目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 HER2 陽性の切除不能又は転移性乳癌患者でのアンメットニーズ 8
1.1.1 疾患の特徴及び医療上の必要性 8
1.1.2 現行の治療 8
1.2 DS-8201a の薬理学的分類 10
1.2.1 薬理学的分類 10
1.2.2 DS-8201a の特徴 10
1.3 DS-8201a の臨床開発計画及びデータパッケージ 11
1.3.1 申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概観 11
1.3.1.1 臨床試験の概要 11
1.3.1.2 各試験での乳癌患者の HER2 発現状況の確認 16
1.3.1.3 併合解析計画 16
1.3.2 既存治療法の有効性に関する疫学的検討 17
1.3.3 臨床薬理学的評価の概観 17
1.3.4 データの品質保証 18
1.4 臨床開発計画及び本申請の妥当性 18
2. 生物薬剤学に関する概括評価 22
3. 臨床薬理に関する概括評価 25
3.1 薬物動態 25
3.1.1 薬物動態プロファイル 25
3.1.1.1 血清中 DS-8201a 25
3.1.1.2 血清中総抗 HER2 抗体 25
3.1.1.3 血清中 MAAA-1181a 25
3.1.2 内因性要因の影響 26
3.1.2.1 体重 26
3.1.2.2 年齢 26
3.1.2.3 性別 27
3.1.2.4 人種及び実施国 27
3.1.2.5 腎機能 27
3.1.2.6 肝機能 27
3.1.2.7 アルブミン 28
3.1.2.8 腫瘍サイズ 28
3.1.2.9 癌種 28
3.1.3 薬物相互作用 28
3.1.3.1 併用薬が DS-8201a 及び MAAA-1181a の薬物動態に与える影響 28

3.1.3.2 MAAA-1181a が併用薬の薬物動態に与える影響 29
3.2 薬力学 29
3.2.1 QTc 間隔の延長評価並びに QTc 間隔と DS-8201a 及び MAAA-1181a の血清中濃度との関連 29
3.3 曝露-反応解析 29
3.4 Model-Based Meta Analysis 30
3.5 用法・用量の設定根拠 30
3.6 免疫原性 31
4. 有効性の概括評価 33
4.1 各試験の試験デザイン及び試験方法 33
4.1.1 試験デザイン 33
4.1.1.1 DS8201-A-J101 試験 33
4.1.1.2 DS8201-A-U201 試験 34
4.1.2 有効性評価項目及び解析方法 35
4.1.2.1 DS8201-A-J101 試験 35
4.1.2.2 DS8201-A-U201 試験 36
4.1.3 エンドポイントに対する考察 36
4.2 併合解析 37
4.3 被験者の内訳: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 37
4.4 被験者の人口統計学及びベースラインの特徴: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 38
4.5 奏効率: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 39
4.6 奏効期間: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 40
4.7 サブグループ解析: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 41
4.8 無増悪生存期間: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 44
4.9 日本人集団での結果: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群） 44
4.10 ヒストリカルデータ 45
4.11 有効性の全般的結論 47
5. 安全性の概括評価 50
5.1 安全性評価の概観 50
5.2 安全性データの評価 50
5.3 曝露状況及び被験者集団の特徴 51
5.3.1 曝露状況 51
5.3.2 被験者集団の特徴 52
5.4 有害事象の分析 53
5.4.1 有害事象の概要 53
5.4.2 比較的よく見られた有害事象 54

5.4.3 CTCAE Grade 別の有害事象 55
5.4.4 死亡 55
5.4.5 重篤な有害事象 56
5.4.6 その他の重要な有害事象 57
5.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 57
5.4.6.2 治験薬の減量に至った有害事象 58
5.4.6.3 治験薬の投与中断に至った有害事象 58
5.4.7 注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest） 59
5.4.7.1 間質性肺疾患 59
5.4.7.2 左室駆出率低下 63
5.4.7.3 心電図 QT 間隔延長 64
5.4.7.4 注入に伴う反応（IRRs） 65
5.4.8 その他の検討を要する有害事象（Other Selected TEAEs） 65
5.4.8.1 貧血 65
5.4.8.2 好中球数減少 66
5.4.8.3 血小板数減少 68
5.4.8.4 疲労 69
5.4.8.5 無力症 70
5.4.8.6 悪心 70
5.4.8.7 嘔吐 70
5.4.8.8 下痢 71
5.4.8.9 便秘 71
5.4.8.10 視覚障害 72
5.5 臨床検査 72
5.5.1 血液学的検査 72
5.5.2 血液生化学検査 72
5.5.2.1 血清カリウム値 72
5.5.2.2 肝機能 73
5.5.2.3 腎機能 73
5.6 バイタルサイン、心電図、その他の安全性に関する検査 74
5.6.1 バイタルサイン 74
5.6.2 心電図 74
5.7 特別な被験者集団、特別な状況における安全性 74
5.7.1 年齢 74
5.7.2 腎機能 74
5.7.3 肝機能 75
5.7.4 人種 75

5.8　曝露-反応解析 76
5.9　妊娠及び授乳時の使用 76
5.10　薬物相互作用 77
5.11　DS-8201a の特定された副作用 77
5.12　投与期間と有害事象 77
5.13　その他の第 I 相試験での安全性情報 77
5.14　その他の安全性情報の評価 78
5.15　安全性の結論及び考察 78
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 84
6.1　治療の背景 84
6.1.1　疾患又は症状 84
6.1.2　現行の治療 84
6.2　ベネフィット 84
6.3　リスク 85
6.4　ベネフィット・リスク評価 87
7.　参考文献 88
2.5.1 で引用した参考文献 88
2.5.2 で引用した参考文献 88
2.5.3 で引用した参考文献 88
2.5.4 で引用した参考文献 88
2.5.5 で引用した参考文献 88
2.5.6 で引用した参考文献 88

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO-CAP	American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC17d	area under the serum concentration-time curve from the time of dosing to Day 17	投与後 17 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態下の血清中濃度－時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLA	biologics license application	生物学的製剤承認申請
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Cavg	average serum concentration	平均血清中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮像
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance state	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL-DP	frozen liquid drug product	－
FU	Follow-up	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GEJ	gastroesophageal junction	胃食道接合部
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRRs	infusion-related reactions	注入に伴う反応

略語一覧（続き）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
IV	intravenous	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H^+交換輸送担体
MBMA	model-based meta analysis	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI	National Cancer Institute	－
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
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
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q3W	once every 3 weeks	3 週間隔投与
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
SD	stable disease	安定
SpO_2	peripheral oxygen saturation	末梢血酸素飽和度
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
Tmax	time to reach peak serum concentration	最高血清中濃度到達時間

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
DS-8201a	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 約 8）、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
MAAA-1162a	薬物–リンカー複合体
MAAA-1181a	DS-8201a から遊離した薬物、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
MAAL-9001	DS-8201a の中間体: トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 IgG1κ モノクローナル抗体

1.　製品開発の根拠

DS-8201a（一般名: トラスツズマブ デルクステカン）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼI阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であり、第一三共株式会社が創製した。

本申請での目標とする効能・効果は「化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」、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。」とした。

1.1　HER2陽性の切除不能又は転移性乳癌患者でのアンメットニーズ

1.1.1　疾患の特徴及び医療上の必要性

がんの統計'17によれば、日本国内では乳癌は女性で最も罹患者数が多く、癌死による原因の9%を占める癌種であり、1960年代からの死亡動向を粗死亡率で見ると、女性では乳癌による死亡割合が増加傾向にある[1]。世界では、2018年時点の推計で、年間約210万人が新たに乳癌と診断され、死亡者数は年間62.7万人にも達するとされている[2]。また、乳癌は女性で1510万人年分の障害調整生命年に寄与する主要な要因と推定されている[3]。なお、男性では、乳癌は癌患者のうちの1%程度と報告されている[4]。

浸潤性乳癌の場合、多くは発生の比較的早期から全身への微少な転移を伴っていると考えられており、乳癌は固形癌でありながら全身病として捉えられている[5]。遠隔臓器転移を有するStage IVの乳癌は完治することが困難な疾患である。また初回診断時にStage IVの乳癌と診断される患者は多くはないが、早期乳癌であった患者のうち実に約3割が初期治療後に時間が経過してから遠隔臓器転移する[5]。

HER2は、乳癌患者の約20%で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連している[6,7]。また、HER2の過剰発現はその他の予後増悪因子との相関も報告されており[8]、米国で実施された疫学調査[9]では、HER2陽性乳癌患者はHER2陰性乳癌患者（トリプルネガティブ乳癌患者を除く）と比較して、若年の患者（65歳未満）及びStage III又はIVの患者の割合が多いとされている。既に承認されているHER2をターゲットとした治療薬により無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）や生存期間（overall survival: OS）が改善されている一方で、再発した場合にはそれらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多く、HER2陽性乳癌はいまだ重篤かつ致命的な疾患である[10]。

1.1.2　現行の治療

現在、国内でHER2陽性（免疫組織染色［immunohistochemistry: IHC］法3+　又はin situハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陽性）乳癌患者に対して選択可能な抗HER2薬は、トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、及びトラスツズマブ エムタ

ンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）の 4 剤である。国内の乳癌診療ガイドライン[11]では、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として、CLEOPATRA 試験[12]の結果からトラスツズマブ + ペルツズマブ + ドセタキセル（又はパクリタキセル）の 3 剤併用療法が推奨されており、二次治療として、EMILIA 試験[13]の結果から T-DM1 単剤療法が推奨されている。三次治療以降では抗 HER2 療法の継続が推奨されているものの、選択されるべきレジメンは明確でない。治療選択肢としては、ラパチニブ + カペシタビンやトラスツズマブ + カペシタビンの併用療法が示されているものの、いずれも有効性が示されたのは抗 HER2 療法としては二次治療の患者対象であり、その奏効率はそれぞれラパチニブ+ カペシタビンで 22%[14]、トラスツズマブ + カペシタビンで 20%[15]であった。なお、2 レジメン以上の抗 HER2 療法を実施した患者を対象に T-DM1 と医師選択治療とを比較した TH3RESA 試験[16]の結果から、T-DM1 が三次治療又はそれ以降の患者対象での有効性を示したものの（奏効率: 31% vs 9%、OS: 22.7 ヵ月 vs 15.8 ヵ月）、T-DM1 は現在のガイドラインでは単剤療法として二次治療で使用されるため、三次治療以降の標準治療薬とはされていない。上述の HER2 陽性転移・再発乳癌に対する標準治療は、日本、米国[17]、欧州（承認状況による差がある）[18]で共通である。

一方、T-DM1 の二次治療での有効性を検討した EMILIA 試験にて奏効率 43.6%、PFS 中央値 9.6 ヵ月が報告されているが、EMILIA 試験はペルツズマブの一次治療での使用が承認される前に実施された試験であり、ペルツズマブ治療後の T-DM1 の有効性については十分なエビデンスが確立されていない。米国で行われた後ろ向き研究[19]の報告によると、ペルツズマブ治療後の患者では、T-DM1 治療による奏効率は 17.9%、T-DM1 投与期間の中央値は 4 ヵ月とされている。また、日本人患者でも同様の後ろ向き研究結果[20]が報告されており、T-DM1 治療による奏効率と PFS 中央値は、前治療歴にペルツズマブ及びトラスツズマブを含む患者で 11.1%と 2.8 ヵ月、トラスツズマブのみを含む患者で 25.0%と 7.8 ヵ月であった。これらの報告と EMILIA 試験の結果を比較すると、ペルツズマブの治療歴を有する患者では、T-DM1 の効果は限定的と考えられる。

なお、近年、HER2 陽性乳癌患者に対する抗 HER2 薬と化学療法の併用療法を評価した臨床試験（第 III 相）の結果が 2 つ報告されている。1 つは、ペルツズマブを含む 1～3 レジメンの前治療歴を有する HER2 陽性再発乳癌患者を対象とした、margetuximab + 化学療法（M 群）とトラスツズマブ + 化学療法（T 群）の比較試験[21]であり、PFS 中央値は M 群で 5.8 ヵ月、T 群で 4.9 ヵ月と統計的有意差が認められ（ハザード比: 0.76、95% CI: 0.59～0.98、P = 0.033）、奏効率は M 群で 22%（95% CI: 17.3%～27.7%）、T 群で 16%（95% CI: 11.8%～21.0%）であった。もう 1 つは、2 レジメン以上の抗 HER2 治療歴を有する HER2 陽性乳癌患者を対象とした、neratinib + カペシタビン併用療法（N 群）とラパチニブ+ カペシタビン併用療法（L 群）の比較試験[22]であり、病勢進行又は死亡のリスクは L 群に比して N 群で 24%減少し（PFS のハザード比: 0.76、95% CI: 0.63～0.93、P = 0.006）、N 群と L 群の 6 ヵ月 PFS 率はそれぞれ 47.2%と 37.8%、12 ヵ月 PFS 率はそれぞれ 28.8%と 14.8%であった。奏効率は N 群で 32.8%、L 群で 26.7%であった（P = 0.1201）。OS では統計学的有意差を認めな

かった。以上の臨床試験成績は PFS などで統計学的有意差が認められているものの、延長の程度は十分とは言えず、推測される臨床的有用性は限定的と考えられ、さらなる治療成績の向上が求められる。

以上より、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の根治は未だ困難であり、T-DM1 治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる明確な治療レジメンが存在せず、高い臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが依然存在している。

1.2　DS-8201a の薬理学的分類

1.2.1　薬理学的分類

DS-8201a は、HER2 を標的とするヒト化モノクローナル免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1: IgG1）κ 抗体（MAAL-9001）と薬物リンカー（MAAA-1162a）から構成され、細胞内に取り込まれた後に遊離する薬物が MAAA-1181a である。MAAL-9001 は、トラスツズマブと同じアミノ酸配列を有し、腫瘍細胞表面に過剰発現している HER2 に結合する。MAAA-1181a はエキサテカン誘導体であり、トポイソメラーゼ I の活性を阻害することで腫瘍細胞に対する殺細胞活性を示す。

DS-8201a が HER2 に結合し、腫瘍細胞に内在化した後、リソソーム酵素によってリンカーが切断され、MAAA-1181a が腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

1.2.2　DS-8201a の特徴

DS-8201a は、HER2 を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する。以下に、DS-8201a の特徴及び既存の ADC との差別化点を示す。

- MAAA-1181a の薬理作用: MAAA-1181a はエキサテカン誘導体であり、新規のトポイソメラーゼ I 阻害剤である。トポイソメラーゼ I の活性を阻害することにより細胞増殖を抑制するとともに、細胞のアポトーシスを誘導する。既存の抗 HER2 治療薬とメカニズムが異なるため、前治療での薬剤に不応の患者を含め抗腫瘍効果を示すと考えられる。
- MAAA-1181a の薬理活性: イリノテカンの活性本体である SN-38 と比較して、MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性は約 10 倍である [23]。
- MAAA-1181a のバイスタンダー効果: MAAA-1181a は細胞膜透過性を有し、周囲の腫瘍細胞にも作用すると考えられる。HER2 陽性と HER2 陰性の腫瘍細胞をともに移植したマウスを用いた in vivo 試験では、HER2 陽性のみならず HER2 陰性の腫瘍細胞に対しても抗腫瘍効果が認められた [24]。
- MAAA-1181a の半減期: カニクイザルを用いた試験では、全身投与後の MAAA-1181a の半減期は 1.4 時間と短く [25]、半減期が長い薬物と比較すると薬物に関連する毒性の発現リスクは減少すると考えられる。

- 薬物リンカーの安定性: カニクイザルを用いた薬物動態試験の結果から、血漿中における薬物リンカーの高い安定性が示された。したがって、腫瘍組織以外の組織の薬物への曝露を抑えるとともに、オフターゲット毒性の低減につながる[23]。
- リンカーの切断: 腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類（B や L など）などのリソソーム酵素によって切断されるため[23,26,27]、標的腫瘍細胞内で選択的に薬物を遊離する。
- 1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）: 1 抗体あたり約 8 個の薬物リンカーが結合しており、T-DM1 と比較すると約 2 倍の DAR である[23]。したがって、より効率的に腫瘍細胞に化学療法を曝露させることが可能である。

1.3　DS-8201a の臨床開発計画及びデータパッケージ

1.3.1　申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概観

1.3.1.1　臨床試験の概要

本申請パッケージに含む臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示す。

T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は再発乳癌患者に対する有効性及び安全性は、主に進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）及び T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U201、以下 U201 試験）の成績に基づき評価した（表 2.5.1-1）。U201 試験は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌を対象に DS-8201a の奏効率を評価することを主目的として実施した試験であり、併せて、治験用製剤と市販予定製剤の薬物動態（2.7.1.3）についても評価した。J101 試験は、安全性の評価を主目的として実施した試験であるが、抗腫瘍効果の評価も U201 試験と同様の手順で行った。

推奨用量は、J101 試験、U201 試験の有効性及び安全性の成績と、母集団薬物動態解析（population pharmacokinetics: PPK）及び曝露-反応解析の結果に基づき、リスクとベネフィットを勘案して決定した。

本申請パッケージに含まれる臨床薬理学的試験及び臨床薬理学的評価の概要については、2.5.1.3.3 項に記載した。

なお、第一三共株式会社では、2019 年 6 月 8 日時点で、乳癌を含む複数の癌種を対象に DS-8201a の臨床試験 12 試験を実施している（単剤でのシングルアーム試験が 7 試験、比較試験が 4 試験、併用試験が 1 試験）である。このうち、比較試験に登録された被験者数が 385 名、併用試験に登録された被験者が 6 名である。また、乳癌患者を対象として現在実施中の第 III 相試験の一覧を表 2.5.1-2 に示す。DS-8201a 又は対照薬が投与された被験者は 160 名である。

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧

試料区分	相（実施国、地域）	試験番号（資料番号）	試験目的	主解析/FU	対象	登録被験者数（日本人被験者数）[a] 1回投与量	主な評価項目
評価	第 I 相（日本、米国）	DS8201-A-J101（5.3.3.2-1）	安全性 有効性 薬物動態	完了/継続	進行性固形癌	Part 1 (用量漸増パート): 27 名 (24 名) 0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、8.0 mg/kg Part 2 (展開用量パート): 265 名 (156 名) 5.4 mg/kg 群、6.4 mg/kg 群 • 2a (HER2 陽性の乳癌): 103 名 (48 名) • 2b (HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌): 41 名 (36 名) • 2c (HER2 低発現の乳癌): 40 名 (13 名) • 2d (乳癌･胃癌を除く HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異を有する癌患者: 60 名 (38 名) • 2e (HER2 発現の乳癌): 21 名 (21 名)	安全性評価項目: 有害事象（MTD、重篤な有害事象を含む）など 有効性評価項目: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS など 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の PK パラメータなど
評価	第 II 相（日本、米国、欧州、韓国、カナダ）	DS8201-A-U201（5.3.5.2-1）	有効性 安全性 薬物動態	完了/継続	切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌	Part 1 (PK ステージ、用量設定ステージ): 119 名 (42 名) 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg (PK ステージのみ) Part 2: 134 名 (14 名) 5.4 mg/kg	有効性評価項目: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS など 安全性評価項目: 有害事象（重篤な有害事象を含む）など 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の PK パラメータなど

試料区分	相（実施国、地域）	試験番号（資料番号）	試験目的	主解析/FU	対象	登録被験者数（日本人被験者数）[a] 1 回投与量	主な評価項目
評価	第 I 相 （日本）	DS8201-A-J102 （5.3.4.2-1）	QT 間隔 安全性 薬物動態	完了/ 継続	切除不能又は転移性の HER2 発現乳癌	51 名 (51 名) 6.4 mg/kg	安全性評価項目: QTcF 間隔、有害事象（重篤な有害事象を含む）など 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の PK パラメータなど
評価	第 I 相 （日本、韓国、台湾）	DS8201-A-A104 （5.3.3.4-1）	DDI 薬物動態 安全性	完了/ 継続	HER2 発現の進行固形癌	Cohort 1: 17 名 (17 名) DS-8201a 5.4 mg/kg リトナビル 200 mg（400 mg／日） Cohort 2: 23 名 (14 名) DS-8201a 5.4 mg/kg イトラコナゾール 200 mg（200-400 mg／日）	薬物動態評価項目: DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK パラメータ（Cmax 及び AUC17d）（単独投与／リトナビル併用投与）など 安全性評価項目: 有害事象（重篤な有害事象を含む）など
評価	第 I 相 （台湾）	DS8201-A-A103 （5.3.3.2-2）	薬物動態 安全性	完了/ 継続	HER2 陽性で進行性又は難治性の、胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌	12 名 6.4 mg/kg	薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の PK パラメータなど 安全性評価項目: 有害事象（重篤な有害事象を含む）など

DDI = Drug-drug interaction、FU = follow-up、MTD = 最大耐用量、OS = 生存期間、PFS = 無増悪生存期間、QTcF = corrected QT interval by Fridericia's formula
a: 実施国が日本の被験者を日本人とした。

表 2.5.1-2　乳癌患者を対象として実施中の第 III 相試験一覧

試験番号 相	試験名	対象	目標被験者数 用法・用量	主な評価項目
DS8201-A-U301 第 III 相	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 (DESTINY-Breast02)	T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌	DS-8201a 400 名: 5.4 mg/kg、IV、Q3W 医師選択治療 200 名: トラスツズマブ + カペシタビン、承認用法・用量 (21 日サイクル) 又は ラパチニブ + カペシタビン、承認用法・用量 (21 日サイクル)	有効性評価項目: PFS、OS など 医療経済・アウトカム研究 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の血清中濃度 安全性評価項目: 有害事象（重篤有害事象を含む）など
DS8201-A-U302 第 III 相	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane (DESTINY-Breast03)	トラスツズマブとタキサンの治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌	DS-8201a 250 名: 5.4 mg/kg、IV、Q3W T-DM1 250 名 承認用法・用量 (Q3W)	有効性評価項目: PFS、OS など 医療経済・アウトカム研究 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の血清中濃度 安全性評価項目: 有害事象（重篤有害事象を含む）など

DS8201-A-U303 第 III 相	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physcian's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects	HER2 低発現の切除不能又は転移性乳癌	DS-8201a 360 名: 5.4 mg/kg、IV、Q3W 医師選択治療 180 名: カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、又は nab-パクリタキセルのうち 1 つ、承認用法・用量	有効性評価項目: PFS、OS など 医療経済・アウトカム研究 薬物動態評価項目: DS-8201a、総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a の血清中濃度 安全性評価項目: 有害事象（重篤有害事象を含む）など

IV = intravenous、OS = 生存期間、PFS = 無増悪生存期間、Q3W = once every 3 weeks、T-DM1 = ado-trastuzumab emtansine

1.3.1.2　各試験での乳癌患者の HER2 発現状況の確認

J101 試験ではアーカイブ検体又は新たに採取した検体を用いた各実施医療機関での HER2 検査の結果、U201 試験では直近の検体を用いた中央測定機関での HER2 検査の結果に基づき被験者が登録された。いずれも American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists（ASCO-CAP）ガイドライン[28]に準じて検査は実施されている。

乳癌患者において、原発腫瘍と転移した腫瘍では HER2 発現状況に差がある事例が 10%～24%程度に認められ、そのような場合にはより予後が悪いとされる報告等[29,30]があることから、ASCO-CAP ガイドライン[28]では、乳癌が再発した時点（一次治療の時点）で再度腫瘍組織を採取することを推奨している。一方、二次治療以降の時点で、新たな検体採取が必要であるかは、現時点でガイダンスがなく不明である。

1.3.1.3　併合解析計画

J101 試験及び U201 試験では複数の用量（J101 試験では対象癌種も複数）を用いて推奨用量を検討したが、本申請の有効性及び安全性の併合解析には、申請する効能・効果及び用法・用量に基づき、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者で DS-8201a の 5.4 mg/kg 投与を受けた被験者データを用いた。ただし、安全性の評価では、その他の用量及びその他の癌種についても併合して検討した（表 2.5.1-3）。

有効性（効果の確定を実施した腫瘍縮小効果）については、主な評価項目を独立効果判定機関による評価結果に基づく（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST version1.1 に準じる）奏効率及び奏効期間として評価した。

安全性については、用量（5.4 又は≥6.4 mg/kg）又は対象患者（乳癌又は全癌種）別に 4 つの併合解析グループを用いて評価した（表 2.5.1-3）。DS-8201a の重要な特定されたリスクである間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) のリスク因子について、本申請パッケージに含まれる 5 試験のすべての被験者を対象として探索的に評価した。また、5 試験のデータを併合し、曝露-反応解析を実施した。曝露-反応解析では、好中球数減少、血小板数減少、貧血、左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）低下、ILD（独立判定委員会により判定された ILD）、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の投与延期（中断）に至った有害事象と曝露との相関を検討した（2.7.2.3.6.2）。

表 2.5.1-3　安全性併合解析の概要

併合解析グループ	併合解析グループの対象被験者	併合解析グループの被験者数
HER2+ BC 5.4 mg/kg 併合群	初回投与量として 5.4 mg/kg の DS-8201a を 3 週に 1 回投与した、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 ・ J101 試験（50 名） ・ U201 試験（184 名）	234 名
HER2+ BC ≥6.4 mg/kg 併合群	初回投与量として 6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は 8.0 mg/kg の DS-8201a を 3 週に 1 回投与した、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 ・ J101 試験（68 名） ・ U201 試験（69 名）	137 名
全癌種 5.4 mg/kg 併合群	J101 試験及び U201 試験において、初回投与量として 5.4 mg/kg の DS-8201a を 3 週に 1 回投与したすべての被験者 ・ J101 試験（91 名） ・ U201 試験（184 名）	275 名
全癌種 ≥6.4 mg/kg 併合群	J101 試験及び U201 試験において、初回投与量として 6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は 8.0 mg/kg の DS-8201a を 3 週に 1 回投与したすべての被験者 ・ J101 試験（189 名） ・ U201 試験（69 名）	258 名

BC = breast cancer
Source: 2.7.4.1 表 2.7.4.1-8

1.3.2　既存治療法の有効性に関する疫学的検討

T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者においては現時点で確立した治療法が存在していない。そこで、本申請の対象患者集団での既存治療薬の治療成績を探索的に評価するため、複数医療機関のコンソーシアムのデータベースから T-DM1 治療後の治療成績を取得し、ヒストリカルデータを用いたマッチング解析を実施したうえで、当該対象集団における既存治療の有効性を推定した（5.3.5.3-4）。また、標準的な一次治療（トラスツズマブ + 化学療法）を受けた進行性又は転移性乳癌患者を対象として二次治療以降の治療成績を検討した文献報告の調査及び model-based meta analysis（MBMA）を実施し、これらの患者集団での有効性を評価した（5.3.5.3-5）。さらに、日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した、診療実態下での T-DM1 治療後の薬物療法の効果及び予後を検討した後方視的レジストリ研究の成績も参照した（5.3.5.3-14-1、5.3.5.3-14-2、5.3.5.3-14-3）。

1.3.3　臨床薬理学的評価の概観

ヒト生体試料を用いて、血漿タンパク結合率、代謝物の同定、代謝酵素（チトクローム P450 ［cytochrome P450: CYP］）及び薬物トランスポーター等を評価した（2.7.2.2.1）。

乳癌を含む固形癌患者での単回及び反復投与後の薬物動態は、J101 試験、U201 試験、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の薬物動態を評価した第 I 相試験（DS8201-A-J102、以下 J102 試験）、及び台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A103、以下 A103 試験）のデータを用いて評価し

た。また、PPK 解析を実施し、薬物動態に及ぼす内因性又は外因性要因の影響を評価した（2.7.2.3.5）。

DS-8201a の QT 間隔に及ぼす影響は、J102 試験で HER2 発現の切除不能又は転移性乳癌患者を対象に検討した。

有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用は、HER2 発現の固形癌患者を対象に、OATP1B 阻害剤及び CYP3A 阻害剤が DS-8201a の薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A104、以下 A104 試験）で検討した。

1.3.4　データの品質保証

本申請パッケージに含めた臨床試験は、ヘルシンキ宣言の原則及び Good Clinical Practice（GCP）の基準、並びに試験実施国の法律及び規制に従い実施された。

1.4　臨床開発計画及び本申請の妥当性

国内では、U201 試験の実施に先立って、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品後期第 II 相試験開始前相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発第[redacted]号）を実施し、同試験のデザイン等に関する相談を行った。

J101 試験及び U201 試験の併合解析の結果、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者に対して、DS-8201a は高い奏効率及びその効果の持続を示した。安全性は、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能である。ただし、ILD は死亡に至る恐れのある、本剤の重要な特定されたリスクであり、市販後も適切な安全対策を徹底する必要がある。T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者に対して確立した治療法はなく、また既存治療による有効性は限られていることから、DS-8201a は高い臨床的有用性を有すると考えた。DS-8201a のさらなる有効性及び安全性を確認するため、第 III 相試験を既に開始しているが、これまでに得られた臨床試験成績より、高いアンメットニーズを有する T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者に対して DS-8201a は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、第 III 相試験の試験結果を得る前であっても本邦での承認申請は可能と考えた。本申請に先立って第一三共株式会社は医薬品申請前相談を実施し、1.3.1.1 項に記載した臨床データパッケージで承認申請を行うこととした。本製造販売承認申請は条件付き早期承認制度の適用対象とされた。また、本適応では T-DM1 の治療歴のある患者を投与対象とするため、コンパニオン診断薬の開発は不要であることを 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談で確認している。

米国では、DS-8201a は 2016 年 11 月に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）より、T-DM1 を含む抗 HER2 治療後の HER2 陽性転移性乳癌を対象に Fast Track の指定を受け、2017 年 8 月にトラスツズマブとペルツズマブ治療歴があり T-DM1 治療後に増悪した HER2 陽性転移性乳癌を対象に Breakthrough Therapy の指定を受けている。2019 年 6 月に開催された pre-BLA meeting では、J101 試験及び U201 試験の結果は生物学的製剤承認

申請（biologics license application: BLA）を行うのに十分との見解が示され、2019 年 8 月 29 日に BLA を実施し、2019 年 12 月に FDA より販売承認を取得し、2020 年 1 月に上市されている。

参考文献

1. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計'17. Cancer statics in Japan-2017 [Internet]. [cited 2019 Aug 22] Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.
4. Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. Breast Cancer: Targets and Therapy. 2010;2:45-58.
5. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med. 2013;274(2):113-26.
6. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012;Article ID 743193.
7. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. Breast. 2019;44:153-9.
8. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? Cancer. 2003;98(12):2547-53.
9. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):doi:10.1093/jnci/dju055.
10. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, et al. Management of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Where Are We and Where Do We Go From Here? Oncology (Williston Park). 2016;30(2):148-55.
11. 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版. 金原出版; 2018. p 74-80, p 130-40.
12. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
13. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. New Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
14. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced

breast cancer. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-43.

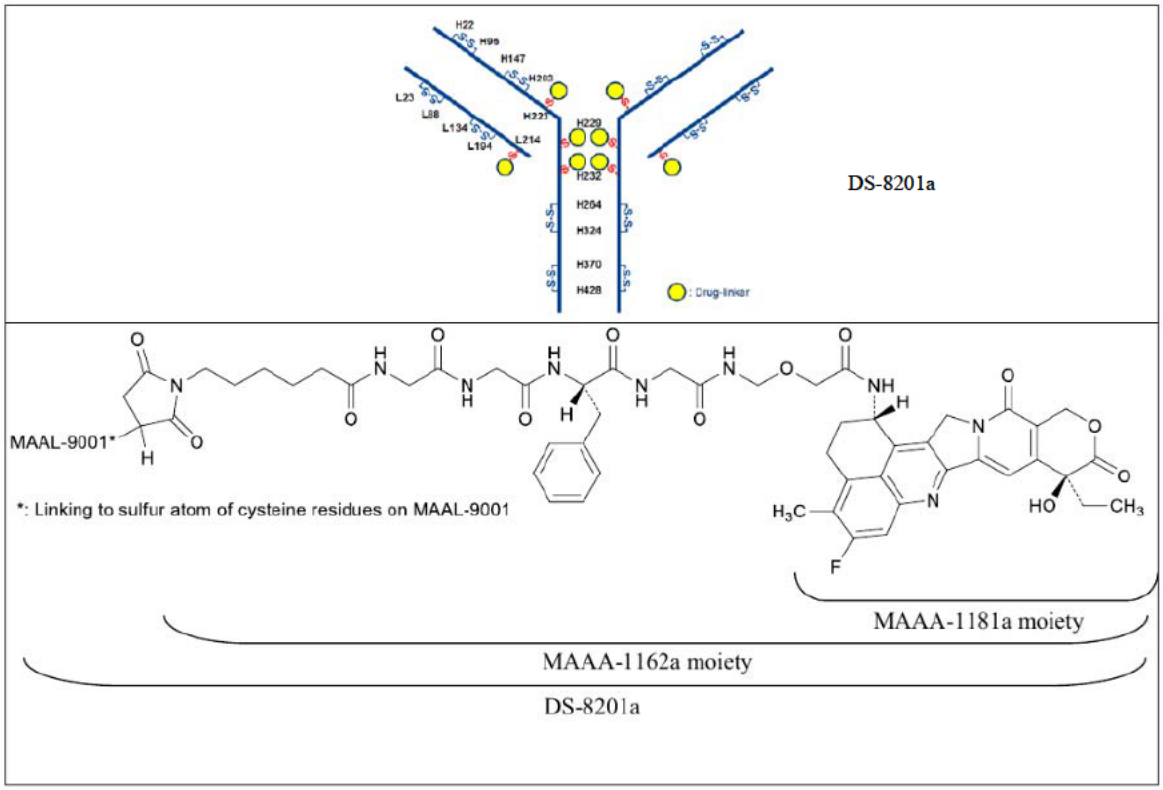
15. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(25):3853-8.
16. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):689-99.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 2.2019-July 2, 2019.
18. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast. 2017;31:244-59.
19. Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. J Clin Oncol. 2016;34(29):3511-7.
20. Noda-Narita S, Shimomura A, Kawachi A, et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzmab and with trastuzumab only in Japanese population. Breast Cancer. 2019;26(4):492-8.
21. Rugo HS, Im SA, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1000).
22. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1002).
23. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-108.
24. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-46.
25. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, et al. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. Xenobiotica. 2019;49(9):1086-96.
26. Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2365-70.

27. Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(6):1542-5.
28. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society for Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013.
29. Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012;30(6):593-9.
30. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res. 2011;17(7):2055-64.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

DS-8201a は薬物リンカーである MAAA-1162a 及びモノクローナル抗体である MAAL-9001 から構成され、細胞内に取り込まれた後に遊離する薬物が MAAA-1181a である。MAAL-9001 は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary: CHO）細胞を用いて生産した HER2 IgG1κ モノクローナル抗体であり、トラスツズマブと同一のアミノ酸配列を有する。MAAA-1181a はトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する。1 抗体あたりの DAR は約 8 である。DS-8201a、MAAL-9001、MAAA-1162a、及び MAAA-1181a の構造を図 2.5.2-1 に示す。

図 2.5.2-1　DS-8201a、MAAL-9001、MAAA-1162a、及び MAAA-1181a の概略図



Molecular Formula of DS-8201a: $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$ + H × DAR + $C_{52}H_{56}FN_9O_{13}$ × DAR
DAR: target approximately 8

DS-8201a 製剤は、開発段階から申請に至るまでに、水性注射剤を凍結した製剤である frozen liquid drug product（FL-DP）1 及び FL-DP2、並びに市販予定製剤である凍結乾燥製剤の lyophilized powder drug product（Lyo-DP）の 3 種類を使用した。

FL-DP1 の製造には、CHO[redacted] 細胞を宿主細胞とした産生細胞株由来の MAAL-9001 を用いて製造した原薬が用いられ、FL-DP2 及び Lyo-DP の製造には、CHO[redacted] 細胞を宿主細胞とした産生細胞株由来の MAAL-9001 を用いて製造した原薬が用いられた。進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（J101 試験）実施中に MAAL-9001 産生 CHO 細胞株の切り替えに合わせて、製剤を FL-DP1 から FL-DP2 に切り替えた。その後市販予定製剤

として Lyo-DP を開発した。5 mL の注射用水を用いて溶解した[redacted]

FL-DP1 は、J101 試験（Part 2e を除く）で使用した。FL-DP2 は、J101 試験（Part 2e）及び T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（U201 試験）（Part 1 及び Part 2 の一部）で使用した。Lyo-DP は、U201 試験（Part 2）、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の PK を評価した第 I 相試験（J102 試験）、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び PK を評価した第 I 相試験（A103 試験）、及び OATP 1B 及び CYP 3A 阻害剤が DS-8201a の PK に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（A104 試験）で使用した。

FL-DP1 及び FL-DP2 間の同等性／同質性は、分析評価、非臨床試験、及び臨床試験の結果から評価した。FL-DP1 及び FL-DP2 に使用した原薬の品質に関する同等性／同質性の評価結果を 2.3.S.2.6.2（原薬）に、FL-DP1 及び FL-DP2 に使用した原薬間の非臨床試験での PK の比較結果を 2.6.4.8 に示す。

臨床試験では、J101 試験で FL-DP1 又は FL-DP2 を投与した乳癌患者の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを比較した。また、J101 試験及び U201 試験のデータを併合して FL-DP1 又は FL-DP2 を投与した乳癌患者の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを比較した。その結果、両製剤の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は同程度であった。

分析評価、非臨床試験、及び臨床試験の結果から、FL-DP1 及び FL-DP2 間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

FL-DP2 及び Lyo-DP 間の同等性／同質性は、分析評価及び臨床試験の結果から評価した。FL-DP2 及び Lyo-DP 間の品質に関する同等性／同質性の評価結果を 2.3.P.2.3.1 に示す。[redacted]U201 試験で FL-DP2 及び Lyo-DP（市販予定製剤）を投与した乳癌患者の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを比較した。その結果、両製剤の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は同程度であった。

分析評価及び臨床試験の結果から、FL-DP2 及び Lyo-DP 間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

PPK 解析で製剤を共変量として検討し、製剤の変更が DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に及ぼす影響を評価した。その結果、製剤は DS-8201a のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されなかった。製剤は MAAA-1181a の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されたが、臨床的に意義のある影響はないと考えられた（2.7.2.3）。

製剤の違いが免疫原性に及ぼす影響は、J101 試験及び U201 試験で抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者が少数であったことから、製剤間の陽性率の差を比較できなかった（2.7.2.4）。

以上より、Lyo-DP（市販予定製剤）及び FL-DP2 間、並びに FL-DP2 及び FL-DP1 間に臨

床的に意義のある差は認められず、本申請データパッケージの成績から T-DM1（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患者に対する DS-8201a の有効性及び安全性を評価することは妥当と考える。

3. 臨床薬理に関する概括評価

DS-8201a の臨床薬理学的特性は、進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（J101 試験）、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の PK を評価した第 I 相試験（J102 試験）、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び PK を評価した第 I 相試験（A103 試験）、OATP1B 及び CYP3A 阻害剤が DS-8201a の薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（A104 試験）、及び T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（U201 試験）の 5 つの臨床試験から得られた結果に基づき評価した。

各臨床試験で、DS-8201a 投与後の 3 つの測定対象（DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a）の PK を評価した。

なお、これまでに健康成人を対象とした試験は実施していない。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態プロファイル

3.1.1.1 血清中 DS-8201a

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、DS-8201a の Tmax の中央値は約 2 時間、t1/2 の平均値は 4.23～7.33 日であった。CL の平均値は 6.41～11.3 mL/d/kg で、分布容積は血漿容量と概ね一致した。AUClast の個体間変動は 17.2%～43.8%であり、中程度であった。DS-8201a の PK は 3.2～8.0 mg/kg の範囲で曝露は概ね用量に比例し、3.2 mg/kg 以上で線形性を示した。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 3 の DS-8201a の AUC は Cycle 1 に比べて 1.35 倍に増加し、若干の累積が認められた。また、3 回投与で PK は概ね定常状態に達した。

3.1.1.2 血清中総抗 HER2 抗体

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、総抗 HER2 抗体の血清中濃度推移及び PK パラメータ（Cmax、Tmax、及び AUC）は DS-8201a と同程度であった。トラスツズマブ又は T-DM1 治療歴がある被験者の DS-8201a 投与開始前の総抗 HER2 抗体濃度は、併合解析の結果 0.487～66.3 µg/mL であった。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、総抗 HER2 抗体の AUC に若干累積（36%）が認められた。また、DS-8201a と同様に 3 回投与で PK は概ね定常状態に達した。

3.1.1.3 血清中 MAAA-1181a

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、MAAA-1181a の Tmax の中央値は約 7 時間で DS-8201a よりも若干遅く、t1/2 の平均値は約 6 日で DS-8201a と同程度であった。このことから、MAAA-1181a は生成律速であり、t1/2 は消失速度定数を反映しないと考えられた。また、DS-8201a と比較して非常に低い濃度（MAAA-1181a／DS-8201a 中 MAAA-

1181a モル比: 約 1/400）であった。In vitro 試験において血漿中で DS-8201a から遊離する MAAA-1181a は非常に少ないことが示されており、血清中 MAAA-1181a 濃度が非常に低いことは、循環血液中でリンカーが安定であることを示唆していると考えられた。単回投与後の AUClast の個体間変動は 14.0%～48.8%であり、中程度であった。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、MAAA-1181a の AUC に累積は認められなかった。また、DS-8201a と同様に 3 回投与で PK は概ね定常状態に達した。

In vitro の検討で、MAAA-1181a のタンパク結合率は 96.8%～98.0%と高く、CYP3A4、OATP1B、P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）、乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein: BCRP）、有機カチオン／H^+交換輸送担体（multidrug and toxin extrusion: MATE）2-K、及び多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein: MRP）1 の基質であることが示された。また、［^{14}C］標識 DS-8201a をサルに単回静脈内投与したマスバランス試験（糞中放射能排泄率: 約 70%、尿中放射能排泄率: 約 20%）及び［^{14}C］標識 MAAA-1181a をラットに単回静脈内投与したマスバランス試験（糞中放射能排泄率: 約 70%、尿中放射能排泄率: 約 30%）の結果から、主に未変化体として糞中に排泄されることが示されており、代謝や尿中排泄の寄与は低いものと推定された。

3.1.2　内因性要因の影響

PPK 解析では、DS-8201a の曝露に影響を与える共変量として、体重、年齢、性別、人種、実施国、製剤、ベースライン腫瘍サイズ、アルブミン、LDH、癌種、HER2 発現状況、及び HER2 前治療歴を検討し、MAAA-1181a の曝露に影響を与える共変量として、体重、年齢、性別、人種、実施国、製剤、肝機能パラメータ（ALT、AST、TBL、National Cancer Institute［NCI］ Organ Dysfunction Working Group criteria for hepatic dysfunction に基づく肝機能障害）、腎機能障害（クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］）、ベースライン腫瘍サイズ、及び OATP1B/CYP3A 阻害剤を検討した。

3.1.2.1　体重

PPK 解析で、体重は DS-8201a 及び MAAA-1181a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であった。体重が大きい被験者でクリアランスが大きくなることが示されたが、体重が 95 パーセンタイル（86 kg）の被験者では典型値（57.8 kg）の被験者と比較して DS-8201a 及び MAAA-1181a の AUCss が 28%及び 30%上昇した。このことは、DS-8201a が体重あたりの投与（mg/kg）であることに対し、クリアランスに対する体重の影響のべき指数が 1 未満であることに起因している。体重は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.1.2.2　年齢

PPK 解析で、年齢は MAAA-1181a の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、年齢が高い被験者で分布容積が大きくなることが示されたが、MAAA-1181a の PK に

臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.1.2.3　性別

PPK 解析の対象となった被験者は主に女性（87.5%）であった。性別は DS-8201a のクリアランス及び分布容積に影響する共変量として選択され、男性で DS-8201a のクリアランス及び分布容積が大きくなる傾向が認められたが、DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.1.2.4　人種及び実施国

各人種（白人、アジア人、アフリカ系アメリカ人、及びその他）及び各実施国（日本及び非日本）の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK を比較した結果、曝露に大きな差はなかった。

PPK 解析で、人種（白人、アジア人、アフリカ系アメリカ人、及びその他）は DS-8201a 及び MAAA-1181a の、実施国（日本及び非日本）は MAAA-1181a の PK に及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。DS-8201a のクリアランスと末梢の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として実施国が選択されたが、曝露に対する影響は 0.8-1.25 の範囲内であった。

定常状態における DS-8201a 及び MAAA-1181a のアジア人での曝露は非アジア人と同程度で、人種間に差は認められなかった。同様に、定常状態における DS-8201a 及び MAAA-1181a の日本人での曝露は非日本人と同程度で、実施国間に差は認められなかった。

3.1.2.5　腎機能

腎機能が DS-8201a 及び MAAA-1181a の曝露に及ぼす影響は、CLcr を共変量として PPK 解析で評価した。CLcr は DS-8201a 及び MAAA-1181a で評価したすべてのパラメータに対して、影響を及ぼす共変量として選択されず、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.1.2.6　肝機能

肝機能が MAAA-1181a のクリアランスと分布容積に及ぼす影響は、肝機能パラメータ（ALT、AST、及び TBL）を共変量候補として PPK 解析で検討した。AST 及び TBL が、MAAA-1181a のクリアランスに影響する統計学的に有意な共変量として選択された。AST 及び TBL が増加するに従って MAAA-1181a のクリアランスが低下する傾向が認められたが、曝露に対する臨床的意義のある影響はなく、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。MAAA-1181a のクリアランスへの影響は MAAA-1181a の消失経路が主に胆汁中排泄又は代謝であることを反映していると考えられた。

中等度の肝機能障害患者は投与経験が限られる。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床

薬理試験は実施しておらず、重度の肝機能障害患者への投与経験はない。

3.1.2.7　アルブミン

PPK 解析で、アルブミンは DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、アルブミンが増加するに従い、DS-8201a のクリアランスが減少する傾向を示したが、DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.1.2.8　腫瘍サイズ

PPK 解析で、ベースラインの腫瘍サイズは DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、ベースラインの腫瘍サイズが大きくなるに従い、DS-8201a のクリアランスが増加する傾向を示したが、DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.1.2.9　癌種

PPK 解析で、癌種は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

J101 試験で DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は HER2 陽性乳癌患者及び HER2 低発現乳癌患者で同程度であった。MAAA-1181a の曝露は、評価した各癌種で同程度であった。

3.1.3　薬物相互作用

3.1.3.1　併用薬が DS-8201a 及び MAAA-1181a の薬物動態に与える影響

In vitro の検討で、MAAA-1181a は主に CYP3A4 により代謝されることが示されたが、in vivo での CYP3A4 の代謝の寄与は小さいと考えられた（3.1.1.3）。また、MAAA-1181a は P-gp、BCRP 及び OATP1B の基質であることが in vitro の検討から確認された。

A104 試験では、強い CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール並びに OATP1B、CYP3A4、及び P-gp の阻害剤であるリトナビルを用いて DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に与える影響を評価した。CYP3A の強い阻害剤（イトラコナゾール及びリトナビル）及び CYP3A/OATP1B 阻害剤（リトナビル）による MAAA-1181a の曝露の上昇はわずかであったことから、CYP3A の代謝への寄与は小さく、MAAA-1181a の OATP1B による肝取り込みのクリアランスへの寄与も小さいと推定された。

P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤を用いた試験は別途実施していないものの、イトラコナゾールとリトナビルは P-gp の阻害能を持ち [1,2]、リトナビルは BCRP の阻害能を持つとの報告があることから [1,3]、P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤による DS-8201a 及び MAAA-1181a の臨床的意義のある曝露の上昇はないと考えられた。

以上の結果から、イトラコナゾール及びリトナビルの併用は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさず、CYP3A 阻害剤、OATP1B 阻害剤、P-gp 阻害

剤、及び BCRP 阻害剤の併用による用量調節は必要ないと考えられた。

3.1.3.2　MAAA-1181a が併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro 試験で、MAAA-1181a は CYP3A4 を含むその他主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）に対する阻害作用を有さず（50%阻害濃度［50% inhibitory concentration: IC_{50}］> 50 μmol/L）、CYP3A4、CYP1A2 又は CYP2B6 に対する誘導作用を 30 μmol/L まで有さないことが示された。

In vitro 試験で、MAAA-1181a は P-gp 及び BCRP を含むその他主要なトランスポーター（有機アニオントランスポーター［organic anion transporter: OAT］3、有機カチオントランスポーター［organic cation transporter: OCT］1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び胆汁酸塩排出ポンプ［bile salt export pump: BSEP］）に対する阻害作用を有さない（IC_{50} > 30 μmol/L）ことが示された。MAAA-1181a は OAT1 及び OATP1B1 に対する弱い阻害作用（IC_{50}: 12.7 及び 14.4 μmol/L）を示したが、臨床用量の範囲では、これらトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性はないと考えられた。

3.2　薬力学

3.2.1　QTc 間隔の延長評価並びに QTc 間隔と DS-8201a 及び MAAA-1181a の血清中濃度との関連

J102 試験で、DS-8201a 6.4 mg/kg を投与したとき、Cycle 1 及び Cycle 3 で評価したすべての時点で、Fridericia 法により補正した心電図 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の両側 90% CI の上限は陰性判定基準の 10 ms 未満であり、QT 延長は認められなかった。血清中 DS-8201a 及び MAAA-1181a 濃度増加に伴う ΔQTcF 増加が認められたものの、各 Cycle の DS-8201a 及び MAAA-1181a の Cmax の平均値での ΔQTcF（予測値）の両側 90% CI の上限は 10 ms を超えず、DS-8201a が心拍数による補正 QT 間隔（corrected QT interval: QTc）に対して臨床的意義のある影響を示さないことが確認された。

3.3　曝露-反応解析

J101 試験及び U201 試験の HER2 陽性乳癌患者を対象に、有効性に対する曝露-反応解析を実施した。DS-8201a の平均血清中濃度（average serum concentration: Cavg）と独立効果判定機関による奏効率との間に統計学的に有意な相関関係が認められ（$P = 0.028$）、統計学的に有意な共変量は選択されなかった。一方、PFS 及び奏効期間に対する統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。これは、使用したデータセットで打ち切り被験者が多く、結果として各曝露群でイベント数が少なかったことが理由として考えられた。

5 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験）を対象に、安全性エンドポイント（治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、ILD 独立判定委員会により判定された ILD、LVEF 低下）に対

して曝露-反応解析を実施した。すべての安全性エンドポイントに曝露-反応関係が認められ、6.4 mg/kg 投与では 5.4 mg/kg 投与に比べて高い発現割合を示した。治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD（全 Grade）は DS-8201a の AUCss と統計学的に有意に相関し、Grade 3 以上の ILD 及び LVEF 低下（Grade 2 以上）は DS-8201a の Cmax,ss と、その他の安全性エンドポイントは MAAA-1181a の Cavg と統計学的に有意に相関した。

日本人と非日本人で曝露は類似しているにもかかわらず、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、血液毒性（貧血、血小板数減少、好中球数減少）、及び ILD（全グレード）の発現割合は、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの用量でも日本人で非日本人に比べて高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合の差は、主に ILD が原因であった。日本人と非日本人での ILD の発現割合の差の原因は、これまでに遺伝的要因や臨床診療での違いなど多くの仮説が提示されているが [4,5,6]、明確な理由は不明である。また、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg の日本人では血液毒性に伴う投与中止に至った事象は認められなかった。その他の有害事象（重篤な有害事象、LVEF 低下［Grade 2 以上］、及び ILD［Grade 3 以上］）の発現割合は日本人と非日本人で同程度、又は日本人で低値であった。

3.4　Model-Based Meta Analysis

トラスツズマブ及び化学療法を受けたことのある二次治療以降の HER2 陽性進行性又は転移性乳癌患者での奏効率、PFS 中央値、及び OS 中央値を定量的に評価するため、MBMA を実施した。T-DM1 治療歴のある被験者及び三次治療以降の被験者での奏効率、PFS 中央値、及び OS 中央値は MBMA に基づく二次治療以降の集団での推定値と類似しており、MBMA による奏効率の推定値（25.5%）は有効性に関する併合解析及び曝露-反応解析に基づく DS-8201a 5.4 mg/kg 投与後の奏効率（それぞれ 58.3%及び 62.9%）より低いことが示された。

3.5　用法・用量の設定根拠

T-DM1（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患者に対する DS-8201a の推奨用法・用量は、J101 試験及び U201 試験の安全性及び有効性データ、並びに PK、有効性及び安全性に関する曝露-反応解析結果より、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回とした。

J101 試験及び U201 試験の 5.4 mg/kg 群又は 6.4 mg/kg 群は臨床的に意義のある有効性を示し、6.4 mg/kg 群の奏効率は 5.4 mg/kg 群をわずかに上回った。乳癌患者での 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の安全性はいずれも許容可能であったが、5.4 mg/kg 群の方が安全性プロファイルは良好であった。全癌種で比較した場合も、同様の傾向が認められた。

DS-8201a の曝露（イベント発現サイクルまでの Cavg）と奏功率との間に統計学的に有意な関係が認められ（$P = 0.028$）、曝露の増加に伴う奏功率の増加が認められた。評価したすべての安全性エンドポイントについて、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた

（$P < 0.05$）。日本人の曝露は日本人以外のアジア人、非アジア人と同程度であったが、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれでも、日本人の有害事象の発現割合は概ね他の集団よりも高かった。

臨床試験の有効性及び安全性データ、PPK 解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果から、T-DM1（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患者で 5.4 mg/kg 投与は 6.4 mg/kg 投与と比較して、有効性を有意に低下させず、有害事象の発現割合が低い用法・用量と判断した。また、日本人では全 Grade の ILD 及び血液毒性の発現割合が他の集団と比較して高かったものの、Grade 3 以上の ILD では他の集団よりも低いこと、血液毒性は、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は補助療法の実施により投与継続が可能であったことから、日本人でも 5.4 mg/kg が妥当な用法・用量と判断した。

3.6　免疫原性

本申請の臨床データパッケージに含まれる 5 試験を併合した結果、ベースライン時及び DS-8201a 投与後の抗 DS-8201a 抗体の陽性率は低く、それぞれの時点で 3.5%及び 1.1%であった。DS-8201a 投与により陽性となった、あるいは力価上昇が認められた被験者は 4 名（0.6%）と頻度は低く、免疫原性が PK 及び有効性に及ぼす影響は認められなかった。DS-8201a 投与後に抗 DS-8201a 抗体が陽性となった被験者では注入に伴う反応（infusion-related reactions: IRRs）は認められず、抗 DS-8201a 抗体及びアレルギー反応性に関連性は認められなかった。

参考文献

1. Bierman WF, Scheffer GL, Schoonderwoerd A, et al. Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines. J Antimicrob Chemother. 2010 Aug;65(8):1672-80.
2. FDA Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017.
3. Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, et al. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jul;310(1):334-41.
4. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun;177(12):1348-57.
5. Pinheiro L, Blake K, Januskiene J, et al. Geographical variation in reporting Interstitial Lung Disease as an adverse drug reaction: findings from an European Medicines Agency analysis of reports in EudraVigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Jun;25(6):705-12.
6. Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, et al. National differences in reporting 'pneumonia' and 'pneumonia interstitial': an analysis of the WHO International Drug Monitoring Database on 15 drugs in nine countries for seven pulmonary conditions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Nov;14(11):775-87.

4.　有効性の概括評価

T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌に対する DS-8201a の有効性は、これらの患者を対象とした第 II 相試験（U201 試験）及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（J101 試験）に登録された切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者の成績を併合したデータを中心に評価した。

T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者での既存治療の有効性を推定するため、複数の医療機関を含むコンソーシアムから実臨床での T-DM1 投与後の治療成績を取得して解析した（以下、医療データベースを用いた分析）。さらに、MBMA を実施し、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の有効性を評価した。

4.1　各試験の試験デザイン及び試験方法

4.1.1　試験デザイン

4.1.1.1　DS8201-A-J101 試験

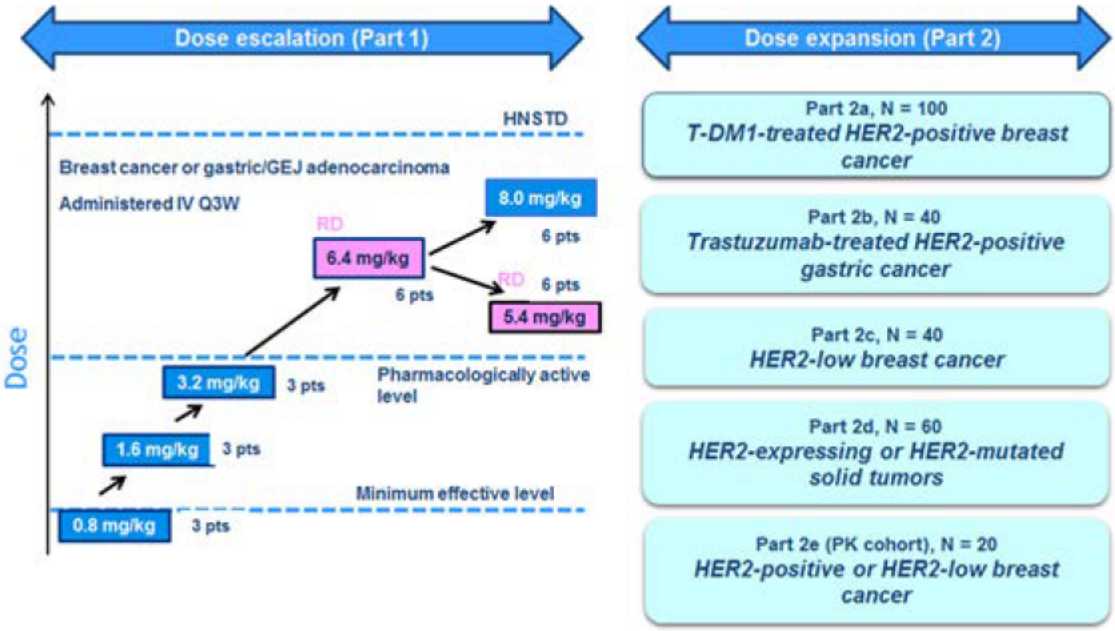
J101 試験は、日本と米国の 2 ヵ国で実施した、進行性の固形癌患者を対象として DS-8201a の用量及び安全性と有効性を検討した多施設共同非盲検非無作為化の第 I 相 first in human 試験であり、2 つのパートから構成した。Part 1 では最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）及び Part 2 での設定用量を検討し、Part 2 では各癌種（Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌、Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌、Part 2c: HER2 低発現乳癌、Part 2d: その他の HER2 発現又は HER2 遺伝子変異を有する固形癌、Part 2e: HER2 発現乳癌）に対する設定用量での忍容性、安全性、及び有効性を検討する 2 段階デザインとした。

Part 1 で DS-8201a として 0.8～8.0 mg/kg までを投与した結果、用量制限毒性は認められず、MTD には到達しなかった。Part 2 での設定用量として DS-8201a 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg を選択した（図 2.5.4-1）。DS-8201a の投与方法は、登録された群の規定の用量を 3 週に 1 回投与することとし、初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。DS-8201a の投与は、許容できない毒性の発現、疾患進行、又は同意撤回時まで継続することとした。

乳癌患者での HER2 陽性の定義は、IHC 法 3+又は ISH 法陽性の場合とし、HER2 の発現状況を各実施医療機関で確認した。

併合解析には、Part 2a に登録された被験者及び Part 1 に登録された被験者のうち DS-8201a 5.4 mg/kg 群の T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を含めた。

図 2.5.4-1　DS8201-A-J101 試験デザイン



GEJ = gastroesophageal junction, IV = intravenous, T-DM1 = trastuzumab emtansine, pts = patients, Q3W = once every 3 weeks, RD = recommended dose for part 2.

4.1.1.2　DS8201-A-U201 試験

U201 試験は、米国、日本、フランス、スペイン、韓国、ベルギー、英国、イタリア、及びカナダで実施した、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌を対象に DS-8201a の有効性と安全性を検討した多施設共同非盲検の第 II 相試験であり、2 つのパートから構成した。Part 1（PK ステージとそれに続く用量設定ステージから構成）で推奨用量を検討し、Part 2 で推奨用量の有効性及び安全性を評価した。

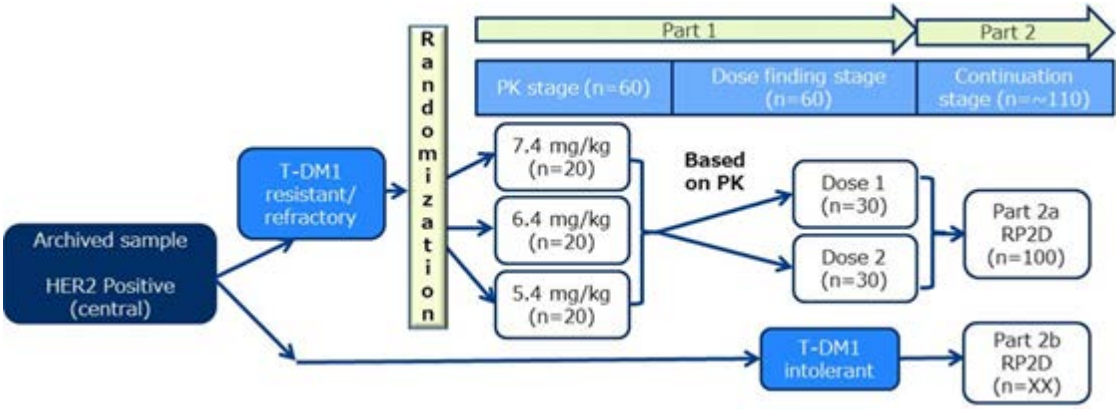
Part 1 の各ステージでは、各投与群が同率となるように被験者を無作為に割り付けた（層別因子: 地域［アジア／アジア以外］）。投与量は、PK ステージでは DS-8201a 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、又は 7.4 mg/kg、用量設定ステージでは DS-8201a 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg とした。Part 1 の結果を踏まえ、Part 2 で検討する推奨用量は DS-8201a 5.4 mg/kg とした。DS-8201a の投与方法は、登録された群の規定の用量を 3 週に 1 回投与することとし、初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。DS-8201a の投与は、許容できない毒性の発現、疾患進行、又は同意撤回時まで継続することとした。

Part 2 は非無作為化パートとし、2 つのコホートを設定した。Part 2a では、T-DM1 治療中又は治療後に疾患進行した切除不能又は転移性の乳癌患者を対象とし、Part 2b では、疾患進行以外の理由で T-DM1 治療を中止した切除不能又は転移性の乳癌患者を対象とした。

HER2 陽性の定義は、IHC 法 3+又は ISH 法陽性の場合とし、HER2 の発現状況は中央測定機関で判定した。

併合解析には、Part 2a、Part 2b に登録された被験者、及び Part 1 の DS-8201a 5.4 mg/kg 群に登録された被験者を含めた。

図 2.5.4-2　DS8201-A-U201 試験デザイン



PK = pharmacokinetics, RP2D = recommended Phase 2 dose, T-DM1 = trastuzumab emtansine.

4.1.2　有効性評価項目及び解析方法

4.1.2.1　DS8201-A-J101 試験

1)　主な有効性評価項目

有効性の評価項目として、奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率、奏効期間、安定期間、効果発現（奏効）までの期間、PFS、OS、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率を設定した。解析対象集団は Enrolled Analysis Set とし、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床的有効率は奏効評価対象集団（Enrolled Analysis Set に含まれる被験者のうち、少なくとも 1 回は DS-8201a の投与を受け、独立効果判定機関により標的病変が特定された集団）でも解析を実施した。腫瘍縮小効果は、RECIST version 1.1 に準じ、治験責任医師及び独立効果判定機関が評価した。

なお、腫瘍縮小効果の評価（CT 又は MRI）は、初回投与日から 24 週後までは 6 週ごと、それ以降は 12 週ごとに実施し、最良総合効果の判定に際して効果の確定を実施することとした。

2)　統計解析

奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率では、点推定値及びその 95% CI を算出した。奏効期間、PFS 等の生存時間解析では、中央値を推定するとともに、その 95% CI を算出した。また、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率について waterfall plot を作成した。

4.1.2.2　DS8201-A-U201 試験

1)　主要評価項目

RECIST version 1.1 に準じ、独立効果判定機関で評価した DS-8201a 5.4 mg/kg 群の奏効率を主要評価項目とした。解析対象集団は、Enrolled Analysis Set 及び奏効評価対象集団（Enrolled Analysis Set に含まれる被験者のうち、少なくとも 1 回は DS-8201a の投与を受け、独立効果判定機関により標的病変が特定された集団）とした。

なお、腫瘍縮小効果の評価（CT 又は MRI）は、6 週ごとに実施し、最良総合効果の判定に際して効果の確定を実施することとした。

2)　副次的評価項目

治験責任医師判定による奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率、奏効期間、PFS、OS、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率とした。

3)　統計解析

奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率では、点推定値及びその 95% CI を算出した。奏効期間、PFS 等の生存時間解析では、中央値を推定するとともに、その 95% CI を算出した。また、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率について waterfall plot を作成した。

4.1.3　エンドポイントに対する考察

独立効果判定機関による効果の確定後の奏効率は、腫瘍に対する薬剤の直接的な効果を示す客観的な抗腫瘍効果の指標である。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[1]では、探索的な第 II 相試験において抗腫瘍効果を評価することで、特定の癌種に対する治療効果の推定が可能とされている。したがって、J101 試験及び U201 試験での当該患者に対する DS-8201a 単剤の有効性評価に際しては、主要評価項目を奏効率とすることにより適切に有効性の評価が可能であり、奏効期間を併せて評価することで、抗腫瘍効果の持続性についても評価可能であると考えた。

乳癌診療ガイドライン[2]では、転移・再発乳癌は局所再発を除いて治癒が困難であるため、治療の目的は生存期間の延長と生活の質（quality of life: QOL）の維持・改善とされている。一方、転移性乳癌では腫瘍縮小効果と OS の間には一定の相関があるとの報告もあり[3]、標準治療のない T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌の患者で DS-8201a の抗腫瘍効果を確認することで、DS-8201a の臨床的意義の評価も可能であると考えた。

なお、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[1]では、第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 III 相試験の結果を得る前に承認申請することが可能とされている。また、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）[4]では、高い臨床的有用性を推測させる相当

の理由の解釈として、奏効率や QOL 等で極めて高い効果が認められる場合とされている。したがって、本申請の対象である標準治療のない救援（サルベージ）治療の患者を対象に抗腫瘍効果を評価することで、DS-8201a の臨床的有用性を評価することが可能と考える。

4.2　併合解析

J101 試験及び U201 試験に登録された被験者のうち、DS-8201a の 5.4 mg/kg 群に割り付けられた、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者を併合解析対象集団とした。HER2 発現状況は、ASCO-CAP ガイドラインに基づき、J101 試験では各実施医療機関で、U201 試験では中央測定機関で検査を実施した。なお、J101 試験の被験者の検体（提供可能な場合）を用いて中央測定機関で HER2 発現状況を確認した結果、半数以上では判定が一致し、判定が異なる場合は各実施医療機関判定の方が高スコアになる傾向であった（5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1.3）。

被験者の選択・除外基準、投与方法、有効性の評価項目、腫瘍縮小効果の評価方法（評価時期を含む）等の試験方法は両試験で同様であり、これら 2 試験を併合することは可能であると考えた。また、併合することで、DS-8201a の抗腫瘍効果の推定精度及びサブグループ別の評価の確度を高めることができると考えた。

有効性の主要評価項目は奏効率及び奏効期間とし、探索的に病勢コントロール率、臨床的有効率、効果発現（奏効）までの期間、PFS も評価した（効果の確定を実施）。主要な解析対象集団は、Enrolled Analysis Set とし、奏効評価対象集団に対しても同様の解析を実施した。また、奏効率及び奏効期間について、サブグループ解析を実施した。解析対象のサブグループは、ホルモン受容体発現状況（有、無）、ホルモン治療を除く前治療レジメン数（<3、≥3）、ペルツズマブ治療歴（有、無）、年齢（<65 歳、≥65 歳又は<75 歳、≥75 歳）、人種（アジア人、白人、その他）、地域（アジア、その他）、国（日本、その他）等とした（5.3.5.3-2）。

奏効率の点推定値及び 95% CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。また、奏効期間の中央値及び 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。

いずれの試験でも腫瘍縮小効果について独立効果判定機関及び治験責任医師による評価（効果の確定あり）を実施したが、本項では独立効果判定機関の効果の確定後の評価結果を記載した。

4.3　被験者の内訳: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

J101 試験、U201 試験ともに、主解析のカットオフ日は最後に登録された被験者の投与開始から約 6 ヵ月後とし、J101 試験では 2019 年 2 月 1 日、U201 試験では 2019 年 3 月 21 日とした。

併合群の Enrolled Analysis Set には、235 名が含まれた（J101 試験: 51 名、U201 試験: 184 名）。試験期間の中央値（範囲）は、併合群で 7.4（0.7～30.4）ヵ月、J101 試験で 9.8（0.8～30.4）ヵ月、U201 試験で 7.2（0.7～17.2）ヵ月であった。

カットオフ時点で 51.3%（120/235）の被験者が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与中止に至った主な理由は、RECIST version 1.1 に準じた進行（progressive disease: PD）が 24.8%（58/235）、有害事象が 10.3%（24/235）であった。

4.4　被験者の人口統計学及びベースラインの特徴: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

併合群 235 名では、年齢の中央値（範囲）は 56.0（28～96）歳、性別は女性が 99.6%（234 名）、男性が 0.4%（1 名）であった。人種は白人（51.1%［120 名］）とアジア人（41.3%［97 名］）が多く、地域別の被験者数は、アジアが 35.7%（84 名）、北米が 35.3%（83 名）、ヨーロッパが 28.9%（68 名）であった（表 2.5.4-1）。日本人は 21.7%（51 名）であり、特に J101 試験では 41.2%（21/51 名）とその割合が高かった。

すべての被験者で進行性又は転移性乳癌に対する前治療が 2 レジメン以上施行されており、レジメン数の中央値（範囲）は 6.0（2～27）であった。1 名を除き、すべての被験者が T-DM1 及びトラスツズマブの前治療歴を有した（1 名は T-DM1 の治療歴あり、トラスツズマブの治療歴なし）。また、ペルツズマブ治療歴ありの被験者は 69.8%（164 名）であった（表 2.5.4-2）。ホルモン受容体の発現状況は、陽性 54.9%（129 名）、陰性 43.4%（102 名）、不明 1.7%（4 名）であった（エストロゲン受容体陽性は 52.8%［124 名］、プロゲステロン受容体陽性は 30.6%［72 名］）。Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）は 0 が 57.4%（135 名）、1 が 41.7%（98 名）、2 が 0.4%（1 名）、不明が 0.4%（1 名）であった（2.7.3.3 表 2.7.3.3-2）。

なお、J101 試験と U201 試験で被験者背景及び疾患背景に明確な差はなかった。

表 2.5.4-1　被験者の人種及び登録された地域: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 51)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 184)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 235)
Race, n (%)			
White	19 (37.3)	101 (54.9)	120 (51.1)
Black or African American	3 (5.9)	4 (2.2)	7 (3.0)
Asian	27 (52.9)	70 (38.0)	97 (41.3)
American Indian or Alaska Native	1 (2.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
Other	1 (2.0)	3 (1.6)	4 (1.7)
Missing	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (1.7)
Region/Country of Enrollment, n (%)			
Asia	21 (41.2)	63 (34.2)	84 (35.7)
Japan	21 (41.2)	30 (16.3)	51 (21.7)
South Korea	0 (0.0)	33 (17.9)	33 (14.0)
Europe	0 (0.0)	68 (37.0)	68 (28.9)
North America	30 (58.8)	53 (28.8)	83 (35.3)

Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the Enrolled Analysis Set as the denominator.
Source: 5.3.5.3-2 Table 1.1.2.1

表 2.5.4-2　対象疾患に対する前治療歴: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 51)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 184)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 235)
Lines of Prior Cancer Regimens Intended for Locally Advanced/Metastatic			
Median	7.0	6.0	6.0
Min, Max	2, 17	2, 27	2, 27
Lines of Prior Cancer Regimens Intended for Locally Advanced/Metastatic, n (%)			
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	1 (2.0)	15 (8.2)	16 (6.8)
3	2 (3.9)	16 (8.7)	18 (7.7)
4	6 (11.8)	22 (12.0)	28 (11.9)
≥5	42 (82.4)	131 (71.2)	173 (73.6)
Prior Pertuzumab, n (%)			
Yes	43 (84.3)	121 (65.8)	164 (69.8)
No	8 (15.7)	63 (34.2)	71 (30.2)

Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the Enrolled Analysis Set as the denominator.
Source: 5.3.5.3-2 Table 1.1.2.1

4.5　奏効率: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

効果の確定後の奏効率（95% CI）は Enrolled Analysis Set で 58.3（51.7～64.7）%であった（表 2.5.4-3）。J101 試験及び U201 試験での結果も類似しており、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性乳癌患者での DS-8201a の奏効率はいずれの試験でも高かった。また、完全奏効（complete response: CR）に至った被験者が 4.3%（10/235 名）に認められた。なお、奏効評価対象集団での効果の確定後の奏効率（95% CI）は 62.8（56.0～69.3）%であった。

表 2.5.4-3　奏効率: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 51)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 184)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 235)
Subjects with Measurable Tumors at Baseline			
n (%)	45 (88.2)	170 (92.4)	215 (91.5)
Best Overall Response (Confirmed), n (%)			
Complete Response	2 (3.9)	8 (4.3)	10 (4.3)
Partial Response	24 (47.1)	103 (56.0)	127 (54.0)
Stable Disease	19 (37.3)	68 (37.0)	87 (37.0)
Progressive Disease	4 (7.8)	3 (1.6)	7 (3.0)
Not Evaluable	2 (3.9)	2 (1.1)	4 (1.7)
Confirmed ORR			
n (%)	26 (51.0)	111 (60.3)	137 (58.3)
95% CI[a]	(36.6, 65.2)	(52.9, 67.4)	(51.7, 64.7)

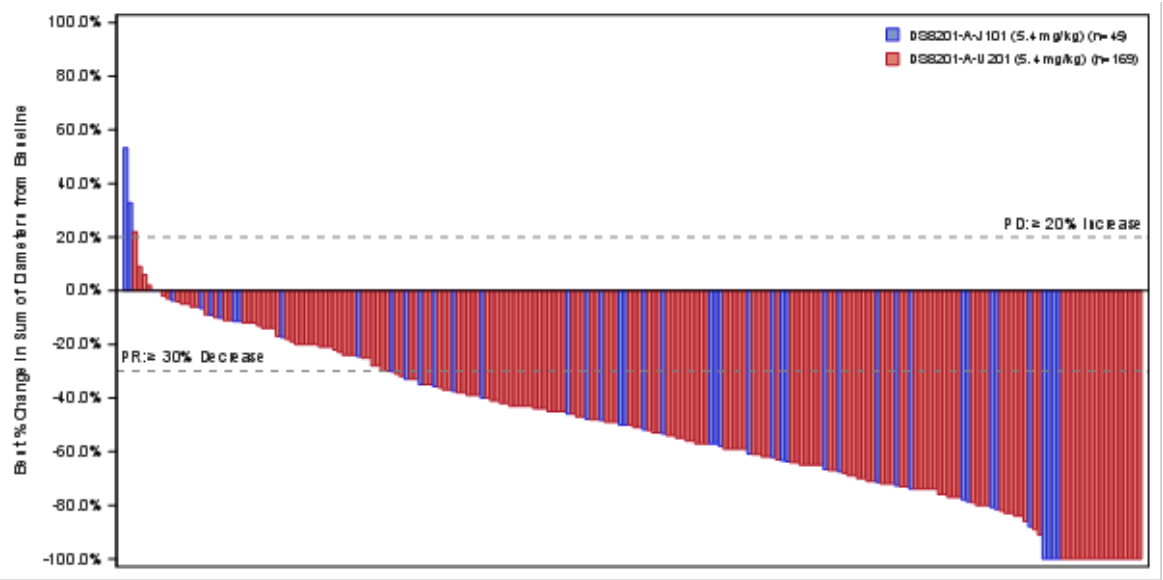
ORR = Objective Response Rate.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the Enrolled Analysis Set as the denominator.
a: The 2-sided 95% CI is based on the exact (Clopper-Pearson) binomial distribution.
Source: 5.3.5.3-2 Table 1.1.1, Table 1.2.1.1

標的病変の径和は、ベースラインと比較して多くの被験者で縮小した（図 2.5.4-3）。

効果発現（奏効）までの期間の中央値は 2.3 ヵ月（95% CI: 1.4～2.7）であり、試験別では

J101 試験で 2.7 ヵ月、U201 試験で 1.5 ヵ月と、いずれの試験でも DS-8201a の投与開始後の最初の観察時点に近い成績であった。また、病勢コントロール率（95% CI）は 95.3（91.8～97.6）%であり、臨床的有効率（95% CI）は 68.5（62.2～74.4）%であった（2.7.3.3.2.3）。

図 2.5.4-3　Waterfall Plot（標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率）：併合（Enrolled Analysis Set）



PD = progressive disease, PR = partial response.
Individual target lesions that were non-evaluable on time point scans were imputed as 0 mm in DS8201-A-J101. In case all target lesions were non-evaluable, the sum of diameter was imputed as non-evaluable.
Sum of diameters included some time point scans that occurred after progressive disease as defined by independent central review in DS8201-A-U201.
For each subjects, the best (minimum) percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical line.
Source: 5.3.5.3-2 Figure 1.4.1

4.6　奏効期間: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

試験期間の中央値（範囲）は、J101 試験では 9.8（0.8～30.4）ヵ月、U201 試験では 7.2（0.7～17.2）ヵ月であり、観察期間は J101 試験でより長期にわたった。

J101 試験では、奏効期間の中央値（95% CI）は 12.7（6.7～推定不能）ヵ月であった。奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合（95% CI）は 77.6（54.2～90.0）%であった。

U201 試験では、奏効期間は中央値に到達しなかった。奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合（95% CI）は 83.4（71.8～90.5）%であった。

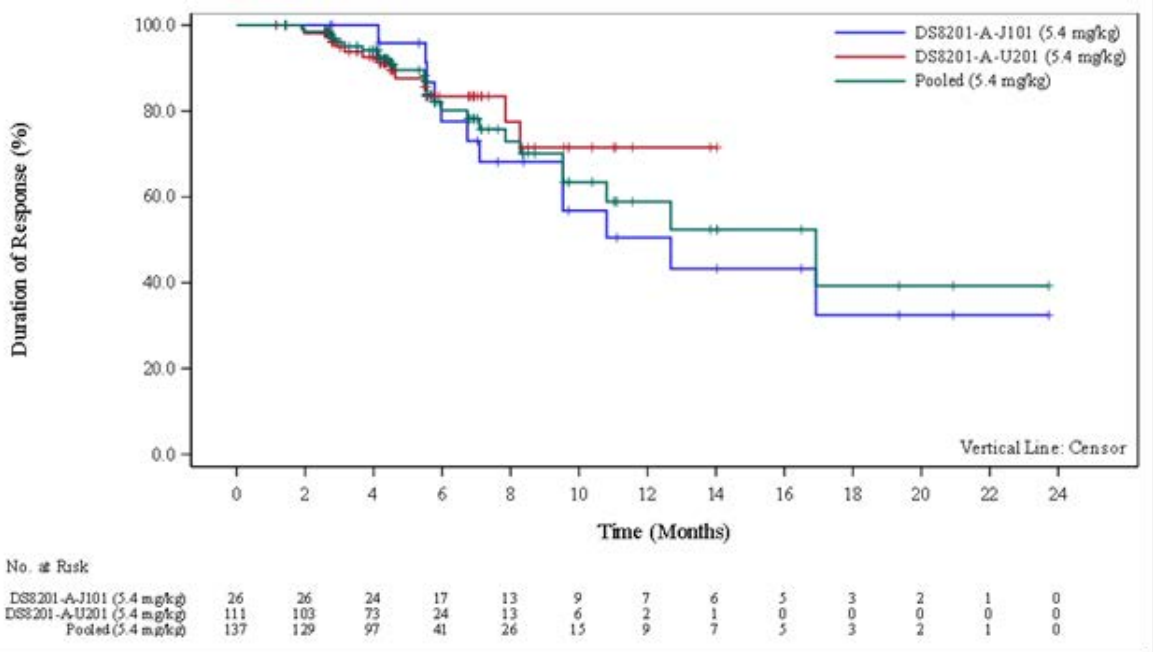
併合群では、奏効期間の中央値（95% CI）は 16.9（9.5～推定不能）ヵ月であった。奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合（95% CI）は 80.1（69.2～87.5）%であった。なお、併合群の奏効期間については、主に J101 の試験成績を反映しており、U201 試験ではさらなる追跡観察期間が必要である点に注意が必要である（図 2.5.4-4）

表 2.5.4-4　奏効期間: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 51)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 184)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 235)
Subjects with CR/PR, n	26	111	137
Subjects with PD, n (%)	11 (42.3)	9 (8.1)	20 (14.6)
Subjects with Death, n (%)	1 (3.8)	5 (4.5)	6 (4.4)
Subjects Censored, n (%)	14 (53.8)	97 (87.4)	111 (81.0)
Duration of Response			
Median (months)	12.7	NE	16.9
95% CI [a]	(6.7, NE)	(NE, NE)	(9.5, NE)
Duration of Response at 6 months			
Point estimate	77.6	83.4	80.1
95% CI [b]	(54.2, 90.0)	(71.8, 90.5)	(69.2, 87.5)

CR = complete response, NE = Non-Evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects with CR/PR as the denominator.　Median is based on Kaplan-Meier estimate.
a: The 2-sided 95% CI for quartile survival times are computed using the Brookmeyer-Crowley method.
b: The 2-sided 95% CI for the rate at fixed time point is computed by applying asymptomatic normality to the log-log transformation of the rate.
Source: 5.3.5.3-2 Table 1.2.2.1

図 2.5.4-4　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線



Source: 5.3.5.3-2 Figure 1.4.7

4.7　サブグループ解析: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

ホルモン受容体発現の有無別、ホルモン治療を除く前治療のレジメン数（<3、≥3）、ペルツズマブ治療歴の有無別、年齢別（<65 歳、≥65 歳又は<75 歳、≥75 歳）、人種別（アジア人、白人、その他）、地域別（アジア、その他）、国別（日本、その他）、等でサブグループ解析（奏効率及び奏効期間）を実施した（5.3.5.3-2）。

ホルモン受容体の発現状況別及びペルツズマブの治療歴の有無別で、奏効率に差は認められなかった（表 2.5.4-5）。また、脳転移の有無別及び骨転移の有無別を含め、ほとんどのサブグループで奏効率は 50%より高く、DS-8201a の奏効率に影響を及ぼすと考えられる因子は認められなかった（5.3.5.3-2 Figure 1.4.9）。奏効率が 50%以下であった 75 歳以上のサブグループ（N = 11）及びヒスパニック／ラテン系民族（N = 13）については、被験者数が少なく評価は困難であった。また、中等度の腎機能障害を有するサブグループ（N = 29）での奏効率は 31.0%（95% CI: 15.3～50.8）と低い傾向であった。なお、中等度の腎機能障害を有するサブグループでは 75 歳以上の被験者の割合が 27.6%（8/29）であり、腎機能障害を有さないサブグループ（0.0%［0/113］）と比較して高かった。

表 2.5.4-5　奏効率のサブグループ解析: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 51)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 184)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 235)
Hormone receptor-positive, n	32	97	129
Confirmed CR + PR, n (%)	15 (46.9)	55 (56.7)	70 (54.3)
95% CI[a]	(29.1, 65.3)	(46.3, 66.7)	(45.3, 63.1)
Hormone receptor-negative, n	19	83	102
Confirmed CR + PR, n (%)	11 (57.9)	55 (66.3)	66 (64.7)
95% CI[a]	(33.5, 79.7)	(55.1, 76.3)	(54.6, 73.9)
Prior Pertuzumab = Yes, n	43	121	164
Confirmed CR + PR, n (%)	23 (53.5)	77 (63.6)	100 (61.0)
95% CI[a]	(37.7, 68.8)	(54.4, 72.2)	(53.1, 68.5)
Prior Pertuzumab = No, n	8	63	71
Confirmed CR + PR, n (%)	3 (37.5)	34 (54.0)	37 (52.1)
95% CI[a]	(8.5, 75.5)	(40.9, 66.6)	(39.9, 64.1)
Best Response on T-DM1 therapy = CR/PR/SD, n	18	79	97
Confirmed CR + PR, n (%)	10 (55.6)	47 (59.5)	57 (58.8)
95% CI[a]	(30.8, 78.5)	(47.9, 70.4)	(48.3, 68.7)
Best Response on T-DM1 therapy = PD, n	17	66	83
Confirmed CR + PR, n (%)	7 (41.2)	45 (68.2)	52 (62.7)
95% CI[a]	(18.4, 67.1)	(55.6, 79.1)	(51.3, 73.0)
DS-8201a therapy immediately following initial T-DM1 = Yes, n	15	56	71
Confirmed CR + PR, n (%)	7 (46.7)	35 (62.5)	42 (59.2)
95% CI[a]	(21.3, 73.4)	(48.5, 75.1)	(46.8, 70.0)
DS-8201a therapy immediately following initial T-DM1 = No, n	36	128	164
Confirmed CR + PR, n (%)	19 (52.8)	76 (59.4)	95 (57.9)
95% CI[a]	(35.5, 69.6)	(50.3, 68.0)	(50.0, 65.6)
Brain Metastases = Yes, n	6	24	30
Confirmed CR + PR, n (%)	3 (50.0)	14 (58.3)	17 (56.7)
95% CI[a]	(11.8, 88.2)	(36.6, 77.9)	(37.4, 74.5)
Brain Metastases = No, n	45	160	205
Confirmed CR + PR, n (%)	23 (51.1)	97 (60.6)	120 (58.5)
95% CI[a]	(35.8, 66.3)	(52.6, 68.2)	(51.5, 65.4)

CR = complete response, PD = progressive disease, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease, T-DM1 = trastuzumab emtansine.
Note: Overall response is determined by independent central review based on RECIST criteria, Version 1.1.
Percentages are calculated using n as the denominator where n is number of subjects in the Intent-to-treat Analysis Set for each subgroup.
a: The 2-sided 95% CIs are based on the exact (Clopper-Pearson) binomial distribution.
Source: 5.3.5.3-2 Figure 1.4.9

奏効期間についてもサブグループ別に評価した（5.3.5.3-2 Table 1.3.1）。ただし、U201 試験では DS-8201a 5.4 mg/kg 群全体で奏効期間が中央値に到達しておらず、成績の解釈には注意が必要である。

奏効期間の中央値は、ペルツズマブ治療歴ありのサブグループ（N = 100）で 12.7 ヵ月（95% CI: 9.5～推定不能）、ペルツズマブ治療歴なしのサブグループ（N = 37）では算出できなかった。また、ホルモン受容体が発現しているサブグループ（N = 70）では 16.9 ヵ月

（95% CI: 12.7～推定不能）、ホルモン受容体が発現していないサブグループ（N = 66）では 10.8 ヵ月（95% CI: 8.3～推定不能）であった。

4.8　無増悪生存期間: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

PFS の中央値（95% CI）は併合群で 13.9（10.9～推定不能）ヵ月、試験別では J101 試験で 13.7（8.5～19.6）ヵ月であり、U201 試験は中央値に到達しなかった。併合群の結果は、主に J101 試験の結果を反映しており、U201 試験ではさらなる追跡観察期間が必要である。

6 ヵ月時点の PFS 率（95% CI）は、併合群で 81.5（75.4～86.2）%であり、試験別では J101 試験で 84.6（70.4～92.4）%、U201 試験で 80.5（73.4～85.9）%と類似の結果であった。

4.9　日本人集団での結果: 併合（HER2 陽性乳癌、DS-8201a 5.4 mg/kg 群）

併合群の Enrolled Analysis Set には、日本人 51 名が含まれた（J101 試験: 21 名、U201 試験: 30 名）。試験期間の中央値（範囲）は、併合群で 10.7（0.8～30.4）ヵ月、J101 試験で 19.7（0.8～30.4）ヵ月、U201 試験で 8.0（3.9～17.2）ヵ月であった。

カットオフ時点で 43.1%（22/51）の被験者が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与中止に至った主な理由は、RECIST version 1.1 に準じた PD が 31.4%（16/51）、有害事象が 17.6%（9/51）であった。

日本人被験者 51 名では、年齢の中央値（範囲）は 59.0（35～76）歳、性別は女性が 98.0%（50 名）、男性が 2.0%（1 名）であった。進行性又は転移性乳癌に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 6.0（2～19）であった。また、ペルツズマブ治療歴ありの被験者は 84.3%（43 名）であった（表 2.7.3.7-1）。ホルモン受容体の発現状況は、陽性 54.9%（28 名）、陰性 45.1%（23 名）であった（エストロゲン受容体陽性は 51.0%［26 名］、プロゲステロン受容体陽性は 29.4%［15 名］）。ECOG PS は 0 が 64.7%（33 名）、1 が 35.3%（18 名）であった。日本人集団と全体集団とで被験者背景及び疾患背景に明確な差はなかった。

日本人での奏効率（95% CI）は、併合群で 64.7（50.1～77.6）%であり、J101 試験と U201 試験の結果も類似していた。奏効期間の中央値（95% CI）は、J101 試験で 10.8（5.8～推定不能）ヵ月であり、併合群及び U201 試験では算出できなかった。奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合（95% CI）は、併合群で 89.6（64.3～97.3）%であり、J101 試験と U201 試験の結果も類似していた。効果発現（奏効）までの期間の中央値（95% CI）は併合群で 2.8（1.5～2.9）ヵ月であり、試験別でも同様であった。日本人での奏効率及び J101 試験で得られた奏効期間は、全体集団と同程度であった。また、日本人での病勢コントロール率（92.2%［95% CI: 81.1～97.8］）及び臨床的有効率（76.5%［95% CI: 62.5～87.2］）も全体集団と同程度であった。

PFS の中央値（95% CI）は、13.9（10.9～推定不能）ヵ月であった。U201 試験では中央値に到達しておらず、結果の解釈には注意が必要であるものの、併合群での日本人被験者の PFS は全体集団と同様の結果であった。

表 2.5.4-6　日本人被験者での奏効率: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 21)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 30)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 51)
Subjects with Measurable Tumors at Baseline			
n	19	26	45
Best Overall Response (Confirmed), n (%)			
Complete Response	2 (9.5)	1 (3.3)	3 (5.9)
Partial Response	11 (52.4)	19 (63.3)	30 (58.8)
Stable Disease	6 (28.6)	8 (26.7)	14 (27.5)
Progressive Disease	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (3.9)
Not Evaluable	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (3.9)
Confirmed ORR			
n (%)	13 (61.9)	20 (66.7)	33 (64.7)
95% CI [a]	(38.4, 81.9)	(47.2, 82.7)	(50.1, 77.6)

ORR = Objective Response Rate
Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the Enrolled Analysis Set as the denominator.
a: The 2-sided 95% CI is based on the exact (Clopper-Pearson) binomial distribution.
Source: 5.3.5.3-3 Table 1.1.1, Table 1.2.1.1

表 2.5.4-7　日本人被験者での奏効期間: 併合（Enrolled Analysis Set）

	DS8201-A-J101 5.4 mg/kg (N = 21)	DS8201-A-U201 5.4 mg/kg (N = 30)	Pooled 5.4 mg/kg (N = 51)
Subjects with CR/PR, n	13	20	33
Subjects with PD, n (%)	6 (46.2)	1 (5.0)	7 (21.2)
Subjects with Death, n (%)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.0)
Subjects Censored, n (%)	6 (46.2)	19 (95.0)	25 (75.8)
Duration of Response			
Median (months)	10.8	NE	NE
95% CI [a]	(5.8, NE)	(7.9, NE)	(9.5, NE)
Duration of Response at 6 months			
Point estimate	83.3	100.0	89.6
95% CI [b]	(48.2, 95.6)	(100.0, 100.0)	(64.3, 97.3)

CR = complete response, NE = Non-Evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects with CR/PR as the denominator.　Median is based on Kaplan-Meier estimate.
a: The 2-sided 95% CI for quartile survival times are computed using the Brookmeyer-Crowley method.
b: The 2-sided 95% CI for the rate at fixed time point is computed by applying asymptomatic normality to the log-log transformation of the rate.
Source: 5.3.5.3-3 Table 1.2.2.1

4.10 ヒストリカルデータ

医療データベースを用いた分析及び MBMA を行い、既存治療薬の治療成績を推定した（医療データベースを用いた分析: 5.3.5.3-4、MBMA: 5.3.5.3-5）。また、日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した後方視的レジストリ研究の成績を踏まえ、日本の診療実態下での T-DM1 治療後の薬物療法の効果及び予後を評価した（5.3.5.3-14-1、5.3.5.3-14-2、5.3.5.3-14-3）。

1)　医療データベースを用いた分析

データの抽出対象は、転移性乳癌に対する一次治療を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に開始し、HER2 陽性であり T-DM1 治療後の治療歴を有する患者とした。さらに、U201 試験に登録された被験者と被験者背景をマッチング（マッチングさせた項目: ペルツズマブ治療歴の有無、ホルモン受容体の発現状況、内臓転移の有無、T-DM1 より前の治療レジメン数）させた対照患者集団をマッチドコホート群とし、この集団での T-DM1 治療後の最初の治療に対する奏効率、病勢コントロール率、PFS、及び OS の解析を行った（2.7.3.2.1.3）。

マッチドコホート群には 137 名が含まれた。被験者背景は、女性 136 名（99.3%）、男性 1 名（0.7%）であり、55 歳未満が 56 名（40.9%）、ECOG PS = 0 が 35.8%、ECOG PS ≥ 1 が 64.2%であった（ECOG PS は 56 名がデータなし）。T-DM1 治療開始時のホルモン受容体発現状況は、59.9%が陽性であった。T-DM1 治療後の最初の治療開始時点までの治療レジメン数（T-DM1 を含む）の中央値は 3 であった。

T-DM1 治療後の最初の治療に対する奏効率（中央判定）は 12.2%（95% CI: 6.2～18.2）、PFS の中央値は 4.7 ヵ月（95% CI: 3.8～6.0）であった。

2)　Model-based meta analysis

PubMed、臨床試験登録システム（clinicaltrial.gov）等を用いて、標準的な一次治療（トラスツズマブ + 化学療法）を受けた進行性又は転移性乳癌患者を対象に、二次治療以降の治療を行った臨床試験報告を調査した。また、それらの試験結果から線形混合効果モデルを用いてモデルを構築し、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の奏効率、PFS、OS について解析を実施した。解析対象としたのは 37 試験（48 レジメン）で、被験者数の合計は 8827 名であった。

二次治療以降の奏効率の推定値は 25.5%（95%予測区間: 17.1～36.1）、PFS の中央値の推定値は 5.8 ヵ月（95%予測区間: 3.2～10.5）、OS の中央値の推定値は 20.0 ヵ月（95%予測区間: 9.1～44.2）であった。いずれの評価項目でも 95%予測区間の範囲が広く、解析に含まれた試験の被験者背景は多様であると考えられた。

三次治療以降の治療成績を評価した 9 試験では、奏効率の中央値は 15%（95% CI: 9～30）、PFS の中央値は 4.8 ヵ月（95% CI: 3.3～5.45）、OS の中央値は 15.8（95% CI: 11～28）ヵ月であった。

T-DM1 治療後の治療成績を報告した論文が 1 報あり（後ろ向き研究、1 施設）、その報告では、T-DM1 治療後の治療を受けた 15 名（12 名がトラスツズマブ又はラパチニブを含むレジメン）のうち、5 名が部分奏効（partial response: PR）であり（奏効率 33%）、奏効期間は 5.5 ヵ月であった。

3)　後方視的レジストリ研究

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に、T-DM1 治療終了後に少なくとも 1 ライン

以上の薬物療法（抗 HER2 療法、分子標的治療、化学療法、内分泌療法）が開始された 128 名の切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を対象に、T-DM1 治療後の次の治療の奏効率、PFS、及び OS を評価した。なお、T-DM1 治療後の次の治療開始時に測定可能病変を有する患者は 111 名であった。

その結果、奏効率は 22.5%（25/111、95% CI: 15.1～31.4）、PFS の中央値は 5.7 ヵ月（95% CI: 4.8～6.9）、OS の中央値は 22.8 ヵ月（95% CI: 18.2～32.4）であり、有効性は限定的であると考えられた。

4.11 有効性の全般的結論

現在、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者に対する治療として、抗 HER2 療法の継続は推奨されているものの、標準治療は存在していない（2.5.1.1.2）。

T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を対象に DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した結果、併合群の奏効率は 58.3%（137/235、95% CI: 51.7～64.7）であり、4.3%（10/235）では最良総合効果が CR であった。試験別でも同様の成績であり、DS-8201a の良好な抗腫瘍効果が再現性を持って確認された。効果発現（奏効）までの期間の中央値は 2.3 ヵ月と短く、ADC である DS-8201a の速やかな抗腫瘍効果が示唆された。また、併合群の奏効期間の中央値（95% CI）は 16.9（9.5～推定不能）ヵ月であり、DS-8201a の抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。ただし、併合群の奏効期間については、主に J101 の試験成績を反映しており、U201 試験では奏効期間は中央値に達しておらず、U201 試験でのさらなる追跡観察が必要である点に注意が必要である（図 2.5.4-4）。なお、奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合の推定値（95% CI）は併合群で 80.1（69.2～87.5）%であり、各試験でも類似の結果であった。

併合群での PFS の中央値（95% CI）は 13.9（10.9～推定不能）ヵ月であった。併合群の PFS についても、その成績は主に J101 試験の結果を反映しており、U201 試験では PFS は中央値に達しておらず、さらなる追跡観察が必要である。6 ヵ月時点での PFS 率（95% CI）は、併合群で 81.5（75.4～86.2）%であり、J101 試験では 84.6（70.4～92.4）%、U201 試験では 80.5（73.4～85.9）%であった。

併合群でのサブグループ解析では、ホルモン受容体発現の有無やペルツズマブ治療歴の有無にかかわらず、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が確認された。脳転移の有無及び骨転移の有無でも奏効率は同程度であり、その他のサブグループを含めて DS-8201a の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められなかった。また、日本人集団の奏効率及び奏効期間は全体集団と同様の成績であった。

本申請の併合群では 1 名を除き、すべての被験者が T-DM1 とトラスツズマブの治療歴を有し（1 名は T-DM1 の治療歴あり、トラスツズマブの治療歴なし）、69.8%（164/235）の被験者が前治療歴としてペルツズマブの投与を受けていた。また、切除不能又は転移性乳癌に対する前治療レジメン数の中央値は 6.0 であり、多くの前治療歴を有する被験者集団であった。

既存治療の有効性について、医療データベースを用いた分析及び MBMA により評価したところ、医療データベースを用いた分析では、T-DM1 治療後の治療歴を有する転移性乳癌患者での奏効率（95% CI）は 12.2（6.2～18.2）%、PFS の中央値（95% CI）は 4.7（3.8～6.0）ヵ月であり、MBMA では、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の奏効率は 25.5%（95%予測区間: 17.1～36.1）、PFS の中央値は 5.8 ヵ月（95%予測区間: 3.2～10.5）であった。日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した後方視的レジストリ研究でも、T-DM1 治療後の次の治療の奏効率（95% CI）は 22.5（15.1～31.4）%、PFS の中央値（95% CI）は 5.7（4.8～6.9）ヵ月と、有効性は限定的であった。また、2019 年度に入り報告された抗 HER2 抗体と化学療法との併用療法を評価した 2 つの第 III 相試験でも、被験薬の奏効率は最も高いレジメン群でも 32.8%に留まり（奏効率［95% CI］は margetuximab + 化学療法で 22［17.3～27.7］%、トラスツズマブ + 化学療法で 16［11.8～21.0］%、neratinib + カペシタビンで 32.8［27.6～38.1］%[a]、ラパチニブ+ カペシタビンで 26.7［21.8～31.6］%[a]）、PFS は中央値が 5.8 ヵ月又は 6 ヵ月時点の PFS 率が 47.2%であった（2.5.1.1.2）。これらの既存治療での成績と比較して、併合群での DS-8201a の奏効率の 95% CI の下限は 51.7%と高い結果であった。さらに、J101 試験の奏効期間や奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合からその有効性には持続性があると考えた。また、特に U201 試験でさらなる追跡観察が必要であるものの、PFS の中央値も併合群で 13.9 ヵ月、J101 試験で 13.7 ヵ月であることから、既存治療での成績と比較して長い傾向であると考えられた。したがって、J101 試験及び U201 試験の結果から、対象とする患者集団に対する DS-8201a の高い臨床的有用性が示されたと考える。

以上より、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌に対し、DS-8201a は単剤で高い抗腫瘍効果を示し、その効果は持続的であった。また、有効性に影響があると考えられたサブグループはなく、日本人集団と全体集団でも有効性の結果は同様であった。間接比較ではあるものの、医療データベースを用いた分析結果や既存治療での臨床試験成績を踏まえると、DS-8201a で確認された抗腫瘍効果は既存治療と比較して高く、DS-8201a の高い臨床的な有用性が示された。したがって、標準治療のない T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者に対して DS-8201a（5.4 mg/kg、3 週に 1 回投与）を供することの臨床的意義は高いと考える。

a 報告されたデータに基づき第一三共株式会社で算出（二項分布に基づく正規近似）

参考文献

1. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について，薬食審査発第 1101001 号 (平成 17 年 11 月 1 日).
2. 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版. 金原出版; 2018. p. 74-80, p. 130-40.
3. Liu L, Chen F, Zhao J, et al. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. Bull Cancer. 2016;103(4):336-44.
4. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について，事務連絡 (平成 18 年 3 月 1 日).

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する DS-8201a の安全性は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験である U201 試験、及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験である J101 試験を評価資料とし、主にこれらの試験結果に基づき評価した。

上記に加え、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の薬物動態を評価した第 I 相試験である J102 試験、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験である A103 試験、並びに OATP1B 及び CYP3A 阻害剤が DS-8201a の薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験である A104 試験も評価資料とした。死亡、重篤な有害事象、ILD の評価には、U201 試験及び J101 試験に加え、これら 3 試験の結果も用いた。上記 5 試験はいずれも主解析が完了しており、表 2.7.4.1-1 に示すデータカットオフ日までに得られた結果に基づいて評価した。

また、上記 5 試験のデータカットオフ日翌日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに安全性データベースに集積した重篤な有害事象の情報、及び乳癌患者を対象に実施中の第 III 試験（表 2.5.1-2）において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに安全性データベースに集積した重篤な有害事象の情報を、安全性の補足的な評価に用いた。

5.2 安全性データの評価

DS-8201a の安全性評価に際し、主に有害事象の発現割合の推定精度を高めるために、J101 試験及び U201 試験で得られた結果を併合した。初回投与量として 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者（HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群）を併合解析の主要なグループとし、申請効能・効果、申請用法・用量における DS-8201a の安全性プロファイルの評価に用いた。また、初回投与量として 5.4 mg/kg を上回る投与量（6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は 8.0 mg/kg）を 3 週に 1 回投与した、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者（HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群）、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したすべての被験者（全癌種 5.4 mg/kg 併合群）、及び 5.4 mg/kg を上回る投与量（6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は 8.0 mg/kg）を 3 週に 1 回投与したすべての被験者（全癌種 ≥6.4 mg/kg 併合群）をそれぞれ別のグループとして併合し、DS-8201a の安全性プロファイルの差異を評価した。J102 試験、A103 試験、及び A104 試験の安全性データは、試験デザイン、対象集団が異なること、曝露期間が比較的短いことから、個別に評価することとした。ただし、注目すべき有害事象の 1 つである ILD は、評価対象被験者数を増やし、詳細かつ多角的に評価するため、J101 試験及び U201 試験のデータを併合した解析に加え、その他の 3 試験を含めた全試験のデータを併合した解析も実施した。

日本人における DS-8201a の安全性は、試験実施国が「日本」である被験者を日本人と見なし、主に HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の結果を用いて評価した。

DS-8201a の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、ILD、LVEF 低下、心電図 QT 間隔延長、及び IRRs を注目すべき有害事象として特定し、評価した。注目すべき有害事象は、表 2.7.4.1-6 に示す ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化した。

DS-8201a 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、臨床試験で報告された 2.7.4.1.1.6 に示す基準に該当する事象を、ILD が疑われる有害事象として ILD 独立判定委員会に報告し、当該委員会に判定を依頼した。ILD 独立判定委員会はそれらの事象について、ILD に該当するか否か、さらに ILD に該当すると判定した場合は、発現日、重症度（有害事象共通用語規準［National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: NCI CTCAE］Grade）、DS-8201a との因果関係を、治験責任医師及び治験依頼者とは独立して判定した。また、ILD が疑われる有害事象が発現した被験者のうち、治験薬投与開始から後観察期間終了までに死亡した被験者については、ILD による死亡か否かも判定した。

DS-8201a の臨床試験データ及び類薬の文献情報を踏まえ、貧血、好中球数減少、及び血小板数減少に関連する有害事象と、DS-8201a で比較的よく見られる有害事象である疲労、無力症、悪心、嘔吐、下痢、便秘、及び視覚障害を、その他の検討を要する有害事象として評価した。貧血、好中球数減少、及び血小板数減少に関連する有害事象は、表 2.7.4.1-7 に示す MedDRA（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化し、視覚障害は器官別大分類「眼障害」に該当する事象を、その他は MedDRA（MedDRA/J）の単一の基本語（それぞれ「疲労」、「無力症」、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、及び「便秘」）に該当する事象を評価した。

5.3　曝露状況及び被験者集団の特徴

評価資料とした 5 試験での安全性解析対象被験者（本剤を 1 回以上投与された被験者）は合計 645 名であり、そのうち日本人は約半数となる 316 名であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群における安全性解析対象被験者数は 234 名であり、そのうち日本人の被験者数は 51 名であった。J101 試験及び U201 試験（併合）での、その他の併合群の安全性解析対象被験者数（うち日本人の被験者数）は、HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群で 137（69）名、全癌種 5.4 mg/kg 併合群で 275（71）名、及び全癌種 ≥6.4 mg/kg 併合群で 258（154）名であった。

5.3.1　曝露状況

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での曝露状況を表 2.7.4.1-13 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、投与期間の中央値（範囲）は 6.96（0.7～31.0）ヵ月であり、投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者の割合は 12.8%（30/234）であった。Cycle 数の中央値（範囲）は 10.0（1～38）Cycle であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 97.80（47.2～104.1）%であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）での曝露状況を、年齢、人種、民族差、地域、ベースライン時の腎機能、及びベースライン時の肝機能のサブグループ別に比較したところ、明確な違いは認められなかった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、投与期間の中央値（範囲）は 8.21（0.7～31.0）ヵ月であり、投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者の割合は 33.3%（17/51）であった。Cycle 数の中央値（範囲）は 11（1～38）Cycle であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 94.10（47.2～103.3）%であった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、非日本人集団と比較して、日本人集団で投与期間の中央値が長く（日本人集団: 8.21 ヵ月、非日本人集団: 6.93 ヵ月、以下同順）、相対用量強度の中央値はやや小さかった（94.10%、98.20%）。また、投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者の割合は日本人集団で高かった（33.3%、7.1%）。

5.3.2　被験者集団の特徴

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での被験者背景を表 2.7.4.1-16 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、年齢の中央値（範囲）は 56.0（28～96）歳であり、65 歳以上は 61 名（26.1%）であった。1 名を除き、被験者は女性であった。被験者の約半数（119 名［50.9%］）は白人であり、次いでアジア人（97 名［41.5%］）が多かった。主な試験実施国は、米国（82 名［35.0%］）、日本（51 名［21.8%］）、韓国（33 名［14.1%］）であった。1 名を除き、被験者の ECOG PS は 0（135 名［57.7%］）又は 1（98 名［41.9%］）であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 7.0（2～27）レジメンであり、すべての被験者が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。前治療レジメン数が 6～10 レジメンであった被験者は 120 名（51.3%）、11 レジメン以上であった被験者は 33 名（14.1%）であった。前治療に使用された主な薬剤は、T-DM1（234 名［100.0%］）、トラスツズマブ（233 名［99.6%］）、ドセタキセル（172 名［73.5%］）、ペルツズマブ（163 名［69.7%］）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の被験者背景を表 2.7.4.1-17 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、年齢の中央値（範囲）は 59.0（35～76）歳であり、65 歳以上は 18 名（35.3%）であった。1 名を除き、被験者は女性であった。ECOG PS は 0（33 名［64.7%］）又は 1（18 名［35.3%］）であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 6.0（2～19）レジメンであ

り、すべての被験者が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。前治療レジメン数が 6～10 レジメンであった被験者は 22 名（43.1%）、11 レジメン以上であった被験者は 9 名（17.6%）であった。前治療に使用された主な薬剤は、T-DM1（51 名［100.0%］）、トラスツズマブ（50 名［98.0%］）、ドセタキセル（44 名［86.3%］）、ペルツズマブ（43 名［84.3%］）であった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、65 歳以上の被験者の割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった（日本人集団: 35.3%［18/51］、非日本人集団: 23.5%［43/183］、以下同順）。体重の中央値（50.50 kg、63.00 kg）及び BMI の中央値（21.06、23.70）は、非日本人集団と比較して日本人集団で低かった。また、ペルツズマブの治療歴を有する被験者の割合は非日本人集団と比較して日本人集団で高かった（84.3%［43/51］、65.6%［120/183］）

5.4　有害事象の分析

5.4.1　有害事象の概要

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、有害事象発現割合は 99.6%（233/234）、副作用発現割合は 99.1%（232/234）であり、ほぼすべての被験者が 1 件以上の有害事象及び副作用を発現した。Grade 3 以上の有害事象発現割合は、50.0%（117/234）であった。

重篤な有害事象は被験者の 20.1%（47/234）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%（22/234）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%（42/234）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3%（78/234）であった。

死亡に至った有害事象は 5.1%（12/234）に認められ、うち 3 名で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、有害事象及び副作用の発現割合は 100.0%（51/51）であり、Grade 3 以上の有害事象発現割合は、51.0%（26/51）であった。重篤な有害事象は 15.7%（8/51）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 17.6%（9/51）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 13.7%（7/51）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 54.9%（28/51）であった。死亡に至った有害事象は 2.0%（1/51）に認められたが、治療中に認められた疾患進行による死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び治験薬の投与中断に至った副作用の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。一方、死亡に至った有害事象の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で低かった。その他に、両集団で明確な違いは認められなかった（2.7.4.2.1.1）。

以降の項では、「注目すべき有害事象」又は「グループ化した有害事象」（2.7.4.1.1.4）としての結果を示す際、事象名に「」を付与して記載した。

5.4.2　比較的よく見られた有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群における、有害事象発現割合は 99.6%（233/234）であり、比較的よく見られた有害事象は、悪心（79.1%）、疲労（47.9%）、嘔吐（47.4%）、脱毛症（45.7%）、便秘（34.6%）、食欲減退（32.5%）、「貧血」（30.8%）、「好中球数減少」（29.5%）、下痢（28.6%）、「血小板数減少」（20.1%）であった。多くは消化器系又は血球系の有害事象であり、また、Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が多かった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、有害事象発現割合は 100.0%（51/51）であった。比較的よく見られた有害事象は、悪心（70.6%）、「好中球数減少」（60.8%）、「貧血」（58.8%）、「白血球数減少」（54.9%）、食欲減退（52.9%）、嘔吐（43.1%）、脱毛症、便秘、及び「血小板数減少」（各 37.3%）、疲労（27.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び「ILD」（各 25.5%）、鼻出血（23.5%）であった。多くは消化器系又は血球系の有害事象であり、また、Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が多かった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、「好中球数減少」（日本人集団: 60.8%、非日本人集団: 20.8%、以下同順）、「貧血」（58.8%、23.0%）、「白血球数減少」（54.9%、9.3%）、食欲減退（52.9%、26.8%）、「血小板数減少」（37.3%、15.3%）、及び「ILD」（25.5%、4.4%）であった。

日本人集団と比較して非日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、疲労（日本人集団: 27.5%、非日本人集団: 53.6%）であった。

5.4.3　CTCAE Grade 別の有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での Grade 3 以上の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-7 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、Grade 3 以上の有害事象発現割合は 50.0%（117/234）であり、比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」（16.2%）、「貧血」（7.3%）、悪心（6.8%）、疲労（5.1%）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の Grade 3 以上の有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-8 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、Grade 3 以上の有害事象発現割合は 51.0%（26/51）であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」（29.4%）、「白血球数減少」（11.8%）、「貧血」（9.8%）、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、嘔吐、及び発熱性好中球減少症（各 5.9%）であった。

非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」（日本人集団: 29.4%、非日本人集団: 12.6%）であった。

5.4.4　死亡

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、28 名（12.0%）が死亡した。主な死因の内訳は、疾患進行が 16 名（6.8%）、有害事象が 7 名（3.0%）、不明が 3 名（1.3%）、その他が 2 名（0.9%）（1 名は急性臓器不全、他の 1 名は原疾患に伴う全身状態の悪化）であった。

治療中の死亡は 10 名（4.3%）に認められ、主な死因の内訳は、有害事象が 5 名（2.1%）、疾患進行が 4 名（1.7%）、その他が 1 名（0.4%）（急性臓器不全）であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-11 に示す。また、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.2-12 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、死亡に至った有害事象は 12 名（5.1%）に認められた。事象の内訳は、呼吸不全が 3 名、疾患進行が 2 名、急性肝不全、急性腎障害、急性呼吸不全、全身健康状態低下、リンパ管炎、肺炎、肺臓炎、及び出血性ショックが各 1 名（急性肝不全及び急性腎障害は同一被験者）であった。このうち、呼吸不全の 2 名及び肺臓炎の 1 名は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。また、本併合群で ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された被験者は、6 名（2.6%）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、5 名（9.8%）が死亡した。いずれも疾患進行による死亡であり、このうち 1 名（2.0%）は治療中の死亡であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-14 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、死亡に至った有害事象は 1 名（2.0%）に認められた。当該被験者は、上述の治療中に疾患進行により死亡した 1 名であり、本事象（疾患進行）と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群における死亡に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（2.0%［1/51］）で非日本人集団（6.0%［11/183］）よりも低かった。この差には、ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された被験者の割合が、日本人集団（0%［0/51］）で非日本人集団（3.3%［6/183］）よりも低かったことが影響していると考えられた。

その他の第 I 相試験

J102 試験では死亡が 2 名（3.9%）認められた。いずれも後観察期間後の疾患進行による死亡であった。A103 試験で死亡は認められなかった。A104 試験では死亡が 1 名（2.5%）認められ、有害事象（疾患進行）として報告されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。上記の 3 名はいずれも日本人であった。

5.4.5　重篤な有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での重篤な有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、重篤な有害事象発現割合は 20.1%（47/234）であり、比較的よく見られた重篤な有害事象は、肺炎及び呼吸不全（各 2.1%）、「ILD」及び嘔吐（各 1.7%）、蜂巣炎、低カリウム血症、腸閉塞、及び悪心（各 1.3%）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の重篤な有害事象発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、重篤な有害事象発現割合は 15.7%（8/51）であった。事象の内訳は、疾患進行（Grade 5）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3）が同一被験者 1 名、発熱性

好中球減少症及び軟部組織感染（各 Grade 3）が同一被験者 1 名、造影剤アレルギー及び「ILD」（各 Grade 2）が同一被験者 1 名、蜂巣炎及び骨髄炎（各 Grade 3）、うっ血性心不全及び脊椎圧迫骨折（各 Grade 2）、てんかん（Grade 1）が各 1 名であった。このうち、発熱性好中球減少症、蜂巣炎、骨髄炎、「ILD」、及びうっ血性心不全は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

その他の第 I 相試験

J102 試験において、重篤な有害事象は 2 名（3.9%）に、大腿骨骨折（Grade 3）及び悪心（Grade 2）が各 1 件認められ、このうち悪心は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。A103 試験において、重篤な有害事象は 2 名（16.7%）に、発熱性好中球減少症及び尿路感染（各 Grade 3）が各 1 件認められ、このうち発熱性好中球減少症は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。A104 試験において、重篤な有害事象は 5 名（12.5%）に、疾患進行（Grade 5）、敗血症、下痢、イレウス、悪心、嘔吐、及び発熱（各 Grade 3）、並びに肺臓炎（Grade 2）が各 1 件認められ、このうち下痢、悪心、嘔吐、及び肺臓炎は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

5.4.6　その他の重要な有害事象

5.4.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%（22/234）であり、事象の内訳は、「ILD」が 13 名、「血小板数減少」、肺炎、末梢性ニューロパチー、胞隔炎、うっ血性心不全、呼吸困難、顎骨壊死、活動状態低下、胸水、及びトロポニン増加が各 1 名（「ILD」の 1 名及び呼吸困難は同一被験者）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 17.6%（9/51）であり、事象の内訳は「ILD」が 7 名、うっ血性心不全、及び顎骨壊死が各 1 名であった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（17.6%［9/51］）で、非日本人集団（7.1%［13/183］）よりも高かった。この差には、治験薬の投与中止に至った「ILD」の発現割合が非日本人集団（3.3%［6/183］）よりも日本人集団（13.7%［7/51］）で高かったことが影響していると考えられた。

5.4.6.2　治験薬の減量に至った有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-21 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%（42/234）であった。比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は、疲労及び悪心（各 3.0%）、「好中球数減少」（2.1%）、血中ビリルビン増加（1.7%）、嘔吐及び体重減少（各 1.3%）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 13.7%（7/51）であった。事象の内訳は、血中ビリルビン増加、蜂巣炎、疲労、発熱性好中球減少症、「ILD」、悪心、「好中球数減少」、及び体重減少が各 1 名（発熱性好中球減少症及び「ILD」は同一被験者、疲労は同一被験者で 2 件発現）であった。

5.4.6.3　治験薬の投与中断に至った有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）並びに各試験での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-23 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3%（78/234）であった。比較的よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は、「好中球数減少」（12.8%）、「貧血」（3.4%）、「ILD」及び「血小板数減少」（各 3.0%）、悪心及び「白血球数減少」（各 2.1%）、疲労（1.7%）、血中ビリルビン増加、上気道感染、及び嘔吐（各 1.3%）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）での日本人集団及び非日本人集団の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-24 に示す。

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 54.9%（28/51）であった。比較的よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は、「好中球数減少」（23.5%）、「ILD」（11.8%）、「白血球数減少」（5.9%）、悪心、嘔吐、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、及び「血小板数減少」（各 3.9%）であった。

非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高かった治験薬の投与中断に至った有害事象は、「好中球数減少」（日本人集団: 23.5%、非日本人集団: 9.8%、以下同順）及び「ILD」（11.8%、0.5%）であった。

日本人集団と比較して非日本人集団で発現割合が 10%以上高かった治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（54.9%［28/51］）で、非日本人集団（27.3%［50/183］）よりも高かった。この差には、「ILD」及び「好中球数減少」により治験薬の投与中断に至った被験者の割合が、日本人集団（それぞれ 11.8%及び 23.5%）で、非日本人集団（それぞれ 0.5%及び 9.8%）よりも高かったことが影響していると考えられた。

5.4.7　注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest）

5.4.7.1　間質性肺疾患

1)　J101 試験及び U201 試験（併合）での間質性肺疾患に関する有害事象

本項では、ILD 独立判定委員会が判定した有害事象について記載する。

J101 試験及び U201 試験（併合）での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4-2-25 に示す。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、30 名（12.8%）に ILD と疑われる有害事象（2.7.4.1.1.6）が報告された。当該事象について、ILD 独立判定委員会が判定を実施した結果、22 名（9.4%）が治験薬と関連のある ILD を発現したと判定された。2 名（0.9%）は ILD を発現したと判定されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。残りの 6 名（2.6%）は、ILD を発現したとは判定されなかった。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 4 名（1.7%）、Grade 2 が 12 名（5.1%）、Grade 3 が 0 名、Grade 4 が 1 名（0.4%）、Grade 5 が 5 名（2.1%）（Grade 3 以上は 6 名［2.6%］）であった。

ILD が疑われる有害事象により死亡に至った被験者は、7 名報告された。このうち、6 名（2.6%）（上述の Grade 4 の 1 名及び Grade 5 の 5 名）は、ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された。残りの 1 名（U201 試験の被験者番号　001*　）は、ILD を発現したと判定されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。また、当該被験者の死亡は ILD によるものではなく、肺炎球菌性敗血症に関連した急性呼吸窮迫症候群によるものと判定された。

治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された 6 名のうち、1 名（U201 試験の被験者番号　002*　、上述の Grade 4 の 1 名）は、呼吸不全の有害事象を発現し、Grade 4 の治験薬と関連のある ILD と判定された。その後、当該被験者は死亡し、データカットオフ後の再判定で、重症度は Grade 5 に変更され、当該被験者の死亡は ILD によるものと判定された。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象（9.4%［22/234］）のうち、重篤な事象は 8 名（3.4%）に認められた。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った事象は 18 名に認められ、その内訳

は、投与中止に至った事象が 15 名（6.4%）、減量に至った事象が 2 名（0.9%）、投与中断に至った事象が 5 名（2.1%）であった（18 名のうち、4 名では複数の事象が発現した。このうち、2 名で投与中止及び投与中断に至った事象が各 1 件、1 名で投与中止及び減量に至った事象が各 1 件、他の 1 名で減量及び投与中断に至った事象が各 1 件認められた）。4 名は治験薬に対する措置を行わなかった。

治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の転帰は、回復が 6 名（27.3%）、軽快が 1 名（4.5%）、未回復が 9 名（40.9%）、死亡が 6 名（27.3%）であった。なお、事象の転帰が未回復と報告された 9 名は、いずれも非重篤な事象を発現した被験者であった。治験実施計画書では、非重篤な有害事象について後観察期間後の追跡を必須としなかったため、転帰が未回復のまま追跡終了となった被験者もいた。

初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値（範囲）は 124.5（35～253）日であった。

治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群（9.4%［22/234］）及び全癌種 5.4 mg/kg 併合群（8.4%［23/275］）と比較して HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群（21.9%［30/137］）及び全癌種 ≥6.4 mg/kg 併合群（17.8%［46/258］）で高かった（2.7.4.2.1.6.1）。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団及び非日本人集団での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-28 に示す。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の日本人集団において、14 名（27.5%）に ILD と疑われる有害事象が報告された。当該事象について、ILD 独立判定委員会が判定を実施した結果、10 名（19.6%）が治験薬と関連のある ILD を発現したと判定された。1 名（2.0%）は ILD を発現したと判定されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。残りの、3 名（5.9%）は、ILD を発現したとは判定されなかった。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 3 名（5.9%）、Grade 2 が 7 名（13.7%）であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった。

重篤な事象は 1 名（2.0%）に認められた。すべての被験者（10 名）が治験薬に対する措置を必要とし、治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った事象の内訳は、投与中止に至った事象が 7 名（13.7%）、減量に至った事象が 1 名（2.0%）、投与中断に至った事象が 4 名（7.8%）であった（10 名のうち、2 名では複数の事象が発現した。このうち、1 名で投与中止及び投与中断に至った事象が各 1 件、他の 1 名で減量及び投与中断に至った事象が各 1 件認められた）。

治験薬と関連のある ILD を発現したと判定された 10 名の事象の転帰は、回復が 5 名（50.0%）、未回復が 5 名（50.0%）であった。

初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値

（範囲）は 129.0（84～253）日であった。

治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、非日本人集団（6.6%［12/183］）と比較して日本人集団（19.6%［10/51］）で高かった。ただし、日本人集団で認められたこれらの事象は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった。

また、転帰が回復又は軽快と報告された被験者の割合は、日本人集団で 50.0%（5/10）、非日本人集団で 16.7%（2/12）と、日本人集団で高かった。ただし、治験実施計画書では、非重篤な有害事象について後観察期間後の追跡を必須としていなかったため、転帰が未回復のまま追跡終了となった被験者もいた。

2)　5 試験（併合）での間質性肺疾患に関連する有害事象

評価資料とした 5 試験での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-33 に示す。

5 試験（併合）全体（初回投与量及び癌種を問わない）において、90 名（14.0%）に ILD と疑われる有害事象（2.7.4.1.1.6）が報告された。当該事象について、ILD 独立判定委員会が判定を実施した結果、72 名（11.2%）が治験薬と関連のある ILD を発現したと判定された。7 名（1.1%）は ILD を発現したと判定されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。残りの 11 名（1.7%）は、ILD を発現したとは判定されなかった。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 22 名（3.4%）、Grade 2 が 34 名（5.3%）、Grade 3 が 3 名（0.5%）、Grade 4 が 3 名（0.5%）、Grade 5 が 10 名（1.6%）（Grade 3 以上は 16 名［2.5%］）であった。

ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された被験者は、12 名（1.9%）（2 名は Grade 4、他の 10 名は Grade 5）であった。

なお、評価試験 5 試験を対象とした曝露-反応解析の結果、ILD 独立判定委員会により判定された ILD（全 Grade）の発現割合は DS-8201a の AUCss と、ILD 独立判定委員会により判定された ILD（Grade 3 以上）の発現割合は DS-8201a の Cmax,ss と、統計学的に有意な相関を示した（2.5.3.3）。

日本人集団

5 試験（併合）の日本人集団及び非日本人集団での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-34 に示す。

5 試験（併合）全体（初回投与量及び癌種を問わない）の日本人集団において、64 名（20.3%）に ILD と疑われる有害事象が報告された。当該事象について、ILD 独立判定委員会が判定を実施した結果、51 名（16.1%）が治験薬と関連のある ILD を発現したと判定された。5 名（1.6%）は ILD を発現したと判定されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。残りの 8 名（2.5%）は、ILD を発現したとは判定されなかった。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 21 名（6.6%）、Grade 2 が 25 名（7.9%）、Grade 3 が 2 名（0.6%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）、Grade 5 が 2 名（0.6%）であった（Grade 3 以上は 5 名［1.6%］）。

ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された被験者は、2 名（0.6%）（いずれも Grade 5）であった。

3)　間質性肺疾患のリスク因子

5 試験（併合）の安全性解析対象集団（645 名）を対象に、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象と、被験者背景因子との関連性を探索的に解析した。その結果、試験実施国が「日本」、地域が「アジア」、過去に実施した化学療法又は分子標的治療のレジメン数が「10 レジメン以上」、初回投与量が「6.4 mg/kg 以上」の被験者集団において、各対照集団と比較して治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合が高かった。

さらに、表 2.7.4.1-9 の被験者背景因子を候補変数、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象を従属変数として、ステップワイズ法（変数選択基準: $P < 0.05$、変数除外基準: $P \geq 0.10$）によるロジスティック回帰モデルを用いて、ILD のリスク因子を探索した。その結果、試験実施国（日本、非日本）、並びに過去に実施した化学療法又は分子標的治療のレジメン数（10 レジメン未満、10 レジメン以上）の 2 つが統計的に有意なリスク因子として同定され、日本人であること、並びに過去に実施した化学療法又は分子標的治療のレジメン数が 10 レジメン以上であることが、ILD の発現リスクを高める因子であることが示唆された。上述の検討では、初回投与量が 5.4 mg/kg の被験者集団（7.9%［25/315］）と比較し、6.4 mg/kg 以上の被験者集団（14.6%［47/321］）で治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合が高かったが、ロジスティック回帰モデルを用いた検討では、初回投与量は統計的に有意なリスク因子として同定されなかった。初回投与量が 6.4 mg/kg 以上であった被験者の割合が、非日本人集団（36.1%［116/321］）よりも日本人集団（63.9%［205/321］）で高かったことが影響している可能性が考えられた。

なお、Grade 3 以上の、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象を発現した被験者は少なかったため（16 名［2.5%］）、当該事象を従属変数とした解析は実施しなかった。

4)　データカットオフ以降に報告された間質性肺疾患に関する有害事象

U201 試験、J101 試験、J102 試験、A103 試験、及び A104 試験のデータカットオフ日翌日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間で、安全性データベースに集積された ILD と疑われる重篤な有害事象を検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。

乳癌患者を対象に実施中の第 III 試験（表 2.5.1-2）において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに安全性データベースに集積された ILD と疑われる重篤な有害事象を検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。

安全性データベースに集積した ILD と疑われる重篤な有害事象の詳細を、「Interstitial Lung Disease Assessment Summary」（5.3.5.3-8）に示した。

5)　DS-8201a 投与による間質性肺疾患の臨床的特徴

評価資料とした試験 5 試験、並びに J101 試験及び U201 試験の併合解析で得られた本剤投与による ILD の臨床的特徴の検討結果を、「DS-8201a（トラスツズマブ デルクステカン）投与による間質性肺疾患の臨床的特徴と市販後安全対策」（2.7.4.7-1）に示した。

以上、ILD は臨床試験で高い発現割合で認められ、死亡に至った被験者も報告されていることから、DS-8201a の重要な特定されたリスクと考える。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」に注意喚起を記載する必要がある。市販後も適切な安全対策を徹底し、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制に努める必要がある。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。

5.4.7.2　左室駆出率低下

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、駆出率減少が 2 名（Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名）に認められた。いずれも非重篤、無症候性で、一過性の事象であった。この他に、うっ血性心不全（Grade 2、重篤）が 1 名に、心不全（Grade 1、非重篤）が 1 名に発現したが、いずれの事象でも LVEF 測定値のベースラインからの低下は認められなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、LVEF（測定値）の変化を検討した結果、32 名（14.6%）に Grade 2 の LVEF（測定値）低下が認められたが、Grade 3 以上の低下は認められず、治験薬投与開始後の安静時 LVEF が 40%未満であった被験者はいなかった。LVEF（測定値）低下の最大 Grade（CTCAE Grade に基づく）が Grade 2 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者（21 名）のうち、16 名（76.2%）はその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の 90%以上まで回復した。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、トロポニン増加に関連した有害事象が 6 名（2.6%）に認められ、重症度は、Grade 1 及び Grade 3 が各 3 名であり（CTCAE では、Grade 2、Grade 4、及び Grade 5 の定義なし）、いずれの事象も無症候性であった。トロポニン増加に関連した有害事象の発現割合は低く、トロポニン増加と LVEF 低下との関連性を評価することは困難であった。

以上のとおり、臨床試験において本剤による LVEF 低下の明確なリスクは認められなかった。しかし、成人の心筋細胞に発現する HER2 の阻害が心筋細胞の収縮機能に影響を及ぼす

可能性があることが報告されており、他の抗 HER2 抗体製剤においても LVEF 低下を含む心障害がリスクとされている[1, 2, 3]。また、本申請時の評価試験 5 試験の投与期間の中央値は最長となる J101 試験でも 8.54 ヵ月であり、本剤が LVEF に及ぼす影響を評価するのに十分ではない可能性も考えられる。本事象は発現した場合には重篤な転帰に至る可能性もあることを考慮し、添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し、注意喚起する必要がある。

5.4.7.3　心電図 QT 間隔延長

J102 試験では、心電図 QT 間隔の評価対象被験者 49 名のうち、3 名（6.1%）で治験薬投与開始後の QTcF がベースライン値から 30 ms を超えて延長したが、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。また、治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

Cycle 1 及び Cycle 3 において、治験薬投与開始後に QT 間隔が延長する傾向が認められたが、時間を一致させたベースライン値に対する ΔQTcF の両側 90% CI 上限はいずれの評価時点でも 10 ms 未満であり、ICH E14 ガイドラインで QT/QTc 間隔へ及ぼす影響が臨床的に問題となる基準値を超えなかった。

また、各 Cycle（Cycle 1 及び Cycle 3）の Cmax の平均値での、ΔQTcF の予測値の両側 90% CI 上限は、DS-8201a 及び MAAA-1181a ともに 10 ms 未満であった。

以上より、心電図 QT 間隔の検討の結果、臨床上問題となる QT 間隔の延長は認められなかった。

J102 試験において、心電図 QT 延長に関連する有害事象は 4 名（7.8%）に認められたが、いずれも Grade 1 の非重篤な事象であり、治験薬の投与を継続し治療の必要なく回復した。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「心電図 QT 間隔延長」の有害事象発現割合は 6.0%（14/234）であり、事象の内訳は、心電図 QT 延長（13 名）及び痙攣発作（1 名）であった。痙攣発作を発現した 1 名は、脳転移及び脳への放射線療法の既往を有していたため、治験責任医師は因果関係を「関連なし」と判定した。心電図 QT 延長を発現した 13 名のうち、12 名では治験薬投与開始後の QTcF の最大値が 470 ms 未満、又はベースライン値よりも低かった。残りの 1 名は、心電図 QT 延長の既往歴を有し、QTcF は Cycle 17 時点で 493 ms、治験治療期間終了時点で 490 ms であった。治験薬の投与中断に至った事象は 2 名（0.9%）に認められたが、重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び治験薬の減量に至った事象は認められなかった。また、いずれの事象も無症候性であり、トルサード ド ポアント及び重症の不整脈の報告はなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、QTcF の測定値を検討した結果、2 名（0.9%）で治験薬投与開始後の QTcF の最大値が 500 ms を超える

とともに、QTcF がベースライン値から 60 ms を超えて延長した。また、QTcF がベースライン値から 60 ms を超えて延長した被験者は、上記 2 名を含む 8 名（3.4%）であった。しかし、いずれの被験者も QTcF はデータカットオフ日までに正常化した。

以上の結果より、DS-8201a の投与で QT が延長するリスクは低いと考える。

5.4.7.4　注入に伴う反応（IRRs）

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「IRRs」の有害事象の発現割合は 7.3%（17/234）であり、その内訳は、呼吸困難（6 名）、注入に伴う反応（4 名）、低血圧及びそう痒症（各 2 名）、気管支痙攣、潮紅、過敏症、及び浮腫（各 1 名）（呼吸困難及び低血圧の各 1 名は同一被験者）であった。これらの有害事象を治験依頼者が評価した結果、17 名中 6 名は IRRs と考えられ、残りの 11 名は他の要因の存在により IRRs ではないと考えられた。

治験依頼者が IRRs であると評価した事象の内訳は、注入に伴う反応（4 名）、潮紅及び過敏症（各 1 名）であった。重症度は、Grade 1 が 2 名（0.9%）、Grade 2 が 4 名（1.7%）であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤な事象は 1 名（0.4%）に認められた過敏症であり、治験薬の投与中断に至った事象は 1 名（0.4%）に認められた、注入に伴う反応であった。治験薬の投与中止又は減量に至った事象は認められなかった。

なお、臨床試験では、治験実施計画書により、治験責任医師の裁量で前投薬を使用することを許容したが、必須とはしなかった。

添付文書の重大な副作用の項に、重度の IRRs が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察することを記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.8　その他の検討を要する有害事象（Other Selected TEAEs）

5.4.8.1　貧血

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「貧血」の有害事象発現割合は 30.8%（72/234）であった。重症度は Grade 1（22 名［9.4%］）と Grade 2（33 名［14.1%］）が多くを占めた（Grade 3 以上は 17 名［7.3%］）。

重篤な事象は 1 名（0.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、治験薬の減量に至った事象は 1 名（0.4%）に、治験薬の投与中断に至った事象は 8 名（3.4%）に認められた。輸血が施された被験者は、上述の重篤な貧血を発現した 1 名を含む、19 名（8.1%）であった。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 35.0（2～519）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 21.0（1～198）日であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（ヘモグロビン

値の低下を表す、以降同様）した被験者は 132 名（56.9%）、2 Grade 悪化した被験者は 27 名（11.6%）、3 Grade 悪化した被験者は 4 名（1.7%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 206 名（88.8%）、Grade 3 以上であった被験者は 17 名（7.3%）（いずれも Grade 3）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「貧血」の有害事象発現割合は 58.8%（30/51）であった。重症度は Grade 1（10 名［19.6%］と Grade 2（15 名［29.4%］）が多くを占めた（Grade 3 以上は 5 名［9.8%］）。

重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び治験薬の減量に至った事象は認められず、治験薬の投与中断に至った事象は 1 名（2.0%）に認められた。

「貧血」の有害事象発現割合は、日本人集団で 58.8%（30/51）、非日本人集団で 23.0%（42/183）であり、日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で認められた事象の大多数は Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 94.1%（48/51）、非日本人集団で 87.3%（158/181）であり、Grade 3 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 7.8%（4/51）、非日本人集団で 7.2%（13/181）であった。両集団で明確な違いは認められなかった。また、J101 試験、U201 試験の各試験において、ヘモグロビン値のベースラインから投与後最悪値までの変化量を検討した結果、いずれの試験でも、日本人集団と非日本人集団の間に明確な違いは認められなかった（2.7.4.2.1.6.5）。

以上のとおり、DS-8201a の投与によって「貧血」が認められた。発現割合及び重症度を勘案し、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に骨髄抑制を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.8.2　好中球数減少

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「好中球数減少」の有害事象発現割合は 29.5%（69/234）であった。重症度は Grade 1 が 5 名（2.1%）、Grade 2 が 26 名（11.1%）、Grade 3 が 36 名（15.4%）、Grade 4 が 2 名（0.9%）であり（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）、Grade 3 以上が過半数であった。

Grade 3 以上の事象を発現した被験者のうち、1 名では敗血症の併発も認められた。重症度は好中球数減少が Grade 3、敗血症が Grade 4 であり、好中球数減少は無治療で、敗血症は輸液（乳酸リンゲル）によりいずれも消失した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は

「関連あり」と判定された。

重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 5 名（2.1%）、治験薬の投与中断に至った事象は 30 名（12.8%）に認められた。顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）製剤等による治療を受けた被験者は 13 名（5.6%）であった。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 43.0（8～547）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 21.5（2～210）日であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、発熱性好中球減少症の有害事象発現割合は 1.7%（4/234）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、すべての事象が Grade 3 であった（CTCAE では、Grade 1 及び Grade 2 の定義なし）。

重篤な事象は 1 名（0.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名（0.4%）に認められた。上述の重篤な事象を発現した 1 名を除き、治験薬の投与中断に至った事象は認められなかった。

発熱性好中球減少症の発現時期は、Cycle 1、Cycle 2、Cycle 4、Cycle ≥8 が各 1 名であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、好中球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（好中球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 46 名（19.9%）、2 Grade 悪化した被験者は 65 名（28.1%）、3 Grade 悪化した被験者は 31 名（13.4%）、4 Grade 悪化した被験者は 2 名（0.9%）であった。また、好中球数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 149 名（64.5%）、Grade 3 以上であった被験者は 38 名（16.5%）（Grade 3 が 35 名、Grade 4 が 3 名）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「好中球数減少」の有害事象発現割合は 60.8%（31/51）であった。重症度は Grade 1 が 1 名（2.0%）、Grade 2 が 15 名（29.4%）、Grade 3 が 14 名（27.5%）、Grade 4 が 1 名（2.0%）であり（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）、Grade 3 以上が約半数であった。

重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名（2.0%）に、治験薬の投与中断に至った事象は 12 名（23.5%）に認められた。

「好中球数減少」の有害事象発現割合は、全 Grade で日本人集団が 60.8%（31/51）、非日本人集団が 20.8%（38/183）、Grade 3 以上で日本人集団が 29.4%（15/51）、非日本人集団が 12.6%（23/183）であり、いずれも日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で重篤な事

象や治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、発熱性好中球減少症の有害事象発現割合は、日本人集団で 5.9%（3/51）、非日本人集団で 0.5%（1/183）であった。

日本人集団に認められた発熱性好中球減少症の重症度は、いずれも Grade 3 であった（CTCAE では、Grade 1 及び Grade 2 の定義なし）。重篤な事象及び治験薬の投与中断に至った事象は、1 名（0.4%）であった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名（2.0%）に認められた。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、好中球数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 70.6%（35/51）、非日本人集団で 62.8%（113/180）であり、Grade 3 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 23.5%（12/51）、非日本人集団で 14.4%（26/180）であった。好中球数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 以上であった被験者の割合は、日本人集団で高かった。J101 試験、U201 試験の各試験において、好中球数のベースラインから投与後最悪値までの変化量を検討した結果、いずれの試験でも、日本人集団と非日本人集団の間に明確な違いは認められなかった（2.7.4.2.1.6.6）。

以上のとおり、DS-8201a の投与によって「好中球数減少」、発熱性好中球減少症が認められた。発現割合及び重症度を勘案し、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に骨髄抑制を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.8.3　血小板数減少

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「血小板数減少」の有害事象発現割合は 20.1%（47/234）であった。重症度は Grade 1（27 名［11.5%］）と Grade 2（12 名［5.1%］）が多くを占めた（Grade 3 は 8 名［3.4%］、Grade 4 はなし、CTCAE では、Grade 5 の定義なし）。

重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名（0.4%）であり、治験薬の減量に至った事象は 2 名（0.9%）に、治験薬の投与中断に至った事象は 7 名（3.0%）に認められた。血小板輸血が施された被験者は 4 名（1.7%）であった。「血小板数減少」に関連した臨床的に重要な出血が認められた被験者はいなかった。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 66.0（2～324）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 15.0（4～203）日であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血小板数の減少を表す、以降同様）した被験者は 71 名（30.7%）、2 Grade 悪化した被験者は 10 名（4.3%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（2.2%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。ま

た、血小板数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 115 名（49.8%）、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（3.5%）（いずれも Grade 3）であった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、「血小板数減少」の有害事象発現割合は 37.3%（19/51）であった。重症度は Grade 1 が 10 名（19.6%）、Grade 2 が 6 名（11.8%）と多くを占めた（Grade 3 が 3 名（5.9%）、Grade 4 は認められなかった、CTCAE では、Grade 5 の定義なし）。

重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び治験薬の減量に至った事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った事象は 2 名（3.9%）に認められた。

「血小板数減少」の有害事象発現割合は、日本人集団で 37.3%（19/51）、非日本人集団で 15.3%（28/183）であり、日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で認められた事象の大多数は Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、臨床検査値の変化を検討した結果、血小板数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 54.9%（28/51）、非日本人集団で 48.3%（87/180）であり、Grade 3 以上であった被験者の割合は、日本人集団で 5.9%（3/51）、非日本人集団で 2.8%（5/180）であった。血小板数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上又は Grade 3 以上であった被験者の割合は、日本人集団でやや高かった。J101 試験、U201 試験の各試験において、血小板数のベースラインから投与後最悪値までの変化量を検討した結果、いずれの試験でも、日本人集団と非日本人集団の間に明確な違いは認められなかった（2.7.4.2.1.6.7）。

以上のとおり、DS-8201a の投与によって「血小板数減少」が認められた。発現割合及び重症度を勘案し、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に骨髄抑制を記載し、注意喚起する必要があると考える。

5.4.8.4　疲労

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、疲労の発現割合は 47.9%（112/234）であった。重症度は、Grade 1（51 名［21.8%］）と Grade 2（49 名［20.9%］）が多くを占めた（Grade 3 は 12 名［5.1%］、CTCAE では、Grade 4 及び Grade 5 の定義なし）。

重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 7 名（3.0%）、治験薬の投与中断に至った事象は 4 名（1.7%）に認められた。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0（1～407）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 12.0（1～256）日であった。Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 の有害事象発現時期を

検討した結果、全 Grade では、66 名（28.2%）が Cycle 1 に、27 名（11.7%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 では、1 名（0.4%）が Cycle 1 に、3 名（1.3%）が Cycle 2 に事象を発現した。

疲労の有害事象を発現した被験者（112 名）のうち、4 名では無力症の有害事象も報告された。

5.4.8.5　無力症

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、無力症の有害事象発現割合は 12.4%（29/234）であった。重症度は、Grade 1（12 名［5.1%］）と Grade 2（15 名［6.4%］）が多くを占めた（Grade 3 は 2 名［0.9%］、Grade 4 及び Grade 5 の発現はなし）。

重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象及び治験薬の投与中断に至った事象は各 1 名（0.4%）に認められた。

Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 の有害事象発現時期を検討した結果、全 Grade では、13 名（5.6%）が Cycle 1 に、4 名（1.7%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 では、1 名（0.4%）が Cycle 1 に、1 名（0.4%）が Cycle 2 に事象を発現した。

無力症の有害事象を発現した被験者（29 名）のうち、4 名では疲労の有害事象も報告された。

5.4.8.6　悪心

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、悪心の発現割合は 79.1%（185/234）であった。重症度は Grade 1（104 名［44.4%］）と Grade 2（65 名［27.8%］）が多くを占めた（Grade 3 は 16 名［6.8%］、CTCAE では、Grade 4 及び Grade 5 の定義なし）。

重篤な事象は 3 名（1.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は、7 名（3.0%）に認められた。治験薬の投与中断に至った事象は 5 名（2.1%）に認められた。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～464）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 9.0（1～323）日であった。Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 の有害事象発現時期を検討した結果、全 Grade では、155 名（66.2%）が Cycle 1 に、67 名（29.1%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 では、6 名（2.6%）が Cycle 1 に、5 名（2.2%）が Cycle 2 に事象を発現した。

なお、臨床試験では、治験実施計画書により、治験責任医師の裁量で前投薬を使用することを許容したが、必須とはしなかった。

5.4.8.7　嘔吐

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、嘔吐の発現

割合は 47.4%（111/234）であった。重症度は Grade 1（68 名［29.1%］）と Grade 2（34 名［14.5%］）が多くを占めた（Grade 3 は 9 名［3.8%］、Grade 4 及び Grade 5 の事象は認められなかった）。

重篤な事象は 4 名（1.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 3 名（1.3%）に認められた。また、治験薬の投与中断に至った事象は 3 名（1.3%）に認められた。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 7.0（1～238）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～215）日であった。Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象発現時期を検討した結果、全 Grade では、64 名（27.4%）が Cycle 1 に、39 名（17.0%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 以上では、3 名（1.3%）が Cycle 1 に、4 名（1.7%）が Cycle 2 に事象を発現した。

なお、臨床試験では、治験実施計画書により、治験責任医師の裁量で前投薬を使用することを許容したが、必須とはしなかった。

5.4.8.8　下痢

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、下痢の発現割合は 28.6%（67/234）であった。重症度は Grade 1（45 名［19.2%］）と Grade 2（18 名［7.7%］）が多くを占めた（Grade 3 は 4 名（1.7%）、Grade 4 及び Grade 5 の事象は認められなかった）。

重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名（0.4%）に、治験薬の投与中断に至った事象は 2 名（0.9%）に認められた。

初回発現までの期間の中央値（範囲）は 24.0（1～325）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 4.0（1～289）日であった。Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象発現時期を検討した結果、全 Grade では、28 名（12.0%）が Cycle 1 に、20 名（8.7%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 以上では、1 名（0.4%）が Cycle 1 に、2 名（0.9%）が Cycle 2 に事象を発現した。

5.4.8.9　便秘

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、便秘の発現割合は 34.6%（81/234）であった。重症度は Grade 1（61 名［26.1%］）と Grade 2（18 名［7.7%］）が多くを占めた（Grade 3 は 2 名［0.9%］、Grade 4 及び Grade 5 の事象は認められなかった）。

重篤な事象、並びに治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った事象は認められなかった。

Cycle 別に全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象発現時期を検討した結果、全 Grade では、36 名（15.4%）が Cycle 1 に、21 名（9.1%）が Cycle 2 に事象を発現し、Grade 3 以上で

は、1 名（0.4%）が Cycle 1 に、1 名（0.4%）が Cycle 2 に事象を発現した。

5.4.8.10　視覚障害

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、視覚障害に関連する有害事象の発現割合は 28.2%（66/234）であり、Grade 1 であった被験者が 58 名（24.8%）と多くを占めた。

重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び治験薬の減量に至った事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った事象は 1 名（0.4%）に認められた。

5.5　臨床検査

5.5.1　血液学的検査

以下に白血球数及びリンパ球数の検討結果を示す。ヘモグロビン値、好中球数、及び血小板数の検討結果は、5.4.8.1～5.4.8.3 に示した。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（白血球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 76 名（32.8%）、2 Grade 悪化した被験者は 77 名（33.2%）、3 Grade 悪化した被験者は 10 名（4.3%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（0.4%）であった。また、白血球数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 174 名（75.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 17 名（7.3%）（Grade 3 が 16 名、Grade 4 が 1 名）であった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（リンパ球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 35 名（15.2%）、2 Grade 悪化した被験者は 68 名（29.4%）、3 Grade 悪化した被験者は 15 名（6.5%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、リンパ球数の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 134 名（58.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 43 名（18.6%）（Grade 3 が 41 名、Grade 4 が 2 名）であった。

白血球数の変動には、5.4.8.2 に示した好中球数の変動が影響しているものと考えられた。また、リンパ球数の変動に起因して、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

5.5.2　血液生化学検査

J101 試験及び U201 試験において、治験薬投与前後で検査値の変動が最もよく認められた血液生化学検査項目は肝機能検査値であった。血清カリウム値及び腎機能検査値でも、治験薬投与前後で変動が認められた。これらの検討結果を 5.5.2.1～5.5.2.3 に示す。

血清マグネシウム値及び血清カルシウム値では、ベースラインからの Grade の悪化が認められた被験者は少数であった。

5.5.2.1　血清カリウム値

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、血清カリウム値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血清カリウム値の低下を表す、以降同様）した被

験者は 2 名（0.9%）、2 Grade 悪化した被験者は 54 名（23.5%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（2.2%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、血清カリウム値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 66 名（28.7%）、Grade 3 以上であった被験者は 7 名（3.0%）（いずれも Grade 3）であった。

5.5.2.2　肝機能

J101 試験及び U201 試験（併合）において、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の 1 名を含む 9 名で、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（28 日以内）に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した。これらの被験者には他の原因が存在したため、いずれの被験者も Hy's law に合致するとは判断されなかった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群と比較して HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群で肝機能検査値異常の発現割合や重症度が高い傾向が認められたが、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群と全癌種 5.4 mg/kg 併合群の間には明確な違いは認められなかった。

日本人集団

J101 試験及び U201 試験（併合）の日本人集団の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期（28 日以内）に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者は認められなかった。Hy's law に合致する被験者はいなかった。

J101 試験、U201 試験の各試験において、血清 ALT、血清 AST、血清 ALP、及び血清 TBL のベースラインから投与後最悪値までの変化量に、両集団で明確な違いは認められなかった。また、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、血清 ALT 値、血清 AST 値、血清 ALP 値、及び血清 TBL 値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上又は Grade 3 以上であった被験者の割合に、両集団で明確な違いは認められなかった。

なお、肝機能に関連する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）の発現割合は、非日本人集団（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加: 8.2%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加: 10.4%、以下同順）と比較して日本人集団（17.6%、25.5%）で高かったが、日本人集団で認められたこれらの有害事象において、Grade 3 以上の事象、重篤な事象、又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

5.5.2.3　腎機能

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、血清クレアチニン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血清クレアチニン値の上昇を表す、以降同様）した被験者は 40 名（17.1%）、2 Grade 悪化した被験者は 4 名（1.7%）であり、3 Grade 以上悪化した被験者はいなかった。また、血清クレアチニン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 48 名（20.5%）であり、Grade 3 以上であった被験者

はいなかった。

5.6　バイタルサイン、心電図、その他の安全性に関する検査

5.6.1　バイタルサイン

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、治験薬投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、末梢血酸素飽和度（peripheral oxygen saturation: SpO_2）に顕著な変動が認められた被験者の割合は概して低く、併合群間で明確な違いは認められなかった。

5.6.2　心電図

治験薬投与前後で、心拍数、PR 間隔、及び QRS 間隔の異常所見が認められた被験者の割合に、併合群間で明確な違いは認められなかった。

5.7　特別な被験者集団、特別な状況における安全性

5.7.1　年齢

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での、有害事象の発現割合に、年齢による違いは認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象発現割合は、65 歳未満で 47.4%（82/173）、65 歳以上で 57.4%（35/61）であり、65 歳以上で高かった。Grade 3 以上の副作用発現割合も、65 歳未満で 37.6%（65/173）、65 歳以上で 49.2%（30/61）と、65 歳以上で高かった。また、治験薬の投与中断に至った有害事象発現割合は、65 歳未満で 29.5%（51/173）、65 歳以上で 44.3%（27/61）であり、65 歳以上で高かった。

基本語別の集計では、貧血（65 歳未満: 4.6%［8/173］、65 歳以上: 14.8%［9/61］、以下同順）、好中球数減少（7.5%［13/173］、18.0%［11/61］）、発熱性好中球減少症（0.0%［0/173］、6.6%［4/61］）、白血球数減少（1.2%［2/173］、11.5%［7/61］）について、Grade 3 以上の有害事象発現割合が 65 歳以上で高かった。

PPK 解析で、年齢は MAAA-1181a の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、年齢が高い被験者で分布容積が大きくなることが示されたが、MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.5.3.1.2.2）。

一般的に高齢者は、合併症を多く有する等の要因によって有害事象が発現しやすい状態にあり、上記の有害事象の発現状況の差の一因となった可能性が考えられる。

5.7.2　腎機能

表 2.7.4.5-1 に示す基準を用いて J101 試験及び U201 試験（併合）の被験者をベースライン時の腎機能別に分類し、有害事象の発現状況を比較した。なお、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、重度腎機能障害被験者は 1 名のみであり、末期腎不全被験者はいなかった。本項では、正常腎機能被験者、軽度腎機能障害被験者、及び中等度腎機能障害被験者の

サブグループ間での解析結果について記載する。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合に、腎機能の程度による明確な違いは認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、正常腎機能被験者で 7.1%（8/113）、軽度腎機能障害被験者で 7.7%（7/91）、中等度腎機能障害被験者で 20.7%（6/29）であり、中等度腎機能障害被験者で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が中等度腎機能障害被験者で高かったことの一因として、当該集団で治験薬の投与中止に至った「ILD」の発現割合が高かったことが影響していると考えられた。

基本語別の集計では、「ILD」の有害事象発現割合が正常腎機能被験者で 5.3%（6/113）、軽度腎機能障害被験者で 7.7%（7/91）、中等度腎機能障害被験者で 24.1%（7/29）と、中等度腎機能障害被験者で高かった。

PPK 解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた（2.5.3.1.2.5）。

5.7.3　肝機能

表 2.7.4.5-2 に示す基準を用いて J101 試験及び U201 試験（併合）の被験者をベースライン時の肝機能別に分類し、有害事象の発現状況を比較した。なお、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、中等度肝機能障害被験者は 1 名のみであり、重度肝機能障害被験者はいなかった。本項では、正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者のサブグループ間での解析結果について記載する。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での、有害事象の発現割合に、肝機能の程度による明確な違いは認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象発現割合は、正常肝機能被験者で 54.5%（72/132）、軽度肝機能障害被験者で 42.4%（42/99）であり、軽度肝機能障害被験者で低かった。治験薬の減量に至った有害事象発現割合も、正常肝機能被験者で 22.0%（29/132）、軽度肝機能障害被験者で 11.1%（11/99）と、軽度肝機能障害被験者で低かった。その他に肝機能の程度による明確な違いは認められなかった。

PPK 解析の結果、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。中等度の肝機能障害患者への投与経験は限られる。また、肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施しておらず、重度の肝機能障害患者への投与経験はない（2.5.3.1.2.6）。

5.7.4　人種

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、日本人集団では非日本人集団と比較して投与期間が長く（投与期間の中央値: 日本人集団［8.21 ヵ月］、非日本人集団［6.93 ヵ月］、以下同順）、65 歳以上の被験者の割合が高かった（35.3%［18/51］、23.5%［43/183］）。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合

に、日本人集団と非日本人集団との間で明確な違いは認められなかった。死亡に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（2.0%）で非日本人集団（6.0%）よりも低かった（5.4.4）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（17.6%）で、非日本人集団（7.1%）よりも高かった（5.4.6.1）。また、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（54.9%）で、非日本人集団（27.3%）よりも高かった（5.4.6.3）。

基本語別の集計では、「好中球数減少」、「貧血」、「白血球数減少」、食欲減退、「血小板数減少」、及び「ILD」の有害事象発現割合が非日本人集団と比較して日本人集団で 20%以上高かった。一方、日本人集団と比較して非日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は疲労のみであった。Grade 3 以上の有害事象では、「好中球数減少」の発現割合が、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で重篤な事象や、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は日本人集団で（19.6%）で非日本人集団（6.6%）よりも高かった。ただし、日本人集団で認められたこれらの事象は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった（5.4.7.1 1)）。

PPK 解析の結果、人種（白人、アジア人、アフリカ系アメリカ人、及びその他）は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。定常状態における DS-8201a 及び MAAA-1181a のアジア人での曝露は、非アジア人と同程度で人種間に差は認められなかった。同様に、定常状態における DS-8201a 及び MAAA-1181a の日本人集団での曝露は非日本人集団と同程度で、実施国間に差は認められなかった（2.5.3.1.2.4）。よって、上述した有害事象の発現状況の違いには薬物動態以外の要因が関与しているものと推測される。

5.8　曝露-反応解析

評価試験 5 試験を対象に、安全性に関する曝露-反応解析を実施し、安全性エンドポイント（Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、ILD 独立判定委員会により判定された ILD 、LVEF 低下）と曝露との相関を検討した。その結果、すべての安全性エンドポイントについて、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められ、6.4 mg/kg 投与時では 5.4 mg/kg 投与時と比較して有害事象の発現割合が高かった（2.5.3.3）。

5.9　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。現在までに、DS-8201a を投与された患者での妊娠は報告されていない。

トラスツズマブの市販後の有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている。

DS-8201a の遊離薬物である MAAA-1181a は染色体異常誘発性があり（2.4.5.3）、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験では、催奇形性が報告されている。

DS-8201a の非臨床試験データ、作用機序、及び類薬のデータを踏まえると、DS-8201a の生殖毒性及び胎児毒性の可能性は否定できない。添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する予定である。

5.10 薬物相互作用

非臨床試験において、DS-8201a の薬物部分である MAAA-1181a の代謝に関与する酵素は主に CYP3A4 であり、MAAA-1181a は OATP1B、P-gp、及び BCRP の基質であることが示されている。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの、DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に対する OATP1B 及び CYP3A 阻害剤の薬物相互作用を検討するため、HER2 陽性進行性固形癌患者を対象に、薬物相互作用試験（A104 試験）を実施した。

その結果、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリトナビル（OATP1B 及び CYP3A4 の阻害剤）の併用は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。イトラコナゾール及びリトナビルは P-gp の阻害能を、リトナビルは BCRP の阻害能を有するものの、本試験の結果では両剤による臨床的意義のある曝露への影響は認められなかった。また、本試験では、両阻害剤の併用によると考えられる新たな安全性の懸念は認められなかった。よって、CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、OATP1B 阻害剤、及び BCRP 阻害剤の併用による用量調節の必要はないと考えられた（2.5.3.1.3、2.7.6.3）。

5.11 DS-8201a の特定された副作用

DS-8201a の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき特定した、申請効能・効果、申請用法・用量における DS-8201a の副作用（Adverse Drug Reaction）を表 2.7.4.7-11 に示す。本検討の詳細は、「Adverse Drug Reaction Justification Summary」に示す（5.3.5.3-9）。

5.12 投与期間と有害事象

J101 試験及び U201 試験（併合）のいずれの併合群でも、治験薬投与開始から Cycle 6 までの期間中に、有害事象の発現割合が減少する傾向が認められた。

5.13 その他の第 I 相試験での安全性情報

J102 試験は日本で実施され、安全性解析対象被験者数は 51 名であった。本試験の安全性の結果の概略を 2.7.6.4 に示す。

A103 試験は台湾で実施され、安全性解析対象被験者数は 12 名であった。本試験の安全性の結果の概略を 2.7.6.2 に示す。

A104 試験は日本、韓国、及び台湾で実施され、本試験の安全性解析対象被験者数は 40 名であり、うち 31 名が日本人であった（5.3.3.4 Table 14.1.3.1.2）。本試験の安全性の結果の概

略を 2.7.6.3 に示す。

いずれの試験でも、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の結果と比較して、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

5.14 その他の安全性情報の評価

U201 試験、J101 試験、J102 試験、A103 試験、及び A104 試験のデータカットオフ日翌日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間で安全性データベースに集積された重篤な有害事象の情報、及び表 2.5.1-2 に示した乳癌患者を対象に実施中の第 III 試験において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間で安全性データベースに集積された重篤な有害事象の情報を、5.3.5.3-6 に示す。特筆すべき、新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.15 安全性の結論及び考察

以下に、本申請で主要な安全性の評価に用いた、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での結果に基づく結論及び考察を中心に記載する。T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

- 有害事象発現割合は 99.6%（233/234）、Grade 3 以上の有害事象発現割合は 50.0%（117/234）であった。
- 比較的よく見られた有害事象は、悪心、疲労、嘔吐、脱毛症、便秘、食欲減退、「貧血」、「好中球数減少」、下痢、「血小板数減少」であった。多くは消化器系又は血球系の有害事象であり、また、Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が多かった。
- 消化器系又は血球系の有害事象のうち、DS-8201a の投与中止に至った事象は、1 名に認められた「血小板数減少」のみであり、他の事象はいずれも、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 50.0%であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」、「貧血」、悪心、疲労であり、多くは消化器系の有害事象及び血球系の有害事象であった。
- 死亡に至った有害事象は 12 名（5.1%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象は、2 名に認められた呼吸不全、及び 1 名に認められた肺臓炎であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 20.1%（47/234）であり、比較的よく見られた重篤な有害事象は、肺炎、呼吸不全、「ILD」、嘔吐、蜂巣炎、低カリウム血症、腸閉塞、及び悪心であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%（22/234）であり、このうち複数名に認められた事象は「ILD」（5.6%［13/234］）のみであった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%（42/234）であり、最も発現割合が高かった事象

は、疲労及び悪心（各 3.0%）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3%（78/234）であり、最も発現割合が高かった事象は、「好中球数減少」（12.8%）であった。

- Hy's law に該当した被験者は認められなかった。

DS-8201a の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、ILD、LVEF 低下、心電図 QT 間隔延長、及び IRRs を注目すべき有害事象として特定し、評価した。

- J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群で、ILD 独立判定委員会により本剤による ILD と判定された事象の発現割合は 9.4%（22/234）であった。重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 4 名（1.7%）、Grade 2 が 12 名（5.1%）、Grade 3 が 0 名、Grade 4 が 1 名（0.4%）、Grade 5 が 5 名（2.1%）であった。2.6%（6/234）の被験者では、本剤による ILD と死亡との因果関係が否定できないと判定された。DS-8201a の初回投与から ILD 発現までの期間の中央値（ILD 判定委員会により判定された発現日に基づく）は 124.5 日であった。DS-8201a の各臨床試験では、ILD に対して以下の対策を実施した。
  - ILD を早期発見するために初期症状（呼吸困難、咳、及び発熱）について被験者に情報提供し、綿密にモニタリングを実施
  - ILD 発現時には、DS-8201a の投与中断、減量、及び投与中止、呼吸器専門医への相談、並びにステロイド治療等の適切な処置を実施

  ILD は高い発現割合で認められ、死亡に至った被験者も認められたことから、DS-8201a の重要な特定されたリスクと考える。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」に注意喚起を記載する必要がある。市販後も適切な安全対策を徹底し、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制に努める必要がある。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。
- 本剤による明確な LVEF 低下のリスクは認められなかった。しかし、成人の心筋細胞に発現する HER2 の阻害が心筋細胞の収縮機能に影響を及ぼす可能性があることが報告されており、他の抗 HER2 抗体製剤においても LVEF 低下を含む心障害がリスクとされている[1, 2, 3]。また、本申請時の評価試験 5 試験の投与期間の中央値は最長となる J101 試験でも 8.54 ヵ月であり、本剤が LVEF に及ぼす影響を評価するのに十分ではない可能性も考えられる。本事象は発現した場合には重篤な転帰に至る可能性もあることを考慮し、添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し、注意喚起する必要がある。
- J102 試験における心電図 QT 間隔の検討の結果、臨床上問題となる QT 間隔の延長は認められなかった。J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、心電図 QT 延長の有害事象が 13 名（5.6%）に認められた。治験薬の投

与中断に至った事象は 2 名（0.9%）に認められたが、重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び治験薬の減量に至った事象は認められなかった。また、いずれの事象も無症候性であり、トルサード ド ポアントや重症不整脈の報告はなかった。以上の結果より、DS-8201a の投与で QT が延長するリスクは低いと考える。

- 治験依頼者が IRRs であると評価した有害事象は 6 名（2.6%）に認められた。ただし、Grade 3 以上の事象は認められず、重篤な事象は 1 名に認められた過敏症のみであった。治験薬の投与中断に至った事象は 1 名（0.4%）に認められた、注入に伴う反応のみであり、治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。添付文書の重大な副作用の項に、IRRs に関する注意喚起を記載する必要があると考える。

J101 試験の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 群と、U201 試験の 5.4 mg/kg 群の成績を比較した結果、両者の安全性プロファイルは類似していた（2.7.4.2.1.7）。

また、J102 試験（安全性解析対象被験者 51 名、すべて日本人）、A103 試験（安全性解析対象被験者数 12 名）、及び A104 試験（安全性解析対象被験者数 40 名、うち 31 名が日本人）の結果では、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群と比較して、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性乳癌、全癌種のいずれの集計でも、≥6.4 mg/kg 併合群は 5.4 mg/kg 併合群と比較して、有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向であった（2.7.4.2）。本傾向は曝露-反応解析の結果と一致していた。

日本人集団

以下に、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較した結果を中心に記載する。

- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合に、日本人集団と非日本人集団との間で明確な違いは認められなかった。死亡に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（2.0%）で非日本人被験者（6.0%）よりも低かった。この差には、ILD 独立判定委員会により、治験薬と関連のある ILD により死亡に至ったと判定された被験者の割合が、非日本人集団（3.3%）よりも日本人集団（0%）で低かったことが影響していると考えられた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（17.6%）で、非日本人集団（7.1%）よりも高かった。この差には、治験薬の投与中止に至った「ILD」の発現割合が、非日本人集団（3.3%）よりも、日本人集団（13.7%）で高かったことが影響していると考えられた。また、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（54.9%）で、非日本人集団（27.3%）よりも高かった。この差には、「ILD」及び「好中球数減少」により治験薬の投与中断に至った被験者の割合が、日本人集団（それぞれ 11.8%及び 23.5%）で、非日本人集団（それぞれ 0.5%及び 9.8%）よりも高かったことが影

響していると考えられた。

- ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かったが（日本人集団: 19.6%［10/51］、非日本人集団: 6.6%［12/183］）、日本人被験者で認められた事象は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった。
  また、転帰が回復又は軽快と報告された被験者の割合は、日本人集団で 50.0%（5/10）、非日本人集団で 16.7%（2/12）と、日本人集団で高かった。ただし、治験実施計画書では、非重篤な有害事象について後観察期間後の追跡を必須としていなかったため、転帰が未回復のまま追跡終了となった被験者もいた。
  なお、複数の癌種及び投与量（5.4 mg/kg 以上の投与量）が含まれる集団での検討とはなるものの、5 試験（併合）における日本人集団での、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、16.1%（51/316）であり、重症度（ILD 独立判定委員会による判定）が Grade 3 以上であった事象の発現割合は 1.6%（5/316、Grade 3 が 2 名、Grade 4 が 1 名、Grade 5 が 2 名）であった。
  これまで、分子標的薬を含む種々の薬剤において、日本人での薬剤性肺障害の発現割合が他の人種と比較して高かったことが報告されている[4]。この要因は特定されていないが、日本人での体質的要因や環境的要因が関係していることを示唆する報告がある[5]。DS-8201a の臨床試験で ILD の発現割合が日本人集団で高かったことの要因を特定することは困難であった。日本人と非日本人での DS-8201a 及び MAAA-1181a の曝露は同程度であり、上記の差の一因としては、体質的要因や環境的要因に加えて、非日本人集団と比較して日本人集団で投与期間が長かった（投与期間の中央値: 日本人集団［8.21 ヵ月］、非日本人集団［6.93 ヵ月］）ことが影響した可能性も考えられた。ILD は死亡に至る恐れがあり、重要な特定されたリスクと考えている。日本人での発現割合が高かったことから、上記の添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け及び患者向けの適正使用ガイド等を活用した安全対策を徹底することにより、早期発見並びに事象発現時の重症化抑制に努める計画である。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。
- 血球系の有害事象（「貧血」、「好中球数減少」、及び「血小板数減少」）の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で認められた血球系の重篤な事象は、発熱性好中球減少症の 1 名のみであった。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて DS-8201a の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。また、臨床検査値（ヘモグロビン値、好中球数、及び血小板数）で比較した結果、日本人集団の方が非日本人集団に比べ Grade 3 以上の好中球数及び血小板数の減少の発現割合が高かったものの、その差は報告された有害事象の差よりも小さかった。また、その他の血球系の臨床検査項目では顕著な違いが認められなかったため、両集団での有害事象の発現割合の差には、実

施国間での有害事象の報告における差が寄与した可能性が考えられた。

上記以外では、日本人と非日本人との間に、臨床的に重要と考えられる明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。日本人の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

参考文献

1. Kondapalli L. Cardiotoxicity: an unexpected consequence of HER2-targeted therapies [Internet]. American College of Cardiology; 2016 Jun [cited 2019 Aug 8]. Available from: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/06/06/09/32/cardiotoxicity
2. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. Antib Ther. 2018;1(1):13-7.
3. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, et al. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted therapies. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e006915
4. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Respir Investig. 2013;51(4):260-77.
5. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1348-57.

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

- 2.5.1.1 に記載した。

6.1.2　現行の治療

- 2.5.1.1 に記載した。

6.2　ベネフィット

以下に、本申請での有効性の主要な評価に用いた、J101 試験及び U201 試験に登録された被験者のうち、DS-8201a の 5.4 mg/kg 群に割り付けられた、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者の併合解析対象集団である、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の結果に基づくベネフィットの評価を記載する。

- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群では、再発乳癌に対する前治療のレジメン数の中央値は 6.0 であり、多くの前治療歴を有する被験者集団であった。また、1 名を除きすべての被験者が T-DM1 とトラスツズマブの治療歴を有し（1 名は T-DM1 の治療歴あり、トラスツズマブの治療歴なし）、69.8%（164/235）の被験者が前治療歴としてペルツズマブの投与を受けており、本申請の対象とする患者集団での有効性を適切に評価可能と考える。
- T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を対象に DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した結果、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の奏効率（独立効果判定機関での評価結果）は 58.3%（137/235、95% CI: 51.7～64.7）であり、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が示された。また、4.3%（10/235）では最良総合効果が CR であり、DS-8201a により腫瘍消失に至った。
- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の奏効期間の中央値は 16.9 ヵ月（95%CI: 9.5 ヵ月～推定不能）であり、DS-8201a の抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。ただし、併合群の奏効期間については、主に J101 の試験成績を反映しており、U201 試験については、さらなる追跡観察期間が必要である点に注意が必要である。
- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群での PFS の中央値は 13.9 ヵ月（95% CI: 10.9～推定不能）であった。併合群の PFS についても、その成績は主に J101 試験の結果を反映しており、U201 試験では PFS は中央値に達しておらず、さらなる追跡観察期間が必要である。
- 既存治療の有効性について、医療データベースを用いた分析及び MBMA により評価したところ、医療データベースを用いた分析では、T-DM1 治療後の治療歴を有する転移性乳癌患者での奏効率は 12.2%（95% CI: 6.2～18.2）、PFS の中央値は 4.7 ヵ月（95% CI: 3.8～6.0）であり、MBMA では、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の奏効率は 25.5%（95%予測区間: 17.1～36.1）、PFS

の中央値は 5.8 ヵ月（95%予測区間: 3.2～10.5）であった。日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した後方視的レジストリ研究でも、T-DM1 治療後の次の治療の奏効率（95% CI）は 22.5（15.1～31.4）%、PFS の中央値（95% CI）は 5.7（4.8～6.9）ヵ月と、有効性は限定的であった。また、2019 年度に入り報告された抗 HER2 抗体と化学療法との併用療法を評価した 2 つの第 III 相試験において、被験薬の奏効率は最も高いレジメン群でも 32.8%（95% CI: 27.6～38.1［95% CI は報告データに基づき第一三共株式会社で算出］）であり、併合群での DS-8201a の奏効率の 95% CI の下限値（51.7%）はこれらの成績よりも高かった。ヒストリカルデータとの比較には限界があるものの、上述の DS-8201a の有効性の成績は、これらを十分に上回るものだった。

- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群でのサブグループ解析では、ホルモン受容体発現の有無やペルツズマブ治療歴の有無にかかわらず、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が確認された。脳転移の有無及び骨転移の有無でも奏効率は同程度であり、その他のサブグループを含めて DS-8201a の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められなかった。
- 奏効までの期間は 2.3 ヵ月（中央値）と短く、病勢コントロール率は 95.3%と良好であった。

以上より、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者に対する DS-8201a 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、臨床的に意義があり、持続的な抗腫瘍効果を有すると考える。間接比較に基づく検討とはなるものの、その効果は、既存治療と比較して高く、持続的であった。

日本人でのベネフィット

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の日本人集団での奏効率は 64.7%（33/51）、PFS の中央値は 13.9 ヵ月（95% CI: 10.9～推定不能）であり、全体集団の結果と同様であった。なお、奏効期間は算出不能であり、奏効被験者での 6 ヵ月以上の奏効持続割合の推定値は 89.6%（95% CI: 64.3～97.3）であった。全体集団でのベネフィットは日本人集団に対しても同様に当てはまるものと考えられる。

6.3　リスク

以下に、本申請での安全性の主要な評価に用いた、J101 試験及び U201 試験（併合）における HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の成績に基づくリスク評価の結果を中心に記載する。

- HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、比較的よく見られた有害事象は、消化器系及び血球系の有害事象であった。これらの有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。消化器系及び血球系の有害事象のうち、DS-8201a の投与中止に至った事象は、「血小板数減少」の 1 件のみであり、大多数の事象は必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、50.0%であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害

事象は、「好中球数減少」、「貧血」、悪心、疲労であり、多くは消化器系及び血球系の有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%、減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%、投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち複数名に認められたのは、「ILD」のみであった。

- DS-8201a の各臨床試験では、ILD に対して以下の対策を実施した。
  - ILD を早期発見するために初期症状（呼吸困難、咳、及び発熱）について被験者に情報提供し、綿密にモニタリングを実施
  - ILD 発現時には、DS-8201a の投与中断、減量、及び投与中止、呼吸器専門医への相談、並びにステロイド治療等の適切な処置を実施

  ILD は高い発現割合で認められ、死亡に至った被験者も認められたことから、DS-8201a の重要な特定されたリスクと考える。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」に注意喚起を記載する必要がある。市販後も適切な安全対策を徹底し、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制に努める必要がある。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。
- DS-8201a の臨床試験では LVEF 低下に関する明確なリスクは認められなかったものの、他の抗 HER2 抗体製剤において、LVEF 低下を含む心障害がリスクとして報告されている。本申請時の評価試験 5 試験の投与期間は、本剤が LVEF に及ぼす影響を評価するのに十分ではない可能性も考えられる。また、本事象は発現した場合には重篤な転帰に至る可能性があることも考慮し、LVEF 低下を重要な潜在的リスクとし、添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し、注意喚起する予定である。
- 臨床試験での情報は得られていないものの、非臨床試験成績からは、本剤による胚・胎児毒性の可能性が示唆される。トラスツズマブの市販後の有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている。添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する予定である。

以上より、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して、DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

日本人でのリスク

以下に、J101 試験及び U201 試験（併合）の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較した結果を記載する。

- ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、非日本人集団（6.6%）と比較して日本人集団（19.6%）で高かったが、日本人集団で認められた事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった。ILD は死亡に至る恐れがあり、重要な特定されたリスクと考えている。日本人での発現割合が高かったことから、上記の添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け及び患者向けの適正使用ガイド等を活用した安全対策を徹底することにより、早期発見並びに事象発現時の重症化抑制に努める計画である。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。
- 血球系の有害事象（「貧血」、「好中球数減少」、「血小板数減少」）の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で認められた血球系の重篤な事象は、発熱性好中球減少症の 1 名のみであった。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて DS-8201a の減量、投与中断、支持療法を実施することにより管理可能であった。また、ヘモグロビン値、好中球数、及び血小板数の変化を両集団で比較した結果、日本人集団の方が非日本人集団に比べ Grade 3 以上の好中球数及び血小板数の減少の発現割合は高かったものの、その他の項目では顕著な差は認められなかった。添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に骨髄抑制を記載し、注意喚起することで、リスクを管理することは可能と考える。

上記以外では、日本人と非日本人との間に、臨床的に重要と考えられる明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。日本人の HER2 陽性手術不能又は再発性乳癌患者に DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

DS-8201a 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して、強力で持続的、かつ臨床的に意義のある有効性を示すと考える。間接比較に基づく検討とはなるものの、その効果は、既存治療と比較して高く、持続的であった。

本剤投与時のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定することで、臨床的に許容可能と考える。

よって、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考える。HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の根治は未だ困難であり、T-DM1 治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる治療レジメンが存在せず、高い臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが存在している。したがって、本剤を医療現場に届けることは患者にとって有益であり、臨床的な意義があると考える。

7.　参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

2.5.3 参考文献 参照

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

2.5.5 参考文献 参照

2.5.6 で引用した参考文献

該当なし