

## 審査報告書

令和5年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] エンハーツ点滴静注用 100 mg  
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月27日  
[剤形・含量] 1バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 107 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特記事項] 優先審査 (令和4年8月1日付け薬生薬審発 0801 第6号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ~~(標準的な治療が困難な場合に限る)~~

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和4年11月24日付けで変更)

### [用法及び用量]

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として1回 5.4 mg/kg (体重) を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回6.4mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和4年11月24日付けで変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和4年12月22日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一般名]	トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
[申請者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	令和4年6月27日
[剤形・含量]	1バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 107 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) <u>化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌</u> がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (下線部追加)
[申請時の用法・用量]	<u>化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)</u> 、 <u>化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌</u> 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 5.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 <u>がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 6.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 (下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製された ADC であり、HER2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である MAAL-9001 とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカン誘導体である MAAA-1181a がペプチドリンカーを介して結合している。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、①2020年3月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」<sup>1)</sup>、②2020年9月に「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。また、2022年11月に、上記①の効能・効果が「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」<sup>1)</sup>に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

申請者により、化学療法歴のある HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義された）の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（U303 試験）が 2018 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、U303 試験を主要な試験成績として、いずれも 2022 年 5 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 8 月に「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。なお、2022 年 11 月時点において、本薬は化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、米国及びブラジルで承認されている。

本邦においては、U303 試験への患者の組入れが 2018 年 12 月から開始された。

今般、U303 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に係る本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであり、新たな資料として、MAAA-1181a による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用に関する

<sup>1)</sup> HER2 陽性：IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性。

る試験成績が提出された。機構は、申請者の説明内容について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、U303 試験等の成績に基づく、本薬及び MAAA-1181a の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬及び MAAA-1181a の曝露量と有効性との関連については、本薬の曝露量の増加に伴い、OS が延長する傾向及び奏効率が增加する傾向が認められた一方、本薬又は MAAA-1181a の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬及び MAAA-1181a の曝露量と安全性との関連については、本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade の ILD 等の発現率が增加する傾向が認められた旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅰ相試験 1 試験が提出された。

なお、国際共同第Ⅰ相試験である J101 試験の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	U303試験	III	化学療法歴のある HER2 低発現*1 の手術不能又は再発乳癌患者	557 ①373 ②184	①本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②以下から治験担当医師が選択 ・ カペシタビン ・ エリブリン ・ ゲムシタビン ・ パクリタキセル ・ パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	有効性 安全性
参考	国際共同	J101試験	I	<パート 1> 手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 <パート 2> 2a: T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性*2 の手術不能又は再発乳癌患者 2b: トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性*3 の胃癌患者 2c: HER2 低発現*4 の手術不能又は再発乳癌患者 2d: HER2 発現が認められた*5 乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者、並びに HER2 遺伝子変異を有する進行固形癌患者 2e: HER2 発現が認められた*6 手術不能又は再発乳癌患者	<パート 1> 27 <パート 2> 2a: 103 2b: 41 2c: 40 2d: 60 2e: 21	<パート 1> 本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <パート 2> 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性 PK

\*1: IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義された、\*2: IHC 法 3+又は ISH 法陽性と定義された、\*3: IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性と定義された、\*4: IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+かつ ISH 法陰性、又は IHC 法 1+かつ ISH 未施行と定義された、\*5: IHC 法、ISH 法、NGS 法等で発現が認められたことと定義された、\*6: IHC 法 1+、2+若しくは 3+又は ISH 法陽性と定義された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、U303 試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、実施国の添付文書又は NCCN ガイドライン (表 2) に従い投与することとされた。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 本薬以外の抗悪性腫瘍剤の NCCN ガイドラインに基づく用法・用量の一覧

	用法・用量
カペシタビン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1~14 日目に 1,000~1,250 mg/m <sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与
エリブリン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与
ゲムシタビン	4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 800~1,200 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与
パクリタキセル	175 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与、又は 80 mg/m <sup>2</sup> を QW で静脈内投与
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	260 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与、又は 4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 100 若しくは 125 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : U303 試験<2018年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2022年1月11日] >)

化学療法歴のある<sup>2)</sup> HER2 低発現<sup>3)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 540 例、うち HR 陽性 480 例<sup>4)</sup>、HR 陰性 60 例) を対象に、本薬と TPC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、161 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与、TPC 群ではカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、パクリタキセル (アルブミン懸濁型) のいずれかを投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 557 例 (本薬群 373 例、TPC 群 184 例) 全例が FAS (うち、日本人患者は本薬群 56 例、TPC 群 29 例)、FAS のうち、HR 陽性であった 494 例 (本薬群 331 例、TPC 群 163 例) が HR 陽性集団とされ (うち、日本人患者は本薬群 47 例、TPC 群 25 例)、FAS 及び HR 陽性集団が有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 14 例 (本薬群 2 例、TPC 群 12 例) を除く 543 例 (本薬群 371 例、TPC 群 172 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 56 例、TPC 群 29 例)。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS と設定され、主要解析対象集団である HR 陽性集団において 318 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。また、U303 試験では、HR 陽性集団における PFS の主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次解析として FAS における PFS、HR 陽性集団における OS、FAS における OS の順に階層的に仮説検定<sup>5)</sup> を実施し、OS については、PFS の主要解析時点、HR 陽性集団において約 233 件及び約 333 件の OS イベントが観察された 3 時点で、有効性の評価を目的とした 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、HR 陽性集団における BICR 判定による PFS の主要解析 (2022 年 1 月 11 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された。また、FAS における PFS の副次解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

<sup>2)</sup> 手術不能又は再発乳癌に対して、1 又は 2 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。なお、周術期治療 (術前又は術後薬物療法) 終了から 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなすこととされた。また、HR 陽性患者では上記の基準に加えて、1 つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

<sup>3)</sup> 中央検査機関判定における IHC 法 1+ (>10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる)、又は IHC 法 2+ (>10%の腫瘍細胞に弱/中等度の全周性の膜染色が認められる) かつ ISH 法陰性と定義された。なお、IHC 法及び ISH 法は、それぞれ ASCO/CAP ガイドライン (2018 年版) 及び「INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail」の添付文書に基づき実施された。

<sup>4)</sup> HR 陽性の患者では、CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者を 240 例以上組み入れることとされた。

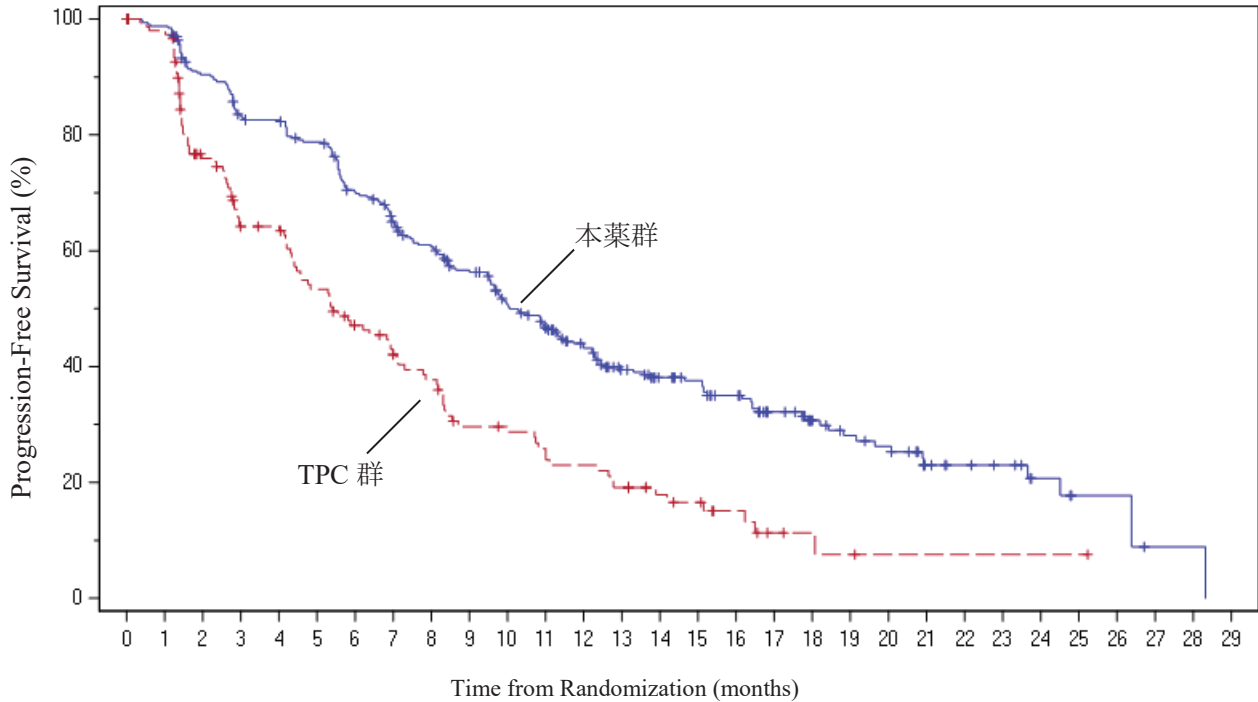
<sup>5)</sup> 試験開始時点では OS に対する検定は実施しない計画とされていたが、U303 試験の対象患者に対する本薬の有効性を検討する上で OS の結果も重要であると考えられたことから、OS に対する仮説検定を実施する計画に変更された (治験実施計画書第 5 版 (2020 年 10 月 12 日付け))。



表3 PFSの主要解析結果 (BICR 判定、HR 陽性集団、2022年1月11日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	331	163
イベント数 (%)	211 (63.7)	110 (67.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [9.5, 11.5]	5.4 [4.4, 7.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.51 [0.40, 0.64]
p 値 (両側) *2		<0.0001

\*1: HER2 発現状況 (IHC 法 1+, IHC 法 2+かつ ISH 法陰性)、化学療法歴数 (1, 2) 及び CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05



Number at risk

本薬群	331	324	290	265	262	248	218	198	182	165	142	128	107	89	78	73	64	48	37	31	28	17	14	12	7	4	4	1	1	0
TPC 群	163	146	105	85	84	69	57	48	43	32	30	27	24	20	14	12	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0		

図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、HR 陽性集団、2022年1月11日データカットオフ)

表4 PFSの副次解析結果 (BICR 判定、FAS、2022年1月11日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	373	184
イベント数 (%)	243 (65.1)	127 (69.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.9 [9.0, 11.3]	5.1 [4.2, 6.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.50 [0.40, 0.63]
p 値 (両側) *2		<0.0001

\*1: HER2 発現状況 (IHC 法 1+, IHC 法 2+かつ ISH 法陰性)、化学療法歴数 (1, 2) 及び HR 発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴 (HR 陽性かつ CDK4/6 阻害剤治療歴あり、HR 陽性かつ CDK4/6 阻害剤治療歴なし、HR 陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

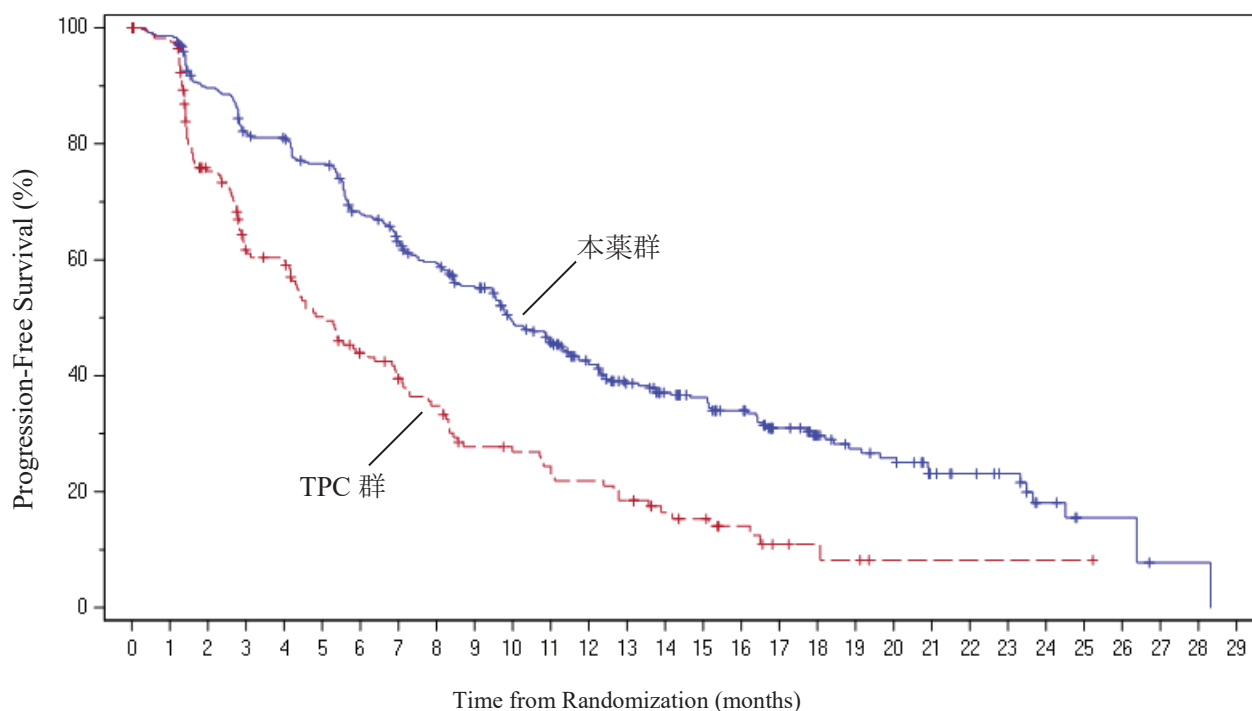


図2 PFSの副次解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、FAS、2022年1月11日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後47日以内の死亡は、本薬群14/371例(3.8%)、TPC群8/172例(4.7%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は本薬群0例、TPC群3例)。疾患進行による死亡(本薬群4例、TPC群7例)を除く患者の死因は、本薬群の敗血症2例、虚血性大腸炎、呼吸困難、呼吸不全、肺臓炎、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症、癌による悪液質及び死亡各1例、TPC群の肝不全1例であった。このうち、本薬群の敗血症、虚血性大腸炎、呼吸困難、肺臓炎、播種性血管内凝固及び発熱性好中球減少症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、U303試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について(令和3年12月10日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、U303試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、U303 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

U303 試験の対象患者に対しては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤、S-1、カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はビノレルビン酒石酸塩のうちから、前治療で投与されていない薬剤を選択することが推奨されており（国内診療ガイドライン（2018年版）等）、単一の薬剤が推奨されている状況ではなかった。したがって、実臨床における各薬剤の使用頻度を考慮し、対照群として①カペシタビン、②エリブリン、③ゲムシタビン、④パクリタキセル及び⑤パクリタキセル（アルブミン懸濁型）を設定し、治験担当医師が上記①～⑤のいずれかを無作為化前に選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、対照群で選択された各薬剤と本薬を比較した有効性の評価結果について確認する必要があると判断した（7.R.2.3 参照）。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、U303 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

U303 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、U303 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、U303 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長は一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であり、U303 試験における OS の結果も確認し、本薬の有効性評価を行うこととした。

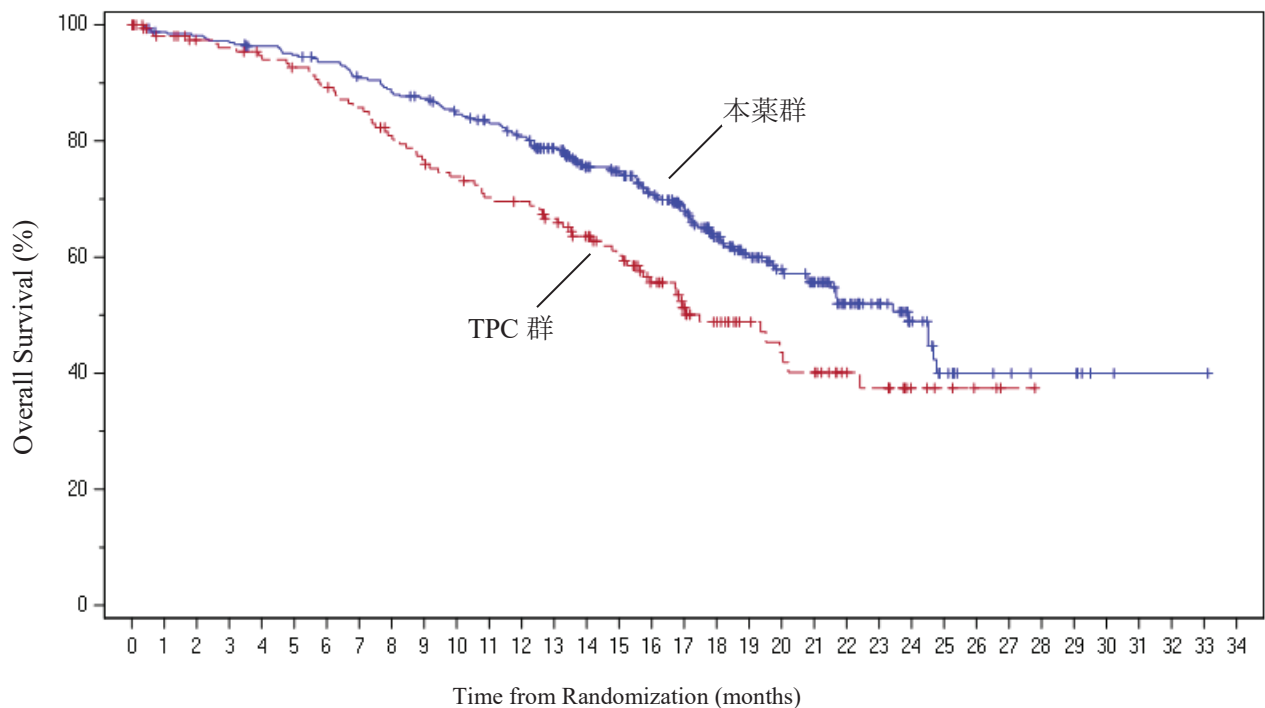
### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

U303 試験において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、主要解析対象集団である HR 陽性集団において TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された。また、FAS を対象とした PFS の副次解析においても、TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた（7.1.1.1 参照）。FAS における PFS について統計学的な有意差が認められたことから、OS についても検定することとされた。OS の1回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 5 並びに図 3 及び図 4 のとおりであり、TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

表5 OSの1回目の中間解析結果 (HR陽性集団及びFAS、2022年1月11日データカットオフ)

	HR陽性集団		FAS	
	本薬群	TPC群	本薬群	TPC群
例数	331	163	373	184
イベント数 (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.9 [20.8, 24.8]	17.5 [15.2, 22.4]	23.4 [20.0, 24.8]	16.8 [14.5, 20.0]
ハザード比 [95%CI]	0.64 [0.48, 0.86] * <sup>1</sup>		0.64 [0.49, 0.84] * <sup>2</sup>	
p値 (両側) * <sup>3</sup>	0.0028		0.0010	

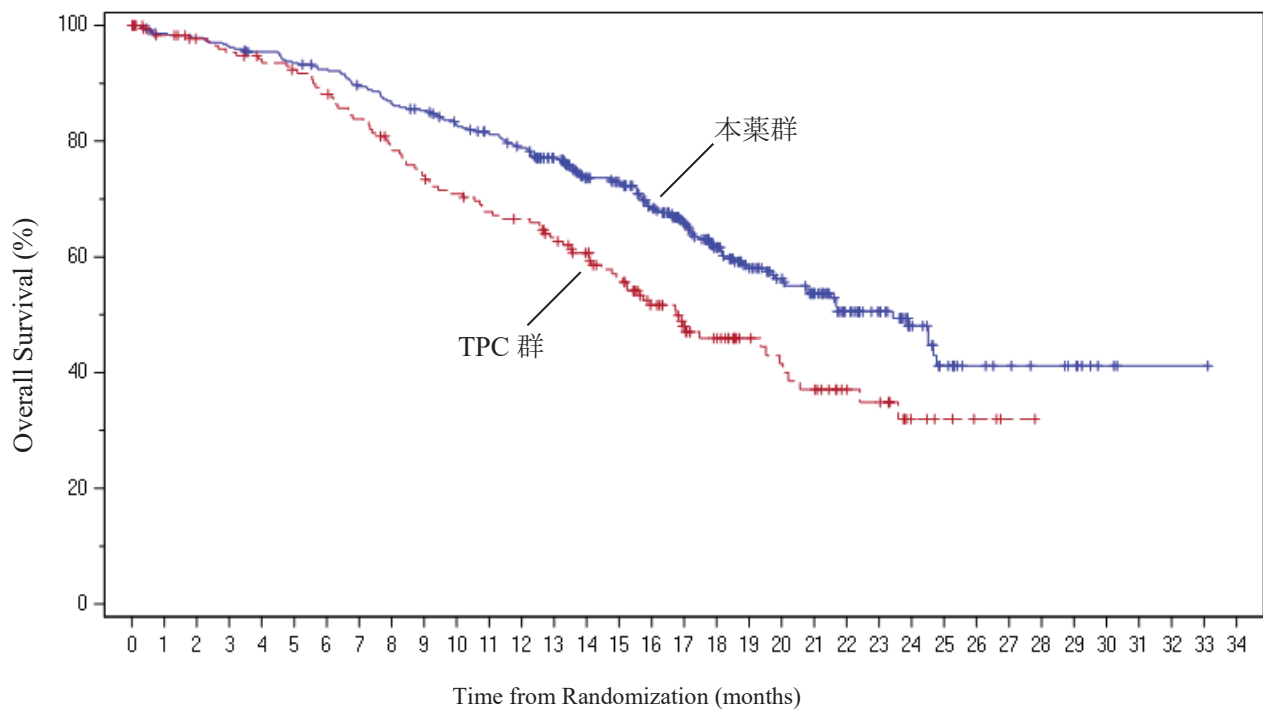
\*1: HER2発現状況 (IHC法1+, IHC法2+かつISH法陰性)、化学療法歴数 (1, 2) 及びCDK4/6阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: HER2発現状況 (IHC法1+, IHC法2+かつISH法陰性)、化学療法歴数 (1, 2) 及びHR発現状況とCDK4/6阻害剤による治療歴 (HR陽性かつCDK4/6阻害剤治療歴あり、HR陽性かつCDK4/6阻害剤治療歴なし、HR陰性) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*3: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.00748



Number at risk

本薬群	331	325	323	319	314	309	303	293	285	280	268	260	250	228	199	190	168	144	116	95	81	70	51	40	26	14	9	8	6	6	2	1	1	1	0			
TPC群	163	151	145	143	139	135	130	124	115	109	104	98	96	89	80	71	56	45	37	29	25	23	16	14	7	5	3	1	0									

図3 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (HR陽性集団、2022年1月11日データカットオフ)



Number at risk

本薬群 373 366 363 357 351 344 338 326 315 309 296 287 276 254 223 214 188 158 129 104 90 78 59 48 32 20 14 12 10 8 3 1 1 1 0

TPC 群 184 171 165 161 157 153 146 138 128 120 114 108 105 97 88 77 61 50 42 32 28 25 18 16 7 5 3 1 0

図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2022年1月11日データカットオフ）

無作為化前に選択されたTPC群の薬剤別の部分集団における有効性について、HR陽性集団及びFASにおけるPFSの解析結果はそれぞれ表6及び表7、HR陽性集団及びFASにおけるOSの解析結果はそれぞれ表8及び表9であった。申請者は、TPC群で選択された各薬剤の部分集団における患者数は限られており、部分集団解析結果のみに基づき検討することには限界があるものの、以下の点から、TPC群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす明確な差異は認められないと考える旨を説明している。

- カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）が選択された部分集団において、TPC群と比較して本薬群でPFSの延長が期待できる結果が得られたこと。
- パクリタキセルが選択された部分集団において、PFSについてはTPC群と比較して本薬群で下回る傾向が認められたものの、OSについては全体集団と同様にTPC群と比較して本薬群で延長が期待できる結果が得られたこと。

表 6 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における PFS の解析結果  
(BICR 判定、HR 陽性集団、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
カペシタビン	本薬群	61	37 (60.7)	12.0 [9.6, 17.9]	0.67 [0.39, 1.16]
	TPC 群	34	21 (61.8)	10.7 [6.9, 12.8]	
エリブリン	本薬群	161	103 (64.0)	9.7 [7.2, 11.4]	0.46 [0.33, 0.63]
	TPC 群	87	62 (71.3)	4.6 [3.0, 6.4]	
ゲムシタビン	本薬群	25	10 (40.0)	18.4 [8.4, -]	0.18 [0.07, 0.47]
	TPC 群	12	9 (75.0)	2.7 [1.2, 5.4]	
パクリタキセル	本薬群	34	27 (79.4)	9.0 [5.4, 12.2]	1.25 [0.48, 3.29]
	TPC 群	12	5 (41.7)	5.9 [1.6, -]	
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	本薬群	50	34 (68.0)	9.8 [7.5, 13.0]	0.37 [0.19, 0.72]
	TPC 群	18	13 (72.2)	2.9 [1.4, 7.3]	

—：推定不能

表 7 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における PFS の解析結果  
(BICR 判定、FAS、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
カペシタビン	本薬群	71	44 (62.0)	10.5 [8.1, 16.6]	0.69 [0.41, 1.15]
	TPC 群	37	24 (64.9)	10.7 [6.9, 12.8]	
エリブリン	本薬群	185	121 (65.4)	9.9 [7.2, 11.5]	0.44 [0.33, 0.60]
	TPC 群	94	69 (73.4)	4.4 [2.9, 5.4]	
ゲムシタビン	本薬群	29	14 (48.3)	14.2 [7.1, -]	0.31 [0.14, 0.67]
	TPC 群	19	13 (68.4)	3.0 [1.3, 7.2]	
パクリタキセル	本薬群	36	29 (80.6)	8.3 [5.4, 12.0]	1.03 [0.45, 2.38]
	TPC 群	15	7 (46.7)	5.6 [2.9, -]	
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	本薬群	52	35 (67.3)	9.8 [7.1, 13.6]	0.35 [0.18, 0.67]
	TPC 群	19	14 (73.7)	2.8 [1.4, 7.1]	

—：推定不能

表 8 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における OS の解析結果  
(HR 陽性集団、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
カペシタビン	本薬群	61	22 (36.1)	24.5 [20.0, -]	0.60 [0.31, 1.16]
	TPC 群	34	16 (47.1)	17.5 [11.1, -]	
エリブリン	本薬群	161	60 (37.3)	23.4 [18.8, -]	0.84 [0.55, 1.28]
	TPC 群	87	33 (37.9)	19.9 [16.0, -]	
ゲムシタビン	本薬群	25	9 (36.0)	24.5 [16.1, -]	0.22 [0.08, 0.59]
	TPC 群	12	8 (66.7)	8.0 [1.8, 13.6]	
パクリタキセル	本薬群	34	14 (41.2)	20.8 [17.1, 21.7]	0.57 [0.22, 1.50]
	TPC 群	12	6 (50.0)	19.4 [5.6, -]	
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	本薬群	50	21 (42.0)	23.9 [16.9, -]	0.47 [0.22, 1.01]
	TPC 群	18	10 (55.6)	14.9 [5.8, -]	

—：推定不能

表 9 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における OS の解析結果  
(FAS、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
カペシタビン	本薬群	71	28 (39.4)	24.5 [18.1, -]	0.66 [0.36, 1.21]
	TPC 群	37	18 (48.6)	17.5 [11.1, -]	
エリブリン	本薬群	185	72 (38.9)	23.4 [18.8, -]	0.76 [0.52, 1.12]
	TPC 群	94	40 (42.6)	19.9 [15.6, -]	
ゲムシタビン	本薬群	29	12 (41.4)	18.2 [16.1, -]	0.39 [0.17, 0.89]
	TPC 群	19	12 (63.2)	11.7 [4.8, 23.6]	
パクリタキセル	本薬群	36	15 (41.7)	20.8 [17.1, 21.7]	0.43 [0.19, 1.00]
	TPC 群	15	9 (60.0)	11.4 [7.5, 19.5]	
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	本薬群	52	22 (42.3)	23.9 [16.9, -]	0.45 [0.22, 0.94]
	TPC 群	19	11 (57.9)	14.1 [6.3, 20.0]	

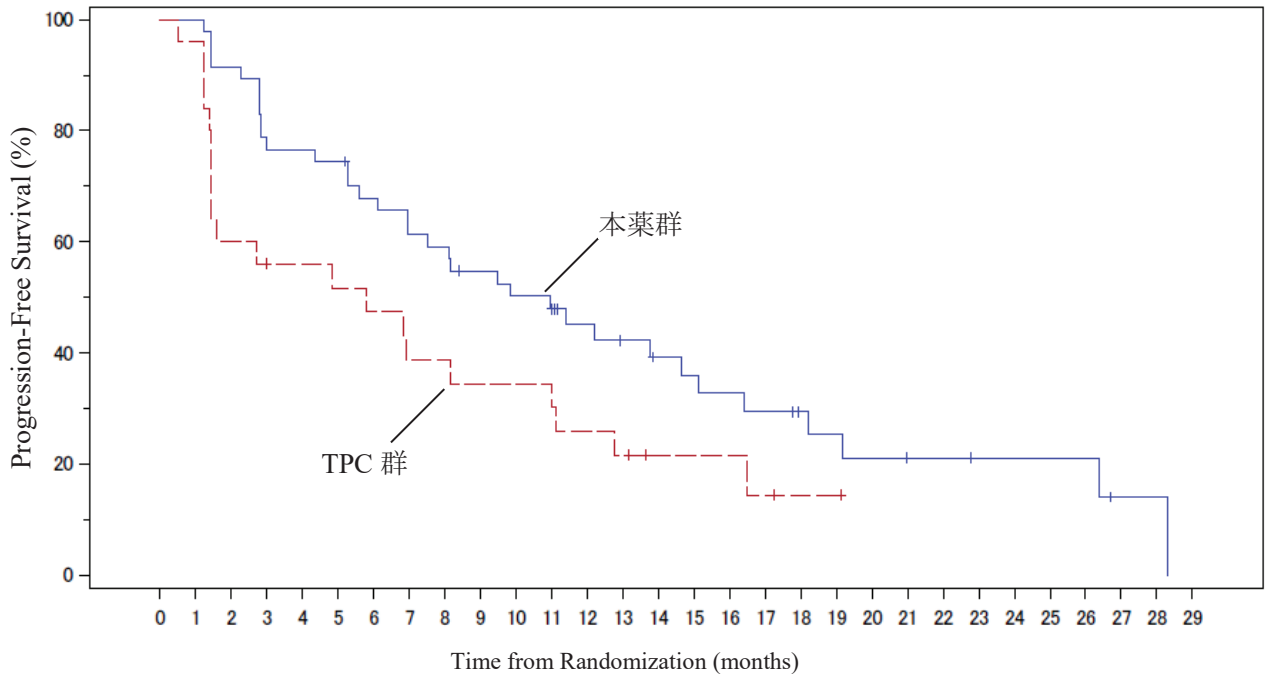
— : 推定不能

また、日本人集団における BICR 判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 並びに図 5 及び図 6 のとおりであった。

表 10 日本人集団における PFS の解析結果  
(BICR 判定、HR 陽性集団及び FAS、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

	HR 陽性集団		FAS	
	本薬群	TPC 群	本薬群	TPC 群
例数	47	25	56	29
イベント数 (%)	34 (72.3)	20 (80.0)	40 (71.4)	23 (79.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.0 [7.0, 15.1]	5.8 [1.4, 11.0]	9.8 [7.0, 15.1]	4.8 [1.4, 8.1]
ハザード比 [95%CI] *	0.56 [0.32, 0.99]		0.51 [0.30, 0.86]	

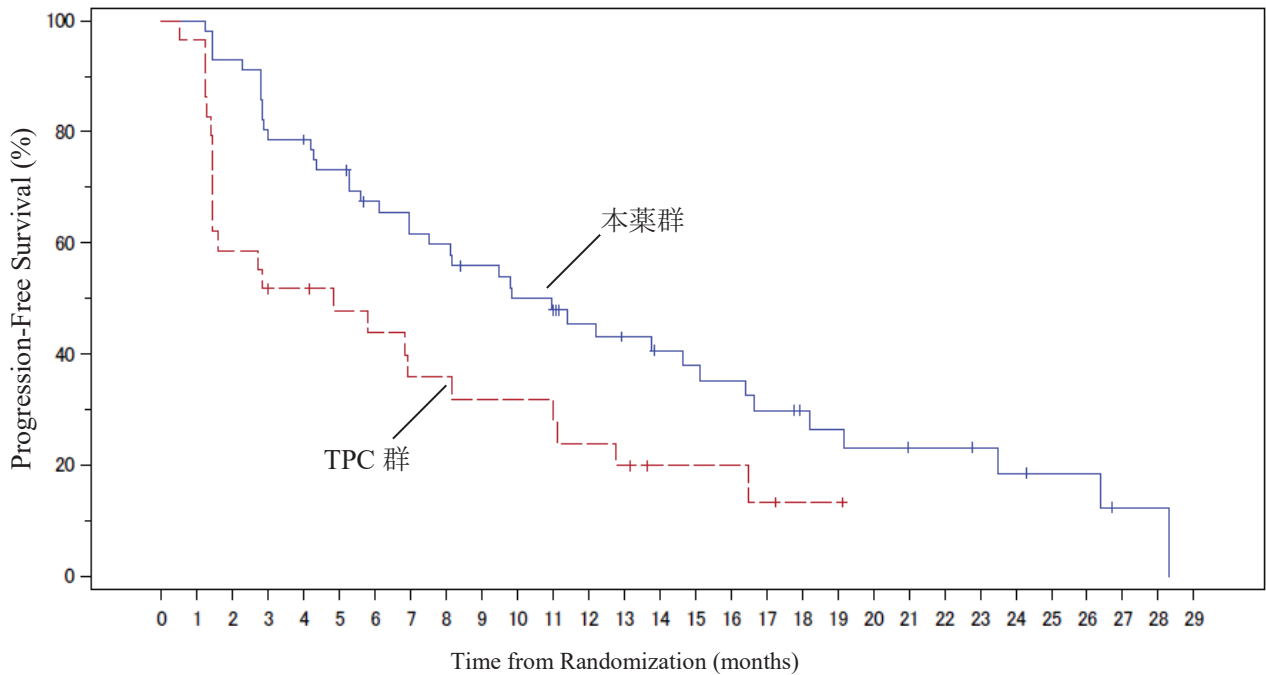
\* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル



Number at risk

本薬群	47	47	43	36	36	35	31	28	27	24	22	21	16	14	12	11	10	9	7	6	5	4	4	3	3	3	3	1	1	0
TPC 群	25	24	15	13	13	12	11	9	9	8	8	8	6	5	3	3	3	2	1	1	0									

図5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、HR 陽性集団、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)



Number at risk

本薬群	56	56	52	44	43	40	35	32	31	28	25	24	19	17	15	14	13	11	9	8	7	6	6	5	4	3	3	1	1	0
TPC 群	29	28	17	14	14	12	11	9	9	8	8	8	6	5	3	3	3	2	1	1	0									

図6 日本人集団における PFS の副次解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、FAS、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。



下記の理由等から、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- U303 試験において、HR 陽性集団における PFS の主要解析の結果、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- U303 試験において、事前に規定された検定手順に従い実施された副次解析の結果、FAS における PFS、HR 陽性集団における OS 及び FAS における OS について、TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が示されたこと。
- 上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象（ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害）（「令和4年10月5日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、U303 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

U303 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 371 例	TPC 群 172 例
全有害事象	369 (99.5)	169 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	195 (52.6)	116 (67.4)
死亡に至った有害事象	14 (3.8)	5 (2.9)
重篤な有害事象	103 (27.8)	43 (25.0)
投与中止に至った有害事象	60 (16.2)	14 (8.1)
休薬に至った有害事象	143 (38.5)	72 (41.9)
減量に至った有害事象	84 (22.6)	66 (38.4)

U303 試験において、TPC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本薬群：282 例（76.0%）、TPC 群：52 例（30.2%）、以下、同順）、嘔吐（150 例（40.4%）、23 例（13.4%））、脱毛症（147 例（39.6%）、57 例（33.1%））、貧血（139 例（37.5%）、45 例（26.2%））、便秘（126 例（34.0%）、38 例（22.1%））、食欲減退（118 例（31.8%）、33 例（19.2%））、血小板数減少（73 例（19.7%）、12 例（7.0%））、体重減少（60 例（16.2%）、14 例（8.1%））、頭痛（54 例

(14.6%)、11例(6.4%)、鼻出血(39例(10.5%)、2例(1.2%))、血中アルカリホスファターゼ増加(36例(9.7%)、5例(2.9%))、肺臓炎(28例(7.5%)、0例)及びILD(23例(6.2%)、1例(0.6%))であった。同様に、発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、貧血(38例(10.2%)、9例(5.2%))、疲労(20例(5.4%)、3例(1.7%))、血小板数減少(20例(5.4%)、1例(0.6%))及び悪心(17例(4.6%)、0例)であった。同様に、発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎(21例(5.7%)、0例)及びILD(16例(4.3%)、0例)、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血(17例(4.6%)、4例(2.3%))、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、悪心(17例(4.6%)、4例(2.3%))及び血小板数減少(11例(3.0%)、0例(0%))であった。

TPC群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、申請者は、U303試験と既承認の乳癌に係る効能・効果の承認時に評価された臨床試験との間での本薬5.4 mg/kg投与時の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記の①～③の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表12のとおりであった<sup>6)</sup>。

- ① 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(U303試験、2022年1月11日データカットオフ)
- ② トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(U302試験、20■■年■■月■■日データカットオフ)

<sup>6)</sup> 以下の有害事象については、それぞれ該当する事象を集計した。

- ILD: MedDRA SMQの「間質性肺疾患(狭域及び一部の広域)」、並びにMedDRA PTの「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」に該当する事象のうち、ILD独立判定委員会で治験薬と関連のあるILDと判定された事象。
- 左室機能不全: MedDRA PTの「急性左室不全」、「急性右室不全」、「心不全」、「急性心不全」、「慢性心不全」、「うっ血性心不全」、「慢性左室不全」、「慢性右室不全」、「駆出率減少」、「左室不全」、「右室不全」、「心室不全」及び「左室機能不全」に該当する事象。
- 腹痛: MedDRA PTの「腹部不快感」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」及び「消化器痛」に該当する事象。
- 貧血: MedDRA PTの「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」及び「赤血球数減少」に該当する事象。
- 疲労: MedDRA PTの「疲労」、「無力症」、「倦怠感」及び「嗜眠」に該当する事象。
- 頭痛: MedDRA PTの「頭痛」、「片頭痛」及び「副鼻腔炎に伴う頭痛」に該当する事象。
- リンパ球数減少: MedDRA PTの「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」に該当する事象。
- 好中球数減少: MedDRA PTの「好中球数減少」及び「好中球減少症」に該当する事象。
- 白血球数減少: MedDRA PTの「白血球数減少」及び「白血球減少症」に該当する事象。
- 血小板数減少: MedDRA PTの「血小板数減少」及び「血小板減少症」に該当する事象。
- 発疹: MedDRA PTの「発疹」、「膿疱性皮疹」及び「斑状丘疹状皮疹」に該当する事象。
- 口内炎: MedDRA PTの「口内炎」、「アフタ性潰瘍」、「口腔内潰瘍形成」、「口腔粘膜びらん」、「口腔粘膜水疱形成」及び「口腔粘膜疹」に該当する事象。
- 上気道感染: MedDRA PTの「上気道感染」、「インフルエンザ」、「インフルエンザ様疾患」、「上咽頭炎」、「咽頭炎」、「副鼻腔炎」及び「鼻炎」に該当する事象。
- 血中ビリルビン増加: MedDRA PTの「血中ビリルビン増加」、「高ビリルビン血症」、「抱合ビリルビン増加」及び「血中非抱合ビリルビン増加」に該当する事象。
- 血中カリウム減少: MedDRA PTの「低カリウム血症」及び「血中カリウム減少」に該当する事象。
- 皮膚色素過剰: MedDRA PTの「皮膚色素過剰」、「皮膚変色」及び「色素沈着障害」に該当する事象。
- トランスアミナーゼ上昇: MedDRA PTの「トランスアミナーゼ上昇」、「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」、「 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「肝機能検査異常」及び「肝機能異常」に該当する事象。
- 筋骨格痛: MedDRA PTの「背部痛」、「筋肉痛」、「四肢痛」、「筋骨格痛」、「筋痙縮」、「骨痛」、「頸部痛」、「筋骨格系胸痛」及び「四肢不快感」に該当する事象。

③ T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (U201 試験、20 年 月 日データカットオフ)

表 12 安全性の概要 (U303 試験、U302 試験及び U201 試験、本薬 5.4 mg/kg 投与例)

	例数 (%)		
	①U303 試験 371 例	②U302 試験 257 例	③U201 試験 184 例
全有害事象	369 (99.5)	256 (99.6)	183 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	195 (52.6)	137 (53.3)	113 (61.4)
死亡に至った有害事象	14 (3.8)	5 (1.9)	10 (5.4)
重篤な有害事象	103 (27.8)	54 (21.0)	50 (27.2)
投与中止に至った有害事象	60 (16.2)	38 (14.8)	34 (18.5)
休薬に至った有害事象	143 (38.5)	120 (46.7)	75 (40.8)
減量に至った有害事象	84 (22.6)	59 (23.0)	44 (23.9)

U302 試験及び U201 試験のいずれと比較しても U303 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U303 試験において、TPC 群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象等が認められたものの、大部分が本薬において既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と U303 試験の対象患者との間で重篤な有害事象等の発現率に差異はないことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、U303 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

U303 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった<sup>6)</sup>。

表 13 国内外の安全性の概要 (U303 試験の本薬群、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 56 例	外国人患者 315 例
全有害事象	56 (100)	313 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	33 (58.9)	162 (51.4)
死亡に至った有害事象	0	14 (4.4)
重篤な有害事象	10 (17.9)	93 (29.5)
投与中止に至った有害事象	16 (28.6)	44 (14.0)
休薬に至った有害事象	23 (41.1)	120 (38.1)
減量に至った有害事象	13 (23.2)	71 (22.5)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少 (日本人患者:26 例 (46.4%)、外国人患者:63 例 (20.0%)、以下、同順)、好中球数減少 (26 例 (46.4%)、

100例(31.7%)、ILD(15例(26.8%)<sup>7)</sup>、30例(9.5%)、味覚不全(14例(25.0%)、23例(7.3%)、上気道感染(14例(25.0%)、37例(11.7%))及び口内炎(13例(23.2%)、36例(11.4%))であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は白血球数減少(7例(12.5%)、18例(5.7%))、発現率が5%以上高かった投与中止に至った有害事象はILD(12例(21.4%)、19例(6.0%))、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少(9例(16.1%)、25例(7.9%))であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U303試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の用量調節等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は、本薬において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

<sup>7)</sup> 日本人集団で報告されたILDの重症度はいずれもGrade 1又は2であり、重篤なILDは2例認められた。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2022) :
  - 化学療法歴のある IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬投与は強く推奨される。
- ASCO Guideline Rapid Recommendation Update (J Clin Oncol 2022; 40: 3088-90) :
  - 化学療法歴のある IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬投与は強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の場合を「HER2 低発現 (HER2-low)」と定義した上で実施された U303 試験の結果、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、当該患者に対する他の治療より優先して選択される治療法として本薬は位置付けられると考える。

上記の位置付け及び下記の点を考慮し、本薬の投与対象が化学療法歴のある患者である旨及び HER2 低発現の患者である旨については効能・効果において明確にすることとした。

- 「HER2 低発現 (HER2-low)」について、国内外の診療ガイドラインにおいて現時点では明確に定義されていない表現であるものの、これまで HER2 陰性に分類されていた「IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性」の患者が本薬の投与対象であることを明確にするために、HER2 陽性 (IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性) と IHC 法 0 の中間領域である「IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性」を新たに「HER2 低発現 (HER2-low)」と表現することは適切であると考えたこと。

また、上記のとおり、U303 試験において本薬の臨床的有用性が示されたのは化学療法歴のある<sup>2)</sup>患者であり、本薬の適応患者の選択にあたっては、U303 試験の対象とされた患者の前治療歴に関する情報は重要であることから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考えます。

なお、術前・術後薬物療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に U303 試験の対象患者の前治療歴を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、「HER2 低発現」という表現について、国内外の診療又は病理診断ガイドラインにおいて、現時点ではその定義が確立していないことから、U303 試験で用いられた HER2 低発現の定義を添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

#### 7.R.4.2 HER2 検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する HER2 検査について、以下のように説明している。

U303 試験では、中央検査機関において、Ventana Medical Systems 社の「VENTANA PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) IHC assay」の臨床研究用バージョンを用いた IHC 法、及び「INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail」を用いた ISH 法により IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と判定された患者を組み入れ、本薬の有効性及び安全性が検討された（7.1.1.1 参照）。「VENTANA PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) IHC assay」の臨床研究用バージョンでは、ASCO/CAP ガイドライン（2018 年版）における IHC 法 0～3+の定義を反映した判定基準が設定された。臨床研究用バージョンと試薬組成が同一のロシュ・ダイアグノスティックス社の「ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として一変申請されている。

以上より、本薬の使用にあたってはロシュ・ダイアグノスティックス社の「ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

既承認の効能・効果に対する承認時に評価された、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（U302 試験）と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された U303 試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本一変申請にお

いても既承認の「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する注意が設定されていた。

機構は、申請者の設定のとおり、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 既承認の効能・効果と U303 試験の対象患者との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.R.3.1 参照）。
- U303 試験において、ILD の発現率は外国人集団と比較して日本人集団で高かったものの、既承認時と同様の傾向であり、日本人患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかったと考えること（7.R.3.2 参照）。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査<sup>8)</sup>において、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

##### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（U303 試験）

有害事象は、本薬群で 369/371 例（99.5%）、TPC 群で 169/172 例（98.3%）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本薬群で 357/371 例（96.2%）、TPC 群で 162/172 例（94.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

<sup>8)</sup> ①化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、及び②がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査が実施されている。2022 年 9 月時点における登録例数は、それぞれ①1,773 例及び②1,126 例である。

表 14 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 371 例		TPC 群 172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	369 (99.5)	195 (52.6)	169 (98.3)	116 (67.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	139 (37.5)	38 (10.2)	45 (26.2)	9 (5.2)
好中球減少症	49 (13.2)	21 (5.7)	31 (18.0)	24 (14.0)
胃腸障害				
悪心	282 (76.0)	17 (4.6)	52 (30.2)	0
嘔吐	150 (40.4)	6 (1.6)	23 (13.4)	0
便秘	126 (34.0)	3 (0.8)	38 (22.1)	0
下痢	100 (27.0)	5 (1.3)	38 (22.1)	3 (1.7)
口内炎	41 (11.1)	1 (0.3)	17 (9.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	110 (29.6)	20 (5.4)	50 (29.1)	3 (1.7)
無力症	70 (18.9)	9 (2.4)	25 (14.5)	4 (2.3)
発熱	46 (12.4)	1 (0.3)	22 (12.8)	0
臨床検査				
AST 増加	92 (24.8)	12 (3.2)	42 (24.4)	8 (4.7)
好中球数減少	81 (21.8)	31 (8.4)	62 (36.0)	49 (28.5)
白血球数減少	78 (21.0)	25 (6.7)	49 (28.5)	30 (17.4)
ALT 増加	75 (20.2)	4 (1.1)	43 (25.0)	9 (5.2)
血小板数減少	73 (19.7)	20 (5.4)	12 (7.0)	1 (0.6)
体重減少	60 (16.2)	1 (0.3)	14 (8.1)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	118 (31.8)	9 (2.4)	33 (19.2)	2 (1.2)
低カリウム血症	39 (10.5)	10 (2.7)	12 (7.0)	2 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	43 (11.6)	0	20 (11.6)	1 (0.6)
神経系障害				
頭痛	54 (14.6)	1 (0.3)	11 (6.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	18 (4.9)	0	19 (11.0)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	39 (10.5)	0	2 (1.2)	0
呼吸困難	38 (10.2)	6 (1.6)	16 (9.3)	3 (1.7)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	147 (39.6)	0	57 (33.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (1.3)	0	24 (14.0)	7 (4.1)

重篤な有害事象は本薬群で 103/371 例 (27.8%)、TPC 群で 43/172 例 (25.0%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で ILD、肺炎及び肺臓炎各 7 例 (1.9%)、呼吸困難及び敗血症各 5 例 (1.3%)、貧血、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、悪心、発熱及び嘔吐各 4 例 (1.1%)、TPC 群で過量投与 5 例 (2.9%)、発熱性好中球減少症 4 例 (2.3%)、投薬過誤 3 例 (1.7%)、呼吸困難、胸水、疾患進行、好中球数減少、肝不全、低ナトリウム血症、大腸炎、大腿骨骨折及び好中球減少症各 2 例 (1.2%) であった。このうち、本薬群の ILD 及び肺臓炎各 7 例、悪心 4 例、貧血、肺炎及び嘔吐各 3 例、呼吸困難及び発熱各 2 例、発熱性好中球減少症 1 例、TPC 群の発熱性好中球減少症及び過量投与各 3 例、好中球数減少、大腸炎、好中球減少症及び投薬過誤各 2 例、呼吸困難及び低ナトリウム血症各 1 例は、治験薬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、本薬群で 60/371 例（16.2%）、TPC 群で 14/172 例（8.1%）に認められた。各群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 21 例（5.7%）、ILD 16 例（4.3%）、TPC 群で末梢性感覚ニューロパチー4 例（2.3%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎 21 例、ILD 15 例、TPC 群の末梢性感覚ニューロパチー4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和5年2月6日

### 申請品目

[販売名] エンハーツ点滴静注用 100 mg  
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(U303試験)において、主要評価項目とされたPFS及び副次評価項目とされたOSについて、以下の成績が得られたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- HR陽性集団におけるPFSの主要解析の結果、TPC群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 事前に規定された検定手順に従い実施された副次解析の結果、FASにおけるPFS、HR陽性集団におけるOS及びFASにおけるOSについて、TPC群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が示されたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象(ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等

の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<効能・効果>

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、既承認の「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回 5.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心機能障害（心不全、左室駆出率低下）</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供</u></li> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和4年11月24日付けで変更)  
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌~~(標準的な治療が困難な場合に限る)~~  
化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌  
がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和4年11月24日付けで変更)  
〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌~~(標準的な治療が困難な場合に限る)~~、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として1回 5.4 mg/kg (体重) を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として1回 6.4 mg/kg (体重) を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性 (特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等) に関する情報を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状 (呼吸困難、咳嗽、発熱等) の確認、定期的な動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年11月24日付けで変更)

~~〈効能共通〉~~

~~1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

~~12. トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

~~23. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

＜化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌＞

3. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

4. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

63. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

74. トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

85. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

96. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和4年11月24日付けで変更）

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

**減量・中止する場合の投与量**

効能又は効果	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、 <u>化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌</u>	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
中止	3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
間質性肺疾患	Grade 1 の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
左室駆出率 (LVEF) 低下	40% ≤ LVEF ≤ 45% ベースラインからの絶対値の低下 < 10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
	ベースラインからの絶対値の低下 ≥ 10%かつ ≤ 20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下 < 10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF < 40% 又は ベースラインからの絶対値の低下 > 20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度 LVEF < 40% 又は ベースラインからの絶対値の低下 > 20% が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全		投与を中止する。
QT 間隔延長	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%減速する。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を 50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0~~4.03~~ に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
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
ASCO/CAP ガイドライン	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update	
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ4及び6
CI	confidence interval	信頼区間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体(エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
T-DM1		トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)
TPC	Treatment of physician's choice	医師選択治療



略語	英語	日本語
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
J101 試験		DS8201-A-J101 試験
U201 試験		DS8201-A-U201 試験
U302 試験		DS8201-A-U302 試験
U303 試験		DS8201-A-U303 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)