

## 審議結果報告書

令和5年8月9日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エンハーツ点滴静注用100mg  
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）  
[申請者名] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年12月13日

### [審議結果]

令和5年7月31日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [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。

## 審査報告書

令和5年7月6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4年12月13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] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 548 号、令和4年9月21日付け薬生薬審発 0921 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 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患について、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

化学療法歴のある *HER2* 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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・再発の胃癌

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年3月27日付けで変更)

[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、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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 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、二重線部は本承認申請後の令和5年3月27日付けで変更）

[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5年5月25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4年12月13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 <u>がん化学療法後に増悪した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</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・再発の胃癌 (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、がん化学療法後に増悪した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</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・再発の胃癌〉</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。 (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 .....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
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 .....	7

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 .....	7
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 .....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	29

[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 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である 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、①2020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）」、②2020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」、本申請後の③2023年3月に「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。また、2022年11月に、上記①の効能・効果が「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の臨床開発として、申請者により、2018年5月から化学療法歴のある HER2 過剰発現又は HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (U204 試験) が実施された。その後、申請者により、2021年3月から化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (U206 試験) が実施された。

米国及びEUでは、U204試験及びU206試験を主要な臨床試験として、それぞれ2022年2月及び2022年11月に承認申請が行われ、米国では2022年8月に「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認され、EUでは審査中である。なお、2023年4月時点において、本薬は化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて、2カ国で承認されている。

本邦においては、U204 試験及び U206 試験への患者の組入れがそれぞれ 2018 年 5 月及び 2021 年 3 月から開始された。

今般、U204試験及びU206試験を主要な試験成績として、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2022年9月に「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：(R4 薬) 第 548 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

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 野生型及び変異型 HER2 の内在化に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

野生型及び 15 種類の変異型 HER2<sup>1)</sup> をそれぞれ発現させたヒト NSCLC 由来 NCI-H322 細胞株に対して本薬を処理し、フローサイトメトリー法により測定することで細胞内に移行 (内在化) した本薬の量が検討された。その結果、本薬処理 3 時間後に内在化した本薬の割合は、表 1 のとおりであった。

表 1 本薬処理 3 時間後に内在化した本薬の割合

HER2	内在化した本薬の割合 (%) *1	HER2	内在化した本薬の割合 (%) *1
野生型	23.2±1.8	D769Y	37.6±1.1*3
S310F	31.8±1.2*2	A775_G776insYVMA	69.2±1.1*3
V659E	55.5±0.9*3	G776delinsVC	63.3±0.7*3
G660D	33.6±1.2*2	G776_V777insVGC	45.1±1.1*3
R678Q	28.8±1.0*2	V777_G778insGSP	38.5±1.8*3
V697L	31.0±1.8	V777L	26.9±2.5
L755S	53.6±1.9*4	V842I	30.8±1.3*2
L755P	71.3±0.8*3	T862A	27.6±2.1

平均値±標準誤差、n=3、\*1:  $\{1 - (\text{本薬処理 3 時間後の MFI}) / (\text{本薬処理直後の MFI})\} \times 100$ 、\*2: 野生型 HER2 に対して  $p < 0.05$  (対応のある t 検定)、\*3: 野生型 HER2 に対して  $p < 0.01$  (対応のある t 検定)、\*4: 野生型 HER2 に対して  $p < 0.001$  (対応のある t 検定)

##### 3.1.2 NSCLC 由来細胞株等に対する増殖抑制作用

###### 3.1.2.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

変異型 HER2 (A775\_G776insYVMA)<sup>1)</sup> を発現する NSCLC 患者由来 [ ] 腫瘍組織片を皮下移植した NOD/SCID マウス (6 例/群) を用いて、本薬、T-DM1 単独及び T-DM1/neratinib の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍組織片の移植後 7 日目を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0 日目から第 35 日目まで本薬 10 mg/kg が Q3W で静脈内投与、T-DM1 15 mg/kg が QW で静脈内投与又は T-DM1 の併用投与下において neratinib 20 mg/kg が週 5 回経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 66 日目において、T-DM1/neratinib 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p \leq 0.0001$ 、二元配置分散分析)。

変異型 HER2 (G776delinsVC)<sup>1)</sup> を発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H1781 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 145~150 mm<sup>3</sup> に達した日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0 日目に本薬 1、3 又は 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群の TGI<sup>2)</sup> (%) は、それぞれ 96.7、97.3 及び 99.1 であった。また、対照 (9%スクロース含有 25 mmol/L ヒスチジン緩衝液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

<sup>1)</sup> S310F : 310 番目のセリンがフェニルアラニンに置換、V659E : 659 番目のバリンがグルタミン酸に置換、G660D : 660 番目のグリシンがアスパラギン酸に置換、R678Q : 678 番目のアルギニンがグルタミンに置換、V697L : 697 番目のバリンがロイシンに置換、L755S : 755 番目のロイシンがセリンに置換、L755P : 755 番目のロイシンがプロリンに置換、D769Y : 769 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換、A775\_G776insYVMA : 775 番目のアラニンと 776 番目のグリシンとの間にチロシン、バリン、メチオニン及びアラニンが挿入、G776delinsVC : 776 番目のグリシンがバリン及びシステインに置換、G776\_V777insVGC : 776 番目のグリシンと 777 番目のバリンとの間にバリン、グリシン及びシステインが挿入、V777\_G778insGSP : 777 番目のバリンと 778 番目のグリシンとの間にグリシン、セリン及びプロリンが挿入、V777L : 777 番目のバリンがロイシンに置換、V842I : 842 番目のバリンがイソロイシンに置換、T862A : 862 番目のトレオニンがアラニンに置換

<sup>2)</sup> TGI (%) =  $\{1 - (\text{本薬群の腫瘍体積量の平均値}) / (\text{対照群の腫瘍体積量の平均値})\} \times 100$



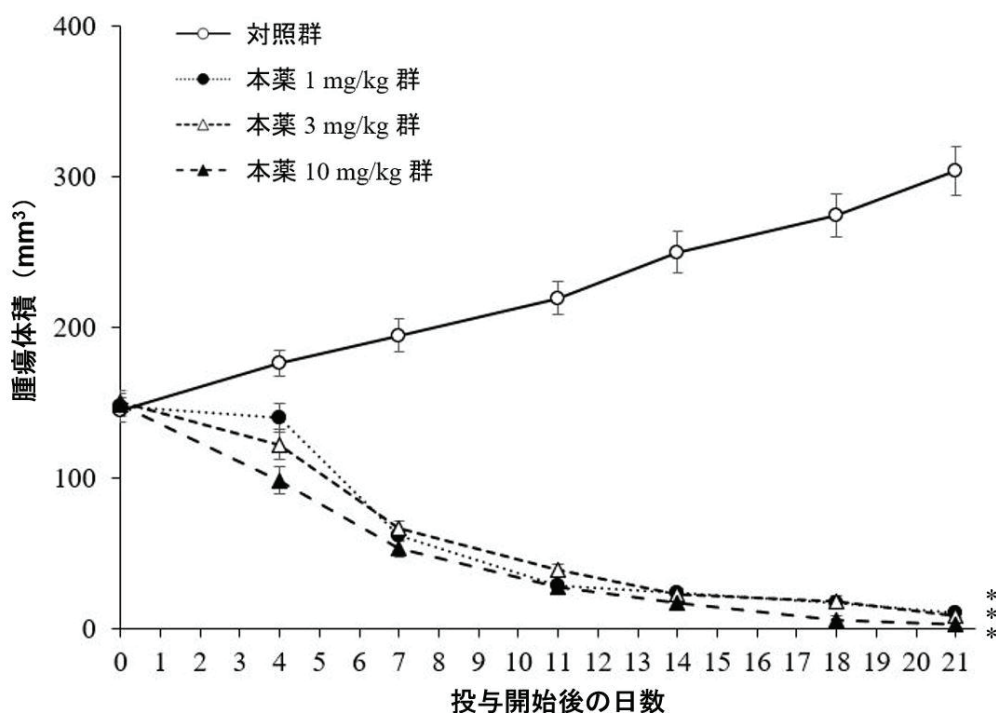


図1 NCI-H1781 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=6、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して p<0.0001 (Dunnett 検定)

野生型又は 15 種類の変異型 HER2<sup>1)</sup> をそれぞれ発現させた NCI-H322 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各種 HER2 を発現させた NCI-H322 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて一定の腫瘍体積<sup>3)</sup> に達した日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0 日目に本薬 1、3 又は 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群の TGI<sup>2) 4)</sup> は、表 2 のとおりであった。

表 2 各種 HER2 を発現させた NCI-H322 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

HER2	TGI (%)			HER2	TGI (%)		
	本薬 1 mg/kg	本薬 3 mg/kg	本薬 10 mg/kg		本薬 1 mg/kg	本薬 3 mg/kg	本薬 10 mg/kg
野生型	13.9	34.3	78.5*	D769Y	9.0	7.4	83.1*
S310F	19.0	53.4*	85.8*	A775_G776insYVMA	29.7	69.4*	74.9*
V659E	-4.2	30.9	89.9*	G776delinsVC	43.6*	76.4*	97.3*
G660D	15.6	70.7*	91.4*	G776_V777insVGC	0.8	36.2	78.4*
R678Q	37.0	40.5	81.3*	V777_G778insGSP	45.0	85.6*	98.0*
V697L	34.3	55.3	82.6*	V777L	10.6	38.5	86.2*
L755S	15.5	43.6	92.4*	V842I	40.8	71.3	95.4*
L755P	18.0	23.5	72.3*	T862A	-16.5	19.3	82.3*

\*：対照 (9%スクロース含有 25 mmol/L ヒスチジン緩衝液) 群に対して p<0.0001 (Dunnett 検定)

3) 野生型：139.5~144.7 mm<sup>3</sup>、S310F：149.3~155.2 mm<sup>3</sup>、V659E：157.0~159.7 mm<sup>3</sup>、G660D：135.4~138.0 mm<sup>3</sup>、R678Q：138.0~152.5 mm<sup>3</sup>、V697L：140.5~146.0 mm<sup>3</sup>、L755S：153.7~155.2 mm<sup>3</sup>、L755P：137.5~139.8 mm<sup>3</sup>、D769Y：160.7~164.6 mm<sup>3</sup>、A775\_G776insYVMA：130.3~132.7 mm<sup>3</sup>、G776delinsVC：181.0~185.6 mm<sup>3</sup>、G776\_V777insVGC：137.3~142.2 mm<sup>3</sup>、V777\_G778insGSP：156.0~158.4 mm<sup>3</sup>、V777L：153.8~161.9 mm<sup>3</sup>、V842I：144.1~147.6 mm<sup>3</sup>、T862A：149.0~153.4 mm<sup>3</sup>

4) 第 21 日目、又はいずれかのマウスがそれ以前に安楽殺となった場合、すべてのマウスのデータが得られている最終測定日における腫瘍体積に基づき算出された。



## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

86 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する、MAAA-1181a の阻害作用が、放射線標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、MAAA-1181a 10 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等はなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

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

### 3.R.1 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC に対する有効性について

申請者は、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC 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。

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC では、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異 (A775\_G776insYVMA 等) や点変異により HER2 シグナル伝達経路が恒常的に活性化し、腫瘍増殖が亢進している (Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 14476-81 等)。また、下記の点等から、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されている。

- ドキシサイクリン投与時にエクソン 20 挿入変異を有する HER2 遺伝子の発現が誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、ドキシサイクリン投与 2 週間後までに肺癌の形成が認められたこと等から、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は NSCLC の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 474-9)。

上記の点に加えて、下記の点等を考慮すると、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 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、腫瘍増殖抑制作用を示すこと (「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)。
- 上記の本薬の細胞内への取込みは、変異型 HER2 においても認められたこと (3.1.1 参照)。
- 本薬は、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類にかかわらず、各種 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2.1 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、エクソン 20 挿入変異を有する HER2 とその他の遺伝子変異を有する HER2 との間で、NSCLC の増殖への寄与の差異については、現時点では不明な点が残されている。HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類と本薬の有効性との関連等については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 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。

#### 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、U206 試験等の成績に基づく、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本薬の曝露量と有効性との関連については、本薬の曝露量と奏効率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<sup>5)</sup>については、本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade の ILD 等の発現率が増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 3 に示す国際共同第 II 相試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第 I 相試験 1 試験、非介入試験 1 試験が提出された。なお、参考資料として提出された試験のうち国際共同第 I 相試験である J101 試験については、本薬の初回承認時に提出され、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）。

<sup>5)</sup> 本薬又は MAAA-1181a の曝露量と本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、Grade 2 以上の左室駆出率低下、Grade 3 以上の貧血並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球数減少、血小板数減少及び ILD の発現率との関連について検討された。

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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	U204	II	<コホート1及び1a> 化学療法歴のある HER2 過剰発現 <sup>*1</sup> が認められた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 <コホート2> 化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<コホート1> 49 <コホート1a> 41 <コホート2> 91	<コホート1及び2> 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <コホート1a> 本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		U206	II	化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	①102 ②50	①本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	001	非介入	HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者	177 <sup>*2</sup>	主治医により選択された治療	有効性

\*1: IHC 法 2+又は3+、\*2: うち二次治療の成績が得られている患者は 140 例

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、U204 試験及び U206 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 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.2: U204 試験<2018年5月～実施中 [データカットオフ日: 2021年5月3日]>)

HER2過剰発現<sup>6)</sup> が認められた (コホート1及びコホート1a)<sup>7)</sup> 又はHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性<sup>8)</sup> (コホート2) の化学療法歴のある<sup>9)</sup> 切除不能な進行・再発のNSCLC患者 (目標症例数は、コホート1: 40例、コホート1a: 40例、コホート2: 90例) 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非盲検非対照試験が、本邦を含む5カ国、20施設で実施された。

用法・用量は、本薬 6.4 mg/kg (コホート1及び2) 又は 5.4 mg/kg (コホート1a) 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継続することとされた。

本試験に登録された 181 例全例 (コホート1: 49 例、コホート1a: 41 例、コホート2: 91 例) に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は、コホート1: 12 例、コホート1a: 3 例、コホート2: 23 例)。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果は表4のとおりであった (2021年5月3日データカットオフ)。

<sup>6)</sup> IHC 法 2+又は3+

<sup>7)</sup> HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の患者は除外された。

<sup>8)</sup> 腫瘍組織を用いた検査により、Y772\_A775dup、G776delinsLC、G776delinsVC、G776\_V777insL、V777\_G778insCG、V777\_S779dup、G778dup、G778\_S779insLPS、G778\_P780dup、T733I、L755M、L755P、L755S、L755W、D769H、D769N、D769Y、G776C、G776S、G776V、V777L、V777M、S310F、S310Y、S310P 又は R678Q に該当する変異を有すると判定された患者。

<sup>9)</sup> 標準的治療後に増悪した、標準的治療に不応又は実施可能な標準的治療のない患者が対象とされた。

表 4 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、ICR 判定、2021 年 5 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	HER2 過剰発現		HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性
	コホート 1 本薬 6.4 mg/kg 投与 49 例	コホート 1a 本薬 5.4 mg/kg 投与 41 例	コホート 2 本薬 6.4 mg/kg 投与 91 例
CR	0	2 (4.9)	1 (1.1)
PR	13 (26.5)	10 (24.4)	49 (53.8)
SD	21 (42.9)	20 (48.8)	34 (37.4)
PD	11 (22.4)	4 (9.8)	3 (3.3)
NE	4 (8.2)	5 (12.2)	4 (4.4)
奏効 (CR+PR)	13	12	50
(奏効率 [95%CI*] (%))	(26.5 [15.0, 41.1])	(29.3 [16.1, 45.5])	(54.9 [44.2, 65.4])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、本薬 5.4 mg/kg 投与集団で 5/41 例 (12.2%)、本薬 6.4 mg/kg 投与集団で 22/140 例 (15.7%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬 6.4 mg/kg 投与集団の 2/35 例)。疾患進行による死亡 15 例 (本薬 5.4 mg/kg 投与集団 3 例、本薬 6.4 mg/kg 投与集団 12 例) を除く患者の死因は、本薬 5.4 mg/kg 投与集団でその他 (癌の合併症) 及び不明各 1 例、本薬 6.4 mg/kg 投与集団で水頭症、呼吸不全、気管支痙攣、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、腸管穿孔、肺臓炎、痙攣発作、呼吸困難、急性肺水腫及び不明各 1 例であった (日本人患者における死亡例の死因はいずれも疾患進行であった)。このうち、肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1 : U206 試験<2021 年 3 月~実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 3 月 24 日] >)

化学療法歴<sup>10)</sup>のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性<sup>11)</sup>の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 150 例 (5.4 mg/kg 群 : 100 例、6.4 mg/kg 群 : 50 例) )<sup>12)</sup> を対象に本薬 5.4 mg/kg 投与及び本薬 6.4 mg/kg 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 10 の国又は地域、47 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで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 152 例 (5.4 mg/kg 群 : 102 例、6.4 mg/kg 群 : 50 例) 全例が FAS として有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は、5.4 mg/kg 群 : 38 例、6.4 mg/kg 群 : 15 例)。また、FAS のうち、本薬が投与されなかった 5.4 mg/kg 群の 1 例を除く 151 例 (5.4 mg/kg 群 : 101 例、6.4 mg/kg 群 : 50 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 5.4 mg/kg 群 : 37 例、6.4 mg/kg 群 : 15 例)。なお、中間解析においては、上記の解析対象集団に加えて、データカットオフ日時点で割付け

<sup>10)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者が対象とされた。

<sup>11)</sup> 腫瘍組織を用いた検査において判定された。なお、対象とされた遺伝子変異の種類については、7.R.4.2 参照。

<sup>12)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (Lancet 2014; 384: 665-73) におけるドセタキセルとラムシルマブとの併用投与の奏効率の 95%CI の上限である 26.4% を閾値とし、5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の期待値をそれぞれ 40%及び 45%と仮定した場合に、各群の奏効率の 95%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が 80%以上となるように設定された。

から 4.5 カ月以上経過した患者集団<sup>13)</sup> (Pre-specified Early Cohort) について有効性及び安全性の解析を行うこととされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 26.4%<sup>12)</sup> と設定された。また、主要解析に加えて、有効性及び安全性について記述的に評価することを目的とした 2 回の中間解析及び最終解析が計画され、各解析の実施時点は以下のように設定された。

- 1 回目の中間解析：本薬の投与を受けた患者 102 例が割付けから 4.5 カ月以上経過した時点
- 2 回目の中間解析：1 回目の中間解析から約 102 例経過した時点（ただし、主要解析の 102 例以内となると推測された場合には実施しない）
- 主要解析：最後の患者の割付けから 9 カ月経過した時点
- 最終解析：すべての患者が治験を終了した時点

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の 1 回目の中間解析における結果は表 5 及び表 6 のとおりであった（2022 年 3 月 24 日データカットオフ）<sup>14)</sup>。

表 5 最良総合効果及び奏効率の 1 回目の中間解析結果  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、FAS、2022 年 3 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	5.4 mg/kg 群 102 例	6.4 mg/kg 群 50 例
CR	1 (1.0)	1 (2.0)
PR	34 (33.3)	14 (28.0)
SD	54 (52.9)	27 (54.0)
PD	4 (3.9)	2 (4.0)
NE	9 (8.8)	6 (12.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	35 (34.3 [25.2, 44.4] )	15 (30.0 [17.9, 44.6] )

\* : Clopper-Pearson 法

表 6 最良総合効果及び奏効率の 1 回目の中間解析結果  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、Pre-specified Early Cohort、2022 年 3 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	5.4 mg/kg 群 52 例	6.4 mg/kg 群 28 例
CR	1 (1.9)	1 (3.6)
PR	27 (51.9)	11 (39.3)
SD	19 (36.5)	14 (50.0)
PD	2 (3.8)	1 (3.6)
NE	3 (5.8)	1 (3.6)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	28 (53.8 [39.5, 67.8] )	12 (42.9 [24.5, 62.8] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について<sup>15)</sup>、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、5.4 mg/kg 群で 5/101 例 (5.0%)、6.4 mg/kg 群で 3/50 例 (6.0%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は 5.4 mg/kg 群の 2 例）。

<sup>13)</sup> 有効性の解析対象は 80 例（5.4 mg/kg 群 52 例、6.4 mg/kg 群 28 例）、安全性の解析対象は 79 例（5.4 mg/kg 群 51 例、6.4 mg/kg 群 28 例）であった。

<sup>14)</sup> 画像評価は 6 週毎と設定された。1 回目の中間解析時点において、FAS のうち、56 例（5.4 mg/kg 群：36 例、6.4 mg/kg 群：20 例）では本薬投与開始後の期間が奏効確定に最小限必要な観察期間（3 カ月）に達していなかった。

<sup>15)</sup> 1 回目の中間解析時点（2022 年 3 月 24 日データカットオフ）



疾患進行による死亡 6 例（5.4 mg/kg 群 4 例、6.4 mg/kg 群 2 例）を除く患者の死因は、5.4 mg/kg 群で肺炎 1 例、6.4 mg/kg 群で ILD 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった（日本人患者における死亡例の死因はいずれも疾患進行であった）。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 非介入試験

#### 7.2.1.1 非介入試験（CTD 5.3.5.4-2, 3 : 001 試験<2015 年 2 月～2022 年 9 月>）

2015年2月～2020年9月の間にLC-SCRUM-Japan<sup>16)</sup>に登録された、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性<sup>17)</sup> の切除不能な進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：なし）を対象として、主治医により選択された治療の有効性を検討することを目的とした解析が実施された。

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療の成績が得られている患者<sup>18)</sup>（3,576 例）における、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の有無別の主治医判定による奏効率<sup>19)</sup>の結果は、すべての二次治療：9.2%（12/140 例、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性集団）、16.9%（487/3,436 例、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陰性集団）（以下、同順）、ドセタキセルとラムシルマブとの併用投与：15.4%（2/15 例）、13.3%（30/282 例）、ドセタキセル単独投与：5.3%（1/19 例）、4.2%（15/389 例）及び免疫チェックポイント阻害剤の単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与：0%（0/39 例）、14.8%（122/965 例）であった。

## 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、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、U206 試験であると判断し、当該試験の結果を中心に評価する方針とした。また、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、U206 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、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、U206 試験の主要評価項目及び化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。

<sup>16)</sup> Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan : 「*RET* 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」における肺癌遺伝子スクリーニングネットワーク

<sup>17)</sup> 腫瘍組織を用いた検査において判定された。なお、対象とされた遺伝子変異の種類は U204 試験と同一とされた。

<sup>18)</sup> 一次治療の内容に関わらない患者が対象とされた。

<sup>19)</sup> RECIST ver.1.1 に基づいて評価を行うことが推奨された。

U206 試験の対象とされた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、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 (JAMA 2003; 290: 2149-58)、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えること等から、U206 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

U206 試験の 1 回目の中間解析において、Pre-specified Early Cohort における 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 53.8 [39.5, 67.8] 及び 42.9 [24.5, 62.8] であった (7.1.1.2 参照)。

また、本申請後に実施された U206 試験の主要解析の結果は表 7 のとおりであり、両群ともに奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (26.4%)<sup>12)</sup> を上回った (2022 年 12 月 23 日データカットオフ)。なお、主要解析における 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の仮説検定にあたって多重性の調整を行っていないものの、事後的に Bonferroni 法に基づき各群の有意水準を両側 0.025 とした場合の奏効率の 97.5%CI (%)<sup>20)</sup> を検討した結果、当該 CI の下限値が両群ともに事前に設定した閾値を上回ったことから、U206 試験の結果は頑健であると考えられる。

さらに、U206 試験の主要解析における日本人集団の奏効率の結果は表 8 のとおりであり、全体集団と一貫した結果であった。

なお、2 回目の中間解析は、実施時期が主要解析の [ ] 以内になると推測されたことから実施されなかった (計画された中間解析の実施時期については 7.1.1.2 参照)。

**表 7 最良総合効果及び奏効率の主要解析結果 (U206 試験)**  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、FAS、2022 年 12 月 23 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	5.4 mg/kg 群 102 例	6.4 mg/kg 群 50 例
CR	1 (1.0)	2 (4.0)
PR	49 (48.0)	26 (52.0)
SD	45 (44.1)	18 (36.0)
PD	4 (3.9)	2 (4.0)
NE	3 (2.9)	2 (4.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	50 (49.0 [39.0, 59.1] )	28 (56.0 [41.3, 70.0] )

\* : Clopper-Pearson 法

**表 8 日本人集団における最良総合効果及び奏効率の主要解析結果 (U206 試験)**  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、FAS、2022 年 12 月 23 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	5.4 mg/kg 群 38 例	6.4 mg/kg 群 15 例
CR	0	1 (6.7)
PR	18 (47.4)	9 (60.0)
SD	18 (47.4)	5 (33.3)
PD	1 (2.6)	0
NE	1 (2.6)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	18 (47.4 [31.0, 64.2] )	10 (66.7 [38.4, 88.2] )

\* : Clopper-Pearson 法

<sup>20)</sup> 5.4 mg/kg 群 : [37.7, 60.5]、6.4 mg/kg 群 : [39.3, 71.7]



中間解析は仮説検定に基づく解析ではないものの、上記の主要解析の結果及び下記の既存治療の成績も考慮すると、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象にドセタキセルとラムシルマブとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験におけるドセタキセルとラムシルマブとの併用投与群の奏効率が 22.9%であったこと (Lancet 2014; 384: 665-73)。
- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する主治医により選択された二次治療の奏効率は 0~15.4%であったこと (7.2.1.1 参照)。

なお、U206 試験の主要解析における、5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率はそれぞれ図 2 及び図 3 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>21)</sup>の中央値 [95%CI] (カ月) は、5.4 mg/kg 群で 16.8 [6.4, 推定不可]、6.4 mg/kg 群で未到達 [8.3, 推定不可] であった。

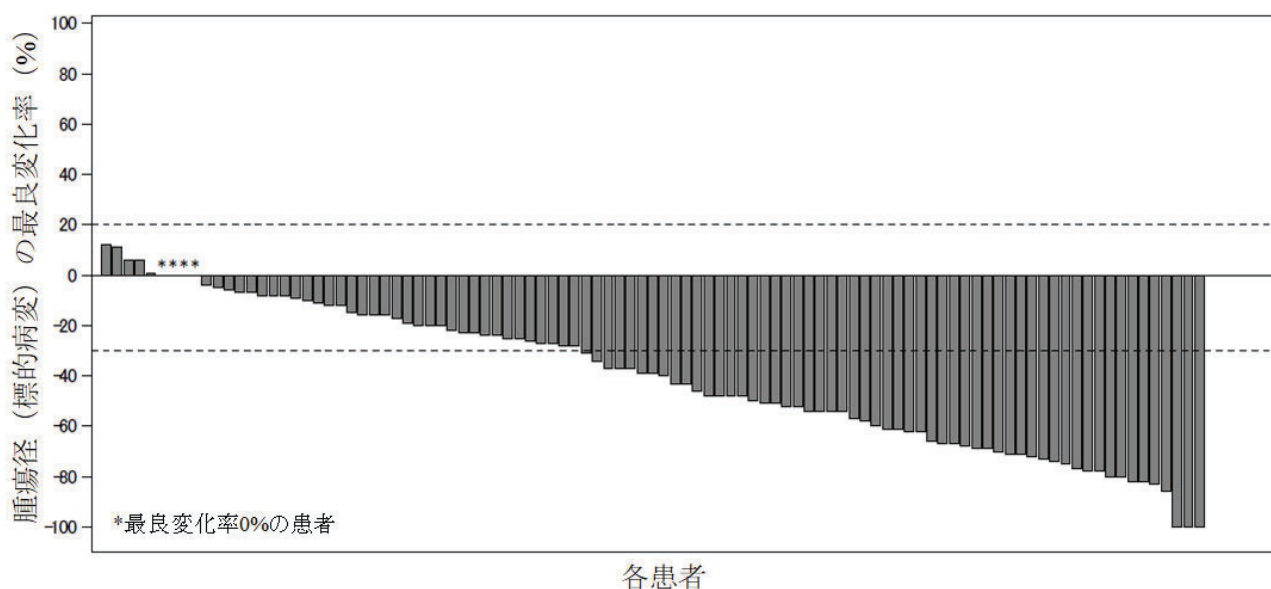


図 2 腫瘍径 (標的病変) の最良変化率の主要解析結果 (U206 試験)  
(RECIST ver.1.1、5.4 mg/kg 群、FAS、BICR 判定、2022 年 12 月 23 日データカットオフ)

<sup>21)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合、後治療を開始した場合又は 2 回連続で腫瘍評価が欠測した場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

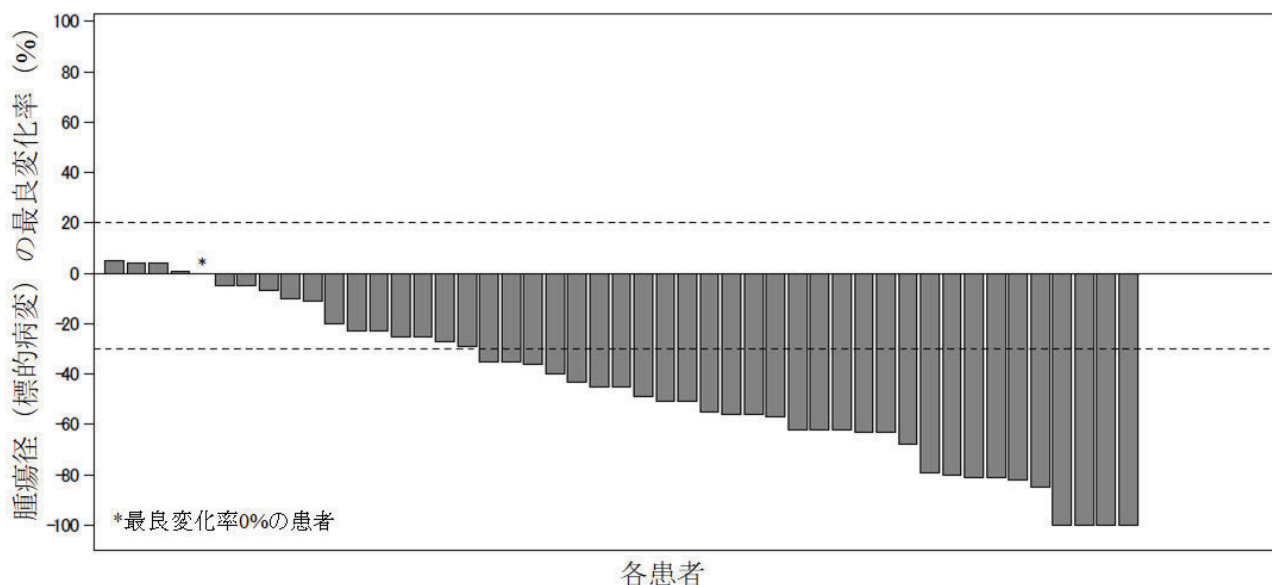


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率の主要解析結果（U206試験）  
（RECIST ver.1.1、6.4 mg/kg 群、FAS、BICR 判定、2022年12月23日データカットオフ）

機構は、（i）HER2（ERBB2）遺伝子変異の種類、及び（ii）HER2 過剰発現の有無により本薬の有効性が異なる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

（i）HER2（ERBB2）遺伝子変異の種類別の有効性

U206試験及びU204試験においては、事前に規定された活性化変異と考えられるHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の患者が組み入れられた（7.R.4.2参照）。U206試験、U204試験及びJ101試験において本薬5.4 mg/kg 又は6.4 mg/kg が投与されたHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における遺伝子変異の種類別の有効性の結果は表9のとおりであった<sup>22)</sup>。

表9 HER2（ERBB2）遺伝子変異の種類別の奏効率  
（RECIST ver.1.1、BICR 判定）

HER2（ERBB2）遺伝子 変異の種類*	U206試験 5.4 mg/kg 群		U206、U204 及び J101 試験 6.4 mg/kg 投与集団	
	奏効例数 /有効性評価例数	奏効率 [95%CI]	奏効例数 /有効性評価例数	奏効率 [95%CI]
エクソン20挿入変異	46/95	48.4 [38.0, 58.9]	79/132	59.8 [51.0, 68.3]
点変異	4/7	57.1 [18.4, 90.1]	7/20	35.0 [15.4, 59.2]
チロシンキナーゼ領域	2/4	50.0 [ 6.8, 93.2]	4/11	36.4 [10.9, 69.2]
膜貫通領域	0/0	—	1/2	50.0 [ 1.3, 98.7]
細胞外領域	2/3	66.7 [ 9.4, 99.2]	2/7	28.6 [ 3.7, 71.0]

\*：エクソン19挿入変異及び膜近傍領域の点変異を有する患者は登録されなかった

U206試験の対象となったHER2（ERBB2）遺伝子変異のうち、エクソン20挿入変異以外のHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性患者は希少（切除不能な進行・再発のNSCLC患者の0.16～0.51%（GENIE<sup>23)</sup> ver. 13、COSMIC<sup>24)</sup> ver. 97 及びLC-SCRUM-Japan（7.2.1.1参照））であり、臨床試験において本薬の有効性が評

<sup>22)</sup> U206試験は主要解析時点（2022年12月23日データカットオフ）、U204試験は追加解析時点（2021年12月3日データカットオフ）、J101試験は2019年8月1日データカットオフの結果

<sup>23)</sup> 米国癌学会（American Association for Cancer Research）等によるゲノム異常と臨床情報の統合データベース

<sup>24)</sup> Wellcome Sanger Institute による癌の体細胞変異のデータベース

価された例数は限られていることから、当該患者における本薬の有効性評価には限界があるものの、エクソン 20 挿入変異陽性の患者と当該変異以外の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性患者との間で奏効率に明確な差異は認められなかった。また、下記の点も考慮すると、U206 試験の対象とされた *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異については、その種類によらず本薬の有効性は期待できると考える。

- U206 試験において対象とされた遺伝子変異はいずれも、*HER2* シグナル伝達経路を恒常的に活性化する変異であると考えられ (7.R.4.2 参照)、本薬は、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の種類にかかわらず、当該遺伝子変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2.1 参照)。

(ii) *HER2* 過剰発現の有無別の有効性

*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者を除く *HER2* 過剰発現を有する患者を対象とした U204 試験のコホート 1 及びコホート 1a における本薬の奏効率は、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者を対象とした同試験のコホート 2 における奏効率と比較して低い傾向が認められた (7.1.1.1 参照)。また、U204 試験に登録された *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者のうち、①IHC 法 2+又は 3+の患者、②IHC 法 1+又は 0 の患者及び③IHC 法不明の患者における奏効率<sup>22)</sup> は、それぞれ①59.5% (22/37 例)、②44.4% (8/18 例) 及び③55.6% (20/36 例) であり、*HER2* 過剰発現の有無により、奏効率に明確な差異は認められなかった。以上より、*HER2* 過剰発現の有無にかかわらず *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者に対して、本薬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。

*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、U206 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難であると考えられる。また、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異との NSCLC 細胞の増殖に対する寄与の差異は不明であると考えられる。しかしながら、本薬の有効性に関する申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、U206 試験の結果等に基づき、日本人患者を含め、化学療法歴のある *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。

- *HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられること (3.R.1 参照)。
- U206 試験において対象とされた *HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異以外の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異は、NSCLC において *HER2* シグナル伝達経路を恒常的に活性化すると考えられていること (Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 14476-81 等)。
- U206 試験に組み入れられたエクソン 20 挿入変異以外の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者は限られるものの、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異陽性の患者とエクソン 20 挿入変異以外の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の患者の間で奏効率に明確な差異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、「7.3 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、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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 5 年 2 月 6 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、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても本薬の 5.4 mg/kg 投与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、U206 試験の主要解析 (2022 年 12 月 23 日データカットオフ) 及び U204 試験の追加解析 (2021 年 12 月 3 日データカットオフ) の結果等に基づき、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における申請用量である本薬 5.4 mg/kg 投与時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<sup>25)</sup>。

U206 試験の 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群、並びに U204 試験の 5.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1a) 及び 6.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1 及び 2 の併合) における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

<sup>25)</sup> 以下の有害事象については、それぞれ対応する MedDRA PT の事象を纏めて集計した。

- 貧血：「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」
- 好中球数減少：「好中球数減少」及び「好中球減少症」
- 血小板数減少：「血小板数減少」及び「血小板減少症」
- 白血球数減少：「白血球数減少」及び「白血球減少症」
- リンパ球数減少：「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」
- 口内炎：「口内炎」、「アフタ性潰瘍」、「口腔内潰瘍形成」、「口腔粘膜びらん」、「口腔粘膜水疱形成」及び「口腔粘膜疹」
- 腹痛：「腹部不快感」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」及び「消化器痛」
- 疲労：「疲労」、「無力症」、「倦怠感」及び「嗜眠」
- 上気道感染：「上気道感染」、「インフルエンザ」、「インフルエンザ様疾患」、「上咽頭炎」、「咽頭炎」、「副鼻腔炎」、「鼻炎」及び「喉頭炎」
- 発疹：「発疹」、「膿疱性皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「丘疹性皮疹」、「斑状皮疹」及び「そう痒性皮疹」
- 頭痛：「頭痛」、「片頭痛」及び「副鼻腔炎に伴う頭痛」
- トランスアミナーゼ上昇：「トランスアミナーゼ上昇」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「肝機能検査異常」、「肝機能異常」、「肝機能検査値上昇」及び「高トランスアミナーゼ血症」
- 血中カリウム減少：「低カリウム血症」及び「血中カリウム減少」
- 筋骨格痛：「背部痛」、「筋肉痛」、「四肢痛」、「筋骨格痛」、「筋痙縮」、「骨痛」、「頸部痛」、「筋骨格系胸痛」及び「四肢不快感」
- 皮膚色素過剰：「皮膚色素過剰」、「皮膚変色」及び「色素沈着障害」
- 血中ビリルビン増加：「血中ビリルビン増加」、「高ビリルビン血症」、「抱合ビリルビン増加」及び「血中非抱合ビリルビン増加」
- 霧視：「霧視」及び「視力障害」



表 10 本薬投与の安全性の概要 (U206 試験及び U204 試験)

	例数 (%)			
	U206 試験 5.4 mg/kg 群	U204 試験 5.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1a)	U206 試験 6.4 mg/kg 群	U204 試験 6.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1 及び 2)
	101 例	41 例	50 例	140 例
全有害事象	101 (100)	41 (100)	50 (100)	140 (100)
Grade 3 以上の有害事象	53 (52.5)	21 (51.2)	33 (66.0)	103 (73.6)
死亡に至った有害事象	6 (5.9)	7 (17.1)	2 (4.0)	23 (16.4)
重篤な有害事象	37 (36.6)	16 (39.0)	20 (40.0)	66 (47.1)
投与中止に至った有害事象	15 (14.9)	7 (17.1)	13 (26.0)	48 (34.3)
休薬に至った有害事象	45 (44.6)	10 (24.4)	31 (62.0)	70 (50.0)
減量に至った有害事象	18 (17.8)	7 (17.1)	16 (32.0)	52 (37.1)

U206 試験の 5.4 mg/kg 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 68 例 (67.3%)、疲労 45 例 (44.6%)、好中球数減少 43 例 (42.6%)、食欲減退 40 例 (39.6%)、貧血及び便秘各 37 例 (36.6%)、嘔吐 32 例 (31.7%)、白血球数減少 29 例 (28.7%)、血小板数減少 28 例 (27.7%)、下痢 23 例 (22.8%)、脱毛症及びトランスアミナーゼ上昇各 22 例 (21.8%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 19 例 (18.8%)、貧血 11 例 (10.9%)、疲労 8 例 (7.9%)、血中カリウム減少 7 例 (6.9%)、血小板数減少 6 例 (5.9%)、発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は、ILD 6 例 (5.9%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 12 例 (11.9%)、COVID-19 9 例 (8.9%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

U204 試験の 5.4 mg/kg 投与集団において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 30 例 (73.2%)、疲労 29 例 (70.7%)、食欲減退 19 例 (46.3%)、下痢 15 例 (36.6%)、嘔吐 13 例 (31.7%)、呼吸困難及び咳嗽各 12 例 (29.3%)、貧血及び筋骨格痛各 11 例 (26.8%)、便秘 10 例 (24.4%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 4 例 (9.8%)、貧血及び疲労各 3 例 (7.3%)、発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象は疾患進行 4 例 (9.8%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は疾患進行 4 例 (9.8%)、発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は疾患進行 3 例 (7.3%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は疲労 3 例 (7.3%) であった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は認められなかった。

U206 試験の 6.4 mg/kg 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 41 例 (82.0%)、好中球数減少 28 例 (56.0%)、貧血 26 例 (52.0%)、食欲減退及び疲労各 25 例 (50.0%)、嘔吐 22 例 (44.0%)、下痢 18 例 (36.0%)、脱毛症及び白血球数減少各 17 例 (34.0%)、便秘 16 例 (32.0%)、血小板数減少 14 例 (28.0%)、トランスアミラーゼ上昇 10 例 (20.0%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 18 例 (36.0%)、貧血及び白血球数減少各 8 例 (16.0%)、疲労及び血小板数減少各 5 例 (10.0%)、血中カリウム減少、悪心及び肺炎各 3 例 (6.0%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は疲労 4 例 (8.0%)、肺炎 3 例 (6.0%)、発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象はILD 4 例 (8.0%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 11 例 (22.0%)、COVID-19 6 例 (12.0%)、疲労、貧血及び血小板数減少各 4 例 (8.0%)、肺臓炎及び血中ビリルビン増加各 3 例 (6.0%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、好中球数減少 6 例 (12.0%)、疲労 4 例 (8.0%)、悪心 3 例 (6.0%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

U204 試験の 6.4 mg/kg 投与集団において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 99 例 (70.7%)、疲労 85 例 (60.7%)、嘔吐 58 例 (41.4%)、食欲減退 54 例 (38.6%)、下痢及び脱毛症各 52 例 (37.1%)、便秘 50 例 (35.7%)、貧血 48 例 (34.3%)、好中球数減少 47 例 (33.6%)、筋骨格痛 37 例 (26.4%)、体重減少 34 例 (24.3%)、呼吸困難及びトランスアミナーゼ上昇各 31 例 (22.1%)、白血球数減少 29 例 (20.7%)、肺臓炎 28 例 (20.0%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 30 例 (21.4%)、貧血 14 例 (10.0%)、疾患進行 13 例 (9.3%)、疲労 12 例 (8.6%)、リンパ球数減少及び悪心各 11 例 (7.9%)、肺炎 9 例 (6.4%)、肺臓炎 8 例 (5.7%)、白血球数減少及び嘔吐各 7 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象は、疾患進行 13 例 (9.3%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行 13 例 (9.3%)、肺臓炎 11 例 (7.9%)、発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 21 例 (15.0%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 20 例 (14.3%)、肺炎 9 例 (6.4%)、肺臓炎及び疲労各 7 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、疲労 20 例 (14.3%)、悪心 13 例 (9.3%)、好中球数減少 8 例 (5.7%) であった。

また、U206 試験の 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群、並びに U204 試験の 5.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1a) 及び 6.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1 及び 2 の併合) における本薬との因果関係のある ILD<sup>26)</sup> の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 本薬との因果関係のある ILD の発現状況 (U206 試験及び U204 試験)

	例数 (%)			
	U206 試験 5.4 mg/kg 群  101 例	U204 試験 5.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1a) 41 例	U206 試験 6.4 mg/kg 群  50 例	U204 試験 6.4 mg/kg 投与集団 (コホート 1 及び 2) 140 例
全 Grade の ILD	13 (12.9)	2 (4.9)	14 (28.0)	35 (25.0)
Grade 3 以上の ILD	2 (2.0)	1 (2.4)	1 (2.0)	9 (6.4)
死亡に至った ILD	1 (1.0)	1 (2.4)	1 (2.0)	5 (3.6)
重篤な ILD	4 (4.0)	1 (2.4)	2 (4.0)	14 (10.0)

さらに、U206 試験及び U204 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された患者集団における、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の安全性の概要 (U206 試験及び U204 試験、本薬 5.4 mg/kg 投与例)

	例数 (%)	
	PD-1/PD-L1 阻害剤による 治療歴のある患者 107 例	PD-1/PD-L1 阻害剤による 治療歴のない患者 35 例
全有害事象	107 (100)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	62 (57.9)	12 (34.3)
死亡に至った有害事象	12 (11.2)	1 (2.9)
重篤な有害事象	45 (42.1)	8 (22.9)
投与中止に至った有害事象	17 (15.9)	5 (14.3)
休薬に至った有害事象	43 (40.2)	12 (34.3)
減量に至った有害事象	18 (16.8)	7 (20.0)

<sup>26)</sup> MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域用語及び一部の広域用語)」、並びに MedDRA PT の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」に該当する事象のうち、ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象。

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者と比較して PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者：32 例 (29.9%)、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者：6 例 (17.1%)、以下、同順)、咳嗽 (19 例 (17.8%)、2 例 (5.7%)) であった。同様に、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (16 例 (15.0%)、3 例 (8.6%))、貧血 (12 例 (11.2%)、2 例 (5.7%))、疲労 (11 例 (10.3%)、0 例)、白血球数減少 (5 例 (4.7%)、0 例)、リンパ球数減少、呼吸困難、胸水、嘔吐及び体重減少 (4 例 (3.7%)、0 例)、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は胸水 (5 例 (4.7%)、0 例)、呼吸困難 (4 例 (3.7%)、0 例)、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 (10 例 (9.3%)、2 例 (5.7%)) であった。PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者と比較して、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者では Grade 3 以上の有害事象、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が認められた。下記の点等を考慮すると、当該結果には、患者背景の偏りが影響した可能性があると考え。

- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者は、当該治療歴のない患者と比較して、喫煙歴、他の抗悪性腫瘍剤による治療歴等が多い傾向が認められたこと。
- 204 試験及び 206 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された患者集団において、喫煙歴のある患者、抗悪性腫瘍剤による治療歴の多い患者では Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、骨髄抑制等の発現率が高い傾向が認められたこと<sup>27)</sup>。

加えて、U206 試験及び U204 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された集団 (下記①) と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験 (下記②～⑤) との間で、有害事象の発現状況を比較した結果は、表 13 のとおりであった。なお、下記②～④及び⑤の本薬の用法・用量は、それぞれ 5.4 mg/kg の Q3W 投与及び 6.4 mg/kg の Q3W 投与であった。

- ① U206 試験 (2022 年 12 月 23 日データカットオフ) と U204 試験 (2021 年 12 月 3 日データカットオフ) において本薬 5.4 mg/kg が投与された集団
- ② 化学療法歴のある HER2 低発現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 (U303 試験、2022 年 1 月 11 日データカットオフ)
- ③ 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、2021 年 9 月 7 日データカットオフ)
- ④ 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相試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された集団 (U201 試験、2020 年 6 月 8 日データカットオフ)
- ⑤ 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 (主要コホート)、2019 年 11 月 8 日データカットオフ)

<sup>27)</sup> 喫煙歴のある患者及び喫煙歴のない患者における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象及び③好中球減少症の発現率 (%) は、それぞれ①47.4 及び 39.1、②36.8 及び 28.1、③11.8 及び 4.7 であった。また、化学療法歴が 3 つ以上の患者及び化学療法歴が 2 つ以下の患者における貧血の発現率 (%) は、それぞれ 13.0 及び 6.8 であった。



表 13 安全性の概要 (U206 試験及び U204 試験、U303 試験、U302 試験、U201 試験並びに J202 試験、本薬投与例)

	例数 (%)				
	①U206 試験及び U204 試験 (5.4 mg/kg) 142 例	②U303 試験 (5.4 mg/kg) 371 例	③U302 試験 (5.4 mg/kg) 257 例	④U201 試験 (5.4 mg/kg) 184 例	⑤J202 試験 (6.4 mg/kg) 125 例
全有害事象	142 (100)	369 (99.5)	256 (99.6)	183 (99.5)	125 (100)
全 Grade の ILD*	15 (10.6)	45 (12.1)	27 (10.5)	15 (8.2)	12 (9.6)
Grade 3 以上の有害事象	74 (52.1)	195 (52.6)	137 (53.3)	113 (61.4)	107 (85.6)
死亡に至った有害事象 <sup>28)</sup>	13 (9.2)	14 (3.8)	5 (1.9)	10 (5.4)	8 (6.4)
重篤な有害事象	53 (37.3)	103 (27.8)	54 (21.0)	50 (27.2)	55 (44.0)
投与中止に至った有害事象	22 (15.5)	60 (16.2)	38 (14.8)	34 (18.5)	19 (15.2)
休薬に至った有害事象	55 (38.7)	143 (38.5)	120 (46.7)	75 (40.8)	78 (62.4)
減量に至った有害事象	25 (17.6)	84 (22.6)	59 (23.0)	44 (23.9)	40 (32.0)

\* : ILD 独立判定委員会により判定され、本薬との因果関係ありと判断された ILD

上記①において、本薬 5.4 mg/kg が投与された②～④のいずれとの比較においても発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は COVID-19 (①U206 試験及び U204 試験の併合 : 9 例 (6.3%)、②U303 試験 : 7 例 (1.9%)、③U302 試験 : 6 例 (2.3%)、④U201 試験 : 0 例) であった。上記①で、②～④のいずれとの比較においても発現率が 3%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、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U206 試験及び U204 試験において発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があり、注意する必要があるものの、大部分は既知の有害事象であった。また、U206 試験及び U204 試験で本薬 5.4 mg/kg が投与された集団において、既承認の効能・効果の承認時に評価された本薬 5.4 mg/kg を投与した臨床試験との比較で、重篤な有害事象等の発現率に明確な差異は認められてい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、化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても本薬 5.4 mg/kg 投与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、U206 試験 (2022 年 12 月 23 日データカットオフ) 及び U204 試験 (2021 年 12 月 3 日データカットオフ) において認められた安全性情報を基に、本薬 5.4 mg/kg 投与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。

U206 試験及び U204 試験において本薬 5.4 mg/kg が投与された集団における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 14 のとおりであった<sup>25)</sup>。

<sup>28)</sup> 死亡に至った有害事象のうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は①U206 試験及び U204 試験の併合 : 1 例 (0.7%)、②U303 試験 : 7 例 (1.9%)、③U302 試験 : 0 例、④U201 試験 : 3 例 (1.6%)、⑤J202 試験 : 1 例 (0.8%) であった。

表 14 安全性の概要 (U206 試験及び U204 試験、本薬 5.4 mg/kg 投与例)

	例数 (%)	
	日本人患者 40 例	外国人患者 102 例
全有害事象	40 (100)	102 (100)
Grade 3 以上の有害事象	21 (52.5)	53 (52.0)
死亡に至った有害事象	2 (5.0)	11 (10.8)
重篤な有害事象	8 (20.0)	45 (44.1)
投与中止に至った有害事象	8 (20.0)	14 (13.7)
休薬に至った有害事象	17 (42.5)	38 (37.3)
減量に至った有害事象	10 (25.0)	15 (14.7)

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、好中球数減少 (日本人患者: 21 例 (52.5%)、外国人患者: 26 (25.5%)、以下、同順)、白血球数減少 (21 例 (52.5%)、10 例 (9.8%))、便秘 (17 例 (42.5%)、30 例 (29.4%))、血小板数減少 (16 例 (40.0%)、15 例 (14.7%))、ILD (5 例 (12.5%)、2 例 (2.0%))、しゃっくり (4 例 (10.0%)、0 例) 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 (25.0%)、9 例 (8.8%))、悪性新生物進行 (2 例 (5.0%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は悪性新生物進行 (2 例 (5.0%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行 (2 例 (5.0%)、0 例)、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 (4 例 (10.0%)、2 例 (2.0%))、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 (7 例 (17.5%)、5 例 (4.9%))、胸水 (2 例 (5.0%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は食欲減退 (3 例 (7.5%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

U206 試験及び U204 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差に関する評価には限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の用量調節等の適切な対応により、日本人患者においても本薬 5.4 mg/kg 投与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

本薬の NSCLC に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者によりそれぞれ以下のように設定する旨が説明された。

<効能・効果>

がん化学療法後に増悪した *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC

<効能・効果に関連する注意>

- 「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。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・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。
- 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* (*ERBB2*) 遺伝子変異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。

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、NSCLCに係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、上記のとおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

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* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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>

- NCCN ガイドライン (v.2.2023) :
  - 化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として本薬投与は推奨される。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

U206 試験の対象患者に対する既存治療の有効性は限定的であることに加え (7.2.1.1 参照)、U206 試験において示された本薬の有効性及び安全性 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を考慮すると、本薬は当該試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、*HER2* タンパクをコードする遺伝子の正式な略称<sup>29)</sup> は、「*ERBB2*」とされていること、当該遺伝子について「*HER2*」とする略称も汎用されていること等を考慮すると、本薬の対象となる遺伝子について、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子と記載することが適切と考える。

さらに、U206 試験は化学療法歴のある患者のみが対象とされ、化学療法歴のない患者におけ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、化学療法歴のない患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。加えて、既存の化学療法と比較した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から、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の適応患者を選択することが適切と考える。なお、現時点では、本薬の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容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* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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、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。

<sup>29)</sup> HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee)

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・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、現在、化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした下記の国際共同第Ⅲ相試験を実施中である。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (DESTINY-Lung04 試験) :  
化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性<sup>30)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数: 264 例) を対象に、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤、ペメトレキセド及びペムブロリズマブの併用投与と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。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の検査について、以下のように説明している。

U206 試験において対象とされた *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異は、すべてのエクソン 20 挿入変異、並びに事前に規定されたエクソン 19 の挿入又は欠失変異、及び点変異であり、これらはいずれも公表論文、データベース<sup>31)</sup> 等に基づき、NSCLC において *HER2* シグナル伝達経路を恒常的に活性化することが示唆されている *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異である。U206 試験では、腫瘍組織検体を用いて CLIA による認定を受けた検査機関又はこれに準じる検査機関で実施された検査結果に基づいて当該変異の有無が評価され、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性と判定された患者のみが組み入れられた (7.1.1.2 参照)。

本薬のコンパニオン診断薬等としてライフテクノロジーズジャパン株式会社により申請された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」は、U204 試験において対象とされた変異<sup>8)</sup> に基づき開発されたものの、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、U206 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されたこと等から、本薬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。

U206 試験において対象とされた *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって陽性又は陰性の判定が可能な *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異は表 15 のとおりである。「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」による判定が可能な *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異はいずれも U206 試験において対象とされた変異である。また、U206 試験において対象とされたものの「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」による判定の対象とならない変異は、いずれも希少な変異であり、U204 試験において対象とされなかったことから、分析性能バリデーシヨンの対象とされなかった変異等である。なお、U206 試験において、これらの変異のうち、G776\_V777delinsVCD 及び G776delinsCV を有する患者は、各 1 例組み入れられ<sup>32)</sup>、その他の変異 (L755\_G757delinsS、L755\_T759del、V777\_G778insCV、I767F 及び T798I) を有する患者は組み入れられなかった。

<sup>30)</sup> エクソン 19 又は 20 に変異を有する患者

<sup>31)</sup> Clinical Knowledgebase (CKB)、OncoKB、ClinVar、Database of Curated Mutations (DoCM)、Clinical Interpretation of Variants in Cancer (CIViC) 等

<sup>32)</sup> いずれも本薬  $\blacksquare$  mg/kg が投与され、奏効が認められた。

表 15 U206 試験において対象とされた *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」において陽性と判定される *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異

	U206 試験	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
	すべてのエクソン 20 挿入変異 (以下を含む)	
エクソン 20 挿入変異	Y772_A775dup	Y772_A775dup
	A775_G776insTVMA	A775_G776insTVMA
	A775_G776insV	A775_G776insV
	G776delinsCV	—
	G776delinsLC	G776delinsLC
	G776delinsVC	G776delinsVC
	G776_V777insL	G776_V777insL
	G776_V777delinsVCD	—
	V777_G778insCG	V777_G778insCG
	V777_G778insCV	—
	V777_S779dup	V777_S779dup
	G778dup	G778dup
	G778_S779insCPG	G778_S779insCPG
	G778_S779insCVG	G778_S779insCVG
G778_S779insLPS	G778_S779insLPS	
G778_P780dup	G778_P780dup	
エクソン 19 挿入又は欠失変異 点変異	L755_G757delinsS	—
	L755_T759del	—
キナーゼ領域	T733I L755A、L755M、L755P、L755S、L755W D769H、D769N、D769Y I767F、I767M G776C、G776S、G776V V777L、V777M T798I V842I T862I L869R R896C、R896H	T733I L755A、L755M、L755P、L755S、L755W D769H、D769N、D769Y —、I767M G776C、G776S、G776V V777L、V777M — V842I T862I L869R R896C、R896H
細胞外領域	S310F、S310Y	S310F、S310Y
膜近傍領域	R678Q	R678Q

—：該当する変異なし

以上より、本薬の使用にあたっては「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」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。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本申請に係る本薬の用法・用量は、「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた（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について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。

J101 試験のパート 1 の結果、本薬 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg の Q3W 投与がパート 2 の用量として選択された（「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）。当該試験の予備的な PK、有効性及び安全性の検討結果に基づき、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした U204 試験のコホート 2 の本薬の用法・用量は、6.4 mg/kg の Q3W 投与と設定された。その結果、U204 試験において、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 6.4 mg/kg の Q3W 投与の有効性が示唆された（7.1.1.1 参照）。また、乳癌に対する開発において本薬 5.4 mg/kg の Q3W 投与の有効性及び安全性が示されていた。これらの点等を考慮し、U206 試験においては *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の Q3W 投与の有効性及び安全性について検討することとした。

U206 試験の結果、有効性について、5.4 mg/kg 群と 6.4 mg/kg 群との間で明確に異なる傾向は認められなかった（7.R.2 参照）。また、安全性については、6.4 mg/kg 群と比較して 5.4 mg/kg 群において Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、全 Grade の ILD 等の有害事象の発現率が低い傾向が認められた（7.R.3 参照）。以上より、U206 試験の 5.4 mg/kg 群の設定に基づき、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の用法・用量を、5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与と設定した。

また、U206 試験では、既承認の効能・効果に対する承認時に評価された、化学療法歴のある *HER2* 低発現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（U303 試験）と同様の副作用発現時の用量調節基準が設定され、本薬 5.4 mg/kg 投与の臨床的有用性が示されたことから、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対しても既承認の内容と同一の副作用発現時の用量調節基準を設定する。

なお、NSCLC に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

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。

本一変申請において新たな安全性上の懸念は認められないと考える（7.R.3 参照）ものの、日本人の *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえ、乳癌及び胃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、使用実態下での ILD の発現状況の把握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。

調査実施予定症例数については、U206 試験の 5.4 mg/kg 群における ILD の発現率を踏まえ、NSCLC 患者における ILD の発現状況の把握に必要と考える 10~20 例の ILD を発現した患者が確保可能となる症例数として 100 例を設定した。

観察期間については、U206 試験の 5.4 mg/kg 群において、ILD の大部分が本薬投与開始後 12 カ月以内に発現していたことから、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。

日本人の NSCLC 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、並びに現時点で得られている乳癌及び胃癌患者を対象とした使用成績調査の情報は限られていることから、がん化学療法後に増悪した *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態下での本薬の安全性情報を収集する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性プロファイルについて、ILD を含め新たな懸念は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。

### 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」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象<sup>25)</sup> は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（U204 試験 [データカットオフ日：2021年5月3日]）

有害事象は 5.4 mg/kg 投与集団及び 6.4 mg/kg 投与集団で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.4 mg/kg 投与集団で 38/41 例（92.7%）、6.4 mg/kg 投与集団で 132/140 例（94.3%）に認められた。いずれかの投与集団で発現率が 15%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。



表 16 いずれかの投与集団で発現率が 15%以上の有害事象 (U204 試験)

SOC PT/Grouped Term <sup>25)</sup> (MedDRA/J Ver.23.0)	例数 (%)			
	5.4 mg/kg 投与集団 41 例		6.4 mg/kg 投与集団 140 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	20 (48.8)	140 (100.0)	103 (73.6)
血液およびリンパ系障害				
貧血	10 (24.4)	2 (4.9)	47 (33.6)	14 (10.0)
代謝およびリンパ系障害				
食欲減退	19 (46.3)	0	54 (38.6)	2 (1.4)
胃腸障害				
悪心	30 (73.2)	2 (4.9)	98 (70.0)	11 (7.9)
下痢	14 (34.1)	2 (4.9)	51 (36.4)	5 (3.6)
嘔吐	12 (29.3)	1 (2.4)	56 (40.0)	7 (5.0)
便秘	10 (24.4)	0	49 (35.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	11 (26.8)	0	20 (14.3)	0
呼吸困難	9 (22.0)	1 (2.4)	31 (22.1)	6 (4.3)
肺臓炎	2 (4.9)	0	27 (19.3)	8 (5.7)
感染症および寄生虫症				
肺炎	2 (4.9)	2 (4.9)	25 (17.9)	9 (6.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	5 (12.2)	0	52 (37.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	27 (65.9)	3 (7.3)	84 (60.0)	12 (8.6)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	11 (26.8)	1 (2.4)	35 (25.0)	0
臨床検査				
体重減少	6 (14.6)	1 (2.4)	33 (23.6)	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	4 (9.8)	0	31 (22.1)	2 (1.4)
好中球数減少	4 (9.8)	0	46 (32.9)	29 (20.7)
血小板数減少	2 (4.9)	0	24 (17.1)	5 (3.6)
白血球数減少	2 (4.9)	0	28 (20.0)	7 (5.0)
リンパ球数減少	1 (2.4)	1 (2.4)	22 (15.7)	12 (8.6)

重篤な有害事象は 5.4 mg/kg 投与集団で 14/41 例 (34.1%)、6.4 mg/kg 投与集団で 66/140 例 (47.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5.4 mg/kg 投与集団で疾患進行 3 例 (7.3%)、低酸素症 2 例 (4.9%)、6.4 mg/kg 投与集団で疾患進行 13 例 (9.3%)、肺臓炎 11 例 (7.9%)、肺炎 6 例 (4.3%)、呼吸困難 5 例 (3.6%)、痙攣発作及び嘔吐各 4 例 (2.9%)、悪心及びILD 各 3 例 (2.1%)、下痢、中枢神経系壊死、精神状態変化及び胸水各 2 例 (1.4%) であった。このうち、6.4 mg/kg 投与集団の肺臓炎 11 例、悪心、ILD 及び嘔吐各 3 例、下痢 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 投与集団で 6/41 例 (14.6%)、6.4 mg/kg 投与集団で 48/140 例 (34.3%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 投与集団で疾患進行及び肺臓炎各 2 例 (4.9%)、6.4 mg/kg 投与集団で肺臓炎 20 例 (14.3%)、疾患進行及びILD 各 6 例 (4.3%)、肺炎 2 例 (1.4%) であった。このうち、5.4 mg/kg 投与集団の肺臓炎 2 例、6.4 mg/kg 投与集団の肺臓炎 19 例及びILD 6 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験 (U206 試験 [データカットオフ日: 2022 年 3 月 24 日])

有害事象は 5.4 mg/kg 群で 97/101 例 (96.0%)、6.4 mg/kg 群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.4 mg/kg 群で 93/101 例 (92.1%)、6.4 mg/kg 群で全例に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 (U206 試験)

SOC PT/Grouped Term <sup>25)</sup> (MedDRA/J Ver.24.1)	例数 (%)			
	5.4 mg/kg 群 101 例		6.4 mg/kg 群 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	97 (96.0)	41 (40.6)	50 (100.0)	30 (60.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	34 (33.7)	10 (9.9)	22 (44.0)	8 (16.0)
代謝およびリンパ系障害				
食欲減退	30 (29.7)	1 (1.0)	21 (42.0)	2 (4.0)
胃腸障害				
悪心	62 (61.4)	3 (3.0)	40 (80.0)	3 (6.0)
便秘	31 (30.7)	1 (1.0)	14 (28.0)	0
嘔吐	25 (24.8)	2 (2.0)	21 (42.0)	1 (2.0)
下痢	19 (18.8)	1 (1.0)	14 (28.0)	2 (4.0)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	21 (20.8)	0	16 (32.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	32 (31.7)	4 (4.0)	19 (38.0)	5 (10.0)
臨床検査				
好中球数減少	34 (33.7)	12 (11.9)	25 (50.0)	17 (34.0)
白血球数減少	26 (25.7)	3 (3.0)	17 (34.0)	8 (16.0)
血小板数減少	20 (19.8)	5 (5.0)	12 (24.0)	5 (10.0)
トランスアミナーゼ上昇	16 (15.8)	3 (3.0)	7 (14.0)	0

重篤な有害事象は 5.4 mg/kg 群で 30/101 例 (29.7%)、6.4 mg/kg 群で 16/50 例 (32.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5.4 mg/kg 群で血小板数減少、ILD、悪性新生物進行、胸水、肺臓炎、トロポニン I 増加、呼吸困難及び悪心各 2 例 (2.0%)、6.4 mg/kg 群で疲労 3 例 (6.0%)、血小板数減少、好中球数減少及び貧血各 2 例 (4.0%) であった。このうち、5.4 mg/kg 群の ILD、肺臓炎及び悪心各 2 例、血小板数減少及びトロポニン I 増加各 1 例、6.4 mg/kg 群の疲労 3 例 (6.0%)、血小板数減少、好中球数減少及び貧血各 2 例 (4.0%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 8/101 例 (7.9%)、6.4 mg/kg 群で 8/50 例 (16.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で ILD 3 例 (3.0%) 及び肺臓炎 2 例 (2.0%)、6.4 mg/kg 群で ILD 4 例 (8.0%) 及び肺臓炎 2 例 (4.0%) であり、いずれの事象も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

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、本品目のがん化学療法後に増悪した *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、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5年7月6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4年12月13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* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (U206 試験) の中間解析において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬 5.4 mg/kg 投与群の (i) FAS 及び (ii) Pre-specified Early Cohort で、それぞれ (i) 34.3 [25.2, 44.4] 及び (ii) 53.8 [39.5, 67.8] であった (2022年3月24日データカットオフ)<sup>14)</sup>。

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、U206 試験において対象とされた *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の腫瘍生物学的な意義 (7.R.2.1 参照) 及び以下の既存治療の成績も考慮し、上記の奏効率の結果に加えて、U206 試験の主要解析の結果 (表7) を確認した上で、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象にドセタキセルとラムシルマブとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験におけるドセタキセルとラムシルマブとの併用投与群の奏効率は 22.9% であった (Lancet 2014; 384: 665-73)。

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、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、化学療法歴のある *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、効能・効果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、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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>

- 「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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・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。
- 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 (ERBB2)* 遺伝子変異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。

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内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回 5.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>（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。

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 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の発現状況の把握を目的として、がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者について、安全性検討事項をILD、調査予定症例数を100例、観察期間を12カ月間とする全例調査方式の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、日本人のNSCLC患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、並びに現時点で得られている乳癌及び胃癌患者を対象とした使用成績調査の情報は限られていることから、がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態下での本薬の安全性情報を収集する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性プロファイルについて、ILDを含め新たな懸念は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式とする必要性は低いと判断した。また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容と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、本調査を全例調査方式ではなく、中央登録方式で実施する旨を回答した。

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18に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表19及び表20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18 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"> <li>• ILD</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心機能障害（心不全、左室駆出率低下）</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の申請において変更なし



表 19 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"> <li>• 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）</li> <li>• 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）</li> <li>• <u>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査</u></li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供</u></li> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における ILD の発現状況の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたがん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	100 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. 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、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、本薬は「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年とすることが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 5 年 3 月 27 日付けで変更）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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・再発の胃癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 5 年 3 月 27 日付けで変更）

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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 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（SpO<sub>2</sub>）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、二重線部は本申請後の令和5年3月27日付けで変更）

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

1. 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剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

3. 臨床試験に組み入れられた患者における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、適応患者の選択を行うこと。
4. 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。
5. HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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 低発現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 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 6. 「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。
- 7. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 8. 本剤の術前・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。
- 9. 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 (ERBB2) 遺伝子変異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・再発の胃癌〉

- 106. 「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。
- 117. 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。
- 128. 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。
- 139 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、二重線部は本申請後の令和5年3月27日付けで変更）

- 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	<u>化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</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 <sup>注)</sup>	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.5.0 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
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
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
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	
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
ICR	independent central review	独立効果判定機関
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
neratinib		neratinib maleate (本邦未承認)
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RET	rearranged during transfection	
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
T-DM1		トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
T-DM1/neratinib		T-DM1 と neratinib との併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

001 試験		DS8201-LCSCRUM-001 試験
J101 試験		DS8201-A-J101 試験
U201 試験		DS8201-A-U201 試験
U204 試験		DS8201-A-U204 試験
U206 試験		DS8201-A-U206 試験
U302 試験		DS8201-A-U302 試験
U303 試験		DS8201-A-U303 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又はシスプラチン
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
本薬		トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）