

審査報告書

令和2年8月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年4月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 107 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
[特記事項] 先駆け審査指定医薬品 (指定番号: 先駆け審査 (30 薬) 第5号、平成30年3月27日付け薬生薬審発 0327 第1号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

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

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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

（下線部追加）

[承認条件]

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

審査報告(1)

令和2年7月8日

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

申請品目

| | |
|-------------|--|
| [販売名] | エンハーツ点滴静注用 100 mg |
| [一般名] | トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) |
| [申請者] | 第一三共株式会社 |
| [申請年月日] | 令和2年4月28日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 107 mg を含有する注射剤 |
| [申請時の効能・効果] | 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) <u>がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌</u> (下線部追加) |
| [申請時の用法・用量] | <u>化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)</u> 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 5.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 <u>がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌</u> <u>通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 6.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u> (下線部追加) |

[目次]

| | |
|--|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 5 |

| | |
|--|----|
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 22 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 22 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2020 年 3 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等を対象とした国際共同第 I 相試験（J101 試験）が 2015 年 9 月から実施された。その後、申請者により、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等を対象とした国際共同第 II 相試験（J202 試験）が 2017 年 11 月から実施された。

なお、2020 年 5 月時点において、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に関する効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、J101 試験及び J202 試験への患者の組入れがそれぞれ 2015 年 9 月及び 2017 年 11 月から開始された。

今般、J202 試験を主要な試験成績として、本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2018 年 3 月に「がん化学療法後に増悪した HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（30 薬）第 5 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、製剤の安定性に係る品質に関する資料が提出されている。申請者は、これまでに得られている安定性試験成績（FE 製剤¹⁾の 3 ロット ■ カ月の長期保存試験成績等）の実施期間の範囲において、① FE 製剤及び承認製法製剤のいずれにおいても、生物活性を含む品質特性に明確な変化は認められなかったこと、② FE 製剤と承認製法製剤との間で、製剤の安定性に明確な差異は認められなかったこと等から、製剤の有効期間を FE 製剤の 3 ロット ■ カ月の長期保存試験成績に基づき 30 カ月まで延長するとともに、有効期間延長に係るコミットメントを行う旨を説明している。

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

¹⁾ 承認製法製剤とは製造所及び製造スケールが異なる。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : J202 試験<2017年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年11月8日] >)

トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌²⁾ 患者 188 例 (PK 解析対象は 125 例) を対象に、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験の主要コホートが実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度等が検討された。

本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

本薬初回投与後に抗トラスツズマブ デルクステカン抗体の測定が実施された 123 例のうち、9 例で抗トラスツズマブ デルクステカン抗体が検出された。

表 1 本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ

| 測定対象 | サイクル | 例数 | C _{max} (µg/mL ^{*1}) | t _{max} ^{*2} (h) | AUC _{last} (µg·day/mL ^{*3}) | AUC _{21day} (µg·day/mL ^{*3}) | t _{1/2} (day) | CL (mL/day/kg) | V _{ss} (mL/kg) |
|------------|------|-----|--|---------------------------------------|---|--|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 本薬 | 1 | 125 | 127±28.4 | 3.93 (0.00, 7.15) | 611±150 | 612±150 ^{*4} | 5.77±1.37 ^{*4} | 10.4±2.91 ^{*4} | 70.6±16.5 ^{*4} |
| | 3 | 69 | 137±31.1 | 4.00 (0.58, 7.25) | — | 867±213 ^{*5} | 7.46±1.82 ^{*5} | 7.86±1.87 ^{*6} | 71.9±19.3 ^{*5} |
| MAAA-1181a | 1 | 125 | 12.1±4.79 | 6.85 (3.75, 7.25) | 46.7±16.3 | 46.4±16.1 ^{*7} | 5.50±1.11 ^{*8} | — | — |
| | 3 | 69 | 9.08±3.81 | 6.80 (3.78, 7.25) | — | 42.0±15.1 ^{*9} | 7.01±1.65 ^{*10} | — | — |

平均値±標準偏差、*1 : MAAA-1181a では ng/mL、*2 : 中央値 (範囲)、*3 : MAAA-1181a では ng·day/mL、*4 : 124 例、*5 : 66 例、*6 : 68 例、*7 : 107 例、*8 : 98 例、*9 : 54 例、*10 : 50 例

6.1.2 PPK 解析

国内第Ⅰ相試験 (J102 試験)、国際共同第Ⅰ相試験 (J101 試験及び A104 試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (J202 試験及び U201 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (A103 試験) で得られた本薬及び MAAA-1181a の

²⁾ 食道胃接合部の腺癌患者も組入れ可能とされた。

PK データ（808 例、血清中本薬濃度 14,042 測定時点、血清中 MAAA-1181a 濃度 14,119 測定時点）に基づき、本薬及び MAAA-1181a について、非線形混合効果モデルによる PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）が実施され、以下の検討結果等が得られた。

- 本薬の CL_{intact} 及び V_1 、並びに MAAA-1181a の CL_{drug} 及び V_{drug} に対する共変量として癌種が選択された³⁾。
- 胃癌患者に本薬 6.4 mg/kg を Q3W、及び乳癌患者に本薬 5.4 mg/kg を Q3W で投与した際の本薬及び MAAA-1181a の曝露量（推定値）は表 2 のとおりであった。

表 2 胃癌患者及び乳癌患者における本薬及び MAAA-1181a の PK パラメータ（推定値）

| 測定対象 | 対象患者 (用量) | 例数 | $C_{max,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}^{*1}$) | $C_{min,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}^{*1}$) | AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}^{*2}$) |
|------------|---------------------|-----|--|--|---|
| 本薬 | 胃癌患者 (6.4 mg/kg) | 193 | 126 | 10.4 | 743 |
| | 乳癌患者 (5.4 mg/kg) | 270 | 125 | 11.2 | 743 |
| MAAA-1181a | 胃癌患者 (6.4 mg/kg) | 193 | 5.22 | 0.465 | 32.9 |
| | 乳癌患者 (5.4 mg/kg) | 270 | 4.39 | 0.418 | 27.7 |

幾何平均値、*1：MAAA-1181a では ng/mL、*2：MAAA-1181a では ng·day/mL

6.R 機構における審査の概略

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国際共同第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 3 に示す国内第 I 相試験、国際共同第 I 相試験、国際共同第 II 相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験の計 4 試験が提出された。なお、参考資料として提出された臨床試験の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）。

³⁾ 新たな共変量の候補として、本薬の CL_{intact} では癌種、胃全摘の有無、人種、ALT、AST、総ビリルビン、 CL_{cr} 又は肝機能障害の程度（NCI クライテリア）が、 V_1 では癌種又は人種が検討された。同様に、MAAA-1181a の CL_{drug} では癌種、人種、 CL_{cr} 又は肝機能障害の程度（NCI クライテリア）が、 V_{drug} では癌種又は人種が検討された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------|----|--|---|---|-------------------------|
| 評価 | 国際共同 | J101 | I | <p><パート1> 手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者</p> <p><パート2> 2a: T-DM1による治療歴のある HER2 陽性^{*1}の手術不能又は再発乳癌患者 2b: トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性^{*2}の胃癌患者 2c: HER2 低発現^{*3}の手術不能又は再発乳癌患者 2d: HER2 発現が認められた^{*4}乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者、並びに HER2 遺伝子変異を有する進行固形癌患者 2e: HER2 発現が認められた^{*5}手術不能又は再発乳癌患者</p> | <p><パート1> 27 <パート2> 2a: 103 2b: 41 2c: 40 2d: 60 2e: 21</p> | <p><パート1> 本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <パート2> 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> | 有効性 安全性 忍容性 PK |
| | 国際共同 | J202 | II | <p><主要コホート> トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性^{*2}の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 <探索的コホート> HER2 標的療法^{*6}による治療歴のない、二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 低発現^{*7}の胃癌患者</p> | <p><主要コホート> ①126 ② 62 <探索的コホート> コホート1: 21 コホート2: 24</p> | <p><主要コホート> ①本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②CPT-11 150 mg/m² を Q2W で静脈内投与、又は PTX 80 mg/m² を QW で静脈内投与 <探索的コホート> 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> | 有効性 安全性 |
| 参考 | 国内 | J102 | I | HER2 発現が認められた ^{*5} 手術不能又は再発乳癌患者 | 51 | 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 | PK |
| | 国際共同 | A104 | I | HER2 発現が認められた ^{*5} 進行固形癌患者 | <p><コホート1> 17 <コホート2> 23</p> | <p><コホート1> リトナビルとの併用で、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <コホート2> イトラコナゾールとの併用で、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> | PK |
| | 国際共同 | U201 | II | T-DM1による治療歴のある HER2 陽性 ^{*1} の手術不能又は再発乳癌患者 | <p><パート1> PK ステージ: 65 用量設定ステージ: 54 <パート2> 2a: 130 2b: 4</p> | <p><パート1> PK ステージ: 本薬 5.4、6.4 又は 7.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 用量設定ステージ: 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <パート2> 本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> | 有効性 安全性 PK |
| | 海外 | A103 | I | トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性 ^{*1} の以下の患者 ・手術不能又は再発乳癌患者 ・治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 | 12 | 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 | PK |

*1: IHC 法 3+又は ISH 法陽性と定義された、*2: IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性と定義された、*3: IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+かつ ISH 法陰性、又は IHC 法 1+かつ ISH 未施行と定義された、*4: IHC 法、ISH 法、NGS 法等で発現が認められたことと定義された、*5: IHC 法 1+、2+若しくは 3+又は ISH 法陽性と定義された、*6: トラスツズマブ等の HER2 を標的とする薬剤による治療、*7: 探索的コホート1では IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者、探索的コホート2では IHC 法 1+の患者が対象とされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載したが、J101 試験については、初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

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

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌²⁾患者等⁴⁾（目標症例数は、パート 1：18 例、パート 2a：100 例、パート 2b：40 例、パート 2c：40 例、パート 2d：60 例、パート 2e：20 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 2 カ国、14 施設で実施された。

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

パート 2b について、登録された 41 例が有効性の解析対象とされ（うち、日本人患者は 36 例）、5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群に割り付けられた患者はそれぞれ 17 例及び 24 例であった（うち、日本人患者はそれぞれ 12 例及び 24 例）。また、本試験に登録された 292 例のうち、本薬が投与されなかった 3 例を除く 289 例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 178 例）。なお、安全性の解析対象とされた患者のうち、初回投与量として本薬 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の胃癌患者はそれぞれ 19 例及び 25 例であった（うち、日本人患者はそれぞれ 14 例及び 25 例）。

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

パート 2 の主目的である有効性評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による確定奏効率等が設定された。

パート 2b における有効性について、有効性評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による確定奏効率⁵⁾の結果は表 4 のとおりであった（2019 年 2 月 1 日データカットオフ）。

⁴⁾ パートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、パート 1、2c、2d 及び 2e には、標準的な治療に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

パート 1：手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者。

パート 2a：T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性（IHC 法 3+又は ISH 法陽性）の手術不能又は再発乳癌患者。

パート 2b：トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）の胃癌患者。

パート 2c：HER2 低発現（IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+かつ ISH 法陰性、又は IHC 法 1+かつ ISH 未施行）の手術不能又は再発乳癌患者。

パート 2d：HER2 発現が認められた（IHC 法、ISH 法、NGS 等）乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者並びに HER2 遺伝子変異を有する進行固形癌患者。

パート 2e：HER2 発現が認められた（IHC 法 1+、2+若しくは 3+又は ISH 法陽性）手術不能又は再発乳癌患者。

⁵⁾ 確定奏効（RECIST ver.1.1 に準じて、最初に奏効が確認された時点から 4 週以降の画像検査においても奏効が確認されることと定義された）が認められた患者を奏効例として、算出された。

表4 最良総合効果及び確定奏効率
(RECIST ver.1.1、パート2b、有効性の解析対象集団、ICR判定、2019年2月1日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 本薬 5.4 mg/kg 群 17例 | 本薬 6.4 mg/kg 群 24例 |
| CR | 0 | 1 (4.2) |
| PR | 4 (23.5) | 7 (29.2) |
| SD | 9 (52.9) | 13 (54.2) |
| PD | 4 (23.5) | 3 (12.5) |
| 奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%)) | 4 (23.5 [6.8, 49.9]) | 8 (33.3 [15.6, 55.3]) |

* : Clopper-Pearson 法

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

また、本薬 6.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の胃癌患者における死亡は 1/25 例 (4.0%) に認められた (当該死亡例は日本人患者)。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。なお、本薬 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の胃癌患者における死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : J202 試験<2017年11月~実施中 [データカットオフ日 : 2019年11月8日] >)

トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法⁶⁾後に増悪した HER2 陽性⁷⁾の治癒切除不能な進行・再発の胃癌²⁾患者を対象に、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験の主要コホート⁸⁾ (目標症例数 : 180 例) が、本邦を含む 2 カ国、66 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与、IC 群では (i) CPT-11 150 mg/m² を Q2W で静脈内投与、又は (ii) PTX 80 mg/m² を QW で 3 週連続静脈内投与し、少なくとも 2 週間休薬することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の主要コホートに登録され無作為化された 188 例 (本薬群 126 例、IC 群 62 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 187 例 (本薬群 125 例、IC 群 62 例) が FAS とされ (うち、日本人患者は本薬群 99 例、IC 群 50 例)、そのうち、ICR によりベースラインにおける標的病変が特定された 175 例 (本薬群 119 例、IC 群 56 例) が RES とされた (うち、日本人患者は本薬群 95 例、IC 群 45 例)。FAS 及び RES が有効性の解析対象とされ⁹⁾、FAS が安全性の解析対象とされた。

⁶⁾ フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある患者が組み入れられた。

⁷⁾ IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性と定義された。

⁸⁾ 本試験は、主要コホート、及び HER2 標的療法による治療歴のない、二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 低発現 (探索的コホート 1 : IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、探索的コホート 2 : IHC 法 1+) の胃癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした探索的コホート (目標症例数 : 探索的コホート 1 : 20 例、探索的コホート 2 : 20 例) から構成される。

⁹⁾ 奏効率及び病勢コントロール率については、RES が主要な解析対象とされ、それら以外の有効性に関する評価項目 (OS 等) については FAS が主要な解析対象とされた。

本試験の主要コホートにおける主要評価項目は、試験開始時には RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率¹⁰⁾とされ、主要解析において統計学的に有意な結果が得られた場合には、副次評価項目の一つとされた PFS、OS の順に階層的に解析を実施することとされた。試験開始後に、本試験の対象患者における OS に関する評価の臨床的意義の高さを考慮し、奏効率の主要解析において統計学的に有意な結果が得られた場合には、OS についてのみ階層的に解析を実施することとされた（治験実施計画書第 3.0 版（20■年■月■日付け））。奏効率の主要解析は、試験開始時には主要コホートのすべての患者が治験薬投与開始後 18 週目の腫瘍評価を完了した時点で実施することとされたが、上記の解析内容の変更に伴い、①主要コホートのすべての患者が治験薬投与開始後 18 週目の腫瘍評価を完了した時点又は② OS に関する約 108 件のイベントが発生した時点のいずれか遅い時点で実施することとされた（治験実施計画書第 3.0 版（20■年■月■日付け））。試験実施期間中に、J101 試験の結果（2018 年 8 月 10 日データカットオフ）から、本試験の主要コホートの本薬群における OS に関するイベント発生までの期間が想定より長くなると予想されたため、奏効率の主要解析を、主要コホートのすべての患者が治験薬投与開始後 24 週目の腫瘍評価を完了した時点で実施する計画に変更された（治験実施計画書第 4.0 版（20■年■月■日付け））。

有効性について、本試験の主要コホートにおける主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率¹⁰⁾の結果は表 5 のとおりであり、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意に高かった（2019 年 11 月 8 日データカットオフ）。

表 5 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、主要コホート、RES、ICR 判定、2019 年 11 月 8 日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
| | 本薬群 119 例 | IC 群 56 例 | 本薬群 95 例 | IC 群 45 例 |
| CR | 11 (9.2) | 0 | 9 (9.5) | 0 |
| PR | 50 (42.0) | 8 (14.3) | 39 (41.1) | 7 (15.6) |
| SD | 42 (35.3) | 27 (48.2) | 34 (35.8) | 22 (48.9) |
| PD | 14 (11.8) | 17 (30.4) | 12 (12.6) | 14 (31.1) |
| NE | 2 (1.7) | 4 (7.1) | 1 (1.1) | 2 (4.4) |
| 奏効 (CR+PR) | 61 | 8 | 48 | 7 |
| (奏効率 [95%CI ^{*1)} (%) | (51.3 [41.9, 60.5]) | (14.3 [6.4, 26.2]) | (50.5 [40.1, 60.9]) | (15.6 [6.5, 29.5]) |
| p 値 (両側) ^{*2)} | <0.0001 ^{*3)} | | | |

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 実施国（日本、韓国）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、*3 : 有意水準（両側）0.05

なお、補助的な解析として行われた RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による確定奏効率⁵⁾の結果は表 6 のとおりであった。

¹⁰⁾ 確定奏効（RECIST ver.1.1 に準じて、最初に奏効が確認された時点から 4 週以降の画像検査においても奏効が確認されることと定義された）を考慮せず、少なくとも 1 回の画像検査で奏効が確認された患者を奏効例として、算出された。

表 6 最良総合効果及び確定奏効率
(RECIST ver.1.1、主要コホート、RES、ICR 判定、2019 年 11 月 8 日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | | |
|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
| | 本薬群 119 例 | IC 群 56 例 | 本薬群 95 例 | IC 群 45 例 |
| CR | 10 (8.4) | 0 | 9 (9.5) | 0 |
| PR | 41 (34.5) | 7 (12.5) | 33 (34.7) | 6 (13.3) |
| SD | 51 (42.9) | 28 (50.0) | 40 (42.1) | 23 (51.1) |
| PD | 14 (11.8) | 17 (30.4) | 12 (12.6) | 14 (31.1) |
| NE | 3 (2.5) | 4 (7.1) | 1 (1.1) | 2 (4.4) |
| 奏効 (CR+PR) | 51 | 7 | 42 | 6 |
| (奏効率 [95%CI*1] (%)) | (42.9 [33.8, 52.3]) | (12.5 [5.2, 24.1]) | (44.2 [34.0, 54.8]) | (13.3 [5.1, 26.8]) |
| p 値 (両側) *2 | <0.0001 | | | |

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 実施国 (日本、韓国) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性について、主要コホートにおける本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、本薬群 8/125 例 (6.4%)、IC 群 7/62 例 (11.3%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 6 例、IC 群 6 例)。疾患進行による死亡例 (本薬群 5 例、IC 群 7 例) を除く死因は、本薬群で播種性血管内凝固、大腸穿孔及び肺炎各 1 例であった。このうち、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった (うち、日本人患者における疾患進行による死亡を除く死因は、本薬群の播種性血管内凝固 1 例であった)。

なお、探索的コホートに登録され、本薬が 1 回以上投与された患者のうち、探索的コホート 1 及び 2 (それぞれ 20 例及び 24 例 (うち、日本人患者はそれぞれ 16 例及び 17 例)) における本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、それぞれ 2/20 例 (10.0%) 及び 1/24 例 (4.2%) に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 II 相試験 (J202 試験) の主要コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等に基づき、J202 試験の主要コホートにおける全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、J202 試験の主要コホートにおける対照群の設定について、以下のように説明している。

J202 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2015 年 10 月速報）等において、二つ以上の化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する標準的な治療は確立されておらず、全身状態が良好な場合には、二次治療までに使用されていない薬剤による治療を考慮することとされていた。なお、HER2 陽性の患者に対しては、一次治療としてトラスツズマブ、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与、二次治療として PTX/RAM 投与、又は PTX、DTX、CPT-11 若しくは RAM 単独投与が推奨されていた。上記の二次治療の選択肢の中では PTX/RAM 投与が強く推奨されていたこと、CPT-11 及び PTX 単独投与の臨床試験成績（J Clin Oncol 2013; 31: 4438-44）等を踏まえ、三次治療としては CPT-11 又は PTX 単独投与が標準的に使用されていると考えられたことから、J202 試験における対照群では、治験担当医師が CPT-11 又は PTX 単独投与のいずれかを選択することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、J202 試験の主要コホートにおける主要評価項目及び当該コホートの対象患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において、奏効が得られることにより、腫瘍縮小に伴う QOL の向上、全身状態の改善等が期待できることが報告されており（J Clin Oncol 2007; 25: 3210-6）、当該患者において奏効が得られることは臨床的意義があると考えことから、J202 試験の主要コホートにおける主要評価項目として奏効率¹⁰⁾を設定した。

J202 試験の主要コホートにおいて、主要評価項目とされた奏効率について、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意に高かった。また、日本人集団において、IC 群と比較して本薬群で奏効率が高い傾向が認められた（7.1.1.2 参照）。

J202 試験の主要コホートでは、主要評価項目とされた奏効率について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目の一つである OS についても階層的に仮説検定を実施することとされ（7.1.1.2 参照）、①奏効率の主要解析時点で有効性の評価を目的とした中間解析及び②OS に関する 133 件のイベントが発生した時点で最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

OS の中間解析（2019 年 11 月 8 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 7 及び図 1 のとおりであり、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。

表 7 OS の中間解析結果（主要コホート、FAS、2019 年 11 月 8 日データカットオフ）

| | 本薬群 | IC 群 |
|------------------|------------------|-------------------|
| 例数 | 125 | 62 |
| イベント数 (%) | 62 (49.6) | 39 (62.9) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 12.5 [9.6, 14.3] | 8.4 [6.9, 10.7] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | | 0.59 [0.39, 0.88] |
| p 値 (両側) *2 | | 0.0097 |

*1：地域（日本、韓国）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（両側）0.0202

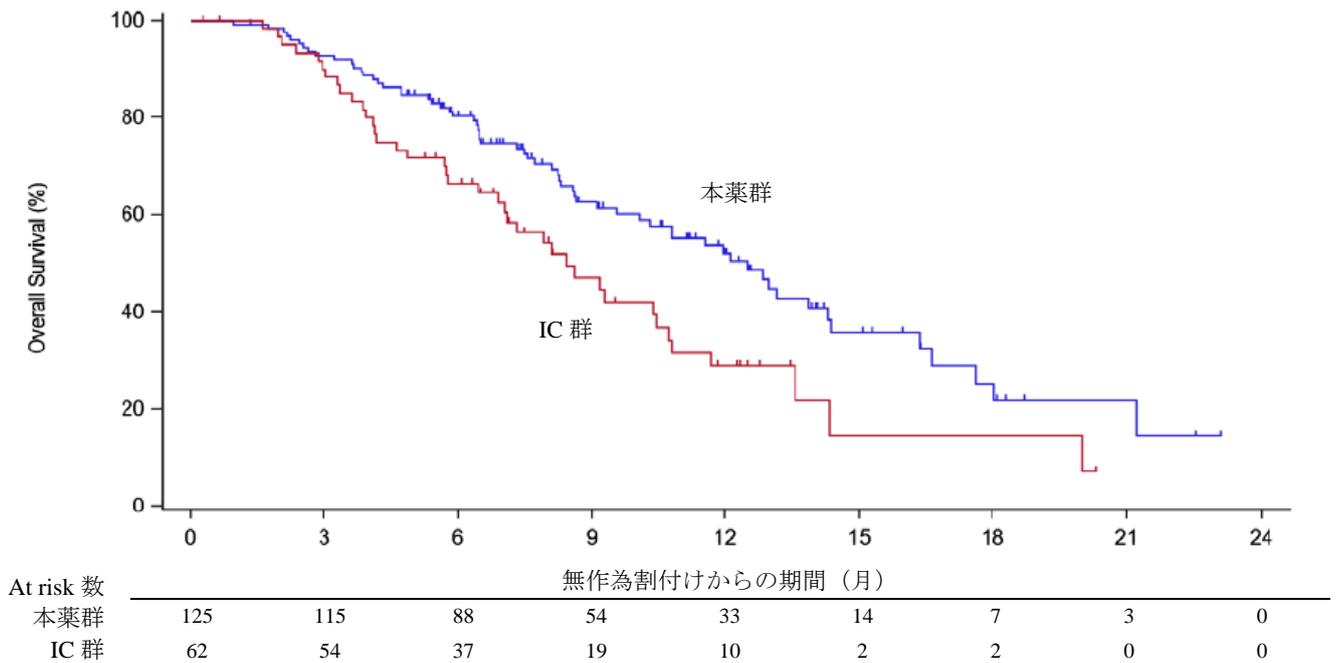


図1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (主要コホート、FAS、2019 年 11 月 8 日データカットオフ)

なお、J202 試験の主要コホートの日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8 日本人集団における OS の解析結果 (主要コホート、FAS、2019 年 11 月 8 日データカットオフ)

| | 本薬群 | IC 群 |
|------------------|-------------------|-----------------|
| 例数 | 99 | 50 |
| イベント数 (%) | 48 (48.5) | 33 (66.0) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 12.5 [9.6, 14.3] | 8.4 [5.8, 10.8] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.57 [0.36, 0.89] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0121 | |

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定

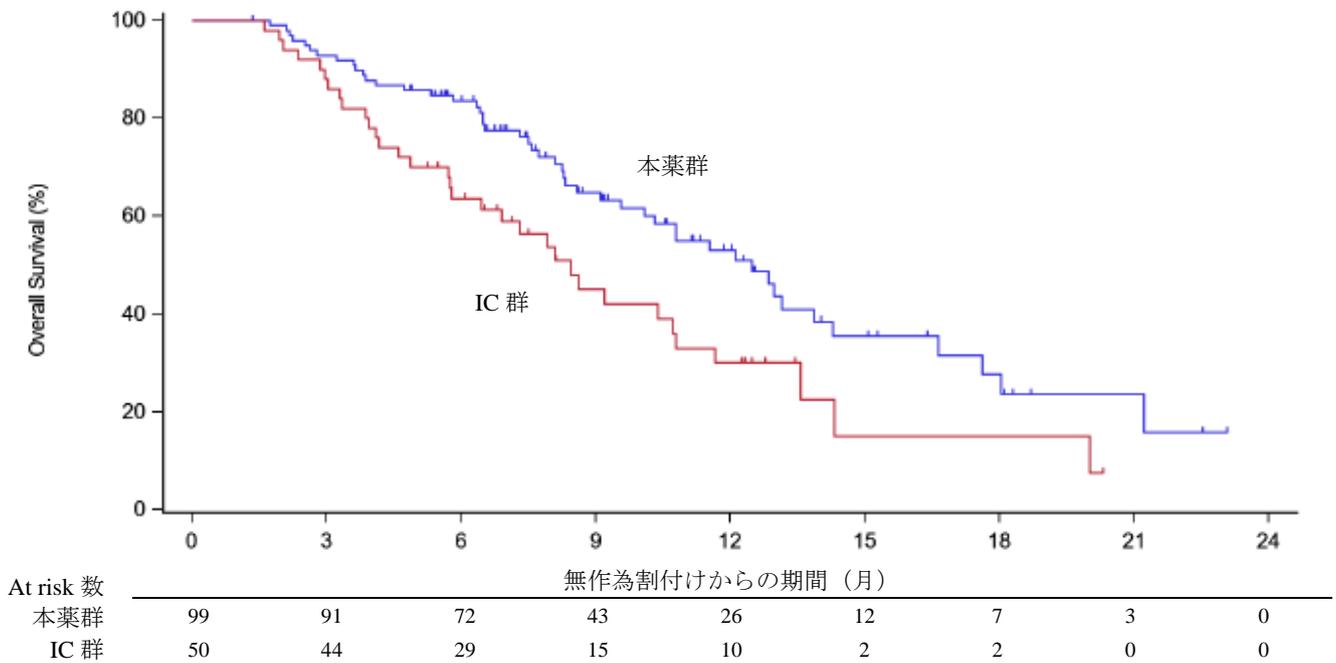


図2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(主要コホート、FAS、2019年11月8日データカットオフ)

以上より、下記の点等を考慮すると、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

- J202 試験の主要コホートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく奏効率¹⁰⁾ について、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意に高く、かつ得られた奏効率は臨床的に意義がある と考えること。
- J202 試験の主要コホートにおいて、副次評価項目の一つとされた OS について、事前に規定された 階層的な手順に基づいて検定が行われ、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められ たこと。
- 本薬は、HER2 を標的とした ADC であること (1.1 参照) に加えて、①高い薬物抗体比、②血中での 高い安定性、③MAAA-1181a が高い膜透過性を有しており、本薬が結合していない近隣の腫瘍細胞 に対しても腫瘍増殖抑制効果を示す等の特性を有することから (「令和 2 年 2 月 17 日付け審査 報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照)、既存の HER2 標的療法であるトラスツズマブを含 む化学療法に対して不応となった HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性が 期待されること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

奏効率を主要評価項目とした第 II 相試験である J202 試験の主要コホートの結果に基づき、当該コホー トの対象患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことには限界がある と考える。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法 後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示 されたと判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象（ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害）（「令和2年2月17日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

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

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、J202試験の主要コホートにおいて認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

J202試験の主要コホートにおける安全性の概要は表9のとおりであった¹¹⁾。

表9 安全性の概要(J202試験の主要コホート)

| | 例数 (%) | |
|----------------|-------------|------------|
| | 本薬群 125例 | IC群 62例 |
| 全有害事象 | 125 (100) | 61 (98.4) |
| Grade 3以上の有害事象 | 107 (85.6) | 35 (56.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 8 (6.4) | 2 (3.2) |
| 重篤な有害事象 | 55 (44.0) | 15 (24.2) |
| 投与中止に至った有害事象 | 19 (15.2) | 4 (6.5) |
| 休薬に至った有害事象 | 78 (62.4) | 23 (37.1) |
| 減量に至った有害事象 | 40 (32.0) | 21 (33.9) |

IC群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、悪心（本薬群：79例（63.2%）、IC群：29例（46.8%）、以下、同順）、好中球数減少（79例（63.2%）、22例（35.5%））、食欲減退（75例（60.0%）、28例（45.2%））、貧血（72例（57.6%）、19例（30.6%））、血小板数減少（49例（39.2%）、4例（6.5%））、倦怠感（43例（34.4%）、10例（16.1%））、嘔吐（33例（26.4%）、5例（8.1%））、リンパ球数減少（27例（21.6%）、2例（3.2%））、ILD（13例（10.4%）、0例）及び末梢性浮腫（13例（10.4%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少（64例（51.2%）、15例（24.2%））、貧血（47例（37.6%）、14例（22.6%））、白血球数減少（26例（20.8%）、

¹¹⁾ 以下の有害事象については、それぞれに該当する事象を集計した。

- ILD：MedDRA PTの「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」及び「器質化肺炎」に該当する事象。
- 腹痛：MedDRA PTの「腹部不快感」、「腹痛」、「下腹部痛」及び「上腹部痛」に該当する事象。
- 貧血：MedDRA PTの「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」に該当する事象。
- リンパ球数減少：MedDRA PTの「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」に該当する事象。
- 好中球数減少：MedDRA PTの「好中球数減少」及び「好中球減少症」に該当する事象。
- 白血球数減少：MedDRA PTの「白血球数減少」及び「白血球減少症」に該当する事象。
- 血小板数減少：MedDRA PTの「血小板数減少」及び「血小板減少症」に該当する事象。
- 口内炎：MedDRA PTの「口内炎」、「アフタ性潰瘍」、「口腔内潰瘍形成」、「口腔粘膜びらん」及び「口腔粘膜水疱形成」に該当する事象。

7例(11.3%)、血小板数減少(14例(11.2%)、2例(3.2%))及びリンパ球数減少(14例(11.2%)、1例(1.6%))、発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、食欲減退(13例(10.4%)、1例(1.6%))、ILD(5例(4.0%)、0例)及び脱水(4例(3.2%)、0例)、発現率が3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD(7例(5.6%)、0例)、発現率が3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少(35例(28.0%)、7例(11.3%))、貧血(14例(11.2%)、2例(3.2%))、食欲減退(11例(8.8%)、2例(3.2%))、血小板数減少(5例(4.0%)、0例)、疲労(4例(3.2%)、0例)、肺炎(4例(3.2%)、0例)、ILD(4例(3.2%)、0例)及びリンパ球数減少(4例(3.2%)、0例)、発現率が3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退(12例(9.6%)、3例(4.8%))であった。同様に、IC群と比較して本薬群で発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者と、既承認の効能・効果との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

J202試験の主要コホート及びT-DM1による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第II相試験(U201試験)の本薬群における安全性の概要は、表10のとおりであった¹¹⁾。

表10 胃癌患者及び乳癌患者における安全性の概要

| | 例数 (%) | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| | 胃癌 (J202 試験の主要コホート) | 乳癌 (U201 試験) |
| | 本薬 6.4 mg/kg 投与 125 例 | 本薬 5.4 mg/kg 投与 184 例 |
| 全有害事象 | 125 (100) | 183 (99.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 107 (85.6) | 94 (51.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 8 (6.4) | 9 (4.9) |
| 重篤な有害事象 | 55 (44.0) | 36 (19.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 19 (15.2) | 15 (8.2) |
| 休薬に至った有害事象 | 78 (62.4) | 57 (31.0) |
| 減量に至った有害事象 | 40 (32.0) | 37 (20.1) |

乳癌患者(乳癌に係る承認用法・用量である本薬 5.4 mg/kg Q3W 投与)と比較して胃癌患者(本薬 6.4 mg/kg Q3W 投与)で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少(胃癌:79例(63.2%)、乳癌:57例(31.0%)、以下、同順)、食欲減退(75例(60.0%)、53例(28.8%))、貧血(72例(57.6%)、48例(26.1%))、血小板数減少(49例(39.2%)、32例(17.4%))、白血球数減少(47例(37.6%)、36例(19.6%))、倦怠感(43例(34.4%)、5例(2.7%))、発熱(30例(24.0%)、13例(7.1%))、リンパ球数減少(27例(21.6%)、23例(12.5%))及び低アルブミン血症(18例(14.4%)、6例(3.3%))であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少(64例(51.2%)、32例(17.4%))、貧血(47例(37.6%)、12例(6.5%))、白血球数減少(26例(20.8%)、9例(4.9%))、食欲減退(21例(16.8%)、3例(1.6%))、リンパ球数減少(14例(11.2%)、10例(5.4%))及び血小板数減少(14例(11.2%)、6例(3.3%))、発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、食欲減退(13例(10.4%)、0例)、ILD(5例(4.0%)、1例(0.5%))及び脱水(4例(3.2%)、0例)、発現率が3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少(35例(28.0%)、25例(13.6%))、貧血(14例(11.2%)、7例(3.8%))、食欲減退(11例(8.8%)、0例)、白血球数減少(10例(8.0%)、4例(2.2%))、倦怠感(5例(4.0%)、0例)、肺炎(4例(3.2%)、0例)及びリンパ球数減少(4例(3.2%)、0例)、発現率が3%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少(16例

(12.8%)、4例(2.2%)、食欲減退(12例(9.6%)、2例(1.1%))及び倦怠感(4例(3.2%)、0例)であった。同様に、発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象及び発現率が3%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

加えて、本薬の臨床試験では、ILDが疑われる有害事象を網羅的に評価するために、報告された有害事象のうち、MedDRA SMQの「間質性肺疾患(狭域用語及び一部の広域用語)」、MedDRA PTの「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する有害事象について、ILD独立判定委員会¹²⁾にて評価した。

上記に該当する事象を集計した結果、胃癌患者(J202試験の主要コホート)及び乳癌患者(U201試験)の本薬群における、ILD独立判定委員会により本薬との関連ありと判定されたILDの発現状況は表11のとおりであった。当該ILDのうち、胃癌患者の11/12例、及び乳癌患者の7/15例が日本人患者であった。

表11 胃癌患者及び乳癌患者におけるILDの発現状況
(ILD独立判定委員会により、本薬との関連ありと判定されたILD)

| | 例数 (%) | |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| | 胃癌 (J202試験の主要コホート) | 乳癌 (U201試験) |
| | 本薬 6.4 mg/kg 投与 125例 | 本薬 5.4 mg/kg 投与 184例 |
| 全 Grade のILD | 12 (9.6) | 15 (8.2) |
| Grade 3 以上のILD | 3 (2.4) | 4 (2.2) |
| 死亡に至ったILD | 0 | 4 (2.2) |
| 重篤なILD | 5 (4.0) | 4 (2.2) |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J202試験の主要コホートにおいて、IC群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象、及び既承認の効能・効果と比較して胃癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象又は原疾患の影響が考えられる有害事象であった。既承認の効能・効果と比較して胃癌患者で発現率が高い傾向が認められた主な有害事象である骨髄抑制関連事象については、死亡に至った事象及び重篤な事象の発現率に明確な差異は認められず、本薬の用量調節・支持療法等により管理可能であった。また、既承認の効能・効果と胃癌患者との間でILDの発現率に明確な差異は認められなかった。

以上の点等を考慮すると、胃癌患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題はなく、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされ、かつILD等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、胃癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の投与を行う場合には、トラスツズマブを含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

¹²⁾ 日本及び米国の胸部腫瘍専門医、呼吸器専門医及び放射線専門医によって構成され、ILDが疑われる事象に関して、ILDか否かの診断、診断される場合には発現日、重症度、本薬との因果関係及び死亡との因果関係について治験責任医師とは独立して判定された。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬に関する記載は認められなかった。

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

J202 試験の主要コホートの結果から、本薬は、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

また、本薬の術後補助療法としての臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

さらに、J202 試験の主要コホートの対象患者は、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した患者であり、①トラスツズマブによる治療歴のない患者並びに②一次治療及び二次治療の患者に対する本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、上記①及び②の患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌」と設定した。

- 本薬の投与を行う場合には、トラスツズマブを含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における、本薬と CPT-11 及び PTX 以外の既存の治療法（ニボルマブ、FTD/TPI 等）との使い分けについて、それらの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、J202 試験の主要コホートの結果と、下記の既存治療法の臨床試験成績等を考慮すると、本薬は既存の治療法と比較して高い有効性を示すと考えられることから、本薬の使用が優先されると考える。

- 最新の国内外の診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する三次治療として推奨されているニボルマブ及び FTD/TPI について、標準的な二つ以上の化学療法後に増悪

した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした臨床試験成績のうち、奏効率については以下のとおりであったこと。

- ▶ ニボルマブとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（ATTRACTION-2 試験）のニボルマブ群における治験担当医師判定による奏効率は、11.2%（30/268 例）であった（Lancet 2017; 390: 2461-71）。
- ▶ FTD/TPI とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（TAGS 試験）の FTD/TPI 群における治験担当医師判定による奏効率は、4.5%（13/290 例）であった（Lancet Oncol 2018; 19: 1437-48）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本一変申請においては、主要評価項目を奏効率とした J202 試験の主要コホートの結果に基づき本薬の有効性が検討されており、本薬の延命効果に関する検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、CPT-11 及び PTX 以外の既存の治療法（ニボルマブ、FTD/TPI 等）よりも本薬の使用が優先されるか否かについて結論付けることは困難である。したがって、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する注意の項において、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬投与の可否を判断する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

- トラスツズマブを含む化学療法による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る申請用法・用量は、「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が注意喚起されていた（減量・中止する場合の投与量の目安を除き、既承認の内容と同一）。

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等に基づき、J202 試験の主要コホートにおける本薬の用法・用量が設定された。

- J101 試験のパート 1 において、本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与した結果、本薬の MTD は決定されなかったものの、有効性及び安全性と曝露量との関連も踏まえて、5.4 及び 6.4 mg/kg を J101 試験のパート 2 の用量として選択した。
- J101 試験のパート 2b において、以下の結果が得られたこと等を踏まえ、6.4 mg/kg を J202 試験の主要コホートの用量として選択した。
 - 5.4 mg/kg 群と比較して、6.4 mg/kg 群で奏効率が高い傾向（7.1.1.1 参照）及び腫瘍縮小効果が持続する傾向が認められたこと（PFS の中央値：5.4 mg/kg 群 4.3 カ月、6.4 mg/kg 投与群 8.2 カ月）。
 - 5.4 mg/kg 群と比較して、6.4 mg/kg 群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、本薬の休薬、減量等により管理可能であったこと。

J202 試験の主要コホートの結果、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことに加えて、既承認の効能・効果に係る承認時に評価された PPK 解析（「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）で用いられた 5 つの臨床試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験及び U201 試験）に J202 試験を加えた計 6 試験のデータを用いた PPK 解析及び曝露－反応解析において、下記の結果が得られたこと等を踏まえ、胃癌患者において 5.4 mg/kg Q3W 投与と比較して高い有効性が期待でき、かつ忍容可能な用法・用量であると考えられる 6.4 mg/kg Q3W 投与を本一変申請における本薬の申請用法・用量として設定した。

- 胃癌患者に本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の本薬の曝露量は、乳癌に係る既承認の用法・用量（5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与）で本薬を乳癌患者に投与した際の本薬の曝露量と同程度であったこと（6.1.2 参照）。
- HER2 陽性の胃癌患者を対象とした有効性に関する曝露－反応解析¹³⁾において、本薬の定常状態における C_{min} の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められたこと。
- 安全性に関する曝露－反応解析¹⁴⁾において、本薬の定常状態における AUC 及び C_{max} の増加に伴い、それぞれ全 Grade 及び Grade 3 以上の ILD の発現率が増加する傾向が認められたものの、胃癌患者に本薬 6.4 mg/kg を Q3W で投与した際の ILD の発現率は、乳癌患者に本薬 5.4 mg/kg を Q3W で投与した際と同程度であると推定されたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

¹³⁾ J101 試験及び J202 試験のデータが用いられた。

¹⁴⁾ J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験及び J202 試験のデータが用いられた。

既承認の効能・効果に対する承認時に評価された主要な臨床試験である、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（U201 試験）と類似の休薬・減量・中止基準及び減量・中止する場合の投与量が設定された J202 試験の主要コホートにおいて、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項に設定されている本薬の休薬・減量・中止基準の目安については、本一変申請において既承認の内容から変更する必要はないと考える。なお、減量・中止する場合の投与量の目安については、J202 試験の主要コホートにおいて設定されていた内容を下表のとおり追記する（既承認の内容に下線部追加）。

減量・中止する場合の投与量

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者と、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められず、胃癌患者における ILD の発現率は乳癌患者と同程度であった（7.R.3 参照）。

以上より、乳癌患者を対象として実施中の製造販売後調査と同様に、安全性検討事項として ILD を設定し、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における使用実態下での ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討を目的とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を予定している。

調査予定症例数については、J202 試験の主要コホートにおける ILD の発現率を踏まえ、胃癌患者における ILD の発現状況の把握に必要と考える 50 例以上の ILD を発現した患者が確保可能となる症例数として 650 例と設定した。

観察期間については、J202 試験の主要コホートにおいて、非重篤の 1 例を除き本薬投与開始後 12 カ月以内に ILD の発現が認められていることから、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、本調査の安全性検討事項については、申請者の計画どおり ILD を設定することが適切であり、製造販売後の一定期間はがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者について、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

- 「7.R.3 安全性について」の項及び乳癌に係る審査時におけるILDに係る検討を踏まえると、本薬におけるILDのリスク因子について検討することは極めて重要であると考えること。
- 乳癌に係る全例調査方式による製造販売後調査の結果が得られていないこと。

本調査の調査予定症例数については、本調査の目的の一つであるILDのリスク因子を検討する観点も考慮して、再設定する必要があると判断した。また、本調査の観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第II相試験 (J202 試験)

7.2.1.1 主要コホート

有害事象は本薬群で125/125例(100%)、IC群で61/62例(98.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で122/125例(97.6%)、IC群で56/62例(90.3%)に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表12のとおりであった。

表12 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver.20.1) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
| | 本薬群 125 例 | | IC 群 62 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 125 (100) | 107 (85.6) | 61 (98.4) | 35 (56.5) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 79 (63.2) | 6 (4.8) | 29 (46.8) | 1 (1.6) |
| 下痢 | 40 (32.0) | 3 (2.4) | 20 (32.3) | 1 (1.6) |
| 嘔吐 | 33 (26.4) | 0 | 5 (8.1) | 0 |
| 便秘 | 30 (24.0) | 0 | 14 (22.6) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 75 (60.0) | 21 (16.8) | 28 (45.2) | 8 (12.9) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 71 (56.8) | 47 (37.6) | 19 (30.6) | 14 (22.6) |
| 臨床検査 | | | | |
| 好中球数減少 | 77 (61.6) | 62 (49.6) | 21 (33.9) | 14 (22.6) |
| 白血球数減少 | 47 (37.6) | 26 (20.8) | 21 (33.9) | 7 (11.3) |
| 血小板数減少 | 47 (37.6) | 14 (11.2) | 4 (6.5) | 2 (3.2) |
| リンパ球数減少 | 27 (21.6) | 14 (11.2) | 2 (3.2) | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 43 (34.4) | 1 (0.8) | 10 (16.1) | 0 |
| 発熱 | 30 (24.0) | 0 | 10 (16.1) | 0 |
| 疲労 | 27 (21.6) | 9 (7.2) | 15 (24.2) | 2 (3.2) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 28 (22.4) | 0 | 9 (14.5) | 0 |

重篤な有害事象は本薬群で55/125例(44.0%)、IC群で15/62例(24.2%)に認められた。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で食欲減退13/125例(10.4%)、貧血及び脱水各4/125例(3.2%)、疾患進行、胆汁うっ滞性黄疸、発熱、肺炎、腫瘍出血及び肺臓炎各3/125例(2.4%)であり、

うち、食欲減退 8 例、貧血、脱水、発熱及び肺臓炎各 3 例、肺炎及び腫瘍出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 19/125 例（15.2%）、IC 群で 4/62 例（6.5%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 5/125 例（4.0%）、ILD、貧血及び肺炎各 2/125 例（1.6%）、IC 群で好中球数減少 2/62 例（3.2%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎 5 例、ILD 2 例、貧血及び肺炎各 1 例、IC 群の好中球数減少 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 探索的コホート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 19/20 例（95.0%）、コホート 2 で 24/24 例（100%）に認められた。各コホートで 50%以上に発現した有害事象は、コホート 1 で食欲減退 13/20 例（65.0%）、悪心 11/20（55.0%）、貧血 10/20（50.0%）、コホート 2 で悪心 19/24 例（79.2%）、食欲減退 18/24 例（75.0%）、好中球数減少 12/24 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 6/20 例（30.0%）、コホート 2 で 11/24 例（45.8%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で食欲減退及び疾患進行各 2 例（10.0%）、コホート 2 で食欲減退 4 例（16.7%）、胃出血 2 例（8.3%）であり、うち、コホート 1 の食欲減退 1 例、コホート 2 の食欲減退 2 例、胃出血 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 2/20 例（10.0%）、コホート 2 で 1/24 例（4.2%）に認められた。各コホートで認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で ILD 及び疾患進行各 1 例（5.0%）、コホート 2 で高血糖 1 例（4.2%）であり、うち、コホート 1 の ILD 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年8月20日

申請品目

[販売名] エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年4月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (J202 試験) の主要コホートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) について、IC 群 (CPT-11 又は PTX) と比較して本薬群で統計学的に有意に高く、かつ臨床的に意義がある奏効率が認められた。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、高い薬物抗体比を有する等の特性を持つ本薬の投与により上記の奏効率の成績が得られたこと等から、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害) であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回 6.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容に下線部追加）

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

減量・中止する場合の投与量の目安については、下記のように記載整備した上で、指示のとおり設定する。

減量・中止する場合の投与量

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

機構は、申請者の回答を了承した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討を目的として、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者について、本薬が投与された全症例を対象に、安全性検討事項を ILD、調査予定症例数を 650 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間はがん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者について、本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の調査予定症例数については、本調査の目的の一つである ILD のリスク因子を検討する観点も考慮して、再設定する必要があると判断した。
- 本調査の安全性検討事項及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

本調査の調査予定症例数については、ILD の発現に影響を与えるリスク因子の検討が可能となる症例数として 900 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 及び表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

今般の一変申請において変更なし

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|--------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <u>HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした市販直後調査</u> • <u>HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした市販直後調査</u> • <u>HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> • <u>HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> • <u>トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（U201 試験パート 2a の継続試験）</u> | 該当なし | <ul style="list-style-type: none"> • <u>HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした市販直後調査による情報提供</u> • <u>HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした市販直後調査による情報提供</u> • <u>ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供</u> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u> |

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 15 製造販売後調査計画の骨子（案）

| | |
|---------|---|
| 目的 | 使用実態下における ILD の発現状況の把握及びリスク因子の検討 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本薬が投与された全症例 |
| 観察期間 | 12 カ月間 |
| 調査予定症例数 | 900 例 |
| 主な調査項目 | 安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、喫煙歴、原疾患に対する治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等 |

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 総合評価

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

[効能・効果]（下線部追加）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]（下線部追加）

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）

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

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

<効能共通>

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

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

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

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

4. トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
6. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|---|----------------------------|
| ADC | antibody-drug conjugate | 抗体薬物複合体 |
| AUC _{ss} | area under the concentration-time curve at steady state | 定常状態における濃度-時間曲線下面積 |
| CL _{cr} | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CL _{drug} | elimination clearance of released drug (MAAA-1181a) | MAAA-1181a のクリアランス |
| CL _{intact} | elimination clearance of intact DS-8201a | 本薬のクリアランス |
| C _{max,ss} | maximum serum concentration at steady state | 定常状態における最高血清中濃度 |
| C _{min} | minimum serum concentration | 最低血清中濃度 |
| C _{mim,ss} | minimum serum concentration at steady state | 定常状態における最低血清中濃度 |
| CPT-11 | | イリノテカン塩酸塩水和物 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| DTX | docetaxel hydrate | ドセタキセル水和物 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FTD/TPI | trifluridine/tipiracil hydrochloride | トリフルリジンとチピラシル塩酸塩との配合剤 |
| HER2 | human epidermal growth factor receptor type 2 | ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 |
| IC | investigator's choice | 治験担当医師により選択された治療薬 |
| ICR | independent central review | 独立中央効果判定機関 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IHC | immunohistochemistry | 免疫組織化学染色 |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| ISH | in situ hybridization | <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐用量 |
| NCI | National Cancer Institute | |
| NE | not evaluable | 評価不能 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | progression free survival | 無増悪生存期間 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| PTX | paclitaxel | パクリタキセル |
| PTX/RAM | | PTX と RAM との併用 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| QW | quaque a week | 1 週間間隔 |
| Q2W | quaque 2 weeks | 2 週間間隔 |
| Q3W | quaque 3 weeks | 3 週間間隔 |
| RAM | ramucirumab (genetical recombination) | ラムシルマブ (遺伝子組換え) |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-----------------|---|-------------------------|
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン |
| RES | response evaluable set | 奏効評価対象集団 |
| SD | stable disease | 安定 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| T-DM1 | | トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) |
| V_{drug} | released drug (MAAA-1181a) volume of distribution | MAAA-1181a の分布容積 |
| V_{ss} | volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| V_1 | central volume of distribution | 中央コンパートメントの分布容積 |
| 一変申請 | | 製造販売承認事項一部変更承認申請 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 国内診療ガイドライン | | 胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編 |
| ATTRACTION-2 試験 | | ONO-4538-12 試験 |
| A103 試験 | | DS8201-A-A103 試験 |
| A104 試験 | | DS8201-A-A104 試験 |
| J101 試験 | | DS8201-A-J101 試験 |
| J102 試験 | | DS8201-A-J102 試験 |
| J202 試験 | | DS8201-A-J202 試験 |
| TAGS 試験 | | TO-TAS-102-302 試験 |
| U201 試験 | | DS8201-A-U201 試験 |
| 承認申請 | | 製造販売承認申請 |
| トラスツズマブ | | トラスツズマブ (遺伝子組換え) |
| ニボルマブ | | ニボルマブ (遺伝子組換え) |
| 本薬 | | トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え) |