重症度は，治験実施計画書に記載された基準に従って Grade 1～5の5段階に分類した。更に，心不全は，ニューヨーク心臓協会（NYHA）の機能分類に従い Grade 分類を行った。有害事象と治験薬との因果関係の有無を判定するために，治験実施計画書で治験責任医師にガイダンスを提供した。心不全及び症状を伴わない左室駆出率（LVEF）低下については追加データを収集した。注入に伴う反応，注射に伴う反応，注射部位反応の詳細をそれぞれ把握するため，専用の eCRF ページを提供した。

同意取得後であっても治験薬の投与開始前であれば，治験実施計画書に規定された処置（生検などの侵襲的処置，投薬の中止等）に起因する重篤な有害事象のみを報告することとした。治験薬投与開始後は，治療完了又は中止来院（治験薬の最終投与から28日後）まで，治験薬との因果関係に関わらず，すべての有害事象を報告することとした。この期間以降は，治験薬に関連のある重篤な有害事象，因果関係に関わらず，心不全，妊娠，乳癌以外の二次性原発悪性腫瘍は報告することとした。試験終了後は，治験薬と関連のある重篤な有害事象のみ報告することとした。

AESI 及び注目すべき有害事象は，2.7.4.1.1.2に記載した方法で収集した。

2) 安全性データの解析と提示

安全性解析対象集団は，ランダム化された被験者の内，治験治療［化学療法，ペルツズマブ IV，トラスツズマブ IV，トラスツズマブ SC，又は本剤］が1回以上投与されたすべての被験者とし，実際に受けた治療に従い分類した。治験治療が全く投与されなかった被験者は，安全性解析対象集団から除外した。

報告されたすべての有害事象用語には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0のシソーラス用語を割り当て，有害事象の重症度は，NCI CTCAE v4.0に従い Grade 分類を行った。更に，心不全は，NYHA の機能分類に従い Grade 分類を行った。重篤な有害事象を含むすべての有害事象は，治療群別及び CTCAE の Grade 別に集計した。有害事象の重症度は，各被験者で記録された最も高い重症度を用いて集計した。

また，以下の心臓関連事象を定義し，評価した。

a. 主要な心臓関連事象

- NYHA クラス III 又は IV の症状を伴う駆出率減少（心不全）及びベースラインから 10%以上低下し 50%未満となる LVEF 低下の発現率
- 以下のいずれかに該当する心臓死
  - 明確な心臓死：心不全，心筋梗塞，又は確認されている原発性不整脈による死亡
  - 心臓死の可能性：病因が確認されておらず，心イベント（失神，心停止，胸痛，梗塞，不整脈等）の確定又は可能性から 24 時間以内の予想されない突然死

b. 副次的な心臓関連事象

- ベースラインから LVEF が 10%以上低下し 50%未満となり，その約 3 週間以内に再測定してそれが確認された場合として定義される無症候性又は NYHA クラス II の症状が軽度の駆出率減少の発現率

臨床検査値異常は，実施医療機関の検査室における正常範囲及び NCI CTCAE v4.0に基づいて定義した。毒性の Grade が最も高い，ベースラインからの毒性 Grade の変化が最も大きいなどの主な臨床検査値異常を治療群別に集計した。バイタルサイン及び臨床検査結果のベースラインからの変化も評価した。

本試験の安全性情報（免疫原性を含む）は，主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）の結果を記載した。

2.7.4.1.1.1.2 PHranceSCa 試験

2.7.4.1.1.1.2.1 試験デザイン

試験デザインは2.7.3.1.2.2.1に記載した。

2.7.4.1.1.1.2.2 安全性の評価方法

PHranceSCa 試験における安全性評価には，重篤な有害事象及び AESI を含む有害事象のモニタリング及び記録，治験実施計画書に規定された安全性の臨床検査値の評価，及び治験実施計画書に規定されたバイタルサインの測定が含まれる。

1) 安全性データの収集と報告

有害事象に関する情報は，各被験者との連絡時に収集し，Adverse Event eCRF ページに記録した。有害事象の重症度は，NCI CTCAE v4.0に従って Grade 分類を行った。NCI CTCAE に記載されていない有害事象の重症度は，治験実施計画書に記載された基準に従って Grade 1～5の5段階に分類した。更に，心不全は，NYHA の機能分類に従い Grade 分類を行った。有害事象と治験薬との因果関係の有無を判定するために，治験実施計画書で治験責任医師にガイダンスを提供した。心不全及び症状を伴わない LVEF 低下については追加データを収集した。注入に伴う反応，注射に伴う反応，注射部位反応の詳細をそれぞれ把握するため，専用の eCRF ページを提供した。

同意取得後であっても治験薬の投与開始前であれば，治験実施計画書に規定された処置（生検などの侵襲的処置，投薬の中止等）に起因する重篤な有害事象のみを報告することとした。治験薬投与開始後は，治験薬の最終投与から28日後まで，治験薬との因果関係に関わらず，すべての有害事象を報告することとした。治験薬の最終投与28日後から7カ月後までは，治験薬関連の重篤な有害事象，因果関係に関わらず，AESI，心不全，妊娠，乳癌以外の二次性原発悪性腫瘍，死亡を報告することとした。これらの有害事象報告期間後も，すべての死亡，治験薬と関連のある重篤な有害事象，因果関係に関わらず，心不全，AESI，乳癌以外の二次性原発悪性腫瘍は報告することとした。

AESI 及び注目すべき有害事象は，2.7.4.1.1.2に記載した方法で収集した。

2) 安全性データの解析と提示

安全性解析対象集団は，ランダム化された被験者の内，いずれかの治験薬が1回以上投与されたすべての被験者とし，実際に受けた治療に従い分類した。

報告されたすべての有害事象用語には，MedDRA version 22.1のシソーラス用語を割り当て，すべての有害事象及び臨床検査値異常の重症度は，NCI CTCAE v4.0に従い Grade 分類を行った。すべての有害事象は，治療群別に治療クロスオーバー期間中，治療継続期間中及び全期間で集計した。

臨床検査値異常は，実施医療機関の検査室における正常範囲及び NCI CTCAE v4.0に基づいて定義した。ベースラインからの変化を含む全体的な変化について，治療群毎に記述的要約を示した。また，ベースライン後の NCI CTCAE の最も高い Grade についてシフトテーブルを示した。バイタルサイン及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）についても，同様にベースラインからの変化を評価した。

本試験の安全性情報は，主要解析時（データカットオフ日：2020年2月24日）の治療クロスオーバー期間及び治療継続期間の結果をそれぞれ記載した。なお，P + H IV 製剤と本剤の切り替え前後の安全性評価については5.3.5.1-3 8.13項に記載した。製剤の切り替えに伴う新たな又は臨床的に重要な安全性上の懸念点は認められなかった。

2.7.4.1.1.1.3 BO30185試験

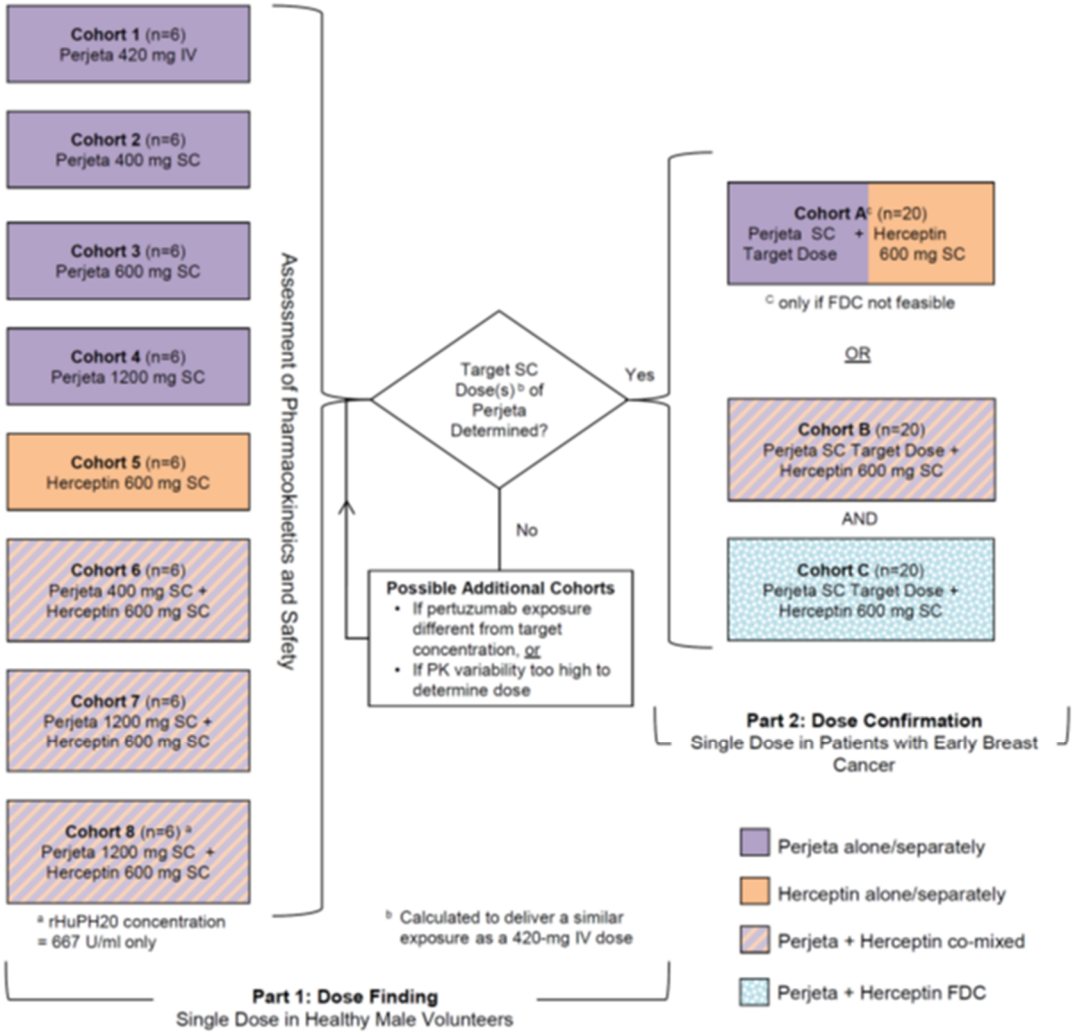
2.7.4.1.1.1.3.1 試験デザイン

本試験の試験デザインを図 2.7.4.1.1.1.3.1-1に示した。

本試験の Part 1は用量設定試験であり，8コホート［1コホートあたり健康男性ボランティア（HMV）6例］に登録された48例の HMV を対象として，ペルツズマブ SC の初回用量及び維持用量を決定した。各被験者は，割り付けられたコホート［コホート1：ペルツズマブ IV 420 mg 投与（コントロール群），コホート2：ペルツズマブ SC 400 mg，コホート3：ペルツズマブ SC 600 mg，コホート4：ペルツズマブ SC 1200 mg，コホート5：トラスツズマブ SC 600 mg（コントロール群），コホート6：ペルツズマブ SC 400 mg + トラスツズマブ SC 600 mg + rHuPH20 2000 U/mL（混合），コホート7：ペルツズマブ SC 1200 mg + トラスツズマブ SC 600 mg + rHuPH20 2000 U/mL（混合），コホート8：ペルツズマブ SC 1200 mg + トラスツズマブ SC 600 mg + rHuPH20 約667 U/mL（混合）］に従い，治験薬の単回投与を受けた。

Part 2はペルツズマブ SC の維持用量を確認するために，コホート B の20例にはペルツズマブ600 mg + トラスツズマブ600 mg + rHuPH20 1000 U/mL の混合皮下注射が，コホート C の20例には本剤（すなわち，ペルツズマブ600 mg + トラスツズマブ600 mg + rHuPH20 2000 U/mL）がそれぞれ単回投与された。

図 2.7.4.1.1.1.3.1-1 試験デザイン（BO30185試験）



FDC = fixed-dose combination; SC = subcutaneous.

［5.3.3.2-1 Figure 1 を再掲］

2.7.4.1.1.1.3.2 安全性の評価方法

BO30185試験における安全性評価には，重篤な有害事象及び AESI を含む有害事象のモニタリング及び記録，治験実施計画書に規定された安全性の臨床検査値の評価，及び治験実施計画書に規定されたバイタルサインの測定が含まれる。

1) 安全性データの収集と報告

有害事象に関する情報は，各被験者との連絡時に収集し，Adverse Event eCRF ページに記録した。有害事象の重症度は，NCI CTCAE v4.03に従って Grade 分類を行った。NCI CTCAE に記載されていない有害事象の重症度は，治験実施計画書に記載された基準に従って Grade 1～5の5段階に分類した。

同意取得後であっても治験薬の投与開始前であれば，治験実施計画書に規定された処置（生検などの侵襲的処置，投薬の中止等）に起因する重篤な有害事象のみを報告することとした。治験薬投与開始後は，治験薬の最終投与から85日後まで，治験薬との因果関係に関わらず，すべての有害事象を報告することとした。この期間以降は，治験薬に関連のある死亡，有害事象，

重篤な有害事象，AESI を報告することとした。
AESI 及び注目すべき有害事象は，2.7.4.1.1.2に記載した方法で収集した。

2) 安全性データの解析と提示
安全性解析対象集団は，登録された被験者の内，いずれかの治験薬が1回以上投与されたすべての被験者とした。
報告されたすべての有害事象用語には，MedDRA version 21.0 のシソーラス用語を割り当て，重症度の分類を行った。有害事象の重症度は，各被験者で記録された最も高い重症度を用いて集計した。
本試験の安全性情報は，被験者に本剤を単回投与した Part 2コホート C の結果を記載した。他の Part 及びコホートの結果は5.3.3.2-1 6項に示した。

2.7.4.1.1.2 試験に共通する特に注目すべき有害事象（AESI），注目すべき有害事象の収集方法

上記に概説した安全性パラメータに加えて，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び第 I 相 BO30185試験の治験実施計画書では，AESI，注目すべき有害事象が同定され，有害事象の収集方法が定められた。

2.7.4.1.1.2.1 特に注目すべき有害事象（AESI）

いずれの試験でも以下の AESI は，治験責任医師が治験依頼者へ速やかに（当該事象の発生を知り得てから24時間以内に）報告することが求められた。

- 治療を要する又は抗 HER2 療法の中止に至る症状を伴わない LVEF 低下
- Hy's law の定義に従い，薬剤性肝障害が疑われる症例（ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST の上昇等）
- 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播

2.7.4.1.1.2.2 注目すべき有害事象

1) 心不全
いずれの試験でも，症候性左室収縮機能障害（心不全と呼ばれる）は重篤な有害事象として報告することとした。また，診断が心不全の場合は，心不全の個々の徴候及び症状ではなく，その診断名を報告することとし，NCI CTCAE に従い Grade 分類を行うとともに，NYHA の機能分類に従い Grade 分類を行うこととした。
FeDeriCa 試験では，試験期間中及び最後の被験者が抗 HER2療法を中止してから3年後までに発現した心不全は，因果関係にかかわらず報告し，ベースライン時の状態まで回復又は改善した時点，それ以上の改善を期待できなくなった時点，又は死亡した時点のいずれかまで追跡することとした。
PHranceSCa 試験では，試験期間中（フォローアップ期間を含む）に発現した心不全は，因果関係にかかわらず報告し，ベースライン時の状態まで回復又は改善した時点，それ以上の改善を期待できなくなった時点，又は死亡した時点のいずれかまで追跡することとした。
BO30185試験では，試験期間中及び最後の被験者が登録されてから5年後までに発現した心不全は，因果関係にかかわらず報告し，ベースライン時の状態まで回復又は改善した時点，それ以上の改善を期待できなくなった時点，又は死亡した時点のいずれかまで追跡することとした。

2) 症状を伴わない LVEF 低下
いずれの試験でも，LVEF データは eCRF で個別に収集されるため，以下の場合を除いて症

状を伴わない LVEF 低下は有害事象として報告しないこととした。

- ベースラインから 10%以上低下し，50%未満となる症状を伴わない LVEF 低下は，有害事象として報告しなければならない。更に，有害事象のコメント欄に，本事象が症状を伴わないことを確認するコメントを記入する。
- 症状を伴わない LVEF 低下が治療を要する場合又はペルツズマブ及びトラスツズマブの投与中止に至った場合は，重篤な有害事象の報告書で非重篤の AESI として緊急報告しなければならず，有害事象のコメント欄に，本事象が症状を伴わないことを確認するコメントを追加する。

いずれの症例も，「駆出率減少」として報告し，NCI CTCAE v4.0に従い Grade 分類することとした。

3) 投与に伴う反応（ARR）：注入に伴う反応，注射に伴う反応，及び注射部位反応

いずれの試験でも，治験薬投与中又は投与後24時間以内に発現し，治験薬の注入又は注射と関連ありと判定された有害事象については，具体的な診断名（「注入に伴う反応」，「注射に伴う反応」，「注射部位反応」等）を報告することとした。「全身反応」等のあいまいな表現は可能な限り避けることとし，関連する徴候及び症状は，専用の eCRF ページに記録することとした。1回の治験薬投与で局所反応と全身性反応の両方の発現が認められた場合は，個別の eCRF ページに記録することとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 FeDeriCa 試験

治験治療（化学療法及び抗 HER2療法）への曝露量は，P + H IV 群及び本剤群で同等であり，ほとんどの被験者が計画どおりに術前補助療法を完了した。

1) 安全性解析対象例数

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

2) 化学療法の曝露量

P + H IV 群及び本剤群の化学療法の曝露状況の要約をそれぞれ，表 2.7.4.7.1-1，表 2.7.4.7.1-2に示す。

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

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

3) 抗 HER2 療法の曝露量

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

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

の4サイクルを完了した（P＋H IV 群97.6%，本剤群96.3%）。

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

2.7.4.1.2.2 PHranceSCa 試験

P ＋ H IV を3サイクル投与後，本剤を3サイクル投与した群を A 群，本剤を3サイクル投与後，P＋H IV を3サイクル投与した群を B 群と記載する。

A 群及び B 群で抗 HER2療法の曝露量は同等であり，両群とも80例全例が治療クロスオーバー期間を完了した。データカットオフ時点で治療継続期間を完了した被験者は A 群34例（42.5%），B 群36例（45.0%）であった。

1) 安全性解析対象例数

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

2) 抗 HER2 療法の曝露量

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

治療クロスオーバー期間中，全例が P＋H IV 3サイクル及び本剤3サイクルの投与を完了した。治療継続期間中は21例が P＋H IV（投与サイクル数中央値：5サイクル）を投与され，137例が本剤（投与サイクル数中央値：5サイクル）を投与された。治療継続期間中に P ＋ H IV を選択していた1例が本剤投与に変更した（5.3.5.1-3 8.2参照）。

2.7.4.1.2.3 BO30185試験

BO30185試験の Part 2コホート C では，20例全例に本剤を計画どおり単回投与し，試験を完了した。本剤の投与を受けた被験者の累積投与量の中央値は1200 mg（すなわち，ペルツズマブ600 mg 及びトラスツズマブ600 mg）であった（5.3.3.2-1 6.2参照）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 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，全例にいずれかの治験治療が投与されたため，安全性解析対象集団には全例が含まれた。

FeDeriCa 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を 5.3.5.1-1-1 t_dm_SE_04JUL2019_40324に，ITT 集団のベースラインの疾患特性を5.3.5.1-1-1 Table 8に示す。これらの結果は，2.7.3.3.2.1に記載した有効性解析対象集団の結果と同一であり，安全性評価に影響を及ぼすような群間の差は認められなかった。

2.7.4.1.3.2 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，全例にいずれかの治験薬が投与されたた

め，安全性解析対象集団には全例が含まれた。

PHranceSCa 試験の ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を5.3.5.1-3 Table 5，Table 7に示した。これらの結果は，2.7.3.3.2.2に記載した有効性解析対象集団の結果と同一であり，安全性評価に影響を及ぼすような群間の差は認められなかった。

2.7.4.1.3.3 BO30185試験

BO30185試験の Part 2コホート C では，組み入れられた20例全例が選択基準に従い女性であった。BO30185試験の ITT 集団の人口統計学的特性を5.3.3.2-1 Table 5に示した。年齢中央値は52.5歳（範囲：37～69歳）であり，被験者の大半［16例（80.0%）］は白人であった。

本試験の最終解析時点（データカットオフ日：2018年5月31日）で，Part 2コホート C の20例全例がフォローアップ期間（治験薬の投与から約7カ月後）を完了していた（5.3.3.2-1 4.1参照）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験及び BO30185試験 Part 2コホート C の安全性の概要をそれぞれ表 2.7.4.2.1-1，表 2.7.4.2.1-2，表 2.7.4.2.1-3に示し，重要な所見を本項の残りの部分に記載する。

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

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

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

表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団）

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

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

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

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

［5.3.5.1-1-1 Table 29 を再掲］

表 2.7.4.2.1-2 安全性の概要（PHranceSCa 試験，安全性解析対象集団）

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

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

［5.3.5.1-3 Table 12 を再掲］