

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤－抗 HER2 抗体

トポソメラーゼ I 阻害剤複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）注

## エンハーツ<sup>®</sup>点滴静注用100mg

### ENHERTU<sup>®</sup> FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | 凍結乾燥注射剤  |
| 製剤の規制区分                         | 生物由来製品、劇薬、<br>処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・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）107mg<br>を含有   |
| 一般名                             | 和名：トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（JAN）<br>洋名：Trastuzumab Deruxtecan (Genetical Recombination) (JAN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020年3月25日<br>薬価基準収載年月日：2020年5月20日<br>販売開始年月日：2020年5月25日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：第一三共株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | 第一三共株式会社 製品情報センター<br>TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） FAX：03-6225-1922<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a> |

本 IF は 2023 年 3 月改訂（第 8 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



01)14987081109507

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

|                        |   |  |    |
|------------------------|---|--|----|
| I. 概要に関する項目            | 1 | 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）   | 10 |
| 1. 開発の経緯               | 1 | 9. 溶出性   | 10 |
| 2. 製品の治療学的特性           | 2 | 10. 容器・包装  | 10 |
| 3. 製品の製剤学的特性           | 3 | (1) 注意が必要な容器・包装、<br>外観が特殊な容器・包装に関する情報  | 10 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性     | 3 | (2) 包 装  | 10 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項   | 3 | (3) 予備容量   | 10 |
| (1) 承認条件               | 3 | (4) 容器の材質  | 10 |
| (2) 流通・使用上の制限事項        | 3 | 11. 別途提供される資材類   | 10 |
| 6. RMP の概要             | 4 | 12. その他  | 10 |
| II. 名称に関する項目           | 5 | V. 治療に関する項目  | 11 |
| 1. 販売名                 | 5 | 1. 効能又は効果  | 11 |
| (1) 和 名                | 5 | 2. 効能又は効果に関連する注意   | 12 |
| (2) 洋 名                | 5 | 3. 用法及び用量  | 13 |
| (3) 名称の由来              | 5 | (1) 用法及び用量の解説  | 13 |
| 2. 一般名                 | 5 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠   | 13 |
| (1) 和 名（命名法）           | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意   | 14 |
| (2) 洋 名（命名法）           | 5 | 5. 臨床成績  | 16 |
| (3) ステム                | 5 | (1) 臨床データパッケージ   | 16 |
| 3. 構造式又は示性式            | 5 | (2) 臨床薬理試験   | 21 |
| 4. 分子式及び分子量            | 6 | (3) 用量反応探索試験   | 22 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質        | 6 | (4) 検証的試験  | 45 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号      | 6 | 1) 有効性検証試験   | 45 |
| III. 有効成分に関する項目        | 7 | 2) 安全性試験   | 67 |
| 1. 物理化学的性質             | 7 | (5) 患者・病態別試験   | 67 |
| (1) 外観・性状              | 7 | (6) 治療的使用  | 67 |
| (2) 溶解性                | 7 | 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、<br>特定使用成績調査、使用成績比較調査）、<br>製造販売後データベース調査、<br>製造販売後臨床試験の内容 | 67 |
| (3) 吸湿性                | 7 | 2) 承認条件として実施予定の内容<br>又は実施した調査・試験の概要  | 67 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点     | 7 | (7) その他  | 67 |
| (5) 酸塩基解離定数            | 7 | VI. 薬効薬理に関する項目   | 68 |
| (6) 分配係数               | 7 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群  | 68 |
| (7) その他の主な示性値          | 7 | 2. 薬理作用  | 68 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性   | 7 | (1) 作用部位・作用機序  | 68 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法      | 7 | (2) 薬効を裏付ける試験成績  | 69 |
| IV. 製剤に関する項目           | 8 | (3) 作用発現時間・持続時間  | 77 |
| 1. 剤 形                 | 8 | VII. 薬物動態に関する項目  | 78 |
| (1) 剤形の区別              | 8 | 1. 血中濃度の推移   | 78 |
| (2) 製剤の外観及び性状          | 8 | (1) 治療上有効な血中濃度   | 78 |
| (3) 識別コード              | 8 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度   | 78 |
| (4) 製剤の物性              | 8 | (3) 中毒域  | 81 |
| (5) その他                | 8 | (4) 食事・併用薬の影響  | 81 |
| 2. 製剤の組成               | 8 | 2. 薬物速度論的パラメータ   | 83 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 8 | (1) 解析方法   | 83 |
| (2) 電解質等の濃度            | 8 | (2) 吸収速度定数   | 83 |
| (3) 熱 量                | 8 | (3) 消失速度定数   | 83 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量        | 8 |  |    |
| 4. 力 価                 | 8 |  |    |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物       | 8 |  |    |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性     | 9 |  |    |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性        | 9 |  |    |

|                                       |     |  |     |
|---------------------------------------|-----|--|-----|
| (4) クリアランス .....                      | 83  | (1) 臨床使用に基づく情報 .....                           | 110 |
| (5) 分布容積 .....                        | 83  | (2) 非臨床試験に基づく情報 .....                          | 110 |
| (6) その他 .....                         | 83  |  |     |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....              | 83  | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....                   | 111 |
| (1) 解析方法 .....                        | 83  | 1. 薬理試験 .....                                  | 111 |
| (2) パラメータ変動要因 .....                   | 83  | (1) 薬効薬理試験 .....                               | 111 |
| 4. 吸収 .....                           | 83  | (2) 安全性薬理試験 .....                              | 111 |
| 5. 分布 .....                           | 83  | (3) その他の薬理試験 .....                             | 111 |
| (1) 血液－脳関門通過性 .....                   | 83  | 2. 毒性試験 .....                                  | 111 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 .....                  | 83  | (1) 単回投与毒性試験 .....                             | 111 |
| (3) 乳汁への移行性 .....                     | 84  | (2) 反復投与毒性試験 .....                             | 111 |
| (4) 髄液への移行性 .....                     | 84  | (3) 遺伝毒性試験 .....                               | 112 |
| (5) その他の組織への移行性 .....                 | 84  | (4) がん原性試験 .....                               | 112 |
| (6) 血漿蛋白結合率 .....                     | 85  | (5) 生殖発生毒性試験 .....                             | 112 |
| 6. 代謝 .....                           | 86  | (6) 局所刺激性試験 .....                              | 112 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 .....                  | 86  | (7) その他の特殊毒性 .....                             | 113 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）<br>の分子種、寄与率 ..... | 86  | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                    | 114 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....             | 87  | 1. 規制区分 .....                                  | 114 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....         | 87  | 2. 有効期間 .....                                  | 114 |
| 7. 排泄 .....                           | 87  | 3. 包装状態での貯法 .....                              | 114 |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....               | 87  | 4. 取扱い上の注意 .....                               | 114 |
| 9. 透析等による除去率 .....                    | 88  | 5. 患者向け資材 .....                                | 114 |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....                 | 88  | 6. 同一成分・同効薬 .....                              | 114 |
| 11. その他 .....                         | 88  | 7. 国際誕生年月日 .....                               | 114 |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | 89  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、<br>薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 114 |
| 1. 警告内容とその理由 .....                    | 89  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の<br>年月日及びその内容 .....    | 114 |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                    | 89  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容 .....           | 115 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....           | 89  | 11. 再審査期間 .....                                | 115 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....           | 89  | 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 115 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                | 90  | 13. 各種コード .....                                | 115 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....            | 92  | 14. 保険給付上の注意 .....                             | 115 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 .....               | 92  | <b>XI. 文 献</b> .....                           | 116 |
| (2) 腎機能障害患者 .....                     | 92  | 1. 引用文献 .....                                  | 116 |
| (3) 肝機能障害患者 .....                     | 92  | 2. その他の参考文献 .....                              | 116 |
| (4) 生殖能を有する者 .....                    | 93  | <b>XII. 参考資料</b> .....                         | 117 |
| (5) 妊婦 .....                          | 93  | 1. 主な外国での発売状況 .....                            | 117 |
| (6) 授乳婦 .....                         | 93  | 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 127 |
| (7) 小児等 .....                         | 94  | <b>XIII. 備 考</b> .....                         | 131 |
| (8) 高齢者 .....                         | 94  | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報 .....      | 131 |
| 7. 相互作用 .....                         | 94  | (1) 粉碎 .....                                   | 131 |
| (1) 併用禁忌とその理由 .....                   | 94  | (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの<br>通過性 .....             | 131 |
| (2) 併用注意とその理由 .....                   | 94  | 2. その他の関連資料 .....                              | 131 |
| 8. 副作用 .....                          | 94  |  |     |
| (1) 重大な副作用と初期症状 .....                 | 94  |  |     |
| (2) その他の副作用 .....                     | 96  |  |     |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                 | 109 |  |     |
| 10. 過量投与 .....                        | 109 |  |     |
| 11. 適用上の注意 .....                      | 109 |  |     |
| 12. その他の注意 .....                      | 110 |  |     |

## 略語表

| 略語                  | 英語（省略なし）   | 日本語                          |
|---------------------|--|------------------------------|
| ADC                 | antibody-drug conjugate  | 抗体薬物複合体                      |
| AR                  | observed accumulation ratio  | 累積率                          |
| AUC                 | area under the serum concentration-time curve                                  | 血清中濃度-時間曲線下面積                |
| AUC <sub>17d</sub>  | area under the serum concentration-time curve up to 17 days                    | 投与後 17 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積    |
| AUC <sub>last</sub> | area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time | 定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積    |
| AUC <sub>tau</sub>  | area under the serum concentration-time curve during dosing interval           | 投与間隔ごとの血清中濃度-時間曲線下面積         |
| BCRP                | breast cancer resistance protein   | 乳癌耐性タンパク                     |
| BICR                | blinded independent central review   | 盲検下独立効果判定機関                  |
| BSEP                | bile salt export pump  | 胆汁酸塩排出ポンプ                    |
| CI                  | confidence interval  | 信頼区間                         |
| CL                  | total body clearance   | 全身クリアランス                     |
| C <sub>max</sub>    | maximum serum concentration  | 最高血清中濃度                      |
| CR                  | complete response  | 完全奏効                         |
| C <sub>trough</sub> | trough serum concentration   | 血清中トラフ濃度                     |
| DAR                 | drug-to-antibody ratio   | 薬物抗体比                        |
| ECOG PS             | Eastern Cooperative Oncology Group performance status                          | -                            |
| ELISA               | enzyme-linked immunosorbent assay  | 酵素免疫測定法                      |
| HER2                | human epidermal growth factor receptor type 2                                  | ヒト上皮増殖因子受容体 2 型              |
| HNSTD               | highest non-severely toxic dose  | 重篤な毒性が発現しない最大用量              |
| IHC                 | immunohistochemistry   | 免疫組織染色                       |
| ILD                 | interstitial lung disease  | 間質性肺疾患                       |
| ISH                 | in situ hybridization  | in situ ハイブリダイゼーション          |
| LVEF                | left ventricular ejection fraction   | 左室駆出率                        |
| MATE                | multidrug and toxin extrusion  | 有機カチオン/H <sup>+</sup> 交換輸送担体 |
| MRP                 | multidrug resistance-associated protein  | 多剤耐性関連タンパク質                  |
| OAT                 | organic anion transporter  | 有機アニオントランスポーター               |
| OATP                | organic anion transporting polypeptide   | 有機アニオン輸送ポリペプチド               |
| OS                  | overall survival   | 全生存期間                        |
| PARP                | poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase                                  | ポリ（アデノシンニリン酸リボース）ポリメラーゼ      |
| PD                  | progressive disease  | 病勢進行                         |
| PFS                 | progression-free survival  | 無増悪生存期間                      |
| P-gp                | P-glycoprotein   | P 糖タンパク                      |
| PK                  | Pharmacokinetics   | 薬物動態                         |
| PR                  | partial response   | 部分奏効                         |
| QTc                 | corrected QT interval  | 補正 QT 間隔                     |
| QTcF                | corrected QT interval by Fridericia's formula                                  | Fridericia 法により補正した QT 間隔    |
| RECIST              | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                                   | 固形癌の効果判定規準                   |
| SD                  | stable disease   | 病状の安定                        |
| T-DM1               | trastuzumab emtansine  | トラスツズマブ エムタンシン               |
| T <sub>max</sub>    | time to reach peak serum concentration   | 最高血清中濃度到達時間                  |
| TTF                 | time to treatment failure  | 治療成功期間                       |
| t <sub>1/2</sub>    | terminal elimination half-life   | 終末相の消失半減期                    |
| V <sub>ss</sub>     | volume of distribution at steady state   | 定常状態下の分布容積                   |

- : 該当する表記なし

| 用語               | 定義   |
|------------------|--|
| MAAA-1162a       | 薬物リンカー   |
| MAAA-1181a (DXd) | トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）から遊離した、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるカンプトテシン誘導体（ペイロード）   |
| MAAL-9001        | トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）の中間体: トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 免疫グロブリン G1 (immunoglobulin G1: IgG1) κモノクローナル抗体 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エンハーツ [一般名：トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)] は、第一三共株式会社が創製した、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (human epidermal growth factor receptor type 2: HER2) に対するヒト化モノクローナル抗体 (MAAL-9001) とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体 (MAAA-1181a) を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) である。1 抗体あたりの薬物抗体比 (drug-to-antibody ratio: DAR) は約 8 である。本剤は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合して細胞内に取り込まれた後、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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、MAAA-1181a は膜透過性を有することから、隣接腫瘍細胞に対しても細胞傷害を引き起こすバイスタンダー殺細胞効果が、本剤の作用に寄与している可能性がある<sup>1)</sup>。

HER2 は、乳癌患者の約 20% で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連することが知られている<sup>2,3)</sup>。既に承認されている HER2 をターゲットとした標準的な治療により、HER2 陽性乳癌患者の無増悪生存期間や全生存期間が改善されている一方で、再発した場合にはそれらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多い<sup>4)</sup>。標準的な治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる明確な治療レジメンが存在せず、臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが依然存在している。また、乳癌患者の約 40~50% を占めると想定される<sup>5)</sup> HER2 低発現乳癌では、既存の抗 HER2 療法は有用性を示しておらず適応になっていない。さらに、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では治療選択肢が限られており、臨床的有用性を示す新たな治療法が求められている。

本剤は、進行性の固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (J101 試験) 及びトラスツズマブ エムタンシン (trastuzumab emtansine: T-DM1) 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (U201 試験: DESTINY-Breast01) において臨床的有用性が示された。米国では、U201 試験を主要な試験成績として承認申請を行い、2019 年 12 月に迅速審査のもと承認を取得した。

本邦においては、「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)」\*1 を効能又は効果として「エンハーツ点滴静注用 100mg」について製造販売承認申請を行い、2020 年 3 月に承認を取得した。さらに、トラスツズマブ及びタキサン系薬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) において臨床的有用性が示されたため、効能又は効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」へ変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 11 月に承認を取得した。

また、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) において臨床的有用性が示されたため、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」\*2 の効能又は効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 3 月に承認を取得した。

HER2 は、胃癌患者の約 10~16% に過剰発現や遺伝子増幅が認められることが報告されており、腫瘍増殖の一因であるため、重要な治療標的の 1 つとされている<sup>6~9)</sup>。しかし、胃癌における HER2 発現には、転移臓器間及び腫瘍内での不均一性が認められており<sup>10,11,12)</sup>、HER2 陽性胃癌患者で抗 HER2 治療後に HER2 発現の低下が起こる割合は約 30~60% であると報告されている<sup>13,14)</sup>。HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌に対して、一次治療が無効となった後に、二次治療以降の HER2 特異的な治療選択肢が存在せず、HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌治療には高いアンメットニーズが存在する。

本剤は、進行性の固形癌患者を対象とした J101 試験及びトラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (J202 試

験：DESTINY-Gastric01)で臨床的有用性が示されたため、「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」\*3の効能又は効果、用法及び用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020年9月に承認を取得した。

\*1：条件付き早期承認制度の適用対象（令和元年12月2日付 薬生薬審発1202第2号）

\*2：医薬品に係る優先審査対象品目に指定（令和4年8月1日付 薬生薬審発0801第6号）

\*3：医薬品に係る先駆け審査指定制度対象品目に指定（指定番号：先駆審査（30薬）第5号、平成30年3月27日付 薬生薬審発0327第1号）

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体（MAAL-9001）とトポイソメラーゼI阻害作用を有するMAAA-1181aを、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 本剤は、HER2に特異的に結合して腫瘍細胞内に取り込まれた後、腫瘍細胞内のリソゾーム酵素でリンカーが切断されることによりMAAA-1181aが遊離し、トポイソメラーゼIを阻害することによって、腫瘍細胞の増殖抑制作用を示す（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) T-DM1治療歴のあるHER2陽性\*1切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした国際共同第II相試験（U201試験）では、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は64.1%（107/167例、95%CI：56.3～71.3、Clopper-Pearson法）であった（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) トラストズマブ及びタキサン系薬剤による治療歴のあるHER2陽性\*1の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、T-DM1を対照薬とした国際共同第III相試験（U302試験）では、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値は本剤群で推定不能（95%CI：18.5ヵ月～推定不能）、T-DM1群で6.8ヵ月（95%CI：5.6～8.2）であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.28（95%CI：0.22～0.37）、層別Log-rank検定：p<0.000001、有意水準（両側）=0.000204〕（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 化学療法歴のあるHER2低発現\*2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）では、ホルモン受容体陽性集団において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値は本剤群で10.1ヵ月（95%CI：9.5～11.5）、医師選択治療群で5.4ヵ月（95%CI：4.4～7.1）であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.51（95%CI：0.40～0.64）、層別Log-rank検定：p<0.0001、有意水準（両側）=0.05〕（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) トラストズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性\*1の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第II相試験（J202試験）では、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率は、本剤群で51.3%（61/119例、95%CI：41.9～60.5、Clopper-Pearson法）、医師選択治療群（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）で14.3%（8/56例、95%CI：6.4～26.2、Clopper-Pearson法）であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した（p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）（「V.治療に関する項目」参照）。
- (7) 重大な副作用として、間質性肺疾患、骨髄抑制、Infusion reactionがあらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

\*1：IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

\*2：IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。



## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先等  |
|------------------------------|----|--|
| RMP                          | 有  | (「I.6.RMPの概要」参照)   |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 有  | ・医療従事者向け資料：「エンハーツ適正使用ガイド」<br>・患者向け資料：「エンハーツによる治療を受ける患者さんご家族へ<br>～間質性肺疾患について～」<br>(「XIII.2.その他の関連資料」参照) |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  |  |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 有  | 留意事項の一部改正等について(令和5年3月27日付 保医発0327第6号)<br>(「X.14.保険給付上の注意」参照)   |

本剤は、初回申請に係る HER2 陽性乳癌の適応で、条件付き早期承認制度の適用対象（令和元年 12 月 2 日付 薬生薬審発 1202 第 2 号）、化学療法歴のある HER2 低発現乳癌に係る適応で、医薬品に係る優先審査対象品目（令和 4 年 8 月 1 日付 薬生薬審発 0801 第 6 号）に指定された。また、胃癌に係る適応で、医薬品に係る先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査〔30 薬〕第 5 号、平成 30 年 3 月 27 日付 薬生薬審発 0327 第 1 号）に指定された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1)承認条件

① 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」参照）

〈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）、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療不能な進行・再発の胃癌〉

② 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（「V.5.(6)治療的使用」参照）

2020 年 3 月製造販売承認取得時に付された以下の承認条件は、製造販売承認事項一部変更承認申請において、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検証的な臨床試験成績（「V.5.(4)1 有効性検証試験 国際共同第Ⅲ相試験（U302 試験）」参照）を提出し、2022 年 11 月製造販売承認事項一部変更承認に伴い解除された。

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

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に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。」

## (2)流通・使用上の制限事項

適正使用の推進を目的とした施設・医師要件の確認を実施している。原則として、全例調査の契約が締結された後に医療機関へ本剤を納入する。

・医療従事者向け資料：「エンハーツ点滴静注用 100mg 適正使用へのご協力をお願い」

第一三共 医療関係者向けホームページ <https://www.medicalcommunity.jp>

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1 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】 |
| 間質性肺疾患            | 心機能障害（心不全、左室駆出率低下） | なし        |
| 骨髄抑制              | 肝機能障害              |           |
| Infusion reaction | 胚・胎児毒性             |           |
| 1.2 有効性に関する検討事項   |                    |           |
| なし                |                    |           |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要                        |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動                           |
| 追加の医薬品安全性監視活動                           |
| 手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕      |
| 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査〔間質性肺疾患〕 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要                   |
| なし                                      |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要                       |
|--------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                          |
| 追加のリスク最小化活動                          |
| 間質性肺疾患の最新の発現状況に関する迅速な情報提供            |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供             |
| 患者向け資材（エンハーツによる治療を受ける患者さんご家族へ）の作成と提供 |

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

エンハーツ®点滴静注用 100mg

## (2)洋名

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg

## (3)名称の由来

治療アウトカムを高める (Enhance) ことへの願いと HER2 を標的とする作用機序に由来する。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

Trastuzumab Deruxtecan (Genetical Recombination) (JAN)

trastuzumab deruxtecan (INN)

## (3)ステム

ヒト化モノクローナル抗体: -zumab

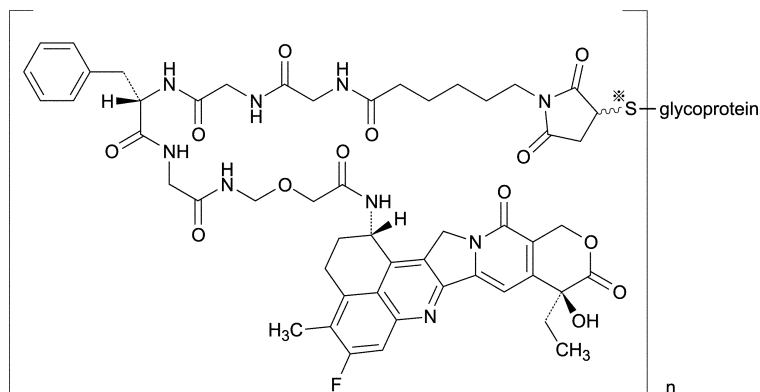
トポイソメラーゼ I 阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬: -tecan

## 3. 構造式又は示性式

トラスツズマブ デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個の Cys 残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ [3',4':6,7]インドリジノ [1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基) が結合している。

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (HER2) モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式:

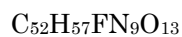


n=約 8

※抗体部分の Cys 残基の硫黄原子

4. 分子式及び分子量

分子式：デルクステカン



抗体部分

$\text{C}_{6460}\text{H}_{9972}\text{N}_{1724}\text{O}_{2014}\text{S}_{44}$  (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖  $\text{C}_{2198}\text{H}_{3391}\text{N}_{585}\text{O}_{672}\text{S}_{16}$

L鎖  $\text{C}_{1032}\text{H}_{1599}\text{N}_{277}\text{O}_{335}\text{S}_6$

分子量：デルクステカン

1,035.06

抗体部分

約 148,000

トラスツズマブ デルクステカン

約 157,000

5. 化学名（命名法）又は本質

「II.3.構造式又は示性式」参照

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-8201a、T-DXd

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

色：無色～淡黄色

## (2) 溶解性

該当資料なし

## (3) 吸湿性

該当資料なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

## (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

pH：5.1～5.9

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

|                  |       | 保存条件                | 保存形態              | 保存期間   | 結果  |
|------------------|-------|---------------------|-------------------|--|---|
| 長期保存試験           |       | -20℃                | エチレン酢酸<br>ビニル製バッグ | 36 ヶ月  | 規格内   |
| 加速試験             |       | 5℃                  |                   | 6 ヶ月   | 規格内   |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度・湿度 | 25℃/60%RH           |                   | 6 ヶ月   | 3 ヶ月時点で純度低下及びタンパク質濃度増加（規格外）                             |
|                  | 光     | 2000lx<br>(D65 ランプ) |                   | 120 万 lx・h<br>( $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ )<br>対照（アルミホイル遮光） | 60 万 lx・h で着色、pH 低下、<br>純度低下、タンパク質濃度及び<br>生物活性算出不可（規格外） |

試験項目：性状、pH、純度試験、タンパク質濃度、生物活性

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 逆相クロマトグラフィーによる（測定波長：214nm）

(2) ペプチドマップ法による（測定波長：214nm）

定量法：タンパク質濃度「紫外可視吸光度測定法」による（測定波長：280nm）

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

## (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名              | 性状           |
|------------------|--------------|
| エンハーツ点滴静注用 100mg | 白色～黄白色の塊又は粉末 |

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

| 販売名              | pH <sup>注)</sup> | 浸透圧比 <sup>注)</sup> (生理食塩液対比) |
|------------------|------------------|------------------------------|
| エンハーツ点滴静注用 100mg | 5.1～5.9          | 1.2                          |

注) 本剤 1 バイアルを日本薬局方注射用水 5mL に溶解したとき。

## (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名              | 有効成分   | 添加剤  |
|------------------|--|--|
|                  | 1 バイアル中 <sup>注1)</sup>                           |  |
| エンハーツ点滴静注用 100mg | トラスツズマブ デルクステカン<br>(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> 107mg | 精製白糖 482mg、L-ヒスチジン 4.76mg、<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 21.6mg、<br>ポリソルベート 80 1.61mg |

注 1) 1 バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注 2) 本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて製造される。

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

|        |       | 保存条件                | 保存形態      | 保存期間   | 結果  |
|--------|-------|---------------------|-----------|--|-----|
| 長期保存試験 |       | 5℃ (2~8℃)           | 褐色ガラスバイアル | 48 ヶ月  | 規格内 |
| 加速試験   |       | 25℃/60%RH           |           | 6 ヶ月   | 規格内 |
| 苛酷試験   | 温度・湿度 | 40℃/75%RH           |           | 6 ヶ月   | 規格内 |
|        | 光     | 2000lx<br>(D65 ランプ) |           | 120 万 lx・h<br>( $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ) | 規格内 |

試験項目：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子、タンパク質濃度、生物活性

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

## 薬剤調製時の注意

日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。

溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2~8℃で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。

残液は適切に廃棄すること。

（「Ⅷ.11.適用上の注意」参照）

## &lt;参考&gt;

- ・ 1 回投与量計算式：1 回投与量 (mg) = 体重 (kg) × 投与量 (mg/kg)
- ・ 抜き取り量計算式：抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 投与量 (mg/kg) / 20 (mg/mL)

## 【参考】体重換算表

<化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌>

| 体重 (kg) | 通常投与量 (5.4mg/kg) |            | 一次減量 (4.4mg/kg) |            | 二次減量 (3.2mg/kg) |            |
|---------|------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
|         | 1 回投与量 (mg)      | 抜き取り量 (mL) | 1 回投与量 (mg)     | 抜き取り量 (mL) | 1 回投与量 (mg)     | 抜き取り量 (mL) |
| 35      | 189              | 9.5        | 154             | 7.7        | 112             | 5.6        |
| 40      | 216              | 10.8       | 176             | 8.8        | 128             | 6.4        |
| 45      | 243              | 12.2       | 198             | 9.9        | 144             | 7.2        |
| 50      | 270              | 13.5       | 220             | 11         | 160             | 8          |
| 55      | 297              | 14.9       | 242             | 12.1       | 176             | 8.8        |
| 60      | 324              | 16.2       | 264             | 13.2       | 192             | 9.6        |
| 65      | 351              | 17.6       | 286             | 14.3       | 208             | 10.4       |
| 70      | 378              | 18.9       | 308             | 15.4       | 224             | 11.2       |
| 75      | 405              | 20.3       | 330             | 16.5       | 240             | 12         |
| 80      | 432              | 21.6       | 352             | 17.6       | 256             | 12.8       |
| 85      | 459              | 23         | 374             | 18.7       | 272             | 13.6       |
| 90      | 486              | 24.3       | 396             | 19.8       | 288             | 14.4       |

## 〈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〉

| 体重<br>(kg) | 通常投与量 (6.4mg/kg) |               | 一次減量 (5.4mg/kg) |               | 二次減量 (4.4mg/kg) |               |
|------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|            | 1 回投与量<br>(mg)   | 抜き取り量<br>(mL) | 1 回投与量<br>(mg)  | 抜き取り量<br>(mL) | 1 回投与量<br>(mg)  | 抜き取り量<br>(mL) |
| 35         | 224              | 11.2          | 189             | 9.5           | 154             | 7.7           |
| 40         | 256              | 12.8          | 216             | 10.8          | 176             | 8.8           |
| 45         | 288              | 14.4          | 243             | 12.2          | 198             | 9.9           |
| 50         | 320              | 16.0          | 270             | 13.5          | 220             | 11.0          |
| 55         | 352              | 17.6          | 297             | 14.9          | 242             | 12.1          |
| 60         | 384              | 19.2          | 324             | 16.2          | 264             | 13.2          |
| 65         | 416              | 20.8          | 351             | 17.6          | 286             | 14.3          |
| 70         | 448              | 22.4          | 378             | 18.9          | 308             | 15.4          |
| 75         | 480              | 24.0          | 405             | 20.3          | 330             | 16.5          |
| 80         | 512              | 25.6          | 432             | 21.6          | 352             | 17.6          |
| 85         | 544              | 27.2          | 459             | 23.0          | 374             | 18.7          |
| 90         | 576              | 28.8          | 486             | 24.3          | 396             | 19.8          |

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 〈参考〉

## 14. 適用上の注意（抜粋）

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

（「Ⅷ.11.適用上の注意」参照）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

100mg 1 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（褐色）

栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 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
- 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

#### 〔効能又は効果の設定根拠〕

##### 〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

トラスツズマブ及びタキサン系薬剤による治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者を対象に、これらの患者で標準的治療薬とされているトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) を対照薬とした国際共同第Ⅲ相試験 (U302 試験) の成績に基づき設定した。

主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値 [95%CI] は本剤群で推定不能 (95%CI : 18.5 ヶ月～推定不能)、対照薬群で 6.8 ヶ月 (95%CI : 5.6～8.2) であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比:0.2840 [95%CI:0.2165～0.3727]、層別 Log-rank 検定: p < 0.000001)。

(「V.5.(4).1) ① 国際共同第Ⅲ相試験 (U302 試験)」参照)

##### 〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

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に医師選択治療 (カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、又はパクリタキセル [アルブミン懸濁型]) を対照薬とした国際共同第Ⅲ相試験 (U303 試験) の成績に基づき設定した。

主要評価項目であるホルモン受容体陽性集団での BICR 評価に基づく PFS で、医師選択治療群と比較して本剤群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた (ハザード比 : 0.5085 [95%CI : 0.4012～0.6444]、層別 Log-rank 検定 : p < 0.0001)。重要な副次評価項目である FAS (ホルモン受容体陰性集団を含む最大の解析対象集団) での BICR 評価に基づく PFS、ホルモン受容体陽性集団及び FAS での OS について、階層的な手順で検証を行った結果、FAS の PFS でも、ホルモン受容体陽性集団と同様に本剤群の医師選択治療群に対する優越性が確認された (ハザード比 : 0.5014 [95%CI : 0.4013～0.6265]、層別 Log-rank 検定 : p < 0.0001)。

また、OS でも、PFS と同様に、ホルモン受容体陽性集団及び FAS で医師選択治療群と比較して本剤群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められた (ホルモン受容体陽性集団ハザード比 [95%CI] : 0.6432 [0.4804～0.8610]、層別 Log-rank 検定 : p = 0.0028、FAS ハザード比 [95%CI] : 0.6408 [0.4903～0.8375]、層別 Log-rank 検定 : p = 0.0010)。

(「V.5.(4).1) ② 国際共同第Ⅲ相試験 (U303 試験)」参照)

##### 〈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〉

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (J202 試験) の成績に基づき設定した。J202 試験において、本剤は医師選択治療と比較して、統計学的に有意に高い奏効率及び全生存期間の延長を示した。

(「V.5.(3).3) 国際共同第Ⅱ相試験 (J202 試験)」参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

- 5.1 トラストズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤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。
- 5.2 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〉

- 5.3 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、「17.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。[17.1.3 参照]
- 5.4 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。
- 5.5 HER2 低発現の定義について、「17.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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

[17.1.3 参照]

〈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〉

- 5.6 「17. 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。[17.1.4 参照]
- 5.7 トラストズマブ（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。
- 5.8 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。
- 5.9 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。

解説：

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

本剤が適格な患者に投与されるように設定した。なお、U302 試験の治験実施計画書の選択基準は、以下のとおり規定されていた。

- ・病理診断により HER2 陽性と判定され、手術不能又は再発乳癌に対しトラストズマブ及びタキサン系薬剤での前治療歴がある、又はトラストズマブ及びタキサン系薬剤を含むレジメンでの術前又は術後化学療法後 6 ヶ月以内に増悪した患者

〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

本剤が適格な患者に投与されるように設定した。なお、U303 試験の治験実施計画書の選択基準は、以下のとおり規定されていた。

- ・病理診断により HER2 低発現と判定され、手術不能又は再発乳癌に対し、1 レジメン以上 2 レジメン以下の化学療法歴を有する患者（術前又は術後化学療法後 6 ヶ月以内に疾患進行が認められた患者を含む）

HER2 低発現の定義については、本剤の期待される効果を得るためには、検査を適切に実施し、対象患者が HER2 低発現であることを確認することが重要であると考え設定した。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を設定した。

〈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〉

本剤が適格な患者に投与されるように設定した。なお、J202 試験の治験実施計画書の選択基準は、以下のとおり規定されていた。

- ・病理診断により局所進行又は転移性胃腺癌もしくは胃食道接合部腺癌であることが確認され、トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められ、かつ HER2 陽性が確認されている患者

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

〈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。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

初回承認時の「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）」に対する本剤の用法及び用量を設定するにあたり、U201 試験の有効性及び安全性の成績、母集団薬物動態解析、並びに有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果に基づき開始用量、投与頻度、点滴投与時間及び用量調節の適切性を確認した。本剤 5.4mg/kg の 3 週間間隔での投与は、6.4mg/kg 投与と比較して有効性を低下させず、有害事象の発現割合が低い用法及び用量と考えられたため設定した。

さらに、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」に対する本剤の用法及び用量は、初回承認時の「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）」と同一（本剤 5.4mg/kg を 3 週間間隔で投与）とし、U302 試験のデータ並びに薬物動態及び曝露-反応解析の結果に基づき確認した。HER2 陽性手術不能又は再発乳癌（トラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療）に対して、本剤は標準治療である T-DM1 と比較して統計学的に有意な PFS の延長効果を示し、リスクはこれまでに確認されている安全性プロファイルと同様であった。以上の結果から、本剤 5.4mg/kg を 3 週間間隔での投与は、初回承認時と同様に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考えられたため設定した。

また、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に対する本剤の用法及び用量は、U303 試験の有効性及び安全性の結果並びに薬物動態、及び曝露-反応解析の結果より設定し、本剤 5.4mg/kg を 3 週間間隔で投与とした。本剤の用法及び用量は、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と同一である。

〈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〉

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本剤の用法及び用量は、J202 試験及び J101 試験の有効性及び安全性の成績、母集団薬物動態解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果より設定した。本剤 6.4mg/kg を HER2 陽性胃癌患者に投与した際の曝露は、本剤 5.4mg/kg を HER2 陽性乳癌患者に投与した際の曝露と同程度であり、有効性の観点からより高い用量かつ安全性が許容可能な 6.4mg/kg を、ベネフィット・リスクバランスを考慮して、本剤 6.4mg/kg を 3 週間間隔で投与とした。

〈効能共通〉

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項の減量基準を確認の上、適切な用量を投与すること。また、治験

実施計画書の規定に基づき、本剤の点滴投与時間について、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こととした。本剤の反復投与時の薬物動態を評価した国内第I相試験(J102試験)の結果から反復投与後のC<sub>max</sub>が上昇する傾向はなく、投与時間短縮による薬物濃度への影響は認められなかったことから、投与時間変更による有効性及び安全性への影響はほとんどないと考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

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、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 |
|--------|--|--------------------------------------|
| 通常投与量  | 5.4mg/kg   | 6.4mg/kg                             |
| 一次減量   | 4.4mg/kg   | 5.4mg/kg                             |
| 二次減量   | 3.2mg/kg   | 4.4mg/kg                             |
| 中止     | 3.2mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。                           | 4.4mg/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。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>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。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>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。<br>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。<br>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。<br>3 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>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。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>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 に準じる。

## 解説：

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。
- 7.2 副作用発現時の休薬、減量及び中止基準の目安として、国内外の臨床試験での休薬、減量及び投与中止基準に基づき設定した。

<参考情報> NCI-CTCAE ver5.0 Grade 分類 (有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版)  
([http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J\\_20220301\\_v25.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20220301_v25.pdf)) <2023 年 3 月 22 日アクセス>

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

| 相<br>実施国<br>又は地域                      | 試験番号<br>(試験略名)             | 試験目的                      | 試験<br>デザイン                                    | 対象  | 登録例数(日本人例数)<br>用法及び用量   | 資料<br>区分 |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---|---|---|----------|
| 第 I 相<br>日本<br>米国                     | DS8201-A-J101<br>(J101 試験) | 安全性<br>有効性<br>薬物動態        | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>非無作為化<br>2 パート        | Part 1 : 進行性乳癌及び<br>胃腺癌又は胃食<br>道接合部腺癌<br><br>Part 2 :<br>2a : T-DM1 治療歴のあ<br>る HER2 陽性乳癌<br>2b : トラスツズマブ治療<br>歴のある HER2 陽<br>性胃腺癌又は胃食道<br>接合部腺癌<br>2c : HER2 低発現乳癌<br>2d : 乳癌・胃癌を除く<br>HER2 発現固形癌又<br>は HER2 遺伝子変異<br>を有する癌患者<br>2e : HER2 発現乳癌 | <u>Part 1 (用量漸増パー<br/>ト)</u> : 27 例 (24 例)<br>本剤 0.8、1.6、3.2、5.4、<br>6.4、8.0mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br><u>Part 2 (展開用量パー<br/>ト)</u> : 265 例 (156 例)<br>本剤 5.4、6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br>・ 2a : 103 例 (48 例)<br>・ 2b : 41 例 (36 例)<br>・ 2c : 40 例 (13 例)<br>・ 2d : 60 例 (38 例)<br>・ 2e : 21 例 (21 例) | 評価       |
| 第 II 相<br>日本<br>米国<br>欧州<br>韓国<br>カナダ | DS8201-A-U201<br>(U201 試験) | 有効性<br>安全性<br>薬物動態        | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>2 パート                 | T-DM1 治療歴のある切除<br>不能又は転移性の HER2<br>陽性乳癌   | <u>Part 1 (PK ステージ、<br/>用量設定ステージ)</u> :<br>119 例 (42 例)<br>本剤 5.4、6.4、<br>7.4mg/kg (PK ステ<br>ージのみ)、<br>Q3W、点滴静注<br><u>Part 2 (継続ステー<br/>ジ)</u> : 134 例 (14 例)<br>本剤 5.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注   | 評価       |
| 第 I 相<br>日本                           | DS8201-A-J102<br>(J102 試験) | QT 間隔<br>安全性<br>薬物動態      | 多施設共同<br>非盲検                                  | 切除不能又は転移性の<br>HER2 発現乳癌   | 51 例 (51 例)<br>本剤 6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注   | 評価       |
| 第 I 相<br>日本<br>韓国<br>台湾               | DS8201-A-A104<br>(A104 試験) | 薬物相互<br>作用<br>薬物動態<br>安全性 | 多施設共同<br>非盲検<br>シングルシ<br>ークエン<br>スクロスオー<br>バー | HER2 発現の進行固形癌   | <u>Cohort 1</u> :<br>17 例 (17 例)<br>本剤 5.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br>リトナビル 200mg<br>(400mg/日)<br><u>Cohort 2</u> :<br>23 例 (14 例)<br>本剤 5.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br>イトラコナゾール<br>200mg<br>(200-400mg/日)  | 評価       |
| 第 I 相<br>台湾                           | DS8201-A-A103<br>(A103 試験) | 薬物動態<br>安全性               | 多施設共同<br>非盲検                                  | トラスツズマブ治療歴の<br>ある HER2 陽性で進行性<br>又は難治性の、胃腺癌、<br>胃食道接合部腺癌、又は<br>乳癌   | 12 例<br>本剤 6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注  | 評価       |

| 相<br>実施国<br>又は地域                    | 試験番号<br>(試験略名)               | 試験目的       | 試験<br>デザイン                           | 対象   | 登録例数(日本人例数)<br>用法及び用量   | 資料<br>区分 |
|-------------------------------------|------------------------------|------------|--------------------------------------|--|---|----------|
| 第Ⅲ相<br>日本<br>アジア<br>北米<br>欧州<br>その他 | DS8201-A-U302<br>(U302 試験) * | 有効性<br>安全性 | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>無作為化<br>実薬対照 | HER2 陽性の手術不能又<br>は再発乳癌 (トラスツズ<br>マブ及びタキサン系薬剤<br>既治療) | 本剤 : 261 例 (37 例)<br>5.4mg/kg Q3W、<br>点滴静注<br>T-DM1 : 263 例 (31<br>例)<br>3.6mg/kg Q3W、<br>点滴静注、用量は実施<br>国の添付文書に従う | 評価       |

Q3W : 3 週 1 回

\* : 一部変更承認時 (2022 年 11 月)

## 〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

| 相<br>実施国<br>又は地域                    | 試験番号<br>(試験略名)             | 試験目的       | 試験<br>デザイン                           | 対象                        | 登録例数(日本人例数)<br>用法及び用量   | 資料<br>区分 |
|-------------------------------------|----------------------------|------------|--------------------------------------|---------------------------|---|----------|
| 第Ⅲ相<br>日本<br>アジア<br>北米<br>欧州<br>その他 | DS8201-A-U303<br>(U303 試験) | 有効性<br>安全性 | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>無作為化<br>実薬対照 | HER2 低発現の手術不能<br>又は再発乳癌患者 | 557 例 (85 例)<br>本剤 : 373 例 (56 例)<br>5.4mg/kg Q3W、<br>点滴静注<br>医師選択治療群: 184<br>例 (29 例)<br>以下から一薬剤を選<br>択。用法及び用量は実<br>施国の添付文書又は<br>NCCN ガイドライン<br>に従う。<br>・ カペシタビン<br>・ エリブリン<br>・ ゲムシタビン<br>・ パクリタキセル<br>・ パクリタキセル (ア<br>ルブミン懸濁型) | 評価       |

Q3W : 3 週 1 回

※参考資料 : J101 試験 (「V.5.(1)臨床データパッケージ〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉」参  
照)

〈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〉

| 相<br>実施国<br>又は地域   | 試験番号<br>(試験略名)             | 試験目的               | 試験<br>デザイン   | 対象  | 登録例数(日本人例数)<br>用法及び用量   | 資料<br>区分<br>※ |
|--------------------|----------------------------|--------------------|--|---|---|---------------|
| 第 I 相<br>日本<br>米国  | DS8201-A-J101<br>(J101 試験) | 安全性<br>有効性<br>薬物動態 | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>非無作為化<br>2 パート                                 | Part 1 : 進行性乳癌及び<br>胃腺癌又は胃食<br>道接合部腺癌<br><br>Part 2 :<br>2a : T-DM1 治療歴のあ<br>る HER2 陽性乳癌<br>2b : トラスツズマブ治療<br>歴のある HER2 陽<br>性胃腺癌又は胃食道<br>接合部腺癌<br>2c : HER2 低発現乳癌<br>2d : 乳癌・胃癌を除く<br>HER2 発現固形癌又<br>は HER2 遺伝子変異<br>を有する癌患者<br>2e : HER2 発現乳癌 | <u>Part 1 (用量漸増パー<br/>ト)</u> : 27 例 (24 例)<br>本剤 0.8、1.6、3.2、5.4、<br>6.4、8.0mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br><u>Part 2 (展開用量パー<br/>ト)</u> : 265 例 (156 例)<br>本剤 5.4、6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br>・ 2a : 103 例 (48 例)<br>・ 2b : 41 例 (36 例)<br>・ 2c : 40 例 (13 例)<br>・ 2d : 60 例 (38 例)<br>・ 2e : 21 例 (21 例)   | 評価            |
| 第 II 相<br>日本<br>韓国 | DS8201-A-J202<br>(J202 試験) | 有効性<br>安全性<br>薬物動態 | 国際共同<br>多施設共同<br>非盲検<br>無作為化<br>(主要コホ<br>ート)<br>非無作為化<br>(探索的コ<br>ホート) | <u>主要コホート</u> :<br>トラスツズマブを含む<br>2 レジメン以上の治療<br>で増悪が認められた<br>HER2 陽性の進行性胃<br>腺癌又は胃食道接合部<br>腺癌<br><u>探索的コホート 1 及び 2</u> :<br>抗 HER2 療法歴のない<br>HER2 低発現の進行性<br>胃腺癌又は胃食道接合<br>部腺癌  | <u>主要コホート</u> :<br>188 例 (150 例)<br>本剤 : 126 例 (100 例)<br>6.4mg/kg、Q3W、点滴<br>静注<br>イリノテカン :<br>55 例 (44 例)<br>150mg/m <sup>2</sup> 、Q2W、<br>点滴静注<br>パクリタキセル :<br>7 例 (6 例)<br>80mg/m <sup>2</sup> 、Q1W、<br>点滴静注<br><u>探索的コホート 1</u> :<br>21 例 (17 例)<br>本剤 6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注<br><u>探索的コホート 2</u> :<br>24 例 (19 例)<br>本剤 6.4mg/kg、<br>Q3W、点滴静注 | 評価            |

Q1W : 1 週 1 回、Q2W : 2 週 1 回、Q3W : 3 週 1 回

※参考資料 : J102、A103、A104、U201 試験 (「V.5.(1)臨床データパッケージ〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不  
能又は再発乳癌〉」参照)

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

〈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。



## 【注釈】

## 有効性評価項目の定義（J101 試験：固形癌、U201 試験：乳癌）

| 評価項目          | 定義  |
|---------------|---|
| 確定奏効率         | 最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合（効果の確定後）  |
| 奏効期間          | CR 又は PR であった患者で（効果の確定後）、CR 又は PR が確認された日から RECIST に基づく最初の PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）のいずれか早い日までの期間 |
| 病勢コントロール率     | 最良総合効果が CR、PR、又は SD であった患者の割合（効果の確定後）   |
| 臨床的有用率        | 最良総合効果が CR 又は PR、及び 6 ヶ月以上 SD であった患者の割合（効果の確定後）   |
| 効果発現（奏効）までの期間 | CR 又は PR であった患者の（効果の確定後）、登録日又は割付日から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間                                |
| 無増悪生存期間（PFS）  | 登録日又は割付日から RECIST に基づく PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）のいずれか早い日までの期間                                     |

## 有効性評価項目の定義（U302 試験：乳癌）

| 評価項目      | 定義  |
|-----------|---|
| PFS       | 無作為化日から PD 又は死亡（死因を問わず）に至った日のいずれか早い日までの期間 |
| 全生存期間（OS） | 無作為化日から死亡（死因を問わず）に至った日までの期間               |
| 奏効率       | 最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合                |

## 有効性評価項目の定義（U303 試験：乳癌）

| 評価項目 | 定義   |
|------|--|
| PFS  | 無作為化日を起算日とし、BICR 評価／治験責任医師評価により画像診断上の PD が初めて客観的に確認された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い日までの期間 |
| OS   | 無作為化日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間  |
| 奏効率  | BICR 評価／治験責任医師評価が判定し、2 回目の判定で確定された CR 率と PR 率の合計                                   |

## 有効性評価項目の定義（J202 試験：胃癌）

| 評価項目        | 定義   |
|-------------|--|
| 奏効率         | 最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合   |
| 確定奏効率       | 最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合（効果の確定後）   |
| OS          | 割付日から死亡（死因を問わず）に至った日までの期間  |
| PFS         | 割付日から RECIST に基づく PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）のいずれか早い日までの期間   |
| 奏効期間        | CR 又は PR が認められた患者で、CR 又は PR が確認された日から PD が初めて確認された日、又は死亡（死因を問わず）に至った日のいずれか早い日までの期間         |
| 確定奏効期間      | CR 又は PR が認められた患者で（効果の確定後）、CR 又は PR が確認された日から PD が初めて確認された日、又は死亡（死因を問わず）に至った日のいずれか早い日までの期間 |
| 病勢コントロール率   | 最良総合効果が CR、PR、又は SD であった患者の割合  |
| 治療成功期間（TTF） | 割付日から PD が初めて確認された日、死亡（死因を問わず）に至った日、又は治験中止日のいずれか早い日までの期間                                   |
| 効果発現までの期間   | CR 又は PR が認められた患者の、割付日から CR 又は PR が初めて確認された日までの期間  |
| 確定効果発現までの期間 | CR 又は PR が認められた患者の（効果の確定後）、割付日から CR 又は PR が初めて確認された日までの期間                                  |
| 安定期間        | 最良総合効果が SD の患者の、割付日から PD が初めて確認された日、又は死亡（死因を問わず）に至った日までの期間                                 |

効果判定規準

＜標的病変の評価＞\*

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 完全奏効 (Complete Response : CR) | すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない。                               |
| 部分奏効 (Partial Response : PR)  | ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。  |
| 安定 (Stable Disease : SD)      | 経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。  |
| 進行 (Progressive Disease : PD) | 経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。 |

＜最良総合効果の各時点での評価＞\*

| 標的病変    | 非標的病変            | 新病変    | 総合効果 |
|---------|------------------|--------|------|
| CR      | CR               | なし     | CR   |
| CR      | Non-CR/Non-PD    | なし     | PR   |
| CR      | 評価なし             | なし     | PR   |
| PR      | Non-PD 又は評価の欠損あり | なし     | PR   |
| SD      | Non-PD 又は評価の欠損あり | なし     | SD   |
| 評価の欠損あり | Non-PD           | なし     | NE   |
| PD      | 問わない             | あり又はなし | PD   |
| 問わない    | PD               | あり又はなし | PD   |
| 問わない    | 問わない             | あり     | PD   |

NE : 評価不能

\* 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 一改訂版 version1.1—日本語 JCOG 版 ver.1.0

＜各時点の評価と確定後の最良総合効果＞

| 最初の総合評価 | 2 回目の総合評価        | 確定後の最良総合効果 <sup>b)</sup> |
|---------|------------------|--------------------------|
| PD      | さらなる評価なし         | PD                       |
| NE      | PD               | PD                       |
| CR      | PD               | SD 又は PD <sup>c)</sup>   |
| PR      | PD               | SD 又は PD <sup>c)</sup>   |
| SD      | PD               | SD 又は PD <sup>c)</sup>   |
| CR      | CR               | CR                       |
| CR      | NE <sup>a)</sup> | SD 又は NE <sup>d)</sup>   |
| PR      | CR               | PR                       |
| PR      | PR               | PR                       |
| PR      | SD <sup>a)</sup> | SD                       |
| PR      | NE <sup>a)</sup> | SD 又は NE <sup>d)</sup>   |
| SD      | CR               | SD                       |
| SD      | PR               | SD                       |
| SD      | SD               | SD                       |
| SD      | NE               | SD 又は NE <sup>d)</sup>   |
| NE      | CR               | SD                       |
| NE      | PR               | SD                       |
| NE      | SD               | SD                       |
| NE      | NE               | NE                       |

NE : 評価不能

- a) 最初に CR と特定され 2 回目の評価で NE であった場合、及び最初に PR と特定され 2 回目の評価で NE 又は SD であった場合は、3 回目の評価で CR (又は PR) が確認された際の確定後の最良総合効果は CR (又は PR) とした。CR/PR の評価の間に一度だけ NE が入ることが可能であり (例: CR→NE→CR、PR→NE→PR)、加えて、PR の評価の間に一度だけ SD が入ることも可能とした (例: PR→SD→PR)。ただし、PR→SD→NE→PR の場合、2 回目の PR は効果の確定ではない。
- b) SD の場合、評価開始から最低 35 日間 (42 日間 [6 週間] ±7 日間) の継続が確認された場合のみ最良総合効果を SD とした。SD が確認されていたとしてもその期間が 35 日間未満の場合は、その間に PD が特定されていない限りは最良総合効果を NE とした。
- c) 最初の評価が評価開始から 35 日目 (42 日 [6 週] ±7 日) 以降の場合、最良総合効果を SD とし、それ以外を PD とした。
- d) 最初の評価が評価開始から 35 日目 (42 日 [6 週] ±7 日) 以降の場合、最良総合効果を SD とし、それ以外を NE とした。

## (2)臨床薬理試験

## 1) 国内第 I 相試験 (J102 試験)

日本人の転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者 51 例に、トラスツズマブ デルクステカン 6.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注したときの心電図 QT 間隔 (QTc 間隔) に及ぼす影響及び反復投与時の薬物動態を検討した。その結果、第 1 サイクル及び第 3 サイクルのいずれの評価時点でも、ベースライン値からの QT 間隔の差 ( $\Delta$ QTcF) の両側 90%CI の上限は陰性判定基準の 10ms 未満であった。

副作用は全例 (51 例) に認められ、主な副作用 (発現割合 50%以上) は、悪心 82.4% (42 例)、好中球数減少 70.6% (36 例)、白血球数減少 60.8% (31 例)、及び貧血 56.9% (29 例) であった。治療中 (投与開始～最終投与 47 日後) の死亡例は認められず、重篤な副作用は悪心 1 例、投与中止に至った副作用は、肺臓炎 1 例 (Grade 1、間質性肺疾患として報告) 及び駆出率減少 1 例 (Grade 2) であった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2).2)①乳癌患者 (J102 試験)」参照。

## 2) 海外第 I 相試験 (A103 試験)

HER2 陽性の進行性又は難治性の、胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌を有する台湾人患者 12 例に、トラスツズマブ デルクステカン 6.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注したときの安全性及び忍容性を検討した。副作用は全例 (12 例) に認められ、主な副作用 (発現割合 25.0%以上) は、悪心及び血小板数減少が各 58.3% (7 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少が各 41.7% (5 例)、食欲減退が 33.3% (4 例)、貧血及び疲労が各 25.0% (3 例) であった。死亡例及び投与中止に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症 (Grade 3) 1 例であった。

## 3) 国際共同第 I 相試験 (A104 試験)

HER2 発現進行固形癌患者 40 例 (薬物動態解析対象 26 例) に、リトナビル (CYP3A 及び OATP1B 阻害剤)、又はイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) を併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態に及ぼす影響を検討した。薬物動態の成績は、「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照。

Cohort 1: トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、第 2 サイクルの第 17 日目～第 3 サイクルの第 21 日目にリトナビル 200mg (1 日 2 回) を経口投与。

Cohort 2: トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、第 2 サイクルの第 17 日目にイトラコナゾール 200mg (1 日 2 回) を経口投与。第 18 日目～第 3 サイクルの第 21 日目にイトラコナゾール 200mg (1 日 1 回) を経口投与。

副作用発現率は 95.0% (38/40 例) で、主な副作用 (発現割合 30%以上) は、悪心 80.0% (32 例)、食欲減退 55.0% (22 例)、好中球数減少及び白血球数減少が各 35.0% (14 例)、脱毛症 32.5% (13 例)、血小板数減少 30.0% (12 例) であった。重篤な副作用は肺臓炎、下痢、悪心、嘔吐が各 1 例に認められた。投与中止に至った副作用は肺臓炎 (Grade 2) 及び器質化肺炎 (Grade 1) の各 1 例であった (いずれも間質性肺疾患として報告)。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

〈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。

(3)用量反応探索試験

1) 国際共同第 I 相試験 (J101 試験) <sup>15)</sup>

a. 方法

|        |  |
|--------|--|
| 目的     | 進行性の固形癌患者を対象にトラスツズマブ デルクステカンの用量及び安全性と有効性を検討する。   |
| 試験デザイン | 国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化第 I 相試験<br>用量漸増パート (Part 1) : 最大耐用量及び設定用量の検討<br>展開用量パート (Part 2) : 各癌種に対する設定用量での忍容性、安全性及び有効性の検討  |
| 対象     | <p>Part 1 : 切除不能又は転移性の乳癌、胃腺癌、胃食道接合部腺癌で標準治療に不応又は不耐の患者 27 例</p> <p>Part 2 : 切除不能又は転移性で、HER2 発現が確認され、RECIST Ver.1.1 により測定可能な病変を有する患者 265 例</p> <p>Part 2a : トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 既治療の HER2 陽性乳癌</p> <p>Part 2b : トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌</p> <p>Part 2c : HER2 低発現の乳癌</p> <p>Part 2d : その他の HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異を有する固形癌</p> <p>Part 2e : HER2 発現乳癌</p> <p>主な選択基準 : 年齢 20 歳以上 (日本) /18 歳以上 (米国)、ECOG PS が 0 又は 1、LVEF が 50% 以上 等</p> <p>上記対象のうち、承認された効能又は効果、用法及び用量に合致した患者を以下に示す。</p> <p>HER2 陽性*1 乳癌患者 (5.4mg/kg 群) :<br/>有効性解析対象集団 (Part 2a の登録例全例) 49 例 (日本人 19 例)<br/>安全性解析対象集団 (Part 1+Part 2a の 5.4mg/kg 投与例) 50 例 (日本人 21 例)</p> <p>HER2 陽性*2 胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 (6.4mg/kg 群) :<br/>有効性解析対象集団 (Part 2b の登録例全例) 24 例 (日本人 24 例)<br/>安全性解析対象集団 (Part 1+Part 2b の 6.4mg/kg 投与例) 25 例 (日本人 25 例)</p> <p>*1 : Immunohistochemistry (IHC) 法 3+、又は in situ hybridization (ISH) 法陽性の患者が組み入れられた</p> <p>*2 : IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた</p>   |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・症候性うっ血性心不全 (NYHA 分類 クラス II~IV) の既往歴/合併症、治療を要する重篤な不整脈、登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往歴を有する者。</li> <li>・心電図 QTc 間隔が、男性で 450ms、女性で 470ms を超える者。</li> <li>・ステロイド治療を必要とする間質性肺疾患 (ILD) の既往歴/合併症を有する者、又は画像診断にて ILD の存在が否定できない者 等</li> </ul>  |
| 投与方法   | <p>21 日を 1 サイクルとし、トラスツズマブ デルクステカンを Day 1 に点滴静脈内投与した。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。投与量は、Part 1 では 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 及び 8.0mg/kg、Part 2 では 5.4 及び 6.4mg/kg とした。投与サイクル数に制限は設けず、同意撤回、疾患進行、又は許容できない毒性の発現時まで継続投与可能とした。毒性の発現状況等に応じて、投与中断、及び減量を行った。</p> <div style="text-align: center;"> <p>用量漸増パート (Part 1) (n=27)      展開用量パート (Part 2) (n=265)</p> <p>乳癌/胃腺癌又は胃食道接合部腺癌<br/>3週間に1回点滴静注</p> <p>Part 2 推奨用量<br/>6.4mg/kg (n=6)</p> <p>8.0mg/kg (n=6)</p> <p>Part 2 推奨用量<br/>5.4mg/kg (n=6)</p> <p>3.2mg/kg (n=3)</p> <p>1.6mg/kg (n=3)</p> <p>0.8mg/kg (n=3)</p> <p>Part 2a<br/>n=103 (5.4mg/kg群:n=49, 6.4mg/kg群:n=54)<br/>T-DM1治療歴のあるHER2陽性乳癌</p> <p>Part 2b<br/>n=41 (5.4mg/kg群:n=17, 6.4mg/kg群:n=24)<br/>トラスツズマブ(遺伝子組換え)治療歴のあるHER2陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌</p> <p>Part 2c<br/>n=40 (5.4mg/kg群:n=20, 6.4mg/kg群:n=20)<br/>HER2低発現乳癌</p> <p>Part 2d<br/>n=60(すべて6.4mg/kg群)<br/>その他のHER2発現又はHER2遺伝子変異を有する固形癌</p> <p>Part 2e (PK cohort)<br/>n=21(すべて6.4mg/kg群)<br/>HER2発現乳癌</p> <p>承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なる投与例が含まれる</p> </div> |

|      |   |
|------|---|
| 評価項目 | <p>【有効性】（独立効果判定機関での効果の確定後の評価結果）<br/>         確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有用率、効果発現（奏効）までの期間、PFS 等</p> <p>【安全性】用量制限毒性、有害事象、死亡、重篤な有害事象、身体検査所見（ECOG PS 評価を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図パラメータ、心エコー／マルチゲート収集法所見、眼科検査所見 等</p>  |
| 解析方法 | <p>【有効性】 確定奏効率、病勢コントロール率、臨床的有用率について、点推定値と 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出。奏効期間、効果発現（奏効）までの期間、PFS について、中央値と 95%CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出。主解析のカットオフは、最後に登録された患者の投与開始から約 6 ヶ月後に実施。</p> <p>【安全性】 有害事象名は MedDRA/J Ver.20.1、重症度分類は CTCAE Ver.4.03 に準じた。</p> |

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

〈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。

b. 患者背景（安全性解析対象集団）

<HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群>

| 項目                   |                         | HER2 陽性乳癌<br>5.4mg/kg 群 (n=50) |                 |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
|                      |                         | n (%)                          |                 |
| 性別                   | 女性                      | 49 (98.0)                      |                 |
|                      | 男性                      | 1 (2.0)                        |                 |
| 年齢 (歳)               | 平均値±標準偏差                | 56.6±12.05                     |                 |
| 人種                   | アジア人                    | 27 (54.0)                      |                 |
|                      | 白人                      | 18 (36.0)                      |                 |
|                      | 黒人又はアフリカ系アメリカ人          | 3 (6.0)                        |                 |
|                      | アメリカインディアン又は<br>アラスカ先住民 | 1 (2.0)                        |                 |
|                      | その他                     | 1 (2.0)                        |                 |
| 試験実施国                | 日本                      | 21 (42.0)                      |                 |
|                      | 米国                      | 29 (58.0)                      |                 |
| 体重 (kg)              | 平均値±標準偏差                | 59.51±12.719                   |                 |
| ECOG PS              | 0                       | 33 (66.0)                      |                 |
|                      | 1                       | 17 (34.0)                      |                 |
| ベースライン時の肝転移          | あり                      | 12 (24.0)                      |                 |
| ベースライン時の内臓転移         | あり                      | 50 (100.0)                     |                 |
| ベースライン時の脳転移          | あり                      | 5 (10.0)                       |                 |
| 前治療レジメン数             | 1                       | 0 (0.0)                        |                 |
|                      | 2                       | 1 (2.0)                        |                 |
|                      | 3                       | 2 (4.0)                        |                 |
|                      | 4                       | 6 (12.0)                       |                 |
|                      | 5 以上                    | 41 (82.0)                      |                 |
|                      | 平均値±標準偏差<br>中央値 (範囲)    | 7.9±3.65<br>7.0 (2~17)         |                 |
| 前治療抗癌剤 <sup>a)</sup> | T-DM1                   | 50 (100.0)                     |                 |
|                      | トラスツズマブ                 | 49 (98.0)                      |                 |
|                      | ペルツズマブ                  | 42 (84.0)                      |                 |
| 投与状況                 | 投与期間 (月)                | 中央値 (範囲)                       | 8.54 (0.7~31.0) |
|                      | 投与期間                    | 3 ヶ月以下                         | 8 (16.0)        |
|                      |                         | 3~6 ヶ月                         | 6 (12.0)        |
|                      |                         | 6~9 ヶ月                         | 12 (24.0)       |
|                      |                         | 9~12 ヶ月                        | 7 (14.0)        |
|                      |                         | 12~24 ヶ月                       | 15 (30.0)       |
|                      |                         | 24 ヶ月超                         | 2 (4.0)         |
| サイクル数                | 中央値 (範囲)                | 12.0 (1~38)                    |                 |
| 相対用量強度 (%)           | 中央値 (範囲)                | 96.15 (55.3~104.1)             |                 |

a) 同一レジメンの中で複数の抗癌剤投与を受けていた場合は、該当する各薬剤に計上した。

データカットオフ日：2019年2月1日

## &lt;HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌 6.4mg/kg 群&gt;

| 項 目                  |                         | HER2 陽性胃腺癌又は<br>胃食道接合部腺癌<br>6.4mg/kg 群 (n=25) |                |
|----------------------|-------------------------|---|----------------|
|                      |                         | n (%)   |                |
| 性別                   | 男性                      | 20 (80.0)                                     |                |
|                      | 女性                      | 5 (20.0)                                      |                |
| 年齢 (歳)               | 平均値±標準偏差                | 66.4±8.45                                     |                |
| 人種                   | アジア人                    | 25 (100.0)                                    |                |
|                      | 白人                      | 0 (0.0)                                       |                |
|                      | 黒人又はアフリカ系アメリカ人          | 0 (0.0)                                       |                |
|                      | アメリカインディアン又は<br>アラスカ先住民 | 0 (0.0)                                       |                |
|                      | その他                     | 0 (0.0)                                       |                |
| 試験実施国                | 日本                      | 25 (100.0)                                    |                |
|                      | 米国                      | 0 (0.0)                                       |                |
| 体重 (kg)              | 平均値±標準偏差                | 53.08±9.317                                   |                |
| ECOG PS              | 0                       | 19 (76.0)                                     |                |
|                      | 1                       | 6 (24.0)                                      |                |
| 前治療レジメン数             | 1                       | 2 (8.0)                                       |                |
|                      | 2                       | 6 (24.0)                                      |                |
|                      | 3                       | 3 (12.0)                                      |                |
|                      | 4                       | 5 (20.0)                                      |                |
|                      | 5 以上                    | 9 (36.0)                                      |                |
|                      | 平均値±標準偏差<br>中央値 (範囲)    | 3.6±1.60<br>4.0 (1~7)                         |                |
| 前治療抗癌剤 <sup>a)</sup> | T-DM1                   | 1 (4.0)                                       |                |
|                      | トラスツズマブ                 | 25 (100.0)                                    |                |
|                      | イリノテカン                  | 15 (60.0)                                     |                |
| 投与状況                 | 投与期間 (月)                | 中央値 (範囲)                                      | 4.5 (0.7~15.2) |
|                      | 投与期間                    | 6 ヶ月以下  | 12 (48.0)      |
|                      |                         | 6~12 ヶ月                                       | 10 (40.0)      |
|                      |                         | 12~18 ヶ月                                      | 3 (12.0)       |
|                      |                         | 18~24 ヶ月                                      | 0 (0.0)        |
| 24 ヶ月超               |                         | 0 (0.0)                                       |                |
| 相対用量強度 (%)           | 中央値 (範囲)                | 91.6 (50.4~103.5)                             |                |

a) 同一レジメンの中で複数の抗癌剤投与を受けていた場合は、該当する各薬剤に計上した。

データカットオフ日：2019年2月1日

c. 結果（データカットオフ日：2019年2月1日）

用量漸増パート（Part 1）

用量漸増パート（Part 1）全体での独立効果判定機関評価の確定奏効率は40.7%（11/27例、95%CI：22.4～61.2）、病勢コントロール率は96.3%（26/27例、95%CI：81.0～99.9）であり、治療効果には一定の用量反応性がみられ、部分奏効（PR）となった患者の割合は5.4mg/kg以上の群で高かった。用量制限毒性は発現せず、最高投与量8.0mg/kgまで最大耐用量に到達しなかった。

有効性及び安全性を曝露との相関も踏まえて評価し、5.4mg/kg及び6.4mg/kgを展開用量パート（Part 2）の投与量として選択した。

登録された患者数は292例（Part 1：27例、Part 2：265例）であり、Part 1とPart 2の患者を癌種別に合算し、解析した。癌種別のうち、承認された効能又は効果、用法及び用量に合致した患者の結果を以下に示す。

有効性

<HER2陽性乳癌5.4mg/kg群>

i) 確定奏効率、病勢コントロール率（有効性解析対象集団）

HER2陽性乳癌（Part 2a）5.4mg/kg群における独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ49.0%（24/49例、95%CI：34.4～63.7、Clopper-Pearson法）及び57.9%（11/19例、95%CI：33.5～79.7、Clopper-Pearson法）であった。

|                     | HER2陽性乳癌（Part2a）5.4mg/kg群 |                              |
|---------------------|---------------------------|------------------------------|
|                     | 全患者(n = 49)               | 日本人集団 (n = 19)<br>【サブグループ解析】 |
| 確定奏効率               |                           |                              |
| n (CR 又は PR) (%)    | 24 (49.0)                 | 11 (57.9)                    |
| 95%CI <sup>a)</sup> | (34.4～63.7)               | (33.5～79.7)                  |
| 最良総合効果、n (%)        |                           |                              |
| CR                  | 2 (4.1)                   | 2 (10.5)                     |
| PR                  | 22 (44.9)                 | 9 (47.4)                     |
| SD                  | 19 (38.8)                 | 6 (31.6)                     |
| PD                  | 4 (8.2)                   | 1 (5.3)                      |
| NE                  | 2 (4.1)                   | 1 (5.3)                      |

NE：評価不能、a) Clopper-Pearson法

HER2陽性乳癌（Part 2a）5.4mg/kg群における病勢コントロール率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ87.8%（43/49例、95%CI：75.2～95.4、Clopper-Pearson法）及び89.5%（17/19例、95%CI：66.9～98.7、Clopper-Pearson法）であった。

ii) 効果発現（奏効）までの期間及び奏効期間（有効性解析対象集団）

HER2陽性乳癌（Part 2a）5.4mg/kg群における効果発現（奏効）までの期間の中央値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ2.7ヵ月（95%CI：1.4～2.9、Brookmeyer-Crowley法）及び2.7ヵ月（95%CI：1.2～2.9、Brookmeyer-Crowley法）であった。また、奏効期間の中央値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ12.7ヵ月（95%CI：7.1～推定不能、Brookmeyer-Crowley法）及び10.8ヵ月（95%CI：5.8～推定不能、Brookmeyer-Crowley法）、試験期間中央値（範囲）はそれぞれ9.7ヵ月（0.8～24.3）及び19.3ヵ月（0.8～24.3）であった。



## iii) 臨床的有用率（有効性解析対象集団）

HER2 陽性乳癌（Part 2a）5.4mg/kg 群における臨床的有用率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 59.2%（29/49 例、95%CI：44.2～73.0、Clopper-Pearson 法）及び 68.4%（13/19 例、95%CI：43.4～87.4、Clopper-Pearson 法）であった。

## iv) 無増悪生存期間（PFS）（有効性解析対象集団）

HER2 陽性乳癌（Part 2a）5.4mg/kg 群における PFS の中央値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 13.7 ヶ月（95%CI：8.5～19.6、Brookmeyer-Crowley 法）及び 13.7 ヶ月（95%CI：9.4～推定不能、Brookmeyer-Crowley 法）であった。また、6 ヶ月時点での無増悪生存率の推定値は、それぞれ 83.9%（95%CI：69.1～92.0、二重対数変換した漸近的正規分布）及び 87.8%（95%CI：59.5～96.8、二重対数変換した漸近的正規分布）であった。

## &lt;HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌 6.4mg/kg 群&gt;

## i) 確定奏効率、病勢コントロール率（有効性解析対象集団）

HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（Part 2b）6.4mg/kg 群における独立効果判定機関での評価に基づく全患者（日本人集団）の確定奏効率は 33.3%（8/24 例、95%CI：15.6～55.3、Clopper-Pearson 法）であった。また、病勢コントロール率は、87.5%（21/24 例、95%CI：67.6～97.3、Clopper-Pearson 法）であった。

| HER2 陽性胃腺癌又は<br>胃食道接合部腺癌（Part2b）<br>6.4mg/kg 群 |             |
|--|-------------|
| 全患者(n = 24)                                    |             |
| 確定奏効率  |             |
| n (CR 又は PR) (%)                               | 8 (33.3)    |
| 95%CI <sup>a)</sup>                            | (15.6～55.3) |
| 最良総合効果、n (%)                                   |             |
| CR   | 1 (4.2)     |
| PR   | 7 (29.2)    |
| SD   | 13 (54.2)   |
| PD   | 3 (12.5)    |

a) Clopper-Pearson 法

## ii) 効果発現（奏効）までの期間及び奏効期間（有効性解析対象集団）

HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（Part 2b）6.4mg/kg 群における全患者（日本人集団）の効果発現（奏効）までの期間の中央値は 2.2 ヶ月（95%CI：1.4～2.9、Brookmeyer-Crowley 法）、奏効期間の中央値は 6.9 ヶ月（95%CI：3.5～推定不能、Brookmeyer-Crowley 法）であった。なお、試験期間中央値（範囲）は 5.2 ヶ月（0.9～26.2）であった。

## iii) 無増悪生存期間（PFS）（有効性解析対象集団）

HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（Part 2b）6.4mg/kg 群における全患者（日本人集団）の PFS の中央値は 8.2 ヶ月（95%CI：3.1～11.0、Brookmeyer-Crowley 法）であった。また、6 ヶ月時点での無増悪生存率の推定値は 67.5%（95%CI：43.2～83.1、二重対数変換した漸近的正規分布）であった。

## 安全性

安全性解析対象全体集団 (Part 1+Part 2) 289 例の副作用発現率は 98.6% (285/289 例) であった。

### <HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群>

HER2 陽性乳癌 (Part 1+Part 2a) 5.4mg/kg 群 50 例 (日本人 21 例を含む) において副作用が全例に認められた。主な副作用は、悪心 78.0% (39 例)、疲労<sup>a)</sup> 46.0% (23 例)、貧血<sup>a)</sup> 44.0% (22 例)、嘔吐 42.0% (21 例)、食欲減退 38.0% (19 例)、脱毛症 38.0% (19 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 30.0% (15 例)、下痢 28.0% (14 例)、便秘 24.0% (12 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 20.0% (10 例) 等であった。重篤な副作用は 8.0% (4 例) に認められ、肺臓炎 6.0% (3 例)、発熱性好中球減少症 2.0% (1 例)、呼吸不全 2.0% (1 例)、血性下痢 2.0% (1 例)、肺水腫 2.0% (1 例) であった。投与中止に至った副作用は 10.0% (5 例) に認められ、肺臓炎 6.0% (3 例)、間質性肺疾患 2.0% (1 例)、胸水 2.0% (1 例) であった。死亡に至った副作用は 2.0% (1 例) に認められ、呼吸不全 2.0% (1 例) であった。

### <HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌 6.4mg/kg 群>

HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌 (Part 1+Part 2b) 6.4mg/kg 群 25 例 (日本人 25 例) において副作用が全例に認められた。主な副作用は、食欲減退 88.0% (22 例)、悪心 76.0% (19 例)、貧血<sup>a)</sup> 48.0% (12 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 48.0% (12 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 48.0% (12 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 44.0% (11 例)、嘔吐 28.0% (7 例)、倦怠感 20.0% (5 例)、便秘 20.0% (5 例) 等であった。重篤な副作用は 12.0% (3 例) に認められ、食欲減退 8.0% (2 例)、菌血症 4.0% (1 例)、肺臓炎 4.0% (1 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 4.0% (1 例) であった。投与中止に至った副作用は 12.0% (3 例) に認められ、食欲減退 4.0% (1 例)、肺臓炎 4.0% (1 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 4.0% (1 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

a) それぞれ関連する事象名を、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づく基本語を用いて以下の通り定義した。

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

疲労：疲労、無力症

2) 国際共同第Ⅱ相試験 (U201 試験) <sup>16)</sup>

a. 方法

|        |  |
|--------|--|
| 目的     | トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を対象としてトラスツズマブ デルクステカンの確定奏効率を検討する。   |
| 試験デザイン | 国際共同、多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験<br>Part 1 (PK ステージとそれに続く用量設定ステージ) : 推奨用量の決定<br>Part 2 (継続ステージ) : 推奨用量でのトラスツズマブ デルクステカンの有効性及び安全性の評価  |
| 対象     | T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性 <sup>*1</sup> 乳癌患者 253 例<br>5.4mg/kg 群 : 有効性解析対象集団 (Part 1+Part 2a の登録例全例) 180 例 (日本人 30 例)<br>奏効評価対象集団 <sup>*2</sup> (Part 1+Part 2a の投与例) 167 例 (日本人 26 例)<br>安全性解析対象集団 (Part 1+Part 2a+Part 2b の投与例) 184 例 (日本人 30 例)<br>主な選択基準 : RECIST version 1.1 に基づき測定可能な標的病変を 1 つ以上有する、LVEF が 50% 以上、ECOG PS が 0 又は 1、成人男性又は女性 等<br>*1 : IHC 法 3+, 又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた<br>*2 : 独立効果判定機関によりベースラインの標的病変が特定された患者 |
| 主な除外基準 | ・心筋梗塞の既往歴 (割付/登録前 6 ヶ月以内) を有する又は症候性のうっ血性心不全の合併症等を有する者<br>・心電図 QTc 間隔が 470ms (女性) 又は 450ms (男性) を超える者<br>・間質性肺疾患 (ILD) の既往歴/合併症を有する者、又は ILD の存在が疑われる者<br>・脳転移を有する者で、無治療、臨床症状を伴う、又は割付/登録日の 60 日以内に治療を行った者<br>・角膜疾患を有し、組み入れに不適と考えられる者 等   |
| 投与方法   | 21 日を 1 サイクルとし、トラスツズマブ デルクステカンを Day 1 に点滴静脈内投与した。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。投与量は、Part 1 の PK ステージでは 5.4、6.4 又は 7.4mg/kg、用量設定ステージでは 5.4 又は 6.4mg/kg、Part 2 では 5.4mg/kg であった。投与サイクル数に制限は設けず、同意撤回、疾患進行、又は許容できない毒性の発現時まで継続投与可能とした。毒性の発現状況等に応じて、投与中断及び減量を行った。   |
|        | <p>※各ステージにおいて別の患者が登録されている。 層別因子: アジア又はその他の地域<br/>a) T-DM1 治療中又は治療後に疾患進行した患者、b) T-DM1 治療を疾患進行以外の理由で中止した患者</p>   |
| 評価項目   | 【有効性】 主要評価項目 : 独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率 (RECIST Ver.1.1)<br>副次評価項目 : 治験責任医師判定に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有用率、PFS 等<br>探索的評価項目 : 効果発現 (奏効) までの期間<br>【安全性】 有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、注目すべき有害事象 (ILD*、LVEF 低下、QT 延長、注入に伴う反応)、臨床検査値 (トロポニンを含む) 等<br>* : ILD 独立判定委員会による評価も実施  |
| 解析方法   | 【有効性】 確定奏効率の点推定値と 95%CI (Clopper-Pearson 法) を算出 (主解析)。時期別の確定奏効率も算出。病勢コントロール率、臨床的有用率、治験責任医師判定に基づく確定奏効率も解析。奏効期間、効果発現 (奏効) までの期間、PFS について、中央値と 95%CI (Brookmeyer-Crowley 法) を推定。サブグループ別に確定奏効率及び奏効期間を算出。主解析のカットオフは、最後に登録された患者の投与開始から約 6 ヶ月後に実施。<br>【安全性】 有害事象名は MedDRA/J Ver.20.1、重症度分類は CTCAE Ver.4.03 に準じた。  |

注) 乳癌に対する本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

## b. 患者背景（安全性解析対象集団）

| 項 目                   |  | HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群<br>(n=184)   |                   |
|-----------------------|--|---|-------------------|
|                       |  | n (%)   |                   |
| 性別                    | 女性<br>男性   | 184 (100.0)<br>0  |                   |
| 年齢 (歳)                | 平均値±標準偏差   | 56.0±11.72  |                   |
| 人種                    | アジア人<br>白人<br>黒人又はアフリカ系アメリカ人<br>アメリカインディアン又はアラスカ先住民<br>ハワイ人又は他の太平洋諸島人<br>その他<br>不明 | 70 (38.0)<br>101 (54.9)<br>4 (2.2)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>3 (1.6)<br>4 (2.2)  |                   |
| 地域/試験実施国              | アジア<br>日本<br>韓国<br>北米/米国<br>欧州<br>ベルギー<br>フランス<br>イタリア<br>スペイン<br>英国               | 63 (34.2)<br>30 (16.3)<br>33 (17.9)<br>53 (28.8)<br>68 (37.0)<br>7 (3.8)<br>19 (10.3)<br>9 (4.9)<br>21 (11.4)<br>12 (6.5) |                   |
| 体重 (kg)               | 平均値±標準偏差   | 62.47±14.040  |                   |
| ECOG PS               | 0<br>1<br>2  | 102 (55.4)<br>81 (44.0)<br>1 (0.5)  |                   |
| ホルモン受容体 <sup>a)</sup> | 陽性<br>陰性<br>不明   | 97 (52.7)<br>83 (45.1)<br>4 (2.2)   |                   |
| ベースライン時の肝転移           | あり   | 56 (30.4)   |                   |
| ベースライン時の内臓転移          | あり   | 169 (91.8)  |                   |
| ベースライン時の脳転移           | あり   | 24 (13.0)   |                   |
| 前治療レジメン数              | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6以上<br>平均値±標準偏差<br>中央値 (範囲)                               | 0 (0.0)<br>14 (7.6)<br>13 (7.1)<br>25 (13.6)<br>13 (7.1)<br>119 (64.7)<br>6.8±3.46<br>6.0 (2 ~ 27)                        |                   |
| 前治療抗癌剤 <sup>b)</sup>  | T-DM1<br>トラスツズマブ<br>ペルツズマブ   | 184 (100.0)<br>184 (100.0)<br>121 (65.8)  |                   |
| 投与状況                  | 投与期間 (月)   | 中央値 (範囲)  | 6.90 (0.7 ~ 16.1) |
|                       | 投与期間   | 3 ヶ月以下  | 27 (14.7)         |
|                       |  | 3~6 ヶ月  | 29 (15.8)         |
|                       |  | 6~9 ヶ月  | 92 (50.0)         |
|                       |  | 9~12 ヶ月   | 23 (12.5)         |
| 12~24 ヶ月              |  | 13 (7.1)  |                   |
| 24 ヶ月超                | 0 (0.0)  |   |                   |
| サイクル数                 | 中央値 (範囲)   | 10.0 (1 ~ 22)   |                   |
| 相対用量強度 (%)            | 中央値 (範囲)   | 98.20 (47.2 ~ 103.3)  |                   |

a) ホルモン受容体陽性：エストロゲン受容体陽性かつ又はプロゲステロン受容体陽性

b) 同一レジメンの中で複数の抗癌剤投与を受けていた場合は、該当する各薬剤に計上した。

データカットオフ日：2019年3月21日

## c. 結果 (データカットオフ日: 2019年3月21日)

## 有効性

## i) 確定奏効率 (独立効果判定機関での評価) [主要評価項目]

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群における独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 60.6% (109/180 例、95%CI : 53.0~67.7、Clopper-Pearson 法) 及び 66.7% (20/30 例、95%CI : 47.2~82.7、Clopper-Pearson 法) であった。

## 独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率 (有効性解析対象集団)

|                     | HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群 |                              |
|---------------------|----------------------|------------------------------|
|                     | 全患者(n = 180)         | 日本人集団 (n = 30)<br>【サブグループ解析】 |
| 確定奏効率               |                      |                              |
| n (CR 又は PR) (%)    | 109 (60.6)           | 20 (66.7)                    |
| 95%CI <sup>a)</sup> | (53.0~67.7)          | (47.2~82.7)                  |
| 最良総合効果、n (%)        |                      |                              |
| CR                  | 8 (4.4)              | 1 (3.3)                      |
| PR                  | 101 (56.1)           | 19 (63.3)                    |
| SD                  | 66 (36.7)            | 8 (26.7)                     |
| PD                  | 3 (1.7)              | 1 (3.3)                      |
| NE                  | 2 (1.1)              | 1 (3.3)                      |

NE : 評価不能、a) Clopper-Pearson 法

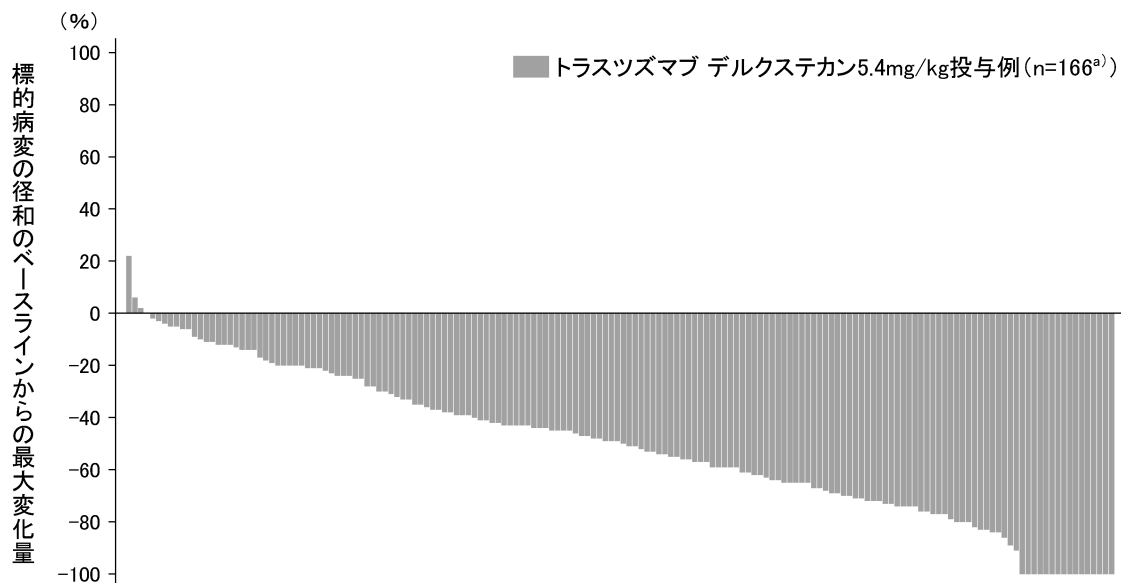
また、HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群 (奏効評価対象集団) における独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 64.1% (107/167 例、95%CI : 56.3~71.3、Clopper-Pearson 法) 及び 73.1% (19/26 例、95%CI : 52.2~88.4、Clopper-Pearson 法) であった。

## 独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率 (奏効評価対象集団)

|                     | HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群 (奏効評価対象集団) |                              |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------|
|                     | 全患者(n = 167)                    | 日本人集団 (n = 26)<br>【サブグループ解析】 |
| 確定奏効率               |                                 |                              |
| n (CR 又は PR) (%)    | 107 (64.1)                      | 19 (73.1)                    |
| 95%CI <sup>a)</sup> | (56.3~71.3)                     | (52.2~88.4)                  |
| 最良総合効果、n (%)        |                                 |                              |
| CR                  | 6 (3.6)                         | 0                            |
| PR                  | 101 (60.5)                      | 19 (73.1)                    |
| SD                  | 55 (32.9)                       | 5 (19.2)                     |
| PD                  | 3 (1.8)                         | 1 (3.8)                      |
| NE                  | 2 (1.2)                         | 1 (3.8)                      |

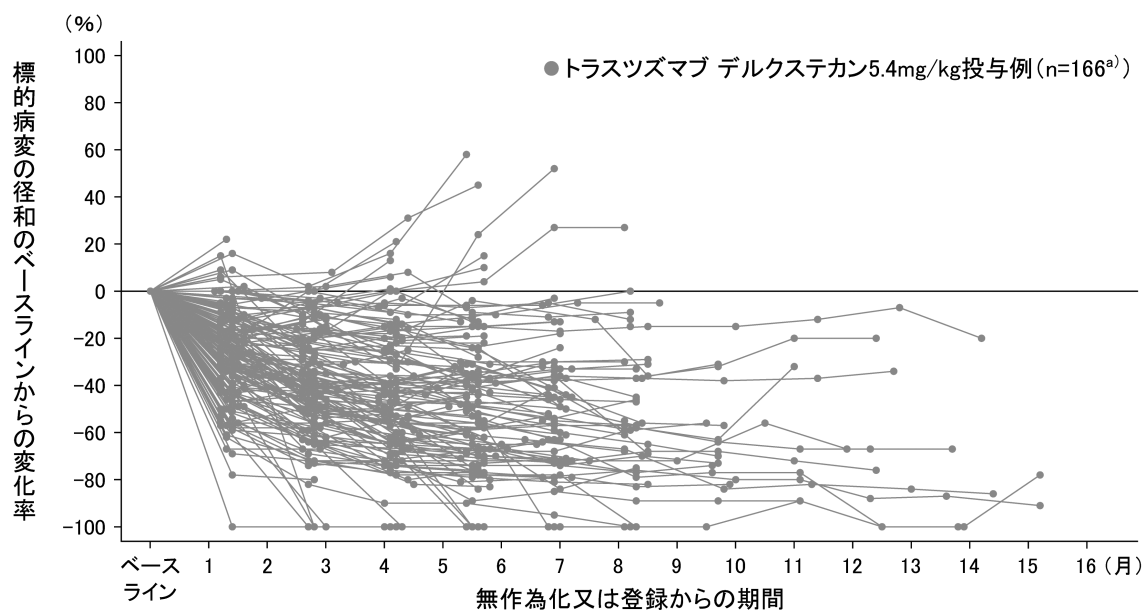
NE : 評価不能、a) Clopper-Pearson 法

標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot (有効性解析対象集団)



a) ベースライン及びトラスツズマブ デルクステカン投与後の評価で標的病変が測定できた患者

標的病変の径和のベースラインからの変化率の推移の Spider plot (有効性解析対象集団)



a) ベースライン及びトラスツズマブ デルクステカン投与後の評価で標的病変が測定できた患者

ii) 確定奏効率 (治験責任医師判定) [副次評価項目]

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群における治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 64.4% (116/180 例、95%CI : 57.0~71.4、Clopper-Pearson 法) 及び 63.3% (19/30 例、95%CI : 43.9~80.1、Clopper-Pearson 法) であった。

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群 (奏効評価対象集団) における治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団でそれぞれ 64.7% (108/167 例、95%CI : 56.9~71.9、Clopper-Pearson 法) 及び 61.5% (16/26 例、95%CI : 40.6~79.8、Clopper-Pearson 法) であった。

## 治験責任医師判定に基づく確定奏効率（有効性解析対象集団）

|                     | HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群 |                              |
|---------------------|----------------------|------------------------------|
|                     | 全患者 (n = 180)        | 日本人集団 (n = 30)<br>【サブグループ解析】 |
| 確定奏効率               |                      |                              |
| n (CR 又は PR) (%)    | 116 (64.4)           | 19 (63.3)                    |
| 95%CI <sup>a)</sup> | (57.0 ~ 71.4)        | (43.9 ~ 80.1)                |
| 最良総合効果、n (%)        |                      |                              |
| CR                  | 4 (2.2)              | 0 (0.0)                      |
| PR                  | 112 (62.2)           | 19 (63.3)                    |
| SD                  | 59 (32.8)            | 10 (33.3)                    |
| PD                  | 4 (2.2)              | 1 (3.3)                      |
| NE                  | 1 (0.6)              | 0 (0.0)                      |

NE：評価不能、a) Clopper-Pearson 法

iii) 奏効期間 [副次評価項目]、効果発現（奏効）までの期間 [探索的評価項目]（有効性解析対象集団）  
HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群における奏効期間の中央値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団でいずれも推定不能であった。また、効果発現（奏効）までの期間の中央値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 1.5 ヶ月（95%CI：1.4~2.6、Brookmeyer-Crowley 法）及び 2.8 ヶ月（95%CI：1.4~2.9、Brookmeyer-Crowley 法）であった。

## iv) 病勢コントロール率 [副次評価項目]（有効性解析対象集団）

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群における病勢コントロール率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 97.2%（175/180 例、95%CI：93.6~99.1、Clopper-Pearson 法）及び 93.3%（28/30 例、95%CI：77.9~99.2、Clopper-Pearson 法）であった。

## v) 臨床的有用率 [副次評価項目]（有効性解析対象集団）

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群における臨床的有用率は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 70.6%（127/180 例、95%CI：63.3~77.1、Clopper-Pearson 法）及び 80.0%（24/30 例、95%CI：61.4~92.3、Clopper-Pearson 法）であった。

## vi) 無増悪生存期間（PFS） [副次評価項目]（有効性解析対象集団）

HER2 陽性乳癌 5.4mg/kg 群の PFS は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、いずれも推定不能（95%CI：10.6 ヶ月~推定不能、Brookmeyer-Crowley 法）であった。また、6 ヶ月時点での無増悪生存率の推定値は、全患者及びサブグループ解析の日本人集団で、それぞれ 80%（95%CI：73~86、二重対数変換した漸近的正規分布）及び 89.1%（95%CI：69.8~96.4、二重対数変換した漸近的正規分布）であった。

## vii) 確定奏効率（サブグループ解析） [主要評価項目]

ホルモン受容体の発現状況別の確定奏効率は、ホルモン受容体陽性で 56.4%（53/94 例、95%CI：45.8~66.6、Clopper-Pearson 法）、陰性で 66.3%（55/83 例、95%CI：55.1~76.3、Clopper-Pearson 法）であった。ペルツズマブ治療歴有無別の確定奏効率は、治療歴ありで 63.6%（75/118 例、95%CI：54.2~72.2、Clopper-Pearson 法）、治療歴なしで 54.8%（34/62 例、95%CI：41.7~67.5、Clopper-Pearson 法）であった。ホルモン療法を除く局所進行又は転移性乳癌に対する前治療数別（3 つ以上、3 つ未満）

の確定奏効率は、3つ以上で58.9% (96/163例、95%CI: 50.9~66.5、Clopper-Pearson法)、3つ未満で76.5% (13/17例、95%CI: 50.1~93.2、Clopper-Pearson法)であった。

### 安全性

安全性解析対象全体集団253例の副作用発現率は98.8% (250/253例)であった。

HER2陽性乳癌5.4mg/kg群184例(日本人30例を含む)の副作用発現率は98.9% (182/184例)であった。主な副作用は、悪心76.1% (140例)、疲労<sup>a)</sup>54.3% (100例)、脱毛症46.2% (85例)、嘔吐42.4% (78例)、好中球数減少<sup>a)</sup>29.9% (55例)、食欲減退28.3% (52例)、下痢21.7% (40例)、貧血<sup>a)</sup>21.7% (40例)等であった。

Grade3以上の副作用は41.8% (77例)に認められ、好中球数減少<sup>a)</sup>16.8% (31例)、悪心7.6% (14例)、疲労<sup>a)</sup>6.0% (11例)、貧血<sup>a)</sup>5.4% (10例)等であった。

重篤な副作用は8.7% (16例)に認められ、主な事象は嘔吐2.2% (4例)、悪心1.6% (3例)、蜂巣炎1.1% (2例)等であった。投与中止に至った副作用は7.6% (14例)に認められ、肺臓炎3.8% (7例)、間質性肺疾患1.1% (2例、うち1例は呼吸困難も認める)、血小板数減少<sup>a)</sup>0.5% (1例)、末梢性ニューロパチー0.5% (1例)、胞隔炎0.5% (1例)、うっ血性心不全0.5% (1例)、活動状態低下0.5% (1例)であった。死亡に至った副作用は1.1% (2例)に認められ、呼吸不全0.5% (1例)、肺臓炎0.5% (1例)であった。

HER2陽性乳癌5.4mg/kg群の日本人集団30例のサブグループ解析における副作用は全例に認められた。主な副作用は、白血球数減少<sup>a)</sup>73.3% (22例)、好中球数減少<sup>a)</sup>70.0% (21例)、悪心63.3% (19例)、貧血<sup>a)</sup>46.7% (14例)、食欲減退43.3% (13例)、嘔吐36.7% (11例)、脱毛症36.7% (11例)、血小板数減少<sup>a)</sup>33.3% (10例)、便秘30.0% (9例)、リンパ球数減少<sup>a)</sup>30.0% (9例)、疲労<sup>a)</sup>26.7% (8例)等であった。

Grade3以上の副作用は53.3% (16例)に認められ、好中球数減少<sup>a)</sup>33.3% (10例)、白血球数減少<sup>a)</sup>16.7% (5例)、リンパ球数減少<sup>a)</sup>10.0% (3例)等であった。重篤な副作用は10.0% (3例)に認められ、蜂巣炎3.3% (1例)、骨髄炎3.3% (1例)、うっ血性心不全3.3% (1例)であった。投与中止に至った副作用は20.0% (6例)に認められ、肺臓炎10.0% (3例)、間質性肺疾患6.7% (2例)、うっ血性心不全3.3% (1例)であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

a) それぞれ関連する事象名を、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.20.1)に基づく基本語を用いて以下の通り定義した。

貧血: ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

好中球数減少: 好中球数減少、好中球減少症

血小板数減少: 血小板数減少、血小板減少症

白血球数減少: 白血球数減少、白血球減少症

リンパ球数減少: リンパ球数減少、リンパ球減少症

疲労: 疲労、無力症



3) 国際共同第Ⅱ相試験 (J202 試験) 17,18)

a. 方法

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | トラスツズマブを含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象としてトラスツズマブ デルクステカンと医師が選択した治療 (イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル) の有効性及び安全性を比較する。   |
| 試験デザイン | 国際共同、多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験<br>主要コホート：トラスツズマブ デルクステカンと医師選択治療の有効性及び安全性を比較する無作為化コホート<br>探索的コホート：トラスツズマブ デルクステカンの有効性及び安全性を探索的に評価する非無作為化コホート   |
| 対象     | <p>主要コホート：</p> <p>トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性*1の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者188例</p> <p>(2:1でトラスツズマブ デルクステカン群(126例)又は医師選択治療群(62例)に無作為割り付け)</p> <p>主な選択基準：RECIST version 1.1に基づき測定可能な標的病変を有する、ECOG PSが0又は1、LVEFが50%以上、成人 等</p> <p>FAS*2及び安全性解析対象集団*2：187例 (トラスツズマブ デルクステカン群125例、医師選択治療群62例)。内、日本人149例 (トラスツズマブ デルクステカン群99例、医師選択治療群50例)</p> <p>奏効評価対象集団*3：175例 (トラスツズマブ デルクステカン群119例、医師選択治療群56例)。内、日本人140例 (トラスツズマブ デルクステカン群95例、医師選択治療群45例)</p> <p>*1：IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた</p> <p>*2：主要コホートに登録され、少なくとも1回トラスツズマブ デルクステカン6.4mg/kg又は医師選択治療が投与された患者集団</p> <p>*3：主要コホートに登録され、少なくとも1回トラスツズマブ デルクステカン6.4mg/kg又は医師選択治療が投与され、独立効果判定機関にてベースラインの標的病変が特定された患者集団</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>心筋梗塞の既往歴 (登録前6ヵ月以内) を有する又は症候性のうっ血性心不全の合併症等を有する者</li> <li>心電図QTc間隔が470ms (女性) 又は450ms (男性) を超える者</li> <li>ステロイド治療を要する間質性肺疾患 (ILD) の既往歴、ILDの合併症を有する者、又はILDの存在が疑われる者</li> <li>無治療で臨床症状を伴う、又はステロイドや抗けいれん薬の治療を要する活動性の脳転移を有する者</li> <li>角膜疾患を有し、組み入れに不適と考えられる者 等</li> </ul>  |
| 投与方法   | <p>主要コホート：</p> <p>トラスツズマブ デルクステカン群では、6.4mg/kgを3週に1回点滴静脈内投与し、初回は約90分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば2回目以降は約30分かけて投与した。</p> <p>医師選択治療群では、イリノテカン塩酸塩水和物150mg/m<sup>2</sup>を2週に1回、又はパクリタキセル80mg/m<sup>2</sup>を1週に1回のいずれか一方をそれぞれの標準レジメンで点滴静脈内投与した。</p> <p>層別因子：実施国 [日本/韓国]、ECOG PS [0/1]、及びHER2発現状況 [IHC法3+/IHC法2+かつISH法陽性]</p>   |
| 評価項目   | <p>【有効性】 主要評価項目：独立効果判定機関での評価に基づく奏効率 (RECIST Ver1.1)</p> <p>副次評価項目 (特に明記しない限り独立効果判定機関での評価に基づく)：</p> <p>OS、PFS、奏効期間、病勢コントロール率、TTF、確定奏効率、治験責任医師判定による奏効率、確定奏効期間 等</p>   |

V. 治療に関する項目

|      |   |
|------|---|
|      | <p>探索的評価項目：効果発現までの期間、確定効果発現までの期間 等</p> <p>【安全性】有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象*4 (ILD*5、LVEF 低下、心電図 QT 間隔延長、注入に伴う反応)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ、眼科的検査所見、心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見、身体検査所見 (ECOG PS 評価を含む)</p> <p style="text-align: right;">*4 : MedDRA/J Ver.20.1 に基づく基本語を用いてグループ化<br/>*5 : ILD 独立判定委員会による評価も実施</p>   |
| 解析方法 | <p>【有効性】奏効率及び OS の検定に際し、両側 5% の有意水準で奏効率の群間差を検定し、有意であった場合、試験全体の有意水準を両側 5% として OS の検定を実施し、試験全体の第一種の過誤確率の増加を制御。奏効率に関して、有意水準両側 5% の CMH 検定 (層別因子：実施国) を用いて医師選択治療群との比較を実施 (主解析)。感度分析として Fisher の直接確率法を用いた解析も実施。OS 及び PFS は、層別 Log-rank 検定 (層別因子：実施国) を用いて群間比較。OS の中間解析で用いる有意水準は、Lan DeMets 法による O' Brien-Fleming 型の alpha 消費関数を使用し、中間解析時までに確認された死亡数に基づいて決定。さらに、実施国を層別因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその 95% CI を算出。病勢コントロール率及び治験責任医師判定に基づく奏効率は、主要評価項目と同じ解析を実施。奏効期間、OS、PFS 及び TTF に関しては、Brookmeyer-Crowley の方法を用いて、投与群/コホートごとに中央値とその両側 95% CI を算出、各時点での Kaplan-Meier 推定値と両側 95% CI を投与群/コホートごとに算出。</p> <p>【安全性】有害事象名は MedDRA/J Ver.20.1、重症度分類は CTCAE Ver.4.03 に準じた。</p> |

b. 患者背景 (FAS)

| 項目  |                     | HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌<br>全患者 (n=187) (主要コホート) |                       |                  |
|---|---------------------|---|-----------------------|------------------|
|   |                     | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n=125)                | 医師選択治療群<br>(n=62)     |                  |
|   |                     | n (%)   | n (%)                 |                  |
| 性別  | 男性                  | 95 (76.0)                                     | 47 (75.8)             |                  |
|   | 女性                  | 30 (24.0)                                     | 15 (24.2)             |                  |
| 年齢 (歳)                                    | 平均値±標準偏差            | 64.2±10.36                                    | 64.7±10.32            |                  |
| 試験実施国                                     | 日本                  | 99 (79.2)                                     | 50 (80.6)             |                  |
|   | 韓国                  | 26 (20.8)                                     | 12 (19.4)             |                  |
| 体重 (kg)                                   | 平均値±標準偏差            | 58.1±12.28                                    | 57.6±11.44            |                  |
| ECOG PS                                   | 0                   | 62 (49.6)                                     | 30 (48.4)             |                  |
|   | 1                   | 63 (50.4)                                     | 32 (51.6)             |                  |
| HER2 発現状況<br>(中央検査機関測定)                   | IHC 1+              | 0 (0.0)                                       | 0 (0.0)               |                  |
|   | IHC 2+              | 29 (23.2)                                     | 15 (24.2)             |                  |
|   | ISH 陽性              | 29 (23.2)                                     | 15 (24.2)             |                  |
|   | ISH 陰性              | 0 (0.0)                                       | 0 (0.0)               |                  |
|   | IHC 3+              | 96 (76.8)                                     | 47 (75.8)             |                  |
|   | IHC 不明              | 0 (0.0)                                       | 0 (0.0)               |                  |
| 前治療レジメン数                                  | 2                   | 66 (52.8)                                     | 38 (61.3)             |                  |
|   | 3                   | 34 (27.2)                                     | 18 (29.0)             |                  |
|   | 4                   | 18 (14.4)                                     | 4 (6.5)               |                  |
|   | 5                   | 5 (4.0)                                       | 2 (3.2)               |                  |
|   | 6 以上                | 2 (1.6)                                       | 0 (0.0)               |                  |
| 前治療抗癌剤                                    | パクリタキセル             | 86 (68.8)                                     | 46 (74.2)             |                  |
|   | トラスツズマブ (遺伝子組換え) a) | 124 (99.2)                                    | 61 (98.4)             |                  |
|   | ラムシルマブ (遺伝子組換え)     | 94 (75.2)                                     | 41 (66.1)             |                  |
|   | ニボルマブ (遺伝子組換え)      | 33 (26.4)                                     | 15 (24.2)             |                  |
| 投与状況                                      | 投与期間 (月)            | 中央値 (範囲)                                      | 4.6 (0.7 ~ 22.3)      | 2.8 (0.5 ~ 13.1) |
|   | 投与期間                | 3 ヶ月以下  | 40 (32.0)             | 40 (64.5)        |
|   |                     | 3~6 ヶ月  | 40 (32.0)             | 16 (25.8)        |
|   |                     | 6~9 ヶ月  | 23 (18.4)             | 5 (8.1)          |
|   |                     | 9~12 ヶ月                                       | 10 (8.0)              | 0 (0.0)          |
|   |                     | 12~24 ヶ月                                      | 12 (9.6)              | 1 (1.6)          |
|   |                     | 24 ヶ月超  | 0 (0.0)               | 0 (0.0)          |
| 累積投与量<br>(mg/kg 又は<br>mg/m <sup>2</sup> ) | 中央値 (範囲)            | 39.2 (6.4 ~ 195.1)                            | 630.0 (80.0 ~ 3280.0) |                  |
| 投与回数                                      | 中央値 (範囲)            | 6.0 (1 ~ 32)                                  | 5.0 (1 ~ 41)          |                  |
| 相対用量強度 (%)                                | 中央値 (範囲)            | 92.5 (57.9 ~ 106.5)                           | 83.7 (33.3 ~ 107.7)   |                  |

a) バイオシミラーは含まない

データカットオフ日：2019年11月8日

## c. 結果（主要コホート）（データカットオフ日：2019年11月8日）

## 有効性

## i) 奏効率（独立効果判定機関での評価）〔主要評価項目〕

## 確定奏効率（独立効果判定機関での評価）〔副次評価項目〕

## 全体

奏効評価対象集団における独立効果判定機関での評価に基づく奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 51.3% (61/119 例、95%CI : 41.9~60.5、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 14.3% (8/56 例、95%CI : 6.4~26.2、Clopper-Pearson 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が統計学的に有意に高かった ( $p < 0.0001$ 、CMH 検定)。奏効評価対象集団における独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 42.9% (51/119 例、95%CI : 33.8~52.3、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 12.5% (7/56 例、95%CI : 5.2~24.1、Clopper-Pearson 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が高かった ( $p < 0.0001$ 、CMH 検定)。

## サブグループ解析

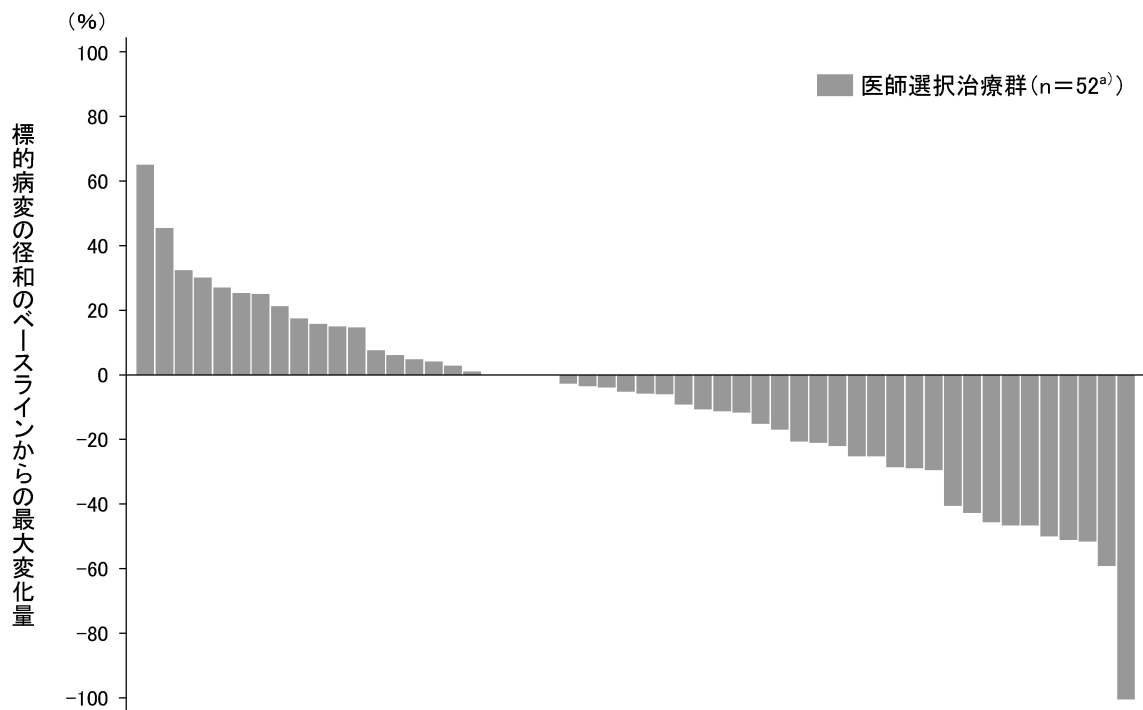
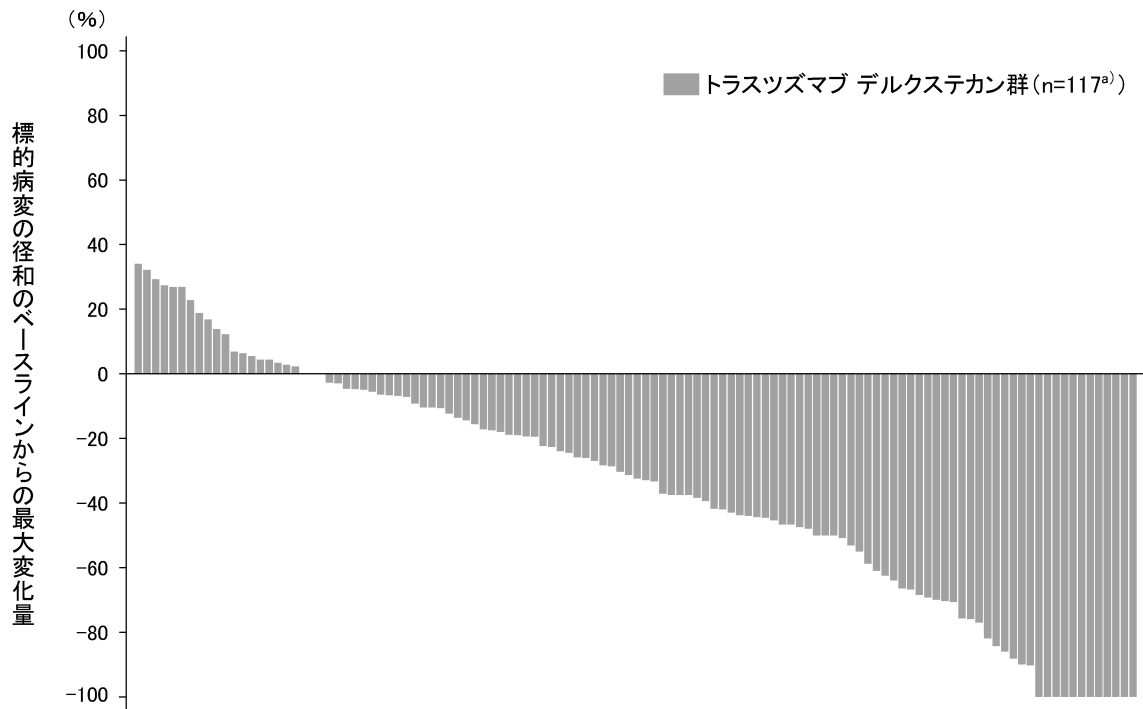
日本人集団のサブグループ解析における独立効果判定機関での評価に基づく奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 50.5% (48/95 例、95%CI : 40.1~60.9、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 15.6% (7/45 例、95%CI : 6.5~29.5、Clopper-Pearson 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が高かった ( $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法)。日本人集団のサブグループ解析における独立効果判定機関での評価に基づく確定奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 44.2% (42/95 例、95%CI : 34.0~54.8、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 13.3% (6/45 例、95%CI : 5.1~26.8、Clopper-Pearson 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が高かった ( $p = 0.0003$ 、Fisher の直接確率法)。

## 奏効率及び最良総合効果（奏効評価対象集団）

|                      | 全患者                            |                   | 日本人集団【サブグループ解析】               |                   |
|----------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
|                      | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>n = 119 | 医師選択治療群<br>n = 56 | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>n = 95 | 医師選択治療群<br>n = 45 |
| 奏効率                  |                                |                   |                               |                   |
| n (CR 又は PR) (%)     | 61 (51.3)                      | 8 (14.3)          | 48 (50.5)                     | 7 (15.6)          |
| 95% CI <sup>a)</sup> | (41.9, 60.5)                   | (6.4, 26.2)       | (40.1, 60.9)                  | (6.5, 29.5)       |
| 最良総合効果、n (%)         |                                |                   |                               |                   |
| CR                   | 11 (9.2)                       | 0 (0.0)           | 9 (9.5)                       | 0 (0.0)           |
| PR                   | 50 (42.0)                      | 8 (14.3)          | 39 (41.1)                     | 7 (15.6)          |
| SD                   | 42 (35.3)                      | 27 (48.2)         | 34 (35.8)                     | 22 (48.9)         |
| PD                   | 14 (11.8)                      | 17 (30.4)         | 12 (12.6)                     | 14 (31.1)         |
| NE                   | 2 (1.7)                        | 4 (7.1)           | 1 (1.1)                       | 2 (4.4)           |
| 確定奏効率                |                                |                   |                               |                   |
| n (CR 又は PR) (%)     | 51 (42.9)                      | 7 (12.5)          | 42 (44.2)                     | 6 (13.3)          |
| 95% CI <sup>a)</sup> | (33.8, 52.3)                   | (5.2, 24.1)       | (34.0, 54.8)                  | (5.1, 26.8)       |
| 最良総合効果、n (%)         |                                |                   |                               |                   |
| CR                   | 10 (8.4)                       | 0 (0.0)           | 9 (9.5)                       | 0 (0.0)           |
| PR                   | 41 (34.5)                      | 7 (12.5)          | 33 (34.7)                     | 6 (13.3)          |
| SD                   | 51 (42.9)                      | 28 (50.0)         | 40 (42.1)                     | 23 (51.1)         |
| PD                   | 14 (11.8)                      | 17 (30.4)         | 12 (12.6)                     | 14 (31.1)         |
| NE                   | 3 (2.5)                        | 4 (7.1)           | 1 (1.1)                       | 2 (4.4)           |

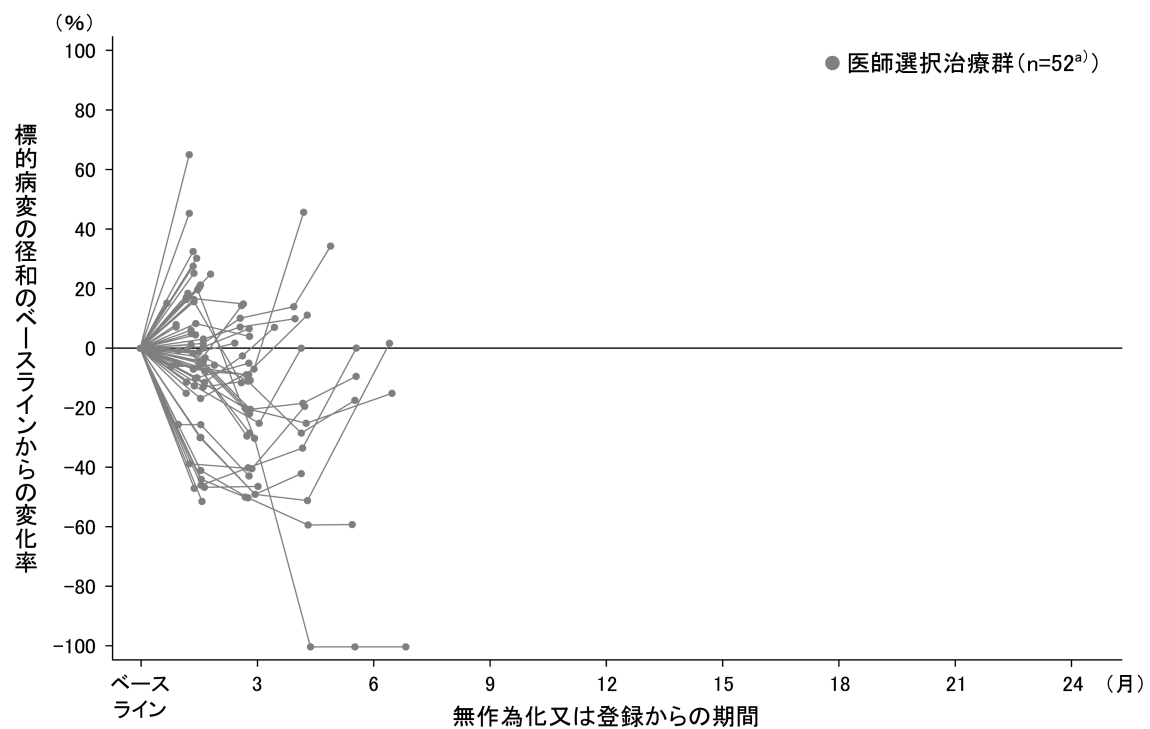
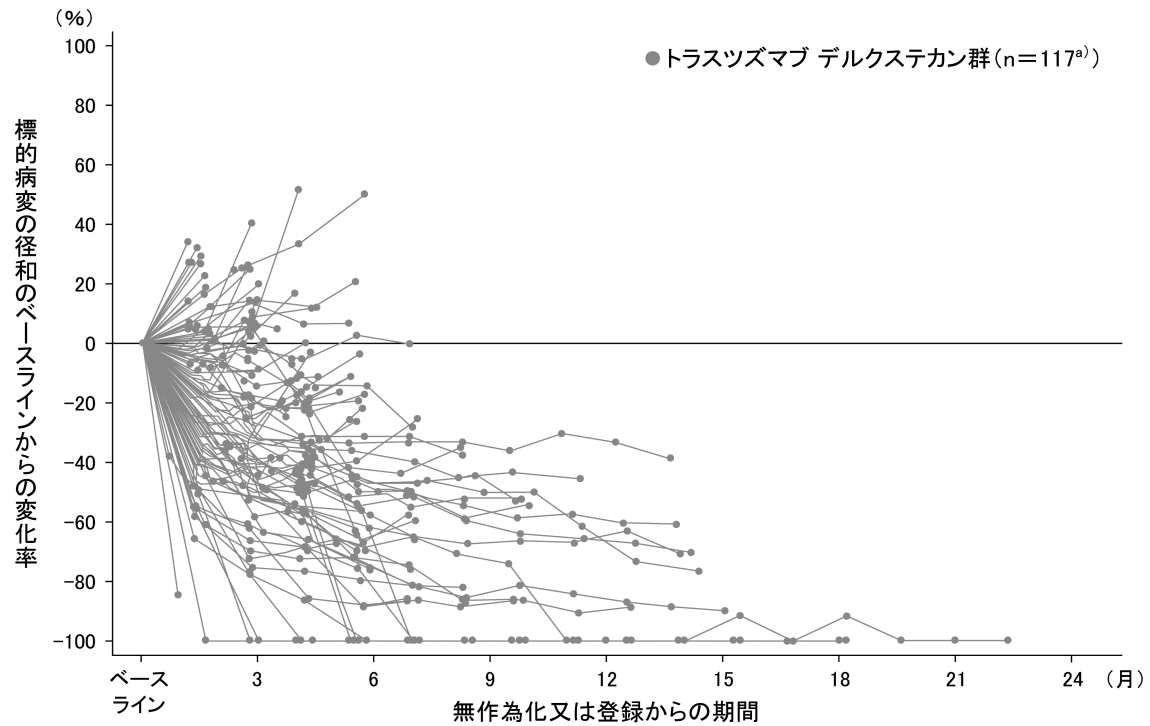
NE : 評価不能、a) Clopper-Pearson 法

標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot (FAS)



a) ベースライン及びトラスツズマブ デルクステカン投与後もしくは医師選択治療開始後の評価で標的病変が測定できた患者

## 標的病変の径和のベースラインからの縮小率の Spider plot (FAS)



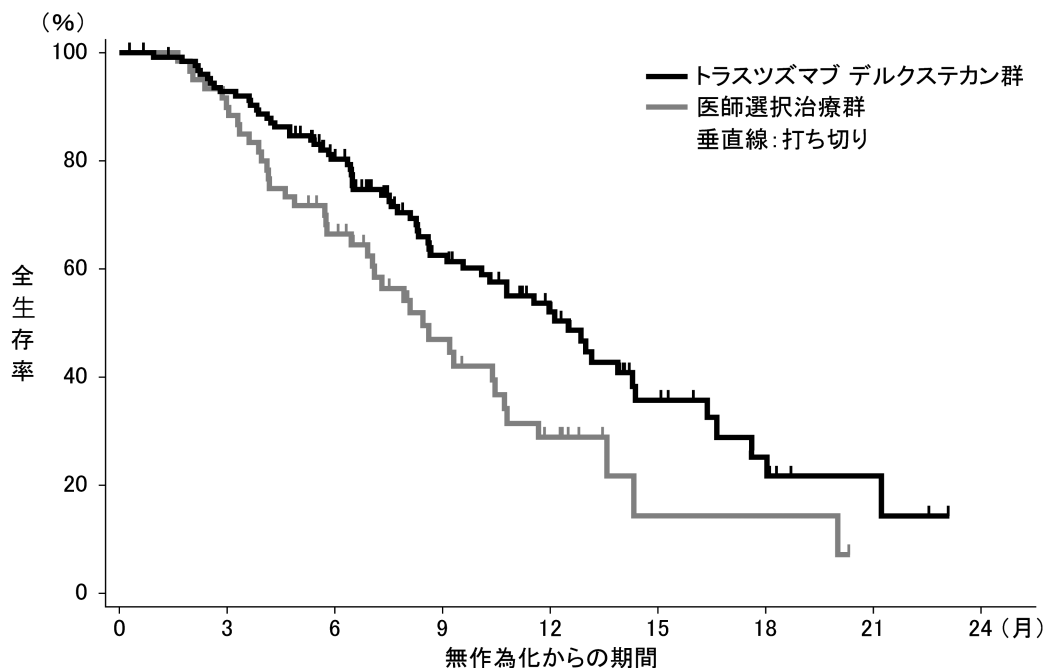
- a) ベースライン及びトラスツズマブ デルクステカン投与後もしくは医師選択治療開始後の評価で標的病変が測定できた患者

ii) 全生存期間 (OS) [副次評価項目] (FAS)

全体

OS 中央値はトラスツズマブ デルクステカン群で 12.5 ヶ月 (95%CI : 9.6~14.3、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 8.4 ヶ月 (95%CI : 6.9~10.7、Brookmeyer-Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で OS の統計学的に有意な延長が認められた (調整ハザード比 : 0.59 [95%CI : 0.39 ~0.88]、層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0097$ 、有意水準 [両側] =0.0202)。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



リスク集合

|                  |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 125 | 115 | 88 | 54 | 33 | 14 | 7 | 3 | 0 |
| 医師選択治療群          | 62  | 54  | 37 | 19 | 10 | 2  | 2 | 0 | 0 |

サブグループ解析

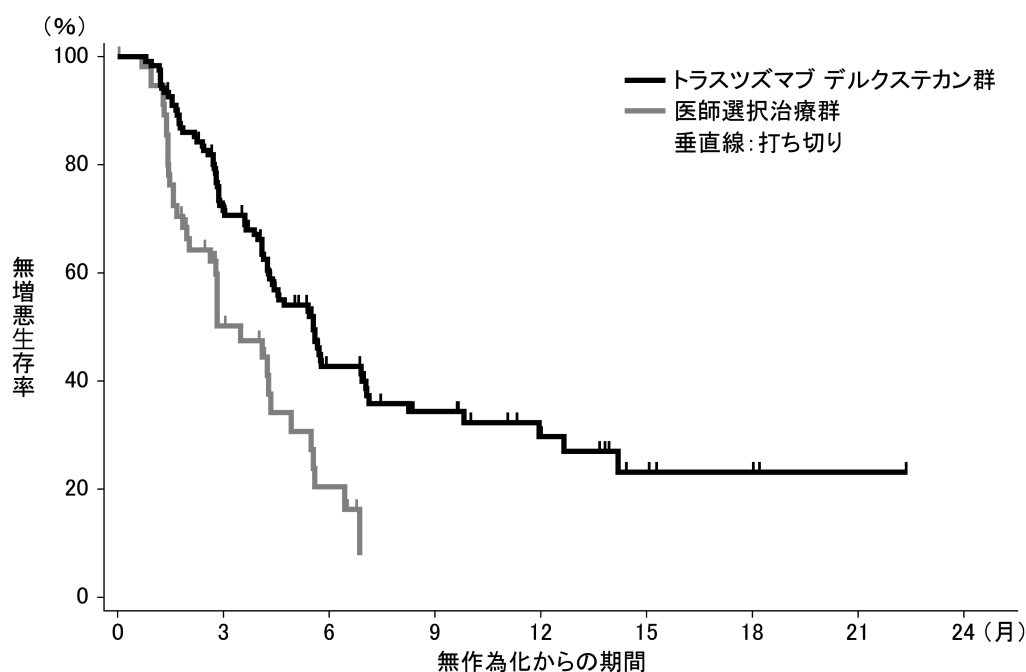
日本人集団のサブグループ解析における OS 中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 12.5 ヶ月 (95%CI : 9.6~14.3、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 8.4 ヶ月 (95%CI : 5.8~10.8、Brookmeyer-Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で OS の延長が認められた (ハザード比 : 0.57 [95%CI : 0.36~0.89]、非層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0121$ )。

## iii) 無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目] (FAS)

## 全体

PFS 中央値はトラスツズマブ デルクステカン群で 5.6 カ月 (95%CI : 4.3~6.9、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 3.5 カ月 (95%CI : 2.0~4.3、Brookmeyer-Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が長かった (調整ハザード比 : 0.47 [95%CI : 0.31~0.71]、層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0003$ )。

## PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



## リスク集合

|                  |     |    |    |    |    |   |   |   |   |
|------------------|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 125 | 82 | 35 | 20 | 12 | 5 | 3 | 1 | 0 |
| 医師選択治療群          | 62  | 19 | 5  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 |

## サブグループ解析

日本人集団のサブグループ解析における PFS 中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 5.6 カ月 (95%CI : 4.4~7.0、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 4.1 カ月 (95%CI : 2.0~4.9、Brookmeyer-Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が長かった (ハザード比 : 0.46 [95%CI : 0.29~0.72]、非層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0007$ )。

## iv) 奏効期間、確定奏効期間 [副次評価項目] (FAS)

## 効果発現までの期間、確定効果発現までの期間 [探索的評価項目] (FAS)

## 全体

奏効期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 8.4 カ月 (95%CI : 5.5~推定不能、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 3.9 カ月 (95%CI : 3.0~4.9、Brookmeyer-Crowley 法) であった。効果発現までの期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 1.5 カ月 (95%CI : 1.4~1.7、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 1.6 カ月 (95%CI : 1.3~1.7、Brookmeyer-Crowley 法) であった。

確定奏効期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 11.3 カ月 (95%CI : 5.6~推定不能、Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 3.9 カ月 (95%CI : 3.0~4.9、Brookmeyer-Crowley 法)

であった。確定効果発現までの期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 1.5 ヶ月 (95%CI : 1.4~1.7, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 1.6 ヶ月 (95%CI : 1.3~1.7, Brookmeyer-Crowley 法) であった。

#### サブグループ解析

日本人集団のサブグループ解析における奏効期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 11.3 ヶ月 (95%CI : 5.5~推定不能, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.0~4.9, Brookmeyer-Crowley 法) であった。日本人集団のサブグループ解析における効果発現までの期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 1.5 ヶ月 (95%CI : 1.4~1.7, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 1.6 ヶ月 (95%CI : 1.3~1.6, Brookmeyer-Crowley 法) であった。

日本人集団のサブグループ解析における確定奏効期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 11.3 ヶ月 (95%CI : 5.6~推定不能, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.0~4.9, Brookmeyer-Crowley 法) であった。日本人集団のサブグループ解析における確定効果発現までの期間の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 1.5 ヶ月 (95%CI : 1.4~1.7, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 1.6 ヶ月 (95%CI : 1.3~1.7, Brookmeyer-Crowley 法) であった。

#### v) 病勢コントロール率 [副次評価項目] (奏効評価対象集団)

##### 全体

病勢コントロール率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 86.6% (103/119 例、95%CI : 79.1~92.1)、医師選択治療群で 62.5% (35/56 例、95%CI : 48.5~75.1) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が高かった (CMH 検定 :  $p=0.0003$ 、Fisher の直接確率法 :  $p=0.0006$ )。

##### サブグループ解析

日本人集団のサブグループ解析における病勢コントロール率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 86.3% (82/95 例、95%CI : 77.7~92.5)、医師選択治療群で 64.4% (29/45 例、95%CI : 48.8~78.1) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の方が高かった (Fisher の直接確率法 :  $p=0.0064$ )。

#### vi) 治療成功期間 (TTF) [副次評価項目] (FAS)

##### 全体

TTF イベントはトラスツズマブ デルクステカン群で 125 例中 101 例 (80.8%)、医師選択治療群で 62 例中 58 例 (93.5%) に認められた。TTF 中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 4.2 ヶ月 (95%CI : 3.9~5.1, Brookmeyer-Crowley 法)、医師選択治療群で 2.6 ヶ月 (95%CI : 1.6~2.8, Brookmeyer-Crowley 法) であった。3、6、及び 9 ヶ月時点での推定治療成功率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 66.7% (95%CI : 57.7~74.3)、31.8% (95%CI : 23.6~40.3)、及び 20.4% (95%CI : 13.4~28.5)、医師選択治療群で 32.5% (95%CI : 21.1~44.5)、6.9% (95%CI : 2.2~15.2)、及び 0.0% (95%CI : 推定不能~推定不能) であった。



**安全性****全体**

副作用はトラスツズマブ デルクステカン群 125 例（日本人 99 例を含む）において 97.6%（122 例）、医師選択治療群 62 例（日本人 50 例を含む）において 90.3%（56 例）に認められた。

主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で好中球数減少<sup>a)</sup> 62.4%（78/125 例）、悪心 57.6%（72/125 例）、食欲減退 52.8%（66/125 例）、貧血<sup>a)</sup> 40.8%（51/125 例）、血小板数減少<sup>a)</sup> 38.4%（48/125 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 37.6%（47/125 例）、倦怠感 34.4%（43/125 例）等、医師選択治療群で悪心 40.3%（25/62 例）、食欲減退 40.3%（25/62 例）、好中球数減少<sup>a)</sup> 35.5%（22/62 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 35.5%（22/62 例）等であった。

Grade 3 以上の副作用はトラスツズマブ デルクステカン群 75.2%（94/125 例）、医師選択治療群 43.5%（27/62 例）に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で好中球数減少<sup>a)</sup> 50.4%（63/125 例）、貧血<sup>a)</sup> 24.8%（31/125 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 20.8%（26/125 例）、食欲減退 14.4%（18/125 例）、血小板数減少<sup>a)</sup> 11.2%（14/125 例）、リンパ球数減少<sup>a)</sup> 11.2%（14/125 例）、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 24.2%（15/62 例）、貧血<sup>a)</sup> 12.9%（8/62 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 11.3%（7/62 例）、食欲減退 8.1%（5/62 例）等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 21.6%（27/125 例）、医師選択治療群 8.1%（5/62 例）に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で食欲減退 6.4%（8/125 例）、肺臓炎 2.4%（3/125 例）、貧血<sup>a)</sup> 2.4%（3/125 例）、発熱 2.4%（3/125 例）、脱水 2.4%（3/125 例）、間質性肺疾患 1.6%（2/125 例）、下痢 1.6%（2/125 例）、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 3.2%（2/62 例）等であった。

投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 9.6%（12/125 例）、医師選択治療群 4.8%（3/62 例）に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で肺臓炎 4.0%（5/125 例）、間質性肺疾患 1.6%（2/125 例）、疲労<sup>a)</sup> 1.6%（2/125 例）、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 3.2%（2/62 例）等であった。

死亡に至った副作用はトラスツズマブ デルクステカン群で肺炎 0.8%（1/125 例）であった。

**サブグループ解析**

日本人集団のサブグループ解析における副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 99 例において 99.0%（98 例）、医師選択治療群 50 例において 92.0%（46 例）に認められた。

主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で好中球数減少<sup>a)</sup> 68.7%（68/99 例）、悪心 59.6%（59/99 例）、食欲減退 55.6%（55/99 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 47.5%（47/99 例）、血小板数減少<sup>a)</sup> 45.5%（45/99 例）、倦怠感 43.4%（43/99 例）、貧血<sup>a)</sup> 40.4%（40/99 例）、医師選択治療群で食欲減退 42.0%（21/50 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 40.0%（20/50 例）、好中球数減少<sup>a)</sup> 38.0%（19/50 例）、悪心 36.0%（18/50 例）等であった。

Grade 3 以上の副作用はトラスツズマブ デルクステカン群 77.8%（77/99 例）、医師選択治療群 42.0%（21/50 例）に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で好中球数減少<sup>a)</sup> 54.5%（54/99 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 26.3%（26/99 例）、貧血<sup>a)</sup> 23.2%（23/99 例）、食欲減退 18.2%（18/99 例）、リンパ球数減少<sup>a)</sup> 14.1%（14/99 例）、血小板数減少<sup>a)</sup> 13.1%（13/99 例）、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 24.0%（12/50 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 14.0%（7/50 例）、貧血<sup>a)</sup> 12.0%（6/50 例）、食欲減退 10.0%（5/50 例）等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 22.2%（22/99 例）、医師選択治療群 4.0%（2/50 例）に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で食欲減退 8.1%（8/99 例）、貧血<sup>a)</sup> 3.0%（3/99 例）、発熱 3.0%（3/99 例）、脱水 3.0%（3/99 例）、肺臓炎 2.0%（2/99 例）、間質性肺疾患 2.0%（2/99 例）、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 2.0%（1/50 例）、白血球数減少<sup>a)</sup> 2.0%（1/50 例）、疲労<sup>a)</sup> 2.0%（1/50 例）、貧血<sup>a)</sup> 2.0%（1/50 例）、食欲減退 2.0%（1/50 例）、発熱 2.0%（1/50 例）等であった。

## V. 治療に関する項目

---

投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 8.1% (8/99 例)、医師選択治療群 4.0% (2/50 例) に認められ、トラスツズマブ デルクステカン群で肺臓炎 4.0% (4/99 例)、間質性肺疾患 2.0% (2/99 例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 4.0% (2/50 例) 等であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

a) それぞれ関連する事象名を、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づく基本語を用いて以下の通り定義した。

貧血：貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

疲労：疲労、無力症

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (U302 試験)<sup>19)</sup>

## a. 方法

|        |  |
|--------|--|
| 目的     | トラスツズマブ及びタキサン系薬剤治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) を対照薬としてトラスツズマブ デルクステカンの有効性及び安全性を検討する。   |
| 試験デザイン | 国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験   |
| 対象     | 手術不能又は再発乳癌に対しトラスツズマブ及びタキサン系薬剤での前治療歴がある、又はトラスツズマブ及びタキサン系薬剤を含むレジメンでの術前又は術後化学療法後 6 ヶ月以内に増悪した、HER2 陽性 <sup>*1</sup> 乳癌患者 524 例<br>(1:1 の比でトラスツズマブ デルクステカン群 261 例又は T-DM1 群 263 例に無作為に割り付け。<br>層別因子: ホルモン受容体の発現状況、ペルツズマブの治療歴、臓器転移歴の有無)<br>主な選択基準: 成人、RECIST version 1.1 に基づき測定可能な標的病変を 1 つ以上有する、ECOG PS が 0 又は 1 等<br>FAS <sup>*2</sup> : 524 例 (トラスツズマブ デルクステカン群: 261 例、T-DM1 群: 263 例、<br>その内日本人は、トラスツズマブ デルクステカン群 37 例、T-DM1 群 31 例)<br>安全性解析対象集団 <sup>*3</sup> : 518 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 257 例、T-DM1 群 261 例、<br>その内日本人は、トラスツズマブ デルクステカン群 36 例、T-DM1 群 31 例)<br>*1: IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた<br>*2: 試験に登録され、無作為に割付された患者集団<br>*3: 試験に登録され、無作為に割付された患者のうち、トラスツズマブ デルクステカン又は T-DM1 が 1 回以上投与された患者集団 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>手術不能又は再発乳癌に対し、抗 HER2 抗体薬物複合体の前治療歴を有する者</li> <li>心筋梗塞の既往歴 (登録日の 6 ヶ月以内) 又は症候性のうっ血性心不全の既往歴 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ) 等を有する者</li> <li>心電図補正 QT 間隔が、470ms (女性) 又は 450ms (男性) を超える者</li> <li>左室駆出率が 50%未満 (割付前 28 日以内)</li> <li>ステロイド治療を要した間質性肺疾患 (ILD) の既往を有する者、ILD の合併症を有する者、又は ILD の存在が疑われる者</li> <li>無治療で臨床症状を伴う、又はステロイドや抗けいれん薬の治療を要する活動性の脳転移を有する者 等</li> </ul>  |
| 投与方法   | トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg 又は T-DM1 3.6mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した (21 日サイクル、Day 1 に投与)。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。投与サイクル数に規定は設けず、許容できない毒性の発現、疾患進行、又は同意撤回時まで継続投与可能とした。毒性発現時の減量規定を設けた。<br>  |
| 評価項目   | <p>【有効性】 主要評価項目: 盲検下独立効果判定機関 (BICR) 評価に基づく PFS (RECIST version 1.1)<br/>副次評価項目: OS (重要な副次評価項目)、BICR 評価に基づく奏効率、治験責任医師評価に基づく PFS</p> <p>【安全性】 有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象 (ILD<sup>*4</sup>、左室機能不全)、臨床検査値 (トロポニンを含む)、バイタルサイン、心電図パラメータ、眼科的検査所見、心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見、身体検査所見 (ECOG PS 評価を含む)、抗トラスツズマブ デルクステカン抗体</p> <p>*4: ILD 独立判定委員会による評価も実施</p>   |
| 解析方法   | <p>【有効性】 主解析は PFS の群間比較。中間解析では、T-DM1 に対する優越性を評価。多重性の調整のため、Haybittle-Peto 型の閾値を用いた群逐次法により、全体の有意水準を両側 5% として有効性の閾値を設定。OS は PFS の優越性が認められた場合に 2 群間の OS について検定を行うこととした。OS の検定では、PFS 解析とは別の、Lan-DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数 (O' Brien-Fleming 型の境界) を用いた。最終解析は、OS イベント数が 250 件に達した時点で実施。</p> <p>主解析: 解析対象は、最大の解析対象集団 (FAS)。群間比較は、有意水準を両側 5% として無作為化層別因子により層別した Log-rank 検定を用いた。感度分析として、層別しない Log-rank 検定を用いた解析を行った。PFS の中央値と 95% CI (Brookmeyer-Crowley 法) を、投与群ごとに推定した。</p> <p>副次解析: OS は PFS の主解析と同じ方法で解析。奏効率の群間比較は、奏効率の点推定値及び 95% CI (Clopper-Pearson 法) を算出した。</p> <p>【安全性】 有害事象名は MedDRA/J Ver.23.0、重症度分類は CTCAE Ver.5.0 に準じた。</p>   |

b. 患者背景 (FAS)

| 項目                                    |                   | HER2 陽性乳癌 全患者 (n=524)          |                    |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
|                                       |                   | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n=261) | T-DM1 群<br>(n=263) |
|                                       |                   | n (%)                          | n (%)              |
| 年齢 (歳)                                | 平均値±標準偏差          | 54.5±11.11                     | 54.2±11.84         |
| 性別                                    | 女性                | 260 (99.6)                     | 262 (99.6)         |
|                                       | 男性                | 1 (0.4)                        | 1 (0.4)            |
| ECOG PS                               | 0                 | 154 (59.0)                     | 175 (66.5)         |
|                                       | 1                 | 106 (40.6)                     | 87 (33.1)          |
|                                       | 欠測                | 1 (0.4)                        | 1 (0.4)            |
| 地域                                    | アジア <sup>a)</sup> | 149 (57.1)                     | 160 (60.8)         |
|                                       | 欧州 <sup>b)</sup>  | 54 (20.7)                      | 50 (19.0)          |
|                                       | 北米 <sup>c)</sup>  | 17 (6.5)                       | 17 (6.5)           |
|                                       | その他 <sup>d)</sup> | 41 (15.7)                      | 36 (13.7)          |
| ホルモン受容体の発現状況 <sup>e)</sup>            | 陽性                | 131 (50.2)                     | 134 (51.0)         |
|                                       | 陰性                | 130 (49.8)                     | 129 (49.0)         |
| ベルツズマブ (遺伝子組換え)<br>前治療歴 <sup>e)</sup> | あり                | 156 (59.8)                     | 158 (60.1)         |
|                                       | なし                | 105 (40.2)                     | 105 (39.9)         |
| 内臓転移 <sup>e)</sup>                    | あり                | 184 (70.5)                     | 185 (70.3)         |
|                                       | なし                | 77 (29.5)                      | 78 (29.7)          |
| HER2 (IHC) 発現状況<br>(中央検査機関測定)         | 1+                | 1 (0.4)                        | 0                  |
|                                       | 2+                | 25 (9.6)                       | 30 (11.4)          |
|                                       | 3+                | 234 (89.7)                     | 232 (88.2)         |
|                                       | 評価不能              | 1 (0.4)                        | 1 (0.4)            |
| HER2 (ISH)<br>(中央検査機関測定)              | 陽性                | 24 (9.2)                       | 29 (11.0)          |
|                                       | 陰性                | 2 (0.8)                        | 2 (0.8)            |
|                                       | 欠測                | 235 (90.0)                     | 232 (88.2)         |
| 全身癌薬物療法<br>ベルツズマブ                     | あり                | 162 (62.1)                     | 158 (60.1)         |
| 前治療レジメン数<br>(ホルモン療法を除く)               | <3                | 188 (72.0)                     | 191 (72.6)         |
|                                       | ≥3                | 73 (28.0)                      | 72 (27.4)          |
| ベースライン時の内臓転移 <sup>f)</sup>            | あり                | 195 (74.7)                     | 189 (71.9)         |
| ベースライン時の脳転移                           | あり                | 43 (16.5)                      | 39 (14.8)          |

- a) 中国、香港、日本、韓国、台湾    b) ベルギー、フランス、イタリア、スペイン、英国  
c) 米国、カナダ    d) オーストラリア、ブラジル    e) 自動ウェブ応答及び自動音声応答システムに基づく。  
f) ベースライン時の内臓転移は、統計解析計画書で規定された病変部位における標的又は非標的腫瘍を用いて判定。

c. 投与状況 (安全性解析対象集団)

| 項目                          |          | HER2 陽性乳癌 安全性解析対象集団<br>(n=518) |                    |
|-----------------------------|----------|--------------------------------|--------------------|
|                             |          | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n=257) | T-DM1 群<br>(n=261) |
|                             |          | n (%)                          | n (%)              |
| 投与期間 <sup>a)</sup> (月)      | 中央値 (範囲) | 14.26 (0.7~29.8)               | 6.90 (0.7~25.1)    |
| 投与期間 <sup>a)</sup>          | 3ヵ月以下    | 8 (3.1)                        | 67 (25.7)          |
|                             | 3~6ヵ月    | 32 (12.5)                      | 53 (20.3)          |
|                             | 6~9ヵ月    | 28 (10.9)                      | 53 (20.3)          |
|                             | 9~12ヵ月   | 27 (10.5)                      | 25 (9.6)           |
|                             | 12~18ヵ月  | 102 (39.7)                     | 40 (15.3)          |
|                             | 18~24ヵ月  | 46 (17.9)                      | 19 (7.3)           |
|                             | 24ヵ月超    | 14 (5.4)                       | 4 (1.5)            |
| 累積投与量 <sup>b)</sup> (mg/kg) | 中央値 (範囲) | 101.67 (5.4~216.8)             | 33.47 (3.6~136.2)  |
| 投与回数                        | 中央値 (範囲) | 20 (1~40)                      | 10 (1~36)          |
| 相対用量強度 <sup>c)</sup> (%)    | 中央値 (範囲) | 100 (92.7~107.6)               | 100 (94.2~107.1)   |

- a) 投与期間 (月) = (最終投与日-初回投与日+21) / 30.44  
b) 累積投与量 (mg/kg) = 実際に投与された総投与量  
c) 相対用量強度 (%) = 用量強度 / 計画用量強度 × 100  
    用量強度 (mg/kg/3週間) = 累積投与量 (mg/kg) / (投与期間 (日) / 21)  
    計画用量強度 (mg/kg/3週間) = 予定総投与量 (mg/kg) / (投与期間 (日) / 21)  
データカットオフ日: 2021年5月21日

## d. 結果 (データカットオフ日: 2021年5月21日)

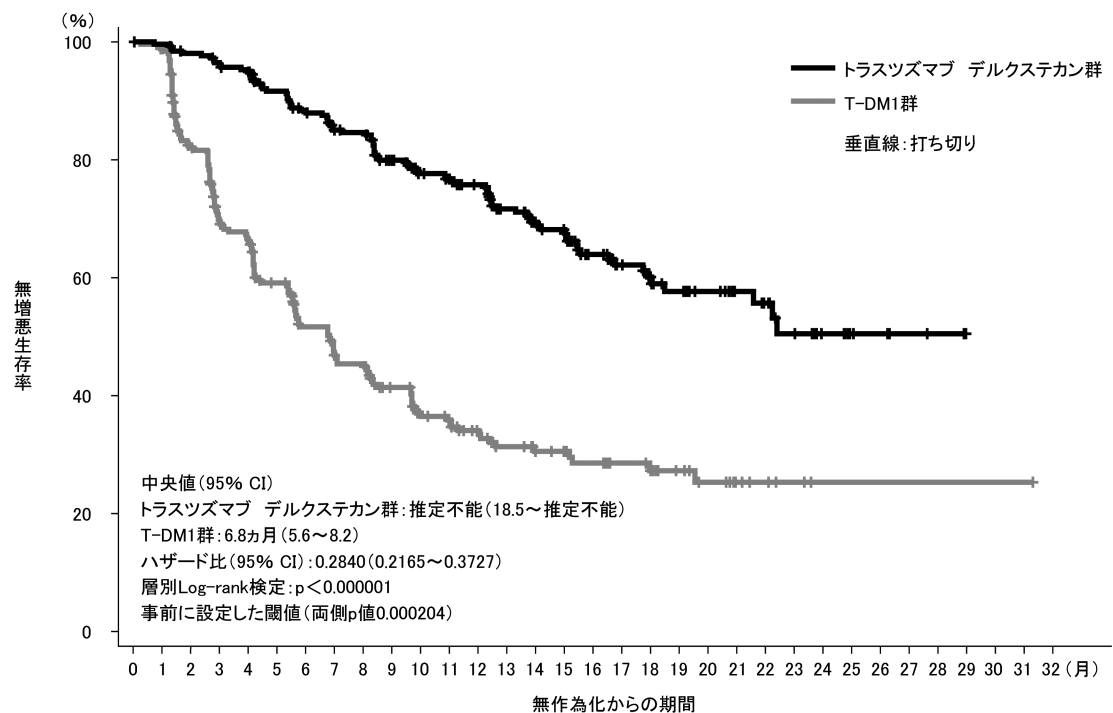
## 有効性

## i) 無増悪生存期間 (PFS) (盲検下独立効果判定機関 (BICR) での評価) [主要評価項目] (FAS)

## 全体

BICR での評価に基づく PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で推定不能 (95%CI: 18.5 ヶ月~推定不能、Brookmeyer Crowley 法)、T-DM1 群で 6.8 ヶ月 (95%CI: 5.6~8.2、Brookmeyer Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で PFS の延長を認めた。T-DM1 群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.2840 (95%CI: 0.2165~0.3727) であり、事前に設定した閾値 (両側 p 値で 0.000204) を下回り、トラスツズマブ デルクステカンの統計学的な優越性が検証された (層別 Log-rank 検定:  $p < 0.000001$ )。

## PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



## 症例数

## トラスツズマブ

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| デルクステカン群 | 261 | 256 | 250 | 244 | 240 | 224 | 214 | 202 | 200 | 183 | 168 | 164 | 150 | 132 | 112 | 105 | 79 | 64 | 53 | 45 | 36 | 29 | 25 | 19 | 10 | 6 | 5 | 3 | 2 | 0 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|

|         |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T-DM1 群 | 263 | 252 | 200 | 163 | 155 | 132 | 108 | 96 | 93 | 78 | 65 | 60 | 51 | 43 | 37 | 34 | 29 | 23 | 21 | 16 | 12 | 8 | 6 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

層別因子: ホルモン受容体の発現状況、ペルツズマブ (遺伝子組換え) 治療歴、内臓転移

## BICR での評価に基づく無増悪生存期間 (FAS)

| 項目                                  | HER2 陽性乳癌 全患者 (n=524)            |                    |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|                                     | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n = 261) | T-DM1<br>(n = 263) |
| イベント発現患者、例数 (%)                     | 87 (33.3)                        | 158 (60.1)         |
| PD                                  | 80 (30.7)                        | 152 (57.8)         |
| 死亡                                  | 7 (2.7)                          | 6 (2.3)            |
| イベント発現なしの患者 (打ち切り例)、例数 (%)          | 174 (66.7)                       | 105 (39.9)         |
| PFS 中央値 (95%CI) <sup>a)</sup>       | 推定不能 (18.5, 推定不能)                | 6.8 (5.6, 8.2)     |
| 層別 Cox ハザード比 (95%CI) <sup>b)</sup>  | 0.2840 (0.2165, 0.3727)          |                    |
| 層別 Log-rank 検定による p 値 <sup>b)</sup> | <0.000001 <sup>c)</sup>          |                    |
| 無増悪生存率 <sup>d)</sup>                |                                  |                    |
| 3 ヶ月 (95%CI)                        | 96.1 (92.8, 97.9)                | 69.5 (63.3, 74.9)  |
| 6 ヶ月 (95%CI)                        | 88.4 (83.7, 91.8)                | 51.7 (45.1, 57.9)  |
| 9 ヶ月 (95%CI)                        | 79.9 (74.3, 84.4)                | 41.4 (34.9, 47.8)  |
| 12 ヶ月 (95%CI)                       | 75.8 (69.8, 80.7)                | 34.1 (27.7, 40.5)  |
| 18 ヶ月 (95%CI)                       | 60.1 (52.5, 67.0)                | 27.3 (20.7, 34.2)  |
| 24 ヶ月 (95%CI)                       | 50.5 (39.9, 60.2)                | 25.3 (18.4, 32.9)  |

a) PFS 中央値は Kaplan-Meier 法、中央値の CI は Brookmeyer - Crowley 法を用いて算出した。

b) 層別 Log-rank 検定による p 値、ハザード比及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した (層別因子: ホルモン受容体の発現状況、ペルツズマブ (遺伝子組換え) 治療歴、内臓転移)。

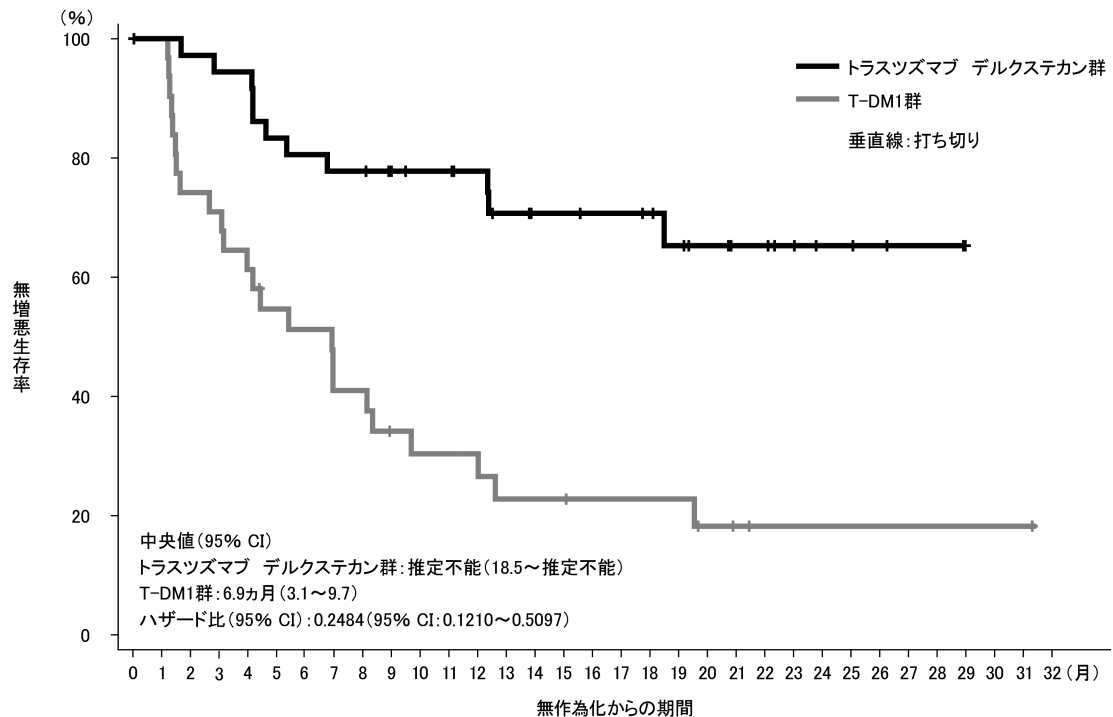
c) 実際の p 値は  $7.8 \times 10^{-22}$

d) 特定の時点における無増悪生存率の推定値及び CI は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

## サブグループ解析

日本人集団の BICR での評価に基づくサブグループ解析における PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で推定不能 (95%CI : 18.5 ヶ月~推定不能、Brookmeyer Crowley 法)、T-DM1 群で 6.9 ヶ月 (95%CI : 3.1~9.7、Brookmeyer Crowley 法) であり、T-DM1 群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.2484 (95%CI : 0.1210~0.5097) であった。

## 日本人集団での PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



## 症例数

## トラスツズマブ

|          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| デルクステカン群 | 37 | 36 | 35 | 34 | 34 | 30 | 29 | 28 | 28 | 26 | 24 | 24 | 22 | 19 | 16 | 16 | 15 | 15 | 14 | 12 | 10 | 8 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

|        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T-DM1群 | 31 | 31 | 23 | 22 | 19 | 16 | 15 | 12 | 12 | 9 | 8 | 8 | 8 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

## ii) BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析

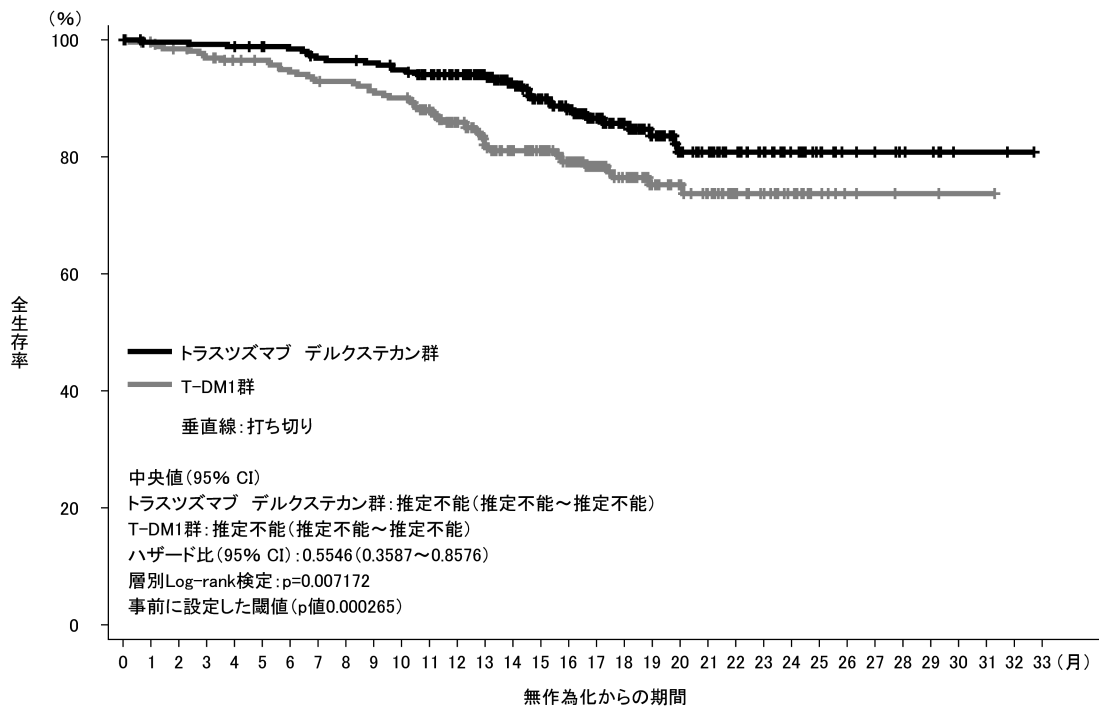
BICR での評価に基づく PFS に対し、サブグループ解析を実施した。トラスツズマブ デルクステカン群では、ホルモン受容体の発現状況別、ペルツズマブ治療歴の有無別、及び前治療レジメン数別 (<3 レジメン又は ≥3 レジメン) で、PFS に対する有効性に明らかな差は認められなかった。

ペルツズマブ治療歴別の PFS の中央値 (95%CI) は、トラスツズマブ デルクステカン群では、ありで推定不能 (95%CI: 18.5 ヶ月~推定不能)、なしで推定不能 (95%CI: 16.5 ヶ月~推定不能)、T-DM1 群では、ありで 6.8 ヶ月 (95%CI: 5.4~8.3)、なしで 7.0 ヶ月 (95%CI: 4.2~9.7) であった。患者数の少ないサブグループについては明確な結論には至らないものの、いずれのサブグループでも T-DM1 群に対するハザード比の点推定値は 0.5 を下回った。

## iii) 全生存期間 (OS) [副次評価項目] (FAS)

OS のイベント数は、トラスツズマブ デルクステカン群で 33 件、T-DM1 群で 53 件であり、OS の中央値はいずれの群も推定不能であった。12 ヶ月時点の推定される OS 率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 94.1% (95%CI: 90.3~96.4、Brookmeyer Crowley 法)、T-DM1 群で 85.9% (95%CI: 80.9~89.7、Brookmeyer Crowley 法) であった。OS のハザード比は 0.5546 [95%CI: 0.3587~0.8576] であり、事前に設定した閾値 (p=0.000265) を下回らなかった (層別 Log-rank 検定: p=0.007172)。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



症例数

トラスツズマブ

デルクステカン群 261 256 256 255 254 251 249 244 243 241 237 230 218 202 180 158 133 108 86 71 56 50 42 33 24 18 11 10 7 6 2 2 1 0

T-DM1群

263 258 253 248 243 241 236 232 231 227 224 210 188 165 151 140 120 91 75 58 52 44 32 27 18 11 5 4 3 3 1 1 0

層別因子: ホルモン受容体の発現状況、ペルツズマブ (遺伝子組換え) 治療歴、内臓転移

iv) 奏効率 (BICR での評価) [その他の副次評価項目] (FAS)

BICR での評価に基づく奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 79.7% (208/261 例、95%CI : 74.3~84.4、Clopper-Pearson 法)、T-DM1 群で 34.2% (90/263 例、95%CI : 28.5~40.3、Clopper-Pearson 法) であった。

BICR での評価に基づく最良総合効果及び奏効率 (FAS)

|                     | HER2 陽性乳癌 全患者 (n=524)      |                |
|---------------------|----------------------------|----------------|
|                     | トラスツズマブ デルクステカン群 (n = 261) | T-DM1 (n =263) |
| 最良総合効果、n (%)        |                            |                |
| CR                  | 42 (16.1)                  | 23 (8.7)       |
| PR                  | 166 (63.6)                 | 67 (25.5)      |
| SD                  | 44 (16.9)                  | 112 (42.6)     |
| PD                  | 3 (1.1)                    | 46 (17.5)      |
| 評価不能                | 6 (2.3)                    | 15 (5.7)       |
| 奏効率                 |                            |                |
| n (CR 又は PR) (%)    | 208 (79.7)                 | 90 (34.2)      |
| 95%CI <sup>a)</sup> | 74.3, 84.4                 | 28.5, 40.3     |

a) Clopper-Pearson 法



## v) PFS (治験責任医師評価) [その他の副次評価項目] (FAS)

治験責任医師評価に基づく PFS 中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 25.1 カ月 (95%CI : 22.1 カ月 ~ 推定不能、Brookmeyer-Crowley 法)、T-DM1 群で 7.2 カ月 (95%CI : 6.8 ~ 8.3、Brookmeyer-Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で PFS の延長が認められた (ハザード比 : 0.2649 [95%CI : 0.2011~0.3489]) 。

## 安全性

## 全体

副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 98.1% (252/257 例)、T-DM1 群 86.6% (226/261 例) に認められた。主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で悪心 72.8% (187 例)、疲労<sup>a)</sup> 44.7% (115 例)、嘔吐 44.0% (113 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 42.8% (110 例)、脱毛症 36.2% (93 例)、貧血<sup>a)</sup> 30.4% (78 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 30.0% (77 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 51.7% (135 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 37.2% (97 例)、疲労<sup>a)</sup> 29.5% (77 例)、悪心 27.6% (72 例) 等であった。

Grade 3 以上の副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 45.1% (116/257 例)、T-DM1 群の 39.8% (104/261 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、好中球数減少<sup>a)</sup> 19.1% (49 例)、貧血<sup>a)</sup> 5.8% (15 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 7.0% (18 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 6.6% (17 例)、悪心 6.6% (17 例)、疲労<sup>a)</sup> 5.1% (13 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 24.9% (65 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.6% (12 例)、貧血<sup>a)</sup> 4.2% (11 例) 等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 10.9% (28/257 例)、T-DM1 群の 6.1% (16/261 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、間質性肺疾患 1.9% (5 例)、嘔吐 1.9% (5 例)、貧血<sup>a)</sup> 0.8% (2 例)、発熱性好中球減少症 0.8% (2 例)、低カリウム血症 0.8% (2 例)、悪心 0.8% (2 例)、肺炎 0.8% (2 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 1.1% (3 例)、貧血<sup>a)</sup> 0.8% (2 例) 等であった。投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 12.8% (33/257 例)、T-DM1 群の 5.0% (13/261 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で肺臓炎 5.1% (13 例)、間質性肺疾患 2.7% (7 例)、肺炎 1.2% (3 例)、器質性肺炎 0.8% (2 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 0.8% (2 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 2.7% (7 例)、間質性肺疾患 0.8% (2 例) 等であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

## サブグループ解析

日本人集団での副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 100.0% (36/36 例)、T-DM1 群 93.5% (29/31 例) に認められた。主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で悪心 66.7% (24 例)、疲労<sup>a)</sup> 58.3% (21 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 47.2% (17 例)、便秘 41.7% (15 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 38.9% (14 例)、嘔吐 38.9% (14 例)、下痢 30.6% (11 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 61.3% (19 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 48.4% (15 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45.2% (14 例)、疲労<sup>a)</sup> 41.9% (13 例)、悪心 32.3% (10 例) 等であった。

Grade 3 以上の副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 47.2% (17/36 例)、T-DM1 群の 48.4% (15/31 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、好中球数減少<sup>a)</sup> 27.8% (10 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 13.9% (5 例)、貧血<sup>a)</sup> 5.6% (2 例)、疲労<sup>a)</sup> 5.6% (2 例)、T-DM1 群で血小板数減少<sup>a)</sup> 22.6% (7 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 12.9% (4 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 9.7% (3 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 9.7% (3 例)、貧血<sup>a)</sup> 9.7% (3 例) 等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 11.1% (4/36 例)、T-DM1 群の 19.4% (6/31 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、貧血<sup>a)</sup> 2.8% (1 例)、嘔吐 2.8% (1 例)、悪心 2.8%

(1例)、発熱 2.8% (1例)、食欲減退 2.8% (1例)、背部痛 2.8% (1例)、T-DM1 群で、嘔吐 3.2% (1例)、肝萎縮 3.2% (1例)、軟部組織感染 3.2% (1例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 3.2% (1例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.2% (1例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.2% (1例)、低ナトリウム血症 3.2% (1例)であった。

投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 19.4% (7/36 例)、T-DM1 群の 12.9% (4/31 例)に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で肺臓炎 8.3% (3 例)、器質化肺炎 5.6% (2 例)、間質性肺疾患 2.8% (1 例)、発熱 2.8% (1 例)、T-DM1 群で間質性肺疾患 6.5% (2 例)、肺臓炎 3.2% (1 例)、肝萎縮 3.2% (1 例)であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

a) それぞれ関連する事象名を、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.23.0) に基づく基本語を用いて以下の通り定義した。

疲労：疲労、無力症、倦怠感

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

貧血：貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

② 国際共同第Ⅲ相試験 (U303 試験) 20,21)

a. 方法

|        |  |
|--------|--|
| 目的     | 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に、医師選択治療を対照薬として、トラスツズマブ デルクステカンの有効性及び安全性を検討する。  |
| 試験デザイン | 国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験   |
| 対象     | <p>手術不能又は再発乳癌に対し 1 レジメン以上 2 レジメン以下の化学療法歴がある (術前又は術後化学療法後 6 ヶ月以内に再発した患者を含む) HER2 低発現*<sup>1</sup> 乳癌患者 557 例</p> <p>(2:1 の比でトラスツズマブ デルクステカン群 373 例又は医師選択治療群*<sup>2</sup>184 例に無作為割り付け。層別因子: HER2 発現状況 (IHC 法 1+, 又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性)、前治療レジメン数 (1 又は 2)、ホルモン受容体発現状況と CDK4/6 阻害剤治療歴 (ホルモン受容体陽性かつ CDK4/6 阻害剤治療歴あり、ホルモン受容体陽性かつ CDK4/6 阻害剤治療歴なし、又はホルモン受容体陰性))</p> <p>主な選択基準: RECIST version 1.1 に基づき測定可能な標的病変を 1 つ以上有する、画像診断上の PD が確認された、LVEF が 50%以上、ECOG PS が 0 又は 1、成人 等</p> <p>FAS*<sup>3</sup>: 557 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 373 例、医師選択治療群 184 例)、その内日本人 85 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 56 例、医師選択治療群 29 例)</p> <p>ホルモン受容体陽性*<sup>4</sup> 集団: 494 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 331 例、医師選択治療群 163 例)、その内日本人 72 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 47 例、医師選択治療群 25 例)</p> <p>安全性解析対象集団*<sup>5</sup>: 543 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 371 例、医師選択治療群 172 例)、その内日本人 85 例 (トラスツズマブ デルクステカン群 56 例、医師選択治療群 29 例)</p> <p>*1: IHC 法 1+, 又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者が組み入れられた<br/>                 *2: カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) のいずれかを投与<br/>                 *3: 試験に登録され、無作為に割り付けられた患者集団 (ホルモン受容体陰性 63 例を含む)<br/>                 *4: 腫瘍細胞核の 1%以上で免疫反応性が認められた場合にエストロゲン受容体陽性又はプロゲステロン受容体陽性と定義する。ホルモン受容体陽性の場合、1 レジメン以上の内分泌療法で進行が認められ、内分泌療法に不応であることが確認された患者<br/>                 *5: 試験に登録され、無作為に割り付けられた患者のうち、トラスツズマブ デルクステカン又は医師選択治療が 1 回以上投与された患者集団</p>   |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>手術不能又は再発乳癌に対して、対照薬による治療歴がある者</li> <li>心筋梗塞の既往歴 (登録日の 6 ヶ月以内) 又は症候性のうっ血性心不全の既往歴 (NYHA 心機能分類 II~IV) 等を有する者</li> <li>心電図 QTc 間隔が 470ms (女性) 又は 450ms (男性) を超える者</li> <li>ステロイド治療を要した間質性肺疾患 (ILD) の既往歴/合併症を有する者、又は ILD の存在が疑われる者</li> <li>脊髄圧迫を伴う又は活動性の脳転移を有する者 (症候性で無治療又はステロイドや抗痙攣薬などの投与が必要な者) 等</li> </ul>  |
| 投与方法   | <p>トラスツズマブ デルクステカン群では、トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を 3 週に 1 回点滴投与した (21 日サイクル、Day1 に投与)。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。</p> <p>医師選択治療群では、患者の前治療歴を考慮した上で治験責任医師が薬剤を 1 剤選択し、実施国の添付文書又は NCCN ガイドラインに従い投与した。</p> <p>(参考) NCCN ガイドラインに基づく用法及び用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>カペシタビン: 1000~1250mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与 (21 日サイクル、Day1~14 に投与)</li> <li>エリブリン: エリブリンメシル酸塩として 1.4mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (21 日サイクル、Day1 及び 8 に投与)</li> <li>ゲムシタビン: オプション 1: 800~1200mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (21 日サイクル、Day1 及び 8 に投与)、オプション 2: 800~1200mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (28 日サイクル、Day1、8、15 に投与)</li> <li>パクリタキセル: オプション 1: 175mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (21 日サイクル、Day1 に投与)、オプション 2: 80mg/m<sup>2</sup> を週 1 回静脈内投与 (Day1 に投与)</li> <li>パクリタキセル (アルブミン懸濁型): オプション 1: 260mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (21 日サイクル)、オプション 2: 100mg/m<sup>2</sup> 又は 125mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 (28 日サイクル、Day1、8、15 に投与)</li> </ul> <p>投与サイクル数に規定は設けず、許容できない毒性の発現、疾患進行、又は同意撤回等の時点まで継続投与可能とした。</p> <div style="text-align: center;"> <pre>                     graph LR                     A[手術不能又は再発乳癌に対し<br/>1レジメン以上2レジメン以下の<br/>化学療法歴がある<br/>HER2低発現乳癌患者*<sup>1</sup>] --&gt; B[中央測定機関による<br/>HER2低発現<br/>(IHC1+又は<br/>IHC2+/ISH陰性)の確認]                     B --&gt; C[無作為化<br/>(2:1)]                     C --&gt; D[トラスツズマブ<br/>デルクステカン群<br/>(n=373)]                     C --&gt; E[医師選択治療*<sup>2</sup>群<br/>(n=184)]                     </pre> </div> <p>*<sup>1</sup> 術前又は術後化学療法後 6 ヶ月以内に再発した患者を含む</p> <p>*<sup>2</sup> 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</p> |

V. 治療に関する項目

|      |   |
|------|---|
| 評価項目 | <p><b>【有効性】</b> 主要評価項目：ホルモン受容体陽性集団での BICR 評価に基づく PFS (RECIST version 1.1 に基づく)<br/>         重要な副次評価項目：FAS での BICR 評価に基づく PFS、ホルモン受容体陽性集団での OS、FAS での OS<br/>         その他の副次評価項目：ホルモン受容体陽性集団及び FAS での BICR 評価に基づく奏効率</p> <p><b>【安全性】</b> 有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象 (ILD*<sup>6</sup> 及び左室機能不全)、臨床検査値 (トロポニンを含む)、バイタルサイン、心電図パラメータ、眼科的検査所見、心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見、身体検査所見 (ECOG PS 評価を含む)、抗トラスツズマブ デルクステカン抗体</p> <p style="text-align: right;">*6 : ILD 独立判定委員会による評価も実施</p>  |
| 解析方法 | <p><b>【有効性】</b> 主解析では、PFS 中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、その 95% CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。群間比較は、有意水準を両側 5% として層別 Log-rank 検定を用いて行い、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95% CI を算出した。感度分析として、非層別 Log-rank 検定を用いた解析を行った。重要な副次評価項目では、主解析でトラスツズマブ デルクステカン群の医師選択治療群に対する統計学的に有意な PFS 延長効果が認められた場合に、①FAS での BICR 評価に基づく PFS、②ホルモン受容体陽性集団での OS、③FAS での OS の順序で階層的に 2 群間の比較を行った (有意である場合に次に進める層別 Log-rank 検定)。解析手法は主解析と同様とした。OS は、中間解析 2 回及び最終解析の計 3 回 (OS イベント数がそれぞれ 162 件、233 件及び 333 件が集積された時点)、階層的な手順で検定を実施することとした (いずれもホルモン受容体陽性集団でのイベント数)。以上の検定を実施するにあたり、試験全体での第一種の過誤を両側 5% にコントロールするため、多重性の調整を行った。奏効率の 95% CI は Clopper-Pearson 法、その 95% CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。</p> <p><b>【安全性】</b> 有害事象名は MedDRA/J Ver.24.0、重症度分類は CTCAE Ver.5.0 に準じた</p> |

## b. 患者背景

| 項目  |                                | HER2 低発現乳癌<br>ホルモン受容体陽性集団<br>(n=494) |                          | HER2 低発現乳癌<br>FAS (n=557)           |                          |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|   |                                | トラスツズマ<br>ブ デルクステ<br>カン群<br>(n= 331) | 医師選択<br>治療群<br>(n=163)   | トラスツズマ<br>ブ デルクステ<br>カン群<br>(n=373) | 医師選択<br>治療群<br>(n=184)   |
|   |                                | n (%)                                |                          | n (%)                               |                          |
| 年齢 (歳)  | 平均値±標準偏差                       | 56.3±10.57                           | 56.3±11.39               | 56.5±10.58                          | 56.5±11.51               |
| 性別  | 女性                             | 329 (99.4)                           | 163 (100.0)              | 371 (99.5)                          | 184 (100.0)              |
|   | 男性                             | 2 (0.6)                              | 0                        | 2 (0.5)                             | 0                        |
| 地域  | アジア <sup>a)</sup>              | 128 (38.7)                           | 60 (36.8)                | 147 (39.4)                          | 66 (35.9)                |
|   | 北米 <sup>b)</sup>               | 54 (16.3)                            | 30 (18.4)                | 60 (16.1)                           | 33 (17.9)                |
|   | 欧州 + イスラエル <sup>c)</sup>       | 149 (45.0)                           | 73 (44.8)                | 166 (44.5)                          | 85 (46.2)                |
| 体重 (kg)   | 平均値±標準偏差                       | 63.5±13.53                           | 64.1±13.71 <sup>d)</sup> | 63.1±13.40                          | 63.9±13.94 <sup>e)</sup> |
| ECOG PS   | 0                              | 187 (56.5)                           | 95 (58.3)                | 200 (53.6)                          | 105 (57.1)               |
|   | 1                              | 144 (43.5)                           | 68 (41.7)                | 173 (46.4)                          | 79 (42.9)                |
|   | 2                              | 0                                    | 0                        | 0                                   | 0                        |
|   | ≥2                             | 0                                    | 0                        | 0                                   | 0                        |
| HER2(IHC)<br>発現状況 <sup>f)</sup>                   | IHC 法 1+                       | 193 (58.3)                           | 95 (58.3)                | 215 (57.6)                          | 106 (57.6)               |
|   | IHC 法 2+かつ ISH 法陰性             | 138 (41.7)                           | 68 (41.7)                | 158 (42.4)                          | 78 (42.4)                |
| 化学療法の前<br>治療レジメン<br>数 <sup>f)</sup>               | 1                              | 197 (59.5)                           | 96 (58.9)                | 212 (56.8)                          | 103 (56.0)               |
|   | 2                              | 134 (40.5)                           | 67 (41.1)                | 161 (43.2)                          | 81 (44.0)                |
| ホルモン受容<br>体の発現状況<br>/CDK 阻害<br>剤治療歴 <sup>f)</sup> | ホルモン受容体陽性かつ<br>CDK4/6 阻害剤治療あり  | 233 (70.4)                           | 115 (70.6)               | 233 (62.5)                          | 115 (62.5)               |
|   | ホルモン受容体陽性かつ<br>CDK4/6 阻害剤治療歴なし | 98 (29.6)                            | 48 (29.4)                | 98 (26.3)                           | 48 (26.1)                |
|   | ホルモン受容体陰性                      | 該当なし                                 | 該当なし                     | 42 (11.3)                           | 21 (11.4)                |
| 内分泌療法の<br>前治療レジメ<br>ン数                            | 0                              | 1 (0.3)                              | 3 (1.8)                  | 26 (7.0)                            | 19 (10.3)                |
|   | 1                              | 65 (19.6)                            | 34 (20.9)                | 74 (19.8)                           | 35 (19.0)                |
|   | 2                              | 112 (33.8)                           | 46 (28.2)                | 117 (31.4)                          | 49 (26.6)                |
|   | ≥3                             | 153 (46.2)                           | 80 (49.1)                | 156 (41.8)                          | 81 (44.0)                |
|   | 中央値 (範囲)                       | 2.0 (0~9)                            | 2.0 (0~8)                | 2.0 (0~9)                           | 2.0 (0~8)                |
| 転移・再発乳<br>癌に対する内<br>分泌療法の前<br>治療レジメン<br>数         | 0                              | 28 (8.5)                             | 17 (10.4)                | 60 (16.1)                           | 34 (18.5)                |
|   | 1                              | 105 (31.7)                           | 49 (30.1)                | 108 (29.0)                          | 51 (27.7)                |
|   | 2                              | 110 (33.2)                           | 53 (32.5)                | 115 (30.8)                          | 54 (29.3)                |
|   | ≥3                             | 88 (26.6)                            | 44 (27.0)                | 90 (24.1)                           | 45 (24.5)                |
|   | 中央値 (範囲)                       | 2.0 (0~7)                            | 2.0 (0~6)                | 2.0 (0~7)                           | 2.0 (0~6)                |
| ベースライン<br>時の肝転移                                   | あり                             | 247 (74.6)                           | 116 (71.2)               | 266 (71.3)                          | 123 (66.8)               |
|   | なし                             | 84 (25.4)                            | 47 (28.8)                | 107 (28.7)                          | 61 (33.2)                |
| ベースライン<br>時の肺転移                                   | あり                             | 98 (29.6)                            | 58 (35.6)                | 120 (32.2)                          | 63 (34.2)                |
|   | なし                             | 233 (70.4)                           | 105 (64.4)               | 253 (67.8)                          | 121 (65.8)               |
| ベースライン<br>時の脳転移                                   | あり                             | 18 (5.4)                             | 7 (4.3)                  | 24 (6.4)                            | 8 (4.3)                  |
|   | なし                             | 313 (94.6)                           | 156 (95.7)               | 349 (93.6)                          | 176 (95.7)               |

a) 中国、日本、韓国、台湾 b) 米国、カナダ c) オーストリア、ベルギー、フランス、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国 d) n=162 e) n=183

f) 無作為化時の自動ウェブ応答及び自動音声応答システムに基づく。

c. 投与状況（安全性解析対象集団）

| 項目                          |          | HER2 低発現乳癌 安全性解析対象集団<br>(n=543) |                     |
|-----------------------------|----------|---------------------------------|---------------------|
|                             |          | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n=371)  | 医師選択治療群<br>(n=172)  |
|                             |          | n (%)                           | n (%)               |
| 投与期間 <sup>a)</sup> (月)      | 中央値 (範囲) | 8.21 (0.2~33.3)                 | 3.47 (0.3~17.6)     |
| 投与期間 <sup>a)</sup>          | 3ヵ月以下    | 71 (19.1)                       | 79 (45.9)           |
|                             | 3~6ヵ月    | 71 (19.1)                       | 57 (33.1)           |
|                             | 6~9ヵ月    | 73 (19.7)                       | 20 (11.6)           |
|                             | 9~12ヵ月   | 47 (12.7)                       | 6 (3.5)             |
|                             | 12~18ヵ月  | 66 (17.8)                       | 10 (5.8)            |
|                             | 18~24ヵ月  | 33 (8.9)                        | 0                   |
|                             | 24ヵ月超    | 10 (2.7)                        | 0                   |
| 累積投与量 <sup>b)</sup> (mg/kg) | 中央値 (範囲) | 54.78 (5.3~219.8)               | 不明                  |
| サイクル数 <sup>c)</sup>         | 中央値 (範囲) | 11.0 (1~47)                     | 5.0 (1~25)          |
| 相対用量強度 <sup>d)</sup> (%)    | 中央値 (範囲) | 99.97 (91.5~107.9)              | 100.00 (59.0~198.5) |

a) 投与期間 (月) = (最終投与日-初回投与日+1 サイクル期間 (日)) / 30.44

b) 累積投与量 (単位) = 実際に投与された総投与量 (単位)。医師選択治療群では個々の薬剤で投薬スケジュールと単位が異なるため、医師選択治療群全体の累積投与量レベルは示さず。

c) 医師選択治療群では個々の薬剤でサイクル期間が異なるため、個々の医師選択治療又は医師選択治療群のサイクル数は示さず。

d) 相対用量強度 (%) = 用量強度 / 計画用量強度 × 100

用量強度 (mg/kg/サイクル) = 累積投与量 (mg/kg) / 投与期間 (日) / サイクル期間

計画用量強度 (mg/kg/サイクル) = 計画累積投与量 (mg/kg) / 投与期間 (日) / サイクル期間

データカットオフ日：2022年1月11日

d. 結果（データカットオフ日：2022年1月11日）

有効性

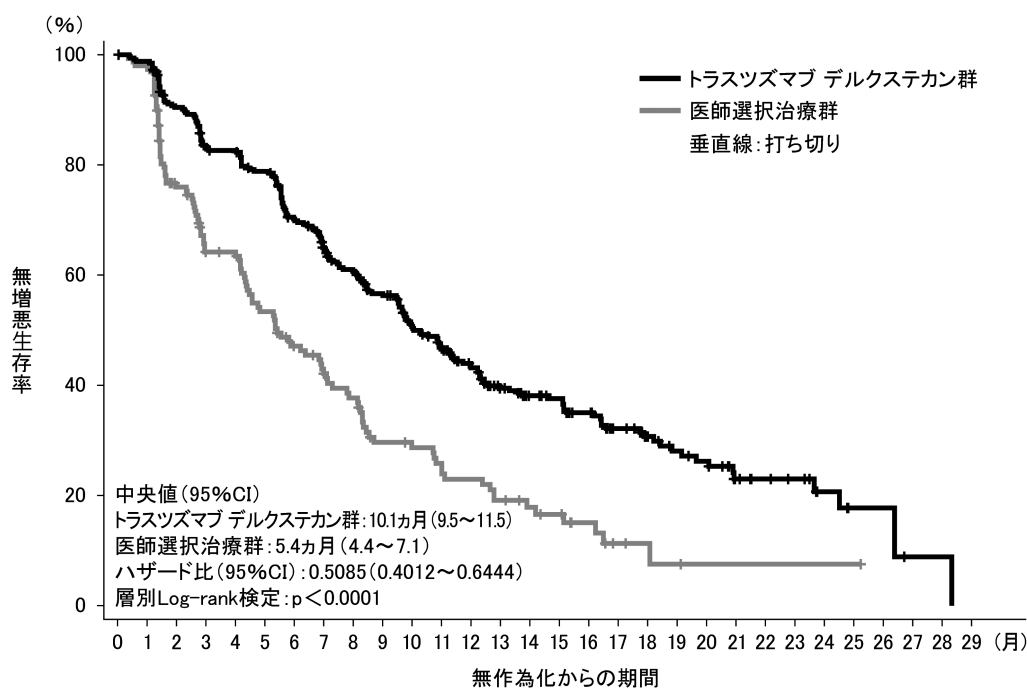
i) ホルモン受容体陽性集団での無増悪生存期間（PFS）（盲検下独立効果判定機関（BICR）での評価）

[主要評価項目]

全体

ホルモン受容体陽性集団での BICR 評価に基づく PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 10.1 ヲ月 (95%CI : 9.5~11.5、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 5.4 ヲ月 (95%CI : 4.4~7.1、Brookmeyer Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.5085 (95% CI : 0.4012~0.6444) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の優越性が検証された [層別 Log-rank 検定 : p < 0.0001、事前に設定した閾値 (p=0.05) ]。

## BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ホルモン受容体陽性集団)



症例数

トラスツズマブ デルクステカン群 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  
 医師選択治療群 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

層別因子: HER2 の発現状況、化学療法歴のレジメン数、ホルモン受容体の発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴

## BICR 評価に基づく PFS (ホルモン受容体陽性集団)

| 項目                                  | HER2 低発現乳癌 ホルモン受容体陽性集団<br>(n=494) |                      |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                                     | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n = 331)  | 医師選択治療群<br>(n = 163) |
| イベント発現患者、例数 (%)                     | 211 (63.7)                        | 110 (67.5)           |
| PD                                  | 180 (54.4)                        | 101 (62.0)           |
| 死亡                                  | 31 (9.4)                          | 9 (5.5)              |
| イベント発現なしの患者 (打ち切り例)、例数 (%)          | 120 (36.3)                        | 53 (32.5)            |
| PFS 中央値 (95%CI) <sup>a)</sup>       | 10.1 (9.5, 11.5)                  | 5.4 (4.4, 7.1)       |
| 層別 Cox ハザード比 (95%CI) <sup>b)</sup>  | 0.5085 (0.4012, 0.6444)           |                      |
| 層別 Log-rank 検定による p 値 <sup>b)</sup> | <0.0001                           |                      |
| 無増悪生存率 <sup>c)</sup>                |                                   |                      |
| 3 ヶ月 (95%CI)                        | 83.2 (78.7, 86.9)                 | 64.2 (55.7, 71.5)    |
| 6 ヶ月 (95%CI)                        | 70.2 (64.8, 74.9)                 | 47.1 (38.5, 55.3)    |
| 9 ヶ月 (95%CI)                        | 56.6 (50.9, 61.9)                 | 29.6 (21.8, 37.8)    |
| 12 ヶ月 (95%CI)                       | 43.2 (37.4, 48.7)                 | 22.9 (15.8, 30.9)    |
| 18 ヶ月 (95%CI)                       | 30.7 (24.9, 36.6)                 | 11.3 (5.6, 19.3)     |
| 24 ヶ月 (95%CI)                       | 20.7 (14.0, 28.3)                 | 7.5 (2.2, 17.4)      |

a) PFS 中央値は Kaplan-Meier 法、中央値の CI は Brookmeyer - Crowley 法を用いて算出した。

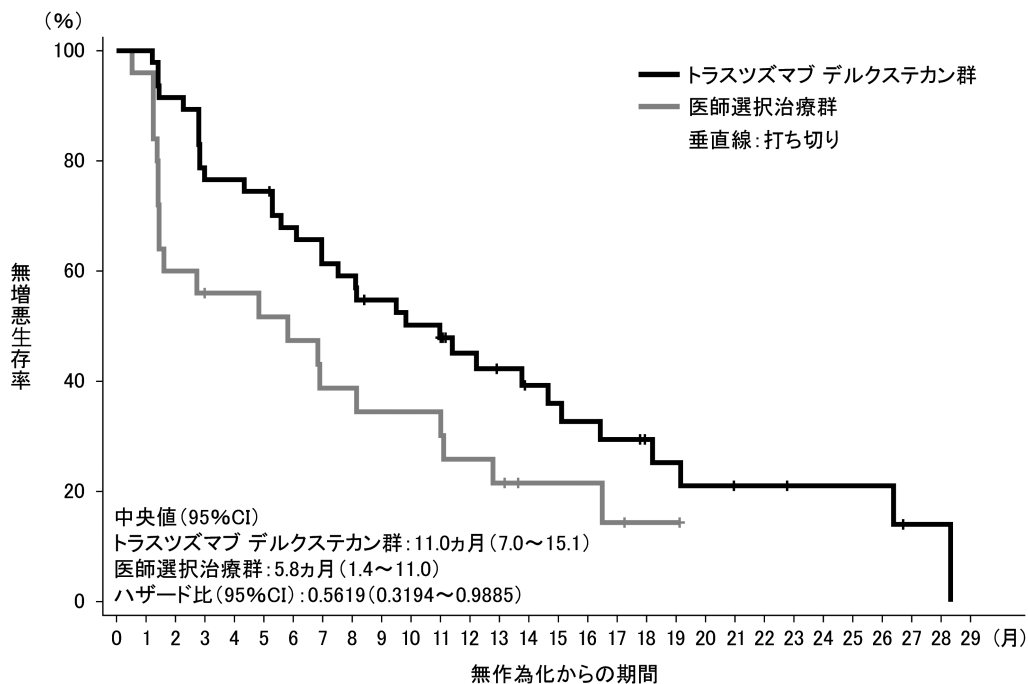
b) 層別 Log-rank 検定による p 値、ハザード比及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した (層別因子: HER2 の発現状況、化学療法歴のレジメン数、ホルモン受容体の発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴)。

c) 特定の時点における無増悪生存率の推定値及び CI は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

サブグループ解析

ホルモン受容体陽性集団の日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 11.0 カ月 (95%CI: 7.0~15.1、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 5.8 カ月 (95% CI: 1.4~11.0、Brookmeyer Crowley 法) であり、医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.5619 (95%CI : 0.3194~0.9885) であった。

日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ホルモン受容体陽性集団)



症例数

|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 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 |
| 医師選択治療群          | 25 | 24 | 15 | 13 | 13 | 12 | 11 | 9  | 9  | 8  | 8  | 8  | 6  | 5  | 3  | 3  | 3  | 2 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

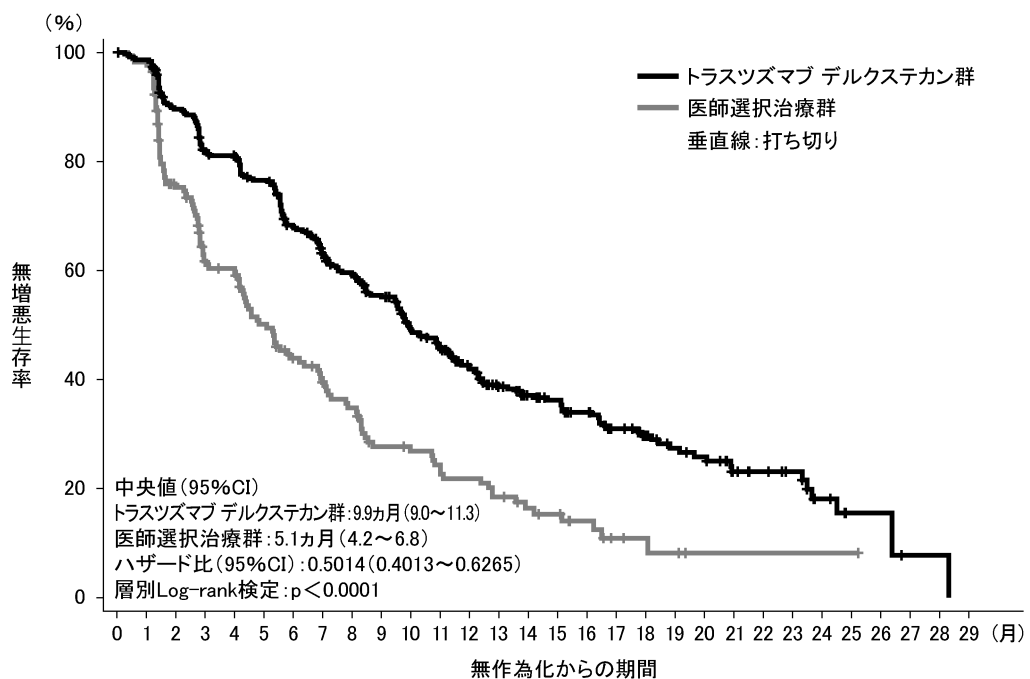


## ii) FAS での PFS (BICR での評価) [重要な副次評価項目]

## 全体

FAS での BICR 評価に基づく PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 9.9 カ月 (95%CI : 9.0~11.3、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 5.1 カ月 (95%CI : 4.2~6.8、Brookmeyer Crowley 法) であり、トラスツズマブ デルクステカン群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.5014 (95%CI : 0.4013~0.6265) であり、トラスツズマブ デルクステカン群の優越性が検証された [層別 Log-rank 検定 :  $p < 0.0001$ 、事前に設定した閾値 ( $p=0.05$ ) ]。

## BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



## 症例数

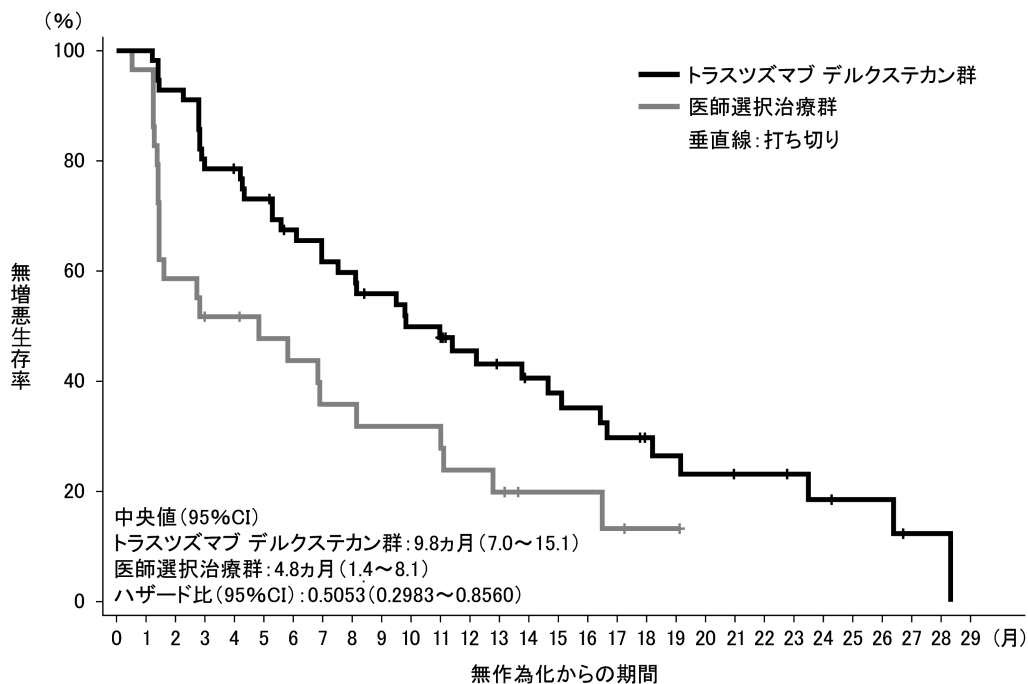
|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 373 | 365 | 325 | 295 | 290 | 272 | 238 | 217 | 201 | 183 | 156 | 142 | 118 | 100 | 88 | 81 | 71 | 53 | 42 | 35 | 32 | 21 | 18 | 15 | 8 | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| 医師選択治療群          | 184 | 166 | 119 | 93  | 90  | 73  | 60  | 51  | 45  | 34  | 32  | 29  | 26  | 22  | 15 | 13 | 9  | 5  | 4  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |   |

層別因子 : HER2 の発現状況、化学療法歴のレジメン数、ホルモン受容体の発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴

サブグループ解析

FAS の日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 9.8 カ月 (95%CI : 7.0~15.1、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 4.8 カ月 (95%CI : 1.4~8.1、Brookmeyer Crowley 法) であり、医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.5053 (95%CI : 0.2983~0.8560) であった。

日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



症例数

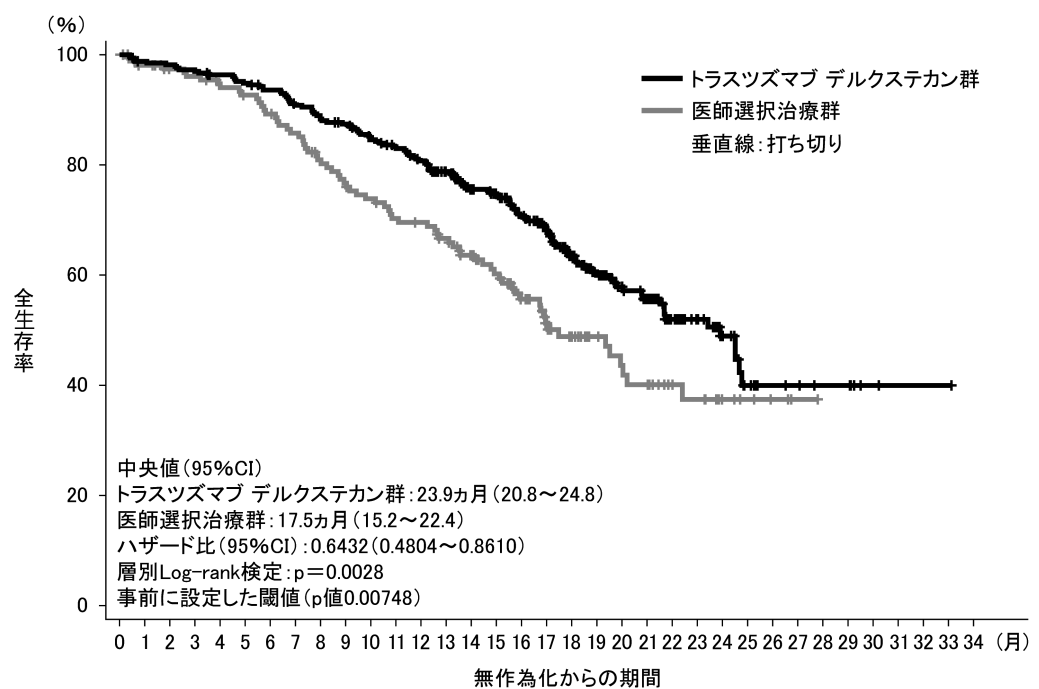
|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 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 |
| 医師選択治療群          | 29 | 28 | 17 | 14 | 14 | 12 | 11 | 9  | 9  | 8  | 8  | 8  | 6  | 5  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

## iii) ホルモン受容体陽性集団での OS [重要な副次評価項目]

## 全体

ホルモン受容体陽性集団の初回中間解析時での OS のイベント数は、トラスツズマブ デルクステカン群で 126 件 (38.1%)、医師選択治療群で 73 件 (44.8%) であり、OS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 23.9 カ月 (95%CI : 20.8~24.8、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 17.5 カ月 (95%CI : 15.2~22.4、Brookmeyer Crowley 法) であった。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.6432 (95%CI : 0.4804~0.8610) であり、トラスツズマブ デルクステカンで統計学的に有意な OS の延長が認められた [層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0028$ 、事前に設定した閾値 ( $p=0.00748$ ) ]。12 カ月時点の推定される OS 率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 80.7% (95%CI : 76.0~84.6)、医師選択治療群で 69.6% (95%CI : 61.3~76.4) であった。

## OS の Kaplan-Meier 曲線 (ホルモン受容体陽性集団)



## 症例数

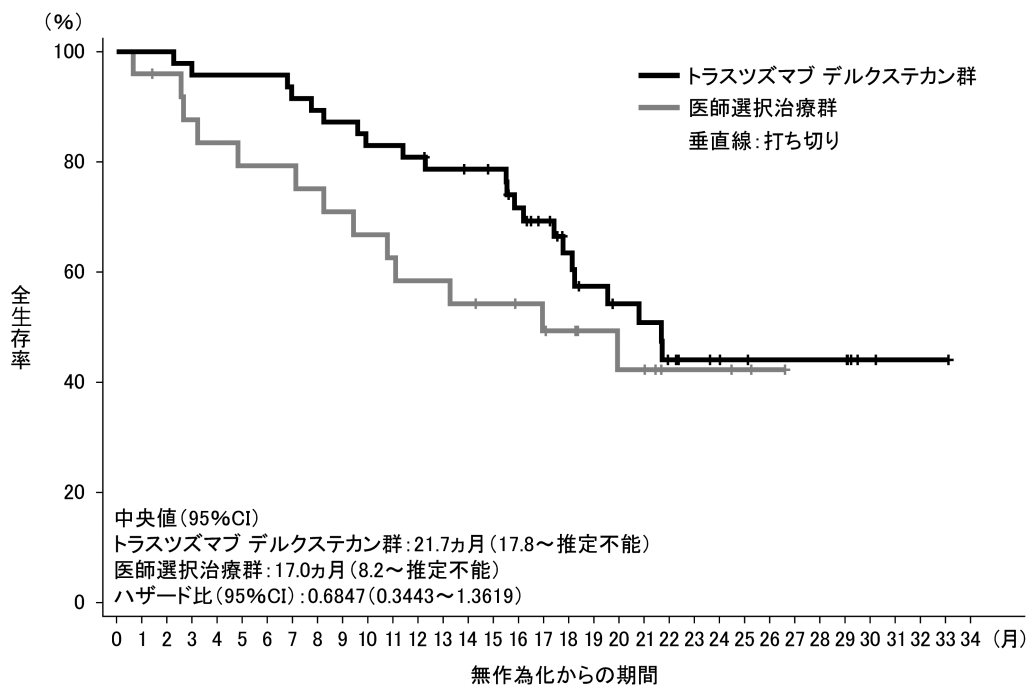
|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 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 | 0 |  |  |
| 医師選択治療群          | 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 |   |   |   |   |   |  |  |

層別因子 : HER2 の発現状況、化学療法歴のレジメン数、ホルモン受容体の発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴

サブグループ解析（日本人集団）

ホルモン受容体陽性集団の日本人集団での OS のイベント数は、トラスツズマブ デルクステカン群で 22 件（46.8%）、医師選択治療群で 13 件（52.0%）であり、OS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 21.7 カ月（95%CI：17.8～推定不能、Brookmeyer Crowley 法）、医師選択治療群で 17.0 カ月（95%CI：8.2～推定不能、Brookmeyer Crowley 法）であった。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.6847（95%CI：0.3443～1.3619）であった。

日本人集団での OS の Kaplan-Meier 曲線（ホルモン受容体陽性集団）



症例数

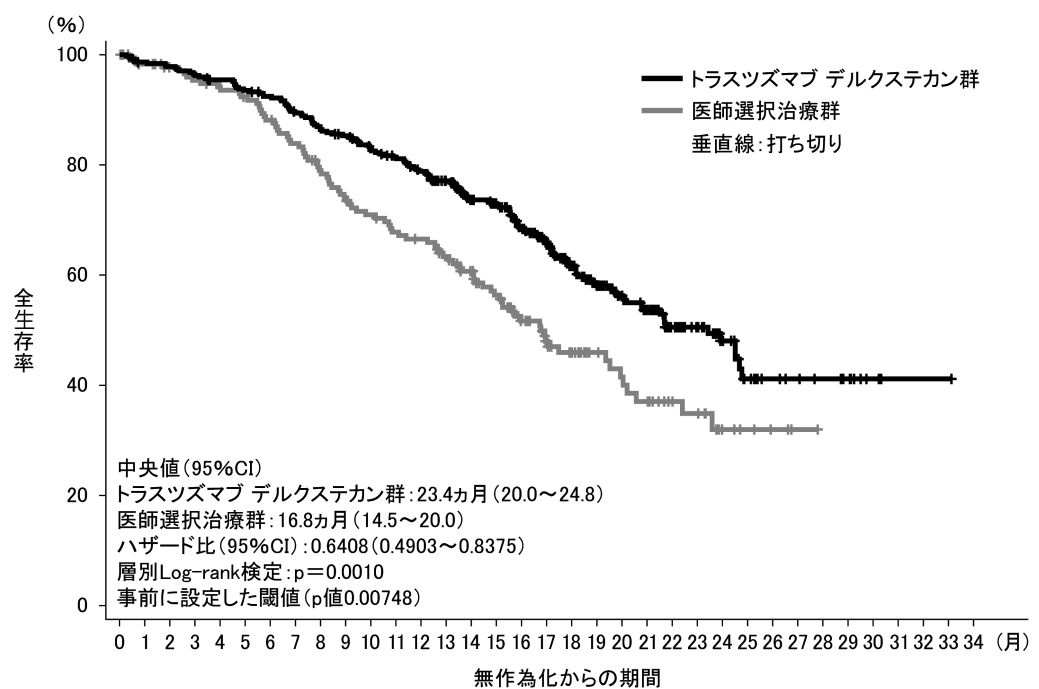
|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 47 | 47 | 47 | 45 | 45 | 45 | 43 | 42 | 41 | 39 | 39 | 38 | 36 | 35 | 34 | 30 | 26 | 21 | 18 | 16 | 15 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 医師選択治療群          | 25 | 24 | 23 | 21 | 20 | 19 | 19 | 19 | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 9  | 7  | 6  | 6  | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |

## iv) FAS での OS [重要な副次評価項目]

## 全体

FAS の初回中間解析時での OS のイベント数は、トラスツズマブ デルクステカン群で 149 件 (39.9%)、医師選択治療群で 90 件 (48.9%) であり、OS の中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で 23.4 カ月 (95%CI : 20.0~24.8、Brookmeyer Crowley 法)、医師選択治療群で 16.8 カ月 (95%CI : 14.5~20.0、Brookmeyer Crowley 法) であった。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は 0.6408 (95%CI : 0.4903~0.8375) であり、トラスツズマブ デルクステカンで統計学的に有意な OS の延長が認められた [層別 Log-rank 検定:  $p = 0.0010$ 、事前に設定した閾値 ( $p = 0.00748$ ) ]。12 カ月時点の推定される OS 率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 78.8% (95%CI : 74.3~82.7)、医師選択治療群で 66.5% (95%CI : 58.8~73.2) であった。

## OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



## 症例数

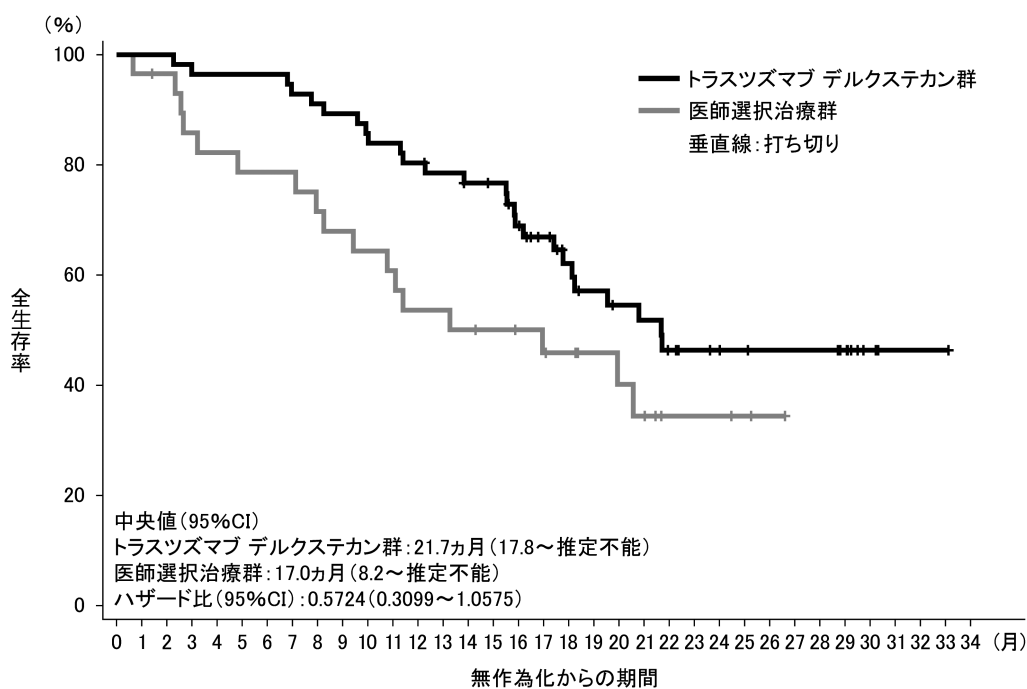
|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |  |  |  |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|--|--|--|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 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 |  |  |  |
| 医師選択治療群          | 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  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |

層別因子: HER2 の発現状況、化学療法歴のレジメン数、ホルモン受容体の発現状況と CDK4/6 阻害剤による治療歴

サブグループ解析（日本人集団）

FASの日本人集団でのOSのイベント数は、トラスツズマブ デルクステカン群で26件（46.4%）、医師選択治療群で17件（58.6%）であり、OSの中央値は、トラスツズマブ デルクステカン群で21.7ヵ月（95% CI：17.8～推定不能、Brookmeyer Crowley法）、医師選択治療群で17.0ヵ月（95% CI：8.2～推定不能、Brookmeyer Crowley法）であった。医師選択治療群に対するトラスツズマブ デルクステカン群のハザード比は0.5724（95% CI：0.3099～1.0575）であった。

日本人集団でのOSのKaplan-Meier曲線（FAS）



症例数

|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |  |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|--|
| トラスツズマブ デルクステカン群 | 56 | 56 | 56 | 54 | 54 | 54 | 54 | 52 | 51 | 50 | 48 | 47 | 45 | 43 | 41 | 40 | 35 | 30 | 25 | 22 | 20 | 19 | 16 | 13 | 12 | 11 | 10 | 10 | 8 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |  |
| 医師選択治療群          | 29 | 28 | 27 | 24 | 23 | 22 | 22 | 22 | 20 | 19 | 18 | 17 | 15 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 8  | 7  | 6  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 0  |   |   |   |   |   |   |  |

## v) ホルモン受容体陽性集団及び FAS での奏効率 (BICR での評価) [その他の副次評価項目]

ホルモン受容体陽性集団の BICR 評価に基づく奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 52.9% (175/331 例、95%CI : 47.3~58.4、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 16.6% (27/163 例、95% CI : 11.2~23.2、Clopper-Pearson 法) であった。

FAS の BICR 評価に基づく奏効率は、トラスツズマブ デルクステカン群で 52.3% (195/373 例、95%CI : 47.1~57.4、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 16.3% (30/184 例、95%CI : 11.3~22.5、Clopper-Pearson 法) であった。

## BICR に基づく最良総合効果及び奏効率 (ホルモン受容体陽性集団、FAS)

|                     | HER2 受容体陽性集団 (n=494)             |                      | FAS (n=557)                      |                      |
|---------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
|                     | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n = 331) | 医師選択治療群<br>(n = 163) | トラスツズマブ<br>デルクステカン群<br>(n = 373) | 医師選択治療群<br>(n = 184) |
| 最良総合効果、n (%)        |                                  |                      |                                  |                      |
| CR                  | 12 (3.6)                         | 1 (0.6)              | 13 (3.5)                         | 2 (1.1)              |
| PR                  | 164 (49.5)                       | 26 (16.0)            | 183 (49.1)                       | 28 (15.2)            |
| SD                  | 115 (34.7)                       | 81 (49.7)            | 129 (34.6)                       | 91 (49.5)            |
| PD                  | 26 (7.9)                         | 34 (20.9)            | 31 (8.3)                         | 41 (22.3)            |
| 評価不能                | 14 (4.2)                         | 21 (12.9)            | 17 (4.6)                         | 22 (12.0)            |
| 奏効率                 |                                  |                      |                                  |                      |
| n (CR 又は PR) (%)    | 175 (52.9)                       | 27 (16.6)            | 195 (52.3)                       | 30 (16.3)            |
| 95%CI <sup>a)</sup> | 47.3, 58.4                       | 11.2, 23.2           | 47.1, 57.4                       | 11.3, 22.5           |

a) Clopper-Pearson 法

## 安全性

## 全体

副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 96.2% (357/371 例)、医師選択治療群 94.2% (162/172 例) に認められた。主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で悪心 73.0% (271 例)、疲労<sup>a)</sup> 47.7% (177 例)、脱毛症 37.7% (140 例)、嘔吐 34.0% (126 例)、貧血<sup>a)</sup> 33.2% (123 例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 33.2% (123 例)、食欲減退 28.6% (106 例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 51.2% (88 例)、疲労<sup>a)</sup> 42.4% (73 例)、脱毛症 32.6% (56 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 31.4% (54 例) 等であった。

Grade3 以上の副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 41.5% (154/371 例)、医師選択治療群の 57.6% (99/172 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、好中球数減少<sup>a)</sup> 13.7% (51 例)、貧血<sup>a)</sup> 8.1% (30 例)、疲労<sup>a)</sup> 7.5% (28 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 6.5% (24 例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 5.1% (19 例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 40.7% (70 例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 19.2% (33 例)、トランスアミンナーゼ上昇<sup>a)</sup> 8.1% (14 例)、貧血<sup>a)</sup> 4.7% (8 例)、疲労<sup>a)</sup> 4.7% (8 例) 等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 12.9% (48/371 例)、医師選択治療群の 11.0% (19/172 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、間質性肺疾患 1.9% (7 例)、肺臓炎 1.9% (7 例)、悪心 1.1% (4 例)、貧血<sup>a)</sup> 0.8% (3 例)、肺炎 0.8% (3 例)、嘔吐 0.8% (3 例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 2.3% (4 例)、発熱性好中球減少症 1.7% (3 例)、過量投与 1.7% (3 例)、大腸炎 1.2% (2 例)、投薬過誤 1.2% (2 例) 等であった。

投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 15.1% (56/371 例)、医師選択治療群の 7.0% (12/172 例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で、肺臓炎 5.7% (21 例)、間質性肺疾患 4.0% (15 例)、呼吸困難 0.5% (2 例)、左室機能不全<sup>b)</sup> 0.5% (2 例)、医師選択治療群で末

梢性感覚ニューロパチー2.3% (4例) 等であった。

死亡に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群では 1.9% (7/371例) に認められ、肺臓炎 0.5% (2例)、虚血性大腸炎 0.3% (1例)、播種性血管内凝固 0.3% (1例)、呼吸困難 0.3% (1例)、発熱性好中球減少症 0.3% (1例)、敗血症 0.3% (1例) であった。医師選択治療群では認められなかった。

#### サブグループ解析

日本人集団での副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群 98.2% (55/56例)、医師選択治療群例 100.0% (29/29例) に認められた。主な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群で悪心 82.1% (46例)、疲労<sup>a)</sup> 51.8% (29例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 46.4% (26例)、好中球数減少<sup>a)</sup> 46.4% (26例)、貧血<sup>a)</sup> 41.1% (23例)、脱毛症 35.7% (20例)、便秘 33.9% (19例)、食欲減退 30.4% (17例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 65.5% (19例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 58.6% (17例)、疲労<sup>a)</sup> 44.8% (13例)、悪心 37.9% (11例)、食欲減退 31.0% (9例)、トランスアミナーゼ上昇<sup>a)</sup> 31.0% (9例) 等であった。

Grade3以上の副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 53.6% (30/56例)、医師選択治療群の 72.4% (21/29例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で好中球数減少<sup>a)</sup> 17.9% (10例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 12.5% (7例)、貧血<sup>a)</sup> 14.3% (8例)、疲労<sup>a)</sup> 10.7% (6例)、食欲減退 5.4% (3例)、血小板数減少<sup>a)</sup> 5.4% (3例)、リンパ球数減少<sup>a)</sup> 5.4% (3例)、医師選択治療群で好中球数減少<sup>a)</sup> 51.7% (15例)、白血球数減少<sup>a)</sup> 31.0% (9例)、貧血<sup>a)</sup> 10.3% (3例)、トランスアミナーゼ上昇<sup>a)</sup> 10.3% (3例)、発熱性好中球減少症 10.3% (3例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 10.3% (3例)、疲労<sup>a)</sup> 6.9% (2例)、リンパ球数減少<sup>a)</sup> 6.9% (2例)、末梢性感覚ニューロパチー6.9% (2例) 等であった。

重篤な副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 10.7% (6/56例)、医師選択治療群の 10.3% (3/29例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で間質性肺疾患 3.6% (2例)、貧血<sup>a)</sup> 1.8% (1例)、疲労<sup>a)</sup> 1.8% (1例)、ストレス心筋症 1.8% (1例)、上部消化管出血 1.8% (1例)、医師選択治療群で発熱性好中球減少症 6.9% (2例)、白内障 3.4% (1例)、呼吸困難 3.4% (1例)、低酸素症 3.4% (1例)、疲労<sup>a)</sup> 3.4% (1例) であった。

投与中止に至った副作用は、トラスツズマブ デルクステカン群の 28.6% (16/56例)、医師選択治療群の 6.9% (2/29例) に認められた。トラスツズマブ デルクステカン群で間質性肺疾患 12.5% (7例)、肺臓炎 10.7% (6例)、左室機能不全<sup>b)</sup> 1.8% (1例)、ストレス心筋症 1.8% (1例)、体重減少 1.8% (1例)、医師選択治療群で痔核 3.4% (1例)、末梢性感覚ニューロパチー3.4% (1例) であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

a) それぞれ関連する事象名を、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.24.0) に基づく基本語を用いて以下の通り定義した。

疲労：疲労、無力症、倦怠感、嗜眠

貧血：貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

トランスアミナーゼ上昇：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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝機能異常

b) 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、左室機能不全を含む



## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特定使用成績調査（乳癌患者を対象とした間質性肺疾患の検討）（実施中）

本調査は、本剤を投与された化学療法歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者における間質性肺疾患の発現状況を把握するとともに、発現に影響を与えるリスク因子について検討することを目的とする。

（「I.5.(1)承認条件」参照）

特定使用成績調査（胃癌患者を対象とした間質性肺疾患の検討）（実施中）

本調査は、本剤を投与された、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・再発の胃癌患者における間質性肺疾患の発現状況を把握するとともに、発現に影響を与えるリスク因子について検討することを目的とする。

（「I.5.(1)承認条件」参照）

## (7)その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体薬物複合体、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体、トポイソメラーゼ I 阻害薬

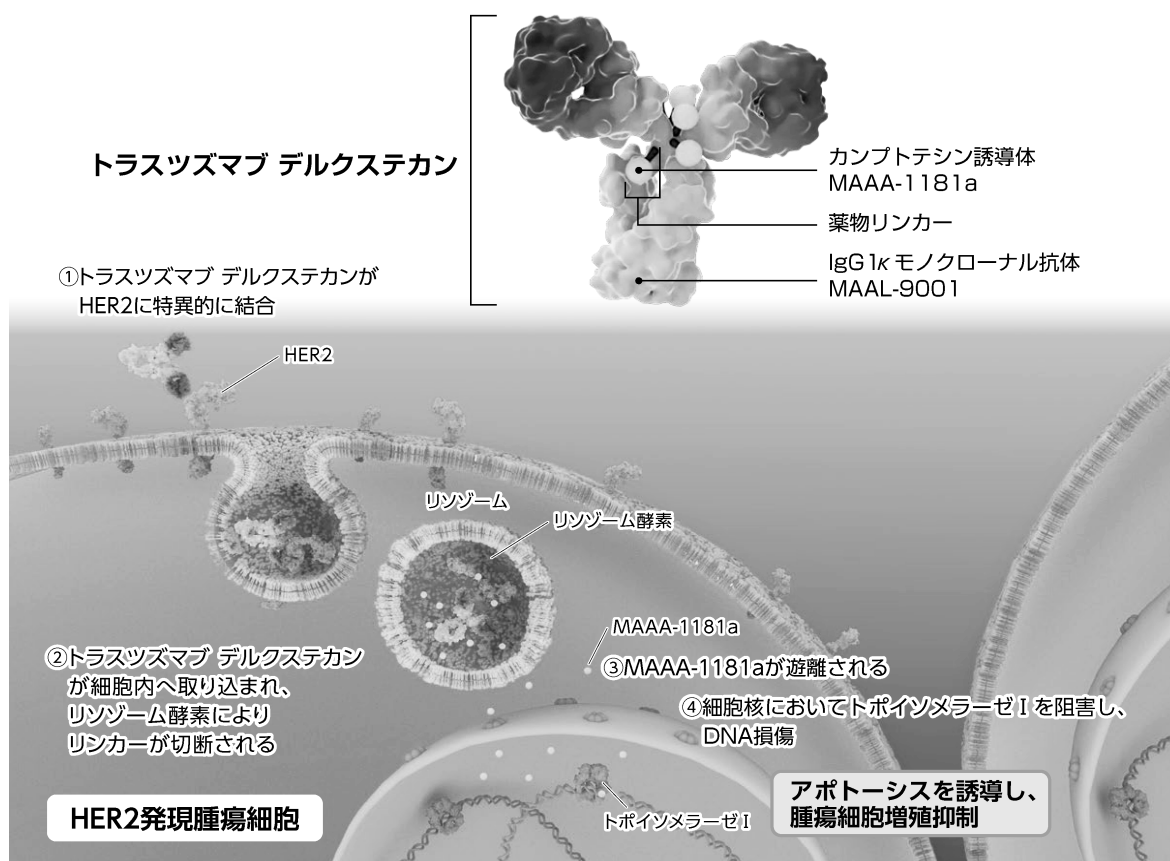
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>22)</sup>

トラスツズマブ デルクステカン<sup>®</sup>は、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体 (MAAL-9001) とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体 (MAAA-1181a) を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体であり、1 抗体あたりの薬物抗体比 (DAR) は約 8 である。

トラスツズマブ デルクステカン<sup>®</sup>は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合して細胞内に取り込まれた後、腫瘍細胞内のリソゾーム酵素でリンカーが切断されることにより MAAA-1181a が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により DNA 損傷やアポトーシスを誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する<sup>23,24)</sup>。



MAAL-9001：トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 IgG1κ モノクローナル抗体

## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験①ヒト HER2 に対する結合活性及び特異性 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

トラスツズマブ デルクステカン及び MAAL-9001 はヒト及びカニクイザルの HER2 タンパク質に対して特異的に結合した。一方、他のヒト HER ファミリータンパク質やラット、マウスの HER2 タンパク質に対しては結合しなかった。

## ヒト HER2 に対する特異性

|                    |                          | ヒト HER2     | ラット HER2 | マウス HER2 | サル HER2     |
|--------------------|--------------------------|-------------|----------|----------|-------------|
| トラスツズマブ<br>デルクステカン | EC <sub>50</sub> (ng/mL) | 7.33        | NC       | NC       | 7.46        |
|                    | 95%CI                    | 6.64 ~ 8.08 |          |          | 6.72 ~ 8.29 |
| MAAL-9001          | EC <sub>50</sub> (ng/mL) | 7.84        | NC       | NC       | 7.48        |
|                    | 95%CI                    | 7.13 ~ 8.62 |          |          | 6.77 ~ 8.25 |

NC：算出不能

【方法】 ヒト HER ファミリータンパク質 (EGFR、HER2、HER3、HER4) 及び他動物種 HER2 相同タンパク質 (ラット、マウス、カニクイザル) に対するトラスツズマブ デルクステカン及び MAAL-9001 の結合活性を酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) で評価した。

②ヒト癌細胞に対する HER2 特異的な細胞増殖抑制活性 (*in vitro*)<sup>22,23)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンは HER2 陽性の KPL-4、SK-BR-3、NCI-N87 細胞に対して細胞増殖抑制活性を示したが、HER2 陰性の MDA-MB-468 細胞に対しては細胞増殖抑制活性を示さなかった。トラスツズマブ デルクステカンの各細胞に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は下表のとおりである。

## ヒト癌細胞に対するトラスツズマブ デルクステカンの HER2 特異的な細胞増殖抑制活性

| 細胞株        | IC <sub>50</sub> (ng/mL) |           |            | HER2 発現 |
|------------|--------------------------|-----------|------------|---------|
|            | トラスツズマブ<br>デルクステカン       | MAAL-9001 | MAAA-9001b |         |
| KPL-4      | 26.80                    | >10,000   | >10,000    | 陽性      |
| SK-BR-3    | 6.65                     | 65.92     | >10,000    | 陽性      |
| NCI-N87    | 25.36                    | 204.20    | >10,000    | 陽性      |
| MDA-MB-468 | >10,000                  | >10,000   | >10,000    | 陰性      |

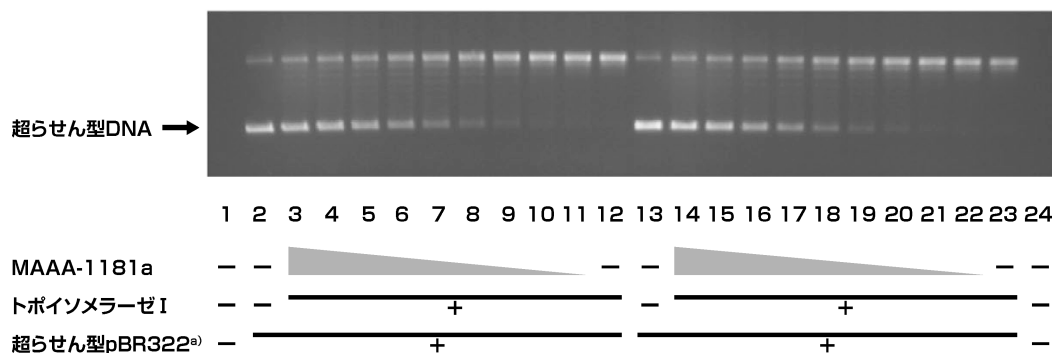
MAAA-9001b：MAAL-9001 の代わりにヒト IgG1 アイソタイプにトラスツズマブ デルクステカンと同じ薬物リンカーを結合した ADC

【方法】 ヒト癌細胞株 (乳癌 KPL-4 細胞、乳腺癌 SK-BR-3 及び MDA-MB-468 細胞、胃癌 NCI-N87 細胞) に、トラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9001、MAAA-9001b を終濃度が 0.64~10,000ng/mL となるように添加し、培養 6 日後の生細胞数をアデノシン三リン酸検出法を用いて測定した。

③MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性 (*in vitro*)<sup>22,24)</sup>

MAAA-1181a は、ヒトトポイソメラーゼ I による超らせん型 DNA の弛緩を濃度依存的に阻害することが示された。

MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性



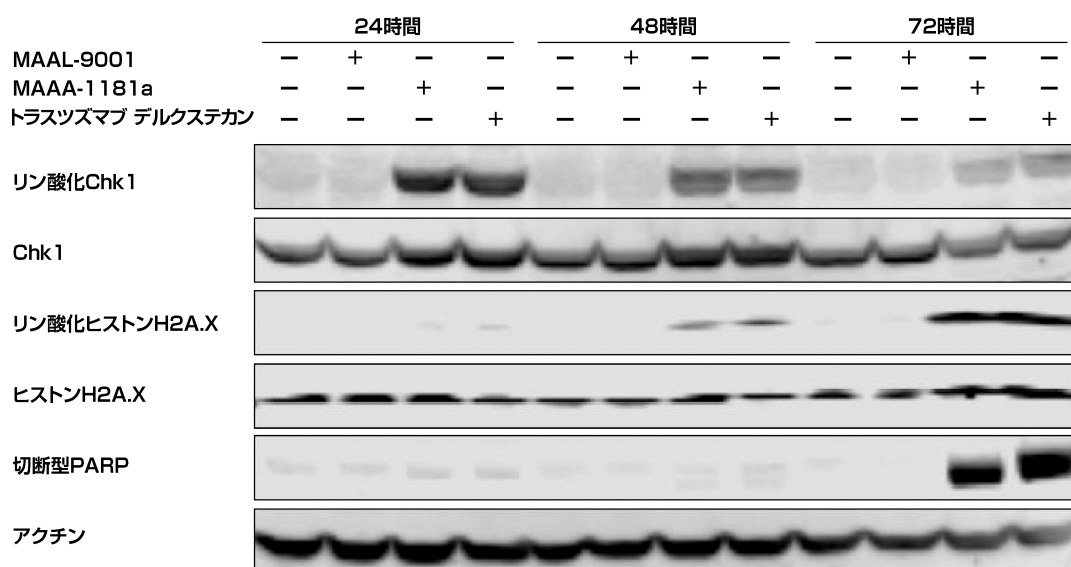
a) プラスミド DNA

【方法】 トラスツズマブ デルクステカンが腫瘍細胞内に取り込まれた後に、トラスツズマブ デルクステカンから遊離される MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性を DNA 超らせん弛緩測定法を用いて評価した。MAAA-1181a と遺伝子組み換えヒトトポイソメラーゼ I を 5 分間反応後、超らせん型 DNA を加え、37°C で 30 分間反応させた（終濃度：78.125~20,000nM）。アガロースゲル電気泳動後に DNA の超らせん型の量を定量した。

④DNA 損傷及びアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)<sup>22,23)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンと MAAA-1181a は、24 時間後に Chk1 のリン酸化を、48 時間後にヒストン H2A.X のリン酸化を、72 時間後に PARP の切断を引き起こすことが示された。トラスツズマブ デルクステカンは MAAA-1181a と同様に、DNA 損傷とアポトーシスを誘導することが示され、これらの変化はトラスツズマブ デルクステカンから遊離した MAAA-1181a によるトポイソメラーゼ I 阻害作用に起因することが示唆された。

トラスツズマブ デルクステカンの DNA 損傷作用とアポトーシス誘導作用

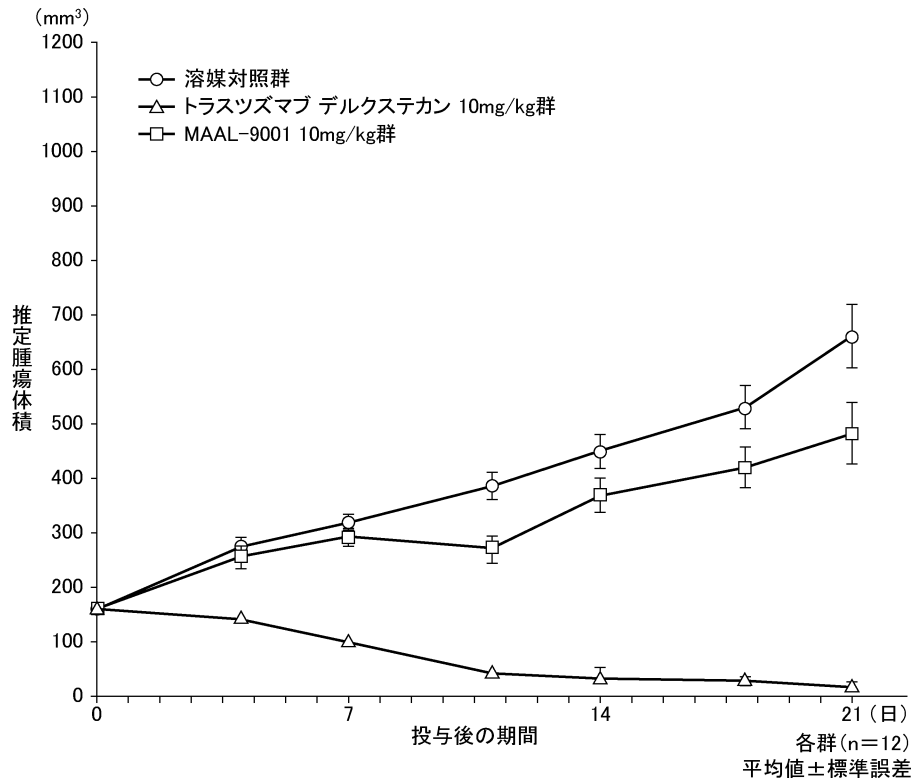


【方法】 ヒト乳癌細胞株 KPL-4 を用いて、トラスツズマブ デルクステカンによる DNA 損傷及びアポトーシス誘導作用を、MAAL-9001 及び MAAA-1181a と比較した。KPL-4 細胞にトラスツズマブ デルクステカン (10µg/mL)、MAAL-9001 (10µg/mL)、MAAA-1181a (10nM) を添加し、24、48、72 時間培養後に DNA 損傷のマーカである Chk1 とヒストン H2A.X のリン酸化、アポトーシスのマーカであるポリ (アデノシンニリン酸リボース) ポリメラーゼ (poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase: PARP) の切断をウェスタンブロットティング法によって評価した。

2) *In vivo* 試験①HER2 陽性乳癌移植ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)<sup>25)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンは 10mg/kg で有意に腫瘍増殖を抑制し、溶媒対照群と比較した投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率は 97.4%であった ( $p < 0.0001$ 、Student's *t* 検定)。MAAL-9001 の投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率は 26.9%であった。

HER2 陽性乳癌細胞移植ヌードマウスモデルにおける  
トラスツズマブ デルクステカン及び MAAL-9001 の抗腫瘍効果

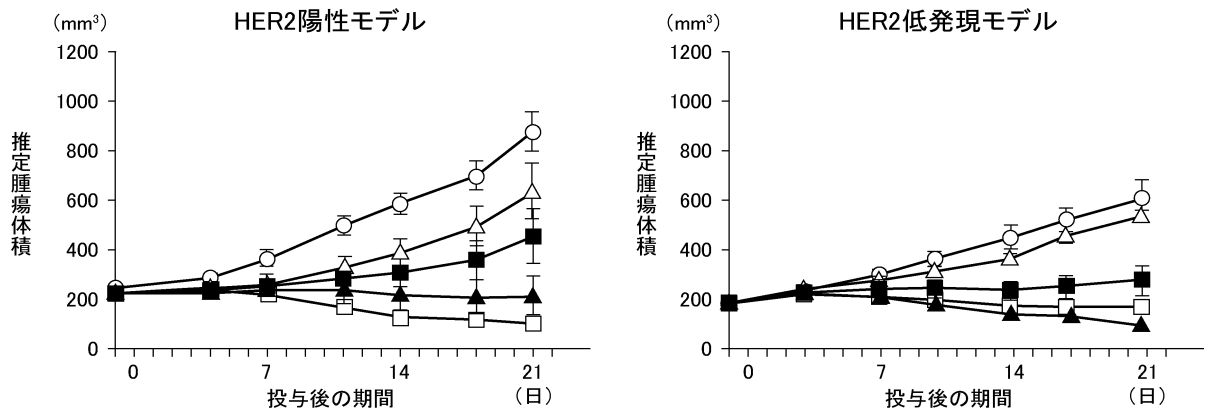


【方法】 HER2 陽性乳癌 KPL-4 細胞を移植した雌性 CAnN.Cg-*Foxn1<sup>nu</sup>*/CrlCrlj マウスモデルを用いて、トラスツズマブ デルクステカンと MAAL-9001 の *in vivo* 効果を検討した。移植 13 日後 (投与日 Day 0) にトラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9001 を 10mg/kg の投与量でマウス (各群 12 例) に単回静脈内投与した。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。

②HER2 発現乳癌患者腫瘍組織移植ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果 (マウス) <sup>25)</sup>

HER2 陽性 PDX モデルでは、トラスツズマブ デルクステカン は 3 及び 10mg/kg、MAAL-9002b は 10mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較して投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 48%、76%、88%であった ( $p=0.0044$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Dunnett 検定)。トラスツズマブ デルクステカン は 10mg/kg で T-DM1 と比べて投与 21 日後に有意に高い腫瘍増殖抑制作用を示したが ( $p=0.0062$ 、Student's t 検定)、MAAL-9002b と比べて差は認められなかった ( $p=0.2014$ 、Welch 検定)。HER2 低発現 PDX モデルでは、トラスツズマブ デルクステカン は 3 及び 10mg/kg、MAAL-9002b は 10mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較して投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 54%、84%、71%であった (いずれも  $p<0.0001$ 、Dunnett 検定)。トラスツズマブ デルクステカン は 10mg/kg で T-DM1 及び MAAL-9002b と比べて投与 21 日後に有意に高い腫瘍増殖抑制作用を示した (それぞれ  $p<0.0001$  及び  $p=0.0117$ 、Welch 検定)。

HER2 発現乳癌患者腫瘍組織移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9002b、T-DM1 の抗腫瘍効果



○— 溶媒対照群  
 ▲— トラスツズマブ デルクステカン 10mg/kg群  
 ■— トラスツズマブ デルクステカン 3mg/kg群  
 △— T-DM1 10mg/kg群  
 □— MAAL-9002b 10mg/kg群  
 各群 (n=10) 平均値±標準誤差

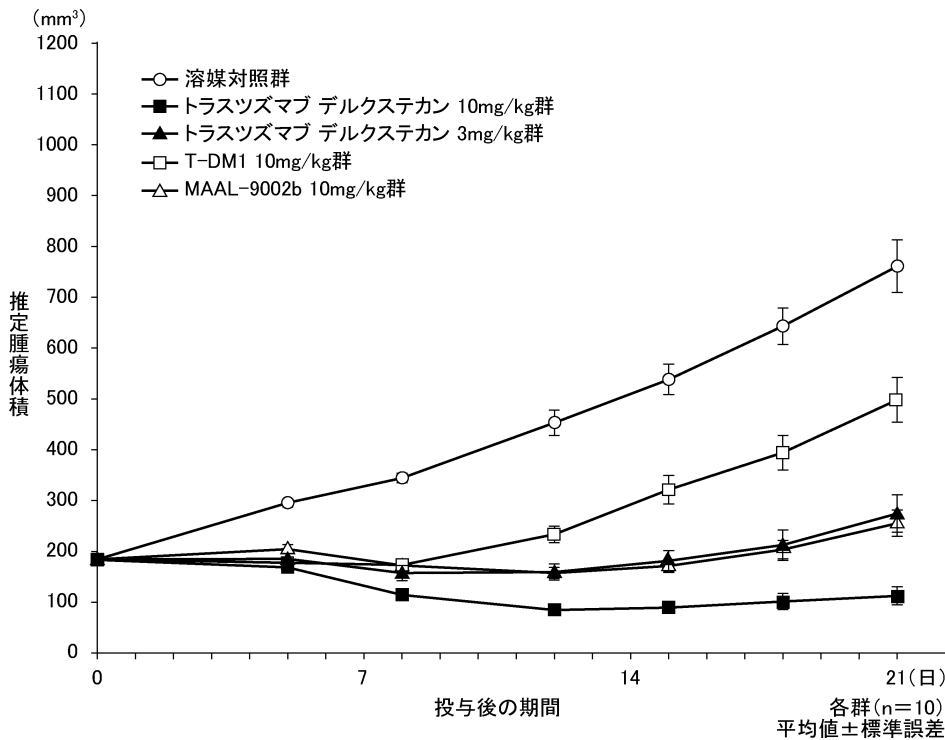
MAAL-9002b : トラスツズマブ デルクステカンと抗体及び薬物リンカーが同一の低 DAR の HER2 を標的とした抗体薬物複合体 (DAR: 3.7)

【方法】 HER2 陽性 (CTG-0708) 及び HER2 低発現 (CTG-2308) 乳癌の患者腫瘍組織移植 (patient derived xenograft:PDX)モデルを用いて、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍活性を T-DM1 及び MAAL-9002b を対照に検討した。各腫瘍組織を雌性 Hsd:Athymic Nude-*Foxn1*<sup>nu</sup> マウスに移植し、トラスツズマブ デルクステカンを 3 又は 10 mg/kg、T-DM1 及び MAAL-9002b を 10mg/kg の投与量でマウス (各群 10 例) に単回静脈内投与した (投与日 Day 0)。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。

③トラスツズマブ抵抗性 HER2 陽性乳癌移植ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果（マウス）<sup>25)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンは 3 又は 10mg/kg、T-DM1 及び MAAL-9002b は 10mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較して投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 64%、85%、35%及び 66% だった（いずれも  $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定）。トラスツズマブ デルクステカンの 10mg/kg は T-DM1 及び MAAL-9002b と比べて、有意に高い腫瘍増殖抑制作用を示した（それぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p = 0.0003$ 、Student's t 検定）。

## HER2 陽性乳癌細胞移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9002b、T-DM1 の抗腫瘍効果



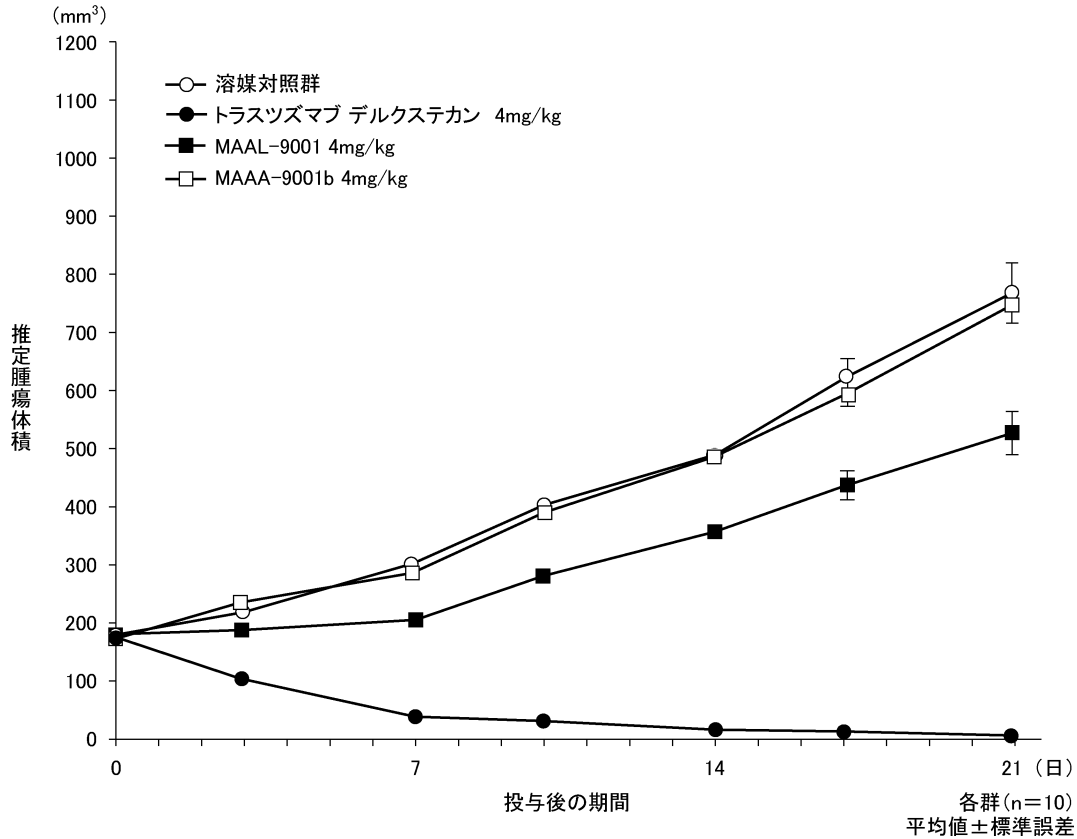
MAAL-9002b : トラスツズマブ デルクステカンと抗体及び薬物リンカーが同一の低 DAR の HER2 を標的とした抗体薬物複合体 (DAR: 3.7)

【方法】 トラスツズマブ耐性患者由来の HER2 陽性乳癌細胞株である JIMT-1 細胞を移植したマウスモデルを用いて、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍効果を T-DM1 及び MAAL-9002b を対照に検討した。JIMT-1 細胞を雌性 CAnN.Cg-Foxn1<sup>nu</sup>/CrlCrlj マウスに移植し、移植 10 日後（投与日 Day 0）にトラスツズマブ デルクステカンを 3 又は 10mg/kg、T-DM1 及び MAAL-9002b を 10mg/kg の投与量でマウス（各群 10 例）に単回静脈内投与した。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。

④HER2 陽性胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおける HER2 を標的とした抗腫瘍効果（マウス）<sup>25)</sup>

トラスツズマブ デルクステカン及び MAAL-9001 は 4mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較した投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 99%及び 31%であった（それぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p = 0.0013$ 、Student's t 検定）。一方、MAAA-9001b は腫瘍増殖の抑制を認めなかった（ $p = 0.7661$ 、Student's t 検定）。トラスツズマブ デルクステカンは MAAL-9001 に比べて有意に高い抗腫瘍効果を示した（ $p = 0.0003$ 、Steel 検定）。

HER2 陽性胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9001、MAAL-9001b の抗腫瘍効果



MAAA-9001b : MAAL-9001 の代わりにヒト IgG1 アイソタイプにトラスツズマブ デルクステカンと同じ薬物リンカーを結合した ADC

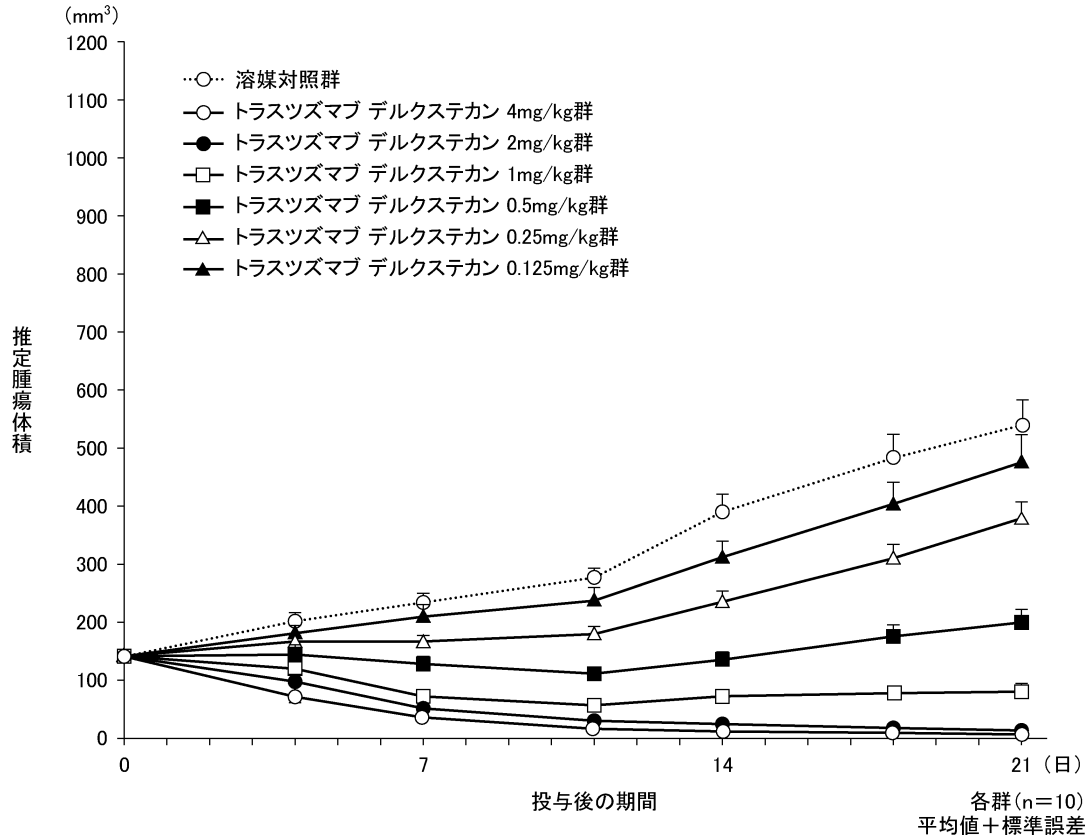
【方法】 ヒト HER2 陽性胃癌細胞 NCI-N87 を移植した雌性 CAnN.Cg-Foxn1<sup>tm1.1Crl</sup>/CrlCrlj マウス（ヌードマウス）を用いて、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍活性を MAAL-9001 及び MAAA-9001b を対照に検討した。移植 6 日後（投与日 Day 0）に、トラスツズマブ デルクステカン、MAAL-9001、MAAA-9001b を 4 mg/kg の投与量でマウス（各群 10 例）に単回静脈内投与した。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。



⑤HER2 陽性胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおける用量依存性 (マウス)<sup>25)</sup>

溶媒対照群と比較して、トラスツズマブ デルクステカンの 0.125、0.25、0.5、1、2、4mg/kg の投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率は、それぞれ 11.7%、29.5%、62.8%、85.1%、97.4%、98.7%であり、その効果は用量依存的であった (Spearman の順位相関係数:  $-0.9495$ )。

## HER2 陽性胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカンの用量依存性

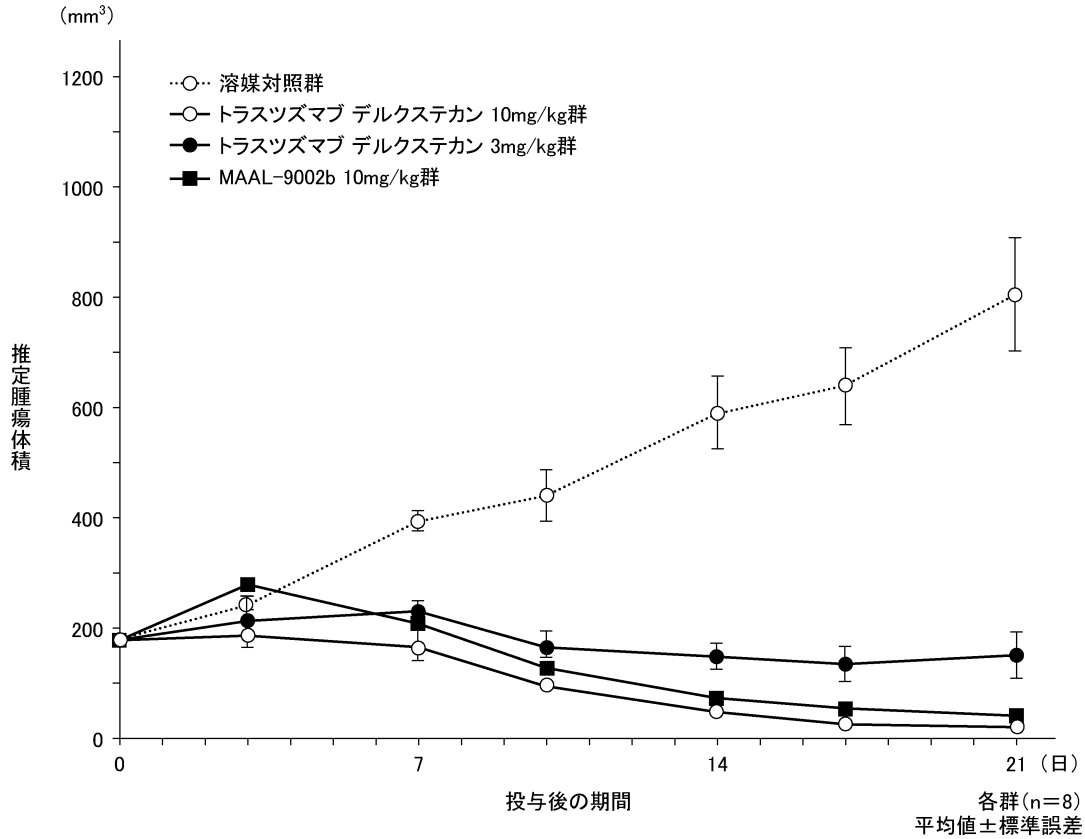


【方法】 ヒト HER2 陽性胃癌細胞 NCI-N87 を移植した雌性 CAnN.Cg-*Foxn1*<sup>tm4</sup>/CrlCrlj マウス (ヌードマウス) を用いて、トラスツズマブ デルクステカンの用量依存性を検討した。移植 6 日後 (投与日 Day 0) にトラスツズマブ デルクステカンを 0.125、0.25、0.5、1、2、又は 4mg/kg の投与量でマウス (各群 10 例) に単回静脈内投与した。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。

⑥HER2 陽性胃癌患者腫瘍組織移植ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)<sup>25)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンは 3 及び 10mg/kg、MAAL-9002b は 10mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較して投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 81%、97%、95%であった (いずれも  $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定)。

HER2 陽性胃癌 PDX モデルにおけるトラスツズマブ デルクステカン及び MAAL-9002b の抗腫瘍効果



MAAL-9002b : トラスツズマブ デルクステカンと抗体及び薬物リンカーが同一の低 DAR の HER2 を標的とした抗体薬物複合体 (DAR: 3.7)

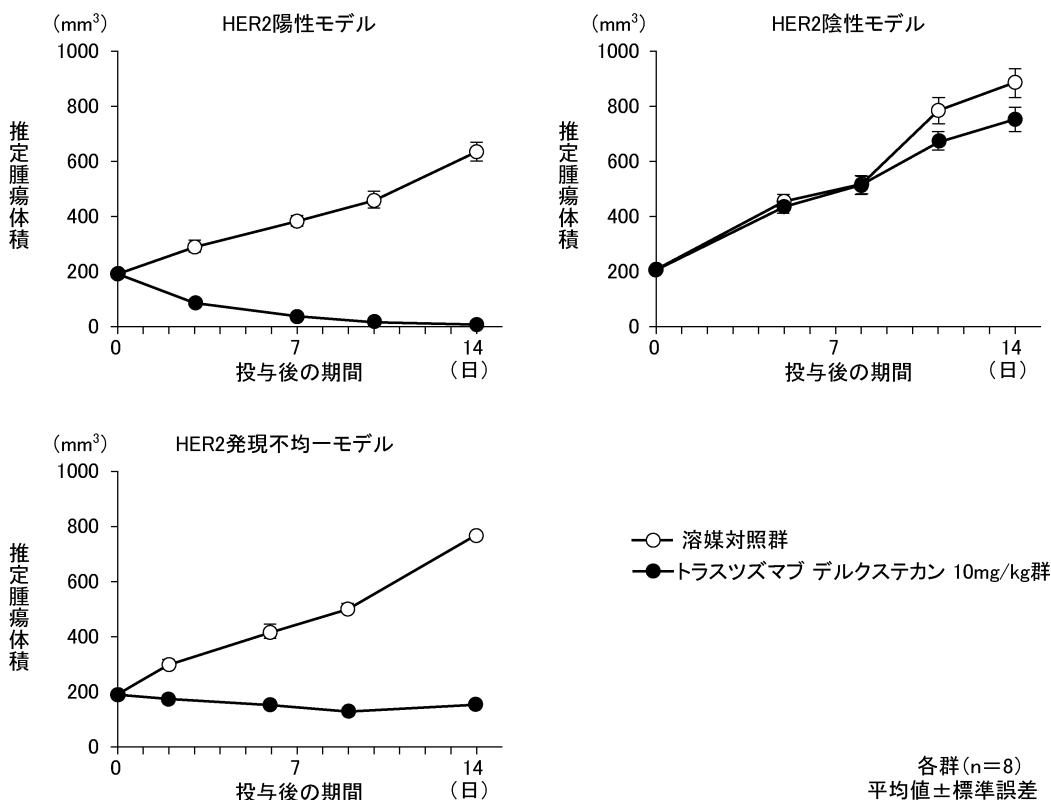
【方法】 HER2 陽性胃癌 NIBIO G016 の PDX モデルを用いて、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍活性を T-DM1<sup>注)</sup> 及び MAAL-9002b を対照に検討した。腫瘍組織を雌性 CAnN.Cg-Foxn1<sup>tm1</sup>/CrlCrlj マウス (ヌードマウス) に移植し、トラスツズマブ デルクステカンを 3 又は 10mg/kg、T-DM1 及び MAAL-9002b を 10mg/kg の投与量でマウス (各群 8 例) に単回静脈内投与した (投与日 Day 0)。各マウスの腫瘍径及び体重を投与 21 日後まで週 2 回測定した。

注) 承認された効能又は効果とは異なるため、成績から削除した。

### ⑦HER2 発現の状況別の胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍効果 (マウス)<sup>25)</sup>

HER2 陽性モデルでは、トラスツズマブ デルクステカンは 10mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒対照群と比較して投与 14 日後の腫瘍増殖抑制率は 99%であった ( $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定)。一方、トラスツズマブ デルクステカンは HER2 陰性モデルに対して有意な腫瘍増殖抑制作用を示さず、投与 14 日後の腫瘍増殖抑制率は 15%であった ( $p = 0.1380$ 、Dunnett 検定)。これらの結果より、トラスツズマブ デルクステカンの腫瘍増殖抑制作用は HER2 特異的であることが示された。HER2 発現が不均一なモデルにおいても、トラスツズマブ デルクステカンは有意な腫瘍増殖抑制作用を示し、投与 14 日後の腫瘍増殖抑制率は 80%であった ( $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定)。

#### HER2 発現の状況別の胃癌細胞移植ヌードマウスモデルにおけるトラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍効果



【方法】 HER2 陽性胃癌細胞 (NCI-N87、免疫組織化学 [immunohistochemistry : IHC] 3+) と HER2 陰性胃癌細胞 (MKN45、IHC0) を混合移植することによって作製した HER2 発現が不均一なマウスモデルを用いて、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍活性を T-DM1<sup>注)</sup> を対照に検討した。混合した細胞を雌性 CAnN.Cg-Foxn1<sup>tmw</sup>/CrlCrlj マウス (ヌードマウス) に移植し、移植 7 日後にトラスツズマブ デルクステカン及び T-DM1 を 10mg/kg の投与量でマウス (各群 8 例) に単回静脈内投与した (投与日 Day 0)。同様に、各細胞の移植モデル (NCI-N87 又は MKN45 のみ) でもトラスツズマブ デルクステカンと T-DM1 の抗腫瘍効果を評価した。各マウスの腫瘍径及び体重を投与 14 日後まで週 2 回測定した。

注) 承認された効能又は効果とは異なるため、成績から削除した。

### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

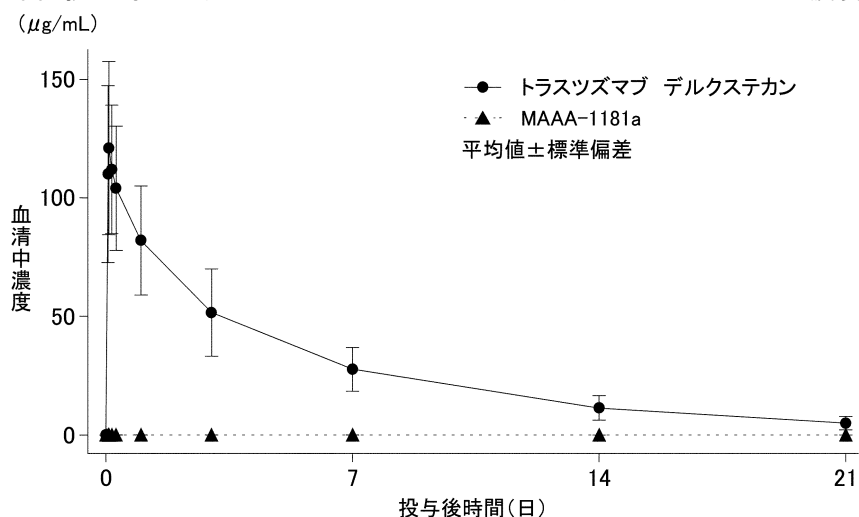
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①乳癌患者（J101 試験）<sup>15)</sup>

HER2 陽性の切除不能又は転移性乳癌患者 48 例（日本人を含む）にトラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を 90 分間点滴静注したときのトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体（MAAA-1181a）の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった。

単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                              | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(μg・日/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(日)      | CL<br>(mL/日/kg) | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg) |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------|
| トラスツズマブ<br>デルクステカン<br>(N=48) | 126<br>(37.7)               | 2.00<br>(1.50~6.85)     | 559<br>(178)                     | 5.52<br>(1.23)               | 10.2<br>(3.95)  | 68.3<br>(15.5)             |
|                              | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(ng・日/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(日)      | CL<br>(mL/日/kg) | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg) |
| MAAA-1181a<br>(N=48)         | 8.22<br>(6.21)              | 5.78<br>(1.93~75.75)    | 35.1<br>(24.3)                   | 5.58 <sup>a)</sup><br>(1.29) | —               | —                          |

平均値（標準偏差）、T<sub>max</sub>：中央値（最小値～最大値）

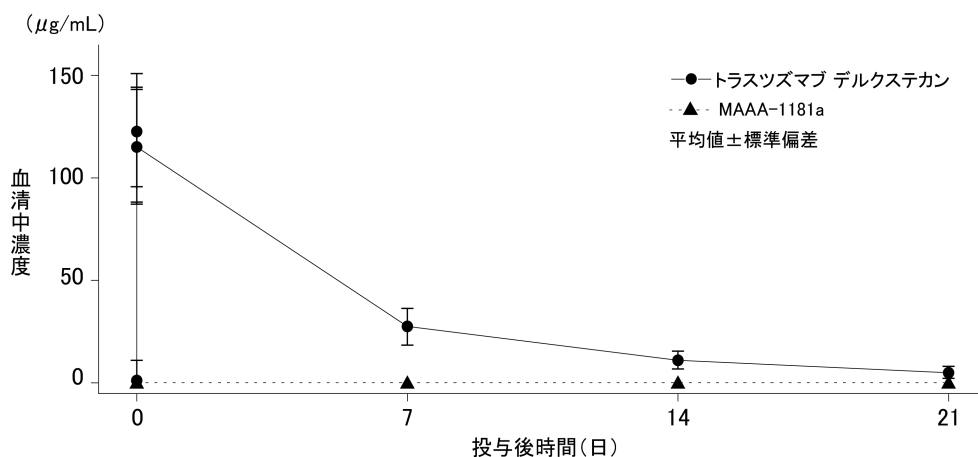
a) N=43

—：該当せず

②胃癌患者（J202 試験）<sup>17)</sup>

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 125 例（日本人を含む）にトラスツズマブ デルクステカン 6.4mg/kg を 90 分間点滴静注したときのトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった。

## 単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図



## 単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                               | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(μg・日/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(日)      | CL<br>(mL/日/kg)              | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)   |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| トラスツズマブ<br>デルクステカン<br>(N=125) | 127<br>(28.4)               | 3.93<br>(0.00~7.15)     | 611<br>(150)                     | 5.77 <sup>a)</sup><br>(1.37) | 10.4 <sup>a)</sup><br>(2.91) | 70.6 <sup>a)</sup><br>(16.5) |
|                               | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(ng・日/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(日)      | CL<br>(mL/日/kg)              | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)   |
| MAAA-1181a<br>(N=125)         | 12.1<br>(4.79)              | 6.85<br>(3.75~7.25)     | 46.7<br>(16.3)                   | 5.50 <sup>b)</sup><br>(1.11) | —                            | —                            |

平均値 (標準偏差)、T<sub>max</sub> : 中央値 (最小値~最大値)

a) N=124

b) N=98

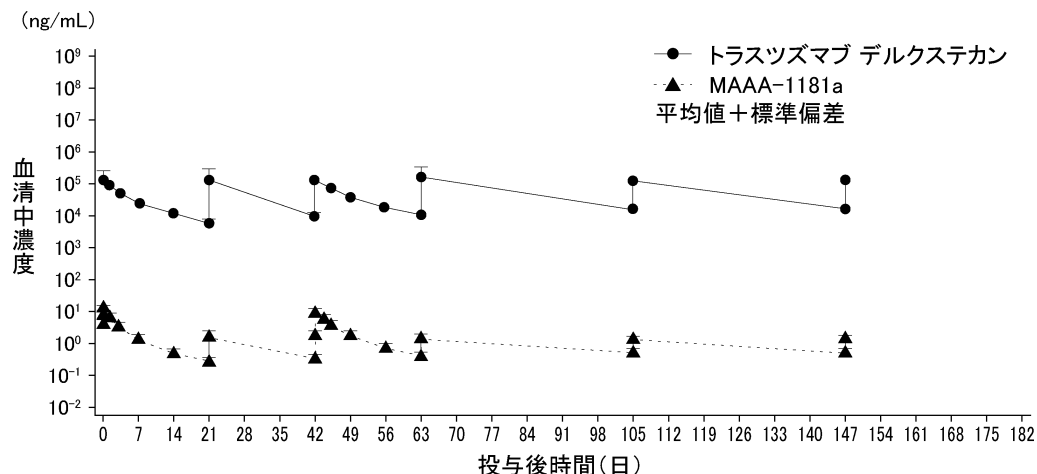
— : 該当せず

## 2) 反復投与

①乳癌患者（J102 試験）<sup>26)</sup>

日本人の転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者 51 例に、トラスツズマブ デルクステカン 6.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注したときのトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった。第 1 サイクルの AUC<sub>tau</sub> に対する第 3 サイクルの AUC<sub>tau</sub> の比 [ 累積率 (observed accumulation ratio:AR) ] の平均値はトラスツズマブ デルクステカンは 1.35、MAAA-1181a は 1.09 であった。

反復投与時の血清中トラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図



反復投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                    |         | $C_{max}$                   | $AUC_{tau}$                              | $T_{max}$              | $C_{trough}$                | $t_{1/2}$      | CL                                 | $V_{ss}$                  | AR              |
|--------------------|---------|-----------------------------|--|------------------------|-----------------------------|----------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------|
|                    |         | ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | ( $\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ ) | (h)                    | ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | (日)            | ( $\text{mL}/\text{日}/\text{kg}$ ) | ( $\text{mL}/\text{kg}$ ) |                 |
| トラスツズマブ<br>デルクステカン | Cycle 1 |                             |  |                        |                             |                |                                    |                           |                 |
|                    | N       | 51                          | 51                                       | 51                     | 51                          | 51             | 51                                 | 51                        | —               |
|                    |         | 179<br>(112)                | 677<br>(141)                             | 2.08<br>(1.55, 7.02)   | 6.03<br>(2.96)              | 5.82<br>(1.11) | 9.18<br>(2.00)                     | 60.9<br>(11.0)            | —               |
|                    | Cycle 3 |                             |  |                        |                             |                |                                    |                           |                 |
|                    | N       | 37                          | 37                                       | 37                     | 37                          | 37             | 37                                 | 37                        | 37              |
|                    |         | 154<br>(23.3)               | 905<br>(189)                             | 2.12<br>(0.70, 7.15)   | 11.8<br>(4.33)              | 7.40<br>(1.48) | 7.40<br>(1.75)                     | 66.3<br>(12.8)            | 1.35<br>(0.150) |
| MAAA-1181a         | Cycle 1 |                             |  |                        |                             |                |                                    |                           |                 |
|                    | N       | 51                          | 50                                       | 51                     | 51                          | 45             | —                                  | —                         | —               |
|                    |         | 12.6<br>(4.49)              | 39.0<br>(11.2)                           | 6.93<br>(3.88, 191.47) | 0.296<br>(0.128)            | 5.74<br>(1.29) | —                                  | —                         | —               |
|                    | Cycle 3 |                             |  |                        |                             |                |                                    |                           |                 |
|                    | N       | 37                          | 33                                       | 37                     | 37                          | 30             | —                                  | —                         | 33              |
|                    |         | 9.60<br>(3.89)              | 41.5<br>(13.8)                           | 6.92<br>(1.95, 70.65)  | 0.409<br>(0.150)            | 6.57<br>(1.81) | —                                  | —                         | 1.09<br>(0.194) |

平均値 (標準偏差)、 $T_{max}$  は中央値 (最小値、最大値)

— : 該当せず

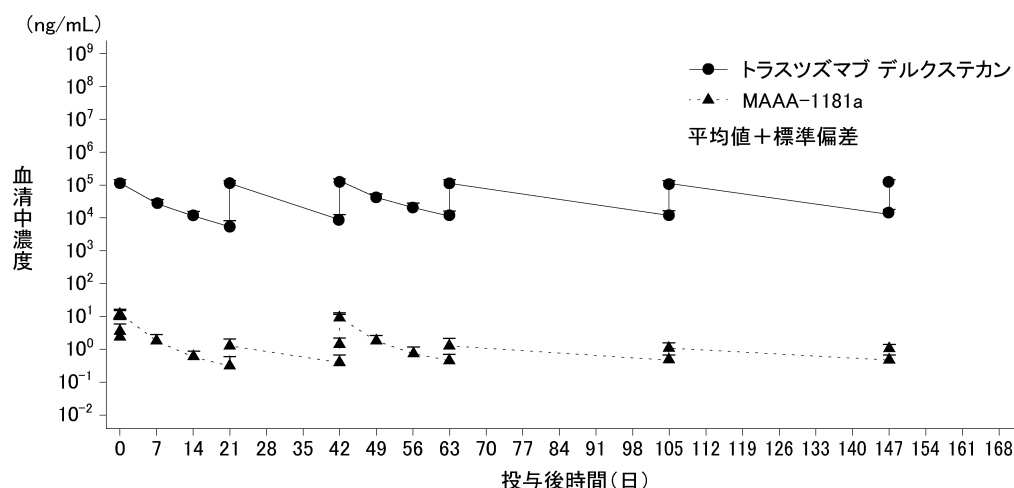
注) 乳癌に対する本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

②胃癌患者 (J202 試験)<sup>17)</sup>

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 125 例 (日本人を含む) にトラスツズマブ デルクステカン 6.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注 (3 回投与) したときのトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった。第 1 サイクルの  $AUC_{21d}$  に対する第 3 サイクルの  $AUC_{21d}$  の AR の平均値は、トラスツズマブデルクステカン 1.39、MAAA-1181a は 1.00 であった。

## 反復投与時の血清中トラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の濃度推移図



## 反復投与時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                    |   | $C_{max}$             | $T_{max}$            | $AUC_{last}$                      | $AUC_{21d}$                       | $t_{1/2}$      | CL                   | $V_{ss}$           | AR <sup>a)</sup> |
|--------------------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|------------------|
|                    |   | ( $\mu\text{g/mL}$ )  | (h)                  | ( $\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$ ) | ( $\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$ ) | (日)            | ( $\text{mL/日/kg}$ ) | ( $\text{mL/kg}$ ) |                  |
| トラスツズマブ<br>デルクステカン |   | Cycle 1 <sup>b)</sup> |                      |                                   |                                   |                |                      |                    |                  |
|                    | N | 125                   | 125                  | 125                               | 124                               | 124            | 124                  | 124                | —                |
|                    |   | 127<br>(28.4)         | 3.93<br>(0.00, 7.15) | 611<br>(150)                      | 612<br>(150)                      | 5.77<br>(1.37) | 10.4<br>(2.91)       | 70.6<br>(16.5)     | —                |
|                    |   | Cycle 3               |                      |                                   |                                   |                |                      |                    |                  |
|                    | N | 69                    | 69                   | —                                 | 66                                | 66             | 68                   | 66                 | 65               |
|                    |   | 137<br>(31.1)         | 4.00<br>(0.58, 7.25) | —                                 | 867<br>(213)                      | 7.46<br>(1.82) | 7.86<br>(1.87)       | 71.9<br>(19.3)     | 1.39<br>(0.239)  |
| MAAA-1181a         |   | Cycle 1 <sup>b)</sup> |                      |                                   |                                   |                |                      |                    |                  |
|                    | N | 125                   | 125                  | 125                               | 107                               | 98             | —                    | —                  | —                |
|                    |   | 12.1<br>(4.79)        | 6.85<br>(3.75, 7.25) | 46.7<br>(16.3)                    | 46.4<br>(16.1)                    | 5.50<br>(1.11) | —                    | —                  | —                |
|                    |   | Cycle 3               |                      |                                   |                                   |                |                      |                    |                  |
|                    | N | 69                    | 69                   | —                                 | 54                                | 50             | —                    | —                  | 47               |
|                    |   | 9.08<br>(3.81)        | 6.80<br>(3.78, 7.25) | —                                 | 42.0<br>(15.1)                    | 7.01<br>(1.65) | —                    | —                  | 1.00<br>(0.221)  |

平均値 (標準偏差)、 $T_{max}$  は中央値 (最小値、最大値)

a)  $AUC_{21d}$  (Cycle 3)/ $AUC_{21d}$  (Cycle 1)

b) 単回投与と同一の試験より得られた薬物動態パラメータを用いた。

— : 該当せず

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

リトナビル (CYP3A 及び OATP1B 阻害剤) 及びイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) (A104 試験)

HER2 発現進行固形癌患者 26 例 (薬物動態解析対象) に、リトナビル (CYP3A 及び OATP1B 阻害剤)、又はイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) を併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

Cohort 1 : トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、第 2 サイクルの第 17 日目～第 3 サイクルの第 21 日目にリトナビル 200mg (1 日 2 回) を経口投与。

## VII. 薬物動態に関する項目

Cohort 2: トラスツズマブ デルクステカン 5.4mg/kg を3週間間隔で点滴静注し、第2サイクルの第17日目にイトラコナゾール 200mg (1日2回) を経口投与。第18日目～第3サイクルの第21日目にイトラコナゾール 200mg (1日1回) を経口投与。

トラスツズマブ デルクステカンの AUC<sub>17d</sub> は、単独投与に比べてリトナビル又はイトラコナゾール併用により、それぞれ約 19%又は約 11%増加したが、幾何最小二乗平均値の比 (リトナビル又はイトラコナゾール併用投与/単独投与) の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。C<sub>max</sub> は単独投与時とリトナビル又はイトラコナゾール併用投与時で同程度であった。

MAAA-1181a の AUC<sub>17d</sub> は、単独投与に比べてリトナビル又はイトラコナゾール併用により、それぞれ約 22%又は約 18%増加し、幾何最小二乗平均値の比 (リトナビル又はイトラコナゾール併用投与/単独投与) の 90% CI は 125%を上回った。C<sub>max</sub> は単独投与時とリトナビル又はイトラコナゾール併用投与時では同程度であった。

### リトナビル併用時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                 | パラメータ                                      | 幾何最小二乗平均値                   |                                  | 幾何最小二乗平均値の比 (Cycle3 / Cycle2) | 90%CI <sup>b)</sup> |        |
|-----------------|--|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------|
|                 | N = 12                                     | Cycle 2 (トラスツズマブ デルクステカンのみ) | Cycle 3 (トラスツズマブ デルクステカン +リトナビル) |                               | 下限                  | 上限     |
| トラスツズマブ デルクステカン | C <sub>max</sub> (µg/mL)                   | 131                         | 138                              | 1.0490                        | 0.9755              | 1.1281 |
|                 | AUC <sub>17d</sub> <sup>a)</sup> (µg・日/mL) | 623                         | 742                              | 1.1921                        | 1.1404              | 1.2461 |
| MAAA-1181a      | C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 8.49                        | 8.38                             | 0.9865                        | 0.8539              | 1.1397 |
|                 | AUC <sub>17d</sub> <sup>a)</sup> (ng・日/mL) | 30.2                        | 36.6                             | 1.2151                        | 1.078               | 1.3696 |

a) Cycle 3 では N = 8    b) ANOVA

### イトラコナゾール併用時のトラスツズマブ デルクステカン及び MAAA-1181a の薬物動態パラメータ

|                 | パラメータ                        | 幾何最小二乗平均値                   |                                     | 幾何最小二乗平均値の比 (Cycle3/ Cycle2) | 90%CI <sup>a)</sup> |        |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|--------|
|                 | N = 14                       | Cycle 2 (トラスツズマブ デルクステカンのみ) | Cycle 3 (トラスツズマブ デルクステカン +イトラコナゾール) |                              | 下限                  | 上限     |
| トラスツズマブ デルクステカン | C <sub>max</sub> (µg/mL)     | 137                         | 140                                 | 1.0252                       | 0.9631              | 1.0913 |
|                 | AUC <sub>17d</sub> (µg・日/mL) | 617                         | 685                                 | 1.1095                       | 1.0732              | 1.1470 |
| MAAA-1181a      | C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 8.43                        | 8.78                                | 1.0418                       | 0.9167              | 1.1839 |
|                 | AUC <sub>17d</sub> (ng・日/mL) | 28.8                        | 33.9                                | 1.1778                       | 1.1081              | 1.2519 |

a) ANOVA

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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 5.4mg/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。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療不能な進行・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。



## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)消失速度定数

該当資料なし

## (4)クリアランス

「VII.1.(2) 1) 単回投与」及び「VII.1.(2) 2) 反復投与」参照

## (5)分布容積

「VII.1.(2) 1) 単回投与」及び「VII.1.(2) 2) 反復投与」参照

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1)解析方法

トラスツズマブ デルクステカン：一次消失を伴う 2-コンパートメントモデル

MAAA-1181a：経時変化する生成速度定数と一次消失を伴う 1-コンパートメントモデル

## (2)パラメータ変動要因

臨床試験 10 試験（J101、J102、A103、A104、U201、J202、U204、U205、U302 試験及び U303 試験の 1,675 例、血清中トラスツズマブ デルクステカン濃度 23,296 点、血清中 MAAA-1181a 濃度 23,245 点）を対象に、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、トラスツズマブ デルクステカンの①クリアランス、②中心コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、ベースラインの腫瘍サイズ、人種／実施国（日本、及びその他）及び癌種、②体重、癌種及び性別が選択された。また、MAAA-1181a の①クリアランス及び②分布容積に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、総ビリルビン、AST、イトラコナゾール併用の有無、リトナビル併用の有無、及び癌種（NSCLC、その他の癌種）、②体表面積、年齢、癌種、人種／実施国（日本及び非日本アジア、非アジア）、及び製剤（FL-DP2、その他の製剤）が選択された。

## 4. 吸 収

該当しない

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

## (2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

トラスツズマブでは、カニクイザルで羊水、胎児及び乳汁への移行性が確認されている。トラスツズマブ デルクステカンの抗体部分はトラスツズマブと同じアミノ酸配列であることから、トラスツズマブ デルクステカンも羊水、胎児及び乳汁へ移行する可能性が考えられる。

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし（「VII.5.(2)血液－胎盤関門通過性」＜参考＞参照）

## (4)髄液への移行性

該当資料なし

## (5)その他の組織への移行性

## 1) 組織分布（サル）

非絶食下の雄性カニクイザル（1例／時点）に $[^3\text{H}]$ 標識トラスツズマブ デルクステカン（抗体部分の $[^3\text{H}]$ 標識体）、又は $[^{14}\text{C}]$ 標識トラスツズマブ デルクステカン（ペイロードの $[^{14}\text{C}]$ 標識体）を6.4mg/kgで単回静脈内投与後、投与1日後及び14日後の放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィにより評価した。全試験期間中で放射能濃度が最も高かった組織は血液であった。放射能は、血液に次いで、腎臓、肺、及び肝臓のような血流量の多い組織に分布したが、これらの臓器における放射能の組織／血液比はいずれも1未満であった（ただし、 $[^{14}\text{C}]$ 標識トラスツズマブ デルクステカン投与時における大腸内容物〔排泄部位〕を除く）。いずれの組織中の放射能も、血中放射能濃度の低下に伴い低下し、特定の組織への残留性は認められなかった。

 $[^3\text{H}]$  標識トラスツズマブ デルクステカンの単回静脈内投与後の組織中放射能濃度

| 組織／臓器  | 放射能濃度 (PSL/mm <sup>2</sup> ) | 組織／血液比 | 放射能濃度 (PSL/mm <sup>2</sup> ) | 組織／血液比 |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
|        | 1 日後                         |        | 14 日後                        |        |
| 副腎     | 12.60                        | 0.61   | 1.83                         | 0.45   |
| 血液     | 20.78                        | 1.00   | 4.03                         | 1.00   |
| 骨      | 0.16                         | 0.01   | 0.08                         | 0.02   |
| 骨髄     | 4.65                         | 0.22   | 0.80                         | 0.20   |
| 褐色脂肪組織 | 2.63                         | 0.13   | 0.78                         | 0.19   |
| 小脳     | 0.35                         | 0.02   | 0.02                         | 0.00   |
| 大脳     | 0.14                         | 0.01   | 0.00                         | 0.00   |
| 精巣上体   | 11.24                        | 0.54   | 1.51                         | 0.37   |
| 眼球     | 1.37                         | 0.07   | 0.19                         | 0.05   |
| 脂肪組織   | 0.00                         | 0.00   | 0.02                         | 0.00   |
| 胃内容物   | 0.08                         | 0.00   | 0.00                         | 0.00   |
| 心臓     | 8.48                         | 0.41   | 1.05                         | 0.26   |
| 腎臓     | 19.84                        | 0.95   | 1.93                         | 0.48   |
| 大腸内容物  | 0.13                         | 0.01   | 0.09                         | 0.02   |
| 大腸     | 3.17                         | 0.15   | 0.38                         | 0.09   |
| 肝臓     | 14.94                        | 0.72   | 2.44                         | 0.61   |
| 肺      | 18.89                        | 0.91   | 3.52                         | 0.87   |
| 下顎腺    | 2.72                         | 0.13   | 0.69                         | 0.17   |
| 膵臓     | 4.55                         | 0.22   | 0.45                         | 0.11   |
| 脳下垂体   | 3.80                         | 0.18   | 0.17                         | 0.04   |
| 前立腺    | 10.59                        | 0.51   | 検出されず                        | —      |
| 骨格筋    | 0.53                         | 0.03   | 0.10                         | 0.02   |
| 皮膚     | 0.63                         | 0.03   | 0.19                         | 0.05   |
| 小腸内容物  | 0.42                         | 0.02   | 0.04                         | 0.01   |
| 小腸     | 5.17                         | 0.25   | 0.43                         | 0.11   |
| 脾臓     | 10.60                        | 0.51   | 2.24                         | 0.56   |
| 胃      | 3.63                         | 0.17   | 0.48                         | 0.12   |
| 精巣     | 6.23                         | 0.30   | 1.06                         | 0.26   |
| 胸腺     | 2.17                         | 0.10   | 0.64                         | 0.16   |
| 甲状腺    | 6.29                         | 0.30   | 0.32                         | 0.08   |
| 膀胱     | 0.74                         | 0.04   | 0.70                         | 0.17   |
| 膀胱内蓄尿  | 9.47                         | 0.46   | 検出されず                        | —      |

PSL/mm<sup>2</sup>：単位面積あたりの発光強度

[<sup>14</sup>C] 標識トラスツズマブ デルクステカンの単回静脈内投与後の組織中放射能濃度

| 組織/臓器  | 放射能濃度 [トラスツズマブ デルクステカン同等量 (μg)/組織量 (g)] | 組織/血液比 | 放射能濃度 [トラスツズマブ デルクステカン同等量 (μg)/組織量 (g)] | 組織/血液比 |
|--------|---|--------|---|--------|
|        | 1日後                                     |        | 14日後                                    |        |
| 副腎     | 24.1                                    | 0.43   | 2.00                                    | 0.64   |
| 血液     | 56.0                                    | 1.00   | 3.14                                    | 1.00   |
| 骨      | 1.65                                    | 0.03   | 0.418                                   | 0.13   |
| 骨髄     | 7.48                                    | 0.13   | 0.543                                   | 0.17   |
| 褐色脂肪組織 | 7.93                                    | 0.14   | 0.689                                   | 0.22   |
| 小脳     | 0.488                                   | 0.01   | 定量限界未満                                  | —      |
| 大脳     | 0.366                                   | 0.01   | 定量限界未満                                  | —      |
| 精巣上体   | 15.2                                    | 0.27   | 1.25                                    | 0.40   |
| 眼球     | 1.33                                    | 0.02   | 0.489                                   | 0.16   |
| 脂肪組織   | 1.55                                    | 0.03   | 0.334                                   | 0.11   |
| 胃内容物   | 定量限界未満                                  | —      | 1.14                                    | 0.36   |
| 心臓     | 14.4                                    | 0.26   | 1.10                                    | 0.35   |
| 腎臓     | 24.5                                    | 0.44   | 2.08                                    | 0.66   |
| 大腸内容物  | 139                                     | 2.48   | 5.86                                    | 1.87   |
| 大腸     | 4.03                                    | 0.07   | 0.843                                   | 0.27   |
| 肝臓     | 23.4                                    | 0.42   | 2.76                                    | 0.88   |
| 肺      | 39.6                                    | 0.71   | 3.01                                    | 0.96   |
| 下顎腺    | 7.32                                    | 0.13   | 0.774                                   | 0.25   |
| 膵臓     | 10.2                                    | 0.18   | 0.632                                   | 0.20   |
| 脳下垂体   | 9.79                                    | 0.17   | 1.11                                    | 0.35   |
| 前立腺    | 12.1                                    | 0.22   | 検出されず                                   | —      |
| 骨格筋    | 1.19                                    | 0.02   | 定量限界未満                                  | —      |
| 皮膚     | 4.71                                    | 0.08   | 0.590                                   | 0.19   |
| 小腸内容物  | 17.9                                    | 0.32   | 検出されず                                   | —      |
| 小腸     | 12.7                                    | 0.23   | 0.843                                   | 0.27   |
| 脾臓     | 22.0                                    | 0.39   | 2.12                                    | 0.68   |
| 胃      | 11.4                                    | 0.20   | 1.18                                    | 0.38   |
| 精巣     | 9.48                                    | 0.17   | 0.793                                   | 0.25   |
| 胸腺     | 6.14                                    | 0.11   | 0.585                                   | 0.19   |
| 甲状腺    | 4.62                                    | 0.08   | 定量限界未満                                  | —      |
| 膀胱     | 2.85                                    | 0.05   | 0.728                                   | 0.23   |
| 膀胱内蓄尿  | 8.91                                    | 0.16   | 検出されず                                   | —      |

下側定量限界=0.330 [トラスツズマブ デルクステカン同等量 (μg)/組織量 (g)]

2) 血球移行性<sup>27)</sup>

ヒトの血液 (3例) での<sup>14</sup>C-MAAA-1181a (10、30、100ng/mL) の血球移行性を検討した (*in vitro*)。<sup>14</sup>C-MAAA-1181a の放射能の血球移行率 (平均値) は、10、30、100ng/mL の濃度でそれぞれ 14.8%、13.0%、17.7%であった。

血液/血漿中放射能濃度比は、10、30、100ng/mL の濃度でそれぞれ 0.60、0.59、0.62 であった。

(6) 血漿蛋白結合率<sup>28)</sup>

ヒトの血漿 (3例) での MAAA-1181a (10、30、100ng/mL) の血漿タンパク結合を、超遠心法により検討した (*in vitro*)。ヒト血漿タンパク結合率 (平均値) は、10、30、100ng/mL の濃度でそれぞれ 98.0%、97.4%、96.8%であった。

## 6. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

## トラスツズマブ デルクステカンの推定代謝経路

トラスツズマブ デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。

MAAA-1181a の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主として CYP3A によることが示された<sup>29)</sup> (*in vitro*)。

<動物データ (サル)><sup>30)</sup>

非絶食下の雄性カニクイザル (1例) に [<sup>14</sup>C] 標識トラスツズマブ デルクステカンを 6.4mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、血漿は投与 13 日後まで、尿及び糞は投与 6 日後まで採取した。トラスツズマブ デルクステカン由来の低分子性代謝物に相当するアセトニトリルで抽出される放射能の割合は、血漿全体の放射能の 1.1%未満であった。血漿中の放射性成分はほとんど高分子量の分画として沈殿し、MAAA-1181a の大部分は血漿中で抗体に結合していることが示唆された。尿中及び糞中で検出された唯一の異化生成物は MAAA-1181a であった。

<動物データ (ラット)><sup>30)</sup>

非絶食下の雄性ラット (3例) に <sup>14</sup>C-MAAA-1181a を 1mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、尿及び糞 (胆管カニューレ未挿入ラット)、胆汁 (胆管カニューレ挿入ラット) を投与 2 日後まで採取したところ、尿中、糞中、及び胆汁中の主な放射性成分は MAAA-1181a であった。

## ラットの尿中、糞中、及び胆汁中の代謝物

| 代謝物        | 投与後 2 日間の累積排泄率 (%) |      |                  |
|------------|--------------------|------|------------------|
|            | 尿                  | 糞    | 胆汁 <sup>a)</sup> |
| MAAA-1181a | 23.4               | 61.1 | 63.7             |

a) 胆汁は胆管カニューレ挿入ラットより回収

トラスツズマブ デルクステカンの血漿中安定性 (*in vitro*)

ヒト血漿及び 1%ウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.0~7.3) 中でトラスツズマブ デルクステカン (終濃度 10 及び 100µg/mL) を 37°C で 21 日間インキュベートしたところ、トラスツズマブ デルクステカンから遊離した MAAA-1181a の割合は、21 日の時点で、10 及び 100µg/mL の濃度でそれぞれ 2.1%、1.5%であった。

## (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

CYP 発現ミクロソームを用いた評価から CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 が MAAA-1181a の代謝に関与していることが示された。ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種特異的な阻害剤を用いた評価での各阻害率は、-1.3% (CYP1A2)、3.7% (CYP2B6)、16.3% (CYP2C8)、-2.9% (CYP2C9)、6.0% (CYP2C19)、8.9% (CYP2D6)、及び 94.9% (CYP3A4/5) であった。両試験結果及びヒト肝ミクロソームでの各 CYP 分子種の発現量の情報から、MAAA-1181a の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A であることが示された。

2) MAAA-1181a の CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A 活性に対する MAAA-1181a の阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値) は、プレインキュベーションの有無にかかわらず、いずれも 50µmol/L より高かったことから、50µmol/L の濃度まで可逆的及び時間依存的阻害作用はともに有さないことが示唆された。

3) MAAA-1181a の CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用 (*in vitro*)

ドナー3 例由来の初代培養新鮮ヒト肝細胞中で MAAA-1181a の CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用を検討したところ、MAAA-1181a は検討した最高濃度である 30 $\mu$ mol/L まで、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA 発現及び代謝活性に対する誘導作用を示さなかった。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## 7. 排 泄

## &lt;動物データ (サル) &gt;

非絶食下の雄性カニクイザル (1 例) に [ $^{14}$ C] 標識トラスツズマブ デルクステカン を 6.4mg/kg の投与量で単回静脈内投与したとき、投与 14 日後までに、投与した放射能の 86.0% (尿中排泄率 18.7%、糞中排泄率 67.3%) が体内から排泄された<sup>31)</sup>。

いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物は MAAA-1181a であった<sup>30)</sup>。

## &lt;動物データ (ラット) &gt;

非絶食下の雄性ラット (3 例) に  $^{14}$ C-MAAA-1181a を 1mg/kg の投与量で単回静脈内投与したとき、投与 7 日後までに、投与した放射能の 97.6% (尿中排泄率 27.2%、糞中排泄率 70.4%、呼気中排泄率 0.1%) が排泄された。また、胆管カニューレを施した非絶食下の雄性ラット (3 例) に  $^{14}$ C-MAAA-1181a を 1mg/kg の投与量で単回静脈内投与したとき、投与 2 日後までに、投与した放射能の 96.3% (胆汁中排泄率 71.6%、尿中排泄率 21.9%、糞中排泄率 2.7%) が排泄された<sup>31)</sup>。

いずれにおいても検出された主な放射性成分は MAAA-1181a であった<sup>30)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

(1) $^{14}$ C-MAAA-1181a の各種トランスポーターによる輸送試験 (*in vitro*)<sup>32)</sup>

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する  $^{14}$ C-MAAA-1181a の取り込みを、典型的阻害剤の存在下又は非存在下で、これらのトランスポーターの発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP を介する  $^{14}$ C-MAAA-1181a の経細胞輸送を、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP を介した  $^{14}$ C-MAAA-1181a の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で BSEP を発現した膜ベシクルを用いて評価した。

トランスポーター発現細胞を用いた輸送試験により、ミカエリス定数 (Michael's constant: Km) 及び最大反応速度は、OATP1B1 では 13.3 $\mu$ mol/L 及び 252 pmol/mg protein/min、MATE2-K では 19.0 $\mu$ mol/L 及び 240 pmol/mg protein/min であった。OATP1B3 については、取り込みクリアランスは 0.3 $\mu$ mol/L 以上の濃度で飽和する傾向を示したため、Km は本試験で用いた濃度より低いと考えられた。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、及び BSEP を介した輸送は認められなかった。さらに、Caco-2 細胞では  $^{14}$ C-MAAA-1181a の P-gp 及び BCRP を介した方向性輸送が認められた。

以上の結果より、MAAA-1181a は、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、及び BCRP の基質となることが示唆された。

(2)新鮮肝細胞を用いた  $^{14}$ C-MAAA-1181a の肝取り込みトランスポーターの同定 (*in vitro*)

ドナー3 例由来の新鮮ヒト肝細胞中で、 $^{14}$ C-MAAA-1181a (終濃度 1 $\mu$ mol/L) を OATP1B1/1B3 阻害剤 (リファンピシン) 存在下又は非存在下でインキュベートした後、取り込み固有クリアランス (intrinsic uptake clearance: CL<sub>uptake</sub>) を算出した。 $^{14}$ C-MAAA-1181a の肝細胞への取り込みは経時的に増加した。OATP 阻害

剤であるリファンピシン (150 $\mu$ mol/L) は  $^{14}$ C-MAAA-1181a の肝細胞取り込み量を減少させ、 $CL_{uptake}$  はリファンピシン非存在下に比べ 1/3.13~1/2.29 に減少した。

以上の結果より、MAAA-1181a の肝取り込みには OATP1B が関与すると考えられた。

### (3) $^{14}$ C-MAAA-1181a の各種トランスポーターによる輸送試験 (*in vitro*)<sup>33)</sup>

MRP1、MRP2、及び MRP3 を介した  $^{14}$ C-MAAA-1181a の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で、各 MRP の発現ベシクルを用いて評価した。 $^{14}$ C-MAAA-1181a の ATP 依存性輸送は MRP1 発現ベシクルで認められ、ベンズブロマロン (MRP1 阻害剤、150 $\mu$ mol/L) の添加により減少した。MRP2 及び MRP3 を介した  $^{14}$ C-MAAA-1181a の顕著な ATP 依存性輸送は認められなかった。

以上の結果より、MAAA-1181a は MRP1 の基質であるが、MRP2 又は MRP3 の基質ではないことが示された。

### (4)MAAA-1181a の各種トランスポーターに対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する典型的基質の取り込みに対する MAAA-1181a の阻害作用は、これらのタンパク質の発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP に対する MAAA-1181a の阻害作用は、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP に対する MAAA-1181a の阻害作用は、BSEP 発現ベシクルを用いて評価した。

MAAA-1181a は OAT1 及び OATP1B1 を阻害し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 12.7 及び 14.4 $\mu$ mol/L であった。一方、MAAA-1181a は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP を阻害しなかった ( $IC_{50}$  値 > 30 $\mu$ mol/L)。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

## 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 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。[9.1.1 参照]

## 解説：

- 1.1 本剤の使用にあたっては、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必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて本項を設定した。また、本剤の使用にあたっては、危険性として特に間質性肺疾患について十分説明した上で同意を得ることが重要である。
- 1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められており、死亡に至った症例も報告されているため、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。また、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認、SpO<sub>2</sub>検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を定期的実施することで、間質性肺疾患を早期発見し、本剤の投与中止等適切な処置が行われるよう、本項を設定した。本剤による間質性肺疾患に明確な好発時期はなく、治療期間を通じて発現する可能性があることから、投与初期だけでなく、投与期間中にわたり十分な経過観察を行うこと。
- 1.3 本剤投与の可否を判断するうえで、間質性肺疾患の合併又は既往がないことを確認することが重要であるため、投与開始前の胸部 CT 検査及び問診が必要と考え、本項を設定した。

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 解説：

2. 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対して過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。本剤の有効成分及び添加剤は「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6 等）、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。なお、胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシンとの取り違えに注意すること。

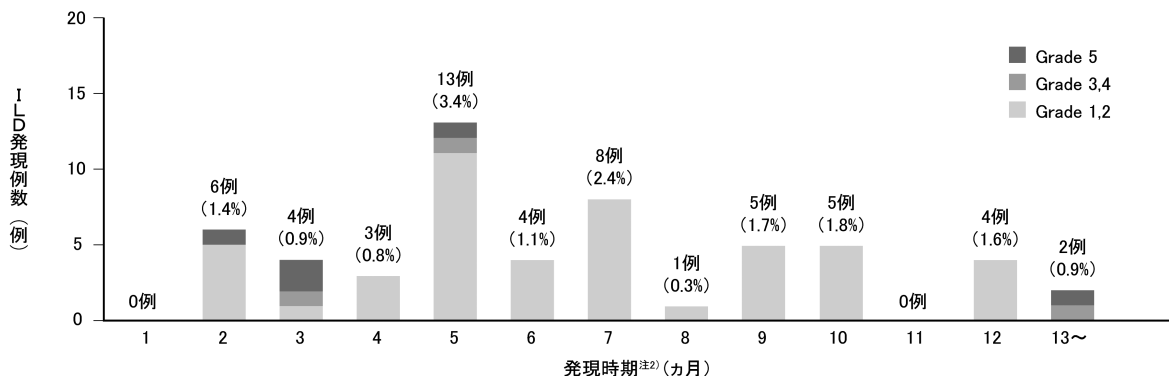
解説：

8.1 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患（ILD）が認められ、死亡に至った症例が報告された。早期発見、呼吸器疾患に精通した医師との連携による的確な診断、及び発現時の適切な処置が重要であり、これらを適切に実施するため設定した。なお、臨床試験においては、腫瘍評価のために本剤投与後 6 週間ごとに CT 検査又は MRI 検査を行うことと規定した。

※本剤による ILD に明確な好発時期はなく、治療期間を通じて発現する可能性がある。

U201 試験及び U302 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における発現時期（本剤投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間）は以下のとおりで、中央値は 167 日（範囲：33～632 日）であった。

投与期間ごとの ILD 発現例数<sup>注1)</sup>：U201 試験及び U302 試験



| 発現時期 (ヵ月)                | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13~ |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 投与継続数 (例) <sup>注3)</sup> | 441 | 437 | 423 | 400 | 388 | 356 | 331 | 306 | 295 | 276 | 256 | 248 | 229 |
| ILD 発現例数 (例)             | 0   | 6   | 4   | 3   | 13  | 4   | 8   | 1   | 5   | 5   | 0   | 4   | 2   |
| ILD 発現率 (%)              | 0   | 1.4 | 0.9 | 0.8 | 3.4 | 1.1 | 2.4 | 0.3 | 1.7 | 1.8 | 0   | 1.6 | 0.9 |

データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日（U201 試験）、2021 年 5 月 21 日（U302 試験）

注 1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

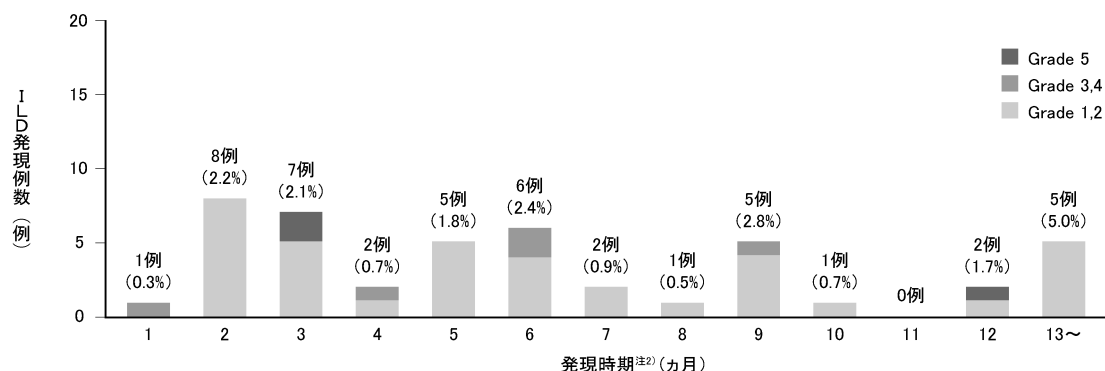
注 2) トラスツズマブ デルクステカン投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間

注 3) ILD 非発現患者は、治療期間の終了日（最終投与日+20 日の時点）で打ち切りとした。



U303 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 低発現の乳癌患者における発現時期（本剤投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間）は以下のとおりで、中央値は 129 日（範囲：26～710 日）であった。

#### 投与期間ごとの ILD 発現例数<sup>注1)</sup>：U303 試験



| 発現時期(ヵ月)                | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13~ |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 投与継続数(例) <sup>注3)</sup> | 371 | 357 | 327 | 294 | 283 | 250 | 222 | 195 | 180 | 148 | 128 | 119 | 100 |
| ILD発現例数(例)              | 1   | 8   | 7   | 2   | 5   | 6   | 2   | 1   | 5   | 1   | 0   | 2   | 5   |
| ILD発現率(%)               | 0.3 | 2.2 | 2.1 | 0.7 | 1.8 | 2.4 | 0.9 | 0.5 | 2.8 | 0.7 | 0   | 1.7 | 5.0 |

データカットオフ日：2022 年 1 月 11 日

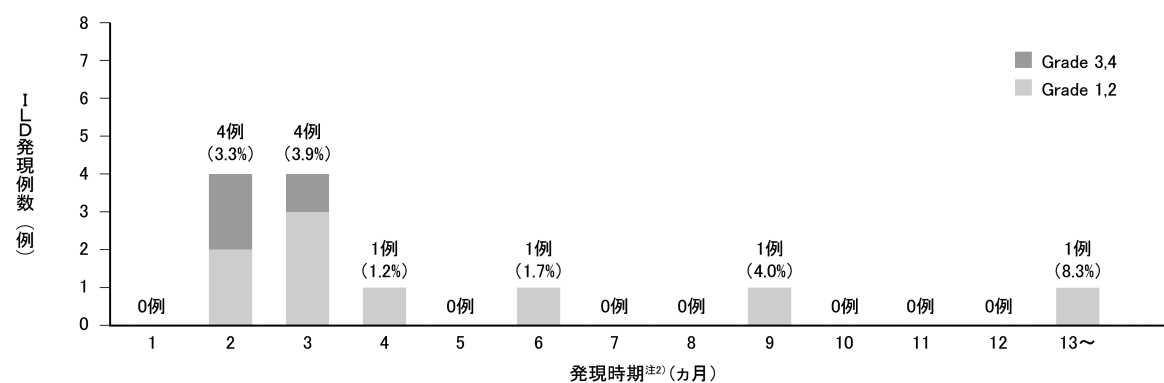
注 1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

注 2) トラスツズマブ デルクステカン投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間

注 3) ILD 非発現患者は、治療期間の終了日（最終投与日+20 日の時点）で打ち切りとした。

J202 試験で 6.4mg/kg を投与された胃癌患者における発現時期（本剤投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間）は以下のとおりで、中央値は 84.5 日（範囲：36～638 日）であった。

#### 投与期間ごとの ILD 発現例数<sup>注1)</sup>：J202 試験



| 発現時期(ヵ月)                | 1   | 2   | 3   | 4   | 5  | 6   | 7  | 8  | 9   | 10 | 11 | 12 | 13~ |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| 投与継続数(例) <sup>注3)</sup> | 125 | 120 | 102 | 83  | 74 | 60  | 45 | 33 | 25  | 21 | 15 | 14 | 12  |
| ILD発現例数(例)              | 0   | 4   | 4   | 1   | 0  | 1   | 0  | 0  | 1   | 0  | 0  | 0  | 1   |
| ILD発現率(%)               | 0   | 3.3 | 3.9 | 1.2 | 0  | 1.7 | 0  | 0  | 4.0 | 0  | 0  | 0  | 8.3 |

データカットオフ日：2019 年 11 月 8 日

注 1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

注 2) トラスツズマブ デルクステカン投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間

注 3) ILD 非発現患者は、治療期間の終了日（最終投与日+20 日の時点）で打ち切りとした。

8.2 本剤を用いた国内外の臨床試験及びトラスツズマブの臨床試験において、LVEF の低下が認められているため設定した。

8.3 本剤を用いた国内外の臨床試験において、骨髄抑制（好中球数減少、発熱性好中球減少症、白血球数減少、貧血、血小板数減少など）が認められているため設定した。

8.4 本剤はトラスツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシンと一般名が類似しており、薬剤を間違えて投与しないよう注意を促すため設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。 [1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF 低下を悪化させるおそれがある。 [7.2、8.2 参照]

##### 9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。 [7.2、8.2 参照]

- ・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- ・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- ・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- ・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
- ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

#### 解説：

9.1.1 本剤の投与により、間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性があること、臨床試験ではステロイド治療を要する間質性肺疾患の既往歴のある患者、間質性肺疾患を合併している又はその疑いのある患者を対象から除外していたことから設定した。これらの患者に投与する際には特に注意すること。

9.1.2 本剤投与前に LVEF が低下している患者は、本剤投与により悪化する可能性があることから設定した。なお、臨床試験では、ベースラインの LVEF が 50%未満の患者は除外した。

9.1.3 アントラサイクリン系薬剤を投与中又はその前治療歴のある患者は、心障害発現のリスクがより高まる可能性がある。また、一般的に、胸部への放射線照射により心筋細胞が障害を受ける可能性があり、このような場合、本剤投与による心障害発現のリスクが高まる可能性があると考えられるため設定した。臨床試験では、うっ血性心不全、重篤な不整脈、冠動脈疾患等の患者を除外していたため安全性が確立していない。このような患者では、本剤の投与により LVEF の低下、うっ血性心不全等の心障害の発現に注意が必要である。また、高血圧も一般的には心機能低下のリスクであり、心障害発現のリスクが高まる可能性が考えられるため設定した。

### (2)腎機能障害患者

設定されていない

### (3)肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するキャンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はキャンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者<sup>注)</sup>を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.4、16.5 参照]

注) NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

#### 解説：

9.3.1 本剤を構成するキャンプトテシン誘導体（MAAA-1181a）の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であり、肝機能障害は MAAA-1181a の血中濃度を上昇させる可能性がある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

## (4)生殖能を有する者

## 9.4 生殖能を有する者

## 9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

## 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [15.2.2 参照]

## 解説：

9.4 本剤あるいは MAAA-1181a のラット及びサルにおける毒性試験では、分裂の速い細胞（リンパ/造血器、消化管、又は精巣）に対する毒性作用が示された<sup>34)</sup>（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。また、トラスツズマブでは、妊婦に対する有害事象及び胎児・新生児への影響が報告されていること、さらに、本剤を構成する MAAA-1181a の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた<sup>35)</sup>ことから設定した（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。

以上より、MAAA-1181a 及びトラスツズマブの特性から、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤投与中及び投与終了後、一定期間は適切な避妊を行う必要があると考え、本項を設定した。本剤投与終了後の避妊期間として、妊娠する可能性のある女性は、最後の投与日から少なくとも 7 ヶ月間、パートナーが妊娠する可能性のある男性は、最後の投与日から少なくとも 4 ヶ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDA のガイダンス（Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations）を参考に算出した（男性：5×薬剤の半減期+3 ヶ月、女性：5×薬剤の半減期+6 ヶ月）。

## (5)妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

## 解説：

9.5 妊婦に関しては、臨床試験での使用例はなく、類薬の情報を考慮して本項を設定した。トラスツズマブでは、妊婦に対する有害事象及び胎児への影響が報告されていること、さらに、本剤を構成する MAAA-1181a の類薬であるイリノテカンの非臨床試験成績<sup>36,37)</sup>に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切と考え、本項を設定した。

## (6)授乳婦

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。

## 解説：

9.6 授乳婦に関しては、臨床試験での使用例はなく、類薬の情報を考慮して本項を設定した。本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、トラスツズマブ及び MAAA-1181a の類薬であるイリノテカンでは、動物実験で乳汁への移行が認められている<sup>38)</sup>。従って、本剤は乳汁へ移行する可能性があり、授乳を通した乳児へ曝露を避けるためにも、授乳婦に投与する場合は、授乳しないことが望ましい。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

解説：

11. 副作用発現率は、U201 試験及び U302 試験において本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者、U303 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 低発現の乳癌患者及び J202 試験において本剤 6.4mg/kg が投与された HER2 陽性の胃癌患者の併合成績に基づき記載した。各試験の CTCAE Grade は、ver 5.0 を用いた。なお、副作用発現時の本剤の休業、減量、投与中止基準は「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（10.6%）

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制（58.2%）

好中球数減少（39.1%）、貧血（31.2%）、白血球数減少（26.3%）、血小板数減少（24.7%）、リンパ球数減少（10.6%）、発熱性好中球減少症（1.3%）等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction（1.7%）

重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

解説：

11.1 特に注意が必要な副作用について、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

11.1.1 間質性肺疾患

臨床試験において重篤な有害事象又は Grade 3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。副作用発現率は、間質性肺疾患（ILD）独立判定委員会により本剤と関連のある ILD と判定された症例の割合を記載した。

ILD の Grade ごとの発現状況は以下のとおりである。

ILD の発現状況<sup>注1)</sup>：U201 試験及び U302 試験（HER2 陽性乳癌患者）

|            | 患者種別       | CTCAE Grade |          |         |                        |         | 計         |
|------------|------------|-------------|----------|---------|------------------------|---------|-----------|
|            |            | 1           | 2        | 3       | 4                      | 5       |           |
| U201<br>試験 | 全体 (N=184) | 3 (1.6)     | 8 (4.3)  | 0       | 1 (0.5) <sup>注2)</sup> | 3 (1.6) | 15 (8.2)  |
|            | 日本人 (N=30) | 3 (10.0)    | 4 (13.3) | 0       | 0                      | 0       | 7 (23.3)  |
| U302<br>試験 | 全体 (N=257) | 7 (2.7)     | 18 (7.0) | 2 (0.8) | 0                      | 0       | 27 (10.5) |
|            | 日本人 (N=36) | 4 (11.1)    | 4 (11.1) | 0       | 0                      | 0       | 8 (22.2)  |

n (%)

データカットオフ日：2019年3月21日（U201 試験）、2021年5月21日（U302 試験）

注1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

注2) U201 試験の1例は、呼吸不全の有害事象を発現し、その後死亡した。製造販売承認申請時点での ILD 独立判定委員会による呼吸不全の重症度判定は Grade 4 であったが、その後の再判定で Grade 5 に変更され、当該患者の死亡は ILD によるものと判定された。

ILD の発現状況<sup>注)</sup>：U303 試験（HER2 低発現乳癌患者）

| 患者種別       | CTCAE Grade |          |         |   |         | 計         |
|------------|-------------|----------|---------|---|---------|-----------|
|            | 1           | 2        | 3       | 4 | 5       |           |
| 全体 (N=371) | 13 (3.5)    | 24 (6.5) | 5 (1.3) | 0 | 3 (0.8) | 45 (12.1) |
| 日本人 (N=56) | 10 (17.9)   | 5 (8.9)  | 0       | 0 | 0       | 15 (26.8) |

n (%)

データカットオフ日：2022年1月11日

注) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

ILD の発現状況<sup>注)</sup>：J202 試験（HER2 陽性胃癌患者）

| 患者種別       | CTCAE Grade |         |         |         |   | 計         |
|------------|-------------|---------|---------|---------|---|-----------|
|            | 1           | 2       | 3       | 4       | 5 |           |
| 全体 (N=125) | 3 (2.4)     | 6 (4.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 12 (9.6)  |
| 日本人 (N=99) | 3 (3.0)     | 5 (5.1) | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 0 | 11 (11.1) |

n (%)

データカットオフ日：2019年11月8日

注) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

### 11.1.2 骨髄抑制

臨床試験において骨髄抑制の副作用が認められていることから設定した。骨髄抑制に関連する事象の発現状況は以下のとおりである。

骨髄抑制の発現状況：U201 試験及び U302 試験（HER2 陽性乳癌患者）、U303 試験（HER2 低発現乳癌患者）、J202 試験（HER2 陽性胃癌患者）

| 事象名 <sup>注)</sup> | U201 試験<br>(N=184) | U302 試験<br>(N=257) | U303 試験<br>(N=371) | J202 試験<br>(N=125) |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 骨髄抑制              | 83 (45.1)          | 148 (57.6)         | 214 (57.7)         | 100 (80.0)         |
| 好中球数減少            | 55 (29.9)          | 110 (42.8)         | 123 (33.2)         | 78 (62.4)          |
| 貧血                | 40 (21.7)          | 78 (30.4)          | 123 (33.2)         | 51 (40.8)          |
| 白血球数減少            | 36 (19.6)          | 77 (30.0)          | 86 (23.2)          | 47 (37.6)          |
| 血小板数減少            | 31 (16.8)          | 64 (24.9)          | 88 (23.7)          | 48 (38.4)          |
| リンパ球数減少           | 20 (10.9)          | 25 (9.7)           | 27 (7.3)           | 27 (21.6)          |
| 発熱性好中球減少症         | 3 (1.6)            | 2 (0.8)            | 1 (0.3)            | 6 (4.8)            |

n (%)

データカットオフ日：2019年3月21日（U201 試験）、2021年5月21日（U302 試験）、2022年1月11日（U303 試験）、2019年11月8日（J202 試験）

注）関連する事象名をグループ化した。

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

発熱性好中球減少症：グループ化なし（単一の基本語）

### 11.1.3 Infusion reaction

臨床試験において本剤と関連性の否定できない Infusion reaction の発現が認められ、Infusion reaction は重篤になりうることから設定した。

U201 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、Infusion reaction と考えられる事象が 184 例中 6 例（3.3%）に発現した。その内訳は、注入に伴う反応が 4 例（2.2%、いずれも Grade 2）、過敏症及び潮紅が各 1 例（0.5%、いずれも Grade 1）であった。

U302 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、Infusion reaction と考えられる事象が 257 例中 6 例（2.3%）に発現した。その内訳は、注入に伴う反応が 5 例（1.9%、Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 2 例）、過敏症が 1 例（0.4%、Grade 1）であった。

U303 試験で本剤 5.4mg/kg が投与された HER2 低発現の乳癌患者において、Infusion reaction と考えられる事象が 371 例中 2 例（0.5%）発現した。その内訳は、注射部位反応が 1 例（0.3%、Grade 1）、悪寒が 1 例（0.3%、Grade 1）であった。

J202 試験で本剤 6.4mg/kg を投与された HER2 陽性の胃癌患者において、Infusion reaction と考えられる事象が 125 例中 2 例（1.6%）に発現した。その内訳は、注入に伴う反応が 2 例（1.6%、Grade 1 と Grade 2 が各 1 例）であった。

データカットオフ日：2019年3月21日（U201 試験）、2021年5月21日（U302 試験）、2022年1月11日（U303 試験）、2019年11月8日（J202 試験）

## (2)その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                       |               |  |
|--------------|-----------------------|---------------|--|
|              | 30%以上                 | 10~30%未満      | 10%未満  |
| 皮膚           | 脱毛症（36.9%）            |               | 発疹、皮膚色素過剰、そう痒症   |
| 精神神経系        |                       |               | 頭痛、浮動性めまい、嗜眠   |
| 消化器          | 悪心（71.5%）、嘔吐（36.6%）   | 下痢、便秘、口内炎、腹痛  | 味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎                                   |
| 肝臓           |                       | AST 増加、ALT 増加 | 血中ビリルビン増加、血中 ALP 増加、γ-GTP 増加、肝機能異常、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇 |
| 呼吸器          |                       |               | 呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎                                       |
| 循環器          |                       |               | 心電図 QT 延長、駆出率減少、心不全                                    |
| その他          | 疲労（49.2%）、食欲減退（31.1%） | 体重減少          | 筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、末梢性浮腫、ドライアイ、脱水、霧視、血中クレアチニン増加       |

解説：

11.2 U201 試験、J202 試験、U302 試験及び U303 試験での成績に基づき設定した。

■副作用発現率<sup>注1)</sup>：U201試験（HER2陽性乳癌患者）

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>          | U201試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U201試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                    | 全グレード：<br>例数 (%)             | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)             | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 副作用発現被験者                           | 182 (98.9)                   | 77 (41.8)          | うつ病                       | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 感染症および寄生虫症                         | 22 (12.0)                    | 4 (2.2)            | 不眠症                       | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 蜂巣炎                                | 2 (1.1)                      | 2 (1.1)            | 神経系障害                     | 49 (26.6)                    | 1 (0.5)            |
| 膀胱炎                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 浮動性めまい                    | 9 (4.9)                      | 0 (0.0)            |
| 带状疱疹                               | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            | 味覚異常                      | 13 (7.1)                     | 0 (0.0)            |
| 下気道感染                              | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 頭痛                        | 19 (10.3)                    | 0 (0.0)            |
| 上咽頭炎                               | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 嗜眠                        | 3 (1.6)                      | 0 (0.0)            |
| 骨髄炎                                | 1 (0.5)                      | 1 (0.5)            | 末梢性ニューロパチー                | 7 (3.8)                      | 1 (0.5)            |
| 爪囲炎                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 錯感覚                       | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| 咽頭炎                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 嗅覚錯誤                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 肺炎                                 | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 末梢性感覚ニューロパチー              | 9 (4.9)                      | 0 (0.0)            |
| 膿疱性皮膚疹                             | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 多発ニューロパチー                 | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 敗血症                                | 1 (0.5)                      | 1 (0.5)            | 認知障害                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 副鼻腔炎                               | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 眼障害                       | 25 (13.6)                    | 1 (0.5)            |
| 上気道感染                              | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            | 白内障                       | 1 (0.5)                      | 1 (0.5)            |
| 創傷感染                               | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 角膜浮腫                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 肺感染                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 眼乾燥                       | 12 (6.5)                     | 1 (0.5)            |
| ヘルペス性皮膚炎                           | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 眼瞼浮腫                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 口腔ヘルペス                             | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 角膜炎                       | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| 急性巣状細菌性腎炎                          | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 流涙増加                      | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| カンジダ感染                             | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            | 視神経乳頭出血                   | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.5)                      | 1 (0.5)            | 羞明                        | 3 (1.6)                      | 0 (0.0)            |
| 悪性胸水                               | 1 (0.5)                      | 1 (0.5)            | 網膜出血                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 血液およびリンパ系障害                        | 59 (32.1)                    | 26 (14.1)          | 霧視                        | 3 (1.6)                      | 0 (0.0)            |
| 貧血                                 | 39 (21.2)                    | 10 (5.4)           | 視力障害                      | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| 発熱性好中球減少症                          | 3 (1.6)                      | 3 (1.6)            | 眼球乾燥症                     | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 白血球減少症                             | 4 (2.2)                      | 1 (0.5)            | 耳および迷路障害                  | 3 (1.6)                      | 0 (0.0)            |
| リンパ節症                              | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 耳鳴                        | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| リンパ球減少症                            | 8 (4.3)                      | 3 (1.6)            | 耳不快感                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 好中球減少症                             | 20 (10.9)                    | 13 (7.1)           | 心臓障害                      | 8 (4.3)                      | 0 (0.0)            |
| 血小板減少症                             | 8 (4.3)                      | 1 (0.5)            | 右脚ブロック                    | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 免疫系障害                              | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | うっ血性心不全                   | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 過敏症                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 僧帽弁閉鎖不全症                  | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 代謝および栄養障害                          | 62 (33.7)                    | 6 (3.3)            | 動悸                        | 3 (1.6)                      | 0 (0.0)            |
| 脱水                                 | 4 (2.2)                      | 2 (1.1)            | 上室性期外収縮                   | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 高血糖                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 頻脈                        | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 高カリウム血症                            | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 血管障害                      | 7 (3.8)                      | 1 (0.5)            |
| 高マグネシウム血症                          | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 毛細血管脆弱                    | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 低アルブミン血症                           | 4 (2.2)                      | 0 (0.0)            | 高血圧                       | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |
| 低カリウム血症                            | 9 (4.9)                      | 2 (1.1)            | 低血圧                       | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 低マグネシウム血症                          | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            | リンパ浮腫                     | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 低ナトリウム血症                           | 2 (1.1)                      | 1 (0.5)            | 末梢冷感                      | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 低リン酸血症                             | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | ほてり                       | 2 (1.1)                      | 1 (0.5)            |
| 細胞死                                | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            | 呼吸器、胸郭および縦隔障害             | 42 (22.8)                    | 2 (1.1)            |
| 食欲減退                               | 52 (28.3)                    | 2 (1.1)            | 胞隔炎                       | 1 (0.5)                      | 0 (0.0)            |
| 精神障害                               | 4 (2.2)                      | 0 (0.0)            | 咳嗽                        | 10 (5.4)                     | 0 (0.0)            |
| 不安                                 | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            | 呼吸困難                      | 11 (6.0)                     | 1 (0.5)            |
|                                    |                              |                    | 労作性呼吸困難                   | 2 (1.1)                      | 0 (0.0)            |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U201 試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U201 試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)              | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)              | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 鼻出血                       | 13 (7.1)                      | 0 (0.0)            | 皮膚病変                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 間質性肺疾患                    | 5 (2.7)                       | 0 (0.0)            | 爪破損                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 鼻閉                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 爪甲脱落症                     | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 鼻乾燥                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 睫毛眉毛脱落症                   | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 肺臓炎                       | 9 (4.9)                       | 1 (0.5)            | 色素沈着障害                    | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 気胸                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | <b>筋骨格系および結合組織障害</b>      | <b>20 (10.9)</b>              | <b>0 (0.0)</b>     |
| 呼吸不全                      | 1 (0.5)                       | 1 (0.5)            | 関節痛                       | 5 (2.7)                       | 0 (0.0)            |
| 口腔咽頭痛                     | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 背部痛                       | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            |
| <b>胃腸障害</b>               | <b>158 (85.9)</b>             | <b>21 (11.4)</b>   | 骨痛                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 腹部不快感                     | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 筋痙縮                       | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            |
| 腹部膨満                      | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            | 筋力低下                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 腹痛                        | 11 (6.0)                      | 0 (0.0)            | 筋肉痛                       | 8 (4.3)                       | 0 (0.0)            |
| 上腹部痛                      | 6 (3.3)                       | 0 (0.0)            | 四肢痛                       | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| アフタ性潰瘍                    | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 筋骨格硬直                     | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 便秘                        | 33 (17.9)                     | 0 (0.0)            | 脊椎痛                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 下痢                        | 40 (21.7)                     | 2 (1.1)            | <b>腎および尿路障害</b>           | <b>4 (2.2)</b>                | <b>0 (0.0)</b>     |
| 口内乾燥                      | 4 (2.2)                       | 0 (0.0)            | 着色尿                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 消化不良                      | 17 (9.2)                      | 0 (0.0)            | 尿意切迫                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 嚥下障害                      | 4 (2.2)                       | 1 (0.5)            | 頻尿                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 鼓腸                        | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            | 尿閉                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 胃食道逆流性疾患                  | 9 (4.9)                       | 0 (0.0)            | <b>生殖系および乳房障害</b>         | <b>3 (1.6)</b>                | <b>1 (0.5)</b>     |
| 消化器痛                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 乳房痛                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 歯肉痛                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 不規則月経                     | 2 (1.1)                       | 1 (0.5)            |
| 痔核                        | 1 (0.5)                       | 1 (0.5)            | <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>  | <b>114 (62.0)</b>             | <b>12 (6.5)</b>    |
| 口唇乾燥                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 無力症                       | 21 (11.4)                     | 2 (1.1)            |
| 口腔内潰瘍形成                   | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            | 悪寒                        | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            |
| 悪心                        | 140 (76.1)                    | 14 (7.6)           | 疲労                        | 81 (44.0)                     | 9 (4.9)            |
| 口腔内痛                      | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            | 冷感                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 流涎過多                      | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            | インフルエンザ様疾患                | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 歯の知覚過敏                    | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 倦怠感                       | 5 (2.7)                       | 0 (0.0)            |
| 口内炎                       | 22 (12.0)                     | 2 (1.1)            | 粘膜の炎症                     | 11 (6.0)                      | 0 (0.0)            |
| 嘔吐                        | 78 (42.4)                     | 6 (3.3)            | 浮腫                        | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| 舌色素沈着                     | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 末梢性浮腫                     | 5 (2.7)                       | 0 (0.0)            |
| 舌紅斑                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 疼痛                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| <b>肝胆道系障害</b>             | <b>1 (0.5)</b>                | <b>0 (0.0)</b>     | 発熱                        | 6 (3.3)                       | 0 (0.0)            |
| 肝毒性                       | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 乾燥症                       | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>        | <b>97 (52.7)</b>              | <b>1 (0.5)</b>     | 活動状態低下                    | 1 (0.5)                       | 1 (0.5)            |
| 脱毛症                       | 85 (46.2)                     | 1 (0.5)            | 末梢腫脹                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| ざ瘡様皮膚炎                    | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            | 温度変化不耐症                   | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 皮膚乾燥                      | 7 (3.8)                       | 0 (0.0)            | <b>臨床検査</b>               | <b>73 (39.7)</b>              | <b>28 (15.2)</b>   |
| 紅斑                        | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加        | 14 (7.6)                      | 1 (0.5)            |
| 男性型多毛症                    | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加     | 19 (10.3)                     | 1 (0.5)            |
| 爪の障害                      | 8 (4.3)                       | 0 (0.0)            | 血中ビリルビン増加                 | 8 (4.3)                       | 0 (0.0)            |
| 光線過敏性反応                   | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | 血中クレアチニン増加                | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| そう痒症                      | 3 (1.6)                       | 0 (0.0)            | 血中乳酸脱水素酵素増加               | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| 発疹                        | 7 (3.8)                       | 0 (0.0)            | 心電図 QT 延長                 | 7 (3.8)                       | 1 (0.5)            |
| 斑状丘疹状皮膚疹                  | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 2 (1.1)                       | 1 (0.5)            |
| 皮膚亀裂                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | ヘマトクリット減少                 | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| 皮膚色素過剰                    | 4 (2.2)                       | 0 (0.0)            | ヘモグロビン減少                  | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |



| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U201 試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U201 試験 5.4mg/kg 群<br>(N=184) |                    |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)              | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)              | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| リンパ球数減少                   | 13 (7.1)                      | 5 (2.7)            | トロポニン増加                   | 1 (0.5)                       | 1 (0.5)            |
| リンパ球数増加                   | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | トロポニンI増加                  | 3 (1.6)                       | 1 (0.5)            |
| 好中球数減少                    | 36 (19.6)                     | 18 (9.8)           | 血中アルカリホスファターゼ増加           | 4 (2.2)                       | 0 (0.0)            |
| 血小板数減少                    | 23 (12.5)                     | 5 (2.7)            | 肝機能検査値上昇                  | 2 (1.1)                       | 0 (0.0)            |
| 赤血球数減少                    | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            | <b>傷害、中毒および処置合併症</b>      | <b>6 (3.3)</b>                | <b>0 (0.0)</b>     |
| 体重減少                      | 8 (4.3)                       | 0 (0.0)            | 偶発的過量投与                   | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |
| 白血球数減少                    | 32 (17.4)                     | 8 (4.3)            | 注入に伴う反応                   | 4 (2.2)                       | 0 (0.0)            |
| 駆出率減少                     | 2 (1.1)                       | 1 (0.5)            | 歯牙破折                      | 1 (0.5)                       | 0 (0.0)            |

注1) 製造販売承認申請時点（データカットオフ日：2019年3月21日）の副作用発現率

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 20.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに基本語（PT）を記載した。

■副作用発現率<sup>注1)</sup>：U302試験（HER2陽性乳癌患者 5.4mg/kg 投与群）

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>          | U302試験 本剤群<br>(N=257) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302試験 本剤群<br>(N=257) |                    |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                    | 全グレード：<br>例数 (%)      | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)      | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 副作用発現被験者                           | 252 (98.1)            | 116 (45.1)         | 高尿酸血症                     | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            |
| 感染症および寄生虫症                         | 33 (12.8)             | 0 (0.0)            | 低アルブミン血症                  | 14 (5.4)              | 0 (0.0)            |
| 乳房膿瘍                               | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低カルシウム血症                  | 3 (1.2)               | 0 (0.0)            |
| 眼感染                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低クロール血症                   | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 真菌感染                               | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低血糖                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 胃腸炎                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低カリウム血症                   | 24 (9.3)              | 5 (1.9)            |
| 歯肉炎                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低マグネシウム血症                 | 4 (1.6)               | 0 (0.0)            |
| 带状疱疹                               | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低ナトリウム血症                  | 6 (2.3)               | 0 (0.0)            |
| インフルエンザ                            | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低リン酸血症                    | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            |
| 限局性感染                              | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 低蛋白血症                     | 4 (1.6)               | 0 (0.0)            |
| 上咽頭炎                               | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 乳酸アシドーシス                  | 1 (0.4)               | 1 (0.4)            |
| 口腔カンジダ症                            | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 細胞死                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 爪囲炎                                | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            | 栄養障害                      | 1 (0.4)               | 1 (0.4)            |
| 歯冠周囲炎                              | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 食欲減退                      | 67 (26.1)             | 3 (1.2)            |
| 肺炎                                 | 7 (2.7)               | 0 (0.0)            | 高アマラーゼ血症                  | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 膿疱性皮疹                              | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            | 高リパーゼ血症                   | 1 (0.4)               | 1 (0.4)            |
| 鼻炎                                 | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            | <b>精神障害</b>               | <b>15 (5.8)</b>       | <b>0 (0.0)</b>     |
| 気管気管支炎                             | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 不安                        | 5 (1.9)               | 0 (0.0)            |
| 上気道感染                              | 3 (1.2)               | 0 (0.0)            | 錯乱状態                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 尿路感染                               | 4 (1.6)               | 0 (0.0)            | うつ病                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 外陰部腫カンジダ症                          | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 不眠症                       | 8 (3.1)               | 0 (0.0)            |
| 口腔感染                               | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 反すう                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 爪感染                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 落ち着きのなさ                   | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| レプトトリアキア感染                         | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | <b>神経系障害</b>              | <b>73 (28.4)</b>      | <b>3 (1.2)</b>     |
| カンジダ感染                             | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 味覚消失                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            | 健忘                        | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 肝臓血管腫                              | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 無嗅覚                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 癌疼痛                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 浮動性めまい                    | 17 (6.6)              | 1 (0.4)            |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                 | <b>97 (37.7)</b>      | <b>32 (12.5)</b>   | 体位性めまい                    | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            |
| 貧血                                 | 77 (30.0)             | 15 (5.8)           | 味覚不全                      | 12 (4.7)              | 0 (0.0)            |
| 発熱性好中球減少症                          | 2 (0.8)               | 2 (0.8)            | てんかん                      | 1 (0.4)               | 1 (0.4)            |
| 白血球減少症                             | 22 (8.6)              | 2 (0.8)            | 頭痛                        | 23 (8.9)              | 0 (0.0)            |
| リンパ球減少症                            | 14 (5.4)              | 4 (1.6)            | 感覚鈍麻                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 好中球減少症                             | 40 (15.6)             | 12 (4.7)           | 嗜眠                        | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 血小板減少症                             | 13 (5.1)              | 1 (0.4)            | 不随意性筋収縮                   | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| <b>免疫系障害</b>                       | <b>1 (0.4)</b>        | <b>0 (0.0)</b>     | 神経痛                       | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            |
| 過敏症                                | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 末梢性ニューロパチー                | 9 (3.5)               | 1 (0.4)            |
| <b>内分泌障害</b>                       | <b>1 (0.4)</b>        | <b>0 (0.0)</b>     | 神経毒性                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 副腎機能不全                             | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 錯覚                        | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            |
| <b>代謝および栄養障害</b>                   | <b>99 (38.5)</b>      | <b>11 (4.3)</b>    | 末梢性感覚ニューロパチー              | 16 (6.2)              | 0 (0.0)            |
| 脱水                                 | 8 (3.1)               | 0 (0.0)            | 傾眠                        | 3 (1.2)               | 0 (0.0)            |
| 高カルシウム血症                           | 2 (0.8)               | 0 (0.0)            | 視野欠損                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 高クロール血症                            | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 認知障害                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 高カリウム血症                            | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 味覚障害                      | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 高マグネシウム血症                          | 3 (1.2)               | 0 (0.0)            | <b>眼障害</b>                | <b>16 (6.2)</b>       | <b>0 (0.0)</b>     |
| 高ナトリウム血症                           | 3 (1.2)               | 1 (0.4)            | 乱視                        | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
| 高リン酸塩血症                            | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            | 白内障                       | 1 (0.4)               | 0 (0.0)            |
|                                    |                       |                    | ドライアイ                     | 4 (1.6)               | 0 (0.0)            |

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 眼脂                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胃腸障害                      | 220 (85.6)             | 22 (8.6)           |
| 眼刺激                       | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 腹部不快感                     | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 眼痛                        | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 腹部膨満                      | 9 (3.5)                | 0 (0.0)            |
| 流涙増加                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 腹痛                        | 14 (5.4)               | 0 (0.0)            |
| 光視症                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 下腹部痛                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 網膜変性                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 上腹部痛                      | 19 (7.4)               | 1 (0.4)            |
| 霧視                        | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 口角口唇炎                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 結膜充血                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | アフタ性潰瘍                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 近視性網脈絡膜変性                 | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口唇炎                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 耳および迷路障害                  | 7 (2.7)                | 0 (0.0)            | 大腸炎                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 耳鳴                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 便秘                        | 58 (22.6)              | 0 (0.0)            |
| 回転性めまい                    | 4 (1.6)                | 0 (0.0)            | 下痢                        | 61 (23.7)              | 1 (0.4)            |
| 聴力低下                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口内乾燥                      | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            |
| 耳閉                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 十二指腸潰瘍                    | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |
| 心臓障害                      | 9 (3.5)                | 0 (0.0)            | 消化不良                      | 22 (8.6)               | 0 (0.0)            |
| 不整脈                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 鼓腸                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 第一度房室ブロック                 | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胃炎                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 左脚ブロック                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胃食道逆流性疾患                  | 9 (3.5)                | 0 (0.0)            |
| 動悸                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胃腸障害                      | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |
| 洞房ブロック                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 歯肉出血                      | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            |
| 洞性徐脈                      | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 痔核                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 洞性頻脈                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口唇乾燥                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 上室性頻脈                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口唇痛                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 心室性期外収縮                   | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 口唇腫脹                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 血管障害                      | 14 (5.4)               | 1 (0.4)            | 口腔内潰瘍形成                   | 8 (3.1)                | 0 (0.0)            |
| 血圧変動                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 悪心                        | 187 (72.8)             | 17 (6.6)           |
| 潮紅                        | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 嚥下痛                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 高血圧                       | 5 (1.9)                | 1 (0.4)            | 口腔内不快感                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 低血圧                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口腔内痛                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 起立性低血圧                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 歯周病                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 静脈瘤                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 肛門周囲痛                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| リンパ漏                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 直腸出血                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 深部静脈血栓症                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 流涎過多                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| ほてり                       | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 口内炎                       | 35 (13.6)              | 2 (0.8)            |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害             | 65 (25.3)              | 1 (0.4)            | 歯痛                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 咳嗽                        | 8 (3.1)                | 0 (0.0)            | 嘔吐                        | 113 (44.0)             | 4 (1.6)            |
| 咽喉乾燥                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 肛門出血                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 呼吸困難                      | 10 (3.9)               | 0 (0.0)            | 口腔知覚不全                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 鼻出血                       | 20 (7.8)               | 0 (0.0)            | 心窩部不快感                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 咯血                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 痔出血                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| しゃっくり                     | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 口腔粘膜びらん                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 間質性肺炎患                    | 11 (4.3)               | 0 (0.0)            | 非感染性歯肉炎                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 胸水                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 口内知覚過敏                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 肺臓炎                       | 18 (7.0)               | 1 (0.4)            | 肝胆道系障害                    | 15 (5.8)               | 1 (0.4)            |
| 湿性咳嗽                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胆汁うっ滞                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 肺塞栓症                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 肝機能異常                     | 6 (2.3)                | 0 (0.0)            |
| 鼻漏                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 肝炎                        | 4 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 器質性肺炎                     | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 高ビリルビン血症                  | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            |
| 口腔咽頭痛                     | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 肝胆道系疾患                    | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 皮膚および皮下組織障害               | 127 (49.4)             | 1 (0.4)            | 外陰腔乾燥                     | 4 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 脱毛症                       | 93 (36.2)              | 1 (0.4)            | 外陰腔そう痒症                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 水疱                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 外陰腔痛                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚炎                       | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 一般・全身障害および投与部位の状態         | 127 (49.4)             | 15 (5.8)           |
| ざ瘡様皮膚炎                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 無力症                       | 29 (11.3)              | 5 (1.9)            |
| アレルギー性皮膚炎                 | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 胸部不快感                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚乾燥                      | 7 (2.7)                | 0 (0.0)            | 胸痛                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 異汗性湿疹                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 悪寒                        | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            |
| 湿疹                        | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            | 疲労                        | 66 (25.7)              | 8 (3.1)            |
| 紅斑                        | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 歩行障害                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 爪変色                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 高体温症                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 爪の障害                      | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 倦怠感                       | 27 (10.5)              | 1 (0.4)            |
| 爪甲剥離症                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 粘膜の炎症                     | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群            | 4 (1.6)                | 0 (0.0)            | 末梢性浮腫                     | 6 (2.3)                | 1 (0.4)            |
| そう痒症                      | 15 (5.8)               | 0 (0.0)            | 疼痛                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 発疹                        | 8 (3.1)                | 0 (0.0)            | 発熱                        | 9 (3.5)                | 1 (0.4)            |
| 紅斑性皮疹                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 乾燥症                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 斑状丘疹状皮疹                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 腋窩痛                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚変色                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 末梢腫脹                      | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚色素過剰                    | 11 (4.3)               | 0 (0.0)            | 全身健康状態悪化                  | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |
| 蕁麻疹                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 臨床検査                      | 148 (57.6)             | 63 (24.5)          |
| 爪破損                       | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長        | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 爪毒性                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | アラニンアミノトランスフェラーゼ          | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 色素沈着障害                    | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加        | 50 (19.5)              | 4 (1.6)            |
| 皮膚腫瘍                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 爪床障害                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加     | 60 (23.3)              | 2 (0.8)            |
| 筋骨格系および結合組織障害             | 43 (16.7)              | 1 (0.4)            | 抱合ビリルビン増加                 | 4 (1.6)                | 1 (0.4)            |
| 関節痛                       | 7 (2.7)                | 0 (0.0)            | 血中アルブミン減少                 | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |
| 背部痛                       | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            | 血中アルカリホスファターゼ             | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 骨痛                        | 2 (0.8)                | 1 (0.4)            | 血中ビリルビン増加                 | 15 (5.8)               | 0 (0.0)            |
| 側腹部痛                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 血中非抱合ビリルビン増加              | 6 (2.3)                | 0 (0.0)            |
| 関節硬直                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 血中コレステロール増加               | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 筋痙縮                       | 9 (3.5)                | 0 (0.0)            | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加          | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 筋力低下                      | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 血中クレアチニン増加                | 8 (3.1)                | 0 (0.0)            |
| 筋骨格痛                      | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 血中乳酸脱水素酵素増加               | 14 (5.4)               | 0 (0.0)            |
| 筋肉痛                       | 17 (6.6)               | 0 (0.0)            | 血中マグネシウム減少                | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 骨壊死                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 血中カリウム減少                  | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |
| 四肢痛                       | 9 (3.5)                | 0 (0.0)            | 血圧上昇                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 腎および尿路障害                  | 8 (3.1)                | 1 (0.4)            | 血中ナトリウム増加                 | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 排尿困難                      | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 血中尿素増加                    | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 中毒性ネフロパシー                 | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 腎クレアチニン・クリアランス減少          | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 夜間頻尿                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 心電図QT延長                   | 9 (3.5)                | 1 (0.4)            |
| 頻尿                        | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 9 (3.5)                | 1 (0.4)            |
| 蛋白尿                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 糸球体濾過率減少                  | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 尿路痛                       | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | ヘモグロビン減少                  | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 腎機能障害                     | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            | リパーゼ増加                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 生殖系および乳房障害                | 7 (2.7)                | 0 (0.0)            | 肝機能検査異常                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 乳房痛                       | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | リンパ球数減少                   | 11 (4.3)               | 5 (1.9)            |
| 腔分泌物                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 単球数減少                     | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U302 試験 本剤群<br>(N=257) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 好中球数減少                    | 75 (29.2)              | 39 (15.2)          | 血小板数増加                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 血小板数減少                    | 52 (20.2)              | 17 (6.6)           | トランスアミナーゼ上昇               | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| プロトロンビン時間延長               | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | トロポニン I 増加                | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 赤血球数減少                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 血中アルカリホスファターゼ増加           | 25 (9.7)               | 1 (0.4)            |
| 体重減少                      | 33 (12.8)              | 2 (0.8)            | <b>傷害、中毒および処置合併症</b>      | <b>9 (3.5)</b>         | <b>1 (0.4)</b>     |
| 体重増加                      | 3 (1.2)                | 0 (0.0)            | 過量投与                      | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 白血球数減少                    | 57 (22.2)              | 15 (5.8)           | 脊椎圧迫骨折                    | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| 心電図異常T波                   | 2 (0.8)                | 0 (0.0)            | 注入に伴う反応                   | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            |
| 駆出率減少                     | 5 (1.9)                | 0 (0.0)            | 処置による頭痛                   | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加           | 1 (0.4)                | 0 (0.0)            | 放射線壊死                     | 1 (0.4)                | 1 (0.4)            |

注1) 乳癌に関する製造販売承認事項一部変更の承認申請時点（データカットオフ日：2021年5月21日）の副作用発現率

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに基本語（PT）を記載した。

■副作用発現率<sup>注1)</sup>：U303 試験（HER2 低発現乳癌患者）

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 副作用発現被験者                  | 357 (96.2)             | 154 (41.5)         | 低クロール血症                   | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 感染症および寄生虫症                | 33 (8.9)               | 7 (1.9)            | 低カリウム血症                   | 24 (6.5)               | 7 (1.9)            |
| 蜂巣炎                       | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 低マグネシウム血症                 | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            |
| 結膜炎                       | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 低ナトリウム血症                  | 8 (2.2)                | 1 (0.3)            |
| 膀胱炎                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 低リン血症                     | 3 (0.8)                | 1 (0.3)            |
| 毛包炎                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 低蛋白血症                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 歯肉炎                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 食欲減退                      | 106 (28.6)             | 9 (2.4)            |
| 帯状疱疹                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 精神障害                      | 13 (3.5)               | 1 (0.3)            |
| 上咽頭炎                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 不安                        | 3 (0.8)                | 1 (0.3)            |
| 口腔カンジダ症                   | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            | 錯乱状態                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 爪囲炎                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | うつ病                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 腹膜炎                       | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 不眠症                       | 7 (1.9)                | 0 (0.0)            |
| 肺炎                        | 8 (2.2)                | 4 (1.1)            | 易刺激性                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 膿疱性皮膚                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 神経系障害                     | 97 (26.1)              | 4 (1.1)            |
| 鼻炎                        | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 健忘                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 敗血症                       | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 浮動性めまい                    | 18 (4.9)               | 2 (0.5)            |
| 副鼻腔炎                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 異常感覚                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 上気道感染                     | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 味覚不全                      | 35 (9.4)               | 0 (0.0)            |
| 尿路感染                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 頭痛                        | 26 (7.0)               | 1 (0.3)            |
| 創傷感染                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 感覚鈍麻                      | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            |
| 細菌性肺炎                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 運動障害                      | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            |
| 爪床感染                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 神経痛                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 口腔ヘルペス                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 末梢性ニューロパチー                | 8 (2.2)                | 0 (0.0)            |
| 血液およびリンパ系障害               | 158 (42.6)             | 54 (14.6)          | 神経毒性                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 貧血                        | 120 (32.3)             | 30 (8.1)           | 錯感覚                       | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            |
| 播種性血管内凝固                  | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 末梢性感覚ニューロパチー              | 16 (4.3)               | 0 (0.0)            |
| 好酸球増加症                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 失神寸前の状態                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 発熱性好中球減少症                 | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 振戦                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 鉄欠乏性貧血                    | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 眼障害                       | 37 (10.0)              | 0 (0.0)            |
| 白血球減少症                    | 11 (3.0)               | 0 (0.0)            | 眼瞼炎                       | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| リンパ球減少症                   | 3 (0.8)                | 2 (0.5)            | 白内障                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 好中球減少症                    | 48 (12.9)              | 21 (5.7)           | 結膜出血                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 血小板減少症                    | 22 (5.9)               | 2 (0.5)            | 複視                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 内分泌障害                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | ドライアイ                     | 9 (2.4)                | 0 (0.0)            |
| 甲状腺機能低下症                  | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 眼痛                        | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 代謝および栄養障害                 | 144 (38.8)             | 18 (4.9)           | 角膜炎                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 悪液質                       | 2 (0.5)                | 2 (0.5)            | 流涙増加                      | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            |
| 脱水                        | 4 (1.1)                | 1 (0.3)            | 網膜色素上皮症                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 高カルシウム血症                  | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            | 霧視                        | 8 (2.2)                | 0 (0.0)            |
| 高クロール血症                   | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            | 視力低下                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 高血糖                       | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            | 視力障害                      | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            |
| 高カリウム血症                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 眼球乾燥症                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 高マグネシウム血症                 | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 眼そう痒症                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 高トリグリセリド血症                | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 水晶体障害                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 高尿酸血症                     | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 耳および迷路障害                  | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 低アルブミン血症                  | 27 (7.3)               | 0 (0.0)            | 乗物酔い                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 低カルシウム血症                  | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            | 耳鳴                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 回転性めまい                    | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            | 胃腸障害                      | 310 (83.6)             | 27 (7.3)           |
| <b>心臓障害</b>               | <b>19 (5.1)</b>        | <b>3 (0.8)</b>     | 腹部不快感                     | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            |
| 第一度房室ブロック                 | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 腹部膨満                      | 15 (4.0)               | 0 (0.0)            |
| 右脚ブロック                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 腹痛                        | 21 (5.7)               | 1 (0.3)            |
| 心不全                       | 2 (0.5)                | 1 (0.3)            | 上腹部痛                      | 23 (6.2)               | 0 (0.0)            |
| 心筋虚血                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 腹部硬直                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 動悸                        | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 口角口唇炎                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 心嚢液貯留                     | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | アフタ性潰瘍                    | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            |
| 洞性徐脈                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 腹水                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 洞性頻脈                      | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 虚血性大腸炎                    | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            |
| 上室性期外収縮                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 便秘                        | 79 (21.3)              | 0 (0.0)            |
| 三尖弁閉鎖不全症                  | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 下痢                        | 83 (22.4)              | 4 (1.1)            |
| 心室性期外収縮                   | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 口内乾燥                      | 22 (5.9)               | 0 (0.0)            |
| 左房拡大                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 消化不良                      | 22 (5.9)               | 0 (0.0)            |
| ストレス心筋症                   | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 嚥下障害                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| <b>血管障害</b>               | <b>14 (3.8)</b>        | <b>3 (0.8)</b>     | 腸炎                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 潮紅                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 鼓腸                        | 7 (1.9)                | 0 (0.0)            |
| 血腫                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 胃炎                        | 8 (2.2)                | 1 (0.3)            |
| 高血圧                       | 5 (1.3)                | 1 (0.3)            | 胃食道逆流性疾患                  | 19 (5.1)               | 0 (0.0)            |
| 低血圧                       | 4 (1.1)                | 1 (0.3)            | 歯肉出血                      | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| リンパ浮腫                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 歯肉腫脹                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 大動脈拡張                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 痔核                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| ほてり                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 胃酸過多                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 塞栓症                       | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 胃排出不全                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>      | <b>101 (27.2)</b>      | <b>9 (2.4)</b>     | 腸閉塞                       | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            |
| 咳嗽                        | 10 (2.7)               | 0 (0.0)            | メレナ                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 呼吸困難                      | 19 (5.1)               | 1 (0.3)            | 口腔内潰瘍形成                   | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 労作性呼吸困難                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 悪心                        | 271 (73.0)             | 17 (4.6)           |
| 鼻出血                       | 25 (6.7)               | 0 (0.0)            | 食道炎                       | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| しゃっくり                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 口腔内痛                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 間質性肺疾患                    | 21 (5.7)               | 2 (0.5)            | 直腸出血                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 喉頭痛                       | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | レッチング                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 鼻閉                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 口内炎                       | 38 (10.2)              | 1 (0.3)            |
| 鼻乾燥                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 歯痛                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 鼻潰瘍                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 上部消化管出血                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 咽頭出血                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 嘔吐                        | 126 (34.0)             | 5 (1.3)            |
| 胸水                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 口唇水疱                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 肺臓炎                       | 28 (7.5)               | 6 (1.6)            | 痔出血                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 湿性咳嗽                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 逆流性胃炎                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 呼吸性アルカローシス                | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 胃腸毒性                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 鼻漏                        | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 口腔障害                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 喘鳴                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 軟便                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 肺動脈拡張                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 非感染性歯肉炎                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 肺毒性                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 細菌叢異常                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 鼻部障害                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | <b>肝胆道系障害</b>             | <b>13 (3.5)</b>        | <b>3 (0.8)</b>     |
| 口腔咽頭痛                     | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            | 肝不全                       | 2 (0.5)                | 1 (0.3)            |
| 上気道咳症候群                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 肝機能異常                     | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            |
| 鼻そう痒症                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 肝毒性                       | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 肺陰影                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 高ビリルビン血症                  | 3 (0.8)                | 2 (0.5)            |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 門脈圧亢進症                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 腎機能障害                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 肝細胞融解                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 急性腎障害                     | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            |
| 肝損傷                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 生殖系および乳房障害                | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚および皮下組織障害               | 170 (45.8)             | 2 (0.5)            | 性交困難                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 脱毛症                       | 140 (37.7)             | 0 (0.0)            | 外陰腔不快感                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚乾燥                      | 11 (3.0)               | 0 (0.0)            | 外陰腔乾燥                     | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 湿疹                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 一般・全身障害および投与部位の状態         | 198 (53.4)             | 30 (8.1)           |
| 紅斑                        | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 無力症                       | 61 (16.4)              | 8 (2.2)            |
| 多汗症                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 胸部不快感                     | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 爪変色                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 胸痛                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 爪の障害                      | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            | 悪寒                        | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 寝汗                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 疲労                        | 96 (25.9)              | 17 (4.6)           |
| 爪甲剥離症                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 異常感                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群            | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 熱感                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| そう痒症                      | 5 (1.3)                | 1 (0.3)            | 高体温症                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 紫斑                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | インフルエンザ様疾患                | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 発疹                        | 14 (3.8)               | 0 (0.0)            | 注射部位反応                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 斑状丘疹状皮疹                   | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            | 倦怠感                       | 30 (8.1)               | 5 (1.3)            |
| 皮膚色素脱失                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 粘膜の炎症                     | 6 (1.6)                | 1 (0.3)            |
| 皮膚変色                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 浮腫                        | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚色素過剰                    | 5 (1.3)                | 0 (0.0)            | 末梢性浮腫                     | 8 (2.2)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚病変                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 疼痛                        | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 皮膚潰瘍                      | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            | 発熱                        | 14 (3.8)               | 0 (0.0)            |
| 毛細血管拡張症                   | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 乾燥症                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 蕁麻疹                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 活動状態低下                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 乾皮症                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 末梢腫脹                      | 3 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 睫毛眉毛脱落症                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 全身健康状態悪化                  | 1 (0.3)                | 1 (0.3)            |
| 紅色症                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 非心臓性胸痛                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 爪毒性                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 注入部位血管外漏出                 | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 色素沈着障害                    | 4 (1.1)                | 0 (0.0)            | 臨床検査                      | 212 (57.1)             | 73 (19.7)          |
| 筋骨格系および結合組織障害             | 44 (11.9)              | 1 (0.3)            | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加        | 57 (15.4)              | 3 (0.8)            |
| 関節痛                       | 8 (2.2)                | 0 (0.0)            | アミラーゼ増加                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 背部痛                       | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加     | 71 (19.1)              | 8 (2.2)            |
| 骨痛                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 抱合ビリルビン増加                 | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 側腹部痛                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 血中アルブミン減少                 | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 関節硬直                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 血中ビリルビン増加                 | 20 (5.4)               | 3 (0.8)            |
| 筋痙縮                       | 7 (1.9)                | 0 (0.0)            | 血中クレアチニン増加                | 7 (1.9)                | 1 (0.3)            |
| 筋力低下                      | 2 (0.5)                | 1 (0.3)            | 血中乳酸脱水素酵素増加               | 10 (2.7)               | 0 (0.0)            |
| 筋骨格痛                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 血中マグネシウム減少                | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 筋肉痛                       | 13 (3.5)               | 0 (0.0)            | 血中カリウム減少                  | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 四肢痛                       | 6 (1.6)                | 0 (0.0)            | 血圧上昇                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |
| 顎痛                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 血中甲状腺刺激ホルモン増加             | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 筋骨格系胸痛                    | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 血中尿素増加                    | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 筋骨格硬直                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 心電図 QT 延長                 | 9 (2.4)                | 4 (1.1)            |
| 腎および尿路障害                  | 8 (2.2)                | 1 (0.3)            | フィブリン D ダイマー増加            | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 排尿困難                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 15 (4.0)               | 2 (0.5)            |
| 血尿                        | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 顆粒球数減少                    | 2 (0.5)                | 1 (0.3)            |
| 腎障害                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | ヘモグロビン減少                  | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 尿路痛                       | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | リパーゼ増加                    | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            |



| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | U303 試験 本剤群<br>(N=371) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| リンパ球数減少                   | 24 (6.5)               | 14 (3.8)           | トロポニン T 増加                | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 好中球数減少                    | 79 (21.3)              | 30 (8.1)           | 血中アルカリホスファターゼ増加           | 22 (5.9)               | 1 (0.3)            |
| 血小板数減少                    | 67 (18.1)              | 17 (4.6)           | m-AST 増加                  | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 総蛋白減少                     | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | <b>傷害、中毒および処置合併症</b>      | <b>4 (1.1)</b>         | <b>0 (0.0)</b>     |
| 赤血球数減少                    | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 挫傷                        | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 体重減少                      | 46 (12.4)              | 1 (0.3)            | 消化管損傷                     | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 体重増加                      | 2 (0.5)                | 0 (0.0)            | 四肢損傷                      | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 白血球数減少                    | 77 (20.8)              | 24 (6.5)           | 処置による悪心                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 心電図異常 T 波                 | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            | 処置による嘔吐                   | 1 (0.3)                | 0 (0.0)            |
| 駆出率減少                     | 15 (4.0)               | 1 (0.3)            |                           |                        |                    |

注1) 乳癌に関する製造販売承認事項一部変更の承認申請時点（データカットオフ日：2022年1月11日）の副作用発現率

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 24.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに基本語（PT）を記載した。

■副作用発現率<sup>注1)</sup>：J202 試験（HER2 陽性胃癌患者）

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>          | J202 試験 本剤群<br>(N=125) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | J202 試験 本剤群<br>(N=125) |                    |
|------------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                                    | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 副作用発現被験者                           | 122 (97.6)             | 94 (75.2)          | 心臓障害                      | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            |
| 感染症および寄生虫症                         | 8 (6.4)                | 1 (0.8)            | 心筋症                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 肺炎                                 | 3 (2.4)                | 1 (0.8)            | 上室性期外収縮                   | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 毛包炎                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 心室性期外収縮                   | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 爪囲炎                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 血管障害                      | 3 (2.4)                | 2 (1.6)            |
| 咽頭炎                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 低血圧                       | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            |
| 鼻炎                                 | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | ほてり                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 尿路感染                               | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 塞栓症                       | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            |
| 肺感染                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 呼吸器、胸郭および縦隔障害             | 22 (17.6)              | 2 (1.6)            |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            | 肺臓炎                       | 8 (6.4)                | 1 (0.8)            |
| 腫瘍出血                               | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            | 間質性肺炎患                    | 5 (4.0)                | 1 (0.8)            |
| 血液およびリンパ系障害                        | 57 (45.6)              | 37 (29.6)          | しゃっくり                     | 4 (3.2)                | 0 (0.0)            |
| 貧血                                 | 50 (40.0)              | 31 (24.8)          | 咳嗽                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 発熱性好中球減少症                          | 6 (4.8)                | 6 (4.8)            | 呼吸困難                      | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 好中球減少症                             | 3 (2.4)                | 2 (1.6)            | 鼻出血                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 鉄欠乏性貧血                             | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 湿性咳嗽                      | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 白血球減少症                             | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            | 肺高血圧症                     | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 血小板減少症                             | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 口腔咽頭痛                     | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 代謝および栄養障害                          | 72 (57.6)              | 21 (16.8)          | 胃腸障害                      | 87 (69.6)              | 10 (8.0)           |
| 食欲減退                               | 66 (52.8)              | 18 (14.4)          | 悪心                        | 72 (57.6)              | 6 (4.8)            |
| 脱水                                 | 6 (4.8)                | 2 (1.6)            | 下痢                        | 31 (24.8)              | 3 (2.4)            |
| 低アルブミン血症                           | 6 (4.8)                | 0 (0.0)            | 嘔吐                        | 26 (20.8)              | 0 (0.0)            |
| 低カリウム血症                            | 4 (3.2)                | 2 (1.6)            | 便秘                        | 11 (8.8)               | 0 (0.0)            |
| 高尿酸血症                              | 2 (1.6)                | 1 (0.8)            | 口内炎                       | 10 (8.0)               | 2 (1.6)            |
| 高カルシウム血症                           | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 腹痛                        | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            |
| 低カルシウム血症                           | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 腹部膨満                      | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 低ナトリウム血症                           | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            | 腹水                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 低リン酸血症                             | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 大腸炎                       | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            |
| 血液量減少症                             | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 胃食道逆流性疾患                  | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 過小食                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 舌炎                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 精神障害                               | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | 痔核                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 譫妄                                 | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 流涎過多                      | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 不眠症                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 痔出血                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 神経系障害                              | 15 (12.0)              | 0 (0.0)            | 肝胆道系障害                    | 11 (8.8)               | 3 (2.4)            |
| 味覚異常                               | 8 (6.4)                | 0 (0.0)            | 肝機能異常                     | 9 (7.2)                | 3 (2.4)            |
| 頭痛                                 | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            | 肝障害                       | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 末梢性感覚ニューロパチー                       | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            | 皮膚および皮下組織障害               | 35 (28.0)              | 0 (0.0)            |
| 浮動性めまい                             | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | 脱毛症                       | 28 (22.4)              | 0 (0.0)            |
| 眼障害                                | 5 (4.0)                | 0 (0.0)            | 発疹                        | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            |
| 網膜滲出物                              | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | 皮膚乾燥                      | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 網膜出血                               | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | ざ瘡様皮膚炎                    | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 黄斑浮腫                               | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 多形紅斑                      | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 網膜剥離                               | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | そう痒症                      | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 網膜症                                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 斑状丘疹状皮疹                   | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 黄斑線維症                              | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 蕁麻疹                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 耳および迷路障害                           | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 爪甲脱落症                     | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 耳鳴                                 | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 筋骨格系および結合組織障害             | 4 (3.2)                | 0 (0.0)            |
|                                    |                        |                    | 関節痛                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |

| 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | J202 試験 本剤群<br>(N=125) |                    | 器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup> | J202 試験 本剤群<br>(N=125) |                    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |                           | 全グレード：<br>例数 (%)       | グレード3以上：<br>例数 (%) |
| 筋痙縮                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 血小板数減少                    | 47 (37.6)              | 14 (11.2)          |
| 筋肉痛                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 白血球数減少                    | 47 (37.6)              | 26 (20.8)          |
| 頸部痛                       | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | リンパ球数減少                   | 27 (21.6)              | 14 (11.2)          |
| 腎および尿路障害                  | 3 (2.4)                | 0 (0.0)            | 体重減少                      | 15 (12.0)              | 1 (0.8)            |
| 蛋白尿                       | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | 血中ビリルビン増加                 | 7 (5.6)                | 0 (0.0)            |
| 腎機能障害                     | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加     | 6 (4.8)                | 2 (1.6)            |
| 一般・全身障害および投与部位の状態         | 73 (58.4)              | 10 (8.0)           | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 4 (3.2)                | 0 (0.0)            |
| 倦怠感                       | 43 (34.4)              | 1 (0.8)            | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加        | 3 (2.4)                | 1 (0.8)            |
| 疲労                        | 24 (19.2)              | 8 (6.4)            | C-反応性蛋白増加                 | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 発熱                        | 11 (8.8)               | 0 (0.0)            | 心電図 QT 延長                 | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            |
| 末梢性浮腫                     | 7 (5.6)                | 0 (0.0)            | ヘモグロビン減少                  | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 浮腫                        | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            | 肝機能検査異常                   | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            |
| 無力症                       | 1 (0.8)                | 1 (0.8)            | トロポニン I 増加                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 粘膜の炎症                     | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | トロポニン T 増加                | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 疼痛                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 血中アルカリホスファターゼ増加           | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            |
| 腫脹                        | 1 (0.8)                | 0 (0.0)            | 傷害、中毒および処置合併症             | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 臨床検査                      | 93 (74.4)              | 74 (59.2)          | 注入に伴う反応                   | 2 (1.6)                | 0 (0.0)            |
| 好中球数減少                    | 76 (60.8)              | 61 (48.8)          |                           |                        |                    |

注1) 胃癌に関する製造販売承認事項一部変更の承認申請時点（データカットオフ日：2019年11月8日）の副作用発現率

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 20.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに基本語（PT）を記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μm のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

解説：

14.1、14.2.1～14.2.4 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき、設定した。

14.2.5 一般的に、抗悪性腫瘍剤では投与時に血管外漏出が発生した場合、皮膚刺激等が認められるため、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

解説：

15.1 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されていることを踏まえ設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験（ラット及びカニクイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性（ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少）が認められた<sup>34)</sup>。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている<sup>34)</sup>。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた<sup>35)</sup>。 [9.4.2 参照]

解説：

15.2.1 ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験で、精巣毒性が報告されている<sup>34)</sup>ことから設定した（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

15.2.2 本剤を構成する MAAA-1181a の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた<sup>35)</sup>ことから設定した（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

#### (2)安全性薬理試験（サル、*in vitro*）

テレメトリー送信機を装着した雄性カニクイザルにトラスツズマブ デルクステカン（30mg/kg, 78.8mg/kg、各群 n=4）を単回静脈内投与した結果、78.8mg/kg まで心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系への作用は認められなかった。

また、MAAA-1181a は、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene: hERG）導入チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた試験で、10µmol/L（約 5000ng/mL）まで hERG チャネル電流を阻害しなかった（*in vitro*）。

#### (3)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1)単回投与毒性試験（ラット、サル）

反復投与毒性試験で評価可能であるため、単回投与毒性試験は実施していない。

トラスツズマブ デルクステカンのラットの 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（0, 20, 60, 197mg/kg、3 週間に 1 回）では、初回投与の 8 日目以降に、皮膚の外傷又は痂皮が 20mg/kg の雌及び 60mg/kg 以上の雌雄で、疎毛あるいは脱毛が 197mg/kg の雌雄で認められた。また、197mg/kg の雌雄で初回投与の翌日に摂餌量の低下がみられ、投与 3 日目に体重減少が観察された。試験期間を通じて死亡又は瀕死例は認められず、ラットの単回投与における概略の致死量は 197mg/kg より大きいと判断した。

カニクイザルの 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（0, 10, 30, 78.8mg/kg、3 週間に 1 回）では、初回投与 8 日目から 78.8mg/kg で下痢がみられた。また、投与 2 日目から雌雄各 1 例で摂餌量の低下がみられ、その後、体重減少が観察された。カニクイザルの単回投与における概略の致死量は 78.8mg/kg より大きいと判断した。

#### (2)反復投与毒性試験（ラット、サル）<sup>34)</sup>

トラスツズマブ デルクステカンのラット（雌雄各 10 例/群、回復群雌雄各 5 例/群）6 週間間歇静脈内投与毒性（0, 20, 60, 197mg/kg、3 週間に 1 回）及び 9 週間回復性試験では、197mg/kg まで死亡及び瀕死例は認められなかった。トラスツズマブ デルクステカン投与による主な毒性は、20mg/kg 以上で消化管及び精巣毒性、60mg/kg 以上でリンパ/造血器毒性、腎毒性、皮膚毒性、及び切歯毒性であった。これらの変化は、精巣及び切歯の変化を除き、回復性を示した。いずれも瀕死あるいは死亡に至る重篤な変化ではないことから、ラットの 10%の動物に重篤な毒性が発現する用量（severely toxic dose in 10% of the animals: STD<sub>10</sub>）は 197mg/kg より大きいと判断した。

トラスツズマブ デルクステカンのカニクイザル（雌雄各 3 例/群、回復群雌雄各 2 例/群）6 週間間歇静脈内投与毒性（0, 10, 30, 78.8mg/kg、3 週間に 1 回）及び 6 週間回復性試験では、78.8mg/kg の雌 1 例が瀕死状態となった。瀕死例でみられた主な毒性は、消化管毒性、造血器毒性、皮膚毒性、及び腎毒性であった。体重及び摂餌量の減少、並びに骨髄毒性及び消化管毒性に起因した状態悪化により瀕死に至ったと考えられた。生存例の主な毒性は、10mg/kg 以上で消化管毒性、30mg/kg 以上で肺毒性、精巣毒性、及び皮膚毒性であった。また、78.8mg/kg で造血器毒性、腎毒性、及び心電図異常（PR 間隔の短縮及び QT 間隔の延長）が認め

## IX. 非臨床試験に関する項目

られた。肺毒性及び皮膚の色素沈着を除き、これらの所見は 6 週間の休薬期間後に回復傾向を示した。サル間歇静脈内投与毒性試験では、78.8mg/kg で瀕死、生存例で肺毒性（間質の炎症あるいは肺胞水腫等）が認められたことから、重篤な毒性が発現しない最大用量(highest non-severely toxic dose: HNSTD)は、30mg/kg と判断した。

トラスツズマブ デルクステカンのカニクイザル（雌雄各 4 例/群、回復群雌雄各 2 例/群）3 ヶ月間間歇静脈内投与毒性（0, 3, 10, 30mg/kg、3 週間に 1 回）及び 3 ヶ月間回復性試験では、骨髄、腎臓、消化管、精巣、皮膚、及び肺に対する毒性がみられた。投与に起因する重篤な毒性を示唆する所見はみられなかったことから、HNSTD は 30mg/kg と判断した。

### (3)遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）<sup>35)</sup>

MAAA-1181a について *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来細胞）を用いた染色体異常試験を、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いた骨髄小核試験を実施した。MAAA-1181a の *in vitro* 遺伝毒性試験では、細菌に対して遺伝子突然変異誘発性はみられなかったが、哺乳類培養細胞に対して染色体の構造異常を誘発した。ラット *in vivo* 骨髄小核試験では MAAA-1181a は小核を誘発すると判断された。

| 試験                 | 投与経路            | 試験系又は動物種/系統              | MAAA-1181a 濃度あるいは投与量  | 試験結果  |
|--------------------|-----------------|--------------------------|---|---|
| 細菌を用いた復帰突然変異試験     | <i>in vitro</i> | ネズミチフス菌の 4 菌株及び大腸菌の 1 菌株 | 5000µg/プレートまでの濃度<br>(S9 存在下又は非存在下)  | S9 の有無にかかわらず、全菌株において、いずれの濃度でも復帰変異コロニー数の増加は認められず、MAAA-1181a に遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。                                      |
| 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 | <i>in vitro</i> | チャイニーズハムスター肺由来細胞         | 0.05~0.4µg/mL<br>(6 時間、S9 非存在下)<br>0.05~1µg/mL<br>(6 時間、S9 存在下)<br>0.0125~0.2µg/mL<br>(24 時間、S9 非存在下) | MAAA-1181a による染色体の数的異常を示す細胞の増加は観察されなかったが、いずれの試験条件においても濃度依存的に染色体の構造異常を示す細胞の増加が観察されたため、MAAA-1181a は染色体の構造異常を誘発すると判断された。 |
| 骨髄小核試験<br>(単回投与)   | 静脈内投与           | SD ラット<br>(5 例/群)        | 0 (溶媒)、0.025、0.05、0.1、0.2mg/kg/日<br>溶媒：生理食塩水  | 小核保有幼若赤血球数は 0.05mg/kg/日以上で有意に増加したため、MAAA-1181a には小核誘発性があると判断された。  |

S9 : 9000g supernatant (9000g 上清)

### (4)がん原性試験

該当資料なし

### (5)生殖発生毒性試験（ラット、サル）

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、胚及び胎児発生に関する毒性試験は実施していない。

一般毒性試験では、トラスツズマブ デルクステカン投与により、分裂の速い細胞（リンパ/造血器、消化管、精巣）への毒性が認められた（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。さらに、MAAA-1181a は、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット *in vivo* 骨髄小核試験で遺伝毒性を示した（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。

### (6)局所刺激性試験（ラット、サル）

局所刺激性試験は実施していない。

ラット及びカニクイザルの間歇静脈内投与毒性試験で、肉眼的観察と病理組織学的検査によりトラスツズマ

ブ デルクステカンの注射部位での局所刺激性を評価した結果、それぞれの最高用量である 197mg/kg/3 週（ラット）及び 78.8mg/kg/3 週（カニクイザル）までトラスツズマブ デルクステカンに起因する刺激性変化は認められなかった（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

(7)その他の特殊毒性

光毒性試験（*in vitro*、ラット）

MAAA-1181a（0.195～25µg/mL）の光毒性について、Balb/c マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いて評価した結果、光毒性の潜在的リスクが示された。

有色ラット（雄 Iar:Long-Evans）を用いた MAAA-1181a の単回静脈内投与（0, 1, 3mg/kg）では、3mg/kg（最高用量）まで光毒性はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

48 箇月（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照  
（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2019年12月20日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年3月25日

承認番号：30200AMX00425

薬価基準収載年月日：2020年5月20日

販売開始年月日：2020年5月25日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020年9月25日

内容：「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」の効能又は効果の追加

「〈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。」の用法及び用量の追加

2022年11月24日

内容：「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）」の効能又は効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」へ変更



2023年3月27日

内容：「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果の追加

#### 10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11.再審査期間

初回承認時〔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）〕※  
8年（2020年3月25日～2028年3月24日）

※一部変更承認により「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」に変更  
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

初回承認時再審査期間の残余期間（2020年9月25日～2028年3月24日）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

初回承認時再審査期間の残余期間（2022年11月24日～2028年3月24日）

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

初回承認時再審査期間の残余期間（2023年3月27日～2028年3月24日）

#### 12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

#### 13.各種コード

| 販売名                 | HOT（13桁）番号    | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>（YJコード） | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------|---------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| エンハーツ点滴静注用<br>100mg | 1990713010101 | 4291452D1029          | 4291452D1029        | 629907101            |

#### 14.保険給付上の注意

##### (1)化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「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。」と記載されているので、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の治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書に記載すること。

##### (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

本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「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。」及び「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。」と記載されているので、一次治療及び二次治療の治療歴を有し、かつ、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を有する患者に投与することとし、一次治療及び二次治療で実施した化学療法を診療報酬明細書に記載すること。

##### (3)化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「HER2 低発現の定義について、「17.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。」と記載されているので、HER2 低発現を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

（令和5年3月27日付 保医発0327第6号）

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Nakada T, et al. : Chem Pharm Bull 2019;67(3):173-185 (PMID : 30827997)
- 2) Mitri Z, et al. : Chemother Res Pract 2012;2012:743193 (PMID : 23320171)
- 3) Stuart-Harris R, et al. : Breast 2019;44:153-159 (PMID : 30785024)
- 4) Santa-Maria CA, et al. : Oncology (Williston Park) 2016;30(2):148-155 (PMID : 26892151)
- 5) Giuliani S, et al. : Virchows Arch 2016;469(1):45-50 (PMID : 27097809)
- 6) Terashima M, et al. : Clin Cancer Res 2012;18(21):5992-6000 (PMID : 22977193)
- 7) Matsusaka S, et al. : Gastric Cancer 2016;19(3):839-851 (PMID : 26265390)
- 8) Seo KW, et al. : J Gastric Cancer 2017;17(1):52-62 (PMID : 28337363)
- 9) Son HS, et al. : J Gastric Cancer 2014;14(3):180-186 (PMID : 25328763)
- 10) Rüschoff J, et al. : Mod Pathol 2012;25(5):637-50 (PMID : 22222640)
- 11) Thuss-Patience PC, et al. : Lancet Oncol 2017;18(5):640-653 (PMID : 28343975)
- 12) Lee HE, et al. : Eur J Cancer 2013;49(6):1448-1457 (PMID : 23146959)
- 13) Pietrantonio F, et al. : Int J Cancer 2016;139(12):2859-2864 (PMID : 27578417)
- 14) Saeki H, et al. : Eur J Cancer 2018;105:41-49 (PMID : 30391779)
- 15) 社内資料 : 国際共同第 I 相試験 (DS8201-A-J101 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 16) 社内資料 : 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-U201 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.5)
- 17) 社内資料 : 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-J202 試験)
- 18) Shitara K, et al. : N Engl J Med 2020;382(25):2419-2430 (PMID : 32469182)
- 19) 社内資料 : 国際共同第 III 相試験 (DS8201-A-U302 試験) (2022 年 11 月 24 日承認、CTD2.7.6.1)
- 20) 社内資料 : 国際共同第 III 相試験 (DS8201-A-U303 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.1)
- 21) Modi S, et al. : N Engl J Med 2022;387(1):9-20 (PMID : 35665782)
- 22) Ogitani Y, et al. : Clin Cancer Res 2016;22(20):5097-5108 (PMID : 27026201)
- 23) 社内資料 : HER2 陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2)
- 24) 社内資料 : トポイソメラーゼ I 阻害活性 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2)
- 25) 社内資料 : 癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2)
- 26) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (DS8201-A-J102 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 27) 社内資料 : ヒト血球移行性試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 28) 社内資料 : ヒト血漿蛋白結合試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 29) 社内資料 : CYP 分子種同定試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 30) 社内資料 : *In vivo* 代謝プロファイル (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.5)
- 31) 社内資料 : 排泄試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.6)
- 32) 社内資料 : トランスポーターを介した輸送試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 33) 社内資料 : MRP を介した輸送試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 34) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.3)
- 35) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.4)
- 36) 板橋正文ほか : 基礎と臨床 1990;24(14):7275-7304
- 37) 板橋正文ほか : 基礎と臨床 1990;24(14):7324-7336
- 38) 伯水英夫ほか : 薬物動態 1991;6(2):165-167

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

トラスツズマブ デルクステカンは、2019年12月20日に「転移性の乳がんに対する治療として2つ以上の抗HER2療法を受けたHER2陽性の手術不能又は転移性乳がん」の適応で米国において迅速審査のもと最初に承認を取得した。現在、40ヵ国（又は地域）以上で承認を取得している。

主な承認又は販売国は以下の通りである。

米国、欧州連合（EU）、英国、スイス、カナダ、オーストラリア等

(2022年12月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

| 出典  | 記載内容   |
|---|--|
| 米国の添付文書<br>(ENHERTU—<br>fam-trastuzumab<br>deruxtecan-nxki<br>injection, powder,<br>lyophilized,<br>for solution,<br>Daiichi Sankyo, Inc.,<br>2022年11月) | <p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer</b></p> <p>ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in the metastatic setting, or</li> <li>• in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy.</li> </ul> <p><b>1.2 HER2-Low Metastatic Breast Cancer</b></p> <p>ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>].</p> <p><b>1.3 Unresectable or Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer</b></p> <p>ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy.</p> <p>This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.</p> <p><b>1.4 Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer</b></p> <p>ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Patient Selection</b></p> <p><u>Unresectable or Metastatic HER2-Low Breast Cancer</u></p> <p>Select patients for treatment of unresectable or metastatic HER2-low breast cancer with ENHERTU based on HER2 expression (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) [see</p> |

*Clinical Studies (14.2)*.

Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

Select patients for the treatment of unresectable or metastatic HER2-mutant NSCLC with ENHERTU based on the presence of activating HER2 (ERBB2) mutations in tumor or plasma specimens [see *Clinical Studies (14.3)*]. If no mutation is detected in a plasma specimen, test tumor tissue.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

Select patients with locally advanced or metastatic gastric cancer based on HER2 protein overexpression or HER2 gene amplification. Reassess HER2 status if it is feasible to obtain a new tumor specimen after prior trastuzumab-based therapy and before treatment with ENHERTU.

Additional Patient Selection Information

Information on FDA-approved tests for the detection of HER2 protein expression, HER2 gene amplification, and activating HER2 mutations is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

**2.2 Recommended Dosage and Schedules**

**Do not substitute ENHERTU for or with trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.**

Slow or interrupt the infusion rate if the patient develops infusion-related symptoms.

Permanently discontinue ENHERTU in case of severe infusion reactions.

Premedication

ENHERTU is moderately emetogenic [see *Adverse Reactions (6.1)*], which includes delayed nausea and/or vomiting. Administer prophylactic antiemetic medications per local institutional guidelines for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Recommended Dosage for Metastatic Breast Cancer

The recommended dosage of ENHERTU is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Recommended Dosage for Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

The recommended dosage of ENHERTU is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Recommended Dosage for Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The recommended dosage of ENHERTU is 6.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

**2.3 Dosage Modifications**

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of ENHERTU as described in Tables 1 and 2.

Do not re-escalate the ENHERTU dose after a dose reduction is made.

If a planned dose is delayed or missed, administer as soon as possible; do not wait until the next planned cycle. Adjust the schedule of administration to maintain a 3-week interval between doses. Administer the infusion at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

Table 1: Dosage Reduction Schedule

| Dose Reduction Schedule                | Breast Cancer and NSCLC | Gastric Cancer         |
|--|-------------------------|------------------------|
| Recommended starting dose              | 5.4 mg/kg               | 6.4 mg/kg              |
| First dose reduction                   | 4.4 mg/kg               | 5.4 mg/kg              |
| Second dose reduction                  | 3.2 mg/kg               | 4.4 mg/kg              |
| Requirement for further dose reduction | Discontinue treatment.  | Discontinue treatment. |

Table 2: Dosage Modifications for Adverse Reactions

| Adverse Reaction   | Severity  | Treatment Modification   |
|--|---|--|
| Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis<br><i>[see Warnings and Precautions (5.1)]</i> | Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)  | Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 0, then: <ul style="list-style-type: none"> <li>• if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose.</li> <li>• if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1).</li> <li>• consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.</li> </ul> |
|  | Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue ENHERTU.</li> <li>• Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.</li> </ul>  |
| Neutropenia<br><i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i>                                 | Grade 3 (less than $1.0$ to $0.5 \times 10^9/L$ )   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.</li> </ul>   |
|  | Grade 4 (less than $0.5 \times 10^9/L$ )  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less.</li> <li>• Reduce dose by one level (see Table 1).</li> </ul>  |
| Febrile Neutropenia<br><i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i>                         | Absolute neutrophil count of less than $1.0 \times 10^9/L$ and temperature greater than $38.3^\circ C$ or a sustained temperature of $38^\circ C$ or greater for more than one hour | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU until resolved.</li> <li>• Reduce dose by one level (see Table 1).</li> </ul>   |
| Thrombocytopenia<br><i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>                                   | Grade 3 (platelets less than $50$ to $25 \times 10^9/L$ )   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less, then maintain dose.</li> </ul>   |
|  | Grade 4 (platelets less than $25 \times 10^9/L$ )   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less.</li> <li>• Reduce dose by one level (see Table 1).</li> </ul>  |
| Left Ventricular Dysfunction<br><i>[see Warnings and Precautions (5.3)]</i>                | LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue treatment with ENHERTU.</li> </ul>   |
|  | LVEF 40% to 45%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue treatment with ENHERTU.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> </ul>   |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | And absolute decrease from baseline is 10% to 20%                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> <li>• If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue ENHERTU.</li> <li>• If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with ENHERTU at the same dose.</li> </ul> |
|  |  | LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20% | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt ENHERTU.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> <li>• If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue ENHERTU.</li> </ul>   |
|  |  | Symptomatic congestive heart failure (CHF)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue ENHERTU.</li> </ul>   |

Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI CTCAE v.5.0).

**2.4 Preparation and Administration**

In order to prevent medication errors, check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) and not trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.

Reconstitute and further dilute ENHERTU prior to intravenous infusion. Use appropriate aseptic technique.

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.

Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted ENHERTU solution required, and the number of vial(s) of ENHERTU needed [see *Dosage and Administration (2.2)*].
- Reconstitute each 100 mg vial by using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of Sterile Water for Injection, USP into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. **Do not shake.**
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The solution should be clear and colorless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discolored.
- If not used immediately, store the reconstituted ENHERTU vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours from the time of reconstitution, protected from light. **Do not freeze.**
- The product does not contain a preservative. Discard unused ENHERTU after 24 hours refrigerated.

Dilution

- Dilute the calculated volume of reconstituted ENHERTU in an intravenous

|  |  |
|--|--|
|  | <p>infusion bag containing <b>100 mL of 5% Dextrose Injection, USP</b>. DO NOT use Sodium Chloride Injection, USP. ENHERTU is compatible with an infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. <u>Do not shake</u>.</li> <li>• Cover the infusion bag to protect from light.</li> <li>• If not used immediately, store at room temperature for up to 4 hours including preparation and infusion, or in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours, protected from light. <u>Do not freeze</u>.</li> <li>• Discard any unused portion left in the vial.</li> </ul> <p><u>Administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2°C to 8°C [36°F to 46°F]), allow the solution to reach room temperature prior to administration. Cover the infusion bag to protect from light.</li> <li>• Administer ENHERTU as an intravenous infusion only with an infusion set made of polyolefin or polybutadiene.</li> <li>• Administer ENHERTU with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.</li> <li>• Do NOT administer as an intravenous push or bolus.</li> <li>• Cover the infusion bag to protect from light during administration.</li> <li>• Do not mix ENHERTU with other drugs or administer other drugs through the same intravenous line.</li> <li>• First infusion: Administer infusion over 90 minutes.</li> <li>• Subsequent infusions: Administer over 30 minutes if prior infusions were well tolerated.</li> </ul>                                     |
| <p>英国の SPC<br/>(Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion, Daiichi Sankyo UK Limited<br/>2022 年 9 月)</p> | <p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Enhertu should be prescribed by a physician and administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the use of anticancer medicinal products. In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.</p> <p>Enhertu should not be substituted with trastuzumab or trastuzumab emtansine.</p> <p>Patients treated with trastuzumab deruxtecan should have documented HER2-positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of <math>\geq 2.0</math> by <i>in situ</i> hybridization (ISH) or by fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH) assessed by a CE-marked <i>in vitro</i> diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions.</p> |

The infusion rate of Enhertu should be slowed or interrupted if the patient develops infusion-related symptoms. Enhertu should be permanently discontinued in case of severe infusion reactions.

#### Premedication

Enhertu is emetogenic (see section 4.8), which includes delayed nausea and/or vomiting. Prior to each dose of Enhertu, patients should be premedicated with a combination regimen of two or three medicinal products (e.g., dexamethasone with either a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and/or an NK1 receptor antagonist, as well as other medicinal products as indicated) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

#### Dose modifications

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of Enhertu per guidelines provided in Tables 1 and 2.

Enhertu dose should not be re-escalated after a dose reduction is made.

**Table 1: Dose reduction schedule**

| Dose reduction schedule<br>(Starting dose is 5.4 mg/kg) | Dose to be administered |
|---|-------------------------|
| First dose reduction                                    | 4.4 mg/kg               |
| Second dose reduction                                   | 3.2 mg/kg               |
| Requirement for further dose reduction                  | Discontinue treatment   |

**Table 2: Dose modifications for adverse reactions**

| Adverse reaction                            | Severity   | Treatment modification   |
|---|--|--|
| Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis | Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)           | Interrupt Enhertu until resolved to Grade 0, then: <ul style="list-style-type: none"> <li>• if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose.</li> <li>• if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1).</li> <li>• consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).</li> </ul> |
|   | Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue Enhertu.</li> <li>• Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).</li> </ul>  |
| Neutropenia                                 | Grade 3 (less than $1.0 \times 10^9/L$ )         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.</li> </ul>   |
|   | Grade 4 (less than $0.5 \times 10^9/L$ )         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less.</li> <li>• Reduce dose by one level (see Table 1).</li> </ul>  |



|   |  |  |
|---|--|--|
| Febrile neutropenia   | Absolute neutrophil count of less than $1.0 \times 10^9/L$ and temperature greater than $38.3^\circ C$ or a sustained temperature of $38^\circ C$ or greater for more than one hour.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt Enhertu until resolved.</li> <li>• Reduce dose by one level (see Table 1).</li> </ul>   |
| Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased                       | LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue treatment with Enhertu.</li> </ul>   |
|   | LVEF 40% to 45%  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue treatment with Enhertu.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> </ul>   |
|   | And absolute decrease from baseline is less than 10%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue treatment with Enhertu.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> </ul>   |
|   | And absolute decrease from baseline is 10% to 20%  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt Enhertu.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> <li>• If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue Enhertu.</li> <li>• If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with Enhertu at the same dose.</li> </ul> |
| LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20% | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupt Enhertu.</li> <li>• Repeat LVEF assessment within 3 weeks.</li> <li>• If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue Enhertu.</li> </ul> |  |
| Symptomatic congestive heart failure (CHF)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue Enhertu.</li> </ul>   |  |

Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

#### Delayed or missed dose

If a planned dose is delayed or missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next planned cycle. The schedule of administration should be adjusted to maintain a 3-week interval between doses. The infusion should be administered at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

#### Special populations

##### *Elderly*

No dose adjustment of Enhertu is required in patients aged 65 years or older. Limited data are available in patients  $\geq 75$  years of age.

##### *Renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild (creatinine clearance [CLcr]  $\geq 60$  and  $< 90$  mL/min) or moderate (CLcr  $\geq 30$  and  $< 60$  mL/min) renal

|  |  |
|--|--|
|  | <p>impairment (see section 5.2). The potential need for dose adjustment in patients with severe renal impairment cannot be determined due to insufficient data. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis leading to an increase in discontinuation of therapy has been observed in patients with moderate renal impairment. Patients with moderate or severe renal impairment should be monitored carefully for adverse reactions including ILD/pneumonitis (see section 4.4).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with total bilirubin <math>\leq</math> 1.5 times upper limit of normal (ULN), irrespective of aspartate transaminase (AST) value. The potential need for dose adjustment in patients with total bilirubin <math>&gt;</math> 1.5 times ULN, irrespective of AST value, cannot be determined due to insufficient data; therefore, these patients should be monitored carefully (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Enhertu in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Enhertu is for intravenous use. It must be reconstituted and diluted by a healthcare professional and administered as an intravenous infusion. Enhertu must not be administered as an intravenous push or bolus.</p> <p>For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p> |
|--|--|

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

|   |  |
|---|--|
| <p>4. 効能又は効果</p> <p>○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌</p> <p>○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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>5.1 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。</p> <p>5.2 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。</p> <p>〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>5.3 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、「17.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。 [17.1.3 参照]</p> <p>5.4 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。</p> <p>5.5 HER2 低発現の定義について、「17.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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：</p> <p><a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>[17.1.3 参照]</p> |  |
|---|--|

〈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〉

- 5.6 「17. 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。[17.1.4 参照]
- 5.7 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。
- 5.8 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。
- 5.9 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。

## 6. 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、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 5.4mg/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。

〈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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。  
[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

### 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、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 |
|--------|--|--------------------------------------|
| 通常投与量  | 5.4mg/kg   | 6.4mg/kg                             |
| 一次減量   | 4.4mg/kg   | 5.4mg/kg                             |
| 二次減量   | 3.2mg/kg   | 4.4mg/kg                             |
| 中止     | 3.2mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。                           | 4.4mg/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。   |

XII. 参考資料

|                   |                                    |   |  |
|-------------------|------------------------------------|---|--|
| 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 に準じる。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

|             | 分類  | 参考：分類の概要  |
|-------------|---|---|
| オーストラリア分類基準 | D<br>[ ENHERTU®<br>(trastuzumab<br>deruxtecan) powder for<br>injection, AstraZeneca<br>Pty Ltd, 2022 年 7 月] | Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details. |

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

| 出典   | 記載内容   |
|--|--|
| 米国の添付文書<br>(ENHERTU－<br>fam-trastuzumab<br>deruxtecan-nxki<br>injection, powder,<br>lyophilized,<br>for solution,<br>Daiichi Sankyo, Inc.,<br>2022 年 11 月) | <p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.4 Embryo-Fetal Toxicity</b></p> <p>Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells [see <i>Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. Advise patients of the potential risks to a fetus.</p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of ENHERTU. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months after the last dose of ENHERTU. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose of ENHERTU [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death (see <i>Data</i>). Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells [see <i>Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. Advise patients of the potential risks to a fetus.</p> <p>There are clinical considerations if ENHERTU is used in pregnant women, or if a patient becomes pregnant within 7 months after the last dose of</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>ENHERTU (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Monitor women who received ENHERTU during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports in pregnant women receiving a HER2-directed antibody, cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death have been reported. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received a HER2-directed antibody either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after use of a HER2-directed antibody was stopped.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no data regarding the presence of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiation of ENHERTU.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during</p> |
|--|---|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Based on findings in animal toxicity studies, ENHERTU may impair male reproductive function and fertility [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>  |
| <p>英国の SPC<br/>(Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion,<br/>Daiichi Sankyo UK Limited<br/>2022 年 9 月)</p> | <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u></p> <p>Pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiation of Enhertu.</p> <p>Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 7 months following the last dose.</p> <p>Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 4 months following the last dose.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no available data on the use of Enhertu in pregnant women. However, trastuzumab, a HER2 receptor antagonist, can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios in some cases manifested as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on findings in animals and its mechanism of action, the topoisomerase I inhibitor component of Enhertu, DXd, can be expected to cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3).</p> <p>Administration of Enhertu to pregnant women is not recommended, and patients should be informed of the potential risks to the foetus before they become pregnant. Women who become pregnant must immediately contact their doctor. If a woman becomes pregnant during treatment with Enhertu or within 7 months following the last dose of Enhertu, close monitoring is recommended.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is not known if trastuzumab deruxtecan is excreted in human milk. Human IgG is secreted in human milk, and the potential for absorption and serious adverse reactions to the infant is unknown. Therefore, women should not breast-feed during treatment with Enhertu or for 7 months after the last dose. A decision should be made to discontinue breast-feeding or to discontinue treatment taking into account the benefit of breast-feeding for the child and/or benefit of treatment with Enhertu for the mother.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No dedicated fertility studies have been conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from animal toxicity studies, Enhertu may impair male reproductive function and fertility. It is not known whether trastuzumab deruxtecan or its metabolites are found in seminal fluid. Before starting treatment, male patients should be advised to seek counselling on sperm storage. Male patients must not freeze or donate sperm throughout the treatment period, and for at least 4 months after the final dose of Enhertu.</p> |

## XII. 参考資料

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

|  |
|--|
| <p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9.4.1 妊娠可能な女性</b><br/>本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p> <p><b>9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性</b><br/>本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [15.2.2 参照]</p> <p><b>9.5 妊婦</b><br/>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b><br/>授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験 (カニクイザル) において、乳汁への移行が報告されている。</p> |
|--|

### 小児等に関する記載

| 出典   | 記載内容   |
|--|--|
| 米国の添付文書<br>(ENHERTU—<br>fam-trastuzumab<br>deruxtecan-nxki<br>injection, powder,<br>lyophilized,<br>for solution,<br>Daiichi Sankyo, Inc.,<br>2022 年 11 月) | <b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b><br><b>8.4 Pediatric Use</b><br>Safety and effectiveness of ENHERTU have not been established in pediatric patients.   |
| 英国の SPC<br>(Enhertu 100 mg<br>powder for<br>concentrate for solution<br>for infusion,<br>Daiichi Sankyo UK<br>Limited<br>2022 年 9 月)                       | <b>4. Clinical particulars</b><br><b>4.2 Posology and method of administration</b><br><u>Special populations</u><br><i>Paediatric population</i><br>The safety and efficacy of Enhertu in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available. |

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

|  |
|--|
| <p><b>9.7 小児等</b><br/>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> |
|--|



## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

該当しない

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「エンハーツ適正使用ガイド」
- ・患者向け資料：「エンハーツによる治療を受ける患者さんとご家族へ～間質性肺疾患について～」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)