

## 審査報告書

令和4年2月9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] ハーセプチン注射用 60、同注射用 150  
[一般名] トラスツズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月26日  
[剤形・含量] 1バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）60 mg 又は 150 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  
[特記事項] なし  
[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・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

- HER2 過剰発現が確認された乳癌
- 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
- HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
- がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

（下線部追加、二重線部は本申請後の令和3年11月25日付けで変更）

### [用法及び用量]

HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法又は B 法を使用する。

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。

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・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用で B 法を使用する。

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 3 年 11 月 25 日付けで変更）

## 審査報告(1)

令和3年12月27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

- ① [販売名] ハーセプチン注射用 60、同注射用 150  
[一般名] トラスツズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月26日  
[剤形・含量] 1バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）60 mg 又は 150 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ○HER2 過剰発現が確認された乳癌  
○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  
○HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
(下線部追加)

[申請時の用法・用量] HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法又は B 法を使用する。  
HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。  
HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用で B 法を使用する。  
A 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 4 mg/kg（体重）を、2回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。  
B 法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて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)

- ② [販売名] パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL  
[一般名] ペルツズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月26日

[剤形・含量] 1 バイアル (14 mL) 中にペルツズマブ (遺伝子組換え) 420 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ○HER2 陽性の乳癌

○HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] HER2 陽性の乳癌にはトラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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。

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはトラスツズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	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

TRA 及び PER は、米国 Genentech 社により創製された HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、TRA は HER2 の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合し、抗体依存性細胞障害作用等を惹起することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。一方、PER は細胞外領域のドメインⅡへの結合を介して、抗体依存性細胞障害作用を惹起するほか、HER2 の二量体形成を阻害し、下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、TRA は、①2001 年 4 月に「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」、②2008 年 2 月に「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、③2011 年 3 月に「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」、④2021 年 11 月に「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」を効能・効果として承認されている。また、2011 年 11 月に、上記①及び②の効能・効果が「HER2 過剰発現が確認された乳癌」に変更されている。

PER は、2013 年 6 月に「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認され、2018 年 10 月に効能・効果が「HER2 陽性の乳癌」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与の臨床開発として、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院等により、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH 試験）が 2018 年 1 月から実施された。

なお、2021 年 11 月時点において、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与が承認されている国又は地域はない。

今般、TRIUMPH 試験を主要な試験成績として、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する TRA 及び PER の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に係る資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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」は初回承認時等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」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等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。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す国内第 II 相試験 1 試験、非介入試験 2 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	TRIUMPH	II	化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	<TRA/PER 群> 30 TBx 集団：27 LBx 集団：25	TRA <sup>*1</sup> 及び PER <sup>*2</sup> を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
					<SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (評価)> 6 <sup>*3</sup>	主治医により選択された治療	
					<SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (参考)> 14		
参考	海外	PER001JP	非介入	化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ① MyPathway 試験に登録され、TRA/PER 投与を受けた患者 ② Flatiron 社及び Foundation Medicine 社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた患者	75 ① 57 ② 18	① TRA <sup>*1</sup> 及び PER <sup>*2</sup> を Q3W で静脈内投与 ② 主治医により選択された治療	有効性
		SG42530	非介入	Flatiron 社及び Foundation Medicine 社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ① HER2 陽性の患者 ② HER2 陰性の患者	576 ① 63 ② 513	主治医により選択された治療	有効性

\*1：初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与、\*2：初回 840 mg、2 回目以降 420 mg を Q3W で静脈内投与、\*3：本人の署名により同意が得られた患者のみが対象とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、TRIUMPH 試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 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。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内試験

#### 7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：TRIUMPH 試験＜2018年1月～2020年3月＞）

化学療法歴のある<sup>1)</sup> HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者<sup>2)</sup>（目標症例数：TBx 集団及び LBx 集団各 25 例）を対象に、TRA/PER 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、①TRA は初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg、②PER は初回 840 mg、2 回目以降 420 mg をいずれも Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 30 例全例に TRA/PER 投与が行われ、安全性の解析対象とされた。また、TBx 検査で HER2 陽性と判定された集団（TBx 集団）及び LBx 検査で HER2 陽性と判定された集団（LBx 集団）が、有効性の解析対象とされた。

主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 5%<sup>3)</sup> と設定された。

目標症例数は、試験開始時点では TBx 集団及び LBx 集団で各 18 例とされた。患者の組入れ状況が良好な場合<sup>4)</sup>には、検出力を上げることを目的として各集団の目標症例数を 25 例に変更することを検討することとされ、登録開始後 6 カ月時点で事前に規定された条件を満たしたため、各集団の目標症例数が 25 例に変更された（2018 年 8 月 8 日付け）。なお、TBx 集団及び LBx 集団のうち先に目標症例数に到達した集団について、もう一方の集団が目標症例数に到達するまでは登録を継続することとされ、主要な解析対象集団は最初に登録された 25 例とした上で、登録された全例を対象とした解析も実施することとされた。

その後、TBx 集団 17 例及び LBx 集団 15 例における奏効（CR 及び PR）の判定が可能となった時点（2019 年 1 月 7 日）で、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても 5 例以上で奏効が確認されたことから、本試験の主目的が達成されたか否かを判断するには十分であると考えられた。そのため、目標症例数とされた各集団 25 例ではなく、上記の時点における TBx 集団及び LBx 集団（それぞれ 17 例及び 15 例）を対象として有効性及び安全性の解析を実施する旨が統計解析計画書 2.0 版（2019 年 7 月 1 日付け）に規定された。最終解析時点（2020 年 3 月 31 日データカットオフ）では、本試験に登録され、

<sup>1)</sup> フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、IRI 及び抗 EGFR 抗体医薬品（Cmab 又は Pmab）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。なお、血管新生阻害剤（Bmab 等）による治療歴の有無にかかわらず組み入れられ、HER2 を標的とした薬剤による治療歴のある患者は除外された。

<sup>2)</sup> 腫瘍組織検体において RAS 遺伝子野生型であることが確認されており、かつ以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。

- 中央検査機関での TBx 検査において、HER2 について、①「ベンタナ I-VIEW パスウェーHER2 (4B5)」(ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社)を用いた IHC 法で 3+又は②「パスビジョン HER2 DNA プローベキット」(アボットジャパン合同会社)を用いた FISH 法で陽性。
- 中央検査機関での LBx 検査において、「Guardant360」(Guardant Health 社)を用いた NGS 法で HER2 遺伝子増幅(遺伝子コピー数 2.4 以上)かつ RAS 遺伝子野生型(cell-free DNA において、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する RAS 遺伝子変異の割合が 30%以下と定義)。

<sup>3)</sup> フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、IRI 及び Bmab を含む(KRAS 遺伝子野生型の場合には、抗 EGFR 抗体医薬品(Cmab 又は Pmab)も含む)2 つ以上の化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、レゴラフェニブ及び FTD/TPI の奏効率がそれぞれ 1.0%及び 1.6%であったこと(Lancet 2013; 381: 303-12、N Engl J Med 2015; 372: 1909-19)を参考に設定された。

<sup>4)</sup> 最初の患者の登録から 1 年後の時点で、登録例数が 13 例以上の場合又は間もなく 13 例以上になると見込まれる場合と規定された。

TRA/PER が投与された全例 (TBx 集団 27 例<sup>5)</sup>、LBx 集団 25 例)<sup>6)</sup> を対象とした解析が実施された。

上記の経緯により実施された TBx 集団及び LBx 集団それぞれ 17 例及び 15 例を対象とした解析を、事前に規定された計画に基づく解析とみなすことは困難であることから、以下、本報告書では、本試験に登録された全例を対象とした最終解析 (2020 年 3 月 31 日データカットオフ) の結果を中心に記載する。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率の最終解析結果 (2020 年 3 月 31 日データカットオフ) は表 2 のとおりであり、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (5%) を上回った。なお、TBx 集団及び LBx 集団に最初に登録された各 25 例における奏効率 [95%CI] (%) の結果 (2020 年 3 月 31 日データカットオフ) は、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても 28.0 [12.1, 49.4] (7/25 例) であった<sup>7)</sup>。

表 2 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、最終解析の有効性解析対象、2020 年 3 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	治験担当医師判定	
	TBx 集団 27 例	LBx 集団 25 例
CR	1 (3.7)	1 (4.0)
PR	7 (25.9)	6 (24.0)
SD	10 (37.0)	8 (32.0)
PD	9 (33.3)	10 (40.0)
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	8 (29.6 [13.8, 50.2] )	7 (28.0 [12.1, 49.4] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/30 例 (6.7%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

また、本試験では、2017 年 11 月 28 日～2020 年 2 月 29 日の間に、国内 6 施設から SCRUM-Japan 規制対応レジストリ<sup>8)</sup>に登録された患者のうち、TRIUMPH 試験と同様の適格基準を満たす<sup>9)</sup> HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (目標症例数：なし) を SCRUM-Japan 規制対応レジ

<sup>5)</sup> IHC 法で 3+ の患者は 23 例 (全例が FISH 法で陽性)、FISH 法で陽性の患者は 27 例 (IHC 法で 3+ の患者が 23 例、2+ の患者が 4 例) であった。

<sup>6)</sup> 当該 30 例のうち 29 例で TBx 検査及び LBx 検査の両方が行われ、そのうち 22 例は TBx 検査及び LBx 検査のいずれにおいても HER2 陽性と判定され、TBx 集団及び LBx 集団の両方に含まれた。

<sup>7)</sup> 最初に登録された TBx 集団 17 例及び LBx 集団 15 例における奏効率 [95%CI] (%) の結果 (2019 年 1 月 7 日データカットオフ) は、それぞれ 35.3 [14.2, 61.7] (6/17 例) 及び 33.3 [11.8, 61.6] (5/15 例) であった。

<sup>8)</sup> 国立研究開発法人日本医療研究開発機構に採択された臨床研究・治験推進研究事業「産学連携全国がんゲノムスクリーニング (SCRUM-Japan) を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築」で構築された疾患レジストリであり、がんゲノムプロファイリング検査等において特定の遺伝子異常を有することが確認された進行固形癌患者を登録し、診療情報 (規定された間隔 (6~10 週) で実施する画像検査を含む) が前向きに集積されている。

<sup>9)</sup> 以下のすべてを満たす患者が抽出された。

- 腫瘍組織検体において RAS 遺伝子野生型であることが確認されている。
- TBx 検査又は LBx 検査のいずれかで HER2 陽性 (HER2 陽性の定義は TRIUMPH 試験に準じる) であることが確認されている。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、IRI、並びに抗 EGFR 抗体医薬品 (Cmab 又は Pmab) に不応又は不耐の患者 (血管新生阻害剤 (Bmab 等) による治療歴の有無は問わない)。



ストリ群（評価）として、本試験の TRA/PER 群における TRA/PER 投与と SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群（評価）における主治医により選択された治療の有効性を比較することを目的とした解析が実施された。

SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群として抽出された 14 例（TBx 集団 7 例、LBx 集団 10 例）中、本人の署名により同意が得られたのは 6 例であり、うち、最良総合効果の評価が可能であった 5 例<sup>10)</sup>（TBx 集団 4 例、LBx 集団 2 例）における RECIST ver.1.1 に基づく主治医判定による奏効率の結果（2020 年 2 月 29 日データカットオフ）は、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても 0%であった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 国内試験

#### 7.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：TRIUMPH 試験<2018 年 1 月～2020 年 3 月>）

2017 年 11 月 28 日～2020 年 2 月 29 日の間に、国内 6 施設から SCRUM-Japan 規制対応レジストリ<sup>8)</sup>に登録された患者のうち、TRIUMPH 試験と同様の適格基準を満たす<sup>9)</sup>、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数：なし）を SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群（参考）として、TRIUMPH 試験の TRA/PER 群における TRA/PER 投与（7.1.1.1 参照）と SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群（参考）における主治医により選択された治療の有効性を比較することを目的とした解析が実施された。

SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群として抽出された 14 例（TBx 集団 7 例、LBx 集団 10 例）のうち、本人の署名による同意取得の有無にかかわらず、最良総合効果の評価が可能であった 13 例（TBx 集団 6 例、LBx 集団 9 例）<sup>11)</sup>における RECIST ver.1.1 に基づく主治医判定による奏効率の結果（2020 年 2 月 29 日データカットオフ）は、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても 0%であった（TRIUMPH 試験の TRA/PER 群における奏効率の結果は 7.1.1.1 参照）。

### 7.2.2 非介入試験

#### 7.2.2.2 非介入試験（CTD 5.3.5.4-1：PER001JP 試験）

化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数：なし）を対象に、TRA/PER 投与と主治医により選択された治療の有効性を比較することを目的とした非介入試験が実施された。

2014 年 10 月 20 日～2017 年 6 月 22 日の間に MyPathway 試験<sup>12)</sup>に登録された HER2 陽性<sup>13)</sup>の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち、TRA/PER 投与（用法・用量は TRIUMPH 試験と同一）を受けた患者 57 例が TRA/PER 群とされた。また、2011 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の間に、米国 Flatiron 社及び Foundation Medicine 社のデータから構築されたリアルワールドがんゲノム情報データベ

<sup>10)</sup> 主治医により選択された治療の内訳は、FTD/TPI と Bmab との併用 3 例、FTD/TPI 及び FOLFOX/Bmab 各 1 例であった。

<sup>11)</sup> 担当医師により選択された治療の内訳は、FTD/TPI と Bmab との併用 5 例、FTD/TPI 3 例、レゴラフェニブ 2 例、S-1、FOLFOX/Bmab 及び FOLFIRI/Bmab 各 1 例であった。

<sup>12)</sup> 標準的な一次治療歴のある特定の遺伝子異常を有する進行固形癌患者のうち、当該遺伝子異常を標的とする薬剤の投与を受けることが最適な治療と考えられる患者を対象に、当該遺伝子異常を標的とする薬剤の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅱa 相試験（Lancet Oncol 2019; 20: 518-30）。なお、PER001JP 試験の TRA/PER 群とされた 57 例のうち、三次治療以降において TRA/PER 投与を受けた患者は 53 例であった。

<sup>13)</sup> 試験実施医療機関における検査により、IHC 法 3+、FISH 法若しくは CISH 法陽性、又は NGS 法により HER2 遺伝子増幅と判定された患者が組み入れられた。

ース<sup>14)</sup>に登録され、MyPathwayと同様の適格基準を満たし、かつ標準的な一次治療を含む2つ以上の化学療法歴のある<sup>15)</sup> HER2陽性<sup>16)</sup>の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち、主治医により選択された治療を受けた18例が対照群とされた。

本試験の主要評価項目はOSとされ、TRA/PER群と対照群のOSの比較に際し、傾向スコア<sup>17)</sup>による調整を行うこととされた。OSについて、TRA/PER群ではMyPathway試験におけるTRA/PER投与の治療開始日から死亡までの期間、対照群では標準的な一次治療を含む2つの化学療法後かつHER2陽性と判定された検査後に実施された化学療法の開始日(index date)から死亡までの期間と定義された。なお、1人の患者で複数の化学療法が実施され複数のindex dateがある場合には、各index dateに対応するすべてのOSデータ(レコード)を解析対象とすることとされ、TRA/PER群及び対照群のそれぞれ56及び27レコード<sup>18)</sup>について、傾向スコアを用いたStandard Mortality Ratio Weighting法(TRA/PER群のstabilized weightを1)を適用して重み付けした疑似集団を対象に解析が実施された。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたOSの結果は表3のとおりであった(データカットオフ: TRA/PER群2017年8月1日、対照群2019年12月31日)。

**表3 OS (重み付け後の疑似集団、データカットオフ: TRA/PER群2017年8月1日、対照群2019年12月31日)**

	TRA/PER群	対照群
例数	56.0	22.9
イベント数 (%)	25.0 (44.6)	9.2 (40.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.5 [7.7, 22.1]	9.7 [7.4, 22.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.18, 3.90]	

\*1: 原発巣の占居部位(右側結腸、横行結腸、左側結腸、結腸(部位不明)、直腸)、前治療歴数(4未満、4以上)、進行・再発病変の診断からindex dateまでの期間(連続値)、KRAS遺伝子変異(あり、なし)、抗EGFR抗体医薬品による治療歴(Cmabのみ、Pmabのみ、Cmab及びPmab、なし)及び投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル。なお、投与群のみを説明変数としたCox比例ハザードモデルによるハザード比[95%CI]は1.04 [0.43, 3.94]であった。

### 7.2.2.3 非介入試験 (CTD 5.3.5.4-2 : SG42530 試験)

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者(目標症例数: なし)を対象に、HER2陽性の患者とHER2陰性の患者との間における患者背景、OS等を比較することを目的とした非介入試験が実施された。

2011年1月1日~2019年12月31日の間に、米国Flatiron社及びFoundation Medicine社のデータから構築されたリアルワールドがんゲノム情報データベース<sup>14)</sup>に登録された患者のうち、1つ以上の化学療法歴のあるHER2陽性<sup>16)</sup>又はHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者576例(HER2陽性群63例、HER2陰性群513例)が解析対象とされた。OSについて、一次治療後に実施された化学療法の開始日(index date)から死亡までの期間と定義された。なお、1人の患者で複数の化学療法が実施され複数のindex dateがある場合には、各index dateに対応するすべてのOSデータ(レコード)を解

<sup>14)</sup> Foundation Medicine社の包括的がんゲノムプロファイリング検査(「FoundationOne」又は「FoundationOne CDx」)を受け、かつFlatiron社の診療情報データベースに登録されている癌患者から構成されるデータベース。

<sup>15)</sup> フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と、L-OHP又はIRIを含む併用投与が標準的な一次治療と定義された。また、HER2を標的とした薬剤による治療歴のある患者は除外された。

<sup>16)</sup> Foundation Medicine社の包括的がんゲノムプロファイリング検査(「FoundationOne」又は「FoundationOne CDx」)により、HER2遺伝子増幅と判定された患者が組み入れられた。

<sup>17)</sup> 予後因子として、年齢、原発巣の占居部位、前治療歴数、進行・再発病変の診断からindex dateまでの期間、KRAS遺伝子変異の有無及び抗EGFR抗体医薬品による治療歴を共変量としたロジスティックモデルを利用して傾向スコアを推定した。

<sup>18)</sup> 対照群において主治医により選択された治療のうち、2レコード以上で選択された治療の内訳は、レゴラフェニブ4レコード、FOLFOX/Bmab、FOLFOX/Cmab及びペムプロリズマブ(遺伝子組換え)各2レコードであった。

析対象とすることとされ、HER2 陽性群及び陰性群のそれぞれ 158 及び 1,181 レコードが解析対象とされた。

患者背景因子の分布について、*KRAS* 遺伝子変異陽性の患者の割合に差異が認められた（HER2 陽性群 18%、HER2 陰性群 52%）が、それ以外は明確な差異は認められなかった。OS 中央値 [95%CI]（カ月）は、HER2 陽性群及び HER2 陰性群でそれぞれ 11.2 [8.57, 15.08] 及び 9.92 [8.28, 10.87] であった（2019 年 12 月 31 日データカットオフ）。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、TRA/PER 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、TRIUMPH 試験における主要評価項目及び化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（*J Clin Oncol* 2009; 27: 1822-8 等）、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えことから、TRIUMPH 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、TRIUMPH 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率 [95%CI]（%）は、TBx 集団及び LBx 集団でそれぞれ 29.6 [13.8, 50.2] 及び 28.0 [12.1, 49.4] であり、いずれも閾値奏効率である 5%を上回った（7.1.1.1 参照）。なお、独立中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は、TBx 集団及び LBx 集団でそれぞれ 33.3 [16.5, 54.0] 及び 28.0 [12.1, 49.4] であった。

なお、TRIUMPH 試験の TBx 集団及び LBx 集団において、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 1 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>19)</sup>の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ 12.1 [2.8, 推定不能] 及び 8.1 [2.8, 推定不能] であった。

<sup>19)</sup> 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

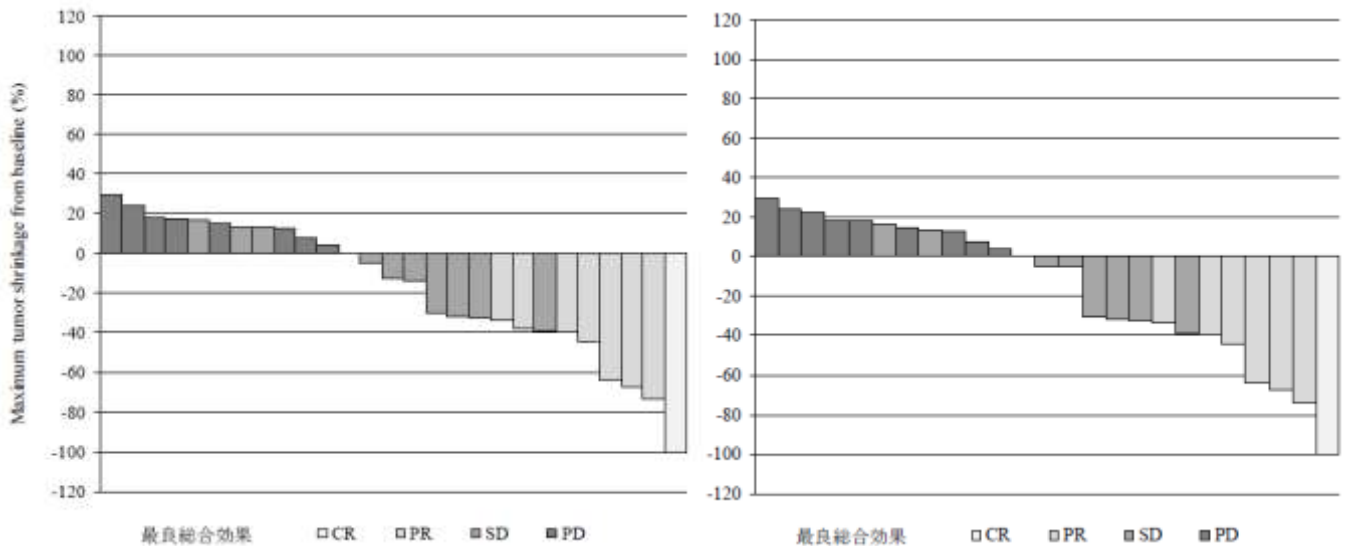


図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率（左図：TBx 集団、右図：LBx 集団）  
 (RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、2020年3月31日データカットオフ)

また、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者は結腸・直腸癌患者の 2~3%程度であり (J Pathol 2016; 238: 562-70、Br J Cancer 2014; 111: 1977-84 等)、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした検証的試験の実施は困難であること、及び日本人の当該患者における既存治療の有効性に関する臨床試験成績は得られていないことから、TRIUMPH 試験の TRA/PER 群における有効性の結果と比較することを目的として、疾患レジストリに登録された患者のうち TRIUMPH 試験と同様の適格基準を満たす患者を対象とした解析を実施した。SCRUM-Japan 規制対応レジストリから抽出された 5 例 (TBx 集団 4 例、LBx 集団 2 例) における主治医により選択された治療の奏効率は、TBx 集団及び LBx 集団のいずれにおいても 0%であった (7.1.1.1 参照)。疾患レジストリを用いた上記の解析については、検討された患者数が限られており、患者背景因子の偏りが結果に影響を及ぼす可能性があること等から、結果の解釈には限界があると考えられるものの、PER001JP 試験において、対照群 (主治医により選択された治療) に対する TRA/PER 群の傾向スコアによる調整下での OS のハザード比 [95%CI] は 0.73 [0.18, 3.90] であったこと (7.2.2.2 参照) 等を考慮すると、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、TRIUMPH 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における TRA/PER 投与の延命効果に関して評価することは困難である。また、TRIUMPH 試験の SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (評価) における結果 (7.1.1.1 参照) は既存治療の有効性に関する参考情報にはなるものの、検討された患者数が極めて限られており、患者背景因子の偏りが結果に影響を及ぼす可能性があること等から、当該試験の TRA/PER 群における結果との比較には限界がある。

しかしながら、TRA 及び PER は HER2 を標的とした抗体医薬品であることに加え、TRIUMPH 試験における奏効率の結果は下記に示す既存治療の試験成績を上回る臨床的に意義のある結果であったこと等

を考慮すると、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、TRA/PER 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、IRI 及び Bmab を含む（KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合には、抗 EGFR 抗体医薬品（Cmab 又は Pmab）も含む）2 つ以上の化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブとプラセボとの有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、レゴラフェニブ群における治験担当医師判定による奏効率は、1.0%であった（Lancet 2013; 381: 303-12）。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、IRI 及び Bmab を含む（KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合には、抗 EGFR 抗体医薬品（Cmab 又は Pmab）も含む）2 つ以上の化学療法に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、FTD/TPI とプラセボとの有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、FTD/TPI 群における治験担当医師判定による奏効率は、1.6%であった（N Engl J Med 2015; 372: 1909-19）。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与時に特に注意を要する有害事象は、①TRA 及び②PER の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、TRA/PER 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① 心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腫瘍崩壊症候群及び羊水過少（「令和 3 年 10 月 21 日付け審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同注射用 150」等参照）。
- ② 好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、infusion reaction、間質性肺疾患、発疹、過敏症/アナフィラキシー及び腫瘍崩壊症候群（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」等参照）。

また、機構は、TRA/PER 投与にあたっては、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、TRA 及び PER の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においても TRA/PER 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TRIUMPH 試験において認められた安全性情報を基に、TRA/PER 投与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。

TRIUMPH 試験の TRA/PER 群における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表4 安全性の概要 (TRIUMPH 試験)

	例数 (%)
	TRA/PER 群 30 例
全有害事象	30 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (26.7)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	5 (16.7)
投与中止に至った有害事象	1 (3.3)
休薬に至った有害事象	0

TRIUMPH 試験において、発現率が 10% 以上の全 Grade の有害事象は、注入に伴う反応 14 例 (46.7%)、下痢 12 例 (40.0%)、食欲減退 5 例 (16.7%)、悪心、口内炎及び上咽頭炎各 4 例 (13.3%)、倦怠感、発熱、末梢性浮腫、肺炎、貧血及びアレルギー性鼻炎各 3 例 (10.0%) であった。発現率が 5% 以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び低カリウム血症各 2 例 (6.7%) であった。発現が認められた重篤な有害事象は、注入に伴う反応 2 例 (6.7%)、蜂巣炎、肺炎、駆出率減少、骨炎及び呼吸困難各 1 例 (3.3%) であった。発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、駆出率減少 1 例 (3.3%) であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (TRIUMPH 試験) と、既承認の効能・効果のうち TRIUMPH 試験と同一の用法・用量で TRA (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与) 及び PER (初回 840 mg、2 回目以降 420 mg を Q3W で静脈内投与) が投与された、化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CLEOPATRA 試験) 及び乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (APHINITY 試験) との間で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。

TRIUMPH 試験の TRA/PER 群、CLEOPATRA 試験の TRA/PER/DTX 群及び APHINITY 試験の TRA/PER/化学療法<sup>20)</sup> 群において認められた有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表5 安全性の概要 (TRIUMPH 試験、CLEOPATRA 試験及び APHINITY 試験)

	例数 (%)		
	TRIUMPH 試験 (結腸・直腸癌患者) TRA/PER 群 30 例	CLEOPATRA 試験 (手術不能又は再発乳癌患者) TRA/PER/DTX 群 407 例	APHINITY 試験 (乳癌の術後患者) TRA/PER/化学療法群 2,364 例
	全有害事象	30 (100)	406 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	8 (26.7)	302 (74.2)	1,518 (64.2)
死亡に至った有害事象	0	8 (2.0)	10 (0.4)
重篤な有害事象	5 (16.7)	140 (34.4)	692 (29.3)
投与中止に至った有害事象	1 (3.3)	25 (6.1)	166 (7.0)
休薬に至った有害事象	0	183 (45.0)	725 (30.7)

CLEOPATRA 試験及び APHINITY 試験のいずれと比較しても TRIUMPH 試験で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、注入に伴う反応 (TRIUMPH 試験: 14 例 (46.7%)、CLEOPATRA 試験: 11 例 (2.7%)、APHINITY 試験: 90 例 (3.8%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった重篤な有害事象は、注入に伴う反応 (2 例 (6.7%)、0 例、3 例 (0.1%)) であった。同様に、発

<sup>20)</sup> 以下の①～⑤から治験担当医師が選択することとされた。

①フルオロウラシル、EPI 及び CPA の併用 (FEC 療法)、②フルオロウラシル、ADM 及び CPA の併用 (FAC 療法)、③ADM と CPA との併用 (AC 療法)、④EPI と CPA との併用 (EC 療法)、又は⑤DTX とカルボプラチンとの併用

現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIUMPH 試験において、既承認の効能・効果と比較して発現率が高い有害事象として注入に伴う反応が認められたものの、副腎皮質ホルモン剤等の前投与の実施状況<sup>21)</sup>の差異による影響も考えられ、また、注入に伴う反応は TRA 及び PER の既知の有害事象であり、重篤例の転帰は回復であった。以上の点に加えて、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、引き続き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、TRA 及び PER の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においても TRA/PER 投与は忍容可能と判断した。ただし、TRIUMPH 試験における注入に伴う反応の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

TRA 及び PER の申請効能・効果は、以下のように設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より下表のように修正する旨が説明された。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
TRA	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 過剰発現の検査は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</li> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における TRA の有効性及び安全性は確立していない</li> <li>TRA による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>RAS 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>BRAF 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
PER	HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 陽性の検査は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</li> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における PER の有効性及び安全性は確立していない</li> <li>PER 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。</li> <li>RAS 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>BRAF 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、TRA 及び PER の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

<sup>21)</sup> TRIUMPH 試験、CLEOPATRA 試験及び APHINITY 試験において、副腎皮質ホルモン剤が前投与又は併用薬として投与された患者の割合は、それぞれ 30.0% (9/30 例)、77.1% (310/402 例) 及び 82.2% (1,944/2,364 例) であった。なお、TRIUMPH 試験において副腎皮質ホルモン剤の前投与が実施された 9 例では、注入に伴う反応は認められなかった。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
TRA	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・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>RAS遺伝子変異陽性の患者に対するTRAの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びIRIによる治療歴のない患者におけるTRAの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>TRAによる術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、TRAの有効性及び安全性を十分に理解した上で、TRA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。</li> </ul>
PER	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・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>RAS遺伝子変異陽性の患者に対するPERの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びIRIによる治療歴のない患者におけるPERの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>PER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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PERの有効性及び安全性を十分に理解した上で、PER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。</li> </ul>

### 7.R.3.1 TRA/PER投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するTRA/PER投与の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン（結腸癌）（v.3.2021）  
HER2陽性、RAS遺伝子野生型かつBRAF遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢として、TRA/PER投与が推奨される。
- NCCNガイドライン（直腸癌）（v.2.2021）  
HER2陽性、RAS遺伝子野生型かつBRAF遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢として、TRA/PER投与が推奨される。

申請者は、TRIUMPH試験において、TRAとPERを併用投与することとした経緯・理由について、以下のように説明している。

下記の点等から、TRA又はPERの単独投与と比較して高い腫瘍増殖抑制効果が得られると考え、TRAとPERを併用投与することとした。なお、TRIUMPH試験開始後に実施されたNCCH1901試験<sup>22)</sup>において、予備的な結果ではあるものの、標準的な治療後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者におけるTRA単独投与の奏効率は0%（0/9例）であった（2021年9月22日時点）。

- TRAについて、以下の点等を踏まえると、HER2を標的とする他の薬剤と併用することにより、単独投与と比較して高い腫瘍増殖抑制効果が期待できると考えられたこと。
  - TRAとPERはHER2に対する結合部位が異なること（1.1参照）から、一部異なる作用機序を示すと考えられており、HER2陽性の乳癌及びNSCLC患者由来細胞株のマウス移植モデルに

<sup>22)</sup> 包括的がん遺伝子パネル検査により、特定の遺伝子異常を有することが確認された固形癌患者を対象に、当該遺伝子異常を標的とする適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過に関するデータを収集することを目的とした特定臨床研究。



において、TRA 単独投与と比較して TRA/PER 投与で高い腫瘍増殖抑制効果が認められた (Cancer Res 2009; 69: 9330-6)。

- ▶ HER2 陽性の結腸・直腸癌患者由来細胞株のマウス移植モデルにおいて、TRA 又はラパチニブ (EGFR 及び HER2 のチロシンキナーゼ阻害剤) の単独投与と比較して両薬剤の併用投与で高い腫瘍増殖抑制効果が認められた (Clin Cancer Res 2015; 21: 5519-31)。なお、化学療法歴のある HER2 陽性かつ KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、TRA とラパチニブとの併用投与の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験 (HERACLES 試験) における奏効率は 29.6% (8/27 例) であった旨が報告されている (Lancet Oncol 2016; 17: 738-46)。
- PER について、固形癌患者を対象とした複数の臨床試験において単独投与の有効性が認められなかったことから TRA との併用投与で開発が行われ、HER2 陽性の乳癌患者を対象とした臨床試験において、TRA を含む化学療法への PER の上乗せ効果が示されていたこと (「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」等参照)。
- MyPathway 試験の中間解析において、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与の奏効率は 38% (13/34 例) であった旨が報告されていたこと (J Clin Oncol 2017; 35(4 Suppl): 676)。

また、申請者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与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。

TRIUMPH試験の結果(7.R.1及び7.R.2参照)等から、TRA/PER投与はHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

TRIUMPH試験では、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する標準的な治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びIRIに不応又は不耐の患者が対象とされたことから、当該薬剤による治療歴のない患者に対するTRA/PER投与は推奨されないと考える。また、TRIUMPH試験では、BRAF遺伝子変異の有無にかかわらず患者が対象とされたものの、組み入れられたBRAF遺伝子変異陽性患者は1例のみであり最良総合効果はSDであった。国内診療ガイドライン(2019年版、2020年11月速報)において、化学療法歴のあるBRAF V600E変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対してはBRAF阻害剤であるエンコラフェニブ等を含む併用療法が推奨される旨が記載されていることを踏まえると、BRAF遺伝子変異陽性の患者に対するTRA/PER投与は推奨されないと考える。加えて、TRA/PER投与の術後補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としてのTRA/PER投与は推奨されないと考える。

TRIUMPH試験の対象とされなかった①RAS遺伝子変異陽性の患者及び②抗EGFR抗体医薬品による治療歴のない患者に対するTRA/PER投与については、それぞれ以下のように考える。

① RAS遺伝子変異陽性の患者について：

下記の点等を踏まえると、RAS遺伝子変異陽性の患者に対するTRA/PER投与の有効性は期待できないと考えられ、TRIUMPH試験ではRAS遺伝子野生型の患者が対象とされたことを考慮すると、RAS遺伝子変異陽性の患者に対するTRA/PER投与は推奨されないと考える。

- RAS遺伝子変異陽性の結腸・直腸癌では、EGFRの下流のシグナル伝達が恒常的に活性化されていることから、抗EGFR抗体医薬品の腫瘍増殖抑制効果は乏しいことが示唆されており (J Clin Oncol 2003;

21: 2787-99)、本邦で結腸・直腸癌に対して承認されている抗EGFR抗体医薬品は、いずれもRAS遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者に投与することとされていたこと(国内診療ガイドライン(2016年版)等)、及びRASタンパクはEGFR及びHER2の共通した下流シグナル伝達分子である旨が報告されていたこと(J Clin Oncol 2003; 21: 2787-99)を踏まえると、RAS遺伝子変異陽性の患者ではHER2を標的とした薬剤であるTRA及びPERの有効性は期待できないと考えられたこと。

- MyPathway試験の中間解析におけるTRA/PER投与の奏効率は、KRAS遺伝子野生型の患者では52%(13/25例)であった一方、KRAS遺伝子変異陽性の患者では0%(0/9例)であった旨が報告されていたこと(J Clin Oncol 2017; 35(4 Suppl): 676)。

一方、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対しては、一次治療開始前に抗EGFR抗体医薬品の適応可否を判定するためにRAS遺伝子検査を実施することとされており(国内診療ガイドライン(2019年版))、TRA/PER投与の対象となる抗EGFR抗体医薬品による治療歴を有する患者においては、一次治療開始前にRAS遺伝子野生型であることが確認されている。TRA/PER投与に際し、抗EGFR抗体医薬品による治療後の検体を用いて再度RAS遺伝子野生型であることを確認する必要性については、以下のように考える。

抗EGFR抗体医薬品に対する主要な耐性メカニズムの一つとして、抗EGFR抗体医薬品による治療に伴い約40~60%の患者でRAS遺伝子変異が生じる旨が報告されていること(Nature 2012; 486: 537-40等)等を踏まえ、TRIUMPH試験では、抗EGFR抗体医薬品による治療後に採取された血液検体においてHER2陽性かつRAS遺伝子野生型<sup>23)</sup>であることが確認されたLBx集団におけるTRA/PER投与の有効性が評価された。しかしながら、TRIUMPH試験において、LBx集団と抗EGFR抗体医薬品投与前に採取された組織検体を用いてHER2陽性かつRAS遺伝子野生型であることが確認されたTBx集団との間で、TRA/PER投与の奏効率に明確な差異は認められなかったこと(7.1.1.1参照)に加えて下記の点等を考慮すると、TRA/PER投与開始前のいずれかの時点で採取された検体を用いてHER2陽性であることが確認されている患者において、抗EGFR抗体医薬品による治療後の検体を用いて再度RAS遺伝子野生型であることを確認する必要性は乏しいと考える。

- RAS遺伝子変異及びHER2遺伝子増幅は、いずれか一方のみで抗EGFR抗体医薬品に対する耐性が生じる旨が報告(Cancer Discov 2011;6:508-23)されており、抗EGFR抗体医薬品に対する耐性メカニズムとして、RAS遺伝子変異とHER2遺伝子増幅の両方を獲得する可能性は低いと考えられることから、抗EGFR抗体医薬品による治療前の時点でHER2陽性の患者及び抗EGFR抗体医薬品による治療後にHER2陽性となった患者のいずれにおいても、RAS遺伝子変異を有する可能性は低いと考えること。
- 抗EGFR抗体医薬品による治療前の腫瘍組織検体でRAS遺伝子野生型かつHER2陽性が確認され、TRIUMPH試験に組み入れられた27例のうち、当該治療後の血液検体でHER2陰性であった8例中1例において血液検体でRAS遺伝子変異が確認されているものの、当該患者において以下の結果が得られていることを考慮すると、腫瘍の不均一性が腫瘍組織検体の検査結果に影響した可能性も否定できず、当該1例の結果をもって、抗EGFR抗体医薬品による治療前にHER2陽性であった患者において当該治療後にRAS遺伝子変異が認められる可能性を考慮すべきとまでは言えないと考えること。

<sup>23)</sup> 化学療法歴のあるHER2陽性かつKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、TRAとラパチニブとの併用投与の有効性及び安全性を検討した海外第II相試験(HERACLES試験)において、最良総合効果がPRであった全例でRAS遺伝子の変異アレル頻度が30%以下であった一方、SD又はPDであった全例で変異アレル頻度が30%を超えていたこと等を踏まえ、TRIUMPH試験ではRAS遺伝子の変異アレル頻度が30%以下の場合にRAS遺伝子野生型とすることとされた。

- 腫瘍組織検体におけるHER2の発現はIHC法で2+であり、IHC法の染色は不均一かつ低レベルであったこと。
- 腫瘍組織検体においてFISH法で陽性であることが確認されていたものの、血液検体ではHER2陰性と判定されていること。
- RAS遺伝子野生型かつHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者22例において、抗EGFR抗体医薬品による治療後に増悪した時点でRAS遺伝子変異及びHER2遺伝子増幅の有無を確認した結果、RAS遺伝子変異とHER2遺伝子増幅が共存している患者は認められなかった旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2017; 23: 2414-22）。

② 抗EGFR抗体医薬品による治療歴のない患者について：

TRIUMPH試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2016年版）等において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びIRIに不応又は不耐のRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する治療選択肢として、抗EGFR抗体医薬品（Cmab又はPmab）が未使用の場合には抗EGFR抗体医薬品の単独投与又は当該医薬品とIRIとの併用投与が推奨されており、その奏効率は20～26%であった旨が報告されていた（Lancet Oncol 2014; 15: 569-79等）。当該時点で得られていた、MyPathway試験の中間解析におけるTRA/PER投与の奏効率[95%CI]（%）は38[22, 56]（13/34例）であり、95%CIの下限值が上記の推奨治療の奏効率を下回っていたこと等を踏まえ、TRIUMPH試験の対象として抗EGFR抗体医薬品による治療歴のある患者を設定した。しかしながら、下記の点等を考慮すると、TRA/PER投与の対象患者を抗EGFR抗体医薬品による治療歴のある患者に限定する必要性は乏しいと考える。

- TRIUMPH試験開始後に、HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者では、HER2陰性の患者と比較して抗EGFR抗体医薬品による治療の有効性が乏しい旨が報告されていること（Int J Mol Sci 2021; 22: 6813、JCO Precis Oncol 2019; 3: 1-13等）。なお、当該報告等を踏まえ、NCCNガイドライン（結腸癌：v.3.2021、直腸癌：v2.2021）では、HER2陽性は抗EGFR抗体医薬品による治療に対する抵抗性を予測する因子である可能性がある旨が記載されている。
- MyPathway試験において、抗EGFR抗体医薬品による治療歴のある患者及び当該治療歴のない患者におけるTRA/PER投与の奏効率は、それぞれ36%（11/31例）及び50%（6/12例）であり、明確な差異は認められなかったこと（Lancet Oncol 2019; 20: 518-30）。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、①TRA及び②PERの申請効能・効果をそれぞれ①「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び②「HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

	効能・効果に関連する注意
TRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における TRA の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• TRA による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• RAS 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• BRAF 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
PER	<ul style="list-style-type: none"> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における PER の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• PER 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。</li> <li>• RAS 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• BRAF 遺伝子変異型に対する有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、TRA/PER 投与の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨については、効能・効果において明確にすることが適切であると判断した。

加えて、HER2 陽性かつ BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は限られていることから、当該患者に対する TRA/PER 投与の臨床的有用性について現時点で結論付けることは困難であると考え。また、国内診療ガイドライン（2019 年版）等において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対しては一次治療開始前に BRAF 遺伝子検査を行うことが推奨され、BRAF 遺伝子変異を有する場合には二次治療以降において BRAF 阻害剤を含む併用療法が推奨されていること、TRA/PER 投与はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって行われること等も考慮すると、現時点で HER2 陽性かつ BRAF 遺伝子変異を有する患者に対する TRA/PER 投与について注意喚起を行う必要性は低いと判断した。

さらに、RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する TRA/PER 投与に関する申請者の説明については了承した。一方、抗 EGFR 抗体医薬品による治療歴のない患者に対する TRA/PER 投与に関する申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、TRA/PER 投与が推奨される患者は TRIUMPH 試験の対象とされた患者であると考え、及び本一変申請では、主に奏効率の結果を基に TRA/PER 投与の有効性の評価が行われ、延命効果に基づく有効性は評価されていないことから、TRIUMPH 試験の対象とされた患者の前治療歴等について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において TRA/PER 投与以外の治療の実施を十分に考慮した上で、TRA/PER 投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、TRA 及び PER 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・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。なお、TRA の既承認の効能・効果では「HER2 過剰発現が確認された」と設定されているものの、近年、IHC 法により HER2 タンパクが一定レベルを超えて過剰に発現することが確認された場合に加えて、ISH 法により遺伝子増幅が確認された場合も含めた「HER2 陽性」という表現が診療ガイドライン等において用いられていること等から、結腸・直腸癌に係る効能・効果についても「HER2 陽性」と整備して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	
TRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する TRA の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における TRA の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• TRA による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、TRA の有効性及び安全性を十分に理解した上で、TRA 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。</li> </ul>
PER	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する PER の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における PER の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• PER 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。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PER の有効性及び安全性を十分に理解した上で、PER 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。</li> </ul>

### 7.R.3.2 HER2 検査について

TRA/PER 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、ロシュ・ダイアグノスティックス社及びアボットジャパン合同会社より、それぞれ「ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)」及び「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」が一変申請されており、また、Guardant Health 社より「Guardant360 CDx」が一変申請予定である。申請者は、TRA/PER 投与の適応患者の選択にあたって使用する HER2 検査について、以下のように説明している。

TRIUMPH 試験では、①ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「ベンタナ I-VIEW パスウェー HER2 (4B5)」を用いた IHC 法又は②アボットジャパン合同会社の「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」を用いた FISH 法による TBx 検査が中央検査機関で実施された。IHC 法及び FISH 法における HER2 陽性の判定基準については、下記の理由等から、結腸・直腸癌においても乳癌の病理診断ガイドライン等に準じて設定することが適切と考えられたことから、上記①の IHC 法で 3+又は上記②の FISH 法で陽性の場合に HER2 陽性と判定し、TBx 集団に組み入れることとした。また、③Guardant Health 社の「Guardant360」による LBx 検査が中央検査機関で実施され、HER2 遺伝子増幅 (HER2 遺伝子のコピー数が 2.4 以上<sup>24)</sup>) が確認された場合に HER2 陽性と判定し、LBx 集団に組み入れることとした。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における HER2 遺伝子増幅と予後との関連に関する検討等において、乳癌の病理診断ガイドライン (HER2 検査ガイド 乳癌編 2014 年 第四版 (乳がん HER2 検査病理部会編)) 等に準じた判定基準に基づき、IHC 法と FISH 法との間で良好な陽性一致率が認められていること (Clin Colorectal Cancer 2018; 17: 198-205<sup>25)</sup>、JCO Precis Oncol 2020; 4: 6-19)。

その結果、TRIUMPH 試験の (i) TBx 集団及び LBx 集団において、TRA/PER 投与の一定の有効性及び安全性が示されたこと (7.R.1.1 及び 7.R.2.1 参照)、(ii) TBx 集団において、上記①と②の判定一致率は良好であり、①及び②を用いた検査結果に基づき組み入れられた患者における奏効率の結果 (それぞれ①34.8%及び②29.6%) に明確な差異は認められなかったこと等から、上記①、②又は③を用いて、TRA/PER 投与の適応患者を特定することは適切であると考ええる。なお、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より申請された「ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)」について、結腸・直腸癌患者

<sup>24)</sup> がん患者検体において Guardant360 により検出された HER2 遺伝子増幅のコピー数の分布の上位 50%に該当するものとして設定された。

<sup>25)</sup> 研究結果の公表は TRIUMPH 試験の開始後に行われた。

の検体を用いた「ベンタナ I-VIEW パスウェーHER2 (4B5)」との同等性試験の結果、判定一致率は100%であったことから、TRA/PER 投与の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であると考える。

以上より、TRA/PER 投与にあたっては、「ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)」、「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」又は「Guardant360 CDx」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する注意の項において、下記のように整備した内容を注意喚起することが適切であると判断した。ただし、TRIUMPH 試験の TBx 集団に組み入れられた患者における HER2 検査 (IHC 法及び FISH 法) 結果の内訳 (7.1.1.1 参照) については、添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

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

#### 7.R.4 用法・用量について

TRA 及び PER の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
TRA	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には PER との併用で B 法を使用する。 B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、TRA として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>予定された投与が遅れた際の用法・用量について (既承認の内容と同一)。</li> </ul>
PER	HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には TRA との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、PER として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>PER を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない (既承認の内容と同一)。</li> <li>予定された投与が遅れた際の用法・用量について (既承認の内容と同一)。</li> </ul>

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定した上で、TRA 及び PER の用法・用量を以下のように整備して設定することが適切であると判断した。

##### <TRA>

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・再発の結腸・直腸癌には PER との併用で B 法を使用する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、TRA として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 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。

#### <PER>

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・再発の結腸・直腸癌には TRA との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、PER として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

#### 7.R.4.1 TRA 及び PER の用法・用量について

申請者は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る TRA 及び PER の用法・用量について、以下のように説明している。

①TRA 及び②PER について、それぞれ①既承認の効能・効果である乳癌及び胃癌と同一の用法・用量（B 法）及び②既承認の効能・効果である乳癌と同一の用法・用量が設定された TRIUMPH 試験において、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与の一定の有効性及び安全性が示されたことから、TRIUMPH 試験の設定に基づき、結腸・直腸癌に係る TRA 及び PER の申請用法・用量として既承認の効能・効果と同一の用法・用量を設定した。また、TRIUMPH 試験の対象患者に対して、TRA 又は PER の単独投与並びに TRA 及び PER と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量において TRA/PER 投与に限定する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、TRA 及び PER の用法・用量を効能・効果（7.R.3.1 参照）に合わせて下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

#### <TRA>

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・再発の結腸・直腸癌には PER との併用で B 法を使用する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、TRA として初回投与時には 8 mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 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。

#### <PER>

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・再発の結腸・直腸癌には TRA との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、PER として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における TRA/PER 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- TRIUMPH 試験において発現が認められた有害事象の多くは TRA 又は PER で既知の事象であり、また、TRIUMPH 試験における TRA/PER 投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における TRA/PER 投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果に関する製造販売後調査が終了しており、日本人患者における TRA/PER 投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

#### 7.3.1 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH 試験）

有害事象は TRA/PER 群の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/30 例（80.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、注入に伴う反応 14 例（46.7%）、下痢 12 例（40.0%）、食欲減退 5 例（16.7%）、悪心、口内炎及び上咽頭炎各 4 例（13.3%）、倦怠感、発熱、末梢性浮腫、肺炎、貧血及びアレルギー性鼻炎各 3 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象は 5/30 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、注入に伴う反応 2 例（6.7%）、蜂巣炎、肺炎、駆出率減少、骨炎及び呼吸困難各 1 例（3.3%）であり、うち、注入に伴う反応 2 例、駆出率減少 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 1/30 例（3.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は駆出率減少 1 例（3.3%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、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・再発の結腸・直腸癌に対する TRA/PER 投与の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。TRA/PER 投与は、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



発の結腸・直腸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。また、機構は、臨床的位置付け等については、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4年2月9日

### 申請品目

- ① [販売名] ハーセプチン注射用 60、同注射用 150  
[一般名] トラスツズマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月26日
- ② [販売名] パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL  
[一般名] ペルツズマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月26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

化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした TRIUMPH 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、TBx 集団及び LBx 集団でそれぞれ 29.6 [13.8, 50.2] (8/27 例) 及び 28.0 [12.1, 49.4] (7/25 例) であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、TRIUMPH 試験における奏効率の結果は既存治療の試験成績を上回る臨床的に意義のある結果であったこと等を踏まえ、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与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.2 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する TRA/PER 投与時に特に注意を要する有害事象は、①TRA 及び②PER の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞ

れ下記の事象であり、TRA/PER 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ③ 心障害、infusion reaction、間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、腎障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、感染症、腫瘍崩壊症候群及び羊水過少。
- ④ 好中球減少症/白血球減少症、下痢・粘膜炎、心臓障害、infusion reaction、間質性肺疾患、発疹、過敏症/アナフィラキシー及び腫瘍崩壊症候群。

また、機構は、TRA/PER 投与にあたっては、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、TRA 及び PER の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においても TRA/PER 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 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、TRA 及び PER の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のとおり設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
TRA	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・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>• RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する TRA の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における TRA の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• TRA による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、TRA の有効性及び安全性を十分に理解した上で、TRA 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。</li> </ul>
PER	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・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>• RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する PER の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び IRI による治療歴のない患者における PER の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• PER 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。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PER の有効性及び安全性を十分に理解した上で、PER 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。</li> </ul>

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.4 用法・用量について」の項における検討の結果、TRA及びPERの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のとおり設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
TRA	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・再発の結腸・直腸癌にはPERとの併用でB法を使用する。 B法：通常、成人に対して1日1回、TRAとして初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 予定された投与が遅れた際の用法・用量について(既承認の内容と同一)。</li> </ul>
PER	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・再発の結腸・直腸癌にはTRAとの併用において、通常、成人に対して1日1回、PERとして初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PERを単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない(既承認の内容と同一)。</li> <li>• 予定された投与が遅れた際の用法・用量について(既承認の内容と同一)。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

## 1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するTRA/PER投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、TRA及びPER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、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。

(ハーセプチン注射用 60、同注射用 150)

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本申請後の令和3年11月25日付けで変更)

- HER2過剰発現が確認された乳癌
- 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
- HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
- がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本申請後の令和3年11月25日付けで変更)

HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法又は B 法を使用する。

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。

HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用で B 法を使用する。  
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・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ (遺伝子組換え) との併用で B 法を使用する。

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 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。

[警 告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い患者の状態 (左室駆出率 (LVEF) の変動を含む) を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査 (心エコー等) を頻回に行うこと。
  - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
  - 胸部へ放射線を照射中の患者
  - 心不全症状のある患者
  - 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) の患者又はその既往歴のある患者
  - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 本剤投与中又は本剤投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用 (気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等) が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難 (肺転移、循環器疾患等による) のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

[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、二重線部は本申請後の令和3年11月25日付けで変更)

<効能共通-HER2 過剰発現が確認された乳癌>

1. HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

<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>

2. HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

3. 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。

4. 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

<HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌>

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

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

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

7. RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

8. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物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。

9. 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

10. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本申請後の令和3年11月25日付けで変更)

<効能共通>

1. 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2 mg/kgを、B法では6 mg/kgを投与する。

1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(A法では4 mg/kg、B法では8 mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降はA法では2 mg/kgを1週間間隔で、B法では6 mg/kgを3週間間隔で投与する。

<HER2 過剰発現が確認された乳癌>

2. 術後補助化学薬物療法においては、以下の点に注意すること。

2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

2.2 本剤は「臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。

<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>

3. 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

(パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL)

[効能・効果] (下線部追加)

○HER2 陽性の乳癌

○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量] (下線部追加)

HER2 陽性の乳癌にはトラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。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・再発の結腸・直腸癌にはトラスツズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 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。

[警告] (変更なし)

本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<HER2 陽性の乳癌>

1. HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2 陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者 (リンパ節転移のない患者) における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。

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

3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
4. RAS 遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物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。
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。
7. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<効能共通>

13. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

24. 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。

24.1 前回投与日から6週間未満のときには、420 mgを投与する。

24.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840 mgで投与を行う。なお、次回以降は420 mgを3週間間隔で投与する。

<HER2 陽性の乳癌>

31. トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。

42. 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
Bmab	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600E 変異		BRAF の 600 番目のバリンがグルタミン酸に置換された変異
CI	confidence interval	信頼区間
CISH	chromogenic <i>in situ</i> hybridization	色素産生 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
Cmab	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FOLFIRI/Bmab		フルオロウラシル、ホリナート及び IRI の併用療法と Bmab との併用
FOLFOX/Bmab		フルオロウラシル、ホリナート及び L-OHP の併用療法と Bmab との併用
FOLFOX/Cmab		フルオロウラシル、ホリナート及び L-OHP の併用療法と Cmab との併用
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 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IRI	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
KRAS 遺伝子	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ遺伝子
LBx 検査		血漿検体を用いた検査
LBx 集団		LBx 検査で陽性判定であった集団
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PER	pertuzumab (genetical recombination)	ペルツズマブ (遺伝子組換え)
Pmab	panitumumab (genetical recombination)	パニツムマブ (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
PR	partial response	部分奏効
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RAS 遺伝子	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ遺伝子
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	stable disease	安定
S-1		テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TBx 検査		腫瘍組織を用いた検査
TBx 集団		TBx 検査で陽性判定であった集団
TRA	trastuzumab (genetical recombination)	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
TRA/PER		TRA と PER との併用
TRA/PER/DTX		TRA、PER 及び DTX の併用
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		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
APHINITY 試験		BO25126 試験
CLEOPATRA 試験		WO20698 試験
TRIUMPH 試験		EPOC1602 試験
ラパチニブ		ラパチニブトシル酸塩水和物
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物