

**カドサイラ点滴静注用100 mg
カドサイラ点滴静注用160 mg
(トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え))
[HER2陽性手術不能又は再発乳癌]**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

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

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cellular mediated-cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ATA	anti-therapeutic antibody	抗治療薬抗体
AUC	area under the serum/plasma concentration-time curve	血清（血漿）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
CDR	complementarity determining region	相補性決定領域
CL	clearance	全身クリアランス
DM1	a derivative of maytansine	メイタンシン誘導体
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ECD	extracellular domain	細胞外ドメイン
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FcγR	fc gamma receptor	IgG の Fc 領域に対する受容体
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
k _a	association rate constant	結合速度定数
k _d	dissociation rate constant	解離速度定数
K _D	equilibrium dissociation constant	解離定数
LC-MS/MS	HPLC-combined with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
Lys-MCC-DM1	lysine-MCC-DM1	—
MCC	4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate	4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシラート
NEM	N-ethyl maleimide	N-エチルマレイミド
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
SD	standard deviation	標準偏差
SD	Sprague-dawley	ラットの系統
SMCC	N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate	N-スクシンイミジル 4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシラート
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴法
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

目次

	頁
2.7 臨床概要.....	4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....	4
2.7.1.1.2 定量法.....	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.1.2.1 各工程開発段階の製剤による <i>In vitro</i> 結合活性及び ADCC 活性.....	10
2.7.1.2.2 <i>In vitro</i> 腫瘍増殖抑制活性.....	12
2.7.1.2.3 カニクイザルにおける各工程開発段階の製剤による薬物動態の比較.....	13
2.7.1.2.4 患者における各工程開発段階の製剤による薬物動態の比較 (TDM4258g) ...	13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	14
2.7.1.3.1 臨床試験における製剤工程の各開発段階における薬物動態の比較.....	14
2.7.1.4 付録.....	16
2.7.1.4.1 参考文献.....	16
2.7.1.4.2 別表.....	16

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

カドサイラ点滴静注用100 mg, 同160 mg は, 米国の Genentech, Inc. (以下, Genentech 社) により創製された抗体薬物複合体 (ADC) であるトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) を有効成分とする点滴静注用製剤 (以下, 本剤) である。トラスツズマブ エムタンシン (以下, T-DM1) は, HER2を標的とする抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有するメイタンシン誘導体 (以下, DM1) をリンカー試薬である SMCC を用いて結合させた構造を有している。

本項では, 開発中の原薬の製造及び製剤の開発経緯とその同質性について述べる。また, 本申請に含まれる臨床試験で用いられた定量法について記載する。なお, 本剤は点滴静注用製剤であることから, ヒトを対象としたバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

T-DM1の原薬及び製剤は, 開発段階において, 製造元, 及びの製造場所, の変更, 並びに処方変更を含むいくつかの製法変更があった。概要を表 2.7.1.1.1-1に示す。

*製法A から *製法B における, の変更及び製剤から製剤への変更は, 広範な分析手法を用いた同質性評価により支持された。更に SD ラット及びカニクイザルを用い, 同質性比較試験を実施した (2.7.1.2.3)。

*製法B から *製法D における, の及びの変更, 並びにの変更 (から) は, 広範な分析手法を用いた同質性評価により支持された。更にカニクイザルを用い, 同質性比較試験を実施した (2.7.1.2.3)。

表 2.7.1.1.1-1 臨床試験に用いられた T-DM1の製法変更の経緯

製法	*製法A	*製法B *	*製法D /商用製法**
原薬製造スケール			
製剤			凍結乾燥製剤*** 20 mg/mL トラスツズマブ エムタンシン 10 mM コハク酸ナトリウム (pH 5.0) 6% w/v 精製白糖 0.02%ポリソルベート20

*:

***:

***:濃度は160 mg 製剤を8.0 mL あるいは100 mg 製剤を5.0 mL の溶解液 (注射用水) で再溶解した際の濃度を示す。

[表 2.3.P2.2.1-1を一部改変]

2.7.1.1.2 定量法

本申請に含まれる臨床試験における血清中 T-DM1, 総トラスツズマブ及び血清中抗治療薬抗体 (以下, ATA) 分析法は Genentech 社で確立され, 同社 (JO22591試験, TDM3569g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, TDM4450g 試験及び TDM4688g 試験) あるいは 社 (JO22997試験及び TDM4370g 試験) で分析が行われた。血漿中遊離型 DM1分析法は 社で確立され, すべての試験の試料が同社で分析された。血漿中 MCC-DM1及び Lys-MCC-DM1分析法は 社で確立され, JO22997試験の試料が同社で分析され

*新薬承認情報提供時に置き換え

た。各分析法について以下に記載する。

(1) 血清中 T-DM1分析法

血清中 T-DM1は、[] 抗体を固相化し、[] 標識した [] 及び [] 標識した [] を検出試薬とした ELISA 法を用いて分析された。本分析法は Genentech 社で確立され、1つ以上の DM1分子が共有結合した T-DM1は検出するが、DM1を含まないトラスツズマブは検出しないようデザインされた。血清中 T-DM1の定量下限は40 ng/mL であった。JO22591試験、TDM3569g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び TDM4688g 試験の試料は本分析法により Genentech 社で分析された。その後、本分析法は [] 社に移管され、定量下限は60 ng/mL であった。JO22997試験及び TDM4370g 試験の試料は [] 社で分析された。バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-1に示した。

(2) 血清中総トラスツズマブ分析法

血清中総トラスツズマブ（DM1結合型及び非結合型のトラスツズマブの総計）濃度を分析するために2種類の分析法が Genentech 社で開発された。いずれの分析法も DM1が結合したトラスツズマブ及び DM1が結合していないトラスツズマブを検出するようデザインされた。最初に確立された ELISA 法は、[] を固相化し、トラスツズマブを結合させる方法であった。開発の過程で、T-DM1とペルツズマブの併用試験が実施されたが、この場合、トラスツズマブもペルツズマブも HER2の細胞外ドメインと結合するため、固相化試薬を変更し、第2法が確立された。バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-1に示した。

1) ELISA（第1法）

血清中総トラスツズマブは、[] を固相化し、[] 標識した [] を検出試薬とした ELISA 法を用いて分析された。血清中総トラスツズマブの定量下限は40 ng/mL であった。TDM3569g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び TDM4688g 試験の試料は本分析法により Genentech 社で分析された。

2) ELISA（第2法）

血清中総トラスツズマブは、[] 抗体を固相化し、[] 標識した [] 抗体及び [] 標識した [] を検出試薬とした ELISA 法を用いて分析された。本分析法は、ペルツズマブ存在下においても総トラスツズマブを特異的に測定する方法である。血清中総トラスツズマブの定量下限は40 ng/mL であった。JO22591試験の試料は本分析法により Genentech 社で分析された。

その後、本分析法は [] 社に移管され、定量下限は60 ng/mL であった。JO22997試験及び TDM4370g 試験の試料は本分析法により [] 社で分析された。

(3) 血清中抗治療薬抗体（ATA）分析法

血清中 ATA を分析するために2種類の分析法が Genentech 社で開発された。両分析法とも ATA と標識した T-DM1の複合体を検出するブリッジング法である。最初に ECLA 法が確立されたが、分析機器の販売が中止されたために ELISA 法が開発された。

本剤及びトラスツズマブの投与を受けたことのない乳癌患者より採取された血清（ECLA 法では64名分、ELISA 法では100名分）を用いて、偽陽性率が約5%となるようカットポイントが設定された。T-DM1分子のすべての部分に反応する抗体を検出するため、カニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体及び抗 DM1モノクローナル抗体を用いて求めた両分析法の感度は同等であった。バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-2に示した。

ECLA 法では、最初にすべての試料が分析され、カットポイント値以上を示した試料につい

ては抗体価の測定を行った。更に T-DM1及びトラスツズマブを用いて吸収試験を行い、吸収試験も陽性の場合に当該試料は抗体陽性と判断された。ELISA 法では、最初にすべての試料が分析され、カットポイント値以上を示した試料については T-DM1及びトラスツズマブを用いて吸収試験を行い、吸収試験も陽性の場合に当該試料は抗体陽性と判断された。抗体陽性の試料については、更に抗体価の測定を行った。

1) ECLA 法

血清中 ATA は、[REDACTED]を固相化した[REDACTED]、[REDACTED]標識した T-DM1及び[REDACTED]標識した T-DM1を用いた ECLA 法により分析された。カニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体及び抗 DM1モノクローナル抗体を用いて求めた感度は、それぞれ115 ng/mL 及び240 ng/mL であった。また、T-DM1（濃度100 µg/mL）が共存する時のカニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体を用いて求めた感度は、1580 ng/mL であった。TDM3569g 試験及び TDM4258g 試験の試料は本分析法により Genentech 社で分析された。

2) ELISA 法

血清中 ATA は、[REDACTED]を固相化したプレート、[REDACTED]標識した T-DM1 及び[REDACTED]標識した T-DM1を用いた ELISA 法により分析された。カニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体及び抗 DM1モノクローナル抗体を用いて求めた感度は、それぞれ52 ng/mL 及び219 ng/mL であった。また、T-DM1（濃度100 µg/mL）が共存する時のカニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体を用いて求めた感度は、500 ng/mL であった。JO22591試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び TDM4688g 試験の試料は本分析法により Genentech 社で分析された。その後、本分析法は [REDACTED]社に移管された。カニクイザル抗 T-DM1ポリクローナル抗体を用いて求めた感度は53.1 ng/mL であった。JO22997試験及び TDM4370g 試験の試料は本分析法により [REDACTED]社で分析された。

(4) 血漿中遊離型 DM1分析法

血漿中遊離型 DM1は内標準物質を用いた LC-MS/MS 法により分析された。DM1はチオール基を含むため、二量体を形成する可能性、あるいは血漿中のチオールやグルタチオン、システインを含む分子とジスルフィド結合を形成する可能性がある。そのため、抽出前に血漿試料は DM1とのジスルフィド結合を還元する試薬で処理され、チオール基をブロックするため [REDACTED]と反応させた。LC-MS/MS 法により DM1-[REDACTED]は分析され、定量下限は1.00 nM (0.737 ng/mL) であった。バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-1に示した。すべての試験の試料は [REDACTED]社で分析された。

(5) 血漿中 MCC-DM1及び Lys-MCC-DM1分析法

血漿中 MCC-DM1（DM1と MCC リンカーが結合した状態で遊離した代謝物）及び Lys-MCC-DM1（リシン残基とともに MCC-DM1が遊離した代謝物）は、除蛋白後に内標準物質を用いた LC-MS/MS 法により分析された。

MCC-DM1及び Lys-MCC-DM1の定量下限はそれぞれ3.00 nM (2.93 ng/mL) 及び1.00 nM (1.10 ng/mL) であった。バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-1に示した。JO22997試験の試料は [REDACTED]社で分析された。

各分析対象物質の保存安定性を表 2.7.1.1.2-3に示した。

表 2.7.1.1.2-1 薬物濃度分析法のバリデーション結果

分析対象物質	分析法	分析施設	CTD 番号	検量線範囲	定量下限	真度* (%)	測定内再現 精度(%)	測定間再現 精度(%)	適用試験
T-DM1	ELISA	Genentech	5.3.1.4-1	0.16～20 ng/mL	40 ng/mL**	91～127	2～10	5～6	JO22591, TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, TDM4450g, TDM4688g
		■■■■	5.3.1.4-1	0.156～20.0 ng/mL	60 ng/mL**	-13.1～9.55	0.909～6.46	3.27～10.9	JO22997, TDM4370g
総トラスツ ズマブ	ELISA (第1法)	Genentech	5.3.1.4-2	0.16～20 ng/mL	40 ng/mL**	90～118	3～7	4～8	TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, TDM4450g, TDM4688g
	ELISA (第2法)	Genentech	5.3.1.4-3	0.16～20 ng/mL	40 ng/mL**	92～101	2～9	0～10	JO22591
		■■■■	5.3.1.4-3	0.156～20.0 ng/mL	60 ng/mL**	-21.3～-1.02	1.70～3.18	3.55～9.25	JO22997, TDM4370g
遊離型 DM1	LC-MS/MS	■■■■ ■■■■	5.3.1.4-6	1.00～500 nM (0.737～369 ng/mL)	1.00 nM (0.737 ng/mL)	0.8～14.9	6.2～9.1	8.8～17.7	JO22591, JO22997, TDM3569g, TDM4258g, TDM4370g, TDM4374g, TDM4450g, TDM4688g
MCC-DM1	LC-MS/MS	■■■■ ■■■■	5.3.1.4-9	3.00～500 nM (2.93～488 ng/mL)	3.00 nM (2.93 ng/mL)	-7.5～12.6	4.4～9.0	5.5～6.8	JO22997
Lys-MCC- DM1	LC-MS/MS	■■■■ ■■■■	5.3.1.4-9	1.00～500 nM (1.10～552 ng/mL)	1.00 nM (1.10 ng/mL)	-7.1～3.6	4.4～8.7	5.5～6.8	JO22997

*:Genentech の場合は個別乳癌患者血清からの回収率, ■■■■ 及び ■■■■ の場合は測定間再現性の真度 (%bias) を表す

**:.希釈前の濃度 (最低希釈倍率100倍)

DM1の分子量: 737.27, MCC-DM1の分子量: ■■■■, Lys-MCC-DM1の分子量: ■■■■

[5.3.1.4-1 (4.2.2.1-1と同じ) Table 8A, Table 8B, Table 11, Appendix D Table 3, Table 4, 5.3.1.4-2 (4.2.2.1-2と同じ) Table 10A, Table 10B, Table 15, 5.3.1.4-3 Table 2, Table 5, Appendix C Table 3, Table 4, 5.3.1.4-6 Table 2, Table 3, 5.3.1.4-9 6.5.1, 6.5.2, 6.5.3, 6.5.4より抜粋]

表 2.7.1.1.2-2 ATA 分析法のバリデーション結果

分析対象物質	分析法	分析施設	CTD 番号	感度	感度	T-DM1 共存時の感度*	適用試験
				(抗 T-DM1 ポリクローナル抗体, ng/mL)	(抗 DM1 モノクローナル抗体, ng/mL)	(抗 T-DM1 ポリクローナル抗体, ng/mL)	
ATA	ECLA	Genentech	5.3.1.4-4	115	240	1580	TDM3569g, TDM4258g
	ELISA	Genentech	5.3.1.4-5	52	219	500	JO22591, TDM4374g, TDM4450g, TDM4688g
		■	5.3.1.4-5	53.1	-	-	JO22997, TDM4370g

*:T-DM1 (100 µg/mL) が共存する時の感度
 -:未検討
 [5.3.1.4-4 Table 4A, Table 4B, 5.3.1.4-5 Table 3, Table 4, Table 10, Appendix D Table 1a より抜粋]

表 2.7.1.1.2-3 分析対象物質の安定性

分析対象物質	CTD 番号	-60°C 以下	-20°C	凍結融解回数	2-8°C 保存
T-DM1 ^a	5.3.1.4-1	2年	6カ月	7	200時間
総トラスツズマブ（第1法） ^a	5.3.1.4-2	2年	6カ月 ^c	6	195時間
総トラスツズマブ（第2法） ^a	5.3.1.4-3	22カ月	6カ月	7	197時間
ATA（ECLA 法） ^a	5.3.1.4-4	28カ月	8カ月	4	6日
ATA（ELISA 法） ^a	5.3.1.4-5	20カ月	8カ月	8	8日
遊離型 DM1 ^b	5.3.1.4-6, 5.3.1.4-7, 5.3.1.4-8	18週 ^d	1週	5	-
MCC-DM1 ^b	5.3.1.4-9	48日	-	3	-
Lys-MCC-DM1 ^b	5.3.1.4-9	48日	-	3	-

-:未検討

a:血清中

b:血漿中

c:-10°C

d:T-DM1存在下での検討結果。DM1単独では-60°C 以下で9カ月までの安定性が確認されている（5.3.1.4-6 AM-VR377-2）。

[5.3.1.4-1（4.2.2.1-1と同じ）Table 39c, Table 41, Table 42, 5.3.1.4-2（4.2.2.1-2と同じ）Table 42b, Table 44, Table 45, 5.3.1.4-3 Table 17, Table 19, Table 21, 5.3.1.4-4 Table 18, Table 19, Table 20, 5.3.1.4-5 Table 18, Table 19, Table 21, 5.3.1.4-6 AM-VR377-5 9.6.11及び9.6.12, 5.3.1.4-7 8.5, 5.3.1.4-8 8.2, 5.3.1.4-9 9.6及び9.9より抜粋]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤の開発中に製法変更が行われ（表 2.7.1.1.1-1），各臨床試験で使用した製剤が異なるため，製剤間で *In vitro* 結合活性（XXXXXXXXXX 及び XXXXXX への結合活性），ADCC 活性及び *in vitro* 腫瘍増殖抑制活性を比較した。また，SD ラット及びカニクイザルを用いて製剤間の薬物動態を比較した。検討した範囲内において，本剤の *in vitro* 製剤特性及び本剤投与後の T-DM1 の薬物動態は製剤間でほぼ同じであり，製剤変更は本剤の *in vitro* 製剤特性に影響しないことが示された。各試験の要約を以下に記載する。なお，TDM3569g 試験では T-DM1（XXXXXXXXXX *製法A）製剤が，TDM4258g 試験では T-DM1（XXXXXXXXXX *製法A）製剤及び T-DM1（XXXXXXXXXX *製法B）製剤が，TDM4374g 試験及び TDM4450g 試験では T-DM1（XXXXXXXXXX *製法C）製剤が，TDM4688g 試験，TDM4450g 試験及び TDM4370g 試験は商用製剤である T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤が使用されている。

	使用されている臨床試験	2.7.1.2.1～2.7.1.2.2に掲載した活性比較に使用された Lot No. ^a
T-DM1（ XXXXXXXXXX *製法A）製剤	TDM3569g 試験及び TDM4258g 試験	XXXXXXXXXX
T-DM1（ XXXXXXXXXX *製法B）製剤	TDM4258g 試験	
T-DM1（ XXXXXXXXXX *製法C）製剤	TDM4374g 試験及び TDM4450g 試験	XXXXXX ， XXXXXXXXXX
T-DM1（ XXXXXXXXXX *製法D）製剤	TDM4688g 試験， TDM4450g 試験， TDM4370g 試験，JO22591 試験及び JO22997試験	XXXXXX ， XXXXXX ， XXXXXX

a: T-DM1 標準物質はいずれも T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤を使用した。

2.7.1.2.1 各工程開発段階の製剤による *In vitro* 結合活性及び ADCC 活性

T-DM1（XXXXXXXXXX *製法C）製剤と T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤間で，XXXXXXXXXX 及び XXXXXX との結合活性を比較した。XXXXXXXXXX との結合活性は SPR を用いて速度論的に解析し，結合親和性を計測した（2.6.2.2.1.1）。トラスツズマブあるいは本剤と XXXXXX との相互作用について結合速度定数（ k_a ），解離速度定数（ k_d ）及び解離定数（ K_D ）を表 2.7.1.2.1-1に示した。各定数は同程度の値であり，2製剤間で XXXXXXXXXX 結合活性に大きな差は認められなかった。

XXXXXX との結合活性は XXXXXX を用いたリガンド結合試験により評価した（2.6.2.2.1.2）。各 XXXXXX との結合曲線から求めた50%有効濃度（EC₅₀）を T-DM1標準物質における値を100%として補正した相対活性を表 2.7.1.2.1-2に示した。高親和性 XXXXXX である XXXXXX 及び低親和性 XXXXXX である XXXXXXXXXX，XXXXXXXXXX，XXXXXX，XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX のいずれについても，T-DM1標準物質，T-DM1（XXXXXXXXXX *製法C）製剤及び T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤間で XXXXXX に対する結合活性は同程度の値であった。

T-DM1（XXXXXXXXXX *製法C）製剤と T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤間で，ADCC 活性を比較した。HER2陽性のヒト乳癌細胞株 XXXXXX を標的細胞とし，健康成人より採取した XXXXXXXXXX（XXXXXX）をエフェクター細胞とし評価した。エフェクター細胞と標的細胞の比は XXXXXX とした（2.6.2.2.1.2）。トラスツズマブあるいは本剤の ADCC 活性値（%）を図 2.7.1.2.1-1に示した。2製剤間で ADCC 活性値（%）に差異は認められなかった。

以上，T-DM1（XXXXXXXXXX *製法C）製剤と T-DM1（XXXXXXXXXX *製法D）製剤間

*新薬承認情報提供時に置き換え

で *in vitro* 結合活性 () 及び ADCC 活性に差がないことが示された。

表 2.7.1.2.1-1 SPR 分析による と T-DM1/トラスツズマブとの結合性 (各工程開発段階の製剤による比較)

Analyte	Ligand	Mean ($\pm$ SD)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
(n = 4)	トラスツズマブ	Mean	2.16E+05	2.21E-04	1.01E-09
	標準物質	SD	1.94E+04	5.42E-05	1.78E-10
	T-DM1	Mean	2.19E+05	2.31E-04	1.06E-09
	標準物質	SD	1.67E+04	3.38E-05	1.44E-10
	T-DM1	Mean	1.93E+05	2.44E-04	1.27E-09
	Lot	SD	6.56E+03	7.63E-06	6.85E-11
	T-DM1	Mean	2.11E+05	2.07E-04	9.86E-10
	Lot	SD	2.46E+04	4.44E-05	2.25E-10
	T-DM1	Mean	2.06E+05	2.20E-04	1.08E-09
	Lot	SD	1.15E+04	2.90E-05	1.67E-10
	T-DM1	Mean	2.08E+05	2.13E-04	1.03E-09
	Lot	SD	1.18E+04	4.59E-05	2.58E-10
	T-DM1 (5ロット)	Mean ^a SD ^a	2.07E+05 1.62E+04	2.23E-04 3.40E-05	1.08E-09 1.93E-10

a: 標準物質を含む T-DM1 5ロットの平均値及び標準偏差

[4.2.1.1-1 Table 3を改変]

表 2.7.1.2.1-2 ヒト と T-DM1/トラスツズマブとの相対結合活性 (各工程開発段階の製剤による比較)

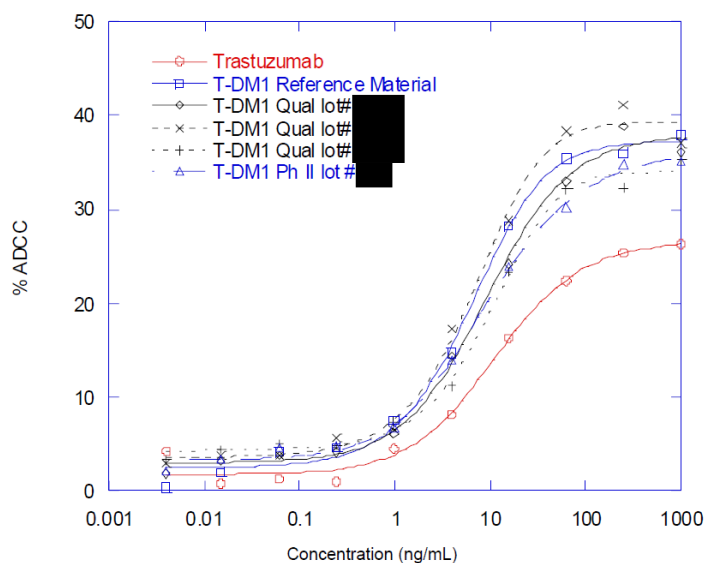
トラスツズマブ あるいは T-DM1							
トラスツズマブ	Mean	0.786	0.380	0.404	0.480	0.161	0.343
標準物質	SD	0.128	0.057	0.085	0.064	0.018	0.018
T-DM1	Mean	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
標準物質	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
T-DM1	Mean	0.891	1.12	1.08	1.19	1.07	1.06
Lot	SD	0.018	0.316	0.297	0.385	0.145	0.0618
T-DM1	Mean	0.922	1.06	1.03	1.15	0.973	0.992
Lot	SD	0.076	0.114	0.173	0.342	0.098	0.0953
T-DM1	Mean	1.10	1.13	0.858	1.21	0.955	0.991
Lot	SD	0.216	0.091	0.500	0.404	0.110	0.0756
T-DM1	Mean	1.14	0.877	0.852	0.939	0.953	1.00
Lot	SD	0.194	0.020	0.064	0.197	0.0780	0.0937

n=3, N/A: 適用せず

相対結合活性: T-DM1標準物質における EC₅₀値/各 T-DM1製剤あるいはトラスツズマブにおける EC₅₀値

[4.2.1.1-3 Table 3を改変]

図 2.7.1.2.1-1 HER2陽性ヒト乳癌細胞株 [REDACTED] を用いた ADCC 活性（各工程開発段階の製剤による比較）



[4.2.1.1-3 Figure 2を再掲]

2.7.1.2.2 *In vitro* 腫瘍増殖抑制活性

T-DM1（*製法A）製剤、T-DM1（*製法C）製剤及びT-DM1（*製法D）製剤間で、乳癌腫瘍細胞株に対する増殖抑制活性を比較した。トラスツズマブ感受性及び非感受性の乳癌細胞株を T-DM1存在下で培養することにより、腫瘍増殖に対する抑制効果を評価した。細胞生存率の測定には [REDACTED] を用いた（2.6.2.2.1.3）。腫瘍増殖活性を表 2.7.1.2.2-1に示した。3製剤間及び T-DM1標準物質で乳癌腫瘍細胞株に対する増殖抑制活性（IC₅₀値）に大きな差は認められなかった。

以上、T-DM1（*製法A）製剤、T-DM1（*製法C）製剤と T-DM1（*製法D）製剤間で *in vitro* 腫瘍増殖抑制活性に大きな差がないことが示された。

表 2.7.1.2.2-1 腫瘍増殖活性（各工程開発段階の製剤による比較）

Cell Line	IC ₅₀ (ng/mL)				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lot [REDACTED]	10.1 ± 2.5	45.4 ± 5.0	13.5 ± 1.7	8.8 ± 1.4	21.2 ± 8.3
Lot [REDACTED]	13.0 ± 3.3	56.0 ± 9.5	17.5 ± 2.3	11.6 ± 1.6	24.4 ± 8.6
Lot [REDACTED]	10.2 ± 1.4	49.2 ± 7.2	16.5 ± 2.2	11.2 ± 1.7	22.2 ± 7.7
Lot [REDACTED]	11.0 ± 2.5	52.0 ± 7.0	16.5 ± 2.1	11.8 ± 1.8	22.6 ± 7.9
T-DM1 標準物質	11.6 ± 2.2	54.8 ± 6.8	18.3 ± 0.3	12.4 ± 2.1	20.4 ± 6.7
[REDACTED]	10.8 ± 1.7	48.4 ± 5.0	20.3 ± 2.3	11.2 ± 1.9	16.8 ± 3.5

平均値 ± 標準誤差
[4.2.1.1-5 Table 2を改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.2.3 カニクイザルにおける各工程開発段階の製剤による薬物動態の比較

臨床試験で用いられた製法の異なる T-DM1 の薬物動態の比較を、交差反応性を有する動物種であるカニクイザルを中心に評価した。薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.3-1 に示した。T-DM1 (*製法A) 製剤と T-DM1 (*製法B) 製剤の比較あるいは T-DM1 (*製法C) 製剤と T-DM1 (*製法D) 製剤の比較において、カニクイザルの2試験で AUC あるいは C_{max} の一方に差が認められたが、これらのパラメータの差異の程度は、臨床試験での個体間差の範囲内に入るものであった (2.7.2.2.6 及び 2.7.2.2.8)。したがって、T-DM1 の薬物動態に対する製法変更の影響は軽微であり、それぞれの製法における T-DM1 の薬物動態は同様であることが確認された。

表 2.7.1.2.3-1 カニクイザルに本剤 10 mg/kg 単回静脈内投与の T-DM1 の薬物動態パラメータ

	試験番号07-1474		試験番号08-0800	
	T-DM1 (*製法A) 製剤	T-DM1 (*製法B) 製剤	T-DM1 (*製法C) 製剤	T-DM1 (*製法D) 製剤
C_{max} (µg/mL)	253 ± 28.5	241 ± 28.3	280 ± 24.9	230 ± 29.8
AUC _{last} (µg/mL·day)	701 ± 134	575 ± 74	869 ± 141	850 ± 112
CL (mL/day/kg)	14.9 ± 3.85	17.7 ± 2.72	11.8 ± 2.07	11.9 ± 1.53
$t_{1/2b}$ (day)	3.79 ± 0.878	4.28 ± 0.752	4.50 ± 0.663	4.16 ± 0.825
V_{ss} (mL/kg)	73.1 ± 6.10	87.8 ± 8.21	64.9 ± 6.34	64.4 ± 8.62

値は各群13例の平均値 ± 標準偏差を示す。

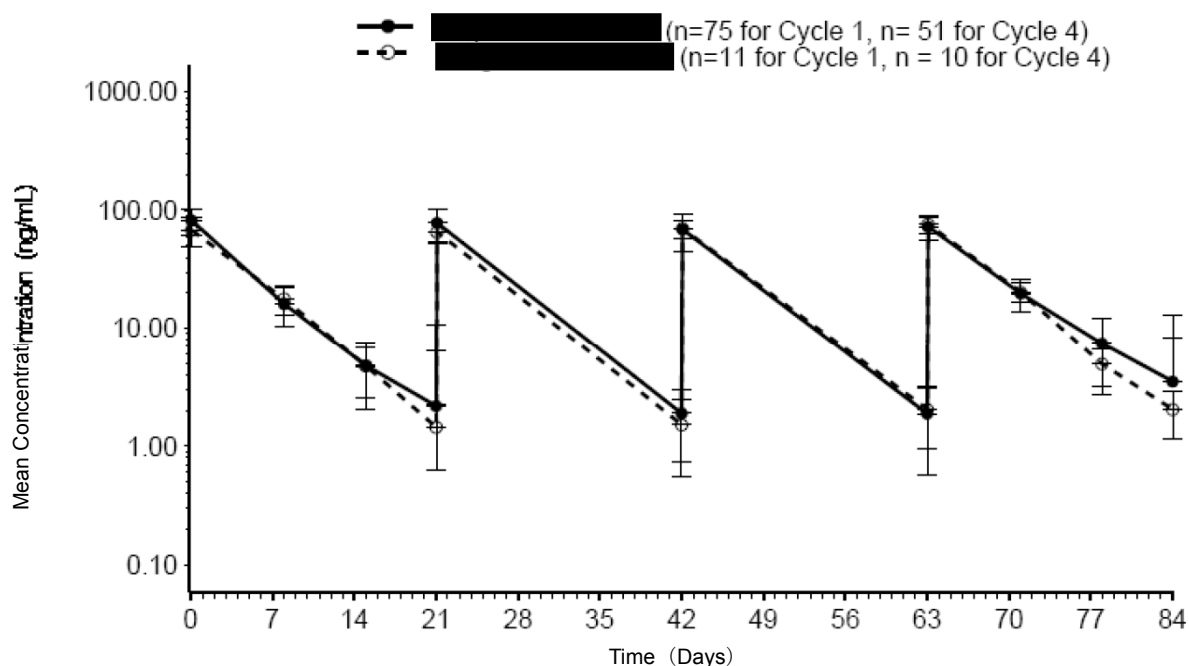
[表2.6.4.8.2-1を改変]

2.7.1.2.4 患者における各工程開発段階の製剤による薬物動態の比較 (TDM4258g)

本剤の製法変更による薬物動態への影響は2.7.1.3.1にて各治験により得られている薬物動態パラメータの比較を考察するが、同一治験内で2つの製剤を用いて検討されている TDM4258g 試験については本項目に記載した。

TDM4258g 試験では、転移性乳癌に対する化学療法の治療歴を有する HER2標的療法施行中に病勢進行した HER2陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者112例を対象とし、本剤を3週間間隔で点滴静脈内投与後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の薬物動態を検討した (2.7.2.2.3)。TDM4258g 試験は T-DM1 (*製法A) 製剤から開始され、途中で T-DM1 (*製法B) 製剤へ変更となった。したがって、一部の患者は T-DM1 (*製法A) 製剤あるいは T-DM1 (*製法B) 製剤のみが、その他の患者では T-DM1 (*製法A) 製剤から開始され、T-DM1 (*製法B) 製剤へ変更となっている。図 2.7.1.2.4-1 にサイクル1からサイクル4まで T-DM1 (*製法A) 製剤あるいは T-DM1 (*製法B) 製剤を用いた患者における本剤投与後のサイクル4までの血清中 TDM1 濃度を比較した。サイクル4までいずれのサイクルにおいても製剤間で血清中 T-DM1 濃度推移はほぼ同様であった。

図 2.7.1.2.4-1 本剤3.6 mg/kg 投与後の血清中 T-DM1濃度推移 (サイクル1-4)



平均値 ± 標準偏差

は T-DM1 (*製法A) 製剤を, は T-DM1 (*製法B) 製剤を示す。

[5.3.5.2-1 Figure 8を改変]

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 臨床試験における製剤工程の各開発段階における薬物動態の比較

本剤の開発期間中に実施された製造方法変更に関しては、生物学的同等性を確認するための臨床試験は実施されていない。本剤の製法変更によって薬物動態に差がないことを確認するために T-DM1の薬物動態パラメータを表 2.7.1.3.1-1に示した。

海外第 I 相臨床試験である TDM3569g 試験では、他の海外第 II 相臨床試験あるいは海外第 III 相臨床試験に比べ AUC_{inf} が低値を示した。これは、特に初期の分布相において海外第 I 相臨床試験では密なサンプリングが実施され、分布相がより正確に算出されているためと考えられる。その他の試験では、各製剤間で薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。したがって、本剤の製剤変更による薬物動態の差は認められないことが示唆された。なお、国内第 I 相臨床試験 (JO22591試験) 及び国内第 II 相臨床試験 (JO22997試験) はいずれも商用製剤 (T-DM1 (*製法D) 製剤) が用いられている。国内症例と海外症例において薬物動態における人種差は認められなかった (2.7.2.3.4)。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.3.1-1 本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で静脈内投与時のサイクル1における血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの製剤間の比較

Study (製剤名)	N	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg•day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
TDM3569g (T-DM1 (*製法A) 製剤)	15	76.2 ± 19.1	300 ± 65.8	3.1 ± 0.7	12.7 ± 3.56	58.4 ± 12.4
TDM4258g (T-DM1 (*製法A) 製剤及び T-DM1 (*製法B) 製剤)	101	80.9 ± 20.7	457 ± 129	3.53 ± 0.7	8.51 ± 2.7	28.4 ± 12.9
TDM4374g (T-DM1 (*製法C) 製剤)	105 ^a	79.5 ± 21.1	486 ± 141	3.96 ± 0.964	8.04 ± 2.97	31.2 ± 10.9
TDM4688g (T-DM1 (*製法D) 製剤)	51	75.6 ± 21.9	431 ± 126	4.02 ± 0.938	9.17 ± 3.03	41.2 ± 24.5
TDM4450g (T-DM1 (*製法D) 製剤)	62 ^b	84.2 ± 30.6	495 ± 158	3.49 ± 0.743	8.23 ± 3.95	30.2 ± 21.3
TDM4370g (T-DM1 (*製法D) 製剤)	292	83.4 ± 16.5	489 ± 122	3.68 ± 0.886	7.81 ± 2.18	29.5 ± 14.6

平均値 ± 標準偏差

a:AUC_{inf}, t_{1/2}, CL 及び V_{ss} は102例

b:AUC_{inf}, t_{1/2}, CL 及び V_{ss} は60例

[5.3.3.2-1 Table 25, 5.3.5.2-1 Table 19, Table 14.2/33, 5.3.5.2-2 Table 22, Table 14.2/49, 5.3.4.2-1 Interim CSR Table 17, 5.3.5.1-2 Table 23, 5.3.5.1-1 Table 38より抜粋して作成]

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 参考文献

なし

2.7.1.4.2 別表

なし

**カドサイラ点滴静注用100 mg
カドサイラ点滴静注用160 mg
(トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え))
[HER2陽性手術不能又は再発乳癌]**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALBU	serum albumin	血清アルブミン
ALKP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	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
ATA	anti-therapeutic antibody	抗治療薬抗体
AUC	area under the serum/plasma concentration-time curve	血清（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-21d}	AUC for time 0 to day 21	0時間から day 21までの AUC
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum serum/plasma drug concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
C _{peak}	peak serum/plasma drug concentration	ピークの血清（血漿）中薬物濃度
C _{trough}	trough serum/plasma drug concentration	トラフの血清（血漿）中薬物濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRET	serum creatinine concentration	血清中クレアチニン濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochromes P450	シトクロム P450
DM1	a derivative of maytansine	メイタンシン誘導体
ECD	extracellular domein	細胞外ドメイン
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部癌治療共同研究グループ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体2
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IRC	independent review comittee	独立判定委員会
IRF	independent review facility	独立判定機関
k _{el}	elimination rate constant	消失速度定数
LIMT	liver metastases	肝転移
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
Lys-MCC-DM1	lysine-MCC-DM1	—
MDR1	multidrug resistance protein 1	多剤耐性蛋白1
MRT	mean residence time	平均滞留時間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
Q	distribution clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with the	Fridericia の補正式を用いて算出した

略語	英名	和名
	Fridericia's formula	QTc 間隔
Q3W	every 3weeks	3週間間隔
QW	weekly	1週間間隔
R_{kel}	accumulation ratio by k_{el}	k_{el} より求めた蓄積係数
R_{obs}	accumulation ratio by observed value	実測値より求めた蓄積係数
SD	stable disease	病勢安定（不変）
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
TBL	baseline total trastuzumab level	ベースラインの総トラスツズマブ濃度
TCP	thrombocytopenia	血小板減少症
T_{max}	time to reach maximum serum/plasma drug concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間
TMBD	sum of longest dimension of target lesions	標的部位の最長の合計
TPRO	total protein	総タンパク
ULN	upper limites of normal	施設基準値上限
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 periphral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

目次

	頁
2.7.2 臨床薬理試験.....	6
2.7.2.1 背景及び概観.....	6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.2.2.1 TDM3569g 試験（海外第 I 相臨床試験）.....	9
2.7.2.2.2 JO22591 試験（国内第 I 相臨床試験）.....	13
2.7.2.2.3 TDM4258g 試験（海外第 II 相臨床試験）.....	16
2.7.2.2.4 TDM4374g 試験（海外第 II 相臨床試験）.....	19
2.7.2.2.5 TDM4450g 試験（海外第 II 相臨床試験）.....	22
2.7.2.2.6 JO22997 試験（国内第 II 相臨床試験）.....	25
2.7.2.2.7 TDM4688g 試験（QTc 間隔への本剤の影響を検討した試験）.....	29
2.7.2.2.8 TDM4370g 試験（EMILIA 試験，第 III 相臨床試験）.....	31
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	35
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析.....	35
2.7.2.3.2 本剤の薬物動態と有効性との関連.....	44
2.7.2.3.2.1 TDM4370g 試験（EMILIA）.....	44
2.7.2.3.2.2 TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験.....	46
2.7.2.3.2.3 JO22997 試験.....	47
2.7.2.3.3 本剤の薬物動態と安全性との関連.....	49
2.7.2.3.3.1 海外 5 試験におけるグレード 3 あるいは 4 の血小板減少症あるいは肝 毒性発現の有無と曝露量.....	51
2.7.2.3.3.2 海外 5 試験における臨床検査値（ALT，AST，総ビリルビン及び血小 板数）と曝露量.....	52
2.7.2.3.3.3 JO22997 試験における臨床検査値（ALT,AST 及び血小板数）と曝露量.....	55
2.7.2.3.4 日本人と外国人の薬物動態の比較.....	57
2.7.2.3.4.1 モデルに依存しない解析を用いた人種間の比較.....	57
2.7.2.3.4.2 母集団薬物動態解析結果を用いた人種間の比較.....	62
2.7.2.3.5 日本人と外国人の臨床検査値（血小板数，ALT 及び AST）の比較.....	63
2.7.2.3.6 本剤と他剤との薬物動態に関する薬物相互作用.....	64
2.7.2.4 特別な試験.....	66
2.7.2.4.1 抗治療薬抗体（ATA）検査.....	66
2.7.2.4.1.1 抗治療薬抗体の発現状況.....	66
2.7.2.4.1.2 抗治療薬抗体が T-DM1 あるいはその代謝物の薬物動態に及ぼす影響.....	68
2.7.2.4.2 QTc 間隔.....	70
2.7.2.4.2.1 TDM4688g 試験（海外試験）.....	70
2.7.2.4.2.2 JO22591 試験（日本人における検討）.....	75

2.7.2.5	付録.....	76
2.7.2.5.1	参考文献.....	76
2.7.2.5.2	薬物間相互作用に関する探索的な解析.....	77
2.7.2.5.3	臨床薬理試験の一覧.....	80

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

カドサイラ点滴静注用100 mg, 同160 mg は, 米国の Genentech, Inc. (以下, Genentech 社) により創製された抗体薬物複合体 (ADC) であるトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) を有効成分とする点滴静注用製剤 (以下, 本剤) である。今回承認申請する効能・効果「HER2陽性手術不能又は再発乳癌」に対する臨床薬理は, 国内で実施した第 I 相臨床試験 (JO22591 試験) 及び第 II 相臨床試験 (JO22997 試験), 海外で実施した第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験), 第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験) 及び第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験) から得られた結果に基づき, 評価を行った。

また, HER2陽性転移・再発乳癌 (化学療法未治療) を対象とした海外第 II 相臨床試験 (TDM4450g 試験) 及び HER2陽性転移・再発乳癌を対象とし, QTc 間隔への本剤の影響を検討した海外第 II 相臨床試験 (TDM4688g 試験) の臨床薬理データを参考として記載した。

これらの臨床薬理の評価及び参考に用いた8 試験の一覧を表 2.7.2.1-1に示す。

なお, これまでに健康成人を対象とした試験は実施されていない。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験一覧

地域	試験番号 (略名)	相	対象	PK 検討 例数	用法・用量	採血ポイント	資料番号 <資料区分>
国内	JO22591	第 I 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移性 乳癌 (化学療法及 びトラスツズマブ 既治療)	10	1.8 mg/kg, 2.4 mg/kg 及 び3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1にフル サンプリング, その後各サイク ルの C_{trough} , C_{peak} , サイクル4 のみ投与後4時間 値及び中止時	5.3.3.2-2 <評価>
	JO22997	第 II 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移・ 再発乳癌 (化学療 法及びトラスツズ マブ既治療)	32	3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1, 2, 4 に Sparse なサン プリング, その 後サイクル 6,8,12,16の C_{trough} と C_{peak} 及び中止 時	5.3.5.2-3 <評価>
海外	TDM3569g	第 I 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移性 乳癌 (化学療法及 びトラスツズマブ 既治療)	24(q3w) 28(qw)	0.3 mg/kg~ 4.8 mg/kg (q3w) 1.2~2.9 mg/kg (qw)	サイクル1にフル サンプリング, その後各サイク ルの C_{trough} と C_{peak} 及び中止時	5.3.3.2-1 <評価>
	TDM4258g	第 II 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移性 乳癌 (化学療法及 び HER2 標的療法 既治療)	112	3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1, 4に Sparse なサン プリング, その後 各サイクルの C_{trough} と C_{peak} 及 び中止時	5.3.5.2-1 <評価>
	TDM4374g	第 II 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移性 乳癌 (アントラサ イクリン系薬剤, タキサン系薬剤, カペシタビン, ト ラスツズマブ及び ラパチニブ 既治 療)	110	3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1, 4に Sparse なサン プリング, その後 各サイクルの C_{trough} と C_{peak} 及 び中止時	5.3.5.2-2 <評価>
	TDM4450g* / BO21976	第 II 相試験 (単剤, ラ ンダム化非 盲検 2群)	HER2 陽性転移性 乳癌 (化学療法未 治療)	67	3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1, 5に Sparse なサン プリング, その後 各サイクルの C_{trough} と C_{peak} 及 び中止時	5.3.5.1-2 <参考>

地域	試験番号 (略名)	相	対象	PK 検討 例数	用法・用量	採血ポイント	資料番号 <資料区分>
	TDM4688g	第 II 相試験 (単剤) **	HER2 陽性局所進行・再発又は転移性乳癌	51	3.6 mg/kg (q3w), サイクル4にペルツズマブ840 mg, 以降 420 mg を併用	サイクル1, 3に Sparse なサンプリング, その後各サイクルの C_{trough} と C_{peak} 及び中止時	5.3.4.2-1 <参考>
	TDM4370g/ BO21977 (EMILIA)*	第 III 相試験 (単剤)	HER2 陽性転移性乳癌 (タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療)	350	3.6 mg/kg (q3w)	サイクル1, 4に Sparse なサンプリング, サイクル2, 3, 6, 8, 12及び16の C_{trough} と C_{peak} , 中止時	5.3.5.1-1 <評価>

*:本剤投与群についてのみ記載

**:ただし, サイクル4以降ペルツズマブ併用

国内外における臨床試験成績から本剤投与後の T-DM1及びその代謝物の薬物動態については以下の結果が得られている。

(1) 血清中 T-DM1

- 各臨床試験を通して, 本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で投与後のサイクル1における T-DM1の CL の平均値は7.81~12.7 mL/day/kg であり, V_{ss} は血漿容量とほぼ同量であった。平均 $t_{1/2}$ は3.1~4.02日であった。
- 海外で実施された第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) の結果, 0.3 mg/kg から4.8 mg/kg の範囲内で血清中 T-DM1の CL は投与量の増加に伴い低下傾向を示し $t_{1/2}$ は延長し, 非線形性を示したが, 2.4 mg/kg 以上では概ね線形性を示すと考えられた。これは高用量では本剤と標的抗原の結合の飽和により, 標的介在性の CL の寄与が低下するためと考えられる。T-DM1の CL には標的介在性あるいは標的非介在性のモノクローナル抗体特有の消失経路の他, T-DM1からの DM1を含む代謝物の遊離が寄与している。国内で実施した第 I 相臨床試験 (JO22591試験) の結果, 1.8~3.6 mg/kg において T-DM1は線形性を示し, また, 海外第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) と比較して大きな人種差は認められなかった。
- 各臨床試験を通して, $t_{1/2}$ から予測されるとおり, 本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で投与後の T-DM1の蓄積はほとんど認められず, サイクル1より定常状態に到達した。
- 各臨床試験を通して, 前治療にトラスツズマブが用いられた影響により, 本剤投与前から総トラスツズマブ濃度 (DM1結合型及び非結合型のトラスツズマブの総計) が測定された症例が存在するが, ベースラインの総トラスツズマブ濃度は本剤投与後の血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさなかった。また, ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が500 ng/mL を超えた症例についてはやや曝露量が小さくなる傾向があるものの, それ以下ではベースラインの HER2 ECD 濃度は本剤投与後の T-DM1の曝露量に影響を及ぼさなかった。

(2) 血漿中遊離型 DM1, MCC-DM1及び Lys-MCC-DM1

- 本剤を投与後, 血漿中には遊離型 DM1及び MCC-DM1 (DM1とチオエーテルリンカー (MCC) が結合した状態で遊離した代謝物) が T-DM1と比較して非常に低い濃度で測定されている。各臨床試験を通して, サイクル1における血漿中 DM1のピーク濃度の平均値は6 ng/mL 未満であり, 最高値は59.7 ng/mL であった。血漿中遊離型 DM1の血清中 T-DM1に対する曝露量はモル当量比で約50分の1未満であり, DM1の全身曝露量は T-DM1と比較して低値であった。これは T-DM1のリンカー部分が安定構造であること, T-DM1から遊離した DM1の CL が大きいことによると考えられる。国内第 II 相臨床試験 (JO22997試験) において, サイクル1における血漿中 DM1のピーク濃度の平均値は3.79 ng/mL, 同様に MCC-DM1は8.65 ng/mL であり, Lys-MCC-DM1 (リシン残基とともに MCC-DM1が遊離した代謝物) はほとんどが定量下限値未満であった。JO22997試験における血漿中遊離型 DM1のピーク濃度

は海外試験（TDM3569g 試験，TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験）における値の範囲にあり，大きな人種差は認められなかった。

(3) 血清中総トラスツズマブ

- 各臨床試験を通して，本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で投与後のサイクル1における総トラスツズマブの CL の平均値は4.21～6.18 mL/day/kg であり， V_{ss} は血漿容量とほぼ同量であった。 $t_{1/2}$ の平均値は5.8～9.4日であった。総トラスツズマブの CL は T-DM1 よりも小さく $t_{1/2}$ は長かった。JO22591試験における本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で投与後のサイクル1における総トラスツズマブの CL の平均値は5.45 mL/day/kg であり， V_{ss} の平均値は44.4 mL/kg と血漿容量とほぼ同量であった。 $t_{1/2}$ の平均値は6.47日であり，大きな人種差は認められなかった。

その他，全試験を通しての結果と解析の項に本剤の母集団薬物動態解析結果，薬物動態と有効性あるいは安全性との関連，日本人と外国人における薬物動態及び臨床検査値（血小板数，ALT 及び AST）の比較及び他剤との薬物動態に関する相互作用の可能性については2.7.2.3項にまとめた。また，特別な試験として抗治療薬抗体（ATA）及び QTc 間隔に対する本剤の影響については2.7.2.4項に考察した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、個々の臨床試験ごとに T-DM1 及びその代謝物の臨床薬理成績を述べる。

2.7.2.2.1 TDM3569g 試験（海外第 I 相臨床試験）

トラスツズマブ既治療の HER2 陽性の進行・再発乳癌を対象とし、本剤を3週間間隔及び1週間間隔での点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の薬物動態を検討した。本剤の点滴時間は初回90分（±10分）であり、忍容性が確認された場合、次回投与以降30分（±10分）に短縮可能とした。いずれの用法・用量も1サイクルは21日であるが、3週間間隔投与では投与延期基準に該当した場合以降のサイクルを28日間隔とした。

本剤の3週間間隔投与では、0.3（3例）、0.6（1例）、1.2（1例）、2.4（1例）、3.6（15例）及び4.8（3例）mg/kg を点滴静注した（計24例）。本剤の1週間間隔投与では、1.2（3例）、1.6（3例）、2.0（3例）、2.4（16例）及び2.9（3例）mg/kg を点滴静注した（計28例）。

サイクル1の初回投与後の血中薬物濃度で薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析法により求めた。

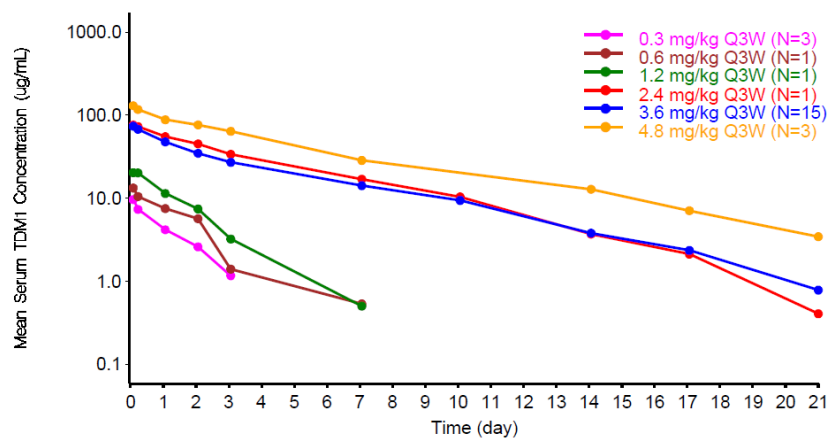
(1) 3週間間隔投与

1) 血清中 T-DM1 濃度

サイクル1における血清中 T-DM1 濃度推移を図 2.7.2.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-1 に示す。初回投与前に血清中 T-DM1 は測定されず、本剤投与後の血清中 T-DM1 濃度は多相性の推移を示した。ほとんどの症例で点滴静注終了後の最初の採血時点で C_{max} を示し、 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に応じて上昇した。

血清中 T-DM1 濃度より求めた V_{ss} は、すべての投与群で血漿容量とほぼ同量であり、投与群間で大きな違いはなかった。CL は投与量の増加に伴い低下傾向を示し、一方 $t_{1/2}$ は延長傾向を示した。1.2 mg/kg 以下の投与群の平均 CL は21.1～27.8 mL/day/kg と2.4mg/kg 以上の投与群に比べて高値であり、2.4 mg/kg 以上の投与群の平均 CL は7.13～12.7 mL/day/kg に収束した。また、 $t_{1/2}$ の平均値は、1.2 mg/kg 以下の投与群では、いずれの投与群も1.3日であり、2.4 mg/kg 以上の投与群では、2.2～4.1日であった。したがって、血清中 T-DM1 の薬物動態は、低投与量において非線形性を示し、投与量2.4 mg/kg 以上では、線形性を示すものと考えられた。これは、高投与量では、本剤と標的抗原の結合の飽和により標的介在性の CL の寄与が低下することによると考えられる。

図 2.7.2.2.1-1 平均血清中 T-DM1 濃度の推移：3週間間隔投与（サイクル1，TDM3569g 試験）



平均値、ただし0.6、1.2及び2.4 mg/kg はn=1のため個別の推移
[5.3.3.2-1 Figure 2を再掲]

表 2.7.2.2.1-1 T-DM1の薬物動態パラメータ：3週間間隔投与（サイクル1，TDM3569g 試験）

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.3 (3)	9.63 (± 1.73)	14.5 (± 3.39)	1.3 (± 0.2)	21.1 (± 4.45)	35.7 (± 7.54)
0.6 (1)	13.3	24.5	1.3	24.5	43.8
1.2 (1)	20.3	42.9	1.3	27.8	51.8
2.4 (1)	76.3	330	2.2	7.16	30.7
3.6 (15)	76.2 (± 19.1)	300 (± 65.8)	3.1 (± 0.7)	12.7 (± 3.56)	58.4 (± 12.4)
4.8 (3)	130 (± 7.77)	673 (± 12.2)	4.1 (± 0.7)	7.13 (± 0.125)	41.2 (± 6.20)

平均値 ($\pm$ 標準偏差)

[5.3.3.2-1 Table 25を改変]

平均 $t_{1/2}$ は1.3～4.1日であり，サイクル2以降の C_{trough} 及び C_{peak} は各々のサイクル1の結果と比較して上昇していなかったことから，3週間間隔投与では T-DM1の蓄積はほとんどなく（5.3.3.2-1 Table 14.3/4a），ほぼサイクル1より定常状態に到達すると考えられた。

2) 血清中総トラスツズマブ濃度（5.3.3.2-1 12.2.1 a. Every-Three-Week Cohorts, Total Trastuzumab Pharmacokinetics）

本試験に登録された症例はトラスツズマブ既治療例であり，24例中19例で本剤投与前に血清中総トラスツズマブ濃度が測定された。その測定値は0.06～73 $\mu\text{g/mL}$ であり，本剤初回投与時の C_{max} の0.1～72%に相当した。

血清中総トラスツズマブ濃度より求めた3.6 mg/kg（MTD）投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，110 $\mu\text{g/mL}$ 及び1144 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり同用量における T-DM1の C_{max} （76.2 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC_{inf} （300 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）より高値を示した。

投与量2.4 mg/kg 以上の投与群の CL は，投与量1.2 mg/kg 以下の投与群の CL より低値で， $t_{1/2}$ は投与量2.4 mg/kg 以上の投与群で延長する傾向があった。しかしながら前治療のトラスツズマブの影響により本剤初回投与前から血中にトラスツズマブが存在したことからバラツキが大きく，本剤投与後の T-DM1と比較して明確な傾向ではなかった。 V_{ss} は32.2～51.1 mL/kg と，ほぼ血漿容量に相当する値であり，また，投与群間で大きな違いはなかった。

3.6 mg/kg 投与では，総トラスツズマブの $t_{1/2}$ は T-DM1より長く（ 9.1 ± 4.9 vs. 3.1 ± 0.7 日，平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），CL は低値（ 4.90 ± 3.23 vs. 12.7 ± 3.56 mL/day/kg）であった。この傾向は，他の投与群でも同じであった。

総トラスツズマブの $t_{1/2}$ は T-DM1より長いことから，3週間間隔投与では，総トラスツズマブはやや蓄積する傾向が認められ，3.6 mg/kg 投与ではサイクル2投与前の C_{trough} は 18.2 ± 16.2 $\mu\text{g/mL}$ であったが，定常状態（サイクル6）での C_{trough} は 24.3 ± 7.4 $\mu\text{g/mL}$ に上昇したものの， $t_{1/2}$ から考えられる蓄積であった。

3) 血漿中遊離型 DM1濃度（5.3.3.2-1 12.2.1 a. Every-Three-Week Cohorts, Plasma DM1 Pharmacokinetics）

本剤初回投与前の血漿中に遊離型 DM1濃度は測定されなかった（定量下限値：0.737 ng/mL）。

0.3 mg/kg 投与群では，血漿中遊離型 DM1濃度は測定されなかった。0.6及び1.2 mg/kg 投与群では，投与終了後1又は2時点のみ測定された。4.8 mg/kg 投与群まですべての症例でサイクル1の Day 7以降の血漿中遊離型 DM1濃度は測定されず，遊離型 DM1の蓄積は認められなかった。

平均 C_{max} （0.741～5.663 ng/mL）は投与量に比例的に増加する傾向を示した。投与量で補

正した AUC_{last} の値は、投与量1.2 mg/kg 以下では投与量2.4 mg/kg 以上の投与群のものより低値であった。これは1.2 mg/kg 以下では測定できた測定ポイントが少なかったことが特に影響したためと考えられた。

3.6 mg/kg 投与時の C_{max} の平均値は4.57 ng/mL, AUC_{last} は6.00 ng•day/mL, AUC_{inf} は9.11 ng•day/mL であった。4.8 mg/kg 投与群の C_{max} の平均値は5.66 ng/mL, AUC_{last} は7.61 ng•day/mL, AUC_{inf} は16.0 ng•day/mL であった。

T-DM1及び DM1の AUC_{inf} 又は C_{max} の比より、血漿中遊離型 DM1の血清中 T-DM1に対する曝露量は、質量比で少なくとも10,000分の1未満であり、モル当量比で約50分の1未満であり、DM1の全身曝露量はT-DM1と比較して低かった。

(2) 1週間間隔投与

1) 血清中 T-DM1濃度

サイクル1における平均血清中 T-DM1濃度推移を図 2.7.2.2.1-2に、薬物動態パラメータの平均値を表 2.7.2.2.1-2に示す。初回投与前の血清中 T-DM1濃度は測定されず、本剤投与後の血清中 T-DM1濃度は多相性の推移を示した。ほとんどの症例で点滴静注終了後の最初の採血時点で C_{max} を示し、 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例して増加する傾向を示した。

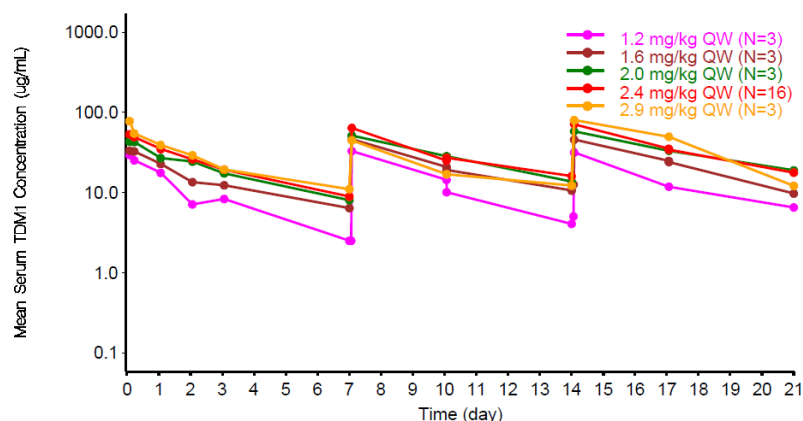
CL 及び $t_{1/2}$ は、どの投与群でも同程度の値を示した。 V_{ss} はすべての投与群で、血漿容量とほぼ同量の値であり、投与群間に大きな差は認められなかった。

以上のことから本剤を1週間間隔で投与した場合、初回投与後の T-DM1の薬物動態は、投与量1.2～2.9 mg/kg の範囲では線形であると考えられた。

$t_{1/2}$ が2.3～3.4日であることから、1週間間隔で反復投与すると T-DM1は蓄積すると考えられた。サイクル1の3回目投与時の C_{trough} 及び C_{peak} は上昇したが、以後のサイクルでは、 C_{trough} 及び C_{peak} の上昇傾向は認められず、サイクル1で定常状態に到達したのと考えられた。

1週間間隔投与の MTD である2.4 mg/kg 投与時の曝露量と3週間間隔投与の MTD である3.6 mg/kg 投与の曝露量を比較した。1週間間隔投与についてサイクル1の投与開始から21日目までの AUC (AUC_{0-21d}) と3週間間隔投与についてはサイクル1の AUC_{last} を用い検討した。1週間間隔投与の AUC_{0-21d} は3週間間隔投与の AUC_{last} のほぼ2倍であった (636 ± 208 vs. 286 ± 73.6 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)。これは、1サイクルの総投与量の比 (3週間あたり、7.2 vs. 3.6 mg/kg) と同程度であった。

図 2.7.2.2.1-2 平均血清中 T-DM1濃度の推移：1週間間隔投与（サイクル1，TDM3569g 試験）



平均値

[5.3.3.2-1 Figure 4を再掲]

表 2.7.2.2.1-2 T-DM1の薬物動態パラメータ：1週間間隔投与（サイクル1，TDM3569g 試験）

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1.2 (3)	29.6 ($\pm$ 5.66)	76.2 ($\pm$ 10.4)	2.3 ($\pm$ 0.6)	15.9 ($\pm$ 2.4)	47.5 ($\pm$ 5.97)
1.6 (3)	34.3 ($\pm$ 4.81)	130 ($\pm$ 39.7)	3.4 ($\pm$ 0.8)	13.0 ($\pm$ 3.4)	59.8 ($\pm$ 16.6)
2.0 (3)	48.0 ($\pm$ 9.56)	175 ($\pm$ 41.0)	3.1 ($\pm$ 0.3)	11.8 ($\pm$ 2.4)	51.0 ($\pm$ 8.05)
2.4 (16)	54.8 ($\pm$ 12.6)	199 ($\pm$ 54.5)	3.3 ($\pm$ 1.1)	13.1 ($\pm$ 4.08)	55.4 ($\pm$ 13.0)
2.9 (3)	78.1 ($\pm$ 33.9)	212 ($\pm$ 39.0)	2.9 ($\pm$ 0.5)	14.0 ($\pm$ 2.6)	57.7 ($\pm$ 2.21)

平均値 ($\pm$ 標準偏差)

[5.3.3.2-1 Table 26を改変]

2) 血清中総トラスツズマブ濃度（5.3.3.2-1 12.2.1 b. Weekly Cohorts, Total Trastuzumab Pharmacokinetics）

本試験に登録された症例はトラスツズマブ既治療であることから、28例中13例で本剤投与前に血清中総トラスツズマブ濃度が測定された。その測定値は0.05～57.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、本剤初回投与時の C_{max} の0.1～64%に相当した。血清中総トラスツズマブ濃度の平均 C_{max} (31.6～73.9 $\mu\text{g/mL}$) 及び平均 AUC_{inf} (125～416 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、血清中 T-DM1濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} より高い値を示した。 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例して増加する傾向を示した。2.4 mg/kg 投与時の C_{max} の平均値は58.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} の平均値は416 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であった。

総トラスツズマブの CL 及び $t_{1/2}$ の平均値は、7.16～10.9 mL/day/kg 及び3.5～6.2日であり、どの投与群でも同程度の値であった。 V_{ss} の平均値は48.5～58.6 mL/kg であり、血漿容量とほぼ同量であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。本剤投与前の血清中トラスツズマブの存在が総トラスツズマブの薬物動態に影響を与えてはいるものの、サイクル1の初回投与後1.2～2.9 mg/kg の投与量範囲内の総トラスツズマブの薬物動態は線形と考えられた。

2.4 mg/kg 投与した場合、総トラスツズマブでは T-DM1 と比べ、 $t_{1/2}$ が長く (6.2 ± 3.4 vs. 3.3 ± 1.1 日)、CL は低値 (7.92 ± 4.04 vs. 13.1 ± 4.1 mL/day/kg) であった。

$t_{1/2}$ から予想されたように、1週間間隔反復投与により総トラスツズマブの蓄積が認められた。2.4 mg/kg 投与時では、サイクル1の初回投与後の C_{trough} 19.3 ± 11.5 $\mu\text{g/mL}$ は、定常状態（サイクル6の初回投与後）では 62.5 ± 20.8 $\mu\text{g/mL}$ に上昇した。

3) 血漿中遊離型 DM1濃度（5.3.3.2-1 12.2.1 b. Weekly Cohorts, Plasma DM1 Pharmacokinetics）

初回投与前に血漿中に遊離型 DM1は測定されなかった。

C_{max} の平均値は2.28～3.86 ng/mL の範囲であり、 AUC_{last} は投与量の増加とともにわずかに上昇した。

2.4 mg/kg 投与時の C_{max} の平均値は2.93 ng/mL、 AUC_{last} の平均値は2.24 ng $\cdot$ day/mL、 AUC_{inf} の平均値は4.54 ng $\cdot$ day/mL であった。

2.4 mg/kg 投与時のサイクル1で本剤を反復投与しても遊離型 DM1の各 C_{trough} 及び C_{peak} は上昇せず、その後のサイクルでも上昇は認められないことから、遊離型 DM1の蓄積はないものと考えられた。また、他の投与群でも蓄積は認められなかった。

T-DM1及び遊離型 DM1の AUC_{inf} 又は C_{max} の比より、血漿中遊離型 DM1の血清中 T-DM1 に対する曝露量は、質量比で少なくとも10,000分の1未満であり、モル当量比で約50分の1未満であり、DM1の全身曝露量は T-DM1と比較して低かった。

2.7.2.2.2 JO22591試験（国内第Ⅰ相臨床試験）

HER2陽性の進行・再発乳癌10例を対象とし、本剤を3週間間隔で1.8, 2.4及び3.6 mg/kg を点滴静注したときの薬物動態を検討した。各投与量群の症例数は1.8, 2.4及び3.6 mg/kg 群でそれぞれ1例, 4例, 5例であった。本剤の点滴時間はサイクル1では90分（±10分）であり、忍容性が確認された場合、サイクル2以降では30分（±10分）に短縮可能とした。

以下に T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態について記載する。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない方法で算出した。

(1) 血清中 T-DM1濃度

血清中 T-DM1濃度推移を図 2.7.2.2.2-1に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.2-1に示す。

サイクル1の血清中 T-DM1濃度は多相性の推移を示し、投与終了30分後又は投与終了4時間後にピークに達した後、投与後1日から2日まで急速に減少し、その後緩やかに推移した。

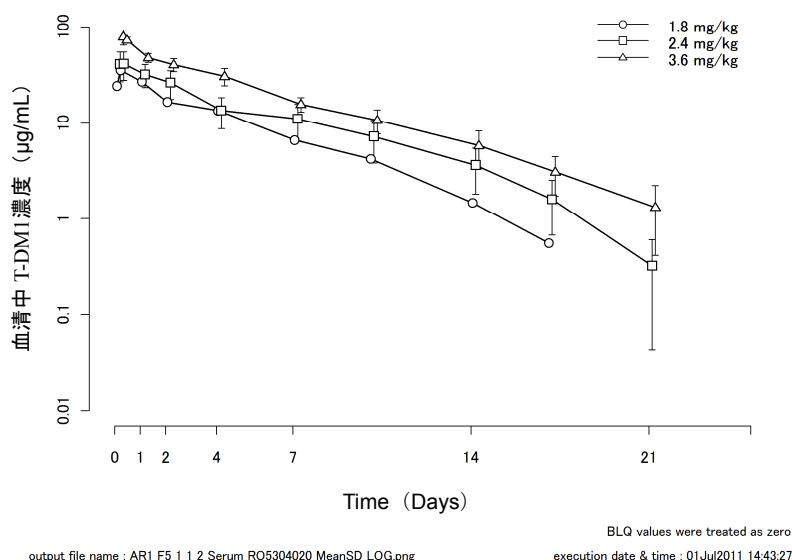
C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf} はいずれも投与量の増加に応じて増加した。

CL 及び V_{ss} は投与量間で同様の値の範囲にあった。平均 $t_{1/2}$ は2.39～3.74日であり、投与群間で大きくは異ならなかった。

以上のことから、血清中 T-DM1の薬物動態は、検討した投与量範囲内で線形であると考えられた。

サイクル2以降の薬物濃度推移に関して、 C_{trough} 及び C_{peak} はサイクルを重ねても増加又は減少の傾向を示さなかった。 R_{obs} (C_{peak})の平均値は0.945～1.410であり、 R_{kel} より求めた平均蓄積係数1.002～1.027と同様の値であった。したがって、T-DM1の蓄積はほとんどないことが推察された。

図 2.7.2.2.2-1 血清中 T-DM1濃度の推移（サイクル1, JO22591試験）



平均値 ± 標準偏差, ただし1.8mg/kg 群は n=1のため個別の推移
 [5.3.3.2-2 図 11.4.1.2-1を改変]

表 2.7.2.2-1 T-DM1の薬物動態パラメータ（サイクル1, J022591試験）

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters					
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1.8 (1)	35.3	139	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (4)	43.4 (± 15.2)	203 (± 69.9)	204 (± 70.5)	2.88 (± 0.317)	13.4 (± 6.34)	67.6 (± 20.3)
3.6 (5)	82.0 (± 10.0)	338 (± 36.2)	346 (± 41.1)	3.74 (± 1.15)	10.6 (± 1.26)	59.1 (± 6.62)

平均値 ($\pm$ 標準偏差)

[5.3.3.2-2 表 11.4.1.3-1を改変]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

血清中総トラスツズマブ濃度推移を図 2.7.2.2-2に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-2に示す。

サイクル1の血清中総トラスツズマブ濃度は多相性の推移を示し、概ね投与終了30分後又は投与 4時間後にピークに達した後、投与後1日から2日まで急速に、その後緩やかに減少した。

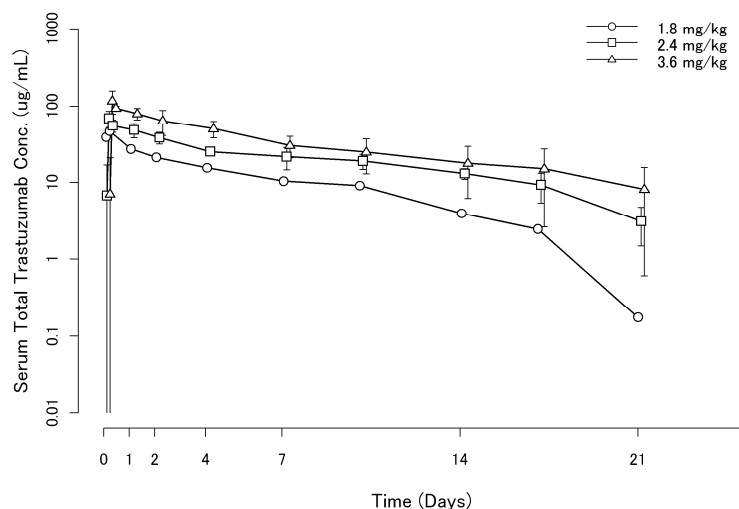
C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} はいずれも投与量の増加に応じて増加した。

CL 及び V_{ss} は投与群間で同様の値の範囲にあった。平均 $t_{1/2}$ は、1.8 mg/kg 群では2.43日、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群では、5.05～6.47日であった。1.8 mg/kg 群の $t_{1/2}$ が短い値であったが、症例数が1例であり、図 2.7.2.2-2で示したように投与後21日の1採血時点が低値を示したことが大きく影響したためと考えられた。

これらのことから、血清中総トラスツズマブの薬物動態は、検討した用量範囲内で線形であると考えられた。

サイクル2以降の薬物濃度推移に関して、 C_{trough} 及び C_{peak} はサイクルを重ねても増加又は減少の傾向を示さなかった。 R_{obs} (C_{peak})の平均値は0.810～1.084であり、 R_{kel} より求めた平均蓄積係数1.003～1.131と同様の値であった。したがって、血清中総トラスツズマブの蓄積は、ほとんどないことが推察された。

図 2.7.2.2-2 血清中総トラスツズマブ濃度の推移（サイクル1, J022591試験）



BLQ values were treated as zero.

output file name : AT1.F5.1.1.2_Serum.Total.Trastuzumab.MeanSD.LOG.png

execution date & time : 21Oct2011 17:01:10

平均値 $\pm$ 標準偏差、ただし1.8mg/kg 群はn=1のため個別の推移

[5.3.3.2-2 図 11.4.1.2-2を再掲]

表 2.7.2.2-2 総トラスツズマブの薬物動態パラメータ（サイクル1, J022591試験）

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters					
	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg•day/mL)	AUC _{inf} (μg•day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1.8 (1)	47.1	204	204	2.43	8.86	50.8
2.4 (4)	69.3 (± 15.5)	433 (± 77.4)	458 (± 94.4)	5.05 (± 1.61)	5.43 (± 1.14)	47.0 (± 4.38)
3.6 (5)	118 (± 38.1)	665 (± 236)	761 (± 347)	6.47 (± 2.40)	5.45 (± 1.98)	44.4 (± 5.58)

平均値 (± 標準偏差)

[5.3.3.2-2 表 11.4.1.3-2を改変]

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

血漿中遊離型 DM1濃度推移を図 2.7.2.2-3に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-3に示す。

サイクル1の血漿中遊離型 DM1濃度は投与終了30分後にピークを示し、その後、単調に減少した。

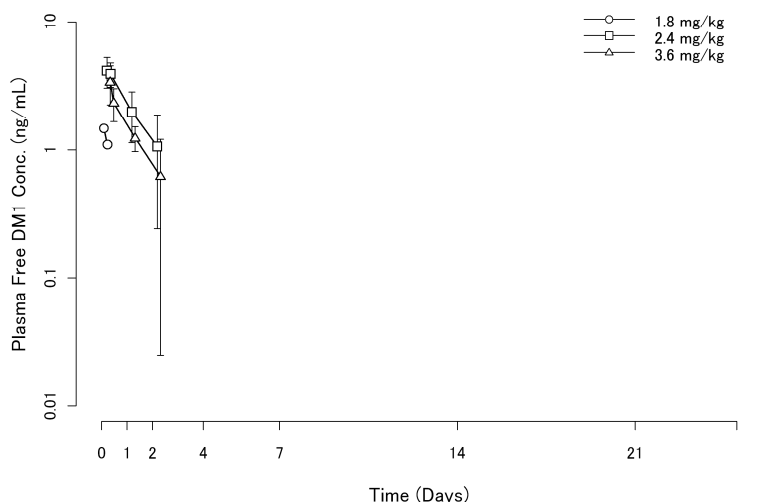
1.8 mg/kg 群では、症例数は1例であり、消失相の評価ができず AUC_{inf}, k_{el}, t_{1/2}及び MRT は算出できなかった。また、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群でも消失相の評価ができない症例が存在した。

C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{inf} は投与量に応じた増加は認められなかった。平均 t_{1/2}は2.59～3.12日であり、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群の間で大きくは異ならなかった。

血漿中遊離型 DM1の血清中 T-DM1に対する AUC は、質量比で少なくとも10,000分の1未満であり、モル当量比で約100分の1未満であった。

1.8 mg/kg 群では、R_{obs} (C_{peak})の変動が大きく、また、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群の R_{obs} (C_{peak})の平均値は0.679～1.400であり、R_{kel} の平均値1.016～1.027と比較してバラツキが大きかった。サイクル2以降の血漿中遊離型 DM1の C_{peak} の推移は、ほぼ一定の値で推移し、遊離型 DM1の蓄積は、ほとんどないものと考えられた。

図 2.7.2.2-3 血漿中遊離型 DM1濃度の推移（サイクル1, J022591試験）



BLQ values were treated as zero.

output file name : AD1_F5_1_1_2_Plasma_Free_DM1_MeanSD_LOG.png

execution date & time : 21Oct2011 17:01:10

平均値 ± 標準偏差, ただし1.8mg/kg 群は n=1のため個別の推移

[5.3.3.2-2 図 11.4.1.2-3を再掲]

表 2.7.2.2.2-3 遊離型 DM1の薬物動態パラメータ（サイクル1, J022591試験）

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters				
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (day)	AUC_{last} (ng•day/mL)	AUC_{inf} (ng•day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1.8 (1)	1.48	0.0850	0.247	-	-
2.4 (4) ^a	4.18 (± 1.11)	0.153 (± 0.0867)	6.73 (± 5.33)	11.7 (± 7.95)	2.59 (± 2.67)
3.6 (5) ^b	3.41 (± 1.15)	0.0814 (± 0.00385)	3.49 (± 2.13)	8.28 (± 3.63)	3.12 (± 1.28)

平均値 (± 標準偏差)

a: AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は3例, b: AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は3例

[5.3.3.2-2 表 11.4.1.3-3を改変]

2.7.2.2.3 TDM4258g 試験（海外第Ⅱ相臨床試験）

転移性乳癌に対する化学療法の治療歴を有する HER2標的療法施行中に病勢進行した HER2陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象とし、本剤を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。本剤の点滴時間はサイクル1では90分 (±10分) であり、忍容性が確認された場合サイクル2以降では30分 (±10分) に短縮可能とした。本試験に登録された112人全例を対象とした。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析法により求めた。

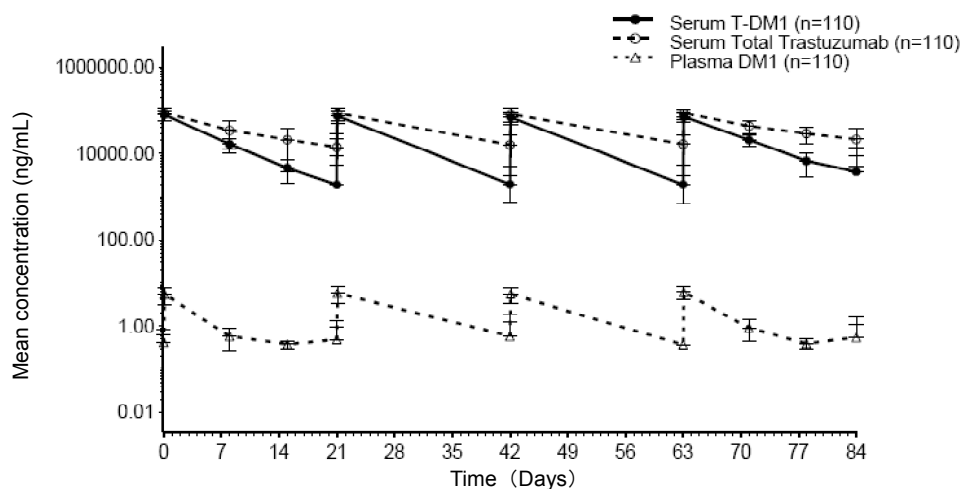
サイクル1～4における血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度の推移を図 2.7.2.2.3-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-1に示す。

(1) 血清中 T-DM1濃度

サイクル1及び4で血清中 T-DM1の薬物動態パラメータは同様の値を示し、蓄積性は認められず、サイクル1までに定常状態に達することが示唆された。サイクル1における血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの平均値は $C_{\max}$ が80.9 µg/mL, AUC_{last} が450 µg•day/mL, CL が8.51 mL/day/kg, V_{ss} が28.4 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が3.53日であった。

血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及び前治療のトラスツズマブに由来するベースラインにおける総トラスツズマブ濃度 (2.7.2.2.3(2)) の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.3-2に示す。視覚的にベースラインにおける総トラスツズマブ濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.3-3に示す。ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が500 ng/mL 以上であった3例は血清中 T-DM1の曝露量が低値を示す傾向が認められたものの、この他の症例についてはベースラインにおける HER2 ECD 濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.2.3-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度の推移(サイクル1～4, TDM4258g 試験)



平均値 ± 標準偏差

Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1濃度を示す。

[5.3.5.2-1 Figure 5を改変]

表 2.7.2.2.3-1 T-DM1，総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態パラメータ（サイクル1及び4, TDM4258g 試験）

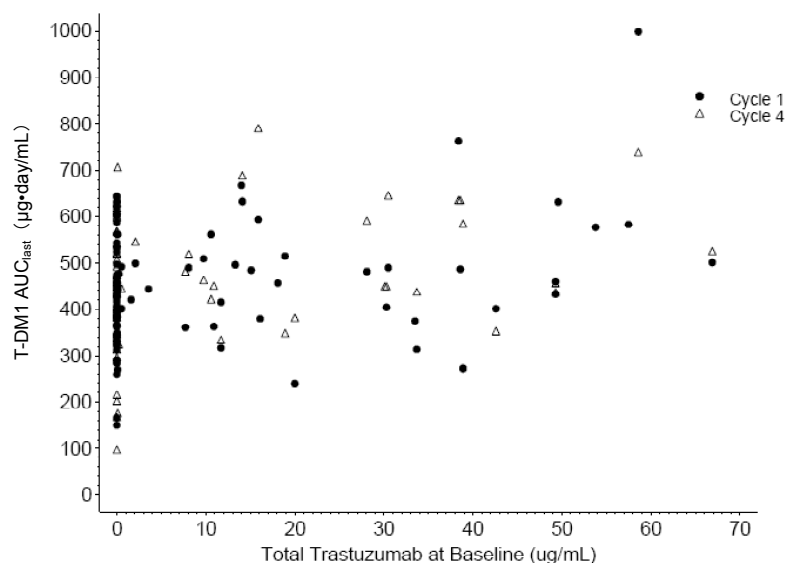
Cycle	Analyte	n	Pharmacokinetic Parameters					
			C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1	T-DM1	101	80.9 (± 20.7)	450 (± 126)	457 (± 129)	3.53 (± 0.7)	8.51 (± 2.7)	28.4 (± 12.9)
1	TTmab	104	88.0 (± 30.2)	753 (± 407)	1040 (± 1030)	9.18 (± 10.9)	5.64 (± 6.3)	46.5 (± 58.4)
1	DM1	105	5.35 (± 2.03) ^a	-	-	-	-	-
4	T-DM1	69	68.9 (± 21.8)	461 (± 136)	499 (± 260)	4.43 (± 1.7)	8.41 (± 4.3)	45.2 (± 43.0)
4	TTmab	71	85.7 (± 24.7)	888 (± 294)	1330 (± 1040)	11.2 (± 6.3)	3.54 (± 2.2)	46.1 (± 19.9)
4	DM1	83	5.89 (± 2.23) ^a	-	-	-	-	-

平均値 (± 標準偏差)，TTmab:総トラスツズマブ，-: Not calculated

a:単位は ng/mL

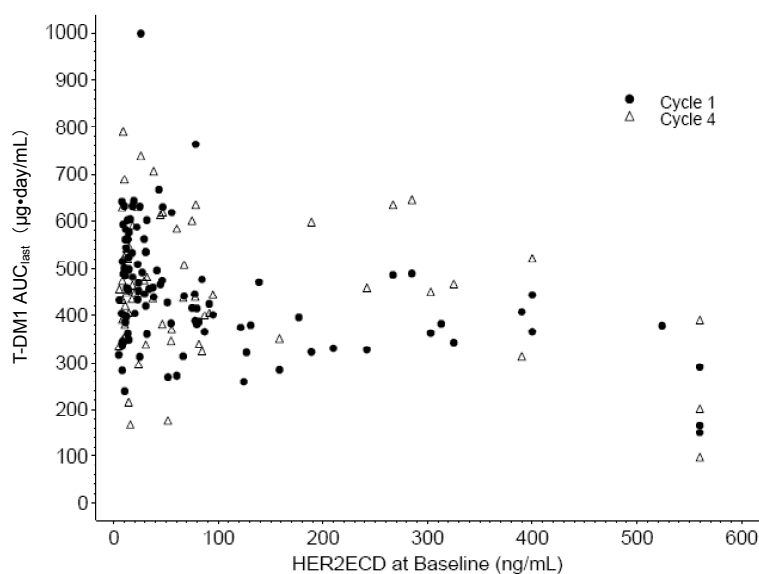
[5.3.5.2-1 Table 19を改変，Table 14.2/32，Table 14.2/33及びTable 14.2/34より一部引用]

図 2.7.2.2.3-2 血清中 T-DM1 のサイクル1及びサイクル4における AUC_{last} 及びベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関 (TDM4258g 試験)



[5.3.5.2-1 Figure 6を改変]

図 2.7.2.2.3-3 血清中 T-DM1 のサイクル1及びサイクル4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関 (TDM4258g 試験)



[5.3.5.2-1 Figure 7を改変]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

サイクル1の本剤投与前に108例中47例 (43.5%) で血清中総トラスツズマブが測定されており、その範囲は0.044~66.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。これは前治療にトラスツズマブの治療を受けた患者が登録され、血清中トラスツズマブが完全に消失していない患者が含まれていたため、トラスツズマブの最終投与から14日以内に登録された症例は5例であった。

サイクル1における血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は C_{max} が88.0 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{last} が753 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$, CL が5.64 mL/day/kg, V_{ss} が46.5 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が9.18日であった。血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータに比べバラツキが大きかったが、これは主にベースラインにおいて測定された総トラスツズマブ濃度が存在したためであった。血清中総トラス

ツズマブ濃度は投与終了後30分値が最も高値を示した。

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1投与前において、血漿中遊離型 DM1はすべての症例で定量下限値未満であった。サイクル1において、本剤投与後多くの症例では血漿中遊離型 DM1は本剤投与終了後30分値のみ測定可能であり、 5.35 ± 2.03 ng/mL と低値を示した。またサイクル4における本剤投与終了後30分における血漿中遊離型 DM1濃度は 5.89 ± 2.23 ng/mL とサイクル1と同様の値であり3週間間隔投与において蓄積は認められないことが示唆された。また、すべてのサイクルで血漿中遊離型 DM1濃度は17 ng/mL 以下であった。

2.7.2.2.4 TDM4374g 試験（海外第Ⅱ相臨床試験）

アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、カペシタビン、トラスツズマブ、ラパチニブの治療歴を有する HER2陽性の転移性乳癌患者を対象とし、本剤を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。本剤の点滴時間はサイクル1では90分（ ± 10 分）であり、忍容性が確認された場合、サイクル2以降では30分（ ± 10 分）に短縮可能とした。本試験に登録された110人全例を対象とした。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析法により求めた。

サイクル1～4における血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度の推移を図 2.7.2.2.4-1に、サイクル1及び4における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4-1に示す。

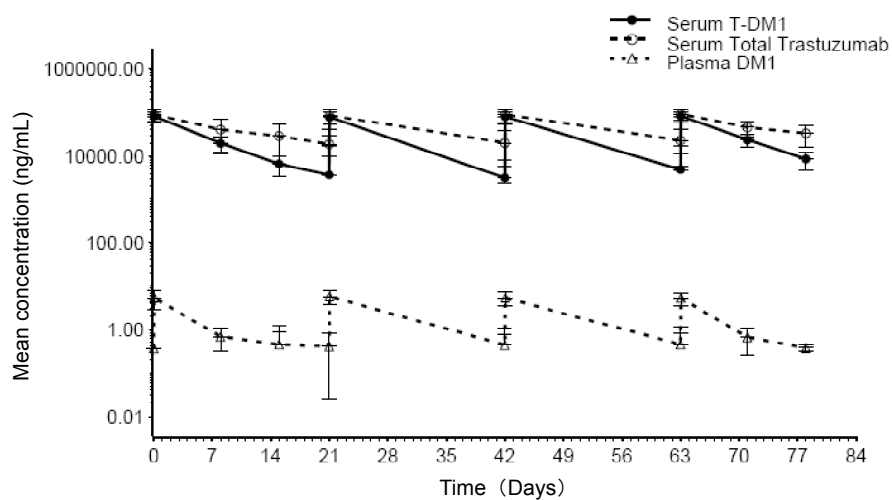
(1) 血清中 T-DM1濃度

サイクル1及び4で血清中 T-DM1の薬物動態パラメータは同様の値を示し、蓄積性は認められず、サイクル2までに定常状態に達することが示唆された。サイクル1における血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの平均値は C_{max} が79.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が486 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が8.04 mL/day/kg、 V_{ss} が31.2 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が3.96日であった。

血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及び前治療のトラスツズマブに由来するベースラインにおける総トラスツズマブ濃度（2.7.2.2.4(2)）の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.4-2に示す。血清中 T-DM1の AUC_{last} とベースラインにおける総トラスツズマブ濃度との関連を検討した結果、単回帰直線の傾きは有意水準5%で統計学的に有意ではなく、ベースラインにおける総トラスツズマブ濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.4-3に示す。ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が500 ng/mL 以上であった5例のサイクル1あるいは4における AUC_{last} は500 ng/mL 未満であった症例の範囲に含まれており、ベースラインにおける HER2 ECD 濃度は T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.2.4-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度の推移（サイクル1～4，TDM4374g 試験）



平均値 ± 標準偏差

Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1濃度を示す。

[5.3.5.2-2 Figure 5を改変]

表 2.7.2.2.4-1 T-DM1，総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態パラメータ（サイクル1及び4，TDM4374g 試験）

Cycle	Analyte	n	Pharmacokinetic Parameters					
			C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1	T-DM1	105 ^a	79.5 (± 21.1)	475 (± 141)	486 (± 141)	3.96 (± 0.964)	8.04 (± 2.97)	31.2 (± 10.9)
1	TTmab	105 ^b	89.9 (± 31.3)	837 (± 460)	1150 (± 852)	9.38 (± 4.90)	4.55 (± 2.64)	43.2 (± 16.3)
1	DM1	104	5.36 (± 2.56) ^c	-	-	-	-	-
4	T-DM1	82 ^c	78.3 (± 25.6)	456 (± 162)	-	4.33 (± 0.757)	7.27 (± 2.49)	39.3 (± 32.8)
4	TTmab	82 ^d	89.2 (± 29.1)	700 (± 250)	-	9.96 (± 4.81)	3.26 (± 1.66)	39.6 (± 13.3)
4	DM1	81	5.07 (± 1.92) ^c	-	-	-	-	-

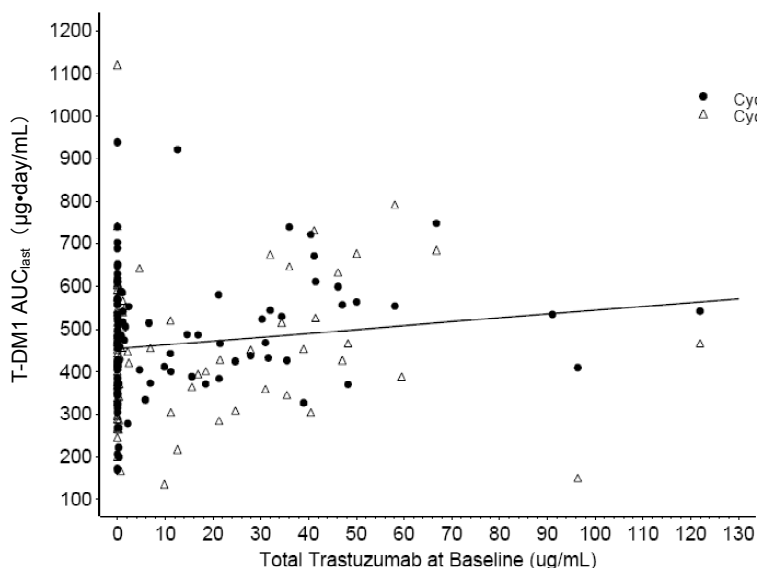
平均値 (± 標準偏差)，-: Not calculated, TTmab: 総トラスツズマブ

a: AUC_{inf} , $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は102例，b: AUC_{inf} , $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は100例，c: $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は67例，d: $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は61例，

e: 単位は ng/mL

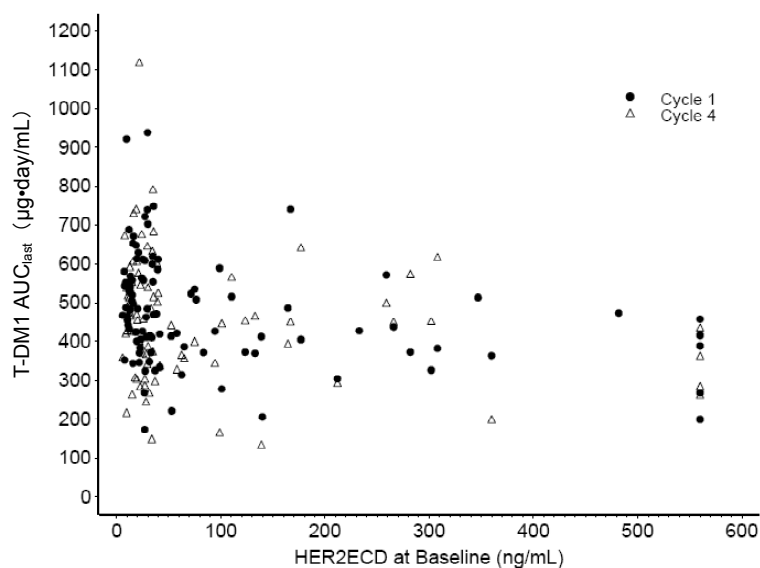
[5.3.5.2-2 Table 22を改変，Table 14.2/49，Table 14.2/51及びTable 14.2/52より一部引用]

図 2.7.2.2.4-2 血清中 T-DM1 のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関 (TDM4374g 試験)



[5.3.5.2-2 Figure 6を改変]

図 2.7.2.2.4-3 血清中 T-DM1 のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関 (TDM4374g 試験)



[5.3.5.2-2 Figure 7を改変]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

前治療にトラスツズマブの治療を受けた患者が登録されたため、108例中57例 (52.8%) にサイクル1の本剤投与前に血清中総トラスツズマブが測定されており、その範囲は0.0503～122 $\mu\text{g/mL}$ であった。サイクル1における血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は C_{max} が89.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} が837 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が4.55 mL/day/kg、 V_{ss} が43.2 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が9.38日であった。血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータに比べバラツキが大きかったが、これは主にベースラインにおいて測定された総トラスツズマブ濃度が存在したためであった。血清中総トラスツズマブ濃度は投与終了後30分値が最も高値を示した。

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1投与前において、血漿中遊離型 DM1はすべての症例で定量下限値未満であった。サイクル1において、本剤投与後多くの症例では血漿中遊離型 DM1は本剤投与終了後30分値のみ測定可能であり、 5.36 ± 2.56 ng/mL と低値を示した。またサイクル4における本剤投与終了後30分における血漿中遊離型 DM1濃度は 5.07 ± 1.92 ng/mL とサイクル1と同様の値であり3週間間隔投与において蓄積は認められないことが示唆された。また、すべてのサイクルで血漿中遊離型 DM1濃度は25 ng/mL 以下であった。

2.7.2.2.5 TDM4450g 試験（海外第Ⅱ相臨床試験）

転移性乳癌に対する化学療法の治療歴がない、HER2陽性の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とし、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。

本剤の点滴時間は、サイクル1では90分（ ± 10 分）であり、忍容性が確認された場合、サイクル2以降では30分（ ± 10 分）に短縮可能とした。薬物動態評価用試料は本剤群に割り付けられた67例全例から得られた。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析法により求めた。

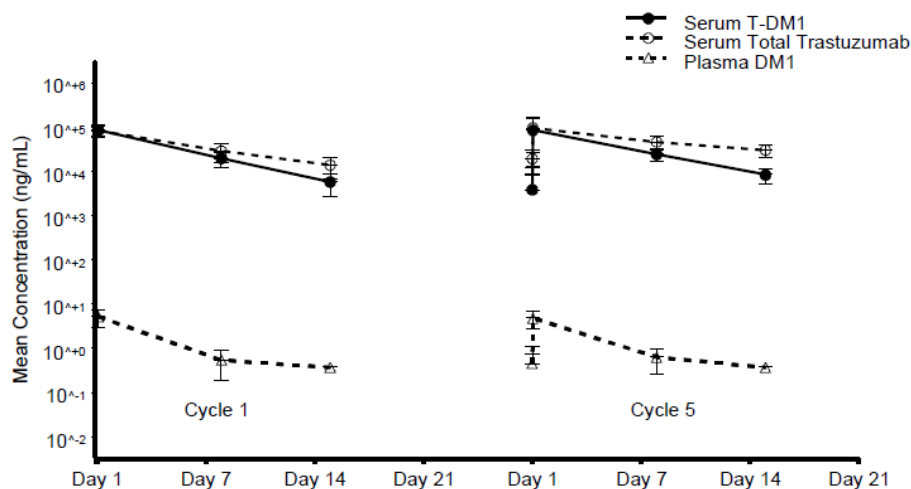
サイクル1及び5における血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度の推移を図 2.7.2.2.5-1に、血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-1に示す。

(1) 血清中 T-DM1濃度

血清中 T-DM1濃度は多相性の消失を示し、サイクル1及び5の間で類似しており、蓄積はほぼ認められなかった。サイクル1における血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの平均値は、 $C_{\max}$ が84.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が495 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が8.23 mL/day/kg、 V_{ss} が30.2 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が3.49 日であった。一方、サイクル5においては、 $C_{\max}$ が79.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} が473 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が6.67 mL/day/kg、 V_{ss} が33.6 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が4.22日であり、サイクル1と同様であった。

血清中 T-DM1のサイクル1及び5における AUC_{last} 及び前治療のトラスツズマブに由来するベースラインにおける総トラスツズマブ濃度（2.7.2.2.5(2)）の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.5-2に示す。視覚的にベースラインにおける総トラスツズマブ濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。血清中 T-DM1のサイクル1及び5における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関を示す散布図を図 2.7.2.2.5-3に示す。ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が200 ng/mL を超えた3例の AUC_{last} は、200 ng/mL 未満であった症例の範囲に含まれており、ベースラインにおける HER2 ECD 濃度は T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.2.5-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度の推移（サイクル1及び5，TDM4450g 試験）



平均値 ± 標準偏差

Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1濃度を示す。

[5.3.5.1-2 Figure 6を再掲]

表 2.7.2.2.5-1 T-DM1，総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態パラメータ（サイクル1及び5，TDM4450g 試験）

	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/day/kg)
T-DM1 Cycle 1 (n=62) ^a	84.2 (30.6)	495 (158)	3.49 (0.743)	30.2 (21.3)	8.23 (3.95)
T-DM1 Cycle 5 (n=39) ^b	79.1 (23.7)	473 (141)	4.22 (0.597)	33.6 (12.4)	6.67 (1.58)
T Tmab Cycle 1 (n=60) ^c	83.3 (20.5)	700 (260)	5.76 (1.96)	38.6 (11.8)	6.17 (4.31)
T Tmab Cycle 5 (n=38) ^d	108 (71.0)	788 (323)	8.34 (2.14)	34.8 (10.5)	3.05 (0.887)
DM1 Cycle 1 (n=63)	5.11 (2.34) ^e	—	—	—	—
DM1 Cycle 5 (n=50)	4.71 (2.25) ^e	—	—	—	—

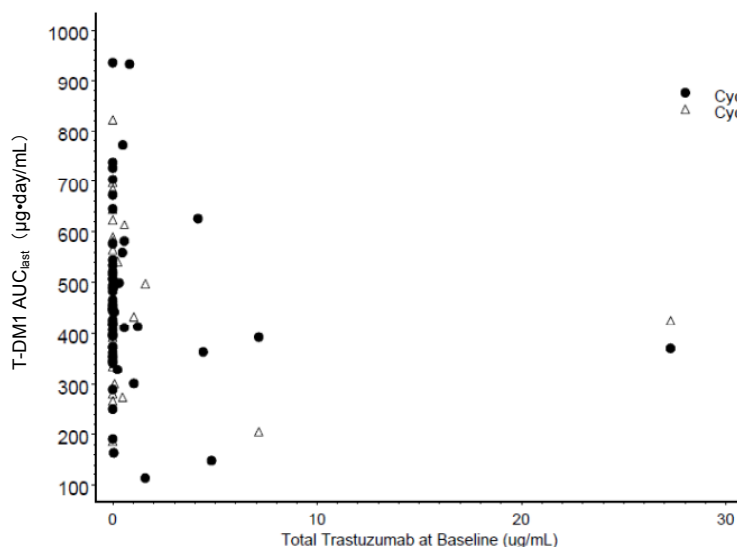
平均値 (± 標準偏差)，AUC: AUC_{inf} (Cycle 1) 及び AUC_{last} (Cycle 5)，T Tmab: 総トラスツズマブ

a:AUC, $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は60例，b:AUC, $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は35例，c:AUC, $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は51例，

d: $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} は34例，e:単位は ng/mL

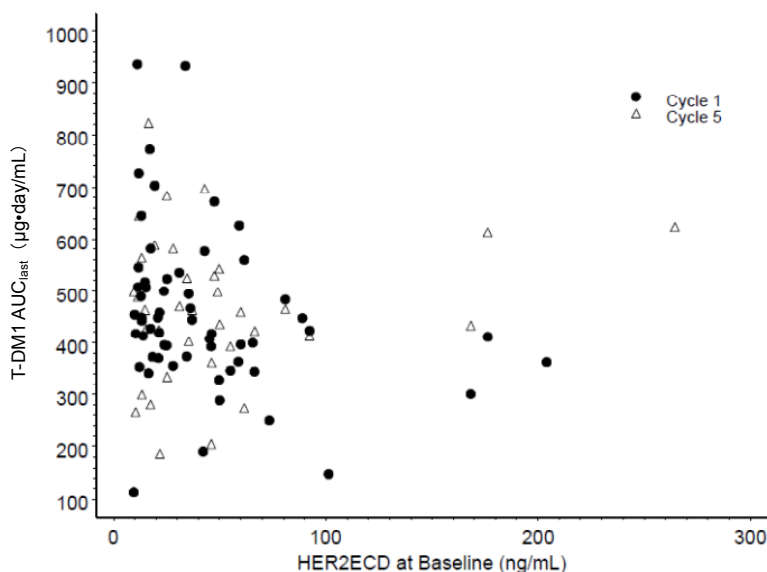
[5.3.5.1-2 Table 23を改変，Table 14.4/1，Table 14.4/2及び Table 14.4/3を一部引用]

図 2.7.2.2.5-2 血清中 T-DM1 のサイクル1及びサイクル5における AUC_{last} 及びベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関 (TDM4450g 試験)



[5.3.5.1-2 Figure 9を再掲]

図 2.7.2.2.5-3 血清中 T-DM1 のサイクル1及び5における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関 (TDM4450g 試験)



HER2 ECD 濃度が高値を示した症例番号9491 (HER2 ECD 濃度 : 2090.5 ng/mL, T-DM1 の AUC_{last} : 491 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は散布図中に表示しなかった。

[5.3.5.1-2 Figure 10を改変]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

前治療にトラスツズマブの治療を受けた患者が登録されたため、67例中18例 (26.9%) にサイクル1の本剤投与前に血清中総トラスツズマブが測定されており、その範囲は0.0449~27.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。

サイクル1における血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は、 C_{max} が83.3 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{inf} が700 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$, CL が6.17 mL/day/kg, V_{ss} が38.6 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が5.76日であ

った。一方、サイクル5においては、 $C_{\max}$ が108 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} が788 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、 CL が3.05 mL/day/kg 、 V_{ss} が34.8 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が8.34日であった。血清中 T-DM1の薬物動態パラメータに比べてバラツキが大きかったがこれは主にベースラインにおいて測定された総トラスツズマブ濃度が存在したためであった。

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1及び5における血漿中遊離型 DM1濃度は、大多数の患者において T-DM1の投与終了30分後でのみ、定量下限値を超える測定結果が得られたことから、血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータは $C_{\max}$ のみを算出した。T-DM1の投与終了30分後の血漿中遊離型 DM1濃度は $5.11 \pm 2.34 \text{ ng/mL}$ と低値を示した。サイクル5における $C_{\max}$ は $4.71 \pm 2.25 \text{ ng/mL}$ とサイクル1と同様の値であり、血漿中遊離型 DM1濃度の蓄積は認められなかった。

また、血漿中遊離型 DM1濃度の最大値は17.6 ng/mL であった。

2.7.2.2.6 JO22997試験（国内第Ⅱ相臨床試験）

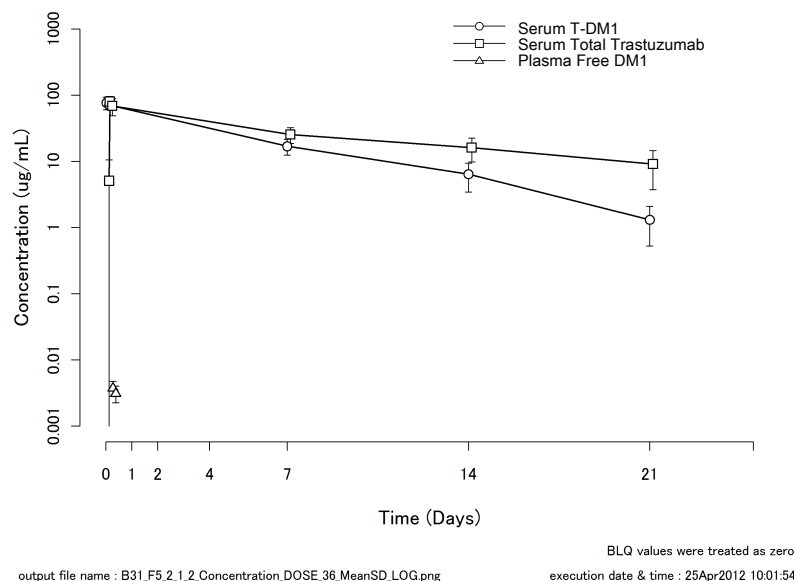
HER2陽性の手術不能の局所進行・再発又は転移性乳癌を対象とし、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。

本剤の点滴時間は、サイクル1では90分（ ± 10 分）であり、忍容性が確認された場合、サイクル2以降では30分（ ± 10 分）に短縮可能とした。薬物動態評価は本治験に登録された患者のうち別途同意の得られた32例を対象とした。サイクル1では、モデルに依存しない解析法により薬物動態パラメータを算出した。

血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度（サイクル1）の推移を図 2.7.2.2.6-1に示す。サイクル1の血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.6-1、表 2.7.2.2.6-2及び表 2.7.2.2.6-3に示す。

血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度（各サイクルの C_{peak} ）の推移を図 2.7.2.2.6-2に、血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度（各サイクルの C_{trough} ）の推移を図 2.7.2.2.6-3に、血清中 T-DM1濃度の C_{trough} 及び C_{peak} を表 2.7.2.2.6-4に示す。

図 2.7.2.2.6-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度推移（サイクル1，J022997試験）



平均値 ± 標準偏差

Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1濃度を示す。

[5.3.5.2-3 図 11.4.2.2-1を改変]

(1) 血清中 T-DM1濃度

サイクル1の血清中 T-DM1濃度は投与終了30分後にピーク値 $76.7 \pm 16.4 \mu\text{g/mL}$ に達した後，単調に減少した。血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの平均値は AUC_{inf} が $365 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ， C_{max} が $78.8 \mu\text{g/mL}$ ，CLが 10.3 mL/day/kg ， V_{ss} が 54.9 mL/kg ， $t_{1/2}$ が3.62日であった。

サイクル2以降の C_{peak} は $66.2 \sim 78.6 \mu\text{g/mL}$ ， C_{trough} は $1.15 \sim 1.81 \mu\text{g/mL}$ で推移し，サイクルを重ねても増加及び減少の傾向を示さなかった。血清中 T-DM1の $R_{\text{obs}} (C_{\text{peak}})$ は0.992であり， R_{kel} の1.022と同様の値であった。T-DM1はサイクル2以降に定常状態に到達し，蓄積はないことが推察された。

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

前治療にトラスツズマブの治療を受けた患者が登録されたため，32例中22例（68.8%）にサイクル1の本剤投与前に血清中総トラスツズマブが測定されており，その範囲は $0.144 \sim 22.7 \mu\text{g/mL}$ であった。サイクル1の血清中総トラスツズマブ濃度は投与終了30分後にピーク値 $80.0 \mu\text{g/mL}$ に達した後，単調に減少した。

血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は AUC_{last} が $526 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ， AUC_{inf} が $657 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ， C_{max} が $81.6 \mu\text{g/mL}$ であった。また，CLは 6.18 mL/day/kg ， V_{ss} は 64.5 mL/kg ， $t_{1/2}$ は8.38日であった。サイクル2以降の C_{peak} は $70.5 \sim 82.7 \mu\text{g/mL}$ ， C_{trough} は $9.21 \sim 11.6 \mu\text{g/mL}$ で推移し，サイクルを重ねても増加及び減少の傾向を示さなかった。血清中総トラスツズマブの $R_{\text{obs}} (C_{\text{peak}})$ は0.985であり， R_{kel} の1.231と同様の値であった。総トラスツズマブはサイクル2以降に定常状態に到達し，蓄積はないことが推察された。

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1の血漿中遊離型 DM1濃度は投与終了30分後にピーク値 $3.79 \pm 0.950 \text{ ng/mL}$ を示し，Day15までに全例が定量下限値未満となった。

血漿中遊離型 DM1の平均 AUC_{last} は5.46 ng•day/mL であり、バラツキが大きかった。 C_{max} は3.78 ng/mL, T_{max} は0.102日であった。

血漿中遊離型 DM1の AUC 及び AUC のモル比は血清中 T-DM1に対して、それぞれ少なくとも約60,000倍及び約300倍低値であった。また、血漿中遊離型 DM1の C_{max} 及び C_{max} のモル比は血清中 T-DM1に対して、それぞれ少なくとも約20,000倍及び約100倍低値であった。

サイクル2以降の C_{peak} の平均値は2.93~4.58 ng/mL で推移し、サイクルを重ねても増加及び減少の傾向を示さなかった。また、サイクル16までの血漿中遊離型 DM1濃度の最大値は6.82 ng/mL であった。 C_{trough} は、すべての測定値が定量下限値未満であった。血漿中遊離型 DM1 の R_{obs} (C_{peak})は1.165であった。

表 2.7.2.2.6-1 T-DM1の薬物動態パラメータ (サイクル1, J022997試験)

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters					
	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg•day/mL)	AUC_{inf} (µg•day/mL) ^a	$t_{1/2}$ (day) ^a	CL (mL/day/kg) ^a	V_{ss} (mL/kg) ^a
3.6 (31)	78.8 (± 13.9)	357 (± 66.6)	365 (± 68.4)	3.62 (± 0.782)	10.3 (± 2.30)	54.9 (± 13.9)

平均値 (± 標準偏差), a: n=30

[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 表 8.2.2-1を改変]

表 2.7.2.2.6-2 総トラスツズマブの薬物動態パラメータ (サイクル1, J022997試験)

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters					
	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg•day/mL)	AUC_{inf} (µg•day/mL) ^a	$t_{1/2}$ (day) ^a	CL (mL/day/kg) ^a	V_{ss} (mL/kg) ^a
3.6 (31)	81.6 (± 12.4)	526 (± 126)	657 (± 231)	8.38 (± 3.55)	6.18 (± 2.35)	64.5 (± 16.7)

平均値 (± 標準偏差), a: n=30

[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 表 8.2.3-1を改変]

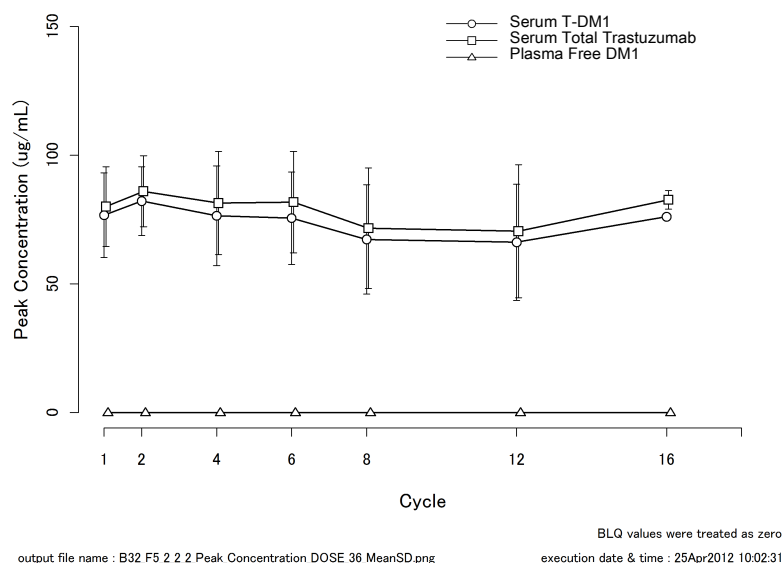
表 2.7.2.2.6-3 遊離型 DM1の薬物動態パラメータ (サイクル1, J022997試験)

Dose (mg/kg) (n)	Pharmacokinetic Parameters		
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng•day/mL)	T_{max} (day)
3.6 (31)	3.78 (± 0.931)	5.46 (± 6.68)	0.102 (± 0.0349)

平均値 (± 標準偏差)

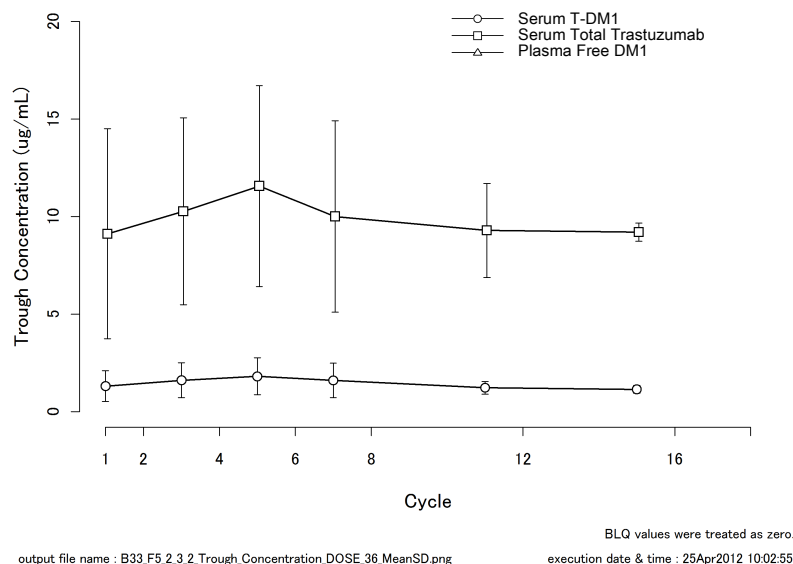
[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 表 8.2.1-1を改変]

図 2.7.2.2.6-2 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度推移（各サイクルの C_{peak} ，J022997 試験）



Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1 濃度を示す。
 平均値 ± 標準偏差
 [5.3.5.2-3 図 11.4.2.2-2を改変]

図 2.7.2.2.6-3 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度推移（各サイクルの C_{trough} ，J022997 試験）



Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1 濃度を示す。
 平均値 ± 標準偏差
 [5.3.5.2-3 図 11.4.2.2-3を改変]

表 2.7.2.2.6-4 反復投与時の血清中 T-DM1 の C_{peak} 値及び C_{trough} 値 (J022997試験)

サイクル	T-DM1の血清中濃度 (µg/mL)	
	C_{trough}^a	C_{peak}^b
1	- (n=32)	76.7 ± 16.4 (n=28)
2	1.31 ± 0.786 (n=26)	78.6 ± 18.8 (n=24)
4	1.61 ± 0.886 (n=19)	76.5 ± 18.9 (n=19)
6	1.81 ± 0.953 (n=13)	75.2 ± 17.2 (n=13)
8	1.61 ± 0.886 (n=10)	66.8 ± 19.9 (n=9)
12	1.23 ± 0.323 (n=3)	66.2 ± 22.5 (n=4)
16	1.15 ± 0.205 (n=2)	76.1 ± 0.424 (n=2)

-:全例定量下限値未満, (平均値 ± 標準偏差)

a:各サイクルにおける投与前濃度, b:各サイクルにおける投与終了30分値

[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 表 8.1.4-1を改変]

(4) 血漿中 MCC-DM1及び Lys-MCC-DM1濃度

血漿中 Lys-MCC-DM1濃度はサイクル4 Day8において1.41 ng/mL を示した1例を除くすべての症例のすべての採血時点が定量下限値未満であった。

サイクル1の血漿中 MCC-DM1濃度は投与終了30分後にピーク値8.65 ± 3.03 ng/mL を示し、Day8までに全例が定量下限値未満となった。サイクル2以降の薬物濃度推移について、 C_{peak} の平均値は5.60~10.4 ng/mL で推移し、サイクルを重ねても増加及び減少の傾向を示さなかった。 C_{trough} は、1採血時点を除くすべての測定値で定量下限値未満であった。

2.7.2.2.7 TDM4688g 試験 (QTc 間隔への本剤の影響を検討した試験)

HER2陽性局所進行・再発又は転移性乳癌患者を対象とし、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。

本剤の点滴時間は、サイクル1では90分 (±10分) であり、忍容性が確認された場合、サイクル2以降では30分 (±10分) に短縮可能とした。薬物動態評価用試料は割り付けられた51例全例から得られた。薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析法により求めた。

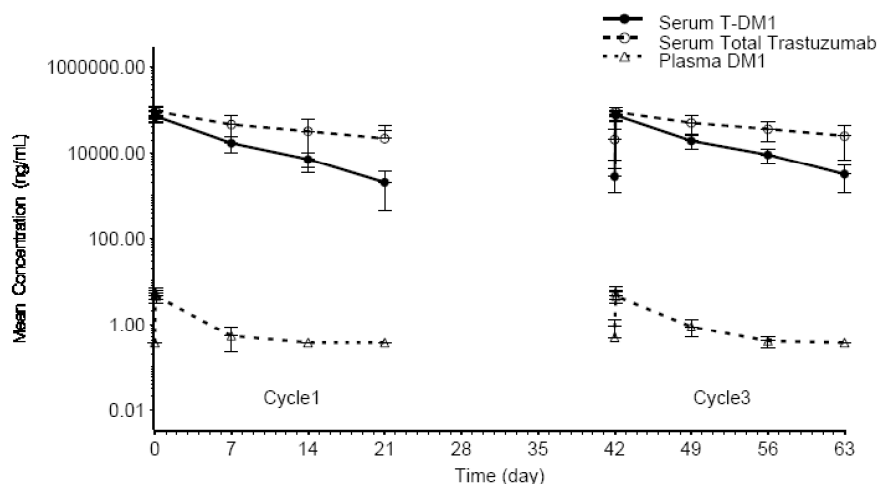
サイクル1及び3における血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度、血漿中遊離型 DM1濃度の推移を図 2.7.2.2.7-1に、血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.7-1に示す。

(1) 血清中 T-DM1濃度

血清中 T-DM1濃度はサイクル1及び3の間で類似していた。サイクル1における血清中 T-DM1の薬物動態パラメータの平均値は、 C_{max} が75.6 µg/mL, AUC_{last} が418 µg•day/mL, CL が9.17 mL/day/kg, V_{ss} が41.2 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が4.02日であった。一方、サイクル3においては、 C_{max} が80.7 µg/mL, AUC_{last} が475 µg•day/mL, CL が7.91 mL/day/kg, V_{ss} が43.6 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が4.46日であり、サイクル1の結果とほぼ同様であったことから、本剤を3週間間隔で投与した場合、蓄積はほぼなく、遅くともサイクル2までに定常状態に到達することが示唆された。

血清中 T-DM1のサイクル1及びサイクル3における AUC_{last} 及び前治療のトラスツズマブに由来するベースラインにおける血清中総トラスツズマブ濃度 (2.7.2.2.7(2)) の相関を図 2.7.2.2.7-2に示す。血清中 T-DM1の AUC_{last} とベースラインにおける血清中総トラスツズマブ濃度との関連を検討した結果、単回帰直線の傾きは有意水準5%で統計学的に有意ではなく、ベースラインにおける血清中総トラスツズマブ濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼすとはいえないことが示唆された。

図 2.7.2.2.7-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度の推移（サイクル1及び3，TDM4688g 試験）



定量下限値未満の血漿中遊離型 DM1 濃度は，定量下限値（LLOQ）の半値（0.737/2 ng/mL）を代入した。
Serum T-DM1，Serum Total Trastuzumab，Plasma free DM1 はこの順で血清中 T-DM1 濃度，
血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1 濃度を示す。
平均値 ± 標準偏差

[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure 6を再掲]

表 2.7.2.2.7-1 T-DM1，総トラスツズマブ及び遊離型 DM1 の薬物動態パラメータ（サイクル1及び3，TDM4688g 試験）

Cycle (n)	Analyte	Pharmacokinetic Parameters					
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (days)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1 (51)	T-DM1	75.6 (± 21.9)	418 (± 121)	431 (± 126)	4.02 (± 0.938)	9.17 (± 3.03)	41.2 (± 24.5)
1 (51)	TTmab	95.9 (± 32.3)	929 (± 564)	1420 (± 1390)	10.3 (± 6.81)	4.21 (± 2.43)	41.9 (± 16.2)
1 (51)	DM1	5.42 (± 1.62)	-	-	-	-	-
3 (47)	T-DM1	80.7 (± 18.1)	475 (± 150)	-	4.46 (± 0.926)	7.91 (± 3.30)	43.6 (± 40.7)
3 (47)	TTmab	98.6 (± 26.1)	958 (± 394)	-	12.0 (± 6.24)	3.12 (± 1.71)	43.7 (± 15.4)
3 (46)	DM1	5.46 (± 1.87)	-	-	-	-	-

平均値 (± 標準偏差)，TTmab: 総トラスツズマブ，-: Not calculated

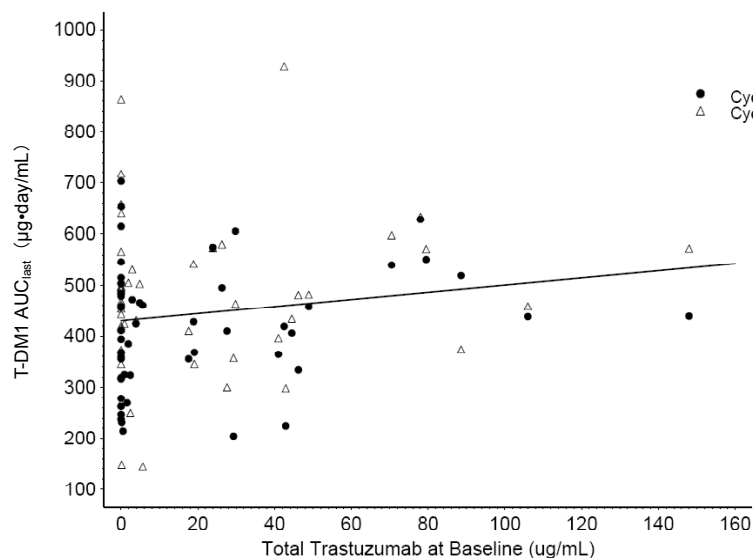
[5.3.4.2-1 Interim CSR Table 17を改変，Table 14.3/6より一部引用]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

血清中総トラスツズマブ濃度はサイクル1及び3の間で類似していた。サイクル1における血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は， C_{max} が95.9 $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{last} が929 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ，CL が4.21 mL/day/kg， V_{ss} が41.9 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が10.3日であった。一方，サイクル3においては， C_{max} が98.6 $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{last} が958 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ，CL が3.12 mL/day/kg， V_{ss} が43.7 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が12.0日であり，サイクル1の結果とほぼ同様であった。

血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータは，血清中 T-DM1 と比較して，AUC は大きく， $t_{1/2}$ は長く，CL は小さかった。

図 2.7.2.2.7-2 血清中 T-DM1のサイクル1及び3における AUC_{last} 及びベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関 (TDM4688g 試験)



実線は単回帰直線を表す。

[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure 7を改変]

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1及び3における血漿中遊離型 DM1濃度は本剤投与終了15分後及び60分後でのみ、定量下限値を超える測定結果が得られたことから、血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータは C_{max} のみを算出した。本剤投与終了15分後の血漿中遊離型 DM1濃度は 5.42 ± 1.62 ng/mL と低値を示した。サイクル3における C_{max} は 5.46 ± 1.87 ng/mL とサイクル1と同様の値であり、血漿中遊離型 DM1濃度の蓄積は認められなかった。

また、サイクル3までの血漿中遊離型 DM1濃度の最大値は9.72 ng/mL であった。

表 2.7.2.2.7-2 遊離型 DM1の薬物動態パラメータ (サイクル1及び3, TDM4688g 試験)

Cycle ^a	Analyte	Pharmacokinetic Parameters
		C_{max} (ng/mL)
1 (n = 51)	DM1	$5.42 (\pm 1.62)$
3 (n = 46)	DM1	$5.46 (\pm 1.87)$

平均値 (± 標準偏差)

a:n は各サイクルの薬物動態評価可能症例数を示す。

[5.3.4.2-1 Interim CSR Table14.3/6を改変]

2.7.2.2.8 TDM4370g 試験 (EMILIA 試験, 第 III 相臨床試験)

タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する、HER2陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象とし、カペシタビン + ラパチニブ併用療法を対照群として、本剤の有効性及び安全性を検討することを主目的とした第 III 相臨床試験が実施された。本剤群において、本剤を3週間間隔で点滴静注後の T-DM1、総トラスツズマブ濃度及び遊離型 DM1の薬物動態を検討した。本剤の点滴時間はサイクル1では90分 (±10分) であり、前の投与における忍容性が確認された場合、次回以降は30分 (±10分) に短縮可能とした。薬物動態評価用試料は本剤群に割り付けられた495例のうち、350例から得られた。薬物動態パラメータは T-DM1 及び総トラスツズマブでモデルに依存しない解析法により求めた。サイクル1及び4における血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度の推移を図 2.7.2.2.8-1に、サイクル1及び4における血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿

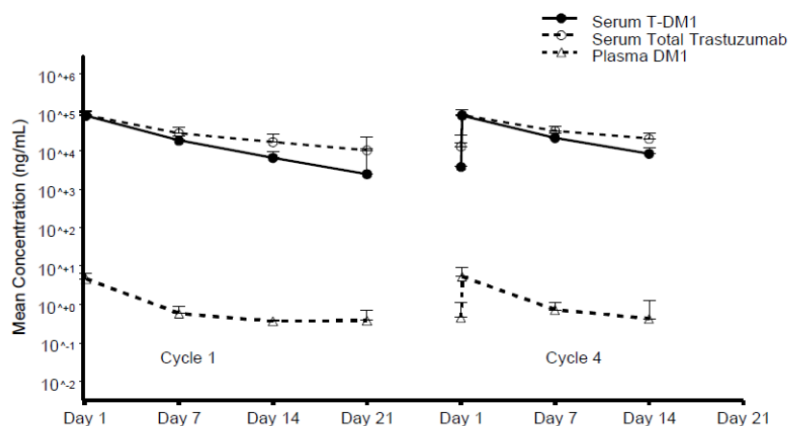
中遊離型 DM1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.8-1 に示す。

(1) 血清中 T-DM1 濃度

血清中 T-DM1 濃度が1時点以上得られた症例が350例であり、サイクル1において薬物動態パラメータが算出可能だった症例数は292例であり、サイクル4では257例だった。サイクル1における血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータの平均値は、 C_{max} が83.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が489 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が7.81 mL/day/kg、 V_{ss} が29.5 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が3.68日であった。一方、サイクル4においては、 C_{max} が85.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} が475 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、CL が7.10 mL/day/kg、 V_{ss} が33.3 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が4.19日であった。

サイクル1及び4で血清中 T-DM1 濃度推移は類似しており、サイクル1における AUC_{inf} はサイクル4における AUC_{last} と同程度の値であった。また $t_{1/2}$ が21日の投与間隔と比較して短いことから T-DM1 を3週間間隔で投与した場合、蓄積はほぼなく、サイクル2までには定常状態に到達することが示唆された。

図 2.7.2.2.8-1 血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度の推移（サイクル1及びサイクル4，TDM4370g 試験）



Serum T-DM1, Serum Total Trastuzumab, Plasma free DM1はこの順で血清中 T-DM1 濃度，血清中総トラスツズマブ濃度，血漿中遊離型 DM1 濃度を示す。

平均値 ± 標準偏差

[5.3.5.1-1 Figure 13を再掲]

表 2.7.2.2.8-1 T-DM1, 総トラスツズマブ濃度及び遊離型 DM1の薬物動態パラメータ (サイクル1及び4, TDM4370g 試験)

Cycle	Analyte	n	C _{max} (µg/mL)	AUC ^b (µg•day/mL)	t _{1/2} (day)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/day/kg)
1	T-DM1	292	83.4 (16.5)	489 (122)	3.68 (0.886)	29.5 (14.6)	7.81 (2.18)
4	T-DM1	257	85.0 (33.4)	475 (127)	4.19 (0.679)	33.3 (11.4)	7.10 (1.89)
1	TTmab	291	86.3 (20.1)	816 (422)	7.80 (4.01)	42.2 (15.6)	5.35 (2.33)
4	TTmab	256	87.4 (30.7)	604 (166)	6.92 (2.22)	41.4 (14.5)	4.68 (1.93)
1	DM1	287	4.61 (1.61) ^a	-	-	-	-
4	DM1	267	5.13 (4.09) ^a	-	-	-	-

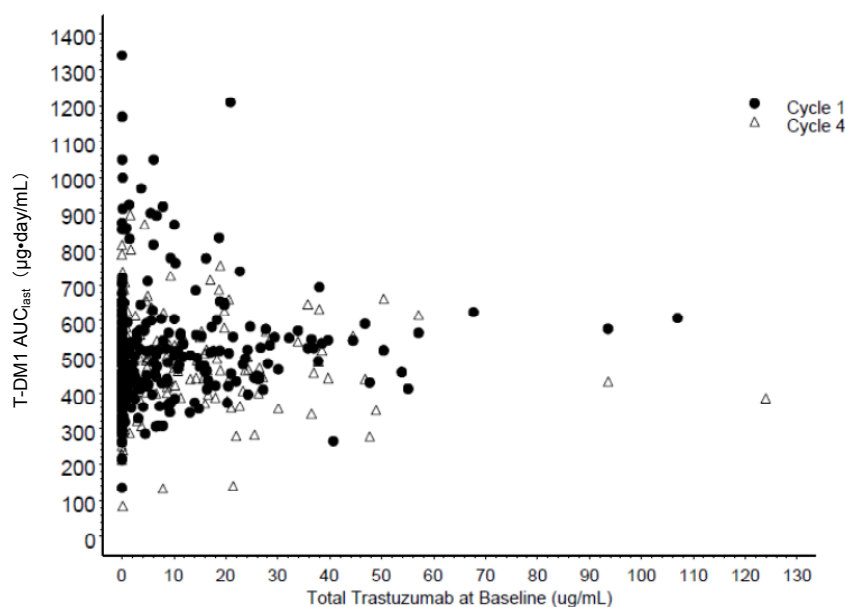
(平均値 (標準偏差))

a:単位 ng/mL, b: サイクル1は AUC_{inf}, サイクル4は AUC_{last}を示す, -:Not calculated

試験を通して最も高値を示した血漿中遊離型 DM1濃度は59.7 ng/mL だった (サイクル4, Day1)

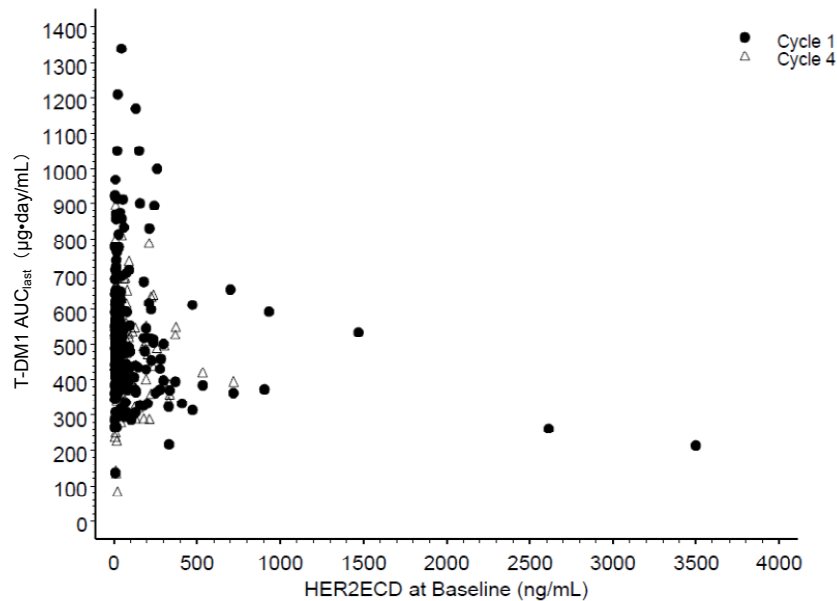
[5.3.5.1-1 Table 38を改変]

血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} と前治療のトラスツズマブに由来するベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関の散布図を図 2.7.2.2.8-2に示す。視覚的にベースラインにおける総トラスツズマブ濃度は血清中 T-DM1の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関を図 2.7.2.2.8-3に示す。ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が500 ng/mL を超えた症例は8例であり, その AUC は213 µg•day/mL から657 µg•day/mL と, 500 ng/mL 以下であった症例における AUC の範囲内であった。しかし, ベースラインにおける HER2 ECD 濃度が2000 ng/mL 以上の高値を示した2例の AUC は, 500 ng/mL 以下であった症例における AUC の範囲の下限であった。

図 2.7.2.2.8-2 血清中 T-DM1のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける総トラスツズマブ濃度の相関 (TDM4370g 試験)

[5.3.5.1-1 Figure 14を改変]

図 2.7.2.2.8-3 血清中 T-DM1 のサイクル1及び4における AUC_{last} 及びベースラインにおける HER2 ECD 濃度の相関 (TDM4370g 試験)



[5.3.5.1-1 Figure 15を改変]

(2) 血清中総トラスツズマブ濃度

前治療にトラスツズマブの治療を受けた患者が登録されたため、316例中216例（68.4%）にサイクル1の本剤投与前に血清中総トラスツズマブが測定されており、その範囲は0.0633～124 µg/mL であった。サイクル1において血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータが算出可能だった症例数は291例であり、サイクル4では256例だった。

サイクル1における血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータの平均値は C_{max} が86.3 µg/mL, AUC_{inf} が816 µg·day/mL, CL が5.35 mL/day/kg, V_{ss} が42.2 mL/kg 及び $t_{1/2}$ が7.80日であった。血清中 T-DM1の薬物動態パラメータに比べバラツキが大きかったが、これは主にベースラインにおいて測定された総トラスツズマブ濃度が存在したためであった。

(3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1投与前において、血漿中遊離型 DM1は2例を除き、すべての症例で定量下限値未満であった。サイクル1において、本剤投与後多くの症例では血漿中遊離型 DM1は本剤投与終了後30分値のみ測定可能であり、サイクル1は 4.61 ± 1.61 ng/mL, サイクル4は 5.13 ± 4.09 ng/mL とともに低値を示し、かつ、同様の値であったことから血漿中遊離型 DM1濃度の蓄積は認められなかった。すべてのサイクルで血漿中遊離型 DM1濃度の最高値は59.7 ng/mL 以下であった。

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 母集団薬物動態解析

T-DM1の母集団薬物動態解析は本剤が単独で投与された5試験（TDM3569g 試験，TDM4258g 試験，TDM4374g 試験，TDM4450g 試験及び TDM4370g 試験）の671例，9934点の薬物濃度データを基に以下の目的で実施した。

- ・ HER2陽性転移性乳癌患者への T-DM1投与後の薬物動態について，非線形混合効果モデルにより適切なモデルを構築し，母集団薬物動態パラメータ（母集団平均値及びその個体間変動等）を推定する。
- ・ 曝露量に影響すると考えられる要因を把握するため，人口統計学的データ，疾患及び治療履歴関連因子，腎機能及び肝機能の T-DM1の薬物動態への影響を検討する。

検討したベースラインの共変量（人口統計学的データ，疾患及び治療歴関連因子，肝機能及び腎機能）を表 2.7.2.3.1-1に示す。

母集団薬物動態解析に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.2.3.1-2に示す。

表 2.7.2.3.1-1 検討したベースラインの共変量

分類	中分類	要因 (共変量)
人口統計学的データ		年齢，体重，BMI，BSA，人種（白人，アジア人，その他），地域（アジア，アジア以外）
疾患及び 治療歴関連因子	腫瘍量	標的部位の最長の合計（TMBD），非標的部位数，病変の測定可能性（あり・なし）
	転移	転移部位数，骨転移（あり，なし），肝転移（あり・なし），肺転移（あり・なし），内臓転移（あり・なし）
	HER2発現	HER2 ECD 濃度，HER2発現（陽性，陰性）
	健康状態	ECOG PS
	治療歴	ベースラインのトラスツズマブ濃度（TBL），全身療法の治療歴（あり・なし）
肝機能		ALT，AST，ALBU，TBIL，TPRO，ALKP，INR，APTT
腎機能		CrCL，CRET

[5.3.3.5-1 3.5.4項より作成]

表 2.7.2.3.1-2 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験の要約

試験名	n	対象	治療	
			T-DM1群	他の治療群
TDM3569g Phase I	52	HER2陽性転移性乳癌（化学療法及び トラスツズマブ既治療）	Every 3 weeks (n=24): 0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 3.6, 4.8 mg/kg Weekly (n =28): 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, and 2.9 mg/kg	なし
TDM4258g Phase II	111	HER2陽性転移性乳癌（化学療法及び HER2標的療法既治療）	3.6 mg/kg every 3 weeks	なし
TDM4374g Phase II	110	HER2陽性転移性乳癌（アントラサイ クリン系薬剤，タキサン系薬剤，カペ シタビン，トラスツズマブ及びラパチ ニブ既治療）	3.6 mg/kg every 3 weeks	なし
TDM4450g Phase II	67	HER2陽性転移性乳癌（化学療法未治 療）	Arm A: 3.6 mg/kg every 3 weeks	Arm B: C1D1: trastuzumab 8 mg/kg + docetaxel either 75 mg/m ² or 100 mg/m ² 以後のサイクル: trastuzumab 6 mg/kg every 3 weeks + docetaxel 75 or 100 mg/m ² every 3 weeks
TDM4370g (EMILIA) Phase III	341	HER2陽性転移性乳癌 （タキサン系薬剤及びトラスツズマブ 既治療）	T-DM1 Arm: 3.6 mg/kg every 3 weeks	Control Arm: lapatinib 1250 mg/day orally once per day of a 21-day cycle + capecitabine 1000 mg/m ² BID for day 1 to day 14 of a 21-day cycle

C1D1:Cycle 1 Day 1, n :母集団薬物動態解析又は検証に用いられた症例数
[5.3.3.5-1 Table 1を改変]

(1) 薬物動態モデル

血清中 T-DM1濃度の薬物動態に最もあてはまりのよいモデル (Base Model) は、中央コンパートメントからの一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルであった。CL, 中央コンパートメントの分布容積 (V_c), コンパートメント間クリアランス (Q) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) を薬物動態パラメータとして算出した。

薬物動態に影響しうる共変量の探索では、まず、Base Model を用いて薬物動態パラメータのベイズ推定値を求めた。共変量の薬物動態パラメータに与える影響を視察的に検討するとともに、連続共変量については直線回帰分析を、カテゴリー共変量では分散分析を実施し、有意水準1%で統計学的に有意な共変量をスクリーニングした。スクリーニングで選択されたベースラインの共変量を表 2.7.2.3.1-3に示す。

表 2.7.2.3.1-3 スクリーニングで選択されたベースラインの共変量

薬物動態 パラメータ	共変量
CL	体重, BMI, BSA, 人種, TMBD, 非標的部位数, 転移部位数, 骨転移 (あり・なし), 肝転移 (あり・なし), HER2 ECD 濃度, TBL, ALT, AST, ALBU, ALKP, INR, CrCL
V_c	体重, 地域 (アジア, アジア以外), BMI, BSA, 人種, 転移部位数, 全身療法の治療歴 (あり・なし), AST, ALBU, ALKP, INR, CrCL
Q	体重, BMI, BSA, CrCL
V_p	人種, CRET

[5.3.3.5-1 Table 27を改変]

(2) 薬物動態モデルと共変量の関係

表 2.7.2.3.1-3のスクリーニングで選択された共変量について、NONMEM を用い薬物動態パラメータへの影響の程度を検討した。NONMEM を用いた共変量探索の結果、CL に影響を与える因子として体重, HER2 ECD 濃度, ALBU, TMBD, TBL 及び AST が選択された。 V_c に影響を与える因子として体重が選択された。この Final Model の薬物動態パラメータと共変量の関係を下式に示す。なお、Q 及び V_p に影響を与える因子は選択されなかった。薬物動態パラメータ及び係数の推定値を表 2.7.2.3.1-4に示す。

$$\begin{aligned}
 CL_i &= \exp(\theta_1 + \theta_6 \cdot \log\left(\frac{\text{体重}}{70}\right) + \theta_7 \cdot \log\left(\frac{\text{HER2 ECD濃度}}{25}\right) + \theta_8 \cdot \log\left(\frac{\text{ALBU}}{41}\right) \\
 &\quad + \theta_9 \cdot \log\left(\frac{\text{TMBD}}{9}\right) + \theta_{10} \cdot \text{TBL} + \theta_{11} \cdot \log\left(\frac{\text{AST}}{27}\right) + \eta_{CL}) \\
 V_{c_i} &= \exp(\theta_2 + \theta_5 \cdot \log\left(\frac{\text{体重}}{70}\right) + \eta_{Vc})
 \end{aligned}$$

CL_i : 各症例の CL, V_{c_i} : 各症例の V_c , η_{CL} : CL の個体間変動, η_{Vc} : V_c の個体間変動,

$\theta_1 \sim \theta_{11}$ は表 2.7.2.3.1-4に示す。

表 2.7.2.3.1-4 Final Model のパラメータ推定値

Parameter	Parameter Description	Final Model	
		Population Estimate (%SE)	Inter-Individual Variability (%SE)
$\text{Exp}(\theta_1) \times 24$	Elimination clearance, CL (L/day)	0.676 (1.1)	19.11 (7.84)
θ_6	Influence of body weight on CL	0.490 (8.29)	-
θ_7	Influence of HER2 ECD on CL	0.035 (20.5)	-
θ_8	Influence of ALBU on CL	-0.423 (15.7)	-
θ_9	Influence of TMBD on CL	0.052 (18.8)	-
θ_{10}	Influence of TBL on CL	-0.002 (21.0)	-
θ_{11}	Influence of AST on CL	0.071 (25.2)	-
$\text{exp}(\theta_2)$	Volume of distribution in central compartment, V_c (L)	3.127 (0.76)	11.66 (12.1)
θ_5	Influence of body weight on V_c	0.596 (5.97)	-
$\text{exp}(\theta_3) \times 24$	Distribution clearance, Q (L/day)	1.534 (8.9)	180.8 (8.10)
$\text{exp}(\theta_4)$	Volume of distribution in peripheral compartment, V_p (L)	0.660 (6.6)	74.5 (14.8)
ω^2_{CL,V_c}	Covariance between CL and V_c	0.011 (16.3)	-
σ	Residual variability (%CV)	31.56 (1.56)	-

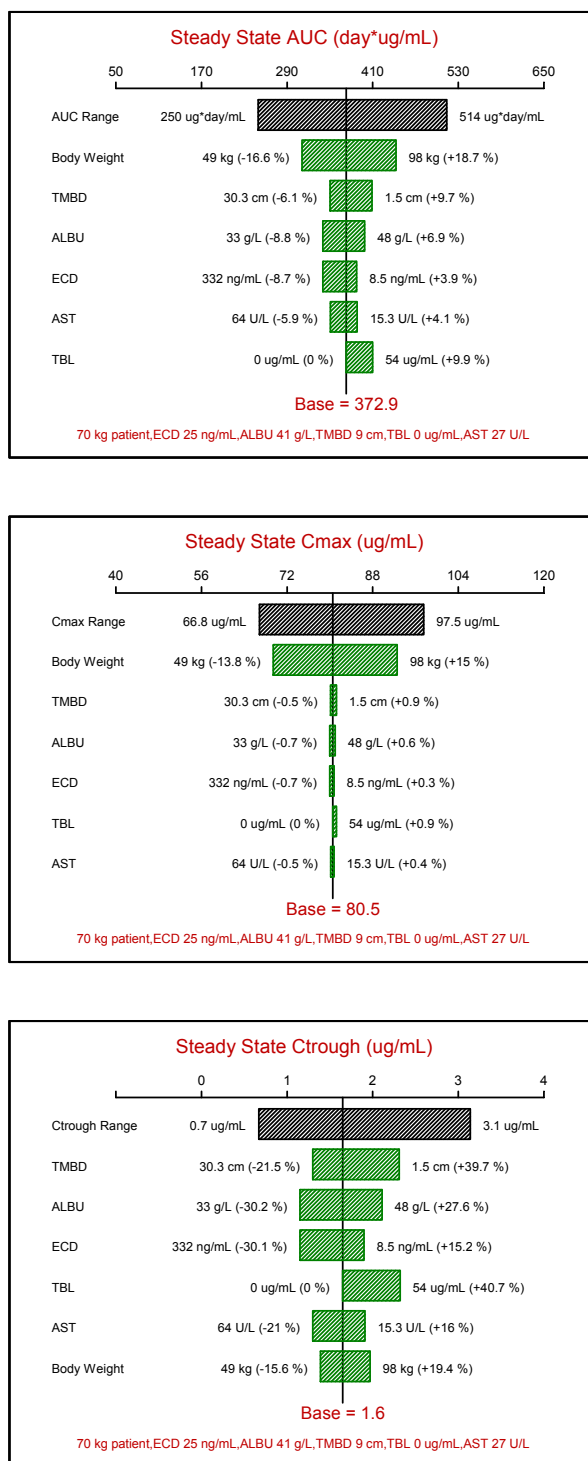
[5.3.3.5-1 Table 11を改変]

平均的な症例（体重：70 kg，HER2 ECD 濃度：25 ng/mL，ALBU：41 g/L，TMBD：9 cm，TBL：0 µg/mL 及び AST：27 U/L と仮定した場合）の CL の推定値は0.676 L/day（1.1% SE）であり，平均的な症例（体重：70 kg と仮定した場合）の V_c の推定値は3.127 L（0.76% SE）であった。CL 及び V_c の個体間差は小さく Base Model では，それぞれ25.6%及び17.5%であったが，Final Model では，19.11%及び11.66%と改善された。Final Model の Q の推定値は，1.534 L/day（8.9% SE）で， V_p の推定値は0.660 L（6.6% SE）であった。Final Model より計算した分布相の $t_{1/2}$ は5.83時間であり，消失相の $t_{1/2}$ は3.94日であった。ベイズ推定した分布相の $t_{1/2}$ の中央値は5.72（2.5-97.5%範囲：1.28~55.1）時間であり，消失相の $t_{1/2}$ は4.17（2.5-97.5%範囲：2.49~15.4）日であった。血清中 T-DM1濃度の個体内変動は，変動係数として31.56%であった。

(3) 感度分析

定常状態の T-DM1の曝露量に Final Model に組み込まれた共変量がどの程度影響するか，感度分析を実施した。本剤を投与量3.6 mg/kg で3週間隔投与し定常状態に達した場合，個々の共変量が，T-DM1の曝露量にどの程度影響するかを検討したものである。Final Model を用いて体重，HER2 ECD 濃度，ALBU，TMBD，TBL 及び AST が定常状態の AUC， $C_{\max}$ 及び C_{trough} に与える影響を検討し，結果を図 2.7.2.3.1-1に示す。

モデルに組み込まれた共変量の AUC 及び $C_{\max}$ に対する影響の程度（共変量が平均値である場合と極端に外れた値（5及び95パーセンタイル）を比較した場合）は，小さく（< 19%）， C_{trough} に対する影響は中程度（< 41%）であった。 C_{trough} は，AUC 及び $C_{\max}$ よりバラツキが大きかった。定常状態の AUC 及び $C_{\max}$ に対して体重が最も影響する共変量であった。主要な薬物動態パラメータである CL 及び V_c の個体間変動が小さく，T-DM1の曝露量への共変量の影響が小さいか中程度であることを考慮すると，モデルに組み込まれた共変量の T-DM1の曝露量に対する影響は大きくはなく，臨床的な意義は小さいと考えられる。よって他の共変量で補正せず，現在用いている3.6 mg/kg を3週間間隔投与とする用法・用量は適切であると判断される。

図 2.7.2.3.1-1 T-DM1の定常状態の AUC, C_{max} 及び C_{trough} に与える共変量の影響

TDM1の定常状態における AUC（上）， C_{max} （中）， C_{trough} （下）

図中の赤字の Base として示された数値と垂直の黒実線は、体重:70 kg、HER2 ECD 濃度:25 ng/mL、ALBU:41 g/L、TMBD:9 cm、TBL:0 μ g/mL 及び AST:27 U/L と仮定した症例の薬物動態パラメータ値を示す。

黒の網掛けバーは、集団の薬物動態パラメータの5及び95パーセンタイルを示す。

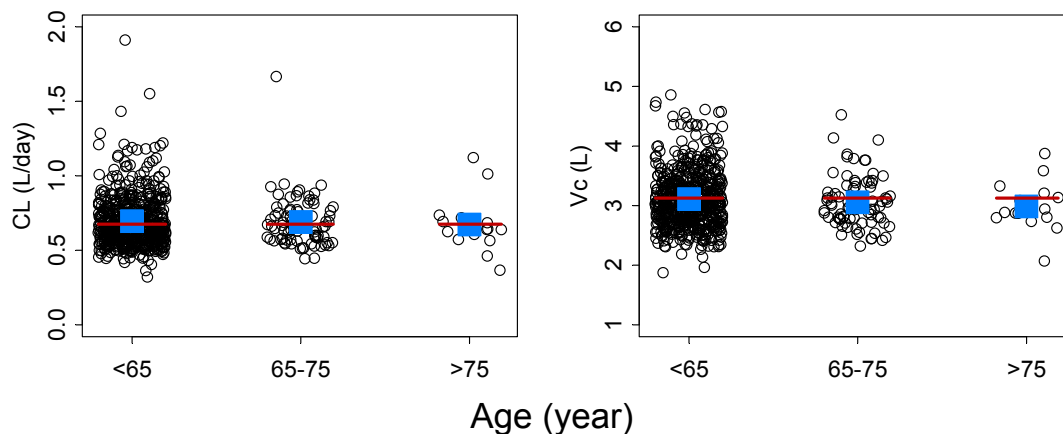
緑の網掛けバーは、3.6 mg/kg 3週間間隔投与で反復投与し定常状態に達した時の個々の共変量の影響の程度を示す。左端のラベルは評価する共変量名を示し、左右の数字は集団の5及び95パーセンタイルに相当する値でかつこの数字は Base の薬物動態パラメータに対する変化の割合を示す。バーの長さは薬物動態パラメータに及ぼす影響の程度を示す。最も影響の程度が大きい共変量が上に位置する。

[5.3.3.5-1 Figure 30を再掲]

(4) 共変量が T-DM1 の薬物動態に及ぼす影響の検討

1) 年齢による影響

年齢は、Final Model に共変量として組み込まれなかったことから、薬物動態パラメータへの明らかな影響はないと判断した。モデル構築に用いたデータセット（671例）の年齢を65歳未満、65歳～75歳、75歳より高齢に分類した場合の Final Model の CL 及び V_c のベイズ推定値の分布を図 2.7.2.3.1-2 に示す。どの年齢層においても CL 及び V_c は同じ分布を示し、年齢層間で違いがなかったため T-DM1 の薬物動態は、年齢の影響を受けないものと考えられた。

図 2.7.2.3.1-2 各年齢における T-DM1 の CL 及び V_c の比較CL (左) , V_c (右)

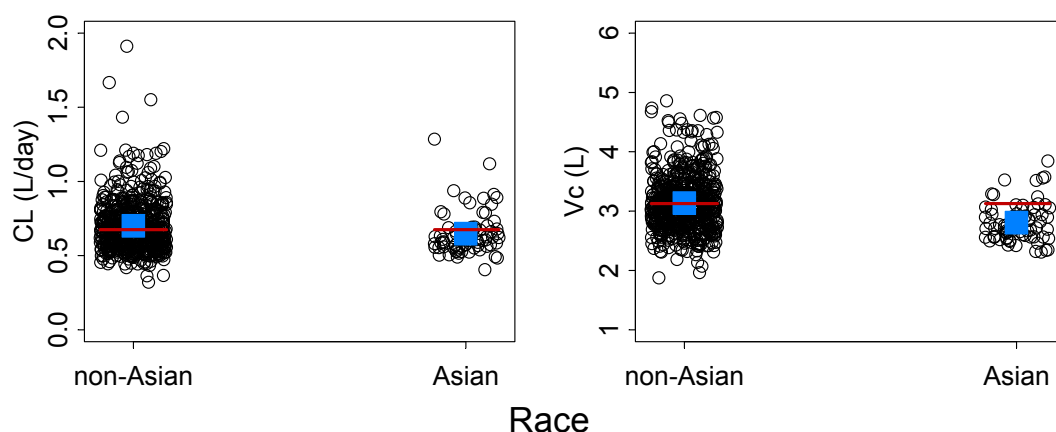
○:Final Model によるベイズ推定値, —:母集団平均値, ■:個々の推定値の平均値

症例数:65歳未満 n=577, 65～75歳 n=78, 75歳より高齢 n=16

[5.3.3.5-1 Figure 32を改変]

2) 人種及び地域による影響

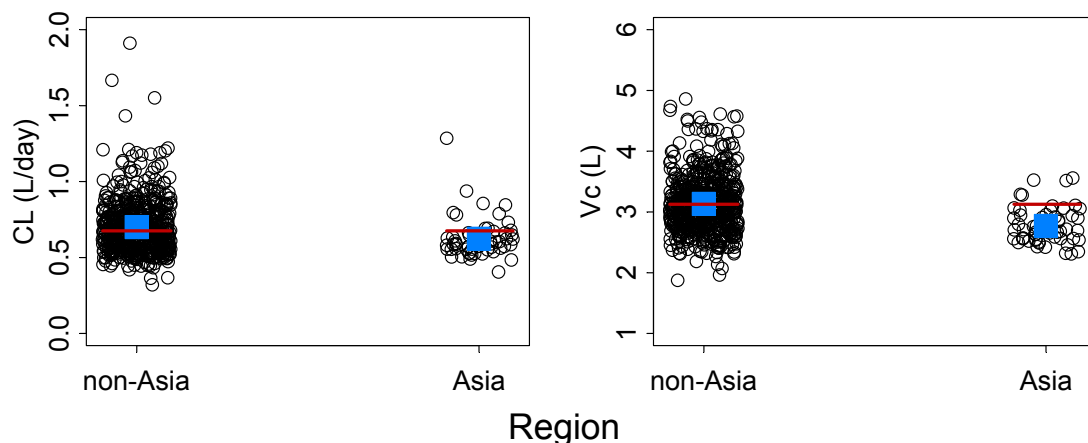
人種及び地域は、Final Model の共変量として組み込まれなかったことから、薬物動態パラメータへの明らかな影響はないと判断した。モデル構築に用いたデータセット（671例）の人種をアジア人又は非アジア人、及び地域をアジア又は非アジアに分類した場合の Final Model による CL 及び V_c のベイズ推定値の分布を図 2.7.2.3.1-3 及び図 2.7.2.3.1-4 に示す。人種及び地域に関わりなく CL 及び V_c は同じ分布を示し、T-DM1 の薬物動態は、人種及び地域による影響を受けないものと考えられた。

図 2.7.2.3.1-3 各人種（アジア人及び非アジア人）における T-DM1 の CL 及び V_c の比較CL (左), V_c (右)

○: Final Model によるベイズ推定値, —: 母集団平均値, ■: 個々の推定値の平均値

症例数: 非アジア人 n=598, アジア人 n=73

[5.3.3.5-1 Figure 33を改変]

図 2.7.2.3.1-4 各地域（アジア及び非アジア）における T-DM1 の CL 及び V_c の比較CL (左), V_c (右)

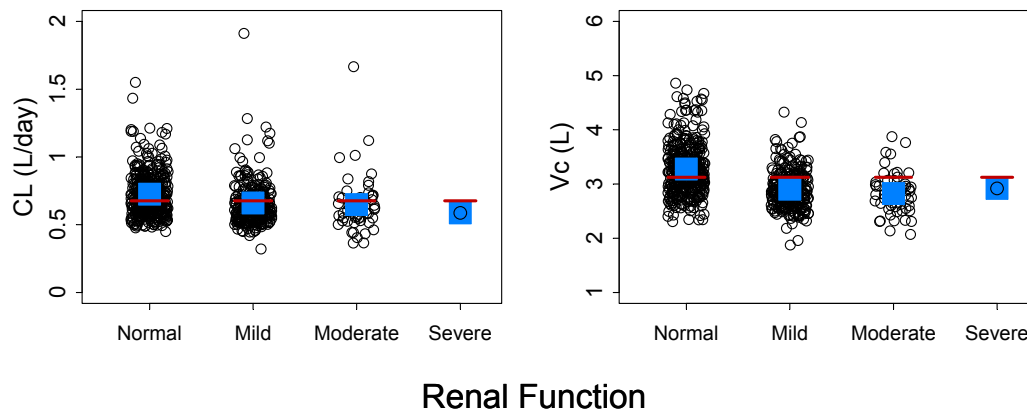
○: Final Model によるベイズ推定値, —: 母集団平均値, ■: 個々の推定値の平均値

症例数: 非アジア n=613, アジア人 n=58

[5.3.3.5-1 Figure 34を改変]

3) 腎機能による影響

腎機能の指標である CrCL は, Final Model の共変量として組み込まれなかったことから, 薬物動態パラメータへの明らかな影響はないと判断した。モデル構築に用いたデータセット (671例) の CrCL を FDA の腎機能障害患者の薬物動態に関するガイドライン³⁾に従い Normal (≥ 90 mL/min), Mild (60~89 mL/min), Moderate (30~59 mL/min) 又は Severe (15~29 mL/min) に分類した場合の Final Model の CL 及び V_c のベイズ推定値の分布を図 2.7.2.3.1-5 に示す。プロトコールの選択条件により腎機能の悪い患者を除いたため, 極端に腎機能の悪い症例の例数は少なかったが, CrCL の分類に関わりなく CL 及び V_c は同じ分布を示し, T-DM1 の薬物動態は, 腎機能の影響を受けないものと考えられた。

図 2.7.2.3.1-5 各腎機能レベルにおける T-DM1 の CL 及び V_c の比較

CL (左), V_c (右)

○: Final Model によるベイズ推定値, —: 母集団平均値, ■: 個々の推定値の平均値

症例数: Normal n=361, Mild n=254, Moderate n=53, Severe n=1

[5.3.3.5-1 Figure 36を改変]

4) 肝機能による影響

肝機能が低下している患者は治験から除かれているために、本解析では、Child-Pugh 分類による影響は検討しなかったが、Child-Pugh 分類に係る TBIL, ALBU 及び INR, また、肝機能障害の一般的指標である AST 及び ALT, 更に他の肝機能の指標である総タンパク, ALKP 及び APTT の T-DM1 の薬物動態に対する影響を検討した。Final Model に組み込まれ、T-DM1 の薬物動態に影響すると考えられる共変量は CL に対する ALBU 及び AST であり、他の肝機能に関する指標は T-DM1 の薬物動態に影響しなかった。図 2.7.2.3.1-1 に示すとおり、感度分析では、ALBU 及び AST の T-DM1 の定常状態の AUC に対する影響の程度は 10% 未満であり、 C_{max} では 1% 未満、 C_{trough} では 31% 未満であった。

以上の結果から、肝機能の指標である ALBU 及び AST は T-DM1 の薬物動態に影響するもののその程度は大きくなく、これら共変量による投与量の調整は必要ないと考えられた。

HER2 陽性転移性乳癌患者で肝機能が正常又は肝機能が低下した患者を対象として、本剤の薬物動態及び安全性を検討する試験を実施中である (BO25499 試験)。

5) 病態の重症度による影響

病態の重症度に関連する共変量を検討し、ALBU, TMBD 及び HER2 ECD 濃度が Final Model に組み込まれたが、測定可能病変の有無、内臓転移の有無及び ECOG PS 等は T-DM1 の薬物動態に影響しなかった。ALBU が低く TMBD 及び HER2 ECD 濃度が高値である症例では CL が高くなる傾向がある。これらの値が極端に高いあるいは低い値の症例のこれらの共変量の値が集団の平均値を示す症例に対する影響の程度は 10% 未満である。また、感度分析では、T-DM1 の定常状態の AUC に対する ALBU, TMBD 及び HER2 ECD 濃度の影響の程度は 10% 未満であり、 C_{max} では 1% 未満、 C_{trough} では 41% 未満であった。 C_{trough} での高値は、バラツキが大きいためと考えられた。

以上の結果から、病態の重症度の指標である ALBU, TMBD 及び HER2 ECD 濃度は T-DM1 の薬物動態に影響するもののその程度は大きくなく、これら共変量による投与量の調整は必要ないと考えられた。

6) 治療歴による影響

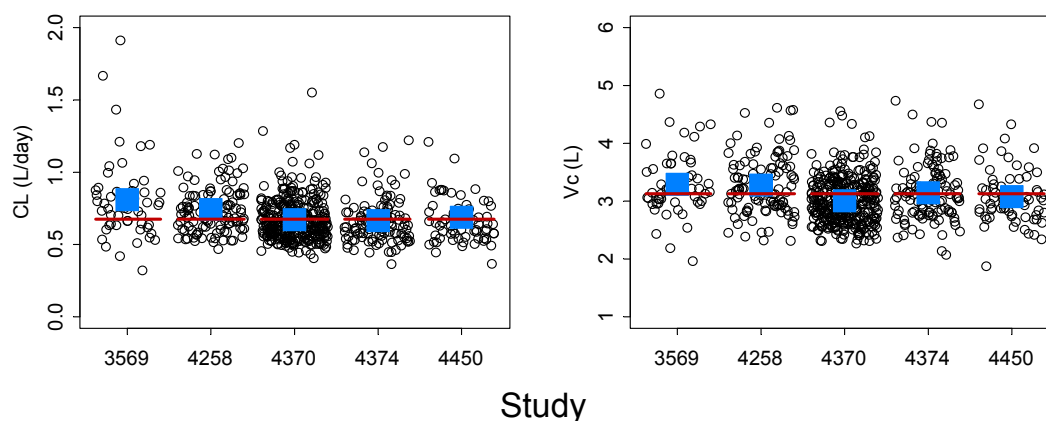
治療歴に関連する共変量として TBL 及び全身療法の治療歴の有無を検討し、Final Model の CL に TBL が組み込まれた。TBL の低い症例は、CL は高値を示す。TBL が95パーセンタイルの値を示す症例の CL は TBL が平均値 ($0 \mu\text{g/mL}$) を示す症例の CL より9.017%減少する。また、感度分析では、T-DM1の定常状態の AUC に対する TBL の影響の程度は10%未満であり、 C_{max} では1%未満、 C_{trough} では41%未満であった。 C_{trough} での高値は、バラツキが大きいと考えられた。

以上の結果から、治療歴に関連する指標である TBL は T-DM1の薬物動態に影響するもののその程度は大きくなく、この共変量による投与量の調整は必要ないと考えられた。

7) 試験間における薬物動態パラメータの比較

母集団薬物動態解析に用いた5試験について、ベイズ推定した各個人の薬物動態パラメータ (CL 及び V_c) の試験間の比較を図 2.7.2.3.1-6に示す。試験間でこれらのパラメータに大きな差は認められなかった。

図 2.7.2.3.1-6 各試験間における CL 及び V_c の比較



CL (左), V_c (右)

○:Final Model によるベイズ推定値, —:母集団平均値, ■:個々の推定値の平均値, 3569, 4258, 4370, 4374及び4450はそれぞれ TDM3569試験, TDM4258試験, TDM4370試験, TDM4374試験及び TDM4450試験を示す。

症例数:TDM3569試験 n=52, TDM4258試験 n=109, TDM4370試験 n=334, TDM4374試験 n=110, TDM4450試験 n=66

[5.3.3.5-1 Figure 40を改変]

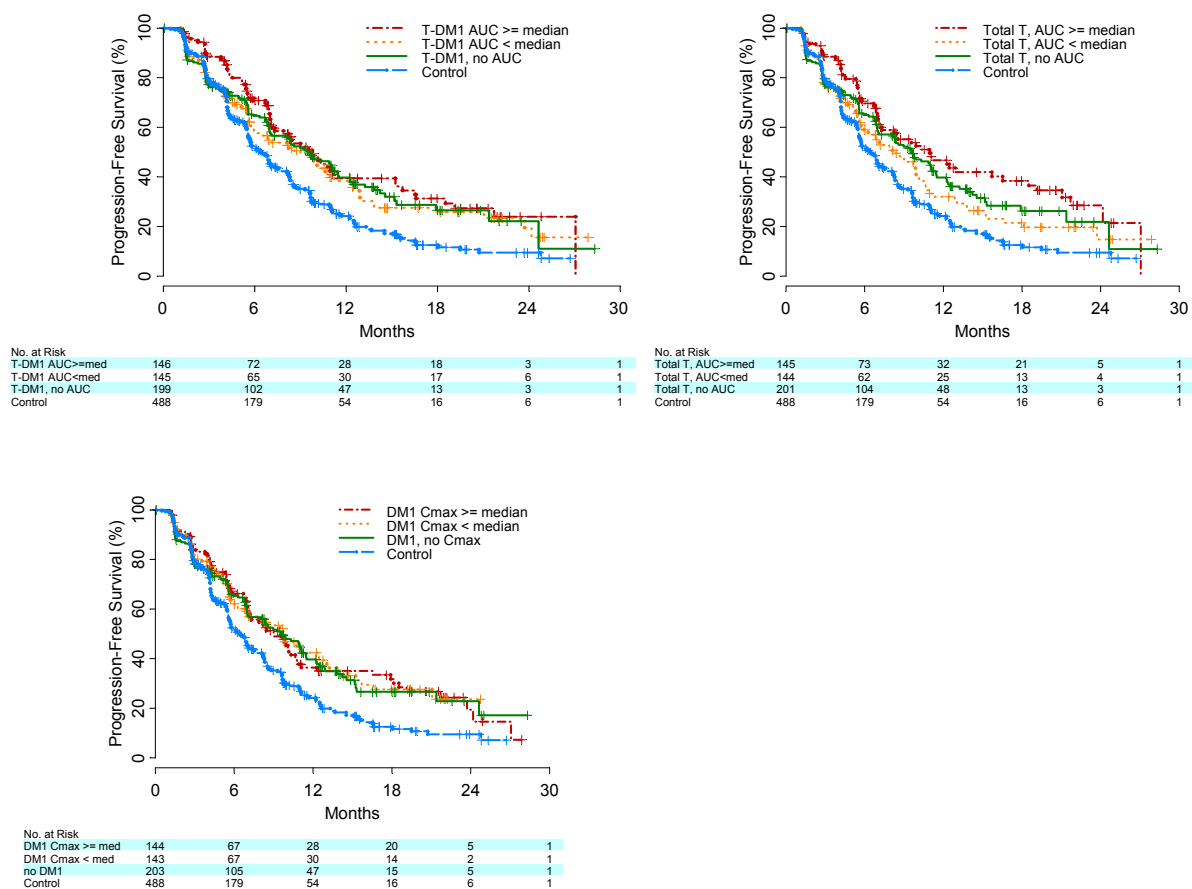
2.7.2.3.2 本剤の薬物動態と有効性との関連

2.7.2.3.2.1 TDM4370g 試験 (EMILIA)

曝露量の指標としてサイクル1における血清中 T-DM1及び総トラスツズマブの AUC_{last} 、血漿中遊離型 DM1の C_{max} を用い、中央値を基準に定義した曝露状況の部分集団と本剤群のうち薬物動態が得られていない群及び対照群（ラパチニブ及びカペシタビン）における PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3.2.1-1に示す。また、奏効例と非奏効例に層別した奏効の有無と曝露状況（PFS の Kaplan-Meier 曲線の場合と同様）の関連の評価を図 2.7.2.3.2.1-2に示す。

PFS の Kaplan-Meier 曲線による比較の結果、血清中 T-DM1及び総トラスツズマブ、血漿中遊離型 DM1のいずれも、本剤投与群の部分集団は対照群を上回っていた。血清中総トラスツズマブについては AUC_{last} が中央値よりも高い群は低い群よりも視覚的に PFS が延長する傾向が認められたものの、血清中 T-DM1の AUC_{last} あるいは血漿中遊離型 DM1の C_{max} については中央値よりも高い群、低い群及び薬物動態が得られていない群間で明らかな差は認められなかった。奏効例と非奏効例においても同様、奏効例における血清中総トラスツズマブの AUC_{last} の平均値はわずかに高めであったものの、血清中 T-DM1及び血漿中遊離型 DM1についてはいずれの曝露量も同程度であった。以上の結果から、TDM4370g 試験において、総トラスツズマブについては傾向が認められたものの、全体として本剤3.6 mg/kg 投与群のサイクル1における曝露量と有効性に明らかな関連は認められないと考えられた。

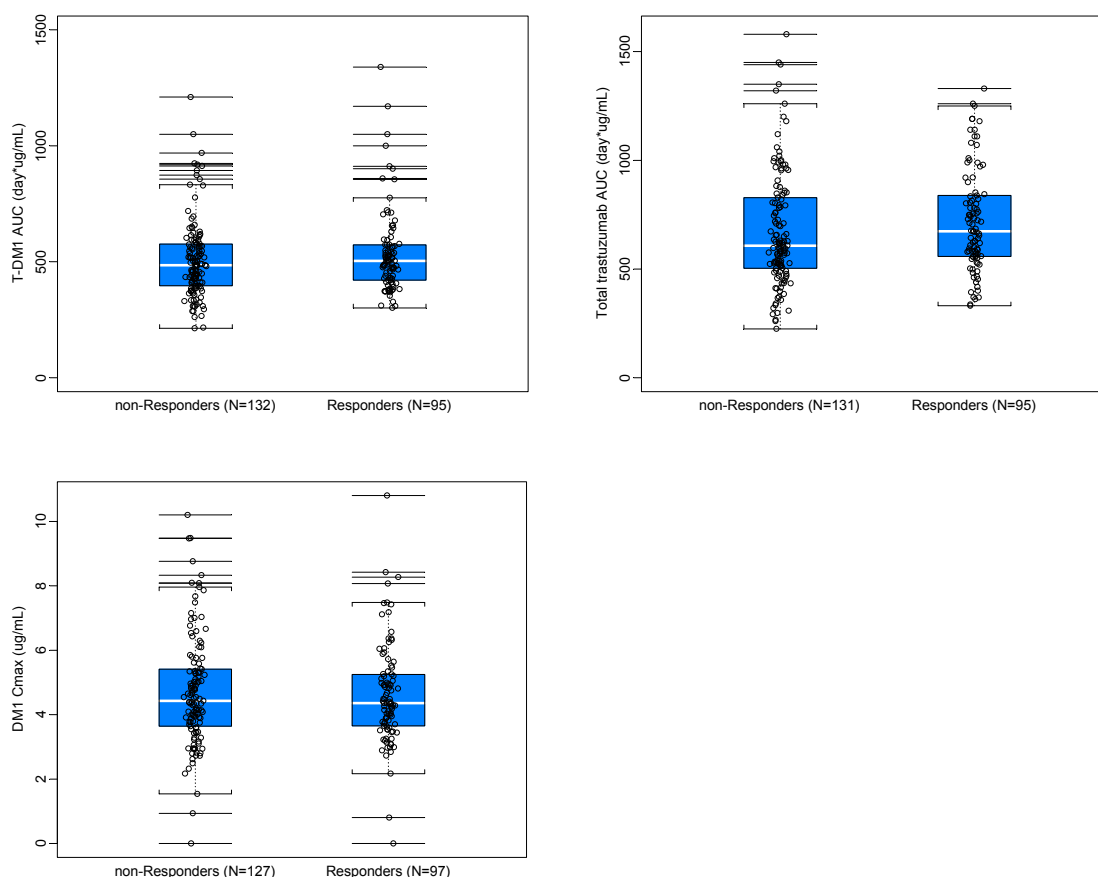
図 2.7.2.3.2.1-1 血清中薬物濃度の部分集団ごとに推定した無増悪生存期間の Kaplan- Meier 曲線 (TDM4370g 試験)



血清中 T-DM1 の AUC_{last} (左上), 血清中総トラスツズマブの AUC_{last} (右上), 血漿中遊離型 DM1 の C_{max} (左下) を中央値の値により層別化し, 本剤投与群のうち薬物動態が得られていない群及び対照群と比較。

[5.3.3.5-2 Figure 4を改変]

図 2.7.2.3.2.1-2 奏効の有無と曝露量の関連 (TDM4370g 試験)

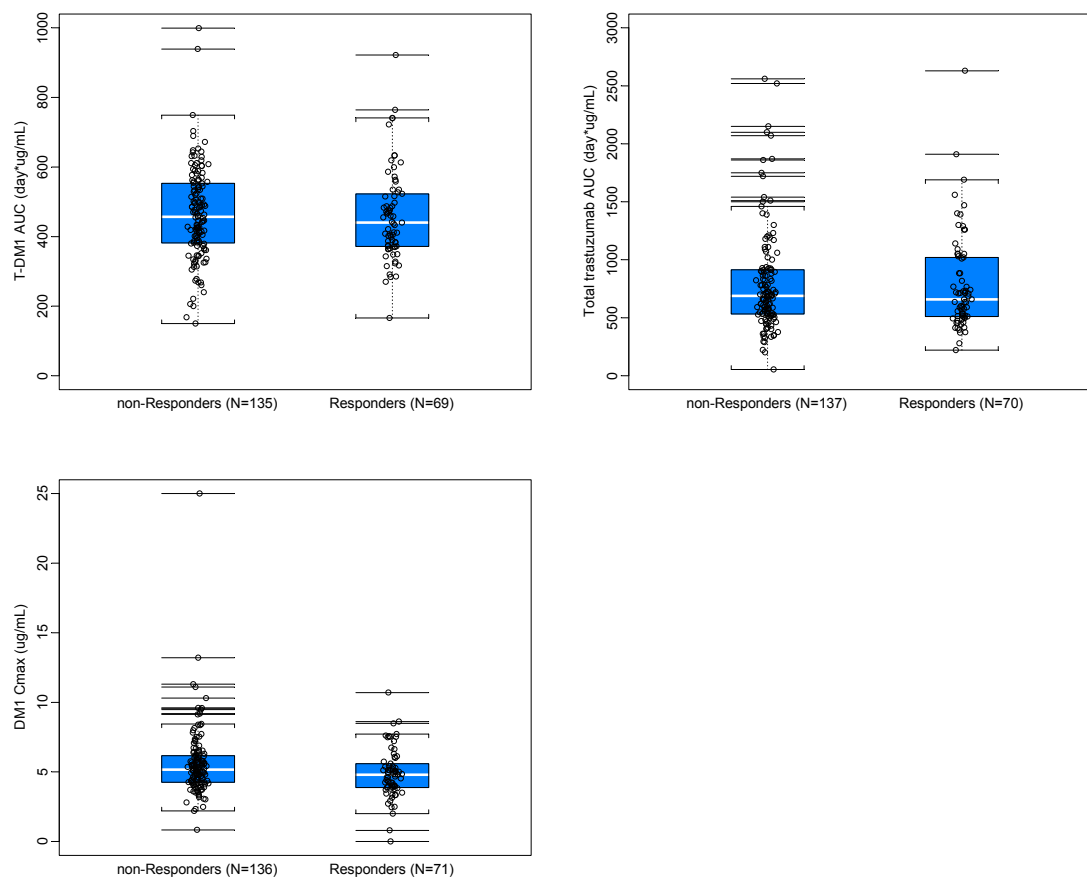


血清中 T-DM1 の AUC_{last} (左上), 血清中総トラスツズマブの AUC_{last} (右上), 血漿中遊離型 DM1 の C_{max} (左下)
 箱の上限と下限はそれぞれ75%tile と25%tile, 箱中の白線は中央値, 鉤括弧は各四分位点の1.5倍値, ポイントは個別の薬物動態結果, 水平線は鉤括弧の外にあるポイントを示す。
 [5.3.3.5-2 Figure 1を再掲]

2.7.2.3.2.2 TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験

曝露量の指標としてサイクル1における T-DM1 及び総トラスツズマブの AUC_{last} , 遊離型 DM1 の C_{max} を用い, 奏効例と非奏効例 (IRF 評価) を層別し, 奏効の有無と曝露量との相関を図 2.7.2.3.2.2-1 に示す。奏効例と非奏効例において, 血清中 T-DM1 及び総トラスツズマブ, 血漿中遊離型 DM1 のいずれも, 曝露量は同程度であった。以上の結果, TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験において, 曝露量と有効性に関連は認められなかったことから, 2.7.2.3.2.1 に示した TDM4370g 試験に比べ, 前治療の抗がん剤数が多く, 内臓転移の有無や ECOG PS で比較しより病態の進行した患者集団であるこれら2試験においても同様の傾向が認められた。

図 2.7.2.3.2-1 奏効の有無と曝露量の関連 (TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験)

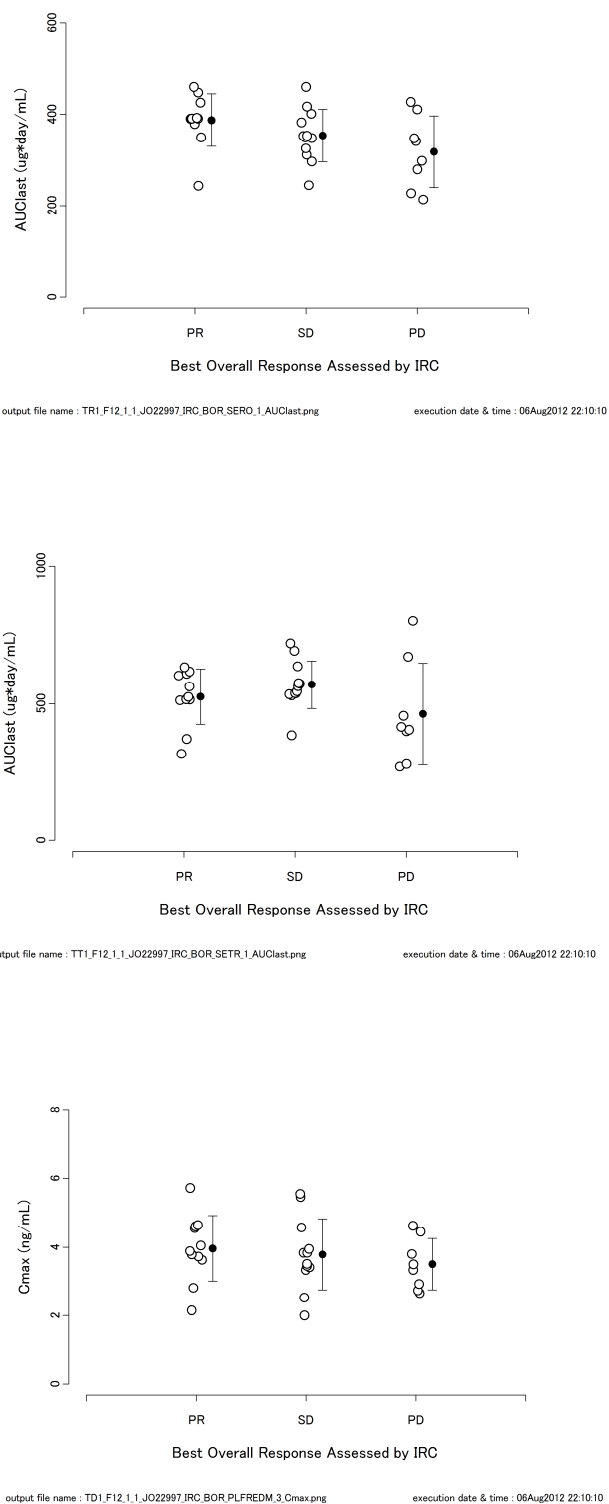


血清中 T-DM1 の AUC_{last} (左上), 血清中総トラスツズマブの AUC_{last} (右上), 血漿中遊離型 DM1 の C_{max} (左下)
 箱の上限と下限はそれぞれ 75%tile と 25%tile, 箱中の白線は中央値, 鉤括弧は各四分位点の 1.5 倍値, ポイントは個別の薬物動態結果, 水平線は鉤括弧の外にあるポイントを示す。
 [5.3.3.5-2 Figure 7 を再掲]

2.7.2.3.2.3 JO22997 試験

曝露量の指標としてサイクル 1 における T-DM1 及び総トラスツズマブの AUC_{last} , 遊離型 DM1 の C_{max} を用い, 最良総合効果 (PR, SD あるいは PD, 効果判定委員会評価) と曝露量との相関を図 2.7.2.3.2.3-1 に示す。血清中 T-DM1 及び総トラスツズマブの AUC と血漿中遊離型 DM1 の C_{max} の平均値は PR 症例よりも PD 症例で低値を示す傾向が認められたものの, 全体としていずれも同様の値の範囲内であった。よって国内症例においても曝露量と有効性に明らかな関連は認められないと考えられた。

図 2.7.2.3.2.3-1 最良総合効果と曝露量の関連 (J022997試験)



血清中 T-DM1 の AUC_{last} (上) , 血清中総トラスツズマブの AUC_{last} (中) , 血漿中遊離型 DM1 の C_{max} (下) ●及び上下のヒゲは, 平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

[5.3.3.5-3 図7.2-1, 図7.2-2及び図7.2-3を改変]

2.7.2.3.3 本剤の薬物動態と安全性との関連

5 試験（TDM4258g 試験，TDM4370g 試験，TDM4374g 試験，TDM4450g 試験及びTDM4688g 試験）618例の成績を統合し，グレード3あるいは4の血小板減少症あるいは肝毒性発現の有無と曝露量の関係及び，臨床検査値（ALT，AST，総ビリルビン及び血小板数）推移と曝露量の間接関係を検討した。曝露量の指標として T-DM1及び総トラスツズマブについてはサイクル1における AUC_{last} を，遊離型 DM1についてはサイクル1における C_{max} を使用した。各試験における患者数，患者背景及びベースラインにおける臨床検査値を表 2.7.2.3.3-1に示す。

また，国内試験の成績について，JO22997試験における臨床検査値（ALT，AST 及び血小板数）推移と曝露量の間接関係を検討した。

表 2.7.2.3.3-1 海外5試験及び国内試験における患者数，患者背景及びベースラインにおける臨床検査値

Parameters	海外試験						国内試験
	TDM4258g	TDM4688g	TDM4374g	TDM4450g	TDM4370g	Total	JO22997
N	109	31	106	65	307	618	73
Age (yr)	55 [10]	53 [11]	53 [9]	55 [12]	52 [11]	53 [11]	57[10]
Sex (F/M)	108/1	31/0	105/1	65/0	306/1	615/3	73/0
Weight (kg)	71 [18]	71 [16]	72 [18]	71 [15]	69 [14]	70 [16]	53[10]
Height (cm)	162 [7]	162 [7]	164 [7]	161 [8]	161 [7]	162 [7]	155[6]
Race ^a	99/2/8	27/1/3	89/2/15	51/1/13	213/67/27	479/73/66	0/73/0
ECOG PS ^b	59/43/7	17/14/0	51/52/3	42/23/0	195/112/0	364/244/10	61/10/2
LIMIT ^c	62/47/0	17/14/0	46/60/0	46/18/1	128/177/2	299/316/3	23/50/0
Baseline ALT (xULN)	0.68 [0.52]	0.52 [0.57]	0.58 [0.50]	0.69 [0.38]	0.63 [0.43]	0.63 [0.46]	0.68[0.42]
Baseline AST (xULN)	1.16 [1.04]	0.87 [0.73]	0.85 [0.67]	0.84 [0.41]	0.81 [0.48]	0.88 [0.66]	0.96[0.55]
Baseline TBIL (xULN)	0.43 [0.27]	0.31 [0.29]	0.43 [0.63]	0.42 [0.22]	0.41 [0.20]	0.41 [0.33]	0.52[0.20]
Baseline platelet (10 ³ /μL)	265 [89]	257 [97]	272 [122]	277 [87]	254 [72]	261 [88]	242[70]

平均値[標準偏差],

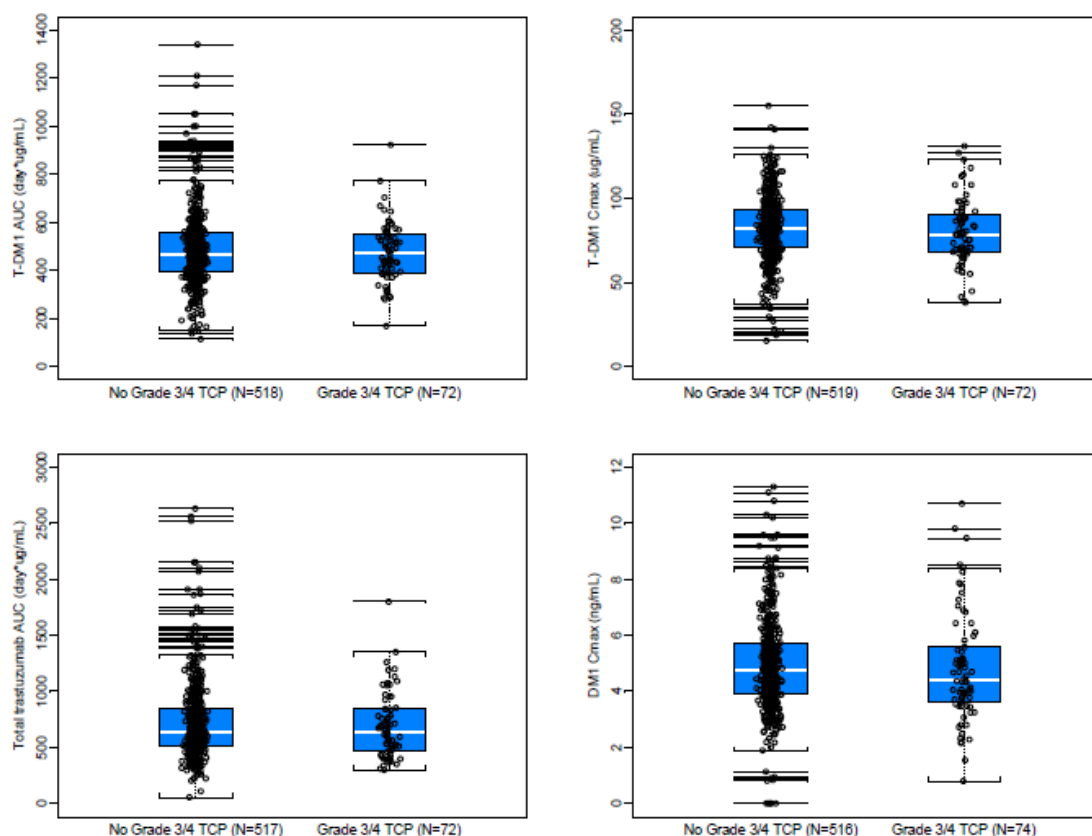
a:白人／アジア人／その他, b:0/ 1/>1, c:Yes/ No

[5.3.3.5-2 Table 8を改変, JO22997試験/は5.3.5.2-3 表 15.1-4, 表 15.1-8, 5.3.3.5-3 表 7.3-3, 表 7.3-6, 表 7.3-9, 表 9.3-1を改変]

2.7.2.3.3.1 海外5試験におけるグレード3あるいは4の血小板減少症あるいは肝毒性発現の有無と曝露量

グレード3あるいは4の血小板減少症の有無あるいは肝毒性発現の有無と曝露量の関係をそれぞれ、図 2.7.2.3.3.1-1及び図 2.7.2.3.3.1-2に示した。本剤3.6 mg/kg の投与後血清中 T-DM1及び総トラスツズマブあるいは血漿中遊離型 DM1のいずれもサイクル1における曝露量とグレード3あるいは4の血小板減少症の有無あるいは肝毒性発現の有無に関連は認められなかった。

図 2.7.2.3.3.1-1 グレード3あるいは4の血小板減少症発現の有無と曝露量の関係（海外5試験）

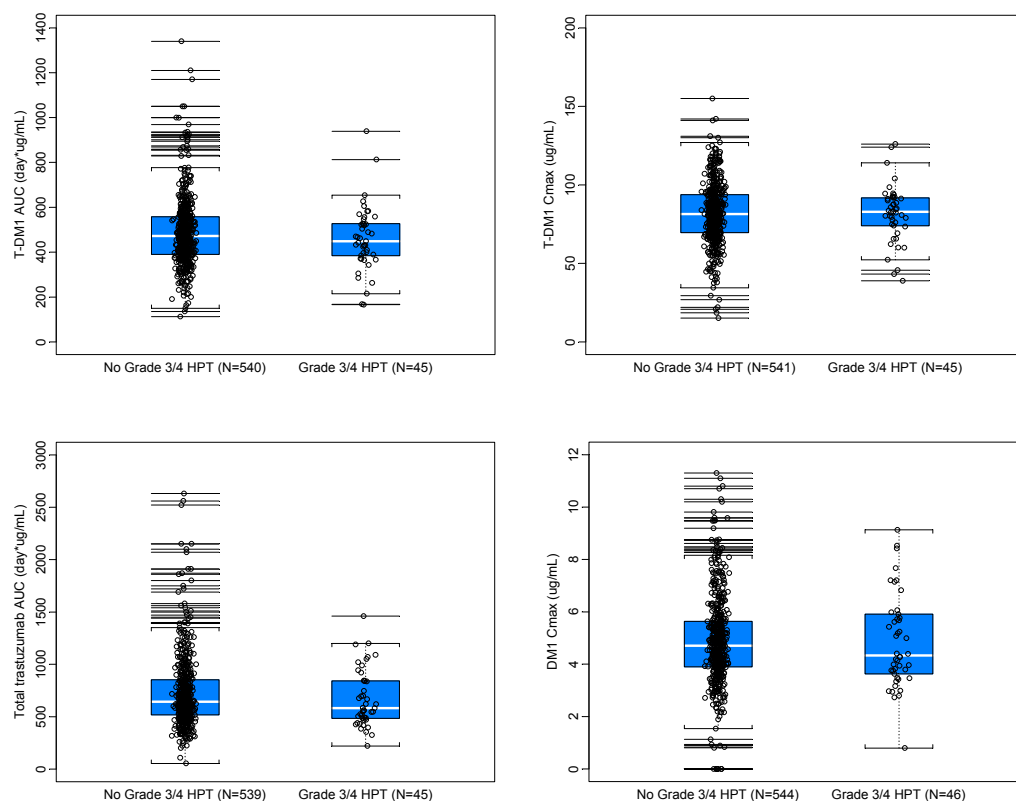


血清中 T-DM1の AUC_{last}（左上），血清中 T-DM1の C_{max}（右上），血清中総トラスツズマブの AUC_{last}（左下），血漿中遊離型 DM1の C_{max}（右下）

箱の上限と下限はそれぞれ75%tile と25%tile，箱中の白線は中央値，鉤括弧は各四分位点の1.5倍値，ポイントは個別の薬物動態結果，水平線は鉤括弧の外にあるポイントを示す。

[5.3.3.5-2 Figure 11を再掲]

図 2.7.2.3.3.1-2 グレード3あるいは4の肝毒性発現の有無と曝露量の関係（海外5試験）



血清中 T-DM1の AUC_{last}（左上），血清中 T-DM1の C_{max}（右上），血清中総トラスツズマブの AUC_{last}（左下），血漿中遊離型 DM1の C_{max}（右下）

箱の上限と下限はそれぞれ75%tile と25%tile, 箱中の白線は中央値, 鉤括弧は各四分位点の1.5倍値, ポイントは個別の薬物動態結果, 水平線は鉤括弧の外にあるポイントを示す。

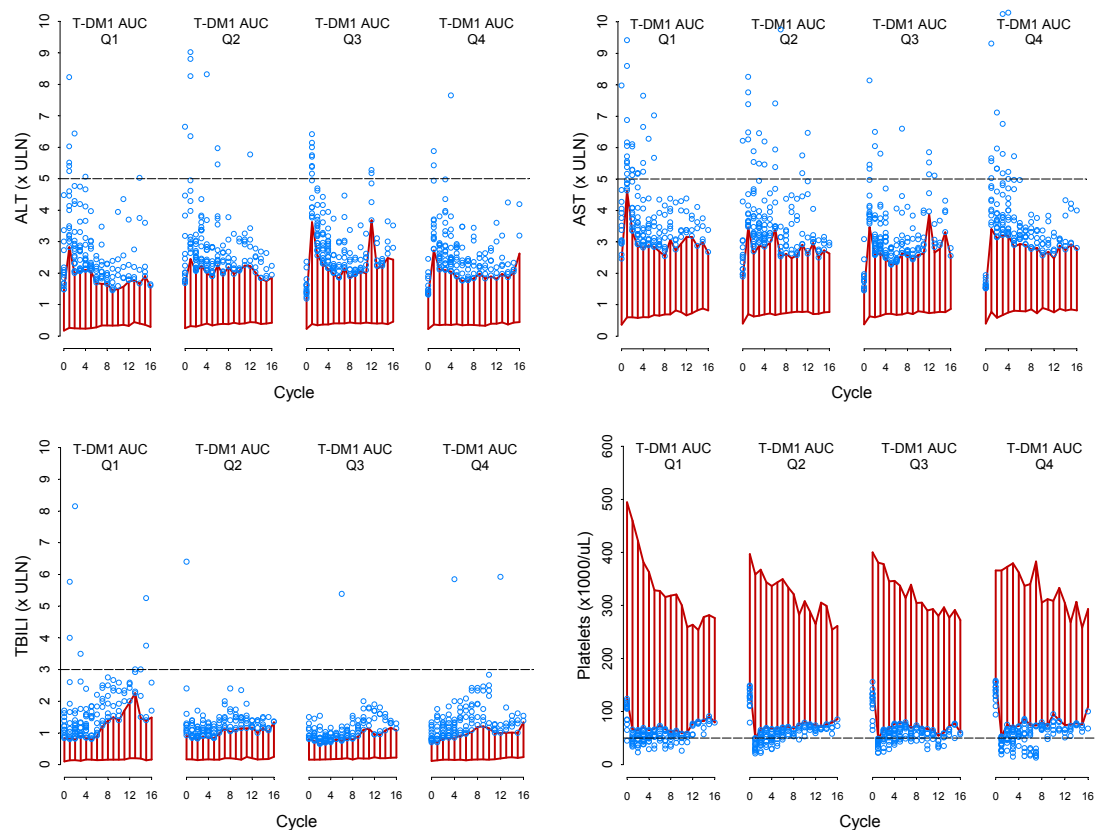
[5.3.3.5-2 Figure 19を再掲]

2.7.2.3.3.2 海外5試験における臨床検査値（ALT, AST, 総ビリルビン及び血小板数）と曝露量

臨床所見で得られた血小板減少症及び肝毒性発現の有無と曝露量の関係に追加して，臨床検査値の推移と曝露量との関連について検討した。曝露量の指標として，血清中 T-DM1及び血清中総トラスツズマブのサイクル1における AUC_{last} を四分位に分画，あるいは血漿中遊離型 DM1のサイクル1における C_{max} を四分位に分画し，分画ごとに臨床検査値の推移と比較した。血清中 T-DM1あるいは総トラスツズマブで分画化した比較結果をこの順で図 2.7.2.3.3.2-1，図 2.7.2.3.3.2-2に，血漿中遊離型 DM1で分画化した比較結果を図 2.7.2.3.3.2-3に示した。

いずれの臨床検査値においてもサイクル初期ほど値にバラツキが大きく，曝露量と臨床検査値の推移に関連は認められなかった。

図 2.7.2.3.3.2-1 海外5試験における各曝露量（血清中 T-DM1 のサイクル1における AUC で層別化）での臨床検査値（ALT, AST, 総ビリルビン及び血小板数）の推移

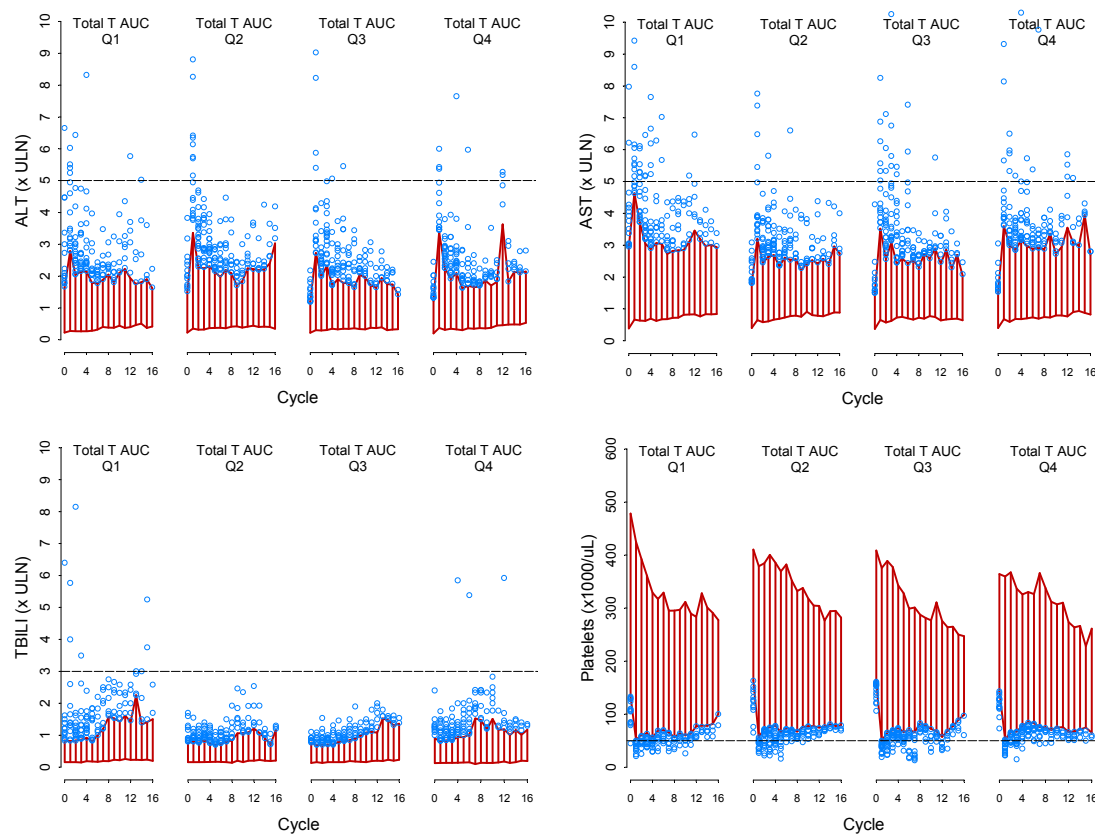


ALT（左上），AST（右上），総ビリルビン（左下），血小板数（右下）

プロットは集団の5%tile 以下（血小板数）あるいは95%tile 以上（ALT, AST 及び総ビリルビン）であった患者の実測値を，縦ラインの範囲内は90%tile を示す。横点線はグレード3以上のカットオフ値（ALT, AST (>5 ULN), 総ビリルビン (>3 ULN), 血小板 (<50 × 1000 μ L)) を示す。

[5.3.3.5-2 Figure 28を再掲]

図 2.7.2.3.3.2-2 海外5試験における各曝露量（血清中総トラスツズマブのサイクル1におけるAUCで層別化）での臨床検査値（ALT，AST，総ビリルビン及び血小板数）の推移

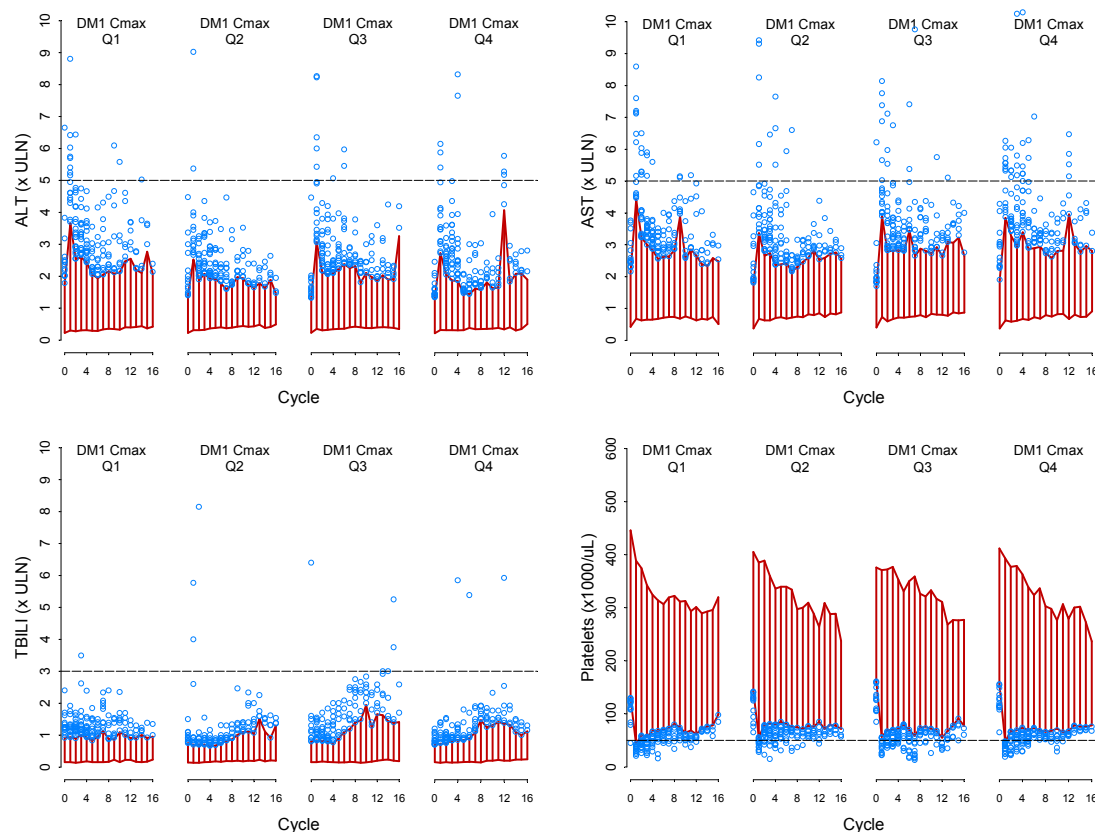


ALT（左上），AST（右上），総ビリルビン（左下），血小板数（右下）

プロットは集団の5%tile 以下（血小板数）あるいは95%tile 以上（ALT，AST 及び総ビリルビン）であった患者の実測値を，縦ラインの範囲内は90%tile を示す。横点線はグレード3以上のカットオフ値（ALT，AST (>5 ULN)，総ビリルビン (>3 ULN)，血小板 (<50 × 1000 μ L)) を示す。

[5.3.3.5-2 Figure 30を再掲]

図 2.7.2.3.3.2-3 海外5試験における各曝露量（血漿中 DM1のサイクル1における C_{max} で層別化）での臨床検査値（ALT, AST, 総ビリルビン及び血小板数）の推移



ALT（左上），AST（右上），総ビリルビン（左下），血小板数（右下）

プロットは集団の5%tile 以下（血小板数）あるいは95%tile 以上（ALT, AST 及び総ビリルビン）であった患者の実測値を，縦ラインの範囲内は90%tile を示す。横点線はグレード3以上のカットオフ値（ALT, AST (>5 U/LN), 総ビリルビン (>3 U/LN), 血小板 (<50 × 1000 μ L)) を示す。

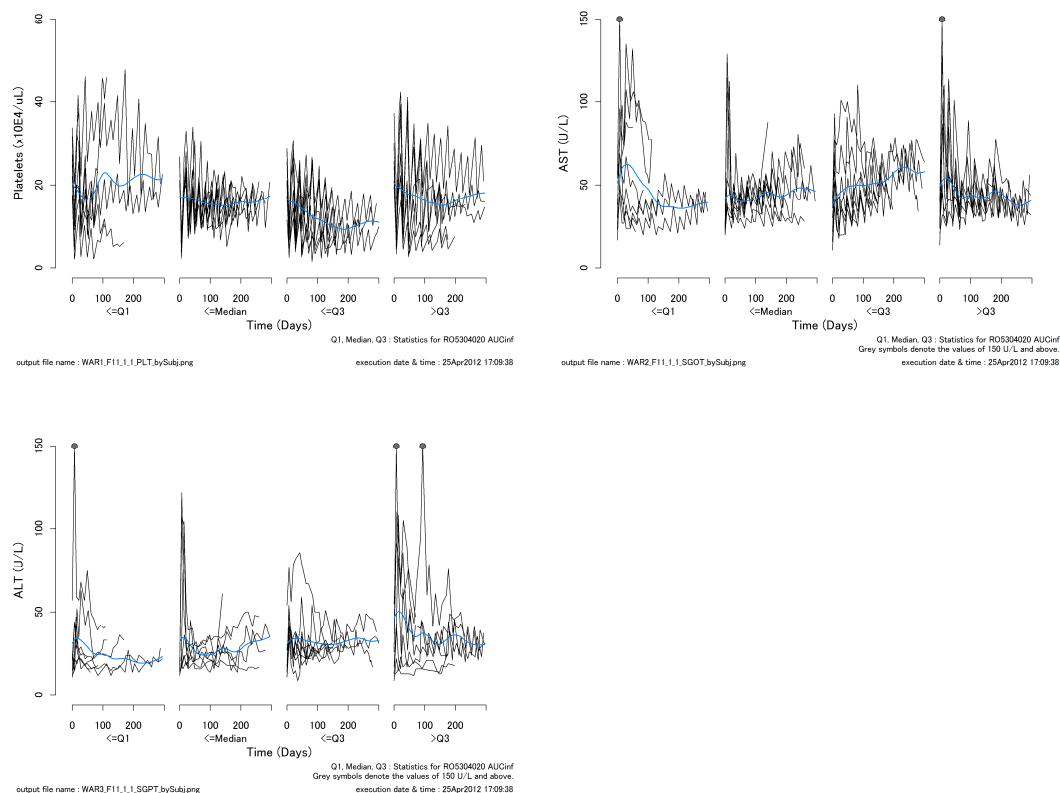
[5.3.3.5-2 Figure 31を再掲]

2.7.2.3.3.3 JO22997試験における臨床検査値（ALT,AST 及び血小板数）と曝露量

国内症例について臨床検査値の推移と血清中 T-DM1の曝露量との関連について検討した。推移図を図 2.7.2.3.3.3-1に示す。曝露量の指標として，血清中 T-DM1のサイクル1における AUC_{inf} を四分位点で4水準に分け，水準ごとに血小板数，AST 及びALT の推移図を作成した。

海外試験における結果と同様，いずれの臨床検査値においてもサイクル初期ほど値にバラツキが大きく，T-DM1の曝露量と臨床検査値の推移に関連は認められなかった。

図 2.7.2.3.3.3-1 J022997試験における曝露量（血清中 T-DM1のサイクル1における AUC_{inf} で層別化）での臨床検査値（ALT, AST 及び血小板数）の推移



血小板数（左上），AST（右上），ALT（左下）

AUC の単位: $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ ，灰色のシンボルは臨床検査値が150 IU/L 以上であることを示す。

[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 図 9.14.1-1を再掲]

2.7.2.3.4 日本人と外国人の薬物動態の比較

2.7.2.3.4.1 モデルに依存しない解析を用いた人種間の比較

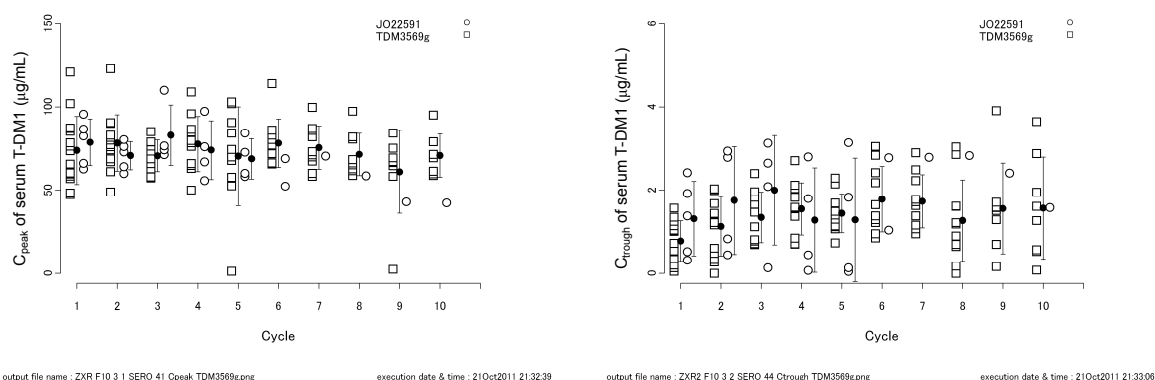
(1) TDM3569g 試験と JO22591試験の比較

日本人と外国人の薬物動態の比較を、国内で実施された第 I 相臨床試験 (JO22591試験) と同一採血条件で薬物動態検討用試料が採血されている海外第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) の3週間間隔投与例を用いて比較した。

1) 血清中 T-DM1濃度

各サイクルにおける C_{peak} あるいは C_{trough} の血清中 T-DM1濃度推移の比較を図 2.7.2.3.4.1-1に、サイクル1における薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 及び C_{max}) の比較を図 2.7.2.3.4.1-2に示す。血清中 T-DM1濃度は試験間で同様の推移を示しており、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群の薬物動態パラメータは試験間で同様の値の範囲にあった。

図 2.7.2.3.4.1-1 血清中 T-DM1の C_{peak} あるいは C_{trough} 濃度推移の比較 (JO22591試験 vs TDM3569g 試験)



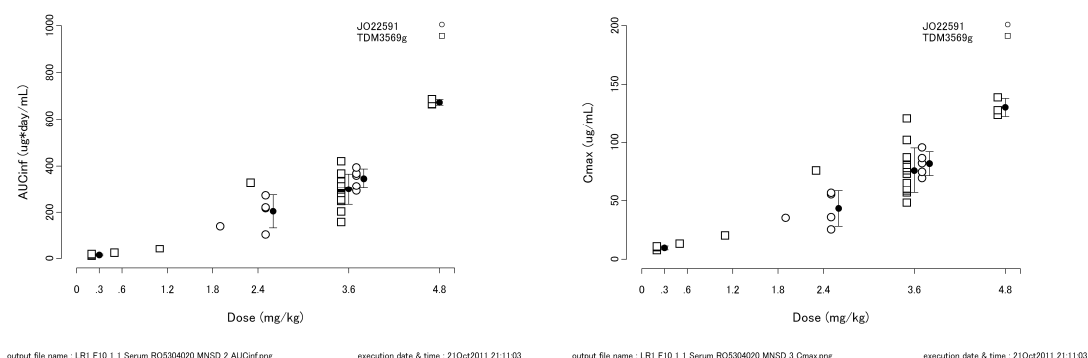
左: C_{peak} , 右: C_{trough}

●及び上下のヒゲは、平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

ベースラインにおける症例数:JO22591試験 n=5, TDM3569g 試験 n=15

[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-3を改変]

図 2.7.2.3.4.1-2 血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , C_{max}) の比較 (JO22591 試験 vs TDM3569g 試験)



左 : AUC_{inf} , 右 : C_{max}

●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。

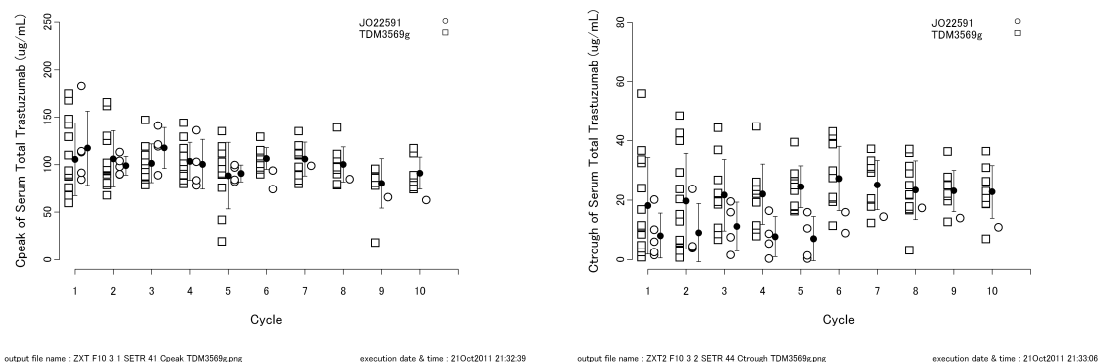
症例数:JO22591試験 n=1 (1.8 mg/kg), n=4 (2.4 mg/kg) 及び n=5 (3.6 mg/kg), TDM3569g 試験 n=3 (0.3 mg/kg), n=1 (0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg, 2.4 mg/kg), n=15 (3.6 mg/kg) 及び n=3 (4.8 mg/kg)

[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-4を改変]

2) 血清中総トラスツズマブ濃度

各サイクルにおける C_{peak} あるいは C_{trough} の血清中総トラスツズマブ濃度推移の比較を図 2.7.2.3.4.1-3に、サイクル1の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 及び C_{max}) を図 2.7.2.3.4.1-4に示す。血清中総トラスツズマブ濃度推移は試験間で大きな違いはみられなかった。 AUC_{inf} 及び C_{max} はいずれも、2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群の薬物動態パラメータは試験間で同様の値の範囲にあった。

図 2.7.2.3.4.1-3 血清中総トラスツズマブ濃度の C_{peak} あるいは C_{trough} 濃度推移の比較 (JO22591試験 vs TDM3569g 試験)



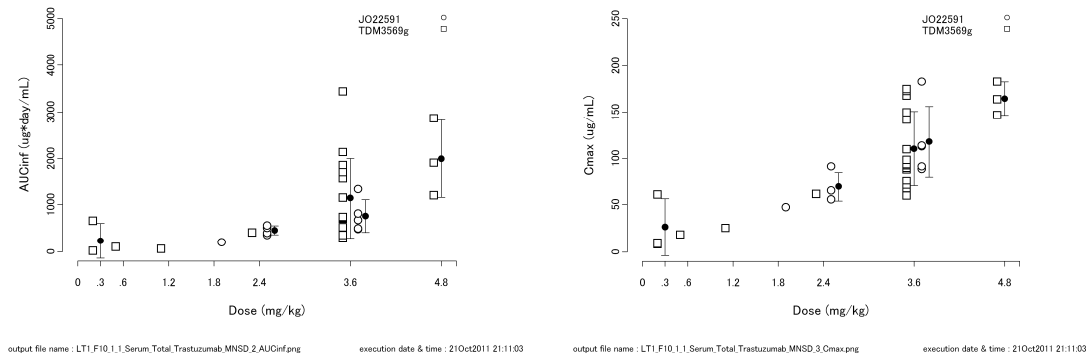
左 : C_{peak} , 右 : C_{trough} , 3.6 mg/kg 群

●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。

ベースラインにおける症例数:JO22591試験 n=5, TDM3569g 試験 n=15

[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-5を再掲]

図 2.7.2.3.4.1-4 血清中総トラストズマブ濃度の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , C_{max}) の比較 (JO22591試験 vs TDM3569g 試験)



左: AUC_{inf} , 右: C_{max}

●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。

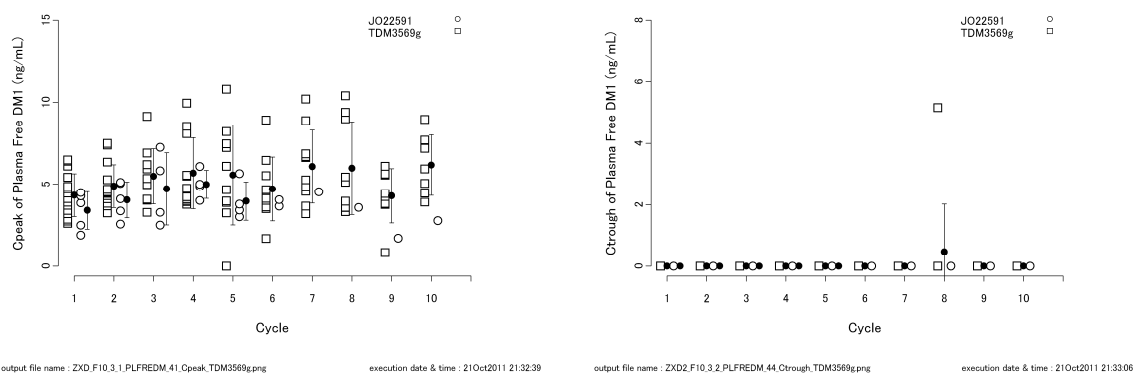
症例数:JO22591試験 n=1 (1.8 mg/kg), n=4 (2.4 mg/kg) 及び n=5 (3.6 mg/kg), TDM3569g 試験 n=3 (0.3 mg/kg), n=1 (0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg, 2.4 mg/kg), n=15 (3.6 mg/kg) 及び n=3 (4.8 mg/kg)

[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-6を再掲]

3) 血漿中遊離型 DM1濃度

各サイクルにおける C_{peak} あるいは C_{trough} の血漿中 DM1濃度推移の比較を図 2.7.2.3.4.1-5に、サイクル1における薬物動態パラメータ (C_{max}) の比較を図 2.7.2.3.4.1-6に示す。血漿中 DM1濃度は試験間で同様の推移を示しており、 C_{max} は2.4 mg/kg 群及び3.6 mg/kg 群とも2試験間で同様の値の範囲にあった。

図 2.7.2.3.4.1-5 血漿中遊離型 DM1の C_{peak} あるいは C_{trough} 濃度推移の比較 (JO22591試験 vs TDM3569g 試験)



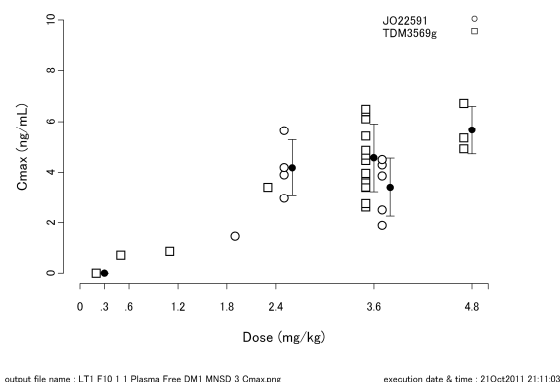
左: C_{peak} , 右: C_{trough} , 3.6 mg/kg 群

●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。

ベースラインにおける症例数:JO22591試験 n=5, TDM3569g 試験 n=15

[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-1を再掲]

図 2.7.2.3.4.1-6 血漿中遊離型 DM1 の薬物動態パラメータ (C_{max}) の比較 (JO22591 試験 vs TDM3569g 試験)



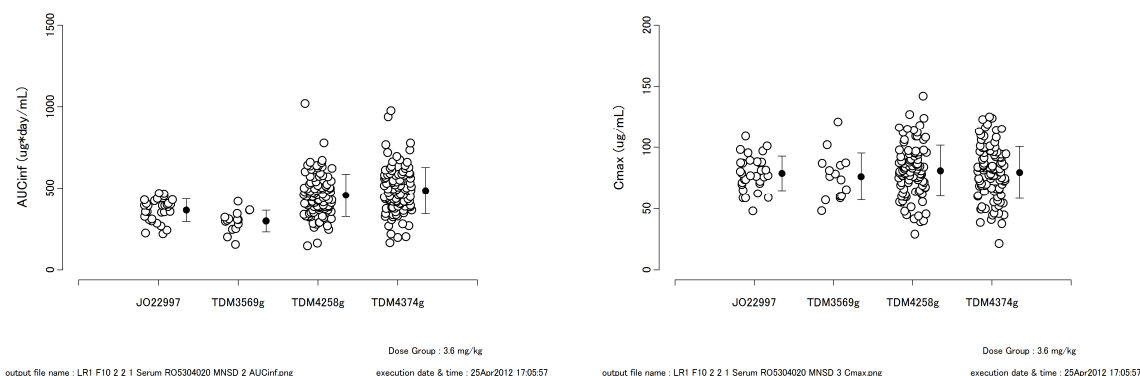
●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。症例数:JO22591試験 n=1 (1.8 mg/kg), n=4 (2.4 mg/kg) 及び n=5 (3.6 mg/kg), TDM3569g 試験 n=3 (0.3 mg/kg), n=1 (0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg, 2.4 mg/kg), n=15 (3.6 mg/kg) 及び n=3 (4.8 mg/kg)
[5.3.3.2-2 16.5 薬物動態解析図表 図 9.9.1-2を改変]

(2) TDM4258g 試験, TDM4374g 試験と JO22997試験の比較

国内で実施された第 II 相臨床試験である JO22997試験は JO22591試験よりも薬物動態検討用採血が Sparse であるため、同一の採血条件で実施されている海外第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験及び TDM4374g) を用い、日本人と外国人の薬物動態を比較した。なお、図中に TDM3569g 試験も含まれるが薬物動態評価用の採血時点が異なるため、本項目の比較には用いない。

1) 血清中 T-DM1濃度

サイクル1における薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 及び C_{max}) の比較を図 2.7.2.3.4.1-7に示す。JO22997試験では TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験と比較して C_{max} はほぼ同様の範囲内であった。 AUC_{inf} の平均値は低値を示す傾向が認められたものの、試験間で同様の値の範囲にあった。

図 2.7.2.3.4.1-7 血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , C_{max}) の海外データとの比較

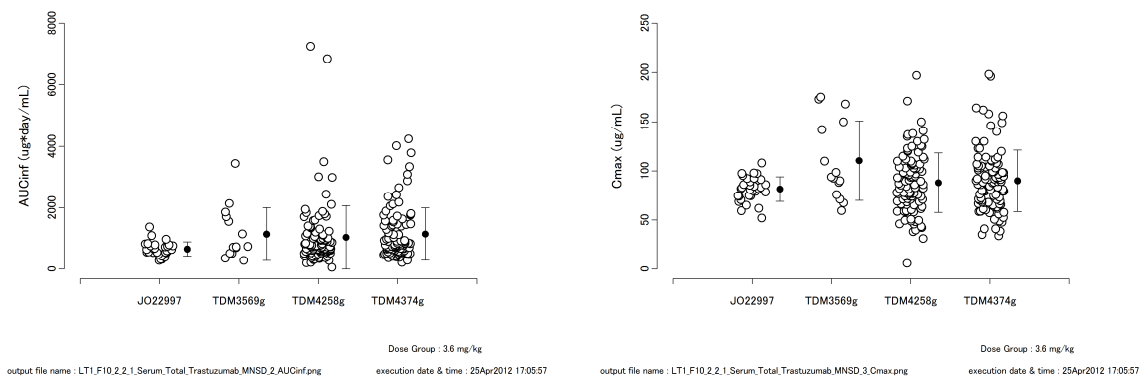
左: AUC_{inf} , 右: C_{max} , 3.6 mg/kg 群

●及び上下のヒゲは、平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。TDM3569g 試験は3.6 mg/kg 群のみを表示した。

症例数:JO22997試験 n=31, TDM3569g 試験 n=15, TDM4258g 試験 n=101及び TDM4374g 試験 n=105 (AUC_{inf} n=102)
[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 図 9.17.2-1を再掲]

2) 血清中総トラスツズマブ濃度

サイクル1における薬物動態パラメータ (AUC_{inf} 及び C_{max}) の比較を図 2.7.2.3.4.1-8に示す。JO22997試験では TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験と比較して C_{max} はほぼ同様の範囲内であった。 AUC_{inf} の平均値は低値を示す傾向が認められたものの、試験間で同様の値の範囲にあった。

図 2.7.2.3.4.1-8 血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , C_{max}) の海外データとの比較

左: AUC_{inf} , 右: C_{max} , 3.6 mg/kg 群

●及び上下のヒゲは、平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

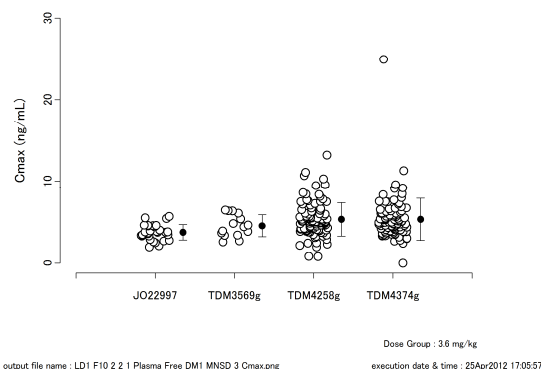
TDM3569g 試験は3.6 mg/kg 群のみを表示した。

症例数:JO22997試験 n=31, TDM3569g 試験 n=15, TDM4258g 試験 n=104及び TDM4374g 試験 n=105 (AUC_{inf} n=100)
[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 図 9.17.3-1を再掲]

3) 血漿中遊離型 DM1濃度

サイクル1における薬物動態パラメータ (C_{max}) の比較を図 2.7.2.3.4.1-9に示す。JO22997試験では TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験と比較して C_{max} はほぼ同様の範囲内であった。

図 2.7.2.3.4.1-9 血漿中遊離型 DM1の薬物動態パラメータ (C_{max}) の海外データとの比較 (JO22997試験 vs TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験)



●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を示す。

TDM3569g 試験は3.6 mg/kg 群のみを表示した。

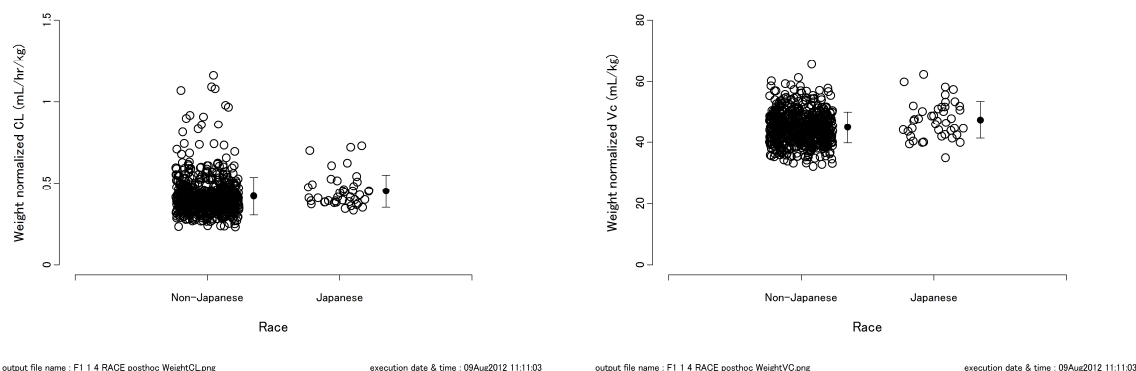
症例数:JO22997試験 n=31, TDM3569g 試験 n=15, TDM4258g 試験 n=105及び TDM4374g 試験 n=104
[5.3.5.2-3 16.5 薬物動態解析図表 図 9.17.1-1を改変]

以上、日本人と外国人の比較において、血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1の薬物動態に大きな人種差はないことが示唆された。

2.7.2.3.4.2 母集団薬物動態解析結果を用いた人種間の比較

母集団薬物動態解析に国内臨床試験 (JO22591試験及び JO22997試験) における薬物動態結果は含まれていないため、Final Model を用いてベイズ推定した薬物動態パラメータについて日本人と外国人における薬物動態の比較を行った。国内症例は JO22591試験 (1.8 mg/kg, 2.4 mg/kg 及び3.6 mg/kg, 10例) 及び JO22997試験 (3.6 mg/kg, 32例) 計42例を、海外症例は海外で実施された5試験 (TDM3569g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, TDM4450g 試験及び TDM4370g 試験) を統合した671例を対象とし、それぞれ薬物動態パラメータ (CL , V_c , Q 及び V_p) を算出した。このうち、主要な薬物動態パラメータである CL 及び V_c について国内症例と海外症例の比較を図 2.7.2.3.4.2-1に示す。なお、体重が T-DM1の薬物動態に最も影響を与える共変量として選択されていることから、体重で標準化した値を表示した。更に算出されたパラメータを用いて本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で反復投与した際の定常状態における AUC , C_{max} 及び C_{min} の要約統計量を表 2.7.2.3.4.2-1に示す。

国内症例における体重で標準化した CL 及び V_c 値の平均値は海外試験におけるこれらの平均値と同様であり、また海外試験の範囲内に含まれていた。定常状態における AUC 及び C_{max} の推定値にも大きな差は認められなかった。以上のことから、母集団薬物動態解析を用いた比較においても日本人と外国人で薬物動態に大きな人種差がないことが示唆された。

図 2.7.2.3.4.2-1 体重で標準化した posthoc CL 及び V_c のベイズ推定値の人種別の散布図

左:CL, 右: V_c 。

●及び上下のヒゲは、平均値 ± 標準偏差を表す。

体重が欠損値であった患者（TDM4374g 試験，患者番号4263）は当該解析から除外した。

[5.3.3.5-3 図7.1.3-2を再掲]

表 2.7.2.3.4.2-1 定常状態における PK パラメータの人種別の要約統計量

Parameters	Units	Race	N	Mean	STD	Median	5th PCTL	95th PCTL
AUC	(ug•day/L)	Non-Japanese	670	376	80.8	374	249	514
		Japanese	42	345	61.1	361	216	425
C_{max}	(ug/mL)	Non-Japanese	670	82.6	9.87	82.0	66.8	99.4
		Japanese	42	78.0	10.2	78.0	61.9	91.2
C_{min}	(ug/mL)	Non-Japanese	670	2.37	1.43	2.18	0.440	4.72
		Japanese	42	1.89	0.941	1.98	0.413	3.32

5thPCTL 及び95thPCTL は、それぞれ5及び95%tileを示す。

体重が欠損値であった患者（TDM4374g 試験，患者番号4263）は当該解析から除外した。

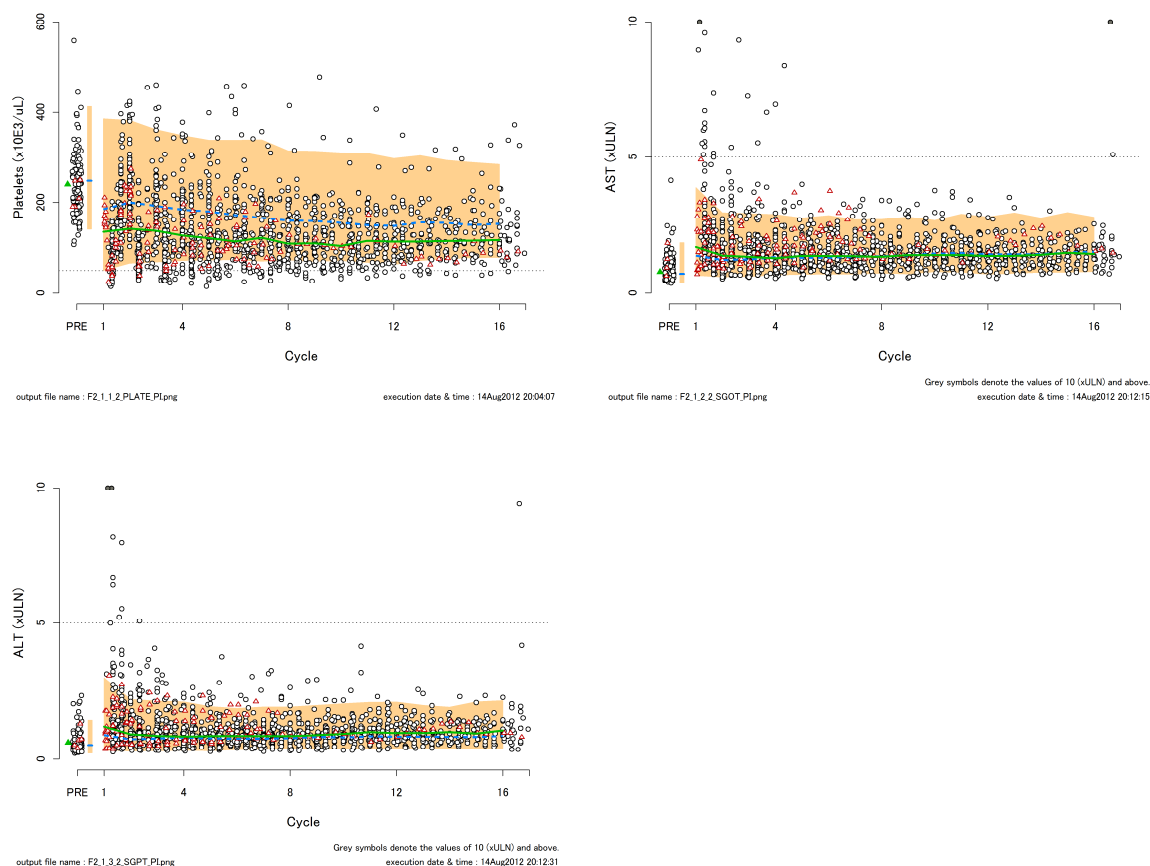
[5.3.3.5-3 表7.1.3-4を再掲]

2.7.2.3.5 日本人と外国人の臨床検査値（血小板数，ALT 及び AST）の比較

本剤の特徴的な臨床検査値異常である血小板数，ALT 及び AST について，国内症例及び海外症例で比較を行った。国内症例は JO22591試験（3.6 mg/kg 群のみ）及び JO22997試験を，海外症例は TDM4258g 試験，TDM4688g 試験，TDM4374g 試験，TDM4450g 試験及び TDM4370g 試験を統合し比較した。各々ベースラインにおいて78例及び618例であった。推移図を図 2.7.2.3.5-1に示す。国内症例における血小板数は本剤投与開始後から一貫して海外症例よりも低値で推移した。ALT 及び AST については投与初期に5（× ULN）を超える症例が散見されており，中央値は海外症例に比べ若干高めであったが，その後は同様の推移を示した。

以上より，本剤投与後の血小板数の推移には人種差が認められる可能性があるものの，ALT 及び AST の推移には大きな人種差はないことが示唆された。

図 2.7.2.3.5-1 国内症例及び海外症例における臨床検査値の比較（血小板数，AST 及び ALT）



左上:血小板数, 右上:AST, 左下:ALT

横軸:初回投与後の経過時間。各患者の経過時間について、21日を1サイクルとして表示した。

PRE:T-DM1の初回投与前

△及び○は、それぞれ JO22591試験及び JO22997試験における各患者の臨床検査値データを示す。灰色の●は、測定値が10 (xULN) を超えたデータを表す。網掛けの領域は外国人データの T-DM1投与前及び初回投与後の各サイクルにおける5及び95%tile の値の範囲を、網掛け領域の中の破線は中央値を示す。また、▲及び実線は T-DM1投与前及び初回投与後の各サイクルにおける日本人データの中央値を示す。点線の参照線は、5 x ULN (AST, ALT) あるいは50 x 10³ /μL (血小板数) を示す。[5.3.3.5-3 図 7.3-1, 図 7.3-2及び図 7.3-3を改変]

2.7.2.3.6 本剤と他剤との薬物動態に関する薬物相互作用

T-DM1は主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推定される。このため T-DM1の薬物動態はCYPの阻害剤又は誘導剤の影響を受けにくいと考えられる。

本剤を構成し、本剤の代謝物の一つである DM1は主として CYP3A4及び一部 CYP3A5で代謝されることが示唆された。

DM1は500 ng/mL の濃度まで CYP3A4を含む CYP 各分子種に対して競合的な阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソームと DM1を30分間プレインキュベーションしたのちミダゾラムを用いて CYP3A4に対する阻害作用を検討したところ、IC₅₀は114 ng/mL であり、時間依存性の CYP3A4阻害作用が認められた。一方、DM1は737 ng/mL まで CYP3A4を誘導しないことが明らかとなっている (2.6.4.7.1 (1)~(2))。時間依存性阻害作用について、臨床試験を通して得られている DM1の最大値は59.7 ng/mL であるものの、サイクル1における血漿中遊離型 DM1のピーク濃度の平均値は6 ng/mL 未満と IC₅₀に比べて低値であること、また、血漿中において DM1は大半がアミノ酸あるいは低分子等のチオール基とジスルフィド結合にて存在しており、フリー体では存在しないことから、阻害のリスクは低いと考えられた。したがって、DM1が併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。

MDCKII 細胞にヒト MDR1 (ABCB1/ P-gp) を導入した MDCKII-MDR 細胞を用いた検討で DM1 0.5 $\mu\text{mol/L}$ (369 ng/mL) の濃度では DM1 は P-gp の基質となるが P-gp を阻害しないと考えられた (2.6.4.7.2)。

海外において実施された第 III 相臨床試験 (TDM4730g 試験) において、探索的に CYP3A4 の阻害剤、CYP3A4 の誘導剤あるいは P-gp の阻害剤が本剤投与後の血清中 T-DM1 濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度に与える影響を検討した。併用剤は CYP あるいは P-gp への影響を University of Washington, Department of Pharmaceutics (2012年1月更新) の分類に従い、治験期間中に1回でも併用された記録があるものについて以下の4つのグループに層別した。

- ・グループ1：本剤に併用して CYP3A4 の阻害剤を使用
- ・グループ2：本剤に併用して CYP3A4 の誘導剤を使用
- ・グループ3：本剤に併用して P-gp の阻害剤を使用
- ・グループ4：上記グループ1-3に当てはまる併用薬以外の併用薬を使用

本剤投与後の T-DM1、総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1 の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響をこの順で表 2.7.2.5.2-1、表 2.7.2.5.2-2 及び表 2.7.2.5.2-3 に示した。上記4つのグループごとに各薬物動態パラメータに差は認められず、CYP3A4 の阻害剤、CYP3A4 の誘導剤及び P-gp の阻害剤は本剤投与後の T-DM1、総トラスツズマブ及び血漿中遊離型 DM1 の薬物動態に大きな影響を与えないことが示唆された。しかしながら、DM1 は主として CYP3A4 により代謝されることが示唆されているため、特に CYP3A を強く阻害する薬剤と併用する際には十分な注意喚起が必要と考えられる。

探索的な薬物動態解析の結果^{1),2)}、ドセタキセル、パクリタキセル及びペルツズマブの併用は本剤あるいは DM1 の薬物動態に影響を与えないことが示唆されている。同様に本剤の併用はドセタキセル、パクリタキセル及びペルツズマブの薬物動態に影響を与えないことが示唆されている。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 抗治療薬抗体（ATA）検査

2.7.2.4.1.1 抗治療薬抗体の発現状況

海外で実施された試験における ATA は第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM4450g 試験及び TDM4688g 試験）及び第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）の6試験の結果に基づき、評価を行った（表 2.7.2.4.1.1-1）。国内で実施された試験における ATA は第 I 相臨床試験（JO22591試験）及び第 II 相臨床試験（JO22997試験）の2試験の結果に基づき、評価を行った（表 2.7.2.4.1.1-2）。

なお、ATA は開発初期（TDM3569g 試験及び TDM4258g 試験）は ECLA 法が用いられており、その後の試験では ELISA 法に変更された（2.7.1.1.2 (3)）。本剤投与前のベースラインの判定結果に関わらず、本剤投与後の採血時点で1回でも陽性と判定された症例は陽性とした。スクリーニング試験陽性であった検体について、T-DM1あるいはトラスツズマブを用いて吸収試験を行い、吸収試験が陽性であった場合、陽性と判定し、更に抗体価の測定を行っている。

表 2.7.2.4.1.1-1 海外試験6試験において ATA が評価可能であった症例数と ATA 陽性であった症例数の一覧

試験番号	相	ATA が評価可能であった症	
		例数 ^a	ATA 陽性であった症例数 ^b
TDM3569g 試験	I	48	1
TDM4258g 試験	II	108	8
TDM4374g 試験	II	108	6
TDM4688g 試験	II	47	0
TDM4450g 試験	II	65	9
TDM4370g 試験	III	460	20
計		836	44 (5.3%)

a:本剤投与後少なくとも1採血時点以上で ATA 検査用の採血が実施されている症例数

b:本剤投与後少なくとも1採血時点以上が陽性と確認された症例数

[5.3.3.2-1 Table 14.2/11a, Table 14.2/11b, 5.3.5.2-1 Table 20, 5.3.5.2-2 CSR Addendum 2 Table 10 (Page 2360), 5.3.4.2-1 Interim CSR 11.4.2 Anti-therapeutic antibodies (Page 1349), 5.3.5.1-2 Table 24, 5.3.5.1-1 Table 39より抜粋して作成]

表 2.7.2.4.1.1-2 国内試験2試験において ATA が評価可能であった症例数と ATA 陽性であった症例数一覧

試験番号	相	ATA が評価可能であった症	
		例数 ^a	ATA 陽性であった症例数 ^b
JO22591 試験	I	10	1
JO22997 試験	II	73	2
計		83	3 (3.6%)

a:本剤投与後少なくとも1採血時点以上で ATA 検査用の採血が実施されている症例数

b:本剤投与後少なくとも1採血時点以上が陽性と確認された症例数

[5.3.3.2-2 表16.2.8-9及び5.3.5.2-3 表16.2.8-8より抜粋して作成]

海外6試験の集計結果から、ATA 陽性であった症例数は計836例中44例（5.3%）であった。また、国内2試験では計83例中3例（3.6%）が ATA 陽性と判定された。

スクリーニング陽性であった検体を用いて実施した T-DM1あるいはトラスツズマブを用いた吸収試験結果を表 2.7.2.4.1.1-3に示す。海外試験における44例中37例、国内試験における3例中3例は T-DM1にのみ吸収された。トラスツズマブのみあるいは T-DM1及びトラスツズマブの

両方に反応性を示す ATA の割合は T-DM1 のみに比べ低かった。

表 2.7.2.4.1.1-3 陽性症例における T-DM1 及びトラスツズマブとの吸収試験結果

試験番号	ATA 陽性症例 の合計	T-DM1 のみ陽性	トラスツズマブのみ 陽性	T-DM1 及びトラスツ ズマブともに陽性
海外試験				
TDM3569g 試験	1	1	0	0
TDM4258g 試験	8	8	0	0
TDM4374g 試験	6	5	0	1
TDM4450g 試験	9	5	1	3 ^a
TDM4370g 試験	20	18	0	2 ^b
計	44	37	1	6
国内試験				
JO22591 試験	1	1	0	0
JO22997 試験	2	2	0	0
計	3	3	0	0

a: 3例中2例はベースラインのみ T-DM1 及びトラスツズマブともに陽性であり、以降の時点では T-DM1 にのみ陽性であった。

b: 2例中1例はベースライン及び測定時点（サイクル2及びサイクル3の投与前値）いずれも T-DM1 及びトラスツズマブともに陽性であった。他の1例は、本剤投与後2時点で T-DM1 のみに陽性であり、以降の2時点では T-DM1 及びトラスツズマブともに陽性であった。

海外試験：[5.3.3.2-1 Listing 16.2/15, 5.3.5.2-1 Listing 16.2/16, 5.3.5.2-2 CSR Addendum 2 Listing 16.2/15 (Page 2531) 及び Listing 16.2/16, 5.3.5.1-2 Listing 16.2/16, 5.3.5.1-1 Listing 16.X/8 より抜粋して作成]

国内試験：[5.3.3.2-2 表16.2.8-9及び5.3.5.2-3 表16.2.8-8より抜粋して作成]

本評価では、ベースラインの結果に関わらず本剤投与後において陽性を示した症例をすべて陽性と判定しているため、本剤投与後に ATA 陽性と判定された症例におけるベースラインにおける判定結果の一覧を表 2.7.2.4.1.1-4 に示す。海外で陽性であった44症例（5.3%）のうち、13例は本剤投与前のベースラインで陽性を示しており、28例は本剤投与後に初めて陽性が確認された。また、3例はベースラインにおける試料が得られていないために判定できなかった。国内で陽性となった3例のうち1例はベースラインから陽性であり、残りの2例は本剤投与後に陽性であることが確認された。

表 2.7.2.4.1.1-4 本剤投与後に ATA 陽性と判定された症例の本剤投与前（ベースライン）における判例結果

本剤投与後に ATA 陽性と判定された症例				
試験番号	ATA が評価可能であった症例数	Baseline (+)	No Baseline,	Baseline (-),
海外試験				
TDM3569g 試験	48	0	0	1
TDM4258g 試験	108	1	1	6
TDM4374g 試験	108	2	0	4
TDM4688g 試験	47	0	0	0
TDM4450g 試験	65	2	1	6
TDM4370g 試験	460	8	1	11
計	836	13	3	28
国内試験				
JO22591 試験	10	0	0	1
JO22997 試験	73	1	0	1
計	83	1	0	2

Baseline(+):Baseline において ATA 陽性であった症例, No Baseline:Baseline において ATA が検討されていない症例, Baseline(-):Baseline において ATA 陰性であった症例

海外試験：[5.3.3.2-1 Listing 16.2/14及び Listing 16.2/15, 5.3.5.2-1 Listing 16.2/15及び Listing 16.2/16, 5.3.5.2-2 Addendum2 Listing 16.2/15及び Listing 16.2/16, 5.3.5.1-2 Listing 16.2/16, 5.3.5.1-1 Listing 16.X/7及び Listing 16.X/8より抜粋して作成]

国内試験：[5.3.3.2-2 表16.2.8-9及び5.3.5.2-3 表16.2.8-8より抜粋して作成]

2.7.2.4.1.2 抗治療薬抗体が T-DM1あるいはその代謝物の薬物動態に及ぼす影響

参考として、海外6試験における ATA 陽性の有無と本剤投与後のサイクル1における T-DM1の薬物動態（サイクル1における AUC_{inf} と C_{max} ）を表 2.7.2.4.1.2-1に比較した。ATA 陽性と陰性で薬物動態に明らかな差は認められなかった。

国内症例では、第 I 相臨床試験（JO22591試験）のコホート3（3.6 mg/kg）において、サイクル8以降に ATA 陽性が認められたことに連動してサイクル8以降の血清中 T-DM1の C_{peak} 及び C_{trough} が低値を示す傾向が認められたものの、陽性を示した症例が1例であり、ATA が血清中 T-DM1の薬物動態に及ぼす影響の程度は不明だった。また、第 II 相臨床試験（JO22997試験）では2例が陽性を示したものの1例は薬物動態が検討されておらず、他方の1例はベースラインから陽性反応が認められており、かつ、T-DM1の薬物動態は ATA 陰性を示した症例の範囲内であった。以上 ATA 陽性例が少数であったことから、国内症例では ATA が血清中 T-DM1の薬物動態に及ぼす影響の程度は不明であった。

表 2.7.2.4.1.2-1 海外6試験における ATA 陽性の有無と本剤投与後のサイクル1における T-DM1 の薬物動態（サイクル1における AUC_{inf} と C_{max} ）の比較

Study	Patient Population	AUC (n)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C_{max} (n)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
TDM3569g 試験	All ^a	1	42.9	1	20.3
	ATA Positive	1	42.9	1	20.3
TDM4258g 試験	All	101	457 (± 129)	101	80.9 (± 20.7)
	ATA Negative	93	461 (± 128)	93	81.2 (± 20.6)
	ATA Positive	8	416 (± 139)	8	78.3 (± 23.2)
TDM4370g 試験	All	261	489 (± 122)	292	83.4 (± 16.5)
	ATA Negative	249	492 (± 122)	279	83.5 (± 16.3)
	ATA Positive ^b	12	437 (± 109)	13	82.8 (± 19.5)
TDM4374g 試験	All	102	486 (± 141)	105	79.5 (± 21.1)
	ATA Negative	96	483 (± 143)	99	78.7 (± 21.2)
	ATA Positive	6	533 (± 109)	6	91.5 (± 16.2)
TDM4450g 試験	All	60	495 (± 158)	62	84.2 (± 30.6)
	ATA Negative	53	503 (± 165)	55	84.7 (± 32.3)
	ATA Positive ^c	7	439 (± 65)	7	79.9 (± 10.4)

a: ATA 陽性であった1.2 mg/kg 群は1例のみだった。

b: ATA 陽性であった20例のうち AUC が得られたのは12例, C_{max} は13例だった。

c: ATA 陽性であった9例のうち AUC 及び C_{max} が得られたのは7例だった。

平均値 ($\pm$ 標準偏差)

[参考データであり個別レポートには含まれない]

2.7.2.4.2 QTc 間隔

2.7.2.4.2.1 TDM4688g 試験（海外試験）

QTc 間隔に対する本剤の影響は、HER2陽性局所進行・再発又は転移性乳癌患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（TDM4688g）試験で検討された。サイクル1及び3において、3.6 mg/kg の本剤単剤投与時の安静時12誘導心電図検査（以下、ECG 検査）が実施された。

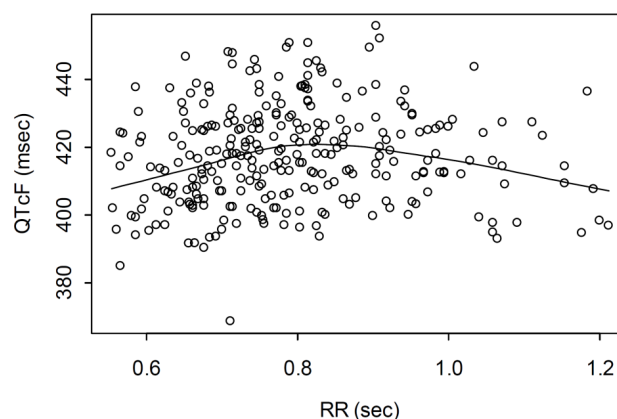
ECG データのベースライン値は、サイクル1 Day1の本剤投与前30分及び投与前15分の2時点で測定され、本剤投与後の ECG データは、サイクル1の本剤投与終了後及びサイクル3において計6回測定された。また、各患者は各 ECG 検査時期において3回計測され、その平均値を当該時点の測定結果とした。ECG 評価可能例数は、51例であった。

本項では、補正方法として Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）の解析結果を報告する。

(1) RR 間隔と QTcF との関連

RR 間隔と QTcF の関連を視察的に検討したところ、RR 間隔と QTcF の間に明確な関連はみられなかった。このことから、 $QTcF = QT/RR^{0.33}$ の式で補正される Fridericia 法による QT 間隔補正については、心機能の影響が概ね適切に補正されていることが示された。

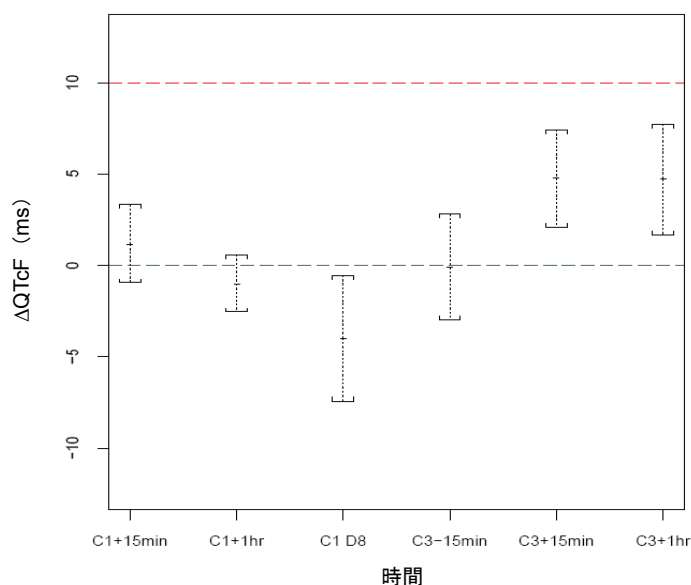
図 2.7.2.4.2.1-1 RR 間隔と QTcF との関連（TDM4688g 試験）



[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure 1を改変]

(2) $\Delta QTcF$ の経時的推移

QTcF のベースライン値からの変化量（ $\Delta QTcF$ ）の平均値及び両側90%信頼区間の経時的推移を図 2.7.2.4.2.1-2に示す。 $\Delta QTcF$ はサイクル1の投与終了後15分で1.2 ms を示した後、Day8まで低下傾向にあった。その後上昇に転じ、サイクル3の投与終了後15分及び1時間ではいずれも4.7 ms であった。また、ECG の検査期間を通じて、 $\Delta QTcF$ の片側95%信頼区間の上限が陰性と判定される10 ms を下回っていた。以上より、ICH E14ガイドラインの定義に基づき、T-DM1が QTcF に及ぼす平均的な影響は5 ms を上回らず、T-DM1の催不整脈作用の可能性は小さいと考えられた。

図 2.7.2.4.2.1-2 ECG 検査時期ごとの Δ QTcF の平均値及び両側90%信頼区間 (TDM4688g 試験)

平均値及び両側90%信頼区間, ECG 評価症例による解析
 C1+15 min: サイクル1投与終了後15分, C1+1 hr: サイクル1投与終了後1時間,
 C1D8: サイクル1Day8, C3-15 min: サイクル3投与前15分,
 C3+15 min: サイクル3投与終了後15分, C3+1hr: サイクル3投与終了後1時間
 [5.3.4.2-1 Interim CSR Figure3を改変]

(3) QTcF 及び Δ QTcF の分布

ICH E14ガイドラインで示された分類基準に基づいて, ECG 検査時期ごとに各患者の QTcF 及び Δ QTcF を分類し, 頻度及び相対頻度を集計した。QTcF の集計結果を表 2.7.2.4.2.1-1に, Δ QTcF の集計結果を表 2.7.2.4.2.1-2に示す。

サイクル1及び3のすべての ECG 検査時期において, QTcF が480 ms を超えた症例は認められなかった。QTcF が450 ms を超えた症例は, サイクル3の投与前, 投与終了後15分及び投与終了後1時間において, それぞれ1例 (2.9%), 2例 (5.4%) 及び1例 (2.7%) 認められた。その他の患者の QTcF は, すべての ECG 検査時期において450 ms 以下であった。また, Δ QTcF は, いずれの ECG 検査時期においても, すべての患者が30 ms 以下であった。

表 2.7.2.4.2.1-1 ECG 検査時期ごとの QTcF の分布 (TDM4688g 試験)

ECG Nominal Time	QTcF			
	≤ 450 ms	> 450 to ≤ 480 ms	> 480 to ≤ 500 ms	> 500 ms
Cycle 1 Day 1				
15 minutes post-dose (N = 44)	44 (100%)	0	0	0
60 minutes post-dose (N = 45)	45 (100%)	0	0	0
Cycle 1 Day 8 (N = 43)	43 (100%)	0	0	0
Cycle 3 Day 1				
15 minutes pre-dose (N = 35)	34 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0
15 minutes post-dose (N = 37)	35 (94.6%)	2 (5.4%)	0	0
60 minutes post-dose (N = 37)	36 (97.3%)	1 (2.7%)	0	0

QTcF の水準は ICH E14ガイドラインに基づく。
 pre-dose: 本剤投与前, post-dose: 本剤投与終了後
 [5.3.4.2-1 Interim CSR Table14を改変]

表 2.7.2.4.2.1-2 ECG 検査時期ごとの $\Delta QTcF$ の分布 (TDM4688g 試験)

ECG Nominal Time	$\Delta QTcF$		
	≤ 30 ms	> 30 to ≤ 60 ms	> 60 ms
Cycle 1 Day 1			
15 minutes post-dose (N = 44)	44 (100%)	0	0
60 minutes post-dose (N = 45)	45 (100%)	0	0
Cycle 1 Day 8 (N = 43)	43 (100%)	0	0
Cycle 3 Day 1			
15 minutes pre-dose (N = 35)	35 (100%)	0	0
15 minutes post-dose (N = 37)	37 (100%)	0	0
60 minutes post-dose (N = 37)	37 (100%)	0	0

$\Delta QTcF$ の水準は ICH E14ガイドラインに基づく。

pre-dose:本剤投与前, post-dose:本剤投与終了後

[5.3.4.2-1 Interim CSR Table15を改変]

以上から絶対値の延長及びベースラインからの変化率ともに懸念すべき変化は認められていない。

その他、本剤投与による異常 U 波は認められなかった。明らかな異常 T 波が1例（サイクル1 Day8）で認められたが、当該患者において QTc 間隔の延長はみられず、サイクル1及び3にわたり悪化する傾向は認められなかった。また、その他の ECG パラメータである PR 間隔、RR 間隔、心拍数 (HR)、QT 間隔及び QRS 間隔について、催不整脈作用を示唆する明らかな変化は認められなかった。（5.3.4.2-1 Interim CSR Table 13及び Table 16）

(4) $\Delta QTcF$ と薬物濃度との関連

$\Delta QTcF$ と血清中 T-DM1濃度との関連は、非線形混合効果モデル解析の結果、以下のモデル式が良く適合した。また、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離 DM1濃度のモデル式も同様であった。

$$INT = \theta_1 + \eta_1, \quad \text{if Cycle}=1$$

$$INT = \theta_1 + \theta_2 + \eta_1, \quad \text{if Cycle}=3$$

$$SLP = \theta_3 + \eta_3$$

$$\Delta QTcF = INT + SLP \times C_{T-DM1} + \varepsilon$$

INT：切片, SLP：傾き, θ_1 ：サイクル1における切片の母集団平均

θ_2 ：サイクル1及び3の間の切片の差

θ_3 ：傾きの母集団平均

η_1, η_3 ：それぞれ切片及び傾きの個体間変動, 独立同分布で平均0, 分散 ω^2 の正規分布に従うものとする

C_{T-DM1} ：ECG 検査時期と同時期の血清中 T-DM1濃度

ε ：個体内変動, 独立同分布で平均0, 分散 σ^2 の正規分布に従うものとする

このモデルを用いて、 $\Delta QTcF$ と血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離 DM1濃度との関連を検討した結果、ICH E14ガイドラインの定義に基づき、血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離 DM1による $\Delta QTcF$ 延長の平均値は、いずれも 5 ms を超えないものと考えられた。また、血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離 DM1濃度はいずれも、サイクル3までに定常状態のレベルに到達していると考えられることから、本剤の反復投与による $QTcF$ が今回得られた結果よりも延長する可能性はないものと考えられる。

以下に、 $\Delta QTcF$ と血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離 DM1濃

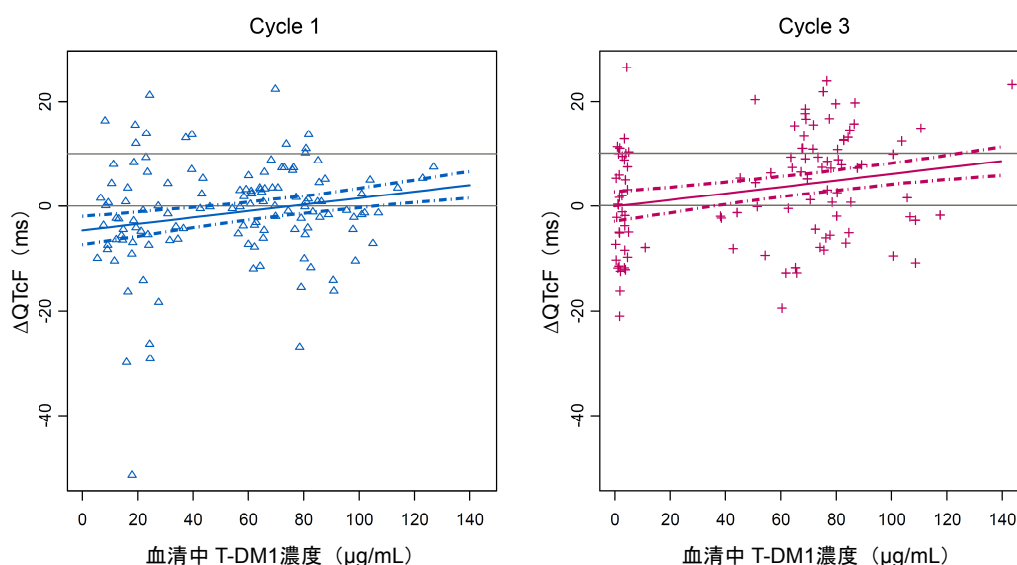
度との関連について述べる。

1) ΔQ_{TcF} と血清中 T-DM1 濃度との関連

サイクル別の ΔQ_{TcF} と血清中 T-DM1 濃度との関連を図 2.7.2.4.2.1-3 に示す。

得られたモデル式の傾きは尤度比検定における目的関数の減少が有意水準5%に相当する3.6を超えたことから統計学的に有意であり、 ΔQ_{TcF} は血清中 T-DM1 濃度の増加に伴ってわずかに増加することが推察された。サイクル1では得られたすべての血清中 T-DM1 濃度の範囲で、サイクル3ではほぼすべての血清中 T-DM1 濃度データが含まれる124 $\mu\text{g/mL}$ までの範囲で、 ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は10 ms を下回った。また、血清中 T-DM1 の $C_{\max}$ の平均値（サイクル1：75.6 $\mu\text{g/mL}$ ，サイクル3：80.7 $\mu\text{g/mL}$ ）における ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は、サイクル1では2.3 ms，サイクル3では6.8 ms といずれのサイクルでも10 ms を下回った。

図 2.7.2.4.2.1-3 サイクル別の ΔQ_{TcF} と血清中 T-DM1 濃度との関連（TDM4688g 試験）



サイクル1（左），サイクル3（右）

実線及び破線は非線形混合効果モデル解析から予測された ΔQ_{TcF} と薬物濃度の関連を示す直線及びその両側90%信頼区間を表し、シンボルは各症例の測定値を表す。

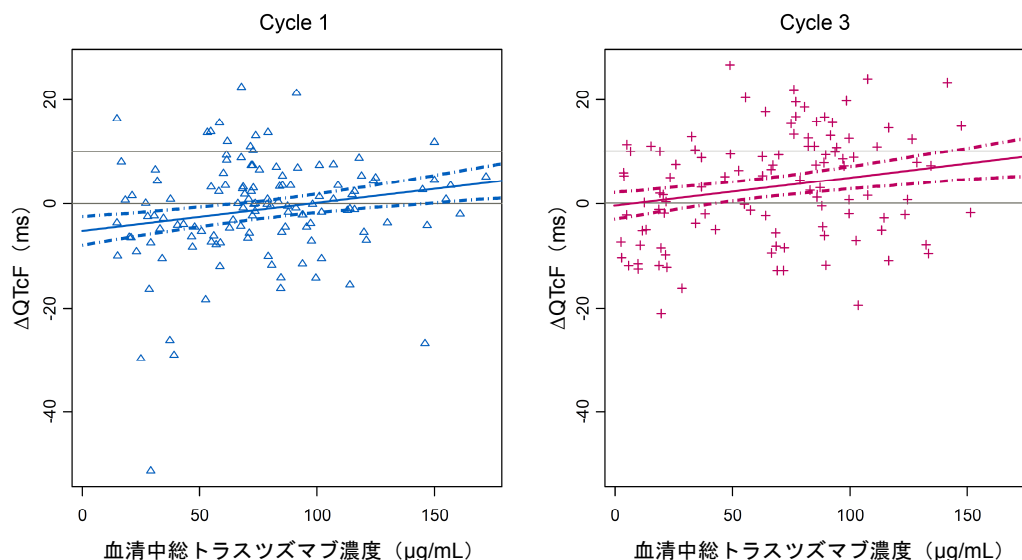
[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure13を改変]

2) ΔQ_{TcF} と血清中総トラスツズマブ濃度との関連

サイクル別の ΔQ_{TcF} と血清中総トラスツズマブ濃度との関連を図 2.7.2.4.2.1-4 に示す。

得られたモデル式の傾きは尤度比検定における目的関数の減少が有意水準5%に相当する3.6を超えたことから統計学的に有意であり、 ΔQ_{TcF} は血清中総トラスツズマブ濃度の増加に伴ってわずかに増加することが推察された。サイクル1では得られたすべての血清中総トラスツズマブ濃度の範囲で、サイクル3ではほぼすべての血清中総トラスツズマブ濃度データが含まれる145 $\mu\text{g/mL}$ までの範囲で ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は10 ms を下回った。また、血清中総トラスツズマブの $C_{\max}$ の平均値（サイクル1：95.5 $\mu\text{g/mL}$ ，サイクル3：98.6 $\mu\text{g/mL}$ ）における ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は、サイクル1では2.6 ms，サイクル3では7.3 ms といずれのサイクルでも10 ms を下回った。

図 2.7.2.4.2.1-4 サイクル別の ΔQ_{TcF} と血清中総トラスズマブ濃度との関連 (TDM4688g 試験)



サイクル1 (左), サイクル3 (右)

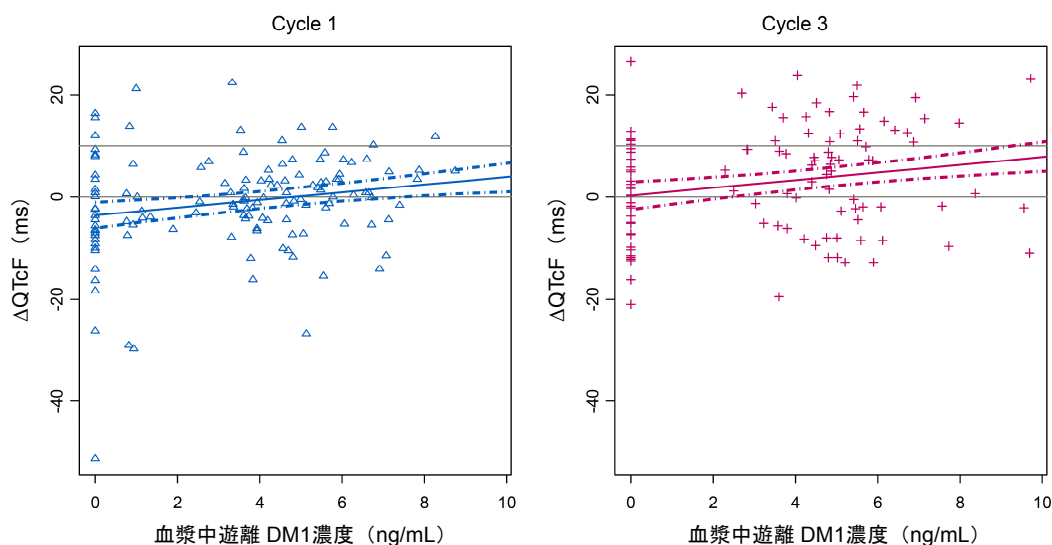
実線及び破線は非線形混合効果モデル解析から予測された ΔQ_{TcF} と薬物濃度の関連を示す直線及びその両側90%信頼区間を表し、シンボルは各症例の測定値を表す。

[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure15を改変]

3) ΔQ_{TcF} と血漿中遊離 DM1濃度との関連

サイクル別の ΔQ_{TcF} と血漿中遊離 DM1濃度との関連を図 2.7.2.4.2.1-5に示す。

得られたモデル式の傾きは尤度比検定における目的関数の減少が有意水準5%に相当する3.6を超えたことから統計学的に有意であり、 ΔQ_{TcF} は血漿中遊離 DM1濃度の増加に伴ってわずかに増加することが推察された。サイクル1では得られたすべての血漿中遊離 DM1濃度の範囲で、サイクル3ではほぼすべての血漿中遊離 DM1濃度データが含まれる9.25 ng/mL までの範囲で ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は10 ms を下回った。また、血漿中遊離 DM1の C_{max} の平均値 (サイクル1 : 5.42 ng/mL, サイクル3 : 5.46 ng/mL) における ΔQ_{TcF} の予測値の片側95%信頼区間の上限は、サイクル1では2.6 ms, サイクル3では6.5 ms といずれのサイクルでも10 ms を下回った。

図 2.7.2.4.2.1-5 サイクル別の Δ QTcF と血漿中遊離 DM1 濃度との関連 (TDM4688g 試験)

サイクル1 (左), サイクル3 (右)

実線及び破線は非線形混合効果モデル解析から予測された Δ QTcF と薬物濃度の関連を示す直線及びその両側90%信頼区間を表し、シンボルは各症例の測定値を表す。

[5.3.4.2-1 Interim CSR Figure14を改変]

以上、 Δ QTcF と血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離 DM1濃度との関連を検討した結果、いずれも、サイクル1ではすべての薬物濃度の範囲で、サイクル3においてもほぼすべての薬物濃度の範囲で、 Δ QTcF の片側95%信頼区間の上側信頼限界が陰性と判定される10 msを下回っており、ICH E14ガイドラインの定義に基づき、血清中 T-DM1、血清中総トラスツズマブ及び血漿中遊離 DM1が QTcF に及ぼす平均的な影響は5 msを上回らず、QTc 間隔延長を示唆する結果は認められなかった。

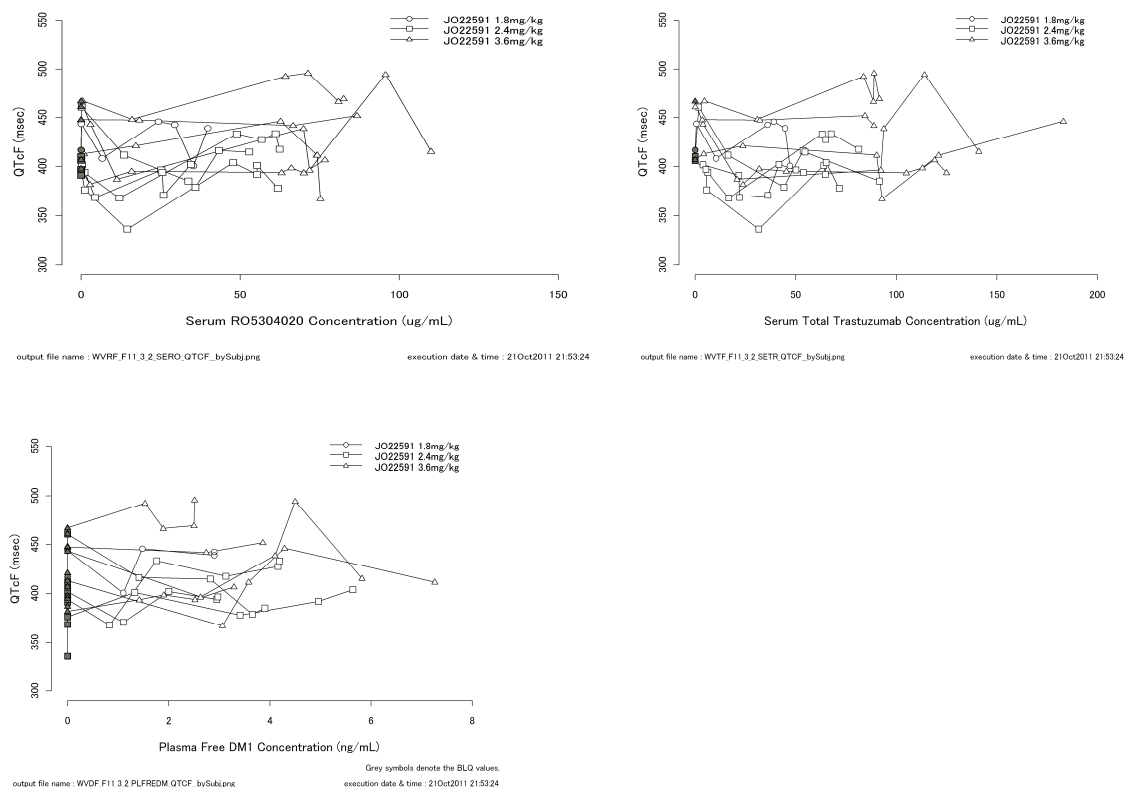
2.7.2.4.2.2 JO22591試験 (日本人における検討)

国内において正式な QTc 間隔に対する本剤の影響を検討する試験は実施されていないものの、国内第 I 相臨床試験 (JO22591試験) において、血中薬物濃度とマッチングさせた、ECG 検査をサイクル1投与前、サイクル1投与終了30分、4時間及び7日後、サイクル3投与前、サイクル3投与終了後30分及び4時間後及び中止時に実施した。

QTcF の絶対値と血清中 T-DM1濃度、血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1濃度の散布図を図 2.7.2.4.2.2-1に示す。

QTcF は血漿中遊離型 DM1濃度、血清中 T-DM1濃度及び血清中総トラスツズマブ濃度のいずれとも明らかな関連はみられなかった。

図 2.7.2.4.2.2-1 QTcF と血清中 T-DM1 濃度, 血清中総トラスツズマブ濃度及び血漿中遊離型 DM1 濃度との関連



血清中 T-DM1 濃度 (左上), 血清中総トラスツズマブ濃度 (右上), 血漿中遊離型 DM1 濃度 (左下)
灰色のシンボルは薬物濃度が BLQ であることを示す。
[5.3.3.2-2 図9.14.1-1, 図9.14.2-1及び図9.14.3-1を改変]

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 参考文献

- 1) Lu D, Joshi A, Agarwal P, Wang B, LoRusso P, Martin M, et al. Assessment of Drug Interaction Potential of an Antibody-Drug Conjugate With Other Therapeutic Agents: Case Studies of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Pertuzumab or Taxanes. Clin Pharmacol Ther. 2012 Mar;91 (Suppl 1):Abstract PIII-44.
- 2) Lu D, Modi S, Elias AD, Agarwal P, Yi J-H, Guardino AE, et al. Pharmacokinetics (PK) of Trastuzumab Emtansine and Paclitaxel or Docetaxel in Patients with HER2-Positive MBC Previously Treated with a Trastuzumab-Containing Regimen. Cancer Res 2011;71(24 Suppl):Abstract nr P1-12-07.
- 3) Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing And Labeling, Draft Guidance, March 2010, FDA.

2.7.2.5.2 薬物間相互作用に関する探索的な解析

表 2.7.2.5.2-1 薬物間相互作用に関する探索的な解析（TDM4370g 試験） 各併用薬グループにおける血清中 T-DM1 の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)				CL (mL/day/kg)				AUC ^a (µg•day/mL)			
	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
	CYP3A Inhibitor	CYP3A Inducer	P-gP Inhibitor	Others	CYP3A Inhibitor	CYP3A Inducer	P-gP Inhibitor	Others	CYP3A Inhibitor	CYP3A Inducer	P-gP Inhibitor	Others
サイクル 1												
N	50	22	7	141	44	20	7	123	49	22	7	141
Min	54.2	57.2	73.1	15.2	2.60	5.64	5.40	4.29	216	309	403	136
Max	120	116	109	118	16.6	11.5	8.90	23.7	1000	1340	649	1210
Mean	81.1	82.4	93	81.63	7.87	7.92	6.72	8.05	516	497	531	509
SD	15.4	18.2	11.1	15.6	2.38	1.67	1.10	2.35	168	210	77.3	167
Median	81.9	78.3	92	81.2	7.39	7.98	6.61	7.65	496	440	523	481
サイクル 4												
N	36	15	6	96	30	13	6	78	36	15	6	96
Min	20.6	25.2	80	25.5	4.35	4.04	4.49	4.30	135	85.2	461	227
Max	116	149	115	138	20.4	9.11	7.11	11.80	788	812	700	800
Mean	80.0	78.5	97.5	81	7.42	6.80	5.91	7.15	468	449	554	466
SD	20.4	28.5	13.3	19	2.76	1.62	0.89	1.44	138	170	79.5	117
Median	83	74.7	96.8	82	6.89	6.55	5.93	7.05	460	417	539	455

薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析法により算出

a: サイクル 1 の AUC は AUC_{inf} , サイクル 4 は AUC_{last}

[参考データであり、個別レポートには含まれない]

表 2.7.2.5.2-2 薬物間相互作用に関する探索的な解析（TDM4370g 試験） 各併用薬グループにおける血清中総トラスツズマブの薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)				AUC ^a (µg·day/mL)			
	グループ 1 CYP3A Inhibitor	グループ 2 CYP3A Inducer	グループ 3 P-gP Inhibitor	グループ 4 Others	グループ 1 CYP3A Inhibitor	グループ 2 CYP3A Inducer	グループ 3 P-gP Inhibitor	グループ 4 Others
サイクル 1								
N	50	22	7	141	48	22	7	141
Min	43.7	47.9	70.7	19.8	260	331	465	225
Max	141	122	119	144	1580	1330	1140	1450
Mean	86.3	85	100	84.5	747	661	754	680
SD	23.2	19.3	16.5	18.5	294	255	230	244
Median	83.7	84	100	82.5	715	601	718	620
サイクル 4								
N	42	18	6	111	35	15	6	97
Min	19	34.2	72.6	28.4	135	129	478	235
Max	430	137	124	156	956	927	944	982
Mean	94.4	85.3	96	86	625	622	689	594
SD	57.6	26	18.3	22.7	190	233	169	156
Median	88.2	81	95	85	594	626	676	601

薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析法により算出

a: サイクル 1 の AUC は AUC_{inf} , サイクル 4 は AUC_{last}

[参考データであり、個別レポートには含まれない]

表 2.7.2.5.2-3 薬物間相互作用に関する探索的な解析（TDM4370g 試験） 各併用薬グループにおける血漿中遊離型 DM1 の薬物動態パラメータ

	サイクル 1				サイクル 4			
	DM1 C _{max} (ng/mL)				DM1 C _{max} (ng/mL)			
	グループ 1 CYP3A Inhibitor	グループ 2 CYP3A Inducer	グループ 3 P-gP Inhibitor	グループ 4 Others	グループ 1 CYP3A Inhibitor	グループ 2 CYP3A Inducer	グループ 3 P-gP Inhibitor	グループ 4 Others
N	54	22	7	136	46	18	6	114
Min	0.94	0.80	4	0	0	2.49	4.70	0
Max	7.11	8.33	8.42	10.8	59.7	8.79	7.96	13.8
Mean	4.36	4.52	5.22	4.56	5.85	4.70	5.53	4.71
SD	1.34	1.64	1.81	1.65	8.34	1.38	1.24	2.03
Median	4.14	4.52	4.33	4.22	4.88	4.48	5.06	4.67

薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析法により算出

[参考データであり個別レポートには含まれない]

2.7.2.5.3 臨床薬理試験の一覧

臨床薬理試験から得られた薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3-1, 表 2.7.2.5.3-2 に示す。

表 2.7.2.5.3-1 T-DM1の薬物濃度データを得た臨床試験一覧（評価資料）

試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デ ザイン	対象	PK 例数	用法・用量	T-DM1の 薬物動態の概要	資料番号 <資料 区分>
単剤試験							
TDM3569g	I (Genentech)	用量漸増	HER2陽性転 移・再発乳癌 (化学療法及 びトラスツズ マブ既治療)	q3w 0.3 mg/kg : 3 0.6 mg/kg : 1 1.2 mg/kg : 1 2.4 mg/kg : 1 3.6 mg/kg : 15 4.8 mg/kg : 3 qw 1.2 mg/kg : 3 1.6 mg/kg : 3 2.0 mg/kg : 3 2.4 mg/kg : 16 2.9 mg/kg : 3	本剤 : 0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 3.6, 4.8 mg/kg q3w あるいは 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, 2.9 mg/kg qw	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) (N=1の場合は実測値) q3w 【0.3 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 1.3 (0.2) CL (mL/day/kg) : 21.2 (4.45) V_{ss} (mL/kg) : 35.7 (7.54) 【0.6 mg/kg】 (N=1) $t_{1/2}$ (day) : 1.3 CL (mL/day/kg) : 24.5 V_{ss} (mL/kg) : 43.8 【1.2 mg/kg】 (N=1) $t_{1/2}$ (day) : 1.3 CL (mL/day/kg) : 27.8 V_{ss} (mL/kg) : 51.8 【2.4 mg/kg】 (N=1) $t_{1/2}$ (day) : 2.2 CL (mL/day/kg) : 7.16 V_{ss} (mL/kg) : 30.7 【3.6 mg/kg】 (N=15) $t_{1/2}$ (day) : 3.1 (0.7) CL (mL/day/kg) : 12.7 (3.56) V_{ss} (mL/kg) : 58.4 (12.4) 【4.8 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 4.1 (0.7) CL (mL/day/kg) : 7.13 (0.125) V_{ss} (mL/kg) : 41.2 (6.20)	5.3.3.2-1 <評価>

試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デ ザイン	対象	PK 例数	用法・用量	T-DM1の 薬物動態の概要	資料番号 <資料 区分>
(続き)						qw 【1.2 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 2.3 (0.6) CL (mL/day/kg) : 15.9 (2.4) V_{ss} (mL/kg) : 47.5 (5.97) 【1.6 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 3.4 (0.8) CL (mL/day/kg) : 13.0 (3.4) V_{ss} (mL/kg) : 59.8 (16.6) 【2.0 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 3.1 (0.3) CL (mL/day/kg) : 11.8 (2.4) V_{ss} (mL/kg) : 51.0 (8.05) 【2.4 mg/kg】 (N=16) $t_{1/2}$ (day) : 3.3 (1.1) CL (mL/day/kg) : 13.1 (4.08) V_{ss} (mL/kg) : 55.4 (13.0) 【2.9 mg/kg】 (N=3) $t_{1/2}$ (day) : 2.9 (0.5) CL (mL/day/kg) : 14.0 (2.6) V_{ss} (mL/kg) : 57.7 (2.21)	
JO22591	I (中外)	用量漸増	HER2陽性転 移・再発乳癌 (化学療法及 びトラスツズ マブ既治療)	1.8 mg/kg : 1 2.4 mg/kg : 4 3.6 mg/kg : 5	本剤 1.8, 2.4, 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) (N=1の場合は実測値) 【1.8 mg/kg】 (N=1) $t_{1/2}$ (day) : 2.39 CL (mL/day/kg) : 12.9 V_{ss} (mL/kg) : 57.1 【2.4 mg/kg】 (N=4) $t_{1/2}$ (day) : 2.88 (0.317) CL (mL/day/kg) : 13.4 (6.34) V_{ss} (mL/kg) : 67.6 (20.3) 【3.6 mg/kg】 (N=5) $t_{1/2}$ (day) : 3.74 (1.15) CL (mL/day/kg) : 10.6 (1.26) V_{ss} (mL/kg) : 59.1 (6.62)	5.3.3.2-2 <評価>

試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	PK 例数	用法・用量	T-DM1の 薬物動態の概要	資料番号 <資料 区分>
TDM4258g	II (Genentech)	非盲検 単群	HER2陽性転移 性乳癌（化学 療法及び HER2標的療法 既治療）	112	本剤 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 3.53 (0.7) CL (mL/day/kg) : 8.51 (2.7) V_{ss} (mL/kg) : 28.4 (12.9)	5.3.5.2-1 <評価>
TDM4374g	II (Genentech)	非盲検 単群	HER2陽性転移 性乳癌（アン トラサイクリ ン系薬剤, タ キサン系薬 剤, カペシタ ビン, トラス ツズマブ及び ラパチニブ既 治療）	110	本剤 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 3.96 (0.964) CL (mL/day/kg) : 8.04 (2.97) V_{ss} (mL/kg) : 31.2 (10.9)	5.3.5.2-2 <評価>
JO22997	II (中外)	非盲検 単群	HER2陽性転 移・再発乳癌 （化学療法及 びトラスツズ マブ既治療）	32	本剤 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 3.62 (0.782) CL (mL/day/kg) : 10.3 (2.30) V_{ss} (mL/kg) : 54.9 (13.9)	5.3.5.2-3 <評価>
TDM4370g (EMILIA)	III (Roche/ Genentech)	無作為化 盲検	HER2陽性転移 性乳癌（タキ サン系薬剤及 びトラスツズ マブ既治療）	350	本剤 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 3.68 (0.886) CL (mL/day/kg) : 7.81(2.12) V_{ss} (mL/kg) : 29.5 (14.6)	5.3.5.1-1 <評価>

NCA : ノンコンパートメント解析

表 2.7.2.5.3-2 T-DM1の薬物濃度データを得た臨床試験一覧（参考資料）

試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	PK 例数	用法・用量	T-DM1の 薬物動態の概要	資料番号 <資料 区分>
単剤試験							
TDM4688g	II (Genentech)	非盲検単 群試験	HER2陽性転移 性乳癌（トラ スツズマブ既 治療）	51	本剤 3.6 mg/kg q3w <サイクル4に負荷用量840 mg, 以降のサイクルは維持用量 420 mg のペルツズマブを併用>	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 4.02 (0.938) CL (mL/day/kg) : 9.17 (3.03) V_{ss} (mL/kg) : 41.2 (24.5)	5.3.4.2-1 <参考>
TDM4450g	II (Roche/ Genentech)	非盲検 2群	HER2陽性転移 性乳癌（化学 療法未治療）	67	本剤 3.6 mg/kg q3w	T-DM1の PK パラメータ NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) $t_{1/2}$ (day) : 3.49 (0.743) CL (mL/day/kg) : 8.23 (3.95) V_{ss} (mL/kg) : 30.2 (21.3)	5.3.5.1-2 <参考>
併用試験							
TDM4373g (BO22495)	I/II (Roche/ Genentech)	非盲検用 量漸増試 験	HER2陽性転移 性乳癌（化学 療法及び HER2標的療法 既治療又は化 学療法未治 療）	67例	本剤 3.0, 3.6 mg/kg q3w ペルツズマブ 負荷用量840mg, 維持用量 420mg q3w	T-DM1の PK パラメータ ^a NCA 解析, サイクル1, Mean(SD) 一次治療例 (n=18) $t_{1/2}$ (day) : 3.97 (0.830) CL (mL/day/kg) : 8.11 (1.49) V_{ss} (mL/kg) : 35.3 (12.6) 既治療例 (n=42) $t_{1/2}$ (day) : 3.62 (0.670) CL (mL/day/kg) : 7.89 (2.16) V_{ss} (mL/kg) : 30.0 (8.05)	5.3.5.4-1 <参考>

NCA : モデルに依存しない解析

a: 本剤3.6 mg/kg 群におけるパラメータのみを記載

カドサイラ点滴静注用100 mg
カドサイラ点滴静注用160 mg
（トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え））
[HER2陽性手術不能又は再発乳癌]

第2部 （モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部癌治療共同研究グループ
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体2
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IRF	independent review facility	独立判定機関
ITT	intent to treat population	ITT の原則に基づく対象集団
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
SD	stable disease	病勢安定（不変）
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
TOI-PFB	Trial Outcome Index-Physical Functional Breast	—
TTF	time to treatment failure	治療成功期間

目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要.....	5
2.7.3.1.1.1 TDM4370g 試験.....	5
2.7.3.1.1.2 TDM4258g 試験.....	5
2.7.3.1.1.3 TDM4374g 試験.....	6
2.7.3.1.1.4 JO22997 試験.....	6
2.7.3.1.1.5 TDM4450g 試験.....	6
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較.....	7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.3.2.1 TDM4370g 試験.....	9
2.7.3.2.2 TDM4258g 試験.....	10
2.7.3.2.3 TDM4374g 試験.....	10
2.7.3.2.4 JO22997 試験.....	10
2.7.3.2.5 TDM4450g 試験.....	11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	12
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	12
2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準.....	12
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性.....	14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	16
2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）.....	16
2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）.....	22
2.7.3.3.2.3 奏効率.....	25
2.7.3.3.2.4 奏効期間.....	28
2.7.3.3.2.5 臨床的有用率.....	30
2.7.3.3.2.6 治療成功期間（TTF）.....	32
2.7.3.3.2.7 症状悪化までの期間.....	33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....	35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	43
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性.....	43
2.7.3.6 参考文献.....	43

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

今回承認申請する効能・効果「HER2陽性手術不能又は再発乳癌」に対するトラスツズマブエムタンシン（遺伝子組換え）（以下、本剤）の有効性は、HER2陽性の転移・再発乳癌（化学療法及びトラスツズマブ既治療）を対象とした海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997 試験）から得られた結果に基づき、評価した。

また、参考として、HER2陽性の転移・再発乳癌（化学療法未治療）を対象とした海外の第 II 相臨床試験（TDM4450g 試験）の有効性に関しては、「2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要」及び「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

これらの有効性の評価及び参考に用いた5試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性の評価及び参考に用いた試験一覧

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験方法	対象	登録 例数	治療群	主要評価 項目	資料番号 <資料区分>
海外	TDM4370g / BO21977 (EMILIA)	III (Genentech / Roche)	ランダム化 非盲検 2群	HER2陽性転移性乳癌 (タキサン系薬剤及び トラスツズマブ既治療)	991	本剤群 カペシタビン + ラパチニブ群	PFS OS 安全性	5.3.5.1-1 <評価>
	TDM4258g	II (Genentech)	単群	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法及び HER2 標的療法既治療)	112	本剤群	奏効率	5.3.5.2-1 <評価>
	TDM4374g	II (Genentech)	単群	HER2陽性転移性乳癌 (アントラサイクリン 系薬剤、タキサン系薬剤、 カペシタビン、トラスツズマブ及びラパチニブ既治療)	110	本剤群	奏効率	5.3.5.2-2 <評価>
	TDM4450g / BO21976	II (Genentech / Roche)	ランダム化 非盲検 2群	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法未治療)	137	本剤群 ドセタキセル + トラスツズマブ群	PFS	5.3.5.1-2 <参考>
国内	JO22997	II (中外)	単群	HER2陽性転移・再発乳癌 (化学療法及びトラスツズマブ既治療)	76	本剤群	奏効率	5.3.5.2-3 <評価>

PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 TDM4370g 試験

タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する、HER2陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者（予定被験者数：980例）を対象に、カペシタビン + ラパチニブ併用療法を対照群として、本剤の有効性及び安全性を検討することを主目的としたランダム化非盲検第 III 相臨床試験が海外213施設（26カ国）で実施された。

用法・用量は、本剤群では、3週間を1サイクルとして、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。また、カペシタビン + ラパチニブ群では、3週間を1サイクルとして、カペシタビン 2000 mg/m²/日を2週間経口投与・1週間休薬、ラパチニブ 1250 mg/日を3週間経口投与した。病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで投与継続を可能とした。割付調整因子は、地域（米国、西欧州、その他）、切除不能な局所進行又は転移性乳癌に対する化学療法のレジメン数（0-1, 2以上）、内臓病変の有無とし、本剤群とカペシタビン + ラパチニブ群に1:1の比で被験者をランダムに割り付けた。

主要評価項目は、無増悪生存期間（以下、PFS）（独立判定委員会評価（以下、IRC 評価））、全生存期間（以下、OS）とした。副次的評価項目は、PFS（治験責任医師評価）、奏効率（IRC 評価、治験責任医師評価）、奏効期間（IRC 評価、治験責任医師評価）、臨床的有用率（IRC 評価、治験責任医師評価）、治療成功期間（以下、TTF）とした。患者報告アウトカムとして、Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Trial Outcome Index-Physical Functional Breast（以下、FACT-B TOI-PFB）スコアの5ポイント以上の減少までの期間と定義した Time to symptom progression（以下、症状悪化までの期間）を評価した。

PFS の目標イベント数は、カペシタビン + ラパチニブ群に対する本剤群の PFS（IRC 評価）に関するハザード比が0.75（カペシタビン + ラパチニブ群の中央値が6.2カ月、本剤群の中央値が8.3カ月に相当）と仮定すると、両側5%水準で90%の検出力を確保するには約508イベントが必要であった。また、OS の目標イベント数は、カペシタビン + ラパチニブ群に対する本剤群の OS に関するハザード比が0.8（カペシタビン + ラパチニブ群の中央値が17.2カ月、本剤群の中央値が21.5カ月に相当）と仮定すると、両側5%水準で80%の検出力を確保するには約632イベントが必要であった。これらの必要イベント数を集積するために目標被験者数を980例と設定した。

なお、主要評価項目は、治験開始時は PFS（IRC 評価）であったが、米国食品医薬品庁（FDA）との協議を踏まえ、副次的評価項目であった OS を主要評価項目として追加する治験実施計画書の改訂を行い、設定した OS の仮説に従って、目標被験者数を580例から980例に変更した。OS に関しては、PFS の最終解析時に中間解析として評価した。試験全体での第一種の過誤確率を名義の両側5%水準にコントロールするために、本剤群が PFS で統計的に優れることが示された場合に限り OS の仮説検定を検証的な位置づけで実施する階層的な仮説構造とすること、及び有意水準の導出にあたって O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数を用いることを事前に治験実施計画書に規定した。

2.7.3.1.1.2 TDM4258g 試験

転移性乳癌に対する化学療法の治療歴を有する、HER2標的療法施行中に病勢進行した HER2陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者（予定被験者数：100例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討することを主目的とした単群第 II 相臨床試験が米国32施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで、最長1年間投与可能とした。

主要評価項目は、奏効率（IRF 評価）とした。副次的評価項目は、奏効率（治験責任医師評価）、奏効期間（IRF 評価、治験責任医師評価）、PFS（IRF 評価、治験責任医師評価）とし

た。

2.7.3.1.1.3 TDM4374g 試験

アントラサイクリン系薬剤，タキサン系薬剤，カペシタビン，トラスツズマブ，ラパチニブの治療歴を有する HER2陽性の転移性乳癌患者（予定被験者数：100例）を対象に，本剤の有効性，安全性及び忍容性を検討することを主目的とした単群第 II 相臨床試験が米国44施設で実施された。

用法・用量は，3週間を1サイクルとして，本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで投与継続を可能とした。

主要評価項目は，奏効率（IRF 評価）とした。副次的評価項目は，奏効率（治験責任医師評価），奏効期間（IRF 評価，治験責任医師評価），PFS（IRF 評価，治験責任医師評価），臨床的有用率（IRF 評価，治験責任医師評価）とした。また，探索的に症状悪化までの期間も評価した。

2.7.3.1.1.4 JO22997試験

転移性乳癌に対する化学療法の治療歴を有する，トラスツズマブ施行中又は施行後に病勢進行した HER2陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌患者（予定被験者数：70例）を対象に，本剤の有効性，安全性及び薬物動態を検討することを主目的とした単群第 II 相臨床試験が国内29施設で実施された。

用法・用量は，3週間を1サイクルとして，本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで投与継続を可能とした。

主要評価項目は，奏効率（効果判定委員会評価）とした。副次的評価項目は，奏効率（治験責任医師評価），PFS（効果判定委員会評価，治験責任医師評価），OS，臨床的有用率（効果判定委員会評価，治験責任医師評価）とした。また，探索的に奏効期間も評価した。

2.7.3.1.1.5 TDM4450g 試験

転移性乳癌に対する化学療法の治療歴がない，HER2陽性の局所進行又は転移性乳癌患者（予定被験者数：120例）を対象に，トラスツズマブ + ドセタキセル併用療法を対照群として，本剤の有効性及び安全性を検討することを主目的としたランダム化非盲検第 II 相臨床試験が海外65施設（14カ国）で実施された。

用法・用量は，本剤群では，3週間を1サイクルとして，本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。トラスツズマブ + ドセタキセル群では，3週間を1サイクルとして，トラスツズマブは初回用量 8 mg/kg，維持用量 6 mg/kg，ドセタキセルは75 mg/m²又は100 mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで投与継続を可能とした。割付調整因子は，地域（米国，米国以外），トラスツズマブによる術後補助化学療法の有無，無病期間（24カ月以内，24カ月超）とし，本剤群とトラスツズマブ + ドセタキセル群に1:1の比で被験者をランダムに割り付けた。なお，トラスツズマブ + ドセタキセル群では，病勢進行後に本剤のクロスオーバーを認めることとした。

主要評価項目は，PFS（治験責任医師評価）とした。副次的評価項目は，OS，1年生存割合，奏効率（治験責任医師評価），奏効期間（治験責任医師評価），臨床的有用率（治験責任医師評価），症状悪化までの期間とした。

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

HER2陽性の転移・再発乳癌に対する本剤の有効性に関して、評価に用いた臨床試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1.2-1に示す。

表 2.7.3.1.2-1 有効性評価に用いた臨床試験の主な試験デザイン

	TDM4370g	TDM4258g	TDM4374g	JO22997
フェーズ	第 III 相	第 II 相	第 II 相	第 II 相
対象患者	タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療の HER2 陽性の切除不能な局所進行及び転移性乳癌	化学療法及び HER2 標的療法既治療の HER2 陽性の治療不能な局所進行及び転移性乳癌	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、カペシタビン、トラスツズマブ、ラパチニブ既治療の HER2 陽性の転移性乳癌	化学療法及びトラスツズマブ既治療の HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌
盲検化・治療群	ランダム化非盲検2群 ・本剤群（単剤） ・カペシタビン＋ラパチニブ群	非盲検単群 ・本剤群（単剤）	非盲検単群 ・本剤群（単剤）	非盲検単群 ・本剤群（単剤）
本剤の用法・用量	3.6 mg/kg/3週 （点滴静注）	3.6 mg/kg/3週 （点滴静注）	3.6 mg/kg/3週 （点滴静注）	3.6 mg/kg/3週 （点滴静注）
本剤の投与期間	病勢進行，又は忍容できない有害事象の発現まで投与。	病勢進行，又は忍容できない有害事象の発現まで投与。	病勢進行，又は忍容できない有害事象の発現まで投与。	病勢進行，又は忍容できない有害事象の発現まで投与。
本剤の減量基準	1回目：3.0 mg/kg 2回目：2.4 mg/kg	1回目：3.0 mg/kg 2回目：2.4 mg/kg	1回目：3.0 mg/kg 2回目：2.4 mg/kg	1回目：3.0 mg/kg 2回目：2.4 mg/kg
予定被験者数	980例	100例	100例	70例
主要評価項目	PFS（IRC 評価），OS	奏効率（IRF 評価）	奏効率（IRF 評価）	奏効率（効果判定委員会評価）
主要評価項目の定義	PFS：ランダム化から PD 又は理由を問わない死亡の早い日までの期間 OS：ランダム化から理由を問わない死亡までの期間	奏効率：解析対象集団の奏効例（CR と PR の合計）の割合	奏効率：解析対象集団の奏効例（CR と PR の合計）の割合	奏効率：解析対象集団の奏効例（CR と PR の合計）の割合
主要評価項目の主要解析集団	ITT 集団	有効性評価可能集団	治験薬投与集団	ITT 集団
有効性の副次的評価項目	PFS（治験責任医師評価），奏効率（IRC 評価，治験責任医師評価），奏効期間（IRC 評価，治験責任医師評価），臨床的有用率（IRC 評価，治験責任医師評価），TTF	奏効率（治験責任医師評価），奏効期間（IRF 評価，治験責任医師評価），PFS（IRF 評価，治験責任医師評価）	奏効率（治験責任医師評価），奏効期間（IRF 評価，治験責任医師評価），PFS（IRF 評価，治験責任医師評価），臨床的有用率（IRF 評価，治験責任医師評価）	奏効率（治験責任医師評価），PFS（効果判定委員会評価，治験責任医師評価），OS，臨床的有用率（効果判定委員会評価，治験責任医師評価）
腫瘍評価方法	RECIST（2000年）	RECIST（2000年）	RECIST（2000年）	RECIST（ver. 1.1）
腫瘍評価頻度	6週間ごと	2サイクルごと	6週間ごと	2サイクルごと又は42日間ごと

(1) 対象患者

上記の4試験では、各試験間で対象患者の定義の詳細に違いはあるものの、化学療法及び HER2 標的療法の治療歴を有する HER2 陽性の転移性乳癌を対象とした。ただし、TDM4370g 試験では、ラパチニブ＋カペシタビン併用療法を対照群としたため、ラパチニブ又はカペシ

タビンの治療歴を有する患者は除外した。

上記の臨床試験の選択基準及び除外基準は、「2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準」に記載した。

(2) 盲検化・治療群

第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）は、本剤群とラパチニブ + カペシタビン併用群の2群を比較するランダム化非盲検試験であり、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験）は、本剤の非盲検単群試験である。

(3) 投与方法

いずれの試験も、病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで、本剤3.6 mg/kg を3週間間隔で点滴静注した。なお、治験実施計画書に従い、必要に応じて、本剤を3.0 mg/kg, 2.4 mg/kg に減量して投与した。本剤の投与中止、減量、延期に関する基準の詳細は、「2.7.4.1.1.3 投与延期基準及び投与調節・中止基準」に記載した。

(4) 主要評価項目

第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では、主要評価項目を PFS（IRC 評価）及び OS とした。海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験, TDM4374g 試験）では、主要評価項目を奏効率（IRF 評価）とし、国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では、主要評価項目を奏効率（効果判定委員会評価）とした。

(5) 腫瘍評価

いずれの試験でも、RECIST を用いて腫瘍評価を行ったが、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）及び第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験, TDM4374g 試験）では RECIST（2000年）を、国内の第 II 相臨床試験では RECIST（ver. 1.1）を用いた。国内外の臨床試験で用いた RECIST のバージョンは異なっていたが、RECIST（2000年）と RECIST（ver. 1.1）のバージョンの違いは、有効性評価結果の解釈に大きな影響は与えないと考えられた。

評価頻度は、TDM4258g 試験では2サイクルごと、TDM4374g 試験では6週間ごと、JO22997試験では2サイクルごと又は42日間ごとであり、いずれの試験も同様であった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 TDM4370g 試験

TDM4370g 試験に登録された991例全例（カペシタビン + ラパチニブ群496例，本剤群495例）が ITT 集団として，有効性解析対象とされた。

主要評価項目である PFS（IRC 評価）の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が6.4カ月（95%信頼区間（以下，95%CI）：5.68～7.06カ月），本剤群が9.6カ月（95%CI：8.25～10.64カ月）であり，PFS の有意な延長が認められた（ハザード比：0.650 [95%CI：0.549～0.771]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。また，もう一方の主要評価項目である OS は，PFS（IRC 評価）で本剤の優越性が検証されたため，事前に治験実施計画書で規定した階層仮説構造に従って，正式な中間解析として評価した。OS の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が23.3カ月（95%CI：20.93カ月～推定不能），本剤群は推定不能（95%CI：26.32カ月～推定不能）であり，事前に設定した早期有効中止基準（ハザード比の点推定値 0.617以下，又は層別 log-rank 検定の P 値 0.0003以下）を満たさなかったが，OS を延長する傾向が認められた（ハザード比：0.621 [95%CI：0.475～0.813]，層別 log-rank 検定：P = 0.0005）。

更に，PFS の最終解析時に OS の強い延長傾向が認められたため，患者への倫理的配慮から，各規制当局との議論を踏まえ，目標イベント数である632イベントのうち少なくとも50%のイベントが発生した時点で追加の中間解析が実施された。この時点での OS の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が25.1カ月（95%CI：22.74～27.96カ月），本剤群は30.9カ月（95%CI：26.81～34.27カ月）であり，事前に設定した早期有効中止基準（ハザード比の点推定値 0.727以下，又は層別 log-rank 検定の P 値 0.0037以下）を満たしたため，OS の有意な延長が確認された（ハザード比：0.682 [95%CI：0.548～0.849]，層別 log-rank 検定：P = 0.0006）。

副次的評価項目である PFS（治験責任医師評価）の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が5.8カ月（95%CI：5.59～6.93カ月），本剤群が9.4カ月（95%CI：7.49～10.78カ月）であり本剤群が有意に長かった（ハザード比：0.658 [95%CI：0.560～0.774]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。

奏効率（IRC 評価）は，カペシタビン + ラパチニブ群が30.8%（95%CI：26.3～35.7%），本剤群が43.6%（95%CI：38.6～48.6%）であり，本剤群が有意に高かった（Mantel-Haenszel カイ二乗検定：P = 0.0002）。また，奏効率（治験責任医師評価）は，カペシタビン + ラパチニブ群が34.8%（95%CI：30.3～39.5%），本剤群が47.8%（95%CI：43.0～52.6%）であり，本剤群が有意に高かった（Mantel-Haenszel カイ二乗検定：P = 0.0001）。

TTF の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が5.8カ月（95%CI：5.52～6.31カ月），本剤群が7.9カ月（95%CI：6.41～9.00カ月）であり，本剤群が有意に長かった（ハザード比：0.703 [95%CI：0.602～0.820]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。症状悪化までの期間の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が4.6カ月（95%CI：4.14～5.78カ月），本剤群が7.1カ月（95%CI：5.59～8.44カ月）であり，本剤群が有意に長かった（ハザード比：0.796 [95%CI：0.667～0.951]，層別 log-rank 検定：P = 0.0121）。

奏効期間（IRC 評価）の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が6.5カ月（95%CI：5.45～7.16カ月），本剤群が12.6カ月（95%CI：8.38～20.76カ月）であった。また，奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が7.2カ月（95%CI：5.65～8.31カ月），本剤群が11.7カ月（95%CI：8.54～16.26カ月）であった。

臨床的有用率（IRC 評価）は，カペシタビン + ラパチニブ群が44.2%（95%CI：39.2～49.2%），本剤群が58.2%（95%CI：53.3～63.1%）であった。また，臨床的有用率（治験責任医師評価）は，カペシタビン + ラパチニブ群が48.2%（95%CI：43.4～53.1%），本剤群が61.0%（95%CI：56.3～65.7%）であった。

2.7.3.2.2 TDM4258g 試験

TDM4258g 試験に登録された112例全例に本剤が投与され、最終症例登録12カ月後のデータカットオフ時点の解析では、有効性評価が可能であった108例を有効性の主要な解析対象集団とした。

主要評価項目である奏効率（IRF 評価）は、26.9%（95%CI：19.2～35.8%）であり、95%CIの下限は、事前に設定した閾値である14%を上回った。

副次的評価項目である奏効率（治験責任医師評価）は、38.9%（95%CI：29.7～48.5%）であった。奏効期間（IRF 評価）の中央値は、推定不能（95%CI：6.2カ月～推定不能）、奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、9.4カ月（95%CI：7.0カ月～推定不能）であった。

PFS（IRF 評価）の中央値は、4.6カ月（95%CI：3.9～8.6カ月）、PFS（治験責任医師評価）の中央値は、4.6カ月（95%CI：4.1～6.0カ月）であった。

なお、TDM4258g 試験では、副次的評価項目として臨床的有用率を設定していなかったが、探索的に検討した結果、臨床的有用率（IRF 評価）は、40.7%（95%CI：31.8～50.6%）、臨床的有用率（治験責任医師評価）は、46.3%（95%CI：36.7～56.2%）であった。

2.7.3.2.3 TDM4374g 試験

TDM4374g 試験に登録された110例全例に本剤が投与され、本剤が投与された110例を有効性の主要な解析対象とした。

主要評価項目である奏効率（IRF 評価）は、32.7%（95%CI：24.1～42.1%）であり、95%CIの下限は、事前に設定した閾値である14%を上回った。

副次的評価項目である奏効率（治験責任医師評価）も、IRF 評価と同様に、32.7%（95%CI：24.1～42.1%）であった。奏効期間（IRF 評価）の中央値は、推定不能（95%CI：4.6カ月～推定不能）、奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、9.7カ月（95%CI：6.6カ月～推定不能）であった。

PFS（IRF 評価）の中央値は、6.9カ月（95%CI：4.2～9.5カ月）、PFS（治験責任医師評価）の中央値は、5.5カ月（95%CI：4.1～7.5カ月）であった。

臨床的有用率（IRF 評価）は、48.2%（95%CI：38.8～57.9%）、臨床的有用率（治験責任医師評価）は、46.4%（95%CI：37.1～56.1%）であった。

2.7.3.2.4 JO22997試験

JO22997試験に登録された76例の内73例に本剤が投与され、本剤が投与された73例を有効性の主要な解析対象とした。

主要評価項目である奏効率（効果判定委員会評価）は、38.4%（90%CI：28.8～48.6%）であり、90%CI の下限は事前に設定した閾値である20%を上回ったため、奏効率が少なくとも20%以上であることが期待された。

副次的評価項目である奏効率（治験責任医師評価）は、28.8%（90%CI：20.2～38.7%）であった。

PFS（効果判定委員会評価）の中央値は、5.6カ月（95%CI：4.6～8.2カ月）、PFS（治験責任医師評価）の中央値は、6.7カ月（95%CI：5.3～9.6カ月）であった。

治験期間中の死亡例は認められなかったため、推定された OS の精度は不十分であり、評価は困難であった。

臨床的有用率（効果判定委員会評価）は、45.2%（95%CI：33.5～57.3%）であり、臨床的有用率（治験責任医師評価）も同様であった。

なお、探索的に検討した奏効期間の中央値は、効果判定委員会評価及び治験責任医師評価ともに、推定不能であった。

2.7.3.2.5 TDM4450g 試験

本試験に登録された137例（本剤群 67例，トラスツズマブ + ドセタキセル群 70例）を有効性の主要な解析対象とした。なお，OS 以外の評価項目は，2010年11月にカットオフしたデータで，OS については，最終症例登録から約24カ月後の2011年8月にカットオフしたデータで解析した。

主要評価項目である PFS（治験責任医師評価）の中央値は，トラスツズマブ + ドセタキセル群が9.2カ月（95%CI：8.2～11.2カ月），本剤群が14.2カ月（95%CI：10.6カ月～推定不能）であり，有意水準5%で PFS の有意な延長が認められた（ハザード比：0.594 [95%CI：0.364～0.968]，層別 log-rank 検定：P = 0.0353）（5.3.5.1-2 Table 14.2/3 (Page 240) 参照）。

副次的評価項目である OS の中央値は，本剤群及びトラスツズマブ + ドセタキセル群で推定不能であったが，ハザード比の推定値は1.059（95%CI：0.477～2.352）であり，OS の延長傾向は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.2/6 (Page 249) 参照）。ただし，イベント数が極めて少なく，かつトラスツズマブ + ドセタキセル群では病勢進行後に本剤のクロスオーバーを認めているため，OS の解釈には留意が必要である。

奏効率（治験責任医師評価）は，トラスツズマブ + ドセタキセル群が58.0%（95%CI：45.5～69.2%），本剤群が64.2%（95%CI：51.8～74.8%）であった（Pearson カイ二乗検定：P = 0.458）（5.3.5.1-2 Table 14.2/9 (Page 246) 参照）。奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は，トラスツズマブ + ドセタキセル群が9.5カ月（95%CI：6.6～10.6カ月），本剤群は推定不能であった（5.3.5.1-2 Table 14.2/10 (Page 247) 参照）。臨床的有用率（治験責任医師評価）は，トラスツズマブ + ドセタキセル群が81.2%（95%CI：70.7～89.1%），本剤群が74.6%（95%CI：63.2～84.2%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2/9 (Page 246) 参照）。症状悪化（FACT-B TOI-PFB スコア5ポイント以上の減少）までの期間は，トラスツズマブ + ドセタキセル群が3.5カ月（95%CI：2.1～6.5カ月），本剤群が7.5カ月（95%CI：4.2～15.1カ月）であった（ハザード比：0.576 [95%CI：0.359～0.924]）（5.3.5.1-2 Table 14.2/30 (Page 277) 参照）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

HER2陽性の転移・再発乳癌を対象とした海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997 試験）に関して、試験対象集団及び標本集団の比較を2.7.3.3.1に、全有効性試験の結果の比較検討を2.7.3.3.2に、部分集団における結果の比較を2.7.3.3.3に記載した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）に関して、主な選択基準を表 2.7.3.3.1.1-1に、主な除外基準を表 2.7.3.3.1.1-2に示す。

国内外の第 II 相臨床試験（JO22997試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）では、概ね同様の前治療歴、年齢、PS、既往歴、合併症の患者を対象とした。

表 2.7.3.3.1.1-1 主な選択基準（TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、JO22997試験）

	TDM4370g	TDM4258g	TDM4374g	JO22997
診断	組織学的又は細胞学的に確定した乳癌	組織学的に確定した乳癌	組織学的に確定した乳癌	組織学的又は細胞学的に確定した乳癌
HER2検査	中央測定機関にて FISH ≥ 2 又は IHC 3+	医療機関にて FISH 陽性又は IHC 3+	医療機関にて FISH 陽性又は IHC 3+	医療機関にて FISH 陽性又は IHC 3+
転移再発病変に対する治療歴	—	1種類以上の化学療法	・2レジメン以上の化学療法 ・トラスツズマブ、ラパチニブを含む、2種類以上の HER2標的療法	1種類以上の化学療法
乳癌に対する治療歴	・トラスツズマブ ・タキサン系薬剤 （カペシタビン又はラパチニブの治療歴のある患者は登録不可）	・HER2標的療法	・トラスツズマブ ・ラパチニブ ・アントラサイクリン系薬剤 ・タキサン系薬剤 ・カペシタビン	・トラスツズマブ
病変	測定可能 and/or 測定不能	測定可能	測定可能	測定可能
年齢	18歳以上	18歳以上	18歳以上	20歳以上
ECOG PS	0-1	0-2	0-2	0-2

表 2.7.3.3.1.1-2 主な除外基準（TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験）

	TDM4370g	TDM4258g	TDM4374g	JO22997
既往歴	・症候性うっ血性心不全又は治療を要する重篤な心不整脈 ・心筋梗塞又は不安定狭心症（ランダム化前6カ月以内）	・重大な心疾患, 不安定狭心症, うっ血性心不全, 心筋梗塞, 治療を要する心室性不整脈	・心筋梗塞（登録前6カ月以内） ・症候性うっ血性心不全（NYHA 分類 II～IV）	・不安定狭心症, うっ血性心不全, 心筋梗塞, 又は薬物療法を要する心室性不整脈（登録前6カ月以内）
合併症	・進行癌に伴う又は持続的な酸素投与が必要な安静時呼吸困難 ・Grade 3以上の末梢神経障害	・Grade 3以上の末梢神経障害	・治療を要する不安定な心室性不整脈 ・不安定狭心症 ・進行癌に伴う又は持続的な酸素投与が必要な重度の安静時呼吸困難 ・Grade 3以上の末梢神経障害	・NYHA 分類 II～IV, 又は Grade 3以上に該当する心機能障害 ・コントロール不良の高血圧症 ・日常生活のための補助的酸素投与 ・Grade 3以上の末梢神経障害
LVEF	50%未満	50%未満又は正常下限未満	50%未満	50%未満
前トラスツズマブ治療時の有害事象	・Grade 3以上の infusion reaction 等の過敏症	・Grade 3以上の過敏症 ・直近のトラスツズマブ投与時の Grade1以上の過敏症 ・過敏症予防のための長時間トラスツズマブ点滴（30分超）が継続的に必要 ・有害事象によるトラスツズマブの投与中止	・LVEF 低下（40%未満） ・症候性うっ血性心不全 ・Grade 3以上の infusion reaction 等の過敏症	・Grade 3以上の過敏症反応 ・有害事象によるトラスツズマブの投与中止
累積ドキソルビシン用量	—	360 mg/m ² 超	500 mg/m ² 超	500 mg/m ² 超
脳転移	・未治療, 症候性又は症状コントロールの治療を要する脳転移 ・脳転移に対する放射線療法, 手術, 又は症状コントロールのための治療歴（ステロイドを含む）（ランダム化前2カ月以内）	・未治療又は症候性の脳転移 ・脳転移に対する放射線療法又は手術（試験開始前3カ月以内） ・脳転移に対する局所療法後, 脳における病勢進行を示す画像やその他の徴候 ・副腎皮質ステロイド未使用で脳転移の無症状継続が登録前4週間未満	・未治療, 症候性又は症状コントロールの治療を要する脳転移 ・脳転移に対する放射線療法, 手術, 又は症状コントロールのための治療歴（試験開始前2カ月以内）	・未治療又は登録時点で治療が必要な脳転移 ・脳転移の症状（登録前60日以内） ・脳転移に係わる治療歴（副腎皮質ステロイド等を含む）（登録前60日以内） ・脳転移に対する局所療法後, 脳における病勢進行を示す画像やその他の徴候

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

(1) 人口統計学的特性

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）の有効性の主要な解析対象に関して、人口統計学的特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.3.3.1.2-1に示す。なお、TDM4258g 試験は、有効性の主要な解析対象108例における人口統計学的特性の集計を行っていないため、本剤が投与された112例における集計を掲載した。

いずれの試験でも、概ね同様な年齢の患者が登録された。海外の臨床試験（TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）では、登録された患者のほとんどが白人であり、TDM4370g 試験では、アジア人が20%に近い割合を占めた。

表 2.7.3.3.1.2-1 人口統計学的特性の比較（TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、JO22997試験）

	TDM4370g		TDM4258g	TDM4374g	JO22997
	カベンタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	本剤群 (112例)	本剤群 (110例)	本剤群 (73例)
年齢（歳） 中央値 範囲	53.0 24–83	53.0 25–84	54.5 33–82	52.5 34–77	58.0 36–82
性別					
女性	492 (99.2%)	494 (99.8%)	111 (99.1%)	108 (98.2%)	73 (100%)
男性	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	–
人種					
白人	374 (75.4%)	358 (72.3%)	101 (90.2%)	93 (84.5%)	—
黒人	21 (4.2%)	29 (5.9%)	9 (8.0%)	10 (9.1%)	
アジア又は太平洋諸島系	–	–	2 (1.8%)	2 (1.8%)	
アジア人	86 (17.3%)	94 (19.0%)	–	–	
ハワイ又は太平洋諸島系	3 (0.6%)	1 (0.2%)	–	1 (0.9%)	
ヒスパニック系	–	–	0 (0%)	–	
米国インディアン又はア ラスカ先住民	7 (1.4%)	6 (1.2%)	–	–	
その他	–	–	0 (0%)	–	
Not Available	5 (1.0%)	7 (1.4%)	–	4 (3.6%)	

[5.3.5.1-1 Table 13, 5.3.5.2-1 Table 14.1/7, 5.3.5.2-2 Table 14.1/6, 5.3.5.2-3 表15.1-4を改変]

(2) ベースライン時の疾患特性

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）の有効性の主要な解析対象に関して、ベースライン時の疾患特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。なお、TDM4258g 試験は、有効性の主要な解析対象108例におけるベースライン時の疾患特性の集計を行っていないため、本剤が投与された112例における集計を掲載した。

国内外の第 II 相臨床試験（JO22997試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）では、前治療の抗癌剤数やタキサン系薬剤の治療を受けた割合から、概ね同様な前治療歴を有する患者が登録されたと考えられる。国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）と比べて、PS が良好な患者が登録された。

表 2.7.3.3.1.2-2 ベースライン時の疾患特性の比較（TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, J022997試験）

	TDM4370g		TDM4258g	TDM4374g	J022997
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	本剤群 (112例)	本剤群 (110例)	本剤群 (73例)
ECOG PS ^{*1}					
0	312 (63.9%)	299 (60.6%)	60 (53.6%)	54 (49.1%)	61 (83.6%)
1	176 (36.1%)	194 (39.4%)	43 (38.4%)	53 (48.2%)	10 (13.7%)
2	—	—	8 (7.1%)	3 (2.7%)	2 (2.7%)
3	—	—	1 (0.9%)	0 (0%)	—
HER2（医療機関） ^{*2}					
IHC 3+ and FISH+	415 (83.7%)	394 (79.6%)	30 (26.8%)	26 (23.6%)	4 (5.5%)
IHC 3+ and FISH-	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	—
IHC 3+ and FISH 不明	16 (3.2%)	25 (5.1%)	37 (33.0%)	50 (45.5%)	51 (69.9%)
IHC 0/1/2 and FISH+	—	—	21 (18.8%)	13 (11.8%)	14 (19.2%)
IHC 2 and FISH+	56 (11.3%)	61 (12.3%)	—	—	—
IHC 1 and FISH+	2 (0.4%)	7 (1.4%)	—	—	—
IHC 0 and FISH+	2 (0.4%)	0 (0%)	—	—	—
IHC 不明 and FISH+	1 (0.2%)	7 (1.4%)	24 (21.4%)	20 (18.2%)	4 (5.5%)
HER2 normal	—	—	0 (0%)	1 (0.9%)	—
HER2（中央測定機関）					
陽性	496	495	74	77	64
陰性	—	—	21	15	8
不明	—	—	—	—	1
ER 及び PgR					
ER+ and PgR+	155 (31.3%)	176 (35.6%)	33 (29.5%)	30 (27.3%)	25 (34.2%)
ER+ and PgR-	86 (17.3%)	79 (16.0%)	17 (15.2%)	21 (19.1%)	8 (11.0%)
ER- and PgR+	15 (3.0%)	23 (4.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	6 (8.2%)
ER- and PgR-	224 (45.2%)	202 (40.8%)	56 (50.0%)	51 (46.4%)	34 (46.6%)
ER- and PgR 不明	1 (0.2%)	1 (0.2%)	—	—	—
ER+ and PgR 不明	7 (1.4%)	4 (0.8%)	—	—	—
不明	8 (1.6%)	10 (2.0%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	—
転移乳癌の治療歴					
有	438 (88.3%)	435 (87.9%)	—	—	—
無	58 (11.7%)	60 (12.1%)	—	—	—
転移乳癌の抗癌剤数 ^{*3}					
平均	—	—	5.9	6.9	6.1
中央値	3.0	3.0	5.0	7.0	6.0
範囲	1-14	1-12	1-17	3-17	0-12
すべての抗癌剤数					
平均	—	—	8.3	9.0	8.5
中央値	5.0	5.0	8.0	8.5	9.0
範囲	2-14	2-18	2-19	5-19	2-14
アントラサイクリン系薬 剤の治療歴					
有	302 (60.9%)	303 (61.2%)	79 (70.5%)	110 (100%)	50 (68.5%)
無	—	—	33 (29.5%)	0 (0%)	23 (31.5%)
タキサン系薬剤の治療歴					
有	494 (99.6%)	493 (99.6%)	94 (83.9%)	109 (99.1%)	64 (87.7%)
無	—	—	18 (16.1%)	1 (0.9%)	9 (12.3%)
カペシタビンの治療歴					
有	—	—	74 (66.1%)	110 (100%)	54 (74.0%)
無	—	—	38 (33.9%)	0 (0%)	19 (26.0%)
ラパチニブの治療歴					
有	—	—	67 (59.8%)	110 (100%)	43 (58.9%)
無	—	—	—	0 (0%)	30 (41.1%)

*1：TDM4370g 試験は、ベースライン時の PS が欠測であった患者を除く、カペシタビン + ラパチニブ群488例、本剤群493例を解析対象とした。

*2：TDM4370g 試験は、中央測定機関による評価。

*3：TDM4370g 試験は、転移乳癌に対する抗癌剤の治療歴を有する患者（カペシタビン + ラパチニブ群438例、本剤群435例）での転移乳癌の抗癌剤数。

[5.3.5.1-1 Table 13, Table her2 (Page 451), Table 14, Table 15, 5.3.5.2-1 Table 18, Table 14.1/7, Table 14.1/8, Table 14.1/9, Table 14.1/10, 5.3.5.2-2 Table 21, Table 14.1/6, Table 14.1/7, Table 14.1/8, Table 14.1/9, 5.3.5.2-3 表15.1-4, 表15.1-12を改変]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）

PFS に関して、第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では主要評価項目として、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では副次的評価項目として解析した。TDM4374g 試験では、最終症例登録9カ月後のデータカットオフ時点で解析を行った（最終症例登録6カ月後のデータカットオフ時点では未実施）。

なお、PFS の定義は、TDM4370g 試験では、ランダム化から PD 又は理由を問わない死亡の早い日までの期間とした。イベントが発生していない患者は最終腫瘍評価日で、ベースライン時以降の腫瘍評価がない患者はランダム化実施日 + 1日で、追跡不能となった患者は PD が認められていない最終の腫瘍評価日で打ち切りとした。ただし、PD 前に治験実施計画書の規定外の癌治療を受けた患者は、規定外の癌治療開始日で打ち切りとしなかった。

TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験では、初回投与日から PD 又は理由を問わない最終投与日から30日以内の死亡の早い日までの期間とした。イベントが発生していない患者は最終腫瘍評価日で、追跡不能となった患者は PD が認められていない最終の腫瘍評価日で打ち切りとした。

JO22997試験では、初回投与日から PD 又は理由を問わない死亡の早い日までの期間とした。イベントが発生していない患者は最終腫瘍評価日で、ベースライン時以降の腫瘍評価がない患者は初回投与日で打ち切りとした。治験責任医師評価の PFS は、画像による病勢進行の確認がなされずに臨床的に効果不十分と判断して治験を中止された場合に限って、画像により判断された病勢進行の確認日の代わりに臨床的に効果不十分と判断した日を用いることとした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の PFS の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に示す。また、PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-1に示す。

PFS（IRC 評価）の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が6.4カ月（95%CI：5.68～7.06カ月）、本剤群が9.6カ月（95%CI：8.25～10.64カ月）であり、PFS の有意な延長が認められた（ハザード比：0.650 [95%CI：0.549～0.771]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。

また、PFS（治験責任医師評価）の中央値は、カペシタビン+ラパチニブ群が5.8カ月（95%CI：5.59～6.93カ月）、本剤群が9.4カ月（95%CI：7.49～10.78カ月）であり、本剤群で有意に長かった（ハザード比：0.658 [95%CI：0.560～0.774]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。層別しない log-rank 検定でも、同様な結果であった（5.3.5.1-1 Table pfs01 (Page 328), Table pfsinv01 (Page 330) 参照）。

表 2.7.3.3.2.1-1 PFS の要約（TDM4370g 試験）

	IRC 評価		治験責任医師評価	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)
イベント数	304 (61.3%)	265 (53.5%)	335 (67.5%)	287 (58.0%)
PFS 中央値 (カ月) [95%CI]	6.4 [5.68～7.06]	9.6 [8.25～10.64]	5.8 [5.59～6.93]	9.4 [7.49～10.78]
ハザード比 [95%CI] *1 P 値*2	0.650 [0.549～0.771] < 0.0001		0.658 [0.560～0.774] < 0.0001	

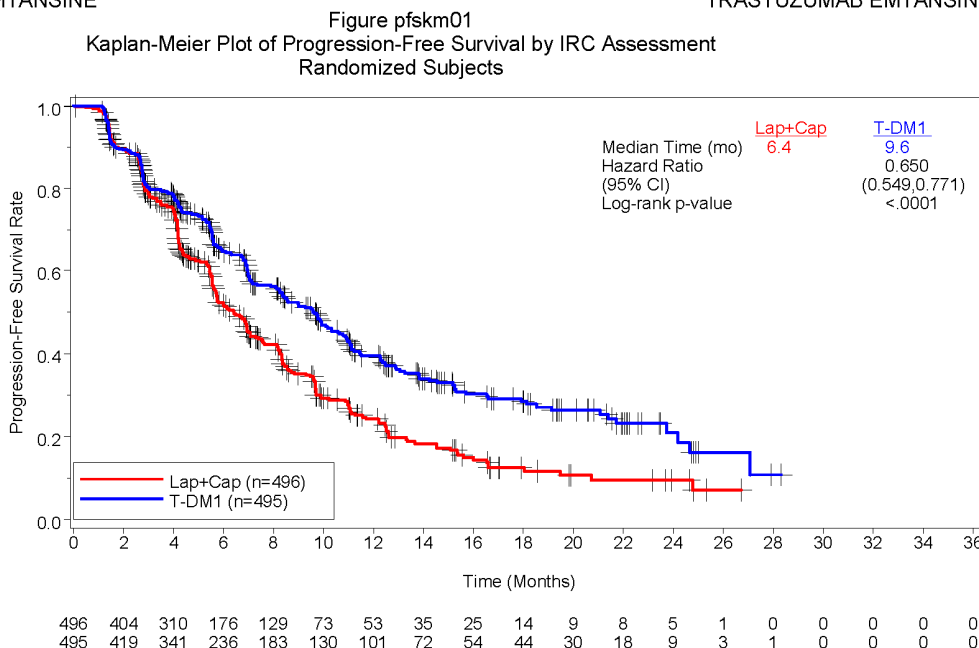
*1：層別 Cox 回帰モデルに基づく，*2：層別 log-rank 検定

[5.3.5.1-1 Table pfs01 (Page 328), Table pfsinv01 (Page 330) を改変]

図 2.7.3.3.2.1-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（TDM4370g 試験）

Genentech, Inc.
TRASTUZUMAB EMTANSINE

Phase III Study: TDM4370g
TRASTUZUMAB EMTANSINE



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

Source: Biostatistics(junliu) pgm(/onco/aherdm1/tdm4370g/final/programs/g_km)

Database (CLOSED)

: Generated 21MAY12 06:13 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Figure 4を再掲]

上記の PFS（IRC 評価）の主解析について、以下の6種類の感度分析を実施した。

PFS（IRC 評価）に関する感度分析の結果を表 2.7.3.3.2.1-2に示す。いずれの感度分析でも、主解析と同様の結果であり、PFS（IRC 評価）の主解析の頑健性が確認された。

1) 治験実施計画書の規定外の癌治療の影響

治験実施計画書の規定外の癌治療前の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

2) IRC 評価と治験責任医師評価の違いの影響

PFS の定義をランダム化から IRC 評価の PD、治験責任医師評価の PD 又は理由を問わない死亡の早い日までの期間とした。PFS イベントが発生していない患者は、IRC の最終腫瘍評価日（評価不能又は不明を除く）で打ち切りとした。ベースライン時以降の腫瘍評価がない患者は、ランダム化実施日 +1日で打ち切りとした。

3) 腫瘍評価の欠測による影響①

2回以上の腫瘍評価の欠測又は評価不能の後に PD（IRC 評価）の患者は、腫瘍評価の欠測の後の PD（IRC 評価）日でイベントとした。

4) 腫瘍評価の欠測による影響②

1回以上の腫瘍評価の欠測の後に PD（IRC 評価）の患者は、直前の腫瘍評価が欠測でなかった腫瘍評価日 +1日でイベントとした。

5) 追跡不能による影響

腫瘍評価の追跡調査が未実施の（死亡又は治験責任医師評価の PD が認められず、データカットオフ前84日を越えて腫瘍評価がない）患者は、PD が認められていない最終の腫瘍評価日でイベントとした。

6) 有害事象による治験薬投与中止による影響

有害事象によって治験薬を1つでも投与中止した患者は、有害事象によって投与中止した治験薬の最終投与前の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

表 2.7.3.3.2.1-2 PFS（IRC 評価）の感度分析の要約

	IRC 評価 中央値（カ月）		ハザード比 [95%CI]
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	
1) Censoring for Non-Protocol Anti-Cancer Therapy	6.7	9.5	0.677 [0.566~0.810]
2) Earliest IRC/INV event	5.5	6.9	0.713 [0.612~0.831]
3) Missing tumor assessment	6.4	9.6	0.643 [0.544~0.761]
4) Missing tumor assessment (backdate)	6.0	9.6	0.640 [0.541~0.758]
5) Loss to follow up	5.7	8.4	0.629 [0.536~0.738]
6) Censoring for treatment discontinuation due to toxicity	6.4	9.8	0.643 [0.539~0.767]

[5.3.5.1-1 Table pfssen01 (Page 337), Table pfssen02 (Page 339), Table pfssen03 (Page 340), Table pfssen03a (Page 341), Table pfssen04 (Page 342), Table pfssen05 (Page 343) を改変]

(2) TDM4258g 試験

TDM4258g 試験の PFS の要約を表 2.7.3.3.2.1-3に示す。また、PFS (IRF 評価) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-2に示す。

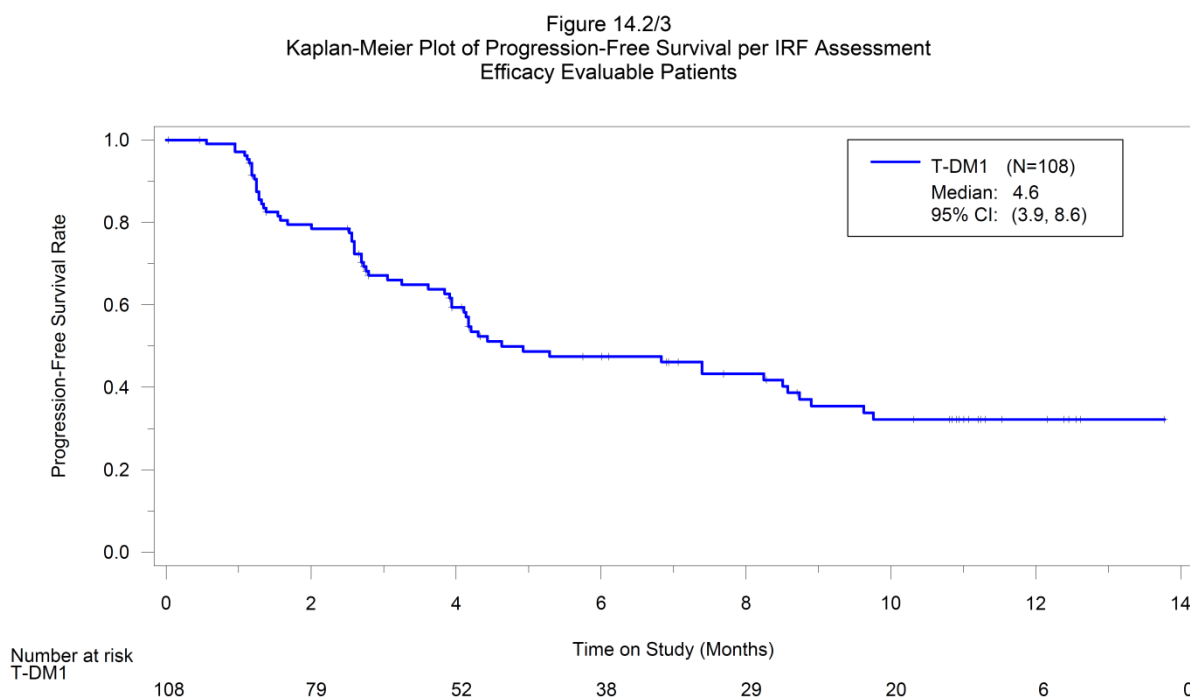
PFS (IRF 評価) の中央値は、4.6カ月 (95%CI : 3.9~8.6カ月) であった。また、PFS (治験責任医師評価) の中央値は、4.6カ月 (95%CI : 4.1~6.0カ月) であった。

表 2.7.3.3.2.1-3 PFS の要約 (TDM4258g 試験)

	IRF 評価 (108例)	治験責任医師評価 (108例)
イベント数	60 (55.6%)	76 (70.4%)
中央値 (カ月) [95%CI]	4.6 [3.9~8.6]	4.6 [4.1~6.0]

[5.3.5.2-1 Table 14.2/14, Table 14.2/15を改変]

図 2.7.3.3.2.1-2 PFS (IRF 評価) の Kaplan-Meier 曲線 (TDM4258g 試験)



Source: Biostatistics(yongw) pgm(/onco/aherdm1/tdm4258g/final/programs/g_dur) output (g_dur_pfs_irf)
Database (CLOSED) Datasets (pat)
Clinical Study Report : Generated 09DEC09 12:47 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Figure 14.2/3を再掲]

(3) TDM4374g 試験

TDM4374g 試験の PFS の要約を表 2.7.3.3.2.1-4に示す。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-3に示す。

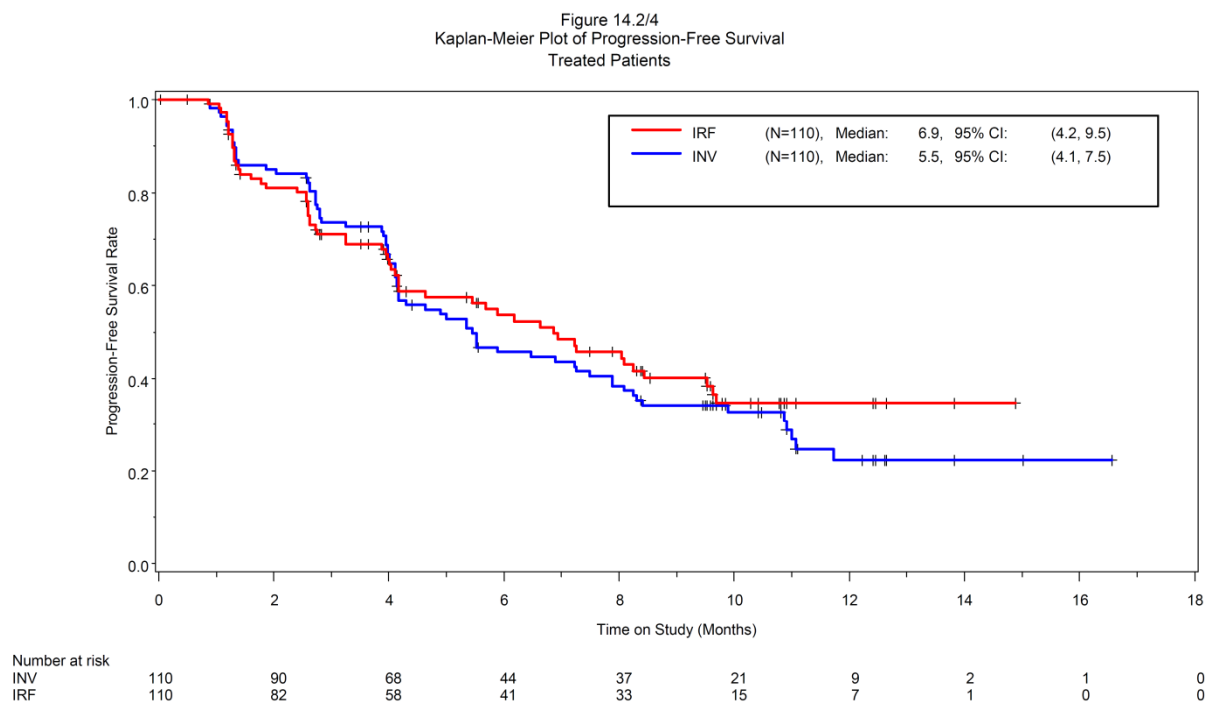
PFS (IRF 評価) の中央値は、6.9カ月 (95%CI : 4.2~9.5カ月) であった。また、PFS (治験責任医師評価) の中央値は、5.5カ月 (95%CI : 4.1~7.5カ月) であった。

表 2.7.3.3.2.1-4 PFS の要約 (TDM4374g 試験)

	IRF 評価 (110例)	治験責任医師評価 (110例)
イベント数	58 (52.7%)	73 (66.4%)
中央値 (カ月) [95%CI]	6.9 [4.2~9.5]	5.5 [4.1~7.5]

[5.3.5.2-2 Table 14.2/11, Table 14.2/12を改変]

図 2.7.3.3.2.1-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (TDM4374g 試験)



Source: Biostatistics(tonyti) pgm/onco/aherdm1/tm4374g/final/programs/g_pfs_sabcs) output (g_pfs_sabcs)
Database (CLOSED)
Clinical Study Report : Generated 17MAY10 15:14 Page 1 of 1
Datasets (pat)

[5.3.5.2-2 Figure 14.2/4を再掲]

(4) JO22997試験

JO22997試験の PFS の要約を表 2.7.3.3.2.1-5に示す。また、PFS（効果判定委員会評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-4に示す。

PFS（効果判定委員会評価）の中央値は、5.6カ月（95%CI：4.6～8.2カ月）であった。また、PFS（治験責任医師評価）の中央値は、6.7カ月（95%CI：5.3～9.6カ月）であった。

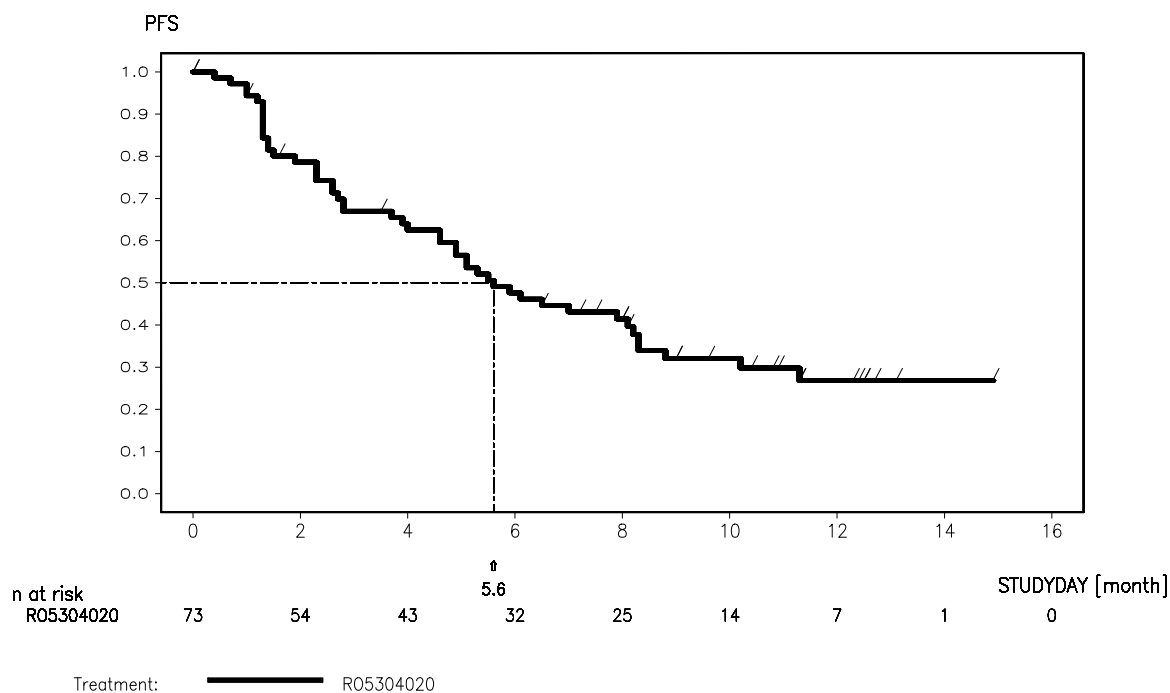
表 2.7.3.3.2.1-5 PFS の要約（JO22997試験）

	効果判定委員会評価 (73例)	治験責任医師評価 (73例)
イベント数	47 (64.4%)	43 (58.9%)
中央値 (カ月) [95%CI]	5.6 [4.6～8.2]	6.7 [5.3～9.6]

[5.3.5.2-3 表15.2-20, 表15.2-24を改変]

図 2.7.3.3.2.1-4 PFS（効果判定委員会評価）の Kaplan-Meier 曲線（JO22997試験）

Kaplan-Meier Curve of Progression Free Survival - IRC Assessment
Protocol(s): J22997A Analysis: Intent to Treat Population



Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/eratepfs20.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/j22997a/reports/eratepfs20_C_JA.cgm
25APR2012 9:55

[5.3.5.2-3 図15.2-6を再掲]

2.7.3.3.2.2 全生存期間 (OS)

OS に関して、第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験) では、PFS と同じく主要評価項目と規定しており、本項では、PFS の最終解析時に中間解析として評価した結果及び目標イベント数である632イベントのうち少なくとも50%のイベントが発生した時点での追加の中間解析の結果を記載した。

国内の第 II 相臨床試験 (JO22997試験) では、副次的評価項目として解析した。海外の第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験) では、OS に関する解析は実施しなかった。

なお、OS の定義は、TDM4370g 試験では、ランダム化から理由を問わない死亡までの期間とした。データカットオフ時点で生存している患者は、最終生存確認日で、ベースライン時以降の生存に関する情報がない患者は、ランダム化実施日 +1日で打ち切りとした。

JO22997試験では、初回投与日から理由を問わない死亡までの期間とした。データカットオフ時点で死亡が確認できない又は生存している患者は、最終生存確認日で打ち切りとした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の OS の要約を表 2.7.3.3.2.2-1に示す。また、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1及び図 2.7.3.3.2.2-2に示す。

PFS の最終解析時に中間解析として評価した OS の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が23.3カ月 (95%CI : 20.93カ月～推定不能)、本剤群は推定不能 (95%CI : 26.32カ月～推定不能) であり、事前に設定した早期有効中止基準 (ハザード比の点推定値 0.617以下、又は層別 log-rank 検定の P 値 0.0003以下) を満たさなかったが、OS を延長する傾向が認められた (ハザード比 : 0.621 [95%CI : 0.475～0.813]、層別 log-rank 検定 : P = 0.0005)。層別しない log-rank 検定でも、同様な結果であった (5.3.5.1-1 Table os01 (Page 329) 参照)。

1年生存割合は、カペシタビン + ラパチニブ群が77.0% (95%CI : 72.40～81.50%)、本剤群が84.7% (95%CI : 80.76～88.55%) であった。2年生存割合は、カペシタビン + ラパチニブ群が47.5% (95%CI : 39.20～55.89%)、本剤群が65.4% (95%CI : 58.65～72.15%) であった。

また、OS の追加の中間解析は目標イベント数である632イベントのうち少なくとも50%のイベントが発現した時点で実施された。追加の中間解析では、前回の中間解析までに消費した α と解析時点で実際に観察されたイベント数に準じて有意水準が導出されたため、試験全体の第一種の過誤確率は両側5%水準にコントロールされている。

追加の中間解析で推定された OS の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が25.1カ月 (95%CI : 22.74～27.96カ月)、本剤群は30.9カ月 (95%CI : 26.81～34.27カ月) であり、事前に設定した早期有効中止基準 (ハザード比の点推定値 0.727以下、又は層別 log-rank 検定の P 値 0.0037以下) を満たしたため、OS の有意な延長が確認された (ハザード比 : 0.682 [95%CI : 0.548～0.849]、層別 log-rank 検定 : P = 0.0006)。層別しない log-rank 検定でも、同様な結果であった (5.3.5.1-1 SECOND OS ANALYSIS Table 4 (Page 5218) 参照)。

1年生存割合は、カペシタビン + ラパチニブ群が78.4% (95%CI : 74.62～82.26%)、本剤群が85.2% (95%CI : 81.99～88.49%) であった。2年生存割合は、カペシタビン + ラパチニブ群が51.8% (95%CI : 45.92～57.73%)、本剤群が64.7% (95%CI : 59.31～70.19%) であった。

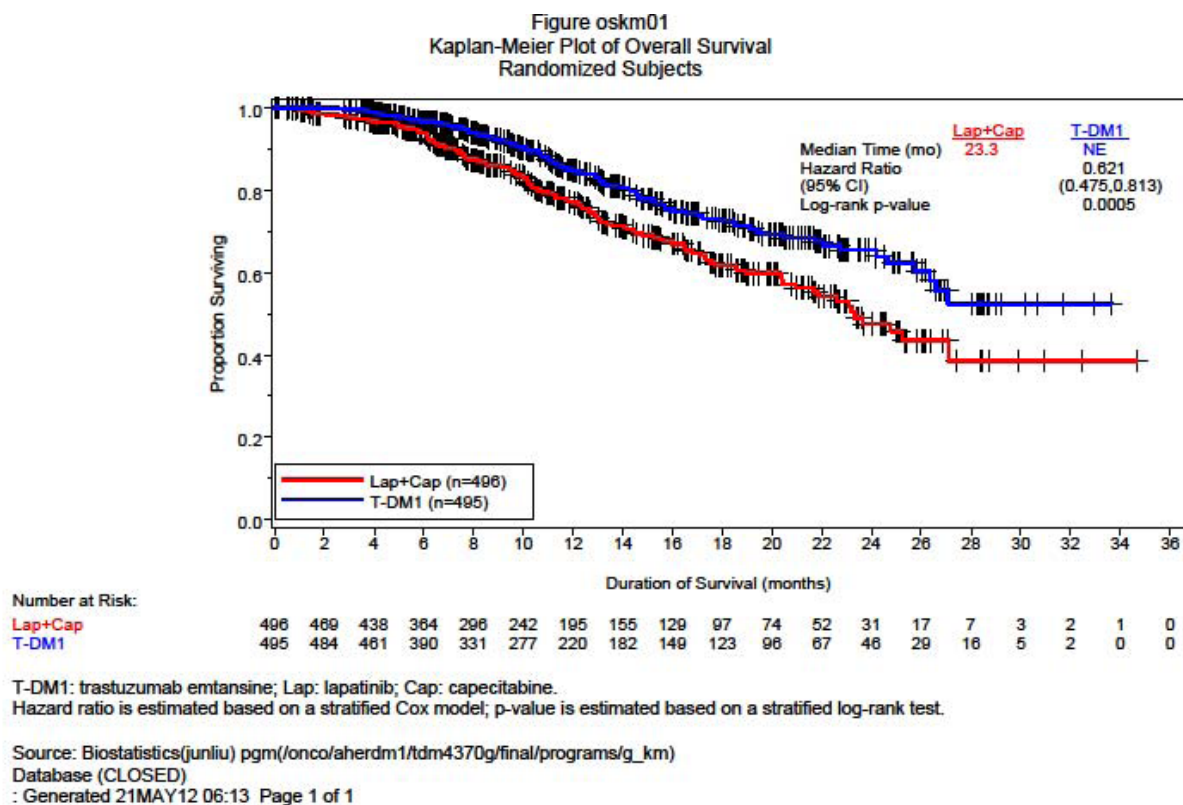
表 2.7.3.3.2.2-1 OSの要約 (TDM4370g 試験)

	中間解析		追加の中間解析	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)
イベント数	129 (26.0%)	94 (19.0%)	182 (36.7%)	149 (30.1%)
中央値 (カ月) [95%CI]	23.3 [20.93~推定不能]	推定不能 [26.32~推定不能]	25.1 [22.74~27.96]	30.9 [26.81~34.27]
ハザード比 [95%CI] *1 P 値*2	0.621 [0.475~0.813] 0.0005		0.682 [0.548~0.849] 0.0006	
1年生存割合 (%) [95%CI]	77.0 [72.40~81.50]	84.7 [80.76~88.55]	78.4 [74.62~82.26]	85.2 [81.99~88.49]
2年生存割合 (%) [95%CI]	47.5 [39.20~55.89]	65.4 [58.65~72.15]	51.8 [45.92~57.73]	64.7 [59.31~70.19]

*1: 層別 Cox 回帰モデルに基づく, *2: 層別 log-rank 検定

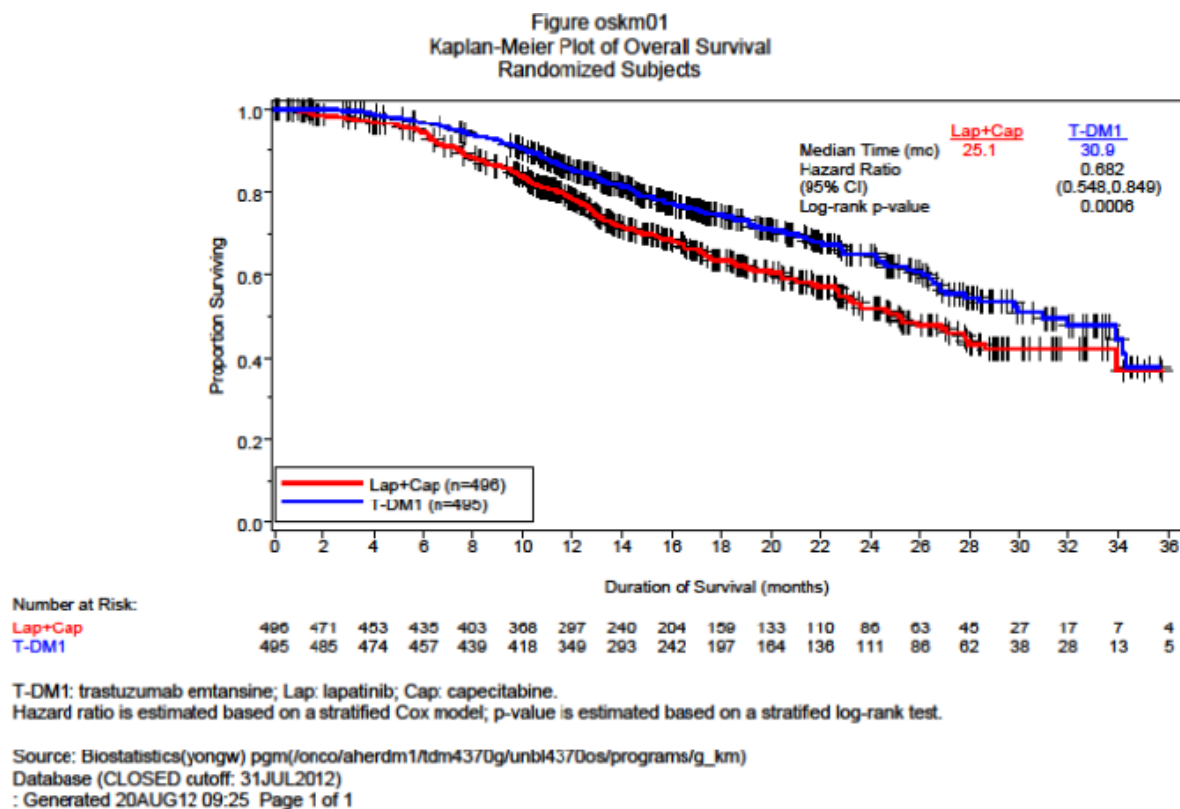
[5.3.5.1-1 Table os01 (Page 329), Table os03 (Page 350), Table os04 (Page 351), SECOND OS ANALYSIS Table 4 (Page 5218), Table 5 (Page 5219) を改変]

図 2.7.3.3.2.2-1 OS (中間解析) の Kaplan-Meier 曲線 (TDM4370g 試験)



[5.3.5.1-1 Figure 5を再掲]

図 2.7.3.3.2.2-2 OS（追加の中間解析）の Kaplan-Meier 曲線（TDM4370g 試験）



[5.3.5.1-1 SECOND OS ANALYSIS Figure 1を再掲]

(2) JO22997試験

治験期間中の死亡例は認められなかったため、推定された OS の精度は不十分であり、評価は困難であった。

2.7.3.3.2.3 奏効率

奏効率に関して、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では主要評価項目とし、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では副次的評価項目として解析した。TDM4258g 試験では、最終症例登録6カ月後のデータカットオフ時点と最終症例登録12カ月後の最終解析時に、TDM4374g 試験では、最終症例登録6カ月後と9カ月後のデータカットオフ時点に解析を行った。

なお、奏効率の定義は、いずれの試験も、解析対象集団中の奏効例（最良総合効果が CR 又は PR の例数）の割合とした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-1に示す。

奏効率（IRC 評価）は、カペシタビン + ラパチニブ群が30.8%（95%CI：26.3～35.7%）、本剤群が43.6%（95%CI：38.6～48.6%）であり、本剤群が有意に高かった（Mantel-Haenszel カイ二乗検定：P=0.0002）。

また、奏効率（治験責任医師評価）は、カペシタビン + ラパチニブ群が34.8%（95%CI：30.3～39.5%）、本剤群が47.8%（95%CI：43.0～52.6%）であり、本剤群が有意に高かった（Mantel-Haenszel カイ二乗検定：P=0.0001）。

表 2.7.3.3.2.3-1 奏効率の要約（TDM4370g 試験）

最良総合効果	CR	PR	奏効率 (%) [95%CI]	Mantel-Haenszel カイ二乗検定 P 値
カペシタビン + ラパチニブ群 IRC 評価 (389例) 例数 (%)	2 (0.5%)	118 (30.3%)	30.8 [26.3～35.7]	0.0002
本剤群 IRC 評価 (397例) 例数 (%)	4 (1.0%)	169 (42.6%)	43.6 [38.6～48.6]	
カペシタビン + ラパチニブ群 治験責任医師評価 (425例) 例数 (%)	10 (2.4%)	138 (32.5%)	34.8 [30.3～39.5]	0.0001
本剤群 治験責任医師評価 (431例) 例数 (%)	21 (4.9%)	185 (42.9%)	47.8 [43.0～52.6]	

[5.3.5.1-1 Table orr01 (Page 331), Table orr02 (Page 357) を改変]

(2) TDM4258g 試験

TDM4258g 試験の最終症例登録12カ月後の最終解析時における奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-2に示す。

最終症例登録12カ月後の最終解析時における奏効率（IRF 評価）は、26.9%（95%CI：19.2～35.8%）であった。また、奏効率（治験責任医師評価）は、38.9%（95%CI：29.7～48.5%）であった。

なお、最終症例登録6カ月後のデータカットオフ時点における奏効率（IRF 評価）は、25.7%（95%CI：17.9～34.5%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2/2 参照）。

表 2.7.3.3.2.3-2 奏効率の要約（TDM4258g 試験）

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	Unable to Evaluate	Missing	奏効率 (%) [95%CI]
IRF 評価 (108例) 例数 (%)	0 (0.0%)	29 (26.9%)	55 (50.9%)	22 (20.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	26.9 [19.2～35.8]
治験責任医師評価 (108例) 例数 (%)	4 (3.7%)	38 (35.2%)	44 (40.7%)	22 (20.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	38.9 [29.7～48.5]

[5.3.5.2-1 Table 14.2/3, Table 14.2/7を改変]

(3) TDM4374g 試験

TDM4374g 試験の最終症例登録9カ月後のデータカットオフ時点における奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-3に示す。

最終症例登録9カ月後のデータカットオフ時点における奏効率（IRF 評価）は、32.7%（95%CI：24.1～42.1%）であった。また、奏効率（治験責任医師評価）も、IRF 評価と同様に、32.7%（95%CI：24.1～42.1%）であった。

なお、最終症例登録6カ月後のデータカットオフ時点における奏効率（IRF 評価）も、32.7%（95%CI：24.1～42.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2/1 参照）。

表 2.7.3.3.2.3-3 奏効率の要約（TDM4374g 試験）

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	Unable to Evaluate	Missing	奏効率 (%) [95%CI]
IRF 評価 (110例) 例数 (%)	0 (0.0%)	36 (32.7%)	51 (46.4%)	20 (18.2%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	32.7 [24.1～42.1]
治験責任医師評価 (110例) 例数 (%)	2 (1.8%)	34 (30.9%)	56 (50.9%)	16 (14.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	32.7 [24.1～42.1]

[5.3.5.2-2 Table 14.2/2, Table 14.2/5を改変]

(4) JO22997試験

JO22997試験の奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-4に示す。

奏効率（効果判定委員会評価）は，38.4%（95%CI：27.2～50.5%）であった。また，奏効率（治験責任医師評価）は，28.8%（95%CI：18.8～40.6%）であった。

表 2.7.3.3.2.3-4 奏効率の要約（JO22997試験）

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	Unable to Evaluate	奏効率 (%) [95%CI]
効果判定委員会評価 (73例) 例数 (%)	0 (0%)	28 (38.4%)	20 (27.4%)	22 (30.1%)	3 (4.1%)	38.4 [27.2～50.5]
治験責任医師評価 (73例) 例数 (%)	0 (0%)	21 (28.8%)	33 (45.2%)	16 (21.9%)	3 (4.1%)	28.8 [18.8～40.6]

[5.3.5.2-3 表15.2-3, 表15.2-7, 表15.2-36, 表15.2-38を改変]

2.7.3.3.2.4 奏効期間

奏効期間に関しては、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）及び海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験）では副次的評価項目として解析した。JO22997試験では、副次的評価項目ではないが、探索的に奏効期間の解析を実施した。TDM4374g 試験では、最終症例登録9カ月後のデータカットオフ時点に解析を行った。

なお、奏効期間の定義は、TDM4370g 試験及び JO22997試験では、奏効を最初に確認した時点から病勢進行を確認した時点又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間とし、TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験では、奏効を最初に確認した時点から病勢進行を確認した時点又は理由を問わない最終投与日から30日以内の死亡のいずれか早い日までの期間とした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.4-1に示す。

奏効期間（IRC 評価）の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が6.5カ月（95%CI：5.45～7.16カ月），本剤群が12.6カ月（95%CI：8.38～20.76カ月）であった。また、奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が7.2カ月（95%CI：5.65～8.31カ月），本剤群が11.7カ月（95%CI：8.54～16.26カ月）であった。

表 2.7.3.3.2.4-1 奏効期間の要約（TDM4370g 試験）

	IRC 評価		治験責任医師評価	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (389例)	本剤群 (397例)	カペシタビン + ラパチニブ群 (425例)	本剤群 (431例)
奏効例数	120	173	148	206
イベント数	76 (63.3%)	69 (39.9%)	91 (61.5%)	89 (43.2%)
中央値 (カ月) [95%CI]	6.5 [5.45～7.16]	12.6 [8.38～20.76]	7.2 [5.65～8.31]	11.7 [8.54～16.26]

[5.3.5.1-1 Table dor01 (Page 360), Table dor02 (Page 359) を改変]

(2) TDM4258g 試験

TDM4258g 試験の奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.4-2に示す。

奏効期間（IRF 評価）の中央値は、推定不能（95%CI：6.2カ月～推定不能）であった。また、奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、9.4カ月（95%CI：7.0カ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.3.2.4-2 奏効期間の要約（TDM4258g 試験）

	IRF 評価 (108例)	治験責任医師評価 (108例)
奏効例数	29	42
イベント数	9 (31.0%)	18 (42.9%)
中央値 (カ月) [95%CI]	推定不能 [6.2～推定不能]	9.4 [7.0～推定不能]

[5.3.5.2-1 Table 14.2/12, Table 14.2/13を改変]

(3) TDM4374g 試験

TDM4374g 試験の奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.4-3に示す。

奏効期間（IRF 評価）の中央値は、推定不能（95%CI：4.6カ月～推定不能）であった。また、奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、9.7カ月（95%CI：6.6カ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.3.2.4-3 奏効期間の要約（TDM4374g 試験）

	IRF 評価 (110例)	治験責任医師評価 (110例)
奏効例数	36	36
イベント数	15 (41.7%)	16 (44.4%)
中央値（カ月） [95%CI]	推定不能 [4.6～推定不能]	9.7 [6.6～推定不能]

[5.3.5.2-2 Table 14.2/9, Table 14.2/10を改変]

(4) JO22997試験

JO22997試験の奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.4-4に示す。

奏効期間（効果判定委員会評価）及び奏効期間（治験責任医師評価）の中央値は、推定不能であった。

表 2.7.3.3.2.4-4 奏効期間の要約（JO22997試験）

	効果判定委員会評価 (73例)	治験責任医師評価 (73例)
奏効例数	28	21
イベント数	9 (32.1%)	6 (28.6%)
中央値（カ月） [95%CI]	推定不能 [6.9～推定不能]	推定不能 [7.9～推定不能]

[5.3.5.2-3 表15.2-28, 表15.2-30を改変]

2.7.3.3.2.5 臨床的有用率

臨床的有用率に関して、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、海外の第 II 相臨床試験（TDM4374g 試験）及び、国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では副次的評価項目として解析した TDM4258g 試験では、副次的評価項目ではないが、探索的に臨床的有用率の解析を実施した。TDM4374g 試験では、最終症例登録9カ月後のデータカットオフ時点に解析を行った。

なお、臨床的有用率の定義は、TDM4370g 試験では、解析対象集団中の臨床的有用例（CR, PR 又はランダム化から6カ月以上の SD）の割合、TDM4258g 試験及び TDM4374g 試験では、解析対象集団中の臨床的有用例（CR, PR 又は初回投与から6カ月以上の SD）、JO22997試験では、解析対象集団中の臨床的有用例（CR, PR 又は SD 以上の時点総合効果が最初に観察された時点から24×7+1日以上継続例）の割合とした。

(1) TDM4370g 試験

臨床的有用率（IRC 評価）は、カペシタビン + ラパチニブ群が44.2%（95%CI：39.2～49.2%）、本剤群が58.2%（95%CI：53.3～63.1%）であった。また、臨床的有用率（治験責任医師評価）は、カペシタビン + ラパチニブ群が48.2%（95%CI：43.4～53.1%）、本剤群が61.0%（95%CI：56.3～65.7%）であった。

表 2.7.3.3.2.5-1 臨床的有用率の要約（TDM4370g 試験）

	IRC 評価		治験責任医師評価	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (389例)	本剤群 (397例)	カペシタビン + ラパチニブ群 (425例)	本剤群 (431例)
臨床的有用例数	172	231	205	263
臨床的有用率 (%) [95%CI]	44.2 [39.2～49.2]	58.2 [53.3～63.1]	48.2 [43.4～53.1]	61.0 [56.3～65.7]

[5.3.5.1-1 Table 30 (Page 130), Table cbr02 (Page 361) を改変]

(2) TDM4258g 試験

TDM4258g 試験の臨床的有用率の要約を表 2.7.3.3.2.5-2に示す。

臨床的有用率（IRF 評価）は、40.7%（95%CI：31.8～50.6%）であった。また、臨床的有用率（治験責任医師評価）は、46.3%（95%CI：36.7～56.2%）であった。

表 2.7.3.3.2.5-2 臨床的有用率の要約（TDM4258g 試験）

	IRF 評価 (108例)	治験責任医師評価 (108例)
臨床的有用例数	44	50
臨床的有用率 (%) [95%CI]	40.7 [31.8～50.6]	46.3 [36.7～56.2]

[5.3.5.2-1 Table 14.2/3, Table 14.2/7を改変]

(3) TDM4374g 試験

TDM4374g 試験の臨床的有用率の要約を表 2.7.3.3.2.5-3に示す。

臨床的有用率（IRF 評価）は、48.2%（95%CI：38.8～57.9%）であった。また、臨床的有用率（治験責任医師評価）は、46.4%（95%CI：37.1～56.1%）であった。

表 2.7.3.3.2.5-3 臨床的有用率の要約（TDM4374g 試験）

	IRF 評価 (110例)	治験責任医師評価 (110例)
臨床的有用例数	53	51
臨床的有用率 (%) [95%CI]	48.2 [38.8～57.9]	46.4 [37.1～56.1]

[5.3.5.2-2 Table 14.2/2, Table 14.2/5を改変]

(4) JO22997試験

JO22997試験の臨床的有用率の要約を表 2.7.3.3.2.5-4に示す。

臨床的有用率（効果判定委員会評価）は、45.2%（95%CI：33.5～57.3%）であった。また、臨床的有用率（治験責任医師評価）も、効果判定委員会評価と同様に、45.2%（95%CI：33.5～57.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.5-4 臨床的有用率の要約（JO22997試験）

	効果判定委員会評価 (73例)	治験責任医師評価 (73例)
臨床的有用例数	33	33
臨床的有用率 (%) [95%CI]	45.2 [33.5～57.3]	45.2 [33.5～57.3]

[5.3.5.2-3 表15.2-11, 表15.2-15を改変]

2.7.3.3.2.6 治療成功期間（TTF）

TTF に関して、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では副次的評価項目として解析した。海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では，TTF に関する解析は実施しなかった。

なお，TTF の定義は，ランダム化から理由を問わない治療中止までの期間とした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の TTF の要約を表 2.7.3.3.2.6-1に示す。

TTF の中央値は，カペシタビン + ラパチニブ群が5.8カ月（95%CI：5.52～6.31カ月），本剤群が7.9カ月（95%CI：6.41～9.00カ月）であり，本剤群が有意に長かった（ハザード比：0.703 [95%CI：0.602～0.820]，層別 log-rank 検定：P < 0.0001）。

表 2.7.3.3.2.6-1 TTF の要約（TDM4370g 試験）

	TTF	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)
イベント数	371 (74.8%)	313 (63.2%)
中央値（カ月） [95%CI]	5.8 [5.52～6.31]	7.9 [6.41～9.00]
ハザード比 [95%CI] *1 P 値*2	0.703 [0.602～0.820] < 0.0001	

*1：層別 Cox 回帰モデルに基づく，*2：層別 log-rank 検定

[5.3.5.1-1 Table ttf01 (Page 332) を改変]

2.7.3.3.2.7 症状悪化までの期間

症状悪化までの期間に関して、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では副次的評価項目として解析した。海外の第 II 相臨床試験（TDM4374g 試験）では、探索的に症状悪化までの期間の解析を実施した。海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では、症状悪化までの期間に関する解析は実施しなかった。

なお、症状悪化までの期間の定義は、TDM4370g 試験ではランダム化から、TDM4374g 試験では初回投与日からベースラインを基準とした FACT-B TOI-PFB スコアの減少が5ポイント以上となる最初の時点までの期間とした。FACT-B TOI-PFB スコアの少なくとも5ポイントの変動は、臨床的に意義のある差として報告されている¹⁾。

ベースライン時及びベースライン以降に1回以上 FACT-B TOI-PFB スコアがある女性患者を解析対象とした。

(1) TDM4370g 試験

TDM4370g 試験の症状悪化までの期間の要約を表 2.7.3.3.2.7-1に示す。また、TDM4370g 試験の症状悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.7-1に示す。

症状悪化までの期間の中央値は、カペシタビン + ラパチニブ群が4.6カ月（95%CI：4.14～5.78カ月）、本剤群が7.1カ月（95%CI：5.59～8.44カ月）であり、本剤群が有意に長かった（ハザード比：0.796 [95%CI：0.667～0.951]，層別 log-rank 検定：P = 0.0121）。

表 2.7.3.3.2.7-1 症状悪化までの期間の要約（TDM4370g 試験）

	症状悪化までの期間	
	カペシタビン + ラパチニブ群 (445例)	本剤群 (450例)
イベント数	257 (57.8%)	246 (54.7%)
中央値（カ月） [95%CI]	4.6 [4.14～5.78]	7.1 [5.59～8.44]
ハザード比 [95%CI] ^{*1} P 値 ^{*2}	0.796 [0.667～0.951] 0.0121	

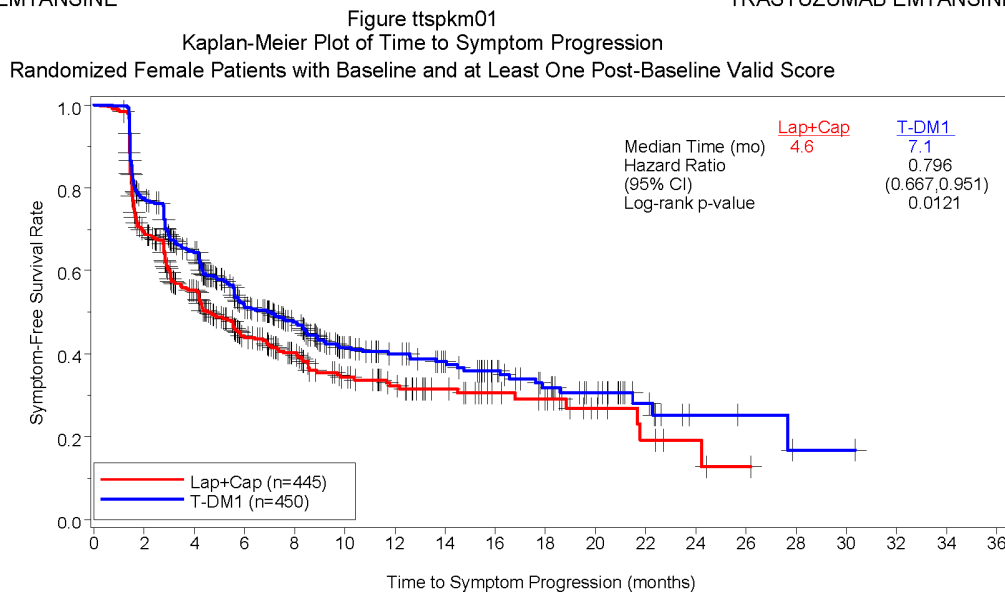
*1：層別 Cox 回帰モデルに基づく，*2：層別 log-rank 検定

[5.3.5.1-1 Table ttsp01 (Page 364) を改変]

図 2.7.3.3.2.7-1 症状悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (TDM4370g 試験)

Genentech, Inc.
TRASTUZUMAB EMTANSINE

Phase III Study: TDM4370g
TRASTUZUMAB EMTANSINE



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine.

Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

Source: Biostatistics(tonyti) pgm(/onco/aherdm1/tm4370g/final/programs/g_km)

Database (CLOSED)

: Generated 23MAY12 10:33 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Figure 8を再掲]

(2) TDM4374g 試験

TDM4374g 試験の症状悪化までの期間の要約を表 2.7.3.3.2.7-2に示す。

症状悪化までの期間の中央値は、5.5カ月（95%CI：4.2～10.6カ月）であった。

表 2.7.3.3.2.7-2 症状悪化までの期間の要約 (TDM4374g 試験)

	症状悪化までの期間 (99例)
イベント数	47 (47.5%)
中央値 (カ月) [95%CI]	5.5 [4.2～10.6]

[5.3.5.2-2 Table 14.2/36を改変]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では PFS 及び OS に関する部分集団解析，海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997 試験）では奏効率及び PFS に関する部分集団解析を実施した。

(1) TDM4370g 試験

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では，事前に規定した因子として，地域，化学療法のレジメン数，内臓転移，年齢（65歳未満，65歳以上），人種，性別，PS，転移臓器数，アントラサイクリン系薬剤，肝転移，骨転移，ER 及び PgR，測定可能病変，閉経状況，転移・再発乳癌に対する全身療法，転移・再発乳癌に対するトラスツズマブ療法について，部分集団ごとに PFS 及び OS を評価した。

1) PFS（IRC 評価）に関する部分集団解析

TDM4370g 試験における PFS の部分集団解析の結果を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3.3-1 に示す。

事前に規定した部分集団の大部分において，本剤の一貫した治療効果が認められ，PFS（IRC 評価）の主解析結果の頑健性及び一貫性が確認された。

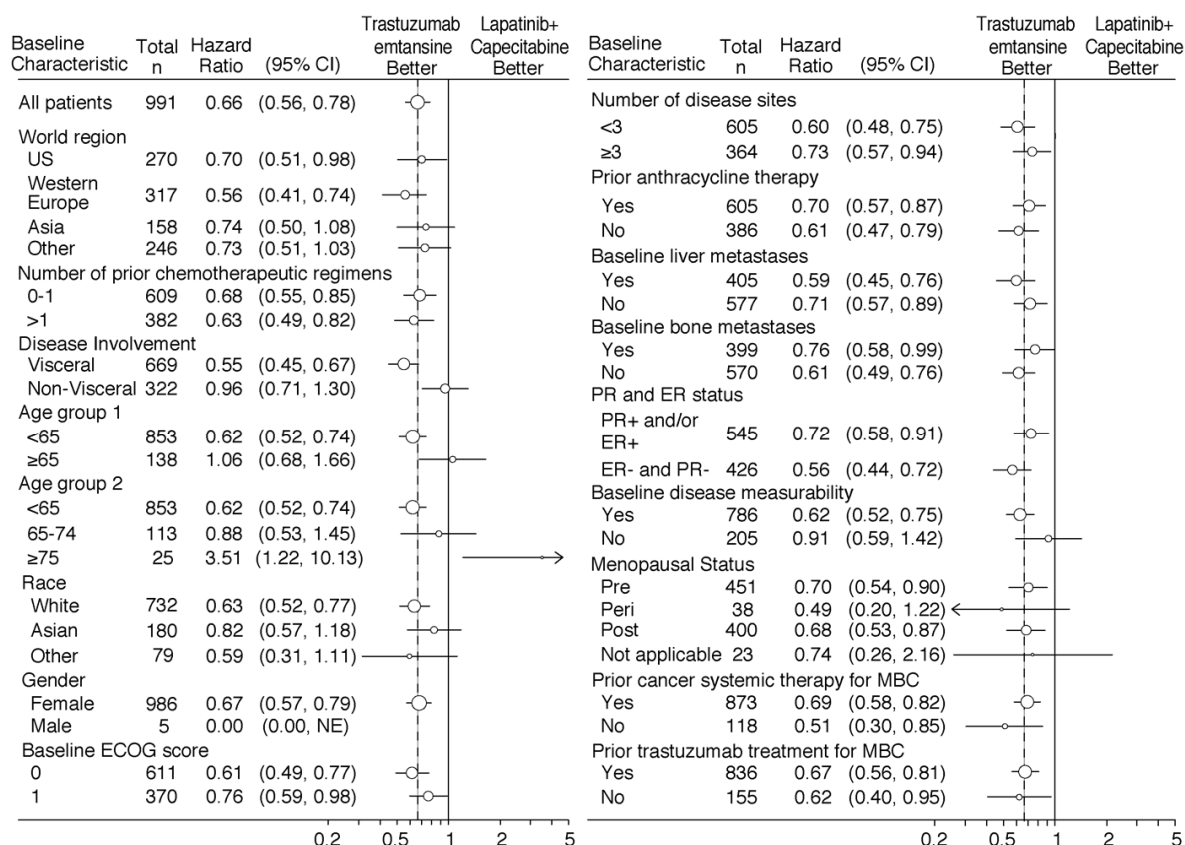
65歳未満の部分集団では PFS ハザード比が0.62（95%CI：0.52～0.74）であり，本剤の明らかな治療効果が認められたが，65歳以上の部分集団では PFS ハザード比が1.06（95%CI：0.68～1.66）であり，本剤とカペシタビン + ラパチニブ併用療法の治療効果は同様であった。65歳以上の部分集団を更に細分化した場合，65歳以上75歳未満の部分集団の PFS ハザード比が0.88（95%CI：0.53～1.45）であり，本剤による若干の治療効果がみられている。一方，75歳以上の部分集団の PFS ハザード比が3.51（95%CI：1.22～10.13）であったが，75歳以上の部分集団が25例と少なかったため，本剤による治療効果について結論付けることはできなかった。

内臓転移がない部分集団や測定可能病変がない部分集団では，内臓転移がある部分集団や測定可能病変がある部分集団と比べて，本剤の治療効果は明確でないものの，ハザード比の点推定値は1.00以下であった。これら一部の部分集団で本剤による治療効果が小さかった理由は明らかになっていないが，ベースライン時の患者背景（PS，転移・再発乳癌に対するトラスツズマブ療法，転移臓器数）の偏りによって生じた可能性がある。

また，ベースライン時の疾患特性に関する部分集団に関して，乳癌治療歴（治療ライン，前治療歴，転移・再発乳癌に対するトラスツズマブ及び／又は化学療法の治療歴）の分類を変えて，探索的に追加解析を実施した。いずれの部分集団においても，PFS の主解析と同様に，本剤の一貫した明らかな治療効果が認められ，PFS（IRC 評価）の主解析結果の頑健性及び一貫性が確認された（5.3.5.1-1 Figure prpfsp01 (Page 391) 参照）。

治験実施計画書の規定外の癌治療を受ける前の最終腫瘍評価日で打ち切りとして，ベースライン時のリスク因子別の PFS（IRC 評価）の部分集団解析を実施した結果，打ち切りとしなかった部分集団解析の結果と同様であった（5.3.5.1-1 Figure pfsfp02 (Page 394) 参照）。

図 2.7.3.3-1 PFS の部分集団解析 (TDM4370g 試験)



[5.3.5.1-1 Figure 9を再掲]

2) OS に関する部分集団解析

TDM4370g 試験における OS（追加の中間解析）の結果を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3-2 に示す。

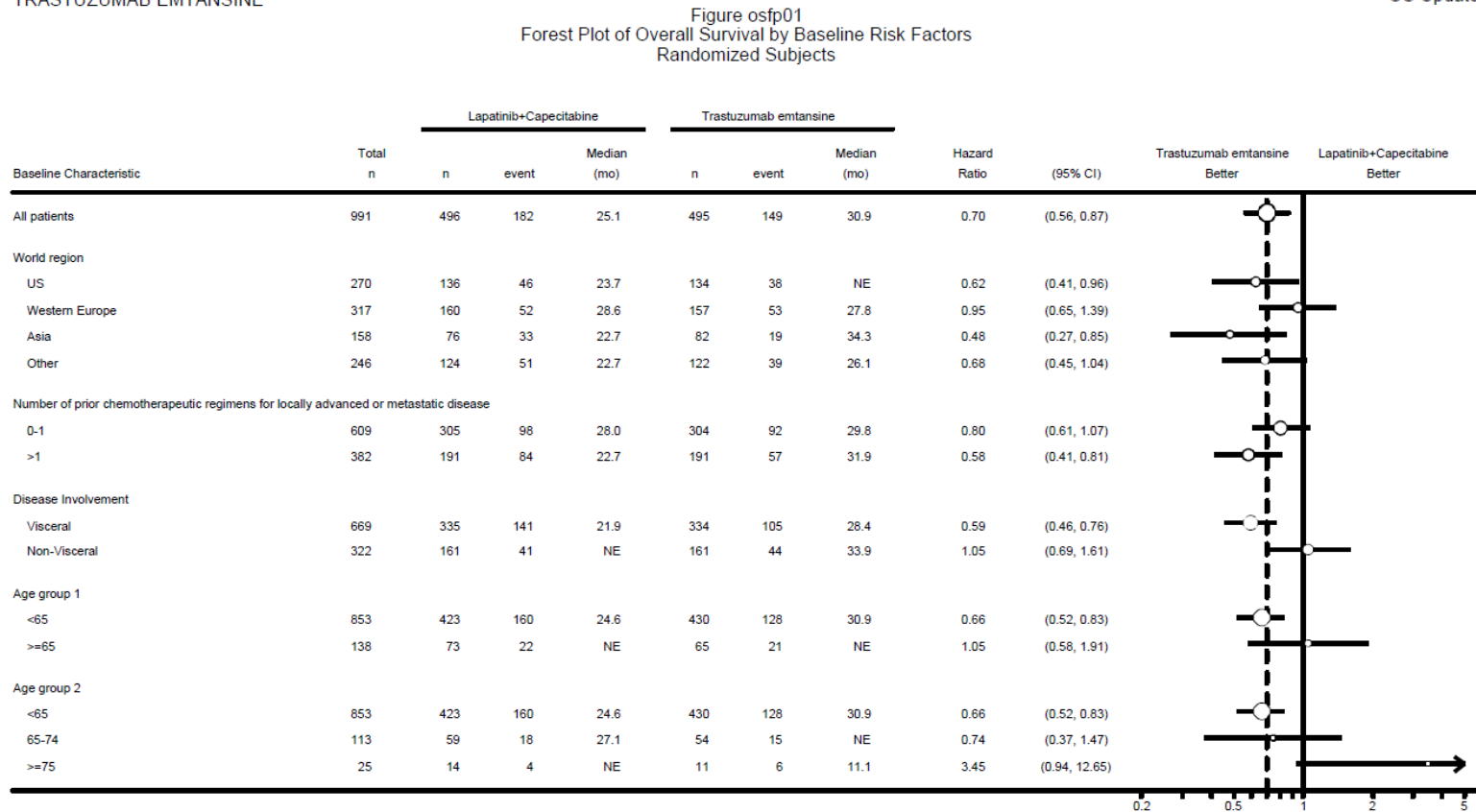
事前に規定した部分集団の大部分において、本剤の一貫した治療効果が示された。65歳以上の部分集団を更に細分化した場合、65歳以上75歳未満の患者集団の OS ハザード比が0.74（95%CI：0.37～1.47）であったのに対して、75歳以上の患者集団の OS ハザード比が3.45（95%CI：0.94～12.65）であったが、75歳以上の患者集団が25例と少なかったため、明確な結論付けはできなかった。

また、ベースライン時の疾患特性に関する部分集団解析では、治療ラインの定義を変えても、いずれの部分集団でも、一貫した本剤による治療効果が認められた（5.3.5.1-1 SECOND OS ANALYSIS Appendix 2 (Page 5227) 参照）。

図 2.7.3.3.3-2 OS（追加の中間解析）の部分集団解析（TDM4370g 試験）

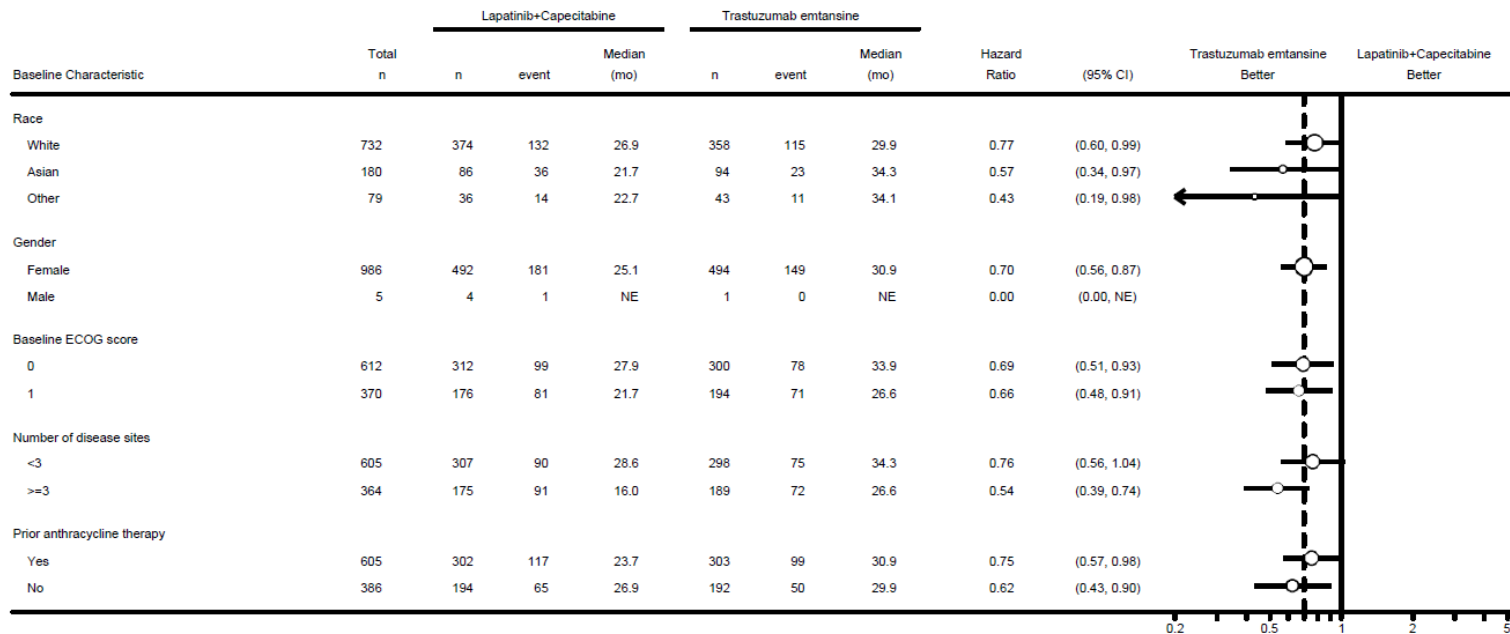
Genentech, Inc.
TRASTUZUMAB EMTANSINE

Phase III Study: TDM4370g
OS Update



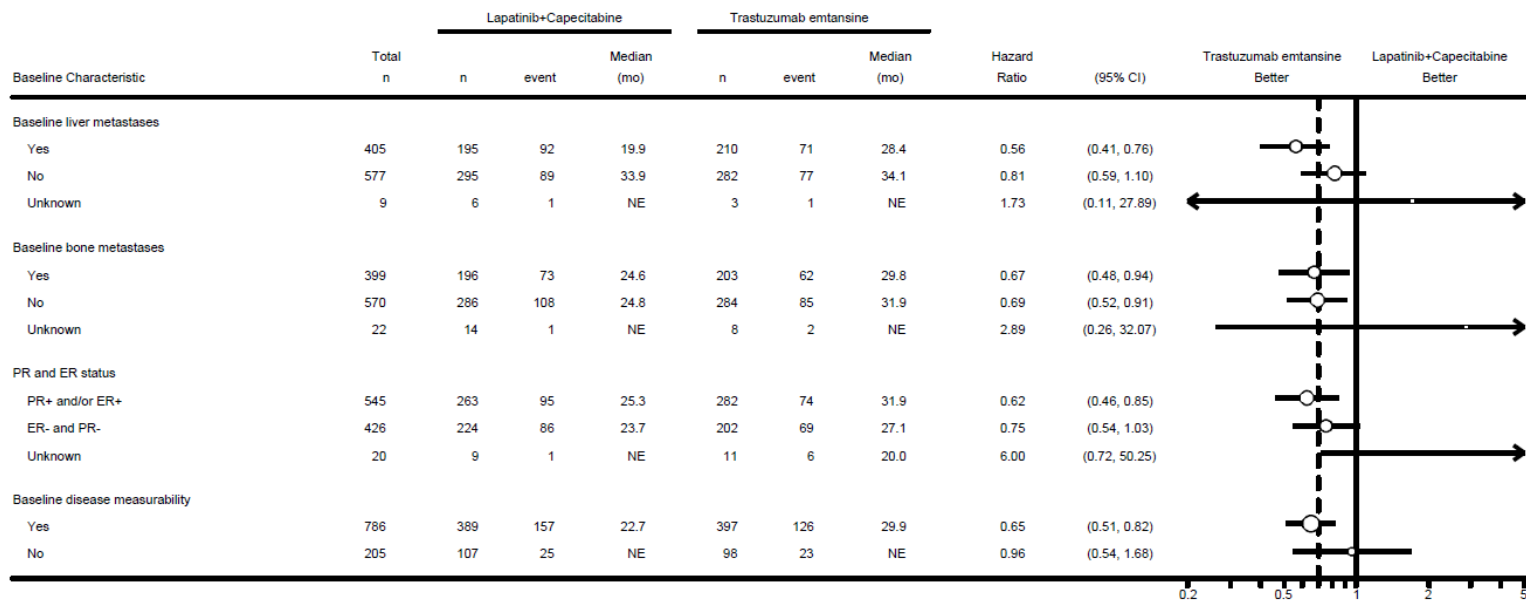
NE = not estimable.
Median time to event variable was estimated from Kaplan-Meier curves. Hazard ratio relative to Lapatinib+Capecitabine group and 95% confidence interval (CI) for hazard ratio were estimated using Cox regression.
The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.
The diameter of the circle is proportional to the square root of the total number of subjects.
The hazard ratios are from unstratified analysis. Baseline disease measurability and number of disease sites are based on IRC assessment.
Source: Biostatistics(yongw) pgm/onco/aherdm1/tm4370g/unbl4370os/programs/g_4370_blobogram output (g_blobogram_surv)
Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012)
Generated 20AUG12 09:26 Page 1 of 4
Datasets (patos)

Figure osfp01
Forest Plot of Overall Survival by Baseline Risk Factors
Randomized Subjects



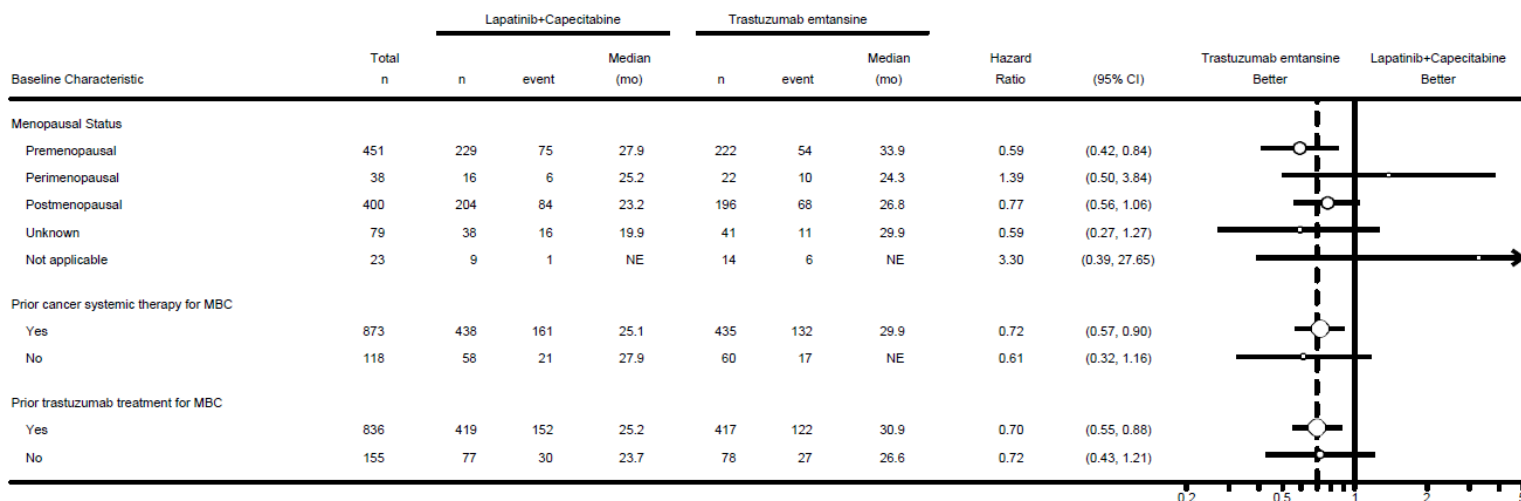
NE = not estimable.
Median time to event variable was estimated from Kaplan-Meier curves. Hazard ratio relative to Lapatinib+Capecitabine group and 95% confidence interval (CI) for hazard ratio were estimated using Cox regression.
The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.
The diameter of the circle is proportional to the square root of the total number of subjects.
The hazard ratios are from unstratified analysis. Baseline disease measurability and number of disease sites are based on IRC assessment.
Source: Biostatistics(yongw) pgm/onco/aherdm1/tadm4370g/unbl4370os/programs/g_4370_blobogram) output (g_blobogram_surv)
Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012)
: Generated 20AUG12 09:26 Page 2 of 4
Datasets (patos)

Figure osp01
Forest Plot of Overall Survival by Baseline Risk Factors
Randomized Subjects



NE = not estimable.
Median time to event variable was estimated from Kaplan-Meier curves. Hazard ratio relative to Lapatinib+Capecitabine group and 95% confidence interval (CI) for hazard ratio were estimated using Cox regression.
The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.
The diameter of the circle is proportional to the square root of the total number of subjects.
The hazard ratios are from unstratified analysis. Baseline disease measurability and number of disease sites are based on IRC assessment.
Source: Biostatistics(yongw) pgm/onco/aherdm1/tdm4370g/unbl4370os/programs/g_4370_blobogram) output (g_blobogram_surv)
Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012) Datasets (patos)
: Generated 20AUG12 09:26 Page 3 of 4

Figure osp01
Forest Plot of Overall Survival by Baseline Risk Factors
Randomized Subjects



NE = not estimable.
Median time to event variable was estimated from Kaplan-Meier curves. Hazard ratio relative to Lapatinib+Capecitabine group and 95% confidence interval (CI) for hazard ratio were estimated using Cox regression.
The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.
The diameter of the circle is proportional to the square root of the total number of subjects.
The hazard ratios are from unstratified analysis. Baseline disease measurability and number of disease sites are based on IRC assessment.
Source: Biostatistics(yongw) pgm/onco/aherdm1/tdm4370g/unbl4370os/programs/g_4370_blobogram) output (g_blobogram_surv)
Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012)
Datasets (patos)
: Generated 20AUG12 09:26 Page 4 of 4

(2) TDM4258g 試験

事後的な HER2測定結果（中央測定機関），バイオマーカー（qRT-PCR による HER2発現，qRT-PCR による HER3発現，HER2 ECD，CEP17で標準化した HER2 FISH 測定，FcγRIIa 多型，PI3KCA 変異，PTEN 損失）について，PFS 及び奏効率に関する部分集団解析を実施した。

1) PFS（IRF 評価）に関する部分集団解析

HER2測定結果別の PFS の中央値は，陽性より陰性の部分集団が短かった（5.3.5.2-1 Table 14.2/22，Table 14.2/23 参照）。

qRT-PCR による HER2発現レベル別の PFS の中央値は，HER2発現レベルが中央値以上の部分集団より中央値未満の部分集団が短かった。その他のバイオマーカーの部分集団解析では，PFS との明確な関連性は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2/28 参照）。

2) 奏効率（IRF 評価）に関する部分集団解析

HER2測定結果別の奏効率は，陽性より陰性が低かった（5.3.5.2-1 Table 14.2/18，Table 14.2/19 参照）。

qRT-PCR で測定した HER2発現レベル別の奏効率は，HER2発現レベルが中央値以上の部分集団より中央値未満の部分集団が低かった。その他のバイオマーカーの部分集団解析では，奏効率との明確な関連性は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2/26 参照）。

(3) TDM4374g 試験

事後的な HER2測定結果（中央測定機関），バイオマーカー（qRT-PCR による HER2発現，qRT-PCR による HER3発現，HER2 ECD，CEP17で標準化した HER2 FISH 測定，FcγRIIa 多型，PI3KCA 変異，PTEN 損失）について，PFS 及び奏効率に関する部分集団解析を実施した。なお，奏効率に関する部分集団解析に関しては，HER2標的療法による前治療歴についても実施した。

1) PFS（IRF 評価）に関する部分集団解析

HER2測定結果別の PFS の中央値は，陽性より陰性が短かった（5.3.5.2-2 Table 14.2/21，Table 14.2/22 参照）。

qRT-PCR による HER2発現レベル別の PFS の中央値は，HER2発現レベルが中央値以上の部分集団より中央値未満の部分集団が短かった。その他のバイオマーカーの部分集団解析では，PFS との明確な関連性は認められなかった（5.3.5.2-2 Table 14.2/27 参照）。

2) 奏効率（IRF 評価）に関する部分集団解析

HER2測定結果別の奏効率は，陽性より陰性が低かった（5.3.5.2-2 Table 14.2/17，Table 14.2/18 参照）。

qRT-PCR で測定した HER2発現レベル別の奏効率は，HER2発現レベルが中央値の部分集団より中央値未満の部分集団が低かった。その他のバイオマーカーの部分集団解析では，奏効率との明確な関連性は認められなかった（5.3.5.2-2 Table 14.2/25 参照）。

HER2標的療法による前治療歴別の部分集団解析では，各部分集団の奏効率は，試験全体の奏効率と大きな違いはなかった（5.3.5.2-2 Table 14.2/15 参照）。

(4) JO22997試験

ラパチニブの治療歴，HER2測定結果（中央測定機関），IHC 法による HER2測定結果（中央測定機関），FISH 法による HER2測定結果（中央測定機関），年齢，ER，PgR，肝転移，骨転移，脳転移，肺転移，FcγR IIa 多型，FcγR IIIa 多型，内臓病変について，PFS 及び奏効率に関する部分集団解析を実施した。

1) PFS（効果判定委員会評価）に関する部分集団解析

影響を与えることが示唆された背景因子の PFS の中央値は、HER2測定結果では、陽性より陰性が、IHC 法による HER2測定結果では、3+より<3+が、FISH 法による HER2測定結果では、陽性より陰性が、内臓病変では、有より無が短かった（5.3.5.2-3 表15.2-46 参照）。

2) 奏効率（効果判定委員会評価）に関する部分集団解析

影響を与えることが示唆された背景因子の奏効率は、IHC 法による HER2測定結果では、3+より<3+が、HER2測定結果では、陽性より陰性が、FISH 法による HER2測定結果では、陽性より陰性が、内臓病変では、有より無が低かった（5.3.5.2-3 表15.2-38 参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外において、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）では、HER2陽性転移性乳癌を対象として、本剤0.3, 0.6, 1.2, 2.4, 3.6及び4.8 mg/kg（3週間間隔）の6用量、本剤1.2, 1.6, 2.0, 2.4及び2.9 mg/kg（1週間間隔）の5用量が検討された。その結果、本剤の3週間間隔投与では、4.8 mg/kg を投与された3例の内2例において、用量制限毒性（以下、DLT）である Grade4の血小板減少症が認められたため、最大耐量（以下、MTD）は3.6 mg/kg と判断された。また、本剤の1週間間隔投与では、2.9 mg/kg を投与された3例の内2例において、DLT であるサイクル1の8日目に休薬に至った有害事象（1例が Grade3の血小板減少症、他の1例が Grade3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が認められたため、MTD は2.4 mg/kg と判断された（詳細は5.3.3.2-1 参照）。

その後の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験, TDM4374g 試験）は、本剤3.6 mg/kg（3週間間隔）の用法・用量で実施され、本剤の有効性に関する良好な結果及び忍容性が確認された。

更に、第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）は、本剤3.6 mg/kg（3週間間隔）の用法・用量にて、カペシタビン + ラパチニブ併用療法を対照群として実施された結果、本剤は PFS 及び OS で有意な延長が認められ、また、本剤の忍容性も確認された。

国内において、第 I 相臨床試験（JO22591試験）では、本剤1.8, 2.4及び3.6 mg/kg（3週間間隔投与）の3用量が検討された。その結果、本剤2.4 mg/kg のコホートの1例において、DLT である Grade 3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、DLT 評価可能例が10例となった時点で、Continual Reassessment Method (CRM) により推定した DLT 発現確率が25%に最も近い用量は、以降の登録予定被験者（最大で12例と設定）の結果によらず3.6 mg/kg となったため、MTD は3.6 mg/kg と推定された。更に、第 II 相臨床試験（JO22997試験）は、本剤3.6 mg/kg（3週間間隔）の用法・用量にて実施され、国内においても、海外の第 II 相臨床試験と同様に、有効性に関する良好な結果が得られ、忍容性も確認された。

また、日本人における本剤の薬物動態は、海外と同様の結果であった。海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では、曝露量と有効性に関連は認められず、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験, TDM4374g 試験）及び第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）では、曝露量と安全性に関連は認められなかった。これらの結果は、国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）でも同様に認められた（詳細は2.7.2 参照）。

以上より、国内で推奨される本剤の用法・用量として、3.6 mg/kg（3週間間隔）は妥当であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

本剤の効果の持続に関しては、PFS, OS 及び奏効期間について、それぞれ「2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）」、「2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）」及び「2.7.3.3.2.4 奏効期間」に記載している。

2.7.3.6 参考文献

- 1) Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004; 57(9):898-910.

**カドサイラ点滴静注用100 mg
カドサイラ点滴静注用160 mg
(トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え))
[HER2陽性手術不能又は再発乳癌]**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部癌治療共同研究グループ
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体2
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs	ICH 国際医薬用語集
MUGA	multiple-gated acquisition	マルチゲートスキュン（心電図同期放射性核種血管造影）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PS	performance status	全身状態
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT using Fridericia's correction	Fridericia 補正法で補正した QT 間隔
TdP	torsades de pointes	トルサード ド ポアント

目次

	頁
2.7.4 臨床的安全性.....	5
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	5
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.....	5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験.....	5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....	7
2.7.4.1.1.3 投与延期基準及び投与調節・中止基準.....	11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	19
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.....	21
2.7.4.2 有害事象.....	25
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	25
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象.....	25
2.7.4.2.1.2 死亡.....	41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	42
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	54
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象.....	54
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量又は投与延期に至った有害事象.....	62
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	66
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	69
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	69
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.....	73
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	74
2.7.4.5.1 内因性要因.....	74
2.7.4.5.2 外因性要因.....	75
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	76
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	76
2.7.4.5.5 過量投与.....	76
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	77
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	77
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.....	77
2.7.4.6 市販後データ.....	77
2.7.4.7 参考文献.....	77
2.7.4.8 付録.....	77
2.7.4.8.1 死亡例一覧.....	78
2.7.4.8.1.1 死亡例一覧（TDM4370g 試験）.....	78
2.7.4.8.1.2 死亡例一覧（TDM4258g 試験）.....	91

2.7.4.8.1.3	死亡例一覧（TDM4374g 試験）	92
2.7.4.8.1.4	死亡例一覧（JO22997 試験）	95
2.7.4.8.1.5	死亡例一覧（TDM3569g 試験）	95
2.7.4.8.1.6	死亡例一覧（JO22591 試験）	95
2.7.4.8.2	重篤な有害事象を発現した症例一覧.....	96
2.7.4.8.2.1	重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM4370g 試験）	96
2.7.4.8.2.2	重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM4258g 試験）	291
2.7.4.8.2.3	重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM4374g 試験）	328
2.7.4.8.2.4	重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22997 試験）	356
2.7.4.8.2.5	重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM3569g 試験）	366
2.7.4.8.2.6	重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22591 試験）	384

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

今回承認申請する効能・効果「HER2陽性手術不能又は再発乳癌」に対するトラスツズマブエムタンシン（遺伝子組換え）（以下、本剤）の安全性は、HER2陽性の転移・再発乳癌（化学療法及びトラスツズマブ既治療）を対象とした海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）、第 I 相臨床試験（JO22591試験）から得られた結果に基づき、評価した。なお、TDM4374g 試験の安全性に関しては、有効性のデータカット時（■年■月■日）ではなく、試験終了時（■年■月■日）までのデータを用いて評価した。

日本人と外国人の安全性プロファイルの比較には、海外で実施された臨床試験（TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM3569g 試験、TDM4688g 試験、TDM4450g 試験、TDM4529g 試験）の内、本剤3.6 mg/kg（3週間間隔）で投与された患者の安全性に関する統合解析結果（5.3.5.3-1 Summary of Clinical Safety 参照）と国内で実施された第 II 相臨床試験（JO22997試験）の安全性に関する解析結果を用いた。

また、本剤の QTc 間隔に関する安全性は、海外で実施された第 II 相臨床試験（TDM4688g 試験）の結果を、参考として、「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」に記載した。

本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する臨床試験については、「2.7.4.5.3 薬物相互作用」の項に記載した。

本剤の過量投与に関して、HER2陽性の転移・再発乳癌（化学療法未治療）を対象とした海外第 II 相臨床試験（TDM4450g 試験）において、本剤3.6 mg/kg（3週間間隔）を超える用量を投与された症例が2例あったため、「2.7.4.5.5 過量投与」に記載した。

これらの安全性の評価及び参考に用いた9試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1に示す。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた試験一覧

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験方法	対象	登録 例数	治療群	主要評価 項目	資料番号 <資料区分>
海外	TDM4370g / BO21977 (EMILIA)	III (Genentech / Roche)	ランダム 化非盲検 2群	HER2陽性転移性乳癌 (タキサン系薬剤及びト ラスツズマブ既治療)	991	本剤群 カペシタビン + ラパチニブ群	PFS OS 安全性	5.3.5.1-1 <評価>
	TDM4258g	II (Genentech)	単群	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法及び HER2標 的療法既治療)	112	本剤群	奏効率	5.3.5.2-1 <評価>
	TDM4374g	II (Genentech)	単群	HER2陽性転移性乳癌 (アントラサイクリン系 薬剤, タキサン系薬剤, カペシタビン, トラスツ ズマブ及びラパチニブ既 治療)	110	本剤群	奏効率	5.3.5.2-2 <評価>
	TDM3569g	I (Genentech)	非盲検 用量漸増	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法及びトラスツ ズマブ既治療)	54	本剤群	安全性 PK	5.3.3.2-1 <評価>
	TDM4450g / BO21976	II (Genentech / Roche)	ランダム 化非盲検 2群	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法未治療)	137	本剤群 ドセタキセル + トラスツズマブ群	PFS	5.3.5.1-2 <参考>
	TDM4688g	II (Genentech)	単群	HER2陽性転移性乳癌 (トラスツズマブ既治 療)	51	本剤又は 本剤 + ペルツズマブ群	安全性	5.3.4.2-1 <参考>
	TDM4373g / BO22495	I/II (Genentech / Roche)	非盲検 用量漸増	HER2陽性転移性乳癌 (化学療法及び HER2標 的療法既治療又は化学療 法未治療)	67	本剤 + ペルツズマブ群	安全性 奏効率	5.3.5.4-1 <参考>
国内	JO22997	II (中外)	単群	HER2陽性転移・再発乳癌 (化学療法及びトラスツ ズマブ既治療)	76	本剤群	奏効率	5.3.5.2-3 <評価>
	JO22591	I (中外)	非盲検 用量漸増	HER2陽性転移・再発乳癌 (化学療法及びトラスツ ズマブ既治療)	10	本剤群	安全性 PK	5.3.3.2-2 <評価>

PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間，PK：薬物動態

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象の定義

海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験）、第 I 相臨床試験（JO22591試験）に関して、有害事象の定義の詳細を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

いずれの試験においても、治験薬との因果関係の有無は問わない、治験薬が投与された被験者に生じた好ましくない事象を有害事象と定義している。なお、発現頻度については、同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とし、重症度別では最も高い Grade を集計した。

なお、治験薬との因果関係の判定基準は、表 2.7.4.1.1.2-2に示す。海外の臨床試験では、「関連あり」、「関連なし」の2段階で判定し、国内の臨床試験では、「関連なし」、「わずかにあり」、「可能性あり」、「多分あり」の4段階で判定し、「関連なし」以外に判定された有害事象を副作用（因果関係が否定できない有害事象）として取り扱った。

表 2.7.4.1.1.2-1 有害事象の定義の詳細

試験	定義
TDM4370g (Protocol 5.1.2) TDM4258g (Protocol 5.1.1) TDM4374g (Protocol 5.1.1) TDM3569g (Protocol 5.1.1)	治験薬との因果関係の有無は問わない、治験薬の投与又は治験実施計画書で規定された処置と時間的に関連のある、好ましくない又は意図しない、徴候、症状又は病気と定義した。 この定義には、以下も含まれる。 - 以前には認められなかった、治験実施計画書で規定された有害事象の報告期間中に発現した事象（有害事象の報告期間以前には認められなかった、乳癌に関連のある徴候又は症状も含む） - 治験実施計画書で規定された処置（例えば、生検等の侵襲的処置）による合併症 - 治療ウォッシュアウト、非治療的導入又は治験実施計画書で規定された処置に関連のある、試験治療開始前に発現した事象 - 治験実施計画書で規定された有害事象の報告期間中に、重症度、頻度の悪化又は性質の変化が治験責任医師により確認された既存の病状（乳癌以外）
JO22997 (Protocol 9.2.1)	治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 なお、病勢進行又は新病変の出現は有効性評価の一環として記録し、有害事象として取り扱わない。原疾患及び合併症に伴う徴候又は症状についても、有害事象として取り扱わない。なお、合併症の悪化は有害事象として取り扱う。 有害事象の例： 乳癌以外の合併症で、重症度や頻度が増悪した、又は性質が変化したと治験責任医師又は治験分担医師が判断したもの
JO22591 (Protocol 8.2.1)	治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 なお、病勢進行又は新病変の出現は有効性評価の一環として記録し、有害事象として取り扱わない。 有害事象の例： - 当該患者にそれまで認められず、新たに出現した事象（乳癌に伴う徴候や症状を含む。） - 乳癌以外の合併症で、重症度や頻度が増悪した、又は性質が変化したと治験責任医師あるいは治験分担医師が判断したもの

表 2.7.4.1.1.2-2 有害事象の因果関係の判定基準

試験	判定基準
TDM4370g (Protocol 5.2.3)	有害事象の因果関係の判定は、以下の基準に従った。 (1) 関連あり 以下の1), 2) に両方該当する場合。 1) 有害事象と治験薬投与の間に妥当な時間的関係がある。 2) 併用薬、処置、基礎疾患によって、有害事象を十分に説明できない。 (2) 関連なし 以下の1), 2) のいずれかに該当する場合。 1) 有害事象と治験薬投与の間に妥当な時間的関係がない。 2) 併用薬、処置、基礎疾患によって、有害事象を十分に説明できる。
TDM4258g (Protocol 5.2.2) TDM4374g (Protocol 5.2.2) TDM3569g (Protocol 5.2.2)	有害事象の因果関係の判定は、以下の基準に従った。 (1) 関連あり 必ず以下の1), 2) に該当する場合。 1) 有害事象と治験薬投与の間に妥当な時間的関係がある。 2) 被験者の臨床状態、併発疾患、併用療法によって、有害事象を簡単に説明できない。 3) 有害事象が治験薬の既知の反応パターンと一致する。 4) 投薬休止又は減量後に有害事象は消失又は軽快する。 5) 治験薬を再開すると有害事象は再発する。 (2) 関連なし 以下の1), 2) のいずれかに該当する場合。 1) 治験薬以外の原因（例えば、既存の病状、基礎疾患、併発疾患、併用薬）がある。 2) 治験薬の投与と妥当な時間的関連がない（例えば、治験薬の初回投与2日後に診断された癌）。
JO22997 (Protocol 9.2.3) JO22591 (Protocol 8.2.3)	有害事象の治験薬との因果関係の判定は4段階とし、判定基準は以下を参考とした。 (1) 関連なし 当該事象が明らかに治験薬以外の原因（疾患、環境等）によって引き起こされたと考えられる場合。 (2) わずかにあり 当該事象が必ず以下の1), 2) に該当する場合。 1) 治験薬投与との時間的関連性がみられない。 2) 被験者の臨床症状、被験者の受けた他の治療形態、居住及び職場環境により容易に発現することが考えられる。 3) 治験薬で既に知られているような反応パターン（有害事象、非臨床試験結果等）ではない。 4) 治験薬を再投与しても症状の再発・悪化がみられない。 (3) 可能性あり 当該事象が必ず以下の1), 2) に該当し、治験薬投与との関連性はあるそうにないが、完全に否定することができないと判断された場合。 1) 治験薬投与との時間的関連性がみられる。 2) 被験者の臨床症状、被験者の受けた他の治療形態、居住及び職場環境により発現することが考えられる。 3) 治験薬で既に知られているような反応パターン（有害事象、非臨床試験結果等）である。 (4) 多分あり 当該事象が必ず以下の1)~3) に該当し、治験薬投与との関連性があると高い確率で考えられる場合。 1) 治験薬投与との時間的関連性がみられる。 2) 被験者の臨床症状、被験者の受けた他の治療形態、居住及び職場環境により発現することが考えられない。 3) 治験薬の投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる。 4) 治験薬で既に知られているような反応パターン（有害事象、非臨床試験結果等）である。 5) 治験薬の再投与で症状の再発がみられる。

(2) 重篤な有害事象

いずれの試験においても、ICH E2に準じた重篤な有害事象が入手された。有害事象のうち下記の事項のいずれか1つ以上に該当する事象を重篤な有害事象と定義した。

- 致命的な事象（結果として死に至ったもの）
- 生命を脅かす事象（すなわち、被験者はその事象が起こったときに死の危険にさらされていた）
- 入院又は入院期間の延長が必要になる事象
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥る事象
- 先天性異常／先天性欠損を来す事象
- 医学的に重大な状態若しくは上記に至らぬように処置を要するもの

(3) 有害事象の評価基準

海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験）、第 I 相臨床試験（JO22591試験）に関して、有害事象の評価基準を表 2.7.4.1.1.2-3に示す。

有害事象の重症度は、TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、TDM3569g 試験、JO22591試験では NCI-CTCAE ver. 3.0に基づいて判定した。また、JO22997試験では NCI-CTCAE ver. 4.0に基づいて判定した。

また、有害事象の読替え用語集は、TDM4370g 試験では MedDRA ver. 14.1、TDM4258g 試験では MedDRA ver. 11.1、TDM4374g 試験では MedDRA ver. 14.0、TDM3569g 試験では MedDRA ver. 12.0、JO22997試験では MedDRA ver. 14.1、JO22591試験では MedDRA ver. 12.1を用いた。

表 2.7.4.1.1.2-3 有害事象の評価基準

試験	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
TDM4370g	NCI-CTCAE ver. 3.0	MedDRA ver. 14.1
TDM4258g	NCI-CTCAE ver. 3.0	MedDRA ver. 11.1
TDM4374g	NCI-CTCAE ver. 3.0	MedDRA ver. 14.0
TDM3569g	NCI-CTCAE ver. 3.0	MedDRA ver. 12.0
JO22997	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 14.1
JO22591	NCI-CTCAE ver. 3.0	MedDRA ver. 12.1

(4) 有害事象の収集

海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験），第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験），第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験），第 I 相臨床試験（JO22591試験）に関して，有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2-4 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-4 有害事象の収集範囲

試験	基準
TDM4370g (Protocol 5.2.1)	同意取得後から試験治療開始前では，治験実施計画書に規定される処置に起因する重篤な有害事象（例えば，生検等の侵襲的処置，治療ウォッシュアウト又は非治療的導入）のみが収集された。 試験治療（本剤，又は，ラパチニブ及びカペシタビン）開始後は，因果関係の有無は問わず，すべての有害事象及び重篤な有害事象が，試験治療の最終投与30日後まで収集された。この期間後は，本試験治療に関連があると考えられる重篤な有害事象のみ，治験責任医師は報告した。
TDM4258g (Protocol 5.2.1) TDM4374g (Protocol 5.2.1) TDM3569g (Protocol 5.2.1)	重篤な有害事象の報告期間は，同意取得，試験治療開始後から，試験治療の最終投与90日後，又は，他抗癌治療の開始時の内，どちらか早い方までとする。この期間後は，本試験治療に起因する重篤な有害事象のみ，治験責任医師は報告した。 有害事象の報告期間は，同意取得，試験治療開始後から，試験治療の最終投与30日後，又は，試験完了日/早期中止日，又は，他抗癌治療の開始時の内，どちらか早い方までとする。 試験治療開始前に観察又は報告された有害事象及び重篤な有害事象については，治験実施計画書に規定される処置（例えば，生検等の侵襲的処置，治療ウォッシュアウト又は非治療的導入）に関連がある場合，症例報告書に記録した。
JO22997 (Protocol 9.3.1)	治験薬投与開始後から最終観察日までに発現したすべての有害事象について，その内容，程度（重症度，重篤性），発現日，回復／軽快日，処置，転帰，治験薬との因果関係等，必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記入する。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記入する。 なお，被験者の治験期間終了日の時点で未回復の事象については，被験者の治験期間終了日までの経過を症例報告書に記入する。以降，因果関係が否定できない有害事象の経過については，治験依頼者は，治験責任医師又は治験分担医師に副作用追跡用紙を提示し，報告を要請する。ただし，乳癌に対する後治療を開始した場合には，後治療開始前までの経過を記入することとする。
JO22591 (Protocol 8.3.1)	治験薬投与開始後から中止時観察までに発現したすべての有害事象について，その内容，程度（重症度，重篤性），発現日，回復日，処置，転帰，治験薬との因果関係等，必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記入する。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記入する。 また，中止時観察時点で未回復の事象については，少なくとも安全性フォローアップ観察日までの経過を症例報告書に記入する。治験薬最終投与から90日後以前に，乳癌に対し次の治療を開始する必要が生じた場合には次の治療開始前までとする。

2.7.4.1.1.3 投与延期基準及び投与調節・中止基準

(1) 投与延期基準

海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験）、第 I 相臨床試験（JO22591試験）に関して、本剤の投与延期基準を表 2.7.4.1.1.3-1に示す。

海外の第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験）及び国内の第 I 相臨床試験（JO22591試験）では、投与延期は7日間までとしたが、その他の国内外の臨床試験（TDM4374g 試験、TDM4370g 試験、JO22997試験）では、投与延期は21日間まで可能とした。

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）及び第 II 相臨床試験（TDM4374g 試験）では、本剤と関連のある重大な有害事象と判断された場合のみ、投与延期の対象としたが、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験）、第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）、国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）及び第 I 相臨床試験（JO22591試験）では、本剤と関連のあるすべての有害事象を投与延期の対象とした。なお、海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験）では、臨床的な有用性が継続している場合は、投与継続することも可能とした。

表 2.7.4.1.1.3-1 本剤の投与延期基準

試験	基準
TDM4370g (Protocol 4.3.1)	本剤と関連性のある重大な有害事象（infusion reaction, 血液毒性, 肝毒性, 神経毒性, 心毒性以外）が Grade 1以下又はベースラインに回復しない場合は、次の投与を本剤の最終投与から42日まで延期できる。「重大」と「関連あり」は、必要に応じて治験依頼者のメディカルモニターや指定された者と相談し、治験責任医師が判断する。
TDM4258g (Protocol 4.3.3)	本剤投与21日後、本剤と関連性のある有害事象（脱毛を除く）が Grade 1以下又はベースライン時の Grade に回復しない場合は、本剤投与を7日間延期できる。本剤投与を7日間延期によって、Grade 1以下又はベースライン時の Grade に回復し、再投与基準（Protocol 3.1.1）を満たす場合は、同じ投与量で本剤を投与できる。 28日経過後も投与継続基準を満たさない場合は、試験を中止する。なお、臨床的な有用性が継続している場合は、慎重な評価、及びリスク・ベネフィットに関する患者やメディカルモニターとの相談の後、投与継続可能とする。
TDM4374g (Protocol 4.3.3)	本剤投与21日後、本剤と関連性のある重大な有害事象（infusion reaction, 血液毒性, 肝毒性, 神経毒性, 心毒性以外）が Grade 1以下又はベースライン時の Grade に回復しない場合は、本剤投与を21日間延期できる。「重大」と「関連あり」は、必要に応じてメディカルモニターと相談し、治験責任医師が判断する。
TDM3569g (Protocol 3.1.3)	次の投与予定日に無症候性の Grade 2のヘモグロビン値又はトランスアミナーゼ値が認められた場合には、治験責任医師の判断で治験治療を継続することができる。その他の本剤と関連性のある有害事象（脱毛を除く）は、次回投与時まで Grade 1以下又はベースラインに回復した場合、投与を継続することができる。 ・3週間間隔投与 本剤投与21日後、本剤と関連のある有害事象（脱毛を除く）が、上記のように十分に回復しない場合は、本剤投与を7日間延期できる。 本剤投与の7日間延期によって、Grade 1以下又はベースラインに回復し、再投与基準（Protocol 3.1.3）を満たす場合は、同じ投与量で本剤を投与でき、それ以降は本剤を28日間間隔で投与する。 ・1週間間隔投与 次回投与予定日までに、本剤と関連性のある有害事象が、上記のように十分に回復しない場合は、本剤の投与を省略することができる。前回の投与から14日以内に再投与基準を満たさず次回投与を実施できない場合は、試験を中止する。ただし、本剤と関連のある有害事象による本剤投与延期にもかかわらず、臨床的な有用性が継続している場合は、慎重な評価、及びリスク・ベネフィットに関する患者やメディカルモニターとの相談の後、投与継続可能とする。
JO22997 (Protocol 7.1.4)	投与継続基準*に合致していない場合、次の治験薬の投与を21日間（Day 43）まで延期できる。また、その他被験者の安全性確保を目的とした投与期間の延期も、同様に21日間（Day 43）まで延期できるものとする。 *：投与継続基準 次サイクルの Day 1（投与前）までに下記の基準がすべて満たされていることを確認し、合致した場合は投与を可能とする。1サイクルの期間は21日間を基本とする。 (1) 有効性：病変は RECIST ver. 1.1に準じて評価する。

試験	基準
	1) 病勢進行の所見が得られていない。 (2) 安全性：CTCAE ver. 4.0に基づき評価する。 1) 有害事象による投与調節・中止基準に規定した投与中止に該当する治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現していない。 2) 治験薬投与による因果関係が否定できない有害事象（脱毛を除く）のすべてが Grade 1以下又はベースライン。 ただし、GOT（AST）、GPT（ALT）又は ALP 上昇等の肝機能に関連した臨床検査値異常が発現した場合については Grade 2以下。Grade 2の場合は、臨床検査値が同一サイクル中の最悪値よりも低値であることを確認後、投与を行う。
JO22591 (Protocol 7.1.4)	投与継続基準*に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の項のみが抵触する場合、治験薬の投与を7日間延期できる。直近の治験薬投与から28日後、継続投与基準をすべて満たした場合は、次サイクル以降も28日間隔で再開可能とする。 *：投与継続基準 次サイクルの Day1（投与前）までに下記の基準が満たされていることを確認し、合致した場合は投与を可能とする。1サイクルの期間は21日間（+7日）とし、投与延期基準に該当した場合は以降のサイクルを28日間隔とする。 (1) 臨床的有用性：病変は RECIST に準じて評価する。ただし、最長径が1 cm 未満の病変（脳転移を除く）の場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、継続投与を可能とする。 1) 疾患進行の徴候や症状がみられていない。 2) 直近の画像診断で進行の所見が得られていない。 (2) 安全性：CTCAE ver. 3.0に基づき評価する。 1) DLT で定義した有害事象が発現していない。（血小板数減少、肝機能検査値上昇を除く） 2) 治験薬投与による因果関係の否定できない有害事象のすべてが Grade 1以下又はベースラインのいずれか高い方まで軽快している。（脱毛、無症候性の Grade 2のヘモグロビン減少及び GOT（AST）、GPT（ALT）上昇を除く） (3) 心毒性 1) 症状を伴ううつ血性心不全が発現していない。 2) 新たな心臓壁運動異常が発現していない。 3) 心筋トロポニン I 値が Grade 3（キットで設定された不安定狭心症のレベル）未満である。 4) LVEF が45%超である、又は LVEF40～45%で、ベースラインから絶対値の減少が10%未満である。

(2) 投与調節・中止基準

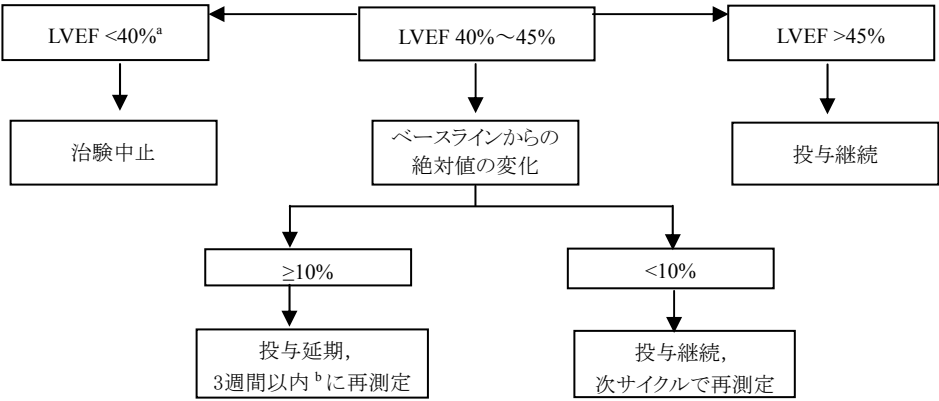
海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験），第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験），第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験），第 I 相臨床試験（JO22591試験）に関して，本剤の投与調節・中止基準を表 2.7.4.1.1.3-2 に示す。

各臨床試験において投与調節・中止基準の詳細は異なるが，いずれの臨床試験でも，血液毒性，肝毒性，心毒性に関する規定が基準に含まれていた。

表 2.7.4.1.1.3-2 本剤の投与調節・中止基準

試験	基準
TDM4370g (Protocol 4.3.1)	1) 血液毒性 Grade 4の血小板減少症を発現した場合（1回目），血小板数が Grade 1以下又はベースラインまで十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤3.0 mg/kg の投与期間中に Grade 4の血小板減少症を発現した場合，上記のように十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 4の血小板減少症を発現した場合，治験薬の投与を中止する。最終投与から42日間まで投与を延期できる。 Grade 3又は4の血液毒性が発現した場合，血小板数の回復を確認するため，週2回検査する。最終投与から42日間以内にベースライン時又は Grade 1以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。 減量後の増量は行わない。 2) 肝毒性 本剤3.6 mg/kg の投与期間中に Grade 3又4のトランスアミナーゼ上昇及び／又は Grade 2以上の総ビリルビン上昇を発現した場合，Grade 2以下（トランスアミナーゼ値）及び／又は Grade 1以下（総ビリルビン値）又はベースライン時まで十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤3.0 mg/kg の投与期間中に Grade 3又4のトランスアミナーゼ上昇及び／又は Grade 2以上の総ビリルビン上昇を発現した場合，Grade 2以下（トランスアミナーゼ値）及び／又は Grade 1以下（総ビリルビン値）又はベースライン時まで十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 3又4のトランスアミナーゼ上昇及び／又は Grade 2以上の総ビリルビン上昇を発現した場合，治験薬の投与を中止する。最終投与から42日間まで投与を延期できる。 Grade 3又は4の肝毒性が発現した場合，トランスアミナーゼ値及び／又は総ビリルビン値の回復を確認するため，週2回検査する。最終投与から42日間以内にベースライン時又は Grade 1以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。 減量後の増量は行わない。 3) 神経毒性 Grade 3又は4の末梢性ニューロパチーを発現し，最終投与から42日間以内に Grade 2以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。 4) 心毒性 LVEF 低下に関する投与調節基準は，下図のとおり。治験薬の投与継続又は中止は，LVEF 値及びベースラインからの LVEF の変化に基づいて判断する。 うっ血性心不全（NCI CTCAE, Version 3.0で定義される Grade 3以上の左心室収縮不全）が確定した場合，治験薬の投与を中止する。うっ血性心不全は，標準的医療に従って治療し，経過を追跡する。 臨床で重大な心機能障害又は心不全が，発現又は持続する場合や，駆出率を維持するために重大な医学的管理が必要な場合は，治験薬の投与を中止する。 ＜LVEF 評価に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞ <pre> graph TD A[LVEF <40%^a 又は 症候性うっ血性心不全] --> B[治験中止] C[LVEF 40%～45%] --> D[ベースラインからの 絶対値の変化] D --> E[≥10%] D --> F[<10%] E --> G[投与延期， 21日間以内^bに再測定] F --> H[投与継続， 次サイクルで再測定] I[LVEF >45%] --> J[投与継続] </pre>

試験	基準
	注：LVEF 測定結果は、次回投与予定日前に評価する。 a：21日間以内に再測定を実施する事ができ、LVEF40%未満が確定した場合、本剤投与を中止する。LVEF 再測定中は、本剤投与を延期する。 b：2回連続の検査の後、LVEF が確定した場合、LVEF 改善のための医学的治療が不要であっても、本剤投与を中止する。
TDM4258g (Protocol 4.3.3)	1) Infusion reaction 呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合、治験薬の投与を中断する。Grade 3又は4の infusion reaction, 急性呼吸窮迫症候群、又は気管支痙攣（Grade に関わらず）が発現した場合、治験薬の投与を中止する。 上記以外の治験薬投与に関連する症状が認められた場合は、50%以下の点滴速度で投与を継続するか、又は投与を中断する。症状が完全に回復した後、症状が発現する前の50%以下の点滴速度で投与を継続でき、十分に忍容可能であれば、30分ごとに50%ずつ速度を上げることができる。以降のサイクルでは十分な注意を行いながら100%の速度で再開可能とする。 2) 血液毒性 Grade 4の血小板減少症を発現した場合（1回目）、十分に回復した後、次サイクル以降は、本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。Grade 4の血小板減少症を発現した場合（2回目）、十分に回復した後、次サイクル以降は、本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 4の血小板減少症を発現した場合、治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。 3) 肝毒性 Grade 3以上の肝毒性（トランスアミナーゼ上昇、アルカリホスタファーゼ上昇及び／又は総ビリルビン上昇を含む）を発現した場合（1回目）、十分に回復した後、次サイクル以降は、本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。Grade 3以上の肝毒性を発現した場合（2回目）、十分に回復した後、次サイクル以降は、本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 3以上の肝毒性を発現した場合、治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。 4) 心毒性 無症候性の LVEF 低下に関する投与調節基準は、下図のとおり。治験薬の投与継続又は中止は、LVEF 値及びベースラインからの LVEF の変化に基づいて判断する。 症候性のうっ血性心不全（Grade 3又は4）を発現した場合、許容できない有害事象として、治験薬の投与を中止する。うっ血性心不全（症候性/無症候性に関わらず）は、標準的医療に従って治療し、経過を追跡する。新たな心臓壁運動異常が発現した場合、治験薬の投与を中止する。Grade 3以上の心筋トロポニンI 増加（0.2 ng/mL 以上）が発現した場合、治験薬の投与を中止する。 医療機関の評価に加えて、心エコー又は MUGA のすべては中央評価され、LVEF 評価は、医療機関評価と中央評価により決定される。しかし、すべての事例において、治験期間中の臨床上の決定には、医療機関評価が使われる。 ＜LVEF 測定値に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞ <pre> graph TD A[LVEF <40%] --> B[DLT, 治験中止] C[LVEF 40%~45%] --> D[ベースラインからの絶対値の変化] E[LVEF >45%] --> F[投与継続] D --> G[≥10%] D --> H[<10%] G --> I[投与延期, 3週間以内^aに再測定] H --> J[投与継続, 3週間以内に再測定] </pre> 注：LVEF 測定結果は、次回投与予定日前に評価する。 a：2回連続で同じ結果の場合、本剤投与中止。
TDM4374g (Protocol 4.3.3)	1) Infusion reaction 呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合、治験薬の投与を中断する。Grade 3又は4の infusion reaction, 急性呼吸窮迫症候群、又は気管支痙攣（Grade に関わらず）が発現した場合、治験薬の投与を中止する。 上記以外の治験薬投与に関連する症状が認められた場合は、50%以下の点滴速度で投与を継続するか、又は投与を中断する。症状が完全に回復した後、症状が発現する前の50%以下の点滴速度で投与を継続でき、十分に忍容可能であれば、30分ごとに50%ずつ速度を上げることができる。以降のサイクルでは十分な注意を行いながら100%の速度で再開可能とする。

試験	基準
	2) 血液毒性 Grade 4の血小板減少症を発現した場合（1回目），血小板数が Grade 1以下まで十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。Grade 4の血小板減少症を発現した場合（2回目），上記のように十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 4の血小板減少症を発現した場合，治験薬の投与を中止する。有害事象が発現した場合，直近の投与予定日から21日間は毎週，血小板数の回復を確認するため検査できる。21日間以内にベースライン時又は Grade 1以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。 3) 肝毒性 Grade 3以上の肝毒性（トランスアミナーゼ上昇及び／又は総ビリルビン上昇）を発現した場合（1回目），十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤3.0 mg/kg に減量して投与を継続できる。Grade 3以上の肝毒性を発現した場合（2回目），十分に回復した後，次サイクル以降は，本剤2.4 mg/kg に減量して投与を継続できる。本剤2.4 mg/kg の投与期間中に Grade 3以上の肝毒性を発現した場合，治験薬の投与を中止する。有害事象が発現した場合，直近の投与予定日から21日間は毎週，肝酵素及び／又は総ビリルビンの回復を確認するため検査できる。21日間以内にベースライン時又は Grade 1以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。 4) 神経毒性 Grade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現し，直近の投与予定日から21日間以内に Grade 2以下に回復しない場合は，治験薬の投与を中止する。 5) 心毒性 無症候性の LVEF 低下に関する投与調節基準は，下図のとおり。治験薬の投与継続又は中止は，LVEF 値及びベースラインからの LVEF の変化に基づいて判断する。 うっ血性心不全（NCI CTCAE, Version 3.0で定義される Grade 3以上の左心室収縮不全）を発現した場合，治験薬の投与を中止する。うっ血性心不全は，標準的医療に従って治療し，経過を追跡する。 ＜LVEF 測定値に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞  注：LVEF 測定結果は，次回投与予定日前に入手する。 a：3週間以内に再測定を実施する事ができ，LVEF40%未満が確定した場合，本剤投与を中止する。LVEF 再測定中は，本剤投与を延期する。 b：2回連続で同じ結果の場合，本剤投与を中止する。
TDM3569g (Protocol 4.3.3)	1) Infusion reaction 呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合，治験薬の投与を中断する。Grade 3又は4のアレルギー反応／過敏症，成人呼吸窮迫症候群，又は気管支痙攣（Grade に関わらず）が発現した場合，治験薬の投与を中止する。 上記以外の治験薬投与に関連する症状が認められた場合は，50%以下の点滴速度で投与を継続するか，又は投与を中断する。症状が完全に回復した後，症状が発現する前の50%以下の点滴速度で投与を継続でき，十分に忍容可能であれば，30分ごとに50%ずつ速度を上げることができる。以降のサイクルでは十分な注意を行いながら100%の速度で再開可能とする。 2) 血液毒性 Grade 4の血小板減少症を発現した場合（1回目），十分に回復した後，次サイクル以降は，その投与量の次に高い用量にて投与を継続できる。Grade 4の血小板減少症を発現した場合（2回目），十分に回復した後，次サイクル以降は，その投与量の次に高い用量にて投与を継続できる。Grade 4の血小板減少症を発現した場合（3回目），治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。 3) 心毒性 無症候性の LVEF 低下に関する投与調節基準は，下図のとおり。治験薬の投与継続又は中止は，LVEF

試験	基準
	値及びベースラインからの LVEF の変化に基づいて判断する。 症候性のうっ血性心不全（Grade 3又は4）を発現した場合、許容できない有害事象として、治験薬の投与を中止する。うっ血性心不全（症候性/無症候性に関わらず）は、標準的医療に従って治療し、経過を追跡する。新たな心臓壁運動異常が発現した場合、治験薬の投与を中止する。Grade 3以上の心筋トロポニンI増加（0.2 ng/mL以上）が発現した場合、治験薬の投与を中止する。 医療機関の評価に加えて、心エコー又は MUGA のすべては中央評価され、LVEF 評価は、医療機関評価と中央評価により決定される。しかし、すべての事例において、治験期間中の臨床上の決定には、医療機関評価が使われる。 ＜LVEF 測定値に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞ <pre> graph TD A[LVEF <40%] --> B[DLT, 治験中止] C[LVEF 40%~45%] --> D[ベースラインからの絶対値の変化] E[LVEF >45%] --> F[投与継続] D --> G[≥10%] D --> H[<10%] G --> I[投与延期, 3週間以内^に再測定] H --> J[投与継続, 3週間以内に再測定] </pre> 注：LVEF 測定結果は、次回投与予定日前に入手する。 a：2回連続で同じ結果の場合、本剤投与中止。 4) 消化器毒性 Grade 1～3の下痢の管理として、ロペラミド投与の開始などの早期介入を行う（推奨初回用量4 mg 投与後、下痢が12時間止まるまで、2～4時間ごとに2 mg 投与）。治療不応の Grade 3の下痢、又は Grade 4の下痢が発現した場合は、治験薬の投与を中止する。 5) 肝毒性 Grade 3以上の肝毒性（トランスアミナーゼ上昇（ベースライン時に Grade 2のトランスアミナーゼ上昇を有する場合は施設基準値上限の10倍以下）、アルカリホスタファーゼ上昇及び／又は血清ビリルビン上昇）を発現した場合、十分に回復した後、次サイクル以降は、その投与量の次に高い用量にて投与を継続できる。上記の肝毒性を発現した場合（2回目）、十分に回復した後、次サイクル以降は、その投与量の次に高い用量にて投与を継続できる。上記の肝毒性を発現した場合（3回目）、治験薬の投与を中止する。減量後の増量は行わない。
JO22997 (Protocol 7.1.5)	1) Infusion reaction 呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合、治験薬の投与を中断する。 Grade 3又は4のアレルギー反応・過敏症、成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣（Grade に係わらない）が発現した場合、必要に応じ、酸素投与、β2アゴニスト、副腎皮質ステロイドにて治療し、以降の投与を中止する。 上記以外の38.0℃以上の発熱など軽度～中等度の所見が認められた場合は、50%以下の点滴速度で投与を継続するか、又は投与を中断する。アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン塩酸塩又はランチジンにて治療し、問題となる所見が完全に消失するまで観察すること。忍容性に問題が無ければ30分ごとに50%ずつ速度を上げることができる。以降のサイクルでは十分な注意を行いながら100%の速度で再開可能とし、また、治験薬投与前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン塩酸塩の前投薬を可能とする。 2) 心毒性 心エコー又は MUGA による心機能評価は治験期間を通じ同一の方法にて定期的実施する。因果関係が否定できない心機能障害が発現したときは、追加の測定を実施し、以下の場合は治験を中止する。うっ血性心不全は、症候性/無症候性に関わらず、標準的医療に従って治療し、経過を追跡する。LVEF 測定結果は、次回投与予定日前に入手する。 ● 症状を伴ううっ血性心不全（Grade 3又は4）が発現した場合。 ● LVEF が40%未満の場合、又は、40～45%でベースラインからの絶対値の変化が10%以上であり、3週間以内の再測定で回復がみられなかった場合。 無症候性の LVEF 低下に関する投与調節基準を下図に示す

試験	基準								
	＜LVEF 測定値に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞ LVEF <40%* ↓ 試験中止 LVEF 40%～45% ↓ ベースラインからの絶対値の変化 ↓ ≥10%（絶対値） ↓ 投与延期，3週間以内に再測定 再測定で同じ結果の場合，試験中止 <10%（絶対値） ↓ 投与継続，ただし3週間以内に再測定 LVEF >45% ↓ 投与継続 *：3週間以内に再測定を実施する事ができる。ただし，再測定の結果，LVEF が40%未満の場合，又は，40～45%でベースラインからの絶対値の変化が10%以上であった場合は，試験を中止する。 3) 血小板数減少・肝機能検査値上昇 以下に示した試験薬との因果関係が否定できない血小板数減少，肝機能検査値上昇が認められた後，次回投与時までそれぞれ以下に示す値以下まで軽快又は回復した場合，以下の表に従い，投与量を減量し投与を継続することができる。なお，減量後の増量は行わない。 ● Grade 4以上の血小板数減少：Grade 1以下に軽快又は回復した場合。 ● Grade 3以上の GOT（AST），GPT（ALT）又は ALP 上昇等の肝機能に関連した臨床検査値異常：Grade 2以下に軽快又は回復した場合。 ● Grade 2以上の総ビリルビン上昇：ベースライン値又は Grade 1のいずれか高いほうまで軽快又は回復した場合。 ＜減量基準表＞ <table><tr><th>初回投与量 (用量レベル1)</th><th>初回発現後 (用量レベル2)</th><th>発現2回目後 (用量レベル3)</th><th>発現3回目後*</th></tr><tr><td>3.6 mg/kg</td><td>3.0 mg/kg</td><td>2.4 mg/kg</td><td>中止*</td></tr></table> *：2.4 mg/kg より低用量への減量は許容しない。減量が必要と判断される場合は試験を中止すること。 4) その他 上記以外の試験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現し，試験責任医師又は試験分担医師が同一用量による試験薬の投与継続が困難と判断した場合には，投与継続基準を満たした後，医師の判断で3)に示した表に準じ，投与量を減量し投与を継続することができる。この場合，減量後の投与において，当該事象に関するピーク時重症度がベースラインの重症度を上回らない場合には，試験責任医師又は試験分担医師の判断により1段階高用量まで投与量を戻す（増量する）ことができる。また，増量後，同一事象により再度減量が必要となった場合，その後の増量は認めない。	初回投与量 (用量レベル1)	初回発現後 (用量レベル2)	発現2回目後 (用量レベル3)	発現3回目後*	3.6 mg/kg	3.0 mg/kg	2.4 mg/kg	中止*
初回投与量 (用量レベル1)	初回発現後 (用量レベル2)	発現2回目後 (用量レベル3)	発現3回目後*						
3.6 mg/kg	3.0 mg/kg	2.4 mg/kg	中止*						
JO22591 (Protocol 7.1.5)	1) Infusion reaction 呼吸困難や臨床的に著明な低血圧を発現した場合，試験薬の投与を中断する。 Grade 3又は4のアレルギー反応・過敏症，成人呼吸窮迫症候群，気管支痙攣（Grade に係わらない）が発現した場合，必要に応じ，酸素投与，β2アゴニスト，副腎皮質ステロイドにて治療し，以降の投与を中止する。 上記以外の38.5℃ 以上の発熱など軽度～中等度の所見が認められた場合は，アセトアミノフェン又はジフェンヒドラミン塩酸塩やラニチジンにて治療し，問題となる所見が完全に消失するまで観察すること。症状消失後は，50%以下の速度で継続するか，又は投与を中断する。忍容性に問題が無ければ30分ごとに50%ずつ速度を上げることができる。以降サイクルでは十分な注意を行いながら100%の速度で再開可能である。また，以降は，投与前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン塩酸塩の前投薬を可能とする。 2) 心毒性 心エコー又は MUGA による心機能評価は試験期間を通じ同一の方法にて定期的実施する。因果関係が否定できない心機能障害が発現したときは，追加の測定を実施し，以下の場合は試験を中止する。うっ血性心不全は，症候性/無症候性に関わらず，標準的医療に従って治療し，経過を追跡する。 ● 症状を伴ううっ血性心不全（Grade 3又は4）が発現した場合。								

試験	基準																
	- 新たな心臓壁運動異常が発現した場合。 - Grade 3以上の心筋トロポニン I 増加（キットで設定された不安定狭心症のレベル）が発現した場合。 - LVEF が40%未満，又は，40～45%でベースラインからの絶対値の変化が10%以上の場合。 無症候性の LVEF 低下に関する投与調節基準を下图に示す ＜LVEF 測定値に基づいた投与継続・中止に関するアルゴリズム＞ LVEF <40% ↓ DLT, 治験中止 LVEF 40%～45% ↓ ベースラインからの絶対値の変化 ↓ ≥10%（絶対値） ↓ 投与延期，3週間以内^aに再測定 再測定で同じ結果の場合，治験中止 LVEF >45% ↓ 投与継続 ↓ <10%（絶対値） ↓ 投与継続，ただし3週間以内^aに再測定 注：LVEF 測定結果は，次回投与予定日前に入手する。 a：28日サイクルの場合4週間以内。 3) 血小板数減少・肝機能検査値上昇 DLT で定義した治験薬との因果関係が否定できない血小板数減少，肝機能検査値上昇が認められたものの，次回投与時まで下記に示す値まで軽快した場合，治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対して投与継続による同様な有害事象の発現等の危険性について十分に説明を行い，被験者が危険性を十分に理解した上で文書による再同意を取得した後，以下の減量基準表に従い，投与量を減量して継続することを可能とする。なお，減量後の増量，コホート1での減量は行わない。 - Grade 4以上の血小板数減少が発現した場合：Grade 1以下まで軽快している。 - Grade 3以上の総ビリルビン上昇，GOT（AST），GPT（ALT），又は ALP 上昇が発現した場合：無症候性の場合，GOT（AST），GPT（ALT）が Grade 2以下まで，その他については Grade 1以下又はベースラインのいずれか高い方まで軽快している。 - 肝・骨転移を有し，スクリーニング時の GPT（ALT），GOT（AST）又は ALP の値が Grade 2であった被験者において施設基準値上限の10倍超の肝機能検査値上昇が発現した場合：Grade 2（ベースライン）まで軽快している。 ＜減量基準表＞ <table><tr><th></th><th>DLT初回発現後</th><th>発現2回目後</th><th>発現3回目後</th></tr><tr><td>コホート1 1.8 mg/kg</td><td>中止</td><td>－</td><td>－</td></tr><tr><td>コホート2 2.4 mg/kg</td><td>1.8 mg/kg</td><td>中止</td><td>－</td></tr><tr><td>コホート3 3.6 mg/kg</td><td>3.0 mg/kg</td><td>2.4 mg/kg</td><td>中止</td></tr></table> 4) 消化器毒性 Grade 1～3の下痢がみられた場合，対症療法としてロペラミド投与の開始などを行うこと。		DLT初回発現後	発現2回目後	発現3回目後	コホート1 1.8 mg/kg	中止	－	－	コホート2 2.4 mg/kg	1.8 mg/kg	中止	－	コホート3 3.6 mg/kg	3.0 mg/kg	2.4 mg/kg	中止
	DLT初回発現後	発現2回目後	発現3回目後														
コホート1 1.8 mg/kg	中止	－	－														
コホート2 2.4 mg/kg	1.8 mg/kg	中止	－														
コホート3 3.6 mg/kg	3.0 mg/kg	2.4 mg/kg	中止														

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 安全性解析対象例数

本剤3週間間隔投与で実施した海外の臨床試験（TDM4370g 試験，TDM4258g 試験，TDM4374g 試験，TDM3569g 試験）及び国内の臨床試験（JO22997試験，JO22591試験）の安全性解析対象例の内訳を表 2.7.4.1.2-1に示す。安全性解析対象例は，治験薬を少なくとも1回投与された患者とした。

海外の臨床試験に関して，TDM4370g 試験ではカペシタビン + ラパチニブ群488例，本剤群490例の計978例，TDM4258g 試験では本剤群112例，TDM4374g 試験では本剤群110例，TDM3569g 試験では本剤群24例であった。国内の臨床試験に関して，JO22591試験では本剤群10例，JO22997試験では本剤群73例であった。

また，本剤1週間間隔投与で実施した海外の臨床試験（TDM3569g 試験）の安全性解析対象例の内訳を表 2.7.4.1.2-2に示す。安全性解析対象例は，治験薬を少なくとも1回投与された患者とした。

海外の臨床試験に関して，TDM3569g 試験では本剤群28例であった。国内では，本剤1週間間隔投与の臨床試験は実施していない。

表 2.7.4.1.2-1 各臨床試験の安全性解析対象例数（本剤3週間間隔投与）

実施地域	試験名	対照群	本剤群 (mg/kg)							安全性解析対象例
			0.3	0.6	1.2	1.8	2.4	3.6	4.8	
海外	TDM4370g	488	—	—	—	—	—	490	—	978
	TDM4258g	—	—	—	—	—	—	112	—	112
	TDM4374g	—	—	—	—	—	—	110	—	110
	TDM3569g	—	3	1	1	—	1	15	3	24
国内	JO22591	—	—	—	—	1	4	5	—	10
	JO22997	—	—	—	—	—	—	73	—	73

[5.3.5.1-1 Table 11, 5.3.5.2-1 Table 14.1/6, 5.3.5.2-2 Table 14.1/5, 5.3.3.2-1 Table 14.2/1a, 5.3.3.2-2 表15.1-1, 5.3.5.2-3 表15.1-1を改変]

表 2.7.4.1.2-2 各臨床試験の安全性解析対象例数（本剤1週間間隔投与）

実施地域	試験名	対照群	本剤群 (mg/kg)					安全性解析対象例
			1.2	1.6	2.0	2.4	2.9	
海外	TDM3569g	—	3	3	3	16	3	28

[5.3.3.2-1 Table 14.2/1b を改変]

(2) 曝露状況の要約

海外で実施した第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験), 第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験) 及び国内で実施した第 II 相臨床試験 (JO22997試験) に関して, 本剤群及び対照群の曝露状況を表 2.7.4.1.2-3に示す。

本剤の投与回数の中央値は, TDM4370g 試験では9.0回, TDM4258g 試験では7.0回, TDM4374g 試験では7.0回, JO22997試験では8.0回であった。また, 本剤の投与期間の中央値は, TDM4370g 試験では5.7カ月, TDM4258g 試験では18.1週, TDM4374g 試験では19.3週, JO22997試験では23.1週であった。本剤の用量強度の中央値は, TDM4370g 試験では99.92%, TDM4258g 試験では99.66%, TDM4374g 試験では99.58%, JO22997試験では90.40%であった。

海外で実施した第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) 及び国内で実施した第 I 相臨床試験 (JO22591試験) に関して, 本剤の曝露状況を表 2.7.4.1.2-4に示す。

本剤の投与回数の中央値は, TDM3569g 試験 (3週間間隔) では6.5回, TDM3569g 試験 (1週間間隔) では14.5回, JO22591試験では7.0回であった。また, 本剤の投与期間の中央値は, TDM3569g 試験 (3週間間隔) では16.7週, TDM3569g 試験 (1週間間隔) では18.9週, JO22591試験では133.0日であった。

表 2.7.4.1.2-3 曝露状況 (TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験)

	TDM4370g			TDM4258g	TDM4374g	JO22997
	カペシタビン + ラパチニブ群 (488例)		本剤群 (490例)	本剤群 (112例)	本剤群 (110例)	本剤群 (73例)
	ラパチニブ (488例)	カペシタビン (487例)				
投与回数 中央値 (範囲)	138.0 (1-837)	96.0 (1-537)	9.0 (1-41)	7.0 (1-17)	7.0 (1-42)	8.0 (1-22)
投与期間 (週) 中央値 (範囲)	4.9* ¹ (0-30.8)	4.8* ¹ (0-30.4)	5.7* ¹ (0-28.4)	18.1 (0-60)	19.3 (0.1-125.6)	23.1 (0.1-63.3)
累積投与量 (mg) 中央値 (範囲)	163125 (1250-948750)	287100 (1300-1852800)	2139.6 (237.6-14554.2)	1632.5 (220-6228)	1770.4 (180.0-13110.0)	1504.30 (153.0-5957.3)
用量強度 ^{*2} (%) 中央値 (範囲)	93.36 (18.67-129.23)	77.18 (3.41-123.52)	99.92 (54.67-200.72)	99.66 (67.5-104.4)	99.58 (58.15-124.54)	90.40 (60.8-103.2)

1: TDM4370g 試験は, 月数を算出した。, *2: 累積投与量 (mg) / 予定投与量 (mg) × 100

[5.3.5.1-1 Table 42, 5.3.5.2-1 Table 14.3/1, 5.3.5.2-2 Addendum 2 Table 14.3/1 (Page 2454), 5.3.5.2-3 表15.3.1-2を改変]

表 2.7.4.1.2-4 曝露状況 (TDM3569g 試験, JO22591試験)

	TDM3569g		JO22591
	本剤 (3週間間隔) (24例)	本剤 (1週間間隔) (28例)	本剤群 (3週間間隔) (10例)
投与回数 中央値 (範囲)	6.5 (1-34)	14.5 (1-90)	7.0 (2-26)
投与期間 (週) 中央値 (範囲)	16.7 (0-116)	18.9 (0-102)	133.0 ^{*2} (23-582)
累積投与量 (mg) 中央値 (範囲)	1450.7 (56-9489)	2128.1 (202-11147)	1033.26 (367.9-3381.9)
用量強度 (%) ^{*1} 中央値 (範囲)	99.6 (88-106)	82.0 (33-101)	—

*1 : 累積投与量 (mg) / 予定投与量 (mg) × 100, *2 : JO22591試験は、日数を算出した。

[5.3.3.2-1 Table 14.2/1a, Table 14.2/1b, 5.3.3.2-2 表15.3.1-1を改変]

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外で実施した第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験), 第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験) 及び国内で実施した第 II 相臨床試験 (JO22997試験) に関して, 人口統計学的特性及びその他の特性の集計を掲載した。なお, 主な選択基準及び除外基準は「2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準」に記載した。

(1) 人口統計学的特性

海外で実施した第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験), 第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験) 及び国内で実施した第 II 相臨床試験 (JO22997試験) の人口統計学的特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.4.1.3-1に示す。

また, 海外で実施した第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) 及び国内で実施した第 I 相臨床試験 (JO22591試験) の人口統計学的特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.4.1.3-2に示す。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的特性の比較 (TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験)

	TDM4370g		TDM4258g	TDM4374g	JO22997
	カペシタビン + ラパチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	本剤群 (112例)	本剤群 (110例)	本剤群 (73例)
年齢 (歳) 中央値 範囲	53.0 24-83	53.0 25-84	54.5 33-82	52.5 34-77	58.0 36-82
性別 女性 男性	492 (99.2%) 4 (0.8%)	494 (99.8%) 1 (0.2%)	111 (99.1%) 1 (0.9%)	108 (98.2%) 2 (1.8%)	73 (100%) -
人種 白人 黒人 アジア又は太平洋諸島系 アジア人 ハワイ又は太平洋諸島系 ヒスパニック系 米国インディアン又はア ラスカ先住民 その他 Not Available	374 (75.4%) 21 (4.2%) - 86 (17.3%) 3 (0.6%) - 7 (1.4%) - 5 (1.0%)	358 (72.3%) 29 (5.9%) - 94 (19.0%) 1 (0.2%) - 6 (1.2%) - 7 (1.4%)	101 (90.2%) 9 (8.0%) 2 (1.8%) - - 0 (0%) - 0 (0%) -	93 (84.5%) 10 (9.1%) 2 (1.8%) - 1 (0.9%) - - - 4 (3.6%)	- - - - - - - -

[表 2.7.3.3.1.2-1を再掲]

表 2.7.4.1.3-2 人口統計学的特性の比較 (TDM3569g 試験, JO22591試験)

	TDM3569g		JO22591
	本剤 (3週間間隔) (24例)	本剤 (1週間間隔) (28例)	本剤群 (3週間間隔) (10例)
年齢 (歳) 中央値 範囲	50.5 35-70	53.0 28-75	61.0 36-76
性別 女性	24 (100%)	28 (100%)	10 (100%)
人種 白人 黒人 ヒスパニック系	18 (75.0%) 3 (12.5%) 3 (12.5%)	25 (89.3%) 0 (0%) 3 (10.7%)	-

[5.3.3.2-1 Table 14.1/4a, Table 14.1/4b, 5.3.3.2-2 表15.1-3を改変]

(2) ベースライン時の疾患特性

海外で実施した第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験), 第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験) 及び国内で実施した第 II 相臨床試験 (JO22997試験) のベースライン時の疾患特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.4.1.3-3に示す。

また, 海外で実施した第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) 及び国内で実施した第 I 相臨床試験 (JO22591試験) のベースライン時の疾患特性を割り付けられた治療群に基づいて集計した結果を表 2.7.4.1.3-4に示す。

表 2.7.4.1.3-3 ベースライン時の疾患特性の比較 (TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験)

	TDM4370g		TDM4258g	TDM4374g	JO22997
	カペシタビン + ラバチニブ群 (496例)	本剤群 (495例)	本剤群 (112例)	本剤群 (110例)	本剤群 (73例)
ECOG PS ^{*1}					
0	312 (63.9%)	299 (60.6%)	60 (53.6%)	54 (49.1%)	61 (83.6%)
1	176 (36.1%)	194 (39.4%)	43 (38.4%)	53 (48.2%)	10 (13.7%)
2	—	—	8 (7.1%)	3 (2.7%)	2 (2.7%)
3	—	—	1 (0.9%)	0 (0%)	—
HER2 (医療機関) ^{*2}					
IHC 3+ and FISH+	415 (83.7%)	394 (79.6%)	30 (26.8%)	26 (23.6%)	4 (5.5%)
IHC 3+ and FISH-	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	—
IHC 3+ and FISH 不明	16 (3.2%)	25 (5.1%)	37 (33.0%)	50 (45.5%)	51 (69.9%)
IHC 0/1/2 and FISH+	—	—	21 (18.8%)	13 (11.8%)	14 (19.2%)
IHC 2 and FISH+	56 (11.3%)	61 (12.3%)	—	—	—
IHC 1 and FISH+	2 (0.4%)	7 (1.4%)	—	—	—
IHC 0 and FISH+	2 (0.4%)	0 (0%)	—	—	—
IHC 不明 and FISH+	1 (0.2%)	7 (1.4%)	24 (21.4%)	20 (18.2%)	4 (5.5%)
HER2 normal	—	—	0 (0%)	1 (0.9%)	—
HER2 (中央測定機関)					
陽性	496	495	74	77	64
陰性	—	—	21	15	8
不明	—	—	—	—	1
ER 及び PgR					
ER+ and PgR+	155 (31.3%)	176 (35.6%)	33 (29.5%)	30 (27.3%)	25 (34.2%)
ER+ and PgR-	86 (17.3%)	79 (16.0%)	17 (15.2%)	21 (19.1%)	8 (11.0%)
ER- and PgR+	15 (3.0%)	23 (4.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	6 (8.2%)
ER- and PgR-	224 (45.2%)	202 (40.8%)	56 (50.0%)	51 (46.4%)	34 (46.6%)
ER- and PgR 不明	1 (0.2%)	1 (0.2%)	—	—	—
ER+ and PgR 不明	7 (1.4%)	4 (0.8%)	—	—	—
不明	8 (1.6%)	10 (2.0%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	—
転移乳癌の治療歴					
有	438 (88.3%)	435 (87.9%)	—	—	—
無	58 (11.7%)	60 (12.1%)	—	—	—
転移乳癌の抗癌剤数 ^{*3}					
平均	—	—	5.9	6.9	6.1
中央値	3.0	3.0	5.0	7.0	6.0
範囲	1-14	1-12	1-17	3-17	0-12
すべての抗癌剤数					
平均	—	—	8.3	9.0	8.5
中央値	5.0	5.0	8.0	8.5	9.0
範囲	2-14	2-18	2-19	5-19	2-14
アントラサイクリン系薬 剤の治療歴					
有	302 (60.9%)	303 (61.2%)	79 (70.5%)	110 (100%)	50 (68.5%)
無	—	—	33 (29.5%)	0 (0%)	23 (31.5%)
タキサン系薬剤の治療歴					
有	494 (99.6%)	493 (99.6%)	94 (83.9%)	109 (99.1%)	64 (87.7%)
無	—	—	18 (16.1%)	1 (0.9%)	9 (12.3%)
カペシタビンの治療歴					
有	—	—	74 (66.1%)	110 (100%)	54 (74.0%)
無	—	—	38 (33.9%)	0 (0%)	19 (26.0%)
ラバチニブの治療歴					
有	—	—	67 (59.8%)	110 (100%)	43 (58.9%)
無	—	—	—	0 (0%)	30 (41.1%)

*1: TDM4370g 試験は、ベースライン時の PS が欠測であった患者を除く、カペシタビン + ラバチニブ群488例、本剤群493例を解析対象とした。

*2: TDM4370g 試験は、中央測定機関による評価。

*3: TDM4370g 試験は、転移乳癌に対する抗癌剤の治療歴を有する患者 (カペシタビン + ラバチニブ群438例、本剤群435例) での転移乳癌の抗癌剤数。

[表 2.7.3.3.1.2-2を再掲]

表 2.7.4.1.3-4 ベースライン時の疾患特性の比較 (TDM3569g 試験, J022591試験)

	TDM3569g		J022591
	本剤 (3週間間隔) (24例)	本剤 (1週間間隔) (28例)	本剤群 (3週間間隔) (10例)
ECOG PS			
0	16 (66.7%)	17 (60.7%)	5 (50%)
1	8 (33.3%)	11 (39.3%)	5 (50%)
2	—	—	—
3	—	—	—
HER2 (医療機関) *			
IHC 2+	0 (0%)	0 (0%)	—
IHC 3+	14 (58.3%)	16 (57.1%)	—
FISH+	6 (25.0%)	3 (10.7%)	—
IHC 3+ and FISH+	3 (12.5%)	8 (28.6%)	6 (60%)
IHC 1+ and FISH+	—	—	1 (10%)
IHC 2+ and FISH+	—	—	3 (30%)
ER 及び PgR			
ER+ and PgR+	9 (37.5%)	10 (35.7%)	3 (30%)
ER+ and PgR-	0 (0%)	6 (21.4%)	—
ER- and PgR+	2 (8.3%)	1 (3.6%)	—
ER- and PgR-	11 (45.8%)	10 (35.7%)	7 (70%)
不明	2 (8.3%)	1 (3.6%)	—
すべての抗癌剤数			
平均	9.0	10.6	—
中央値	8.5	10.5	—
範囲	2-19	3-18	—

* : TDM3569g 試験 (3週間間隔) の1例は, chromogenic in situ hybridization (CISH) で陽性と判定された。TDM3569g 試験 (1週間間隔) の1例は, IHC で strongly HER2 positive (IHC 3+の具体的な表記なし) と判定された。

[5.3.3.2-1 Table 14.1/4a, Table 14.1/4b, Table 14.1/5a, Table 14.1/5b, Table 14.1/6a, Table 14.1/6b, 5.3.3.2-2 表15.1-3を改変]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) TDM4370g 試験

1) 全 Grade の有害事象

発現率10%以上の有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）について、表 2.7.4.2.1.1-1に示す。なお、すべての有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）は、「2.7.6.2.1.3 有害事象の集計表（TDM4370g 試験）」に示した。

本剤群では、因果関係を問わない有害事象は470/490例（95.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は427/490例（87.1%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、悪心（39.2%）、疲労（35.1%）、血小板減少症（28.0%）、頭痛（27.1%）、便秘（25.3%）、下痢（23.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.4%）、食欲減退（20.6%）、鼻出血（20.2%）、嘔吐（19.0%）、無力症（17.6%）、関節痛、発熱（17.3%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、咳嗽（16.9%）、口内乾燥（15.7%）、筋肉痛（14.1%）、背部痛（13.1%）、上腹部痛（11.6%）、呼吸困難（11.4%）、不眠症（11.0%）、四肢痛、発疹（10.6%）、貧血（10.4%）、末梢性ニューロパチー（10.0%）であった。

カペシタビン + ラパチニブ群では、因果関係を問わない有害事象は477/488例（97.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は468/488例（95.9%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、下痢（79.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（58.0%）、悪心（44.7%）、嘔吐（29.3%）、疲労（27.9%）、発疹（26.6%）、食欲減退（23.2%）、粘膜の炎症（19.1%）、無力症（16.6%）、頭痛（13.9%）、口内炎（12.5%）、咳嗽（12.3%）、消化不良（11.5%）、四肢痛（10.7%）、爪囲炎（10.7%）、浮動性めまい（10.5%）、背部痛（10.2%）、皮膚乾燥（10.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 発現率10%以上の有害事象 (TDM4370g 試験)

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)

Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490
悪心	218 (44.7%)	192 (39.2%)	191 (39.1%)	165 (33.7%)
疲労	136 (27.9%)	172 (35.1%)	113 (23.2%)	136 (27.8%)
血小板減少症	12 (2.5%)	137 (28.0%)	10 (2.0%)	134 (27.3%)
頭痛	68 (13.9%)	133 (27.1%)	16 (3.3%)	68 (13.9%)
便秘	47 (9.6%)	124 (25.3%)	18 (3.7%)	72 (14.7%)
下痢	389 (79.7%)	114 (23.3%)	369 (75.6%)	73 (14.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (9.4%)	110 (22.4%)	37 (7.6%)	100 (20.4%)
食欲減退	113 (23.2%)	101 (20.6%)	103 (21.1%)	74 (15.1%)
鼻出血	39 (8.0%)	99 (20.2%)	24 (4.9%)	68 (13.9%)
嘔吐	143 (29.3%)	93 (19.0%)	111 (22.7%)	65 (13.3%)
無力症	81 (16.6%)	86 (17.6%)	69 (14.1%)	71 (14.5%)
関節痛	38 (7.8%)	85 (17.3%)	12 (2.5%)	40 (8.2%)
発熱	37 (7.6%)	85 (17.3%)	5 (1.0%)	49 (10.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (8.8%)	83 (16.9%)	35 (7.2%)	79 (16.1%)
咳嗽	60 (12.3%)	83 (16.9%)	8 (1.6%)	18 (3.7%)
口内乾燥	24 (4.9%)	77 (15.7%)	17 (3.5%)	61 (12.4%)
筋肉痛	18 (3.7%)	69 (14.1%)	5 (1.0%)	43 (8.8%)
背部痛	50 (10.2%)	64 (13.1%)	6 (1.2%)	13 (2.7%)
上腹部痛	41 (8.4%)	57 (11.6%)	35 (7.2%)	23 (4.7%)
呼吸困難	36 (7.4%)	56 (11.4%)	13 (2.7%)	21 (4.3%)
不眠症	41 (8.4%)	54 (11.0%)	11 (2.3%)	15 (3.1%)
四肢痛	52 (10.7%)	52 (10.6%)	28 (5.7%)	17 (3.5%)
発疹	130 (26.6%)	52 (10.6%)	115 (23.6%)	34 (6.9%)
貧血	39 (8.0%)	51 (10.4%)	31 (6.4%)	41 (8.4%)
末梢性ニューロパシー	28 (5.7%)	49 (10.0%)	24 (4.9%)	39 (8.0%)
浮動性めまい	51 (10.5%)	48 (9.8%)	19 (3.9%)	20 (4.1%)
消化不良	56 (11.5%)	43 (8.8%)	39 (8.0%)	25 (5.1%)
粘膜の炎症	93 (19.1%)	33 (6.7%)	89 (18.2%)	31 (6.3%)
皮膚乾燥	49 (10.0%)	17 (3.5%)	43 (8.8%)	15 (3.1%)
口内炎	61 (12.5%)	16 (3.3%)	60 (12.3%)	12 (2.4%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	283 (58.0%)	6 (1.2%)	279 (57.2%)	1 (0.2%)
爪囲炎	52 (10.7%)	1 (0.2%)	49 (10.0%)	1 (0.2%)

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさず集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saer10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/saer10_4370g_S01.out

21AUG2012 15:19

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-16を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-2に示す。

本剤群では、発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、血小板減少症 (12.9%) であった。カペシタビン + ラパチニブ群では、発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、下痢 (20.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (16.4%) であった。

Grade 3以上の有害事象は、本剤群では200/490例 (40.8%)、カペシタビン + ラパチニブ群では278/488例 (57.0%) に認められ、本剤群で発現率が低かった。

本剤群でカペシタビン + ラパチニブ群より発現率が2%以上高い Grade 3以上の有害事象 (因果関係を問わない) は、血小板減少症 (本剤群12.9%, カペシタビン + ラパチニブ群 0.2%, 以下同様)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (4.3%, 0.8%) であった。カペシタビン + ラパチニブ群で本剤群より発現率が2%以上高い Grade 3以上の有害事象 (因

果関係を問わない) は、下痢 (1.6%, 20.7%) , 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (0%, 16.4%) , 嘔吐 (0.8%, 4.5%) , 粘膜の炎症 (0.2%, 2.3%) , 好中球減少症 (2.0%, 4.3%) であった (5.3.5.1-1 Table 45 参照)。

表 2.7.4.2.1.1-2 重症度別の因果関係を問わない有害事象 (発現率10%以上) (TDM4370g 試験)

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	Lapatinib+Capecitabine N=488		Trastuzumab emtansine N=490	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
悪心	218 (44.7%)	12 (2.5%)	192 (39.2%)	4 (0.8%)
疲労	136 (27.9%)	17 (3.5%)	172 (35.1%)	12 (2.4%)
血小板減少症	12 (2.5%)	1 (0.2%)	137 (28.0%)	63 (12.9%)
頭痛	68 (13.9%)	4 (0.8%)	133 (27.1%)	4 (0.8%)
便秘	47 (9.6%)	0	124 (25.3%)	2 (0.4%)
下痢	389 (79.7%)	101 (20.7%)	114 (23.3%)	8 (1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (9.4%)	4 (0.8%)	110 (22.4%)	21 (4.3%)
食欲減退	113 (23.2%)	5 (1.0%)	101 (20.6%)	2 (0.4%)
鼻出血	39 (8.0%)	0	99 (20.2%)	1 (0.2%)
嘔吐	143 (29.3%)	22 (4.5%)	93 (19.0%)	4 (0.8%)
無力症	81 (16.6%)	7 (1.4%)	86 (17.6%)	2 (0.4%)
関節痛	38 (7.8%)	0	85 (17.3%)	3 (0.6%)
発熱	37 (7.6%)	2 (0.4%)	85 (17.3%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (8.8%)	7 (1.4%)	83 (16.9%)	14 (2.9%)
咳嗽	60 (12.3%)	1 (0.2%)	83 (16.9%)	1 (0.2%)
口内乾燥	24 (4.9%)	1 (0.2%)	77 (15.7%)	0
筋肉痛	18 (3.7%)	0	69 (14.1%)	3 (0.6%)
背部痛	50 (10.2%)	2 (0.4%)	64 (13.1%)	3 (0.6%)
上腹部痛	41 (8.4%)	1 (0.2%)	57 (11.6%)	2 (0.4%)
呼吸困難	36 (7.4%)	2 (0.4%)	56 (11.4%)	3 (0.6%)
不眠症	41 (8.4%)	1 (0.2%)	54 (11.0%)	2 (0.4%)
四肢痛	52 (10.7%)	5 (1.0%)	52 (10.6%)	2 (0.4%)
発疹	130 (26.6%)	9 (1.8%)	52 (10.6%)	0
貧血	39 (8.0%)	8 (1.6%)	51 (10.4%)	13 (2.7%)
末梢性ニューロパチー	28 (5.7%)	1 (0.2%)	49 (10.0%)	8 (1.6%)
浮動性めまい	51 (10.5%)	1 (0.2%)	48 (9.8%)	1 (0.2%)
消化不良	56 (11.5%)	2 (0.4%)	43 (8.8%)	0
粘膜の炎症	93 (19.1%)	11 (2.3%)	33 (6.7%)	1 (0.2%)
皮膚乾燥	49 (10.0%)	1 (0.2%)	17 (3.5%)	0
口内炎	61 (12.5%)	2 (0.4%)	16 (3.3%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	283 (58.0%)	80 (16.4%)	6 (1.2%)	0
爪囲炎	52 (10.7%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0

事象名: MedDRA ver. 14.1

Program : \$PROD/cdt3502a/saegr10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/saegr10_4370g_S01.out
21AUG2012 15:20 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-20を再掲]

(2) TDM4258g 試験

1) 全 Grade の有害事象

発現率10%以上の有害事象 (因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象) について、表 2.7.4.2.1.1-3に示す。なお、すべての有害事象 (因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象) は、「2.7.6.2.1.4 有害事象の集計表 (TDM4258g 試験)」に示した。

因果関係を問わない有害事象は112/112例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は102/112例 (91.1%) に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、疲労 (65.2%) , 悪心 (50.9%) , 頭痛 (40.2%) , 鼻出血 (35.7%) , 発熱 (34.8%) , 便秘 (30.4%) , 咳嗽 (27.7%) , 下痢 (25.9%) , 低カリウム血症, 嘔吐 (24.1%) , 関節痛, 四肢痛 (22.3%) , 呼吸困難, 貧血 (20.5%) , 悪寒, 食欲不振 (19.6%) , 上気道感染, 末梢性ニューロパチー (17.9%) , 血小

板減少症，発疹（17.0%），尿路感染（16.1%），口内乾燥，食欲減退（14.3%），不眠症（13.4%），うつ病，背部痛（12.5%），筋骨格痛，体重減少，浮動性めまい，疼痛（11.6%），挫傷，消化不良，不安，腹痛，末梢性浮腫（10.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-3 発現率10%以上の有害事象（TDM4258g 試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4258g)

Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=112	Trastuzumab emtansine N=112
疲労	73 (65.2%)	58 (51.8%)
悪心	57 (50.9%)	44 (39.3%)
頭痛	45 (40.2%)	23 (20.5%)
鼻出血	40 (35.7%)	25 (22.3%)
発熱	39 (34.8%)	24 (21.4%)
便秘	34 (30.4%)	13 (11.6%)
咳嗽	31 (27.7%)	6 (5.4%)
下痢	29 (25.9%)	12 (10.7%)
低カリウム血症	27 (24.1%)	8 (7.1%)
嘔吐	27 (24.1%)	20 (17.9%)
関節痛	25 (22.3%)	7 (6.3%)
四肢痛	25 (22.3%)	4 (3.6%)
呼吸困難	23 (20.5%)	6 (5.4%)
貧血	23 (20.5%)	16 (14.3%)
悪寒	22 (19.6%)	14 (12.5%)
食欲不振	22 (19.6%)	16 (14.3%)
上気道感染	20 (17.9%)	0
末梢性ニューロパシー	20 (17.9%)	14 (12.5%)
血小板減少症	19 (17.0%)	19 (17.0%)
発疹	19 (17.0%)	14 (12.5%)
尿路感染	18 (16.1%)	1 (0.9%)
口内乾燥	16 (14.3%)	9 (8.0%)
食欲減退	16 (14.3%)	12 (10.7%)
不眠症	15 (13.4%)	6 (5.4%)
うつ病	14 (12.5%)	0
背部痛	14 (12.5%)	1 (0.9%)
筋骨格痛	13 (11.6%)	1 (0.9%)
体重減少	13 (11.6%)	4 (3.6%)
浮動性めまい	13 (11.6%)	2 (1.8%)
疼痛	13 (11.6%)	7 (6.3%)
挫傷	12 (10.7%)	7 (6.3%)
消化不良	12 (10.7%)	6 (5.4%)
不安	12 (10.7%)	2 (1.8%)
腹痛	12 (10.7%)	5 (4.5%)
末梢性浮腫	12 (10.7%)	2 (1.8%)

事象名: MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saer10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/saer10_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-14を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-4に示す。

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、低カリウム血症（8.9%），血小板減少症（8.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4 重症度別の因果関係を問わない有害事象（発現率10%以上）（TDM4258g 試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION

	Trastuzumab emtansine N=112	
	全Grade	Grade3以上
疲労	73 (65.2%)	5 (4.5%)
悪心	57 (50.9%)	1 (0.9%)
頭痛	45 (40.2%)	0
鼻出血	40 (35.7%)	2 (1.8%)
発熱	39 (34.8%)	1 (0.9%)
便秘	34 (30.4%)	0
咳嗽	31 (27.7%)	0
下痢	29 (25.9%)	0
低カリウム血症	27 (24.1%)	10 (8.9%)
嘔吐	27 (24.1%)	1 (0.9%)
関節痛	25 (22.3%)	1 (0.9%)
四肢痛	25 (22.3%)	0
呼吸困難	23 (20.5%)	3 (2.7%)
貧血	23 (20.5%)	3 (2.7%)
悪寒	22 (19.6%)	0
食欲不振	22 (19.6%)	1 (0.9%)
上気道感染	20 (17.9%)	0
末梢性ニューロパチー	20 (17.9%)	1 (0.9%)
血小板減少症	19 (17.0%)	9 (8.0%)
発疹	19 (17.0%)	0
尿路感染	18 (16.1%)	0
口内乾燥	16 (14.3%)	0
食欲減退	16 (14.3%)	0
不眠症	15 (13.4%)	0
うつ病	14 (12.5%)	0
背部痛	14 (12.5%)	1 (0.9%)
筋骨格痛	13 (11.6%)	0
体重減少	13 (11.6%)	0
浮動性めまい	13 (11.6%)	1 (0.9%)
疼痛	13 (11.6%)	1 (0.9%)
挫傷	12 (10.7%)	0
消化不良	12 (10.7%)	0
不安	12 (10.7%)	0
腹痛	12 (10.7%)	0
末梢性浮腫	12 (10.7%)	0

事象名: MedDRA ver. 12.0

Program: \$PROD/cdt3502a/saegr10.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/saegr10_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-18を再掲]

(3) TDM4374g 試験

1) 全 Grade の有害事象

発現率10%以上の有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）について、表 2.7.4.2.1.1-5に示す。なお、すべての有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）は、「2.7.6.2.1.5 有害事象の集計表（TDM4374g 試験）」に示した。

因果関係を問わない有害事象は110/110例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は97/110例（88.2%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、疲労（62.7%）、悪心（37.3%）、血小板減少症（33.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.3%）、便秘（24.5%）、頭痛、発熱（23.6%）、低カリウム血症、鼻出血（22.7%）、食欲減退、貧血（20.9%）、口内乾燥（20.0%）、咳嗽（19.1%）、背部痛、末梢性ニューロパチー（18.2%）、呼吸困難、嘔吐（16.4%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、四肢痛（14.5%）、筋肉痛、注入に伴う反応（13.6%）、下痢（12.7%）、筋痙攣（11.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少（10.9%）、うつ病、悪寒、尿路感染、腹痛、末梢性浮

腫（10.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-5 発現率10%以上の有害事象（TDM4374g 試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=110	Trastuzumab emtansine N=110
疲労	69 (62.7%)	57 (51.8%)
悪心	41 (37.3%)	33 (30.0%)
血小板減少症	37 (33.6%)	35 (31.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (27.3%)	28 (25.5%)
便秘	27 (24.5%)	14 (12.7%)
頭痛	26 (23.6%)	15 (13.6%)
発熱	26 (23.6%)	11 (10.0%)
低カリウム血症	25 (22.7%)	13 (11.8%)
鼻出血	25 (22.7%)	15 (13.6%)
食欲減退	23 (20.9%)	16 (14.5%)
貧血	23 (20.9%)	17 (15.5%)
口内乾燥	22 (20.0%)	17 (15.5%)
咳嗽	21 (19.1%)	6 (5.5%)
背部痛	20 (18.2%)	7 (6.4%)
末梢性ニューロパシー	20 (18.2%)	17 (15.5%)
呼吸困難	18 (16.4%)	9 (8.2%)
嘔吐	18 (16.4%)	9 (8.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (14.5%)	15 (13.6%)
関節痛	16 (14.5%)	11 (10.0%)
四肢痛	16 (14.5%)	5 (4.5%)
筋肉痛	15 (13.6%)	9 (8.2%)
注入に伴う反応	15 (13.6%)	15 (13.6%)
下痢	14 (12.7%)	6 (5.5%)
筋痙攣	13 (11.8%)	7 (6.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (10.9%)	11 (10.0%)
体重減少	12 (10.9%)	1 (0.9%)
うつ病	11 (10.0%)	1 (0.9%)
悪寒	11 (10.0%)	6 (5.5%)
尿路感染	11 (10.0%)	1 (0.9%)
腹痛	11 (10.0%)	4 (3.6%)
末梢性浮腫	11 (10.0%)	2 (1.8%)

事象名: MedDRA ver. 14.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program: \$PROD/cdt3502a/saer10.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/saer10_4374g_S01.out

21AUG2012 15:16

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-15を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-6に示す。

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、血小板減少症（7.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-6 重症度別の因果関係を問わない有害事象（発現率10%以上）（TDM4374g 試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION

	Trastuzumab emtansine N=110	
	全Grade	Grade3以上
疲労	69 (62.7%)	5 (4.5%)
悪心	41 (37.3%)	1 (0.9%)
血小板減少症	37 (33.6%)	8 (7.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (27.3%)	3 (2.7%)
便秘	27 (24.5%)	1 (0.9%)
頭痛	26 (23.6%)	1 (0.9%)
発熱	26 (23.6%)	1 (0.9%)
低カリウム血症	25 (22.7%)	1 (0.9%)
鼻出血	25 (22.7%)	1 (0.9%)
食欲減退	23 (20.9%)	1 (0.9%)
貧血	23 (20.9%)	2 (1.8%)
口内乾燥	22 (20.0%)	0
咳嗽	21 (19.1%)	0
背部痛	20 (18.2%)	3 (2.7%)
末梢性ニューロパチー	20 (18.2%)	0
呼吸困難	18 (16.4%)	3 (2.7%)
嘔吐	18 (16.4%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (14.5%)	3 (2.7%)
関節痛	16 (14.5%)	2 (1.8%)
四肢痛	16 (14.5%)	1 (0.9%)
筋肉痛	15 (13.6%)	0
注入に伴う反応	15 (13.6%)	0
下痢	14 (12.7%)	0
筋痙攣	13 (11.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (10.9%)	0
体重減少	12 (10.9%)	1 (0.9%)
うつ病	11 (10.0%)	3 (2.7%)
悪寒	11 (10.0%)	0
尿路感染	11 (10.0%)	0
腹痛	11 (10.0%)	2 (1.8%)
末梢性浮腫	11 (10.0%)	0

事象名: MedDRA ver. 14.0

Program : \$PROD/cdt3502a/saegrdr10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/saegrdr10_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-19を再掲]

(4) JO22997試験

1) 全 Grade の有害事象

発現率10%以上の有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）について、表 2.7.4.2.1.1-7に示す。なお、すべての有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）は、「2.7.6.2.1.6 有害事象の集計表（JO22997試験）」に示した。

有害事象は、70/73例（95.9%）に認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象は67/73例（91.8%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、悪心（43.8%）、鼻出血（41.1%）、発熱（35.6%）、鼻咽頭炎（32.9%）、倦怠感（31.5%）、食欲減退（30.1%）、血小板数減少（27.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（20.5%）、頭痛、嘔吐（19.2%）、口内炎、便秘（16.4%）、好中球数減少、発疹、疲労（13.7%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、悪寒、咳嗽、末梢性感覚ニューロパチー（11.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-7 発現率10%以上の有害事象（J022997試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (J022997)

Protocol(s): J22997A Analysis: Safety Population

	R05304020 N=73	
	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
悪心	32 (43.8%)	29 (39.7%)
鼻出血	30 (41.1%)	30 (41.1%)
発熱	26 (35.6%)	23 (31.5%)
鼻咽頭炎	24 (32.9%)	7 (9.6%)
倦怠感	23 (31.5%)	23 (31.5%)
食欲減退	22 (30.1%)	21 (28.8%)
血小板数減少	20 (27.4%)	20 (27.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5%)	15 (20.5%)
頭痛	14 (19.2%)	11 (15.1%)
嘔吐	14 (19.2%)	11 (15.1%)
口内炎	12 (16.4%)	11 (15.1%)
便秘	12 (16.4%)	8 (11.0%)
好中球数減少	10 (13.7%)	10 (13.7%)
発疹	10 (13.7%)	9 (12.3%)
疲労	10 (13.7%)	9 (12.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0%)	8 (11.0%)
悪寒	8 (11.0%)	8 (11.0%)
咳嗽	8 (11.0%)	4 (5.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.0%)	8 (11.0%)

事象名: MedDRA/J ver. 14.1

因果関係の判断基準: 治験薬との因果関係は、「関連なし」、「わずかにあり」、「可能性あり」、「多分あり」の4段階で評価され、「関連なし」と判定された場合を除くすべての判定結果を因果関係が否定できない事象として集計した。

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/saer10_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/saer10_22997_SA.out
25APR2012 10:01

Page 1 of 1

[5.3.5.2-3 表15.3.1-25を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-8に示す。

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、血小板数減少（21.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13.7%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.2%），嘔吐（5.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-8 重症度別の因果関係を問わない有害事象（発現率10%以上）（J022997試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (J022997)
 Protocol(s): I22997A Analysis: Safety Population

	R05304020 N=73	
	全Grade	Grade 3以上
悪心	32 (43.8%)	0
鼻出血	30 (41.1%)	0
発熱	26 (35.6%)	0
鼻咽頭炎	24 (32.9%)	0
倦怠感	23 (31.5%)	0
食欲減退	22 (30.1%)	2 (2.7%)
血小板数減少	20 (27.4%)	16 (21.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5%)	10 (13.7%)
頭痛	14 (19.2%)	0
嘔吐	14 (19.2%)	4 (5.5%)
口内炎	12 (16.4%)	0
便秘	12 (16.4%)	0
好中球数減少	10 (13.7%)	2 (2.7%)
発疹	10 (13.7%)	0
疲労	10 (13.7%)	1 (1.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0%)	6 (8.2%)
悪寒	8 (11.0%)	0
咳嗽	8 (11.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.0%)	1 (1.4%)

事象名: MedDRA/J ver. 14.1

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/saegr10_22997.sas
 Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/saegr10_22997_SA.out
 25APR2012 10:01

[5.3.5.2-3 表15.3.1-26を再掲]

(5) TDM3569g 試験

1) 全 Grade の有害事象

発現率10%以上の有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）について、表 2.7.4.2.1.1-9に示す。なお、すべての有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）は、「2.7.6.2.1.1 有害事象の集計表（TDM3569g 試験）」に示した。

3週間間隔投与では、因果関係を問わない有害事象は24/24例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は22/24例（91.7%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、血小板減少症（54.2%）、疲労（50.0%）、悪心（45.8%）、咳嗽、頭痛、貧血、便秘（29.2%）、関節痛、呼吸困難、挫傷、尿路感染、背部痛（25.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口内乾燥、上気道感染、食欲不振、低カリウム血症、鼻出血（20.8%）、トランスアミナーゼ上昇、下痢、肝機能検査異常、胸痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、筋痙縮、血中乳酸脱水素酵素増加、鼻咽頭炎、浮動性めまい、末梢性浮腫、嘔吐（16.7%）アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ウイルス感染、四肢痛、側腹部痛、脱毛症、低マグネシウム血症、発疹、発熱、副鼻腔炎、痙攣、単径部痛（12.5%）であった。

1週間間隔投与では、因果関係を問わない有害事象は28/28例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は25/28例（89.3%）に認められた。

発現率が10%以上の因果関係を問わない有害事象は、疲労（64.3%）、悪心（50.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢（46.4%）、血小板減少症（42.9%）、頭痛（39.3%）、呼吸困難、口内乾燥（35.7%）、便秘、咳嗽、嘔吐（32.1%）、貧血、鼻出血、発熱（28.6%）、食欲不振、不眠症（25.0%）、低カリウム血症（21.4%）、関節痛、肝機能検査異常、鼻咽頭炎、食欲減退（17.9%）、筋痙縮、浮動性めまい、副鼻腔炎、悪寒、眼乾燥、腹痛、味覚異常（14.3%）、挫傷、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、白血球減少症、末梢性ニューロパチー、疼痛、筋骨格痛、筋力低下、結膜炎、消化不良、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥、鼻漏、口腔ヘルペス、歯肉出血、肺炎、末梢性感覚ニューロパチー、流涙増加（10.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-9 発現率10%以上の有害事象 (TDM3569g 試験)

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM3569g)

Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28
血小板減少症	13 (54.2%)	12 (42.9%)	13 (54.2%)	12 (42.9%)
疲労	12 (50.0%)	18 (64.3%)	9 (37.5%)	16 (57.1%)
悪心	11 (45.8%)	14 (50.0%)	6 (25.0%)	13 (46.4%)
咳嗽	7 (29.2%)	9 (32.1%)	0	2 (7.1%)
頭痛	7 (29.2%)	11 (39.3%)	2 (8.3%)	5 (17.9%)
貧血	7 (29.2%)	8 (28.6%)	7 (29.2%)	7 (25.0%)
便秘	7 (29.2%)	9 (32.1%)	2 (8.3%)	4 (14.3%)
関節痛	6 (25.0%)	5 (17.9%)	2 (8.3%)	3 (10.7%)
呼吸困難	6 (25.0%)	10 (35.7%)	0	3 (10.7%)
挫傷	6 (25.0%)	3 (10.7%)	0	1 (3.6%)
尿路感染	6 (25.0%)	2 (7.1%)	0	0
背部痛	6 (25.0%)	2 (7.1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.8%)	13 (46.4%)	5 (20.8%)	12 (42.9%)
口内乾燥	5 (20.8%)	10 (35.7%)	1 (4.2%)	9 (32.1%)
上気道感染	5 (20.8%)	2 (7.1%)	0	0
食欲不振	5 (20.8%)	7 (25.0%)	3 (12.5%)	5 (17.9%)
低カリウム血症	5 (20.8%)	6 (21.4%)	2 (8.3%)	2 (7.1%)
鼻出血	5 (20.8%)	8 (28.6%)	3 (12.5%)	7 (25.0%)
トランスアミナーゼ上昇	4 (16.7%)	0	4 (16.7%)	0
下痢	4 (16.7%)	13 (46.4%)	0	7 (25.0%)
肝機能検査異常	4 (16.7%)	5 (17.9%)	4 (16.7%)	5 (17.9%)
胸痛	4 (16.7%)	1 (3.6%)	0	0
筋骨格系胸痛	4 (16.7%)	1 (3.6%)	0	0
筋肉痛	4 (16.7%)	1 (3.6%)	2 (8.3%)	0
筋痙攣	4 (16.7%)	4 (14.3%)	2 (8.3%)	1 (3.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (16.7%)	0	2 (8.3%)	0
鼻咽頭炎	4 (16.7%)	5 (17.9%)	0	0
浮動性めまい	4 (16.7%)	4 (14.3%)	1 (4.2%)	2 (7.1%)
末梢性浮腫	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0
嘔吐	4 (16.7%)	9 (32.1%)	2 (8.3%)	6 (21.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5%)	3 (10.7%)	3 (12.5%)	3 (10.7%)
ウイルス感染	3 (12.5%)	0	0	0
四肢痛	3 (12.5%)	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)
側腹部痛	3 (12.5%)	0	0	0
脱毛症	3 (12.5%)	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0
発疹	3 (12.5%)	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
発熱	3 (12.5%)	8 (28.6%)	2 (8.3%)	4 (14.3%)
副鼻腔炎	3 (12.5%)	4 (14.3%)	0	0
痙攣	3 (12.5%)	1 (3.6%)	0	0
単径部痛	3 (12.5%)	0	0	0
白血球減少症	2 (8.3%)	3 (10.7%)	2 (8.3%)	3 (10.7%)
末梢性ニューロパシー	2 (8.3%)	3 (10.7%)	2 (8.3%)	2 (7.1%)
疼痛	2 (8.3%)	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)
悪寒	1 (4.2%)	4 (14.3%)	1 (4.2%)	3 (10.7%)
眼乾燥	1 (4.2%)	4 (14.3%)	0	3 (10.7%)
筋骨格痛	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	0
筋力低下	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	1 (3.6%)
結膜炎	1 (4.2%)	3 (10.7%)	1 (4.2%)	0
消化不良	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)
食欲減退	1 (4.2%)	5 (17.9%)	0	4 (14.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	0
皮膚乾燥	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)
鼻漏	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0	0
不眠症	1 (4.2%)	7 (25.0%)	0	2 (7.1%)
腹痛	1 (4.2%)	4 (14.3%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)

事象名: MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program: \$PROD/cdt3502a/saer10.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/saer10_3569g_S01.out

21AUG2012 15:12

Page 1 of 2

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment
(TDM3569g)
Protocol(s): 103569A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28
味覚異常	1 (4.2%)	4 (14.3%)	1 (4.2%)	3 (10.7%)
口腔ヘルペス	0	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)
歯肉出血	0	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)
肺炎	0	3 (10.7%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	3 (10.7%)	0	3 (10.7%)
流涙増加	0	3 (10.7%)	0	2 (7.1%)

事象名: MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saer10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/saer10_3569g_S01.out
21AUG2012 15:12

Page 2 of 2

[5.3.5.3-2 表4-13を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-10に示す。

3週間間隔投与では、発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、血小板減少症（12.5%）であった。

1週間間隔投与では、発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上で発現率5%以上の有害事象は、貧血（14.3%）、血小板減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肺炎（10.7%）、疲労、呼吸困難、低カリウム血症（7.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-10 重症度別の因果関係を問わない有害事象（発現率10%以上）（TDM3569g 試験）

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION

	Every-Three-Week Cohorts N=24		Weekly Cohorts N=28	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血小板減少症	13 (54.2%)	3 (12.5%)	12 (42.9%)	3 (10.7%)
疲労	12 (50.0%)	0	18 (64.3%)	2 (7.1%)
悪心	11 (45.8%)	0	14 (50.0%)	0
咳嗽	7 (29.2%)	0	9 (32.1%)	0
頭痛	7 (29.2%)	0	11 (39.3%)	0
貧血	7 (29.2%)	0	8 (28.6%)	4 (14.3%)
便秘	7 (29.2%)	0	9 (32.1%)	0
関節痛	6 (25.0%)	0	5 (17.9%)	0
呼吸困難	6 (25.0%)	1 (4.2%)	10 (35.7%)	2 (7.1%)
挫傷	6 (25.0%)	0	3 (10.7%)	0
尿路感染	6 (25.0%)	0	2 (7.1%)	0
背部痛	6 (25.0%)	0	2 (7.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.8%)	0	13 (46.4%)	3 (10.7%)
口内乾燥	5 (20.8%)	0	10 (35.7%)	0
上気道感染	5 (20.8%)	0	2 (7.1%)	0
食欲不振	5 (20.8%)	0	7 (25.0%)	0
低カリウム血症	5 (20.8%)	0	6 (21.4%)	2 (7.1%)
鼻出血	5 (20.8%)	0	8 (28.6%)	0
トランスアミナーゼ上昇	4 (16.7%)	0	0	0
下痢	4 (16.7%)	0	13 (46.4%)	0
肝機能検査異常	4 (16.7%)	0	5 (17.9%)	0
胸痛	4 (16.7%)	0	1 (3.6%)	0
筋骨格系胸痛	4 (16.7%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)	0
筋肉痛	4 (16.7%)	0	1 (3.6%)	0
筋痙攣	4 (16.7%)	0	4 (14.3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (16.7%)	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (16.7%)	0	5 (17.9%)	0
浮動性めまい	4 (16.7%)	0	4 (14.3%)	0
末梢性浮腫	4 (16.7%)	0	0	0
嘔吐	4 (16.7%)	0	9 (32.1%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5%)	0	3 (10.7%)	1 (3.6%)
ウイルス感染	3 (12.5%)	0	0	0
四肢痛	3 (12.5%)	0	2 (7.1%)	0
側腹部痛	3 (12.5%)	0	0	0
脱毛症	3 (12.5%)	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (12.5%)	0	0	0
発疹	3 (12.5%)	0	1 (3.6%)	0
発熱	3 (12.5%)	0	8 (28.6%)	0
副鼻腔炎	3 (12.5%)	0	4 (14.3%)	0
痙攣	3 (12.5%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)	0
鼠径部痛	3 (12.5%)	0	0	0
白血球減少症	2 (8.3%)	0	3 (10.7%)	0
末梢性ニューロパシー	2 (8.3%)	0	3 (10.7%)	0
疼痛	2 (8.3%)	0	3 (10.7%)	1 (3.6%)
悪寒	1 (4.2%)	0	4 (14.3%)	0
眼乾燥	1 (4.2%)	0	4 (14.3%)	0
筋骨格痛	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	1 (3.6%)
筋力低下	1 (4.2%)	1 (4.2%)	3 (10.7%)	0
結膜炎	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	0
消化不良	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	0
食欲減退	1 (4.2%)	0	5 (17.9%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	0
皮膚乾燥	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	0
鼻漏	1 (4.2%)	0	3 (10.7%)	0
不眠症	1 (4.2%)	0	7 (25.0%)	0
腹痛	1 (4.2%)	0	4 (14.3%)	0
味覚異常	1 (4.2%)	0	4 (14.3%)	0
口腔ヘルペス	0	0	3 (10.7%)	0
歯肉出血	0	0	3 (10.7%)	0

事象名: MedDRA ver. 12.0

Summary of Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Trial Treatment and Intensity (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION

	Every-Three-Week Cohorts N=24		Weekly Cohorts N=28	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
肺炎	0	0	3 (10.7%)	3 (10.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (10.7%)	0
流涙増加	0	0	3 (10.7%)	0

事象名 : MedDRA ver. 12.0

Program : \$PROD/cdt3502a/saegr10.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/saegr10_3569g_S01.out
21AUG2012 15:12
[5.3.5.3-2 表4-17を再掲]

Page 2 of 2

(6) JO22591試験

1) 全 Grade の有害事象

JO22591試験の安全性解析集団は10例のみであったため、2例以上に発現した有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）について、表 2.7.4.2.1.1-11に示す。なお、すべての有害事象（因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象）は、「2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（JO22591試験）」に示した。

因果関係を問わない有害事象は10/10例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も10/10例に認められた。

2例以上に発現した因果関係を問わない有害事象は、悪心、関節痛が各7例、発熱が6例、疲労、食欲減退が各5例、下痢、倦怠感、鼻咽頭炎、頭痛、発疹が各4例、便秘、嘔吐、筋肉痛、悪寒、膀胱炎が各3例、胃炎、歯肉炎、筋骨格痛、四肢痛、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血、鼻漏、心嚢液貯留が各2例であった。

表 2.7.4.2.1.1-11 2例以上に発現した有害事象（JO22591試験）

Adverse Event	Total N = 10 No. (%) 因果関係を問わない	Total N = 10 No. (%) 因果関係が否定できない
Total Pts with at Least one AE	10 (100)	10 (100)
Total Number of AEs	132	113
悪心	7 (70)	7 (70)
関節痛	7 (70)	7 (70)
発熱	6 (60)	6 (60)
疲労	5 (50)	5 (50)
食欲減退	5 (50)	5 (50)
下痢	4 (40)	4 (40)
倦怠感	4 (40)	4 (40)
鼻咽頭炎	4 (40)	
頭痛	4 (40)	4 (40)
発疹	4 (40)	4 (40)
便秘	3 (30)	3 (30)
嘔吐	3 (30)	3 (30)
筋肉痛	3 (30)	3 (30)
悪寒	3 (30)	3 (30)
膀胱炎	3 (30)	3 (30)
胃炎	2 (20)	
歯肉炎	2 (20)	1 (10)
筋骨格痛	2 (20)	2 (20)
四肢痛	2 (20)	1 (10)
末梢性浮腫	2 (20)	2 (20)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20)	2 (20)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20)	2 (20)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (20)	2 (20)
呼吸困難	2 (20)	2 (20)
口腔咽頭痛	2 (20)	2 (20)
鼻出血	2 (20)	2 (20)
鼻漏	2 (20)	2 (20)
心嚢液貯留	2 (20)	2 (20)

[5.3.3.2-2 表15.3.1-2, 表15.3.1-5を改変]

2) Grade 3以上の有害事象

2例以上に発現した因果関係を問わない有害事象の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1-12に示す。

2例以上に発現した因果関係を問わない有害事象の内、Grade 3以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各1例であった。

表 2.7.4.2.1.1-12 重症度別の因果関係を問わない有害事象（2例以上）（J022591試験）

Adverse Event	Total N = 10 No. (%) 全Grade	Total N = 10 No. (%) Grade3以上
悪心	7 (70)	
関節痛	7 (70)	
発熱	6 (60)	
疲労	5 (50)	
食欲減退	5 (50)	
下痢	4 (40)	
倦怠感	4 (40)	
鼻咽頭炎	4 (40)	
頭痛	4 (40)	
発疹	4 (40)	
便秘	3 (30)	
嘔吐	3 (30)	
筋肉痛	3 (30)	
悪寒	3 (30)	
膀胱炎	3 (30)	
胃炎	2 (20)	
歯肉炎	2 (20)	
筋骨格痛	2 (20)	
四肢痛	2 (20)	
末梢性浮腫	2 (20)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20)	1 (10)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20)	1 (10)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (20)	
呼吸困難	2 (20)	
口腔咽頭痛	2 (20)	
鼻出血	2 (20)	
鼻漏	2 (20)	
心嚢液貯留	2 (20)	

[5.3.3.2-2 表15.3.1-2, 表15.3.1-8を改変]

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) TDM4370g 試験

治験薬最終投与後30日目までの死亡は、本剤群では4例、カペシタビン + ラパチニブ群では17例に認められた。

その内、病勢進行以外による死亡は、本剤群では1例、代謝性脳症（症例番号：22251）によるものであり、本剤との因果関係は否定されなかった。

カペシタビン + ラパチニブ群では4例、冠動脈疾患（症例番号：14260）、水頭症（症例番号：18403）、昏睡（症例番号：20554）、多臓器不全（症例番号：20701）によるものであった。冠動脈疾患、多臓器不全は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

病勢進行以外による死亡例の一覧は、表 2.7.4.8.1.1-1に示した。

(2) TDM4258g 試験

治験薬最終投与後30日目までの死亡は、3例に認められた。その内、病勢進行以外による死亡は、呼吸不全（症例番号：7501）によるものであり、本剤との因果関係は否定された。

治験薬最終投与後30日目までの病勢進行以外による死亡例の一覧は、表 2.7.4.8.1.2-1に示した。

(3) TDM4374g 試験

治験薬最終投与後30日目までの死亡は、1例に認められた。肝機能異常（症例番号：4262）によるものであり、本剤との因果関係は否定されなかった。

病勢進行以外による死亡例の一覧は、表 2.7.4.8.1.3-1に示した。

(4) JO22997試験

治験薬最終投与後28日目までの死亡は、認められなかった。

(5) TDM3569g 試験

治験薬最終投与後30日目までの死亡は、認められなかった。

(6) JO22591試験

治験薬最終投与後28日目までの死亡は、認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) TDM4370g 試験

重篤な有害事象（TDM4370g 試験）を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。なお、重篤な有害事象を発現した症例の一覧（TDM4370g 試験）は、表 2.7.4.8.2.1-1に示した。

重篤な有害事象は、本剤群では76/490例（15.5%）、カペシタビン + ラパチニブ群では88/488例（18.0%）に認められ、本剤群で発現率が低かった。

本剤群の重篤な有害事象の内訳は、発熱が7例（1.4%）、嘔吐が6例（1.2%）、腹痛が4例（0.8%）、尿路感染、血小板減少症が各3例（0.6%）、下痢、胃腸出血、蜂巣炎、医療機器関連感染、敗血症、疼痛、胸痛、大腿骨骨折、背部痛、低ナトリウム血症、不正子宮出血が各2例（0.4%）、悪心、大腸炎、便秘、胃潰瘍、胃炎、胃腸管閉塞、菌血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、歯感染、上気道感染、虫垂炎、気管支炎、腸球菌感染、ノロウイルス性胃腸炎、带状疱疹、鼻咽頭炎、耳下腺炎、肺炎、細菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、注射部位血管外漏出、疲労、急性呼吸窮迫症候群、胸水、肺臓炎、咯血、低酸素症、浮動性めまい、頭痛、脳血管発作、代謝性脳症、パーキンソン病、てんかん重積状態、注入に伴う反応、足関節部骨折、溶血性輸血反応、股関節部骨折、開放創、手首関節骨折、好中球減少症、心房細動、心筋症、心膜炎、上室性頻脈、骨痛、筋力低下、病的骨折、脊柱管狭窄症、脊椎炎、成長障害、低カリウム血症、中毒性肝炎、肝毒性、門脈圧亢進症、胆管炎、接触性皮膚炎、皮膚出血、錯乱状態、排尿困難、腎不全、結腸癌、骨髓異形成症候群、血小板輸血、過敏症、血中ビリルビン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例（0.2%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、発熱が4例（0.8%）、嘔吐、血小板減少症が各3例（0.6%）、胸痛が2例（0.4%）、腹痛、悪心、胃腸出血、蜂巣炎、尿路感染、歯感染、上気道感染、注射部位血管外漏出、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、代謝性脳症、パーキンソン病、注入に伴う反応、心房細動、心筋症、心膜炎、上室性頻脈、成長障害、中毒性肝炎、肝毒性、門脈圧亢進症、血小板輸血、過敏症、血中ビリルビン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例（0.2%）であった。

カペシタビン + ラパチニブ群の重篤な有害事象の内訳は、下痢が17例（3.5%）、嘔吐が9例（1.8%）、肺塞栓症が7例（1.4%）、悪心、蜂巣炎、発熱が各3例（0.6%）、腹痛、イレウス、菌血症、急性呼吸窮迫症候群、浮動性めまい、頭痛、大腿骨骨折、発熱性好中球減少症、心嚢液貯留、脱水、深部静脈血栓症が各2例（0.4%）、小腸炎、腸閉塞、回腸痙、出血性消化性潰瘍、医療機器関連感染、敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下気道感染、サルモネラ症、丹毒、H1N1インフルエンザ、急性腎盂腎炎、疼痛、無力症、粘膜の炎症、多臓器不全、末梢性浮腫、胸水、アレルギー性胞隔炎、喘息、胸膜痛、肺水腫、呼吸不全、脳血管発作、失神、昏睡、水頭症、硬膜外血腫、転倒、大腿骨頸部骨折、硬膜下出血、血小板減少症、好中球減少症、悪性疾患下の貧血、狭心症、冠動脈疾患、四肢痛、低ナトリウム血症、高ビリルビン血症、血栓症、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、静脈血栓症、全身性皮疹、蕁麻疹、癬痕、不正子宮出血、卵巣嚢胞、錯乱状態、激越、うつ病、尿管閉塞、尿路閉塞、回転性めまいが各1例（0.2%）であった。

この内、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、下痢が17例（3.5%）、嘔吐が9例（1.8%）、悪心、腹痛、発熱性好中球減少症が各2例（0.4%）、肺塞栓症、蜂巣炎、イレウス、脱水、小腸炎、腸閉塞、下気道感染、サルモネラ症、無力症、粘膜の炎症、多臓器不全、失神、血小板減少症、好中球減少症、悪性疾患下の貧血、狭心症、冠動脈疾患、低ナトリウム血症、血栓症、全身性皮疹、蕁麻疹、激越が各1例（0.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象 (TDM4370g 試験)

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490
Total Number of patients with AE	88 (18.0%)	76 (15.5%)	42 (8.6%)	30 (6.1%)
胃腸障害	29 (5.9%)	14 (2.9%)	27 (5.5%)	5 (1.0%)
下痢	17 (3.5%)	2 (0.4%)	17 (3.5%)	0
嘔吐	9 (1.8%)	6 (1.2%)	9 (1.8%)	3 (0.6%)
腹痛	2 (0.4%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
悪心	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸出血	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
イレウス	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
小腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
大腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
便秘	0	1 (0.2%)	0	0
胃潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0
胃炎	0	1 (0.2%)	0	0
胃腸管閉塞	0	1 (0.2%)	0	0
回腸瘻	1 (0.2%)	0	0	0
出血性消化性潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (2.5%)	20 (4.1%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)
蜂巣炎	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
菌血症	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
敗血症	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
尿路感染	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
下気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
サルモネラ症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
菌感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上気道感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
虫垂炎	0	1 (0.2%)	0	0
気管支炎	0	1 (0.2%)	0	0
腸球菌感染	0	1 (0.2%)	0	0
丹毒	1 (0.2%)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
H1N1インフルエンザ	1 (0.2%)	0	0	0
带状疱疹	0	1 (0.2%)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.2%)	0	0
肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.2%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.6%)	13 (2.7%)	3 (0.6%)	7 (1.4%)
発熱	3 (0.6%)	7 (1.4%)	0	4 (0.8%)
疼痛	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
胸痛	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
無力症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
注射部位血管外漏出	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
粘膜の炎症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
多臓器不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
疲労	0	1 (0.2%)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.9%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺塞栓症	7 (1.4%)	0	1 (0.2%)	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胸水	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肺臓炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): 104370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490
アレルギー性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
喘息	1 (0.2%)	0	0	0
喀血	0	1 (0.2%)	0	0
低酸素症	0	1 (0.2%)	0	0
胸痛	1 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.2%)	0	0	0
神経系障害	8 (1.6%)	6 (1.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)
浮動性めまい	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
頭痛	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
代謝性脳症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
パーキンソン病	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
失神	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
昏睡	1 (0.2%)	0	0	0
水頭症	1 (0.2%)	0	0	0
てんかん重積状態	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.2%)	7 (1.4%)	0	1 (0.2%)
大腿骨骨折	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)	0	0
硬膜外血腫	1 (0.2%)	0	0	0
転倒	1 (0.2%)	0	0	0
大腿骨頸部骨折	1 (0.2%)	0	0	0
溶血性輸血反応	0	1 (0.2%)	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.2%)	0	0
開放創	0	1 (0.2%)	0	0
硬膜下出血	1 (0.2%)	0	0	0
手首関節骨折	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (0.8%)	4 (0.8%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)
血小板減少症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)
発熱性好中球減少症	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	0
好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
悪性疾患下の貧血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
心臓障害	4 (0.8%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)
心嚢液貯留	2 (0.4%)	0	0	0
狭心症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
心房細動	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心筋症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
心膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上室性頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	6 (1.2%)	0	0
背部痛	0	2 (0.4%)	0	0
骨痛	0	1 (0.2%)	0	0
筋力低下	0	1 (0.2%)	0	0
四肢痛	1 (0.2%)	0	0	0
病的骨折	0	1 (0.2%)	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)	0	0
脊椎炎	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	3 (0.6%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
低ナトリウム血症	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0
脱水	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
成長障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
低カリウム血症	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2%)	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)
中毒性肝炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさず集計した。

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): 104370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Lapatinib + Capecitabine N=488	Trastuzumab emtansine N=490
肝毒性	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
門脈圧亢進症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	5 (1.0%)	0	1 (0.2%)	0
深部静脈血栓症	2 (0.4%)	0	0	0
血栓症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
頸静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0
全身性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
瘢痕	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚出血	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
不正子宮出血	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
錯乱状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
激越	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
うつ病	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
排尿困難	0	1 (0.2%)	0	0
腎不全	0	1 (0.2%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
尿路閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.4%)	0	0
結腸癌	0	1 (0.2%)	0	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.2%)	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血小板輸血	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.2%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
過敏症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saers.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/saers_4370g_S01.out

21AUG2012 15:20

Page 3 of 3

[5.3.5.3-2 表4-32を再掲]

(2) TDM4258g 試験

重篤な有害事象（TDM4258g 試験）を表 2.7.4.2.1.3-2に示す。なお、重篤な有害事象を発現した症例の一覧（TDM4258g 試験）は、表 2.7.4.8.2.2-1に示した。

重篤な有害事象は、30/112例（26.8%）に認められた。内訳は、蜂巣炎が3例（2.7%）、肺炎、背部痛、痙攣、錯乱状態、呼吸困難、胸水が各2例（1.8%）、骨髄炎、尿路性敗血症、気胸、呼吸不全、関節痛、兎径部痛、筋骨格系胸痛、意識変容状態、失語症、脳血管発作、痔出血、嚥下障害、食道狭窄、上部消化管出血、股関節部骨折、硬膜下出血、無力症、疾患進行、脱水、成長障害、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数増加、肝毒性、血小板減少症、深部静脈血栓症、急性骨髄性白血病が各1例（0.9%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、蜂巣炎、痔出血、脱水、肝酵素上昇、血小板数減少、肝毒性、血小板減少症が各1例（0.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象 (TDM4258g 試験)

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=112	Trastuzumab emtansine N=112
Total Number of patients with AE	30 (26.8%)	6 (5.4%)
感染症および寄生虫症	7 (6.3%)	1 (0.9%)
蜂巣炎	3 (2.7%)	1 (0.9%)
肺炎	2 (1.8%)	0
骨髄炎	1 (0.9%)	0
尿路性敗血症	1 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.4%)	0
呼吸困難	2 (1.8%)	0
胸水	2 (1.8%)	0
気胸	1 (0.9%)	0
呼吸不全	1 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.5%)	0
背部痛	2 (1.8%)	0
関節痛	1 (0.9%)	0
肩関節痛	1 (0.9%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.9%)	0
神経系障害	5 (4.5%)	0
痙攣	2 (1.8%)	0
意識変容状態	1 (0.9%)	0
失語症	1 (0.9%)	0
脳血管発作	1 (0.9%)	0
胃腸障害	4 (3.6%)	1 (0.9%)
痔出血	1 (0.9%)	1 (0.9%)
嚥下障害	1 (0.9%)	0
食道狭窄	1 (0.9%)	0
上部消化管出血	1 (0.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.8%)	0
股関節部骨折	1 (0.9%)	0
硬膜下出血	1 (0.9%)	0
精神障害	2 (1.8%)	0
錯乱状態	2 (1.8%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (1.8%)	0
無力症	1 (0.9%)	0
疾患進行	1 (0.9%)	0
代謝および栄養障害	2 (1.8%)	1 (0.9%)
脱水	1 (0.9%)	1 (0.9%)
成長障害	1 (0.9%)	0
臨床検査	2 (1.8%)	1 (0.9%)
肝酵素上昇	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血小板数減少	1 (0.9%)	1 (0.9%)
白血球数増加	1 (0.9%)	0
肝胆道系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
肝毒性	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血小板減少症	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血管障害	1 (0.9%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.9%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.9%)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.9%)	0

事象名: MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saers.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/saers_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-30を再掲]

(3) TDM4374g 試験

重篤な有害事象（TDM4374g 試験）を表 2.7.4.2.1.3-3に示す。なお、重篤な有害事象を発現した症例の一覧（TDM4374g 試験）は、表 2.7.4.8.2.3-1に示した。

重篤な有害事象は、29/110例（26.4%）に認められた。内訳は、蜂巣炎が4例（3.6%）、肺炎、発熱が各3例（2.7%）、悪心、腋窩痛、敗血症、背髄圧迫、呼吸困難が各2例（1.8%）、菌血症、ウイルス性胃腸炎、带状疱疹、レンサ球菌性咽頭炎、ブドウ球菌感染、創傷感染、胸痛、インフルエンザ様疾患、嘔吐、腹痛、上腹部痛、便秘、脾炎、間質性肺疾患、胸水、気胸、転倒、大腿骨骨折、体内異物、交通事故、中枢神経系壊死、痙攣、肝機能異常、胆管閉塞、急性胆嚢炎、血中クレアチニン増加、血液培養陽性、深部静脈血栓症、心房細動、腔出血、錯乱状態、水分過負荷が各1例（0.9%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、悪心、肺炎、発熱、嘔吐、肝機能異常、心房細動が各1例（0.9%）であった。

なお、本申請資料に用いたデータのカットオフ以降、Hy's law（5.3.5.4-3 4.1参照）に該当すると判断された症例が1例認められている。本症例は本試験終了後に継続試験（TDM4529g 試験）に移行し、肝不全、結節性再生性過形成を発現し死亡に至った症例（症例番号：4303）である。肝不全、結節性再生性過形成は、本剤との因果関係が否定されなかった（5.3.5.4-3 5.2.1.1参照）。

表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象 (TDM4374g 試験)

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4374g)
Protocol(s): 104374B Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=110	Trastuzumab emtansine N=110
Total Number of patients with AE	29 (26.4%)	5 (4.5%)
感染症および寄生虫症	11 (10.0%)	1 (0.9%)
蜂巣炎	4 (3.6%)	0
肺炎	3 (2.7%)	1 (0.9%)
敗血症	2 (1.8%)	0
菌血症	1 (0.9%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9%)	0
带状疱疹	1 (0.9%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.9%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.9%)	0
創傷感染	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.5%)	1 (0.9%)
発熱	3 (2.7%)	1 (0.9%)
腋窩痛	2 (1.8%)	0
胸痛	1 (0.9%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.9%)	0
胃腸障害	4 (3.6%)	1 (0.9%)
悪心	2 (1.8%)	1 (0.9%)
嘔吐	1 (0.9%)	1 (0.9%)
腹痛	1 (0.9%)	0
上腹部痛	1 (0.9%)	0
便秘	1 (0.9%)	0
肺炎	1 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.6%)	0
呼吸困難	2 (1.8%)	0
間質性肺疾患	1 (0.9%)	0
胸水	1 (0.9%)	0
気胸	1 (0.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.6%)	0
転倒	1 (0.9%)	0
大腿骨骨折	1 (0.9%)	0
体内異物	1 (0.9%)	0
交通事故	1 (0.9%)	0
神経系障害	4 (3.6%)	0
脊髄圧迫	2 (1.8%)	0
中枢神経系壊死	1 (0.9%)	0
痙攣	1 (0.9%)	0
肝胆道系障害	3 (2.7%)	1 (0.9%)
肝機能異常	1 (0.9%)	1 (0.9%)
胆管閉塞	1 (0.9%)	0
急性胆嚢炎	1 (0.9%)	0
臨床検査	2 (1.8%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.9%)	0
血液培養陽性	1 (0.9%)	0
血管障害	1 (0.9%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.9%)	0
心臓障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
心房細動	1 (0.9%)	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	1 (0.9%)	0
腔出血	1 (0.9%)	0
精神障害	1 (0.9%)	0
錯乱状態	1 (0.9%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9%)	0
水分過負荷	1 (0.9%)	0

事象名: MedDRA ver. 14.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saers.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/saers_4374g_S01.out
21AUG2012 15:17

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-31を再掲]

(4) JO22997試験

重篤な有害事象（JO22997試験）を表 2.7.4.2.1.3-4に示す。なお、JO22997試験の重篤な有害事象を発現した症例の一覧（JO22997試験）は、表 2.7.4.8.2.4-1に示した。

重篤な有害事象は、15/73例（20.5%）に認められた。内訳は、倦怠感が2例（2.7%）、発熱、埋込み部位紅斑、上肢骨折、上腕骨骨折、大腿骨頸部骨折、脳出血、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、食道潰瘍、肺炎、肝機能異常、網膜剥離、病的骨折、ストレス心筋症、精神状態変化、食欲減退が各1例（1.4%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、倦怠感が2例（2.7%）、発熱、脳出血、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、肝機能異常、ストレス心筋症、食欲減退が各1例（1.4%）であった。

なお、本試験のデータカットオフ（■■■年■■月■■日）以降、■■■年■■月■■日までに報告された重篤な有害事象は、ヘモグロビン減少、癍痕ヘルニア、結節性再生性過形成が各1例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、ヘモグロビン減少、結節性再生性過形成であった（5.3.5.4-4 参照）。

表 2.7.4.2.1.3-4 重篤な有害事象 (J022997試験)

Body System/ Adverse Event	N = 73 No. (%) 因果関係を問わない	N = 73 No. (%) 因果関係が否定できない
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts With at Least one AE	15 (20.5)	8 (11.0)
Total Number of AEs	20	11
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	4 (5.5)	3 (4.1)
倦怠感	2 (2.7)	2 (2.7)
発熱	1 (1.4)	1 (1.4)
埋込み部位紅斑	1 (1.4)	
Total Number of AEs	4	3
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	3 (4.1)	
上肢骨折	1 (1.4)	
上腕骨骨折	1 (1.4)	
大腿骨頸部骨折	1 (1.4)	
Total Number of AEs	3	
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	3 (4.1)	3 (4.1)
脳出血	1 (1.4)	1 (1.4)
脳浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (2.7)	2 (2.7)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)
肺塞栓症	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	2	2
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
食道潰瘍	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
肺炎	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
肝胆道系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	1 (1.4)
肝機能異常	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	1	1
眼障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
網膜剥離	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
病的骨折	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
心臓障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	1 (1.4)
ストレス心筋症	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	1	1
精神障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
精神状態変化	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
代謝および栄養障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	1 (1.4)
食欲減退	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	1	1

[5.3.5.2-3 表15.3.1-5, 表15.3.1-6を改変]

(5) TDM3569g 試験

重篤な有害事象（TDM3569g 試験）を表 2.7.4.2.1.3-5に示す。なお、重篤な有害事象を発現した症例の一覧（TDM3569g 試験）は、表 2.7.4.8.2.5-1に示した。

3週間間隔投与では、重篤な有害事象は、7/24例（29.2%）に認められた。内訳は、痙攣が2例（8.3%）、呼吸困難、胸水、脳出血、上腕骨骨折、肺高血圧症、蜂巣炎、脳浮腫、構語障害が各1例（4.2%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺高血圧症が1例（4.2%）であった。

1週間間隔投与では、重篤な有害事象は、11/28例（39.3%）に認められた。内訳は、肺炎が3例（10.7%）、錯乱状態、肺臓炎、骨髄炎、呼吸困難、疼痛、インフルエンザ、肝性脳症、肺塞栓症、蜂巣炎が各1例（3.6%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺臓炎が1例（3.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.3-5 重篤な有害事象（TDM3569g 試験）

Summary of Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28
Total Number of patients with AE	7 (29.2%)	11 (39.3%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	1 (4.2%)	6 (21.4%)	0	0
肺炎	0	3 (10.7%)	0	0
蜂巣炎	1 (4.2%)	1 (3.6%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (3.6%)	0	0
骨髄炎	0	1 (3.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5%)	3 (10.7%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)
呼吸困難	1 (4.2%)	1 (3.6%)	0	0
肺臓炎	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
肺高血圧症	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
胸水	1 (4.2%)	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (3.6%)	0	0
神経系障害	4 (16.7%)	1 (3.6%)	0	0
痙攣	2 (8.3%)	0	0	0
脳浮腫	1 (4.2%)	0	0	0
脳出血	1 (4.2%)	0	0	0
構語障害	1 (4.2%)	0	0	0
肝性脳症	0	1 (3.6%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (4.2%)	0	0	0
精神障害	0	1 (3.6%)	0	0
錯乱状態	0	1 (3.6%)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (3.6%)	0	0
疼痛	0	1 (3.6%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準：因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさず集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saers.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/saers_3569g_S01.out
21AUG2012 15:12

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-29を再掲]

(6) JO22591試験

重篤な有害事象（JO22591試験）を表 2.7.4.2.1.3-6に示す。なお、重篤な有害事象を発現した症例の一覧（JO22591試験）は、表 2.7.4.8.2.6-1に示した。

重篤な有害事象は、2/10例に認められた。内訳は、胆石症、出血性胃潰瘍が各1例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

なお、本試験のデータカットオフ（■■■■年■■月■■日）以降、■■■■年■■月■■日までに報告された重篤な有害事象はなかった（5.3.5.4-4 参照）。

表 2.7.4.2.1.3-6 重篤な有害事象（JO22591試験）

Body System/ Adverse Event	Total N = 10 No. (%) 因果関係を問わない	Total N = 10 No. (%) 因果関係が否定できない
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	2 (20)	2 (20)
Total Number of AEs	2	2
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (10)	1 (10)
出血性胃潰瘍	1 (10)	1 (10)
Total Number of AEs	1	1
肝胆道系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (10)	1 (10)
胆石症	1 (10)	1 (10)
Total Number of AEs	1	1

[5.3.3.2-2 表15.3.1-6, 表15.3.1-7を改変]

(7) 国内で実施中のその他の臨床試験

1) 国内第 I 相臨床試験（JO22992試験）

JO22992試験は、化学療法及びトラスツズマブ既治療の HER2陽性転移性乳癌を対象として、本剤 + ペルツズマブ併用療法の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、国内で実施し、現在、総括報告書の作成中である。

本試験には、6例が登録され、■■■■年■■月■■日までに報告された重篤な有害事象は、出血性胃潰瘍、鼻出血が各1例であった。いずれも、本剤との因果関係は否定されなかった（5.3.5.4-4 参照）。なお、全6例のサイクル1の終了時点における有害事象の集計では、治験責任医師又は治験分担医師が忍容性の確保ができないと判断する有害事象として、Grade 3の駆出率減少が1例に認められた。

2) 国際共同第 III 相臨床試験（BO22589/ TDM4788g 試験）

TDM4788g 試験は、HER2陽性転移性乳癌の一次治療例を対象として、本剤 + ペルツズマブ併用療法又は本剤 + ペルツズマブのプラセボ併用療法の有効性及び安全性をトラスツズマブ + タキサン系薬剤併用療法と比較することを目的として、現在、実施中であり、日本からも参加している。なお、本剤 + ペルツズマブ併用療法群及び本剤 + ペルツズマブのプラセボ併用療法群は、盲検化されている。

本剤 + ペルツズマブ併用群及び本剤 + ペルツズマブのプラセボ併用群には、日本から53例が登録され、その内、■■■■年■■月■■日までに報告された重篤な有害事象は、発熱、間質性肺疾患が各2例、下部消化管出血、感染性腸炎、回転性めまい、うつ病、血小板減少症、気胸、腫瘍出血、大腿骨頸部骨折、胃腸炎、心不全、悪心が各1例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、発熱、間質性肺疾患が各2例、血小板減少症、胃腸炎、心不全、悪心が各1例であった（5.3.5.4-4 参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) TDM4370g 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM4370g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では、本剤の投与中止に至った有害事象は29/490例（5.9%）、カペシタビン + ラパチニブ群では、カペシタビンの投与中止に至った有害事象は46/488例（9.4%）、ラパチニブの投与中止に至った有害事象は37/488例（7.6%）に認められ、本剤群で発現率が低かった。

本剤群では、本剤の投与中止に至った有害事象は、29/490例（5.9%）に認められた。内訳は、血小板減少症が10例（2.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が4例（0.8%）、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症が各2例（0.4%）、白血球減少症、慢性疾患の貧血、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺臓炎、嗜眠、末梢性ニューロパチー、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、中毒性肝炎、肝毒性、気管支炎、左室機能不全、注入に伴う反応が各1例（0.2%）であった。

この内、治験薬との因果関係が否定されなかった本剤の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症が10例（2.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が4例（0.8%）、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症が各2例（0.4%）、白血球減少症、慢性疾患の貧血、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺臓炎、嗜眠、末梢性ニューロパチー、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、中毒性肝炎、肝毒性、左室機能不全、注入に伴う反応が各1例（0.2%）であった。

カペシタビン + ラパチニブ群では、カペシタビンの投与中止に至った有害事象は、46/488例（9.4%）に認められた。内訳は、下痢が14例（2.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が10例（2.0%）、嘔吐が9例（1.8%）、悪心が3例（0.6%）、腹痛、口内炎、白血球減少症、呼吸困難、疲労が各2例（0.4%）、紅斑、貧血、好中球減少症、肺塞栓症、浮動性めまい、水頭症、感覚障害、粘膜の炎症、爪囲炎、狭心症、四肢痛、静脈血栓症、激越、脱水が各1例（0.2%）であった。

この内、治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象は、下痢が14例（2.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が10例（2.0%）、嘔吐が9例（1.8%）、悪心が3例（0.6%）、腹痛、口内炎、白血球減少症、呼吸困難、疲労が各2例（0.4%）、紅斑、貧血、好中球減少症、浮動性めまい、感覚障害、粘膜の炎症、爪囲炎、狭心症、激越、脱水が各1例（0.2%）であった。

ラパチニブの投与中止に至った有害事象は、37/488例（7.6%）に認められた。内訳は、下痢が12例（2.5%）、嘔吐が11例（2.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が4例（0.8%）、悪心、腹痛、呼吸困難、疲労が各2例（0.4%）、胃炎、紅斑、肺塞栓症、浮動性めまい、水頭症、駆出率減少、粘膜の炎症、爪囲炎、狭心症、四肢痛、静脈血栓症、激越、脱水が各1例（0.2%）であった。

この内、治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象は、下痢が12例（2.5%）、嘔吐が11例（2.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が4例（0.8%）、悪心、腹痛、呼吸困難、疲労が各2例（0.4%）、胃炎、紅斑、浮動性めまい、粘膜の炎症、爪囲炎、狭心症、激越、脱水が各1例（0.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (TDM4370g 試験)

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490
Total Number of patients with AE	46 (9.4%)	37 (7.6%)	29 (5.9%)	43 (8.8%)	33 (6.8%)	28 (5.7%)
胃腸障害	23 (4.7%)	21 (4.3%)	0	23 (4.7%)	21 (4.3%)	0
下痢	14 (2.9%)	12 (2.5%)	0	14 (2.9%)	12 (2.5%)	0
嘔吐	9 (1.8%)	11 (2.3%)	0	9 (1.8%)	11 (2.3%)	0
悪心	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0
腹痛	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0
口内炎	2 (0.4%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
胃炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (2.3%)	5 (1.0%)	0	11 (2.3%)	5 (1.0%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (2.0%)	4 (0.8%)	0	10 (2.0%)	4 (0.8%)	0
紅斑	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (0.6%)	0	12 (2.4%)	3 (0.6%)	0	12 (2.4%)
血小板減少症	0	0	10 (2.0%)	0	0	10 (2.0%)
白血球減少症	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
貧血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
慢性疾患の貧血	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
好中球減少症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.6%)	3 (0.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.8%)
呼吸困難	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
肺塞栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
咳嗽	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肺臓炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
神経系障害	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)
浮動性めまい	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
水頭症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saerId.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/saerId_4370g_S01.out
21AUG2012 15:21

Page 1 of 3

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490
感覚障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	0	0	6 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (0.8%)	0	0	4 (0.8%)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.4%)	0	0	2 (0.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
駆出率減少	0	1 (0.2%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0
疲労	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0
粘膜の炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	0	4 (0.8%)	0	0	4 (0.8%)
高ビリルビン血症	0	0	2 (0.4%)	0	0	2 (0.4%)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肝毒性	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
爪囲炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
気管支炎	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
狭心症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
左室機能不全	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
血管障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
精神障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
激越	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0

事象名: MedDRA ver. 14.1

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saerId.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/saerId_4370g_S01.out
21AUG2012 15:21

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490	Capecitabine N=488	Lapatinib N=488	Trastuzumab emtansine N=490
脱水	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
注入に伴う反応	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

事象名：MedDRA ver. 14.1
因果関係の判断基準：因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。ただし、ラパチニブ + カペシタビン療法群に関しては、いずれかの薬剤との因果関係が否定できない場合には、治療群としての因果関係が否定できないものとして集計した。なお、薬剤との因果関係が欠測の場合はその薬剤との因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

(2) TDM4258g 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM4258g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-2に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は、4/112例（3.6%）に認められた。内訳は、血小板数減少が2例（1.8%）、肝酵素上昇、無力症、成長障害、急性骨髄性白血病が各1例（0.9%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少が2例（1.8%）、肝酵素上昇が1例（0.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-2 治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM4258g 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=112	Trastuzumab emtansine N=112
Total Number of patients with AE	4 (3.6%)	2 (1.8%)
臨床検査	2 (1.8%)	2 (1.8%)
血小板数減少	2 (1.8%)	2 (1.8%)
肝酵素上昇	1 (0.9%)	1 (0.9%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.9%)	0
無力症	1 (0.9%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9%)	0
成長障害	1 (0.9%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9%)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.9%)	0

事象名：MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準：因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saerId.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/saerId_4258g_S01.out

21AUG2012 15:14

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-34を再掲]

(3) TDM4374g 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM4374g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-3に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は、7/110例（6.4%）に認められた。内訳は、肝機能異常、胆石症、膵炎、疲労、血小板減少症、呼吸困難、心房細動、脊髄圧迫が各1例（0.9%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常、疲労、血小板減少症、心房細動が各1例（0.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-3 治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM4374g 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	Trastuzumab emtansine N=110	Trastuzumab emtansine N=110
Total Number of patients with AE	7 (6.4%)	4 (3.6%)
肝胆道系障害	2 (1.8%)	1 (0.9%)
肝機能異常	1 (0.9%)	1 (0.9%)
胆石症	1 (0.9%)	0
胃腸障害	1 (0.9%)	0
膵炎	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9%)	1 (0.9%)
疲労	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
血小板減少症	1 (0.9%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)	0
呼吸困難	1 (0.9%)	0
心臓障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
心房細動	1 (0.9%)	1 (0.9%)
神経系障害	1 (0.9%)	0
脊髄圧迫	1 (0.9%)	0

事象名：MedDRA ver. 14.0

因果関係の判断基準：因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなさずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saerId.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/saerId_4374g_S01.out
21AUG2012 15:17 Page 1 of 1
[5.3.5.3-2 表4-35を再掲]

(4) JO22997試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（JO22997試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-4に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は、14/73例（19.2%）に認められた。内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、駆出率減少、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少、体重減少、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性浮腫、病的骨折、貧血、急性呼吸窮迫症候群、大腿骨頸部骨折、低アルブミン血症、皮膚潰瘍が各1例（1.4%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、駆出率減少、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少、体重減少、脳浮腫、末梢性感覚ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、皮膚潰瘍が各1例（1.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-4 治験薬の投与中止に至った有害事象 (J022997試験)

Body System/ Adverse Event	N = 73 No. (%) 因果関係を問わない	N = 73 No. (%) 因果関係が否定できない
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts With at Least one AE	14 (19.2)	12 (16.4)
Total Number of AEs	18	13
臨床検査		
Total Pts With at Least one AE	8 (11.0)	8 (11.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)
ヘモグロビン減少	1 (1.4)	1 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)
駆出率減少	1 (1.4)	1 (1.4)
血小板数減少	1 (1.4)	1 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4)	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.4)	1 (1.4)
好中球数減少	1 (1.4)	1 (1.4)
体重減少	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	9	9
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (2.7)	2 (2.7)
脳浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
末梢性浮腫	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
病的骨折	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
血液およびリンパ系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
貧血	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	1 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	1	1
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
大腿骨頸部骨折	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
代謝および栄養障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	
低アルブミン血症	1 (1.4)	
Total Number of AEs	1	
皮膚および皮下組織障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)	1 (1.4)
皮膚潰瘍	1 (1.4)	1 (1.4)
Total Number of AEs	1	1

[5.3.5.2-3 表15.3.1-15, 表15.3.1-16を改変]

(5) TDM3569g 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM3569g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-5に示す。

3週間間隔投与では、本剤の投与中止に至った有害事象は、4/24例（16.7%）に認められた。内訳は、血小板減少症が2例（8.3%）、肺高血圧症、筋力低下が各1例（4.2%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症が2例（8.3%）、肺高血圧症が1例（4.2%）であった。

1週間間隔投与では、本剤の投与中止に至った有害事象は、4/28例（14.3%）に認められた。内訳は、血小板減少症、呼吸困難、疲労、疼痛が各1例（3.6%）であった。

この内、本剤との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症、呼吸困難、疲労が各1例（3.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-5 治験薬の投与中止に至った有害事象（TDM3569g 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation by Relation to Trial Treatment and Trial Treatment (TDM3569g)

Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28	Every-Three-Week Cohorts N=24	Weekly Cohorts N=28
Total Number of patients with AE	4 (16.7%)	4 (14.3%)	3 (12.5%)	3 (10.7%)
血液およびリンパ系障害	2 (8.3%)	1 (3.6%)	2 (8.3%)	1 (3.6%)
血小板減少症	2 (8.3%)	1 (3.6%)	2 (8.3%)	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	1 (3.6%)	1 (4.2%)	1 (3.6%)
呼吸困難	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
肺高血圧症	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
全身障害および投与局所様態	0	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)
疲労	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
疼痛	0	1 (3.6%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2%)	0	0	0
筋力低下	1 (4.2%)	0	0	0

事象名: MedDRA ver. 12.0

因果関係の判断基準: 因果関係は、「YES」、「NO」の2段階で評価され、「YES」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。なお、因果関係が欠測の場合は因果関係が否定できない有害事象とみなずに集計した。

Program : \$PROD/cdt3502a/saerld.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/saerld_3569g_S01.out
21AUG2012 15:12 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-33を再掲]

(6) JO22591試験

治験薬の投与中止に至った有害事象（JO22591試験）を表 2.7.4.2.1.4.1-6に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は、3/10例に認められた。その内訳は、血小板減少症、胆石症、血中アルカリホスファターゼ増加が各1例であった。

これらの投与中止に至った有害事象は、本剤との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-6 治験薬の投与中止に至った有害事象（JO22591試験）

Treatment	Preferred Term	Relation
2.4MG/KG/Q3W	血小板減少症	PROBABLE
2.4MG/KG/Q3W	胆石症	POSSIBLE
3.6MG/KG/Q3W	血中アルカリホスファターゼ増加	POSSIBLE

[5.3.3.2-2 表16.2.7-7を改変]

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量又は投与延期に至った有害事象

(1) TDM4370g 試験

本剤の減量に至った有害事象は、本剤群では74/490例（15.1%）に認められ、カペシタビン + ラパチニブ群では、ラパチニブの減量に至った有害事象は92/488例（18.9%）に、カペシタビンの減量に至った有害事象は188/488例（38.5%）に認められた。

発現率1%以上の減量に至った有害事象（TDM4370g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-1に示す。

発現率1%以上の本剤の減量に至った有害事象は、血小板減少症が24例（4.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が19例（3.9%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が13例（2.7%）、末梢性ニューロパチーが5例（1.0%）であった。

発現率1%以上のラパチニブの減量に至った有害事象は、下痢が42例（8.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が18例（3.7%）、爪囲炎が9例（1.8%）、嘔吐が7例（1.4%）、悪心が5例（1.0%）であった。

発現率1%以上のカペシタビンの減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群が98例（20.1%）、下痢が70例（14.3%）、悪心が16例（3.3%）、嘔吐が12例（2.5%）、粘膜の炎症が9例（1.8%）、好中球減少症、疲労が各6例（1.2%）、爪囲炎が5例（1.0%）であった。

また、投与延期に至った有害事象は、本剤群では104/490例（21.2%）に認められ、カペシタビン + ラパチニブ群では、ラパチニブの投与延期に至った有害事象は180/488例（36.9%）に、カペシタビンの投与延期に至った有害事象は214/488例（43.9%）に認められた（5.3.5.1-1 Table ae08b (Page 2378) 参照）。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 発現率1%以上の減量に至った有害事象（TDM4370g 試験）

	N = 488 No. (%) ラパチニブ	N = 488 No. (%) カペシタビン	N = 490 No. (%) 本剤
Any Adverse Event	92 (18.9)	188 (38.5)	74 (15.1)
血小板減少症	0	0	24 (4.9)
好中球減少症	0	6 (1.2)	3 (0.6)
下痢	42 (8.6)	70 (14.3)	1 (0.2)
悪心	5 (1.0)	16 (3.3)	0
嘔吐	7 (1.4)	12 (2.5)	0
粘膜の炎症	2 (0.4)	9 (1.8)	1 (0.2)
疲労	3 (0.6)	6 (1.2)	1 (0.2)
爪囲炎	9 (1.8)	5 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	19 (3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	13 (2.7)
末梢性ニューロパチー	0	0	5 (1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	18 (3.7)	98 (20.1)	0

[5.3.5.1-1 Table ae08 (Page 2357) を改変]

(2) TDM4258g 試験

本剤の減量に至った有害事象（TDM4258g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-2に示す。

本剤の減量に至った有害事象は、6/112例（5.4%）に認められた。内訳は、血小板減少症が3例、好中球減少症が2例、末梢性ニューロパチー、背部痛、鼻出血、不明が各1例であった。

本試験では、本剤の投与延期に至った有害事象の集計は実施していない。

表 2.7.4.2.1.4.2-2 本剤の減量に至った有害事象（TDM4258g 試験）

Pt. No.	Preferred Term
6001	末梢性ニューロパチー
6451	—
7502	血小板減少症
8152	血小板減少症
8154	血小板減少症
8154	好中球減少症
8351	好中球減少症
8351	背部痛
8351	鼻出血

[5.3.5.2-1 Table 24を改変]

(3) TDM4374g 試験

本剤の減量に至った有害事象（TDM4374g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-3に示す。

本剤の減量に至った有害事象は、12/110例（10.9%）に認められた。内訳は、血小板減少症が4例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常が各2例、肝酵素上昇、好中球減少症、肝毒性、白血球減少症、視力障害が各1例であった。

本試験では、本剤の投与延期に至った有害事象の集計は実施していない。

表 2.7.4.2.1.4.2-3 本剤の減量に至った有害事象（TDM4374g 試験）

Pt. No.	Preferred Term
4096	血小板減少症
4098	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
4098	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
4171	肝機能検査異常
4171	血小板減少症
4172	肝酵素上昇
4173	肝機能検査異常
4177	血小板減少症
4183	好中球減少症
4326	肝毒性
4337	白血球減少症
4371	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
4371	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
4407	血小板減少症
4426	視力障害

[5.3.5.2-2 Listing 16.2/22を改変]

(4) JO22997試験

本剤の減量に至った有害事象（JO22997試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-4に示す。

本剤の減量に至った有害事象は、22/73例（30.1%）に認められた。内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が10例、血小板数減少が9例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が6例、好中球数減少が2例、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少が各1例であった。

また、本剤の投与延期に至った有害事象は、38/73例（52.1%）に認められた（5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-3 参照）。

表 2.7.4.2.1.4.2-4 本剤の減量に至った有害事象（JO22997試験）

ae11mod_sa Summary of Adverse Events Leading to Modification of R05304020 by Body System
Protocol(s): I22997A
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety Population
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

Body System/ Adverse Event	R05304020 N = 73 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	22 (30.1)
Total Number of AEs	31
臨床検査	
Total Pts With at Least one AE	22 (30.1)
アスパラギン酸アミノトランスフ ェラーゼ増加	10 (13.7)
血小板数減少	9 (12.3)
アラニン・アミノトランスフェラ ーゼ増加	6 (8.2)
好中球数減少	2 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4)
血中アルブミン減少	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.4)
白血球数減少	1 (1.4)
Total Number of AEs	31

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 14.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 25APR2012:11:14:59 (1 of 1)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-12を再掲]

(5) TDM3569g 試験

本剤の減量に至った有害事象（TDM3569g 試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-5に示す。

3週間間隔投与では、本剤の減量に至った有害事象は、認められなかった。

1週間間隔投与では、本剤の減量に至った有害事象は、2/28（7.1%）例に認められた。内訳は、ネフローゼ症候群、オキユラーサーフェス疾患が各1例であった。

本試験では、本剤の投与延期に至った有害事象の集計は実施していない。

表 2.7.4.2.1.4.2-5 本剤の減量に至った有害事象（TDM3569g 試験）

Pt. No.	Treatment	Preferred Term
5412	2.4MG/KG/Q1W	ネフローゼ症候群
5606	2.4MG/KG/Q1W	オキユラーサーフェス疾患

[5.3.3.2-1 Listing 16.2/6b を改変]

(6) JO22591試験

本剤の減量に至った有害事象（JO22591試験）を表 2.7.4.2.1.4.2-6に示す。

本剤の減量に至った有害事象は、1/10例に認められた。その内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各1例であった。

また，本剤の投与延期に至った有害事象は，5/10例に認められた（5.3.3.2-2 表 16.2.7-5 参照）。

表 2.7.4.2.1.4.2-6 本剤の減量に至った有害事象（JO22591試験）

Pt. No.	Treatment	Preferred Term
2001 2001	2. 4MG/KG/Q3W 2. 4MG/KG/Q3W	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加

[5.3.3.2-2 表16.2.7-4を改変]

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では、本剤に特徴的な有害事象として、MedDRA 標準検索式や関連する MedDRA の基本語でグループ化した下記の有害事象について集計を行った。なお、肝毒性（Hepatotoxicity）及び結節性再生性過形成（Nodular Regenerative Hyperplasia）は、同じ検索式を用いた。

海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験）及び第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験）では、各臨床試験で事前に定義した本剤に特徴的な有害事象の集計を行った（5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2, 5.3.3.2-1 参照）。国内の第 I 相臨床試験（JO22991試験）では、本剤に特徴的な有害事象の集計は行っていない。

- 心機能障害（Cardiac Dysfunction）
- 眼障害（Eye Disorders）
- 肝毒性（Hepatotoxicity），結節性再生性過形成（Nodular Regenerative Hyperplasia）
- 低カリウム血症（Hypokalemia）
- 注入に伴う反応／過敏症（IRR Hypersensitivity）
- 末梢性ニューロパチー（Peripheral Neuropathy）
- 肺臓炎（Pneumonitis）
- 腎障害（Renal Disorders）
- 血小板減少症（Thrombocytopenia）

(1) TDM4370g 試験

本剤に特徴的な有害事象（TDM4370g 試験）を表 2.7.4.2.1.5-1に示す。

本剤群では、本剤に特徴的な有害事象は、「肝毒性」が152例（31.0%），「血小板減少症」が149例（30.4%），「末梢性ニューロパチー」が114例（23.3%），「低カリウム血症」が45例（9.2%），「眼障害」が31例（6.3%），「腎障害」が22例（4.5%），「注入に伴う反応／過敏症」が19例（3.9%），「肺臓炎」が6例（1.2%），「心機能障害」が4例（0.8%）であった。

カペシタビン + ラパチニブ群では、本剤に特徴的な有害事象は、「肝毒性」が123例（25.2%），「末梢性ニューロパチー」が89例（18.2%），「低カリウム血症」が45例（9.2%），「腎障害」が26例（5.3%），「血小板減少症」が14例（2.9%），「心機能障害」が11例（2.3%），「眼障害」が8例（1.6%），「肺臓炎」が2例（0.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.5-1 本剤に特徴的な有害事象（TDM4370g 試験）

	N = 488 No. (%) ラパチニブ + カペシタビン	N = 490 No. (%) 本剤
肝毒性	123 (25.2)	152 (31.0)
心機能障害	11 (2.3)	4 (0.8)
血小板減少症	14 (2.9)	149 (30.4)
眼障害	8 (1.6)	31 (6.3)
注入に伴う反応／過敏症	0	19 (3.9)
末梢性ニューロパチー	89 (18.2)	114 (23.3)
低カリウム血症	45 (9.2)	45 (9.2)
腎障害	26 (5.3)	22 (4.5)
肺臓炎	2 (0.4)	6 (1.2)

[5.3.5.1-1 Table ac09 (Page 1142) を改変]

(2) JO22997試験

本剤に特徴的な有害事象（JO22997試験）を表 2.7.4.2.1.5-2に示す。

本剤に特徴的な有害事象は、「肝毒性」が25例（34.2%），「血小板減少症」が20例（27.4%），「末梢性ニューロパチー」が12例（16.4%），「注入に伴う反応／過敏症」が3例

(4.1%) , 「腎障害」 , 「眼障害」 が各2例 (2.7%) , 「心機能障害」 , 「低カリウム血症」 が各1例 (1.4%) であった。なお , 「結節性再生性過形成」 は , 「肝毒性」 と同じ検索式を用いているため , 25例 (34.2%) と表示された。

表 2.7.4.2.1.5-2 本剤に特徴的な有害事象 (J022997試験)

ae11si_sa Summary of Selected Adverse Events by Body System

Protocol(s): I22997A

Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS

Safety Population

Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

Selected AE/ Adverse Event	R05304020 N = 73 No. (%)
ALL SELECTED AE	
Total Pts with at Least one AE	45 (61.6)
Total Number of AEs	79
肝毒性	
Total Pts With at Least one AE	25 (34.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0)
血中ビリルビン増加	4 (5.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.1)
肝機能異常	2 (2.7)
胃静脈瘤	1 (1.4)
低アルブミン血症	1 (1.4)
Total Number of AEs	37
結節性再生性過形成	
Total Pts With at Least one AE	25 (34.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0)
血中ビリルビン増加	4 (5.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.1)
肝機能異常	2 (2.7)
胃静脈瘤	1 (1.4)
低アルブミン血症	1 (1.4)
Total Number of AEs	37
血小板減少症	
Total Pts With at Least one AE	20 (27.4)
血小板数減少	20 (27.4)
Total Number of AEs	20
末梢性ニューロパチー	
Total Pts With at Least one AE	12 (16.4)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.0)
末梢性ニューロパチー	4 (5.5)
Total Number of AEs	12
注入に伴う反応/過敏症	
Total Pts With at Least one AE	3 (4.1)
顔面浮腫	1 (1.4)
口唇浮腫	1 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.4)
Total Number of AEs	3
腎障害	
Total Pts With at Least one AE	2 (2.7)
血尿	1 (1.4)
尿閉	1 (1.4)
頻尿	1 (1.4)
Total Number of AEs	3

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 14.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 25APR2012:11:20:30

(1 of 2)

ae11si_sa Summary of Selected Adverse Events by Body System

Protocol(s): I22997A

Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS

Safety Population

Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

Selected AE/ Adverse Event	R05304020
	N = 73
	No. (%)
眼障害	
Total Pts With at Least one AE	2 (2.7)
視神経障害	1 (1.4)
霧視	1 (1.4)
Total Number of AEs	2
心機能障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)
駆出率減少	1 (1.4)
Total Number of AEs	1
低カリウム血症	
Total Pts With at Least one AE	1 (1.4)
血中カリウム減少	1 (1.4)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 14.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 25APR2012:11:20:30 (2 of 2)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-17を再掲]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は、「2.7.6.2.2 個別症例の詳細」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）及び国内の第 II 相臨床試験（JO22997 試験）に関して、器官別大分類「臨床検査」に該当する有害事象を記載する。海外の第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験，TDM4374g 試験），第 I 相臨床試験（TDM3569g 試験），国内の第 I 相臨床試験（JO22991試験）については、「2.7.6.2.1 有害事象の集計表」の器官別大分類「臨床検査」を参照。

海外の第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）の本剤群の器官別大分類「臨床検査」を表 2.7.4.3-1に、カペシタビン + ラパチニブ群の器官別大分類「臨床検査」を表 2.7.4.3-2に示す。また、国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）の器官別大分類「臨床検査」を表 2.7.4.3-3に示す。

第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）の本剤群では、器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は184/490例（37.6%）に認められ、器官別大分類「臨床検査」の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は152/490例（31.0%）に認められた。発現率が5%以上の器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.4%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（16.9%），体重減少（6.5%）であった。

カペシタビン + ラパチニブ群では、器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は139/488例（28.5%）に認められ、器官別大分類「臨床検査」の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は102/488例（20.9%）に認められた。発現率が5%以上の器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9.4%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.8%），体重減少（6.8%），血中ビリルビン増加（6.1%）であった。

国内の第 II 相臨床試験（JO22997試験）では、器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は、47/73例（64.4%）に認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象は45/73例（61.6%）に認められた。

発現率が5%以上の器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象は、血小板数減少（27.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（20.5%），好中球数減少（13.7%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11.0%），体重減少，白血球数減少（6.8%），血中ビリルビン増加（5.5%）であった。

表 2.7.4.3-1 器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象（TDM4370g 試験：本剤群）

Body System/ Adverse Event	CTC Grading					
	Total No. (%)	1 No. (%)	2 No. (%)	3 No. (%)	4 No. (%)	5 No. (%)
臨床検査						
Total Pts With at Least one AE	184 (37.6)	110 (22.4)	92 (18.8)	49 (10.0)	4 (0.8)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	110 (22.4)	43 (8.8)	46 (9.4)	21 (4.3)	—	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	83 (16.9)	37 (7.6)	32 (6.5)	14 (2.9)	—	—
体重減少	32 (6.5)	22 (4.5)	8 (1.6)	2 (0.4)	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (4.1)	12 (2.4)	7 (1.4)	1 (0.2)	—	—
トランスアミナーゼ上昇	16 (3.3)	5 (1.0)	7 (1.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	—
血小板数減少	14 (2.9)	5 (1.0)	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	—
血中ビリルビン増加	14 (2.9)	8 (1.6)	4 (0.8)	2 (0.4)	—	—
ヘモグロビン減少	9 (1.8)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	—
血中カリウム減少	5 (1.0)	3 (0.6)	—	2 (0.4)	—	—
体重増加	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.4)	—	—	—
肝機能検査異常	4 (0.8)	3 (0.6)	—	1 (0.2)	—	—
駆出率減少	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—
好中球数減少	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	—	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.6)	3 (0.6)	—	—	—	—
血中尿酸増加	3 (0.6)	3 (0.6)	—	—	—	—
体温上昇	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	—	—	—
白血球数減少	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	—	—	—
肝酵素上昇	2 (0.4)	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—
血中ブドウ糖減少	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
INR増加	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)	—	—	1 (0.2)	—	—
ヘモグロビン	1 (0.2)	—	—	1 (0.2)	—	—
モラクセラ検査陽性	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
リパーゼ増加	1 (0.2)	—	—	1 (0.2)	—	—
リンパ球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
胸腔吸引	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血小板数増加	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血中アルブミン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中カルシウム減少	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中リン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中重炭酸塩減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
好中球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
尿色調異常	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
肺動脈圧上昇	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
白血球数増加	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
Total Number of AEs	367	176	128	59	4	—

[5.3.5.3-2 表4-24を改変]

表 2.7.4.3-2 器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象（TDM4370g 試験：カペシタビン + ラパチニブ群）

Body System/ Adverse Event	CTC Grading					
	Total No. (%)	1 No. (%)	2 No. (%)	3 No. (%)	4 No. (%)	5 No. (%)
臨床検査						
Total Pts With at Least one AE	139 (28.5)	85 (17.4)	59 (12.1)	29 (5.9)	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (9.4)	29 (5.9)	13 (2.7)	4 (0.8)	—	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (8.8)	25 (5.1)	11 (2.3)	7 (1.4)	—	—
体重減少	33 (6.8)	26 (5.3)	6 (1.2)	1 (0.2)	—	—
血中ビリルビン増加	30 (6.1)	11 (2.3)	15 (3.1)	4 (0.8)	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	18 (3.7)	13 (2.7)	3 (0.6)	2 (0.4)	—	—
駆出率減少	10 (2.0)	3 (0.6)	5 (1.0)	2 (0.4)	—	—
ヘモグロビン減少	9 (1.8)	4 (0.8)	5 (1.0)	—	—	—
好中球数減少	8 (1.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)	—	—
白血球数減少	6 (1.2)	4 (0.8)	—	2 (0.4)	—	—
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	—	—
血中カリウム減少	4 (0.8)	1 (0.2)	—	3 (0.6)	—	—
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	4 (0.8)	—	—	—	—
血中尿酸増加	4 (0.8)	4 (0.8)	—	—	—	—
INR増加	3 (0.6)	—	1 (0.2)	2 (0.4)	—	—
血小板数減少	3 (0.6)	3 (0.6)	—	—	—	—
血中カルシウム減少	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.6)	3 (0.6)	—	—	—	—
リンパ球数減少	2 (0.4)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—
肝機能検査異常	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—
血中アルブミン減少	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
血中ナトリウム減少	2 (0.4)	—	—	2 (0.4)	—	—
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
血中マグネシウム減少	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
血中リン減少	2 (0.4)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—
血中尿素増加	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
体重増加	2 (0.4)	—	2 (0.4)	—	—	—
二酸化炭素減少	2 (0.4)	2 (0.4)	—	—	—	—
フィブリンDダイマー増加	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	—	—	1 (0.2)	—	—
リンパ節触知	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
肝酵素上昇	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
気管支鏡検査	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血圧上昇	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血圧低下	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
血中アルブミン増加	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血中カリウム増加	1 (0.2)	—	1 (0.2)	—	—	—
血中カルシウム増加	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
細菌検査	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
赤血球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
総蛋白減少	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—	—	—
Total Number of AEs	266	155	76	35	—	—

[5.3.5.3-2 表4-24を改変]

表 2.7.4.3-3 器官別大分類「臨床検査」の因果関係を問わない有害事象（J022997試験）

Body System/ Adverse Event	CTC Grading					
	Total No. (%)	1 No. (%)	2 No. (%)	3 No. (%)	4 No. (%)	5 No. (%)
臨床検査						
Total Pts With at Least one AE	47 (64.4)	10 (13.7)	27 (37.0)	25 (34.2)	5 (6.8)	-
血小板数減少	20 (27.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	11 (15.1)	5 (6.8)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5)	1 (1.4)	4 (5.5)	10 (13.7)	-	-
好中球数減少	10 (13.7)	-	8 (11.0)	2 (2.7)	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.2)	-	-
体重減少	5 (6.8)	3 (4.1)	2 (2.7)	-	-	-
白血球数減少	5 (6.8)	-	5 (6.8)	-	-	-
血中ビリルビン増加	4 (5.5)	1 (1.4)	3 (4.1)	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.1)	-	2 (2.7)	1 (1.4)	-	-
血圧上昇	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.1)	-	2 (2.7)	1 (1.4)	-	-
C-反応性蛋白増加	1 (1.4)	1 (1.4)	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
リンパ球数減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
駆出率減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
血中アミラーゼ増加	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
血中アルブミン減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
血中カリウム減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
血中コレステロール増加	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
血中リン減少	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
体重増加	1 (1.4)	1 (1.4)	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-
Total Number of AEs	87	12	39	31	5	-

[5.3.5.2-3 表15.3.1-9を改変]

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

本項では、海外で実施した第 III 相臨床試験（TDM4370g 試験）、第 II 相臨床試験（TDM4258g 試験、TDM4374g 試験）及び国内で実施した第 II 相臨床試験（JO22997試験）に関して、バイタルサイン及び PS について記載した。

また、QT 間隔に対する本剤の影響について、海外で実施された第 II 相臨床試験（TDM4688g 試験）の結果を、参考として記載した。

(1) TDM4370g 試験

バイタルサインの顕著な異常は、認められなかった。また、ECOG PS の大きな変化はなかった。

(2) TDM4258g 試験

バイタルサインの顕著な異常は、認められなかった。また、ECOG PS の大きな変化はなかった。

(3) TDM4374g 試験

バイタルサインの顕著な異常は、認められなかった。また、ECOG PS の大きな変化はなかった。

(4) JO22997試験

バイタルサインの顕著な異常は、認められなかった。また、ECOG PS の大きな変化はなかった。

(5) TDM4688g 試験

Fridericia 補正法で算出した補正 QT（以下、QTcF）間隔のベースライン時から本剤投与後の設定時点における平均値の変化を指標として、補正 QT（以下、QTc）間隔に対する本剤の影響を評価した。

QTcF 間隔の主要解析の結果は、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響は5 ms 未満であったため、ICH E14（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）における QT/QTc 試験の陰性の基準を満たした（2.7.2.4.2.1 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

海外の第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験) では、部分集団別 (年齢, 人種, 地域, 転移性乳癌に対する全身療法, ラパチニブ治療歴, 転移性乳癌に対するトラスツズマブ治療歴, アントラサイクリン治療歴, 内臓転移) に有害事象の発現率を評価した。また, 国内の第 II 相臨床試験 (JO22997試験) では, 年齢別, PS 別に有害事象の発現率を評価した。海外の第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験, TDM4374g 試験), 第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験), 国内の第 I 相臨床試験 (JO22591試験) では, 安全性に関する内因性要因別の部分集団解析は実施していない。

(1) TDM4370g 試験

部分集団別の有害事象の発現率 (TDM4370g 試験) を表 2.7.4.5.1-1に示す。

部分集団別の Grade 3以上の有害事象は, アジア地域及びアジア人の部分集団を除き, すべての部分集団において, カペシタビン + ラパチニブ群より本剤群で発現率が低かった。アジア地域及びアジア人の部分集団で一貫した結果が得られなかった主な原因は, アジア人における本剤に特徴的な有害事象である「血小板減少症」の Grade3以上の発現率が, カペシタビン + ラパチニブ群では0/85例 (0%), 本剤群では38/92例 (41.3%) であったことだと考えられる (5.3.5.1-1 Table ae09c (Page 2747) 参照)。

表 2.7.4.5.1-1 部分集団別の有害事象の発現率 (TDM4370g 試験)

	カペシタビン + ラパチニブ群 (488例)			本剤群 (490例)		
	n	Grade 3-5	Overall	n	Grade 3-5	Overall
Age group						
<65 yrs	415	226 (54.5%)	405 (97.6%)	426	170 (39.9%)	408 (95.8%)
>=65 yrs	73	52 (71.2%)	72 (98.6%)	64	30 (46.9%)	62 (96.9%)
Age group						
<65	415	226 (54.5%)	405 (97.6%)	426	170 (39.9%)	408 (95.8%)
>=65 - <75	59	42 (71.2%)	58 (98.3%)	53	28 (52.8%)	51 (96.2%)
>=75	14	10 (71.4%)	14 (100%)	11	2 (18.2%)	11 (100%)
Race group						
White	367	209 (56.9%)	358 (97.5%)	355	127 (35.8%)	337 (94.9%)
Asian	85	47 (55.3%)	84 (98.8%)	92	54 (58.7%)	90 (97.8%)
other	36	22 (61.1%)	35 (97.2%)	43	19 (44.2%)	43 (100%)
Region						
United States	132	89 (67.4%)	131 (99.2%)	133	60 (45.1%)	132 (99.2%)
Western Europe	159	82 (51.6%)	155 (97.5%)	157	52 (33.1%)	154 (98.1%)
Asia	75	41 (54.7%)	74 (98.7%)	80	48 (60.0%)	78 (97.5%)
Other	122	66 (54.1%)	117 (95.9%)	120	40 (33.3%)	106 (88.3%)
Prior systemic therapy for MBC						
Yes	430	250 (58.1%)	420 (97.7%)	430	178 (41.4%)	411 (95.6%)
No	58	28 (48.3%)	57 (98.3%)	60	22 (36.7%)	59 (98.3%)
Prior lapatinib						
No	488	278 (57.0%)	477 (97.7%)	490	200 (40.8%)	470 (95.9%)
Prior Herceptin (trastuzumab) for MBC						
Yes	412	236 (57.3%)	403 (97.8%)	412	170 (41.3%)	395 (95.9%)
No	76	42 (55.3%)	74 (97.4%)	78	30 (38.5%)	75 (96.2%)
Prior anthracycline use						
Yes	296	165 (55.7%)	287 (97.0%)	300	120 (40.0%)	285 (95.0%)
No	192	113 (58.9%)	190 (99.0%)	190	80 (42.1%)	185 (97.4%)
Disease involvement						
Visceral	328	178 (54.3%)	319 (97.3%)	329	131 (39.8%)	314 (95.4%)
Non-visceral	160	100 (62.5%)	158 (98.8%)	161	69 (42.9%)	156 (96.9%)

[5.3.5.1-1 Table 68を改変]

(2) JO22997試験

国内の第 II 相臨床試験 (JO22997試験) では、年齢別、PS 別の部分集団解析を実施した。部分集団ごとの患者数は多くないため、明確な結論付けはできないが、年齢 (65歳未満, 65歳以上) 及び PS (0, 1, 2) の部分集団間で、Grade 3以上の有害事象の発現率に大きな違いはないと考えられる (5.3.5.2-3 表15.3.1-20, 表15.3.1-21 参照)。

2.7.4.5.2 外因性要因

喫煙や飲酒等の外因性要因に関する部分集団解析は実施していない。なお、地域別の部分集団解析は、表 2.7.4.5.1-1に示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤を構成する DM1は、主として CYP3A4及び一部 CYP3A5で代謝されるものの、CYP3A4の阻害剤及び誘導剤と本剤を併用する正式な薬物間相互作用試験は実施されていない。

DM1は時間依存性の CYP3A4阻害作用が認められているが、臨床試験での血漿中遊離型 DM1濃度を踏まえると、DM1が併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた(2.7.2.3.6 参照)。

なお、海外の第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験) では、CYP3A4の阻害剤を併用した患者における本剤の特徴的な有害事象について検討した結果、肝毒性、注入に伴う反応／過敏症、肺炎、低カリウム血症、眼障害、末梢性ニューロパチーは、試験全体の発現率と比べて、CYP3A4の阻害剤を併用した患者の発現率が高い傾向が認められた (5.3.5.1-1 7.9.10 参照)。

本剤と他の抗悪性腫瘍薬を併用した臨床試験に関して、海外では、TDM4373g 試験 (ペルツズマブとの併用)¹⁾⁻³⁾ (5.3.5.4-1 参照)、TDM4652g 試験 (パクリタキセル及びペルツズマブとの併用)^{4),5)}、GDC4627g 試験 (GDC-0941との併用)⁶⁾が実施されており、本剤及び併用した抗悪性腫瘍薬の薬物動態に影響がないことが確認され、新たな安全性の懸念は認められていない。また、BP22572試験 (ドセタキセル及びペルツズマブとの併用)⁵⁾では、本剤及び併用した抗悪性腫瘍薬の薬物動態に影響がないことが確認されている。

国内では、JO22992試験 (ペルツズマブとの併用) が実施されており (2.7.4.2.1.3 参照)、新たな安全性の懸念は認められていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。現在までに、本剤を投与された患者での妊娠は報告されていない。

本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、また、本剤を構成する DM1の類薬であるメイタイシンを用いた非臨床試験で催奇形性及び胎児毒性が報告され (2.6.6.9.3 参照)、本剤の生殖毒性は明らかであることから、本剤についての非臨床での生殖毒性試験は行われていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤3.6 mg/kg (3週間間隔) を超える用量を検討した臨床試験として、海外で実施された第 I 相臨床試験 (TDM3569g 試験) では、本剤4.8 mg/kg (3週間間隔) で投与された3例の内、用量制限毒性が2例に認められた。また、本剤2.9 mg/kg (1週間間隔) で投与された3例の内、用量制限毒性が2例に認められた。国内では、本剤3.6 mg/kg (3週間間隔) を超える用量での臨床試験は実施していない。

海外で実施された第 II 相臨床試験 (TDM4450g 試験) では、トラスツズマブ + ドセタキセル群の2例において、本剤6 mg/kg の用量が誤って投与された。過量投与に伴う主な有害事象は、血小板数の低下であった。

1例は、サイクル10に本剤6.0 mg/kg が誤って投与され、その後、データカットオフ時点 (2011年8月31日) でサイクル34まで、トラスツズマブ及びドセタキセルの投与を継続している。

他の1例は、サイクル12に本剤6.0 mg/kg が誤って投与され、その後、突然死に至った。なお、本症例は、流涙増加によりドセタキセルの投与を中止していた。また、本剤の過量投与前、トラスツズマブ + ドセタキセル併用療法の施行中に失神を起こし、原因を調査したが結論は出なかった。失神の因果関係は確定していない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでに実施された臨床試験で、本剤に対する依存性は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに実施された臨床試験で、本剤の離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

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

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を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

■■年■■月■■日現在、本剤は米国等で承認され、市販されている。ただし、定期的安全性最新報告（PSUR）等集積評価について当局へ報告したものはない。

2.7.4.7 参考文献

- 1) Miller K, Gianni L, Andre F, Dieras V, Mahtani RL, Harbeck N, et al. A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 (T-DM1) with pertuzumab (P) for women with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer (BC) who were previously treated with trastuzumab (T). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 1012).
- 2) Dieras V, Harbeck N, Albain K, Burris H, Awada A, Crivellari D, et al. A Phase Ib/II Trial of Trastuzumab-DM1 with Pertuzumab for Patients with HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: Interim Efficacy and Safety Results. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr P3-14-01.
- 3) Burris HA, Lu D, Dees EC, Cortes J, Yi J-H, Shih T, et al. Pharmacokinetic (PK) Interaction Potential of Trastuzumab-DM1 (T-DM1) and Pertuzumab (P) in Pts with HER2-Positive, Locally Advanced or MBC: Results from a Phase 1b/2 Study. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr P3-14-06.
- 4) Modi S, Elias A, LoRusso P, Samant M, Guardino E, Althaus B, et al. Results from a phase Ib study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paclitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 528).
- 5) Lu D, Modi S, Elias AD, Agarwal P, Yi J-H, Guardino AE, et al. Pharmacokinetics (PK) of Trastuzumab Emtansine and Paclitaxel or Docetaxel in Patients with HER2-Positive MBC Previously Treated with a Trastuzumab-Containing Regimen. Cancer Res 2011;71(24 Suppl):Abstract nr P1-12-07.
- 6) Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Miller KD, Park BH, Ware J, et al. A Phase Ib Study Evaluating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Activity of the Phosphoinositide-3 Kinase (PI3K) Inhibitor GDC-0941 in Combination with Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr P6-15-02.

2.7.4.8 付録

本付録には、本剤の安全性評価に用いた6試験（TDM3569g 試験, JO22591試験, TDM4370g 試験, TDM4258g 試験, TDM4374g 試験, JO22997試験）について、病勢進行以外による死亡例一覧を「2.7.4.8.1 死亡例一覧」に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を「2.7.4.8.2 重篤な有害事象を発現した症例一覧」に添付した。なお、病勢進行による死亡例一覧は、5.3.5.3-2に添付した。

2.7.4.8.1 死亡例一覧

2.7.4.8.1.1 死亡例一覧 (TDM4370g 試験)

表 2.7.4.8.1.1-1 病勢進行以外による死亡例一覧 (TDM4370g 試験)

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13103	Black or African American		1250	2000	F	59	側腹部痛	27	32	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚乾燥	27	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							側腹部痛	58	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	78	8	No	No	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	86	.	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	99	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							副鼻腔炎	99	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
14260	White		1250	1500	F	61	そう痒症	6	1	No	No	No	2	NO	None	None	Dose Interrup ted	Resolution
							悪寒	6	1	No	No	No	1	NO	None	None	Dose Interrup ted	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 1 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14260	White		1250	1500	F	61	発疹	6	1	No	No	No	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							血圧上昇	28	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	38	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	41	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	45	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	63	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血圧低下	64	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	73	13	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decreased	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	86	.	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							心臓内血栓	90	24	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	92	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							冠動脈疾患	107	14	No	Yes	Yes	5	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
18403	White		1250	2000	F	33	嘔吐	3	6	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嚥下痛	3	6	.	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不全対麻痺	27	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							錯感覚	50	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							間欠性跛行	63	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	64	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							健忘	64	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	64	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18403	White		1250	2000	F	33	手掌・足底発赤知覚	85	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							不全症候群	85	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							爪甲離床症	103	.	No	No	No	5	YES	None	None	None	Ongoing
							水頭症									Permanently Discontinued	Permanently Discontinued	
20554	White		1250	2000	F	55	腔出血	21	5	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							頸部痛	26	2	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							発疹	34	.	Yes	No	No	1	NO		None	None	Ongoing
							インフルエンザ	42	6	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							爪囲炎	49	110	No	Yes	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							末梢性浮腫	90	.	No	No	No	1	NO		None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚	124	8	No	Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution
							不全症候群											
							手掌・足底発赤知覚	132	.	No	Yes	Yes	1	NO		None	None	Ongoing
							不全症候群											
							血尿	149	1	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							鼻出血	153	1	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							結膜充血	158	19	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	158	19	No	Yes	Yes	4	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							爪囲炎	158	44	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	158	19	No	Yes	Yes	4	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚剥脱	158	44	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚剥脱	158	19	No	Yes	Yes	4	NO	None	None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	160	22	Yes	Yes	Yes	1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 3 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20554	White	1250	2000	F	55	腔出血	165	25		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						血中アルカリホスファターゼ増加	174	.		Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						血中乳酸脱水素酵素増加	174	.		Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	177	11	No	No	Yes		3	NO		None	Dose Interrupted	Resolution
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	187	23	No	No	Yes		1	NO	None	None	Dose Decreased	Resolution
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	209	43		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						高ビリルビン血症	209	64		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						末梢性浮腫	216	22	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	217	2	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	217	2	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						末梢性浮腫	237	30		No	No		3	NO		None	None	Resolution
						呼吸困難	248	.		No	No		1	NO		None	None	Ongoing
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	251	.		Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
						末梢性浮腫	266	.		No	No		2	NO		None	None	Ongoing
						丹毒	269	.		No	No		2	NO		None	None	Ongoing
						発熱	270	2		No	No		1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 4 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20554	White		1250	2000	F	55	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	272	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							血中アルブミン増加	272	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							血中ビリルビン増加	272	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							昏睡	286	.	No	No		5	YES		Dose Interrupted	None	Ongoing
20701	White		1250	2000	F	54	腹痛	8	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							下痢	11	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							嘔吐	11	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	12	1	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	13	5	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							粘膜の炎症	14	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							発熱性好中球減少症	16	12	No	Yes	Yes	4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 5 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20701	White		1250	2000	F	54	悪心	18	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	18	7	No	Yes	Yes	4	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							血小板減少症	18	5	No	Yes	Yes	2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							貧血	18	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							嘔吐	18	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							直腸出血	19	2	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							胸水	21	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing
							黄疸	24	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							急性呼吸窮迫症候群	29	.	No	No	No	4	YES	None	None	None	Ongoing
							深部静脈血栓症	29	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 6 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20701	White		1250	2000	F	54	多臓器不全	45	.	No	Yes	Yes	5	YES	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17203	White	348			F	57	悪寒	3	1	Yes	No	No	2	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							背部痛	3	1	Yes	No	No	2	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
17504	Asian	226.8			F	53	筋肉痛	2	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	3	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	5	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	5	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	6	24	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	8	4	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	8	290	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	26	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	26	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							点状出血	29	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高コレステロール血症	43	45	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution
							悪心	50	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	50	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							上気道感染	64	6	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 8 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17504	Asian	226.8			F	53	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	74	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	87	211	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	173	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	200	4	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							歯痛	200	7	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	205	93	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	225	73	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	274	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
22251	Black or African American	255.6			F	37	血小板減少症	8	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	8	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	22	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	29	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	50	5	Yes	No	No	4	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
21AUG2012 15:18

Page 9 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	血小板減少症	55	16	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	71	5	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	76	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	92	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	92	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	106	65	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻閉	120	.	No	No	No	2	NO	None			Ongoing
							血小板減少症	134	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口唇出血	186	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:18

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	鼻出血	186	24	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	188	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	190	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	194	16	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							副鼻腔炎	203	12	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	204	8	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	212	8	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							低カリウム血症	212	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性浮腫	213	34	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:18

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	筋肉痛	216	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							上気道感染	218	.	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	218	2	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							無力症	218	30	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腔出血	218	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	219	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸炎	226	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸炎	226	22	No	No	No	2	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution
							副鼻腔炎	226	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:18

Page 12 of 13

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	カンジダ症	239	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	246	29	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							貧血	246	49	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							代謝性脳症	328	.	Yes	No	No	5	YES	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laedepd_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:18

Page 13 of 13

[5.3.5.3-2 表4-8を再掲]

2.7.4.8.1.2 死亡例一覧（TDM4258g 試験）

表 2.7.4.8.1.2-1 病勢進行以外の死亡例一覧（TDM4258g 試験）

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7501	White	153	F	65	頭痛	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	33	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	33	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	36	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					平衡障害	40	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					食道狭窄	78	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					体重減少	85	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					ホルネル症候群	92	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					食道狭窄	104	.	NO	4	YES	NONE	Ongoing
					肺炎	105	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					汎血球減少症	105	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					呼吸不全	108	3	NO	5	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laedepd_4258g_S01.out
21AUG2012 15:13

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 表4-4を再掲]

2.7.4.8.1.3 死亡例一覧（TDM4374g 試験）

表 2.7.4.8.1.3-1 病勢進行以外の死亡例一覧（TDM4374g 試験）

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4006	White	296.6	M	64	背部痛	85	90	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	106	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					眼精疲労	106	69	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	106	69	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	127	68	YES	2	NO	NONE	Resolution
					一							
					疲労	148	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					食欲減退	194	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					消化不良	215	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					耳鳴	236	22	YES	2	NO	NONE	Resolution
					無嗅覚	236	22	YES	2	NO	NONE	Resolution
					頭痛	245	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					味覚異常	245	34	YES	1	NO	NONE	Resolution
					性腺機能低下	257	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					間質性肺疾患	309	6	NO	5	YES	NONE	Resolution
4177	Not Availabl e	364	F	48	痙攣	60	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					敗血症	160	33	NO	4	YES	DOSE HELD	Resolution
					運動失調	192	99	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	255	15	YES	2	NO	DOSE DECREASED	Resolution
					低カリウム血症	255	.	NO	1	NO	DOSE HELD	Ongoing

事象名：MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laedepd_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4374g)
 Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4177	Not Availabl e	364	F	48	低マグネシウム血症	255	.	NO	1	NO	DOSE HELD	Ongoing
					貧血	255	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					交通事故	264	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					肺炎	285	4	NO	3	YES	NONE	Resolution
					尿失禁	290	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					背部痛	290	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	339	.	NO	3	NO	DOSE HELD	Ongoing
					呼吸困難	340	.	NO	3	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
					肺炎	362	22	NO	5	YES	NONE	Resolution
4262	White	279	F	66	血中クレアチニン増 加	51	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
					錯乱状態	51	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
					水分過負荷	61	7	NO	2	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laedepd_4374g_S01.out
 21AUG2012 15:16

Page 2 of 3

Listing of Adverse Events for Patients Who Died Due to Any Cause except Disease Progression (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4262	White	279	F	66	肝機能異常	72	9	YES		5 YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laedepd.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laedepd_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

[5.3.5.3-2 表4-6を再掲]

2.7.4.8.1.4 死亡例一覧（JO22997試験）

該当症例なし。

2.7.4.8.1.5 死亡例一覧（TDM3569g 試験）

該当症例なし。

2.7.4.8.1.6 死亡例一覧（JO22591試験）

該当症例なし。

2.7.4.8.2 重篤な有害事象を発現した症例一覧

2.7.4.8.2.1 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM4370g 試験)

表 2.7.4.8.2.1-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM4370g 試験)

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10107	White	1250	2000	F	57	ビタミン欠乏症 貧血 悪心	22	29	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							36	15	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							43	28	No	No	Yes		3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群 消化不良 嘔吐	43	28	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							43	28	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
							43	28	No	No	Yes		3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
						呼吸不全	76	6	No	No	No		4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						肺塞栓症	76	17	No	No	No		2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						深部静脈血栓症	78	13	No	No	No		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						消化不良	117	18	No	No	Yes		2	NO	None	Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						食欲減退 腹痛	117	18	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							117	18	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
10109	White	1250	2000	F	43	貧血 ビタミン欠乏症	6	.	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
							22	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10109	White		1250	2000	F	43	下痢	22	.	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decrease d	Ongoing
							低リン酸血症	43	15	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	54	1	No	No	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	54	1	No	No	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	54	1	No	No	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution
							潮紅	92	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							蜂巣炎	92	8	No	No	No	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							うつ病	116	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	127	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚潰瘍	134	36	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							蜂巣炎	268	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							紅斑	274	8	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	274	8	No	No	Yes	2	NO		None	Dose Held	Resolution
							関節痛	299	18	No	No	No	2	NO		None	None	Resolution
							ウイルス感染	300	17	No	No	No	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							頭痛	300	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	300	17	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 2 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10109	White	1250	2000	F	43	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	302	15	No	No	Yes		3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
						創傷出血	302	15	No	No	Yes		1	NO	None	None	Dose Interrupt ed	Resolution
						皮膚出血	302	8	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
						背部痛	337	43	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚損傷	379	9	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						貧血	400	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚感染	428	55	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						貧血	442	41	No	No	Yes		3	NO	None	Dose Interrupt ed	Dose Interrupt ed	Resolution
						発熱	463	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	473	10	No	No	No		2	YES	None	None	None	Resolution
						トランスアミナーゼ 上昇	482	15	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
10254	White	1250	2000	F	71	呼吸困難	9	15		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						便秘	9	15		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						下痢	22	9		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						悪心	23	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						食欲減退	23	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 3 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10254	White	1250	2000	F	71	体重減少 低カリウム血症	23	8	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
							23	8	No	No			3	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						低血圧	23	8	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						疲労	23	216	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						剥脱性発疹	30	22	No	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						発疹	30	22	No	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						体重減少	51	22	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						発疹	51	43	No	Yes			2	NO		None	None	Resolution
						体重減少	72	167	Yes	Yes			2	NO		None	None	Resolution
						背部痛	72	22	No	No			2	NO		None	None	Resolution
						白血球数減少	158	4	No	No			3	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	158	5	No	No			3	YES	None	None	None	Resolution
10401	White	1250	2000	F	64	下痢	7	237	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
							17	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	18	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	19	9	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	28	140	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose	Dose	Resolution
						悪心										Decrease d	Decrease d	
						低カリウム血症	28	5	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	29	61	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose	Dose	Resolution
																Decrease d	Decrease d	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 4 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10401	White	1250	2000	F	64	低カリウム血症	32	16	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	32	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	32	2	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	34	2	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						鼻閉	35	7	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	71	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	83	7	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	99	8	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						ヘモグロビン減少	110	367	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	122	10	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	152	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						筋力低下	160	317	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						四肢痛	160	317	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						蜂巣炎	160	4	No	No	No		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						悪心	167	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	167	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
10451	White	1250	2000	F	54	下痢	20	2	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	21	2	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						下痢	25	5	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						血小板減少症	25	10	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						貧血	25	10	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						紅斑	34	8	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 5 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10451	White	1250	2000	F	54	貧血 無力症 貧血	34	18	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							34	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							51	12	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						発熱	52	5	No	No	No		1	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						紅斑	279	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						憩室炎	342	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	Dose Held	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	531	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	552	22	No	No	Yes		1	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						下痢	569	4	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	673	2	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						紅斑	678	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						耳感染	678	22	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚亀裂	678	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						尿失禁	720	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						紅斑	741	22	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						駆出率減少	785	18	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 6 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10451	White	1250	2000	F	54	紅斑	785	41	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						駆出率減少	802	17	No	Yes	No		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						紅斑	867	28	No	No	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
10951	White	1250	2000	F	53	胸痛	3	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	17	5	No	Yes	Yes		4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
11103	White	1250	2000	F	76	頸部痛	35	32	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						四肢痛	35	32	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	40	47	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	40	4	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	44	2	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						血中ビリルビン増加	45	22	No	Yes	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	45	53	No	Yes	Yes		1	NO	None	Dose Decreased	None	Resolution
						頸部痛	66	.	No	No	No		3	NO	None	None	None	Ongoing
						血中ビリルビン増加	66	8	No	Yes	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						四肢痛	66	.	No	No	No		3	NO	None	None	None	Ongoing
						血中ビリルビン増加	73	.	No	Yes	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	80	1	No	No	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						うつ病	87	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						悪心	87	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 7 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11103	White	1250	2000	F	76	食欲減退	87	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						疲労	87	.	No	No	No		3	NO	None	None	None	Ongoing
						便秘	87	21	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						末梢性浮腫	87	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	89	6	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	96	7	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						運動失調	108	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						運動失調	108	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						錯乱状態	108	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						末梢性感覚ニューロパチー	108	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
11201	White	1250	2000	F	45	灼熱感	36	8	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	42	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	53	1	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	59	1	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚剥脱	73	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						灼熱感	78	42		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	83	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						口腔咽頭痛	94	4	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						耳痛	98	4	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						鼻閉	99	3	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	107	4	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	114	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						灼熱感	119	3	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						灼熱感	122	95	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 8 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11201	White	1250	2000	F	45	四肢痛	123	5	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						背部痛	123	5	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						動悸	204	3	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	217	7		Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	267	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	269	5	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	272	25	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	296	62	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	316	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	332	4		No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						敗血症	333	5	No	No	No		3	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution
						低カリウム血症	334	3		No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						低リン酸血症	336	1		No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						発疹	336	23		No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	337	1		No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						外陰腔真菌感染	351	3		No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	357	22		Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held		Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	379	64		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						関節痛	437	48		No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 9 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11201	White		1250	2000	F	45	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	442	22	Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	463	32	Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
							下痢	476	7	Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
							粘膜の炎症	476	7	Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
							疲労	476	.	Yes	Yes		1	NO	None	None		Ongoing
							背部痛	481	3	No	No		1	NO	None	None		Resolution
							気道感染	484	11	No	No		2	NO	None	None		Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	494	96	Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
							粘膜の炎症	494	6	Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
							胸痛	514	3	No	No		1	NO	None	None		Resolution
							呼吸困難	514	.	Yes	No		2	NO	Drug	Drug		Ongoing
															Permanen tly Disconti nued	Permanen tly Disconti nued		
							レンサ球菌性咽頭炎	515	12	No	No		2	NO	None	None		Resolution
							下痢	518	2	No	No		1	NO	None	None		Resolution
							嘔吐	518	2	No	No		1	NO	None	None		Resolution
							咳嗽	539	.	Yes	Yes		1	NO	Dose	Dose		Ongoing
															Held	Held		
							胸痛	539	9	Yes	Yes		1	NO	Dose	Dose		Resolution
															Held	Held		

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 10 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11202	White		1250	2000	F	68	嘔吐	20	.	No	Yes	No	3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Ongoing
							蜂巣炎	21	6	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	22	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低マグネシウム血症	22	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							リンパ浮腫	24	9	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
11253	White		1250	2000	F	79	下痢	24	5	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							口内炎	25	5	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	30	28	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	31	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							口内炎	39	20	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	42	3	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
							下痢	61	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	66	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							骨痛	67	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	92	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							肺塞栓症	126	9	No	No	No	4	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 11 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11353	White		1250	2000	F	59	末梢性ニューロパチ	16	37	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							結膜炎	21	32	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部膨満	21	32	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							味覚異常	21	63	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚亀裂	23	21	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	23	15	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	37	75	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚亀裂	44	21	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	44	9	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							喉頭炎	52	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	52	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性ニューロパチ	52	60	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	64	35	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							口唇のひび割れ	65	19	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							振戦	65	19	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低アルブミン血症	65	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚亀裂	65	19	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							肺塞栓症	79	2	No	No	No	4	YES	None	None	None	Resolution
							発熱	86	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							イレウス	89	12	No	Yes	Yes	3	YES	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	93	4	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	99	13	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	104	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
11502	White		1250	2000	F	45	消化不良	6	21		Yes	Yes	1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 12 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11502	White		1250	2000	F	45	食欲減退	6	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							悪心	10	27	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	10	31	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	12	9	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	12	25	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	12	24		Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	14	13	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	21	2	No	Yes	No	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							無力症	36	4	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	39	1	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							骨痛	40	7	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	40	22	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	47	32	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							骨痛	47	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	47	29	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	57	5	No	Yes	No	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							発熱	57	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							蜂巣炎	61	4	No	No	No	1	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							瘢痕	61	4	No	No	No	1	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							带状疱疹	68	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	75	11	No	Yes	Yes	3	YES	None	None	None	Resolution
							腹痛	75	11	No	Yes	Yes	3	YES	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 13 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11502	White		1250	2000	F	45	嘔吐	75	11	No	Yes	Yes	3	YES	None	None	None	Resolution
							悪心	96	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	96	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	96	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	99	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
11852	White		1250	2000	F	73	下痢	6	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	9	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	17	2	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							乳房痛	18	26	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	25	2	No	Yes	No	3	YES	None	Dose Held	None	Resolution
							頭痛	25	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							胸痛	26	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	26	24	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							真菌感染	27	6	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	29	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	33	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							錯乱状態	44	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							乳房痛	44	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	46	14	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	46	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							血中カリウム減少	53	8	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血中マグネシウム減少	53	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	53	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 14 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11852	White		1250	2000	F	73	尿路感染	53	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腹部膨満	53	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	60	29	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不安	77	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	89	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
12058	White		1250	2000	F	71	狭心症	5	5	No	Yes		3	YES		Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
12801	White		1250	2000	F	56	消化不良	6	14	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	7	3	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	8	12	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	9	13	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	9	8	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	9	8	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	10	1	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	11	8	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	11	23	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							感覚鈍麻	13	228	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	13	21	Yes	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	15	4	Yes	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							口内乾燥	16	3	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	16	3	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	17	6	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 15 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
12801	White		1250	2000	F	56	無力症	17	6	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	17	3	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							嚥下障害	17	6	No	No		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	19	4	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	19	4	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	19	4	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	19	4	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	19	4	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							発熱	20	3	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	23	3	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	23	11	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							失神	23	2	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	23	4	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	23	11	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	23	11	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	23	11	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	23	2	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							嚥下障害	23	11	No	No		2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							食欲減退	26	8	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	34	9	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	34	9	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	43	45	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 16 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
12801	White		1250	2000	F	56	下痢	54	34	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	54	34	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							脱毛症	54	100	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	74	2	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							食欲減退	77	11	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	79	1	Yes	Yes		2	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							下痢	80	1	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部膨満	80	1	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	86	56	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	88	293	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	153	5	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							発声障害	180	.	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							口腔咽頭痛	183	42	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	189	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	196	29	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	280	88	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							裂傷	309	28	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	330	14	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							爪甲離床症	331	50	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	381	18	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	381	13	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 17 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
12801	White	1250	2000	F	56	嘔吐	384	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						ブドウ膜炎	390	23	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	394	18	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						寝汗	395	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						口腔ヘルペス	397	9	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						口腔内潰瘍形成	397	9	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						食欲減退	399	33	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						鼻漏	403	8	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	411	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						靱帯捻挫	430	26	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						靱帯捻挫	456	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						気管支分泌増加	473	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪の障害	481	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						末梢性感覚ニューロパチー	481	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						喘息	539	10	No	No	No		2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						喘息	575	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
13406	White	1250	1000	F	31	下痢	2	14	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						悪心	13	11	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	13	16	No	Yes	Yes		4	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						嘔吐	13	11	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 18 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13406	White	1250	1000	F	31	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加 下痢	16	3	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
							16	8	No	Yes	Yes		4	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						血小板減少症	16	4	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛	16	12	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	19	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						発熱性好中球減少症	19	10	No	Yes	Yes		3	YES	None	None	None	Resolution
						血小板減少症	20	1	No	Yes	Yes		4	NO	None	None	None	Resolution
						白血球減少症	22	1	No	Yes	Yes		4	NO	None	None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	23	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						白血球減少症	23	3	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						白血球減少症	26	2	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
13551	White	1250	2000	F	62	鼻炎 気道感染	39	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							70	1	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 19 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13551	White		1250	2000	F	62	腹痛	112	4	No	Yes	Yes	3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							回腸痙	129	12	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
13605	White		1250	2000	F	68	下痢	7	1		Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							粘膜の炎症	7	8	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							悪心	11	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	11	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							嘔吐	11	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							脱水	12	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	28	5	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	54	3		No	Yes	3	YES		Dose Held	Dose Decrease d	Resolution
							脱水	54	3		Yes	Yes	1	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 20 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13605	White	1250	2000	F	68	粘膜の炎症	54	5		Yes	Yes		2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						嘔吐	54	3		Yes	Yes		1	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						関節痛	60	18		No	No		2	NO		None	None	Resolution
						下痢	91	5		Yes	Yes		2	NO		Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
13705	White	1250	2000	F	67	爪毒性	1	.		No	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						上腹部痛	8	8	No	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						下痢	15	8	No	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						下痢	30	13	No	Yes	No		2	NO		None	None	Resolution
						食欲減退	36	7		No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						無力症	36	7		No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						脳血管発作	42	12	No	No	No		3	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						血中ビリルビン増加	105	22	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	127	7	No	No	Yes		3	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						白血球減少症	127	7	No	No	Yes		3	NO	None	None	Dose Held	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13705	White		1250	2000	F	67	胃腸炎	154	4	No	No	No	2	NO	None	Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Resolution
							血小板減少症	176	67	No	No	Yes	1	NO	None	Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Resolution
							血中ビリルビン増加	176	7	No	No	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							好中球減少症	176	7	No	No	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							白血球減少症	176	7	No	No	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							血中ビリルビン増加	183	28	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	183	28	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	183	7	No	No	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							白血球減少症	183	7	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							白血球減少症	190	21	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	211	7	No	No	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							好中球減少症	211	7	No	No	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							白血球減少症	211	59	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	218	52	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	242	28	No	No	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 22 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13705	White	1250	2000	F	67	血小板減少症	249	22	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	268	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	270	7		No	Yes		3	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						白血球減少症	270	7		No	Yes		3	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						好中球減少症	277	21	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						鼻咽頭炎	277	21	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						血小板減少症	319	63	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中ビリルビン増加	319	63	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						白血球減少症	319	21	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	340	21	No	No	Yes		2	NO	None	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						白血球減少症 貧血	340	42	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							340	42	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
14260	White	1250	1500	F	61	そう痒症	6	1	No	No	No		2	NO	None	None	Dose Interrup ted	Resolution
						悪寒	6	1	No	No	No		1	NO	None	None	Dose Interrup ted	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 23 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14260	White		1250	1500	F	61	発疹	6	1	No	No	No	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							血圧上昇	28	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	38	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	41	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	45	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	63	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血圧低下	64	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	73	13	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decreased	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	86	.	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							心臓内血栓	90	24	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血圧上昇	92	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							冠動脈疾患	107	14	No	Yes	Yes	5	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
14403	White		1250	2000	F	40	大腿骨骨折	293	33		No	No	3	YES		None	None	Resolution
							悪性疾患下の貧血	360	4	No	No	Yes	4	YES	None	None	Dose Decreased	Resolution
							悪性疾患下の貧血	375	15		No	No	2	YES		None	None	Resolution
							腎不全	381	13		No	No	3	NO		None	None	Resolution
14404	White		1250	2000	F	69	嘔吐	11	8	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 24 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14404	White		1250	2000	F	69	下痢	14	7	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	15	8	No	Yes	No	2	NO	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							下痢	20	16	No	Yes	No	3	YES	None	Interrupt ed	Interrupt ed	Resolution
							口内炎	20	5	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腔障害	21	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
14852	White		1250	2000	F	50	下痢	15	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	17	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	18	8	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							下痢	88	52	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群 クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	109	43	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
14853	White		1250	2000	F	52	悪心	5	11	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	5	7	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							食欲減退	5	36	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	6	13	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 25 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14853	White		1250	2000	F	52	皮膚乾燥	7	19	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	8	137	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	12	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	13	1	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	14	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							口内炎	15	11	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	15	1	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							粘膜の炎症	15	82	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	16	5	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロ パチー	16	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口内乾燥	19	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	19	9	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	20	1	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	21	1	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	21	1	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							末梢性感覚ニューロ パチー	21	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	22	2	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	26	41	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嚥下障害	26	50	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 26 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14853	White		1250	2000	F	52	下痢	27	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	29	2	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	30	1	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	31	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	33	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	33	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	34	1	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	36	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	36	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	36	1	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	47	29	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	48	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	54	21	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	55	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	55	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	61	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	63	5	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							錯乱状態	67	8	No	No	No	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							耳漏	67	71	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	67	24	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	67	78	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	67	8	No	No	No	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 27 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14853	White		1250	2000	F	52	イレウス	71	2	No	No	No	2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	74	17	No	No	No	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							血小板数減少	74	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	81	10	No	No	No	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	91	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血中カルシウム増加	95	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	96	99	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	96	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嚥下障害	96	78	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	101	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	108	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	108	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	118	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	119	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	133	56	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	133	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	133	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	135	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 28 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14853	White		1250	2000	F	52	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	144	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	144	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	144	50	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							感染	144	.	No	No	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
							血小板減少症	144	8	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	144	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	144	8	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							白血球減少症	144	8	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	157	17	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	164	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	172	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	173	18	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化器痛	173	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							膣分泌物	173	28	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	189	3	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	189	4	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	189	7	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	189	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	190	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 29 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14853	White		1250	2000	F	52	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	190	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板減少症	190	11	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中アルブミン減少	190	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	190	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							リンパ球減少症	191	3	No	No	Yes	3	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	192	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							高血糖	192	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							ほてり	193	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血中リン減少	193	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							高血糖	193	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	196	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							筋骨格痛	197	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							白血球増加症	200	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
15003	White		1250	2000	F	45	胃炎	11	24	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	17	23		Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	23	42	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							回転性めまい	24	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃炎	35	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	None	Resolution
							胃炎	39	5	No	Yes	Yes	1	NO	None	Dose Held	None	Resolution
							肺塞栓症	42	43	No	No	Yes	4	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 30 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15003	White		1250	2000	F	45	胃炎	44	9	No	Yes	No	2	NO	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Dose Decrease d	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群 嘔吐	48	10	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								50	1	No	Yes	No	1	NO	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Dose Decrease d	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	58	10	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	68	25	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	98	118	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃炎	103	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	216	9	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	225	6	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	231	22	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 31 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15003	White	1250	2000	F	45	手掌・足底発赤知覚 不全症候群 帯状疱疹	253	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							396	18	No	No	No		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							414	66	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							460	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							499	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
15351	White	1250	2000	F	65	悪心 疲労 嘔吐 尿管閉塞 大腿骨骨折 鼻咽頭炎 尿失禁 尿路閉塞 胸水 貧血	11	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							11	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							11	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							95	17	No	No	No		3	YES	None	None	None	Resolution
							150	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							151	8	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							158	8	No	No	No		1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							165	6	No	No	No		3	YES	None	None	None	Resolution
							178	16	No	No	No		2	YES	None	None	None	Resolution
							200	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
15503	Asian	1250	2000	F	65	下痢 下痢 限局性感染 高ビリルビン血症 限局性感染 下痢 爪の障害	22	22		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							43	66		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							64	21		No	No		2	NO		None	None	Resolution
							78	11		No	No		2	NO		None	None	Resolution
							85	4		No	No		1	NO		None	None	Resolution
							109	2		No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							193	43		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 32 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15503	Asian		1250	2000	F	65	下痢	266	3	No	No		1	NO		Dose Held	None	Resolution
							大腿骨頸部骨折	406	39	No	No	No	3	YES		Dose Held	None	Resolution
15509	Asian		1250	2000	F	40	下痢	1	8	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							発疹	8	26	Yes	No		2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
							頭痛	28	9	No	No		3	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution
							悪心	30	.	No	No		2	NO		None	None	Ongoing
							嘔吐	30	.	No	No		2	NO		None	None	Ongoing
							頭痛	36	27	No	No		2	NO		None	None	Resolution
15851	White		1250	2000	F	58	悪心	4	55	No	Yes	Yes	4	YES	None	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							嘔吐	4	12	No	No	Yes	4	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	None	Resolution
16053	White		1250	1000	F	44	下痢	2	26	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 33 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16053	White	1250	1000	F	44	食欲減退	2	28	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						体重減少	3	41	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						口内炎	8	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	22	22	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						悪液質	27	17	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						下痢	28	3	No	Yes	Yes		1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						無力症	29	4	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						便秘	31	13	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						消化不良	36	8	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
16054	White	1250	2000	F	59	皮膚炎	58	.	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						骨痛	64	.		No	No		2	NO		None	None	Ongoing
						膀胱痛	64	8		No	No		2	NO		None	None	Resolution
						リンパ球数減少	68	81	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						胸痛	70	5		No	No		2	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 34 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16054	White		1250	2000	F	59	呼吸困難	70	5	No	Yes	Yes	2	NO	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							サルモネラ症	74	13	No	Yes	Yes	2	YES	None	None	None	Resolution
16154	White		1250	2000	F	46	粘膜の炎症	4	187	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	5	82	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							錯感覚	19	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							脱毛症	171	63	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚亀裂	197	20	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							腔出血	281	48	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	325	34	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							肺塞栓症	335	43	No	No	No	4	YES	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	358	44	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							挫傷	359	127	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙攣	451	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							挫傷	460	109	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	507	62	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							口腔咽頭痛	563	22	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻閉	570	15	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
16503	Black or African American		1250	2000	F	45	悪心	20	2	No	No	No	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 35 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16503	Black or African American		1250	2000	F	45	皮膚変色	23	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	30	66	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	30	37	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	30	1	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							白血球数減少	31	50	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							味覚異常	34	170	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	46	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	53	8	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 36 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16503	Black or African American		1250	2000	F	45	白血球数減少	84	43	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	151	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
16751	White		1250	2000	F	46	不整脈	19	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							卵巣嚢胞	251	26	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
16753	White		1250	2000	F	33	動悸	5	25	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	5	25	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	6	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	29	8	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	63	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	63	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	63	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	63	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	64	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	136	35	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不正子宮出血	243	27	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
16852	White		1250	2000	F	66	咳嗽	6	239	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							喘鳴	6	239	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	9	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	27	73	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	62	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中ナトリウム減少	66	172	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 37 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16852	White	1250	2000	F	66	粘膜の炎症	69	50	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						副鼻腔炎	136	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						副鼻腔炎	139	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						粘膜の炎症	169	36	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						筋力低下	173	62	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	238	105	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						うつ病	253	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						不安	253	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						低ナトリウム血症	279	2	No	Yes	Yes		4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						爪破損	493	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	531	22	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						そう痒症	573	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	594	22	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						低ナトリウム血症	636	45	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						頭痛	666	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						浮動性めまい	679	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
16853	White	1250	2000	F	38	インフルエンザ様疾 患	44	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						肺炎	113	8	No	No	No		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						下痢	168	59	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						咳嗽	175	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						悪心	226	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						呼吸困難	226	22	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						貧血	231	7	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 38 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16853	White		1250	2000	F	38	貧血 心嚢液貯留	238	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
								248	5	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
17102	White		1250	2000	F	39	皮膚炎 下痢 上気道感染 頸静脈血栓症 鎖骨下静脈血栓症 発疹 皮膚炎	21	212	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								85	22	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								140	11	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								155	2	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
								155	2	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
								232	29		Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution
								232	29		Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution
17104	White		1250	2000	F	56	悪心 下痢 肺塞栓症 手掌・足底発赤知覚 不全症候群 手掌・足底発赤知覚 不全症候群 好中球減少症 鼻咽頭炎 下痢	37	.	No	No	Yes	1	NO		Dose Held	None	Ongoing
								38	4		Yes	Yes	3	YES		None	None	Resolution
								40	.		No	No	2	NO		None	None	Ongoing
								64	21		Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								85	8		No	Yes	2	NO		None	Dose Interrupted	Resolution
								134	4		No	Yes	2	NO		None	Dose Held	Resolution
								147	9	No	No	No	2	NO		None	None	Resolution
								155	1		No	Yes	2	NO		None	None	Resolution
17106	White		1250	2000	F	42	嘔吐 肺塞栓症	12	1		No	No	2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
								40	79		No	No	3	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 39 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17106	White		1250	2000	F	42	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加 中毒	51	8	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
								107	12	No	No		3	YES		None	None	Resolution
17153	White		1250	2000	F	61	下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群 発疹 下痢	10	34	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								24	62	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								24	41	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								44	9	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加 アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加 血中アルカリホスフ ァターゼ増加 発疹	51	7	No	Yes	No	3	NO	None	Dose Interrupted	None	Resolution
								51	7	No	Yes	No	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
								51	4	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								65	21	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢 悪心 胃炎 発疹	91	38	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								93	36	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								93	36	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								93	13	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 40 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17153	White	1250	2000	F	61	限局性感染 転倒	105	4	No	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							108	42	No	No	No		3	YES		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							190	22	No	No	No		1	NO		None	None	Resolution
17155	White	1250	2000	F	53	悪心 下痢 蕁麻疹	12	5		No	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							12	5		No	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							12	5	No	Yes	No		3	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution
17273	White	1250	2000	F	47	発疹 疲労 皮膚乾燥 悪心	-7	50		Yes	No		1	NO		None	None	Resolution
							-7	.		Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							-7	.		Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							3	22		No	Yes		2	NO		None	Dose	Resolution
						下痢											Decreased	
							3	22		No	Yes		1	NO		None	Dose Decreased	Resolution
						下痢 上気道感染 血中カリウム減少 下痢 低カリウム血症 腔出血 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	24	19		Yes	No		2	NO		None	None	Resolution
							24	.		No	No		1	NO		None	None	Ongoing
							42	23		No	No		3	NO		None	None	Resolution
							59	3		No	Yes		3	NO		None	None	Resolution
							64	22		No	No		1	NO		None	None	Resolution
							65	8		No	No		1	NO		None	None	Resolution
							77	18		No	Yes		2	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 41 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17273	White	1250	2000	F	47	下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	80	5		No	Yes		3	NO		None	None	Resolution
							94	12		No	Yes		3	NO		None	None	Resolution
							102	3		No	Yes		3	NO		None	None	Resolution
							102	3		No	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							105	.		No	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							105	44		No	No		3	NO		None	None	Resolution
							118	3		Yes	Yes		3	NO		Dose Held	None	Resolution
							129	2	No	No	No		3	YES		None	None	Resolution
17351	White	1250	2000	F	78	下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群 発疹 無力症 口内炎 脱水 低カリウム血症 発熱 ブドウ球菌感染 低カリウム血症	4	25		Yes	Yes		3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							7	.		No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							10	.		Yes	No		2	NO		None	None	Ongoing
							18	.		No	No		2	NO		None	None	Ongoing
							19	16		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							19	7		No	No		2	NO		None	None	Resolution
							22	4		Yes	No		1	NO		None	None	Resolution
							24	3		No	No		2	NO		None	None	Resolution
							26	9		No	No		3	NO		None	None	Resolution
							26	2		Yes	No		3	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 42 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17351	White		1250	2000	F	78	低カリウム血症	28	1	Yes	No		1	NO		None	None	Resolution
17506	Asian		1250	2000	F	46	筋肉痛	7	247	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	7	9	No	No	No	2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							食欲減退	7	40	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							振戦	11	97	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	17	11	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	18	67	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	24	230	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	28	34	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	29	98	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	32	1	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カルシウム血症	35	71	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	47	38	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	57	190	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							上気道感染	58	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腔出血	70	9	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	85	4	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	85	23	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	89	83	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	94	26	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	108	146	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	126	24	No	Yes	No	2	NO	None	Dose Held	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 43 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17506	Asian	1250	2000	F	46	発疹	130	12	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Held	None	Resolution
						発疹	142	105	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	150	13	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	163	84	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	175	22	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	186	1	No	Yes	Yes		1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						貧血	196	22	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						貧血	250	15	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
17561	Asian	1250	2000	F	51	下痢	2	1	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	4	3	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚色素過剰	20	129	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						便秘	27	3	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						薬物過敏症	44	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						急性腎盂腎炎	45	8	No	No	No		2	YES	None	None	None	Resolution
						側腹部痛	46	6	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						陰部そう痒症	48	4	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	48	1	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	49	2	No	No	No		4	NO	None	None	None	Resolution
						便秘	49	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	50	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 44 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17561	Asian		1250	2000	F	51	嘔吐	50	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	51	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
17566	Asian		1250	2000	F	33	下痢	3	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	6	22	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	8	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	8	19	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	8	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚色素過剰	8	72	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロ パチー	22	17	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	26	3	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	26	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚炎	30	10	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrup ted	None	Resolution
							下痢	31	4	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	32	5	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	32	13	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	35	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrup ted	None	Resolution
							皮膚炎	40	40	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪の障害	49	31	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	51	14	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	51	14	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	52	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 45 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17566	Asian	1250	2000	F	33	爪甲離床症 粘膜の炎症 下痢	52	28	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							52	13	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							59	6	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
						腹痛 そう痒症 アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加 アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加 発疹 粘膜の炎症 好中球減少症	59	6	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							67	32	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							79	7	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚炎 皮膚色素過剰 粘膜の炎症 鼻咽頭炎	79	14	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							119	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							147	11	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢 腹痛 下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	155	7	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							158	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							158	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢 腹痛 下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	176	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
							188	9	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							188	9	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
17605	Asian	1250	2000	F	64	下痢	12	12	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛	12	138	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	23	29	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	23	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 46 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17605	Asian	1250	2000	F	64	上気道感染 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	23	8	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							37	50	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
						下痢 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	51	99	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							86	43	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	128	22	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						筋骨格痛 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	149	42	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							170	197	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛 下痢 口内炎 蜂巣炎	190	86	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							212	23		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							238	17	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
17606	Asian	1250	2000	F	53	消化不良 食欲減退 下痢	238	13	No	No	Yes		4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						下痢 筋骨格痛 末梢性感覚ニューロパチー	254	22		No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							254	22		No	No		1	NO		None	None	Resolution
							275	.		Yes	No		1	NO		None	None	Ongoing
						背部痛 頸部痛												
							296	22	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							378	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 47 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰		
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap			
17606	Asian	1250	2000	F	53	悪心 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	30	21		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution		
							30	77		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution		
						好中球減少症 好中球減少症	71	5	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	None	None	Resolution
							75	18	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution		
						悪心 好中球減少症	78	169	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
							92	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	106	43		Yes	Yes		2	NO	None	Dose	Dose	Resolution		
																Interrupted	Interrupted			
						食欲減退 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	127	124		No	No		1	NO		None	None	Resolution		
							148	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing		
						悪心 筋肉痛	274	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution		
							299	8		No	No		1	NO		Dose	Dose	Resolution		
						H1N1インフルエンザ 下痢	363	7	No	No	No		3	YES		Dose Held	None	Resolution		
							364	2		No	No		1	NO		None	None	Resolution		
						悪心 好中球減少症	365	3		No	No		1	NO		None	None	Resolution		
							372	8		No	No		1	NO		None	None	Resolution		
17618	Asian	1250	2000	F	61	下痢 消化不良 ざ瘡	6	10	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution		
							6	38	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution		
							15	8	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution		

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 48 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重篤 / 非重篤		処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap	重症度	重篤 / 非重篤	T-DM1	Lap	Cap	
17618	Asian		1250	2000	F	61	発疹	15	13	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	22	175		Yes	Yes	1	NO	None	None	Resolution	
							不全症候群											
							食欲減退	22	34		Yes	No	1	NO	None	None	Resolution	
							顔面浮腫	36	29		No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							下痢	48	4		No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							便秘	55	5		No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							造影剤アレルギー	170	1		No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							そう痒症	197	.		Yes	Yes	1	NO	Dose	Dose	Ongoing	
															Interrupted	Interrupted		
							手掌・足底発赤知覚	197	15		Yes	Yes	2	NO	Dose	Dose	Resolution	
							不全症候群								Decreased	Decreased		
							発疹	197	15		Yes	Yes	1	NO	Dose	Dose	Resolution	
															Interrupted	Interrupted		
							手掌・足底発赤知覚	295	15		Yes	Yes	2	NO	Dose	Dose	Resolution	
							不全症候群								Interrupted	Interrupted		
浮動性めまい	364	1		No	No	1	NO	None	None	Resolution								
嘔吐	364	1		No	No	1	NO	None	None	Resolution								
手掌・足底発赤知覚	393	155		Yes	Yes	1	NO	None	None	Resolution								
不全症候群																		

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 49 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17618	Asian		1250	2000	F	61	硬膜下出血	407	9	No	No		3	YES		Dose Interrupted	None	Resolution
							上気道感染	526	6	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							発疹	526	22	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
17631	Asian		1250	2000	F	67	下痢	1	.	No	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							食欲減退	8	49	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							うつ病	10	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
							副鼻腔炎	15	9	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							腹部不快感	29	4	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							UNMAPPED	40	4	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							四肢痛	43	141	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	57	4	No	No		3	YES		Dose Interrupted	Dose	Resolution
							無力症	57	4	No	No		3	NO		Dose Interrupted	Dose	Resolution
							食欲減退	64	.	No	No		2	NO		None	Dose Decreased	Ongoing
							無力症	71	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							眼乾燥	95	1	No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	101	27	Yes	No		2	NO		None	Dose Decreased	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 50 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17631	Asian	1250	2000	F	67	貧血 高ビリルビン血症	101	8	No	No			1	NO		None	None	Resolution
							127	10	Yes	No			3	NO		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						結膜炎 高ビリルビン血症	155	31	No	Yes			1	NO		None	None	Resolution
							176	10	Yes	No			3	NO		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						四肢痛	183	.	No	No			2	NO		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing
17654	Asian	1250	2000	F	41	下痢	5	1	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						ざ瘡様皮膚炎	6	10	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚乾燥	11	15	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	13	13	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						ざ瘡様皮膚炎	16	13	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						粘膜の炎症	22	3	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						ざ瘡様皮膚炎	29	108	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	31	236	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	35	6	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						色素沈着障害	44	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	54	35	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 51 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17654	Asian		1250	2000	F	41	食欲減退	59	65	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	60	16	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	62	6	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	62	14	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	68	6	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	74	85	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	89	11	No	No	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	100	28	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	106	50	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	128	17	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							口唇炎	135	8	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							ざ瘡様皮膚炎	137	6	No	Yes	No	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							ざ瘡様皮膚炎	143		No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口唇炎	143	109	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	145	162	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	148	8	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							歯肉出血	154	113	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	230	52	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	230	18	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 52 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17654	Asian	1250	2000	F	41	浮動性めまい	248	11	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	259	113	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	269	84	No	Yes	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						顔面浮腫	281	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						咳嗽	289	20	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	307	38	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						鼻漏	335	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						頭痛	339	7	No	No	No		3	YES	None	None	None	Resolution
						関節痛	343	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	345	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						末梢性浮腫	349	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						爪囲炎	353	.	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						体重増加	358	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						頭痛	372	.	No	No	No		3	YES	None	None	None	Ongoing
						浮動性めまい	372	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						高血圧	375	27	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						急性呼吸窮迫症候群	385	43	No	No	No		5	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						低アルブミン血症	386	2	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						低アルブミン血症	390	6	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						血便排泄	391	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						低アルブミン血症	398	1	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						低アルブミン血症	400	1	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 53 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17654	Asian		1250	2000	F	41	低アルブミン血症 水頭症	402	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								406	1	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
17656	Asian		1250	2000	F	52	鼻出血	10	3	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部不快感	11	5	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	13	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	17	14	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	22	6	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							腹部不快感	22	6	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	23	14	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							爪囲炎	23	14	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	39	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	44	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							不全症候群											
							転移部痛	48	27	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	51	163	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	71	15	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	86	88	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							骨痛	91	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							粘膜の炎症	107	60	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	130	37	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部不快感	130	37	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪の障害	133	.	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							耳痛	169	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	174	54	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 54 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17656	Asian	1250	2000	F	52	そう痒症		214	51	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								214	51	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								228	18	No	Yes	No	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
								235	5	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								239	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								246	40	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								265	44	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								265	.	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
								270	93	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								326	23	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								335	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
								335	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
								357	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								378	.	No	No	No	1	NO	None	Dose	Dose	Ongoing
																Interrupted	Interrupted	
								389	.	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
								393	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
								418	9	No	No	No	2	YES	None	Dose	Dose	Resolution
																Interrupted	Interrupted	
								445	4	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								488	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
								496	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								507	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 55 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17658	Asian	1250	2000	F	64	無力症	7	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						筋肉痛	12	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	16	146	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	16	4	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛	16	146	No	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	16	2	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	18	144	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						食欲減退	20	.	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
						粘膜の炎症	20	31	No	No	Yes	Yes	3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						好中球減少症	22	9	No	No	Yes	Yes	4	YES	None	Dose Held	None	Resolution
						低カリウム血症	23	7	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						痔核	24	6	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
						甲状腺機能低下症	30	.	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
						低カリウム血症	30	2	No	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	32	2	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						低アルブミン血症	34	2	No	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	34	3	No	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
						低アルブミン血症	36	.	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
						低カリウム血症	37	2	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	38	1	No	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	39	78	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 56 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17658	Asian		1250	2000	F	64	うつ病 粘膜の炎症	40 51	. .	No No	No No	No Yes	2 1	NO NO	None None	None None	None None	Ongoing Ongoing
17662	Asian		1250	2000	F	68	頭痛	4	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	6	12	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	9	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							そう痒症	15	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	15	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	16	5	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	18	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	19	11	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	21	20	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	29	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							無力症	29	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	32	59	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	32	14	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	32	11	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部不快感	32	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	34	20	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	40	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	41	1	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
							粘膜の炎症	41	2	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 57 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17662	Asian		1250	2000	F	68	下痢	42	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
							下痢	43	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪囲炎	43	29	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	43	355	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪の障害	46	.	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乏尿	47	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	47	8	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							色素沈着障害	53	.	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚	54	18	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							好中球減少症	67	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	72	59	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							爪囲炎	72	59	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	81	7	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	95	7	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							筋肉痛	99	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	99	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	131	34	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							不全症候群											
							爪囲炎	131	62	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	144	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 58 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17662	Asian	1250	2000	F	68	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	165	190	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							193	.	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							219	.		Yes	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
							224	70	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							231	58	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							231	64	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							282	4	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							295	.	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Interrupted	None	Ongoing
						そう痒症 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	327	.	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							385	48	No	No	Yes		2	NO	None	None	Drug Permanently Discontinued	Resolution
						粘膜の炎症	398	36	No	Yes	Yes		2	NO		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							433	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群 歯周病	476	.		Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
17955	White	1250	2000	F	64	悪心	20	3	No	Yes	Yes		2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 59 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17955	White	1250	2000	F	64	下痢		20	3	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Held	Dose Decrease d	Resolution
						嘔吐		20	3	No	Yes	Yes	2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						下痢		42	8	No	Yes	Yes	3	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution
						悪心		45	3	No	Yes	Yes	2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						嘔吐		45	3	No	Yes	Yes	2	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群		57	17	No	Yes	Yes	1	NO		None	None	Resolution
						霧視		62	1	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
17959	White	1250	2000	F	34	悪心		10	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	Dose Held	Ongoing
						口内炎		13	20	No	No	Yes	2	NO		None	Dose Held	Resolution
						小腸炎		20	6	No	No	Yes	2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						胃感染		21	10	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						悪寒		47	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
						疲労		53	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
						不眠症		74	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 60 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17959	White		1250	2000	F	34	発疹	116	.	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
18201	White		1250	2000	F	63	下痢	4	20	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							悪心	6	8	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							頭痛	6	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	6	8	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							紅斑	58	15	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	58	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚剥脱	58	15	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	72	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							寝汗	72	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	72	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	77	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	77	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	77	4	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋力低下	79	14	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	79	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							大腿骨骨折	92	4	No	No	No	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							貧血	95	39	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	121	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	128	188	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 61 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重篤 /		処置			転帰							
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap	重症度	非重篤	T-DM1	Lap	Cap								
18201	White		1250	2000	F	63	疲労 下痢	128	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution							
								133	1	No	Yes	Yes	1	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution							
18302	White		1250	2000	F	49	悪寒 筋力低下 食欲減退 多汗症 疲労	2	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution							
								2	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution							
								2	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing							
								2	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution							
							2	7	No	Yes	Yes	4	NO	None	Dose	Dose	Resolution								
							消化器痛 脱水 疲労 骨折 悪寒 激越	7	2	No	Yes	Yes	3	NO	None	Interrupted	Decrease d	Resolution							
								8	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution							
								8	6	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution							
								11	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing							
								18	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing							
								18	4	No	Yes	Yes	3	YES	None	Drug	Drug	Resolution							
							多汗症 下痢 低カリウム血症 嘔吐 低カリウム血症																		

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 62 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18302	White		1250	2000	F	49	嘔吐	46	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
18403	White		1250	2000	F	33	嘔吐	3	6	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							嚔下痛	3	6		Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							不全対麻痺	27	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							錯感覚	50	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							間欠性跛行	63	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	64	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							健忘	64	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	64	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	85	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							不全症候群											
							爪甲離床症	85	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							水頭症	103	.	No	No	No	5	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Ongoing
18553	White		1250	2000	F	42	悪心	4	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	4	24	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							口腔内潰瘍形成	4	26	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚	4	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							不全症候群											
							食欲減退	4	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚乾燥	4	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下気道感染	20	2	No	No	Yes	2	YES	None	None	Dose Held	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 63 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18553	White	1250	2000	F	42	外陰部腔カンジダ症 裂傷 裂傷	28	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							29	14	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							43	7	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrup ted	None	Resolution
						眼感染 爪感染 裂傷 痔核 鼻潰瘍 直腸炎	45	6	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							45	6	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							50	131	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							64	.	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							66	.	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							85	50	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Decrease d	None	Resolution
						下気道感染 耳鳴	141	22	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							156	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
19001	White	1250	2000	F	65	下痢 粘膜の炎症 悪心 下痢	9	10	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							16	19	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							18	21	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							18	21	No	Yes	Yes	Yes	3	YES	None	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						嘔吐 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	18	1	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							20	19	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 64 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19001	White	1250	2000	F	65	脱水	20	15	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						低ナトリウム血症	20	4	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						血中カルシウム減少	21	2	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						血中リン減少	21	1	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						血中カルシウム減少	22	2	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						血中リン減少	22	4	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						血中カリウム減少	23	3	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						低カルシウム血症	24	6	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						低ナトリウム血症	24	4	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	38	29	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
19152	White	1250	2000	F	46	腹痛	19	3	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						胸痛	20	5	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	43	104	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中アルカリホスフ ァターゼ増加	58	56	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	83	61	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	85	13	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
						腹痛	94	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						腹部膨満	95	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 65 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19152	White	1250	2000	F	46	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	113	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						ヘモグロビン減少	113	3	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中アルカリホスファターゼ増加	113	6	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						高ビリルビン血症	115	8	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						低ナトリウム血症	115	6	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛	115	.	No	No	No		3	NO	None	None	None	Ongoing
						腹部膨満	115	.	No	No	No		2	NO	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
						ヘモグロビン減少	119	2	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中アルカリホスファターゼ増加	119	.	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
						ヘモグロビン減少	121	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						血栓症	121	.	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
						低ナトリウム血症	121	.		Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
19153	Black or African American	1250	2000	F	51	下痢	8	13	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	18	.	No	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 66 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19153	Black or African American		1250	2000	F	51	悪心	21	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	21	1	No	Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution
							健忘	21	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	21	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼓腸	23	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							脱水	23	6	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							下痢	29	13	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	31	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19153	Black or African American		1250	2000	F	51	咳嗽	33	16	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	48	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							歩行障害	48	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							運動失調	51	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							筋緊張低下	51	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
19253	White		1250	2000	F	40	くしゃみ	8	4	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							悪心	8	57	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							眼そう痒症	8	4	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							眼痛	8	4	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							消化不良	8	43	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							食欲減退	8	98	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							頭痛	8	36	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							サンバーン	15	29	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	22	8	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							疲労	22	84	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							浮動性めまい	22	1	No	No		1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 68 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19253	White	1250	2000	F	40	便秘	22	36		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	29	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						ヘモグロビン減少	29	15		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						ヘモグロビン減少	43	15		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						錯感覚	43	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	43	63		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						知覚過敏	43	63		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						ヘモグロビン減少	57	115		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	64	15		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						うつ病	66	6		No	No		4	YES		None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	71	8		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						不眠症	71	35		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						落ち着きのなさ	71	8		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						うつ病	75	31		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						駆出率減少	78	93		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						発疹	85	34		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	99	50		Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 69 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19253	White	1250	2000	F	40	そう痒症	106	13	No	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						悪心	106	13	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						好中球数減少	106	24	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						白血球数減少	106	24	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						発疹	106	13	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						味覚異常	106	13	No	No			1	NO		None	None	Resolution
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	129	20	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						下痢	135	2	Yes	Yes			1	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						腹部不快感	135	2	Yes	Yes			1	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						腹部不快感	141	2	Yes	Yes			1	NO		Dose Held	Dose Held	Resolution
						鼓腸	144	4	No	Yes			1	NO		Dose Held	None	Resolution
						腹部不快感	144	4	No	Yes			1	NO		None	Dose Held	Resolution
						おくび	148	24	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						皮膚色素過剰	148	24	No	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	171	20	Yes	Yes			1	NO		None	None	Resolution
						月経過多	172	11	No	No			2	NO		None	None	Resolution
						骨盤痛	174	9	No	No			2	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 70 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19253	White	1250	2000	F	40	ヘモグロビン減少	182	51		No	No		2	NO	None	None		Resolution
						好中球数減少	190	3		Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
						高血糖	190	.		No	No		1	NO	None	None		Ongoing
						二酸化炭素減少	190	.		No	No		1	NO	None	None		Ongoing
						白血球数減少	190	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						皮膚色素過剰	190	22		No	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						浮動性めまい	190	22		No	No		1	NO	None	None		Resolution
						好中球数減少	192	20		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						食欲減退	211	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						ヘモグロビン減少	232	.		No	No		1	NO	None	None		Ongoing
						関節痛	232	22		Yes	No		1	NO	None	None		Resolution
						好中球数減少	253	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						手掌紅斑	253	.		Yes	Yes		1	NO	None	None		Ongoing
						白血球数減少	253	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						発疹	274	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						好中球数減少	295	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						白血球数減少	295	22		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
19255	White	1250	2000	F	54	活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	6	17		No	No		1	NO	None	None		Resolution
						そう痒性皮疹	13	10		Yes	Yes		2	NO	None	None		Resolution
						ヘモグロビン減少	13	14		No	No		1	NO	None	None		Resolution
						咳嗽	13	12		Yes	No		1	NO	None	None		Resolution
						白血球数減少	13	3		Yes	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						発熱	13	3		No	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						低カリウム血症	15	11		No	Yes		1	NO	None	None		Resolution
						低マグネシウム血症	15	14		No	Yes		1	NO	None	None		Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 71 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19255	White		1250	2000	F	54	I N R 増加	20	5	No	No		3	NO		None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ	20	5	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							ノトランスフェラー											
							ゼ増加											
							活性化部分トロンボ	22	3	No	No		2	NO		None	None	Resolution
							プラスチン時間延長											
							I N R 増加	24	2	No	No		2	NO		None	None	Resolution
							下痢	24	4	No	Yes		3	YES		None	Dose	Resolution
																	Decrease	
							活性化部分トロンボ	24	3	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							プラスチン時間延長											
							倦怠感	24	5	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							頻脈	24	5	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							低カルシウム血症	25	3	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							白血球数減少	25	17	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	26	2	No	No		2	NO		None	None	Resolution
							低カリウム血症	26	2	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	27	45	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							低アルブミン血症	27	2	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							そう痒症	28	8	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ	28	8	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							ノトランスフェラー											
							ゼ増加											
							下痢	28	19	No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							発疹	28	8	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 72 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19255	White	1250	2000	F	54	腹痛	28	8	No	Yes			1	NO	None	None		Resolution
						I N R増加	35	7	No	No			3	NO	None	None		Resolution
						活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	35	7	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						低カリウム血症	35	2	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						低マグネシウム血症	35	17	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						頻脈	35	12	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						悪心	41	1	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						血中ビリルビン増加	43	4	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						低ナトリウム血症	43	9	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						下痢	46	3	No	Yes			2	NO	None	Dose Decrease d		Resolution
						脱水	46	3	No	Yes			2	NO	None	None		Resolution
						低カリウム血症	46	3	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						疲労	46	6	Yes	Yes			1	NO	None	None		Resolution
						浮動性めまい	46	6	No	Yes			1	NO	None	None		Resolution
						無力症	46	3	Yes	Yes			2	NO	None	None		Resolution
						うつ病	48	4	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						下痢	48	4	No	Yes			1	NO	None	None		Resolution
						食欲減退	48	4	Yes	Yes			2	NO	None	None		Resolution
						体重減少	48	4	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	51	7	No	No			1	NO	None	None		Resolution
						好中球数減少	51	7	Yes	Yes			1	NO	None	None		Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 73 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19255	White		1250	2000	F	54	白血球数減少	51	7	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							INR増加	57	3	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							活性化部分トロンボ	57	3	No	No		1	NO		None	None	Resolution
							プラスチン時間延長											
							低マグネシウム血症	57	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
							白血球数減少	64	24	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							下痢	71	22	No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							血中アルカリホスフ	71	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
							アターゼ増加											
							血中ビリルビン増加	71	17	No	No		1	NO		None	None	Resolution
19601	White		1250	2000	F	66	体重減少	71	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
							悪心	4	25	Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
							下痢	4	7	Yes	Yes		3	NO		None	None	Resolution
							口腔カンジダ症	4	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							味覚異常	4	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							嘔吐	4	25	No	No	Yes	3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
							口内乾燥	6	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
19602	White		1250	2000	F	39	便秘	25	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							悪心	3	16	No	Yes		2	NO		None	Dose Decrease d	Resolution
							疲労	3	15	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 74 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19602	White		1250	2000	F	39	下痢	4	19	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Decreased	Resolution
							口腔内痛	8	11	No	No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							発疹	8	23	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							錯感覚	18	74	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	18	74	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	24	68	No	No	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							鼻咽頭炎	24	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	33	3	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							限局性感染	35	20	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							嵌入爪	54	40	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
							鼻出血	56	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	86	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口腔内痛	129	21	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	136	4	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	142	8	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	143	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Decreased	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 75 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19602	White		1250	2000	F	39	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	150	14	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	171	14	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							口腔内痛	174	8	No	No	Yes	1	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							口腔内痛	192	9	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	192	14	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	195	3	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸時疼痛	218	.		No	Yes	1	NO		None	None	Ongoing
							心粗動	218	.		Yes	Yes	1	NO		None	None	Ongoing
							皮膚剥脱	218	23		No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							末梢性浮腫	218	23		No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							悪心	220	8		Yes	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							下痢	233	18		Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution
							膀胱炎	268	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	277	19	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	298	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	298	7	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	307	4		No	Yes	2	NO		None	None	Resolution
							四肢痛	329	1		No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							出血	329	1		No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							爪痛	329	1		No	Yes	1	NO		None	None	Resolution
							悪心	360	17		Yes	Yes	2	NO		None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 76 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19602	White	1250	2000	F	39	浮動性めまい	360	17		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						月経過多	377	6		No	No		2	NO		None	None	Resolution
						食欲減退	379	32	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						筋骨格系胸痛	383	25		No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						背部痛	383	25		No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						胸膜痛	400	8		No	No		3	YES		Dose Held	Dose Held	Resolution
19603	White	1250	2000	F	48	便秘	11	25	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						さ瘡様皮膚炎	22	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						口腔咽頭痛	27	2	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						口腔内潰瘍形成	31	6	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	33	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						疲労	52	.	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing
						ウイルス感染	54	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	54	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						四肢痛	78	20	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	78	20	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						皮膚亀裂	78	20	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	97	8		No	Yes		2	NO		None	Dose Held	Resolution
						粘膜の炎症	112	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						さ瘡様皮膚炎	120	8	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 77 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19603	White	1250	2000	F	48	爪感染	136	20	No	No	Yes		4	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						下痢	142	8	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	148	131	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚亀裂	156	42	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						好中球数減少	162	36	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	180	41	No	Yes	No		1	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	197	62	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						下痢	213	6	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						腹部膨満	234	21		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						便秘	234	12		Yes	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						関節腫脹	235	40		No	No		2	NO		None	None	Resolution
						呼吸困難	235	24		No	No		2	NO		None	None	Resolution
						心嚢液貯留	258	.	No	No	No		4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
						筋骨格系胸痛	261	46		No	No		1	NO		None	None	Resolution
						労作性呼吸困難	265	42		No	No		1	NO		None	None	Resolution
20003	Not Available	1250	2000	F	62	下痢	2	42	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						排尿困難	5	75	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 78 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20003	Not Available		1250	2000	F	62	体液貯留	6	3	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙縮	25	.		No	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	25	17	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							口内炎	31	.		No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚不全症候群	41	25	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	65	140	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	65	28	No	No	Yes	2	NO		None	Dose Decreased	Resolution
							末梢性浮腫	65	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 79 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20003	Not Availabl e		1250	2000	F	62	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	66	27	No	No	Yes	3	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution
							尿路感染	78	8	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	78	205	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	93	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	93	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	107	1	No	Yes	No	1	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							悪心	146	59	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	146	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20003	Not Available		1250	2000	F	62	悪心	205	5	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	205	5	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	205	3	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	207	5	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							肺塞栓症	207	.	No	No	No	4	YES	None	None	None	Ongoing
							疼痛	207	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							深部静脈血栓症	208	.	No	No	No	4	NO	None	None	None	Ongoing
							限局性感染	277	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 81 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

		投与量						有害事象	因果関係			重篤 /		処置					
被験者番号	人種	T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]	性別	年齢	有害事象	発現日 (投与○日目)	持続 期間	T-DM1	Lap	Cap	重症度	重篤	非重篤	T-DM1	Lap	Cap	転帰
20003	Not Available		1250	2000	F	62	うつ病	295	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	Ongoing
20004	White	1250	2000	F	54	下痢	5	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	None	None	Ongoing
						発疹	15	.	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	None	None	Ongoing
						悪心	48	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						医療機器関連感染	48	199	No	No	No	4	YES	None	None	None	None	None	Resolution
						菌血症	48	199	No	No	No	4	YES	None	None	None	None	None	Resolution
20151	White	1250	2000	F	42	下痢	3	42	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						味覚異常	4	41	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	6	39	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						口腔ヘルペス	7	48	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						全身性皮疹	15	12	No	Yes	Yes	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution		
						胸部不快感	20	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						背部痛	20	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						発疹	20	2	No	No	No	3	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						不眠症	20	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						疼痛	20	2	No	No	No	3	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						悪心	24	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
						嘔吐	24	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	None	None	Resolution
20554	White	1250	2000	F	55	腔出血	21	5		No	No	1	NO			None	None	Resolution	
						頸部痛	26	2		No	No	1	NO			None	None	Resolution	
						発疹	34	.		Yes	No	1	NO			None	None	Ongoing	
						インフルエンザ	42	6		No	No	1	NO			None	None	Resolution	
						爪囲炎	49	110		No	Yes	1	NO			None	None	Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 82 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20554	White	1250	2000	F	55	末梢性浮腫	90	.	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	124	8	.	No	Yes		2	NO		None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	132	.	.	No	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						血尿	149	1	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						鼻出血	153	1	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						結膜充血	158	19	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	158	19	No	Yes	Yes		4	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	158	44	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						発疹	158	19	No	Yes	Yes		4	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚剥脱	158	44	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚剥脱	158	19	No	Yes	Yes		4	NO	None	None	None	Resolution
						高ビリルビン血症	160	22	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						腔出血	165	25	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						血中アルカリホスフ ァターゼ増加	174	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						血中乳酸脱水素酵素 増加	174	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	177	11	No	No	Yes		3	NO		None	Dose Interrup ted	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	187	23	No	No	Yes		1	NO	None	None	Dose Decrease d	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 83 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20554	White		1250	2000	F	55	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	209	43	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							高ビリルビン血症	209	64	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
							末梢性浮腫	216	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	217	2	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	217	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	237	30	No	No	No	3	NO		None	None	Resolution
							呼吸困難	248	.	No	No	No	1	NO		None	None	Ongoing
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	251	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							末梢性浮腫	266	.	No	No	No	2	NO		None	None	Ongoing
							丹毒	269	.	No	No	No	2	NO		None	None	Ongoing
							発熱	270	2	No	No	No	1	NO		None	None	Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	272	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
							血中アルブミン増加	272	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							血中ビリルビン増加	272	.	Yes	Yes		2	NO		None	None	Ongoing
							昏睡	286	.	No	No	No	5	YES		Dose Interrupted	None	Ongoing
20556	White		1250	2000	F	55	錯乱状態	19	1	No	No	No	3	YES		Dose Held	None	Resolution
							下痢	25	.	No	Yes	Yes	1	NO		None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 84 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20556	White	1250	2000	F	55	嘔吐	25	.	.	Yes	Yes	Yes	1	NO		None	None	Ongoing
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	45	15	.	Yes	No	No	1	NO		None	None	Resolution
						腹痛	51	18	.	No	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						口唇浮腫	64	1	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						食欲減退	98	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	112	22	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						貧血	112	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						悪心	121	4	.	No	Yes		2	NO		Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Resolution
						血中アルカリホスフ ァターゼ増加	133	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						下痢	149	2	.	Yes	Yes		3	NO		None	None	Resolution
						下痢	151	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						下痢	168	.	.	Yes	Yes		3	NO		Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Ongoing
						嘔吐	168	.	.	Yes	Yes		3	NO		Dose Interrup ted	Dose Interrup ted	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 85 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20701	White		1250	2000	F	54	腹痛	8	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							下痢	11	1	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							嘔吐	11	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	12	1	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	13	5	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							粘膜の炎症	14	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							発熱性好中球減少症	16	12	No	Yes	Yes	4	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							悪心	18	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							下痢	18	7	No	Yes	Yes	4	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 86 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20701	White		1250	2000	F	54	血小板減少症	18	5	No	Yes	Yes	2	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							貧血	18	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Ongoing
							嘔吐	18	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							直腸出血	19	2	No	Yes	Yes	3	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
							胸水	21	.	No	Yes	Yes	1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing
							黄疸	24	7	No	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							急性呼吸窮迫症候群	29	.	No	No	No	4	YES	None	None	None	Ongoing
							深部静脈血栓症	29	.	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing
							多臓器不全	45	.	No	Yes	Yes	5	YES	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20907	White	1250	2000	F	64	下痢		5	14	No	Yes	Yes	3	YES	None	Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						嘔吐		5	5	No	Yes	Yes	2	YES		Drug Permanen tly Disconti nued	Drug Permanen tly Disconti nued	Resolution
						無力症		7	49	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢		19	37	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症		24	32	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						味覚異常		24	32	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
21301	Asian	1250	2000	F	39	下痢		5	2	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						そう痒症		10	8		Yes	No	1	NO		None	None	Resolution
						口腔内痛		10	3	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						口内炎		10	3	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						発疹		10	131	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						口内炎		24	29	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						そう痒症		31	110	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						潰瘍		31	9	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						皮膚亀裂		31	15	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						さ瘡		38	103	No	Yes	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 88 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21301	Asian	1250	2000	F	39	トランスアミナーゼ 上昇	45	8	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Held	None	Resolution
						トランスアミナーゼ 上昇	52	22	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						口内炎	59	8	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						咳嗽	73	8	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						創傷	73	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						アレルギー性胞隔炎	142	14	No	No	No		2	YES	None	None	None	Resolution
						発熱性好中球減少症	145	6	No	No	No		4	NO	None	None	None	Resolution
21309	Asian	1250	2000	F	64	悪心	4	10	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						無力症	4	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						嘔吐	4	10	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	5	51	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						発疹	10	4	No	Yes	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	13	.	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						発疹	13	15	No	Yes	No		2	NO	None	Dose Interrupted	None	Resolution
						嘔吐	13	.	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						出血性消化性潰瘍	19	.	No	No	No		3	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Ongoing
						口内炎	27	36	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						末梢性浮腫	62	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						悪寒	66	9	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						咳嗽	66	9	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 89 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21309	Asian	1250	2000	F	64	排尿困難	66	9	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	66	9	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	76	116	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						高ビリルビン血症	90	8	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	97	38	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	134	35	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群												
21352	White	1250	2000	F	61	口内炎	10	20	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						ざ瘡様皮膚炎	12	18	Yes	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	13	17	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Resolution
						嘔吐	13	17	No	No	Yes	Yes	2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease Held	Resolution
						脱水	14	16	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	14	3	No	Yes	Yes	Yes	3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						疲労	16	14	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	21	14	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	29	7	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	29	25	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	34	20	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	38	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						悪寒	53	3	No	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 90 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21352	White	1250	2000	F	61	下痢 疲労		53	3	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
								53	3	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						下痢 鼓腸		55	11	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								64	2	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢 錯乱状態		69	34	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								73	2	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労 悪寒		73	3	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								75	2	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労		75	4	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Held	Resolution
						浮動性めまい さ瘡様皮膚炎		76	2	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								77	51	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労 疲労		78	21	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								98	51	No	No	Yes	2	NO	None	None	Dose Interrupted	Resolution
						食欲減退 浮動性めまい		99	15	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
								99	4	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心 下痢		102	3	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
								102	2	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						関節痛 起立性低血圧		102	12	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
								102	47	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						失神		102	1	No	Yes	No	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
								102	47	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 91 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21352	White	1250	2000	F	61	脱水	102	3	No	Yes	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	102	3	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						裂傷	102	12	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	103	46	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中カリウム減少	103	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						血中カルシウム減少	103	11	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						血中マグネシウム減少	103	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						脱水	104	14	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
						浮動性めまい	104	45	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						食欲減退	113	36	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						脱水	117	32	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	148	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						脱水	181	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
21501	White	1250	2000	F	63	ざ瘡様皮膚炎	11	32	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						粘膜の炎症	11	15	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	18	19	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	37	.	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Ongoing
						下痢	43	3	No	Yes	Yes		3	NO	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
						カンジダ症	53	29	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						爪囲炎	54	28	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚不全症候群	60	.	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 92 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21501	White	1250	2000	F	63	頭痛	70	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						発熱	71	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						食欲減退	75	4	No	No	Yes	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						不安	101	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	102	2	No	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
						筋痙攣	118	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	138	2	No	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						深部静脈血栓症	143	.	No	No	No	No	2	YES	None	None	None	Ongoing
						便秘	143	5	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						胸痛	147	3	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						不安	149	10	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						便秘	151	3	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						傾眠	152	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						不眠症	153	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						そう痒症	157	2	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
21503	White	1250	2000	F	53	下痢	2	19	No	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						消化不良	8	37	No	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
						悪心	21	18	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	21	8	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						嘔吐	21	18	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						食欲減退	25	20	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	28	4	No	Yes	Yes	Yes	3	YES		Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
						腹痛	28	16	No	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	34	5	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 93 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21503	White		1250	2000	F	53	食欲減退 四肢痛	44	11	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
								48	19	No	No	No	1	NO	None	Drug Permanently Discontinued	Drug Permanently Discontinued	Resolution
							静脈血栓症	52	.	No	No	No	3	YES	None	Drug Permanently Discontinued	Drug Permanently Discontinued	Ongoing
								52	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
21507	White		1250	2000	F	54	末梢性浮腫	52	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							腹痛	2	21	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	46	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	48	21	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	65	42	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	69	.	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	77	8	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	79	6	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							乳房痛	86	39	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							爪の障害	87	22	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	99	7	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	102	5	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	102	5	No	No	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	107	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	109	15	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 94 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21507	White	1250	2000	F	54	手掌・足底発赤知覚 不全症候群 爪の障害 下痢 乳房痛 脱水 貧血 貧血	109	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
							109	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
							110	14	No	Yes	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							125	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
							154	5	No	No	No		3	YES	None	None	None	Resolution
							156	3	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							158	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
21552	White	1250	2000	F	72	下痢 腸閉塞	21	7	No	Yes	Yes		3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							28	8	No	Yes	Yes		3	YES	None	None	None	Resolution
21752	White	1250	2000	M	68	下痢 菌血症	17	.	No	Yes	Yes		2	NO	None	Dose Decrease d	Dose Decrease d	Ongoing
							17	9	No	No	No		3	YES	None	Dose Interrupt ed	None	Resolution
						低マグネシウム血症 貧血 貧血 貧血 貧血	17	4	No	Yes	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							17	2	No	No	Yes		3	NO	None	None	None	Resolution
							18	6	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Resolution
							23	8	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
							30	.	No	No	Yes		2	NO	None	None	None	Ongoing
						シュードモナス性尿 路感染 末梢性浮腫 尿路感染	36	22	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							99	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
							135	12	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 95 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21752	White		1250	2000	M	68	浮腫	137	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	156	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							無力症	169	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							呼吸困難	195	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疼痛	202	4	No	No	No	3	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
22405	White		1250	2000	F	55	肺水腫	60	7	No	No	No	3	YES	None	Dose Held	Dose Held	Resolution
							腎不全	78	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
22601	White		1250	2000	F	48	悪心	6	30	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	6	7	No	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	6	3	No	No	No	1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							頭痛	6	3	No	No	No	1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							頭部損傷	6	3	No	No	No	1	NO	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution
							肺炎	6	16	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	6	30	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	6	3	No	No	No	2	YES	None	Dose Interrupted	Dose Interrupted	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 96 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22601	White	1250	2000	F	48	末梢性浮腫	6	30	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						下痢	8	2	No	No	Yes		1	NO	None	None	None	Resolution
						静脈血栓症	8	28	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						不安	8	8	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						心嚢液貯留	11	25	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						好中球減少症	25	7	No	No	No		4	NO	None	None	None	Resolution
						クロストリジウム感 染	28	8	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱性好中球減少症	28	1	No	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
23752	White	1250	2000	F	49	ざ瘡	22	117	No	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						口内炎	22	23	No	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						不眠症	22	.	.	No	No		2	NO		None	None	Ongoing
						便秘	22	65	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						健忘	42	1	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	44	23	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						疲労	66	.	No	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						インフルエンザ	71	7	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						頻脈	86	.	.	No	No		1	NO		None	None	Ongoing
						浮腫	86	22	.	No	No		1	NO		None	None	Resolution
						便秘	86	.	.	No	No		2	NO		None	None	Ongoing
						低カリウム血症	103	25	.	Yes	Yes		3	NO		None	None	Resolution
						そう痒症	107	22	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Resolution
						手掌・足底発赤知覚 不全症候群	107	.	.	Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
						胃腸炎	122	2	.	No	No		2	NO		None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 97 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Lapatinib+Capecitabine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
23752	White	1250	2000	F	49	手掌・足底発赤知覚 不全症候群 爪囲炎	128	11		Yes	Yes		2	NO		None	Dose Held	Resolution
							128	.		Yes	Yes		2	NO		None	Dose Held	Ongoing
							130	34		No	No		2	YES		None	None	Resolution
							138	.		Yes	Yes		1	NO		None	None	Ongoing
24803	White	1250	2000	F	44	回転性めまい	23	4		No	No		3	YES		None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10102 White		225			F	59	咳嗽	22	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	22	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	28	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	32	19	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腸球菌感染	32	8	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							消化不良	51	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
10108 White		216			F	67	悪心	4	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	4	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	15	30	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	15	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性浮腫	51	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	65	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							高カルシウム血症	70	24	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	107	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	107	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	107	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 99 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10108	White	216			F	67	悪心	175	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	175	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	175	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							紅斑	203	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	231	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	281	61	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	299	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚炎	299	17	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	302	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	324	20	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	352	27	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							足関節部骨折	358	84	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							開放創	378	7	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							菌血症	378	7	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	399	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板障害	441	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							甲状腺機能低下症	441	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	454	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
10151	White	292			F	62	悪寒	3	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	3	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	3	3	Yes	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							嘔吐	3	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	4	2	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	10	8	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 100 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10151	White	292			F	62	便秘	25	3	Yes				2	NO	None		Resolution
							血小板減少症	184	62	Yes				2	NO	None		Resolution
							血小板減少症	247	6	Yes				3	NO	Dose Decrease d		Resolution
							血小板減少症	252	28	Yes				2	NO	None		Resolution
							好中球減少症	279	8	Yes				2	NO	None		Resolution
							血小板減少症	286	9	Yes				2	NO	None		Resolution
							好中球減少症	307	10	Yes				3	NO	Dose Decrease d		Resolution
							血小板減少症	323	8	Yes				2	NO	None		Resolution
							血小板減少症	330	.	Yes				1	NO	Drug Permanen tly Disconti nued		Ongoing
							好中球減少症	330	15	Yes				2	NO	None		Resolution
							好中球減少症	351	15	Yes				3	NO	None		Resolution
							好中球減少症	365	8	Yes				2	NO	None		Resolution
							好中球減少症	385	44	Yes				2	NO	None		Resolution
10351	White	392.4			F	37	筋肉痛	2	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	23	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	45	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚出血	48	5	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							爪感染	72	9	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 101 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10351	White	392.4			F	37	低カリウム血症	94	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	115	156	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙攣	169	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							麦粒腫	207	25	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							そう痒症	210	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
10402	White	248.4			F	40	悪心	4	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							注入に伴う反応	4	1	Yes	No	No	1	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							咳嗽	8	159	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	8	159	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							喀血	8	4	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							尿路感染	9	18	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							肺炎	9	18	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							膿疱性皮疹	26	141	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	26	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	26	141	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	30	3	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疼痛	30	137	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							うつ病	41	126	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	41	126	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	46	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	51	2	Yes	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	53	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	72	3	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	74	93	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 102 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
10402	White	248.4			F	40	結膜炎	82	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							錯感覚	89	78	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							人格変化	98	69	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	98	69	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	143	4	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							嘔吐	143	24	Yes	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							下痢	150	17	No	No	No	3	YES	Dose Held	None	None	Resolution
							錯乱状態	150	17	No	No	No	4	YES	Dose Held	None	None	Resolution
10601	White	241.2			F	72	鼻出血	51	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	57	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							背部痛	57	7	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	64	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							体重減少	67	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
11205	Black or African American	191			F	43	腹痛	3	10	Yes			3	YES	None			Resolution
							嘔吐	3	10	Yes			2	NO	None			Resolution
							血中ブドウ糖減少	22	1	No			2	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 103 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11205	Black or African American				F	43	便秘	22	.	No				1	NO	None		Ongoing
							体重減少	32	32	No				1	NO	None		Resolution
							消化不良	39	5	Yes				2	NO	None		Resolution
							腹痛	39	5	Yes				2	NO	None		Resolution
							嘔吐	39	5	Yes				2	NO	None		Resolution
							腹痛	47	1	Yes				2	NO	None		Resolution
							嘔吐	47	1	Yes				2	NO	None		Resolution
							体重減少	64	.	No				2	NO	None		Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11205	Black or African American	191			F	43	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 疼痛	72	10	No			2	NO	None			Resolution
								72	.	No			2	NO	None			Ongoing
11356	White	230.4			F	65	嘔吐	7	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							下痢	10	11	Yes			2	NO	None			Resolution
							無力症	10	1	Yes			1	NO	None			Resolution
							鼻出血	12	9	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	13	7	Yes			3	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	13	15	Yes			2	NO	None			Resolution
							食欲減退	14	8	Yes			1	NO	None			Resolution
							無力症	15	1	Yes			2	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20	64	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	20	14	Yes			1	NO	None			Resolution
							食欲減退	27	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	28	.	No			1	NO	None			Ongoing
							舌潰瘍	29	3	No			1	NO	None			Resolution
							無力症	29	13	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 105 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11356	White	230.4			F	65	血小板減少症	34	7	Yes			2	NO	None		Resolution	
							口内乾燥	37	.	Yes			1	NO	None		Ongoing	
							血小板減少症	41	14	Yes			1	NO	None		Resolution	
							無力症	49	109	Yes			1	NO	None		Resolution	
							食欲減退	51	3	Yes			1	NO	None		Resolution	
							腹痛	51	3	Yes			1	NO	None		Resolution	
							鼻出血	52	5	Yes			1	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	55	7	Yes			3	NO	None		Resolution	
							関節痛	61	44	Yes			1	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	62	14	Yes			2	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	76	7	Yes			3	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	83	7	Yes	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Resolution
							好中球減少症	85	4	Yes			3	NO	None		Resolution	
							網膜剥離	87	11	No			2	NO	None		Resolution	
							好中球減少症	89	15	Yes			2	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	90	21	Yes			1	NO	Dose Decrease d		Resolution	
							味覚異常	96	.	Yes			1	NO	None		Ongoing	
							好中球減少症	104	21	Yes			1	NO	None		Resolution	
							鼻出血	106	31	Yes			1	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	111	14	Yes			3	NO	None		Resolution	
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	125	.	Yes			1	NO	None		Ongoing	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 106 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11356	White	230.4			F	65	血小板減少症	125	.	Yes			2	NO	Drug Permanen tly Disconti nued			Ongoing
						好中球減少症	125	14	Yes			2	NO	None				Resolution
						好中球減少症	139	36	Yes			1	NO	None				Resolution
						貧血	139	36	Yes			1	NO	None				Resolution
						咳嗽	140	.	Yes			1	NO	None				Ongoing
11551	White	241.2			F	48	感覚鈍麻	1	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						脊髄圧迫	4	.	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	8	.	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
						大腸炎	18	7	No	No	No	No	3	YES	Dose Held	None	None	Resolution
						口内乾燥	22	32	Yes	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						白血球減少症	22	11	Yes	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
						血中カリウム減少	24	9	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						血中リン減少	24	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
						下痢	25	1	No	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
						多汗症	25	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						発熱	25	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						疼痛	25	1	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
						白血球減少症	32	11	Yes	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
						不眠症	32	.	No	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 107 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11551	White	241.2			F	48	うつ病	42	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	42	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疼痛	42	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼠径ヘルニア	43	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							白血球減少症	53	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	60	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							白血球減少症	67	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							白血球減少症	74	11	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							白血球減少症	98	11	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性ニューロパチ	98	.	No	No	Yes	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	120	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							食欲減退	120	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	120	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	120	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
11809	White	327.6			F	45	悪心	2	7	Yes			2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	2	7	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	2	1	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	9	1	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	23	4	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	23	7	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	30	7	Yes			2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	44	6	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	44	3	No			1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	44	7	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	45	24	No			2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 108 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

		投与量						有害事象	因果関係			重篤 /		処置					
被験者番号	人種	T-DM1	Lap	Cap	性別	年齢	有害事象	発現日 (投与○日目)	持続 期間	T-DM1	Lap	Cap	重症度	非重篤	T-DM1	Lap	Cap	転帰	
		[mg]	[mg/day]	[mg/m2/day]															
11809	White	327.6			F	45	血小板減少症	51	5	Yes				2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	65	8	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	65	8	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	83	5	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	87	5	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	87	5	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	108	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	108	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	118	4	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	128	7	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	128	.	Yes				1	NO	None	None	None	Ongoing
							無力症	128	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	147	71	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	149	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	149	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	156	7	Yes				2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	163	.	Yes				1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	170	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	170	7	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	181	4	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	191	8	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	191	8	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							上室性頻脈	196	2	Yes	No	No		2	YES	None	None	None	Resolution
							発熱	196	1	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	212	7	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	212	7	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 109 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
11809	White	327.6			F	45	アスパラギン酸アミ	232	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							ノトランスフェラー											
							ゼ増加	232	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アラニン・アミノト											
							ランスフェラーゼ増											
							加											
							悪心	233	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	233	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							動悸	242	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	254	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	254	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	260	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							腹痛	261	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	275	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
12054	White	241.1			F	72	発熱	6	1	No			1	NO	None	None	None	Resolution
							味覚異常	8	22	No			1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	8	29	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	10	27	No			3	YES	Dose Held			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 110 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰	
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap		
12054	White	241.1			F	72	気道感染	29	8	No				2	NO	None	None	None	Resolution
							高血圧	43	.	No				1	NO	None	None	None	Ongoing
							便秘	43	8	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	70	2	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	71	36	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	78	71	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	93	10	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	102	47	No				2	NO	None	None	None	Resolution
							バチー												
							筋骨格痛	107	7	No				1	NO	None			Resolution
							発熱	112	1	No				1	NO	None			Resolution
							四肢痛	128	6	No				2	NO	None			Resolution
							筋骨格痛	135	7	No				1	NO	None			Resolution
							神経毒性	135	7	Yes				1	NO	None			Resolution
12953	White	270			F	60	背部痛	64	440	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							骨痛	106	398	No				1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	106	55	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	151	21	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	151	353	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	161	49	Yes	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							高血圧	166	6	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							血腫	171	32	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	171	5	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	171	39	Yes	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
							腎不全	171	32	No	No	No		3	YES	Dose Held	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 111 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
12953	White	270			F	60	無力症 貧血	171 177	39 33	Yes No	No No	No No	2 2	NO NO	None None		None	Resolution Resolution
13001	White	302			F	44	脱水	10	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	10	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	10	3	Yes	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							疲労	10	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							脱水	18	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	30	12	Yes	No	No	2	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	30	12	Yes	No	No	1	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							眼痛	30	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血中アルカリホスフ ァターゼ増加	30	12	Yes	No	No	1	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							発熱	30	3	Yes	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							不眠症	30	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板減少症	32	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							カンジダ症	33	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性ニューロパチ ー	68	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							呼吸困難	109	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 112 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13401	White	240			F	53	過敏症	7	1	Yes			1	YES	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
13601	White	232.2			F	47	疲労	14	15	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	14	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							不安	14	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							腹部膨満	14	36	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	14	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	18	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	37	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	49	106	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							感覚鈍麻	91	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	112	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							好中球減少症	133	3	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							限局性感染	153	6	No			2	NO	None			Resolution
							好中球減少症	169	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							胃炎	175	22	No			1	NO	None			Resolution
							悪心	240	.	No			1	NO	None	None	None	Ongoing
							好中球減少症	253	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							鼻炎	256	144	No			1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	275	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	279	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻咽頭炎	282	118	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							貧血	329	9	Yes	No	No	2	NO	None	None	Resolution	
							下痢	336	1	No	No	No	1	NO	None	None	Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 113 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13601	White	232.2			F	47	嘔吐	336	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	343	22	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	364	22	No			1	NO	None			Resolution
							筋痙縮	371	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	385	7	No			2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							胆管炎	385	7	No			3	YES	Dose Held			Resolution
							低カリウム血症	385	7	No			1	NO	Dose Held			Resolution
							敗血症	385	7	No			3	NO	Dose Held			Resolution
							嘔吐	385	7	No			2	NO	Dose Held			Resolution
							貧血	441	64	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							乳房痛	525	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							筋痙縮	595	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	595	8	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	616	36	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	637	22	No	No	No	1	NO	None			Resolution
							貧血	652	7	No	No	No	3	NO	None			Resolution
							溶血性輸血反応	652	2	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	653	6	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	679	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							胃腸出血	804	3	No	No	No	4	YES	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 114 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13601	White	232.2			F	47	頸部痛	804	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	804	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	804	1	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	805	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	832	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
13951	White	284.4			F	56	悪寒	5	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪心	5	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							咳嗽	5	7	No			1	NO	None			Resolution
							筋肉痛	5	7	Yes			2	NO	None			Resolution
							頭痛	5	7	No			1	NO	None			Resolution
							疲労	5	7	Yes			3	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	11	15	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	11	8	Yes			2	NO	None			Resolution
							悪寒	27	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪心	27	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							筋肉痛	27	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							頭痛	27	21	Yes			1	NO	None			Resolution
							発熱	27	1	Yes			1	NO	None			Resolution
							嘔吐	27	1	Yes			2	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	29	19	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	29	11	Yes			3	NO	None			Resolution
							低カリウム血症	29	19	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪寒	49	4	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪心	49	3	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 115 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤		処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap				T-DM1	Lap	Cap	
13951	White	284.4			F	56	筋肉痛	49	4	Yes				1	NO	None			Resolution
							疲労	49	3	Yes				2	NO	None			Resolution
							嘔吐	49	1	Yes				1	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	53	8	Yes				2	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	53	8	Yes				2	NO	None			Resolution
							血小板減少症	53	8	Yes				2	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	60	15	Yes				1	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	60	15	Yes				1	NO	None			Resolution
							カテーテル留置部位 そう痒感	67	8	No				1	NO	None			Resolution
							カテーテル留置部位 紅斑	67	42	No				1	NO	None			Resolution
							カテーテル留置部位 発疹	67	42	No				1	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	74	8	Yes				2	NO	None			Resolution
							血小板減少症	74	8	Yes				1	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	81	.	Yes				1	NO	None			Ongoing
							皮膚疼痛	83	7	No				3	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 116 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13951	White	284.4			F	56	蜂巣炎	83	13	No	No	No	3	YES	Dose Held			Resolution
							蜂巣炎	83	7	No			3	NO	None			Resolution
							皮膚疼痛	89	28	No			1	NO	None			Resolution
							創傷	95	22	No			1	NO	Dose Held			Resolution
							血小板減少症	109	8	Yes			1	NO	None			Resolution
							低カリウム血症	109	22	No	No	No	1	NO	None			Resolution
							高ビリルビン血症	124	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							頭痛	135	3	No			1	NO	None			Resolution
							悪寒	137	22	No			1	NO	None			Resolution
							悪心	137	22	No			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	137	8	Yes			1	NO	None			Resolution
							好中球減少症	137	8	Yes			1	NO	None			Resolution
							上気道感染	137	8	No			2	NO	None			Resolution
							不安	137	22	No			1	NO	None			Resolution
							トランスアミナーゼ 上昇	144	15	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	144	57	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	221	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							貧血	221	22	Yes			2	NO	None			Resolution
							血中アルカリホスフ ァターゼ増加	242	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							高ビリルビン血症	242	22	Yes			1	NO	None			Resolution
							貧血	242	85	Yes			1	NO	None			Resolution
							低カリウム血症	263	22	No			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 117 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
13951	White	284.4		F	56	背部痛	325	23	No				2	NO	None		Resolution	
						低カリウム血症	326	43	No				1	NO	None		Resolution	
						貧血	326	64	Yes				2	NO	None		Resolution	
						貧血	389	2	Yes				3	NO	None		Resolution	
14251	White	205.2		F	62	悪心	4	9	Yes	No	No		3	NO	None	None	None	Resolution
						肺炎	4	13	No				4	YES	None	None	None	Resolution
						落ち着きのなさ	5	12	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						頭痛	53	3	No				3	YES	None	None	None	Resolution
						気管支炎	98	8	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						落ち着きのなさ	114	.	No	No	No		2	NO	None	None	None	Ongoing
						悪心	119	3	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
14405	White	284.4		F	65	悪心	4	5	No				1	NO	None		Resolution	
						食欲減退	4	5	No				1	NO	None		Resolution	
						鼻出血	4	1	Yes				1	NO	None		Resolution	
						血小板減少症	10	105	No	No	No		2	NO	None	None	None	Resolution
						胃潰瘍	41	.	No				4	YES	None		Ongoing	
						不眠症	42	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						便秘	42	1	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						末梢性浮腫	54	70	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						末梢性ニューロパチ	72	23	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						一												
						胃炎	87	37	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						十二指腸炎	87	37	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
14801	White	208.8		F	53	悪心	3	8	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						胸痛	3	13	Yes	No	No		1	YES	None	None	None	Resolution
						口渇	3	63	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 118 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
14801	White	208.8			F	53	熱傷	3	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							粘膜乾燥	3	63	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚乾燥	3	63	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	24	57	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	24	42	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	95	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							咽頭炎	96	5	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							眼乾燥	183	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							皮膚乾燥	183	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	200	.	No			1	NO	None	None	None	Ongoing
14962	White	194.4			F	39	血小板減少症	7	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	14	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	29	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	36	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	71	14	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	189	43	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	252	84	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							不正子宮出血	297	11	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	357	85	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 119 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15151	Asian	242			F	54	悪寒	4	1	Yes	No	No	2	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							悪心	4	48	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	4	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	4	13	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	4	1	Yes	No	No	2	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							腹痛	4	48	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	12	2	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	14	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							成長障害	14	3	Yes	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	15	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							低リン酸血症	16	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							ヘモグロビン減少	21	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	21	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	22	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	51	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							腹痛	51	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
15502	Asian	291.6			F	55	浮動性めまい	48	18	No			2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	62	45	No			1	NO	None			Resolution
							浮動性めまい	65	22	No			1	NO	None			Resolution
							疲労	86	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							真菌感染	107	477	No			2	NO	None			Resolution
							咽喉刺激感	128	.	No			2	NO	None			Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 120 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15502	Asian	291.6			F	55	運動低下	128	62	No			2	NO	None		Resolution	
							浮動性めまい	128	152	No			1	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	170	8	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							パーキンソン病	190	64	Yes			1	YES	None		Resolution	
							血小板減少症	198	19	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							足部白癬	217	.	No			1	NO	None		Ongoing	
							血小板減少症	240	15	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							パーキンソン病	254	4	Yes			2	NO	Dose Held		Resolution	
							パーキンソン病	258	168	Yes			1	NO	Dose Decreased		Resolution	
							下痢	269	1	No			1	NO	None		Resolution	
							血小板減少症	279	8	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							血小板減少症	310	8	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							不眠症	317	.	Yes			1	NO	None		Ongoing	
							血小板減少症	338	8	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							血小板減少症	366	14	Yes			1	NO	Dose Held		Resolution	
							血小板減少症	401	119	Yes			1	NO	None		Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 121 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15502	Asian	291.6			F	55	パーキンソン病	426	7	Yes				2	NO	Dose Held		Resolution
							パーキンソン病	433	86	Yes				1	NO	None		Resolution
							パーキンソン病	519	13	Yes				2	NO	Dose Held		Resolution
							挫傷	519	37	No				1	NO	None		Resolution
							パーキンソン病	532	26	Yes				1	NO	None		Resolution
							血小板減少症	532	25	Yes				1	NO	None		Resolution
15505	Asian	187.2			F	52	悪心	1	519	Yes				1	NO	Infusion Rate Decrease d		Resolution
							注入に伴う反応	1	1	Yes				1	NO	Infusion Rate Decrease d		Resolution
							咳嗽	4	516	No				1	NO	None		Resolution
							鼻漏	4	516	No				1	NO	None		Resolution
							疲労	22	498	Yes				1	NO	None		Resolution
							血中クレアチニン増 加	43	22	No				1	NO	None		Resolution
							口腔咽頭痛	96	32	No				1	NO	None		Resolution
							味覚異常	127	22	Yes				1	NO	None		Resolution
							結膜炎	178	13	No				1	NO	None		Resolution
							口腔咽頭痛	207	12	No				1	NO	None		Resolution
							発熱	210	9	No				1	NO	None		Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 122 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15505	Asian	187.2			F	52	胃炎	394	4	No				3	YES	None		Resolution
							背部痛	445	22	No				1	NO	None		Resolution
							尿路感染	454	7	Yes				3	YES	None		Resolution
							腎機能障害	461	5	No				3	NO	None		Resolution
							腎機能障害	466	.	No				1	NO	None		Ongoing
15754	White	211			F	68	悪心	6	7	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							皮膚亀裂	17	115	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							高血圧	26	375	No	No	No		3	NO	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	26	7	Yes	No	No		3	NO	Dose Held	None	Resolution
							疲労	33	448	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							口内乾燥	34	.	No	No	No		1	NO	None	None	Ongoing
							医療機器閉塞	55	1	No	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							胸痛	65	386	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							眼乾燥	85	109	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							処置後感染	139	9	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	140	8	Yes	No	No		3	NO	Dose Decrease d	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	140	8	Yes	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	140	19	No	No	No		3	NO	None	None	Resolution
							心房細動	157	4	Yes	No	No		3	YES	None	None	Resolution
							駆出率減少	159	22	No	No	No		2	NO	Dose Held	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 123 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15754	White	211			F	68	胃食道逆流性疾患	165	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	172	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							回転性めまい	172	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	188	9	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							口唇腫脹	196	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口唇痛	196	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							感染	239	16	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腔分泌物	239	16	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							心房細動	242	1	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	243	23	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							皮膚亀裂	253	139	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	265	120	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	298	9	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							流涙増加	307	25	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻閉塞	323	9	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							肺臓炎	338	99	Yes	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Resolution
							腔感染	366	17	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							蜂巣炎	374	9	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							股関節部骨折	380	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	384	21	No	No	No	4	NO	None	None	None	Resolution
							急性呼吸窮迫症候群	385	20	Yes	No	No	4	YES	Drug Permanen tly Disconti nued	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 124 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15754	White	211			F	68	低カリウム血症	385	19	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血腫	392	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	394	9	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							口腔カンジダ症	395	35	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							体液貯留	395	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮腫	395	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
15902	White	345			F	38	血小板減少症	9	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高尿酸血症	30	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	72	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	72	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高尿酸血症	72	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	85	21	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	100	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高尿酸血症	105	164	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	114	316	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	114	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							肺臓炎	154	39	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	205	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	226	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	226	152	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	247	14	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 125 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15902	White	345			F	38	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	268	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中アルカリホスフ ァターゼ増加	268	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	282	21	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							高尿酸血症	302	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	310	33	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	310	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	332	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	333	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板減少症	356	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	367	18	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	370	80	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	384	66	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	398	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							インフルエンザ様疾 患	444	5	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	458	13	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	458	1	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	461	15	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							不正子宮出血	473	22	No	No	No	3	YES	Dose Held	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 126 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
15902	White	345			F	38	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	479	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	479	16	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	492	85	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	497	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	510	26	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	584	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	590	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
15903	White	216			F	50	疲労	2	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	9	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	9	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	16	51	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	16	90	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							結腸癌	56	.	No	No	No	4	YES	None	None	None	Ongoing
							悪心	15	10	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
16152	White	288			F	49	嘔吐	15	10	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	20	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 127 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16152	White	288			F	49	悪心 嘔吐	24 24	. 11	No No	No No	No No	3 3	NO YES	None None	None None	None None	Ongoing Resolution
16205	White	220			F	55	歯痛	15	.	No			2	NO	None			Ongoing
							不眠症	62	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	63	.	No			1	NO	None			Ongoing
							疲労	68	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							無力症	68	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	68	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	69	3	No			3	YES	None			Resolution
							うつ病	73	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							不安	73	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	79	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							感染	133	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
16253	White	302			F	44	頭痛	8	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							眼刺激	14	248	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	15	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	21	449	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	50	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	74	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	74	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							医療機器関連感染	106	10	No	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							嗜眠	141	77	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	164	11	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							光線過敏性反応	218	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							挫傷	218	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 128 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16253	White	302		F	44	出血性素因	218	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						皮膚色素過剰	218	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						嗜眠	218	168	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						低カリウム血症	323	22	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution	
						带状疱疹	337	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						上気道感染	427	17	Yes	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution	
						悪寒	443	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						発熱	443	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						鼻出血	460	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
						嗜眠	470	.	Yes	No	No	3	NO	Drug	None	None	Ongoing	
															Permanently Discontinued			
16255	White	237		F	29	頭痛	8	4	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						嗜眠	11	146	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						霧視	42	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						霧視	59	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						嘔吐	75	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						咳嗽	83	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						四肢不快感	103	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						注射部位血管外漏出	116	21	Yes	No	No	2	YES	Infusion Interrupted	None	None	Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 129 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16255	White	237			F	29	蜂巣炎	116	21	Yes	No	No	2	YES	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							嗜眠	157	.	Yes	No	No	2	NO	None			Ongoing
							嘔吐	178	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							眼痛	193	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻咽頭炎	284	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
16256	White	334			F	65	口唇乾燥	20	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							裂傷	25	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							裂傷	25	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口腔内痛	33	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	40	6	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							悪心	41	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	42	4	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							下痢	43	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							貧血	43	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							限局性感染	52	82	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							血小板減少症	62	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							熱傷	102	17	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							裂傷	115	19	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	118	172	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							熱感	126	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪寒	127	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	140	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 130 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16302	White	220			F	35	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	9	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							うつ病	16	38	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							ほてり	16	28	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	16	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							食欲減退	16	175	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	16	203	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	22	33	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	43	99	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							うつ病	54	22	No	No	No	3	NO	Dose Held			Resolution
							疼痛	54	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口内乾燥	141	30	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							带状疱疹	190	9	No	No	No	1	NO	Dose Held			Resolution
							味覚異常	268	21	Yes			1	NO	None			Resolution
							食欲減退	309	24	Yes			1	NO	None			Resolution
							そう痒症	421	19	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	421	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	439	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口内乾燥	439	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	471	14	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	471	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 131 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16302	White	220			F	35	敗血症	471	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							直腸出血	495	1	No			1	NO	None			Resolution
							関節痛	505	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							胸痛	526	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	526	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格系胸痛	638	.	No	No	No	1	NO	None			Ongoing
16409	White	158.4			F	60	気管支炎	30	15	No			2	NO	None			Resolution
							末梢性ニューロパチー	44	.	No			2	NO	None			Ongoing
							気管支炎	86	5	No			2	NO	Dose Held			Resolution
							気管支炎	91	12	No			3	YES	Drug Permanently Discontinued			Resolution
16458	White	352.8			F	42	悪心	1	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							発熱	85	2	No			1	NO	None			Resolution
							発熱	128	1	No			1	NO	None			Resolution
							医療機器関連感染	193	10	No			2	NO	Dose Held			Resolution
							ブドウ球菌性敗血症	217	9	No			2	YES	None			Resolution
							敗血症	230	9	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							ウイルス感染	250	8	No			2	NO	None			Resolution
							発熱	250	8	No			2	NO	None			Resolution
							鼻出血	291	.	No			1	NO	None			Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 132 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16458	White	352.8			F	42	貧血	305	9	Yes				3	NO	Dose Decrease d		Resolution
							貧血	320	.	No				3	NO	None		Ongoing
							脊椎炎	343	9	No				2	YES	None		Resolution
							脊椎炎	357	12	No				2	YES	None		Resolution
16461	White	212.4			F	53	血小板減少症	93	8	Yes				3	NO	None		Resolution
							血小板減少症	114	8	Yes				3	NO	None		Resolution
							丹毒	127	8	No				2	NO	Dose Held		Resolution
							心筋症	169	.	Yes	No	No		1	YES	None	None	Ongoing
							高血圧	177	13	No				3	NO	Dose Held		Resolution
							上気道感染	205	9	No				2	NO	None		Resolution
							丹毒	231	8	No				2	NO	Dose Held		Resolution
							丹毒	306	9	No				2	NO	None		Resolution
16465	White	280.8			F	67	口内炎	29	8	Yes				1	NO	None		Resolution
							血小板減少症	78	29	Yes				2	NO	Dose Held		Resolution
							血小板減少症	116	3	Yes				4	YES	None		Resolution
							血小板輸血	116	3	Yes				4	YES	None		Resolution
							血小板減少症	123	24	Yes				4	YES	Dose Held		Resolution
							血小板輸血	123	24	Yes				4	YES	Dose Held		Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 133 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16465	White	280.8			F	67	血小板減少症	147	34	Yes			3	NO	Drug Permanen tly Disconti nued		Resolution	
16552	White	329			F	43	悪寒	2	.	Yes			1	NO	None	None	Ongoing	
						食欲減退	2	36	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						発熱	2	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						消化不良	4	47	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						皮膚乳頭腫	4	118	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						頻脈	4	257	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						浮動性めまい	4	71	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						血圧上昇	15	.	No			1	NO	None	None	None	Ongoing	
						脱水	15	23	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						尿路感染	16	15	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						体重減少	23	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						低カリウム血症	23	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution	
						食欲減退	37	57	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						眼乾燥	51	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
						消化不良	51	63	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						末梢性ニューロパチー	62	27	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						口内乾燥	65	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						末梢性感覚ニューロパチー	88	5	Yes	No	No	3	NO	Dose Held	None	None	Resolution	

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 134 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16552	White	329			F	43	末梢性感覚ニューロ パチー	93	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性感覚ニューロ パチー	93	68	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性ニューロパチ	95	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							不眠症	108	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							消化不良	114	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	120	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	120	3	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	120	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							感染	135	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							傾眠	136	42	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙攣	142	26	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	142	35	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	161	17	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	161	38	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロ パチー	161	16	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格系胸痛	166	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							高血圧	170	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻出血	177	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性感覚ニューロ パチー	177	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							ヘルペス後神経痛	223	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							带状疱疹	223	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 135 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16552	White	329			F	43	疼痛	223	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							咳嗽	226	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							浮腫	226	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重増加	240	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							発疹	252	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							呼吸困難	261	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							低酸素症	261	29	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							頻脈	261	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
16553	White	275.4			F	39	悪寒	1	1	Yes	No	No	1	NO	Infusion Interrup ted	None	None	Resolution
							発熱	1	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	1	62	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							縮腫	5	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	7	5	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	7	6	Yes	No	No	1	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							血中アルカリホスフ ァターゼ増加	7	.	Yes	No	No	2	NO	Dose Decrease d			Ongoing
							低アルブミン血症	7	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 136 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16553	White	275.4			F	39	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	8	Yes	No	No	1	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution
							骨痛	20	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	22	3	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							口内乾燥	27	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	42	11	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	42	11	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	63	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	63	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							便秘	63	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							ほてり	83	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							食欲減退	83	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							寝汗	83	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	83	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	84	3	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	87	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	87	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							味覚異常	87	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							そう痒症	126	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	139	52	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸出血	151	2	Yes	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	154	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 137 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16553	White	275.4			F	39	悪寒	190	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
16755	White	252			F	66	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36	22	Yes	No	No	2	NO	Dose Held			Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	36	.	Yes	No	No	2	NO	Drug Permanently Discontinued			Ongoing
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65	.	Yes	No	No	2	NO	Drug Permanently Discontinued			Ongoing
							中毒性肝炎	100	129	Yes			3	YES	Drug Permanently Discontinued			Resolution
16801	Asian	316.8			F	31	疲労	4	337	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							発熱	8	2	No		No	1	YES	None	None	None	Resolution
							便秘	8	4	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							咽喉乾燥	25	22	No			1	NO	None			Resolution
							咳嗽	25	22	No			2	NO	None			Resolution
							口内乾燥	88	22	No			1	NO	None			Resolution
							筋骨格痛	130	22	No			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 138 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
16801	Asian	316.8			F	31	頸部痛	130	22	No				1	NO	None		Resolution
							抑うつ気分	130	.	No				2	NO	None		Ongoing
							悪心	173	21	Yes				1	NO	None		Resolution
							食欲減退	174	20	No				1	NO	None		Resolution
							悪心	235	8	Yes				1	NO	None		Resolution
							食欲減退	235	22	Yes				1	NO	None		Resolution
							便秘	235	22	Yes				1	NO	None		Resolution
							頭痛	319	4	No				1	NO	None		Resolution
							筋骨格系胸痛	340	.	No				1	NO	None		Ongoing
							呼吸困難	340	22	No				1	NO	None		Resolution
							乳房不快感	340	.	No				1	NO	None		Ongoing
							疲労	361	22	No				2	NO	None		Resolution
							胸痛	382	.	No				2	NO	None		Ongoing
							健忘	382	.	No				1	NO	None		Ongoing
							疲労	382	.	No				1	NO	None		Ongoing
							浮動性めまい	382	.	No				1	NO	None		Ongoing
17001	White	316.8			F	53	悪心	6	2	Yes				1	NO	None	None	Resolution
							疲労	6	2	Yes				1	NO	None	None	Resolution
							便秘	37	5	No				1	NO	None	None	Resolution
							感覚鈍麻	43	.	Yes				1	NO	None	None	Ongoing
							便秘	58	3	No				1	NO	None	None	Resolution
							頭痛	71	1	No				1	NO	None	None	Resolution
							疲労	71	.	Yes				1	NO	None	None	Ongoing
							腹痛	104	.	No				1	NO	None	None	Ongoing
							口内乾燥	113	.	Yes				2	NO	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 139 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17001	White	316.8		F	53	感染	130	14	No				2	NO	Dose Held			Resolution
						悪心	139	1	No				1	NO	None			Resolution
						嘔吐	139	1	No				1	NO	None			Resolution
						上腹部痛	180	3	No	No	No	3	NO	None			Resolution	
						皮膚潰瘍	197	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
						眼球浮腫	221	3	No			1	NO	None	None	None	Resolution	
						便秘	320	7	No	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Resolution	
						嘔吐	320	7	Yes	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Resolution	
17101	White	173		F	54	悪心	4	2	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						疲労	4	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						鼻出血	29	4	Yes			1	NO	None	None	None	Resolution	
						虫垂炎	64	28	No			3	YES	Dose Held	None	None	Resolution	
						処置後感染	78	22	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution	
17151	White	234		F	59	医療機器内血栓	126	.	No			3	NO	None	None	None	Ongoing	
						尿路感染	126	2	No	No	No	1	NO	None			Resolution	
						発疹	127	51	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						菌腫炎	178	1	No			2	NO	None			Resolution	
						インフルエンザ様疾	398	29	No			1	NO	None			Resolution	
						患												
						多幸気分	440	.	No			2	NO	None			Ongoing	
						末梢性浮腫	471	.	No			1	NO	None			Ongoing	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 140 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17151	White	234			F	59	発熱 結膜充血	495 674	2 41	No No	No No	No No	2 2	YES NO	None None	None None	None None	Resolution Resolution
17154	White	226.8			F	39	悪心 下痢 転倒 背部痛 悪心 嚥下障害 腹痛 腹痛	4 4 18 18 88 151 202 230	7 8 29 29 20 43 5 6	Yes Yes No No No No No No	No No No No No No No No	No No No No No No No No	2 2 1 1 1 1 2 2	NO NO NO NO NO NO YES YES	None None None None None None None None	None None None None None None None None	Resolution Resolution Resolution Resolution Resolution Resolution Resolution Resolution	
17156	White	216			F	48	転移部痛 疲労 幻覚 口の錯感覚 錯感覚	9 9 13 24 24	. 71 43 1 1	No No No No No	No No No No No	No No No No No	2 3 1 1 1	NO YES NO NO NO	None None None Infusion Interrupted Infusion Interrupted	None None None None None	None None None None None	Ongoing Resolution Resolution Resolution Resolution
17260	White	300			F	43	手首関節骨折 裂傷 不眠症 網膜症 疲労 悪心 消化不良	19 19 23 29 50 59 85	53 1 . . 150 6 .	No No No No Yes No Yes	No No No No No No No	No No No No No No No	4 2 1 2 2 2 1	YES NO NO NO NO NO NO	None None None None None None None	None None None None None None None	None None None None None None None	Resolution Resolution Ongoing Ongoing Resolution Resolution Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 141 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17260 White	300				F	43	悪心	104	4 Yes				1	NO	None			Resolution
							体重減少	134	. No	No	No		1	NO	None			Ongoing
							悪心	135	109 Yes				1	NO	None			Resolution
							下痢	136	1 No				1	NO	None			Resolution
							医療機器合併症	176	. No				2	NO	None			Ongoing
							疲労	199	4 Yes				1	NO	None			Resolution
							疲労	238	. Yes				2	NO	None			Ongoing
							便秘	238	86 No				1	NO	None			Resolution
							悪心	243	8 Yes				2	NO	None			Resolution
							貧血	260	43 Yes				2	NO	Dose Decrease d			Resolution
							悪心	262	4 Yes				1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	281	127 Yes				1	NO	None			Resolution
							貧血	302	106 Yes				1	NO	None			Resolution
							悪心	326	4 Yes				1	NO	None			Resolution
							悪心	352	6 Yes				1	NO	None			Resolution
17267 White	250				F	42	インフルエンザ様疾 患	4	5 Yes				1	NO	None			Resolution
							頭痛	4	5 Yes				1	NO	None			Resolution
							鼻出血	23	168 Yes				1	NO	None			Resolution
							インフルエンザ様疾 患	25	5 Yes				1	NO	None			Resolution
							頭痛	25	5 Yes				1	NO	None			Resolution
							腹部膨満	183	. No				1	NO	None			Ongoing
							過敏症	190	1 Yes				2	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 142 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17267	White	250			F	42	上気道感染	190	24	No				2	NO	None		Resolution
							鼻出血	197	1	Yes				1	NO	None		Resolution
							下痢	228	7	No				1	NO	None		Resolution
							上気道感染	232	.	No				1	NO	None		Ongoing
							心膜炎	232	2	Yes	No	No		3	YES	None		Resolution
17509	Asian	237.6			F	47	無力症	2	217	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							耳下腺炎	13	4	No	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							食欲減退	15	169	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							耳下腺炎	17	3	No	No	No		3	YES	None	None	Resolution
							悪心	20	10	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							耳下腺炎	20	3	No	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	20	199	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							下痢	21	1	Yes	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							背部痛	29	190	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							悪心	65	87	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							関節痛	65	28	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							咳嗽	81	9	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							呼吸困難	81	9	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							高血圧	148	71	No	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							左室機能不全	165	25	Yes	No	No		2	NO	Dose Held	None	Resolution
							食欲減退	184	35	Yes	No	No		2	NO	None	None	Resolution
							頭痛	189	30	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution
17617	Asian	212.4			F	54	脳浮腫	-4	18	No	No	No		1	YES	None	None	Resolution
							悪心	1	11	No	No	No		1	NO	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 143 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17617	Asian	212.4			F	54	消化不良	1	11	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	2	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	2	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	2	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	4	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低ナトリウム血症	4	4	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							口腔咽頭痛	5	18	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低リン酸血症	5	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	6	2	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							膀胱炎	9	14	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							剥脱性発疹	57	37	No			1	NO	None			Resolution
							背部痛	77	1	No			1	NO	None			Resolution
							頭痛	85	.	No			1	NO	None			Ongoing
							高脂血症	274	.	No			1	NO	None			Ongoing
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	294	.	No			1	NO	None			Ongoing
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	294	.	No			1	NO	None			Ongoing
17661	Asian	194.4			F	47	悪心	4	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	4	59	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胸部不快感	5	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	8	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	10	5	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	17	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 144 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17661	Asian	194.4			F	47	粘膜の炎症	17	34	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	17	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							胸部不快感	38	23	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	43	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	52	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							注射部位血管外漏出	52	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	54	5	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							咳嗽	56	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胸部不快感	61	5	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	63	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	71	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							骨盤痛	72	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							排尿困難	75	44	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	88	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	94	25	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	94	41	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	94	79	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							骨盤痛	100	75	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	100	19	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	117	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	117	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	135	40	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	135	20	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	155	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	169	97	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	173	79	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 145 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17661	Asian	194.4			F	47	鼻出血	202	82	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	203	36	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	239	.	Yes	No	No	1	NO	Dose Decrease d	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	252	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							そう痒症	264	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							粘膜の炎症	264	93	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	264	20	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							排尿困難	336	25	No	No	No	2	NO	None			Resolution
							筋骨格痛	346	.	No			1	NO	None			Ongoing
							疼痛	367	24	Yes	No	No	2	NO	None			Resolution
							疼痛	391	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							鼻出血	448	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							咯血	448	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							さ瘡様皮膚炎	478	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頸部痛	499	.	No			1	NO	None			Ongoing
17667	Asian	201.6			F	37	悪心	2	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	5	33	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	6	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乳房痛	11	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	18	76	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							点状出血	25	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	25	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	33	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							胸部不快感	38	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 146 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17667	Asian	201.6			F	37	筋肉痛	38	29	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻咽頭炎	38	10	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							発熱	42	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	43	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	51	14	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	51	14	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	51	4	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	52	3	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	54	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	54	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	55	39	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	56	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	67	90	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	69	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							湿性咳嗽	100	57	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻漏	100	15	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腔分泌物	118	35	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							急性副鼻腔炎	126	27	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	187	37	Yes			2	NO	Dose Decrease d			Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 147 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

		投与量					有害事象	因果関係					処置						
被験者番号	人種	T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]	性別	年齢	有害事象	発現日 (投与〇日目)	持続 期間	T-DM1	Lap	Cap	重症度	重篤 / 非重篤	T-DM1	Lap	Cap	転帰	
17667	Asian	201.6			F	37	膣感染	187	26	Yes				2	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノ トランスフェラー ゼ増加	218	48	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
							消化不良	218	.	Yes			2	NO	None			Ongoing	
							消化不良	218	.	Yes			2	NO	None			Ongoing	
							無力症	224	56	Yes			1	NO	None			Resolution	
							アスパラギン酸アミノ トランスフェラー ゼ増加	266	22	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
							アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増 加	266	22	Yes			1	NO	None			Resolution	
							鼻咽頭炎	268	8	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution	
							鼻漏	279	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
							鼻咽頭炎	304	37	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
							末梢性ニューロパチ ー	309	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
							無力症	309	.	Yes			2	NO	Dose Held			Ongoing	
17670	Asian	194.4			F	59	注入に伴う反応	2	1	Yes	No	No	1	YES	Infusion Interrupt ed	None	None	Resolution	
							咳嗽	3	140	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 148 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17670	Asian	194.4			F	59	血小板減少症	8	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	29	2	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	49	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							頭痛	49	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	52	3	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							顔面腫脹	63	18	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	70	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板減少症	73	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	80	4	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	80	4	Yes	No	No	3	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							好中球減少症	84	22	Yes	No	No	2	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							手掌・足底発赤知覚 不全症候群	129	.	Yes			2	NO	None	None	None	Ongoing
17671	Asian	190.8			F	63	呼吸困難	2	5	No			2	NO	None			Resolution
							低アルブミン血症	2	.	No			2	NO	None			Ongoing
							腹部膨満	2	.	No			1	NO	None			Ongoing
							末梢性浮腫	2	.	No			1	NO	None			Ongoing
							咳嗽	4	46	No			1	NO	None			Resolution
							呼吸困難	7	.	No			1	NO	None			Ongoing
							湿性咳嗽	12	.	No			1	NO	None			Ongoing
							筋肉痛	18	.	Yes			2	NO	None			Ongoing
							無力症	18	.	Yes			1	NO	None			Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 149 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17671	Asian	190.8		F	63	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	19	.	No				1	NO	None			Ongoing
						悪心	23	.	Yes				2	NO	None			Ongoing
						嘔吐	26	3	Yes				2	NO	None			Resolution
						食欲減退	27	.	Yes				2	NO	None			Ongoing
						胸水	31	3	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution	
						不眠症	32	.	No			2	NO	None			Ongoing	
						胸水	34	30	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution	
						疼痛	49	.	No			2	NO	None			Ongoing	
						感染	64	15	No			2	NO	None			Resolution	
						便秘	67	13	No			2	NO	None			Resolution	
						上腹部痛	74	.	No			2	NO	None			Ongoing	
						下痢	77	3	No			2	NO	None			Resolution	
						腹部不快感	79	1	No			2	NO	None			Resolution	
						胸水	83	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	
17854	White	266.4		F	35	関節痛	5	12	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
						筋肉痛	5	12	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
						嗜眠	5	52	Yes				1	NO	None	None	None	Resolution
						筋骨格系胸痛	6	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						頸部痛	6	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						骨痛	6	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						鼻乾燥	11	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing	
						関節痛	32	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						筋肉痛	32	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						そう痒性皮疹	64	55	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 150 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17854	White	266.4			F	35	末梢性ニューロパチ	83	216	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	137	43	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	151	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	151	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							発熱	164	16	No	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							悪心	172	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							流涙増加	196	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							ウイルス性上気道感	207	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							染											
							うつ病	212	.	Yes			2	NO	None			Ongoing
							不眠症	240	39	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	249	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	249	10	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							紅斑	256	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	277	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	277	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	277	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	278	20	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	278	20	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	278	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性ニューロパチ	298	44	Yes	No	No	3	NO	Dose	None	None	Resolution
							—								Decrease d			
							末梢性ニューロパチ	341	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							—											

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 151 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17854	White	266.4			F	35	関節痛	342	41	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	342	41	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	342	157	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	383	21	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							気道感染	383	21	No			1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	383	21	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻炎	383	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	425	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	426	119	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胸痛	525	15	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							痔核	525	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	525	15	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	544	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							処置による疼痛	558	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							眼痛	560	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
17855	White	302.4			F	34	悪心	23	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	23	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	27	5	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							インフルエンザ様疾 患	35	37	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	35	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上腹部痛	71	4	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	78	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							下痢	85	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	87	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							眼脂	112	16	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 152 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17855	White	302.4			F	34	副鼻腔炎 関節痛	120	-2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
								127	7	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							筋肉痛	127	7	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							筋痙縮	127	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	127	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	129	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	129	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	129	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							関節痛	143	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	148	11	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	148	11	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	148	15	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							不眠症	148	5	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	148	15	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	162	162	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嗜眠	162	162	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	204	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼓腸	236	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	240	.	Yes			1	NO	None	None	None	Ongoing
							粘膜の炎症	240	121	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 153 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17855	White	302.4			F	34	背部痛	246	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							消化不良	261	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	268	35	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	268	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							頸部痛	273	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							消化不良	282	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							排尿困難	316	3	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							腹痛	316	3	No	No	No	2	YES	None			Resolution
							筋肉痛	323	.	Yes			2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	323	64	Yes			3	NO	Dose Held			Resolution
							嗜眠	323	64	Yes			3	NO	Dose Held			Resolution
							尿路感染	334	2	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							下痢	360	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	360	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							副鼻腔炎	372	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	386	.	Yes	No	No	2	NO	None			Ongoing
							嗜眠	386	.	Yes	No	No	2	NO	None			Ongoing
							下痢	475	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							倦怠感	475	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食中毒	475	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							カンジダ症	545	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							ノロウイルス性胃腸炎	549	3	No			2	YES	None			Resolution
							月経過多	561	8	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 154 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
17855	White	302.4			F	34	月経過多	568	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
18051	White	352.8			F	66	疲労	27	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							便秘	27	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	48	.	Yes			1	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性感覚ニューロパチー	70	183	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							大腿骨骨折	148	17	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	253	25	Yes	No	No	3	NO	Infusion Interrupted	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	278	215	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							粘膜の炎症	363	16	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疼痛	379	49	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							発疹	469	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	469	14	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	493	88	Yes	No	No	2	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution
							四肢痛	498	22	Yes	No	No	2	NO	Dose Decreased	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	581	29	Yes	No	No	3	NO	Dose Held			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 155 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18051	White	352.8			F	66	末梢性感覚ニューロパチー	610	.	Yes	No	No	2	NO	Dose Decreased	None	None	Ongoing
							鼻炎	637	30	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							骨髄炎	653	77	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							尿路感染	714	16	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
18151	Not Available	290.7			F	38	下痢	4	8	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							疲労	4	.	Yes			2	NO	None			Ongoing
							抑うつ気分	4	.	No			2	NO	None			Ongoing
							悪心	5	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							インフルエンザ様疾患	6	6	Yes			2	NO	None			Resolution
							関節痛	11	.	Yes			2	NO	None			Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 156 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18151	Not Availabl e	290.7			F	38	リンパ節症	25	2	Yes				1	NO	None		Resolution
							上腹部痛	25	2	Yes				1	NO	None		Resolution
							疼痛	25	2	No				1	NO	None		Resolution
							リンパ節症	26	5	Yes				2	NO	None		Resolution
							上腹部痛	26	2	Yes				2	NO	None		Resolution
							多発性関節炎	26	4	Yes				2	NO	None		Resolution
							疼痛	26	2	Yes				2	NO	None		Resolution
							頭痛	27	3	Yes				1	NO	None		Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

		投与量						有害事象	因果関係				重篤 /		処置				
被験者番号	人種	T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]	性別	年齢	有害事象	発現日 (投与○日目)	持続 期間	T-DM1	Lap	Cap	重症度	非重篤	T-DM1	Lap	Cap	転帰	
18151	Not Availabl e	290.7			F	38	斑状出血	27	6	No				1	NO	None		Resolution	
							疼痛	27	3	Yes				3	NO	None		Resolution	
							上気道感染	34	4	Yes				2	NO	None		Resolution	
							悪心	46	4	Yes				1	NO	None		Resolution	
							嘔吐	46	4	Yes				1	NO	None		Resolution	
							带状疱疹	108	5	No	No	No		3	YES	Dose Held	None	None	Resolution
							肝臓痛	137	4	Yes				1	NO	None		Resolution	
							带状疱疹	138	3	Yes				1	NO	None		Resolution	

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18151	Not Availabl e	290.7			F	38	ウイルス性胃腸炎	196	4	No			1	NO	None			Resolution
							ヘルペス後神経痛	198	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							腱痛	198	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							トランスアミナーゼ 上昇	268	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							上気道感染	609	17	No			2	NO	None			Resolution
18407	White	237.6			F	59	便秘	1	215	No			2	NO	None			Resolution
							食欲減退	3	3	Yes			1	NO	None			Resolution
							体重減少	15	89	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪心	24	4	Yes			1	NO	None			Resolution
							浮腫	29	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							悪心	44	4	Yes			1	NO	None			Resolution
							悪心	64	15	Yes			1	NO	None			Resolution
							錯感覚	64	152	Yes			1	NO	None			Resolution
							食欲減退	64	.	No			1	NO	None			Ongoing
							無力症	78	138	Yes			1	NO	None			Resolution
							尿路感染	149	.	No			1	NO	None			Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18407	White	237.6			F	59	背部痛	190	.	No	No	No	3	YES	Dose Held			Ongoing
							歯感染	224	14	Yes	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
18551	White	340			F	35	筋骨格痛	5	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							便秘	8	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							消化不良	16	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乳房蜂巣炎	19	5	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	19	2	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	19	2	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	37	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							舌痛	37	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							粘膜の炎症	52	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	52	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							筋痙縮	101	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乳房変色	109	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							悪心	122	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	138	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乳房痛	138	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻咽頭炎	146	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	164	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	168	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							インフルエンザ	210	24	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	275	8	Yes	No	No	2	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 160 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
18551	White	340			F	35	血中ビリルビン増加	282	.	Yes	No	No	1	NO	None			Ongoing
							鼻出血	332	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							貧血	366	91	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋骨格痛	370	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							便秘	373	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							嘔吐	427	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	428	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							口渇	429	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							味覚異常	429	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							食欲減退	437	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							口腔内潰瘍形成	442	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							口内乾燥	442	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							抑うつ気分	442	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							湿疹	443	15	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							出血	443	15	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	457	7	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							軟骨損傷	457	7	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	457	.	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Ongoing
							貧血	457	8	Yes	No	No	3	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							靱帯断裂	457	7	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	460	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	460	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	462	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							関節痛	464	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 161 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

		投与量					有害事象	因果関係			重篤 /		処置					
被験者番号	人種	T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]	性別	年齢	有害事象	発現日 (投与○日目)	持続 期間	T-DM1	Lap	Cap	重症度	非重篤	T-DM1	Lap	Cap	転帰
18551	White	340			F	35	末梢性ニューロパチ	541	.	Yes	No	No	1	NO	Dose Decrease d	None	None	Ongoing
							発熱	551	3	Yes	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
								552	38	Yes	No	No	2	NO	Dose Decrease d	None	None	None
							下痢	577	2	No	No	No	1	NO	None			Resolution
								577	2	No	No	No	1	NO	None			Resolution
								590	42	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							18610	White	230		F	58	胸痛	7	7	Yes		
呼吸困難	17	7	No			1							NO	None			Resolution	
気分変化	69	21	No			1							NO	None			Resolution	
膀胱炎	85	12	No			2							NO	None			Resolution	
ヘモグロビン	118	7	No			3							NO	None			Resolution	
19551	White	284		F	71	口内乾燥							22	18	Yes	No	No	1
						脱毛症	22	.	Yes			1	NO	None	None	None	Ongoing	
						味覚異常	22	21	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						嗅覚錯誤	22	21	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						悪心	64	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						粘膜の炎症	170	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						悪心	189	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						感染	252	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						悪心	275	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						インフルエンザ	431	7	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution	
						心房細動	433	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 162 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19551	White	284			F	71	脳血管発作	437	.	No	No	No	3	YES	None	None	None	Ongoing
19653	White	252			F	63	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	9	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10	9	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	10	9	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18	42	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	18	7	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中アルカリホスファターゼ増加	24	43	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	24	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	31	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	52	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	52	15	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	59	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	66	23	Yes	No	No	4	YES	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 163 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
19653	White	252			F	63	血小板減少症	66	12	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中アルカリホスファターゼ増加	66	18	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	66	23	Yes	No	No	3	YES	Drug Permanently Discontinued	None	None	Resolution
							糖尿病	74	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							血小板減少症	77	12	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	88	41	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血中アルカリホスファターゼ増加	88	12	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血中ビリルビン増加	88	.	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Ongoing
							血中アルカリホスファターゼ増加	99	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
20753	Not Available	241			F	49	咳嗽	4	1	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	4	3	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 164 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	咳嗽	5	28	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	5	6	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	5	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	5	6	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	6	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	6	18	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	6	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 165 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	悪心	9	2	No	No	No	1	NO	None			Resolution
							嘔吐	9	2	No	No	No	1	NO	None			Resolution
							傾眠	10	9	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	10	9	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	11	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							無力症	11	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							腔分泌物	14	46	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							歯肉出血	15	18	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 166 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Availabl e	241			F	49	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	16	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増 加	16	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸管閉塞	23	4	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							嘔吐	27	2	No	No	No	2	YES	None	None	None	Resolution
							疼痛	27	2	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	30	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							乏尿	30	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	33	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 167 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	耳痛	33	43	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	33	45	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							浮動性めまい	33	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻出血	35	4	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	36	94	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							四肢痛	36	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	37	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							眼瞼浮腫	37	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	歯肉出血	38	41	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	46	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							インフルエンザ	66	5	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	74	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	75	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							乏尿	79	10	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							顔面痛	81	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頸部痛	81	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 169 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	背部痛	87	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							流涙増加	89	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							うつ病	95	24	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	96	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	96	1	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	96	20	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	129	2	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	130	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 170 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	皮膚潰瘍	132	6	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	135	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							流涙増加	136	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	158	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	158	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							嘔吐	158	1	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疼痛	159	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							倦怠感	160	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 171 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20753	Not Available	241			F	49	発熱	160	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							骨痛	180	1	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
20851	Black or African American	263			F	63	筋骨格硬直	45	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							頸部痛	64	.	No	No	No	3	NO	None	None	None	Ongoing
							病的骨折	67	.	No	No	No	3	YES	None	None	None	Ongoing
							病的骨折	173	.	No	No	No	3	YES	None	None	None	Ongoing
							術後貧血	174	7	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	176	5	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 172 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
20851	Black or African American	263			F	63	末梢性浮腫	183	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
21001	White	291.6			F	54	ざ瘡	2	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	2	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アフタ性口内炎	9	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	9	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	25	3	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							便秘	81	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	92	31	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙攣	99	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							発熱	269	2	Yes	No	No	1	YES	None	None	None	Resolution
							疲労	339	43	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上気道感染	375	4	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							粘膜の炎症	381	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	381	22	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							腹痛	381	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性感覚ニューロパチー	381	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	402	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							鼻出血	402	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							くも状母斑	445	84	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							結膜炎	528	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							上気道感染	580	8	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							医療機器関連感染	654	3	No	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 173 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islande	212.4			F	54	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	8	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	8	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							低カリウム血症	15	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	24	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	24	2	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islande	212.4			F	54	血小板数減少	29	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板数減少	71	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	71	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	86	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	134	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

		投与量					有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰	
被験者番号	人種	T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]	性別	年齢			有害事象	T-DM1	Lap			Cap	T-DM1	Lap		Cap
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islande	212.4			F	54	血小板数減少	134	49	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	137	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	146	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							白血球数増加	174	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							好中球数増加	182	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	212.4			F	54	低カリウム血症	182	9	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	197	7	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板数減少	197	15	Yes	No	No	1	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							骨髄異形成症候群	197	.	No	No	No	2	YES	Dose Held	None	None	Ongoing
							ヘモグロビン減少	203	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 177 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islande	212.4			F	54	ヘモグロビン減少	211	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板数減少	211	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							血小板数減少	218	6	Yes	No	No	3	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							血小板数減少	223	24	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							ヘモグロビン減少	225	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 178 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
21354	Native Hawaiian or Other Pacific Islande	212.4			F	54	血小板数減少	246	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
21357	White	237.6			F	48	血小板減少症	12	3	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	29	2	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	32	47	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	32	10	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							筋力低下	47	32	No			4	YES	None			Resolution
							骨痛	47	32	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
							錯乱状態	47	32	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							真菌性尿路感染	47	10	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	47	3	No			3	YES	None			Resolution
							低ナトリウム血症	47	2	No			4	YES	None			Resolution
							末梢性浮腫	47	32	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
21654	White	223			F	62	下痢	2	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							疲労	3	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							筋骨格痛	43	43	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							てんかん重積状態	131	6	No	No	No	4	YES	None	None	None	Resolution
							尿道炎	184	15	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	225	23	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
21655	White	248			F	74	脊柱管狭窄症	49	4	No	No	No	3	YES	None	None	None	Resolution
22001	White	309.6			F	51	悪心	2	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							頭痛	2	4	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 179 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	疲労	2	70	Yes	No	No	1	NO	Dose Held			Resolution
							悪寒	6	3	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							口内乾燥	6	13	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							四肢痛	6	10	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	6	3	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							背部痛	6	10	Yes			1	NO	None			Resolution
							筋肉痛	7	9	Yes			1	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	8	4	Yes	No	No	2	NO	None			Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	8	4	Yes			3	NO	None			Resolution
							血小板減少症	8	8	Yes	No	No	3	NO	None			Resolution
							鼓腸	8	8	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							鼻出血	8	1	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							腹部膨満	8	8	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	11	5	Yes			1	NO	None			Resolution
							アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	11	5	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	11	5	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 180 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	8	Yes				2	NO	None		Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15	8	Yes				2	NO	None		Resolution
							血中カリウム減少	15	8	Yes				1	NO	None		Resolution
							高血糖	15	8	Yes				1	NO	None		Resolution
							頭痛	15	57	Yes				1	NO	None		Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	43	Yes	No	No		1	NO	None		Resolution
							アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22	43	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							腹部膨満	22	6	Yes				1	NO	None		Resolution
							不眠症	25	1	Yes				1	NO	None		Resolution
							鼻出血	26	368	Yes	No	No		1	NO	None	None	Resolution
							鼻炎	29	.	Yes				1	NO	None	None	Ongoing
							口内乾燥	36	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	Ongoing
							静脈瘤	36	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	Ongoing
							便秘	43	85	Yes				1	NO	None		Resolution
							末梢性浮腫	43	15	Yes				1	NO	None		Resolution
							関節痛	46	2	Yes				1	NO	None		Resolution
							咳嗽	47	326	No				1	NO	None		Resolution
							上気道感染	47	4	Yes				2	NO	None		Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 181 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	疼痛	47	25	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発熱	49	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪寒	50	8	No			1	NO	None			Resolution
							悪心	50	22	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	50	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性ニューロパチ	50	428	Yes			1	NO	None			Resolution
							ー											
							筋骨格痛	64	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							高血糖	64	14	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低リン酸血症	64	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							背部痛	64	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ	71	29	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							ノトランスフェラー											
							ゼ増加											
							アラニン・アミノト	77	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							ランスフェラーゼ増											
							加											
							唾液腺痛	77	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							発声障害	77	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							味覚異常	77	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							頭痛	85	22	Yes			1	NO	None			Resolution
							背部痛	85	.	Yes			1	NO	None			Ongoing
							疲労	85	148	Yes	No	No	1	NO	None			Resolution
							鼻出血	85	309	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							下痢	92	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	92	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 182 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	低カリウム血症	92	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発声障害	92	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							脱毛症	97	199	Yes			1	NO	None			Resolution
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	113	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	113	218	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	113	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	113	36	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	113	6	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	118	52	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							腹部膨満	118	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							高血糖	127	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	156	35	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							しゃっくり	169	.	No			1	NO	None			Ongoing
							関節痛	169	309	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	169	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙縮	190	17	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							呼吸困難	190	43	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	190	57	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	232	36	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	232	15	Yes			2	NO	Dose Held			Resolution
							尿路感染	235	33	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							食欲減退	246	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							頭痛	246	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 183 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6		F	51	疲労	246	71	Yes				1	NO	None			Resolution
						視力障害	266	30	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	267	29	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						関節痛	267	.	Yes				1	NO	None			Ongoing
						眼そう痒症	267	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						筋痙縮	267	85	Yes				1	NO	None			Resolution
						高血糖	267	50	Yes	No			1	NO	None	None	None	Resolution
						低カリウム血症	267	29	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						頭痛	267	29	No	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						流涙増加	267	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
						高血糖	295	22	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						錯感覚	295	57	Yes	No	No		1	NO	Dose Held	None	None	Resolution
						錯感覚	295	57	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						頭痛	295	22	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						疲労	295	22	Yes	No	No		1	NO	Dose Held	None	None	Resolution
						鼻出血	295	1	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						腹痛	295	36	Yes				1	NO	None			Resolution
						悪寒	314	38	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Resolution
						咳嗽	316	57	No	No	No		1	NO	Dose Held	None	None	Resolution
											筋力低下	316	.	Yes	No	No		1

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 184 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	低アルブミン血症	316	15	No	No	No	1	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							低カリウム血症	316	15	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	316	15	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							疲労	316	15	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							浮腫	316	169	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							眼充血	330	99	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	351	43	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							眼充血	351	78	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	351	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低アルブミン血症	351	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	351	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性浮腫	351	78	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	379	36	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							尿路感染	379	36	No	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Resolution
							咳嗽	393	36	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋痙攣	393	36	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	393	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口内乾燥	393	.	Yes	No	No	1	NO	None			Ongoing
							便秘	393	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 185 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	414	15	Yes	Yes	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							高血糖	414	71	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	414	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							不眠症	414	.	Yes	Yes	Yes	2	NO	None	None	None	Ongoing
							低カリウム血症	428	57	Yes	No	Yes	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	428	57	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							悪心	449	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							咳嗽	449	64	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	449	29	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							歯肉出血	449	36	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							舌出血	449	36	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							末梢性浮腫	449	.	No	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							うつ病	477	36	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							関節痛	477	8	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							頭痛	477	.	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Ongoing
							尿路感染	477	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							発疹	477	8	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	477	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性ニューロパチー	477	.	Yes	No	No	3	NO	Drug Permanently Discontinued	None	None	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 186 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22001	White	309.6			F	51	門脈圧亢進症	512	.	Yes	No	No	2	YES	None	None	None	Ongoing
22251	Black or African American	255.6			F	37	血小板減少症	8	8	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	8	8	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	22	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	29	8	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	50	5	Yes	No	No	4	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							血小板減少症	55	16	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	71	5	Yes	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							血小板減少症	76	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	血小板減少症	92	7	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	92	9	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	106	65	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻閉	120		No	No	No	2	NO	None			Ongoing
							血小板減少症	134	22	Yes	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							口唇出血	186	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							鼻出血	186	24	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	188	2	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 188 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	低カリウム血症	190	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							疲労	194	16	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							副鼻腔炎	203	12	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							低カリウム血症	204	8	No	No	No	3	NO	None	None	None	Resolution
							好中球減少症	212	8	Yes	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							低カリウム血症	212	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性浮腫	213	34	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							筋肉痛	216	.	No	No	No	2	NO	None	None	None	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 189 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	上気道感染	218	.	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Ongoing
							浮動性めまい	218	2	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							無力症	218	30	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							膣出血	218	22	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							脱水	219	29	No	No	No	1	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸炎	226	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							胃腸炎	226	22	No	No	No	2	NO	Dose Decrease d	None	None	Resolution
							副鼻腔炎	226	22	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22251	Black or African American	255.6			F	37	カンジダ症	239	14	No	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							体重減少	246	29	No	No	No	2	NO	Dose Held	None	None	Resolution
							貧血	246	49	Yes	No	No	2	NO	None	None	None	Resolution
							代謝性脳症	328	.	Yes	No	No	5	YES	None	None	None	Ongoing
22403	White	230.4			F	67	血小板減少症	9	8	Yes			1	NO	None			Resolution
							肝毒性	71	119	Yes			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	71	7	Yes			1	NO	None			Resolution
							発疹	127	22	No			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	148	29	Yes			2	NO	None			Resolution
							血小板減少症	176	6	Yes			3	YES	None			Resolution
							腹痛	180	1	No			1	NO	None			Resolution
							血小板減少症	181	1	Yes			4	YES	None			Resolution
							血小板減少症	182	6	Yes			3	NO	None			Resolution
							血小板減少症	188	11	Yes			3	YES	Drug Permanen tly Disconti nued			Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 191 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
22403	White	230.4			F	67	肝毒性	189	10	Yes			3	YES	Drug Permanen tly Disconti nued		Resolution	
							口腔ヘルペス	195	4	No			1	NO	None		Resolution	
							多発ニューロパチー	195	.	No			2	NO	None		Ongoing	
22805	White	318			F	49	無力症	4	4	Yes	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							高熱	47	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							無力症	47	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							高熱	69	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							無力症	69	3	Yes	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							直腸出血	82	1	No	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							細菌性肺炎	110	4	No	No	No	3	YES	Dose Held	None	Resolution	
							うつ病	130	.	No	No	No	2	NO	None	None	Ongoing	
							咳嗽	141	.	No	No	No	2	NO	None	None	Ongoing	
							呼吸困難	153	7	No	No	No	1	NO	None	None	Resolution	
							体重減少	155	.	No	No	No	2	NO	None	None	Ongoing	
							呼吸困難	159	.	No	No	No	2	NO	None	None	Ongoing	
							粘膜の炎症	159	.	Yes	No	No	2	NO	None	None	Ongoing	
23801	White	208.08			F	69	接触性皮膚炎	22	4	No			1	NO	Dose Held		Resolution	
							接触性皮膚炎	25	6	No			3	YES	Dose Held		Resolution	
							尿路感染	28	24	No			1	NO	None		Resolution	

事象名: MedDRA ver. 14.1

有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算

T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Page 192 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号 人種		投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰	
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap		
23801	White	208.08			F	69	接触性皮膚炎	30	13	No				1	NO	None			Resolution
							疲労	35	8	Yes				2	NO	None			Resolution
							口内乾燥	51	22	Yes				1	NO	None			Resolution
							疲労	51	.	Yes				1	NO	None			Ongoing
							頻尿	51	.	No				1	NO	None			Ongoing
							浮動性めまい	72	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							末梢性ニューロパチ	72	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							一												
							関節痛	73	.	No	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
							体重減少	73	.	Yes	No	No		1	NO	None	None	None	Ongoing
24605	American Indian or Alaska Native	198			F	54	悪心	2	2	No				1	NO	None			Resolution
							無力症	2	3	Yes				1	NO	None			Resolution
							悪心	22	3	No				1	NO	None			Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
 Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
24605	American Indian or Alaska Native	198			F	54	無力症	22	3	No			1	NO	None			Resolution
							好中球数減少	50	5	No			1	NO	None			Resolution
							悪心	52	3	No			1	NO	None			Resolution
							無力症	55	4	No			1	NO	None			Resolution
							下痢	74	9	Yes			1	NO	None			Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
 有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
 T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
 21AUG2012 15:19

Page 194 of 195

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4370g)
Protocol(s): I04370A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量			性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係			重症度	重篤 / 非重篤	処置			転帰
		T-DM1 [mg]	Lap [mg/day]	Cap [mg/m2/day]						T-DM1	Lap	Cap			T-DM1	Lap	Cap	
24605	American Indian or Alaska Native	198			F	54	悪心	76	2	Yes				1	NO	None		Resolution
							無力症	76	3	Yes				1	NO	None		Resolution
							血小板数減少	84	.	Yes				2	NO	Dose Held		Ongoing
							大腿骨骨折	134	.	No	No	No		3	YES	Dose Held		Ongoing
24751	White	154			F	39	嘔吐	10	3	Yes	No	No		2	YES	None	None	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 14.1
有害事象発現日はランダム化日を1日目として起算
T-DM1: Trastuzumab emtansine, Lap: Lapatinib, Cap: Capecitabine

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04370a/reports/laesae_4370g_S01.out
21AUG2012 15:19

[5.3.5.3-2 表4-12を再掲]

2.7.4.8.2.2 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM4258g 試験)

表 2.7.4.8.2.2-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM4258g 試験)

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6051	Black or African American	363	F	49	痙攣	2	45 NO		3	YES	NONE	Resolution
6252	White	225	F	62	血小板減少症	1	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	1	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	8	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					便秘	8	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					浮腫	13	17 NO		1	NO	NONE	Resolution
					腹部不快感	13	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	22	36 YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	22	6 YES		1	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	59	6 YES		1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	64	43 YES		1	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	71	15 YES		2	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	85	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	92	211 YES		2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	113	22 YES		2	NO	NONE	Resolution
					腔出血	237	10 NO		1	NO	NONE	Resolution
					股関節部骨折	285	2 NO		3	YES	NONE	Resolution
					疼痛	287	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	300	3 NO		3	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	302	15 NO		3	NO	DOSE HELD	Resolution
					浮腫	302	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					高ビリルビン血症	316	. YES		2	NO	DOSE HELD	Ongoing
6302	Black or African American	353	F	59	疲労	3	81 YES		1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6302	Black or African American	353	F	59	発熱	8	5	NO		1 NO	NONE	Resolution
					単径部感染	8	14	NO		3 NO	NONE	Resolution
					単径部痛	8	15	NO		3 YES	NONE	Resolution
					処置後出血	21	1	NO		1 NO	NONE	Resolution
					貧血	28	.	YES		2 NO	NONE	Ongoing
					悪心	39	.	YES		1 NO	NONE	Ongoing
					漿液腫	40	51	NO		1 NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	47	4	YES		2 NO	DOSE HELD	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6302	Black or African American	353	F	59	悪心	50	1	YES	1	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					咽喉刺激感	50	1	YES	1	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					食欲減退	57	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					痔核	64	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血中カリウム減少	84	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	84	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					咽喉刺激感	95	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	97	2	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6302	Black or African American	353	F	59	鼻出血	97	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					感覚鈍麻	162	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					体重減少	162	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	164	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					変色便	169	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	176	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	183	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	194	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					気管支炎	210	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
6304	White	187	F	50	背部痛	1	20	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 4 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6304	White	187	F	50	悪心	2	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					乳房腫脹	3	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	3	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					嘔吐	4	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低ナトリウム血症	8	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					錯乱状態	13	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					排尿困難	13	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					頻尿	13	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	13	1	YES	2	NO	NONE	Resolution
					閉所恐怖症	13	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口渇	20	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	34	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					背部痛	34	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	34	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	42	.	NO	2	YES	DOSE HELD	Ongoing
					顔面感覚鈍麻	43	.	NO	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					脱水	44	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
6451	White	414	F	59	悪心	1	333	NO	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	1	310	YES	1	NO	NONE	Resolution
					消化不良	8	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					皮膚乾燥	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					皮膚亀裂	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋肉痛	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					四肢痛	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	15	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					落ち着きのなさ	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	22	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6451	White	414	F	59	蜂巣炎	22	13	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					外陰腔真菌感染	30	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					口腔内痛	38	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口内乾燥	51	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					流涙増加	51	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	58	264	NO	2	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	70	4	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					外陰腔真菌感染	73	6	NO	2	NO	NONE	Resolution
					口腔内痛	100	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	100	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					羞明	100	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					外陰腔不快感	107	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	128	17	NO	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					外陰腔真菌感染	135	92	NO	2	NO	NONE	Resolution
					結膜充血	226	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性ニューロパチ	226	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					—							
					嵌入爪	226	85	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	310	.	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Ongoing
6501	White	175	F	53	悪寒	1	1	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6501	White	175	F	53	悪心	1	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	1	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	1	11	YES	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	1	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	1	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	11	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	20	10	YES	3	NO	NONE	Resolution
					ぼてり	21	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					食欲減退	21	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	21	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	24	3	YES	2	NO	NONE	Resolution
					発熱	24	2	YES	3	NO	NONE	Resolution
					悪心	26	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	29	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	55	134	NO	3	NO	NONE	Resolution
					肺感染	163	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					感覚鈍麻	167	1	YES	2	NO	NONE	Resolution
					筋力低下	167	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					痙攣	185	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
6505	Asian	220	F	41	悪寒	1	4	YES	1	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6505	Asian	220	F	41	発熱	1	4	YES	1	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					四肢痛	2	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	5	4	YES	3	YES	NONE	Resolution
					咳嗽	24	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上気道感染	25	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	30	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					発疹	47	26	NO	1	NO	NONE	Resolution
6507	White	288	F	40	気管支炎	1	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	5	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	8	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	15	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	22	8	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					筋痙攣	24	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	33	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	33	39	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	35	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	35	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	35	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					発熱	35	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	35	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					視力障害	36	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					急性骨髄性白血病	43	29	NO	4	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 8 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6507	White	288	F	40	血小板減少症	43	4	YES	4	NO	NONE	Resolution
					白血球数増加	43	4	NO	4	YES	NONE	Resolution
					貧血	43	2	YES	3	NO	NONE	Resolution
6552	White	317	F	51	低カリウム血症	8	36	NO	3	NO	NONE	Resolution
					疲労	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					咳嗽	15	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	22	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					皮膚病変	22	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	36	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					悪心	43	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腎感染	43	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	57	120	NO	2	NO	NONE	Resolution
					上部消化管出血	68	4	NO	3	YES	NONE	Resolution
					味覚異常	68	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					胃炎	87	20	NO	2	NO	NONE	Resolution
					腹痛	92	57	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	106	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	113	64	NO	2	NO	NONE	Resolution
6601	White	310	F	59	錯乱状態	6	3	NO	4	YES	NONE	Resolution
					疾患進行	7	.	NO	4	YES	NONE	Ongoing
6602	White	406	F	51	悪寒	5	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	15	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					うつ病	20	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	24	5	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	24	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					肝酵素上昇	26	29	YES	4	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6602	White	406	F	51	血小板数減少	26	29	YES		4 YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
					発熱	26	2	NO		1 NO	NONE	Resolution
6701	White	258	F	59	咳嗽	11	46	NO		1 NO	NONE	Resolution
					嘔吐	14	9	YES		1 NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	22	.	YES		1 NO	NONE	Ongoing
					頻脈	30	7	NO		1 NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	36	.	NO		1 NO	NONE	Ongoing
					悪心	40	10	YES		2 NO	DOSE HELD	Resolution
					疲労	40	10	YES		3 NO	DOSE HELD	Resolution
					嘔吐	40	10	YES		2 NO	DOSE HELD	Resolution
					頻脈	47	10	NO		1 NO	NONE	Resolution
					悪心	49	8	YES		1 NO	NONE	Resolution
					視力障害	49	.	YES		1 NO	NONE	Ongoing
					疲労	49	.	YES		1 NO	NONE	Ongoing
					味覚異常	49	.	YES		2 NO	NONE	Ongoing
					浮動性めまい	54	18	NO		2 NO	NONE	Resolution
					悪心	69	.	YES		2 NO	NONE	Ongoing
					食欲不振	71	.	YES		2 NO	NONE	Ongoing
					体重減少	78	14	NO		2 NO	NONE	Resolution
					褥瘡性潰瘍	78	1	NO		2 NO	NONE	Resolution
					脱水	83	9	YES		3 YES	NONE	Resolution
6851	White	309	F	52	注入に伴う反応	1	1	YES		2 NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
 Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6851	White	309	F	52	尿路感染	1	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	7	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					舌腫脹	14	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					白斑症	14	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格系胸痛	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					下痢	48	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血中クレアチニン増 加	58	145	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	65	11	NO	2	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	95	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	112	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	118	6	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嚥下障害	156	22	NO	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	177	7	NO	2	NO	NONE	Resolution
					喀血	177	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嚥下障害	177	8	NO	3	YES	NONE	Resolution
6901	White	238	F	53	悪心	1	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					高血圧	1	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	1	85	YES	2	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	2	28	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	2	14	YES	1	NO	NONE	Resolution
					体重減少	8	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					脱水	8	1	YES	2	NO	NONE	Resolution
					皮膚乾燥	8	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	10	148	NO	2	NO	NONE	Resolution
					体重減少	22	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					骨髄炎	42	4	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
 21AUG2012 15:14

Page 11 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
6901	White	238	F	53	筋骨格系胸痛	53	3	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					体重減少	64	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					創合併症	82	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	85	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	91	58	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	101	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					一							
					感染	130	11	NO	2	NO	NONE	Resolution
					紅斑性皮疹	135	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嚥下障害	149	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔咽頭痛	153	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					感染	154	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					貧血	154	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
7052	White	249	F	60	悪心	1	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					鼻漏	1	50	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	2	384	YES	2	NO	NONE	Resolution
					不安	2	28	YES	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	7	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙攣	8	36	YES	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	8	36	YES	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	22	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					嘔吐	22	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					筋痙攣	37	182	YES	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	43	11	YES	2	NO	NONE	Resolution
					口腔ヘルペス	57	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	57	329	YES	2	NO	NONE	Resolution
					上気道感染	71	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					リンパ浮腫	99	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 12 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7052	White	249	F	60	関節痛	155	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋肉痛	155	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	183	203	YES	1	NO	NONE	Resolution
					水疱	189	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血中マグネシウム減少	190	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋痙縮	218	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					脱水	225	1	YES	2	NO	NONE	Resolution
					背部痛	281	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血中カリウム減少	301	29	YES	1	NO	NONE	Resolution
					眼瞼浮腫	344	42	YES	1	NO	NONE	Resolution
					皮膚変色	344	42	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	385	18	YES	1	NO	NONE	Resolution
					脳血管発作	402	.	NO	4	YES	NONE	Ongoing
7301	Black or African American	505.6	F	46	悪寒	1	1	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					咳嗽	7	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血栓症	8	8	NO	3	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7301	Black or African American	505.6	F	46	疲労	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					皮膚色素減少	15	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					呼吸困難	21	23	NO	2	NO	NONE	Resolution
					紅斑	21	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					嘔吐	23	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	28	3	YES	3	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	28	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					便秘	36	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					レッチング	40	4	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 14 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7301	Black or African American	505.6	F	46	創合併症	42	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					呼吸困難	43	7	NO	3	YES	NONE	Resolution
					呼吸困難	50	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
					低酸素症	50	164	NO	2	NO	NONE	Resolution
7501	White	153	F	65	頭痛	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	33	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	33	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	36	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					平衡障害	40	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					食道狭窄	78	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					体重減少	85	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					ホルネル症候群	92	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					食道狭窄	104	.	NO	4	YES	NONE	Ongoing
					肺炎	105	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					汎血球減少症	105	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					呼吸不全	108	3	NO	5	YES	NONE	Resolution
7551	White	350	F	51	疲労	2	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻炎	5	164	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪寒	22	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					上腹部痛	27	249	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7551	White	350	F	51	不眠症	44	248	NO	2	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	52	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔内潰瘍形成	53	177	YES	1	NO	NONE	Resolution
					痔核	54	32	NO	1	NO	NONE	Resolution
					足底紅斑	71	246	NO	2	NO	NONE	Resolution
					末梢性感覚ニューロ パチー	71	246	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格痛	85	145	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	131	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嚥下障害	131	143	NO	1	NO	NONE	Resolution
					感染	146	10	NO	2	NO	NONE	Resolution
					動物咬傷	146	10	NO	2	NO	NONE	Resolution
					頭位性回転性めまい	176	141	NO	2	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	176	141	NO	2	NO	NONE	Resolution
					アレルギー性鼻炎	208	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					気管支痙攣	208	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	208	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					喘鳴	208	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血腫	211	31	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路性敗血症	245	9	NO	4	YES	DOSE HELD	Resolution
					温度変化不耐症	274	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔カンジダ症	274	7	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	283	11	NO	1	NO	NONE	Resolution
					硬膜下出血	283	2	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					処置による頭痛	283	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					疼痛	283	11	NO	3	NO	NONE	Resolution
					痙攣	283	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					上気道性喘鳴	287	5	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 16 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象	持続	因果関係	重症度	重篤 /	処置	転帰	
						発現日 (投与〇日目)				期間			非重篤
7551	White	350	F	51	真菌感染 関節痛	291 404	3 .	NO NO		2 1	NO NO	NONE NONE	Resolution Ongoing
7753	White	286	F	46	咳嗽	2	14	YES		1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	2	2	YES		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	2	7	YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	5	1	YES		1	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	8	8	YES		2	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	8	1	NO		1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	20	98	YES		1	NO	NONE	Resolution
					悪心	21	6	NO		1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	21	13	YES		1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	21	13	NO		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	21	34	YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	22	1	YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	42	1	YES		1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	58	11	NO		2	NO	NONE	Resolution
					悪心	61	36	YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	61	2	YES		1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	61	36	YES		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	63	13	YES		1	NO	NONE	Resolution
					胃食道逆流性疾患	70	6	YES		2	NO	NONE	Resolution
					胸水	75	12	NO		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	82	.	YES		2	NO	NONE	Ongoing
					うつ病	95	16	NO		2	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	95	23	NO		1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	100	2	NO		1	NO	NONE	Resolution
					体重減少	103	8	NO		1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	117	.	NO		2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 17 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
 Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7753	White	286	F	46	胸水	117	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	117	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					食欲不振	117	108	NO	2	NO	NONE	Resolution
					体重減少	117	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					気胸	119	2	NO	2	YES	NONE	Resolution
7851	White	408	M	65	発熱	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	11	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	15	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	19	18	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	26	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	26	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					感染	26	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					肝毒性	26	4	YES	4	YES	NONE	Resolution
					発熱	26	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	26	4	YES	2	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	30	12	YES	2	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	36	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
7855	White	312	F	71	発熱	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	8	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					菌の知覚過敏	8	57	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	8	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					労作性呼吸困難	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	29	8	YES	3	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	29	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					関節痛	45	7	NO	3	YES	NONE	Resolution
					人工骨頭関節脱臼	47	5	NO	2	NO	NONE	Resolution
					歩行障害	51	60	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
 21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7855	White	312	F	71	便秘	64	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	64	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	82	51	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	89	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					腹痛	96	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頻尿	110	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					眼乾燥	113	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					悪寒	116	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					体温上昇	116	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					痔出血	117	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	125	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	132	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷発生の増加傾向	134	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	136	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	136	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	136	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					体温上昇	147	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鉄欠乏性貧血	155	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					脾腫	169	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					尿路感染	176	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
					痔出血	181	5	YES	3	YES	NONE	Resolution
					心房細動	182	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					直腸炎	182	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					歯肉出血	201	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					爪囲炎	204	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					無力症	204	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					腔出血	211	1	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
7855	White	312	F	71	末梢性ニューロパチ	218	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					直腸出血	225	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					くも状母斑	239	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					肺炎	247	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
8051	White	255	F	70	意識消失	3	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					錯乱状態	3	6	NO	4	YES	NONE	Resolution
					失禁	3	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上気道感染	3	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					脱毛症	3	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					無力症	3	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	3	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低アルブミン血症	6	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					高血糖	7	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	7	2	YES	3	NO	NONE	Resolution
8054	White	268	F	82	疲労	2	3	YES	2	NO	NONE	Resolution
					眼乾燥	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					食欲不振	36	13	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	62	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	79	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					浮動性めまい	79	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					血中コレステロール	85	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					増加							
					肺炎	85	13	NO	3	YES	NONE	Resolution
					不安	85	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					膀胱炎	92	20	NO	2	NO	NONE	Resolution
					肺感染	97	16	YES	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 20 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8054	White	268	F	82	成長障害	106	.	NO	4	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
					無力症	106	.	NO	4	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
8102	Black or African American	370	F	56	悪心	1	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					紅斑	8	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	15	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	22	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	22	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪寒	25	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	25	3	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8102	Black or African American	370	F	56	発熱	25	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					サンバーン	29	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	43	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	43	71	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪寒	45	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	45	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	51	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	57	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	64	2	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8102	Black or African American	370	F	56	疲労	72	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	72	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	85	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪寒	88	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	88	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	92	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	99	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	106	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	153	2	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰	
						発現日 (投与○日目)							
8102	Black or African American	370	F	56	呼吸困難	170	28	NO		1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	191	7	NO		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	193	44	NO		1	NO	NONE	Resolution
					便秘	193	19	NO		1	NO	NONE	Resolution
					悪心	236	104	NO		1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	236	7	NO		1	NO	NONE	Resolution
					倦怠感	236	7	NO		2	NO	NONE	Resolution
					熱傷	236	12	NO		2	NO	NONE	Resolution
					発熱	236	7	NO		2	NO	NONE	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8102	Black or African American	370	F	56	疲労	276	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					膀胱炎	280	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	308	6	NO	3	YES	NONE	Resolution
					鼻出血	310	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	311	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	320	20	NO	2	NO	NONE	Resolution
					高血圧	339	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	339	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	339	1	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8102	Black or African American	370	F	56	呼吸困難	358	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
8154	White	154	F	56	胸痛	1	1	YES	3	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					筋骨格系胸痛	1	1	YES	3	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					血小板減少症	1	8	YES	3	NO	NONE	Resolution
					骨痛	1	1	YES	3	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					潮紅	1	1	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 26 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8154	White	154	F	56	背部痛	1	1	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					消化不良	6	115	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	8	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	8	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					錯感覚	22	64	YES	2	NO	NONE	Resolution
					歯肉出血	22	92	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	22	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	22	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	22	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					労作性呼吸困難	22	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腔出血	27	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カルシウム血症	29	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					下痢	36	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	36	15	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					神経過敏	36	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	36	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					緑内障	36	37	NO	3	NO	NONE	Resolution
					悪心	43	57	YES	2	NO	NONE	Resolution
					不眠症	43	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					うつ病	50	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不安	50	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	50	36	NO	2	NO	NONE	Resolution
					一							
					腔出血	53	19	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8154	White	154	F	56	顎痛	57	29 NO		2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	57	57 YES		2	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	57	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					骨痛	64	22 NO		2	NO	NONE	Resolution
					低カルシウム血症	64	22 NO		1	NO	NONE	Resolution
					点状出血	64	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	64	43 NO		1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	64	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	71	22 NO		1	NO	NONE	Resolution
					悪寒	78	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					便秘	78	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	81	54 YES		1	NO	NONE	Resolution
					ほてり	85	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	85	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					下痢	92	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					視力低下	92	NO		4	NO	NONE	Ongoing
					口内乾燥	97	24 NO		1	NO	NONE	Resolution
					悪寒	99	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					菌血症	99	8 NO		3	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	99	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					低カルシウム血症	99	22 NO		1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	113	1 YES		2	NO	NONE	Resolution
					顔面感覚鈍麻	113	1 NO		2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	113	15 YES		3	NO	NONE	Resolution
					悪心	120	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	141	22 YES		3	NO	NONE	Resolution
					低カルシウム血症	141	57 NO		1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	148	8 YES		2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 28 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8154	White	154	F	56	低カリウム血症	148	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					腹部膨満	148	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					腹水	149	14 YES		3	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	155	15 YES		3	NO	NONE	Resolution
					便秘	162	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					下痢	169	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	169	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					悪心	183	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					歯肉出血	183	15 YES		1	NO	NONE	Resolution
					頻尿	183	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	190	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					皮膚乾燥	197	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					頻尿	197	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	197	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	197	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					歯肉出血	204	15 YES		2	NO	NONE	Resolution
					顔面感覚鈍麻	218	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					健忘	218	8 NO		1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	225	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					頻尿	225	15 NO		1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	225	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					失語症	231	3 NO		3	YES	NONE	Resolution
					皮膚乾燥	239	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					失語症	245	2 NO		2	NO	NONE	Resolution
					幻視	246	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					幻聴	246	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					錯乱状態	246	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					失見当識	246	. NO		1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8154	White	154	F	56	不安	246	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
8156	White	162	F	59	筋骨格系胸痛	8	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					体重減少	8	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	29	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	36	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アフタ性口内炎	51	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	51	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋肉痛	51	28	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	51	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	51	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	51	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上気道うっ血	57	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	68	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	68	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	78	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					不安	78	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	78	14	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					おくび	92	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	92	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
8157	White	246	F	46	下痢	1	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	1	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	1	56	NO	1	NO	NONE	Resolution
					霧視	1	16	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	1	35	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	9	42	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咽喉乾燥	9	21	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	9	21	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	9	8	NO	3	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8157	White	246	F	46	便秘	9	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					意識変容状態	12	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					胸水	15	8	NO	2	YES	DOSE HELD	Resolution
					ほてり	16	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	16	62	NO	1	NO	NONE	Resolution
					耳痛	16	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	16	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	16	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発声障害	16	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	16	35	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	16	62	NO	1	NO	NONE	Resolution
					一							
					労作性呼吸困難	16	20	NO	3	NO	NONE	Resolution
					胸水	29	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					限局性浮腫	29	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	29	35	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不安	29	49	NO	1	NO	NONE	Resolution
					カンジダ症	35	37	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	35	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					認知障害	37	41	NO	2	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	37	41	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	42	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					胸水	50	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	50	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					胸水	56	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	56	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	56	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					精神状態変化	56	22	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 31 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8157	White	246	F	46	聴覚過敏	56	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	56	8	NO	3	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	56	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上腹部痛	63	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	63	9	NO	2	NO	NONE	Resolution
					胸水	71	3	NO	3	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	71	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					胸水	77	23	NO	3	NO	NONE	Resolution
					筋骨格痛	85	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					呼吸困難	85	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	85	50	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	85	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					聴力低下	85	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	85	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					不安	85	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	85	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					流涙増加	85	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					腔出血	85	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					胸水	99	15	NO	3	YES	NONE	Resolution
					低カリウム血症	99	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	99	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	99	56	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	104	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腔出血	106	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	119	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					光視症	126	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					錯乱状態	126	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					難聴	126	9	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
 Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8157	White	246	F	46	発疹	126	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	126	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口腔咽頭痛	134	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					耳痛	134	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	134	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					流涙増加	134	21	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	140	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					カンジダ症	147	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	147	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	147	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					視力障害	154	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	163	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					不眠症	163	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
8159	White	206	F	64	胸水	2	3	NO	3	YES	NONE	Resolution
					深部静脈血栓症	2	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
					限局性感染	5	10	NO	2	NO	NONE	Resolution
					筋骨格系胸痛	8	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	14	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	14	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	14	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	18	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	18	5	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血栓症	23	27	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	23	27	YES	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸窮迫	26	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					頭痛	29	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					眼乾燥	42	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	42	8	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
 21AUG2012 15:14

Page 33 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8159	White	206	F	64	上気道うっ血	42	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					寝汗	42	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	42	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	42	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	44	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋緊張	46	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頸部痛	46	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	48	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹部不快感	48	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	49	9	YES	1	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	49	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					転移部痛	49	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					口内乾燥	64	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷発生の増加傾向	64	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	64	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					無力症	64	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	65	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	71	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					点状出血	71	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	71	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	78	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血栓症	90	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	99	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	106	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	124	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	124	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8351	White	271	F	57	過敏症	1	2	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					便秘	1	197	NO	2	NO	NONE	Resolution
					口内炎	5	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	8	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	17	69	NO	2	NO	NONE	Resolution
					転倒・転落	17	69	NO	2	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	50	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	50	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血中乳酸脱水素酵素 増加	50	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					口内炎	50	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					不安	50	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					不眠症	50	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性ニューロパチ ー	71	29	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	78	.	YES	2	NO	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
					筋骨格痛	85	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					粘膜の炎症	92	29	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	94	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	99	8	YES	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

Page 35 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
 Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8351	White	271	F	57	発疹	106	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					脱水	120	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					背部痛	127	5	NO	3	YES	NONE	Resolution
					発疹	134	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	141	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	141	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	141	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血管腫	153	1	NO	.	NO	NONE	Resolution
					疲労	162	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	162	9	YES	2	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	190	29	YES	2	NO	NONE	Resolution
					背部痛	205	14	NO	2	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	211	15	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
8352	White	283	F	77	尿路感染	2	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					リンパ球減少症	16	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					結膜炎	22	50	NO	1	NO	NONE	Resolution
					後天性涙道狭窄	29	106	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	50	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					白血球減少症	50	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					無症候性細菌尿	64	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	78	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疼痛	78	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					高血糖	92	172	YES	2	NO	NONE	Resolution
					発疹	113	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	120	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					そう痒症	127	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血中ビリルビン増加	163	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					ざ瘡様皮膚炎	176	134	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
 21AUG2012 15:14

Page 36 of 37

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4258g)
Protocol(s): I04258A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
8352	White	283	F	77	高血圧	176	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	197	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					抱合ビリルビン増加	197	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	218	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿中白血球	232	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	260	57	YES	3	YES	NONE	Resolution
					体重減少	330	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					うつ滞性皮膚炎	351	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04258a/reports/laesae_4258g_S01.out
21AUG2012 15:14

[5.3.5.3-2 表4-10を再掲]

2.7.4.8.2.3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM4374g 試験）

表 2.7.4.8.2.3-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（TDM4374g 試験）

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4006	White	296.6	M	64	背部痛	85	90 NO		1	NO	NONE	Resolution
					悪心	106	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					眼精疲労	106	69 NO		1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	106	69 NO		1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	127	68 YES		2	NO	NONE	Resolution
					一							
					疲労	148	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					食欲減退	194	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					消化不良	215	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					耳鳴	236	22 YES		2	NO	NONE	Resolution
					無嗅覚	236	22 YES		2	NO	NONE	Resolution
					頭痛	245	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					味覚異常	245	34 YES		1	NO	NONE	Resolution
					性腺機能低下	257	. YES		2	NO	NONE	Ongoing
					間質性肺疾患	309	6 NO		5	YES	NONE	Resolution
4026	White	222	F	46	頭痛	1	5 YES		2	NO	NONE	Resolution
					疲労	1	5 YES		1	NO	NONE	Resolution
					発熱	4	2 NO		2	NO	NONE	Resolution
					便秘	8	3 YES		1	NO	NONE	Resolution
					便秘	43	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	45	5 NO		1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格系胸痛	45	5 NO		1	NO	NONE	Resolution
					鼻咽頭炎	45	5 NO		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	50	6 YES		2	NO	NONE	Resolution
					ほてり	65	3 YES		1	NO	NONE	Resolution
					悪心	65	3 YES		2	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	65	21 YES		1	NO	NONE	Resolution
					疲労	65	. YES		2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4026	White	222	F	46	便秘	65	11	YES	1	NO	NONE	Resolution
					創合併症	94	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					創合併症	127	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					発熱	134	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					創傷感染	135	17	NO	3	YES	NONE	Resolution
					労作性呼吸困難	167	59	NO	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	225	20	YES	1	NO	NONE	Resolution
					外陰腔乾燥	302	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					便秘	316	36	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	351	71	YES	2	NO	NONE	Resolution
					頭痛	356	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格痛	435	21	NO	1	NO	NONE	Resolution
					リンパ節症	455	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					咳嗽	562	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格系胸痛	562	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					ブドウ球菌皮膚感染	577	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
4028	Black or African American	296	F	45	疲労	4	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ様疾 患	5	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					高血圧	14	155	YES	2	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ様疾 患	26	2	YES	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4028	Black or African American	296	F	45	胸痛	70	35	NO	2	NO	NONE	Resolution
					月経過多	70	313	YES	2	NO	NONE	Resolution
					鼓腸	70	232	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	130	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ ー	144	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	171	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					子宮平滑筋腫	257	126	NO	2	NO	NONE	Resolution
					貧血	280	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					疲労	291	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4028	Black or African American	296	F	45	消化不良	293	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					発熱	383	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	405	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					腔出血	411	1	NO	2	YES	NONE	Resolution
					不眠症	427	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	672	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
4076	White	239	F	46	胃食道逆流性疾患	16	443	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	29	20	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	48	122	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	169	4	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	172	195	YES	1	NO	NONE	Resolution
					腹部不快感	232	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					骨痛	244	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					大腿骨骨折	319	2	NO	2	YES	NONE	Resolution
					貧血	323	2	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4091	White	240	F	62	血中乳酸脱水素酵素 増加	8	25	YES	2	NO	NONE	Resolution
					腹痛	8	15	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					便秘	8	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					疲労	15	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	17	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					脊髄圧迫	25	16	NO	4	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
4121	White	288	F	61	頭痛	2	4	YES	2	NO	NONE	Resolution
					眼痛	9	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	9	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	30	16	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血性水泡	38	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					皮膚色素過剰	38	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					四肢痛	47	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	47	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	47	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	48	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	50	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	63	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	65	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋肉痛	67	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					筋痙攣	67	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					背部痛	67	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					不眠症	67	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	70	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					筋骨格系胸痛	113	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4121	White	288	F	61	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	120	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	120	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					眼乾燥	135	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					挫傷	135	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					霧視	135	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					貧血	170	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					転倒	180	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
4147	White	174	F	53	低血圧	1	1	YES	1	NO	INFUSION RATE DECREASED	Resolution
					発熱	5	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					四肢痛	36	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					リンパ浮腫	68	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					舌障害	69	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					舌痛	69	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					深部静脈血栓症	74	3	NO	1	YES	NONE	Resolution
					発熱	74	3	NO	2	YES	NONE	Resolution
					皮膚潰瘍	74	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					腋窩痛	74	.	NO	1	YES	NONE	Ongoing
					発熱	93	3	NO	2	YES	NONE	Resolution
					疲労	119	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	127	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
4155	Not Available	222	F	52	胆管閉塞	5	1	NO	3	YES	NONE	Resolution
4172	White	248	F	61	関節痛	2	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4172	White	248	F	61	嚥下障害	3	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	5	3 NO		2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	22	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					寝汗	22	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	26	. YES		2	NO	NONE	Ongoing
					肝酵素上昇	28	15 YES		2	NO	DOSE DECREASED	Resolution
					口内乾燥	43	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					胸膜痛	44	8 YES		1	NO	NONE	Resolution
					筋肉痛	45	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					皮膚乾燥	50	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					便秘	50	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					悪心	64	1 NO		1	NO	NONE	Resolution
					記憶障害	64	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					血尿	64	28 NO		1	NO	NONE	Resolution
					寝汗	64	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					暗点	146	. NO		1	NO	NONE	Ongoing
					下痢	146	22 NO		1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	167	22 YES		2	NO	NONE	Resolution
					—							
					末梢性ニューロパチ	189	. YES		1	NO	NONE	Ongoing
					—							
					関節痛	209	9 NO		2	NO	NONE	Resolution
					悪心	217	9 NO		2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	217	14 NO		2	NO	NONE	Resolution
					関節痛	218	30 NO		3	NO	NONE	Resolution
					脱水	222	4 NO		2	NO	NONE	Resolution
					便秘	222	5 NO		3	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 7 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4172	White	248	F	61	下痢	223	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼓腸	226	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	226	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	228	8	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					胆管閉塞	230	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	236	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	236	9	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	240	8	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					不安	240	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					胃食道逆流性疾患	241	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					悪心	248	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					関節痛	248	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
4177	Not Availabl e	364	F	48	痙攣	60	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					敗血症	160	33	NO	4	YES	DOSE HELD	Resolution
					運動失調	192	99	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	255	15	YES	2	NO	DOSE DECREASED	Resolution
					低カリウム血症	255	.	NO	1	NO	DOSE HELD	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
 Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4177	Not Availabl e	364	F	48	低マグネシウム血症	255	.	NO	1	NO	DOSE HELD	Ongoing
					貧血	255	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					交通事故	264	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					肺炎	285	4	NO	3	YES	NONE	Resolution
					尿失禁	290	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					背部痛	290	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	339	.	NO	3	NO	DOSE HELD	Ongoing
					呼吸困難	340	.	NO	3	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
					肺炎	362	22	NO	5	YES	NONE	Resolution
4179	White	340	F	34	中枢神経系壊死	9	2	NO	3	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
 21AUG2012 15:16

Page 9 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
 Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4181	White	188	F	76	悪心	1	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	INFUSION INTERRUPTED	Resolution
					嘔吐	1	1	YES	2	NO	NONE	Resolution
					便秘	7	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					腹痛	13	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					胸痛	15	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					脱水	19	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性ニューロパチ	22	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					一							
					呼吸困難	33	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					帯状疱疹	34	13	NO	3	YES	NONE	Resolution
					帯状疱疹	47	25	NO	1	NO	DOSE HELD	Resolution
					疲労	47	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					上気道感染	52	3	NO	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					肺炎	54	14	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					脱水	65	1	NO	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					ブドウ球菌感染	83	6	NO	1	YES	NONE	Resolution
					貧血	83	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					注入に伴う反応	110	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	127	9	NO	3	YES	NONE	Resolution
4183	White	312	F	59	発熱	6	6	YES	2	YES	NONE	Resolution
					低マグネシウム血症	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	52	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					好中球減少症	92	.	YES	2	NO	DOSE DECREASED	Ongoing
					蜂巣炎	111	17	NO	3	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
 21AUG2012 15:16

Page 10 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4183	White	312	F	59	口内乾燥	127	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					無力症	127	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					発声障害	131	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					悪寒	141	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	150	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					筋痙縮	159	18	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	159	.	YES	3	NO	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
					食欲減退	162	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	162	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					血液培養陽性	167	4	NO	3	YES	NONE	Resolution
					筋肉痛	183	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	183	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
4186	White	305	F	60	血小板減少症	8	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	20	7	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					白血球減少症	20	7	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					貧血	20	29	YES	1	NO	DOSE HELD	Resolution
					好中球減少症	26	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					白血球減少症	26	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	34	15	YES	3	NO	NONE	Resolution
					白血球減少症	35	14	YES	1	NO	NONE	Resolution
					気管支炎	43	337	NO	2	NO	NONE	Resolution
					下痢	44	336	YES	2	NO	NONE	Resolution
					貧血	48	332	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	56	36	YES	3	NO	NONE	Resolution
					白血球減少症	56	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	69	311	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 11 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
 Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4186	White	305	F	60	疲労	69	311	NO	1	NO	NONE	Resolution
					菌血症	75	11	NO	3	YES	NONE	Resolution
					呼吸困難	75	11	NO	2	NO	NONE	Resolution
					心拡大	75	305	NO	1	NO	NONE	Resolution
					心嚢液貯留	79	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					心房細動	79	2	YES	2	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
					頻脈	79	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	90	290	YES	2	NO	NONE	Resolution
					白血球減少症	90	290	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	91	289	YES	4	NO	NONE	Resolution
					心雑音	91	289	NO	1	NO	NONE	Resolution
					乳房浮腫	91	289	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	91	289	NO	1	NO	NONE	Resolution
4217	Asian	188	F	40	上腹部痛	2	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					肝機能検査異常	22	22	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					血小板減少症	50	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	50	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					肝機能検査異常	64	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	88	1	YES	3	NO	NONE	Resolution
4242	White	198	F	50	咳嗽	2	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					傾眠	2	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					疲労	2	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					胃食道逆流性疾患	3	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	12	1	YES	1	YES	NONE	Resolution
					腹痛	12	9	NO	3	YES	NONE	Resolution
					嘔吐	12	1	YES	2	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
 21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4242	White	198	F	50	呼吸困難	14	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					不安	16	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					高血圧	18	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					腹痛	21	12	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	28	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	28	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	29	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	29	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					腹痛	33	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
4262	White	279	F	66	血中クレアチニン増 加	51	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
					錯乱状態	51	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
					水分過負荷	61	7	NO	2	YES	NONE	Resolution
					肝機能異常	72	9	YES	5	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
4276	White	205	F	58	下痢	-7	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	-6	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	-6	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	169	7	NO	4	YES	NONE	Resolution
4286	White	180	F	43	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	1	.	YES	3	NO	DOSE HELD	Ongoing
					悪心	1	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	1	8	NO	4	NO	NONE	Resolution
					細菌検査	2	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					脊髄圧迫	2	9	NO	4	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 13 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4286	White	180	F	43	脱水	2	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	3	26	YES	1	NO	NONE	Resolution
					不安	3	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	5	3	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	5	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	7	2	YES	3	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	7	9	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	8	28	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	15	14	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					鼻出血	15	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	22	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	28	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	28	.	YES	3	NO	NONE	Ongoing
4288	White	400	F	37	ヘモグロビン減少	-18	70	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4288	White	400	F	37	疲労	3	148	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	4	105	YES	1	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	4	105	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	10	160	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	10	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板数減少	10	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血中アルカリホスフ ァターゼ増加	10	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					リンパ管腫	24	194	NO	1	NO	NONE	Resolution
					リンパ管腫	24	194	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節硬直	24	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	24	64	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	24	64	YES	1	NO	NONE	Resolution
					動悸	24	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					労作性呼吸困難	24	64	NO	1	NO	NONE	Resolution
					耳鳴	25	42	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	31	40	YES	2	NO	NONE	Resolution
					低アルブミン血症	31	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	31	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発熱	45	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	45	106	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	46	273	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	52	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	64	10	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 15 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4288	White	400	F	37	ほてり	66	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	66	43	NO	1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	73	13	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	73	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					ヘモグロビン減少	85	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	85	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	94	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					レンサ球菌性咽頭炎	94	4	NO	2	YES	NONE	Resolution
					血小板減少症	94	13	YES	1	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	108	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	114	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	114	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血便排泄	114	16		1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	114	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	126	67	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	126	25	NO	1	NO	NONE	Resolution
					—							
					末梢性ニューロパチ	126	67	NO	1	NO	NONE	Resolution
					—							
					アスパラギン酸アミ	169	10	YES	2	NO	NONE	Resolution
					ノトランスフェラー							
					ゼ増加							
					アスパラギン酸アミ	178	13	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ノトランスフェラー							
					ゼ増加							
					活性化部分トロンボ	185	13	YES	1	NO	NONE	Resolution
					プラスチン時間延長							

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4288	White	400	F	37	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	190	10	YES	2	NO	NONE	Resolution
					多発ニューロパチー	192	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	192	23	YES	1	NO	NONE	Resolution
					活性化部分トロンボ	197	6	YES	2	NO	NONE	Resolution
					プラスチン時間延長							
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	199	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					活性化部分トロンボ	202	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					プラスチン時間延長							
					四肢痛	214	42	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	214	42	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	220	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					血小板数減少	220	36	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血中アルカリホスファターゼ増加	255	20	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	255	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	276	43	YES	2	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ様疾患	303	6	NO	3	YES	NONE	Resolution
					カテーテル留置部位発疹	303	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
					リンパ浮腫	303	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					蜂巣炎	303	13	NO	3	YES	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4288	White	400	F	37	疲労	318	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
4301	White	226	F	55	疲労	29	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					気胸	73	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					胸水	73	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					呼吸困難	73	2	NO	3	NO	NONE	Resolution
					皮下気腫	73	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
4321	White	301	F	49	蜂巣炎	43	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
					発熱	44	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	46	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
4326	White	322.4	F	61	便秘	1	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					食欲減退	5	5	NO	1	NO	NONE	Resolution
					肝毒性	8	.	YES	3	NO	DOSE DECREASED	Ongoing
					血小板減少症	8	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					血中アルカリホスフ ァターゼ増加	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血中カリウム減少	8	.	YES	3	NO	NONE	Ongoing
					血中クレアチニン増 加	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血中ブドウ糖増加	8	.	NO	3	NO	NONE	Ongoing
					発熱	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疼痛	8	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上腹部痛	13	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					そう痒症	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					丘疹性皮疹	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					骨痛	22	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					心雑音	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					振戦	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 18 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4326	White	322.4	F	61	動悸	22	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					四肢痛	32	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	43	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					消化不良	43	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	43	.	YES	3	NO	NONE	Ongoing
					排尿困難	47	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性ニューロパチ	50	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					一							
					低アルブミン血症	61	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	64	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					肺炎	71	9	YES	3	YES	NONE	Resolution
					鼻出血	71	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					真菌感染	82	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					腔出血	82	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疼痛	87	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					急性胆嚢炎	128	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
4339	White	430	F	49	注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					胆石症	3	8	NO	3	NO	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
					膵炎	3	8	NO	3	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
					アスパラギン酸アミ	6	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ノトランスフェラー							
					ゼ増加							
					血小板減少症	6	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	8	3	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
 Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4339	White	430	F	49	過敏症	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					感覚鈍麻	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					不眠症	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
4366	White	240	F	49	低ナトリウム血症	-2	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	1	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性浮腫	1	43	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	7	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	7	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	7	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血中アルカリホスフ ァターゼ増加	7	65	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低アルブミン血症	7	44	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	7	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	7	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					失神寸前の状態	8	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	20	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	20	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					高血糖	20	31	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	22	190	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
 21AUG2012 15:16

Page 20 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4366	White	240	F	49	咳嗽	22	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	22	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	43	22	YES	2	NO	NONE	Resolution
					百日咳	61	25	NO	2	NO	NONE	Resolution
					骨盤痛	64	96	YES	1	NO	NONE	Resolution
					蛋白尿	64	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					背部痛	64	96	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頻尿	64	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					霧視	71	99	YES	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	85	106	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	85	85	YES	1	NO	NONE	Resolution
					—							
					血中アルカリホスフ	92	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					ァターゼ増加							
					咳嗽	127	106	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	127	106	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	148	85	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	169	22	YES	2	NO	NONE	Resolution
					—							
					関節痛	190	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性ニューロパチ	190	148	YES	1	NO	NONE	Resolution
					—							
					百日咳	232	126	NO	1	NO	NONE	Resolution
					毛包炎	249	5	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	273	21	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋攣縮	274	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					認知障害	274	43	YES	1	NO	NONE	Resolution
					失神	275	21	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Page 21 of 28

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4366	White	240	F	49	呼吸困難	295	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	295	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					尿失禁	316	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					そう痒症	337	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					口 of 感覚鈍麻	337	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	337	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					—							
					咳嗽	357	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					咳嗽	357	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					手掌・足底発赤知覚	357	23	YES	1	NO	NONE	Resolution
					不全症候群							
					全身性そう痒症	357	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					注入に伴う反応	357	23	YES	2	NO	NONE	Resolution
					発疹	357	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					うつ病	379	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	379	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					便秘	379	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ウイルス性胃腸炎	388	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					腹痛	388	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	390	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
4372	White	187	F	75	注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	43	141	YES	2	NO	NONE	Resolution
					発熱	44	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					胸部不快感	50	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					赤血球数減少	134	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					体内異物	136	48	NO	3	YES	NONE	Resolution
4391	White	221	F	62	带状疱疹	78	50	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	148	15	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4391	White	221	F	62	血小板減少症	190	7	YES	3	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	197	14	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					基底細胞癌	211	1	NO	3	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	211	7	YES	3	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	218	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					敗血症	257	20	NO	4	YES	NONE	Resolution
4396	Asian	256	F	60	歯瘻	-7	491	NO	2	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	1	210	NO	2	NO	NONE	Resolution
					眼痛	1	231	YES	1	NO	NONE	Resolution
					口腔内痛	1	253	NO	1	NO	NONE	Resolution
					骨壊死	1	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					注入に伴う反応	1	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					低アルブミン血症	1	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	3	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	8	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血中アルカリホスフ ァターゼ増加	8	36	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口腔カンジダ症	8	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					高血糖	8	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	8	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					流涙増加	8	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口内乾燥	11	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	17	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4396	Asian	256	F	60	蕁麻疹	22	1	YES	1	NO	INFUSION RATE DECREASED	Resolution
					感染	26	228	NO	2	NO	NONE	Resolution
					低アルブミン血症	29	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	29	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カルシウム血症	29	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					高血糖	43	11	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	53	19	YES	1	NO	NONE	Resolution
					爪の障害	74	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	92	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	106	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血中鉄減少	106	196	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	127	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋肉痛	127	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					高血糖	148	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					口腔瘻	155	99	NO	1	NO	NONE	Resolution
					瘻孔分泌物	155	99	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	190	122	YES	1	NO	NONE	Resolution
					白血球数減少	190	21	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	196	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					ヘモグロビン減少	210	86	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	228	94	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	228	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	238	58	YES	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	238	16	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4396	Asian	256	F	60	鼻出血	249	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					白血球数減少	295	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	301	21	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板数減少	301	149	YES	1	NO	NONE	Resolution
					白血球数減少	321	9	YES	1	NO	NONE	Resolution
					毛包炎	323	106	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	329	16	YES	1	NO	NONE	Resolution
					眼瞼痙攣	332	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔内痛	366	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	372	57	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	372	57	YES	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	383	11	NO	2	NO	NONE	Resolution
					白血球数減少	386	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					高血糖	393	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	393	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					白血球数減少	407	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	413	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					尿中血陽性	428	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性感覚ニューロ パチー	428	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象	持続	因果関係	重症度	重篤 /	処置	転帰		
						発現日 (投与〇日目)				非重篤				
4396	Asian	256	F	60	高血糖	434	14	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					発疹	449	36	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					アスパラギン酸アミ	455	30	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					ノトランスフェラー									
					ゼ増加									
					血小板数減少	455	93	YES		1	NO	NONE	Resolution	
					白血球数減少	484	64	YES		1	NO	NONE	Resolution	
					アスパラギン酸アミ	490	37	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					ノトランスフェラー									
					ゼ増加									
					副鼻腔炎	519	7	NO		2	NO	NONE	Resolution	
					筋骨格痛	568	.	NO		1	NO	NONE	Ongoing	
					血小板数減少	568	.	YES		1	NO	NONE	Ongoing	
					白血球数減少	589	7	YES		1	NO	NONE	Resolution	
					アレルギー性鼻炎	592	.	NO		1	NO	NONE	Ongoing	
					アスパラギン酸アミ	595	16	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					ノトランスフェラー									
					ゼ増加									
					低カリウム血症	595	16	NO		1	NO	NONE	Resolution	
					白血球数減少	610	22	YES		1	NO	NONE	Resolution	
					アスパラギン酸アミ	615	70	NO		1	NO	NONE	Resolution	
ノトランスフェラー														
ゼ増加														
副鼻腔炎	649	36	NO		1	NO	NONE	Resolution						
白血球減少症	666	19	NO		1	NO	NONE	Resolution						
白血球減少症	733	.	YES		1	NO	NONE	Ongoing						

事象名: MedDRA ver. 14.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4436	Black or African American	356	F	47	注入に伴う反応	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					胸痛	8	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
					傾眠	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					白血球増加症	8	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					蜂巣炎	8	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					腋窩痛	8	.	NO	3	YES	NONE	Ongoing
					リンパ浮腫	17	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					リンパ浮腫	21	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					開放創	21	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM4374g)
Protocol(s): I04374B Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Trastuzumab emtansine

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
4436	Black or African American	356	F	47	口内乾燥	27	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					尿意切迫 頻尿	27 27	. .	NO NO	1 1	NO NO	NONE NONE	Ongoing Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 14.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i04374b/reports/laesae_4374g_S01.out
21AUG2012 15:16

[5.3.5.3-2 表4-11を再掲]

2.7.4.8.2.4 重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22997試験）

表 2.7.4.8.2.4-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22997試験）

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (JO22997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205739/0168	JAPANESE	192.6	F	58	悪心	2	8	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	2	6	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						上肢骨折	18	.	UNRELATED	2	YES	NONE	UNRESOLVED
						悪心	22	5	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	22	5	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205797/0173	JAPANESE	139.0	F	57	悪寒	1	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						悪心	1	34	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						多汗症	1	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						頭痛	2	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						口内炎	12	4	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発疹	12	3	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						歯肉出血	50	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	117	3	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						食道潰瘍	129	23	UNRELATED	3	YES	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						腹痛	162	3	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205799/0165	JAPANESE	172.4	F	43	爪痛	207	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						浮動性めまい	208	12	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	1	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						肝機能異常	3	.	POSSIBLE	4	YES	NONE	UNRESOLVED
						急性呼吸窮迫症候群	3	5	PROBABLE	4	YES	DISCONTINUED	RESO - NO SEQUEL
						ストレス心筋症	4	.	REMOTE	3	YES	NONE	UNRESOLVED
						血小板数減少	4	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						高血圧	5	.	UNRELATED	3	NO	NONE	UNRESOLVED
						血中リン減少	9	2	UNRELATED	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						眼乾燥	10	4	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名：MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 1 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205799/0165	JAPANESE	172.4	F	43	不眠症	14	2	UNRELATED	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205802/0107	JAPANESE	244.1	F	39	口内乾燥	1	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						発熱	4	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						口内炎	6	5	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						浮動性めまい	14	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						末梢性感覚ニューロ	15	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						パチー							
						ざ瘡様皮膚炎	18	40	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	23	4	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						疲労	23	26	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						上腹部痛	26	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						潮紅	27	3	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						口内炎	28	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						浮動性めまい	42	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	44	19	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						副鼻腔炎	44	8	POSSIBLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						口内炎	46	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	47	11	PROBABLE	3	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						挫傷	51	21	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						脳浮腫	51	13	PROBABLE	3	YES	DISCONTINUED	RESOLVING
						便秘	54	2	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205802/0108	JAPANESE	192.6	F	43	腹部膨満	1	53	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						食欲減退	2	11	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						疲労	2	34	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	2	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED

事象名 : MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 2 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205802/0108	JAPANESE	192.6	F	43	末梢性感覚ニューロ パチー	2	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						発熱	3	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	7	16	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	7	16	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	7	9	PROBABLE	4	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						下痢	8	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						結膜炎	9	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						結膜炎	25	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	29	22	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						食欲減退	51	8	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						頭痛	52	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						血小板数減少	53	11	PROBABLE	4	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						脳出血	53	.	PROBABLE	4	YES	NONE	UNRESOLVED
	205802/0109	JAPANESE	163.8	F	60	悪心	71	9	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						傾眠	71	8	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						病的骨折	71	.	UNRELATED	3	YES	DISCONTINUED	UNRESOLVED
						貧血	71	.	UNRELATED	3	NO	DISCONTINUED	UNRESOLVED
						便秘	73	.	UNRELATED	1	NO	NONE	UNRESOLVED

事象名: MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 3 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): J22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205802/0109	JAPANESE	163.8	F	60	低アルブミン血症	86	.	UNRELATED	3	NO	DISCONTINUED	UNRESOLVED
						末梢性浮腫	87	.	UNRELATED	2	NO	DISCONTINUED	UNRESOLVED
						食欲減退	88	.	UNRELATED	2	NO	NONE	UNRESOLVED
						尿路感染	92	.	UNRELATED	2	NO	NONE	UNRESOLVED
						不眠症	102	.	UNRELATED	2	NO	NONE	UNRESOLVED
	205802/0112	JAPANESE	197.3	F	51	関節痛	2	6	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						背部痛	5	17	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻咽頭炎	13	7	UNRELATED	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	26	2	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						疼痛	26	18	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						肺塞栓症	27	.	PROBABLE	3	YES	DOSAGE MODIFIED	UNRESOLVED
						肛門出血	33	10	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	35	20	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						傾眠	51	.	UNRELATED	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						上腕骨骨折	57	.	UNRELATED	2	YES	DOSAGE MODIFIED	UNRESOLVED
	205802/0127	JAPANESE	234.4	F	62	血圧上昇	1	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	1	7	PROBABLE	2	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	1	7	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						頻脈	1	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	2	7	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						嗅覚錯誤	2	10	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	6	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						眼の異常感	10	6	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	22	5	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	22	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名 : MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 4 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205802/0127	JAPANESE	234.4	F	62	腹部不快感	23	6	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	43	7	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	43	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						傾眠	66	14	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						口内炎	66	21	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	70	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						頻尿	79	2	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	89	6	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	92	22	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	113	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	119	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻咽頭炎	127	20	UNRELATED	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						口内炎	131	6	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	149	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻漏	151	8	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						味覚異常	152	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						血小板数減少	155	22	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						眼の異常感	156	6	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	183	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	189	2	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻漏	189	17	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	190	183	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						血尿	193	26	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	196	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	197	2	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名: MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 5 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205802/0127	JAPANESE	234.4	F	62	悪心	218	5	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻漏	220	10	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血尿	229	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血尿	245	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻漏	256	6	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						歯肉出血	267	2	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	296	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血尿	313	3	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	319	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻咽頭炎	327	53	UNRELATED	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						血尿	331	35	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	344	4	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	372	3	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	373	12	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	379	.	PROBABLE	1	NO	DOSAGE MODIFIED	UNRESOLVED
						皮下出血	383	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
	205805/0132	JAPANESE	203.8	F	36	悪寒	1	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						筋骨格痛	1	5	POSSIBLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						末梢性感覚ニューロ パチー	11	65	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	13	.	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	UNRESOLVED

事象名: MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 6 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205805/0132	JAPANESE	203.8	F	36	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	13	.	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	UNRESOLVED
						鼻咽頭炎	17	12	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	25	5	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	26	25	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	46	3	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	67	30	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						頭痛	68	4	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻出血	114	5	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						好中球数減少	118	24	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						好中球数減少	148	36	PROBABLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						血中ビリルビン増加	169	8	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						薬物過敏症	169	2	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪寒	176	2	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	176	2	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血中ビリルビン増加	196	9	PROBABLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	206	2	REMOTE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	206	15	REMOTE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						上腹部痛	206	3	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	206	7	REMOTE	2	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						嘔吐	206	2	REMOTE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						背部痛	207	13	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発疹	207	2	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						悪心	209	2	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名: MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 7 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205805/0132	JAPANESE	203.8	F	36	血中ビリルビン増加	236	.	PROBABLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
	205827/0156	JAPANESE	153	F	63	末梢性感覚ニューロ パチー 便秘	15 26	.	PROBABLE REMOTE	3 2	YES NO	DISCONTINUED NONE	UNRESOLVED UNRESOLVED
	205831/0131	JAPANESE	159.5	F	49	発熱	4	4	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						肺炎	7	15	UNRELATED	3	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	24	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血小板数減少	29	358	PROBABLE	3	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						発熱	129	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	134	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						皮膚感染	169	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						体重減少	217	37	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						体重減少	259	16	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						体重減少	281	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						皮下出血	290	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						発熱	319	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻咽頭炎	364	5	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205831/0153	JAPANESE	173.2	F	56	悪心	3	.	UNRELATED	2	NO	NONE	UNRESOLVED
						嘔吐	3	.	UNRELATED	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						精神状態変化	7	5	UNRELATED	1	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						傾眠	19	.	UNRELATED	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						譫妄	22	.	UNRELATED	2	NO	NONE	UNRESOLVED
	205834/0123	JAPANESE	249.1	F	50	紅斑	1	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						薬物過敏症	22	1	POSSIBLE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						傾眠	31	13	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名: MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 8 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): J22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205834/0123	JAPANESE	249.1	F	50	便秘	31	22	UNRELATED	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL UNRESOLVED
						末梢性ニューロパチ	58	.	POSSIBLE	1	NO	NONE	
						網膜剥離	83	104	UNRELATED	3	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						網膜変性	87	100	UNRELATED	3	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						造影剤アレルギー	157	1	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						造影剤アレルギー	199	3	UNRELATED	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						血中ビリルビン増加	283	83	PROBABLE	2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						靱帯捻挫	341	48	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205834/0130	JAPANESE	159.1	F	65	便秘	342	33	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						擦過傷	18	5	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						転倒	67	1	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						関節痛	69	16	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						筋骨格痛	85	.	UNRELATED	1	NO	NONE	UNRESOLVED
						眼乾燥	92	168	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						四肢痛	92	176	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
	205834/0136	JAPANESE	171.4	F	64	下痢	256	3	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						食欲減退	256	3	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						鼻咽頭炎	256	3	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						嘔吐	256	1	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						倦怠感	282	2	REMOTE	2	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						食欲減退	282	2	POSSIBLE	3	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	282	2	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						大腿骨頸部骨折	283	.	UNRELATED	3	YES	DISCONTINUED	UNRESOLVED
						埋込み部位紅斑	17	45	UNRELATED	1	YES	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名 : MedDRA/J ver14.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

Page 9 of 10

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (J022997)
Protocol(s): I22997A Analysis: All Population

投与群	施設番号/ 被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
R05304020	205834/0136	JAPANESE	171.4	F	64	全身性そう痒症	45	26	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						埋込み部位そう痒感	58	7	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						埋込み部位疼痛	58	35	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						埋込み部位血腫	67	26	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						裂肛	105	44	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						好中球数減少	113	28	POSSIBLE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						肺感染	138	25	REMOTE	2	NO	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL
						筋骨格硬直	155	15	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						接触性皮膚炎	162	2	UNRELATED	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
						発熱	186	6	REMOTE	1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名：MedDRA/J ver14.1
有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22997/laesae_22997.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22997a/reports/laesae_22997_AA.out
25APR2012 10:01

[5.3.5.2-3 表16.2.7-11を再掲]

2.7.4.8.2.5 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM3569g 試験)

表 2.7.4.8.2.5-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (TDM3569g 試験)

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5001	BLACK	28	F	50	頻脈	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	8	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					胸痛	15	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	15	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					末梢性ニューロパチ	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					—							
					食欲不振	32	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					体重減少	36	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					眼痛	43	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					気道感染	43	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
5009	WHITE	180	F	64	注入に伴う反応	1	1	YES	2	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					腹痛	1	19	YES	1	NO	NONE	Resolution
					四肢痛	4	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					錯乱状態	7	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					単径部痛	12	45	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格痛	33	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					四肢痛	33	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					上腕骨骨折	39	.	NO	2	YES	NONE	Ongoing
					脳出血	39	5	NO	2	YES	NONE	Resolution
					痙攣	40	4	NO	2	NO	NONE	Resolution
					頻尿	51	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					—							
					—							
5201	HISPANIC	33.16	F	47	悪心	1	3	YES	1	NO	NONE	Resolution
					レッチング	20	38	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	20	38	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
 Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5201	HISPANIC	33.16	F	47	側腹部痛	20	17	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	22	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腎結石症	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					側腹部痛	36	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					胸水	56	3	NO	2	NO	NONE	Resolution
					側腹部痛	57	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					胸水	59	20	NO	3	YES	NONE	Resolution
5204	HISPANIC	385.3	F	54	悪心	8	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					トランスアミナーゼ 上昇	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					関節痛	15	9	YES	1	NO	NONE	Resolution
					筋肉痛	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					末梢性浮腫	30	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血中乳酸脱水素酵素 増加	37	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					咳嗽	38	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					高血圧	44	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	51	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	65	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋肉痛	65	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	65	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					脱毛症	72	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					低カリウム血症	72	36	YES	1	NO	NONE	Resolution
					消化不良	76	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					過敏症	80	56	NO	1	NO	NONE	Resolution
					耳痛	91	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発疹	121	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低マグネシウム血症	149	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
 21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5204	HISPANIC	385.3	F	54	尿路感染	149	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					ウイルス性上気道感 染	150	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	170	28	NO	2	NO	NONE	Resolution
					便秘	170	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	171	4	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	177	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	177	49	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	191	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	198	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					関節痛	198	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	212	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	219	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	226	15	YES	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5204	HISPANIC	385.3	F	54	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	234	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	240	21	YES	1	NO	NONE	Resolution
					痙攣	242	7	NO	3	YES	NONE	Resolution
5205	HISPANIC	403.6	F	42	血小板減少症	5	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					頭痛	5	18	NO	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	6	2	YES	3	NO	NONE	Resolution
					構語障害	6	3	NO	2	YES	NONE	Resolution
					無力症	6	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	7	2	YES	4	NO	DRUG	Resolution
											PERMANENTLY DISCONTINUED	
					血小板減少症	8	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					浮動性めまい	15	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹部不快感	15	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					易刺激性	22	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					顔面浮腫	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					体液貯留	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					脱毛症	36	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
5208	WHITE	225	F	63	悪心	3	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	8	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	29	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	50	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血中乳酸脱水素酵素増加	50	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Page 4 of 18

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量 [mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5208	WHITE	225	F	63	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	57	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	57	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	71	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	99	35	YES	1	NO	NONE	Resolution
					副鼻腔炎	109	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	134	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	141	14	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	155	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	169	7	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	176	7	YES	2	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	183	63	YES	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	232	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	239	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					低マグネシウム血症	239	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	245	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	246	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					肺高血圧症	246	.	YES	3	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Ongoing
5406	WHITE	337.7	F	41	肝機能検査異常	-5	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	5	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					不眠症	9	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					貧血	11	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	15	9	NO	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	18	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					感覚鈍麻	21	2	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Page 5 of 18

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5406	WHITE	337.7	F	41	乾燥症	23	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					副鼻腔炎	38	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					乳房痛	44	16	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	68	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙攣	81	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					ヘルニア痛	88	63	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	116	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					悪心	137	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	144	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					尿路感染	152	7	NO	2	NO	NONE	Resolution
					下痢	179	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					ぼてり	221	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					食欲不振	221	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					皮膚乾燥	221	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	225	18	NO	2	NO	NONE	Resolution
					背部痛	225	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					悪心	228	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					ウイルス感染	247	15	NO	2	NO	NONE	Resolution
					蜂巣炎	279	27	NO	3	YES	NONE	Resolution
					貧血	280	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					視力障害	291	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					上腹部痛	305	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					上気道感染	333	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	368	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					胸痛	375	434	NO	2	NO	NONE	Resolution
					背部痛	459	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					疲労	493	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Every-Three-Week Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5406	WHITE	337.7	F	41	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	494	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					口内乾燥	508	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					痙攣	528	1	NO	2	YES	DOSE HELD	Resolution
					顎痛	529	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	529	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					脳浮腫	540	2	NO	3	YES	NONE	Resolution
					記憶障害	542	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					創傷感染	570	27	NO	2	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	605	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					嘔吐	632	14	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	710	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ	718	21	NO	1	NO	NONE	Resolution
					切開部位痛	765	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					感覚鈍麻	780	22	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5013	WHITE	272	F	60	血小板減少症	8	3	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					胸痛	12	41	NO	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	23	23	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					血小板減少症	45	8	YES	1	NO	DOSE HELD	Resolution
					血小板減少症	59	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					血小板減少症	80	22	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					感染	94	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					下痢	109	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	112	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	112	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	115	22	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution

事象名 : MedDRA ver. 12.0
有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5013	WHITE	272	F	60	悪心	144	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					手首関節骨折	149	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					歩行障害	149	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	150	22	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					骨髄炎	157	10	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					尿路感染	157	10	NO	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	157	10	NO	3	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	171	8	YES	4	NO	NONE	Resolution
5014	WHITE	173	F	60	頭痛	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	1	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					食欲不振	9	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	9	14	YES	1	NO	NONE	Resolution
					消化不良	17	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	23	6	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	29	3	YES	2	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	29	30	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	32	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					頭痛	37	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	57	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					嘔吐	58	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	78	14	YES	2	NO	NONE	Resolution
					便秘	78	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	85	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
 Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
 Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5014	WHITE	173	F	60	眼乾燥	90	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	92	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					体重減少	99	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					発疹	106	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					鼻出血	106	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					副鼻腔炎	106	7	NO	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	114	14	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鉄欠乏性貧血	120	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					肺炎	133	8	NO	3	NO	NONE	Resolution
					肺炎	141	16	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					呼吸困難	156	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					喀血	190	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
5015	WHITE	167	F	47	呼吸困難	1	17	NO	2	NO	NONE	Resolution
					肺炎	18	6	NO	3	YES	NONE	Resolution
					呼吸困難	27	5	NO	3	YES	NONE	Resolution
5209	WHITE	124	F	59	発熱	1	2	YES	1	NO	NONE	Resolution
					悪心	2	28	YES	1	NO	NONE	Resolution
					関節痛	2	77	YES	1	NO	NONE	Resolution
					腫瘍疼痛	2	28	YES	1	NO	NONE	Resolution
					食欲不振	2	63	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	15	92	YES	1	NO	NONE	Resolution
					斑状皮疹	64	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	79	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					食欲減退	79	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	79	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					失明当識	103	4	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腫瘍壊死	103	.	NO	2	NO	NONE	Ongoing
					尿路感染	103	18	NO	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program: \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output: \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
 21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5209	WHITE	124	F	59	発熱	103	18	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	140	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪心	141	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格系胸痛	141	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	141	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					錯乱状態	141	2	NO	2	YES	DOSE HELD	Resolution
					精神状態変化	141	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	141	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低ナトリウム血症	141	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	141	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	141	3	NO	1	NO	NONE	Resolution
5210	HISPANIC	158.9	F	49	湿性咳嗽	8	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	21	2	NO	2	NO	NONE	Resolution
					悪寒	22	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					多汗症	22	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	22	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					肺炎	22	8	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					発熱	22	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					薬物過敏症	22	1	NO	2	NO	NONE	Resolution
					喀血	22	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	50	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
5211	HISPANIC	138.1	F	41	疼痛	11	8	NO	3	YES	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED	Resolution
5411	WHITE	149.8	F	59	肝機能検査異常	2	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					関節痛	3	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋肉痛	3	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	3	2	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5411	WHITE	149.8	F	59	鼻漏	3	2	NO	1	NO	NONE	Resolution
					低カリウム血症	8	624	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	8	582	YES	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	11	628	YES	2	NO	NONE	Resolution
					関節可動域減少	22	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					血小板減少症	36	603	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	43	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					好中球数減少	50	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					白血球数減少	50	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					上気道感染	71	22	NO	2	NO	NONE	Resolution
					上気道感染	154	9	NO	2	NO	NONE	Resolution
					筋痙攣	183	42	YES	1	NO	NONE	Resolution
					毛細血管拡張症	224	105	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	267	260	YES	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	288	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	309	218	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	309	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	365	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					貧血	365	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					肺臓炎	418	.	YES	1	YES	NONE	Ongoing
					躁病	442	43	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	462	86	NO	2	NO	NONE	Resolution
					筋力低下	484	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					上気道感染	505	22	NO	2	NO	NONE	Resolution
					関節痛	547	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
5412	WHITE	175	F	58	白血球減少症	1	543	YES	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5412	WHITE	175	F	58	貧血	1	550	YES	1	NO	NONE	Resolution
					肝機能検査異常	4	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					蛋白尿	22	109	NO	2	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	46	22	YES	1	NO	NONE	Resolution
					血小板減少症	81	491	YES	1	NO	NONE	Resolution
					貧血	102	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					流涙増加	109	42	NO	1	NO	NONE	Resolution
					好中球数減少	136	387	YES	1	NO	NONE	Resolution
					ネフローゼ症候群	144	43	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					蛋白尿	193	246	YES	1	NO	NONE	Resolution
					白血球減少症	221	71	YES	2	NO	NONE	Resolution
					毛細血管拡張症	319	211	YES	1	NO	NONE	Resolution
					白内障	340	163	NO	3	NO	NONE	Resolution
					疲労	340	190	YES	1	NO	NONE	Resolution
					副鼻腔炎	349	146	NO	2	NO	NONE	Resolution
					結膜炎	374	156	NO	1	NO	NONE	Resolution
					鼻咽頭炎	405	27	NO	1	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ	430	23	NO	2	YES	NONE	Resolution
					貧血	430	2	NO	3	NO	NONE	Resolution
					肺炎	446	7	NO	2	NO	NONE	Resolution
					嵌爪	452	43	NO	2	NO	NONE	Resolution
					インフルエンザ	508	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					毛細血管拡張症	529	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	536	1	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
5603	WHITE	219.6	F	45	悪心	5	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	8	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5603	WHITE	219.6	F	45	呼吸困難	15	82	NO	1	NO	NONE	Resolution
					背部痛	15	187	NO	1	NO	NONE	Resolution
					便秘	15	68	NO	2	NO	NONE	Resolution
					歯肉出血	33	29	YES	1	NO	NONE	Resolution
					尿閉	33	29	NO	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性感覚ニューロ パチ	33	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔カンジダ症	61	29	YES	1	NO	NONE	Resolution
					早期満腹	61	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					不眠症	61	15	NO	1	NO	NONE	Resolution
					味覚異常	61	22	NO	1	NO	NONE	Resolution
					肝性脳症	66	3	NO	3	YES	DOSE HELD	Resolution
					血小板減少症	75	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					低カリウム血症	75	15	NO	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					鼻出血	75	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					嘔吐	75	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	82	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口腔ヘルペス	103	8	YES	2	NO	NONE	Resolution
					腔出血	103	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	105	6	NO	1	NO	NONE	Resolution
					ウイルス性胃腸炎	112	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	112	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	115	10	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					腹膜炎	127	7	NO	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					白血球減少症	131	22	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					貧血	131	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5603	WHITE	219.6	F	45	腹部膨満	131	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					ブドウ球菌感染	153	8	NO	2	NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	159	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋痙縮	159	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					挫傷	159	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	166	8	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					咳嗽	169	12	NO	1	NO	NONE	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	187	8	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					眼乾燥	194	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔ヘルペス	222	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口腔ヘルペス	250	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					平衡障害	250	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	257	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					口内乾燥	264	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					色素沈着障害	264	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					好中球減少症	271	8	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					低カリウム血症	285	8	NO	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	320	43	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					便秘	327	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					貧血	355	8	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					口腔ヘルペス	383	15	NO	1	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5603	WHITE	219.6	F	45	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	404	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増 加	404	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					血中アルカリホスフ ァターゼ増加	404	.	YES	2	NO	NONE	Ongoing
					痙攣	421	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					視力低下	439	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
5605	WHITE	180	F	40	頭痛	1	1	YES	1	NO	NONE	Resolution
					発熱	1	15	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	2	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	4	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					腹痛	4	2	YES	2	NO	NONE	Resolution
					口腔ヘルペス	9	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					下痢	15	17	YES	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	15	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					腹痛	15	10	YES	1	NO	NONE	Resolution
					副鼻腔炎	17	13	NO	1	NO	NONE	Resolution
					呼吸困難	24	1	NO	1	NO	NONE	Resolution
					頭痛	31	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	37	.	YES	2	NO	DOSE HELD	Ongoing
					肺塞栓症	40	4	NO	4	YES	NONE	Resolution
5609	WHITE	138	F	75	季節性アレルギー	8	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					口内乾燥	8	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5609	WHITE	138	F	75	悪心	15	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					眼痛	25	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					末梢性感覚ニューロ パチー	25	8	YES	1	NO	NONE	Resolution
					咳嗽	32	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					霧視	39	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					駆出率減少	43	15	NO	1	NO	DOSE HELD	Resolution
					食欲減退	46	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					振戦	52	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					歯肉痛	67	26	YES	1	NO	NONE	Resolution
					鼻出血	67	12	YES	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	92	15	YES	2	NO	NONE	Resolution
					疲労	106	8	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					歯肉出血	120	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					蜂巣炎	125	2	NO	2	YES	NONE	Resolution
					疲労	127	8	YES	3	NO	DOSE INTERRUPTED/ DECREASED INFUSION RATE	Resolution
					下痢	134	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					外陰腔そう痒症	141	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋骨格硬直	141	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					筋痙縮	141	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					苔癬様角化症	141	433	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	141	7	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					肛門そう痒症	141	8	NO	1	NO	NONE	Resolution
					疲労	148	7	YES	2	NO	NONE	Resolution

事象名: MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Page 17 of 18

Listing of Adverse Events for Patients Who Experienced Serious Adverse Events (TDM3569g)
Protocol(s): I03569A Analysis: SAFETY POPULATION
Treatment: Weekly Cohorts

被験者番号	人種	投与量[mg]	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤 / 非重篤	処置	転帰
5609	WHITE	138	F	75	嘔吐	149	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	155	7	YES	3	NO	DOSE HELD	Resolution
					鼻出血	162	.	YES	1	NO	NONE	Ongoing
					筋痙縮	176	50	NO	1	NO	NONE	Resolution
					筋力低下	188	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	189	9	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					腋窩痛	190	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					口腔咽頭痛	212	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	225	14	YES	2	NO	DOSE HELD	Resolution
					うつ病	239	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing
					疲労	239	.	YES	3	NO	DRUG	Ongoing
											PERMANENTLY DISCONTINUED	
					腋窩痛	239	.	NO	1	NO	NONE	Ongoing

事象名 : MedDRA ver. 12.0

有害事象発現日は投与開始日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdt3502a/laesae.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i03569a/reports/laesae_3569g_S01.out
21AUG2012 15:11

Page 18 of 18

[5.3.5.3-2 表4-9を再掲]

2.7.4.8.2.6 重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22591試験）

表 2.7.4.8.2.6-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（JO22591試験）

lstxae_sf_A001 Listing of Adverse Events for patients Who Experienced Serious Adverse Events in Standardized Format
Protocol (s): I22591A
Analysis: ALL PATIENTS

投与群	施設番号/ 被験者番号	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与〇日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
Cohort2 (2.4mg/kg)	165734/1003	124.08	F	36	悪寒	1	3	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	1	3	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					発熱	1	3	PROBABLE	GRADE 2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					発疹	3	54	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	5	5	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					接触性皮膚炎	8	2	UNRELATED	GRADE 2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					呼吸困難	11	2	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					上腹部痛	29	1	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					四肢痛	34	23	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					動悸	57	2	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					発疹	58	128	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					筋肉痛	59	9	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					倦怠感	59	28	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	63	5	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					関節痛	64	4	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					末梢性浮腫	71	.	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	UNRESOLVED
					造影剤アレルギー	95	12	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					悪寒	99	4	PROBABLE	GRADE 2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					倦怠感	99	4	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻咽頭炎	107	4	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					光視症	120	25	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	120	2	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					倦怠感	135	30	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					閉経後出血	135	14	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名: MedDRA/J ver12.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22591/lstxae_sf.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22591a/reports/lstxae_sf_A001.out
15NOV2011 9:04

Page 1 of 4

lstxae_sf_A001 Listing of Adverse Events for patients Who Experienced Serious Adverse Events in Standardized Format
Protocol(s): I22591A
Analysis: ALL PATIENTS

投与群	施設番号/ 被験者番号	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
Cohort2 (2.4mg/kg)	165734/1003	124.08	F	36	筋肉痛	136	29	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					悪心	137	2	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					造影剤アレルギー	137	14	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					結膜炎	140	50	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					悪心	159	2	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					下痢	159	5	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	168	58	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					悪心	175	51	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					筋肉痛	176	50	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					倦怠感	176	50	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					腹痛	176	16	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					食欲減退	185	.	PROBABLE	GRADE 2	NO	NONE	UNRESOLVED
					胆石症	185	17	POSSIBLE	GRADE 3	YES	DISCONTINUED	RESO - NO SEQUEL
					背部痛	186	6	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					呼吸困難	194	69	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					心窩部不快感	194	.	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	UNRESOLVED
					動悸	194	69	PROBABLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					胃炎	262	.	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	UNRESOLVED
Cohort3 (3.6mg/kg)	165736/2003	182.9	F	59	関節痛	1	17	POSSIBLE	GRADE 2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					倦怠感	1	6	POSSIBLE	GRADE 2	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					頭痛	1	1	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					不眠症	7	5	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					疲労	22	5	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					筋肉痛	23	13	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名: MedDRA/J ver12.1

有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22591/lstxae_sf.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22591a/reports/lstxae_sf_A001.out
15NOV2011 9:04

Page 2 of 4

lstxae_sf_A001 Listing of Adverse Events for patients Who Experienced Serious Adverse Events in Standardized Format
Protocol(s):I22591A
Analysis:ALL PATIENTS

投与群	施設番号/ 被験者番号	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
Cohort3 (3.6mg/kg)	165736/2003	182.9	F	59	皮膚炎	34	6	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					関節痛	45	3	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					疲労	45	3	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					関節痛	53	.	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					筋肉痛	53	361	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					発疹	64	29	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					不眠症	79	.	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	111	2	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					疲労	130	.	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	132	2	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					回転性めまい	133	1	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	140	2	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	153	3	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					末梢性浮腫	165	.	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	168	1	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	172	10	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					歯肉炎	177	.	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					爪囲炎	181	.	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	186	6	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻出血	198	211	POSSIBLE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					鼻咽頭炎	233	8	UNRELATED	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					膀胱炎	234	17	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					皮膚炎	268	.	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					眼乾燥	299	40	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL

事象名 : MedDRA/J ver12.1
有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program : \$PROD/cdpt3502/jo22591/lstxae_sf.sas / Output : \$PROD/cdt3502a/i22591a/reports/lstxae_sf_A001.out
15NOV2011 9:04

Istsae_sf_A001 Listing of Adverse Events for patients Who Experienced Serious Adverse Events in Standardized Format
Protocol(s):I22591A
Analysis:ALL PATIENTS

投与群	施設番号/ 被験者番号	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象 発現日 (投与○日目)	持続 期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
Cohort3 (3.6mg/kg)	165736/2003	182.9	F	59	血中ビリルビン増加	322	.	REMOTE	GRADE 2	NO	DOSAGE MODIFIED	
					膀胱炎	333	13	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					悪心	357	52	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					食欲減退	357	57	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					嘔吐	359	2	REMOTE	GRADE 1	NO	NONE	RESO - NO SEQUEL
					出血性胃潰瘍	364	17	POSSIBLE	GRADE 2	YES	DOSAGE MODIFIED	RESO - NO SEQUEL

事象名：MedDRA/J ver12.1
有害事象発現日は初回投与日を1日目として起算

Program：\$PROD/cdpt3502/jo22591/Istsae_sf.sas / Output：\$PROD/cdt3502a/i22591a/reports/Istsae_sf_A001.out
15NOV2011 9:04

Page 4 of 4

[5.3.3.2-2 表16.2.7-11を再掲]

**カドサイラ点滴静注用100 mg
カドサイラ点滴静注用160 mg
(トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え))
[HER2陽性手術不能又は再発乳癌]**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
2.7.5 参考文献	3

2.7.5 参考文献

- (1) 2.7.1で引用した文献
なし。
- (2) 2.7.2で引用した文献
「2.7.2.5.1 参考文献」参照。
- (3) 2.7.3で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照。
- (4) 2.7.4で引用した文献
「2.7.4.7 参考文献」参照。
- (5) 2.7.6で引用した文献
なし。