

審査報告書

令和4年10月5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3年12月14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
[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、本品目の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、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。

また、本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象 (令和元年12月2日付け薬生薬審発 1202 第2号) であり、本承認申請において、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした検証的な臨床試験成績が提出され、本品目の有効性及び安全性について、医療現場に情報提供されることから、令和2年3月25日の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) に係る製造販売承認時に付された以下の承認条件について対応されたものと判断する。

- 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。

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。

[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

(取消線部削除)

[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。

（取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年8月15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3年12月14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) 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 (取消線部削除)
[申請時の用法・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。 (取消線部削除)

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.....	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.....	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.....	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	19

[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 サブクラスの人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）」、2020 年 9 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（U302 試験）が 2018 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、U302 試験を主要な試験成績として 2021 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 5 月に以下を効能・効果として承認され、EU では審査中である。なお、2022 年 6 月時点において、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、5 カ国で承認されている。

ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either:

- in the metastatic setting, or
- in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy.

本邦においては、U302 試験への患者の組入れが 2018 年 8 月から開始された。

今般、U302 試験を主要な試験成績として、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る本薬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

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」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り、新たな資料として、MAAA-1181a による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用に関する試験成績が提出された。機構は、申請者の説明内容について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、U302 試験等の成績に基づき、本薬及び MAAA-1181a の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬及び MAAA-1181a の曝露量と有効性との関連については、本薬の曝露量の増加に伴い、PFS が延長する傾向及び奏効率が增加する傾向が認められた一方、本薬又は MAAA-1181a の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬及び MAAA-1181a の曝露量と安全性との関連については、本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade の ILD 等の発現率が增加する傾向が認められた旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、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 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 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	国際共同	U302 試験	Ⅲ	トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	524 ①261 ②263	①本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②T-DM1 3.6 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

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。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : U302 試験<2018年8月～実施中 [データカットオフ日 : 2021年5月21日] >)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある¹⁾ HER2 陽性²⁾ の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 500 例) を対象に、本薬と T-DM1 の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、118 施設で実施された。

¹⁾ 以下のいずれかの患者が対象とされた。

- 手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
- トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から 6 カ月以内に疾患進行が認められた患者。

²⁾ 中央検査機関判定における IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた。

用法・用量は、本薬 5.4 mg/kg 又は T-DM1 3.6 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 524 例（本薬群 261 例、T-DM1 群 263 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 37 例、T-DM1 群 31 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（本薬群 4 例、T-DM1 群 2 例）を除く 518 例（本薬群 257 例、T-DM1 群 261 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 36 例、T-DM1 群 31 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS と設定され、試験開始時の計画では、331 件の PFS イベントが確認された時点で最終解析を実施することとされていた。しかしながら、U201 試験³⁾の結果、本薬の有効性が事前の想定よりも大きいと考えられたことから、有効性の評価を目的とした PFS の中間解析が 1 回追加され、234 件及び 335 件の PFS イベントが確認された時点で 1 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。また、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（治験実施計画書第 5 版（20██年██月██日付け））。さらに、PFS の中間解析時点において臨床的な意義の大きな PFS の延長が示された場合にのみ本薬の有効性が示されたと判断することが適切と考えられたことから、当該解析時点における有意水準をより保守的に設定することを目的として、PFS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御方法を Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数から Haybittle-Peto 法（Br J Radiol 1971; 44: 793-7）に変更することとされた（治験実施計画書第 6 版（20██年██月██日付け））。

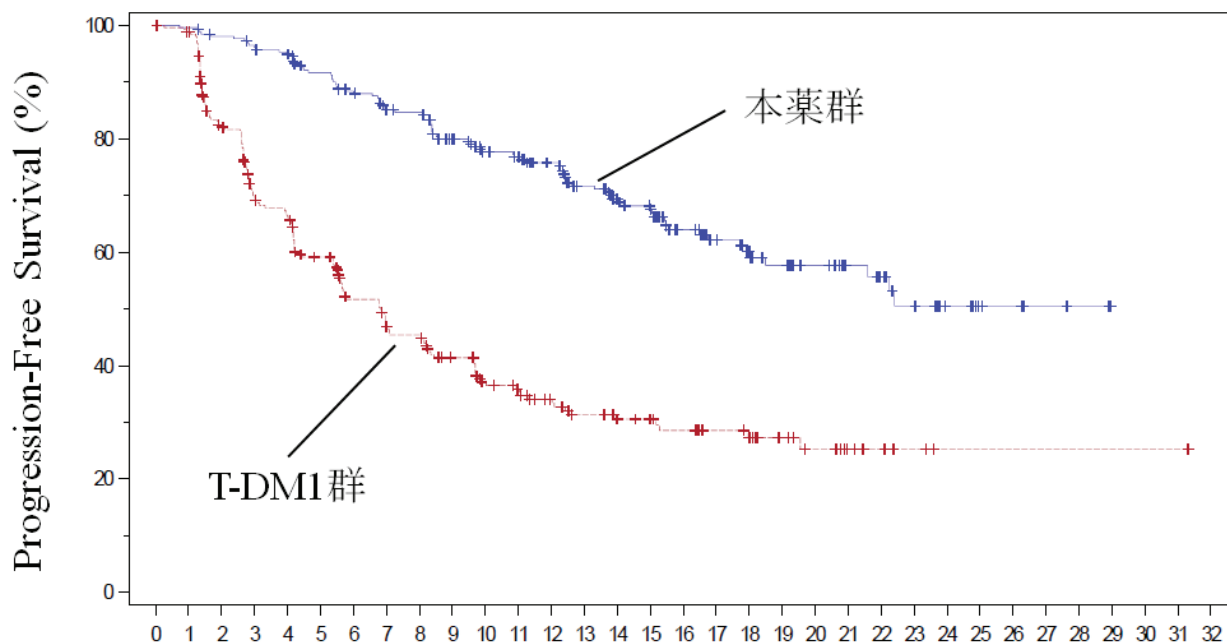
有効性について、PFS の中間解析（2021 年 5 月 21 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、T-DM1 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 PFS の中間解析結果（BICR 判定、FAS、2021 年 5 月 21 日データカットオフ）

	本薬群	T-DM1 群
例数	261	263
イベント数 (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [18.5, —]	6.8 [5.6, 8.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.28 [0.22, 0.37]	
p 値 (両側) *2	<0.000001	

—：推定不能、*1：ホルモン受容体（陽性、陰性）、ペルツズマブによる治療歴（あり、なし）及び内臓転移（あり、なし）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一の層別因子）、有意水準（両側）0.000204

³⁾ T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験（N Engl J Med 2020; 382: 610-21）。



Number at risk	Time from Randomization (months)																															
本薬群	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0		
T-DM1群	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	0

図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、FAS、2021年5月21日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後47日以内の死亡は、本薬群6/257例(2.3%)、T-DM1群5/261例(1.9%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡(本薬群4例、T-DM1群3例)を除く患者の死因は、本薬群のCOVID-19及び突然死各1例、T-DM1群のCOVID-19及び急性腎障害各1例であり、いずれも治験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、本薬の有効性及び安全性については、U302試験の結果を中心に評価する方針とし、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)」の一部改正について(令和3年12月10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)等を踏まえ、U302試験等に基づき体系的に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、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬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、U302 試験の対照群として T-DM1 を設定した理由について、以下のように説明している。

U302 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2015 年版）等において、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2012; 367: 1783-91 等）に基づき、U302 試験の対象患者に対して T-DM1 が推奨されていたことから、U302 試験の対照群として T-DM1 を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、U302 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

U302 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、U302 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、U302 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長は一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であり、U302 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づき本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

U302 試験において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、T-DM1 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、前治療歴数（①1 つ、②2 つ以上）別及びペルツズマブ投与歴（③あり、④なし）別の各部分集団における T-DM1 群に対する本薬群の PFS のハザード比[95%CI]は、それぞれ①0.32 [0.22, 0.47]、②0.28 [0.19, 0.41]、③0.31 [0.22, 0.43] 及び④0.30 [0.19, 0.47] であり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった。

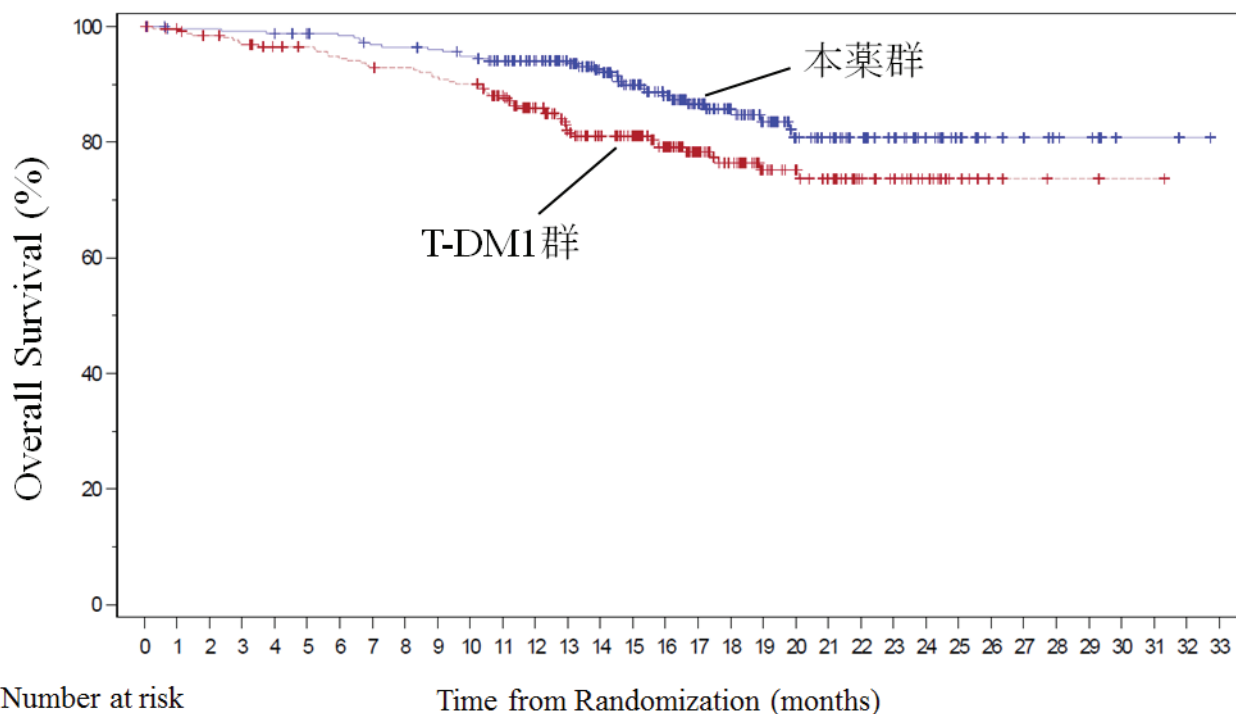
また、U302 試験では、PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について階層的に仮説検定を実施し、PFS の中間解析時点、PFS の最終解析時点及び 250 件の OS イベントが確認された時点でそれぞれ有効性の評価を目的とした OS に関する 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

PFS の中間解析において統計学的な有意差が認められたため OS についても検定することとされ、OS の 1 回目の中間解析（2021 年 5 月 21 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表3 OSの1回目の中間解析結果 (FAS、2021年5月21日データカットオフ)

	本薬群	T-DM1群
例数	261	263
イベント数 (%)	33 (12.6)	53 (20.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
1年OS率 [95%CI] (%)	94.1 [90.3, 96.4]	85.9 [80.9, 89.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.55 [0.36, 0.86]	
p値 (両側) *2	0.007172	

- : 推定不能、*1 : ホルモン受容体 (陽性、陰性)、ペルツズマップによる治療歴 (あり、なし) 及び内臓転移 (あり、なし) 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一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.000265



Number at risk

Time from Randomization (months)

本薬群	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	237	230	218	202	180	158	133	108	86	71	56	50	42	33	24	18	11	10	7	6	2	2	1	0
T-DM1群	263	258	253	248	243	241	236	232	231	227	224	210	188	165	151	140	120	91	75	58	52	44	32	27	18	11	5	4	3	3	1	1	0	0

図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2021年5月21日データカットオフ)

また、U302試験の日本人集団におけるPFSの中間解析 (2021年5月21日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであった。

表4 日本人集団におけるPFSの中間解析結果 (BICR判定、FAS、2021年5月21日データカットオフ)

	本薬群	T-DM1群
例数	37	31
イベント数 (%)	11 (29.7)	24 (77.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [18.5, -]	6.9 [3.1, 9.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.25 [0.12, 0.51]	

- : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

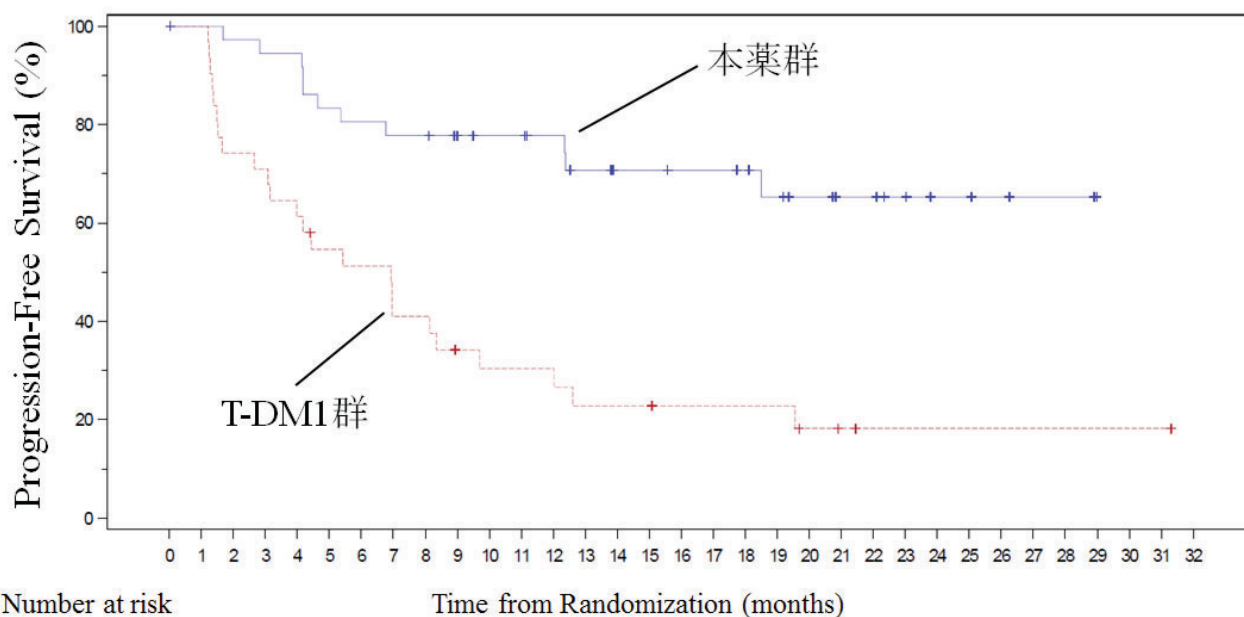


図3 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2021 年 5 月 21 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- U302 試験において、主要評価項目とされた PFS について、T-DM1 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- U302 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、T-DM1 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- U302 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

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

機構は、以下に示す検討の結果、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者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 8 月 21 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照) 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・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

切な対応がなされるのであれば、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、U302試験において認められた安全性情報を基に、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。

U302試験における安全性の概要は、表5のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 257例	T-DM1群 261例
全有害事象	256 (99.6)	249 (95.4)
Grade 3以上の有害事象	134 (52.1)	126 (48.3)
死亡に至った有害事象	5 (1.9)	5 (1.9)
重篤な有害事象	49 (19.1)	47 (18.0)
投与中止に至った有害事象	35 (13.6)	19 (7.3)
休薬に至った有害事象	113 (44.0)	61 (23.4)
減量に至った有害事象	55 (21.4)	33 (12.6)

U302試験において、T-DM1群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、悪心(本薬群:195例(75.9%)、T-DM1群:79例(30.3%)、以下、同順)、嘔吐(126例(49.0%)、26例(10.0%))、脱毛症(95例(37.0%)、8例(3.1%))、便秘(88例(34.2%)、51例(19.5%))、貧血(83例(32.3%)、44例(16.9%))、食欲減退(75例(29.2%)、44例(16.9%))、好中球数減少(75例(29.2%)、25例(9.6%))、下痢(75例(29.2%)、18例(6.9%))、疲労(74例(28.8%)、52例(19.9%))、白血球数減少(58例(22.6%)、14例(5.4%))、頭痛(54例(21.0%)、38例(14.6%))、体重減少(43例(16.7%)、16例(6.1%))、好中球減少症(41例(16.0%)、7例(2.7%))、口内炎(40例(15.6%)、10例(3.8%))、消化不良(29例(11.3%)、16例(6.1%))、倦怠感(29例(11.3%)、10例(3.8%))、腹痛(29例(11.3%)、5例(1.9%))、上腹部痛(28例(10.9%)、12例(4.6%))、白血球減少症(22例(8.6%)、8例(3.1%))及び肺臓炎(18例(7.0%)、1例(0.4%))であった。

同様に、発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少(39例(15.2%)、7例(2.7%))、悪心(17例(6.6%)、1例(0.4%))、白血球数減少(15例(5.8%)、1例(0.4%))、好中球減少症(12例(4.7%)、1例(0.4%))、疲労(9例(3.5%)、2例(0.8%))、低カリウム血症(9例(3.5%)、2例(0.8%))及び高血圧(8例(3.1%)、3例(1.1%))、発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎(13例(5.1%)、1例(0.4%))、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少(33例(12.8%)、3例(1.1%))、好中球減少症(12例(4.7%)、2例(0.8%))、白血球数減少(11例(4.3%)、0例)、血小板数減少(9例(3.5%)、2例(0.8%))、肺炎(8例(3.1%)、3例(1.1%))、悪心(8例(3.1%)、0例)及び肺臓炎(6例(2.3%)、0例)、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、悪心(16例(6.2%)、1例(0.4%))及び好中球数減少(8例(3.1%)、1例(0.4%))であった。

T-DM1群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、申請者は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（U302 試験）と既承認の 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（国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験））との間での本薬 5.4 mg/kg 投与時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。

U302 試験の本薬群及び U201 試験の本薬 5.4 mg/kg 投与例における安全性の概要は、表 6 のとおりであった⁴⁾。

	例数 (%)	
	U302 試験 257 例	U201 試験 184 例
全有害事象	256 (99.6)	183 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	134 (52.1)	94 (51.1)
死亡に至った有害事象	5 (1.9)	9 (4.9)
重篤な有害事象	49 (19.1)	36 (19.6)
投与中止に至った有害事象	35 (13.6)	15 (8.2)
休薬に至った有害事象	113 (44.0)	57 (31.0)
減量に至った有害事象	55 (21.4)	37 (20.1)

U201 試験と比較して U302 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少（U302 試験：110 例（42.8%）、U201 試験：57 例（31.0%）、以下、同順）、白血球数減少（78 例（30.4%）、36 例（19.6%））、AST 増加（66 例（25.7%）、23 例（12.5%））、ALT 増加（56 例（21.8%）、17 例（9.2%））及び体重減少（43 例（16.7%）、12 例（6.5%））であった。同様に発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は血小板数減少（19 例（7.4%）、6 例（3.3%））、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少（43 例（16.7%）、25 例（13.6%））、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は悪心（16 例（6.2%）、5 例（2.7%））であった。U201 試験と比較して U302 試験で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁾ 以下の有害事象については、それぞれ該当する事象を集計した。

- ILD：MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」、並びに MedDRA PT の「急性呼吸窮迫症候群」、「アレルギー性好酸球増加症」、「肉芽腫性肺臓炎」、「器質性肺炎」、「肺サルコイドーシス」、「拘束性肺疾患」、「リウマチ肺」、「サルコイドーシス」、「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」に該当する事象のうち、ILD 独立判定委員会が治験薬と関連のある ILD と判定された事象。
- 左室機能不全：MedDRA PT の「急性左室不全」、「急性右室不全」、「心不全」、「急性心不全」、「慢性心不全」、「うっ血性心不全」、「慢性左室不全」、「慢性右室不全」、「駆出率減少」、「左室不全」、「右室不全」、「心室不全」及び「左室機能不全」に該当する事象。
- 腹痛：MedDRA PT の「腹部不快感」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」及び「消化器痛」に該当する事象。
- 貧血：MedDRA PT の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」及び「赤血球数減少」に該当する事象。
- 疲労：MedDRA PT の「疲労」、「無力症」及び「倦怠感」に該当する事象。
- 頭痛：MedDRA PT の「頭痛」、「片頭痛」及び「副鼻腔炎に伴う頭痛」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。
- 発疹：MedDRA PT の「発疹」、「膿疱性皮疹」及び「斑状丘疹状皮疹」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。
- 上気道感染：MedDRA PT の「上気道感染」、「インフルエンザ」及び「インフルエンザ様疾患」に該当する事象。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U302 試験において、T-DM1 群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象等が認められたものの、ほとんどが本薬において既知の有害事象であった。また、白血球数減少、AST 増加等について、既承認の効能・効果と比較して U302 試験の対象患者で発現率が高い傾向が認められたものの、既承認の効能・効果と U302 試験の対象患者との間で重篤な有害事象等の発現率に差異はないことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・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るのであれば、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、U302 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

U302 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 7 のとおりであった⁴⁾。

	例数 (%)	
	日本人患者 36 例	外国人患者 221 例
全有害事象	36 (100)	220 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	18 (50.0)	116 (52.5)
死亡に至った有害事象	0	5 (2.3)
重篤な有害事象	5 (13.9)	44 (19.9)
投与中止に至った有害事象	8 (22.2)	27 (12.2)
休薬に至った有害事象	20 (55.6)	93 (42.1)
減量に至った有害事象	9 (25.0)	46 (20.8)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（日本人患者：21 例（58.3%）、外国人患者：105 例（47.5%）、以下、同順）、便秘（18 例（50.0%）、70 例（31.7%））、下痢（14 例（38.9%）、61 例（27.6%））、ILD（8 例（22.2%）⁵⁾、19 例（8.6%））、筋肉痛（7 例（19.4%）、16 例（7.2%））、上咽頭炎（6 例（16.7%）、3 例（1.4%））、湿疹（5 例（13.9%）、2 例（0.9%））及び肝機能異常（5 例（13.9%）、1 例（0.5%））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（10 例（27.8%）、39 例（17.6%））及び白血球数減少（5 例（13.9%）、12 例（5.4%））、発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は ILD（6 例（16.7%）、15 例（6.8%））、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少（10 例（27.8%）、33 例（14.9%））、白血球数減少（4 例（11.1%）、9 例（4.1%））及び疲労（4 例（11.1%）、7 例（3.2%））、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は好中球数減少（3 例（8.3%）、6 例（2.7%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な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。

⁵⁾ 日本人集団で報告された ILD はいずれも Grade 1 又は 2 であり、重篤な ILD は認められなかった。

U302 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は、本薬において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、乳癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	<ul style="list-style-type: none"> • 「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。 • トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、乳癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	<ul style="list-style-type: none"> • 「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。 • トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬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、本薬の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2022 年版）
 - トラスツズマブ及びペルツズマブを含む化学療法後に増悪した HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬投与は強く推奨される。
- NCCN ガイドライン（v.4.2022）
 - ペルツズマブ、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬投与は強く推奨される。また、術前又は術後薬物療法完了から 6 カ月以内（ペルツズマブを含む場合は 12 カ月以内）に疾患進行が認められた患者では、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として本薬は治療選択肢となり得る。
- ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 2022; JCO2200519）
 - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療として、本薬投与は強く推奨される。

- ESMO Clinical Practice Guideline (Ann Oncol 2021; 32:1475-95)
 - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療として、本薬は新たな標準的治療と考えられる。

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。

U302 試験の結果、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、当該患者に対する他の治療より優先して選択される治療法として本薬は位置付けられると考える。

また、効能・効果については、上記の位置付けを考慮し、本薬の投与対象が HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌であることを明確にする必要があるものの、下記の理由から既承認の効能・効果に設定されている「化学療法歴のある」及び「標準的な治療が困難な場合に限る」との記載を削除することとした。なお、「標準的な治療が困難な場合に限る」を削除することに伴い、効能・効果に関連する注意の項に設定されていた本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する旨も削除する。

- U302 試験の対象患者にはトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による術前又は術後薬物療法終了後 6 カ月以内に疾患進行が認められた患者 (本薬群 19 例、T-DM1 群 26 例) が含まれ、当該患者における T-DM1 群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.18 [0.06, 0.54] であり、本薬の有効性が期待できる結果であった。当該患者では手術不能又は再発乳癌となった段階では化学療法が行われていないことから、効能・効果における「化学療法歴のある」との記載は削除する。
- U302 試験において既存の標準的治療である T-DM1 に対する本薬の優越性が検証され、U302 試験の対象患者に対して本薬は他の治療よりも優先されると考えることから、「標準的な治療が困難な場合に限る」との記載を削除する。

さらに、U302 試験において T-DM1 の治療歴がない患者に対する本薬の有効性が示されたことから、効能・効果に関連する注意の項の治療歴に関する注意喚起について、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していないと変更して設定する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 「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、適応患者の選択を行うこと。
- トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する上記の申請者の説明は理解可能である。

一方、効能・効果については、U302 試験の対象患者はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した患者であり、化学療法歴のない患者に対する本薬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、本薬の投与対象が化学療法歴のある患者である旨については

引き続き効能・効果において明確にする必要がある。なお、周術期治療と再発後の一次治療が類似している乳癌において、周術期治療終了後一定期間内に再発した場合には、周術期治療の内容や再発までの期間を考慮して再発後の一次治療が選択されている状況であることから（国内診療ガイドライン（2022年版））、周術期治療を含むがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば本薬の投与対象を適切に選択可能と考える。また、「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、適応患者の選択を行う旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はない。

以上より、乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を設定した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」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）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、乳癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の内容から変更はなかった。しかしながら、本一変申請後に申請者より、用法・用量に関連する注意の項に設定されている副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安のうち、ILD に関する内容を変更する旨が説明された。

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

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない（既承認の内容と同一）。
- 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（ILDに関する変更内容は7.R.5.1参照）。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の用法・用量と同一の用法・用量が設定された U302 試験において、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬の乳癌に係る用法・用量を既承認の用法・用量である「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。」から変更する必要はないと考える。

また、初回承認時に設定された用量調節基準において Grade 1 を含め ILD が認められた場合は本薬投与を中止することとされており、現時点でも ILD 発現後は原則として本薬の投与を中止することが妥当

であると考えている。しかしながら、下記の点を考慮し、Grade 1 の ILD が認められた患者において、本薬を 1 段階減量した上で再投与すること、また再投与後に Grade 1 の ILD が再発した場合にさらに 1 段階減量した上で再々投与することは可能と考える。

- Grade 1 の ILD 発現時の用量調節基準について、U302 試験を含む乳癌患者及び胃癌患者を対象とした本薬の臨床試験⁶⁾では、本薬を休薬した上で、完全に回復した場合は再開可能と規定していたこと。
- 以下の点を考慮すると、Grade 1 の ILD 発現後に完全回復した患者の一部においては、本薬を再開することのベネフィットがリスクを上回ると考えること。
 - U302 試験を含む臨床試験において 5.4 mg/kg 以上の用法・用量で本薬が投与され、ILD 独立判定委員会により本薬と関連ありと判定された Grade 1⁷⁾ の ILD が認められた患者 99 例のうち、20 例⁸⁾ で ILD の回復後に本薬投与が再開された結果、ILD の再発が認められた患者は 7/20 例 (35.0% : 再発時の ILD の重症度は Grade 1 6 例⁹⁾、Grade 3 1 例) であり、Grade 3 の 1 例の転帰は回復であったこと。また、ILD の再発が認められた 7 例のうち、ILD 回復後に本薬投与が再開された 2 例において、その後 Grade 1 の ILD がそれぞれ 1 回及び 2 回認められたが、いずれの転帰も回復であったこと。
 - Grade 1 の ILD 発現後に本薬を再開した 20 例のうち、同一用量で再開した患者及び 1 段階減量して再開した患者における ILD の再発率は、それぞれ 42.9% (6/14 例) 及び 16.7% (1/6 例) であったこと。
 - Grade 1 の ILD 発現後に本薬を再開した 20 例における本薬再開後の投与継続期間の中央値 (最小値、最大値) (日) は 105 (21, 668) と一定期間治療継続可能であり¹⁰⁾、20 例中 12 例 (60.0%) において本薬再開後の最良総合効果が CR 又は PR であったこと。
- U302 試験では、Grade 1 の ILD 発現時の用量調節基準として、発現日から 28 日以内に ILD が回復した場合は同一用量、発現日から 28 日を過ぎて ILD が回復した場合は 1 段階減量して再開する旨を規定していたが、上記の ILD 発現後に本薬を再開した 20 例における再開時用量別の ILD の再発率 (同一用量で再開した患者は 42.9% (6/14 例)、減量して再開した患者は 16.7% (1/6 例)) 及び ILD 発現状況の国内外差を考慮し、回復までの期間にかかわらず 1 段階減量して再開することが適切と考えること。

以上より、Grade 1 の ILD 発現時の用量調節基準について、初回承認時に設定された内容を下記のように変更する。なお、Grade 2~4 の ILD 発現時及び ILD 以外の事象発現時の用量調節基準については、既承認時に設定された内容から変更しない。

⁶⁾ 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) 並びに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)

⁷⁾ 治験責任医師により評価された重症度 (Grade)。なお、U302 試験では、Grade 1 の ILD が認められた場合に副腎皮質ステロイドの投与を考慮する旨が規定されており、Grade 1 の ILD が認められた 99 例中 46 例 (46.5%) において副腎皮質ステロイドが投与された。

⁸⁾ 内訳は、人種 : 日本人及び外国人各 10 例、がん種 : 乳癌 13 例、肺癌 5 例及び胃癌 2 例、本薬の初回開始用量 : 5.4 mg/kg 12 例及び 6.4 mg/kg 8 例であり、ILD の発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 184 (42, 638)、ILD の持続期間の中央値 (最小値、最大値) (日) は 26 [3, 40]、副腎皮質ステロイド投与例は 15/20 例 (75.0%) であった。

⁹⁾ 再発した Grade 1 の ILD に対して副腎皮質ステロイド投与が行われた患者は 4/6 例 (66.7%) であった。

¹⁰⁾ 6 例は 6 カ月以上、うち 2 例は 1 年以上、本薬投与が継続された。

- 投与を中止する。ただし、回復し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ、1用量レベル減量し、投与を再開することができる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項のうち、ILD 以外の内容について、上記の申請者の説明を了承した。ILD 発現時の用量調節基準については、本薬の初回承認時には Grade 1 の ILD 回復後の再開例が 3 例と極めて限られていたこと等を考慮して、臨床試験より保守的な設定としたことも考慮すると、1 回目の本薬再投与に関する上記の申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。ただし、U302 試験では ILD 発現時には完全に回復した場合のみ再開可能な設定とされていたことから、再開可能な ILD の状態は用量調節基準においても明記する必要があると考える。また、本薬再投与後に再度 Grade 1 の ILD が発現し、当該 ILD の回復後に本薬の再々投与が行われた患者は 2 例のみと極めて限られていたことを考慮すると、2 回の Grade 1 の ILD が発現及び回復後に本薬投与を再開することの適切性は不明であることから、本薬投与を再開した後に Grade 1 の ILD が再び発現した場合は本薬投与を中止することが適切であると考え。以上より、ILD 発現時の用量調節基準については下表のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準 (ILD に関する内容を抜粋)

副作用	程度 ^注	処置
ILD	Grade 1 の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1 用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合、投与を中止する。
	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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、現時点では、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬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。

- U302 試験の本薬群において、既承認の効能・効果と比較して、発現率が高い有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等の発現率に差異はないこと等から、既承認の効能・効果と U302 試験の対象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ないと考えること (7.R.3.1 参照)。
- U302 試験において、ILD の発現率は外国人集団と比較して日本人集団で高かったものの、既承認時と同様の傾向であり、日本人患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかったと考えること (7.R.3.2 参照)。
- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査¹¹⁾において、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹¹⁾ ①化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌及び②がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査が実施されている。2022 年 3 月時点における登録例数は、それぞれ①1,731 例及び②1,076 例である。

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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (U302 試験)

有害事象は、本薬群で 256/257 例 (99.6%)、T-DM1 群で 249/261 例 (95.4%) 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 252/257 例 (98.1%)、T-DM1 群で 226/261 例 (86.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 257 例		T-DM1 群 261 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	256 (99.6)	134 (52.1)	249 (95.4)	126 (48.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	83 (32.3)	19 (7.4)	44 (16.9)	15 (5.7)
好中球減少症	41 (16.0)	12 (4.7)	7 (2.7)	1 (0.4)
胃腸障害				
悪心	195 (75.9)	17 (6.6)	79 (30.3)	1 (0.4)
嘔吐	126 (49.0)	4 (1.6)	26 (10.0)	2 (0.8)
便秘	88 (34.2)	0	51 (19.5)	0
下痢	75 (29.2)	3 (1.2)	18 (6.9)	1 (0.4)
口内炎	40 (15.6)	2 (0.8)	10 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	74 (28.8)	9 (3.5)	52 (19.9)	2 (0.8)
臨床検査				
好中球数減少	75 (29.2)	39 (15.2)	25 (9.6)	7 (2.7)
AST 増加	66 (25.7)	2 (0.8)	105 (40.2)	13 (5.0)
白血球数減少	58 (22.6)	15 (5.8)	14 (5.4)	1 (0.4)
ALT 増加	56 (21.8)	4 (1.6)	77 (29.5)	12 (4.6)
血小板数減少	54 (21.0)	17 (6.6)	112 (42.9)	52 (19.9)
体重減少	43 (16.7)	3 (1.2)	16 (6.1)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	75 (29.2)	4 (1.6)	44 (16.9)	1 (0.4)
神経系障害				
頭痛	54 (21.0)	1 (0.4)	38 (14.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	29 (11.3)	0	42 (16.1)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	95 (37.0)	1 (0.4)	8 (3.1)	0

重篤な有害事象は本薬群で 49/257 例 (19.1%)、T-DM1 群で 47/261 例 (18.0%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で ILD 及び嘔吐各 5 例 (1.9%)、肺炎及び発熱各 4 例 (1.6%)、尿路感染及び疾患進行各 3 例 (1.2%)、T-DM1 群で肺炎 5 例 (1.9%)、貧血及び血小板数減少各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の ILD 及び嘔吐各 5 例、肺炎 2 例、発熱及び尿路感染各 1 例、T-DM1 群の血小板数減少 3 例、貧血 2 例、肺炎 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 35/257 例 (13.6%)、T-DM1 群で 19/261 例 (7.3%) に認められた。各群で 1%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 13 例 (5.1%)、ILD 7 例 (2.7%)、肺炎 3 例 (1.2%)、T-DM1 群で血小板数減少 4 例 (1.5%)、血小板減

少症 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 13 例、ILD7 例、肺炎 3 例、T-DM1 群の血小板数減少 4 例、血小板減少症 3 例は、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 5.3.5.1-1) 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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する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、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4年10月4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3年12月14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

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、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(U302試験)において、主要評価項目とされたPFSについて、T-DM1群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬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、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者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・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るのであれば、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬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.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、乳癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下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>

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する注意>

- トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、乳癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下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>

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。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、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
通常投与量	5.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg
中止	3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準（ILD に関する内容を抜粋。ILD 以外の副作用については変更なし）

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1 用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合、投与を中止する。
	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 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。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準については、下記のように記載整備した上で、指示のとおり設定する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準（ILD に関する内容を抜粋。ILD 以外の副作用については変更なし）

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1 用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

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

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、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬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、通常の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。

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 9 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 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 10 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"> • HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • 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使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（U201 試験パート 2a、U301 試験及び U302 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • <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：今後変更する効能・効果に対して実施予定の活動

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、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・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。また、本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象（令和元年 12 月 2 日付け薬生薬審発 1202 第 2 号）であり、本一変申請において、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした検証的な臨床試験成績が提出され、本品目の有効性及び安全性について、医療現場に情報提供されることから、令和 2 年 3 月 25 日の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）に係る製造販売承認時に付された以下の承認条件について対応されたものと判断する。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。

[化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）に係る製造販売承認時に付された承認条件]

- 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。

[効能・効果]（取消線部削除）

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]（取消線部削除）

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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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、取消線部削除)

~~＜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）＞
- ~~12. トラスツズマブ（遺伝子組換え） ~~及びタキサン系抗悪性腫瘍剤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。~~
 23. 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＞
 3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
 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
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。

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	Grade 1 の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
左室駆出率 (LVEF) 低下	40% ≤ LVEF ≤ 45% ベースラインからの絶対値の低下 < 10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
	ベースラインからの絶対値の低下 ≥ 10%かつ ≤ 20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下 < 10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF < 40% 又は ベースラインからの絶対値の低下 > 20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度 LVEF < 40% 又は ベースラインからの絶対値の低下 > 20% が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全		投与を中止する。
QT 間隔延長	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%減速する。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を 50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.04.03 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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO ガイドライン	Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline Update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CR	complete response	完全奏効
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ESMO Clinical Practice Guideline	European Society of Medical Oncology Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
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	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
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
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)
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

略語	英語	日本語
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
U201 試験		DS8201-A-U201 試験
U302 試験		DS8201-A-U302 試験
U303 試験		DS8201-A-U303 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ペルツズマブ		ペルツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)