審議結果報告書

令 和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　エンハーツ点滴静注用100 mg
［一　般　名］　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　第一三共株式会社
［申請年月日］　令和元年９月９日

［審 議 結 果］

令和２年２月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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。
2. 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。
3. 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。

審査報告書

令和 2 年 2 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

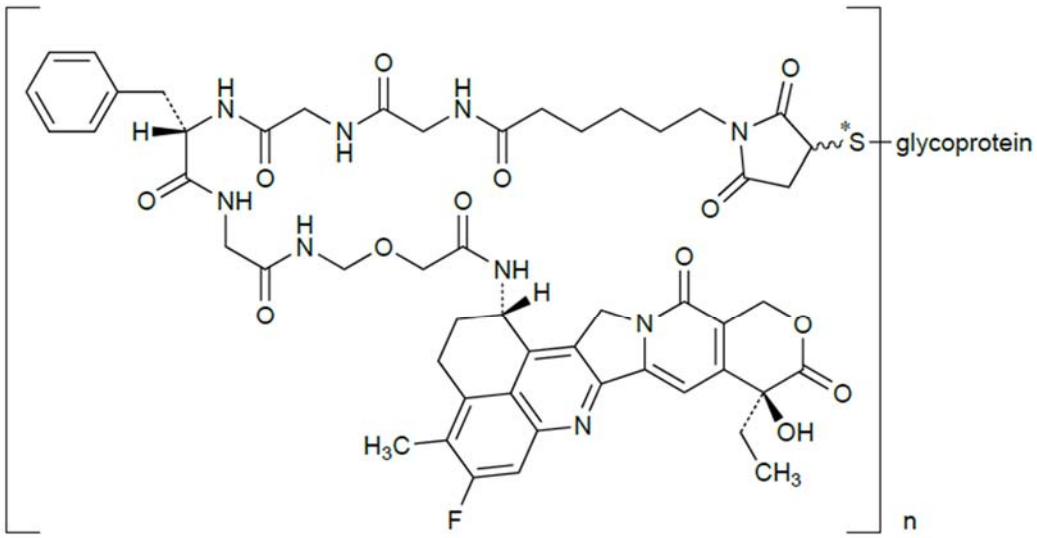
記

［販　売　名］　エンハーツ点滴静注用 100 mg
［一　般　名］　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
［申　請　者］　第一三共株式会社
［申請年月日］　令和元年 9 月 9 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg を含有する注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）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（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））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（分子量：約 148,000）である。
Trastuzumab Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 157,000) consisting of Deruxtecan((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of 8 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of

complementarity-determining regions derived from mouse anti-human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) monoclonal antibody and framework regions and constant regions from human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

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

アミノ酸配列：

L 鎖

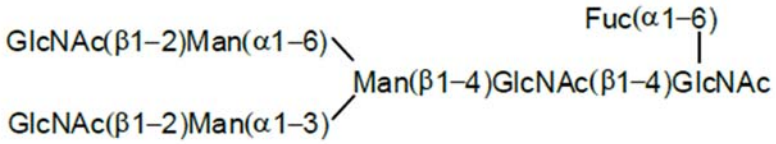
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
```

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
```

鎖内ジスルフィド結合：実線
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C223、H 鎖 C229－H 鎖 C229、H 鎖 C232－H 鎖 C232
部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1
薬物結合可能部位：L 鎖 C214、H 鎖 C223、H 鎖 C229、H 鎖 C232
糖鎖結合：H 鎖 N300
部分的プロセシング：H 鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$（タンパク部分）
分子量：約 157,000

［特 記 事 項］ 条件付き早期承認制度の適用対象（令和元年 12 月 2 日付け薬生薬審発 1202 第 2 号）
［審 査 担 当 部］ 新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患発現のリスク因子について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

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

［用法及び用量］

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

［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。
2. 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。
3. 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。

別　紙

審査報告（1）

令和 2 年 1 月 10 日

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

申請品目

［販　売　名］	エンハーツ点滴静注用 100 mg
［一　般　名］	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
［申　請　者］	第一三共株式会社
［申請年月日］	令和元年 9 月 9 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg を含有する注射剤
［申請時の効能・効果］	トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
［申請時の用法・用量］	通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 23
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 73
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 73

［略語等一覧］

別記のとおり。

1.　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1　申請品目の概要

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

1.2　開発の経緯等

申請者により、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象とした国際共同第 I 相試験（J101 試験）が 2015 年 9 月から実施された。その後、申請者により、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）が 2017 年 10 月から実施された。

米国では、U201 試験を主要な試験成績として 2019 年 8 月に承認申請が行われ、2019 年 12 月に「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認された。

なお、2019 年 12 月時点において、本薬は HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、J101 試験及び U201 試験への患者の組入れがそれぞれ 2015 年 9 月及び 2017 年 10 月から開始された。

今般、U201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている（令和元年 12 月 2 日付け薬生薬審発 1202 第 2 号）。

2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、HER2 に対するモノクローナル抗体である MAAL-9001 の鎖間ジスルフィド部位に、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカン誘導体である MAAA-1181a とペプチドリンカーからなる MAAA-1162a を結合した ADC である。なお、MAAL-9001 とトラスツズマブのアミノ酸配列は、MAAL-9001 では重鎖 C 末端のリシン残基が保持されていることを除いて、同一である。

2.1　原薬

[redacted] 及び [redacted] が原薬の重要中間体として管理されている。

2.1.1　MAAL-9001

2.1.1.1　細胞基材の調製及び管理

トラスツズマブのアミノ酸配列情報に基づき、MAAL-9001 の遺伝子発現構成体が構築された。当該構成体を CHO 細胞株に導入し、得られた細胞株から MAAL-9001 の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は[redacted]以下で保管される。MCB [redacted]、WCB [redacted]。

2.1.1.2　製造方法

MAAL-9001 の製造工程は、WCB 融解・拡大培養、前培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ウイルス不活化・[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、ウイルス除去ろ過及び最終ろ過・充填・試験・凍結・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted] ウイルス不活化・[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程とされている。

MAAL-9001 の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

MAAL-9001 の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するバイオバーデン試験、マイコプラズマ試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病ウイルス
[redacted] ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧15.96	≧10.24	≧12.38	≧16.71

2.1.1.4　製造工程の開発の経緯

MAAL-9001 の開発過程における製造方法の主な変更点は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等である（変更前及び変更後の製法をそれぞれ MAb Process-1 及び MAb Process-2（申請製法）とする）。臨床開発の初期（J101 試験（パート 2e 以外））には MAb

Process-1、その他の臨床試験には MAb Process-2 を用いた原薬を用いて製造された製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、一部の品質特性において類似性が確認されなかったが、ADC とした原薬における製法変更前後の同等性評価（2.1.3.2 参照）も踏まえて、MAAL-9001 の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.1.5　特性

2.1.1.5.1　構造及び特性

実施された MAAL-9001 の特性解析は、表 2 のとおりである。

表 2　MAAL-9001 の特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化、酸化、異性化、糖化）、ジスルフィド結合、[redacted]、二次構造、[redacted]、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷変異体、サイズ変異体、吸光係数
糖鎖構造	N 結合型糖鎖結合部位、[redacted]、N 結合型糖鎖プロファイル、O 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	HER2 結合活性
	FcγRⅢa、FcRn、C1q 結合活性
	細胞増殖抑制活性（*in vitro* 及び *in vivo*）
	ADCC 活性

生物学的性質については MAAL-9001 と原薬が比較評価されている（2.1.3.3.1 参照）。MAAL-9001 は HER2 への結合活性、細胞増殖抑制活性、ADCC 活性等が確認されている。

2.1.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、化合物A*　が目的物質関連物質とされた。また 不純物A*、不純物B*及び不純物C*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、MAAL-9001、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物D*　、不純物E*　　、不純物F*　、不純物G*　　、不純物H*　　、元素不純物及び抽出物/溶出物が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.1.6　管理

MAAL-9001 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]HPLC）、pH、[redacted]、純度試験（[redacted]HPLC、SE-HPLC、[redacted] 及び [redacted]）、エンドトキシン、微生物限度、HER2 結合活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.1.7　安定性

MAAL-9001 の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 3　MAAL-9001 の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	[redacted]℃	[redacted] カ月*2	[redacted]
加速試験	7	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	7	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	

*1：申請製法で製造されたロット、*2：3 ロットは [redacted] カ月まで実施、4 ロットは [redacted] カ月まで実施、[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted] における [redacted] の減少並びに [redacted] 及び [redacted] の増加、[redacted] における [redacted] の減少傾向及び [redacted] の増加傾向、[redacted] における [redacted] の減少傾向、[redacted] の増加、[redacted] [redacted] の増加傾向等が認められた。

以上より、MAAL-9001 の有効期間は [redacted] を用いて [redacted]℃で保存するとき、[redacted] カ月とされた。

2.1.2　MAAA-1162a

2.1.2.1　特性

ペプチドリンカー及びエキサテカン誘導体からなる MAAA-1162a は白色～淡黄白色の固体であり、性状、融点、吸湿性、溶解性及び結晶性について検討されている。

MAAA-1162a の化学構造は、元素分析、IR、NMR（^{1}H-及び ^{13}C-NMR）、単結晶 X 線構造解析[1)] 及び質量スペクトルにより確認されている。MAAA-1162a は、3 つの不斉中心を有し、単一の立体異性体からなる。

2.1.2.2　製造方法

MAAA-1162a は、以下の①～④を出発物質として合成される。

① [redacted]

② [redacted]

③ [redacted]

④ [redacted]

QbD の手法を利用し、CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

表 4　MAAA-1162a の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]

1) 立体化学を確認する目的で [redacted] 実施。

重要工程として、[redacted]の[redacted]工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、審査の過程で、中間体[redacted][2]、[redacted][3]、[redacted][4]及び[redacted]をそれぞれ合成する工程に工程管理項目及び工程管理値が設定された。

2.1.2.3　管理

MAAA-1162a の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、旋光度、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））及び定量法（LC）が設定されている。なお、確認試験（LC）は審査の過程で設定された。

2.1.2.4　安定性

MAAA-1162a の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。また、光安定性試験の結果、MAAA-1162a は光に[redacted]であった。

表 5　MAAA-1162a の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット（スケール）	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	1 ロット（実生産） 2 ロット（パイロット）	[redacted]℃	[redacted]%RH	[redacted]＋[redacted][5]	12 カ月
加速試験		[redacted]℃	[redacted]%RH		6 カ月

以上より、MAAA-1162a のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインを参考に、[redacted][5]及び[redacted]に入れ、これを[redacted]で包装し、[redacted]に入れ、[redacted]で保存するとき、[redacted]カ月とされた。なお、長期保存試験は、60 カ月まで継続予定である。

2.1.3　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）

2.1.3.1　製造方法

原薬の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び充填・試験・凍結・保管工程からなる。重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3.2　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B 及び C、並びに申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]等
- 製法 B から製法 C：[redacted]、[redacted]等

---

2) [redacted]

3) [redacted]

4) [redacted]

5) [redacted]

- 製法 C から申請製法：[redacted]等

J101 試験（パート 2e 以外）には製法 A、J101 試験（パート 2e）には製法 B、J102 試験、A104 試験、A103 試験及び U201 試験には製法 B と製法 C の製剤が用いられている。製法 A から製法 B への変更の際には、品質特性に関する同等性/同質性評価、臨床試験成績[6] 等により製法変更前後の原薬の同等性/同質性が評価されている。また、製法 B から製法 C 及び製法 C から申請製法への変更の際には、品質特性に関する同等性/同質性評価により、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

実施された原薬の特性解析は、表 6 のとおりである。

表 6 原薬の特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化、酸化、異性化、糖化）、ジスルフィド結合、[redacted]、薬物抗体比、[redacted]、二次構造、[redacted]、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷変異体、サイズ変異体
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	HER2 結合活性
	FcγRIIIa、FcRn、C1q 結合活性
	細胞増殖抑制活性（*in vitro* 及び *in vivo*）
	ADCC 活性、[redacted] 活性

生物学的性質に関する検討の結果は、以下のとおりであった。なお、抗体である MAAL-9001 についても同時に比較評価が行われた。

- ELISA 法により、MAAL-9001 及び原薬の HER2 に対する結合活性が確認された。
- [redacted] 法により、MAAL-9001 及び原薬の Fc 受容体（FcγRⅢa 及び FcRn）及び C1q への結合活性が確認された。
- [redacted]活性は、ヒト肺癌由来 [redacted] 細胞株、ヒト乳癌由来 [redacted] 細胞株、ヒト胃癌由来 [redacted] 細胞株及びヒト乳癌由来 [redacted] 細胞株を用いた測定により、MAAL-9001 では HER2 陽性の細胞株のうち [redacted] 細胞株及び [redacted] 細胞株において認められ、原薬では HER2 陽性のすべての細胞株に対して確認された。
- [redacted] 細胞株を標的細胞、[redacted]細胞又は[redacted] 細胞株をエフェクター細胞として用いた測定により、MAAL-9001 及び原薬の ADCC 活性が確認された。
- ヌードマウスに [redacted] 細胞株を移植して腫瘍抑制効果を確認した結果、原薬では MAAL-9001 よりも強い腫瘍縮小効果が認められた。
- [redacted] 及び [redacted] 細胞株を用いた測定において、原薬の [redacted] 活性は認められなかった。

[6] HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象として、本薬の PK 等を検討することを目的とした国際共同第 I 相試験（J101 試験）において、製法 A 及び B で製造された原薬を含む本薬の PK パラメータは概ね同程度であった（6.2.1.1 参照）。

2.1.3.3.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.3.3.1 における特性解析結果等に基づき、化合物B*　が目的物質関連物質とされた。また、不純物I*　及び不純物J*　が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.3.3.3　製造工程由来不純物

不純物K*、　不純物L*、不純物M*　不純物N*、不純物O*　不純物P*　不純物Q*　不純物R*　、不純物S*　、不純物T*　、不純物U*、不純物V*　及び不純物W*　の製造工程由来不純物（2.1.1.5.3 参照）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.3.4　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted] 及び[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（[redacted]、SE-HPLC、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、薬物抗体比、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（細胞増殖抑制活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.5　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7　原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	3	−20±5℃	[redacted] カ月*1	エチレン酢酸ビニル製バッグ
	申請製法	4		[redacted] カ月*2	
加速試験	製法 B	3	5±3℃	6 カ月	
	申請製法	2			
苛酷試験	製法 B	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	申請製法	2			
光安定性試験	製法 B	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m^2 以上、25℃		

*1：[redacted] カ月まで安定性試験継続中、*2：2 ロットは [redacted] カ月まで実施、2 ロットは [redacted] カ月まで実施、[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted]の[redacted]増加及び[redacted]の増加傾向、[redacted] における[redacted]の減少、[redacted]の増加及び[redacted]の増加傾向、[redacted] における[redacted]の減少、[redacted]の増加及び[redacted]の増加傾向、[redacted]における[redacted]の減少、[redacted]の増加等が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニル製バッグを一次容器とし、二次包装である[redacted]による遮光下、−25～−15℃で保存するとき、[redacted] カ月とされた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 褐色ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 107 mg（タンパク量）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 5 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 20 mg/mL）した際に本薬 100 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解・調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻締め、検査、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2、製法3*　及び申請製法とする）。

- 製法 1 から製法 2：充填量、[redacted]、[redacted]、製造スケールの変更。
- 製法 2 から 製法3*　：剤形、[redacted]、[redacted]、製造所、製造スケールの変更。
- 製法3*　から申請製法：製造所、製造スケールの変更。

J101 試験（パート 2e 以外）には製法 1 による製剤が、J101 試験（パート 2e）及び U201 試験（パート 1 及び 2）には製法 2 による製剤が、J102 試験、A103 試験及び U201 試験（パート 2）には 製法3*
による製剤が、それぞれ使用された。変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、いずれも変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び再溶解後）、確認試験（[redacted] 及び [redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（[redacted]、SE-HPLC、[redacted] 及び[redacted]）、薬物抗体比、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、生物活性（細胞増殖抑制活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 8 のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 8　製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3*1	5±3℃	24 カ月*3	フッ素樹脂ラミネートブチルゴム栓及び褐色ガラスバイアル
	2*2		18 カ月*4	
加速試験	3*1	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	2*2			
苛酷試験	3*1	40±2℃/75±5%RH	6 カ月*5	
	2*2			
光安定性試験	1*1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m^2 以上		

1：製法[redacted]で製造された原薬を用いて、製法3　製剤[redacted]*2：製法[redacted]又は製法[redacted]で製造された原薬を用いて、申請製法製剤、*3：製法3*　製剤 1 ロットは[redacted]カ月まで実施、[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*4：申請製法製剤ロットは[redacted]カ月又は[redacted]カ月までそれぞれ 1 ロット実施、[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*5：申請製法製剤 1 ロットは[redacted]カ月まで実施

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted]における[redacted]の増加傾向、[redacted]における[redacted]及び[redacted]の増加傾向、[redacted]の増加傾向等が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

申請者は、申請製法製剤の有効期間について、製法3*　製剤の 3 ロット 24 カ月の成績等に基づき設定する予定と説明している。

2.3　QbD

MAAL-9001、MAAA-1162a、原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、表 9 に示す CQA の特定等により、本薬の品質の管理戦略が構築された。なお、目的物質関連物質、目的物質由来不純物（2.1.1.5.2 及び 2.1.3.3.2 参照）、製造工程由来不純物（2.1.1.5.3 及び 2.1.3.3.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性については、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき特定された。

表 9　特定された CQA 一覧

MAAL-9001 の CQA	溶状・外観、pH、同一性、タンパク濃度、[redacted]、バイオバーデン、エンドトキシン、外来性ウイルス、マイコプラズマ、分子量変化体（高分子量種、単量体、低分子量種、断片体及び切断体）、[redacted]、工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA、[redacted]
MAAA-1162a の CQA	性状（外観）、確認試験、旋光度、類縁物質、含量、[redacted]
原薬の CQA	外観、同一性、浸透圧、pH、[redacted]、サイズ変異体、[redacted]不純物、[redacted]、エンドトキシン、バイオバーデン、タンパク濃度、[redacted]、HCP、宿主細胞由来 DNA、[redacted]、外来性ウイルス、マイコプラズマ、[redacted]
製剤の CQA	性状（外観）、確認試験、浸透圧、pH、再溶解時間、純度（[redacted]、サイズ変異体、[redacted]不純物）、[redacted]、製剤均一性、水分、エンドトキシン、無菌性、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク濃度、[redacted]

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。製剤については、さらに検討が必要な点として安定性試験成績を確認中であることから、製剤の品質に関する最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された本薬が用いられた。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　HER2 等のキナーゼに対する結合性（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト HER1（EGFR）、HER2、HER3 及び HER4（組換えタンパク）に対する本薬及び MAAL-9001 の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、HER2 に対する本薬及び MAAL-9001 の結合が認められた一方、EGFR、HER3 及び HER4 に対する本薬及び MAAL-9001 の結合は認められなかった。

ヒト、マウス、ラット及びカニクイザル HER2（組換えタンパク）に対する本薬及び MAAL-9001 の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、マウス及びラット HER2 に対する本薬及び MAAL-9001 の結合は認められず、ヒト及びカニクイザル HER2 に対する本薬及び MAAL-9001 の K_d 値は表 10 のとおりであった。

表 10　HER2 に対する本薬及び MAAL-9001 の結合性

動物種	K_d 値［95%CI］（ng/mL）	
	本薬	MAAL-9001
ヒト	7.33［6.64, 8.08］	7.84［7.13, 8.62］
カニクイザル	7.46［6.72, 8.29］	7.48［6.77, 8.25］

n＝3

3.1.2　DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1-4）

ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を用いて、本薬及び MAAA-1181a の DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用が、それぞれ CHK1 及びヒストン H2AX のリン酸化、並びに切断型 PARP の発現量を指標に検討された。その結果、本薬及び MAAA-1181a により、DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.3　AKT のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-5）

ヒト乳癌由来 SK-BR-3 細胞株を用いて、AKT のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値［95%CI］（n＝3）は、89.65［55.29, 145.36］ng/mL であった。

3.1.4　ADCC 活性（CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7）

3 例の健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、SK-BR-3 細胞株に対する本薬及び MAAL-9001 の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、本薬及び MAAL-9001 の EC_{50} 値は、表 11 のとおりであった。

表 11　本薬及び MAAL-9001 の ADCC 活性

	EC_{50} 値［95%CI］（ng/mL）	
	本薬	MAAL-9001
被験者 1	－	－
被験者 2	3.83［2.06, 7.13］	2.12［1.42, 3.17］
被験者 3	5.90［3.78, 9.23］	2.69［1.63, 4.44］

n＝3、－：算出できず

3.1.5　悪性腫瘍由来細胞株又は腫瘍組織片に対する増殖抑制作用

3.1.5.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1-2）

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及びMAAL-9001の増殖抑制作用が、生細胞由来のATP量を指標に検討された。その結果、本薬及びMAAL-9001のIC_{50}値は表12のとおりであった。

表12　各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及びMAAL-9001の増殖抑制作用

細胞株	由来	HER2発現*	IC_{50}値［95%CI］（ng/mL）	
			本薬	MAAL-9001
Calu-3	肺癌	陽性	9.29［6.81, 12.66］	＞10,000
NCI-N87	胃癌		25.36［21.79, 29.53］	204.20［46.79, 891.25］
KPL-4	乳癌		26.80［23.82, 30.14］	＞10,000
SK-BR-3			6.65［5.41, 8.17］	65.92［23.50, 184.96］
MDA-MB-468		陰性	＞10,000	＞10,000

n＝3、*：フローサイトメトリー法により検討された

3.1.5.2　*in vivo*

3.1.5.2.1　乳癌患者由来組織片又はヒト乳癌由来細胞株（CTD 4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14）

①HER2を発現する乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片[7]又は②HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片[8]を皮下移植したヌードマウス（10例/群）を用いて、本薬[9]、T-DM1及びMAAL-9002b[10]の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が150～300 mm^3に達した日の翌日を試験開始日（第0日目）とし、第0日目に本薬3若しくは10 mg/kg、T-DM1 10 mg/kg、又はMAAL-9002b 10 mg/kgが単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第21日目において、対照（溶媒[11]）群と比較して、すべての本薬群及びMAAL-9002b群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図1）。

---

[7] CTG-0708腫瘍組織片を移植したヌードマウスから腫瘍組織（3検体）を採取してIHC法により検討した結果、いずれの検体のIHCスコアも3＋であった。

[8] CTG-2308腫瘍組織片を移植したヌードマウスから腫瘍組織（3検体）を採取してIHC法により検討した結果、2検体のIHCスコアは0であり、1検体のIHCスコアは2＋であった。

[9] 製法B（2.1.3.2参照）で製造された本薬。

[10] 本薬と同様に、MAAL-9001、MAAA-1181a及びペプチドリンカーから構成され、DARが3.7のADC。

[11] 25 mmol/Lヒスチジン及び9%スクロース含有緩衝液（pH5.5）。

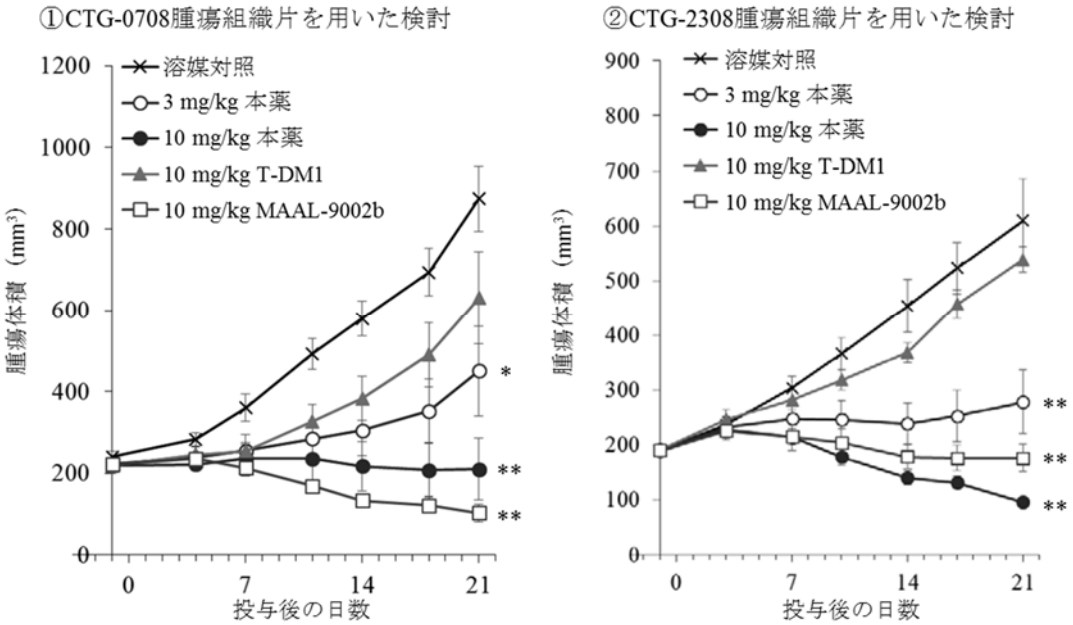


図 1　CTG-0708 又は CTG-2308 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n＝10、平均値±標準誤差、対照群に対して*：p＜0.05、**：p＜0.0001（Dunnett 検定）

HER2 を発現するヒト乳癌由来 JIMT-1 細胞株[12]を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、本薬[9]、T-DM1 及び MAAL-9002b の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 10 日後を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目に本薬 3 若しくは 10 mg/kg、T-DM1 10 mg/kg、又は MAAL-9002b 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照（溶媒[11]）群と比較して、すべての本薬群、T-DM1 群及び MAAL-9002b 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも p＜0.0001、Dunnett 検定）。

3.1.5.2.2　胃癌患者由来組織片又はヒト胃癌由来細胞株（CTD 4.2.1.1-13、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16）

HER2 を発現する胃癌由来 NIBIO G016 腫瘍組織片[13]を皮下移植したヌードマウス（8 例/群）を用いて、本薬[9]、T-DM1 及び MAAL-9002b の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 34 日後を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目に本薬 3 若しくは 10 mg/kg、T-DM1 10 mg/kg、又は MAAL-9002b 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照（溶媒[11]）群と比較して、本薬 3 及び 10 mg/kg 群、並びに MAAL-9002b 10 mg/kg 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも p＜0.0001、Dunnett 検定）。

①HER2 を発現する NCI-N87 細胞株[14]、②HER2 の発現が検出されないヒト胃癌由来 MKN45 細胞株[15]、又は③NCI-N87 細胞株及び MKN45 細胞株を混合して皮下移植したヌードマウス（8 例/群）を用いて、本薬[9]及び T-DM1 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150～250 mm^3 に達した日を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目に本薬又は T-DM1 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目において、対照（溶媒[11]）群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作

[12] フローサイトメトリー法により、HER2 発現が検討された（Cancer Cell 2016; 29: 117-29 等）。
[13] IHC 法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法により、HER2 発現が検討された（Clin Cancer Res 2016; 22: 5097-108）。
[14] NCI-N87 細胞株を移植したヌードマウスから腫瘍組織（3 検体）を採取して IHC 法により検討した結果、いずれの検体の IHC スコアも 3＋であった。
[15] MKN45 細胞株を移植したヌードマウスから腫瘍組織（3 検体）を採取して IHC 法により検討した結果、いずれの検体の IHC スコアも 0 であった。

用が認められた投与群は、①NCI-N87 細胞株のみを皮下移植した検討における本薬群及び T-DM1 群、並びに③NCI-N87 細胞株及び MKN45 細胞株を混合して皮下移植した検討における本薬群であった（いずれも p＜0.0001、Dunnett 検定）。

申請者は、上記③の結果について、本薬が HER2 を発現する腫瘍細胞に取り込まれた後、遊離した MAAA-1181a が HER2 の発現が検出されない腫瘍細胞に作用することで、本薬が腫瘍増殖抑制作用を示した可能性がある旨を説明している。

3.2　安全性薬理試験

3.2.1　hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MAAA-1181a 1、3 及び 10 μmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（n＝5）は、それぞれ－4.24±2.59、0.42±2.95 及び－0.74±4.18%（平均値±標準偏差）であった。

3.2.2　中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

カニクイザル（4 例）に本薬 30 又は 78.8 mg/kg が単回静脈内投与され、血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血液ガス、体温、神経行動学的機能、一般状態等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 78.8 mg/kg 群において、嘔吐等が認められた。

申請者は、上記の結果に加えて、臨床試験においても嘔吐が認められていること（7.R.3.1 参照）から、当該所見について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である旨を説明している。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び HER2 陽性の乳癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、HER2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である MAAL-9001 とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカン誘導体である MAAA-1181a をペプチドリンカーにより結合させた ADC である。また、本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し（3.1.1 参照）、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a（薬物部分）が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと（3.1.2 参照）等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。

上記の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、HER2 陽性の乳癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、HER2 を発現するヒト乳癌由来細胞株又は乳癌患者由来組織片を皮下移植したヌードマウスを用いた検討で腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.2.1 参照）。
- T-DM1 抵抗性[16] の NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた検討において、本薬が腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されていること（Int J Cancer 2017; 141: 1682-9）。

[16] NCI-N87 細胞株に対して、T-DM1 を最大 4 μg/mL まで漸増しながら添加することにより、T-DM1 による増殖抑制作用が認められなくなった NCI-N87 細胞株。

また、申請者は、本薬と HER2 陽性の乳癌に係る効能・効果で既に本邦において承認されている、ADC である T-DM1 との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及び T-DM1 は、いずれも腫瘍細胞の細胞膜上の HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後に遊離した薬物部分が細胞傷害作用を示す。

一方、T-DM1 と比較して、本薬は、①DAR が大きい（Pharmacol Ther 2018; 181: 126-42）、②遊離した薬物部分の細胞膜透過性が高い（Cancer Sci 2016; 107: 1039-46）等の差異を有する。当該差異により、HER2 低発現の乳癌患者由来組織片を移植したヌードマウスを用いた検討（3.1.5.2.1 参照）、HER2 の発現が検出されないヒト悪性腫瘍由来細胞株と HER2 を発現する当該細胞株を混合して移植したヌードマウスを用いた検討（3.1.5.2.2 参照）等において、T-DM1 と異なり、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示した可能性がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された本薬が用いられた。動物における本薬の PK は、ラット、サル等において検討された。また、本薬又は本薬の構成成分である MAAA-1181a の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

なお、本項では、「MAAL-9001」は本薬の中間体である抗 HER2 抗体のトラスツズマブであり、薬物部分（MAAA-1181a）と結合しているトラスツズマブ及び MAAA-1181a と結合していないトラスツズマブを纏めて「総 MAAL-9001」とし、また、「MAAA-1181a」は本薬から遊離した薬物（エキサテカン誘導体）であり、抗体部分（MAAL-9001）と結合していない MAAA-1181a を「非結合 MAAA-1181a」と記載する。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

ラット及びサル血漿中の本薬の定量は、固相化した[redacted]、[redacted]標識した[redacted]及び[redacted]標識した[redacted]を用いたリガンド結合法により行われた。

4.1.2 総 MAAL-9001 の測定法

ラット及びサル血漿中の総 MAAL-9001 の定量は、固相化した[redacted]、[redacted]標識した[redacted]及び[redacted]標識した[redacted]を用いたリガンド結合法により行われた。

4.1.3 非結合 MAAA-1181a の測定法

ラット及びサル血漿中の非結合 MAAA-1181a の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

4.1.4　抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定法

ラット及びサル血漿中の抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の検出は、固相化した[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いたブリッジング ECL 法により行われた。

4.2　吸収

4.2.1　単回投与

雄性サルに本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表 13）。本薬及び総 MAAL-9001 の AUC_{inf} は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、HER2 への結合を介した本薬及び MAAL-9001 の抗原依存的な消失が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。なお、各測定時点における MAAA-1181a は概ね定量下限値未満であった。

抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体は本薬投与後のいずれの個体においても検出されなかった。

表 13　本薬及び総 MAAL-9001 の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与）

測定対象	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg･day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	0.1	1.87±0.487	0.641±0.137	55.7±13.4	45.3±6.73
	0.3	8.43±0.859	0.686±0.191	35.9±3.78	30.6±3.89
	1	46.1±4.52	2.90±0.0829	21.8±2.27	55.4±2.61
	3	216±20.7	3.92±1.71	14.0±1.35	52.7±11.3
総 MAAL-9001	0.1	2.00±0.632	0.648±0.159	53.2±15.2	43.1±6.21
	0.3	7.67±0.382	0.706±0.217	39.2±2.01	34.4±7.51
	1	43.4±9.11	4.54±0.929	23.8±5.43	72.4±6.78
	3	211±27.5	4.60±1.54	14.4±1.82	61.4±18.2

平均値±標準偏差、n＝3

4.2.2　反復投与

雌雄ラットに本薬 20、60 及び 197 mg/kg を Q3W で 6 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表 14）。検討された用量範囲において、本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の C_{max} 及び AUC_{21day} は概ね用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の PK パラメータへの明確な影響は認められなかった。

抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体は本薬投与後のいずれの個体においても検出されなかった。

表 14　本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の PK パラメータ（雌雄ラット、6 週間反復静脈内投与）

測定対象	投与量（mg/kg）	測定日（日）	C_{max}（μg/mL*1）		AUC_{21day}（μg･day/mL*2）		$t_{1/2}$（day）	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	20	1	439±41.6	497±37.7	1,776±64	1,869±188	8.07±0.0631	7.61±0.270
		22	613±28.3	615±31.7	2,676±226	2,339±265	8.47±0.481	7.63±0.660
	60	1	1,400±47.7	1,510±174	4,903±493	4,871±542	8.52±0.827	8.67±1.17
		22	1,740±75.5	1,890±130	6,756±415	7,391±536	8.98±1.61	9.56±0.731
	197	1	4,300±348	5,070±444	13,824±1,420	15,096±2,432	5.78±2.66	6.88±2.54
		22	6,410±121	5,730±558	14,264±4,063	19,818±2,159	5.20±2.44	8.43±1.14
総 MAAL-9001	20	1	459±48.5	514±22.9	2,095±106	2,182±156	9.79±0.390	9.76±0.735
		22	611±41.4	632±12.7	3,035±200	2,736±358	11.0±0.376	9.04±1.01
	60	1	1,530±77.6	1,470±65.1	6,017±579	6,067±231	10.4±0.337	10.4±1.16
		22	2,030±191	1,780±86.5	8,069±545	8,448±461	9.64±1.72	11.7±1.29
	197	1	4,980±262	4,700±533	17,481±2,054	17,036±2,396	6.12±2.85	7.86±3.12
		22	6,560±475	5,970±736	17,895±5,189	22,533±2,460	5.13±2.41	10.3±2.04
MAAA-1181a	20	1	0.819±0.108	1.21±0.370	2.88±0.287	2.45±0.657	4.24±0.506	3.16±0.641
		22	1.41±0.284	1.19±0.362	4.68±0.733	3.02±0.515	6.64±0.524	5.73±1.95
	60	1	2.49±0.351	3.54±1.21	8.57±0.456	6.86±0.690	3.90±1.30	3.46±0.703
		22	4.20±0.287	4.36±0.397	14.4±0.606	10.0±1.24	6.14±0.373	6.90±1.12
	197	1	9.89±1.34	15.0±3.57	31.9±3.42	28.1±3.17	3.57±1.24	5.34±0.430
		22	13.4±1.06	14.0±4.25	40.3±9.87	32.4±3.09	3.23±1.56	6.37±1.30

平均値±標準偏差、n＝4、*1：MAAA-1181a では ng/mL、*2：MAAA-1181a では ng･day/mL

雌雄サルに本薬[17] 3、10 及び 30 mg/kg を Q3W で 3 カ月間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表 15）。検討された用量範囲において、本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の C_{max} 及び AUC_{21day} は概ね用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の PK パラメータへの明確な影響は認められなかった。

抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体は本薬投与後のいずれの個体においても検出されなかった。

[17] 製法 B（2.1.3.2 参照）で製造された本薬。

表 15　本薬、総 MAAL-9001 及び MAAA-1181a の PK パラメータ（雌雄サル、3 カ月間反復静脈内投与）

測定対象	投与量（mg/kg）	n	測定日（日）	C_{max}（μg/mL*1）		AUC_{21day}（μg･day/mL*2）		$t_{1/2}$（day）	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	3	4	1	101±9.08	95.3±8.18	317±26.9	268±31.3	3.95±0.227	3.85±0.183
			64	78.2±15.0	98.4±7.97	286±45.3	285±29.1	4.32±0.579	3.84±0.383
	10	4	1	295±33.9	339±31.8	1,220±113	1,080±125	5.56±0.457	5.13±0.385
			64	320±79.0	352±67.8	1,390±170	1,110±226	6.08±0.521	5.05±1.07
	30	6	1	877±88.5	899±58.9	4,090±685	3,770±462	7.71±0.666	6.53±0.524
			64	898±130	1,090±202	5,030±771	4,910±802	9.02±1.42	7.40±0.878
総 MAAL-9001	3	4	1	113±12.0	96.9±4.83	357±31.8	287±36.8	4.33±0.340	4.09±0.304
			64	78.4±12.1	106±11.3	297±54.8	319±41.0	4.73±0.569	4.18±0.491
	10	4	1	280±41.3	312±58.2	1,280±118	1,130±141	6.25±0.473	5.89±0.587
			64	295±59.3	320±60.8	1,450±208	1,150±260	7.04±0.649	5.80±1.22
	30	6	1	845±112	886±92.1	4,300±731	3,790±445	9.25±1.23	7.95±1.18
			64	949±122	1,090±190	5,960±1,100	5,500±1,040	9.56±1.28	8.31±1.25
MAAA-1181a	3	4	1	0.242±0.0236	0.248±0.106	0.779±0.122	0.874±0.507	－	－
			64	0.223±0.0708	0.186±0.0277	0.634±0.215	0.294±0.0532	－	－
	10	4	1	0.656±0.0912	1.02±0.451	2.52±0.876	2.75±1.40	3.33±1.11	2.35±0.487
			64	0.842±0.207	1.28±0.659	3.06±0.289	2.39±1.05	3.61±0.545	2.36±0.963
	30	6	1	2.71±0.546	3.90±1.11	9.91±2.68	12.0±3.52	7.15±1.85	4.07±1.42
			64	2.33±0.450	4.86±1.88	11.0±2.42	13.5±4.43	6.15±1.78	3.72±1.49

平均値±標準偏差、－：算出せず、*1：MAAA-1181a では ng/mL、*2：MAAA-1181a では ng･day/mL

4.3　分布

4.3.1　組織分布

雄性サルに ^{3}H 標識した MAAL-9001 を含む本薬 6.4 mg/kg を単回静脈内投与し、定量全身オートラジオルミノグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、投与 1 日後における組織中/血液中放射能濃度の比が特に高値を示した組織は、腎臓、肺、肝臓、副腎、精巣上体、前立腺及び脾臓（それぞれ 0.95、0.91、0.72、0.61、0.54、0.51 及び 0.51）であった。組織中放射能は、血液中放射能の低下に伴い低下し、放射能が組織中に残留する傾向は認められなかった。

雄性サルに ^{14}C 標識した MAAA-1181a を含む本薬 6.4 mg/kg を単回静脈内投与し、定量全身オートラジオルミノグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、投与 1 日後における組織中/血液中放射能濃度の比が特に高値を示した組織は、大腸内容物、肺、腎臓、副腎、肝臓、脾臓及び小腸内容物（それぞれ 2.48、0.71、0.44、0.43、0.42、0.39 及び 0.32）であった。組織中放射能は、血液中放射能の低下に伴い低下し、放射能が組織中に残留する傾向は認められなかった。

4.3.2　血漿タンパク結合

マウス、ラット、サル又はヒトの血漿と MAAA-1181a（10、30 及び 100 ng/mL）を 37℃で 5 分間インキュベートし、超遠心法を用いて MAAA-1181a の血漿タンパク結合が検討された。その結果、MAAA-1181a の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、サル及びヒトにおいて、それぞれ 90.3～92.5、94.2～96.7、86.5～89.1 及び 96.8～98.0%であった。

4.3.3　血球移行性

マウス、ラット、サル又はヒトの血液と ^{14}C 標識した MAAA-1181a（10、30 及び 100 ng/mL）を 37℃で 10 分間インキュベートし、放射能の血球移行性が検討された。その結果、放射能の血球移行率は、い

ずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、サル及びヒトにおける血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.82～0.85、0.81～0.87、0.92～0.95 及び 0.59～0.62 であった。以上より、いずれの動物種においても MAAA-1181a は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.3.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。本薬の構成成分である MAAL-9001 と同じアミノ酸配列であるトラスツズマブが胎児へ移行する旨が報告されていること（「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書　ハーセプチン注射用 150」等参照）から、本薬も胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝

4.4.1 血漿中安定性

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿又は 1%BSA 含有リン酸緩衝生理食塩水と本薬（10 及び 100 μg/mL）を 37℃で 21 日間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。その結果、本薬 10 及び 100 μg/mL からの MAAA-1181a の生成率は、マウス、ラット、サル及びヒトの血漿並びに 1%BSA 含有リン酸緩衝生理食塩水において、それぞれ 1.2 及び 1.2%、1.8 及び 1.7%、3.9 及び 3.5%、2.1 及び 1.5%、並びに 0.3 及び 0.4%であった。以上より、血漿中における本薬からの MAAA-1181a の解離は限定的であり、血漿中において本薬は安定に存在していることが示唆された、と申請者は説明している。

4.4.2 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された本薬（0.49 mg/mL）を 37℃で 6 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいて共通して、MAAA-1181a、MAAA-1430a（MAAA-1181a のメチルグリシンアミド体）、MAAA-1431a 及び MAAA-1458a（いずれもリンカーのシステイン抱合体）、MAAA-1438a（リンカーのスクシンイミド体）、並びに MAAA-1437a（リンカーのチオメチレート体）が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、MAAA-1181a の酸化的代謝には主に CYP3A が関与すると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール及びリトナビルとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5）と MAAA-1181a（10 μmol/L）を、NADPH 存在下において 37℃で 30 分間インキュベートし、MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP1A2、2D6、3A4 又は 3A5 存在下で MAAA-1468a（MAAA-1181a の酸化体）が検出された。
- ヒト肝ミクロソームと MAAA-1181a（10 μmol/L）を、NADPH 及び CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する阻害剤[18] の存在下において、37℃で 30 分間インキュベートし、MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP3A 阻害剤存在下で MAAA-1181a の代謝は 94.9%阻害された。また、検討された他の CYP 分子種に対する阻害剤存在下

[18] CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、チオテパ、モンテルカスト、スルファフェナゾール、S-*N*-3-ベンジルニルバノール、キニジン（無水）及びケトコナゾールが用いられた。

における MAAA-1181a の代謝の阻害率は最大 16.3%であり、MAAA-1181a の代謝に対する明確な阻害は認められなかった。

4.4.3 *in vivo*

雄性サルに ^{14}C 標識した MAAA-1181a を含む本薬 6.4 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 312 時間後までに採取した血漿中には、本薬の低分子代謝物に相当する放射能が検出され、血漿中総放射能に対する割合は 1.1%未満であった。
- 投与 144 時間後までに採取した尿及び糞中には、代謝物として主に MAAA-1181a が検出された。

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識した MAAA-1181a 1 mg/kg を単回静脈内投与し、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取した投与 48 時間後までの尿及び糞中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は、尿及び糞中でそれぞれ 23.4 及び 61.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は 63.7%であった。

4.5 排泄

4.5.1 尿、糞、呼気及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄され、MAAA-1181a 及び MAAA-1181a の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 雄性サルに ^{14}C 標識した MAAA-1181a を含む本薬 6.4 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 14 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 18.7 及び 67.3%であった。
- 雄性ラットに ^{14}C 標識した MAAA-1181a 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 7 日後までの放射能の尿、糞及び呼気中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 27.2、70.4 及び 0.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識した MAAA-1181a 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 2 日後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 21.9、2.7 及び 71.6%であった。

4.5.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬の構成成分である MAAL-9001 と同じアミノ酸配列であるトラスツズマブが乳汁中へ排泄される旨が報告されていること（「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書　ハーセプチン注射用 150」等参照）から、本薬も乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.6 薬物動態学的相互作用

4.6.1 酵素阻害

申請者は、MAAA-1181a による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の MAAA-1181a の C_{max}（16.7 nmol/L[19]）を考慮すると、臨床使用時において、MAAA-1181a による CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと MAAA-1181a（0.05～50 μmol/L）を、NADPH 存在下で 0 又は 30 分間プレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[20]とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MAAA-1181a の可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、MAAA-1181a は明確な可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.6.2　酵素誘導

申請者は、MAAA-1181a による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の MAAA-1181a の C_{max}（16.7 nmol/L[19]）を考慮すると、臨床使用時において、MAAA-1181a による CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝細胞を MAAA-1181a（0.03～30 μmol/L）存在下で 72 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、陽性対照[21]における CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量は溶媒（0.1%DMSO）に対してそれぞれ最大 13.8、4.1 及び 65.2 倍増加し、酵素活性は溶媒（0.1%DMSO）に対してそれぞれ最大 8.2、13.5 及び 17.0 倍増加した。一方、MAAA-1181a は、いずれの CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性に対しても、明確な誘導作用を示さなかった。

4.6.3　トランスポーター

申請者は、MAAA-1181a によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、MAAA-1181a は、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、BSEP、MRP2 及び MRP3 の基質ではなく、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、BCRP 及び MRP1 の基質であることが示された。しかしながら、①国際共同第 I 相試験（A104 試験）において本薬と P-gp 及び BCRP 阻害剤等との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと、②MAAA-1181a の消失における腎排泄の寄与は小さいこと（4.5.1 参照）等を考慮すると、臨床使用時において本薬と MATE2-K、P-gp、BCRP 及び MRP1 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。な

---

19) 国際共同第 I 相試験（J101 試験、パート 1 及びパート 2）において、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の初回投与後の C_{max} の値。

20) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及び R-ブフラロール、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

21) CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール（0.3～50 μmol/L）、フェノバルビタール（0.01～3 μmol/L）及びリファンピシン（0.1～30 μmol/L）が用いられた。

お、OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール及びリトナビルとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株、ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させたマウス腎臓由来 S_2 細胞株、ヒト BSEP を発現させた膜小胞、並びに Caco-2 細胞株を用いて、上記のトランスポーターを介した ^{14}C 標識した MAAA-1181a（0.03～10 μmol/L[22]）の輸送が検討された。その結果、OATP1B1、OATP1B3 又は MATE2-K 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3 又は MATE2-K 発現細胞株における ^{14}C 標識した MAAA-1181a の取込み量の比は、それぞれ 54.9、5.0 及び 3.8 であった。また、$P_{app\ A→B}$ に対する $P_{app\ B→A}$ の比は、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下、P-gp 阻害剤（ベラパミル、100 μmol/L）、BCRP 阻害剤（ノボビオシン、10 μmol/L）、並びに P-gp 及び BCRP 阻害剤（GF120918、10 μmol/L）存在下において、それぞれ 10.7、4.37、4.44 及び 4.43 であった。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び BSEP を介した ^{14}C 標識した MAAA-1181a の輸送は認められなかった。
- ヒト MRP1、MRP2 又は MRP3 を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株又は HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、上記のトランスポーターを介した ^{14}C 標識した MAAA-1181a（2 及び 20 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、MRP1 発現膜小胞では ^{14}C 標識した MAAA-1181a の ATP 依存的な輸送が認められ、MRP1 阻害剤（ベンズブロマロン、150 μmol/L）により当該輸送は阻害された。一方、MRP2 及び MRP3 を介した ^{14}C 標識した MAAA-1181a の ATP 依存的な輸送は認められなかった。

また、下記の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の MAAA-1181a の C_{max}（16.7 nmol/L[19]）を考慮すると、臨床使用時において、MAAA-1181a による OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP 及び BSEP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株、ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた S_2 細胞株、ヒト BSEP を発現させた膜小胞及び Caco-2 細胞株を用いて、上記のトランスポーターを介した各トランスポーターの基質[23] の輸送に対する MAAA-1181a（0.1～31.1 μmol/L[24]）の阻害作用が検討された。その結果、MAAA-1181a は OAT1 及び OATP1B1 の基質の輸送を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 12.7 及び 14.4 μmol/L であった。一方、MAAA-1181a は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP 及び BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

---

22) OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、BSEP、P-gp 及び BCRP の検討は 1 μmol/L、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K の検討は 0.03～10 μmol/L で行われた。

23) OAT1、P-gp 及び BSEP の基質として、それぞれ ^{3}H 標識パラアミノ馬尿酸（1 μmol/L）、^{3}H 標識ジゴキシン（1 μmol/L）及び ^{3}H 標識タウロコール酸（2 μmol/L）、OAT3 及び BCRP の基質として ^{3}H 標識エストロン硫酸（それぞれ 50 nmol/L 及び 0.1 μmol/L）、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ^{14}C 標識メトホルミン（10 μmol/L）、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ^{3}H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド（50 nmol/L）が用いられた。

24) OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の検討は 0.104～31.1 μmol/L、OAT1、OAT3、P-gp、BCRP 及び BSEP の検討は 0.1～30 μmol/L で行われた。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬については製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された本薬が用いられた。また、媒体として、*in vivo* 試験において 10 w/v%トレハロース及び 0.02 w/v%ポリソルベート 20 含有 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH 5.8）、9 w/v%スクロース含有 25 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH 5.5）又は 10 w/v%トレハロース及び 0.0085 w/v%ポリソルベート 20 含有 4.2 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH 6.0）、*in vitro* 試験において DMSO が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、ラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量はラットで 197 mg/kg 超、カニクイザルで 78.8 mg/kg 超と判断された（表 16）。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	静脈内	0、20、60、197	急性毒性について、6 週間静脈内反復投与毒性試験にて評価 ≧20：皮膚外傷又は痂皮 197：疎毛又は脱毛、体重及び摂餌量減少	＞197	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	0、10、30、78.8	急性毒性について、6 週間静脈内間歇投与毒性試験にて評価 78.8：下痢、体重減少及び摂餌量減少	＞78.8	4.2.3.2-2

5.2 反復投与毒性試験

本薬の HER2 への結合を介した毒性を検討するため、カニクイザル（6 及び 13 週間）を用いた本薬の反復静脈内投与毒性試験が実施された。また、HER2 への結合を介さない毒性を検討するために、ラット（6 週間）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 17）。その結果、主な毒性として、①消化管、腎、精巣、皮膚、リンパ又は/及び造血器毒性（カニクイザル及びラット）、②切歯毒性（ラット）、③肺毒性及び心機能に対する影響（カニクイザル）が認められ、それぞれ以下のとおりであった。

① 本薬の結合によらず、いずれの動物種においても認められたことから、本薬から遊離した MAAA-1181a に起因する毒性と判断された。

② 上記①と同じく、本薬から遊離した MAAA-1181a に起因する毒性の可能性が考えられた。なお、ラットの切歯はヒトと異なり持続的に成長し続けることから、当該変化はげっ歯類特有の変化と考えられ、成人患者に対して毒性を示す可能性は低いと考えられた。

③ 肺毒性について、発現機序は不明である（5.R.1 参照）。また、心機能に対する影響として、QT 間隔延長等が認められた（5.R.2 参照）。カニクイザル（13 週間）及びラット（6 週間）を用いた反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（カニクイザル：3 mg/kg 未満、ラット：20 mg/kg 未満）における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{21d}）は、カニクイザルで 88.3 μg/mL 及び 286 μg· d/mL、ラットで 614 μg/mL

及び 2,508 μg· d/mL であり、臨床曝露量[25] と比較して、カニクイザルで 0.68 倍未満及び 0.37 倍未満、ラットで 4.7 倍未満及び 3.3 倍未満であった。

表 17　本薬を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/3 週）	主な所見	無毒性量（mg/kg/3 週）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	6 週間（Q3W）＋休薬 9 週間	0 20 60 197	≧20：網赤血球比低下、小腸･大腸陰窩上皮細胞の単細胞壊死、精子細胞滞留等 ≧60：皮膚の潰瘍･痂皮･表皮肥厚･真皮線維化･炎症細胞浸潤、乳腺萎縮、尿タンパク増加、切歯白色化、白血球数･リンパ球数･好酸球数･好塩基球数･好中球数･大型非染色細胞数の減少、血小板数増加、血清中無機リン増加、胸腺リンパ球単細胞壊死、顎下リンパ節･回腸パイエル板の濾胞萎縮、骨髄赤芽球減少、十二指腸限局性絨毛萎縮、腎臓の尿細管好塩基性化･硝子円柱、毛包単細胞壊死、切歯の歯根部単細胞壊死･限局性･多巣性エナメル器変性等 197：皮膚の疎毛･脱毛、体重減少、摂餌量減少、尿中精子数減少（無精子の個体もあり）、単球数減少、血清中尿素窒素･クレアチニン･カリウムの増加、血清中ナトリウム･塩素の減少、精巣･精巣上体･胸腺の小型化及び重量減少、骨髄球減少、十二指腸の粘膜固有層炎症細胞浸潤･粘膜糜爛、精細管の変性･萎縮、精巣上体管の細胞残渣･精子減少、切歯の異常象牙質形成･エナメル器下出血･限局性セメント質欠落･象牙質低形成、歯肉炎等 回復性：精巣及び切歯の変化を除き、回復性あり	＜20	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週間（Q3W）＋休薬 6 週間	0 10 30 78.8	切迫安楽死[*2]：78.8（雌 1/5 例）、下痢、皮膚色の異常（黒褐色、前腕･膝周辺）、自発運動の減少、体温低下、体重減少、摂餌量減少、赤血球数･ヘモグロビン濃度･ヘマトクリット値の減少、血清中 AST･ALT･CK･尿素窒素の増加、胸骨骨髄の赤芽球･骨髄球の減少、十二指腸陰窩上皮細胞の単細胞壊死、腎臓の尿細管好塩基性化･尿細管上皮増殖･近位尿細管の核の大小不同･硝子/細胞円柱･間質硝子状物質･間質細胞浸潤、皮膚･投与部位の毛包単細胞壊死、表皮の肥厚･色素沈着等 ≧10：血清中 AST･ALT の増加、小腸/大腸の陰窩上皮細胞の単細胞壊死等 ≧30：皮膚･投与部位の毛包単細胞壊死、精巣のステージ V 及び VI 精細管における円形精子細胞減少等 78.8：下痢、皮膚色の異常（黒褐色、肩･前腕･大腿･膝周辺）、皮膚黒色巣、肺白色巣、体重減少、摂餌量減少、尿潜血反応陽性、赤血球数･ヘモグロビン濃度･ヘマトクリット値･網赤血球比率の減少、胸骨骨髄の赤芽球･骨髄球の減少、表皮肥厚･色素沈着、腎尿細管好塩基性化･尿細管上皮増殖･近位尿細管の核の大小不同･硝子/細胞円柱･間質における硝子物質･間質における細胞浸潤、肺の限局性間質炎症･泡沫肺胞マクロファージ集簇･肺胞水腫、心電図異常（PR 間隔短縮、QT 間隔延長）等 回復性：肺（限局性間質炎症、泡沫肺胞マクロファージ集簇、肺胞マクロファージのコレステリン裂隙、肺胞水腫）[*3]、腎臓（近位尿細管の核の大小不同）及び皮膚（色素沈着）の変化を除き、回復性あり	＜10	4.2.3.2-2

[25] 日本人の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国内第 I 相試験（J102 試験）において、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の第 3 サイクルの本薬の C_{max} は 130 μg/mL、AUC_{21d} は 764 μg･d/mL であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/3 週）	主な所見	無毒性量（mg/kg/3 週）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週間（Q3W）	0 10*1 30*1	≧10：血清中 AST･LDH･CK の増加、小腸･大腸の陰窩上皮細胞の単細胞壊死等 30：赤血球数･ヘモグロビン濃度･ヘマトクリット値の減少、皮膚･投与部位の毛包単細胞壊死、胸骨骨髄の赤芽球減少等	＜10	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	静脈内	3 カ月間（Q3W）＋休薬 3 カ月間	0 3*1 10*1 30*1	≧3：小腸･大腸の陰窩上皮細胞の単細胞壊死等 ≧10：皮膚の毛包単細胞壊死等 30：皮膚色の異常（黒褐色）、網赤血球比率の減少、血清中 AST･LDH･CK の増加、皮膚黒色巣、肺白色巣、胸骨骨髄の赤芽球減少･マクロファージ褐色色素沈着、肺の泡沫肺胞マクロファージ集簇･限局性間質炎症･限局性肺胞炎症、腎近位尿細管の核の大小不同、皮膚表皮色素沈着、投与部位の毛包単細胞壊死、胸骨骨髄球減少、肝臓クッパー細胞/肝細胞/毛細胆管の褐色色素沈着、脾臓マクロファージ褐色色素沈着、精巣のステージ V 及び VI 精細管における円形精子細胞減少等 回復性：皮膚（色素沈着）と腎臓（腎近位尿細管の核の大小不同）の変化を除き、回復性あり	＜3	4.2.3.2-4

*1：製法 B（2.1.3.2 参照）で製造された本薬、 *2：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一般状態悪化が原因と考えられている、*3：30 mg/kg 群の雌（肺胞水腫を除く）及び 78.8 mg/kg 群の雌雄で認められた

5.3 遺伝毒性試験

本薬は ADC であり、抗体部分が DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、薬物部分である MAAA-1181a の遺伝毒性について、MAAA-1181a 一水和物を用いた試験が実施された。*in vitro* 試験として、①細菌を用いる復帰突然変異試験及び②ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、③げっ歯類を用いる小核試験が実施された（表 18）。その結果、それぞれ①陰性、②陽性及び③陽性であったことから、本薬は染色体異常誘発性を有すると判断された。

申請者は、上記に加えて、本薬 5.4 mg/kg を日本人患者に投与した際の MAAA-1181a の曝露量（AUC_{21d}）は 30.5 ng· day/mL であったこと、及び小核誘発性が認められた 0.05 mg/kg/日を上回る 3 mg/kg/日の MAAA-1181a を雄ラットに単回静脈内投与した際の曝露量（AUC_{1d}）は 27.8 ng· d/mL であったことを考慮すると、本薬 5.4 mg/kg をヒトに投与した際に染色体異常が誘発される可能性は否定できない旨を説明している。

表 18　MAAA-1181a 一水和物を用いた遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度*1（μg/plate 又は μg/mL）又は用量（mg/kg/日）	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2*uvrA*	S9－/＋	0、313、625*2、1,250*2、2,500*2、5,000*2	陰性	4.2.3.3.1-1
in vitro	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスターの肺由来細胞（CHL/IU）	S9－（6 時間）	0、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.8、1.0	陽性*4	4.2.3.3.1-2
			S9＋（6 時間）	0、0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.0、1.5、3.0		
			S9－（24 時間）	0、0.0125、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.3		
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット（Sprague Dawley）		0*3、0.025、0.05、0.1、0.2（静脈内、1 日間）	陽性*5	4.2.3.3.2-1

*1：MAAA-1181a 換算された値を示す、*2：48 時間の培養後に沈殿物が観察された、*3：溶媒（生理食塩水）のみが投与された、*4：6 時間処理（S9±）の 0.1 μg/mL 以上及び 24 時間処理の 0.025 μg/mL 以上の投与群で構造異常が認められた、*5：0.05 mg/kg/日以上の投与群で小核を有する幼若赤血球数の増加が認められた

5.4　がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、申請者は、MAAA-1181a が遺伝毒性を有すること（5.3 参照）を踏まえると、本薬ががん原性を有する可能性は否定できない旨を説明している。

5.5　生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び胚・胎児発生への悪影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由等から、本薬が受胎能及び着床までの初期胚発生、出生前及び出生後の発生、並びに胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は否定できない旨を説明している。

- MAAA-1181a は、遺伝毒性を有すること（5.3 参照）。
- 本薬又は MAAA-1181a の反復静脈内投与毒性試験において、分裂の速い細胞（リンパ/造血器、消化管、精巣等）に影響が認められたこと（5.2 及び 5.7.2 参照）。
- 本薬の反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、ラット及びカニクイザルともに精巣毒性（ラット：回復性を伴わない精細管の変性･萎縮、カニクイザル：回復性を伴う精巣のステージ V 及び VI 精細管における円形精子細胞減少）が認められたこと。
- 本薬と同じくトポイソメラーゼ I 阻害作用かつ類似構造を有す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こと（基礎と臨床 1990; 24: 7275-304、基礎と臨床 1990; 24: 7324-36）。
- トラスツズマブの製造販売後における症例報告において、妊娠中のトラスツズマブの投与と羊水過少、胎児の致死的な腎不全、肺形成不全等との関連が報告されていること（「ハーセプチン注射用 60、同注射用 150」添付文書参照）
- 本薬又は MAAA-1181a の乳汁移行性は不明であるものの、トラスツズマブではカニクイザルで乳汁移行が報告されていること及び MAAA-1181a の類薬であるイリノテカンではラットにおいて乳汁移行が報告されていること（薬物動態 1991; 6: 165-167）から、本薬も乳汁へ移行する可能性が考えられること（4.5.2 参照）。

5.6　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、ラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬の投与部位に対する影響が病理組織学的検査の結果等に基づき評価され、最高用量である 197 mg/kg/3 週まで局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.7　その他の毒性試験

5.7.1　組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 19）。その結果、本薬の特異的な染色がヒト胎盤関連細胞の細胞膜に認められた。

表 19　本薬を用いた組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結切片に本薬 1 又は 10 μg/mL を処理し、間接的酵素免疫測定法により、組織パネル（38 組織）への結合を検出	1 μg/mL 以上で、胎盤の合胞体性栄養膜細胞及び脱落膜細胞の細胞膜又は細胞質に特異的染色が認められた。その他、乳腺、子宮頸管、結腸、卵管、腎臓、眼の水晶体線維、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、胃、胸腺、甲状腺、扁桃腺、尿管、膀胱及び子宮内膜の上皮細胞の細胞質に特異的染色が認められたものの、生体内では本薬は細胞質に直接到達し難いと考えられることから、細胞質のみの結合については、生物学的意義のない反応と判断された。	4.2.3.7.7-1
カニクイザル正常組織	凍結切片に本薬 1 又は 10 μg/mL を処理し、間接的酵素免疫測定法により、組織（10 組織*への結合を検出	検討した組織について、細胞膜への特異的染色は認められなかった。	4.2.3.7.7-2

*：骨髄、脳、心臓、消化管、腎臓、肝臓、肺、皮膚、脾臓及び精巣

5.7.2　MAAA-1181a の反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた MAAA-1181a 一水和物の反復静脈内投与毒性試験（4 週間）が実施された（表 20）。その結果、主な毒性として、消化管、リンパ/造血器、角膜毒性（ラット及びカニクイザル）及び心毒性（カニクイザルの切迫屠殺例）が認められた。本薬投与（5.2 参照）と比較し、MAAA-1181a 投与では①腎、皮膚、精巣及び切歯毒性が認められなかった一方、②角膜及び心毒性が新たに認められた。

申請者は、上記①及び②について、毒性及び本薬又は MAAA-1181a の曝露状況に鑑み、それぞれ①本薬及び本薬から遊離した MAAA-1181a の持続的な曝露が毒性発現に関与した可能性、②MAAA-1181a の曝露量が本薬投与時と比較し高曝露であったために生じた可能性がある旨を説明している。

表 20　MAAA-1181a を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1（mg/kg/週）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	4 週間（QW）＋休薬 4 週間	0、3、10、30	≧3：体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数･ヘモグロビン濃度･ヘマトクリット値･網赤血球比率･白血球数･リンパ球数･好塩基球数･好中球数･好酸球数･単球数の減少、血清グルコースの増加、胸腺重量の減少、骨髄の赤芽球･骨髄球の減少、胸腺リンパ球単細胞壊死、回腸パイエル板･顎下リンパ節の濾胞萎縮、小腸･大腸陰窩上皮細胞の単細胞壊死、十二指腸絨毛萎縮、角膜上皮単細胞壊死等 30：胸腺萎縮、盲腸陰窩の拡張を伴う陰窩上皮細胞再生等 回復性：回復性あり	＜3	4.2.3.7.7-3
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間（QW）＋休薬 4 週間	0、1、3、12	切迫屠殺*2：12（雄 1/5 例）、死亡*2：12（雌 1/5 例）、嘔吐、下痢、横臥、体温低下、口腔粘膜の蒼白化、接触反応性低下、体重減少、摂餌量減少、摂餌廃絶、ヘマトクリット値･リンパ球数の減少、血清 AST･ALT の増加、血清 Na･Cl の減少、心筋の変性･壊死（切迫屠殺例のみ）、骨髄の赤芽球･骨髄球の減少、脾臓の濾胞･動脈周囲リンパ鞘の萎縮、腸間膜リンパ節･回腸パイエル板の濾胞萎縮、肝細胞の単細胞壊死･限局性壊死･細胞分裂の増加、毛細胆管の胆汁栓･拡張、クッパー細胞の褐色色素沈着、小腸･大腸の陰窩上皮細胞の再生･単細胞壊死･陰窩の拡張等 ≧1：網赤血球比率の減少、脾臓･腸間膜リンパ節･回腸パイエル板の濾胞萎縮、胸腺リンパ球単細胞壊死等 ≧3：嘔吐、体重減少、血清 AST 増加等 12：異常便、赤血球数･ヘモグロビン濃度･ヘマトクリット値･リンパ球数の減少、血小板数増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮又は延長、血清 ALT･無機リン･カリウムの増加、肝細胞単細胞壊死、小腸陰窩上皮細胞単細胞壊死、角膜上皮細胞単細胞壊死等 回復性：回復性あり	＜1	4.2.3.7.7-4

*1：MAAA-1181a 換算された値を示す、*2：MAAA-1181a 投与による体重又は摂餌量の減少を伴う一般状態悪化並びに骨髄毒性及び消化管毒性が原因と考えられている

5.7.3　MAAL-9001 の反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた MAAL-9001 の反復静脈内投与毒性試験（6 週間）が実施された（表 21）。その結果、いずれの試験においても、毒性は認められなかった。

表 21　MAAL-9001 を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/3 週）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	6 週間（Q3W）	0、197	毒性変化なし	197	4.2.3.7.7-5
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週間（Q3W）	0、78.8	毒性変化なし	78.8	4.2.3.7.7-6

5.7.4　光安全性試験

MAAA-1181a 一水和物について、光毒性試験が実施された（表 22）。その結果、*in vitro* 試験で光毒性が認められたものの、*in vivo* 試験で光毒性は認められなかった。また、臨床試験における有害事象の発

現状況から光毒性に関連する安全性上の懸念は示唆されなかった。以上を踏まえ、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 22　MAAA-1181a の光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法*1	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.195～25 μg/mL（UV-A*2 照射あり） 0.195～25 μg/mL（UV-A*2 照射なし）	光毒性を惹起する可能性あり（平均光作用算出値は 0.432）	4.2.3.7.7-7
	雄性有色ラット（Iar:Long-Evans）	0、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与。投与 30 分後に UV-A*3 を照射し、皮膚の光刺激性等を評価	なし	4.2.3.7.7-8

*1：MAAA-1181a 換算された値を示す、*2：UV-A（5 J/cm^2）を約 50 分間照射、*3：UV-A（10 J/cm^2）を約 60 分間照射

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1　肺に対する影響について

カニクイザルを用いた 6 週間反復静脈内投与試験の 30 mg/kg 以上及び 3 カ月反復静脈内投与試験の 30 mg/kg 群において、肺毒性（限局性間質炎症、泡沫肺胞マクロファージ集簇、肺胞マクロファージのコレステリン裂隙、肺胞水腫等）の発現が認められ、発現率及び重篤度は用量依存的であった（5.2 参照）。投与期間の延長により重篤化することはなく、3 カ月反復静脈内投与試験では休薬後に可逆性が確認された（5.2 参照）ものの、臨床試験において ILD が高い発現率で認められたこと（7.R.3.1 参照）等から、機構は、本薬投与による肺毒性の発現機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点において本薬の投与による肺毒性の発現機序は明らかになっていないが、下記の知見等が得られている。なお、臨床試験において高い発現率で ILD が認められ、死亡に至った ILD が認められていること等から、添付文書等を用いて ILD について注意喚起する予定である（7.R.3.3 参照）。

- ラット及びカニクイザルを用いた MAAL-9001 の反復静脈内投与毒性試験において、毒性変化は認められなかった（5.7.3 参照）。なお、カニクイザルを用いたトラスツズマブの 6 カ月反復投与毒性試験においても、毒性変化は認められていない（「平成 13 年 3 月 8 日付け審査報告書　ハーセプチン注射用 150」参照）。
- 抗 HER2 抗体を用いた IHC 法により、カニクイザルではヒトと同様に気管支上皮に陽性反応が認められているものの、肺毒性の発現部位と抗 HER2 抗体結合部位は一致しなかった。
- 本薬を投与したカニクイザルの肺組織に対する抗 MAAA-1181a 抗体を用いた IHC 法により、肺胞マクロファージ、血管内及びその周囲組織の血液成分（肺胞水腫液を含む）に陽性反応が認められたものの、その他の構成成分に明らかな陽性反応は認められなかった。
- ラット及びカニクイザルを用いた MAAA-1181a の反復静脈内投与毒性試験において肺毒性が認められなかった（5.7.2 項）。なお、ラット及びカニクイザルに MAAA-1181a を静脈内投与した際の投与直後の血中濃度は高いものの、クリアランスが高く、半減期は 0.04～0.2 日間と短い。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において重篤な ILD 及び死亡に至った ILD が認められており、本薬投与による肺毒性の発現機序については臨床的に重要な情報であることから、引き続き当該機序に関する検討を行い、新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、本薬の臨床使用時の安全性については 7.R.3.3 の項に記載する。

5.R.2　心臓に対する影響について

申請者は、本薬の反復静脈内投与試験において認められた QT 間隔延長等について、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた本薬の 6 週間反復静脈内投与試験において、高用量である 78.8 mg/kg 群の 1 例に QT 間隔延長等の変化が認められた（5.2 参照）。ただし、①軽微な QT 間隔延長であったこと、②MAAA-1181a の安全性薬理試験において心血管系への影響は認められていないこと（3.2.2 参照）、③カニクイザルを用いた本薬の 3 カ月間反復静脈内投与試験の 30 mg/kg 群において心機能（心電図パラメータ、心機能検査、心筋トロポニン等）への影響は認められていないこと（5.2 参照）等から、臨床使用時において本薬投与により QT 間隔延長が発現する可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

カニクイザルを用いた本薬の 3 カ月間反復静脈内投与試験における、臨床曝露量[25)]と比較して C_{max} で 7.7 倍、AUC_{21d} で 6.5 倍に相当する 30 mg/kg の用量において、本薬による QT 間隔延長等の心臓への影響が認められていないこと（5.2 参照）を考慮し、毒性学的観点から、上記の申請者の説明を了承した。

なお、本薬の臨床使用時の安全性については 7.R.3.7 の項に記載する。

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1　分析法

6.1.1.1　本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化した[redacted]、[redacted]標識した[redacted]及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ECL 法により行われ、定量下限値は 400 ng/mL であった。

6.1.1.2　非結合 MAAA-1181a の測定法

ヒト血清中の非結合 MAAA-1181a の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 10 pg/mL であった。

6.1.1.3　抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定法

ヒト血清中の抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の検出は、固相化した[redacted]、[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いたブリッジング ECL 法により行われ、検出感度は 46.3 ng/mL であった。

6.1.2　開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。今般の申請で提出された臨床試験において使用された製剤は、表 23 のとおりであった。原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価等が実施され、製法の変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認された（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。

表 23　各臨床試験で使用された製剤

製剤の製法	試験名
製法 1	国際共同第Ⅰ相試験（J101 試験）
製法 2	国際共同第Ⅰ相試験（J101 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）
製法3*	国内第Ⅰ相試験（J102 試験）、海外第Ⅰ相試験（A103 試験）、国際共同第Ⅰ相試験（A104 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）

6.2　臨床薬理試験

癌患者における本薬及び MAAA-1181a の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリトナビルとの併用投与時について検討された。

なお、以下の臨床試験においては、本薬の前治療としてトラスツズマブ又は T-DM1 が投与された患者も組み入れられており、本薬投与開始前に総 MAAL-9001 が血清中に検出された患者が認められたことから、当該試験を基に本薬投与時における総 MAAL-9001 の PK について適切に評価することは困難であるため、当該試験結果の詳細は省略する。

6.2.1　国際共同臨床試験

6.2.1.1　国際共同第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：J101 試験＜2015 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 2 月 1 日］＞）

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等 292 例（PK 解析対象は 286 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は、パート 1（用量漸増期）とパート 2（拡大期）から構成された。用法・用量は、パート 1（用量漸増期）では本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W、パート 2（拡大期）では本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度等が検討された。

本薬初回投与後における本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータは表 24 及び表 25 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

本薬初回投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定が実施された 289 例のうち、1 例[26]で抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が検出された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[26] ベースライン時及び本薬初回投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が検出された。

表 24　本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ（パート 1[*4]）

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C_{max} (μg/mL[*2])	t_{max}[*1] (h)	AUC_{last} (μg･day/mL[*3])	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	0.8	3	22.9±3.76	1.95（1.62, 1.98）	51.7±13.1	2.18±0.671	15.0±2.89	45.0±8.96
	1.6	3	36.2±4.98	4.03（1.87, 4.08）	116±58.7	3.07±1.22	16.1±9.27	58.3±10.0
	3.2	3	78.2±16.1	4.12（1.95, 6.88）	325±142	4.23±1.24	11.3±6.52	56.8±14.4
	5.4	6	127±17.2	2.02（1.87, 2.07）	544±165	6.03±0.603	10.1±3.90	75.2±24.2
	6.4	6	181±33.1	2.06（1.50, 3.97）	901±155	7.33±1.64	6.41±1.12	58.6±11.0
	8.0	5	224±41.0	1.97（1.70, 6.80）	996±229	6.44±0.793	7.60±1.73	62.1±14.0
MAAA-1181a	0.8	3	1.17±0.757	6.77（6.75, 22.25）	4.84±1.89	2.50±0.579	－	－
	1.6	3	1.72±0.193	6.98（6.82, 24.05）	8.53±2.15	3.48±1.09	－	－
	3.2	3	5.69±0.530	6.88（4.00, 6.88）	24.0±7.58	4.68±0.969	－	－
	5.4	6	10.8±7.56	5.38（3.83, 23.75）	40.6±19.8	6.11±0.811	－	－
	6.4	6	6.80±1.72	6.83（4.05, 7.15）	31.0±5.11	6.28±1.17	－	－
	8.0	5	9.65±2.56	6.80（2.07, 7.00）	40.3±5.66	6.45±1.56	－	－

平均値±標準偏差、－：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：MAAA-1181a では ng/mL、*3：MAAA-1181a では ng･day/mL、*4：製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された原薬を含む本薬（製法 1 製剤）が用いられた

表 25　本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ（パート 2a～2e）

測定対象	用量 (mg/kg)	パート	n	C_{max} (μg/mL[*2])	t_{max}[*1] (h)	AUC_{last} (μg･day/mL[*3])	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	5.4	2a：HER2 陽性乳癌[*13]	48	126±37.7	2.00 (1.50, 6.85)	559±178	5.52±1.23	10.2±3.95	68.3±15.5
		2b：HER2 陽性胃癌[*13]	17	113±30.0	2.03 (1.58, 4.08)	542±163	6.18±1.18	10.1±3.69	78.0±21.2
		2c：HER2 低発現乳癌[*13]	20	133±18.3	2.16 (1.50, 7.07)	581±180	5.28±1.49[*4]	9.72±2.55[*4]	63.4±12.9[*4]
	6.4	2a：HER2 陽性乳癌[*13]	50	170±53.6	2.08 (1.53, 7.05)	785±228	6.00±1.22[*5]	8.38±3.19[*5]	62.3±13.3[*5]
		2b：HER2 陽性胃癌[*13]	23	116±21.1	1.95 (1.53, 7.00)	507±126	5.90±1.57[*6]	12.3±4.14[*6]	89.5±14.6[*6]
		2c：HER2 低発現乳癌[*13]	19	155±33.2	2.00 (1.50, 6.67)	693±178	5.79±1.01[*7]	9.22±3.37[*7]	65.6±14.9[*7]
		2d：HER2 発現（乳癌及び胃癌以外）又は *HER2* 遺伝子変異陽性固形癌[*13]	59	150±30.3	2.02 (1.50, 7.20)	631±184[*8]	5.61±1.29[*8]	10.5±4.01[*8]	70.5±16.7[*8]
		2e：HER2 発現乳癌[*14]	21	155±21.4	2.05 (1.62, 7.23)	693±102	5.46±1.02	8.74±1.59	63.4±8.95
MAAA-1181a	5.4	2a：HER2 陽性乳癌[*13]	48	8.22±6.21	5.78 (1.93, 75.75)	35.1±24.3	5.58±1.29[*9]	－	－
		2b：HER2 陽性胃癌[*13]	17	9.62±7.20	6.92 (3.78, 24.07)	45.6±44.4	6.28±1.29[*10]	－	－
		2c：HER2 低発現乳癌[*13]	20	9.93±3.99	4.11 (2.05, 23.48)	40.2±17.0	5.34±1.08[*4]	－	－
	6.4	2a：HER2 陽性乳癌[*13]	50	9.76±4.47	6.90 (3.75, 71.83)	43.1±15.2	5.57±1.10[*11]	－	－
		2b：HER2 陽性胃癌[*13]	23	9.66±7.52	6.88 (3.83, 166.37)	43.2±26.5	5.09±1.19[*6]	－	－
		2c：HER2 低発現乳癌[*13]	19	12.2±3.45	6.75 (3.83, 7.25)	40.1±9.89	5.41±0.961[*10]	－	－
		2d：HER2 発現（乳癌及び胃癌以外）又は *HER2* 遺伝子変異陽性固形癌[*13]	59	13.3±8.74	6.83 (3.58, 23.78)	49.1±45.0[*8]	5.25±1.31[*12]	－	－
		2e：HER2 発現乳癌[*14]	21	14.4±5.50	6.92 (3.92, 7.23)	46.6±16.3	5.34±1.22[*4]	－	－

平均値±標準偏差、－：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：MAAA-1181a では ng/mL、*3：MAAA-1181a では ng･day/mL、*4：n＝19、*5：n＝49、*6：n＝22、*7：n＝17、*8：n＝58、*9：n＝43、*10：n＝16、*11：n＝46、*12：n＝55、*13：製法 A（2.1.3.2 参照）で製造された原薬を含む本薬（製法 1 製剤）が用いられた、*14：製法 B（2.1.3.2 参照）で製造された原薬を含む本薬（製法 2 製剤）が用いられた

6.2.2　海外臨床試験

6.2.2.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-2：A103 試験＜2018 年 4 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 9 月 14 日］＞）

トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性[27]の①手術不能又は再発乳癌患者及び②治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象として、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度等が検討された。

本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

本薬初回投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定が実施された 12 例において、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体は検出されなかった。

表 26　本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ

測定対象	n	サイクル	C_{max}（μg/mL*2）	t_{max}*1（h）	C_{trough}（μg/mL）	AUC_{21day}（μg･day/mL*3）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）
本薬	12	1	157±19.1	2.08（1.88, 4.08）	6.21±2.94	631±173	5.68±0.881	10.4±4.33	81.2±18.7
	12	3	163±19.5*4	2.02*4（0.55, 4.00）	13.3±4.60	991±109*4	7.82±1.14*4	6.53±0.750*4	66.0±6.96*4
MAAA-1181a	12	1	11.9±3.79	4.08（3.75, 7.08）	0.288±0.145	36.1±9.71	5.94±1.43	－	－
	12	3	9.01±1.36*4	4.00*4（1.95, 7.12）	0.495±0.0904	41.3±5.06*4	6.77±0.798*5	－	－

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：MAAA-1181a では ng/mL、*3：MAAA-1181a では ng･day/mL、*4：n＝10、*5：n＝9

6.2.3　薬物相互作用試験

6.2.3.1　イトラコナゾール及びリトナビルとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：A104 試験＜2018 年 1 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 9 月 26 日］＞）

HER2 発現が認められた[28] 進行固形癌患者 40 例（PK 解析対象は 26 例）を対象として、イトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）又はリトナビル（CYP3A 及び OATP1B 阻害剤）が本薬及び MAAA-1181a の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、以下のとおりとされた。

コホート 1：本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、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 200 mg を食後に BID で経口投与。

コホート 2：本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、第 2 サイクルの第 17 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に BID で経口投与、第 18 日目～第 3 サイクルの第 21 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に QD で経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール又は②リトナビル併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{17day} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.03［0.96, 1.09］及び 1.11［1.07, 1.15］、

27) IHC 法 3＋又は ISH 法陽性の患者が対象とされた。
28) IHC 法 1＋、2＋若しくは 3＋又は ISH 法陽性の患者が対象とされた。

②1.05［0.98, 1.13］及び 1.19［1.14, 1.25］であり、MAAA-1181a の C_{max} 及び AUC_{17day} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.04［0.92, 1.18］及び 1.18［1.11, 1.25］、②0.99［0.85, 1.14］及び 1.22［1.08, 1.37］であった。当該結果に加えて、CYP3A 阻害剤及び OATP1B 阻害剤との併用による重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現率の明らかな増加は認められなかったことから、上記の阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験（J102 試験）において、心電図測定時点の血清中本薬等濃度が測定可能であった 49 例を対象に、血清中本薬等濃度と QTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。

その結果、本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の、第 1 サイクル及び第 3 サイクルの①本薬及び②MAAA-1181a の C_{max}[29] における ΔQTcF［90%CI］（ms）は、それぞれ①1.3［－1.2, 3.8］及び 1.4［－1.1, 3.9］、並びに②2.7［0.1, 5.3］及び 0.7［－1.4, 2.7］と推定された。また、いずれの測定時点においても、ΔQTcF の両側 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

国内第 I 相試験（J102 試験）、国際共同第 I 相試験（J101 試験及び A104 試験）、国際共同第 II 相試験（U201 試験）及び海外第 I 相試験（A103 試験）で得られた本薬及び MAAA-1181a の PK データ（639 例、血清中本薬濃度 11,495 測定時点、血清中 MAAA-1181a 濃度 11,527 測定時点）に基づき、本薬及び MAAA-1181a について、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。本薬の PK は一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、MAAA-1181a の PK は経時変化する K_{rel} と一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL_{intact}、V_1、V_2 及び Q_{intact} に対する共変量として、体重、年齢、性別、アルブミン、ベースラインの腫瘍サイズ、実施国、人種、製剤、LDH、HER2 発現状況、癌腫又は HER2 標的療法[30] 歴の有無が検討された。また、MAAA-1181a の CL_{drug}、V_{drug} 及び K_{rel} に対する共変量として、体重、年齢、性別、ベースラインの腫瘍サイズ、実施国、人種、製剤、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能障害の程度、CLcr 又はイトラコナゾール及びリトナビルの併用が検討された。その結果、本薬の①CL_{intact}、②V_1 及び③V_2 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、実施国及び性別、②体重及び性別、並びに③実施国が選択された。また、MAAA-1181a の①CL_{drug}、②V_{drug} 及び③K_{rel} 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、イトラコナゾール及びリトナビルの併用、並びに②年齢及び製剤が選択された。各共変量が本薬及び MAAA-1181a の曝露量（定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC）に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が本薬及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

---

29) 第 1 及び第 3 サイクルにおける①本薬及び②MAAA-1181a の C_{max}（平均値）は、それぞれ①179 及び 154 μg/mL、並びに②12.6 及び 9.60 ng/mL。

30) トラスツズマブ、T-DM1、ペルツズマブ、ラパチニブ等の HER2 を標的とする薬剤による治療。以下、同様。

6.2.6　曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1　曝露量と有効性との関連

J101 試験及び U201 試験から得られたデータに基づき、本薬又は MAAA-1181a の曝露量[31)]（第 1 サイクル及び定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC、並びにイベント発現までの C_{avg}）と奏効率、PFS 及び奏効期間との関連について検討された。その結果、本薬の C_{avg} の増加に伴い、奏効率が増加する傾向が認められた。一方、本薬又は MAAA-1181a の C_{max}、C_{min} 及び AUC と PFS 及び奏効期間との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2　曝露量と安全性との関連

J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験及び U201 試験から得られたデータに基づき、本薬又は MAAA-1181a の曝露量[31)]（第 1 サイクル及び定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC、並びにイベント発現までの C_{avg}）と投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象（貧血、好中球数減少、血小板数減少及び ILD）、並びに Grade 2 以上の LVEF 低下との関連について検討された。その結果、本薬又は MAAA-1181a の曝露量と有害事象との間に以下の関連が認められた。

- 定常状態における本薬の AUC の増加に伴い、投与中止に至った有害事象及び全 Grade の ILD の発現率が増加する傾向が認められた。
- 定常状態における本薬の C_{max} の増加に伴い、Grade 3 以上の ILD 及び Grade 2 以上の LVEF 低下の発現率が増加する傾向が認められた。
- MAAA-1181a の C_{avg} の増加に伴い、減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血、全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球数減少、並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板数減少の発現率が増加する傾向が認められた。

6.2.7　腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK 等を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能の低下が本薬及び MAAA-1181a の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した分解経路及び非特異的なタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、CLcr は本薬及び MAAA-1181a のいずれのパラメータに対しても有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。
- PPK 解析（6.2.5 参照）により、本薬 5.4 mg/kg 投与後の定常状態における MAAA-1181a の①C_{max} 及び②AUC（幾何平均値）をベースラインの腎機能の程度別[32)] に推定した。その結果、腎機能が正常な患者（238 例）、並びに軽度（206 例）及び中等度（58 例[33)]）の腎機能障害を有する患者で、そ

---

31) PPK 解析（6.2.5 参照）を用いて推定された。

32) CLcr が 90 mL/分以上では正常、60～89 mL/分では軽度、30～59 mL/分では中等度、15～29 mL/分では重度に分類された。

33) 重度の腎機能障害を有する患者 1 例を含む。

れぞれ①4.66、4.25 及び 4.34 ng/mL、並びに②29.5、27.2 及び 27.8 ng･day/mL であり、腎機能の程度別で MAAA-1181a の PK に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.8　本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬及び MAAA-1181a の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験（J101 試験）において本薬 5.4 mg/kg を静脈内投与した際の本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータに、日本人患者と非日本人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 27）。
- PPK 解析の結果、実施国は本薬の CL_{intact} 及び V_2 に対する有意な共変量として選択されたものの（6.2.5 参照）、非日本人に対する日本人における、本薬及び MAAA-1181a の定常状態における①C_{max} 及び②AUC の幾何平均値の比は、それぞれ①0.931 及び 0.965、並びに②0.991 及び 1.02 であり、日本人と非日本人との間で同程度と推定されたこと。

表 27　初回投与時の本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ

測定対象	人種	n	C_{max} (μg/mL*2)	t_{max}*1 (h)	AUC_{last} (μg･day/mL*3)	$t_{1/2}$ (day)
本薬	日本人	26	120±25.2	2.05（1.75, 7.07）	563±120	5.78±1.21
	非日本人	45	134±35.5	2.00（1.50, 6.92）	573±202	5.32±1.32*4
MAAA-1181a	日本人	26	8.05±4.67	6.92（3.82, 23.8）	36.9±16.4	6.04±1.16
	非日本人	45	9.51±6.52	4.08（1.93, 75.8）	37.8±25.4	5.21±1.15*5

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：MAAA-1181a では ng/mL、*3：MAAA-1181a では ng･day/mL、*4：n＝44、*5：n＝39

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、検体中の本薬が抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定法（6.1.1.3 参照）における、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度は 53.3 μg/mL であった。各臨床試験において、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体を測定した検体（計 2,797 検体）中の血清中本薬濃度は、一部の検体（20 検体）を除き 53.3 μg/mL 以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等に本薬を投与した際の抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の発現状況について、国内第 I 相試験（J102 試験）、国際共同第 I 相試験（J101 試験及び A104 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）及び海外第 I 相試験（A103 試験）において検討された。その結果、本薬初回投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体の測定が実施された患者（640 例）のうち、7 例[34]（1.1%）で抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が検出された。

34) ベースライン時及び本薬投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が検出された 5 例を含む。

抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体陽性例と陰性例における血清中本薬濃度を比較した結果、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体陽性例と陰性例との間で明確な差異は認められなかった（表 28）。

表 28　血清中本薬濃度（μg/mL）

試験名	投与量	測定時点	抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体			
			n	陽性例	n	陰性例
U201 試験	5.4 mg/kg	第 2 サイクルの第 1 日目投与前	3	4.40±2.59	172	5.40±5.67
	5.4 mg/kg	第 4 サイクルの第 1 日目投与前	2	9.35±0.856	161	10.8±9.25

平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与後に抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が陽性を示した患者数は極めて限定的であったことを考慮すると、現時点において、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であることから、抗トラスツズマブ　デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2　肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者において、本薬の用量を調節する必要はないと考える。一方、①重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと、②MAAA-1181a の消失には胆汁中排泄又は肝代謝が寄与すること（4.4.2 及び 4.5.1 参照）等を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起することが適切であると考える。

- 定常状態における MAAA-1181a の①C_{max} 及び②AUC（幾何平均値）をベースラインの肝機能の程度別[35] に推定した結果、肝機能が正常の患者（283 例）、並びに軽度（215 例）及び中等度（4 例[36]）の肝機能障害を有する患者でそれぞれ、①4.40、4.51 及び 5.31 ng/mL、並びに②27.5、29.5 及び 31.3 ng･day/mL であり、肝機能の程度別で明確な差異は認められなかったこと。
- J101 試験又は U201 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者のうち、肝機能が正常な患者（132 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（99 例）における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③重篤な有害事象及び④減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①99.2 及び 100%、②54.5 及び 42.4%、③20.5 及び 19.2%、並びに④22.0 及び 11.1%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。
- 中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験は限られるものの、U201 試験に組み入れられ、本薬 5.4 mg/kg が計 4 回投与された患者において、投与中止及び減量に至った有害事象は認められず、最終投与から第 34 日目に発現した重篤な有害事象である高カリウム血症は治験責任医師により因果関係が否定されたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

35) NCI-ODWG 基準に基づき分類された。
36) 肝機能が不明な患者 3 例を含む。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、肝機能障害を有する患者における本薬及びMAAA-1181aの PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 29 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 I 相試験 2 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

表 29　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J102試験	I	HER2 発現が認められた[*1] 手術不能又は再発乳癌患者	51	本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	PK
	国際共同	J101試験	I	＜パート 1＞ 手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 ＜パート 2＞ 2a：T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性[*2] の手術不能又は再発乳癌患者 2b：トラスツマブによる治療歴のある HER2 陽性[*3] の胃癌患者 2c：HER2 低発現[*4] の手術不能又は再発乳癌患者 2d：HER2 発現が認められた[*5] 乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者、並びに *HER2* 遺伝子変異を有する進行固形癌患者 2e：HER2 発現が認められた[*1] 手術不能又は再発乳癌患者	＜パート 1＞ 27 ＜パート 2＞ 2a：103 2b：　41 2c：　40 2d：　60 2e：　21	＜パート 1＞ 本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ＜パート 2＞ 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性 PK
		A104試験	I	HER2 発現が認められた[*1] 進行固形癌患者	コホート 1：17 コホート 2：23	コホート 1： リトナビル[*6] と併用で、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 コホート 2： イトラコナゾール[*7] との併用で、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	PK
		U201試験	II	T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性[*2] の手術不能又は再発乳癌患者	＜パート 1＞ PK ステージ：65 用量設定ステージ：54 ＜パート 2＞ 2a：130 2b：　4	＜パート 1＞ PK ステージ： 本薬 5.4、6.4 又は 7.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 用量設定ステージ： 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ＜パート 2＞ 本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	A103試験	I	トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性[*2] の以下の患者 • 手術不能又は再発乳癌患者 • 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	12	本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	PK

*1：IHC 法 1＋、2＋若しくは 3＋又は ISH 法陽性と定義された、*2：IHC 法 3＋又は ISH 法陽性と定義された、*3：IHC 法 3＋、又は IHC 法 2＋かつ ISH 法陽性と定義された、*4：IHC 法 2＋かつ ISH 法陰性、IHC 法 1＋かつ ISH 法陰性又は IHC 法 1＋かつ ISH 未施行と定義された、*5：IHC 法、ISH 法、NGS 法等で発現が認められたことと定義された、*6：リトナビルは、本薬投与第 2 サイクルの第 17 日目～第 3 サイクルの第 21 日目に 200 mg を BID で経口投与された、*7：イトラコナゾールは、本薬投与第 2 サイクルの第 17 日目に 200 mg を BID で経口投与され、第 2 サイクルの第 18 日目～第 3 サイクルの第 21 日目に 200 mg を QD で経口投与された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

HER2 発現が認められた[37] 又は HER2 陽性[38] の①手術不能又は再発乳癌患者、②治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者、③進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験 3 試験が提出され（6.2 参照）、当該試験において、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内に死亡に至った有害事象は 1 例に認められ（A104 試験：1/40 例）、死因は疾患進行であった。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1：J102 試験＜2018 年 1 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 12 月 5 日］＞）

7.1.1.2 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：A104 試験＜2018 年 1 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 9 月 26 日］＞）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：A103 試験＜2018 年 4 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 9 月 14 日］＞）

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：J101 試験＜2015 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 2 月 1 日］＞）

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等[39]（目標症例数は、パート 1：18 例、パート 2a：100 例、パート 2b：40 例、パート 2c：40 例、パート 2d：60 例、パート 2e：20 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 2 カ国、14 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1（用量漸増期）では本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg、パート 2a～2e（拡大期）では本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

パート 2a に登録された 103 例がパート 2a の有効性の解析対象とされ（うち、日本人患者は 48 例）、5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群に割り付けられた患者はそれぞれ 49 例及び 54 例であった（うち、日本人患者はそれぞれ 19 例及び 29 例）。また、本試験に登録された 292 例のうち、本薬が投与されなかっ

---

37) IHC 法 1＋、2＋若しくは 3＋又は ISH 法陽性と定義された。

38) IHC 法 3＋又は ISH 法陽性と定義された。

39) J101 試験ではパートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、パート 1、2c、2d 及び 2e には、標準的な治療に不応又は不耐の患者が組み入れられた。
パート 1 ：手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者。
パート 2a：T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性（IHC 法 3＋又は ISH 法陽性）の手術不能又は再発乳癌患者。
パート 2b：トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性（IHC 法 3＋又は IHC 法 2＋かつ ISH 法陽性）の胃癌患者。
パート 2c：HER2 低発現（IHC 法 2＋かつ ISH 法陰性、IHC 法 1＋かつ ISH 法陰性又は IHC 法 1＋かつ ISH 未施行）の手術不能又は再発乳癌患者。
パート 2d：HER2 発現が認められた（IHC 法、ISH 法、NGS 等）乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者並びに HER2 遺伝子変異を有する進行固形癌患者。
パート 2e：HER2 発現が認められた（IHC 法 1＋、2＋若しくは 3＋又は ISH 法陽性）手術不能又は再発乳癌患者。

た 3 例を除く 289 例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 178 例）。なお、安全性の解析対象とされた患者のうち、初回投与量として本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者は 50 例であった（うち、日本人患者は 21 例）。

パート 1 において、本薬の投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT の発現は認められず、MTD は決定されなかった。

本試験の主目的は安全性及び忍容性評価とされ、パート 2 の主目的である有効性評価項目として、RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率等が設定された。なお、有効性について、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

有効性について、本試験の有効性評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率の結果は表 30 のとおりであった（2019 年 2 月 1 日データカットオフ）。

表 30　最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、パート 2a、5.4 mg/kg 群、有効性の解析対象集団、ICR 判定、2019 年 2 月 1 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）	
	全体集団 49 例	日本人集団 19 例
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）
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI*］（%））	24（49.0［34.4, 63.7］）	11（57.9［33.5, 79.7］）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 10/289 例（3.5%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は 5 例）。疾患進行による死亡例（3 例）を除く患者の死因は呼吸不全 3 例、肺臓炎、機械的イレウス、誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固/発熱性好中球減少症/肝機能異常各 1 例であり、うち、呼吸不全 2 例、肺臓炎及び播種性血管内凝固/発熱性好中球減少症/肝機能異常各 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡の死因は、機械的イレウス、誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固/発熱性好中球減少症/肝機能異常各 1 例であり、うち、播種性血管内凝固/発熱性好中球減少症/肝機能異常 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった）。

また、本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における死亡は 3/50 例（6.0%）に認められた。疾患進行による死亡例（1 例）を除く患者の死因は呼吸不全 2 例であり、うち、呼吸不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡例 1 例の死因は疾患進行であった）。

7.1.2.2　国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1 : U201 試験＜2017 年 10 月～実施中［データカットオフ日 : 2019 年 3 月 21 日］＞）

T-DM1 による治療歴のある[40] HER2 陽性[41] の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数は、パート 1 の PK ステージ[42]：60 例、パート 1 の用量設定ステージ[43]：60 例、パート 2a : 100 例、パート 2b : 15 例）

40) パート 1 及びパート 2a には T-DM1 による治療後に腫瘍増悪が認められた患者、パート 2b には T-DM1 による治療を腫瘍増悪以外の理由で中止した患者が組み入れられた。
41) IHC 法 3＋又は ISH 法陽性と定義された。
42) PK を検討することを目的として実施された。
43) 本ステージから得られたデータ等を用いて曝露-反応解析を実施し、パート 2 の推奨用量を決定することを目的として実施された。

を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 カ国、72 施設で実施された。

用法・用量は、PK ステージでは本薬 5.4、6.4 又は 7.4 mg/kg、用量設定ステージでは本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg、パート 2a 及び 2b では本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 253 例（PK ステージ : 65 例、用量設定ステージ : 54 例、パート 2a : 130 例、パート 2b : 4 例）のうち、パート 1 又はパート 2a に登録され、5.4 mg/kg 群に割り付けられた 180 例が Enrolled Analysis Set（EA 集団）、EA 集団のうち少なくとも 1 回は本薬が投与され、ICR により標的病変が特定された 167 例が Response Evaluable Set（RE 集団）とされ、EA 集団及び RE 集団が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はそれぞれ 30 例及び 26 例）。また、本試験に登録された 253 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 56 例）。なお、安全性の解析対象とされた患者のうち、初回投与量として本薬 5.4 mg/kg が投与された患者は 184 例であった（うち、日本人患者は 30 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率の結果は表 31 及び表 32 のとおりであり、95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（20%[44]）を上回った（2019 年 3 月 21 日データカットオフ）。

表 31　最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、EA 集団、ICR 判定、2019 年 3 月 21 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）	
	全体集団 180 例	日本人集団 30 例
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）
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI*］（%））	109（60.6［53.0, 67.8］）	20（66.7［47.2, 82.7］）

*：Clopper-Pearson 法

表 32　最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、RE 集団、ICR 判定、2019 年 3 月 21 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）	
	全体集団 167 例	日本人集団 26 例
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）
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI*］（%））	107（64.1［56.3, 71.3］）	19（73.1［52.2, 88.4］）

*：Clopper-Pearson 法

[44] 2 つ以上の HER2 標的療法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て T-DM1 と担当医選択治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、担当医選択治療の奏効率は 9%であったこと（Lancet Oncol 2014; 15: 689-99）を参考に、閾値奏効率は 20%と設定された。

なお、EA 集団のパート 1 及びパート 2a における奏効率［95%CI］（%）は、全体集団においてそれぞれ 64.0［49.2, 77.1］（32/50 例）及び 59.2［50.3, 67.8］（77/130 例）、日本人集団においてそれぞれ 62.5［35.4, 84.8］（10/16 例）及び 71.4［41.9, 91.6］（10/14 例）であった。また、RE 集団のパート 1 及びパート 2a における奏効率［95%CI］（%）は、全体集団においてそれぞれ 66.0［50.7, 79.1］（31/47 例）及び 63.3［54.1, 71.9］（76/120 例）、日本人集団においてそれぞれ 64.3［35.1, 87.2］（9/14 例）及び 83.3［51.6, 97.9］（10/12 例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は 9/253 例（3.6%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例 4 例を除く患者の死因は、肺臓炎、出血性ショック、全身性健康状態悪化、肺炎及び急性臓器不全/急性肝不全/急性腎障害各 1 例であり、うち、肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における死亡は 7/184 例（3.8%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例 3 例を除く患者の死因は、出血性ショック、全身性健康状態悪化、肺炎及び急性臓器不全/急性肝不全/急性腎障害各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、本薬の安全性については、U201 試験に加え、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした国際共同第 I 相試験（J101 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、U201 試験における主要評価項目及び T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者において、奏効が得られることにより、腫瘍縮小に伴う QOL や全身状態の改善が期待できることが報告されており（Nat Rev Clin Oncol 2015; 12: 358-70）、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、U201 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

U201 試験における全体集団及び日本人集団の奏効率［95%CI］（%）は、EA 集団でそれぞれ 60.6［53.0, 67.8］及び 66.7［47.2, 82.7］、RE 集団でそれぞれ 64.1［56.3, 71.3］及び 73.1［52.2, 88.4］であり（7.1.2.2 参照）、U201 試験の対象とされた患者において臨床的に意義のある奏効率等が示された。検討された日本人患者数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、全体集団と同

様に日本人集団においても奏効が認められた。また、ペルツズマブによる治療歴の有無別及び手術不能又は再発乳癌に対する前治療数別の本薬の奏効率の結果（表 33）から、前治療歴にかかわらず、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者で本薬投与による腫瘍縮小効果が認められた。なお、U201 試験に登録された 253 例全例が、T-DM1 のみならずトラスツズマブによる前治療歴を有していた。

表 33　前治療歴別の最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、EA 集団、ICR 判定、2019 年 3 月 21 日データカットオフ）

最良総合効果	ペルツズマブによる治療歴		手術不能又は再発乳癌に対する前治療数*1	
	あり	なし	2 つ	3 つ以上
	118 例	62 例	17 例	163 例
CR	7（5.9）	1（1.6）	0	8（4.9）
PR	68（57.6）	33（53.2）	13（76.5）	88（54.0）
SD	41（34.7）	25（40.3）	4（23.5）	62（38.0）
PD	1（0.8）	2（3.2）	0	3（1.8）
NE	1（0.8）	1（1.6）	0	2（1.2）
奏効（CR＋PR）	75	34	13	96
（奏効率［95%CI*2］（%））	（63.6［54.2, 72.2］）	（54.8［41.7, 67.5］）	（76.5［50.1, 93.2］）	（58.9［50.9, 66.5］）

*1：内分泌療法を除く、*2：Clopper-Pearson 法

さらに、J101 試験のパート 2a で本薬 5.4 mg/kg が投与された患者の有効性について、全体集団及び日本人集団の RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率［95%CI］（%）は、それぞれ 49.0［34.4, 63.7］（24/49 例）及び 57.9［33.5, 79.7］（11/19 例）であった（7.1.2.1 参照）。

上記の U201 試験及び J101 試験の結果に加え、下記の点等を考慮すると、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

- トラスツズマブ、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む治療後に病勢進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ラパチニブ/カペシタビン投与とカペシタビン単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、ラパチニブ/カペシタビン群における ICR 判定による奏効率は 22%であったこと（N Engl J Med. 2006; 355: 2733-43）。
- 2 つ以上の HER2 標的療法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に、T-DM1 と担当医選択治療[45] の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、担当医選択治療の治験責任医師判定による奏効率は 9%であったこと（Lancet Oncol 2014; 15: 689-99）。
- 本薬は、HER2 を標的とした ADC である T-DM1 と異なる作用機序の薬物部分を有すること[46] に加えて、①高い DAR（3.R.1 参照）、②血中での高い安定性（4.4.1 参照）、③MAAA-1181a が高い膜透過性を有しており、本薬が結合していない近隣の腫瘍細胞に対しても腫瘍増殖抑制効果を示す（3.1.5.2.2 参照）等の特性を有することから、T-DM1 を含め、既存の HER2 標的療法に対して不応となった手術不能又は再発乳癌に対する有効性が期待されること。

[45] 185 例中 1 例に誤って T-DM1 が投与され、153 例は HER2 標的療法と化学療法等との併用投与、31 例は化学療法の単独投与を受けた。
[46] T-DM1 に含まれる薬物部分である DM1 は微小管重合阻害作用を有する一方、本薬に含まれる MAAA-1181a はトポイソメラーゼ阻害作用を有する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、U201 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、U201 試験の奏効率の結果等に加え下記の点を考慮すると、日本人患者を含め、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対しては、国内診療ガイドラインにおいて HER2 標的療法を継続することが推奨されているものの、推奨度及びエビデンスの強さはいずれも弱いとされ、標準的な治療が確立しているとまでは言えないこと。

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

機構は、以下に示す検討の結果、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、骨髄抑制、IRR、肝機能障害及び心臓障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、U201 試験及び J101 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

U201 試験及び J101 試験における安全性の概要は表 34 のとおりであった。

表 34　安全性の概要（U201 試験及び J101 試験）

	例数（%）			
	U201 試験		J101 試験	
	HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 投与 184 例	HER2 陽性乳癌 5.4～7.4 mg/kg 投与 253 例	HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 投与 50 例	固形癌 0.8～8.0 mg/kg 投与 289 例
全有害事象	183（99.5）	252（99.6）	50（100）	288（99.7）
Grade 3 以上の有害事象	94（51.1）	144（56.9）	23（46.0）	168（58.1）
死亡に至った有害事象	9（4.9）	12（4.7）	3（6.0）	12（4.2）
重篤な有害事象	36（19.6）	50（19.8）	11（22.0）	73（25.3）
投与中止に至った有害事象	15（8.2）	29（11.5）	7（14.0）	52（18.0）
休薬に至った有害事象	57（31.0）	85（33.6）	21（42.0）	128（44.3）
減量に至った有害事象	37（20.1）	67（26.5）	5（10.0）	65（22.5）

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 142 例（77.2%）、脱毛症及び疲労各 88 例（47.8%）、嘔吐 83 例（45.1%）、便秘 63 例（34.2%）、好中球数減少 57 例（31.0%）、食欲減退 53 例（28.8%）、下痢 49 例（26.6%）、貧血 47 例（25.5%）、好中球数減少 37 例（20.1%）、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 18 例（9.8%）、

悪心及び好中球減少症各 14 例（7.6%）、貧血 12 例（6.5%）、疲労 10 例（5.4%）、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、嘔吐 4 例（2.2%）、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 7 例（3.8%）、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 14 例（7.6%）、好中球減少症 11 例（6.0%）、貧血 7 例（3.8%）、白血球数減少及び血小板数減少各 4 例（2.2%）、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、疲労 6 例（3.3%）、悪心 5 例（2.7%）、血中ビリルビン増加 4 例（2.2%）であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

U201 試験で本薬が投与された全患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 195 例（77.1%）、脱毛症 124 例（49.0%）、疲労 123 例（48.6%）、嘔吐 109 例（43.1%）、便秘 90 例（35.6%）、食欲減退 80 例（31.6%）、貧血 77 例（30.4%）、下痢及び好中球数減少各 66 例（26.1%）、白血球数減少 60 例（23.7%）、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 34 例（13.4%）、貧血及び疲労各 23 例（9.1%）、悪心及び好中球数減少 20 例（7.9%）、白血球数減少 17 例（6.7%）、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、嘔吐及び悪心各 5 例（2.0%）、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 9 例（3.6%）、間質性肺疾患 8 例（3.2%）、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 21 例（8.3%）、好中球減少症 16 例（6.3%）、貧血 12 例（4.7%）、白血球数減少 7 例（2.8%）、疲労 6 例（2.4%）、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、疲労 15 例（5.9%）、悪心 10 例（4.0%）、好中球数減少 7 例（2.8%）、血中ビリルビン増加 5 例（2.0%）であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 43 例（86.0%）、嘔吐 28 例（56.0%）、疲労 24 例（48.0%）、食欲減退及び貧血各 23 例（46.0%）、脱毛症 19 例（38.0%）、下痢及び便秘各 18 例（36.0%）、血小板数減少 15 例（30.0%）、咳嗽 14 例（28.0%）、好中球数減少 12 例（24.0%）、発熱及び末梢性浮腫 10 例（20.0%）、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 6 例（12.0%）、貧血 5 例（10.0%）、呼吸不全 4 例（8.0%）、2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、呼吸不全 2 例（4.0%）、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸不全 4 例（8.0%）、肺臓炎 3 例（6.0%）、肺炎 2 例（4.0%）、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は肺臓炎 3 例（6.0%）、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、好中球数減少 5 例（10.0%）、悪心、発熱及び血小板数減少各 2 例（4.0%）、2 例以上に認められた減量に至った有害事象は、悪心 2 例（4.0%）であった。

J101 試験で本薬が投与された全患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 222 例（76.8%）、食欲減退 168 例（58.1%）、嘔吐 133 例（46.0%）、脱毛症 120 例（41.5%）、貧血 117 例（40.5%）、疲労 111 例（38.4%）、下痢 102 例（35.3%）、便秘及び血小板数減少各 100 例（34.6%）、好中球数減少 91 例（31.5%）、白血球数減少 82 例（28.4%）、AST 上昇 63 例（21.8%）、倦怠感 62 例（21.5%）、発熱 60 例（20.8%）、口内炎 58 例（20.1%）、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 60 例（20.8%）、好中球数減少 53 例（18.3%）、白血球数減少 37 例（12.8%）、血小板数減少 33 例（11.4%）、低カリウム血症 18 例（6.2%）、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺臓炎 10 例（3.5%）、血小板数減少 9 例（3.1%）、食欲減退 8 例（2.8%）、貧血、発熱性好中球減少症及び呼吸不全各 6 例（2.1%）、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 22 例（7.6%）、間質性肺疾患 11 例（3.8%）、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 38 例（13.1%）、貧血 20 例（6.9%）、血小板数減少 11 例（3.8%）、食欲減退及び悪心各 10 例（3.5%）、肺臓炎 9 例（3.1%）、白血球数減少 8 例（2.8%）、倦怠感及び発熱各 7 例（2.4%）、上咽頭炎、上気道感染及び疲労各 6 例（2.1%）、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、食欲減退 15 例（5.2%）、血小板数減少 14 例（4.8%）、悪心 11 例（3.8%）、疲労 10 例

（3.5%）、倦怠感 9 例（3.1%）、貧血 8 例（2.8%）、好中球数減少 6 例（2.1%）であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U201 試験及び J101 試験において、発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、U201 試験及び J101 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された、日本人及び外国人の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における安全性の概要は表 35 のとおりであった。

表 35　安全性の概要
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者）

	例数（%）			
	U201 試験		J101 試験	
	日本人患者 30 例	外国人患者 154 例	日本人患者 21 例	外国人患者 29 例
全有害事象	30（100）	153（99.4）	21（100）	29（100）
Grade 3 以上の有害事象	16（53.3）	78（50.6）	10（47.6）	13（44.8）
死亡に至った有害事象	0	9（5.8）	1（4.8）	2（6.9）
重篤な有害事象	4（13.3）	32（20.8）	4（19.0）	7（24.1）
投与中止に至った有害事象	6（20.0）	9（5.8）	3（14.3）	4（13.8）
休薬に至った有害事象	15（50.0）	42（27.3）	13（61.9）	8（27.6）
減量に至った有害事象	6（20.0）	31（20.1）	1（4.8）	4（13.8）

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少[47]（日本人患者：22 例（73.3%）、外国人患者：35 例（22.7%）、以下、同順））、貧血[48]（15 例（50.0%）、33 例（21.4%））、白血球数減少[49]（22 例（73.3%）、14 例（9.1%））、リンパ球数減少[50]（9 例（30.0%）、14 例（9.1%））及び ILD[51]（9 例（30.0%）、5 例（3.2%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少[47]（10 例（33.3%）、22 例（14.3%））及び白血球数減少[49]（5 例（16.7%）、4 例（2.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、ILD[51]（5 例（16.7%）、4 例（2.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少[47]（7 例（23.3%）、18 例（11.7%））、白血球数減少[49]（2 例（6.7%）、2 例（1.3%））

[47] MedDRA PT の「好中球数減少」、「好中球減少症」に該当する事象を集計した。
[48] MedDRA PT の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」に該当する事象を集計した。
[49] MedDRA PT の「白血球数減少」、「白血球減少症」に該当する事象を集計した。
[50] MedDRA PT の「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」に該当する事象を集計した。
[51] MedDRA PT の「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「器質化肺炎」に該当する事象を集計した。

及びILD[51]（5例（16.7%）、1例（0.6%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

J101試験で本薬5.4 mg/kgが投与されたHER2陽性の乳癌患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、貧血[48]（日本人患者：15例（71.4%）、外国人患者：9例（31.0%）、以下、同順））、食欲減退（14例（66.7%）、9例（31.0%））、血小板数減少[52] 9例（42.9%）、6例（20.7%））、好中球数減少[47]（9例（42.9%）、3例（10.3%））、発熱（8例（38.1%）、2例（6.9%））、AST増加（7例（33.3%）、2例（6.9%））、鼻出血（6例（28.6%）、2例（6.9%））、倦怠感（6例（28.6%）、0例）及び膀胱炎（5例（23.8%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少[47]（5例（23.8%）、1例（3.4%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少[47]（5例（23.8%）、0例）、悪心（2例（9.5%）、0例）及び発熱（2例（9.5%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U201試験及びJ101試験において申請用法・用量である5.4 mg/kg投与時の安全性が検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。
- ILDについて、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められるものの、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至ったILD及び重篤なILDの発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、U201試験及びJ101試験における安全性の結果を基に、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様にHER2を標的とするトラスツズマブ、T-DM1、ペルツズマブ及びラパチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与によるILDに関して、①発現状況、②発現状況の国内外差及び③発現するILDの画像上の特徴について、それぞれ以下の①～③ように説明している。

① 発現状況：

52) MedDRA PTの「血小板数減少」、「血小板減少症」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験では、ILD が疑われる有害事象を網羅的に評価するために、報告された有害事象のうち、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域用語及び一部の広域用語）」、MedDRA PT の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する有害事象について、ILD 独立判定委員会[53] にて評価した。

上記に該当する事象を集計した結果、U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における、ILD 独立判定委員会により判定された ILD の発現状況は表 36 のとおりであった（データカットオフ：J101 試験 2019 年 2 月 1 日、U201 試験 2019 年 3 月 21 日）。

表 36　ILD の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	16（8.7）	5（2.7）	8（16.0）	2（4.0）
肺臓炎	7（3.8）	1（0.5）	3（6.0）	1（2.0）
間質性肺疾患	5（2.7）	0	3（6.0）	0
急性呼吸不全	1（0.5）	1（0.5）	0	0
呼吸不全	1（0.5）	1（0.5）	2（4.0）	2（4.0）
胞隔炎	1（0.5）	0	0	0
リンパ管炎*	1（0.5）	1（0.5）	0	0
肺炎	1（0.5）	1（0.5）	0	0
器質化肺炎	0	0	2（4.0）	0
肺浸潤	0	0	1（2.0）	0

*：治験責任医師により当初肺臓炎と報告されたが、その後リンパ管炎に変更された

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、死亡に至った ILD は 5/184 例（2.7%：肺臓炎、急性呼吸不全、呼吸不全、リンパ管炎及び肺炎各 1 例）に認められ、うち、4/184 例（2.2%：肺臓炎、急性呼吸不全、呼吸不全及びリンパ管炎各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、5/184 例（2.7%：肺臓炎、急性呼吸不全、呼吸不全、リンパ管炎及び肺炎各 1 例）に認められ、うち、4/184 例（2.2%：肺臓炎、急性呼吸不全、呼吸不全及びリンパ管炎各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、11/184 例（6.0%：肺臓炎 7 例、間質性肺疾患 2 例、胞隔炎及び肺炎各 1 例）に認められた。休薬に至った ILD は、4/184 例（2.2%：間質性肺疾患 3 例、肺臓炎 1 例）に認められた。減量に至った ILD は、2/184 例（1.1%：肺臓炎及び間質性肺疾患各 1 例）に認められた。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、死亡に至った ILD は 2/50 例（4.0%：呼吸不全 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、4/50 例（8.0%：肺臓炎 3 例、呼吸不全 2 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、5/50 例（10.0%：肺臓炎 3 例、間質性肺疾患 2 例）に認められた。休薬に至った ILD は、2/50 例（4.0%：間質性肺疾患及び器質化肺炎各 1 例）に認められた。減量に至った ILD は認められなかった。

ILD 独立判定委員会の判定による ILD の初回発現時期の中央値（範囲）は、U201 試験及び J101 試験においてそれぞれ 126.0 日（42～378 日）及び 214.5 日（36～337 日）であった。

[53] 日本及び米国の胸部腫瘍専門医、呼吸器専門医及び放射線専門医によって構成され、ILD が疑われる事象に関して、ILD か否かの診断、診断される場合には発現日、重症度、本薬との因果関係及び死亡との因果関係について治験責任医師とは独立して判定された。

また、実施中の臨床試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった（2019 年 6 月 8 日データカットオフ）。

表 37　重篤な ILD（本薬との因果関係あり*2）を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/ kg）	試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade *2	発現時期*1（日）	発現時期*2（日）	持続期間*1（日）	持続期間*2（日）	本薬の処置	転帰*1
5.4	A104 試験	69	女	日本人	子宮頸癌	肺臓炎	2	86	同左	不明	不明	中止	軽快
	J101 試験	72	女	日本人	乳癌	肺臓炎	2	253	247	182	188	中止	回復
		66	女	外国人	乳癌	呼吸不全	5	182	40	不明	不明	非該当	死亡
		62	女	外国人	乳癌	肺臓炎	2	176	167	5	14	中止	回復
		58	女	外国人	乳癌	呼吸不全	5	290	168	6	129	非該当	死亡
	U201 試験	57	女	外国人	乳癌	肺臓炎	1	295	211	不明	不明	休薬	未回復
		33	女	外国人	乳癌	呼吸不全	5	137	86	不明	不明	非該当	死亡
		65	女	外国人	乳癌	間質性肺疾患	3	246	134	不明	不明	中止	未回復
		45	女	外国人	乳癌	急性呼吸不全	5	83	同左	不明	不明	非該当	死亡
		63	女	外国人	乳癌	肺臓炎	2	295	同左	14	14	中止	回復
		64	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	148	124	不明	不明	非該当	死亡
		62	女	外国人	乳癌	リンパ管炎	5	63	39	10	34	不明	死亡
	U301 試験	70	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	3	不明	不明	不明	不明	中止	未回復
		48	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	71	同左	13	13	中止	死亡
6.4	A103 試験	62	女	外国人	乳癌	間質性肺疾患	5	151	83	不明	不明	非該当	死亡
	J101 試験	55	女	日本人	乳癌	肺臓炎	2	175	127	135	183	中止	軽快
		64	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	2	141	同左	267	267	中止	回復
		63	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	5	371	365	不明	不明	非該当	死亡
		58	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	3	85	84	39	40	中止	回復
		53	男	日本人	唾液腺癌	間質性肺疾患	3	325	258	不明	不明	中止	未回復
		64	女	日本人	乳癌	肺臓炎	5	129	同左	不明	不明	非該当	死亡
		49	女	日本人	乳癌	肺臓炎	5	440	435	不明	不明	非該当	死亡
		51	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	194	83	不明	不明	非該当	死亡
		52	女	外国人	乳癌	呼吸不全	5	46	同左	不明	不明	中止	未回復
		48	男	外国人	非小細胞肺癌	呼吸不全	5	27	－15	不明	不明	非該当	死亡
		83	女	外国人	非小細胞肺癌	肺臓炎	3	282	246	不明	不明	中止	未回復
	J102 試験	70	女	日本人	乳癌	肺臓炎	3	316	260	36	92	中止	軽快
		65	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	3	225	169	8	64	中止	軽快
	J203 試験	62	女	外国人	結腸・直腸癌	肺臓炎	5	119	120	8	7	中止	死亡
		60	男	外国人	結腸・直腸癌	間質性肺疾患	5	22	同左	不明	不明	中止	死亡
	U201 試験	67	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	2	65	同左	147	147	中止	回復
	U204 試験	56	男	日本人	肺癌	肺臓炎	2	86	同左	不明	不明	中止	未回復
7.4	U201 試験	65	女	日本人	乳癌	間質性肺疾患	3	179	168	不明	不明	非該当	未回復
		67	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	266	253	不明	不明	中止	死亡
8.0	J101 試験	74	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	422	380	不明	不明	非該当	死亡
不明	J202 試験	68	男	日本人	胃癌	肺臓炎	2	164	同左	21	21	継続	軽快
		73	男	日本人	胃癌	間質性肺疾患	3	124	85	57	96	中止	軽快
		80	女	日本人	胃癌	肺臓炎	4	36	同左	不明	不明	継続	未回復

*1：治験責任医師判定、*2：ILD 独立判定委員会判定

なお、最新のデータカットオフ日（2019 年 8 月 1 日）までに得られた、U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における、ILD 独立判定委員会により判定された ILD の発現状況は、全 Grade の ILD 35/234 例（15.0%）、Grade 3 以上の ILD 8/234 例（3.4%）、死亡に至った ILD 7/234 例（3.0%）及び重篤な ILD 13/234 例（5.6%）であった。

② 発現状況の国内外差：

本申請で提出した臨床試験5試験における日本人患者及び外国人患者におけるILDの発現状況は表38のとおりであった（データカットオフは、J101 試験：2019 年 2 月 1 日、A103 試験：2018 年 9 月 14 日、A104 試験：2018 年 9 月 26 日、J102 試験：2018 年 12 月 5 日、U201 試験：2019 年 3 月 21 日）。

表 38 日本人患者及び外国人患者における ILD（本薬との因果関係あり）の発現状況

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	日本人患者 316 例		外国人患者 329 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	51（16.1）	5（1.6）	21（6.4）	11（3.3）
肺臓炎	24（7.6）	2（0.6）	14（4.3）	6（1.8）
間質性肺疾患	24（7.6）	3（0.9）	0	0
器質化肺炎	4（1.3）	0	2（0.6）	0
放射線性肺臓炎	1（0.3）	0	0	0
呼吸不全	0	0	5（1.5）	5（1.5）
胞隔炎	0	0	1（0.3）	0
肺浸潤	0	0	1（0.3）	0
急性呼吸不全	0	0	1（0.3）	1（0.3）
リンパ管炎*	0	0	1（0.3）	1（0.3）

*：治験責任医師により当初肺臓炎と報告されたが、その後リンパ管炎に変更された

また、日本人患者において、重篤及び死亡に至ったILDはそれぞれ10/316例（3.2%：肺臓炎及び間質性肺疾患各5例）及び2/316例（0.6%：肺臓炎及び間質性肺疾患各1例）に認められ、死亡に至ったILD 2例はいずれも本薬6.4 mg/kgが投与された患者であった。日本人患者のうち、本薬5.4 mg/kgが投与されたHER2陽性の乳癌患者において全GradeのILDは10/51例（19.6%：間質性肺疾患8例及び肺臓炎3例（重複あり））に認められ、重篤なILDは1/51例（2.0%：肺臓炎）に認められた。死亡に至ったILDは認められなかった。

以上より、日本人患者で認められたILDの大部分がGrade 2以下であったこと等を考慮すると、HER2陽性の乳癌患者に本薬5.4 mg/kgを投与した際のILDについては管理可能と考える。

③ 発現するILDの画像上の特徴：

本薬投与時に発現するILDの画像パターン[54]について、本申請で提出した臨床試験5試験においてILDを発現した72例に基づき検討した結果、びまん性肺胞障害型（DAD型）16/72例（22.2%）、器質化肺炎類似型（OP類似型）50/72例（69.4%）、過敏性肺炎類似型（HP類似型）5/72例（6.9%）及び非特異性間質性肺炎類似型（NSIP類似型）1/72例（1.4%）が認められた。重症度別では、Grade 1及び2のILD 56例中48例（85.7%）がOP類似型、Grade 3～5のILD 16例中14例（87.5%）がDAD型であった。一方で、OP類似型と判定されたILD 50例中31例（62.0%）の転帰は未回復であり、うち1例の転帰は死亡であった。以上より、本薬投与時に発現するILDの画像パターンと重症度との間に一定の関連が示唆されるものの、転帰との関連性について結論付けることは困難と考える。

[54] 日本呼吸器学会編　薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2018 年版等に基づいて分類された。

また、ILD の発現時期について、ILD 独立判定委員会及び治験責任医師の判定に乖離[55] が認められた患者は 27/72 例（37.5%）であり、発現時期の差の中央値（範囲）は 24 日（1～210 日）であった。日本人患者においても、ILD 発現時期の判定の乖離は 18/51 例（35.3%）に認められ、発現時期の差の中央値（範囲）は 34.5 日（1～210 日）であった。ILD の画像パターン別に検討した結果、ILD 発現時期の判定に乖離が認められた患者数及び ILD 発現時期の差の中央値（範囲）は、DAD 型で 8/16 例（50.0%）及び 24 日（6～142 日）、OP 類似型で 16/50 例（32.0%）及び 24.5 日（1～210 日）、HP 類似型で 2/5（40.0%）及び 20.5 日（1～40 日）、NSIP 類似型で 1/1 例（100%）及び 21 日であり、画像パターンにかかわらず ILD 発現時期の判定に乖離が認められた。

以上より、本薬投与時に発現する ILD について診断時期の乖離が認められたことを踏まえると、本薬投与による ILD を適切に診断するためには、定期的な胸部 CT 検査の施行、専門医による速やかな胸部 CT 画像読影等が必要と考える。

また、機構は、本薬投与による ILD の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による ILD の発現機序について、ヒトと同様に気管支上皮に HER2 の発現が認められるカニクイザルを用いた毒性試験に基づき検討した。その結果、カニクイザルにおける肺毒性の発現部位と抗 HER2 抗体の結合部位は一致せず、また、カニクイザルの気管支上皮における MAAA-1181a の分布は認められなかったこと（5.R.1 参照）等を踏まえると、現時点で本薬による ILD の発現機序は不明である。

また、本薬投与による ILD 発現のリスク因子[56] について、本申請で提出した臨床試験 5 試験の併合データ（計 645 例）に基づき検討した結果、（ｉ）試験実施国が日本であること及び（ⅱ）過去の化学療法歴が 10 以上であること[57] がリスク因子として同定され、オッズ比［95%CI］はそれぞれ（ｉ）3.1［1.8, 5.3］及び（ⅱ）2.4［1.4, 4.3］であった。

さらに、機構は、本薬投与時に発現する ILD に対する治療法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

U201 試験及び J101 試験において、治療ガイドライン（Respir Investig 2013; 51: 260-77 及び日本呼吸器学会編　薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　2018 年版）を参考に ILD に対する治療としてステロイド投与を推奨していたが、治験実施計画書では、ステロイドの用法・用量及びステロイド投与の開始基準に関する規定は設定していなかった。その結果、本申請で提出した臨床試験 5 試験において本薬による ILD に対してステロイドが投与された 39 例の転帰は、未回復 15 例（38.5%）、死亡 5 例（12.8%）であり、半数以上は回復していなかった。また、死亡例において、ILD 発現からステロイド治療開始まで時間を要した患者が認められた。

---

55) ILD 独立判定委員会判定による発現日が治験責任医師判定による発現日と比較して 1 日以上早い場合に、判定の乖離として集計された。

56) リスク因子の候補として、年齢（65 歳以上、65 歳未満）、性別、人種（アジア人、白人、その他）、試験実施国（日本、非日本）、地域（アジア、非アジア）、癌腫（乳癌、胃癌、その他）、肺における悪性腫瘍病変の有無、胸部放射線治療歴の有無、肺合併症の有無、過去の化学療法歴（10 以上、10 未満）、原疾患の診断からの期間（62.8 カ月以上、62.8 カ月未満）及び本薬の初回投与量（6.4 mg/kg 以上、5.4 mg/kg）の 12 項目について、ロジスティック回帰モデルによる解析が実施された。

57) 本解析の対象患者のうち、115/645 例（17.8%）は過去の化学療法歴が 10 以上であった。

以上より、ILD に対してはステロイド等の適切な治療の早期導入が重要であることから、添付文書において具体的なステロイド投与のタイミングを記載し、本薬による ILD に対して早期に治療が開始されるよう注意喚起する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、①本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が認められていること、②ILD 独立判定委員会及び治験責任医師による診断時期に乖離が認められており、呼吸器又は放射線専門医以外による画像診断は困難であること、③ステロイド投与例の半数以上が回復していないこと等を考慮すると、本薬の投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。また、本薬投与による ILD は外国人患者と比較して日本人患者において発現率が高かったこと（7.R.3.2 参照）等を考慮すると、日本人患者に本薬を投与する際には ILD の発現に特に注意が必要である。

以上より、添付文書等を用いて、臨床試験における ILD の発現状況、リスク因子、画像上の特徴等について情報提供するとともに、下記の対応が行われるよう、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬の投与開始前には、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うこと。
- 本薬の投与中は、臨床症状や SpO_2、CT を含む画像検査等のモニタリングを継続的に行い、CT 画像については専門医による診断を行うこと。
- ILD が疑われる臨床症状等が発現した場合には、呼吸器専門医と連携し、本薬の投与中止、ステロイド投与等の適切な対応を行うこと。

加えて、外国人患者と比較して日本人患者において本薬投与による ILD の発現率が高かったこと等を考慮すると、日本人患者における ILD 発現のリスク因子に関する情報は、安全性の予測や適切な患者選択の観点から極めて重要であることから、本薬の製造販売後において ILD のリスク因子について検討する必要があると判断した。

7.R.3.4　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA PT の「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」、「貧血」、「好中球数減少」、「好中球減少症」、「血小板数減少」、「血小板減少症」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」、「汎血球減少」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における骨髄抑制の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39　いずれかの試験で発現率が 1%以上の骨髄抑制の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	90（48.9）	43（23.4）	31（62.0）	11（22.0）
貧血	47（25.5）	12（6.5）	23（46.0）	5（10.0）
好中球数減少	37（20.1）	18（9.8）	12（24.0）	6（12.0）
白血球数減少	32（17.4）	8（4.3）	9（18.0）	1（2.0）
血小板数減少	24（13.0）	5（2.7）	15（30.0）	2（4.0）
好中球減少症	21（11.4）	14（7.6）	0	0
リンパ球数減少	14（7.6）	6（3.3）	0	0
リンパ球減少症	10（5.4）	4（2.2）	0	0
血小板減少症	8（4.3）	1（0.5）	0	0
白血球減少症	4（2.2）	1（0.5）	0	0
発熱性好中球数減少症	3（1.6）	3（1.6）	1（2.0）	1（2.0）
ヘモグロビン減少	2（1.1）	0	0	0
赤血球数減少	1（0.5）	0	1（2.0）	0

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な骨髄抑制は 1/184 例（0.5%：貧血 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った骨髄抑制は、1/184 例（0.5%：血小板減少症 1 例）に認められた。休薬に至った骨髄抑制は、29/184 例（15.8%：好中球数減少 14 例、好中球減少症 11 例、貧血 7 例、血小板数減少及び白血球数減少各 4 例、血小板減少症 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髄抑制は、8/184 例（4.3%：好中球数減少、好中球減少症及び血小板数減少各 2 例、貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な骨髄抑制は 1/50 例（2.0%：発熱性好中球減少症 1 例）に認められ、因果関係は否定されなかった。休薬に至った骨髄抑制は、8/50 例（16.0%：好中球数減少 5 例、血小板数減少 2 例、貧血、白血球数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髄抑制は、1/50 例（2.0%：好中球数減少 1 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

また、U201 試験及び J101 試験において、本薬投与により重篤な骨髄抑制を発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40　重篤な骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/kg）	試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
5.4	J101 試験	58	女	貧血	2	45	1	継続	未回復
				貧血	3	46	12	継続	回復
		66	女	発熱性好中球減少症	3	81	12	休薬	回復
6.4	U201 試験	78	女	白血球数減少	4	20	4	継続	回復
		54	女	血小板減少症	4	8	継続	中止	未回復
	J101 試験	54	女	貧血	3	228	11	減量	回復
		75	女	貧血	3	133	不明	休薬	未回復
		54	女	血小板数減少	3	228	不明	減量	未回復
		48	女	血小板数減少	3	139	10	継続	回復
		68	女	血小板数減少	4	82	25	継続	軽快
		73	男	血小板数減少	4	10	不明	減量	未回復
		67	女	血小板数減少	3	11	13	継続	回復
		67	女	血小板数減少	4	332	不明	継続	未回復
		45	女	血小板数減少	4	9	7	継続	回復
		47	女	血小板数減少	4	162	不明	中止	未回復
		63	男	発熱性好中球減少症	3	13	9	減量	回復
		58	男	発熱性好中球減少症	5	61	4	非該当	死亡
		67	女	発熱性好中球減少症	3	11	13	継続	回復
7.4	U201 試験	46	女	発熱性好中球数減少症	4	8	6	減量	回復

骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、U201 試験及び J101 試験において、それぞれ 22.0 日（1～210 日）及び 29.0 日（2～324 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で骨髄抑制が認められていること、及び本薬との因果関係が否定できない死亡に至った骨髄抑制が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5　IRR

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR として、本薬投与日に発現した、MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「潮紅」、「アナフィラキシー反応」、「呼吸困難」、「低血圧」、「喘鳴」、「過敏症」、「気管支痙攣」、「そう痒症」、「血管浮腫」、「蕁麻疹」、「皮膚剥脱」、「浮腫」及び「発疹」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における IRR の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41　IRR の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
IRR	15（8.2）	0	2（4.0）	0
呼吸困難	5（2.7）	0	1（2.0）	0
注入に伴う反応	4（2.2）	0	0	0
そう痒症	2（1.1）	0	0	0
過敏症	1（0.5）	0	0	0
潮紅	1（0.5）	0	0	0
低血圧	1（0.5）	0	1（2.0）	0
気管支痙攣	1（0.5）	0	0	0
浮腫	1（0.5）	0	0	0

U201 試験において認められた IRR のうち、申請者が IRR と判断した事象[58] は 6 例（3.3% : 注入に伴う反応 4 例、過敏症及び潮紅各 1 例）に認められた。申請者が IRR と判断した事象のうち、重篤な IRR は 1 例（0.5% : 過敏症 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。申請者が IRR と判断した事象のうち、投与中断に至った IRR は 1 例（0.5% : 注入に伴う反応）に認められた。いずれの患者においても、本薬の投与継続又は再開が可能であった。

J101 試験において認められた IRR のうち、申請者が IRR と判断した事象は認められなかった。

U201 試験における申請者が判断した IRR の初回発現時期の中央値（範囲）は、1 日（1～178 日）であった。

なお、U201 試験及び J101 試験では、IRR に対する予防投与は規定されていなかった。

また、実施中の臨床試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な IRR を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42　重篤な IRR を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/kg）	試験名	年齢	性別	原疾患	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	因果関係	転帰
5.4	U201 試験	48	女	乳癌	過敏症	1	127	2	継続	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により一定の発現率で IRR が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な IRR が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して IRR の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における IRR の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

[58] 発現時期、回復までの期間、他の要因の有無、再投与後の再発の有無等に基づいて、総合的に判断された。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における肝機能障害の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43　いずれかの試験で発現率が 1%以上の肝機能障害の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	45（24.5）	9（4.9）	15（30.0）	1（2.0）
AST 増加	23（12.5）	2（1.1）	9（18.0）	0
ALT 増加	17（9.2）	2（1.1）	7（14.0）	0
血中ビリルビン増加	11（6.0）	0	2（4.0）	0
γ-GTP 増加	5（2.7）	1（0.5）	0	0
腹水	3（1.6）	2（1.1）	2（4.0）	0
肝機能検査値上昇	2（1.1）	0	0	0
高ビリルビン血症	1（0.5）	0	1（2.0）	1（2.0）

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、死亡に至った肝機能障害は 1/184 例（0.5%：急性肝不全 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な肝機能障害は 2/184 例（1.1%：腹水及び急性肝不全各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。休薬に至った肝機能障害は、4/184 例（2.2%：血中ビリルビン増加 2 例、ALT 増加及び γ-GTP 増加各 1 例）に認められた。減量に至った肝機能障害は、5/184 例（2.7%：血中ビリルビン増加 4 例、AST 増加及び ALT 増加各 1 例（重複あり））に認められた。投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、休薬に至った肝機能障害は 1/50 例（2.0%：血中ビリルビン増加 1 例）に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、投与中止に至った肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、U201 試験及び J101 試験において、それぞれ 64.0 日（4～211 日）及び 40.0 日（2～330 日）であった。

また、U201 試験及び J101 試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。

表 44　重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/kg）	試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
5.4	U201 試験	61	女	肝障害	2	330	6	継続	回復
6.4	J101 試験	58	男	肝機能異常	5	57	8	非該当	死亡
8.0		74	女	血中ビリルビン増加	2	422	継続	非該当	未回復
7.4	U201 試験	46	女	ALT 上昇	2	7	3	継続	回復
				AST 上昇	3	7	4	継続	回復

なお、本申請で提出されたすべての臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は 9 例に認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与による肝機能障害の発現が報告されており、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7　心臓障害（QT 間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA PT の「急性左室不全」、「急性右室不全」、「心不全」、「急性心不全」、「慢性心不全」、「うっ血性心不全」、「慢性左室不全」、「慢性右室不全」、「駆出率減少」、「左室不全」、「右室不全」及び「心室不全」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における心臓障害の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45　心臓障害の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	4（2.2）	1（0.5）	0	0
駆出率減少	2（1.1）	1（0.5）	0	0
心不全	1（0.5）	0	0	0
うっ血性心不全	1（0.5）	0	0	0

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な心臓障害は 1/184 例（0.5%：うっ血性心不全 1 例）に認められ、うち、1/184 例（0.5%：うっ血性心不全 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は、1/184 例（0.5%：うっ血性心不全 1 例）に認められた。休薬に至った心臓障害は、2/184 例（1.1%：駆出率減少 2 例）に認められた。死亡に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

U201 試験における心臓障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、123.0 日（1～187 日）であった。

また、実施中の臨床試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な心臓障害を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46　重篤な心臓障害を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/kg）	試験名	年齢	性別	原疾患	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	因果関係	転帰
5.4	U201 試験	67	女	乳癌	うっ血性心不全	2	187	44	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与による心臓障害の発現が報告されており、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること及び既存の HER2 を標的とする医薬品（トラスツズマブ、T-DM1 等）において心臓障害は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して心

臓障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8　その他

申請者は、本薬と同様に HER2 を標的とする薬剤における有害事象の発現状況から、本薬投与により発現が想定される①消化管障害、②QT 間隔延長及び③腫瘍崩壊症候群の発現状況について、それぞれ以下の①～③のように説明している。

①　消化管障害：

消化管障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」及び MedDRA PT の「食欲減退」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における消化管障害の発現状況は表 47 のとおりであった。

表 47　いずれかの試験で発現率が 3%以上の消化管障害の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	170（92.4）	27（14.7）	48（96.0）	5（10.0）
悪心	142（77.2）	14（7.6）	43（86.0）	2（4.0）
嘔吐	83（45.1）	7（3.8）	28（56.0）	2（4.0）
便秘	63（34.2）	1（0.5）	18（36.0）	1（2.0）
食欲減退	53（28.8）	3（1.6）	23（46.0）	0
下痢	49（26.6）	3（1.6）	18（36.0）	1（2.0）
口内炎	23（12.5）	2（1.1）	7（14.0）	0
消化不良	22（12.0）	0	7（14.0）	0
腹痛	21（11.4）	2（1.1）	7（14.0）	0
胃食道逆流性疾患	15（8.2）	0	3（6.0）	0
上腹部痛	11（6.0）	0	2（4.0）	0
痔核	9（4.9）	1（0.5）	0	0
口内乾燥	5（2.7）	0	2（4.0）	0
腹部膨満	4（2.2）	0	3（6.0）	0
嚥下障害	4（2.2）	1（0.5）	2（4.0）	0
鼓腸	3（1.6）	0	2（4.0）	0
腹水	3（1.6）	2（1.1）	2（4.0）	0
腹部不快感	1（0.5）	0	4（8.0）	0
歯肉出血	1（0.5）	0	3（6.0）	0

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な消化管障害は 12/184 例（6.5%：嘔吐 4 例、悪心及び腸閉塞各 3 例、腹痛 2 例、嚥下障害、腹水及び上部消化管出血各 1 例（重複あり））に認められ、うち、7/184 例（3.8%：嘔吐 4 例、悪心 3 例、嚥下障害 1 例（重複あり））は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った消化管障害は、6/184 例（3.3%：悪心 3 例、嘔吐及び下痢各 2 例、歯周病 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った消化管障害は、12/184 例（6.5%：悪心 5 例、嘔吐 3 例、食欲減退 2 例、下痢、口内炎及び痔核各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った消化管障害及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な消化管障害は 1/50 例（2.0%：血性下痢 1 例）に認められ、因果関係は否定されなかった。休薬に至った消化管障害は、3/50

例（6.0% : 悪心 2 例、嘔吐 1 例）に認められた。減量に至った消化管障害は、2/50 例（4.0% : 悪心 2 例）に認められた。死亡に至った消化管障害及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

消化管障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、U201 試験及び J101 試験において、それぞれ 2.0 日（1～151 日）及び 2.0 日（1～576 日）であった。

② QT 間隔延長：

QT 間隔延長として、MedDRA PT の「心電図 QT 延長」、「心電図 QT 間隔異常」、「トルサード ドポアント」、「心突然死」、「突然死」、「失神」、「心室性不整脈」、「心室細動」、「心室粗動」、「心室性頻脈性不整脈」、「心室性頻脈」及び「痙攣発作」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における QT 間隔延長の発現状況は表 48 のとおりであった。

表 48 QT 間隔延長の発現状況
（U201 試験及び J101 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	U201 試験 184 例		J101 試験 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	8（4.3）	1（0.5）	6（12.0）	1（2.0）
心電図 QT 延長	8（4.3）	1（0.5）	5（10.0）	0
痙攣発作	0	0	1（2.0）	1（2.0）

U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、休薬に至った QT 間隔延長は 2/184 例（1.1% : 心電図 QT 延長 2 例）に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長、投与中止に至った QT 間隔延長及び減量に至った QT 間隔延長は認められなかった。

J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、重篤な QT 間隔延長は 1/50 例（2.0% : 痙攣発作 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った QT 間隔延長は、1/50 例（2.0% : 痙攣発作 1 例）に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、投与中止に至った QT 間隔延長及び減量に至った QT 間隔延長は認められなかった。

QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（範囲）は、U201 試験及び J101 試験において、それぞれ 81.5 日（21～350 日）及び 35.0 日（15～207 日）であった。

U201 試験及び J101 試験における本薬投与による QTcF 値の変化は、表 49 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT 間隔延長に関連する症状を発現した患者は認められなかった。

表 49　本薬投与による QTcF 値の変化（U201 試験及び J101 試験の併合データ）

	例数（%） 234 例
最大値	
＞480 ms	13（5.6）
＞500 ms	2（0.9）
＞550 ms	1（0.4）
ベースラインからの増加（最大値）	
＞30 ms	39（16.7）
＞60 ms	8（3.4）
＞100 ms	1（0.4）
ベースラインからの増加（最大値）の平均値［90%CI］（ms）	16.4［14.1, 18.6］

③　腫瘍崩壊症候群：

腫瘍崩壊症候群として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」、「腫瘍壊死」及び「出血性腫瘍壊死」に該当する事象を集計した。

U201 試験及び J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

また、実施中の臨床試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な腫瘍崩壊症候群を発現した患者の詳細は表 50 のとおりであった。

表 50　重篤な腫瘍崩壊症候群を発現した患者一覧

本薬の投与量（mg/kg）	試験名	年齢	性別	原疾患	PT（MedDRA ver.20.1）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	因果関係	転帰
6.4	J101 試験	58	男	結腸・直腸癌	腫瘍崩壊症候群	3	57	5	継続	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～③について、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない事象が認められているものの、重篤な事象の発現例数は限られていることから、当該事象について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考えるが、既存の HER2 を標的とする薬剤において既知のリスクであること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起について、以下のように変更することが説明された。

- HER2 標的療法による治療歴が 1 レジメン以下の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 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）」と設定することが適切であると判断した。

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

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

U201 試験及び J101 試験の結果から、本薬は T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢として位置付けられ、また、現時点では、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

なお、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬と既存の治療法であるラパチニブ/カペシタビン及びトラスツブマブ/カペシタビンとの使分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点では不明である。また、現在、下記の国際共同第Ⅲ相試験（U301 試験）等が実施中である。

- T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：600 例）を対象に、本薬とラパチニブ/カペシタビン投与又はトラスツズマブ/カペシタビン投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験。

機構は、U201 試験に登録された 253 例全例が T-DM1 のみならずトラスツズマブによる前治療歴を有する患者であったことから、T-DM1 以外の HER2 標的療法による治療歴のない患者に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

U201 試験において T-DM1 以外の前治療歴に関する規定は設定していなかったこと、国内外の診療ガイドラインにおいて、T-DM1 は HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する一次療法としても推奨されている[59] こと等を考慮すると、T-DM1 以外の HER2 標的療法による治療歴のない患者に対しても

[59] 化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、T-DM1 単独投与又は T-DM1 とペルツズマブの併用投与とトラスツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（MARIANNE 試験）において、対照群に比べて T-DM1 単独投与は予後の延長効果は示さなかったものの、Grade 3 以上の有害事象の発現率及び QOL について良好な結果が得られたこと（J Clin Oncol 2017; 35: 141-8）を踏まえ、国内診療ガイドラインにおいて、当該試験の対象となった患者に対して T-DM1 単独投与は弱く推奨されている。

本薬が治療選択肢となる可能性がある。ただし、U201 試験及び J101 試験のパート 2a において検討された T-DM1 以外の HER2 標的療法による治療歴のない患者は 1 例のみであり、当該患者に対する本薬の有効性は明らかにされていないことから、添付文書の臨床成績の項で U201 試験及び J101 試験のパート 2a の対象患者の前治療歴について情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において下記の注意喚起することが適切であると考える。

- 抗 HER2 療法による治療歴が 1 レジメン以下の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の検証的な試験成績は得られていないこと等を考慮すると、（ｉ）一次治療における標準的な治療であるトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、並びに（ⅱ）二次治療における標準的な治療である T-DM1 より優先して本薬を使用することは推奨されないと考える。したがって、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者である旨を明記するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、トラスツズマブ、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び T-DM1 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

加えて、本申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の実施についても慎重に検討する必要があること等から、効能・効果に関連する注意の項において、本薬以外の治療法の実施を十分に考慮した上で本薬投与の可否を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 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）」と設定することが適切であると判断した。

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

なお、現在実施中の U301 試験も含め、本薬とラパチニブ/カペシタビン及びトラスツブマブ/カペシタビン等との使分けについては、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要があると判断した。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて投与すること。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。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

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

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で U201 試験が実施され、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、U201 試験のパート 2 における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- J101 試験のパート 1 において、本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与した結果、本薬の MTD は決定されなかったものの、有効性及び安全性と曝露量との関連も踏まえて、5.4 及び 6.4 mg/kg を J101 試験のパート 2 の用量として選択した。
- U201 試験のパート 1 における 5.4 mg/kg 群と 6.4 mg/kg 群の有効性及び安全性の比較に基づき、U201 試験のパート 2 における推奨用量として本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の点滴時間については、U201 試験において設定されていた内容を用法・用量に明確に記載することが適切であることから、用法・用量については「通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2　本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

U201 試験の休薬・減量・中止基準に下記の変更等を加えた本薬の休薬・減量・中止の基準の目安及び副作用に対する具体的な治療を、用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。

- IRR、白血球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少、QT 間隔延長、トロポニン T 増加、眼障害、腎機能障害、肝機能障害、消化管障害、検査値異常及びその他の有害事象に関する用量調節基準について、U201 試験では規定されていたものの、臨床試験における重篤な有害事象、休薬に至った有害事象等の発現状況を踏まえ、設定しない。
- ILD について、U201 試験及び J101 試験においては Grade 1 の ILD 回復後に本薬を再開する規定としていたものの、本薬の臨床試験において Grade 1 の ILD が高頻度に認められていたことから、Grade 1 の ILD が発現した場合には原則として本薬を中止する。

- 本薬の臨床試験において Grade 1 の ILD の回復後に本薬投与を再開した 3 例において Grade 2 以上の ILD の再発は認められなかったこと等を踏まえ、ILD 回復後に本薬投与による有益性と危険性を慎重に考慮した上で本薬投与を再開することを許容する。
- Grade 1 の ILD の回復後に本薬投与を再開する場合の用量について、U201 試験及び J101 試験では 28 日以内に回復した場合には同一用量とし、28 日を超えて回復した場合には 1 段階減量することが規定されていた。しかしながら、回復までの期間にかかわらず減量の要否を検討する必要があると考えることから、減量の要否は個々の患者の状態に応じて担当医が判断する規定に変更する。
- 臨床試験における ILD の発現状況、ILD による死亡例のうち ILD 発症からステロイド治療開始までに時間を要した患者が認められていること等を踏まえ、Grade 1 の ILD においてもステロイド治療を検討し、Grade 2 以上の ILD では直ちにステロイド治療を開始する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、ILD に係る休薬・減量・中止基準の設定について、本薬の臨床試験における ILD の発現状況を踏まえ U201 試験及び J101 試験の設定と比較してより厳格な基準に変更されているものの、下記の点等を考慮すると Grade 1 の ILD が回復後に本薬投与を再開することの適切性は不明であることから、ILD が発現した場合には Grade にかかわらず投与を中止することが適切であると判断した。

- Grade 1 の ILD の回復後に本薬を再開した患者は 3 例のみであったこと。
- ①U201 試験及び②J101 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者において、死亡に至った ILD 及び重篤な ILD はそれぞれ①4/184 例（2.2%）及び 4/184（2.2%）、②2/50 例（4.0%）及び 4/50 例（8.0%）認められたこと。
- 本薬の臨床試験において、本薬 5.4 mg/kg が投与された日本人患者では死亡に至った ILD は認められていないものの、本薬 6.4 mg/kg が投与された日本人患者で死亡に至った ILD 3 例が認められたこと。
- 本薬の臨床試験において認められた Grade 1 及び 2 の ILD のうち、85.7%を占める OP 類似型においても死亡例が認められたこと。

以上より、U201 試験で設定された休薬・減量・中止の基準を参考にした下記の内容を用法・用量に関連する注意の項に設定し、ILD が発現した場合における具体的な治療法については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項以外の項や資材を用いて情報提供することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	5.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg
中止	3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注]		処置
ILD			投与を中止する。
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。
IRR	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。
その他の副作用	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.4.03 に準じる。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

J101 試験及び U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における ILD の発現率が特に日本人患者で高かったこと等を考慮し、安全性検討事項として ILD を設定し、使用実態下での ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討を目的とした製造販売後調査の実施を予定している。なお、本調査は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査として実施予定である。

調査予定症例数については、J101 試験及び U201 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の乳癌患者における ILD の発現率等を踏まえ、ILD を発現した患者と発現しなかった患者との間で背景因子を比較し、当該事象のリスク因子の検討が可能となる症例数として 1,500 例と設定した。

観察期間については、J101 試験及び U201 試験で本薬が投与された HER2 陽性の乳癌患者において本薬投与開始後 18 カ月以内に ILD の発現が認められていること等から、18 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえると、ILD のリスク因子について検討することは極めて重要であると考えることから、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第 I 相試験（J102 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 25%以上の有害事象は、悪心 42 例（82.4%）、好中球数減少 36 例（70.6%）、白血球数減少 31 例（60.8%）、貧血 30 例（58.8%）、脱毛症 21 例（41.2%）、嘔吐及び血小板数減少各 20 例（39.2%）、食欲減退、便秘及び口内炎各 16 例（31.4%）、下痢 14 例（27.5%）、リンパ球数減少 13 例（25.5%）であった。

重篤な有害事象は 2/51 例（3.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、大腿骨骨折及び悪心各 1 例であり、うち、悪心 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/51 例（3.9%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎及び駆出率減少各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第 I 相試験（J101 試験）

7.2.2.1 パート 1

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①0.8 mg/kg 群、②1.6 mg/kg 群、③3.2 mg/kg 群、④5.4 mg/kg 群、⑤6.4 mg/kg 群、⑥8.0 mg/kg 群でそれぞれ①3/3 例（100%）、②2/3 例（66.7%）、③2/3 例（66.7%）、④6/6 例（100%）、⑤6/6 例（100%）、⑥6/6 例（100%）に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、それぞれ①悪心及び疲労各 3 例（100%）、食欲減退、頭痛及び心電図 QT 延長各 2 例（66.7%）、③悪心及び嘔吐各 2 例（66.7%）、④悪心 6 例（100%）、食欲減退、便秘、血小板数減少及び好中球数減少各 4 例（66.7%）、貧血及び白血球数減少各 3 例（50.0%）、⑤食欲減退、悪心及び嘔吐各 4 例（66.7%）、腹部膨満、脱毛症、疲労及び血小板数減少各 3 例（50.0%）、⑥悪心及び疲労各 4 例（66.7%）、下痢、脱毛症及び血小板数減少各 3 例（50.0%）であり、②では認められなかった。

重篤な有害事象は上記の各群のうち、④1/6 例（16.7%）、⑤1/6 例（16.7%）、⑥1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、④軟部組織感染及び発熱性好中球減少症各 1 例（16.7%）、⑤胆管炎 1 例（16.7%）、⑥腸管穿孔 1 例（16.7%）であり、うち、④発熱性好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は上記の各群のうち、⑤1/6 例（16.7%）、⑥3/6 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑤血小板数減少 1 例（16.7%）、⑥肺炎、肺臓炎及び血小板数減少各 1 例（16.7%）であり、うち、⑤血小板数減少 1 例、⑥肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2　パート 2a

7.2.2.2.1　5.4 kg/mg 群

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51　発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	48（100）	21（43.8）
血液及びリンパ系障害		
貧血	21（43.8）	4（8.3）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	21（43.8）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	13（27.1）	0
胃腸障害		
悪心	41（85.4）	2（4.2）
嘔吐	27（56.3）	2（4.2）
下痢	18（37.5）	1（2.1）
便秘	18（37.5）	1（2.1）
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	18（37.5）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	24（50.0）	2（4.2）
末梢性浮腫	10（20.8）	0
臨床検査		
血小板数減少	13（27.1）	2（4.2）
好中球数減少	10（20.8）	4（8.3）

重篤な有害事象は 10/48 例（20.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸不全 4 例（8.3%）、肺臓炎 3 例（6.3%）、肺炎 2 例（4.2%）であり、うち、肺臓炎 3 例、呼吸不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 7/48 例（14.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例（6.3%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2.2　6.4 kg/mg 群

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 41 例（77.4%）、食欲減退 40 例（75.5%）、脱毛症 36 例（67.9%）、嘔

吐 29 例（54.7%）、疲労 26 例（49.1%）、下痢 25 例（47.2%）、便秘 23 例（43.4%）、貧血 21 例（39.6%）、好中球数減少 19 例（35.8%）、倦怠感及び AST 増加各 17 例（32.1%）、血小板数減少及び白血球数減少各 16 例（30.2%）であった。

重篤な有害事象は 15/53 例（28.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 3 例（5.7%）、肺臓炎 2 例（3.8%）であり、うち、血小板数減少及び肺臓炎各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 19/53 例（35.8%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 7 例（13.2%）、間質性肺疾患 5 例（9.4%）、器質化肺炎 2 例（3.8%）であり、うち、肺臓炎 7 例、間質性肺疾患 5 例、器質化肺炎 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3　パート 2b

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、5.4 mg/kg 群で 16/17 例（94.1%）、6.4 mg/kg 群で 24/24 例（100%）に認められた。各群で 20%以上に発現した有害事象は、5.4 kg/mg 群で悪心 10 例（58.8%）、食欲減退 6 例（35.3%）、血小板数減少 5 例（29.4%）、貧血、低カリウム血症、頭痛及び疲労各 4 例（23.5%）、6.4 mg/kg 群で食欲減退 21 例（87.5%）、悪心 19 例（79.2%）、貧血 13 例（54.2%）、血小板数減少及び好中球数減少各 11 例（45.8%）、白血球数減少 10 例（41.7%）、発熱 8 例（33.3%）、嘔吐及び便秘各 7 例（29.2%）、味覚異常及び倦怠感 5 例（20.8%）であった。

重篤な有害事象は 5.4 mg/kg 群で 4/17 例（23.5%）、6.4 mg/kg 群で 6/24 例（25.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5.4 mg/kg 群で肺炎 2 例（11.8%）、6.4 mg/kg 群で食欲減退 3 例（12.5%）であり、うち、5.4 mg/kg 群の肺炎 1 例、6.4 mg/kg 群の食欲減退 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6.4 mg/kg 群で 3/24 例（12.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2.4　パート 2c

7.2.2.4.1　5.4 kg/mg 群

有害事象は 19/20 例（95.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、19/20 例（95.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52　発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 20 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	19（95.0）	10（50.0）
血液及びリンパ系障害		
貧血	6（30.0）	2（10.0）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	7（35.0）	0
胃腸障害		
悪心	14（70.0）	0
嘔吐	10（50.0）	0
下痢	8（40.0）	0
便秘	6（30.0）	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	6（30.0）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	11（55.0）	1（5.0）
末梢性浮腫	4（20.0）	0
臨床検査		
白血球数減少	4（20.0）	2（10.0）

重篤な有害事象は 3/20 例（15.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2.4.2　6.4 kg/mg 群

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 18 例（90.0%）、脱毛症 14 例（70.0%）、下痢 12 例（60.0%）、食欲減退、嘔吐及び便秘各 9 例（45.0%）、貧血、好中球数減少及び白血球数減少各 7 例（35.0%）、口内炎、倦怠感及び発熱各 6 例（30.0%）であった。

重篤な有害事象は 5/20 例（25.0%）に認められた。2 例以上認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/20 例（20.0%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例（15.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.5　パート 2d

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 44 例（74.6%）、食欲減退 35 例（59.3%）、嘔吐 31 例（52.5%）、貧血 23 例（39.0%）、血小板数減少 22 例（37.3%）、疲労及び好中球数減少各 21 例（35.6%）、脱毛症 20 例（33.9%）、下痢 19 例（32.2%）であった。

重篤な有害事象は 18/59 例（30.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血及び発熱性好中球減少症各 3 例（5.1%）、敗血症、食欲減退及び血小板数減少各 2 例（3.4%）であり、うち、発熱性好中球減少症 3 例、血小板数減少 2 例、敗血症、貧血及び食欲減退各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/59 例（8.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 2 例（3.4%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.6　パート 2e

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 25%以上の有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53　発現率が 25%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 21 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	21（100）	17（81.0）
血液及びリンパ系障害		
貧血	15（71.4）	9（42.9）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	15（71.4）	4（19.0）
低アルブミン血症	8（38.1）	2（9.5）
胃腸障害		
悪心	15（71.4）	2（9.5）
嘔吐	8（38.1）	0
下痢	7（33.3）	1（4.8）
便秘	10（47.6）	0
口内炎	11（52.4）	1（4.8）
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	10（47.6）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	7（33.3）	2（9.5）
倦怠感	9（42.9）	0
発熱	6（28.6）	0
臨床検査		
血小板数減少	15（71.4）	6（28.6）
好中球数減少	11（52.4）	7（33.3）
白血球数減少	11（52.4）	7（33.3）
AST 増加	11（52.4）	2（9.5）
ALT 増加	8（38.1）	1（4.8）

重篤な有害事象は 9/21 例（42.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 3 例（14.3%）、食欲減退及び肺臓炎各 2 例（9.5%）であり、うち、血小板数減少 3 例、肺臓炎 2 例、食欲減退 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/21 例（47.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 5 例（23.8%）、間質性肺疾患 3 例（14.3%）であった。肺臓炎 5 例、間質性肺疾患 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3　国際共同第 I 相試験（A104 試験）

有害事象はコホート 1 で 17/17 例（100%）コホート 2 で 22/23 例（95.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 17/17 例（100%）、コホート 2 で 21/23 例（91.3%）に認められた。各コホートで発現率が 30%以上の有害事象は、コホート 1 で悪心 17 例（100%）、食欲減退 13 例（76.5%）、血小板減少 9 例（52.9%）、便秘及び下痢各 8 例（47.1%）、白血球数減少及び ALT 増加各 7 例（41.2%）、貧血、脱毛症、好中球数減少及び AST 増加各 6 例（35.3%）、コホート 2 で悪心 15

例（65.2%）、食欲減退 9 例（39.1%）、嘔吐及び好中球数減少各 8 例（34.8%）、便秘、脱毛症及び白血球数減少各 7 例（30.4%）であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 2/17 例（11.8%）、コホート 2 で 3/23 例（13.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で疾患進行及び肺臓炎各 1 例（5.9%）、コホート 2 で敗血症、下痢、イレウス、悪心、嘔吐及び発熱各 1 例（4.3%）であった。このうち、コホート 1 の肺臓炎 1 例、コホート 2 の下痢、悪心及び嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 3/17 例（17.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、骨髄炎、器質化肺炎及び肺臓炎各 1 例（5.9%）であり、うち、肺臓炎及び器質化肺炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）

7.2.4.1 パート 1

7.2.4.1.1 PK ステージ

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が 25%以上の有害事象は、①5.4 mg/kg 群、②6.4 mg/kg 群、③7.4 mg/kg 群でそれぞれ①悪心 17 例（77.3%）、脱毛症 12 例（54.5%）、嘔吐、疲労及び好中球数減少各 11 例（50.0%）、白血球数減少 9 例（40.9%）、貧血 8 例（36.4%）、食欲減退 7 例（31.8%）、便秘及び口内炎各 6 例（27.3%）、②悪心 17 例（77.3%）、貧血 14 例（63.6%）、脱毛症、白血球数減少及び好中球数減少各 12 例（54.5%）、食欲減退及び疲労各 11 例（50.0%）、便秘、口内炎及び血小板数減少各 7 例（31.8%）、嘔吐 6 例（27.3%）、③悪心及び白血球数減少各 13 例（61.9%）、好中球数減少 12 例（57.1%）、疲労 11 例（52.4%）、貧血及び便秘各 10 例（47.6%）、脱毛症 8 例（38.1%）、嘔吐、血小板数減少、ALT 増加及び AST 増加各 7 例（33.3%）、食欲減退及び血中 ALP 増加各 6 例（28.6%）であった。

重篤な有害事象は上記の各群でそれぞれ①3/22 例（13.6%）、②5/22 例（22.7%）、③8/21 例（38.1%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③ALT 増加及び AST 増加各 2 例（9.5%）であり、うち、ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は上記の各群でそれぞれ①2/22 例（9.1%）、②5/22 例（22.7%）、③8/21 例（38.1%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①肺臓炎 2 例（9.1%）、②間質性肺疾患 2 例（9.1%）、③間質性肺疾患 4 例（19.0%）、肺臓炎 2 例（9.5%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.1.1 用量設定ステージ

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.4 mg/kg 群で 28/28 例（100%）、6.4 mg/kg 群で 25/26 例（96.2%）に認められた。発現率が 25%以上の有害事象は、5.4 mg/kg 群で悪心 21 例（75.0%）、脱毛症 13 例（46.4%）、嘔吐 12 例（42.9%）、下痢 11 例（39.3%）、便秘及び疲労各 10 例（35.7%）、貧血及び食欲減退各 8 例（28.6%）、無力症 7 例（25.0%）、6.4 mg/kg 群で悪心 23 例（88.5%）、脱毛症 16 例（61.5%）、嘔吐及び疲労各 13 例（50.0%）、食欲減退及び便秘各 10 例（38.5%）、下痢 8 例（30.8%）、無力症 7 例（26.9%）であった。

重篤な有害事象は 5.4 mg/kg 群で 8/28 例（28.6%）、6.4 mg/kg 群で 1/26 例（3.8%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5.4 mg/kg 群で蜂巣炎 3 例（10.7%）、胸水 2 例（7.1%）、であり、うち、蜂巣炎 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5.4 mg/kg 群で 4/28 例（14.3%）、6.4 mg/kg 群で 1/26 例（3.8%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で肺臓炎 2 例（7.1%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.2　パート 2a

有害事象は 129/130 例（99.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 128/130 例（98.5%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54　発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 130 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	129（99.2）	63（48.5）
神経系障害		
頭痛	26（20.0）	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	31（23.8）	7（5.4）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	37（28.5）	3（2.3）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	23（17.7）	0
胃腸障害		
悪心	101（77.7）	11（8.5）
嘔吐	58（44.6）	4（3.1）
便秘	46（35.4）	1（0.8）
下痢	33（25.4）	1（0.8）
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	61（46.9）	1（0.8）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	65（50.0）	9（6.9）
臨床検査		
好中球数減少	21（16.2）	10（7.7）
白血球数減少	20（15.4）	4（3.1）

重篤な有害事象は 25/130 例（19.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腸閉塞、悪心及び肺炎各 3 例（2.3%）、嘔吐、腹痛、低カリウム血症及び尿路感染各 2 例であり、うち、悪心 3 例、嘔吐 2 例、肺炎及び低カリウム血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/130 例（6.2%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例（2.3%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.3　パート 2b

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55　発現率が 50%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4（100）	1（25.0）
胃腸障害		
悪心	3（75.0）	1（25.0）
嘔吐	2（50.0）	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	2（50.0）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	2（50.0）	0

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/4 例（25.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー1 例（25.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.5　海外第 I 相試験（A103 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 25%以上の有害事象は、血小板数減少及び悪心各 7 例（58.3%）、AST 増加 6 例（50.0%）、白血球数減少 5 例（41.%）、貧血、ALT 増加及び食欲減退各 4 例（33.3%）、口内炎、疲労、血中ビリルビン増加及び体重減少各 3 例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/12 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び尿路感染各 1 例（8.3%）であり、うち、発熱性好中球減少症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる新有効成分含有医薬品であり、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 2 年 2 月 14 日

申請品目

［販　売　名］　エンハーツ点滴静注用 100 mg
［一　般　名］　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
［申　請　者］　第一三共株式会社
［申請年月日］　令和元年 9 月 9 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

1.1　有効性について

T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率［95%CI］（%）は、EA 集団及び RE 集団でそれぞれ 60.6［53.0, 67.8］（109/180 例）及び 64.1［56.3, 71.3］（107/167 例）であった。

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、高い DAR を有する等の特性を持つ本薬の投与により上記の奏効率の成績が得られたこと等から、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、骨髄抑制、IRR、肝機能障害及び心臓障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 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）」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象が適切に理解されるよう、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における標準的な治療を踏まえた本薬の臨床的位置付けについて、資材等を用いて分かりやすく情報提供すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見を踏まえ、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における標準的な治療、本薬の臨床的位置付け、現時点において本薬と同様の位置付けと考えられるその他の治療選択肢等に関する情報について、資材等を用いて分かりやすく情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するとともに、本薬の投与対象を適切に理解するために必要な情報について資材等を用いて分かりやすく情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

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

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	5.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg
中止	3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注]		処置
ILD			投与を中止する。
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。
IRR	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。
その他の副作用	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.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬投与による ILD の発現を早期に発見することを目的として胸部 CT 検査を頻回に実施することは、医療現場の現状を考慮すると困難であることから、本薬の使用にあたっては胸部 X 線検査も定期的に実施することが望ましい。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するとともに、本薬の使用にあたっては定期的に胸部 X 線検査を実施する必要がある旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討を目的として、本薬が投与された全症例を対象に、調査予定症例数を 1,500 例、観察期間を 18 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 56 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 57 及び表 58 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 骨髄抑制 • IRR	• 心機能障害（心不全、LVEF 低下） • 肝機能障害 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 57　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（U201 試験パート 2a の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • ILD 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の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 58　製造販売後調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	18 カ月間
調査予定症例数	1,500 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、喫煙歴、原疾患に対する治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

1.6　その他

1.6.1　製剤の有効期間の設定について

申請者より、製法3*　製剤のうち、[redacted] カ月までの長期保存試験成績が得られていた 1 ロットについて、[redacted] カ月時点の試験成績が追加提出された。

製法3*　と申請製法の製造方法は同様であるものの、ロット分析の結果、申請製法製剤は 製法3*　製剤と比較して水分量が高い傾向が認められたことから、機構は、製法3*　製剤の試験成績に基づいて申請製法製剤の有効期間を 24 カ月と設定することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、水分量が製剤の安定性に及ぼす影響は限定的であることから、製法3* 製剤の試験成績に基づいて申請製法製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と考える。

- 目標水分量 [redacted] 及び [redacted]%の製剤について加速条件下（25℃/60%RH）で品質の変化を比較したところ、実施した項目の範囲では、[redacted] カ月までいずれの製剤も同様に安定であったこと。
- 申請製法製剤 2 ロット（水分量はそれぞれ [redacted] 及び [redacted]%）と 製法3*　製剤 3 ロット（水分量はそれぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted]%）の長期保存試験において、[redacted] カ月までの変化の傾向に差異は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請製法製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは受入れ可能と判断した。

ただし、下記の点等を踏まえると、申請製法製剤の有効期間の延長については、申請製法製剤の安定性試験成績に基づきその可否を判断する必要があると考えることから、提示された安定性試験成績に基づき、有効期間延長に係るコミットメントを行うことは受入れ困難と判断した。

- 製法3*　製剤 1 ロットについて、24 カ月時点で規格内であるものの [redacted] の低下傾向が認められたこと。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- 目標水分量 [redacted] 及び [redacted]%の製剤を用いて実施された加速試験（25℃/60%RH）においては、異なる水分量による純度等の物理的化学的性質への影響のみ検討され、生物活性への影響は評価されていないこと。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

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

［用法・用量］

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

［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。
2. 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。

3. 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。

［警　　告］

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

1. トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
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。
3. 「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。

［用法・用量に関連する注意］

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患			投与を中止する。
左室駆出率（LVEF）低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT 間隔延長	Grade 3 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合		投与速度を 50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2 の場合		Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を 50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3 又は 4 の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3 の場合		Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合		Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症			回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3 の場合		Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合		Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4 の場合		投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 3 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合		投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合		Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合		投与を中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AKT	protein kinase B	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
製法3*　　製剤		製法3*　　で製造された製剤
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CAL	cells at the limit of *in vitro* cell age	*in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]HPLC	[redacted]high pressure liquid chromatography	[redacted]高速液体クロマトグラフィー
CHK	cell cycle checkpoint kinase	
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{drug}	elimination clearance of released drug (MAAA-1181a)	MAAA-1181a のクリアランス
CL_{intact}	elimination clearance of intact DS-8201a	本薬のクリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DAR	drug-to-antibody ratio	薬物抗体比
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electro-chemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
hERG	human *ether-a-go-go*-related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子

*新薬承認情報提供時に置き換え

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q5A（R1）ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調整及び特性解析について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審発第 873 号）
ICR	independent central review	独立効果判定機関
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ISH	in situ hybridization	*in situ* ハイブリダイゼーション
K_d	dissociation constant	解離定数
K_{rel}	release rate constant	生成速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シークエンサー
NHS	*N*-hydroxysuccinimide	*N*-ヒドロキシサクシンイミド
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app\ A\rightarrow B}$	apparent permeability coefficient value in apical to basolateral direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app\ B\rightarrow A}$	apparent permeability coefficient value in basolateral to apical direction	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ（ADP リボース）ポリメラーゼ
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPK/PD	population pharmacokinetics/pharmacodynamics	母集団薬物動態/薬力学
PR	partial response	部分奏効
PSL	photo-stimulated luminescence	
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
Q_{intact}	intact DS-8201a inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life	生活の質
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
[redacted]	[redacted]	[redacted]
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP-HPLC	reverse phase-high pressure liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SD	stable disease	安定
SE-HPLC	size exclusion-high pressure liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
T-DM1		トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
V_{drug}	released drug (MAAA-1181a) volume of distribution	MAAA-1181a の分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 治療編 2018 年版 日本乳癌学会編

A103 試験		DS8201-A-A103 試験
A104 試験		DS8201-A-A104 試験
J101 試験		DS8201-A-J101 試験
J102 試験		DS8201-A-J102 試験
U201 試験		DS8201-A-U201 試験
U301 試験		DS8201-A-U301 試験
申請		製造販売承認申請
申請製法製剤		申請製法で製造された製剤
総 MAAL-9001		MAAA-1181a と結合しているトラスツズマブ及び MAAA-1181a と結合していないトラスツズマブの総量
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
トラスツブマブ/カペシタビン		トラスツズマブとカペシタビンとの併用
トラスツズマブ/タキサン系抗悪性腫瘍剤		トラスツズマブとタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用
非結合 MAAA-1181a		MAAL-9001 と結合していない MAAA-1181a
ペルツズマブ		ペルツズマブ（遺伝子組換え）
本薬		トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
ラパチニブ		ラパチニブトシル酸塩水和物
ラパチニブ/カペシタビン		ラパチニブとカペシタビンとの併用