表 2.7.4.2.1-3 安全性の概要（BO30185試験，安全性解析対象集団）

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

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

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

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

[c] SAE.

［5.3.3.2-1 Table 9 を再掲］

## 2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1) FeDeriCa 試験

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1に示す。

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

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

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

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

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

## 表 2.7.4.2.1.1-1 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| MedDRA Preferred Term | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 248 (100.0%) | 251 ( 99.6%) | 164 ( 66.1%) | 166 ( 65.9%) |
| 脱毛症 | 191 ( 77.0%) | 177 ( 70.2%) | 7 ( 2.8%) | 6 ( 2.4%) |
| 悪心 | 146 ( 58.9%) | 152 ( 60.3%) | 10 ( 4.0%) | 10 ( 4.0%) |
| 下痢 | 145 ( 58.5%) | 139 ( 55.2%) | 76 ( 30.6%) | 82 ( 32.5%) |
| 貧血 | 84 ( 33.9%) | 103 ( 40.9%) | 11 ( 4.4%) | 16 ( 6.3%) |
| 無力症 | 70 ( 28.2%) | 76 ( 30.2%) | 12 ( 4.8%) | 14 ( 5.6%) |
| 疲労 | 69 ( 27.8%) | 57 ( 22.6%) | 14 ( 5.6%) | 10 ( 4.0%) |
| 口内炎 | 62 ( 25.0%) | 60 ( 23.8%) | 11 ( 4.4%) | 12 ( 4.8%) |
| 便秘 | 54 ( 21.8%) | 52 ( 20.6%) | 5 ( 2.0%) | 3 ( 1.2%) |
| 筋肉痛 | 53 ( 21.4%) | 43 ( 17.1%) | 10 ( 4.0%) | 11 ( 4.4%) |
| 好中球減少症 | 52 ( 21.0%) | 64 ( 25.4%) | 8 ( 3.2%) | 6 ( 2.4%) |
| 嘔吐 | 48 ( 19.4%) | 45 ( 17.9%) | 4 ( 1.6%) | 5 ( 2.0%) |
| 好中球数減少 | 42 ( 16.9%) | 50 ( 19.8%) | 7 ( 2.8%) | 9 ( 3.6%) |
| 味覚異常 | 41 ( 16.5%) | 35 ( 13.9%) | 4 ( 1.6%) | 6 ( 2.4%) |
| 食欲減退 | 40 ( 16.1%) | 46 ( 18.3%) | 8 ( 3.2%) | 12 ( 4.8%) |
| 関節痛 | 38 ( 15.3%) | 45 ( 17.9%) | 8 ( 3.2%) | 7 ( 2.8%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 38 ( 15.3%) | 34 ( 13.5%) | 7 ( 2.8%) | 4 ( 1.6%) |
| 不眠症 | 37 ( 14.9%) | 28 ( 11.1%) | 5 ( 2.0%) | 5 ( 2.0%) |
| 頭痛 | 36 ( 14.5%) | 50 ( 19.8%) | 3 ( 1.2%) | 2 ( 0.8%) |
| 粘膜の炎症 | 36 ( 14.5%) | 49 ( 19.4%) | 7 ( 2.8%) | 7 ( 2.8%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 35 ( 14.1%) | 48 ( 19.0%) | 8 ( 3.2%) | 9 ( 3.6%) |
| 咳嗽 | 33 ( 13.3%) | 30 ( 11.9%) | 3 ( 1.2%) | 3 ( 1.2%) |
| 皮膚乾燥 | 33 ( 13.3%) | 31 ( 12.3%) | 12 ( 4.8%) | 9 ( 3.6%) |
| 注射部位反応 | 32 ( 12.9%) | 2 ( 0.8%) | 32 ( 12.9%) | 1 ( 0.4%) |
| 消化不良 | 31 ( 12.5%) | 26 ( 10.3%) | 3 ( 1.2%) | 1 ( 0.4%) |
| 処置による疼痛 | 30 ( 12.1%) | 23 ( 9.1%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 発疹 | 30 ( 12.1%) | 44 ( 17.5%) | 10 ( 4.0%) | 20 ( 7.9%) |
| 発熱 | 30 ( 12.1%) | 38 ( 15.1%) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) |
| 末梢性ニューロパチー | 28 ( 11.3%) | 31 ( 12.3%) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) |
| 鼻出血 | 27 ( 10.9%) | 34 ( 13.5%) | 6 ( 2.4%) | 6 ( 2.4%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 26 ( 10.5%) | 37 ( 14.7%) | 7 ( 2.8%) | 7 ( 2.8%) |
| 呼吸困難 | 25 ( 10.1%) | 11 ( 4.4%) | 5 ( 2.0%) | 1 ( 0.4%) |
| ほてり | 19 ( 7.7%) | 26 ( 10.3%) | 4 ( 1.6%) | 3 ( 1.2%) |
| 白血球減少症 | 18 ( 7.3%) | 34 ( 13.5%) | 2 ( 0.8%) | 5 ( 2.0%) |
| 白血球数減少 | 17 ( 6.9%) | 31 ( 12.3%) | 6 ( 2.4%) | 9 ( 3.6%) |
| 注入に伴う反応 | 9 ( 3.6%) | 35 ( 13.9%) | 0 | 25 ( 9.9%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_p10_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:24 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_p10_SE_wo40324 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

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

a. 治療クロスオーバー期間中

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

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

b. 治療継続期間中

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

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

## 表 2.7.4.2.1.1-2 いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の要約（PHranceSCa 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation, Safety-Evaluable Population
Protocol: MO40628
Primary Analysis

| | Adverse Events | | | | | Related Adverse Events | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 120 ( 75.0%) | 113 ( 70.6%) | 70 ( 51.1%) | 13 ( 61.9%) | 144 ( 90.0%) | 58 ( 36.3%) | 30 ( 18.8%) | 27 ( 19.7%) | 2 ( 9.5%) | 79 ( 49.4%) |
| 注射部位反応 | 36 ( 22.5%) | 0 | 10 ( 7.3%) | 0 | 42 ( 26.3%) | 36 ( 22.5%) | 0 | 10 ( 7.3%) | 0 | 42 ( 26.3%) |
| 放射線皮膚損傷 | 17 ( 10.6%) | 27 ( 16.9%) | 1 ( 0.7%) | 0 | 44 ( 27.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 13 ( 8.1%) | 16 ( 10.0%) | 14 ( 10.2%) | 4 ( 19.0%) | 35 ( 21.9%) | 10 ( 6.3%) | 8 ( 5.0%) | 7 ( 5.1%) | 2 ( 9.5%) | 22 ( 13.8%) |
| ほてり | 9 ( 5.6%) | 6 ( 3.8%) | 3 ( 2.2%) | 0 | 16 ( 10.0%) | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 1.3%) |
| 疲労 | 9 ( 5.6%) | 9 ( 5.6%) | 4 ( 2.9%) | 1 ( 4.8%) | 17 ( 10.6%) | 4 ( 2.5%) | 4 ( 2.5%) | 4 ( 2.9%) | 0 | 9 ( 5.6%) |
| 関節痛 | 8 ( 5.0%) | 6 ( 3.8%) | 1 ( 0.7%) | 2 ( 9.5%) | 17 ( 10.6%) | 2 ( 1.3%) | 3 ( 1.9%) | 1 ( 0.7%) | 1 ( 4.8%) | 7 ( 4.4%) |
| 上気道感染 | 7 ( 4.4%) | 5 ( 3.1%) | 4 ( 2.9%) | 0 | 16 ( 10.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_p10_SE_mo40628.out
24AUG2020 8:40

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_p10_SE_mo40628 を再掲］

3) BO30185 試験

発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-3に示す。

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

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

**表 2.7.4.2.1.1-3 発現率が10%以上の有害事象の要約（BO30185試験，Part 2コホート C）**

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation: Part 2, Safety Evaluated Population
Protocol: BO30185
Clinical cut-off date: 31MAY2018
Database lock date: 26JUL2018

| MedDRA Preferred Term | Adverse Events<br>Perjeta 600 mg SC + Herceptin 600 mg SC (coformulated) Cohort C (N=20) | Related Adverse Events<br>Perjeta 600 mg SC + Herceptin 600 mg SC (coformulated) Cohort C (N=20) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 20 (100.0%) | 20 (100.0%) |
| 下痢 | 17 ( 85.0%) | 16 ( 80.0%) |
| 頭痛 | 12 ( 60.0%) | 11 ( 55.0%) |
| 悪心 | 8 ( 40.0%) | 8 ( 40.0%) |
| 注射部位反応 | 7 ( 35.0%) | 7 ( 35.0%) |
| 関節痛 | 4 ( 20.0%) | 2 ( 10.0%) |
| 発疹 | 4 ( 20.0%) | 3 ( 15.0%) |
| 疲労 | 4 ( 20.0%) | 4 ( 20.0%) |
| 味覚異常 | 4 ( 20.0%) | 4 ( 20.0%) |
| 嘔吐 | 4 ( 20.0%) | 4 ( 20.0%) |
| 上気道感染 | 3 ( 15.0%) | 0 |
| 鼻出血 | 3 ( 15.0%) | 1 ( 5.0%) |
| 悪寒 | 2 ( 10.0%) | 1 ( 5.0%) |
| 筋肉痛 | 2 ( 10.0%) | 2 ( 10.0%) |
| 処置による疼痛 | 2 ( 10.0%) | 0 |
| 動悸 | 2 ( 10.0%) | 2 ( 10.0%) |
| 皮膚乾燥 | 2 ( 10.0%) | 2 ( 10.0%) |
| 鼻炎 | 2 ( 10.0%) | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO4368451/CDPT3514/BO30185/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO4368451/CDPT3514/BO30185/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_p10_SE_P2_c_bo30185.out
24AUG2020 11:58 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_p10_SE_P2_c_bo30185を再掲］

## 2.7.4.2.1.2 重症度別有害事象

1) FeDeriCa 試験

いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象を重症度別に集計し，表 2.7.4.2.1.2-1に示す。

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

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

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

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

**表 2.7.4.2.1.2-1　いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）**

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | All Grade | Grade 3-5 | All Grade | Grade 3-5 |
| Total number of patients with at least one adverse event | 248 (100.0%) | 121 ( 48.8%) | 251 ( 99.6%) | 133 ( 52.8%) |
| 脱毛症 | 191 ( 77.0%) | 1 ( 0.4%) | 177 ( 70.2%) | 1 ( 0.4%) |
| 悪心 | 146 ( 58.9%) | 5 ( 2.0%) | 152 ( 60.3%) | 4 ( 1.6%) |
| 下痢 | 145 ( 58.5%) | 17 ( 6.9%) | 139 ( 55.2%) | 12 ( 4.8%) |
| 貧血 | 84 ( 33.9%) | 3 ( 1.2%) | 103 ( 40.9%) | 11 ( 4.4%) |
| 無力症 | 70 ( 28.2%) | 1 ( 0.4%) | 76 ( 30.2%) | 5 ( 2.0%) |
| 疲労 | 69 ( 27.8%) | 5 ( 2.0%) | 57 ( 22.6%) | 5 ( 2.0%) |
| 口内炎 | 62 ( 25.0%) | 2 ( 0.8%) | 60 ( 23.8%) | 2 ( 0.8%) |
| 便秘 | 54 ( 21.8%) | 0 | 52 ( 20.6%) | 0 |
| 筋肉痛 | 53 ( 21.4%) | 1 ( 0.4%) | 43 ( 17.1%) | 1 ( 0.4%) |
| 好中球減少症 | 52 ( 21.0%) | 35 ( 14.1%) | 64 ( 25.4%) | 34 ( 13.5%) |
| 嘔吐 | 48 ( 19.4%) | 2 ( 0.8%) | 45 ( 17.9%) | 3 ( 1.2%) |
| 好中球数減少 | 42 ( 16.9%) | 27 ( 10.9%) | 50 ( 19.8%) | 31 ( 12.3%) |
| 味覚異常 | 41 ( 16.5%) | 0 | 35 ( 13.9%) | 0 |
| 食欲減退 | 40 ( 16.1%) | 2 ( 0.8%) | 46 ( 18.3%) | 1 ( 0.4%) |
| 関節痛 | 38 ( 15.3%) | 0 | 45 ( 17.9%) | 1 ( 0.4%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 38 ( 15.3%) | 2 ( 0.8%) | 34 ( 13.5%) | 0 |
| 不眠症 | 37 ( 14.9%) | 0 | 28 ( 11.1%) | 1 ( 0.4%) |
| 頭痛 | 36 ( 14.5%) | 0 | 50 ( 19.8%) | 2 ( 0.8%) |
| 粘膜の炎症 | 36 ( 14.5%) | 2 ( 0.8%) | 49 ( 19.4%) | 3 ( 1.2%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 35 ( 14.1%) | 4 ( 1.6%) | 48 ( 19.0%) | 3 ( 1.2%) |
| 咳嗽 | 33 ( 13.3%) | 1 ( 0.4%) | 30 ( 11.9%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 33 ( 13.3%) | 1 ( 0.4%) | 31 ( 12.3%) | 0 |
| 注射部位反応 | 32 ( 12.9%) | 0 | 2 ( 0.8%) | 0 |
| 消化不良 | 31 ( 12.5%) | 0 | 26 ( 10.3%) | 0 |
| 処置による疼痛 | 30 ( 12.1%) | 0 | 23 ( 9.1%) | 0 |
| 発疹 | 30 ( 12.1%) | 1 ( 0.4%) | 44 ( 17.5%) | 0 |
| 発熱 | 30 ( 12.1%) | 0 | 38 ( 15.1%) | 1 ( 0.4%) |
| 末梢性ニューロパチー | 28 ( 11.3%) | 1 ( 0.4%) | 31 ( 12.3%) | 5 ( 2.0%) |
| 鼻出血 | 27 ( 10.9%) | 0 | 34 ( 13.5%) | 1 ( 0.4%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 26 ( 10.5%) | 2 ( 0.8%) | 37 ( 14.7%) | 2 ( 0.8%) |
| 呼吸困難 | 25 ( 10.1%) | 2 ( 0.8%) | 11 ( 4.4%) | 0 |
| ほてり | 19 ( 7.7%) | 0 | 26 ( 10.3%) | 0 |
| 白血球減少症 | 18 ( 7.3%) | 6 ( 2.4%) | 34 ( 13.5%) | 5 ( 2.0%) |
| 白血球数減少 | 17 ( 6.9%) | 9 ( 3.6%) | 31 ( 12.3%) | 18 ( 7.1%) |
| 注入に伴う反応 | 9 ( 3.6%) | 0 | 35 ( 13.9%) | 2 ( 0.8%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aegrd_p10_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:42 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd_p10_SE_wo40324 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上であった有害事象を重症度別に集計し，表

2.7.4.2.1.2-2に示す。

a. 治療クロスオーバー期間中

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

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

b. 治療継続期間中

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

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

すべての有害事象の重症度別の集計は5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SE_mo40628に示した。

## 表 2.7.4.2.1.2-2 いずれかの投与法又は全体で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（PHranceSCa 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Population
Protocol: MO40628
Primary Analysis

| | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | | PH IV Cross-Over (N=160) | | PH FDC SC Continuation (N=137) | | PH IV Continuation (N=21) | | All Patients (N=160) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | All Grade | Grade 3-5 | All Grade | Grade 3-5 | All Grade | Grade 3-5 | All Grade | Grade 3-5 | All Grade | Grade 3-5 |
| Total number of patients with at least one adverse event | 120 ( 75.0%) | 4 ( 2.5%) | 113 ( 70.6%) | 6 ( 3.8%) | 70 ( 51.1%) | 4 ( 2.9%) | 13 ( 61.9%) | 2 ( 9.5%) | 144 ( 90.0%) | 13 ( 8.1%) |
| 注射部位反応 | 36 ( 22.5%) | 0 | 0 | 0 | 10 ( 7.3%) | 0 | 0 | 0 | 42 ( 26.3%) | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 17 ( 10.6%) | 0 | 27 ( 16.9%) | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 0 | 0 | 44 ( 27.5%) | 0 |
| 下痢 | 13 ( 8.1%) | 1 ( 0.6%) | 16 ( 10.0%) | 0 | 14 ( 10.2%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 35 ( 21.9%) | 1 ( 0.6%) |
| ほてり | 9 ( 5.6%) | 1 ( 0.6%) | 6 ( 3.8%) | 0 | 3 ( 2.2%) | 0 | 0 | 0 | 16 ( 10.0%) | 1 ( 0.6%) |
| 疲労 | 9 ( 5.6%) | 0 | 9 ( 5.6%) | 0 | 4 ( 2.9%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 17 ( 10.6%) | 0 |
| 関節痛 | 8 ( 5.0%) | 0 | 6 ( 3.8%) | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 2 ( 9.5%) | 0 | 17 ( 10.6%) | 0 |
| 上気道感染 | 7 ( 4.4%) | 0 | 5 ( 3.1%) | 1 ( 0.6%) | 4 ( 2.9%) | 0 | 0 | 0 | 16 ( 10.0%) | 1 ( 0.6%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/output/aegrd_p10_SE_mo40628.out
24AUG2020 8:40

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd_p10_SE_mo40628 を再掲］

3) BO30185 試験

BO30185試験の Part 2コホート C で認められた Grade 3以上の有害事象の発現率は5.0%（1/20例）であった。発現率が10%以上であった有害事象の内，Grade 3以上の事象は認められなかった（5.3.5.3-1 aegrd_p10_SE_P2_c_bo30185）。

すべての有害事象の重症度別の集計は5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SE_P2_c_bo30185に示した。

### 2.7.4.2.1.3 死亡

1) FeDeriCa 試験

死亡の要約を表 2.7.4.2.1.3-1 に，すべての死亡例の一覧を5.3.5.1-1-1 l_dd_SE_04JUL2019_40324に示した。

主要解析のデータカットオフ時点で，各群に1例ずつ合計2例の死亡が認められた（表 2.7.4.2.1.3-1）。いずれも有害事象による死亡であり，P + H IV 群が尿路性敗血症，本剤群が急性心筋梗塞であった（5.3.5.1-1-1 t_ae_fatal_SE_04JUL2019_40324）。詳細は以下に示す。

- P + H IV 群で ddAC 及びパクリタキセルを投与した高齢被験者で，尿路性敗血症の致死的事象が報告された。被験者は試験サイクル 6 の Day 1 の 50 日後に死亡した。
- 本剤群で ddAC 及びパクリタキセルを投与した高齢被験者で，急性心筋梗塞の致死的事象が報告された。被験者は，抗 HER2 療法を受ける前に，試験サイクル 2 の Day 1 の 9 日後に死亡した。

死亡に至った有害事象を発現した被験者の詳細は，5.3.5.1-1-1 1.1 NARRATIVES FOR PATIENTS WHO DIED NOT DUE TO DISEASE PROGRESSION DURING THE STUDY に示した。

表 2.7.4.2.1.3-1 死亡の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）

| Primary Cause of Death | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) |
|---|---|---|
| Patient Status | | |
| Alive | 251 (99.6%) | 247 (99.6%) |
| Total No. of Deaths | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| <=28 Days from last dose | 0 | 1 ( 0.4%) |
| >28 Days from last dose | 1 ( 0.4%) | 0 |

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

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_dd_SE_04JUL2019_40324.out
13SEP2019 18:31

［5.3.5.1-1-1 Table 33 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

死亡例はみられなかった（表 2.7.4.2.1-2）。

3) BO30185 試験

死亡例はみられなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

1) FeDeriCa 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4-1 に，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.1-1-1 ah_sa8188_l_ae_SER_SE_04JUL2019_40324に示した。

重篤な有害事象の発現率は，P + H IV 群17.9%（45/252例），本剤群16.1%（40/248例）であ

り，両群で同等であった。

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

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

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，5.3.5.1-1-1 1.3 NARRATIVES FOR PATIENTS WHO EXPERIENCED SERIOUS ADVERSE EVENTS DURING THE STUDY (EXCLUDING ALL THE SERIOUS ADVERSE EVENTS THAT STARTED AND RESOLVED BEFORE C1D1 OF HER2-TARGETED THERAPY -PERJETA IV PLUS HERCEPTIN IV OR THE FDC)に示した。

## 表 2.7.4.2.1.4-1 重篤な有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）

Serious Adverse Events by Relation: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 40 ( 16.1%) | 45 ( 17.9%) | 9 ( 3.6%) | 7 ( 2.8%) |
| 発熱性好中球減少症 | 9 ( 3.6%) | 10 ( 4.0%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 好中球減少性敗血症 | 3 ( 1.2%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 3 ( 1.2%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 心不全 | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) |
| 肺塞栓症 | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 肺臓炎 | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 発熱 | 2 ( 0.8%) | 4 ( 1.6%) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| シュードモナス感染 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 胃腸毒性 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 下気道感染 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 結石症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 ( 0.4%) | 3 ( 1.2%) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後血腫 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後出血 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 大腸菌性菌血症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 虫垂炎 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 乳腺炎 | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 0 | 0 |
| 乳房炎症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 肺水腫 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 不整脈 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 腹痛 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 弁壊死 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 肛門失禁 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 膵炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| クロストリジウム検査陽性 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 気胸 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 血腫 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 甲状腺腫 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 骨膜炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_SER_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:27 Page 1 of 2

Serious Adverse Events by Relation: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| MedDRA Preferred Term | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| 術後創感染 | 0 | 2 ( 0.8%) | 0 | 0 |
| 腎細胞癌 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 3 ( 1.2%) | 0 | 2 ( 0.8%) |
| 腸骨動脈閉塞 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 乳房血腫 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 肛門膿瘍 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_SER_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:27 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_wo40324 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4-2に，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.1-3 l_ae_ser_SE に示した。

a. 治療クロスオーバー期間中

重篤な有害事象の発現率は，本剤投与時に1.3%（2/160例），P + H IV 投与時に3.8%（6/160例）であった。複数例で発現した重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用の発現率は，本剤投与時に0.6%（1/160例），P + H IV 投与時に0.6%（1/160例）であり，各群とも駆出率減少であった。

b. 治療継続期間中

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

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，5.3.5.1-3 1.2 NARRATIVES FOR PATIENTS WHO EXPERIENCED NON FATAL SERIOUS ADVERSE EVENTS に示した。

## 表 2.7.4.2.1.4-2 重篤な有害事象の要約（PHranceSCa 試験）

Serious Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Population
Protocol: MO40628
Primary Analysis

| | Adverse Events | | | | | Related Adverse Events | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 1.3%) | 6 ( 3.8%) | 3 ( 2.2%) | 0 | 10 ( 6.3%) | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 2 ( 1.3%) |
| 駆出率減少 | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 2 ( 1.3%) | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 2 ( 1.3%) |
| 喘息 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.7%) | 0 | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房蜂巣炎 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_SER_SE_mo40628.out
24AUG2020 8:41 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_mo40628 を再掲］

3) BO30185 試験

BO30185試験 Part 2コホート C で認められた重篤な有害事象の発現率は5.0%（1/20例）であった。認められた事象は蜂巣炎であり，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_P2_c_bo30185）。

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，5.3.3.2-1 1.1 NARRATIVES FOR PATIENTS WHO EXPERIENCED NON-FATAL SERIOUS ADVERSE EVENTS に示した。

## 2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

### 2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) FeDeriCa 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.1-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は P + H IV 群2.8%（7/252例），本剤群2.4%（6/248例）であり，両群間で同等であった。複数例で発現した事象は，駆出率減少［P＋H IV群3例（1.2%），本剤群1例（0.4%），以降同順］及び心不全［2例（0.8%），1例（0.4%）］であった。

いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の要約は5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE_wo40324に示した。

いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の発現率は，P＋H IV 群10.3%（26/252例），本剤群6.9%（17/248例）であり，両群間で同等であった。いずれかの群で発現率が1%（3例）以上であったいずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象は，末梢性ニューロパチー［P + H IV 群2.0%（5例），本剤群0%，以降同順］及び駆出率減少［1.2%（3例），0.4%（1例）］であった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）

Adverse Events Leading to Withdrawal of HER2 Targeted Therapy by Relation: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| MedDRA Preferred Term | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 2.4%) | 7 ( 2.8%) | 4 ( 1.6%) | 6 ( 2.4%) |
| 駆出率減少 | 1 ( 0.4%) | 3 ( 1.2%) | 1 ( 0.4%) | 3 ( 1.2%) |
| 心不全 | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) |
| 注入に伴う反応 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺線維症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 肺臓炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_DSCH2_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:35 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSCH2_SE_wo40324 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

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

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，P + H IV 投与時に4.8%（1/21例）であり，本剤投与時は発現がみられなかった。認められた事象は悪心，運動失調，頭痛であった。

3) BO30185 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.5.2 治験薬の用量変更に至った有害事象

1) FeDeriCa 試験

治験薬の用量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.2-1に示す。治験薬の減量は認められなかったため，治験薬の用量変更は，休薬又は投与遅延を指す。

治験薬の用量変更に至った有害事象の発現率は，P + H IV 群18.7%（47/252例），本剤群15.7%（39/248例）であり，両群で同等であった。いずれかの群で発現率が1%（3例）以上であった事象は，好中球減少症（P + H IV 群3.2%，本剤群3.2%，以降同順），好中球数減少（2.4%，3.2%），白血球数減少（0.8%，1.6%），下痢（各1.2%），駆出率減少（1.2%，0.8%），白血球減少症（1.2%，0.8%），注入に伴う反応（2.4%，0%）であった。

いずれかの治験治療の用量変更に至った有害事象の要約は5.3.5.3-1 aerel_DSM_SE_wo40324 に示した。

いずれかの治験治療の用量変更に至った有害事象の発現率は，P + H IV 群41.7%（105/252例），本剤群38.3%（95/248例）であり，両群で同等であった。いずれかの群で発現率が5%以上であった事象は，好中球減少症（P + H IV 群9.9%，本剤群8.1%，以降同順）及び下痢（6.0%，6.9%）であった。

## 表 2.7.4.2.1.5.2-1 治験薬の用量変更に至った有害事象の要約（FeDeriCa 試験，試験全体）

Adverse Events Leading to Dose Delay of HER2 Targeted Therapy by Treatment Regimen: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 39 ( 15.7%) | 47 ( 18.7%) | 14 ( 5.6%) | 17 ( 6.7%) |
| 好中球減少症 | 8 ( 3.2%) | 8 ( 3.2%) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 8 ( 3.2%) | 6 ( 2.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| 白血球数減少 | 4 ( 1.6%) | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 下痢 | 3 ( 1.2%) | 3 ( 1.2%) | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) |
| 駆出率減少 | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) |
| 白血球減少症 | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| ウイルス感染 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| メニエール病 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 胃腸毒性 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 好中球減少性敗血症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 上咽頭炎 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 上気道感染 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 心不全 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 腎前性腎不全 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸菌性菌血症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 0 | 0 |
| 疲労 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 薬物過敏症 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位感染 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 異常高熱 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 気胸 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 骨膜炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 左室機能不全 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_DSMH2_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:41

Adverse Events Leading to Dose Delay of HER2 Targeted Therapy by Treatment Regimen: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| MedDRA Preferred Term | Adverse Events | | Related Adverse Events | |
|---|---|---|---|---|
| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) |
| 錯乱状態 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 真菌性乳腺炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 創合併症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 脱水 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 6 ( 2.4%) | 0 | 6 ( 2.4%) |
| 腸骨動脈閉塞 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 敗血症 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 発疹 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 2 ( 0.8%) | 0 | 1 ( 0.4%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_DSMH2_SE_wo40324.out
27AUG2020 22:41 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aerel_DSMH2_SE_wo40324 を再掲］

2) PHranceSCa 試験

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

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

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

## 表 2.7.4.2.1.5.2-2 治験薬の用量変更に至った有害事象の要約（PHranceSCa 試験）

Adverse Events Leading to Any Study Drug Interruption by Relation, Safety-Evaluable Population
Protocol: MO40628
Primary Analysis

| | Adverse Events | | | | | Related Adverse Events | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Preferred Term | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) | PH FDC SC Cross-Over (N=160) | PH IV Cross-Over (N=160) | PH FDC SC Continuation (N=137) | PH IV Continuation (N=21) | All Patients (N=160) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 1.3%) | 3 ( 1.9%) | 3 ( 2.2%) | 1 ( 4.8%) | 9 ( 5.6%) | 2 ( 1.3%) | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 4 ( 2.5%) |
| 駆出率減少 | 2 ( 1.3%) | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 4 ( 2.5%) | 2 ( 1.3%) | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 4 ( 2.5%) |
| 医療機器関連感染 | 0 | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.7%) | 0 | 2 ( 1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 運動低下 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 1 ( 0.6%) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 4.8%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 4.8%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 4.8%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 4.8%) | 1 ( 0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT8076/MO40628/data_analysis/CTD2/prod/output/aerel_DSMALL_SE_mo40628.out
24AUG2020 8:42 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSMALL_SE_mo40628 を再掲］

3) BO30185 試験

BO30185試験は単回投与試験であったため，用量変更は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.5.3 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI は，FeDeriCa 試験，PHranceSCa 試験，BO30185試験の3試験とも共通であり，薬剤性肝障害が疑われる症例，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない LVEF 低下とした（2.7.4.1.1.2.1参照）。

いずれの試験でも，薬剤性肝障害の基準（Hy's law）を満たした被験者はおらず，感染性病原体の伝播が疑われる報告はなかった。

治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない LVEF 低下は，FeDeriCa 試験（P + H IV 群4.0%，本剤群2.0%）（5.3.5.1-1-1 Table 41）及び PHranceSCa 試験（本剤投与時0.6%，P + H IV 投与時1.3%）（5.3.5.1-3 t_aesi_SI_SE）ともに発現率が低かった。BO30185試験の Part 2コホート C では，無症候性の LVEF 低下はみられなかった（5.3.3.2-1 Table 18）。

### 2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の作用機序，過去の臨床試験の安全性成績及びペルツズマブ，トラスツズマブでこれまでに得られている知見等に基づき，本剤の注目すべき有害事象を特定した。本剤の注目すべき有害事象は，試験毎に MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries；以下，SMQ），Roche 社が定める adverse event group term（以下，AEGT），又は別途選定した MedDRA 基本語（以下，PT）を用いて集計した。

1) FeDeriCa 試験

注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-1に，注目すべき有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.2-2に，重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-3に，治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-4に，いずれかの治験治療の投与中止に至った注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-5に，治験薬の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-6に，いずれかの治験治療の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-7に示した。

注目すべき有害事象の全体的な発現率は，P + H IV 群81.7%（206/252例），本剤群83.9%（208/248例）であり，両群で同等であった（表 2.7.4.2.1-1）。

2) PHranceSCa 試験

注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-8に，注目すべき有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.2-9に，重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-10に，治験薬の用量変更に至った注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-11に示した。

注目すべき有害事象の全体的な発現率は，治療クロスオーバー期間中の本剤投与時に33.8%（54/160例），P + H IV 投与時に23.8%（38/160例）であり，治療継続期間中の本剤投与時に21.9%（30/137例），P＋H IV 投与時に14.3%（3/21例）であった（表 2.7.4.2.1-2）。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-12に，注目すべき有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.2-13に示した。なお，重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象はなかった（5.3.5.3-1 aerel_aesi_SER_SE_P2_c_bo30185）。

### 2.7.4.2.1.6.1 心臓に関する有害事象

いずれの試験も SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象を「心臓に関する有害事象」

として集計した。

1) FeDeriCa 試験

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

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

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

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

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

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，SMQ「心不全（広域）」に該当する有害事象はみられなかった（表2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.6.2 投与に伴う反応（ARR）

FeDeriCa 試験及び BO30185試験では，抗 HER2療法の投与後24時間以内に発現した以下に該当する有害事象を「ARR」として集計した。PHranceSCa 試験では以下の内，サイトカイン放出症候群以外に該当する有害事象を「ARR」として集計した。

- SMQ の anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）（広域）
- Roche 社が定める AEGT の Anaphylaxis and Hypersensitivity
- Roche 社が定める AEGT の Infusion Related Reactions and Hypersensitivity
- サイトカイン放出症候群

1) FeDeriCa 試験

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

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

3) BO30185 試験

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

### 2.7.4.2.1.6.3 過敏症及びアナフィラキシー

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

1) FeDeriCa 試験

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

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

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，過敏症及びアナフィラキシー（AEGT）に該当する有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.6.4 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症

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

1) FeDeriCa 試験

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

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

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，好中球減少症，白血球減少症又は白血球減少性感染症に該当する有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.6.5 下痢

FeDeriCa 試験及び BO30185試験では MedDRA 高位語の「下痢（感染性を除く）」及び PT「感染性下痢」に該当する有害事象を「下痢」として集計した。

PHranceSCa 試験では，上記と同じ定義の「下痢」の内，Grade 3以上の有害事象を集計した。

1) FeDeriCa 試験

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

IV 投与時にはみられなかった。

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

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

### 2.7.4.2.1.6.6 発疹

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験では Roche 社が定める AEGT の Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Associated Skin Reactions に該当する有害事象の内，重篤な有害事象を集計した。BO30185試験では，Roche 社が定める AEGT の EGFR-Associated Rash に該当する有害事象を「発疹」として集計した。

1) FeDeriCa 試験
発疹（AEGT）に該当する重篤な有害事象は，本剤群1/248例（0.4%）に認められ，P + H IV 群ではみられなかった。認められた事象は，紅斑1例であり，この事象は Grade 2であった（5.3.5.1-1-1 Table 44）。

2) PHranceSCa 試験
発疹（AEGT）に該当する重篤な有害事象は発現しなかった。

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

### 2.7.4.2.1.6.7 消化管の粘膜炎

FeDeriCa 試験及び PHranceSCa 試験では，Roche 社が定める AEGT の Mucositis of gastrointestinal tract に該当する有害事象の内，重篤な有害事象を「消化管の粘膜炎」として集計した。BO30185試験では，Roche 社が定める AEGT の Mucositis of gastrointestinal tract に該当する有害事象を「消化管の粘膜炎」として集計した。

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

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

3) BO30185 試験
Part 2のコホート C では，消化管の粘膜炎（AEGT）に該当する有害事象が2/20例（10.0%）

に認められた。発現した事象は，口腔内潰瘍形成，舌炎が各1例（5.0%）であり，Grade 3以上の事象はなかった。

### 2.7.4.2.1.6.8 間質性肺疾患

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

1) FeDeriCa 試験

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

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

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

b. 治療継続期間中

SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に1/137例（0.7%）に認められた。発現した事象は放射線肺臓炎であり，この事象は Grade 1であった（5.3.5.1-3 8.10.9参照）。

3) BO30185 試験

Part 2コホート C では，SMQ「ILD（狭域）」に該当する有害事象はみられなかった（表2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.6.9 妊娠及び新生児有害事象

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

1) FeDeriCa 試験

SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象は，P + H IV 群1/252例（0.4%），本剤群1/248例（0.4%）（以降同順）に認められた。認められた事象は，表皮融解［0.4%（1例），0.4%（1例）］であった。これらの事象は Grade 1又は2であり，いずれも妊娠とは無関係であった（5.3.5.1-1-1 8.11.8参照）。

2) PHranceSCa 試験

a. 治療クロスオーバー期間中

SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象は，本剤投与時に1/160例（0.6%）に認められた。発現した事象は，乳腺炎であり，この事象は Grade 2であった（5.3.5.1-3 8.10.8参照）。

b. 治療継続期間中

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

3) BO30185 試験

BO30185試験では SMQ「妊娠と新生児のトピック（広域）」に該当する有害事象の集計は

実施しなかったが，part 2コホート C で妊娠の報告はなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

### 2.7.4.2.1.7 日本部分集団と外国部分集団の比較（FeDeriCa 試験）

本申請資料では FeDeriCa 試験に日本の実施医療機関から登録された被験者41例を日本部分集団，全体集団から日本部分集団を除いた被験者459例を外国部分集団と記載した。

日本部分集団では，P + H IV 群に21例，本剤群に20例が割り付けられ，ITT 集団，安全性解析対象団はいずれも P＋H IV 群21例，本剤群20例であった（5.3.5.3-1 t_pop_AP_jp）。

両群は，人口統計学的特性（5.3.5.3-1 t_dm_IT_jp）及びベースラインの疾患特性（5.3.5.3-1 t_dm_strata_base_IT_jp）に関して全体的に均衡がとれていた。

全例が女性であり，年齢中央値は P + H IV 群57.0歳，本剤群59.5歳であった。大多数の被験者はベースラインの ECOG PS が0（P＋H IV 群100%，本剤群95.0%）であった。

P + H IV 群の4例（19.0%），本剤群の4例（20.0%）は65歳以上で，この内 P + H IV 群の1例（4.8%）は75歳以上であった。全例が非特殊型浸潤性乳癌であり，組織学的 Grade 分類は Grade 2の被験者が多かった（P＋H IV 群42.9%，本剤群35.0%）。

データカットオフ時点で，P＋H IV 群の18例（85.7%），本剤群の19例（95.0%）が術前補助療法期間を完了し，残りの被験者は術前補助療法を中止していた。術後補助療法を完了した被験者はいなかった（5.3.5.3-1 t_ds_dsc_IT_jp）。

日本部分集団と全体集団において被験者背景上の明らかな差異は認められなかった。

1) 日本部分集団の曝露状況

a. 化学療法の曝露量

日本人被験者は全例が AC 後ドセタキセルを投与された。P + H IV 群及び本剤群の化学療法の曝露状況の要約を，それぞれ表 2.7.4.7.3-1，表 2.7.4.7.3-2に示す。

術前補助療法期間中，アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の用量強度の中央値は，両群とも97%超であり，投与期間の中央値は両群で同一であった（AC 及びドセタキセルともに9.1週間）。

両群の被験者の95%以上が試験サイクル1～4のアントラサイクリン系薬剤による治療を完了し，試験サイクル5～8のドセタキセルによる治療も大半が完了した（P + H IV 群88.9%及び本剤群84.2%）。

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

b. 抗 HER2 療法の曝露量

P + H IV 群及び本剤群の抗 HER2療法の曝露状況（術前補助療法期間）の要約を表 2.7.4.7.3-3に示す。

術前補助療法期間中，抗 HER2療法の投与期間の中央値及び用量強度の中央値は，両群で同一であった（それぞれ9.1週間及び100.00%）。抗 HER2療法を開始した被験者は両群とも19例であった。抗 HER2療法を開始した被験者の大多数が抗 HER2療法の予定の4サイクルを完了した（P＋H IV 群94.7%及び本剤群100%）。

試験期間（術前 + 術後補助療法期間）中，抗 HER2療法の投与サイクル数の中央値は，P + H IV 群でペルツズマブが5サイクル（範囲：1～8サイクル），トラスツズマブが5サイクル（範囲：4～8サイクル），本剤群で5サイクル（範囲：4～9サイクル）であり，投与期間の中央値は両群とも約18週間であった（表 2.7.4.7.3-4）。日本人被験者集団では，術後補助療法期間中にトラスツズマブ IV からトラスツズマブ SC への切り替えを行った被験者はいない。

日本部分集団と全体集団において術前補助療法期間中の抗 HER2療法の曝露量に明らかな差異は認められなかった。

2) 日本部分集団の安全性成績

日本部分集団の安全性の概要を表 2.7.4.2.1.7-1に示す。また，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-5に，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.3-6に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-7に，治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-8に，いずれかの治験治療の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-9に，注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-10に，注目すべき有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.3-11に示す。なお，日本部分集団で死亡例は認められなかった（5.3.5.3-1 t_dd_SE_jp）。主要な心臓関連事象及び副次的な心臓関連事象はみられなかった（5.3.5.3-1 t_saf_cs_SE_jp，t_saf_cs_o_SE_jp）。治療を要する又は抗 HER2療法の中止に至る症状を伴わない LVEF の低下はみられなかった（5.3.5.3-1 t_saf_lvef_SE_jp）。局所 ARR は，本剤群の2/20例（10.0%），全身性 ARR は P + H IV 群の4/21例（19.0%）にみられた（5.3.5.3-1 t_ae_irr_LOC_IMM_RELH2_SE_jp，t_ae_irr_SYS_IMM_RELH2_SE_jp）。

日本部分集団の全体的な安全性プロファイル及び忍容性は，P + H IV 群と本剤群で同等であった。また，日本部分集団の安全性の概要は，全体集団の結果と同様の傾向であった（2.7.4.2.1参照）。

# 表 2.7.4.2.1.7-1 安全性の概要（FeDeriCa 試験, 日本部分集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

［5.3.5.3-1 t_ae_ovr_SE_jp を再掲］

3) 日本部分集団と外国部分集団の比較

日本部分集団と外国部分集団のいずれかで発現率が10%以上であった有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.2.1.7-2に示す。

P + H IV 群の日本部分集団で外国部分集団と比較して発現率が20%以上高かった有害事象は，脱毛症（日本部分集団95.2%，外国部分集団68.0%，以降同順），便秘（66.7%，16.5%），口内炎（57.1%，20.8%），味覚異常（47.6%，10.8%），末梢性浮腫（28.6%，6.1%），倦怠感（23.8%，3.5%），末梢性感覚ニューロパチー（47.6%，10.4%），食欲減退（38.1%，16.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（28.6%，2.6%），創合併症（28.6%，1.3%）であった。

本剤群の日本部分集団で外国部分集団と比較して発現率が20%以上高かった有害事象は，便秘（日本部分集団75.0%，外国部分集団17.1%，以降同順），口内炎（55.0%，22.4%），好中球数減少（45.0%，14.5%），味覚異常（40.0%，14.5%），末梢性浮腫（40.0%，3.9%），倦怠感（40.0%，3.1%），末梢性感覚ニューロパチー（35.0%，13.6%），処置による疼痛（35.0%，10.1%），疼痛（25.0%，2.2%）であった。

一方，本剤群の外国部分集団で日本部分集団と比較して発現率が20%以上高かった有害事象は，無力症（日本部分集団0%，外国部分集団30.7%，以降同順），好中球減少症（0%，22.8%）であった。

本剤群の日本部分集団で外国部分集団と比較して発現率が20%以上高かった有害事象（便秘，口内炎，好中球数減少，味覚異常，末梢性浮腫，倦怠感，末梢性感覚ニューロパチー，処置による疼痛，疼痛）の内，便秘，口内炎，味覚異常，末梢性浮腫，末梢性感覚ニューロパチー及び疼痛は，P + H IV 群でも同様に日本部分集団の発現率が高く，本剤群と P + H IV 群の発現率に大きな差はみられなかった。倦怠感は，P + H IV 群でも同様に日本部分集団の発現率が高かったが，P + H IV 群と比較して本剤群の発現率が高かった。しかし，これらはいずれも Grade 1又は2の事象であり，臨床上問題ないと考えられた（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SE_jp_wo40324）。その他，好中球数減少については，外国部分集団では好中球減少症の発現率が高いことが影響していると考えられた。処置による疼痛は P + H IV 群と比較して本剤群でやや発現率が高かったものの，いずれも Grade 1又は2の事象であり，臨床上問題ないと考えられた（5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SE_jp_wo40324）。

## 表 2.7.4.2.1.7-2 日本部分集団と外国部分集団のいずれかで発現率が10%以上であった有害事象の重症度別の要約（FeDeriCa 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm | | | | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N=20) | | Non-Japanese (N=228) | | Japanese (N=21) | | Non-Japanese (N=231) | |
| MedDRA Preferred Term | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) |
| Total number of patients with at least one adverse event | 20 (100.0%) | 13 ( 65.0%) | 228 (100.0%) | 108 ( 47.4%) | 21 (100.0%) | 12 ( 57.1%) | 230 ( 99.6%) | 121 ( 52.4%) |
| 脱毛症 | 17 ( 85.0%) | 0 | 174 ( 76.3%) | 1 ( 0.4%) | 20 ( 95.2%) | 0 | 157 ( 68.0%) | 1 ( 0.4%) |
| 悪心 | 15 ( 75.0%) | 1 ( 5.0%) | 131 ( 57.5%) | 4 ( 1.8%) | 16 ( 76.2%) | 0 | 136 ( 58.9%) | 4 ( 1.7%) |
| 便秘 | 15 ( 75.0%) | 0 | 39 ( 17.1%) | 0 | 14 ( 66.7%) | 0 | 38 ( 16.5%) | 0 |
| 下痢 | 14 ( 70.0%) | 2 ( 10.0%) | 131 ( 57.5%) | 15 ( 6.6%) | 12 ( 57.1%) | 0 | 127 ( 55.0%) | 12 ( 5.2%) |
| 口内炎 | 11 ( 55.0%) | 1 ( 5.0%) | 51 ( 22.4%) | 1 ( 0.4%) | 12 ( 57.1%) | 0 | 48 ( 20.8%) | 2 ( 0.9%) |
| 好中球数減少 | 9 ( 45.0%) | 6 ( 30.0%) | 33 ( 14.5%) | 21 ( 9.2%) | 5 ( 23.8%) | 4 ( 19.0%) | 45 ( 19.5%) | 27 ( 11.7%) |
| 味覚異常 | 8 ( 40.0%) | 0 | 33 ( 14.5%) | 0 | 10 ( 47.6%) | 0 | 25 ( 10.8%) | 0 |
| 貧血 | 8 ( 40.0%) | 1 ( 5.0%) | 76 ( 33.3%) | 2 ( 0.9%) | 8 ( 38.1%) | 1 ( 4.8%) | 95 ( 41.1%) | 10 ( 4.3%) |
| 末梢性浮腫 | 8 ( 40.0%) | 0 | 9 ( 3.9%) | 0 | 6 ( 28.6%) | 0 | 14 ( 6.1%) | 0 |
| 倦怠感 | 8 ( 40.0%) | 0 | 7 ( 3.1%) | 0 | 5 ( 23.8%) | 0 | 8 ( 3.5%) | 1 ( 0.4%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 7 ( 35.0%) | 0 | 31 ( 13.6%) | 2 ( 0.9%) | 10 ( 47.6%) | 0 | 24 ( 10.4%) | 0 |
| 処置による疼痛 | 7 ( 35.0%) | 0 | 23 ( 10.1%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 19 ( 8.2%) | 0 |
| 筋肉痛 | 6 ( 30.0%) | 0 | 47 ( 20.6%) | 1 ( 0.4%) | 6 ( 28.6%) | 1 ( 4.8%) | 37 ( 16.0%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 6 ( 30.0%) | 0 | 27 ( 11.8%) | 1 ( 0.4%) | 4 ( 19.0%) | 0 | 27 ( 11.7%) | 0 |
| 発疹 | 6 ( 30.0%) | 1 ( 5.0%) | 24 ( 10.5%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 40 ( 17.3%) | 0 |
| 疲労 | 5 ( 25.0%) | 2 ( 10.0%) | 64 ( 28.1%) | 3 ( 1.3%) | 5 ( 23.8%) | 1 ( 4.8%) | 52 ( 22.5%) | 4 ( 1.7%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn10_SE_wo40324.out
03SEP2020 16:39

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm | | | | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N=20) | | Non-Japanese (N=228) | | Japanese (N=21) | | Non-Japanese (N=231) | |
| MedDRA Preferred Term | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) |
| 爪変色 | 5 ( 25.0%) | 0 | 17 ( 7.5%) | 0 | 5 ( 23.8%) | 0 | 11 ( 4.8%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 ( 25.0%) | 2 ( 10.0%) | 30 ( 13.2%) | 2 ( 0.9%) | 3 ( 14.3%) | 0 | 45 ( 19.5%) | 3 ( 1.3%) |
| 疼痛 | 5 ( 25.0%) | 0 | 5 ( 2.2%) | 0 | 3 ( 14.3%) | 0 | 6 ( 2.6%) | 0 |
| 食欲減退 | 4 ( 20.0%) | 2 ( 10.0%) | 36 ( 15.8%) | 0 | 8 ( 38.1%) | 1 ( 4.8%) | 38 ( 16.5%) | 0 |
| 発熱 | 4 ( 20.0%) | 0 | 26 ( 11.4%) | 0 | 7 ( 33.3%) | 0 | 31 ( 13.4%) | 1 ( 0.4%) |
| 関節痛 | 4 ( 20.0%) | 0 | 34 ( 14.9%) | 0 | 6 ( 28.6%) | 1 ( 4.8%) | 39 ( 16.9%) | 0 |
| 白血球数減少 | 4 ( 20.0%) | 2 ( 10.0%) | 13 ( 5.7%) | 7 ( 3.1%) | 6 ( 28.6%) | 4 ( 19.0%) | 25 ( 10.8%) | 14 ( 6.1%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 4 ( 20.0%) | 1 ( 5.0%) | 11 ( 4.8%) | 1 ( 0.4%) | 6 ( 28.6%) | 0 | 6 ( 2.6%) | 1 ( 0.4%) |
| 不眠症 | 4 ( 20.0%) | 0 | 33 ( 14.5%) | 0 | 5 ( 23.8%) | 0 | 23 ( 10.0%) | 1 ( 0.4%) |
| 上咽頭炎 | 4 ( 20.0%) | 0 | 15 ( 6.6%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 17 ( 7.4%) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 4 ( 20.0%) | 4 ( 20.0%) | 12 ( 5.3%) | 12 ( 5.3%) | 4 ( 19.0%) | 4 ( 19.0%) | 10 ( 4.3%) | 10 ( 4.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 ( 20.0%) | 1 ( 5.0%) | 22 ( 9.6%) | 1 ( 0.4%) | 2 ( 9.5%) | 0 | 35 ( 15.2%) | 2 ( 0.9%) |
| 嘔吐 | 3 ( 15.0%) | 0 | 45 ( 19.7%) | 2 ( 0.9%) | 4 ( 19.0%) | 0 | 41 ( 17.7%) | 3 ( 1.3%) |
| 浮腫 | 3 ( 15.0%) | 0 | 4 ( 1.8%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 3 ( 1.3%) | 1 ( 0.4%) |
| 末梢性ニューロパチー | 3 ( 15.0%) | 0 | 25 ( 11.0%) | 1 ( 0.4%) | 2 ( 9.5%) | 0 | 29 ( 12.6%) | 5 ( 2.2%) |
| 背部痛 | 3 ( 15.0%) | 0 | 16 ( 7.0%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 9 ( 3.9%) | 0 |
| 胃炎 | 3 ( 15.0%) | 0 | 4 ( 1.8%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 4 ( 1.7%) | 0 |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn10_SE_wo40324.out
03SEP2020 16:39

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm | | | | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N=20) | | Non-Japanese (N=228) | | Japanese (N=21) | | Non-Japanese (N=231) | |
| MedDRA Preferred Term | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) |
| 歯周病 | 3 ( 15.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 注射部位反応 | 3 ( 15.0%) | 0 | 29 ( 12.7%) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.9%) | 0 |
| ドライアイ | 3 ( 15.0%) | 0 | 10 ( 4.4%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 8 ( 3.5%) | 0 |
| 創合併症 | 2 ( 10.0%) | 0 | 2 ( 0.9%) | 0 | 6 ( 28.6%) | 0 | 3 ( 1.3%) | 0 |
| 上気道感染 | 2 ( 10.0%) | 0 | 22 ( 9.6%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 18 ( 7.8%) | 1 ( 0.4%) |
| 咽頭炎 | 2 ( 10.0%) | 0 | 8 ( 3.5%) | 0 | 2 ( 9.5%) | 1 ( 4.8%) | 4 ( 1.7%) | 0 |
| リンパ球数減少 | 2 ( 10.0%) | 1 ( 5.0%) | 5 ( 2.2%) | 2 ( 0.9%) | 2 ( 9.5%) | 2 ( 9.5%) | 4 ( 1.7%) | 1 ( 0.4%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2 ( 10.0%) | 0 | 4 ( 1.8%) | 0 | 2 ( 9.5%) | 0 | 3 ( 1.3%) | 0 |
| 紅斑 | 2 ( 10.0%) | 0 | 14 ( 6.1%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 11 ( 4.8%) | 0 |
| 爪囲炎 | 2 ( 10.0%) | 0 | 13 ( 5.7%) | 1 ( 0.4%) | 1 ( 4.8%) | 0 | 5 ( 2.2%) | 0 |
| 漿液腫 | 2 ( 10.0%) | 0 | 7 ( 3.1%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 2 ( 0.9%) | 0 |
| 膀胱炎 | 2 ( 10.0%) | 0 | 4 ( 1.8%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 7 ( 3.0%) | 0 |
| 結膜炎 | 2 ( 10.0%) | 0 | 3 ( 1.3%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 8 ( 3.5%) | 0 |
| 口角口唇炎 | 2 ( 10.0%) | 0 | 2 ( 0.9%) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 1.3%) | 0 |
| 顔面浮腫 | 2 ( 10.0%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| 薬物性肝障害 | 2 ( 10.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 1 ( 5.0%) | 0 | 32 ( 14.0%) | 1 ( 0.4%) | 5 ( 23.8%) | 0 | 25 ( 10.8%) | 0 |
| そう痒症 | 1 ( 5.0%) | 0 | 7 ( 3.1%) | 0 | 5 ( 23.8%) | 1 ( 4.8%) | 13 ( 5.6%) | 0 |
| 頭痛 | 1 ( 5.0%) | 0 | 35 ( 15.4%) | 0 | 4 ( 19.0%) | 0 | 46 ( 19.9%) | 2 ( 0.9%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn10_SE_wo40324.out
03SEP2020 16:39

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade: Safety Population
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm | | | | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N=20) | | Non-Japanese (N=228) | | Japanese (N=21) | | Non-Japanese (N=231) | |
| MedDRA Preferred Term | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) | All Grade No. (%) | Grade3-5 No. (%) |
| 血管炎 | 1 ( 5.0%) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 14.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 1 ( 5.0%) | 0 | 26 ( 11.4%) | 0 | 2 ( 9.5%) | 0 | 32 ( 13.9%) | 1 ( 0.4%) |
| 消化不良 | 1 ( 5.0%) | 0 | 30 ( 13.2%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 25 ( 10.8%) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 9 ( 3.9%) | 0 | 5 ( 23.8%) | 0 | 30 ( 13.0%) | 2 ( 0.9%) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 21 ( 9.2%) | 0 | 3 ( 14.3%) | 0 | 19 ( 8.2%) | 0 |
| 爪線状隆起 | 0 | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 3 ( 14.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 0 | 0 | 36 ( 15.8%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 4.8%) | 1 ( 4.8%) | 48 ( 20.8%) | 2 ( 0.9%) |
| ほてり | 0 | 0 | 19 ( 8.3%) | 0 | 1 ( 4.8%) | 0 | 25 ( 10.8%) | 0 |
| 無力症 | 0 | 0 | 70 ( 30.7%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 76 ( 32.9%) | 5 ( 2.2%) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 52 ( 22.8%) | 35 ( 15.4%) | 0 | 0 | 64 ( 27.7%) | 34 ( 14.7%) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 25 ( 11.0%) | 2 ( 0.9%) | 0 | 0 | 11 ( 4.8%) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 18 ( 7.9%) | 6 ( 2.6%) | 0 | 0 | 34 ( 14.7%) | 5 ( 2.2%) |

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn10_SE_wo40324.out
03SEP2020 16:39



［5.3.5.3-1 aegrdjpn10_SE_wo40324 を再掲］

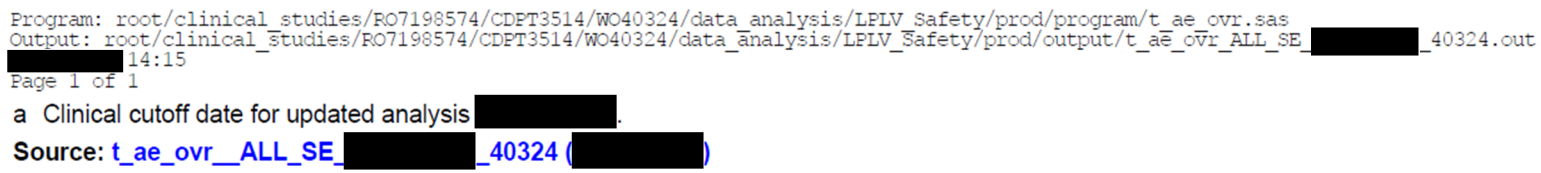
#### 2.7.4.2.1.8 安全性フォローアップ時の安全性の概要

FeDeriCa 試験の安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の安全性の概要を表 2.7.4.2.1.8-1に示す。FeDeriCa 試験の安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は，主要解析時（データカットオフ日：2019年7月4日）の安全性プロファイルと同様であった。

## 表 2.7.4.2.1.8-1 安全性フォローアップ時の安全性の概要（FeDeriCa 試験，安全性解析対象集団）

| | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm[a] (N=252) | | | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm[a] (N=248) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Phase | | | Phase | | |
| | Neoadjuvant | Adjuvant | Overall | Neoadjuvant | Adjuvant | Overall |
| Total number of patients with at least one adverse event (AE) | 249 (98.8%) | 218 (86.5%) | 251 (99.6%) | 248 ( 100%) | 221 (89.1%) | 248 ( 100%) |
| Total number of patients with at least one: | | | | | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 0 | 2 ( 0.8%) |
| Serious AE | 43 (17.1%) | 8 ( 3.2%) | 50 (19.8%) | 39 (15.7%) | 10 ( 4.0%) | 47 (19.0%) |
| Related Serious AE (any) | 26 (10.3%) | 2 ( 0.8%) | 29 (11.5%) | 26 (10.5%) | 4 ( 1.6%) | 29 (11.7%) |
| Grade 3 to 5 AE | 131 (52.0%) | 37 (14.7%) | 149 (59.1%) | 124 (50.0%) | 28 (11.3%) | 133 (53.6%) |
| AE to monitor | 203 (80.6%) | 116 (46.0%) | 216 (85.7%) | 204 (82.3%) | 111 (44.8%) | 220 (88.7%) |
| Anaphylaxis and hypersensitivity | 3 ( 1.2%) | 1 ( 0.4%) | 4 ( 1.6%) | 2 ( 0.8%) | 2 ( 0.8%) | 4 ( 1.6%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 1 ( 0.4%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| Infusion/ Administration related reactions within 24 hours | 32 (12.7%) | 12 ( 4.8%) | 39 (15.5%) | 24 ( 9.7%) | 43 (17.3%) | 55 (22.2%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 3 ( 1.2%) | 0 | 3 ( 1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Serious Rash / Skin Reactions | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 138 (54.8%) | 53 (21.0%) | 149 (59.1%) | 148 (59.7%) | 43 (17.3%) | 153 (61.7%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 10 ( 4.0%) | 3 ( 1.2%) | 13 ( 5.2%) | 18 ( 7.3%) | 0 | 18 ( 7.3%) |
| Cardiac dysfunction | 36 (14.3%) | 33 (13.1%) | 66 (26.2%) | 33 (13.3%) | 20 ( 8.1%) | 53 (21.4%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 3 ( 1.2%) | 8 ( 3.2%) | 12 ( 4.8%) | 1 ( 0.4%) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) |
| Interstitial lung disease (ILD) | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 3 ( 1.2%) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) | 5 ( 2.0%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenia / Febrile neutropenia | 131 (52.0%) | 49 (19.4%) | 142 (56.3%) | 118 (47.6%) | 31 (12.5%) | 123 (49.6%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 88 (34.9%) | 9 ( 3.6%) | 92 (36.5%) | 79 (31.9%) | 10 ( 4.0%) | 82 (33.1%) |
| Serious Mucositis | 4 ( 1.6%) | 0 | 4 ( 1.6%) | 3 ( 1.2%) | 0 | 3 ( 1.2%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 4 ( 1.6%) | 0 | 4 ( 1.6%) | 2 ( 0.8%) | 0 | 2 ( 0.8%) |
| Pregnancy and Neonatal related [2] | 4 ( 1.6%) | 4 ( 1.6%) | 8 ( 3.2%) | 3 ( 1.2%) | 2 ( 0.8%) | 5 ( 2.0%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 2 ( 0.8%) | 1 ( 0.4%) | 3 ( 1.2%) | 0 | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| AE leading to study drug discontinuation (any) | 24 ( 9.5%) | 9 ( 3.6%) | 32 (12.7%) | 17 ( 6.9%) | 5 ( 2.0%) | 22 ( 8.9%) |
| AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation | 5 ( 2.0%) | 9 ( 3.6%) | 15 ( 6.0%) | 6 ( 2.4%) | 5 ( 2.0%) | 12 ( 4.8%) |
| AE leading to any chemotherapy drug discontinuation | 23 ( 9.1%) | 0 | 23 ( 9.1%) | 14 ( 5.6%) | 0 | 14 ( 5.6%) |
| Total number of patients with at least one: | | | | | | |
| AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1] | 45 (17.9%) | 0 | 45 (17.9%) | 41 (16.5%) | 0 | 41 (16.5%) |
| Related AE (any) | 247 (98.0%) | 139 (55.2%) | 248 (98.4%) | 246 (99.2%) | 162 (65.3%) | 247 (99.6%) |
| Related to HER2 targeted therapy | 152 (60.3%) | 118 (46.8%) | 183 (72.6%) | 144 (58.1%) | 149 (60.1%) | 188 (75.8%) |
| Related to any chemotherapy drug | 247 (98.0%) | 63 (25.0%) | 248 (98.4%) | 246 (99.2%) | 61 (24.6%) | 247 (99.6%) |

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




［5.3.5.4-1 Table 5 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に示した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 血液検査及び血液生化学検査

##### 2.7.4.3.1.1 FeDeriCa 試験

1) 血液学的検査

ベースライン後に認められた Grade 3以上の検査値異常は，すべての血液学的検査項目について，発現率は両群で概ね同等であった（5.3.5.1-1-1 Table 52）。

2) 血液生化学的検査

ベースライン後に認められた Grade 3以上の検査値異常は，全般的に頻度が低く，発現率は両群で概ね同等であった（5.3.5.1-1-1 Table 52）。

3) 肝機能検査

ベースライン後に認められた Grade 3以上の肝機能検査値異常は，全般的に頻度が低く，発現率は両治療群で概ね同等であった（5.3.5.1-1-1 Table 52）。

Hy's law を満たす肝機能検査値異常はなかった（5.3.5.1-1-1 g_lb_liv_SE）。

##### 2.7.4.3.1.2 PHranceSCa 試験

1) 血液学的検査

ベースライン時と治験薬投与後の臨床検査値のシフトテーブルを5.3.5.1-3 t_lb_shift_low_HEM_SE に示す。

ベースライン時が Grade 0，1又は2であり，治験薬投与後に Grade 3又は Grade 4となった血液学的検査値異常は，絶対好中球数低値（B 群1例），全白血球数低値（A 群，B 群各1例）であった。血液学的検査値異常は，両群で概ね同等であった（5.3.5.1-3 t_lb_shift_sabn_SE）。

2) 血液生化学的検査

ベースライン時と治験薬投与後の臨床検査値のシフトテーブルを5.3.5.1-3 t_lb_shift_high_CHEM_SE に示す。

ベースライン時が Grade 0，1又は2であり，治験薬投与後に Grade 3又は Grade 4となった血液生化学的検査値異常は，両群ともにみられなかった。

##### 2.7.4.3.1.3 BO30185試験

BO30185試験中に臨床的に重要な臨床検査値異常は認められず，有害事象として報告された臨床検査値異常もなかった。Hy's law を満たす肝機能検査値異常もなかった。

Part 2のコホート C で，治験期間中に少なくとも1回，20%以上の被験者で認められた臨床検査値異常は，アルブミン低値，ヘマトクリット低値，ヘモグロビン低値，絶対リンパ球数低値，赤血球数低値及び白血球数低値であった（5.3.3.2-1 6.12参照）。

#### 2.7.4.3.2 免疫原性

##### 2.7.4.3.2.1 FeDeriCa 試験

本試験におけるペルツズマブ，トラスツズマブに対する抗薬物抗体（ADA）の陽性率は低く，両群間で同等であった（5.3.5.1-1-1 9.1，9.2参照）

- 抗ペルツズマブ抗体陽性：P＋H IV 群：3.0%（7/237 例），本剤群 4.8%（11/231 例）
- 抗トラスツズマブ抗体陽性：P＋H IV 群：0.4%（1/237 例），本剤群：0.9%（2/232 例）

また，本剤群の rHuPH20に対する抗 rHuPH20抗体の陽性率は，0.9%（2/225例）であった（5.3.5.1-1-1 9.3参照）。

ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20それぞれについて，ADA 発現状況別の infusion related reaction（IRR）又は ARR の発現状況の要約を5.3.5.1-1-1 Table 62，Table 63，Table 64に示す。ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20に対する ADA の発現は，安全性（すなわち，IRR 又は ARR の発現）に明らかな臨床的影響を及ぼさないことが示された（5.3.5.1-1-1 9.4.3参照）。

#### 2.7.4.3.2.2 PHranceSCa 試験

免疫原性の評価は実施していない。

#### 2.7.4.3.2.3 BO30185試験

Part 2コホート C におけるペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20に対する ADA の陽性率は，それぞれ45%（9/20例），30%（6/20例）及び0%であった（5.3.3.2-1 Table 28）。

探索的解析の結果，ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20に対する ADA の発現は，安全性（すなわち，過敏症又はアナフィラキシーの発現）に関して，明らかな臨床的影響を及ぼさないことが示された（5.3.3.2-1 6.14参照）。

### 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

#### 2.7.4.4.1 FeDeriCa 試験

1) バイタルサイン

バイタルサインのいずれのパラメータも，両群間で大きな差は認められなかった（5.3.5.1-1-1 8.14.1参照）。

2) 心電図

心電図（ベースライン及びサイクル5で測定）は，両群間で同様であった。ベースライン時の心電図は，被験者の大半（P＋H IV 群77.8%，本剤群：76.5%）で正常であり，これはアントラサイクリン投与期間（サイクル1～4）を通して変化しなかった。P ＋ H IV 群で3例（1.3%），本剤群で1例（0.4%）の被験者が臨床的に重要な心電図異常を示した（5.3.5.1-1-1 8.9.5参照）。

#### 2.7.4.4.2 PHranceSCa 試験

1) バイタルサイン

バイタルサインのいずれのパラメータも，両群間で大きな差は認められなかった（5.3.5.1-3 8.15.1参照）。

2) 心電図

ベースライン時点で心電図異常がみられた被験者はいなかった（5.3.5.1-3 8.15.2参照）。

#### 2.7.4.4.3 BO30185試験

1) バイタルサイン

Part 2コホート C において，バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告されたバイタルサインの異常はなかった（5.3.3.2-1 6.13.2参照）。

2) 心電図

Part 2のコホートCの1例では，2日目の心電図評価時にGrade 1の有害事象（PT：心電図T波逆転）が認められたが，2日後に回復した。治験責任医師は，この事象は治験薬との因果関係はなく，同時に発現した有害事象と関連すると判断した（5.3.3.2-1 6.13.1参照）。

### 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

年齢別や性別等の内因性要因に関する部分集団解析は実施していない。

#### 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。

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

BO30185試験の単剤投与時又は併用投与時にペルツズマブ及びトラスツズマブの薬物動態は同程度の値を示したことから，ペルツズマブとトラスツズマブの間に薬物間相互作用は生じないと考えられる（2.7.2.3.11参照）。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

これまでに，妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。

ペルツズマブの非臨床試験では，妊娠19日から50日（器官形成期）のカニクイザルにペルツズマブが週2回投与され，臨床に対応した曝露がみられ，用量依存的な胚・胎児死亡及び流産の増加が認められた。更に，羊水量の低値（羊水過少）及び病理組織学的な腎臓発育遅延（腎臓形成不全）が全投薬群でみられた。ペルツズマブがヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明である。ヒトIgG1はヒト母乳中に分泌され，乳児へ害を及ぼす可能性は不明であるため，ペルツズマブの授乳婦への投与はしないこととしている。更に，トラスツズマブが投与された妊婦に羊水過少及び関連する胎児の異常が報告されている。妊娠可能な女性に対しては，投与する製剤にかかわらず，トラスツズマブ投与中と投与終了後少なくとも7カ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導することとしている。

FeDeriCa試験，PHranceSCa試験，BO30185試験では妊娠可能な女性について，治療期間中及び抗HER2療法薬の最終投与から7カ月後までは避妊することが求められた。

FeDeriCa試験ではP + H IV群の1例で妊娠検査が陽性であったが，試験に入る前に不妊治療をしたことによる偽陽性であることが後に確認された（5.3.5.1-1-1 8.12参照）。

PHranceSCa試験では，妊娠の報告はなかった（5.3.5.1-3 8.10.8参照）

BO30185試験では，Part 1のHMVの女性パートナー1例で妊娠が生じたが，この妊娠のフォローアップには同意が得られなかった（5.3.3.2-1 6.11参照）。

#### 2.7.4.5.5 過量投与及び誤投与

FeDeriCa試験，PHranceSCa試験及びBO30185試験で，本剤の過量投与は報告されていない。

FeDeriCa試験の本剤群で，本剤の初回のSC注射を誤ってIVで投与された被験者が1例認められた。本被験者は誤投与が発生した最終来院の数日後にGrade 4の胃腸毒性のため入院した。次の投与（サイクル6 Day 1）は計画どおりに本剤が投与され，有害事象は観察されなかった。今後の更なる誤投与を防止するために適切な是正及び予防処置が行われた（5.3.5.1-1-1 4.5参照）。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

該当する情報は得られていない。

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当する情報は得られていない。

### 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

該当する情報は得られていない。

### 2.7.4.6 市販後データ

この項は，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査期間：2021年6月29日～2021年12月28日）（5.3.6-1参照）に基づき，記載した。

### 2.7.4.6.1 世界の製造販売状況

本剤は，2020年6月29日に米国で初めて承認されて以来，本 PBRER の調査期間の終了（2021年12月28日）までに，世界の67カ国で承認されている。適応症は，早期乳癌及び転移性乳癌である。

### 2.7.4.6.2 市販後の推定使用患者数

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

### 2.7.4.6.3 全般的結論

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

### 2.7.4.7 付録

### 2.7.4.7.1 曝露状況の要約

## 表 2.7.4.7.1-1 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，P + H IV 群）

| | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ddAC ---> Paclitaxel | | | AC ---> Docetaxel | | |
| | Doxorubicin (N=120) | Cyclophos[1] (N=120) | Paclitaxel (N=118) | Doxorubicin (N=132) | Cyclophos[1] (N=132) | Docetaxel (N=128) |
| Completed assigned therapy | | | | | | |
| Yes | 119 (99.2%) | 119 (99.2%) | 111 (94.1%) | 130 (98.5%) | 130 (98.5%) | 117 (91.4%) |
| No | 1 ( 0.8%) | 1 ( 0.8%) | 7 ( 5.9%) | 2 ( 1.5%) | 2 ( 1.5%) | 11 ( 8.6%) |
| Number of cycles of study drug received | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Mean | 4.0 | 4.0 | 3.9 | 4.0 | 4.0 | 3.9 |
| SD | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.5 |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min - Max | 2 - 4 | 2 - 4 | 1 - 4 | 2 - 4 | 2 - 4 | 1 - 4 |
| Treatment duration [Weeks] | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Mean | 6.5 | 6.5 | 11.2 | 9.4 | 9.4 | 8.8 |
| SD | 0.9 | 0.9 | 1.6 | 0.9 | 0.9 | 1.7 |
| Median | 6.1 | 6.1 | 11.1 | 9.1 | 9.1 | 9.1 |
| Min - Max | 2 - 11 | 2 - 11 | 4 - 16 | 3 - 12 | 3 - 12 | 0 - 11 |
| Dose intensity [%] [2] | | | | | | |
| n | 478 | 478 | 462 | 524 | 524 | 494 |
| Mean | 97.71 | 97.76 | 98.08 | 98.93 | 99.00 | 98.84 |
| SD | 3.59 | 3.55 | 2.88 | 2.47 | 2.41 | 2.57 |
| Median | 98.70 | 98.70 | 98.39 | 99.59 | 99.66 | 99.38 |
| Min - Max | 78.1 - 104.2 | 78.1 - 104.2 | 85.4 - 104.6 | 80.7 - 107.9 | 80.7 - 107.9 | 80.0 - 107.5 |
| Total cumulative dose [mg] | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Mean | 416.49 | 4166.86 | 1546.05 | 397.12 | 3974.31 | 478.59 |
| SD | 44.68 | 437.88 | 295.33 | 48.27 | 475.91 | 92.12 |
| Median | 408.74 | 4094.44 | 1571.00 | 396.96 | 3979.60 | 480.00 |
| Min - Max | 180.0 - 524.0 | 1980.0 - 5256.0 | 253.4 - 2112.0 | 181.2 - 480.0 | 1812.0 - 4800.0 | 117.0 - 720.0 |
| Number of patients with at least one dose delay | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Yes | 29 (24.2%) | 30 (25.0%) | 47 (39.8%) | 29 (22.0%) | 29 (22.0%) | 27 (21.1%) |
| No | 91 (75.8%) | 90 (75.0%) | 71 (60.2%) | 103 (78.0%) | 103 (78.0%) | 101 (78.9%) |

| | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ddAC ---> Paclitaxel | | | AC ---> Docetaxel | | |
| | Doxorubicin (N=120) | Cyclophos[1] (N=120) | Paclitaxel (N=118) | Doxorubicin (N=132) | Cyclophos[1] (N=132) | Docetaxel (N=128) |
| Number of patients with at least one dose delay - Due to AE | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Yes | 25 (20.8%) | 26 (21.7%) | 36 (30.5%) | 24 (18.2%) | 24 (18.2%) | 16 (12.5%) |
| No | 95 (79.2%) | 94 (78.3%) | 82 (69.5%) | 108 (81.8%) | 108 (81.8%) | 112 (87.5%) |
| Number of patients with at least one dose modification | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 132 | 132 | 128 |
| Yes | 7 ( 5.8%) | 7 ( 5.8%) | 27 (22.9%) | 2 ( 1.5%) | 2 ( 1.5%) | 20 (15.6%) |
| No | 113 (94.2%) | 113 (94.2%) | 91 (77.1%) | 130 (98.5%) | 130 (98.5%) | 108 (84.4%) |
| Number of cycles of study drug received | 120 ( 100%) | 120 ( 100%) | 118 ( 100%) | 132 ( 100%) | 132 ( 100%) | 128 ( 100%) |
| Cycle number [3] | | | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 1 ( 0.8%) | 0 | 0 | 3 ( 2.3%) |
| 2 | 1 ( 0.8%) | 1 ( 0.8%) | 1 ( 0.8%) | 2 ( 1.5%) | 2 ( 1.5%) | 1 ( 0.8%) |
| 3 | 0 | 0 | 5 ( 4.2%) | 0 | 0 | 7 ( 5.5%) |
| 4 | 119 (99.2%) | 119 (99.2%) | 111 (94.1%) | 130 (98.5%) | 130 (98.5%) | 117 (91.4%) |

[1] Cyclophosphamide
[2] Dose intensity = 100% * actual amount of drug received per cycle / planned dose per cycle
[3] Patients will receive in total 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy. This will include 4 cycles of ddAC every 2 weeks (Q2W) followed by paclitaxel Q1W for 12 weeks or 4 cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) Q3W followed by docetaxel Q3W for 4 cycles.
4 Cycles = 12 dose of Paclitaxel.
Dose Modification includes Dose Increase, Dose Decrease, Dose Interuption.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_ex_sum.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_ex_sum_ARMA_SE_04JUL2019_40324.out
20SEP2019 12:08

［5.3.5.1-1-1 Table 30 を再掲］

## 表 2.7.4.7.1-2 化学療法の曝露状況の要約（FeDeriCa 試験，試験全体，本剤群）

| | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ddAC ---> Paclitaxel | | | AC ---> Docetaxel | | |
| | Doxorubicin (N=120) | Cyclophos[1] (N=120) | Paclitaxel (N=118) | Doxorubicin (N=128) | Cyclophos[1] (N=128) | Docetaxel (N=126) |
| Completed assigned therapy | | | | | | |
| Yes | 118 (98.3%) | 118 (98.3%) | 112 (94.9%) | 126 (98.4%) | 126 (98.4%) | 113 (89.7%) |
| No | 2 ( 1.7%) | 2 ( 1.7%) | 6 ( 5.1%) | 2 ( 1.6%) | 2 ( 1.6%) | 13 (10.3%) |
| Number of cycles of study drug received | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Mean | 4.0 | 4.0 | 3.9 | 4.0 | 4.0 | 3.8 |
| SD | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.1 | 0.1 | 0.7 |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min - Max | 2 - 4 | 2 - 4 | 1 - 4 | 3 - 4 | 3 - 4 | 1 - 4 |
| Treatment duration [Weeks] | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Mean | 6.4 | 6.4 | 11.1 | 9.3 | 9.3 | 8.7 |
| SD | 0.9 | 0.9 | 1.9 | 0.7 | 0.7 | 2.1 |
| Median | 6.1 | 6.1 | 11.1 | 9.1 | 9.1 | 9.1 |
| Min - Max | 2 - 10 | 2 - 10 | 1 - 14 | 6 - 13 | 6 - 13 | 0 - 11 |
| Dose intensity [%] [2] | | | | | | |
| n | 476 | 476 | 458 | 510 | 510 | 478 |
| Mean | 97.77 | 97.80 | 97.69 | 98.62 | 98.73 | 98.73 |
| SD | 4.01 | 3.99 | 4.38 | 2.75 | 2.72 | 2.92 |
| Median | 98.77 | 98.88 | 98.57 | 99.21 | 99.32 | 99.17 |
| Min - Max | 67.9 - 104.2 | 68.5 - 104.2 | 68.0 - 106.0 | 74.9 - 114.4 | 74.9 - 114.4 | 69.4 - 105.3 |
| Total cumulative dose [mg] | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Mean | 414.12 | 4152.11 | 1541.70 | 399.96 | 4005.69 | 475.49 |
| SD | 51.54 | 534.94 | 307.71 | 41.03 | 410.39 | 104.55 |
| Median | 408.30 | 4089.00 | 1574.50 | 398.40 | 3984.00 | 480.00 |
| Min - Max | 186.0 - 520.6 | 1860.0 - 5820.0 | 320.0 - 2080.0 | 257.6 - 504.0 | 2576.0 - 5040.0 | 109.0 - 780.0 |
| Number of patients with at least one dose delay | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Yes | 28 (23.3%) | 27 (22.5%) | 41 (34.7%) | 16 (12.5%) | 16 (12.5%) | 28 (22.2%) |
| No | 92 (76.7%) | 93 (77.5%) | 77 (65.3%) | 112 (87.5%) | 112 (87.5%) | 98 (77.8%) |

Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm

| | ddAC ---> Paclitaxel | | | AC ---> Docetaxel | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Doxorubicin (N=120) | Cyclophos[1] (N=120) | Paclitaxel (N=118) | Doxorubicin (N=128) | Cyclophos[1] (N=128) | Docetaxel (N=126) |
| Number of patients with at least one dose delay - Due to AE | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Yes | 21 (17.5%) | 22 (18.3%) | 33 (28.0%) | 14 (10.9%) | 14 (10.9%) | 23 (18.3%) |
| No | 99 (82.5%) | 98 (81.7%) | 85 (72.0%) | 114 (89.1%) | 114 (89.1%) | 103 (81.7%) |
| Number of patients with at least one dose modification | | | | | | |
| n | 120 | 120 | 118 | 128 | 128 | 126 |
| Yes | 7 ( 5.8%) | 7 ( 5.8%) | 19 (16.1%) | 10 ( 7.8%) | 10 ( 7.8%) | 17 (13.5%) |
| No | 113 (94.2%) | 113 (94.2%) | 99 (83.9%) | 118 (92.2%) | 118 (92.2%) | 109 (86.5%) |
| Number of cycles of study drug received | 120 ( 100%) | 120 ( 100%) | 118 ( 100%) | 128 ( 100%) | 128 ( 100%) | 126 ( 100%) |
| Cycle number [3] | | | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 4 ( 3.4%) | 0 | 0 | 5 ( 4.0%) |
| 2 | 2 ( 1.7%) | 2 ( 1.7%) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 2.4%) |
| 3 | 0 | 0 | 2 ( 1.7%) | 2 ( 1.6%) | 2 ( 1.6%) | 5 ( 4.0%) |
| 4 | 118 (98.3%) | 118 (98.3%) | 112 (94.9%) | 126 (98.4%) | 126 (98.4%) | 113 (89.7%) |

[1] Cyclophosphamide
[2] Dose intensity = 100% * actual amount of drug received per cycle / planned dose per cycle
[3] Patients will receive in total 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy. This will include 4 cycles of ddAC every 2 weeks (Q2W) followed by paclitaxel Q1W for 12 weeks or 4 cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) Q3W followed by docetaxel Q3W for 4 cycles.
4 Cycles = 12 dose of Paclitaxel.
Dose Modification includes Dose Increase, Dose Decrease, Dose Interuption.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_ex_sum.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_ex_sum_ARMB_SE_04JUL2019_40324.out
20SEP2019 12:15

［5.3.5.1-1-1 Table 31 を再掲］