エンハーツ点滴静注用 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 開発の経緯 3
2.1 試験成績の概略 3
2.1.1 薬理試験 3
2.1.1.1 効力を裏付ける試験 3
2.1.1.2 副次的薬理試験 4
2.1.2 臨床試験 4
2.1.2.1 DS8201-A-U204 試験 4
2.1.2.2 DS8201-A-U206 試験 6
2.2 治験相談の経緯 7
3. 申請する効能・効果、及び用法・用量 7

図の目次

図 1.5.2-1 開発の経緯 3

1. 背景

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

T-DXd は日本では 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）」（注: 条件付き早期承認対象）の効能・効果で製造販売承認された後、2022 年 11 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で製造販売事項一部変更承認された。また、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」の効能・効果で承認された。米国では、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌に対し、2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者に対する適応で 2019 年 12 月に迅速承認された後、2022 年 5 月に二次治療を含む適応[i]で一部変更承認された。また、2021 年 1 月にトラスツズマブを含む前治療を受けた HER2 陽性の局所進行性又は転移性の胃癌に対する適応[ii]、2022 年 8 月に HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌に対し、化学療法を受けた患者に対する適応[iii]で一部変更承認された。さらに、2022 年 8 月に全身治療歴のある活性型 HER2 遺伝子変異を有する切除不能・転移性非小細胞肺癌に対する適応[iv]で迅速承認された。欧州では、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌（2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者）に対する適応[v]で、2021 年 1 月に製造販売承認された後、2022 年 7 月に 1 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者に対する適応[vi]で一部変更承認された。2022 年 10 月時点で、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌に関する適応で 10 以上の国又は地域、HER2 陽性の局所進行性又は転移性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌に関する適応で 5 つの国又は地域で承認されている。2022 年 10 月時点で、米国を除き、肺癌に関する適応で承認されている国又は地域はない。

今般、HER2 遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U206 試験、以下 U206 試験）の中間解析の結果、T-DXd は転移性 NSCLC 患者に対する二次治療以降の既存治療の有効性を上回る、臨床的に意義のある高い抗腫瘍効果を示した。中間解析のデータカットオフ時点では多

[i]効能・効果は「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.」
[ii]効能・効果は「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.」
[iii]効能・効果は「ENHERTU for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.」
[iv]効能・効果は「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.」
[v]効能・効果は「ENHERTU as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.」
[vi]効能・効果は「ENHERTU as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.」

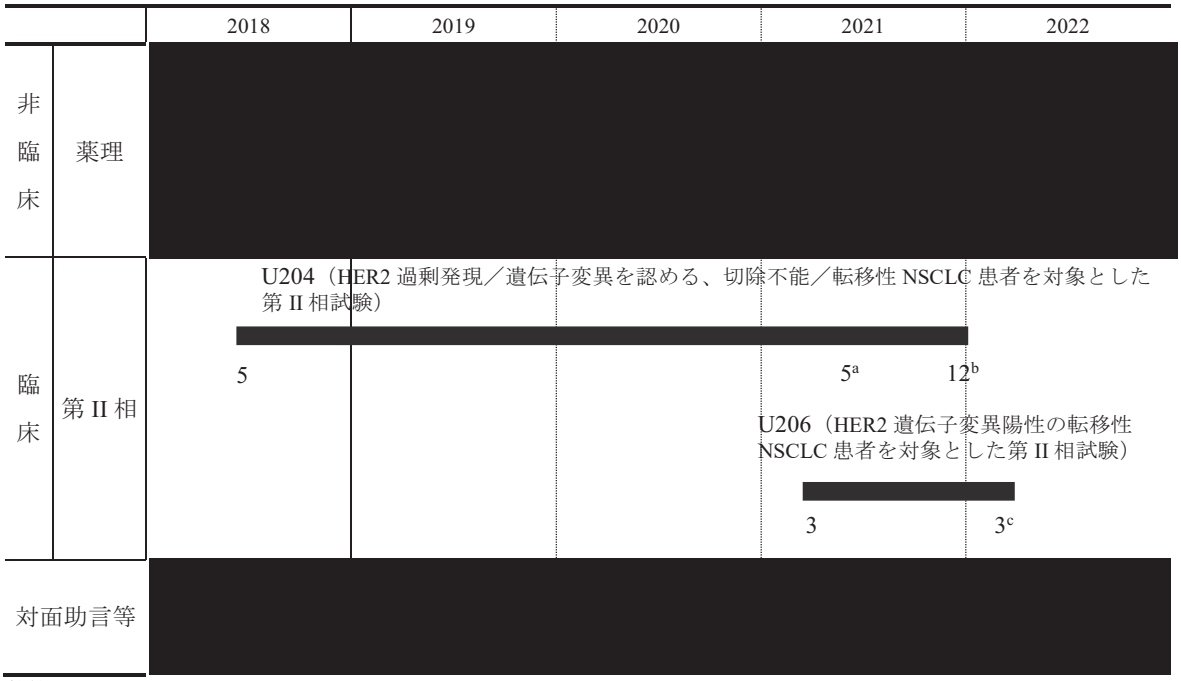
くの被験者が治療を継続中であったため奏効期間の中央値は推定できなかったが、HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U204、以下 U204 試験）のコホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の患者を対象としたコホート）の成績から、臨床的に意義のある奏効率が認められ、高い奏効率が持続することが示された。また、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念はみられず、良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、「がん化学療法後に増悪した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお、T-DXd に係る開発の背景は 2.5.1 に示す。

2.　開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。本承認申請で新たに提出する品質に関するデータはない。

図 1.5.2-1　開発の経緯



数値は月を示す。
a : 主解析のデータカットオフ日
b: 更新情報のデータカットオフ日
c: 中間解析のデータカットオフ日

2.1　試験成績の概略

2.1.1　薬理試験

2.1.1.1　効力を裏付ける試験

HER2 遺伝子変異陽性腫瘍では、遺伝子変異により活性化した HER2 を介した腫瘍細胞へ

の抗 HER2 ADC 内在化の亢進が抗 HER2 ADC の作用機序に寄与すると想定されている。野生型 HER2 又は HER2 活性化変異の可能性がある様々な変異型 HER2 遺伝子[vii]を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 を用いて、T-DXd の内在化活性を測定し、各変異型 HER2 と野生型 HER2 とで比較した。その結果、変異型 HER2 遺伝子を導入した NSCLC 細胞株 NCI-H322 で、活性の差はあるものの、野生型 HER2 と比べ T-DXd の内在化が亢進する傾向を示した。

In vivo 薬理試験では、HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC 患者由来腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: PDX）マウスモデル及び HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有しかつ HER2 低発現の NSCLC 細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルを用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。さらに、野生型 HER2 又は 15 種の変異型 HER2 遺伝子を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 を移植したマウスモデルを用いて、T- DXd の抗腫瘍活性を検討した。その結果、T-DXd は HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC PDX マウスモデルで、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（trastuzumab emtansine: T-DM1）及びネラチニブ併用 T-DM1 よりも強い抗腫瘍活性を示した。T-DXd は HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有しかつ HER2 低発現の NSCLC 細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでも強い抗腫瘍活性を示した。

また、T-DXd は 15 種の変異型 HER2 遺伝子を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでも抗腫瘍活性を示し、複数の変異型 HER2 モデルに対して野生型 HER2 モデルより高い有効性を示した。

2.1.1.2　副次的薬理試験

受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 86 種類）に対するエキサテカンの誘導体である DXd の in vitro 薬理作用を評価した。その結果、DXd は 10 μmol/L の濃度でいずれの標的に対しても有意な反応を示さず（阻害率 50%未満）、関連あるオフターゲット作用は認められなかった。

2.1.2　臨床試験

2.1.2.1　DS8201-A-U204 試験

HER2 過剰発現／HER2 遺伝子変異陽性の切除不能／転移性の NSCLC 患者を対象に、T- DXd の有効性及び安全性を検討することを目的として多施設共同非盲検第 II 相試験を日本、米国、及び欧州（フランス、オランダ、及びスペイン）で実施した。

コホート 1 及びコホート 1a では、HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］3+又は IHC 2+）の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。目標被験者数はコホート 1 及びコホート 1a で各

[vii] 15 種の変異型: 細胞外ドメイン変異の S310F、膜貫通ドメイン変異の V659E 及び G660D、膜近傍ドメイン変異の R678Q 及び V697L、細胞内キナーゼドメイン変異の L755S、L755P、D769Y、A775_G776insYVMA、G776delinsVC、G776_V777insVGC、V777_G778insGSP、V777L、V842I、及び T862A

40 名とし、コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。コホート 2 では、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。目標被験者数は 90 名とし、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。有効性の主要評価項目は固形癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST） Version 1.1 に基づく独立効果判定機関（independent central review: ICR）評価による確定奏効率とし、副次評価項目は奏効期間、病勢コントロール率、及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）（いずれも治験責任医師及び ICR の評価に基づく）、並びに全生存期間（overall survival: OS）及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率とした。

本試験に登録され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者 181 名（コホート 1:49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）が最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。奏効評価対象集団は、登録され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、ICR にてベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された 6 名を除く 175 名（コホート 1: 47 名、コホート 1a: 39 名、コホート 2: 89 名）であった。以下、有効性と安全性の結果は本申請の評価対象の被験者を登録したコホート 2 の結果を記載する。

主解析（2021 年 5 月 3 日データカットオフ）時点で、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）に T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した結果、臨床的に意義のある高い奏効率（54.9%）が示された。奏効期間の中央値は 9.3 ヵ月であり、臨床的に意義のある効果が長期に認められたことから、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する T- DXd のベネフィットが支持された。

いずれのコホートでも T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。DXd の曝露量は T-DXd の曝露量より低かった。T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露量は、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1）と HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）で同程度であった。T-DXd 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）と 6.4 mg/kg 投与（コホート 1 及び 2）を比較したとき、PK パラメータ（Cmax 及び AUC21d）の平均値は用量に依存して増加したが、曝露範囲は 2 用量間で重なっていた。

本試験で確認された T-DXd の安全性プロファイルは、これまでに認められた T-DXd の安全性プロファイルと類似し、新たな安全性の懸念は認められなかった。比較的よくみられた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は血球系又は消化器系の有害事象であり、これらの多くは、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）は T-DXd の重要な特定されたリスクである。U204 試験で認められた治験薬と関連のある ILD（ILD 独立判定委員会に基づく判定）の多くは、Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 5 の ILD が 2 名（日本人被験者 1 名を含む）に認められた。ILD の多くは定期的なモニタリング及び有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等により管理可能であった。

更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日データカットオフ）の有効性及び安全性の結果からも、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対して T-DXd の良好なベネフィット・リスクバランスを示した。

2.1.2.2　DS8201-A-U206 試験

転移性／局所進行性癌に対する白金製剤を含む化学療法歴があり、根治手術及び放射線療法の適応とならない HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象に、T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の有効性及び安全性の検討、並びにベネフィット・リスクバランスをより詳細に解明することを目的として、多施設共同無作為化第 II 相試験をアジア（日本、韓国、及び台湾）、北米（米国及びカナダ）、欧州（フランス、オランダ、スペイン、及びイタリア）、及びオーストラリアで実施した。

目標被験者数は 150 名とし、T-DXd 5.4 mg/kg 又は T-DXd 6.4 mg/kg のいずれかの投与量に被験者を 2:1 の比で割り付けた。割り付けられた群の規定の投与量で 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。有効性の主要評価項目は盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: blinded ICR）評価に基づく確定奏効率とし、副次評価項目は奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS（いずれも blinded ICR 及び治験責任医師の評価に基づく）、並びに OS 及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率とした。

無作為化され、データカットオフ日前に少なくとも 4.5 ヵ月の治験治療期間を完了又は治験治療を中止した被験者が少なくとも [redacted] 名に達した時点で、中間解析を実施した。中間解析では、より頑健に有効性及び安全性を評価するため、FAS 及び安全性解析対象集団での解析に加えて、Pre-specified Early Cohort（データカットオフ日の 4.5 ヵ月以前に無作為化された被験者のみの集団）でも解析した。本申請では中間解析の結果（データカットオフ日: 2022 年 3 月 24 日）を有効性、安全性及び薬物動態の評価に用いた。

無作為化された全被験者 152 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 102 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）が FAS に含まれ、FAS のうち治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者 151 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 101 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）が安全性解析対象集団に含まれた。薬物動態解析対象集団及び免疫原性解析対象集団は、いずれも 148 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 99 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 49 名）であった。FAS のうちデータカットオフ日前に少なくとも 4.5 ヵ月の治験治療期間を完了又は治験治療を中止した被験者 80 名（T- DXd 5.4 mg/kg 群: 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）が Prespecified Early Cohort に含まれた。

中間解析の結果、Pre-specified Early Cohort での blinded ICR 評価に基づく確定奏効率は T- DXd 5.4 mg/kg 群で 53.8%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 42.9%であり、いずれの投与群でも高い抗腫瘍活性を示した。奏効期間の中央値（95% CI）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で推定不能（4.2～推定不能）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 5.9（2.8～推定不能）ヵ月であった。薬物動態解析対象集団（148 名）に T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与したときの T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。DXd の曝露量は T-DXd の曝露量より低かった。T-DXd

6.4 mg/kg を単回投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露量は T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときと比較して投与量に応じて増加した。有害事象の多くは治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。なお、中間解析時点では、T-DXd 5.4 mg/kg 群で T-DXd 6.4 mg/kg 群と比較して、ILD、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の減量や投与中断に至った有害事象の発現割合は低く、T-DXd 5.4 mg/kg 群では 6.4 mg/kg 群よりも良好な安全性プロファイルを示した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対して、T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの投与量もベネフィット・リスクバランスは良好であり、T-DXd 5.4 mg/kg は T-DXd 6.4 mg/kg よりも良好な安全性プロファイルを示した。

2.2　治験相談の経緯

国内では[redacted]に係る[redacted]相談[redacted]（薬機審長発第[redacted]号［令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日］、1.13.2-1）を実施した。さらに、[redacted]相談[redacted]（薬機審長発第[redacted]号［令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日］、1.13.2-2）を実施し、U206 試験及び U204 試験を評価資料とする臨床データパッケージに基づき一部変更承認申請を行うこととした。

3.　申請する効能・効果、及び用法・用量

効能又は効果:

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

用法及び用量:

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。

1.　外国における使用状況の概要

本薬は、米国で 2019 年 12 月に乳癌に関する適応で最初に販売承認され、その後 2021 年 1 月に胃癌に関する適応が追加された。2023 年 5 月末時点において、本薬は、乳癌に関する適応で米国、欧州連合、英国、カナダ、オーストラリアを含む 20 以上の国又は地域で承認され、胃癌に関する適応で 8 つの国又は地域で承認されている。

2022 年 8 月に米国で、本申請の対象となる全身治療歴のある活性型 HER2 遺伝子変異を有する切除不能・転移性非小細胞肺癌の適応で迅速承認された。2023 年 5 月末時点で、肺癌に関する適応で、米国を含む 2 つの国又は地域で承認されている。

以下に、米国の添付文書（原文及びその和文概略）及び欧州の添付文書（原文及びその和訳概略）、並びに企業中核データシートを添付する。

添付資料

1. 米国の添付文書（原文・和訳概略）
2. 欧州連合の添付文書（原文・和訳概略）
3. 企業中核データシート

最新の添付文書を参照すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ENHERTU safely and effectively. See full prescribing information for ENHERTU.

ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Interstitial lung disease (ILD) and pneumonitis, including fatal cases, have been reported with ENHERTU. Monitor for and promptly investigate signs and symptoms including cough, dyspnea, fever, and other new or worsening respiratory symptoms. Permanently discontinue ENHERTU in all patients with Grade 2 or higher ILD/pneumonitis. Advise patients of the risk and to immediately report symptoms. (2.3, 5.1)**
- **Exposure to ENHERTU during pregnancy can cause embryo-fetal harm. Advise patients of these risks and the need for effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.1)	05/2022
Indications and Usage (1.2)	11/2022
Indications and Usage (1.3)	08/2022
Dosage and Administration (2.1)	08/2022
Dosage and Administration (2.2)	05/2022
Dosage and Administration (2.2)	08/2022
Dosage and Administration (2.3)	08/2022
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	08/2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ENHERTU is a HER2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate 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. (1.1)
- adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. (1.2)
- 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. (1.3)

  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. (1.3, 14.3)
- adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen. (1.4)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- **Do not substitute ENHERTU for or with trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.** (2.2, 2.4)
- For intravenous infusion only. Do not administer as an intravenous push or bolus. DO NOT use Sodium Chloride Injection, USP. (2.4)
- Premedicate for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. (2.2)
- The recommended dosage of ENHERTU for breast cancer is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2, 2.3)
- The recommended dosage of ENHERTU for lung cancer is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2, 2.3)
- The recommended dosage of ENHERTU for gastric cancer is 6.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2, 2.3)
- Management of adverse reactions (ILD, neutropenia, thrombocytopenia, or left ventricular dysfunction) may require temporary interruption, dose reduction, or discontinuation of ENHERTU. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 100 mg lyophilized powder in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Neutropenia: Monitor complete blood counts prior to initiation of ENHERTU and prior to each dose, and as clinically indicated. Manage through treatment interruption or dose reduction. (2.3, 5.2)
- Left Ventricular Dysfunction: Assess LVEF prior to initiation of ENHERTU and at regular intervals during treatment as clinically indicated. Manage through treatment interruption or discontinuation. Permanently discontinue ENHERTU in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF). (2.3, 5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (≥20%), including laboratory abnormalities, in patients with:

- metastatic breast cancer and HER2-mutant NSCLC were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, fatigue, decreased platelet count, increased aspartate aminotransferase, vomiting, increased alanine aminotransferase, alopecia, increased blood alkaline phosphatase, constipation, musculoskeletal pain, decreased appetite, hypokalemia, diarrhea, and respiratory infection. (6.1)
- gastric cancer were decreased hemoglobin, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, nausea, decreased appetite, increased aspartate aminotransferase, fatigue, increased blood alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, diarrhea, hypokalemia, vomiting, constipation, increased blood bilirubin, pyrexia, and alopecia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Daiichi Sankyo, Inc. at 1-877-437-7763 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Females and Males of Reproductive Potential: Verify pregnancy status of females prior to initiation of ENHERTU. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
1.2 HER2-Low Metastatic Breast Cancer
1.3 Unresectable or Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer
1.4 Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection

2.2 Recommended Dosage and Schedules
2.3 Dosage Modifications
2.4 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
5.2 Neutropenia
5.3 Left Ventricular Dysfunction
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
14.2 HER2-Low Metastatic Breast Cancer
14.3 Unresectable or Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer
14.4 Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied/Storage
16.2 Special Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY

- **Interstitial Lung Disease (ILD) and pneumonitis, including fatal cases, have been reported with ENHERTU. Monitor for and promptly investigate signs and symptoms including cough, dyspnea, fever, and other new or worsening respiratory symptoms. Permanently discontinue ENHERTU in all patients with Grade 2 or higher ILD/pneumonitis. Advise patients of the risk and the need to immediately report symptoms *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Embryo-Fetal Toxicity: Exposure to ENHERTU during pregnancy can cause embryo-fetal harm. Advise patients of these risks and the need for effective contraception *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

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.

1.2 HER2-Low Metastatic Breast Cancer

ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.3 Unresectable or Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

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 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

1.4 Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Unresectable or Metastatic HER2-Low Breast Cancer

Select patients for treatment of unresectable or metastatic HER2-low breast cancer with ENHERTU based on HER2 expression (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

Select patients for the treatment of unresectable or metastatic HER2-mutant NSCLC with ENHERTU based on the presence of activating HER2 (ERBB2) mutations in tumor or plasma specimens *[see Clinical Studies (14.3)]*. If no mutation is detected in a plasma specimen, test tumor tissue.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

Select patients with locally advanced or metastatic gastric cancer based on HER2 protein overexpression or HER2 gene amplification. Reassess HER2 status if it is feasible to obtain a new tumor specimen after prior trastuzumab-based therapy and before treatment with ENHERTU.

Additional Patient Selection Information

Information on FDA-approved tests for the detection of HER2 protein expression, HER2 gene amplification, and activating HER2 mutations is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage and Schedules

Do not substitute ENHERTU for or with trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.

Slow or interrupt the infusion rate if the patient develops infusion-related symptoms.

Permanently discontinue ENHERTU in case of severe infusion reactions.

Premedication

ENHERTU is moderately emetogenic *[see Adverse Reactions (6.1)]*, which includes delayed nausea and/or vomiting. Administer prophylactic antiemetic medications per local institutional guidelines for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Recommended Dosage for Metastatic Breast Cancer

The recommended dosage of ENHERTU is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Recommended Dosage for Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

The recommended dosage of ENHERTU is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Recommended Dosage for Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The recommended dosage of ENHERTU is 6.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Dosage Modifications

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of ENHERTU as described in Tables 1 and 2.

Do not re-escalate the ENHERTU dose after a dose reduction is made.

If a planned dose is delayed or missed, administer as soon as possible; do not wait until the next planned cycle. Adjust the schedule of administration to maintain a 3-week interval between doses. Administer the infusion at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

Table 1: Dosage Reduction Schedule

Dose Reduction Schedule	Breast Cancer and NSCLC	Gastric Cancer
Recommended starting dose	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
First dose reduction	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
Second dose reduction	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Requirement for further dose reduction	Discontinue treatment.	Discontinue treatment.

Table 2: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Treatment Modification
Interstitial Lung Disease (ILD)/ Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)	Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 0, then: • if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose. • if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1). • consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.
	Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater)	• Permanently discontinue ENHERTU. • Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.
Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 3 (less than 1.0 to 0.5 x 10^9/L)	• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.
	Grade 4 (less than 0.5 x 10^9/L)	• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Febrile Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Absolute neutrophil count of less than 1.0 x 10^9/L and temperature greater than 38.3°C or a sustained temperature of 38°C or greater for more than one hour	• Interrupt ENHERTU until resolved. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 (platelets less than 50 to 25 x 10^9/L)	• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less, then maintain dose.

Adverse Reaction	Severity		Treatment Modification
	Grade 4 (platelets less than 25 x 10^9/L)		• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Left Ventricular Dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%		• Continue treatment with ENHERTU.
	LVEF 40% to 45%	And absolute decrease from baseline is less than 10%	• Continue treatment with ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks.
		And absolute decrease from baseline is 10% to 20%	• Interrupt ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue ENHERTU. • If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with ENHERTU at the same dose.
	LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20%		• Interrupt ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue ENHERTU.
	Symptomatic congestive heart failure (CHF)		• Permanently discontinue ENHERTU.

Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI CTCAE v.5.0).

2.4 Preparation and Administration

In order to prevent medication errors, check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) and not trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.

Reconstitute and further dilute ENHERTU prior to intravenous infusion. Use appropriate aseptic technique.

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted ENHERTU solution required, and the number of vial(s) of ENHERTU needed *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Reconstitute each 100 mg vial by using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of Sterile Water for Injection, USP into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The solution should be clear and colorless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discolored.
- If not used immediately, store the reconstituted ENHERTU vials in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for up to 24 hours from the time of reconstitution, protected from light. Do not freeze.
- The product does not contain a preservative. Discard unused ENHERTU after 24 hours refrigerated.

Dilution

- Dilute the calculated volume of reconstituted ENHERTU in an intravenous infusion bag containing **100 mL of 5% Dextrose Injection, USP**. DO NOT use Sodium Chloride Injection, USP. ENHERTU is compatible with an infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene).
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature for up to 4 hours including preparation and infusion, or in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for up to 24 hours, protected from light. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

Administration

- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2ºC to 8ºC [36ºF to 46ºF]), allow the solution to reach room temperature prior to administration. Cover the infusion bag to protect from light.
- Administer ENHERTU as an intravenous infusion only with an infusion set made of polyolefin or polybutadiene.
- Administer ENHERTU with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.
- Do NOT administer as an intravenous push or bolus.
- Cover the infusion bag to protect from light during administration.
- Do not mix ENHERTU with other drugs or administer other drugs through the same intravenous line.
- First infusion: Administer infusion over 90 minutes.
- Subsequent infusions: Administer over 30 minutes if prior infusions were well tolerated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 100 mg of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki as a white to yellowish white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD), including pneumonitis, can occur in patients treated with ENHERTU *[see Adverse Reactions (6.1)]*. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis has been observed in patients with moderate renal impairment.

Advise patients to immediately report cough, dyspnea, fever, and/or any new or worsening respiratory symptoms. Monitor patients for signs and symptoms of ILD. Promptly investigate evidence of ILD. Evaluate patients with suspected ILD by radiographic imaging. Consider consultation with a pulmonologist. For asymptomatic (Grade 1) ILD, consider corticosteroid treatment (e.g., ≥0.5 mg/kg/day prednisolone or equivalent). Withhold ENHERTU until recovery *[see Dosage and Administration (2.3)]*. In cases of symptomatic ILD (Grade 2 or greater), promptly initiate systemic corticosteroid treatment (e.g., ≥1 mg/kg/day prednisolone or equivalent) and continue for at least 14 days followed by gradual taper for at least 4 weeks. Permanently discontinue ENHERTU in patients who are diagnosed with symptomatic (Grade 2 or greater) ILD *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Metastatic Breast Cancer and HER2-Mutant NSCLC (5.4 mg/kg)

In patients with metastatic breast cancer and HER2-mutant NSCLC treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, ILD occurred in 12% of patients. Fatal outcomes due to ILD and/or pneumonitis occurred in 1.0% of patients treated with ENHERTU. Median time to first onset was 5 months (range: 0.9 to 23).

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, ILD occurred in 10% of patients. Median time to first onset was 2.8 months (range: 1.2 to 21).

5.2 Neutropenia

Severe neutropenia, including febrile neutropenia, can occur in patients treated with ENHERTU.

Monitor complete blood counts prior to initiation of ENHERTU and prior to each dose, and as clinically indicated. Based on the severity of neutropenia, ENHERTU may require dose interruption or reduction *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Metastatic Breast Cancer and HER2-Mutant NSCLC (5.4 mg/kg)

In patients with metastatic breast cancer and HER2-mutant NSCLC treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, a decrease in neutrophil count was reported in 65% of patients. Sixteen percent had Grade 3 or 4 decreased neutrophil count. Median time to first onset of decreased neutrophil count was 22 days (range: 2 to 664). Febrile neutropenia was reported in 1.1% of patients.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, a decrease in neutrophil count was reported in 72% of patients. Fifty-one percent had Grade 3 or 4 decreased neutrophil count. Median time to first onset of decreased neutrophil count was 16 days (range: 4 to 187). Febrile neutropenia was reported in 4.8% of patients.

5.3 Left Ventricular Dysfunction

Patients treated with ENHERTU may be at increased risk of developing left ventricular dysfunction. Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease has been observed with anti-HER2 therapies, including ENHERTU.

Assess LVEF prior to initiation of ENHERTU and at regular intervals during treatment as clinically indicated. Manage LVEF decrease through treatment interruption. Permanently discontinue ENHERTU if LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed. Permanently discontinue ENHERTU in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Treatment with ENHERTU has not been studied in patients with a history of clinically significant cardiac disease or LVEF less than 50% prior to initiation of treatment.

Metastatic Breast Cancer and HER2-Mutant NSCLC (5.4 mg/kg)

In patients with metastatic breast cancer and HER2-mutant NSCLC treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, LVEF decrease was reported in 3.6% of patients, of which 0.4% were Grade 3.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, no clinical adverse events of heart failure were reported; however, on echocardiography, 8% were found to have asymptomatic Grade 2 decrease in LVEF.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells *[see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Advise patients of the potential risks to a fetus.

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of ENHERTU. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months after the last dose of ENHERTU. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose of ENHERTU *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Left Ventricular Dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Metastatic Breast Cancer and HER2-Mutant NSCLC (5.4 mg/kg)

The pooled safety population described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflects exposure to ENHERTU 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in 984 patients in Study DS8201-A-J101 (NCT02564900), DESTINY-Breast01, DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast04, and DESTINY-Lung02. Among these patients, 65% were exposed for greater than 6 months and 39% were exposed for greater than one year. In this pooled safety population, the most common (≥20%) adverse reactions (including laboratory abnormalities) were nausea (76%), decreased white blood cell count (71%), decreased hemoglobin (66%), decreased neutrophil count (65%), decreased lymphocyte count (55%), fatigue (54%), decreased platelet count (47%), increased aspartate aminotransferase (48%), vomiting (44%), increased alanine aminotransferase (42%), alopecia (39%), increased blood alkaline phosphatase (39%), constipation (34%), musculoskeletal pain (32%), decreased appetite (32%), hypokalemia (28%), diarrhea (28%), and respiratory infection (24%).

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

The data described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflect exposure to ENHERTU 6.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in 125 patients in DESTINY-Gastric01.

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast03

The safety of ENHERTU was evaluated in 257 patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received at least one dose of ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast03 *[see Clinical Studies (14.1)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 14 months (range: 0.7 to 30) for patients who received ENHERTU and 7 months (range: 0.7 to 25) for patients who received ado-trastuzumab emtansine.

Serious adverse reactions occurred in 19% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were vomiting, interstitial lung disease, pneumonia, pyrexia, and urinary tract infection. Fatalities due to adverse reactions occurred in 0.8% of patients including COVID-19 and sudden death (one patient each).

ENHERTU was permanently discontinued in 14% of patients, of which ILD/pneumonitis accounted for 8%. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 44% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, pneumonia, nausea, fatigue, and ILD/pneumonitis. Dose reductions occurred in 21% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were nausea, neutropenia, and fatigue.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, increased aspartate aminotransferase, decreased hemoglobin, decreased lymphocyte count, increased alanine aminotransferase, decreased platelet count, fatigue, vomiting, increased blood

alkaline phosphatase, alopecia, hypokalemia, constipation, musculoskeletal pain, diarrhea, decreased appetite, headache, respiratory infection, abdominal pain, increased blood bilirubin, and stomatitis.

Tables 3 and 4 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast03.

Table 3: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3-4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast03

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	76	7	30	0.4
Vomiting	49	1.6	10	0.8
Constipation	34	0	20	0
Diarrhea	29	1.2	7	0.4
Abdominal pain[a]	21	0.8	8	0.4
Stomatitis[b]	20	0.8	5	0
Dyspepsia	11	0	6	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	49	6	35	0.8
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia[d]	33	7	17	6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia[e]	37	0.4	3.1	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[f]	31	1.2	25	0.4
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	29	1.6	17	0.4
Investigations				
Decreased weight	17	1.2	6	0.4
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Respiratory infection[g]	22	0.8	12	1.1
Epistaxis	11	0	16	0.4
Cough	11	0.4	10	0
Interstitial lung disease[h]	11	0.8	1.9	0
Nervous System Disorders				
Headache[i]	22	0.4	16	0
Peripheral neuropathy[j]	13	0.4	14	0.4
Dizziness	13	0.4	8	0

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal pain, abdominal discomfort, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosal eruption
c Including fatigue, asthenia, malaise, and lethargy
d Including anemia, decreased hemoglobin, and decreased red blood cell count
e This Grade 3 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.5.0, the highest NCI CTCAE grade for alopecia is Grade 2.
f Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, and limb discomfort
g Including respiratory tract infection, lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, influenza, influenza-like illness, viral upper respiratory infection, bronchitis, and respiratory syncytial virus infection
h Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD for ENHERTU: pneumonitis, interstitial lung disease, organizing pneumonia, pneumonia, and pulmonary mass. For ado-trastuzumab emtansine: pneumonitis, interstitial lung disease, organizing pneumonia, and pulmonary embolism.
i Including headache and migraine
j Including peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and paresthesia

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients in the ENHERTU-treated group were:

- *Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* dyspnea (8%)
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* pruritus (8%) and skin hyperpigmentation (6%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, and pigmentation disorder]
- *Nervous System Disorders:* dysgeusia (6%)
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (4.3%)
- *Eye Disorders:* blurred vision (3.5%)
- *Cardiac Disorders:* asymptomatic left ventricular ejection fraction decrease (2.7%) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- *Injury, Poisoning and Procedural Complications:* infusion-related reactions (2.3%) [including hypersensitivity and infusion-related reactions]
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (0.8%)

Table 4: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast03

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	74	8	24	0.8
Decreased neutrophil count	70	18	30	2.3
Decreased hemoglobin	64	7	38	6
Decreased lymphocyte count	55	14	23	3.9
Decreased platelet count	52	7	79	24
Chemistry				
Increased aspartate aminotransferase	67	0.8	83	5
Increased alanine aminotransferase	53	1.6	67	6
Increased blood alkaline phosphatase	49	0.8	46	0.8
Hypokalemia	35	4.7	39	1.5
Increased blood bilirubin	20	0	14	0
Increased blood creatinine	16	0.8	8	0.4

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

The safety of ENHERTU was evaluated in a pooled analysis of 234 patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received at least one dose of ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101 (NCT02564900) *[see Clinical Studies (14.1)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 7 months (range: 0.7 to 31).

In the pooled 234 patients, the median age was 56 years (range: 28-96), 74% of patients were <65 years, 99.6% of patients were female, and the majority were White (51%) or Asian (42%). Patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (58%) or 1 (42%) at baseline. Ninety-four percent had visceral disease, 31% had bone metastases, and 13% had brain metastases.

Serious adverse reactions occurred in 20% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were interstitial lung disease, pneumonia, vomiting, nausea, cellulitis, hypokalemia, and intestinal obstruction. Fatalities due to adverse reactions occurred in 4.3% of patients including interstitial lung disease (2.6%), and the following events occurred in one patient each (0.4%): acute hepatic failure/acute kidney injury, general physical health deterioration, pneumonia, and hemorrhagic shock.

ENHERTU was permanently discontinued in 9% of patients, of which ILD accounted for 6%. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 33% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, upper respiratory tract infection, fatigue, nausea, and ILD. Dose reductions occurred in 18% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, and neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, fatigue, vomiting, alopecia, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, decreased platelet count, constipation, decreased appetite, diarrhea, hypokalemia, and cough.

Tables 5 and 6 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ENHERTU-treated patients in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101.

Table 5: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	79	7
Vomiting	47	3.8
Constipation	35	0.9
Diarrhea	29	1.7
Abdominal pain[a]	19	1.3
Stomatitis[b]	14	0.9
Dyspepsia	12	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[c]	59	6

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Alopecia	46	0.4[d]
Rash[e]	10	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	32	1.3
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia[f]	31	7
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	20	0
Dyspnea	13	1.3
Epistaxis	13	0
Interstitial lung disease[g]	9	2.6[h]
Nervous System Disorders		
Headache[i]	19	0
Dizziness	10	0
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection[j]	15	0
Eye Disorders		
Dry eye	11	0.4[k]

Events were graded using NCI CTCAE version 4.03.
a Including abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosa blistering. One Grade 1 event of aphthous ulcer was not included in the summary of grouped term stomatitis (from DESTINY-Breast01).
c Including fatigue and asthenia
d This Grade 3 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.4.03, the highest NCI CTCAE grade for alopecia is Grade 2.
e Including rash, pustular rash, and maculo-papular rash
f Including anemia, decreased hemoglobin, decreased hematocrit, and decreased red blood cell count
g Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD: pneumonitis, interstitial lung disease, respiratory failure, organizing pneumonia, acute respiratory failure, lung infiltration, lymphangitis, and alveolitis.
h All events had fatal outcomes (n=6).
i Including headache, sinus headache, and migraine
j Including influenza, influenza-like illness, and upper respiratory tract infection
k This Grade 4 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.4.03, the highest NCI CTCAE grade for dry eye is Grade 3.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Injury, Poisoning and Procedural Complications:* infusion-related reactions (2.6%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (1.7%)

Table 6: Selected Laboratory Abnormalities in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-positive Breast Cancer Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology		
Decreased white blood cell count	70	7
Decreased hemoglobin	70	7
Decreased neutrophil count	62	16
Decreased platelet count	37	3.4
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase	41	0.9
Increased alanine aminotransferase	38	0.4
Hypokalemia	26	3

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.4.03 grade-derived laboratory abnormalities.

HER2-Low Metastatic Breast Cancer

The safety of ENHERTU was evaluated in 371 patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who received ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast04 *[see Clinical Studies (14.2)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 8 months (range: 0.2 to 33) for patients who received ENHERTU.

Serious adverse reactions occurred in 28% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were ILD/pneumonitis, pneumonia, dyspnea, musculoskeletal pain, sepsis, anemia, febrile neutropenia, hypercalcemia, nausea, pyrexia, and vomiting. Fatalities due to adverse reactions occurred in 4.0% of patients including ILD/pneumonitis (3 patients); sepsis (2 patients); and ischemic colitis, disseminated intravascular coagulation, dyspnea, febrile neutropenia, general physical health deterioration, pleural effusion, and respiratory failure (1 patient each).

ENHERTU was permanently discontinued in 16% of patients, of which ILD/pneumonitis accounted for 8%. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 39% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, fatigue, anemia, leukopenia, COVID-19, ILD/pneumonitis, increased transaminases, and hyperbilirubinemia. Dose reductions occurred in 23% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, thrombocytopenia, and neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, fatigue, decreased platelet count, alopecia, vomiting, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, constipation, increased blood alkaline phosphatase, decreased appetite, musculoskeletal pain, diarrhea, and hypokalemia.

Tables 7 and 8 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast04.

Table 7: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast04

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=371		Chemotherapy N=172	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	76	4.6	30	0
Vomiting	40	1.6	13	0
Constipation	34	0.8	22	0
Diarrhea	27	1.3	22	1.7
Abdominal pain[a]	18	0.5	13	0
Stomatitis[b]	13	0.3	12	0.6
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	54	9	48	4.7
Pyrexia	12	0.3	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	40	0	33	0
Rash[d]	13	0	23	4.7
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia[e]	39	10	27	5
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	32	2.4	19	1.2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[f]	32	1.3	31	0.6
Investigations				
Decreased weight	16	0.3	8	0
Vascular Disorders				
Hemorrhage[g]	16	0	3.5	0
Nervous System Disorders				
Headache[h]	15	0.3	6	0
Peripheral neuropathy[i]	13	0	29	5
Dizziness[j]	11	0.5	6	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[k]	14	0.3	5	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Interstitial lung disease[l]	12	1.3	0.6	0
Dyspnea	10	1.3	9	1.2

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal pain, abdominal discomfort, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, and pharyngeal inflammation
c Including fatigue, asthenia, and malaise
d Including rash, pustular rash, pruritic rash, maculo-papular rash, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, papular rash, macular rash, eczema, erythema multiforme, dermatitis, urticarial dermatitis, drug eruption, and dermatitis bullous
e Including anemia, decreased hemoglobin, and decreased red blood cell count
f Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, arthralgia, noncardiac chest pain, musculoskeletal stiffness, arthritis, spinal pain, and neck pain
g Including esophageal varices, hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, epistaxis, hematuria, conjunctival hemorrhage, vaginal hemorrhage, gingival bleeding, genital hemorrhage, eye hemorrhage, hemoptysis, hemorrhagic cystitis, pharyngeal hemorrhage, rectal hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, and esophageal hemorrhage
h Including headache and migraine
i Including peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paresthesia, hypoesthesia, dysesthesia, and neuralgia
j Including dizziness, postural dizziness, and vertigo
k Including upper respiratory tract infection, influenza, influenza-like illness, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, and rhinitis
l Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD for ENHERTU: interstitial lung disease, pneumonitis, organizing pneumonia, pneumonia, and radiation pneumonitis.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients treated with ENHERTU:

- *Nervous System Disorders:* dysgeusia (10%)
- *Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* cough (10%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal distension (5%), gastritis (2.7%), flatulence (2.4%)
- *Eye Disorders:* blurred vision (4.9%) [including blurred vision and visual impairment]
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* pruritus (3.2%) and skin hyperpigmentation (2.7%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, and pigmentation disorder]
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (1.9%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (1.1%)
- *Injury, Poisoning and Procedural Complications:* infusion-related reactions (0.5%) [including injection site reaction and chills]

Table 8: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast04

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=371		Chemotherapy N=172	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	70	9	78	25
Decreased hemoglobin	64	8	53	6
Decreased neutrophil count	64	14	73	38
Decreased lymphocyte count	55	18	40	11
Decreased platelet count	44	6	21	0.6
Chemistry				
Increased aspartate aminotransferase	38	2.2	38	4.1
Increased alanine aminotransferase	36	0.8	38	4.1
Increased blood alkaline phosphatase	34	0.3	24	0
Hypokalemia	25	3.3	17	1.2
Increased blood bilirubin	16	2.7	15	0.6
Increased blood creatinine	15	1.1	9	0.6

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

DESTINY-Lung02 evaluated two dose levels (5.4 mg/kg [n=101] and 6.4 mg/kg [n=50]); however, only the results for the recommended dose of 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks are described below due to increased toxicity observed with the higher dose in patients with NSCLC, including ILD/pneumonitis.

The safety of ENHERTU was evaluated in 101 patients in DESTINY-Lung02 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg intravenously once every three weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Nineteen percent of patients were exposed for greater than 6 months. The median age was 59 years (range 30 to 83); 64% were female; 23% were White, 64% were Asian, and 14% were other races.

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were ILD/pneumonitis, thrombocytopenia, dyspnea, nausea, pleural effusion, and increased troponin I. Fatality occurred in 1 patient with suspected ILD/pneumonitis (1%).

ENHERTU was permanently discontinued due to an adverse reaction in 8% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of ENHERTU were ILD/pneumonitis, diarrhea, hypokalemia, hypomagnesemia, myocarditis, and vomiting. Dose interruptions of ENHERTU due to adverse reactions occurred in 23% of patients. Adverse reactions which required dose interruption (>2%) included neutropenia and ILD/pneumonitis. Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 11% of patients.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, decreased albumin, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, fatigue, constipation, decreased appetite, vomiting, increased alkaline phosphatase, and alopecia.

Tables 9 and 10 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Lung02.

Table 9: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC in DESTINY-Lung02

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	61	3.0
Constipation	31	1.0
Vomiting[a]	26	2.0
Diarrhea	19	1.0
Stomatitis[b]	12	0
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	34	10
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[c]	32	4.0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	30	1.0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Alopecia	21	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[d]	15	1.0

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including vomiting and retching
b including mucosal inflammation and stomatitis
c Including asthenia, fatigue, and malaise
d Including back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain, arthralgia, musculoskeletal pain, myalgia, and pain in extremity

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* interstitial lung disease (6%) [including interstitial lung disease that was adjudicated as ILD including pneumonitis, interstitial lung disease, pulmonary toxicity, and respiratory failure], dyspnea (5%), and epistaxis (3%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal pain (9%) [including abdominal discomfort, abdominal pain, and upper abdominal pain]
- *Skin and Subcutaneous Disorders:* rash (3%) [including rash and maculo-papular rash]
- *Infections and Infestations:* upper respiratory tract infection (4%) [including upper respiratory tract infection, pharyngitis, and laryngitis]
- *Nervous System Disorders:* headache (4%) [including headache and migraine]

Table 10: Select Laboratory Abnormalities in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC in DESTINY-Lung02

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101[a]	
	All Grades[b] %	Grades 3 or 4[b] %
Hematology[c]		
Decreased white blood cell count	60	4.0
Decreased hemoglobin	58	10
Decreased neutrophil count	52	12
Decreased lymphocyte count	43	16
Decreased platelet count	40	4.0
Chemistry		
Decreased albumin	39	0
Increased aspartate aminotransferase	35	1.0
Increased alanine aminotransferase	34	2.0
Increased alkaline phosphatase	22	0
Hypokalemia	17	2.0

a Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
b Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.
c The denominator used to calculate the rate varied from 98 to 99 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The safety of ENHERTU was evaluated in 187 patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma in DESTINY-Gastric01 *[see Clinical Studies (14.4)]*. Patients intravenously received at least one dose of either ENHERTU (N=125) 6.4 mg/kg once every three weeks or either irinotecan (N=55) 150 mg/m^2 biweekly or paclitaxel (N=7) 80 mg/m^2 weekly for 3 weeks. The median duration of treatment was 4.6 months (range: 0.7 to 22.3) in the ENHERTU group and 2.8 months (range: 0.5 to 13.1) in the irinotecan/paclitaxel group.

Serious adverse reactions occurred in 44% of patients receiving ENHERTU 6.4 mg/kg. Serious adverse reactions in >2% of patients who received ENHERTU were decreased appetite, ILD, anemia, dehydration, pneumonia, cholestatic jaundice, pyrexia, and tumor hemorrhage. Fatalities due to adverse reactions occurred in 2.4% of patients: disseminated intravascular coagulation, large intestine perforation, and pneumonia occurred in one patient each (0.8%).

ENHERTU was permanently discontinued in 15% of patients, of which ILD accounted for 6%. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 62% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, anemia, decreased appetite, leukopenia, fatigue, thrombocytopenia, ILD, pneumonia, lymphopenia, upper respiratory tract infection, diarrhea, and hypokalemia. Dose reductions occurred in 32% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were neutropenia, decreased appetite, fatigue, nausea, and febrile neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased hemoglobin, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, nausea, decreased appetite, increased aspartate aminotransferase, fatigue, increased blood alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, diarrhea, hypokalemia, vomiting, constipation, increased blood bilirubin, pyrexia, and alopecia.

Tables 11 and 12 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities observed in patients receiving ENHERTU 6.4 mg/kg in DESTINY-Gastric01.

Table 11: Adverse Reactions in ≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4 of Patients Receiving ENHERTU in DESTINY-Gastric01

	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
Adverse Reactions	**All Grades %**	**Grades 3 or 4 %**	**All Grades %**	**Grades 3 or 4 %**
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	63	4.8	47	1.6
Diarrhea	32	2.4	32	1.6
Vomiting	26	0	8	0
Constipation	24	0	23	0
Abdominal pain[a]	14	0.8	15	3.2
Stomatitis[b]	11	1.6	4.8	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	60	17	45	13
Dehydration	6	2.4	3.2	1.6
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia[c]	58	38	31	23

Adverse Reactions	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Febrile neutropenia	4.8	4.8	3.2	3.2
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[d]	55	9	44	4.8
Pyrexia	24	0	16	0
Peripheral edema	10	0	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	22	0	15	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Interstitial lung disease[e]	10	2.4	0	0
Hepatobiliary Disorders				
Abnormal hepatic function	8	3.2	1.6	1.6

Events were graded using NCI CTCAE version 4.03.
[a] Including abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
[b] Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosal blistering
[c] Including anemia, decreased hemoglobin, decreased red blood cell count, and decreased hematocrit
[d] Including fatigue, asthenia, and malaise
[e] Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD: pneumonitis, interstitial lung disease, respiratory failure, organizing pneumonia, acute respiratory failure, lung infiltration, lymphangitis, and alveolitis.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Cardiac Disorders:* asymptomatic left ventricular ejection fraction decrease (8%) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- *Infections and Infestations:* pneumonia (6%)
- *Injury, Poisoning and Procedural Complications:* infusion-related reactions (1.6%)

Table 12: Selected Laboratory Abnormalities Occurring in Patients Receiving ENHERTU in DESTINY-Gastric01

Laboratory Parameter	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology				
Decreased hemoglobin	75	38	55	23
Decreased white blood cell count	74	29	53	13
Decreased neutrophil count	72	51	45	23
Decreased lymphocyte count	70	28	53	12
Decreased platelet count	68	12	12	5
Chemistry				
Increased aspartate aminotransferase	58	9	32	8

Laboratory Parameter	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Increased blood alkaline phosphatase	54	8	34	10
Increased alanine aminotransferase	47	9	17	1.7
Hypokalemia	30	4.8	18	8
Increased blood bilirubin	24	7	5	3.4

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.4.03 grade-derived laboratory abnormalities.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death (*see Data*). Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells *[see Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Advise patients of the potential risks to a fetus.

There are clinical considerations if ENHERTU is used in pregnant women, or if a patient becomes pregnant within 7 months after the last dose of ENHERTU (*see Clinical Considerations*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor women who received ENHERTU during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.

Data

Human Data

There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports in pregnant women receiving a HER2-directed antibody, cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death have been reported. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received a HER2-directed antibody either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after use of a HER2-directed antibody was stopped.

Animal Data

There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no data regarding the presence of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiation of ENHERTU.

Contraception

Females

ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Based on findings in animal toxicity studies, ENHERTU may impair male reproductive function and fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ENHERTU have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 883 patients with breast cancer treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, 22% were 65 years or older and 3.6% were 75 years or older. No overall differences in efficacy within clinical studies were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients aged 65 years or older (60%) as compared to younger patients (48%).

Of the 101 patients with unresectable or metastatic HER2-mutant NSCLC treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, 40% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

Of the 125 patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg in DESTINY-Gastric01, 56% were 65 years or older and 14% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of ENHERTU is required in patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥60 and <90 mL/min) or moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min) renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis has been observed in patients with moderate renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.1)].* Monitor patients with moderate renal impairment more frequently. The recommended dosage of ENHERTU has not been established for patients with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

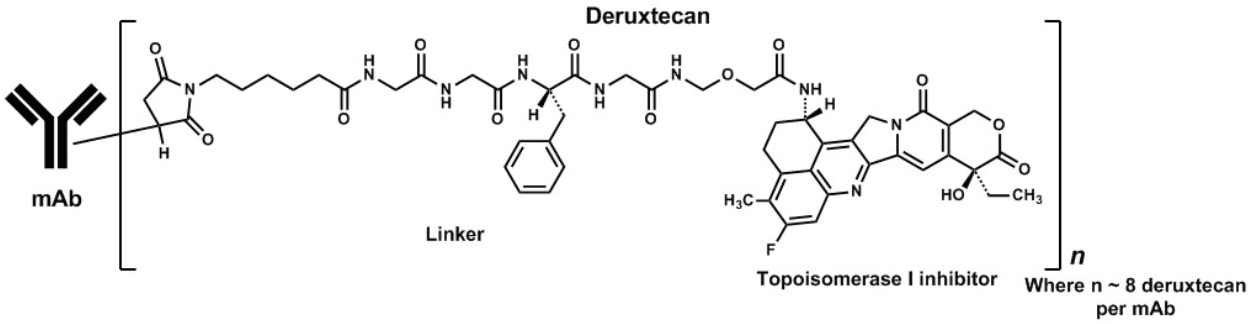
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of ENHERTU is required in patients with mild (total bilirubin ≤ULN and any AST >ULN or total bilirubin >1 to 1.5 times ULN and any AST) or moderate (total bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST) hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, due to potentially increased exposure, closely monitor for increased toxicities related to the topoisomerase inhibitor, DXd *[see Dosage and Administration (2.3)].* The recommended dosage of ENHERTU has not been established for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin >3 times ULN and any AST) *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

11 DESCRIPTION

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is a HER2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is an antibody-drug conjugate (ADC) composed of three components: 1) a humanized anti-HER2 IgG1 monoclonal antibody (mAb), covalently linked to 2) a topoisomerase inhibitor, via 3) a tetrapeptide-based cleavable linker. Deruxtecan is composed of a protease-cleavable maleimide tetrapeptide linker and the topoisomerase inhibitor, DXd, which is an exatecan derivative.

The antibody is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology, and the topoisomerase inhibitor and linker are produced by chemical synthesis. Approximately 8 molecules of deruxtecan are attached to each antibody molecule. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki has the following structure:



ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a sterile, white to yellowish white, preservative-free lyophilized powder in single-dose vials. Each vial delivers 100 mg of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, L-histidine (4.45 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (20.2 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), and sucrose (450 mg). Following reconstitution with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP, the resulting concentration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is 20 mg/mL with a pH of 5.5. The resulting solution is administered by intravenous infusion following dilution.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is a HER2-directed antibody-drug conjugate. The antibody is a humanized anti-HER2 IgG1. The small molecule, DXd, is a topoisomerase I inhibitor attached to the antibody by a cleavable linker. Following binding to HER2 on tumor cells, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki undergoes internalization and intracellular linker cleavage by lysosomal enzymes. Upon release, the membrane-permeable DXd causes DNA damage and apoptotic cell death.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The administration of multiple doses of ENHERTU 6.4 mg/kg every 3 weeks did not show a large mean effect (i.e. >20 ms) on the QTc interval in an open-label, single-arm study in 51 patients with metastatic HER2-positive cancer.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was evaluated in patients with cancer. Following a single dose, exposures (C_{max} and AUC) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and released topoisomerase inhibitor (DXd) increased proportionally over a dose range of 3.2 mg/kg to 8 mg/kg (approximately 0.6 to 1.5 times the recommended dose in breast cancer and NSCLC and 0.5 to 1.25 times the recommended dose in gastric cancer).

Metastatic Breast Cancer

At the recommended dosage of ENHERTU for patients with metastatic breast cancer, the geometric mean (coefficient of variation [CV]%) C_{max} of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 133 µg/mL (19%) and 4.7 ng/mL (43%), respectively, and the AUC of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 780 µg·day/mL (27%) and 29 ng·day/mL (42%), respectively, based on population pharmacokinetic analysis. Accumulation of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was approximately 35% at steady-state (Cycle 3).

Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC

At the recommended dosage of ENHERTU for patients with HER2-mutant NSCLC, the geometric mean (CV%) $C_{max,ss}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 141 µg/mL (21%) and 7.2 ng/mL (44%), respectively, and the AUC_{ss} of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 775 µg·day/mL (33%) and 40.9 ng·day/mL (43%), respectively, based on population pharmacokinetic analysis. Accumulation of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was approximately 31% at steady-state based on population pharmacokinetic analysis.

Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

At the recommended dosage of ENHERTU for patients with HER2-positive gastric cancer, the geometric mean $C_{max,ss}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 126 µg/mL (18%) and 5.2 ng/mL (42%), respectively, and the AUC_{ss} of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 743 µg·day/mL (26%) and 33 ng·day/mL (43%), respectively, based on population pharmacokinetic analysis. Accumulation of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was approximately 39% at steady-state (Cycle 3).

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated volume of distribution of the central compartment (V_c) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 2.68 L.

For humans, DXd plasma protein binding is approximately 97% and the blood-to-plasma ratio is approximately 0.6, in vitro.

Elimination

The median elimination half-life ($t_{1/2}$) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, HER2-mutant NSCLC, and HER2-positive gastric cancer was approximately 5.4-5.7 days. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated systemic clearance of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0.41 L/day.

The median apparent elimination half-life ($t_{1/2}$) of DXd in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, HER2-mutant NSCLC, and HER2-positive gastric cancer was approximately 5.4-6.1 days. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated apparent systemic clearance of DXd was 18.3 L/h.

Metabolism

The humanized HER2 IgG1 monoclonal antibody is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

In vitro, DXd is primarily metabolized by CYP3A4.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or DXd were observed for age (20-96 years); race (Asian [n=906] vs Non-Asian [n=763]), including White [n=619], Black or African American [n=36],

and Other [n=108]; sex; body weight (27.3-125.4 kg); mild (total bilirubin ≤ULN and any AST >ULN or total bilirubin >1 to 1.5 times ULN and any AST, n=575) hepatic impairment; mild (creatinine clearance [CLcr] ≥60 and <90 mL/min, n=646) or moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min, n=251) renal impairment based on population pharmacokinetic analysis.

The pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or DXd in patients with moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin >1.5 ULN with any AST) or severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of CYP3A Inhibitors on DXd: Coadministration of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, with multiple doses of ENHERTU increased steady state $AUC_{0\text{-}17\ days}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki by 11% and DXd by 18%. The impact of these changes is not clinically meaningful.

Effect of OATP Inhibitors on DXd: Coadministration of ritonavir, a dual inhibitor of OATP1B/CYP3A, with multiple doses of ENHERTU increased steady state $AUC_{0\text{-}17\ days}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki by 19% and DXd by 22%. The impact of these changes is not clinically meaningful.

In Vitro Studies

Effects of DXd on CYP Enzymes: DXd does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A nor induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

Effects of DXd on Transporters: At clinically relevant concentrations (steady-state C_{max} of ~0.2 µmol/L), DXd has a low potential to inhibit OAT1 (IC_{50} value of 12.7 µmol/L), OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 (IC_{50} value of 14.4 µmol/L), OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, or BSEP transporters.

Effects of Other Drugs on DXd: DXd is a substrate of OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp, MRP1, and BCRP.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of ENHERTU or of other anti-HER2 products.

During the median 14-month treatment period in HER2-positive breast cancer patients in DESTINY-Breast03 with a median ADA sampling period of 13 months, treatment-emergent ADA (or anti-fam-trastuzumab deruxtecan-nxki antibodies) developed in 1.6% (4/256) of patients who received ENHERTU. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0.4% (1/256).

During the median 7-month treatment period in HER2-positive breast cancer patients in DESTINY-Breast01 with a median ADA sampling period of 9 months, treatment-emergent ADA developed in 1.2% (3/249) of patients who received ENHERTU. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0% (0/249).

During the median 8-month treatment period in HER2-low breast cancer patients in DESTINY-Breast04 with a median ADA sampling period of 8 months, treatment-emergent ADA developed in 2.0% (7/357) of patients who received ENHERTU. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0% (0/357).

During the median 3.5-month treatment period in HER2-mutant NSCLC patients in DESTINY-Lung02 with median ADA sampling period of 2.2 months, treatment-emergent ADA developed in 0.7% (1/143) of patients who received ENHERTU. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0% (0/249).

During the median 4.6-month treatment period in HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma patients in DESTINY-Gastric01 with a median ADA sampling period of 4.6 months, treatment-emergent ADA developed in 7.3% (9/123) of patients who received ENHERTU. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0% (0/123).

Due to the limited number of patients who tested positive for ADA, the effect of treatment-emergent ADAs and treatment-emergent neutralizing antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and/or effectiveness of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

The topoisomerase inhibitor component of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, DXd, was clastogenic in both an in vivo rat bone marrow micronucleus assay and an in vitro Chinese hamster lung chromosome aberration assay and was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation assay.

Fertility studies have not been conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki. In a six-week repeat-dose toxicity study in rats, intravenous administration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki resulted in spermatid retention at 20 mg/kg and 60 mg/kg (approximately 4 and 9 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC, respectively). Decreased testes and epididymides weights, tubular atrophy/degeneration in testes, and reduced sperm count in epididymides were observed at a dose of 197 mg/kg (19 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC). In a three-month repeat-dose toxicity study in monkeys, intravenous administration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki resulted in decreased numbers of round spermatids in the testes at seminiferous tubule stages V to VI at ≥30 mg/kg (≥7 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC). Evidence of reversibility was observed in monkeys by the end of a three-month recovery period.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast03

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast03 (NCT03529110), a multicenter, open-label, randomized trial that enrolled 524 patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who received prior trastuzumab and taxane therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy. HER2 expression was based on archival tissue tested at a central laboratory prior to enrollment with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive. Patients were excluded for a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids, ILD/pneumonitis at screening, or clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated and symptomatic brain metastases, ECOG performance status >1, or prior treatment with an anti-HER2 antibody-drug conjugate in the metastatic setting.

Patients were randomized 1:1 to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=261) or ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N=263) by intravenous infusion every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Randomization was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab, and visceral versus non-visceral disease. Tumor imaging was obtained every 6 weeks and CT/MRI of the brain was mandatory for all patients at baseline. The major efficacy outcomes were progression-free survival (PFS) as assessed by blinded independent central review (BICR) based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 and overall survival (OS). Confirmed objective response rate (ORR) was an additional outcome measure.

The median age was 54 years (range: 20-83); 80% were <65 years and 99.6% were female. The majority of patients were Asian (60%), White (27%) and Black (3.6%). Eleven percent (11%) of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (63%) or 1 (37%) at baseline. Seventy-three percent had visceral disease, 16% had brain metastases at baseline, 52% were hormone receptor positive (HR+) and 48% of patients had received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting. The percentage of patients who had not received prior treatment for metastatic disease was 10%.

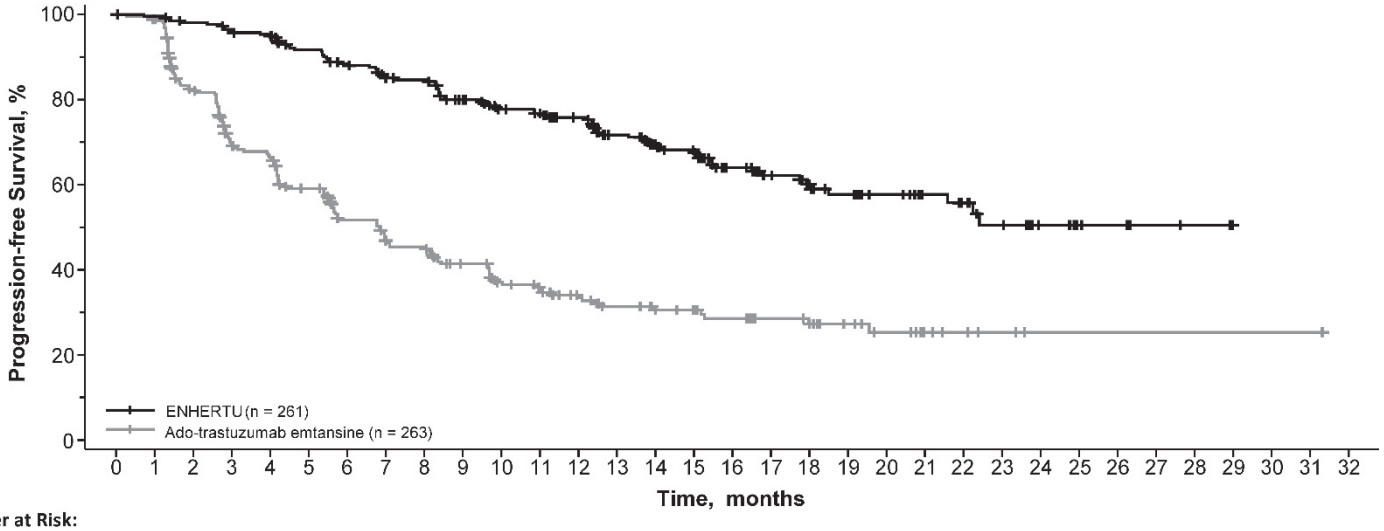
Efficacy results are summarized in Table 13 and Figure 1. At the time of the PFS analysis, 16% of patients had died and overall survival (OS) was immature.

Table 13: Efficacy Results in DESTINY-Breast03

Efficacy Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg	Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg
Progression-Free Survival (PFS) per BICR		
N	261	263
Number of events (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Median, months (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.37)	
p-value	p< 0.0001	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per BICR*		
N	248	241
n (%)	205 (82.7)	87 (36.1)
95% CI	(77.4, 87.2)	(30.0, 42.5)
Complete Response n (%)	39 (15.7)	20 (8.3)
Partial Response n (%)	166 (66.9)	67 (27.8)

CI = confidence interval; NR = not reached; NE=not estimable
*Analysis was performed based on the patients with measurable disease assessed by BICR at baseline.

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR (Intent-to-Treat Analysis Set)



Number at Risk:																															
ENHERTU (261)	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	
Ado-trastuzumab emtansine (263)	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	1	0

DESTINY-Breast01

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast01 (NCT03248492), a multicenter, single-arm, trial that enrolled 184 female patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who had received two or more prior anti-HER2 therapies. Patients were excluded for a history of treated ILD or current ILD at screening. Patients were also excluded for history of clinically significant cardiac disease, active brain metastases, and ECOG performance status >1. HER2 expression was based on archival tissue tested at a central laboratory prior to enrollment with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive.

Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg by intravenous infusion every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Tumor imaging was obtained every 6 weeks and CT/MRI of the brain was mandatory for patients with brain metastases at baseline. The major efficacy outcomes were confirmed objective response rate (ORR) assessed by independent central review (ICR) using RECIST v1.1 and duration of response (DOR).

The median age was 55 years (range: 28-96); 76% of patients were <65 years. All 184 patients were female, and the majority were White (55%) or Asian (38%). Patients had an ECOG performance status of 0 (55%) or 1 (44%) at baseline. Ninety-two percent had visceral disease, 29% had bone metastases, and 13% had brain metastases. Fifty-three percent were HR+. Sum of diameters of target lesions were <5 cm in 42%, and ≥5 cm in 50% (not evaluable by central review in 8% of patients).

The median number of prior cancer regimens in the locally advanced/metastatic setting was 5 (range: 2-17). All patients received prior trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine, and 66% had prior pertuzumab.

Efficacy results are summarized in Table 14.

Table 14: Efficacy Results by Independent Central Review in DESTINY-Breast01

Efficacy Parameter	DESTINY-Breast01 N=184
Confirmed Objective Response Rate (95% CI)	60.3% (52.9, 67.4)
Complete Response	4.3%
Partial Response	56.0%
Duration of Response* Median, months (95% CI)†	14.8 (13.8, 16.9)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method
*DOR is based on median duration of follow-up of 11.1 months.
†Median DOR based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI calculated using Brookmeyer-Crowley method

14.2 HER2-Low Metastatic Breast Cancer

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast04 (NCT03734029), a randomized, multicenter, open-label study that enrolled 557 adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer. The study included 2 cohorts: 494 hormone receptor-positive (HR+) patients and 63 hormone receptor-negative (HR-) patients. HER2-low expression was defined as IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, as determined at a central laboratory using Ventana's PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody assay. Patients must have received chemotherapy in the metastatic setting or have developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. Patients who were HR+ must have received at least one endocrine therapy or be ineligible for endocrine therapy. Patients were randomized 2:1 to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=373) by intravenous infusion every 3 weeks or physician's choice of chemotherapy (N=184, eribulin, capecitabine, gemcitabine, nab paclitaxel, or paclitaxel). Randomization was stratified by HER2 IHC status of tumor samples (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-), number of prior lines of chemotherapy in the metastatic setting (1 or 2), and HR status/prior CDK4/6i treatment (HR+ with prior CDK4/6 inhibitor treatment, HR+ without prior CDK4/6 inhibitor treatment, or HR-). Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated or symptomatic brain metastases or ECOG performance status >1.

The major efficacy outcome measure was PFS in patients with HR+ breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population (all randomized HR+ and HR- patients), OS in HR+ patients, and OS in the overall population.

The median age was 57 years (range: 28 to 81); 24% were age 65 or older; 99.6% were female; 48% were White, 40% were Asian, and 2% were Black or African American; 3.8% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (55%) or 1 (45%) at baseline; 58% were IHC 1+, 42% were IHC 2+/ISH-; 70% had liver metastases, 33% had lung metastases, and 6% had brain metastases. In the metastatic setting, patients had a median of 3 prior lines of systemic therapy (range: 1 to 9) with 58% having 1 and 41% having 2 prior chemotherapy regimens; 3.9% were early progressors (progression in the neo/adjuvant setting). In HR+ patients, the median number of prior lines of endocrine therapy was 2 (range: 0 to 9) and 70% had prior CDK4/6i treatment.

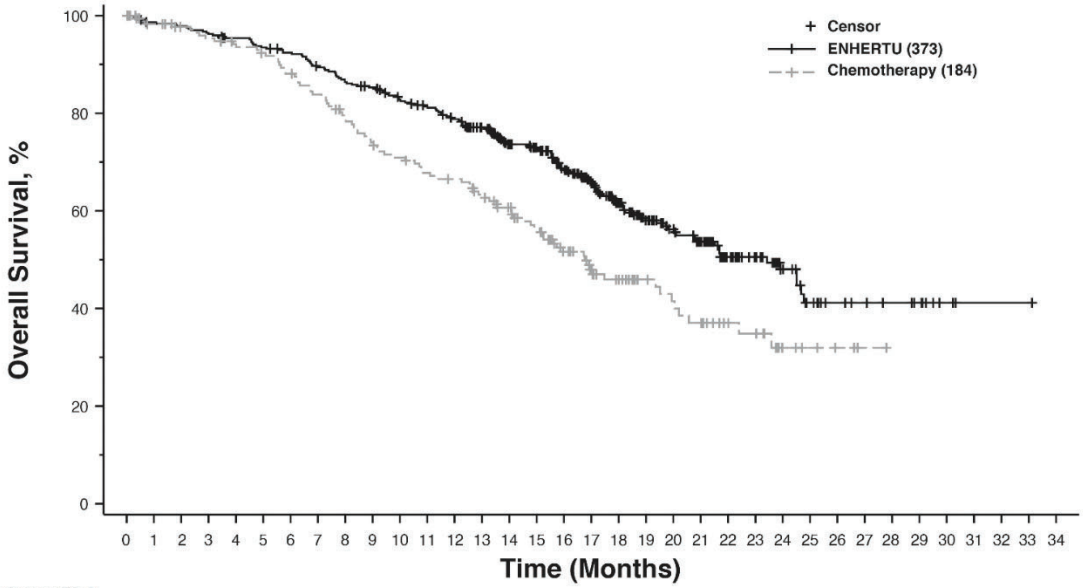
Efficacy results are summarized in Table 15 and Figures 2 and 3.

Table 15: Efficacy Results in DESTINY-Breast04

Efficacy Parameter	HR+ Cohort		Overall Population (HR+ and HR- Cohorts)	
	ENHERTU (N=331)	Chemotherapy (N=163)	ENHERTU (N=373)	Chemotherapy (N=184)
Overall Survival				
Number of events (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Median, months (95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-value	0.0028		0.001	
Progression-Free Survival per BICR				
Number of events (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Median, months (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p-value	<0.0001		<0.0001	
Confirmed Objective Response Rate per BICR				
n (%)	175 (52.9)	27 (16.6)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.3, 58.4	11.2, 23.2	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Complete Response n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Partial Response n (%)	164 (49.5)	26 (16.0)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duration of Response per BICR				
Median, months (95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = confidence interval

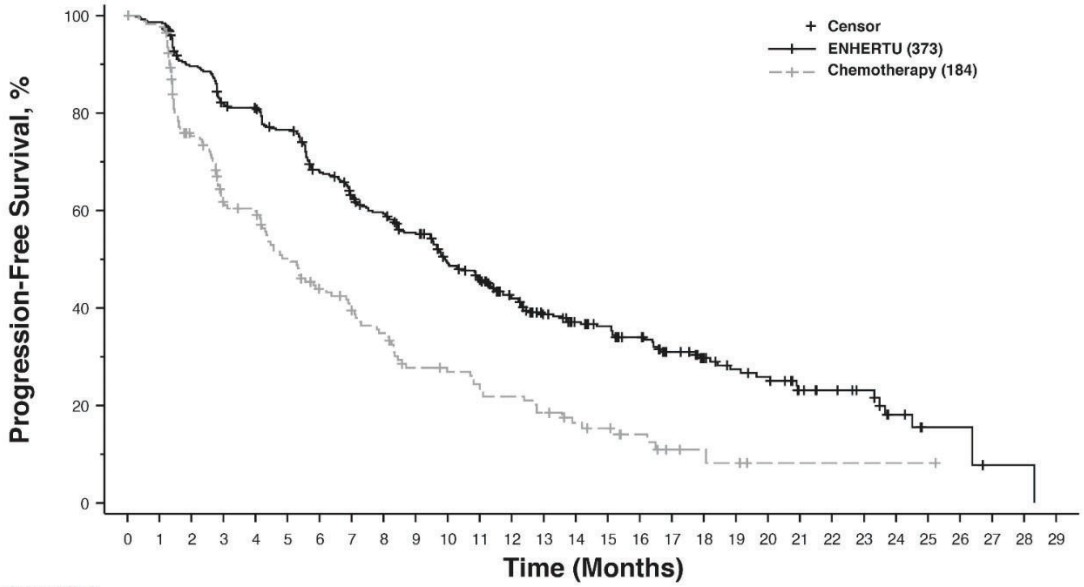
Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Overall Population)



Number at Risk

ENHERTU (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0
Chemotherapy (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0						

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Overall Population)



Number at Risk

ENHERTU (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0	
Chemotherapy (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0				

14.3 Unresectable or Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

ENHERTU was evaluated in DESTINY-Lung01 (NCT03505710) and at two dose levels in DESTINY-Lung02 (NCT04644237). Patients were prospectively selected for treatment with ENHERTU based on the presence of activating HER2 (ERBB2) mutations by local testing using tissue. Samples from DESTINY-Lung01 were retrospectively tested using Oncomine™ Dx Target Test (Life Technologies Corporation, Tissue-test) and Guardant360® CDx test (Guardant Health Inc., Plasma test). Demographic and baseline disease characteristics were similar for patients in DESTINY-Lung01 and DESTINY-Lung02, except for race (34% Asian vs 79% Asian, respectively). Response rates were consistent across dose levels. Increased rates of ILD/pneumonitis were observed at the higher dose. The approved recommended dose of 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in the DESTINY-Lung02 study is described below *[see Adverse Reactions (6.1)].*

The efficacy of ENHERTU was evaluated in DESTINY-Lung02, a multicenter, multi-cohort, randomized, blinded, dose-optimization trial. Eligible patients were required to have unresectable or metastatic HER2-mutant non-squamous NSCLC with disease progression after one prior systemic therapy. Patients with a history of steroid dependent ILD/pneumonitis, clinically significant cardiac disease, clinically active brain metastases, and ECOG performance status >1 were excluded. Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor imaging was obtained every 6 weeks and CT/MRI of the brain was mandatory for patients with stable brain metastases at baseline.

Results from an interim efficacy analysis in a pre-specified patient cohort are described below. The major efficacy outcomes were confirmed ORR as assessed by BICR using RECIST v1.1 and DOR.

The median age was 58 years (range 30 to 78); 69% were female; 79% were Asian, 12% were White, and 10% were other races; 29% had an ECOG performance status of 0 and 71% had 1; 33% had stable brain metastases; 94% had a mutation in the ERBB2 kinase domain and 6% had a mutation in the extracellular domain. The median number of prior regimens was 2 (range: 1 to 12); 100% of patients received prior platinum therapy, 71% received prior immunotherapy, and 44% received both in combination. Fifty percent of patients were never-smokers and 50% were former smokers; 96% of patients had adenocarcinoma histology.

Efficacy results are provided in Table 16.

Table 16: Efficacy Results for DESTINY-Lung02*

Efficacy Parameter	DESTINY-Lung02 N=52
Confirmed Objective Response Rate (95% CI)	57.7% (43.2, 71.3)
Complete Response	1.9%
Partial Response	55.8%
Duration of Response Median, months (95% CI)†	8.7 (7.1, NE)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method
NE=not estimable
*Data cut-off: 22 June 2022
†Median DOR based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI calculated using Brookmeyer-Crowley method

14.4 Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), a multicenter, open-label, randomized trial conducted in Japan and South Korea that enrolled 188 adult patients with HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH positive), locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on at least two prior regimens including trastuzumab, a fluoropyrimidine- and a platinum-containing chemotherapy. HER2 expression was determined by a central lab on tissue obtained either before or after prior trastuzumab treatment. Patients were excluded for a history of treated or current ILD, a history of clinically significant cardiac disease, active brain metastases, or ECOG performance status >1.

Patients were randomized 2:1 to receive ENHERTU (N=126) 6.4 mg/kg intravenously every 3 weeks or physician's choice of chemotherapy: irinotecan monotherapy (N=55) 150 mg/m^2 intravenously every 2 weeks or paclitaxel monotherapy (N=7) 80 mg/m^2 intravenously weekly. Randomization was stratified by HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+), ECOG performance status (0 or 1), and region (Japan or South Korea). Tumor imaging assessments were performed at screening and every 6 weeks from the first treatment dose. Treatment was administered until unacceptable toxicity or disease progression. The major efficacy outcomes were ORR assessed by ICR according to RECIST v1.1 and OS in the intent-to-treat population. Additional efficacy outcomes were PFS and DOR.

The median age was 66 years (range 28 to 82); 76% were male; and 100% were Asian. All patients received a trastuzumab product. Patients had an ECOG performance status of either 0 (49%) or 1 (51%); 87% had gastric adenocarcinoma and 13% had GEJ adenocarcinoma; 76% were IHC 3+ and 23% were IHC 2+/ISH+; 65% had inoperable advanced cancer; 35% had postoperative recurrent cancer; 54% had liver metastases; 29% had lung metastases; 45% had three or more prior regimens in the locally advanced or metastatic setting. A total of 30% of patients were identified as HER2-positive using tissue obtained following prior treatment with a trastuzumab product.

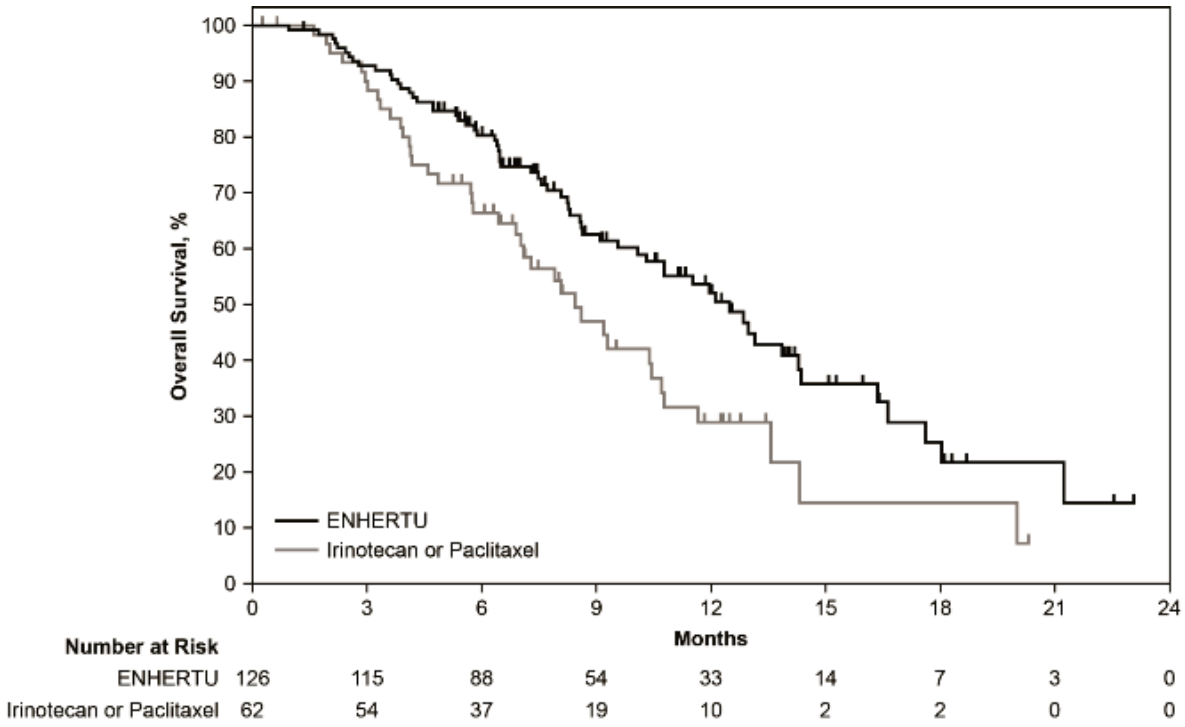
Efficacy results are summarized in Table 17, and the Kaplan-Meier curve for OS is shown in Figure 4.

Table 17: Efficacy Results in DESTINY-Gastric01

Efficacy Parameter	**ENHERTU N=126**	**Irinotecan or Paclitaxel N=62**
Overall Survival (OS)[*]		
Median, months (95% CI)[†]	12.5 (9.6, 14.3)	8.4 (6.9,10.7)
Hazard ratio (95% CI)[‡]	0.59 (0.39, 0.88)	
p-value[¥]	0.0097	
Progression-Free Survival (PFS)[§]		
Median, months (95% CI)[†]	5.6 (4.3, 6.9)	3.5 (2.0, 4.3)
Hazard ratio (95% CI)[‡]	0.47 (0.31, 0.71)	
Confirmed Objective Response Rate (ORR)[§]		
n (%)	51 (40.5)	7 (11.3)
95% CI[¶]	(31.8, 49.6)	(4.7, 21.9)
p-value[#]	<0.0001	
Complete Response n (%)	10 (7.9)	0 (0.0)
Partial Response n (%)	41 (32.5)	7 (11.3)
Duration of Response (DOR)[§]		
Median, months (95% CI)[†]	11.3 (5.6, NR)	3.9 (3.0, 4.9)

CI = confidence interval; NR = not reached
[*]OS was evaluated following a statistically significant outcome of ORR.
[†]Median based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI for median calculated using Brookmeyer-Crowley method
[‡]Based on the stratified Cox proportional hazards regression model (stratified by region)
[¥]Based on the stratified log-rank test (stratified by region)
[§]Assessed by independent central review
[¶]95% exact binomial confidence interval
[#]Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (stratified by region)

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival



15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied/Storage

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection is a white to yellowish white lyophilized powder supplied as:

Carton Contents	NDC
One 100 mg single-dose vial	NDC 65597-406-01

Store vials in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) in the original carton to protect from light until time of reconstitution. Do not freeze. Do not shake the reconstituted or diluted solution *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

16.2 Special Handling

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Interstitial Lung Disease

- Inform patients of the risks of severe or fatal ILD. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any of the following: cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neutropenia

- Advise patients of the possibility of developing neutropenia and to immediately contact their healthcare provider should they develop a fever, particularly in association with any signs of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Left Ventricular Dysfunction

- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any of the following: new onset or worsening shortness of breath, cough, fatigue, swelling of ankles/legs, palpitations, sudden weight gain, dizziness, loss of consciousness *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Inform female patients of the potential risk to a fetus. Advise female patients to contact their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment and for 7 months after the last dose of ENHERTU *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

- Advise males of reproductive potential that ENHERTU may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by:
Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ 07920

U.S. License No. 2128

Marketed by:
Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ 07920 and AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

ENHERTU® is a registered trademark of Daiichi Sankyo Company, Ltd.
© 2022 Daiichi Sankyo Co., Ltd.

USPI-ENH-C9-1122-r006

米国の添付文書（和訳）

処方情報全文

警告：間質性肺疾患及び胚・胎児毒性

- **本剤の投与による間質性肺疾患（ILD）及び肺臓炎が死亡例を含め報告されている。咳嗽、呼吸困難、発熱などの徴候及び症状、その他の呼吸器症状の新規発現や増悪がないかをモニタリングし、迅速に検査すること。Grade 2 以上の ILD/肺臓炎が認められたすべての患者では本剤の投与を完全に中止すること。患者にはリスクについて説明し、症状が認められた場合は、直ちに報告するよう伝えること。*［用法・用量（2.3 項）、警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。**
- **胚・胎児毒性：妊娠中に本剤への曝露があった場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。患者にはこれらのリスクについて説明し、適切な避妊を行うよう指導すること *［警告及び使用上の注意（5.4 項）、特別な集団への投与（8.1 項、8.3 項）参照］*。**

1　効能・効果

1.1　HER2 陽性の転移性乳癌

本剤は、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、抗 HER2 薬をベースとしたレジメンによる前治療を受けたことのある以下に記載の患者の治療に適応となる。

- 転移後の患者　又は
- 術前又は術後薬物療法中、又は術前又は術後薬物療法後 6 ヵ月以内に再発が確認された患者

1.2　HER2 低発現の転移性乳癌

本剤は、FDA に承認された検査により HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）と判定された手術不能又は転移性乳癌成人患者で、化学治療による前治療を受けたことのある転移後の患者、又は術後薬物療法中又は術後薬物療法後 6 ヵ月以内に再発が確認された患者の治療に適応となる *［用法・用量（2.1 項）参照］*。

1.3　HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌

本剤は、FDA に承認された検査により活性型 HER2（ERBB2）遺伝子変異が確認された手術不能又は転移性非小細胞肺癌成人患者で、全身療法による前治療を受けたことのある患者の治療に適応となる。

本適応は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度の下で承認された *［臨床成績（14.3 項）参照］*。本承認の継続は、検証的試験により臨床的有用性を検証し示すことが条件となる。

1.4　局所進行・転移性胃癌

本剤は、HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌成人患者で、トラスツズマブをベースとしたレジメンによる前治療を受けたことのある患者の治療に適応となる。

2　用法・用量

2.1　患者の選択方法

HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌

HER2 発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）に基づき HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌患者を選択すること *［臨床成績（14.2 項）参照］*。

HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌

腫瘍組織又は血漿検体での活性型 HER2（ERBB2）遺伝子変異の有無に基づき HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌患者を選択すること *［臨床成績（14.3 項）参照］*。血漿検体で遺伝子変異が確認されなかった場合、腫瘍組織検体を用いて確認すること。

局所進行・転移性胃癌

HER2 蛋白過剰発現又は HER2 遺伝子増幅に基づき局所進行・転移性胃癌患者を選択すること。トラスツズマブを含む前治療後かつ本剤による治療開始前に新たな腫瘍検体を採取することが可能である場合は、HER2 ステータスを再確認する。

患者の選択に関する追加情報

HER2 蛋白発現、HER2 遺伝子増幅、及び活性型 HER2 遺伝子変異の確認に用いる FDA に承認された検査に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2　推奨用量及びスケジュール

本剤をトラスツズマブ又はトラスツズマブ エムタンシンの代用としたり、これらの薬剤と併用したりしてはならない。

注入に伴う症状が患者に認められた場合は注入速度を減速するか投与を中断する。

重度の infusion reaction の場合は本剤の投与を完全に中止すること。

前投与薬

本剤は遅発性の悪心や嘔吐を含む中等度の催吐性がある *［副作用（6.1 項）参照］*。

化学療法による悪心や嘔吐の予防のため、各地域の施設ガイドラインに従い制吐剤を投与すること。

転移性乳癌における推奨用量

本剤の推奨用量は、5.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌における推奨用量

本剤の推奨用量は、5.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

局所進行・転移性胃癌における推奨用量

本剤の推奨用量は、6.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進

行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

2.3　用量調整

副作用管理には、表 1 及び表 2 に記載されているように本剤の休薬、減量、又は中止が必要となる場合がある。

本剤の減量後は再び増量してはならない。

予定した投与が遅延した場合や行われなかった場合は、予定した次のサイクルを待たずにできるだけ早く投与する。また、投与間隔が 3 週間となるよう投与スケジュールを調整する。直近の投与で患者が忍容性を示した用量及び速度で点滴静注する。

表 1　減量スケジュール

減量スケジュール	乳癌、非小細胞肺癌	胃癌
推奨開始用量	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
さらに減量が必要な場合	投与中止	投与中止

表 2　副作用に対する用量調整

副作用	重症度	治療の変更
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎 *［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］。*	無症候性 ILD／肺臓炎（Grade 1）	Grade 0 に回復するまで休薬する。その後は以下の通りとする： • 発現から 28 日以内に回復した場合には、同一用量で投与再開する。 • 発現から 28 日を過ぎて回復した場合には、1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、直ちにステロイドによる治療を検討する。
	症候性 ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）	• 投与を完全に中止する。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、速やかにステロイドによる治療を開始する。
好中球減少症 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］。*	Grade 3　（1.0～0.5 × 10^9/L 未満）	• Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。
	Grade 4（0.5 × 10^9/L 未満）	• Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
発熱性好中球減少症 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］。*	好中球数が 1.0 × 10^9/L 未満であり、体温が 38.3°C 超、又は 1 時間以上体温が 38°C 以上持続	• 回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
血小板減少症 *［副作用（6.1 項）参*	Grade 3（血小板数が 50～25 × 10^9/L 未満）	• Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。

照]	Grade 4（血小板数が 25 × 10^9/L 未満）		• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
左室機能不全 *［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*。	LVEF が 45%超かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%		• 投与を継続する。
	LVEF が 40%～45%	かつベースラインからの絶対値の低下が 10%未満	• 投与を継続する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。
		かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%	• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復しない場合には、投与を中止する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復した場合には、同一用量で投与再開する。
	LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超		• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超であることが確認された場合には、投与を完全に中止する。
	症候性のうっ血性心不全（CHF）		• 投与を完全に中止する。

毒性のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Version 5.0（NCI-CTCAE v.5.0）に基づく。

2.4（略）

3　剤形及び含量

注射用：単回投与バイアル入りの白色～帯黄色の凍結乾燥粉末であり、1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン 100 mg を含有する。再調製のうえ、希釈して使用する。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　間質性肺疾患／肺臓炎

本剤の投与を受けた患者では重度の、生命を脅かす、又は死に至る間質性肺疾患（ILD）（肺臓炎を含む）が発現する可能性がある*［副作用（6.1 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者で Grade 1 及び 2 の ILD/肺臓炎の発現率が高かった。

咳嗽、呼吸困難、発熱がみられた場合、及び／又は呼吸器症状が新規発現や増悪した場合には直ちに報告するよう患者に指導すること。ILD の徴候や症状がないか、患者をモニタリ

ングする。ILD の所見を迅速に検査する。ILD が疑われる患者は X 線画像検査で評価する。呼吸器専門医への相談を検討する。無症候性（Grade 1）の ILD に対してはステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 0.5 mg/kg 以上又は同等量）を検討する。回復するまで本剤の投与は控えること *［用法・用量（2.3 項）参照］*。症候性（Grade 2 以上）の ILD の場合は速やかにステロイドによる全身治療（例：プレドニゾロン 1 mg/kg 以上又は同等量）を開始し、14 日間以上継続する。改善したら、4 週間以上にわたり段階的に漸減する。症候性（Grade 2 以上）の ILD と診断された患者については、本剤の投与を中止すること *［用法・用量（2.3 項）参照］*。

転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（5.4 mg/kg）

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者において 12%に ILD が発現した。本剤の投与を受けた患者の 1.0%が ILD 及び／又は肺臓炎により死亡した。初回発現までの期間の中央値は 5 ヵ月（範囲：0.9～23）であった。

局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において 10%に ILD が発現した。初回発現までの期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：1.2～21）であった。

5.2　好中球減少症

本剤の投与を受けた患者では発熱性好中球減少症など、重度の好中球減少症が発現する可能性がある。

本剤の初回投与開始前及び各投与前、及び臨床上必要な場合に、全血球数をモニタリングする。好中球減少症の重症度により、本剤の休薬又は減量が必要となる場合がある *［用法・用量（2.3 項）参照］*。

転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（5.4 mg/kg）

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者において、65%に好中球数減少症が認められ、16%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。好中球数減少症の初回発現までの期間の中央値は 22 日（範囲：2～664）であった。発熱性好中球減少症の発現率は 1.1%であった。

局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において、72%に好中球数減少症が認められ、51%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。好中球数減少症の初回発現までの期間の中央値は 16 日（範囲：4～187）であった。発熱性好中球減少症の発現率は 4.8%であった。

5.3　左室機能不全

本剤の投与を受けた患者では、左室機能不全の発現リスクが上昇する可能性がある。本剤を含む抗 HER2 療法において左室駆出率（LVEF）の低下が認められている。

本剤の投与開始前、及び臨床上必要な場合は投与期間中に定期的な間隔で LVEF を評価すること。休薬により LVEF の低下を管理すること。LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%を超えていることが確認された場合は、本剤の投与を中止すること。症候性のうっ血性心不全（CHF）の患者についても本剤の投与を中止すること*［用法・用量（2.3 項）参照］*。

臨床的に重要な心疾患の既往歴がある患者や治療開始前の LVEF が 50%未満の患者を対象として本剤を投与する研究は実施していない。

転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（5.4 mg/kg）

本剤 5.4mg/kg の投与を受けた転移性乳癌又は HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者において、3.6%に LVEF 低下が認められ、そのうち 0.4%は Grade 3 の事象であった。

局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において、心不全の臨床的有害事象が認められなかったが、心エコー検査では、8%に無症候性の Grade 2 の LVEF 低下が認められた。

5.4　胚・胎児毒性

本剤はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中に抗 HER2 抗体を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。本剤のトポイソメラーゼ阻害剤部分である DXd も、その作用機序として遺伝毒性があり分裂の速い細胞を標的とするため、妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる*［特別な集団への投与（8.1 項）、臨床薬理（12.1 項）、非臨床毒性試験（13.1）参照］*。胎児に対する潜在的なリスクについて患者に指導すること。

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び最終投与から 4 ヵ月間にわたり、適切な避妊を行うよう指導すること。*［特別な集団への投与（8.1 項、8.3 項）参照］*。

6（略）

8　特別な集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

本剤はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。妊婦への本剤の使用のデータはない。製造販売後報告では、妊娠中に抗 HER2 抗体を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生

児死亡が発現したことが報告されている*［データ参照］*。本剤のトポイソメラーゼ阻害剤部分であるDXdも、その作用機序として遺伝毒性があり分裂の速い細胞を標的とするため、妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる*［臨床薬理（12.1項）、非臨床毒性試験（13.1）参照］*。胎児に対する潜在的なリスクについて患者に指導すること。

妊婦に本剤を使用した場合又は本剤の最終投与から7ヵ月以内に患者が妊娠した場合、臨床上の留意事項がある*［臨床上の留意事項参照］*。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠に、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%と推定されている。

臨床上の留意事項

胎児／新生児に対する有害反応

妊娠中又は妊娠前7ヵ月以内に本剤の投与を受けた女性に対して、羊水過少の有無をモニタリングする。羊水過少が生じた場合は、各地域の標準的な医療に沿って在胎週数に応じた胎児検査を実施すること。

データ

ヒトのデータ

妊婦への本剤の使用のデータはない。抗HER2抗体の投与を受けた妊婦の製造販売後報告では、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。これらの症例報告には、抗HER2抗体を単独又は化学療法と併用して投与された妊婦の羊水過少について記載されている。一部の症例報告では、抗HER2抗体の使用を中止した後に羊水指数の上昇がみられている。

非臨床データ

トラスツズマブ デルクステカンの動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

8.2 授乳

リスクの概要

トラスツズマブ デルクステカンのヒト母乳中への移行の有無、乳児への影響、及び母乳産生への影響に関するデータはない。授乳中の乳児における重篤な副作用発現の可能性があるため、女性に対して本剤投与中及び最終投与から7ヵ月間は授乳しないよう指導すること。

8.3　生殖能を有する女性及び男性

妊娠検査

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。

男性

遺伝毒性の可能性があるため、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して、本剤投与中及び最終投与から 4 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。*［非臨床毒性試験（13.1 項）参照］*。

不妊症

動物を用いた毒性試験の知見から、本剤により男性の生殖機能と受胎能が障害される可能性がある*［非臨床毒性試験（13.1 項）参照］*。

8.4　小児における使用

小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5　高齢者における使用

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた乳癌患者 883 例のうち、22%が 65 歳以上、3.6%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、臨床試験での有効性に全体的な差は認められなかった。Grade 3～4 の副作用の発現率は、65 歳以上の患者（60%）のほうが 65 歳未満の患者（48%）よりも高かった。

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者 101 例のうち、40%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、有効性あるいは安全性に全体的な差は認められなかった。

DESTINY-Gastric01 試験では、本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者 125 例のうち、56%が 65 歳以上、14%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、有効性あるいは安全性に全体的な差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

軽度（クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 60 mL/min 以上でかつ 90 mL/min 未満）又

は中等度（CLcr が 30 mL/min 以上でかつ 60 mL/min 未満）の腎機能障害の患者で本剤の用量を調整する必要はない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者で Grade 1 及び 2 の ILD/肺臓炎の発現率が高かった*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者はより頻回にモニタリングすること。重度（CLcr が 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7　肝機能障害

軽度（総ビリルビンが ULN 以下でかつ AST が ULN を超えている、又は総ビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍でかつ AST が ULN を超えている）又は中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍でかつ AST が ULN を超えている）の肝機能障害の患者で本剤の用量を調整する必要はない。中等度肝機能障害患者では、曝露が上昇する可能性があるため、トポイソメラーゼ阻害剤 DXd に関連した毒性の上昇を注意深くモニタリングすること*［用法・用量（2.3 項）参照］*。重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超でかつ AST が ULN を超えている）の肝機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

11～17（略）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 100 mg of trastuzumab deruxtecan. After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan (see section 6.6).

Trastuzumab deruxtecan is an antibody-drug conjugate (ADC) that contains a humanised anti-HER2 IgG1 monoclonal antibody (mAb) with the same amino acid sequence as trastuzumab, produced by mammalian (Chinese Hamster Ovary) cells, covalently linked to DXd, an exatecan derivative and a topoisomerase I inhibitor, via a tetrapeptide-based cleavable linker. Approximately 8 molecules of deruxtecan are attached to each antibody molecule.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to yellowish-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

HER2-positive breast cancer
Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.

HER2-low breast cancer
Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy (see section 4.2).

Gastric cancer

Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.

4.2 Posology and method of administration

Enhertu should be prescribed by a physician and administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the use of anticancer medicinal products. In order to prevent medicinal

product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Enhertu should not be substituted with trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Patient selection

HER2-positive breast cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan for breast cancer should have documented HER2-positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of ≥ 2.0 by *in situ* hybridization (ISH) or by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.

HER2-low breast cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan should have documented HER2-low tumour status, defined as a score of IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, as assessed by a CE-marked IVD medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test (see section 5.1).

Gastric cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan for gastric or gastroesophageal junction cancer should have documented HER2-positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of ≥ 2 by *in situ* hybridization (ISH) or by fluorescence *in situ* hybridization (FISH), assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.

Posology

Breast cancer
The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Gastric cancer
The recommended dose of Enhertu is 6.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions.

The infusion rate of Enhertu should be slowed or interrupted if the patient develops infusion-related symptoms (see section 4.8). Enhertu should be permanently discontinued in case of severe infusion reactions.

Premedication

Enhertu is emetogenic (see section 4.8), which includes delayed nausea and/or vomiting. Prior to each dose of Enhertu, patients should be premedicated with a combination regimen of two or three medicinal products (e.g., dexamethasone with either a 5-HT3 receptor antagonist and/or an NK1 receptor antagonist, as well as other medicinal products as indicated) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Dose modifications

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of Enhertu per guidelines provided in Tables 1 and 2.

Enhertu dose should not be re-escalated after a dose reduction is made.

Table 1: Dose reduction schedule

Dose reduction schedule	**Breast cancer**	**Gastric cancer**
Recommended starting dose	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
First dose reduction	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
Second dose reduction	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Requirement for further dose reduction	Discontinue treatment	Discontinue treatment

Table 2: Dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction	**Severity**		**Treatment modification**
Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)		Interrupt Enhertu until resolved to Grade 0, then: • if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose. • if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1). • consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).
	Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater)		• Permanently discontinue Enhertu. • Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).
Neutropenia	Grade 3 (less than 1.0-0.5 × 10^9/L)		• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.
	Grade 4 (less than 0.5 × 10^9/L)		• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Febrile neutropenia	Absolute neutrophil count of less than 1.0 × 10^9/L and temperature greater than 38.3 °C or a sustained temperature of 38 °C or greater for more than one hour.		• Interrupt Enhertu until resolved. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased	LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%		• Continue treatment with Enhertu.
	LVEF 40% to 45%	And absolute decrease from baseline is less than 10%	• Continue treatment with Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks.
		And absolute decrease from baseline is 10% to 20%	• Interrupt Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue Enhertu. • If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with Enhertu at the same dose.

Adverse reaction	Severity	Treatment modification
	LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20%	• Interrupt Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue Enhertu.
	Symptomatic congestive heart failure (CHF)	• Permanently discontinue Enhertu.

Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Delayed or missed dose

If a planned dose is delayed or missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next planned cycle. The schedule of administration should be adjusted to maintain a 3-week interval between doses. The infusion should be administered at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

Special populations

Elderly
No dose adjustment of Enhertu is required in patients aged 65 years or older. Limited data are available in patients ≥ 75 years of age.

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥ 60 and < 90 mL/min) or moderate (CLcr ≥ 30 and < 60 mL/min) renal impairment (see section 5.2). The potential need for dose adjustment in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease cannot be determined as severe renal impairment was an exclusion criterion in clinical studies. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis leading to an increase in discontinuation of therapy has been observed in patients with moderate renal impairment. In patients with moderate renal impairment at baseline who received Enhertu 6.4 mg/kg, a higher incidence of serious adverse reactions was observed compared to those with normal renal function. Patients with moderate or severe renal impairment should be monitored carefully for adverse reactions including ILD/pneumonitis (see section 4.4).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with total bilirubin ≤ 1.5 times upper limit of normal (ULN), irrespective of aspartate transaminase (AST) value. The potential need for dose adjustment in patients with total bilirubin > 1.5 times ULN, irrespective of AST value, cannot be determined due to insufficient data; therefore, these patients should be monitored carefully (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Enhertu in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Enhertu is for intravenous use. It must be reconstituted and diluted by a healthcare professional and administered as an intravenous infusion. Enhertu must not be administered as an intravenous push or bolus.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Interstitial lung disease/pneumonitis

Cases of interstitial lung disease (ILD), and/or pneumonitis, have been reported with Enhertu (see section 4.8). Fatal outcomes have been observed. Patients should be advised to immediately report cough, dyspnoea, fever, and/or any new or worsening respiratory symptoms. Patients should be monitored for signs and symptoms of ILD/pneumonitis. Evidence of ILD/pneumonitis should be promptly investigated. Patients with suspected ILD/pneumonitis should be evaluated by radiographic imaging, preferably a computed tomography (CT) scan. Consultation with a pulmonologist should be considered. For asymptomatic (Grade 1) ILD/pneumonitis, consider corticosteroid treatment (e.g., ≥ 0.5 mg/kg/day prednisolone or equivalent). Enhertu should be withheld until recovery to Grade 0 and may be resumed according to instructions in Table 2 (see section 4.2). For symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater), promptly initiate corticosteroid treatment (e.g., ≥ 1 mg/kg/day prednisolone or equivalent) and continue for at least 14 days followed by gradual taper for at least 4 weeks. Enhertu should be permanently discontinued in patients who are diagnosed with symptomatic (Grade 2 or greater) ILD/pneumonitis (see section 4.2). Patients with a history of ILD/pneumonitis or patients with moderate or severe renal impairment may be at increased risk of developing ILD/pneumonitis and should be monitored carefully (see section 4.2).

Neutropenia

Cases of neutropenia, including febrile neutropenia with a fatal outcome, were reported in clinical studies of Enhertu. Complete blood counts should be monitored prior to initiation of Enhertu and prior to each dose, and as clinically indicated. Based on the severity of neutropenia, Enhertu may require dose interruption or reduction (see section 4.2).

Left ventricular ejection fraction decrease

Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease has been observed with anti-HER2 therapies. Standard cardiac function testing (echocardiogram or MUGA [multigated acquisition] scanning) should be performed to assess LVEF prior to initiation of Enhertu and at regular intervals during treatment as clinically indicated. LVEF decrease should be managed through treatment interruption. Enhertu should be permanently discontinued if LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed. Enhertu should be permanently discontinued in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) (see Table 2 in section 4.2).

Embryo-foetal toxicity

Enhertu can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab, a HER2 receptor antagonist, during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on findings in animals and its mechanism of action, the topoisomerase I inhibitor component of Enhertu, DXd, can also cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 4.6).

The pregnancy status of females of reproductive potential should be verified prior to the initiation of Enhertu. The patient should be informed of the potential risks to the foetus. Females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 7 months following the last dose of Enhertu. Male patients with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 4 months after the last dose of Enhertu (see section 4.6).

Patients with moderate or severe hepatic impairment

There are limited data in patients with moderate hepatic impairment and no data in patients with severe hepatic impairment. As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of the topoisomerase I inhibitor, DXd, Enhertu should be administered with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration with ritonavir, an inhibitor of OATP1B, CYP3A and P-gp, or with itraconazole, a strong inhibitor of CYP3A and P-gp, resulted in no clinically meaningful (approximately 10-20%) increase in exposures of trastuzumab deruxtecan or the released topoisomerase I inhibitor, DXd. No dose adjustment is required during co-administration of trastuzumab deruxtecan with medicinal products that are inhibitors of CYP3A or OATP1B or P-gp transporters (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiation of Enhertu.

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 7 months following the last dose.

Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 4 months following the last dose.

Pregnancy

There are no available data on the use of Enhertu in pregnant women. However, trastuzumab, a HER2 receptor antagonist, can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios in some cases manifested as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on findings in animals and its mechanism of action, the topoisomerase I inhibitor component of Enhertu, DXd, can be expected to cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3).

Administration of Enhertu to pregnant women is not recommended, and patients should be informed of the potential risks to the foetus before they become pregnant. Women who become pregnant must immediately contact their doctor. If a woman becomes pregnant during treatment with Enhertu or within 7 months following the last dose of Enhertu, close monitoring is recommended.

Breast-feeding

It is not known if trastuzumab deruxtecan is excreted in human milk. Human IgG is secreted in human milk, and the potential for absorption and serious adverse reactions to the infant is unknown. Therefore, women should not breast-feed during treatment with Enhertu or for 7 months after the last dose. A decision should be made to discontinue breast-feeding or to discontinue treatment taking into

account the benefit of breast-feeding for the child and/or benefit of treatment with Enhertu for the mother.

Fertility

No dedicated fertility studies have been conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from animal toxicity studies, Enhertu may impair male reproductive function and fertility. It is not known whether trastuzumab deruxtecan or its metabolites are found in seminal fluid. Before starting treatment, male patients should be advised to seek counselling on sperm storage. Male patients must not freeze or donate sperm throughout the treatment period, and for at least 4 months after the final dose of Enhertu.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Enhertu may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to use caution when driving or operating machinery in case they experience fatigue, headache or dizziness during treatment with Enhertu (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Enhertu 5.4 mg/kg
The pooled safety population has been evaluated for patients who received at least one dose of Enhertu 5.4 mg/kg (n = 944) across multiple tumour types in clinical studies. The median duration of treatment in this pool was 9.6 months (range: 0.2 to 37.9 months).

The most common adverse reactions were nausea (76.8%), fatigue (56.1%), vomiting (44.6%), alopecia (39.1%), anaemia (35.1%), neutropenia (34.4%), constipation (34.3%), decreased appetite (33.1%), diarrhoea (29.3%), transaminases increased (27.6%), musculoskeletal pain (26.5%), leukopenia (24.3%), and thrombocytopenia (24.2%).

The most common National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) Grade 3 or 4 adverse reactions were neutropenia (16.3%), anaemia (9.2%), fatigue (7.5%), leukopenia (6.3%), thrombocytopenia (5.9%), nausea (5.6%), lymphopenia (4.8%), transaminases increased (3.9%), hypokalaemia (3.5%), vomiting (2.2%), pneumonia (1.9%), diarrhoea (1.8%), decreased appetite (1.7%), febrile neutropenia (1.2%), dyspnoea (1.2%), blood bilirubin increased (1.1%), ejection fraction decreased (1.1%), and musculoskeletal pain (1.1%). Grade 5 adverse reactions occurred in 1.5% of patients, including ILD (1.2%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 32.2% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose interruption were neutropenia (12.2%), fatigue (4.6%), anaemia (3.9%), leukopenia (3.6%), ILD (2.8%), thrombocytopenia (2.8%), upper respiratory tract infection (2.3%), nausea (2.1%), and pneumonia (2.1%). Dose reductions occurred in 19.7% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose reduction were nausea (4.8%), fatigue (4.0%), neutropenia (3.0%), and thrombocytopenia (2.3%). Discontinuation of therapy due to an adverse reaction occurred in 12.1% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reaction associated with permanent discontinuation was ILD (8.5%).

Enhertu 6.4 mg/kg
The pooled safety population has been evaluated for patients who received at least one dose of Enhertu 6.4 mg/kg (n = 619), across multiple tumour types in clinical studies. The median duration of treatment in this pool was 5.6 months (range: 0.7 to 41.0 months).

The most common adverse reactions were nausea (71.1%), fatigue (58.8%), decreased appetite (53.8%), anaemia (43.5%), neutropenia (42.2%), vomiting (39.1%), diarrhoea (35.5%), alopecia

(35.5%), constipation (31.8%), thrombocytopenia (30.5%), leukopenia (28.3%) and transaminases increased (23.7%).

The most common National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) Grade 3 or 4 adverse reactions were neutropenia (27.9%), anaemia (23.1%), leukopenia (12.9%), thrombocytopenia (9.0%), fatigue (8.2%), decreased appetite (8.1%), lymphopenia (7.4%), nausea (5.8%), transaminases increased (4.7%), hypokalaemia (4.2%), pneumonia (2.9%), febrile neutropenia (2.9%), vomiting (2.4%), diarrhoea (2.1%), weight decreased (2.1%), blood alkaline phosphatase increased (1.8%), interstitial lung disease (ILD, 1.6%), dyspnoea (1.3%), and ejection fraction decreased (1.1%). Grade 5 adverse reactions occurred in 2.6% of patients, including ILD (1.9%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 39.1% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose interruption were neutropenia (16.0%), anaemia (7.8%), fatigue (5.5%), leukopenia (4.0%), decreased appetite (4.0%), ILD (3.9%), pneumonia (3.6%), upper respiratory tract infection (3.6%), and thrombocytopenia (2.7%). Dose reductions occurred in 30.7% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose reduction were fatigue (10.7%), nausea (6.5%), neutropenia (6.1%), decreased appetite (5.7%), and thrombocytopenia (2.9%). Discontinuation of therapy due to an adverse reaction occurred in 17.0% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reaction associated with permanent discontinuation was ILD (12.4%).

In patients with gastric cancer treated with Enhertu 6.4 mg/kg (n = 229), 22.7% received a transfusion within 28 days after onset of anaemia or thrombocytopenia. Transfusions were primarily for anaemia.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions in patients who received at least one dose of Enhertu in clinical studies are presented in Table 3. The adverse reactions are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. Frequency categories are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions in patients treated with trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg in multiple tumour types

System organ class/preferred term or grouped term	**Frequency 5.4 mg/kg**	**Frequency 6.4 mg/kg**
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection[a]	Very common	Very common
Pneumonia	Common	Very common
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia[b]	Very common	Very common
Neutropenia[c]	Very common	Very common
Thrombocytopenia[d]	Very common	Very common
Leukopenia[e]	Very common	Very common
Lymphopenia[f]	Common	Very common
Febrile neutropenia	Common	Common

System organ class/preferred term or grouped term	Frequency 5.4 mg/kg	Frequency 6.4 mg/kg
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	Very common	Very common
Hypokalaemia[g]	Very common	Very common
Dehydration	Common	Common
Nervous system disorders		
Headache[h]	Very common	Very common
Dizziness	Very common	Common
Dysgeusia	Common	Very common
Eye disorders		
Vision blurred[i]	Common	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Interstitial lung disease[j]	Very common	Very common
Cough	Very common	Very common
Dyspnoea	Very common	Common
Epistaxis	Very common	Common
Gastrointestinal disorders		
Nausea	Very common	Very common
Vomiting	Very common	Very common
Diarrhoea	Very common	Very common
Constipation	Very common	Very common
Abdominal pain[k]	Very common	Very common
Stomatitis[l]	Very common	Very common
Dyspepsia	Very common	Common
Abdominal distension	Common	
Flatulence	Common	
Gastritis	Common	
Hepatobiliary disorders		
Transaminases increased[m]	Very common	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Alopecia	Very common	Very common
Rash[n]	Very common	Common
Pruritus	Common	Common
Skin hyperpigmentation[o]	Common	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[p]	Very common	Very common

System organ class/preferred term or grouped term	Frequency 5.4 mg/kg	Frequency 6.4 mg/kg
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[q]	Very common	Very common
Pyrexia	Very common	Very common
Oedema peripheral	Common	Very common
Investigations		
Weight decreased	Very common	Very common
Ejection fraction decreased[r]	Very common	Very common
Blood alkaline phosphatase increased	Common	Common
Blood bilirubin increased[s]	Common	Common
Blood creatinine increased	Common	Common
Injury, poisoning and procedural complications		
Infusion-related reactions[t]	Common	Common

[a] Includes influenza, influenza-like illness, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, rhinitis, and upper respiratory tract infection.
[b] Includes anaemia, haemoglobin decreased, red blood cell count decreased, and haematocrit decreased.
[c] Includes neutropenia and neutrophil count decreased.
[d] Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.
[e] Includes leukopenia and white blood cell count decreased.
[f] Includes lymphopenia and lymphocyte count decreased.
[g] Includes hypokalaemia and blood potassium decreased.
[h] Includes headache, sinus headache, and migraine.
[i] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes vision blurred and visual impairment. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes only blurred vision.
[j] For all-tumour types at 5.4 mg/kg, interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD: pneumonitis (n = 56), interstitial lung disease (n = 46), organising pneumonia (n = 5), pneumonia (n = 3), pulmonary mass (n = 1), acute respiratory failure (n = 1), lung infiltration (n = 1), lymphangitis (n = 1), pulmonary fibrosis (n = 1), respiratory failure (n = 4), radiation pneumonitis (n = 1) and alveolitis (n = 2). For all-tumour types at 6.4 mg/kg, interstitial lung disease includes interstitial lung disease (n = 32), lung opacity (n = 1), organising pneumonia (n = 4), pneumonia (n = 1), pneumonitis (n = 65), radiation pneumonitis (n = 1), and respiratory failure (n = 4).
[k] Includes abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, abdominal pain lower, and abdominal pain upper.
[l] Includes stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, oral mucosal blistering, and oral mucosal eruption.
[m] Includes transaminases increased, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, liver function test abnormal, and hepatic function abnormal.
[n] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes rash, rash pustular, rash papular, rash macular, rash pruritic, and rash maculo-papular. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes rash, rash pustular and rash maculo-papular.
[o] Includes skin hyperpigmentation, skin discolouration, and pigmentation disorder.
[p] Includes back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, and limb discomfort.
[q] Includes asthenia, fatigue, malaise, and lethargy.
[r] For all-tumour types at 5.4 mg/kg, ejection fraction decreased includes laboratory parameters of LVEF decrease (n = 146) and/or preferred terms of ejection fraction decreased (n = 32), cardiac failure (n = 3), cardiac failure congestive (n = 1), and left ventricular dysfunction (n = 1). For all-tumour types at 6.4 mg/kg, ejection fraction decreased includes laboratory parameters of LVEF decrease (n = 88), and/or preferred terms of ejection fraction decreased (n = 10) and left ventricular dysfunction (n=1).
[s] Includes blood bilirubin increased, hyperbilirubinaemia, bilirubin conjugated increased, and blood bilirubin unconjugated increased.
[t] For all-tumour types at 5.4 mg/kg, cases of infusion-related reactions include chills (n = 1), infusion-related reaction (n = 11), hypersensitivity (n = 2), flushing (n = 1), and injection site reaction (n = 1). For all-tumour

types at 6.4 mg/kg, cases of infusion-related reactions include infusion-related reaction (n = 6), hypersensitivity (n = 1), flushing (n = 2), hypotension (n = 1), infusion site extravasation (n = 1), rash (n = 1), and wheezing (n = 1). All cases of infusion-related reactions were Grade 1 and Grade 2.

Description of selected adverse reactions

Interstitial lung disease/pneumonitis
In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 944), ILD occurred in 12.2% of patients. Most ILD cases were Grade 1 (3.0%) and Grade 2 (7.1%). Grade 3 cases occurred in 1.0% and no Grade 4 cases occurred. Grade 5 (fatal) events occurred in 1.2% of patients. Median time to first onset was 5.5 months (range: 26 days to 23.3 months) (see sections 4.2 and 4.4).

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 619), ILD occurred in 16.6% of patients. Most ILD cases were Grade 1 (4.7%) and Grade 2 (8.4%). Grade 3 cases occurred in 1.5% and Grade 4 cases occurred in 0.2% of patients. Grade 5 (fatal) events occurred in 1.9% of patients. One patient had pre-existing ILD that worsened post treatment leading to Grade 5 (fatal) ILD. Median time to first onset was 4.2 months (range: -0.5 to 21.0) (see sections 4.2 and 4.4).

Neutropenia
In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies (n = 944) across multiple tumour types, neutropenia was reported in 34.4% of patients and 16.3% had Grade 3 or 4 events. Median time of onset was 43 days (range: 1 day to 24.8 months), and median duration of the first event was 22 days (range: 1 day to 14.7 months). Febrile neutropenia was reported in 1.3% of patients and 0.1% were Grade 5 (see section 4.2).

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 619), neutropenia was reported in 42.2% of patients and 27.9% had Grade 3 or 4 events. Median time of onset was 16 days (range: 1 day to 24.8 months), and median duration of the first event was 9 days (range: 2 days to 17.2 months). Febrile neutropenia was reported in 3.1% of patients (see section 4.2).

Left ventricular ejection fraction decrease
In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 944), LVEF decrease was reported in 36 patients (3.8%), of which 4 (0.4%) were Grade 1, 27 (2.9%) were Grade 2, and 5 (0.5%) were Grade 3. The observed frequency of LVEF decreased based on laboratory parameters (echocardiogram or MUGA scanning) was 139/874 (15.9%) for Grade 2, and 7 (0.8%) for Grade 3. Treatment with Enhertu has not been studied in patients with LVEF less than 50% prior to initiation of treatment (see section 4.2).

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 619), LVEF decrease was reported in 11 patients (1.8%), of which 1 (0.2%) were Grade 1, 7 (1.1%) were Grade 2, and 3 (0.5%) were Grade 3. The observed frequency of LVEF decreased based on laboratory parameters (echocardiogram or MUGA scanning) was 81/557 (14.5%) for Grade 2, and 7/557 (1.3%) for Grade 3.

Infusion-related reactions

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies (n = 944) across multiple tumour types, infusion-related reactions were reported in 16 patients (1.7%), all of which were Grade 1 or Grade 2 severity. No Grade 3 events were reported. Three events (0.3%) of infusion-related reactions led to dose interruptions, and no events led to discontinuation.

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies (n = 619) across multiple tumour types, infusion-related reactions were reported in 13 patients (2.1%), all of which were Grade 1 or Grade 2 severity. No Grade 3 events were reported. One event (0.2%) of infusion-related reaction led to dose interruption, and no events led to discontinuation.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Across all doses evaluated in clinical studies, 2.0% (34/1668) of evaluable patients developed antibodies against trastuzumab deruxtecan following treatment with Enhertu. The incidence of treatment-emergent neutralising antibodies against trastuzumab deruxtecan was 0.1% (1/1668). There was no association between development of antibodies and allergic-type reactions.

Paediatric population

Safety has not been established in this population.

Elderly

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 944), 23.8% were 65 years or older and 4% were 75 years or older. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients aged 65 years or older (51%) as compared to patients younger than 65 years old (42%), leading to more discontinuations due to adverse reactions.

Of the 619 patients across multiple tumour types in clinical studies treated with Enhertu 6.4 mg/kg, 39.9% were 65 years or older and 7.4% were 75 years or older. The incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients 65 years or older was 59.9% and 62.4% in younger patients. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients 75 years of age or older (67.4%) compared to patients less than 75 years of age (60.9%). In patients 75 years or older, there was a higher incidence of serious adverse reactions (32.6%) and fatal events (6.5%) compared to patients less than 75 years (20.6% and 2.3%). Data are limited to establish the safety in patients 75 years or older.

Ethnic differences

In clinical studies, no relevant differences in exposure or efficacy were observed between patients of different ethnic groups. Asian patients receiving Enhertu 6.4 mg/kg had a higher incidence (≥10% difference) of neutropenia (58.1% vs. 18.6%), anaemia (51.1% vs. 32.4%), leukopenia (42.7% vs. 6.9%), thrombocytopenia (40.5% vs. 15.4%), and lymphopenia (17.6% vs. 7.3%) compared to non-Asian patients. In Asian patients, 4.3% experienced a bleeding event within 14 days after onset of thrombocytopenia compared to 1.6% of non-Asian patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The maximum tolerated dose of trastuzumab deruxtecan has not been determined. In clinical studies, single doses higher than 8.0 mg/kg have not been tested. In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) inhibitors, ATC code: L01FD04

Mechanism of action

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, is a HER2-targeted antibody-drug conjugate. The antibody is a humanised anti-HER2 IgG1 attached to deruxtecan, a topoisomerase I inhibitor (DXd) bound by a tetrapeptide-based cleavable linker. The antibody-drug conjugate is stable in plasma. The function of the antibody portion is to bind to HER2 expressed on the surface of certain tumour cells. After binding, the trastuzumab deruxtecan complex then undergoes internalisation and intracellular linker cleavage by lysosomal enzymes that are upregulated in cancer cells. Upon release, the membrane-permeable DXd causes DNA damage and apoptotic cell death. DXd, an exatecan derivative, is approximately 10 times more potent than SN-38, the active metabolite of irinotecan.

In vitro studies indicate that the antibody portion of trastuzumab deruxtecan, which has the same amino acid sequence as trastuzumab, also binds to FcγRIIIa and complement C1q. The antibody mediates antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in human breast cancer cells that overexpress HER2. In addition, the antibody inhibits signalling through the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway in human breast cancer cells that overexpress HER2.

Clinical efficacy

HER2-positive breast cancer

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast03, a multicentre, open-label, active-controlled, randomised, two-arm phase 3 study that enrolled patients with HER2-positive, unresectable or metastatic breast cancer who received prior trastuzumab and taxane therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy.

Archival breast tumour samples were required to show HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with untreated or symptomatic brain metastases, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with prior treatment with an anti-HER2 antibody-drug conjugate in the metastatic setting. Patients were randomised 1:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (N = 261) or trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N = 263) administered by intravenous infusion once every three weeks. Randomisation was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab, and history of visceral disease. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity.

The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as evaluated by blinded independent central review (BICR) according to RECIST v1.1. Overall survival (OS) was a key secondary efficacy outcome measure. PFS based on investigator assessment, confirmed objective response rate (ORR), and duration of response (DOR) were secondary endpoints.

Patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between treatment arms. Of the 524 patients randomised, the baseline demographic and disease characteristics were: median age 54 years (range: 20 to 83); 65 years or older (20.2%); female (99.6%); Asian (59.9%), White (27.3%), Black or African American (3.6%); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (62.8%) or 1 (36.8%); hormone receptor status (positive: 51.9%); presence of visceral disease (73.3%); previously treated and stable brain metastases (21.8%); and 48.3% of patients received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting. The percentage of patients who had not

received prior treatment for metastatic disease was 9.5%. The percentage of patients who were previously treated with pertuzumab was 61.1%.

At the prespecified interim analysis for PFS based on 245 events (73% of total events planned for final analysis), the study showed a statistically significant improvement in PFS per BICR in patients randomized to Enhertu compared to trastuzumab emtansine. Overall survival (OS) was immature at the time of analysis.

Table 4: Efficacy results in DESTINY-Breast03 (intent-to-treat analysis set)

Efficacy Parameter	**Enhertu N = 261**	**trastuzumab emtansine N = 263**
Progression-free survival (PFS) per BICR		
Number of events (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Median, months (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.37)	
p-value	$p < 0.000001^{\dagger}$	
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	33 (12.6)	53 (20.2)
Median, months (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Survival at 9 months (95% CI)	96.1% (92.8, 97.9)	91.3% (87.1, 94.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.55 (0.36, 0.86)	
Confirmed objective response rate (ORR) per BICR		
n (%)	208 (79.7)	90 (34.2)
95% CI	(74.3, 84.4)	(28.5, 40.3)
Complete response n (%)	42 (16.1)	23 (8.7)
Partial response n (%)	166 (63.6)	67 (25.5)
Duration of response per BICR		
Median, months (95% CI)	NR (20.3, NE)	NR (12.6, NE)

CI = confidence interval; NE = not estimable; NR = not reached
[†]presented as 6 decimal places

Figure 1: Kaplan-Meier plot of progression-free survival per BICR (intent-to-treat analysis set)

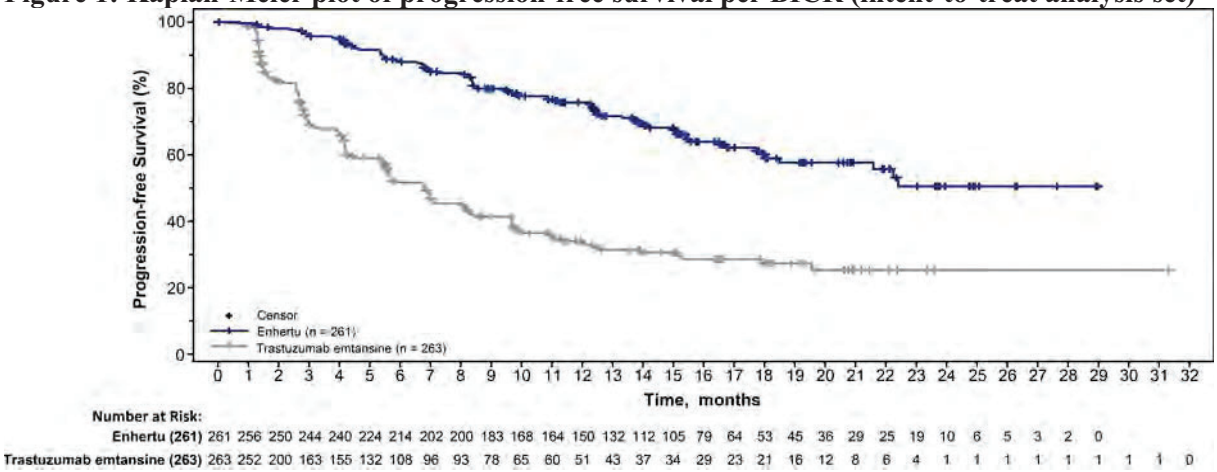
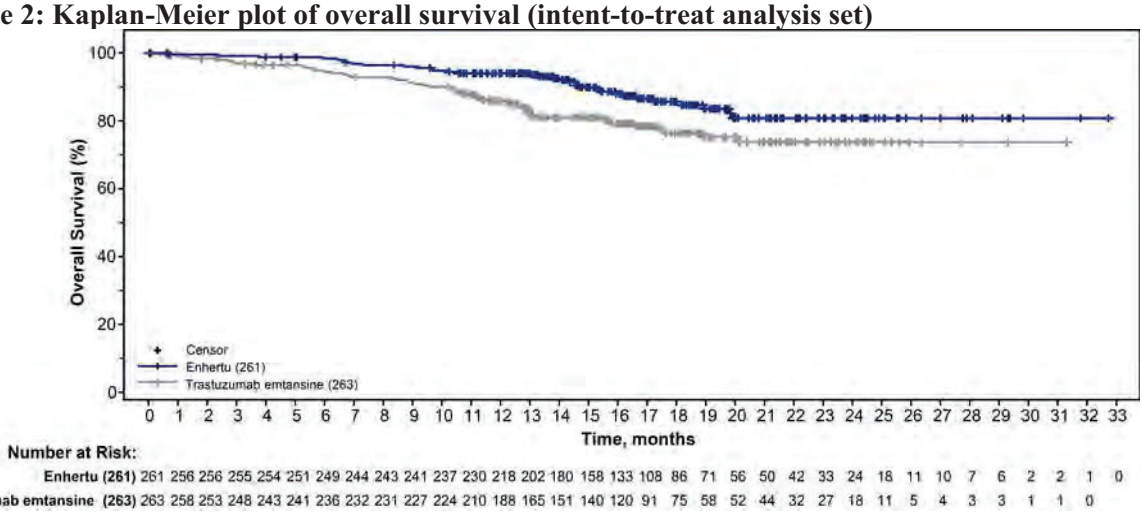


Figure 2: Kaplan-Meier plot of overall survival (intent-to-treat analysis set)



Similar PFS results were observed across prespecified subgroups including prior pertuzumab therapy, hormone receptor status, and presence of visceral disease.

DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast01, a multicentre, open-label, single-arm Phase 2 study that enrolled patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who had received two or more prior anti-HER2-based regimens, including trastuzumab emtansine (100%), trastuzumab (100%), and pertuzumab (65.8%). Archival breast tumour samples were required to show HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH-positive. The study excluded patients with a history of treated ILD or ILD at screening, patients with untreated or symptomatic brain metastases, and patients with a history of clinically significant cardiac disease. Patients enrolled had at least 1 measurable lesion per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1). Enhertu was administered by intravenous infusion at 5.4 mg/kg once every three weeks until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was confirmed objective response rate (ORR) according to RECIST v1.1 in the intent-to-treat (ITT) population as evaluated by independent central review. The secondary efficacy outcome measure was duration of response (DOR).

Of the 184 patients enrolled in DESTINY-Breast01, baseline demographic and disease characteristics were: median age 55 years (range: 28 to 96); 65 years or older (23.9%); female (100%); White (54.9%), Asian (38.0%), Black or African-American (2.2%); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (55.4%) or 1 (44.0%); hormone receptor status (positive: 52.7%); presence of visceral disease (91.8%); previously treated and stable brain metastases (13.0%); median number of prior therapies in the metastatic setting: 5 (range: 2 to 17); sum of diameters of target lesions (< 5 cm: 42.4%, ≥ 5 cm: 50.0%).

An earlier analysis (median duration of follow-up 11.1 months [range: 0.7 to 19.9 months]) showed a confirmed objective response rate of 60.9% (95% CI: 53.4, 68.0) with 6.0% being complete responders and 54.9% being partial responders; 36.4% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1% were not evaluable. Median duration of response at that time was 14.8 months (95% CI: 13.8, 16.9) with 81.3% of responders having a response of ≥ 6 months (95% CI: 71.9, 87.8). Efficacy results from an updated data cutoff with median duration of follow-up of 20.5 months (range: 0.7 to 31.4 months) are shown in Table 5.

Table 5: Efficacy results in DESTINY-Breast01 (intent-to-treat analysis set)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Confirmed objective response rate (95% CI)*†	61.4% (54.0, 68.5)
Complete response (CR)	6.5%
Partial response (PR)	54.9%
Duration of response‡	
Median, months (95% CI)	20.8 (15.0, NR)
% with duration of response ≥ 6 months (95% CI)§	81.5% (72.2, 88.0)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method
CI = confidence interval
95% CIs calculated using Brookmeyer-Crowley method
*Confirmed responses (by blinded independent central review) were defined as a recorded response of either CR/PR, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed.
†Of the 184 patients, 35.9% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1% were not evaluable.
‡Includes 73 patients with censored data
§Based on Kaplan-Meier estimation
NR = not reached

Consistent anti-tumour activity was observed across prespecified subgroups based on prior pertuzumab therapy and hormone receptor status.

HER2-low breast cancer

DESTINY-Breast04
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast04, a phase 3, randomised, multicentre, open-label study that enrolled 557 adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer. The study included 2 cohorts: 494 hormone receptor positive (HR+) patients and 63 hormone receptor negative (HR-) patients. HER2-low expression was defined as IHC 1+ (defined as faint, partial staining of the membrane in greater than 10% of the cancer cells) or IHC 2+/ISH-, as determined by the PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluated at a central laboratory. Patients must have received chemotherapy in the metastatic setting or have developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. According to the inclusion criteria, patients who were HR+ must have received at least one endocrine therapy and be ineligible for further endocrine therapy at the time of randomisation. Patients were randomised 2:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (N = 373) by intravenous infusion every three weeks or physician's choice of chemotherapy (N = 184, eribulin 51.1%, capecitabine 20.1%, gemcitabine 10.3%, nab paclitaxel 10.3%, or paclitaxel 8.2%). Randomisation was stratified by HER2 IHC status of tumour samples (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-), number of prior lines of chemotherapy in the metastatic setting (1 or 2), and HR status/prior CDK4/6i treatment (HR+ with prior CDK4/6 inhibitor treatment, HR+ without prior CDK4/6 inhibitor treatment, or HR-). Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated or symptomatic brain metastases or ECOG performance status > 1.

The primary efficacy endpoint was progression-free survival (PFS) in patients with HR+ breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Key secondary efficacy endpoints were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population (all randomised HR+ and HR- patients), overall survival (OS) in HR+ patients, and OS in the overall population. ORR, DOR, and patient-reported outcomes (PROs) were secondary endpoints.

Demographics and baseline tumour characteristics were similar between treatment arms. Of the 557 patients randomised, the median age was 57 years (range: 28 to 81); 23.5% were age 65 or older; 99.6% were female and 0.4% were male; 47.9% were White, 40.0% were Asian, and 1.8% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of 0 (54.8%) or 1 (45.2%) at baseline; 57.6% were IHC 1+, 42.4% were IHC 2+/ISH-; 88.7% were HR+ and 11.3% HR-; 69.8% had liver metastases, 32.9% had lung metastases, and 5.7% had brain metastases. The percentage of patients who had prior anthracycline use in the (neo)adjuvant setting was 46.3% and 19.4% in the locally advanced and/or metastatic setting. In the metastatic setting, patients had a median of 3 prior lines of systemic therapy (range: 1 to 9) with 57.6% having 1 and 40.9% having 2 prior chemotherapy regimens; 3.9% were early progressors (progression in the neo/adjuvant setting). In HR+ patients, the median number of prior lines of endocrine therapy was 2 (range: 0 to 9) and 70% had prior CDK4/6 inhibitor treatment.

Efficacy results are summarised in Table 6 and Figures 3 and 4.

Table 6: Efficacy results in DESTINY-Breast04

Efficacy parameter	**HR+ cohort**		**Overall population (HR+ and HR- cohort)**	
	Enhertu (N = 331)	**Chemotherapy (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemotherapy (N = 184)**
Overall survival				
Number of events (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Median, months (95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-value	0.0028		0.001	
Progression-free survival per BICR				
Number of events (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Median, months (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	
Confirmed objective response rate per BICR*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Complete Response n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Partial Response n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duration of response per BICR*				
Median, months (95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = confidence interval

*Based on data from electronic case report form for the HR+ cohort: N = 333 for Enhertu arm and N = 166 chemotherapy arm.

Consistent OS and PFS benefit were observed across prespecified subgroups, including HR status, prior CDK4/6i treatment, number of prior chemotherapies, and IHC 1+ and IHC 2+/ISH- status. In the HR- subgroup, median OS was 18.2 months (95% CI: 13.6, not estimable) in patients randomised to Enhertu compared to 8.3 months (95% CI: 5.6, 20.6) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.48 (95% CI: 0.24, 0.95). Median PFS was 8.5 months (95% CI: 4.3, 11.7) in patients randomised to Enhertu and 2.9 months (95% CI: 1.4, 5.1) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.46 (95% CI: 0.24, 0.89).

Figure 3: Kaplan-Meier plot of overall survival (overall population)

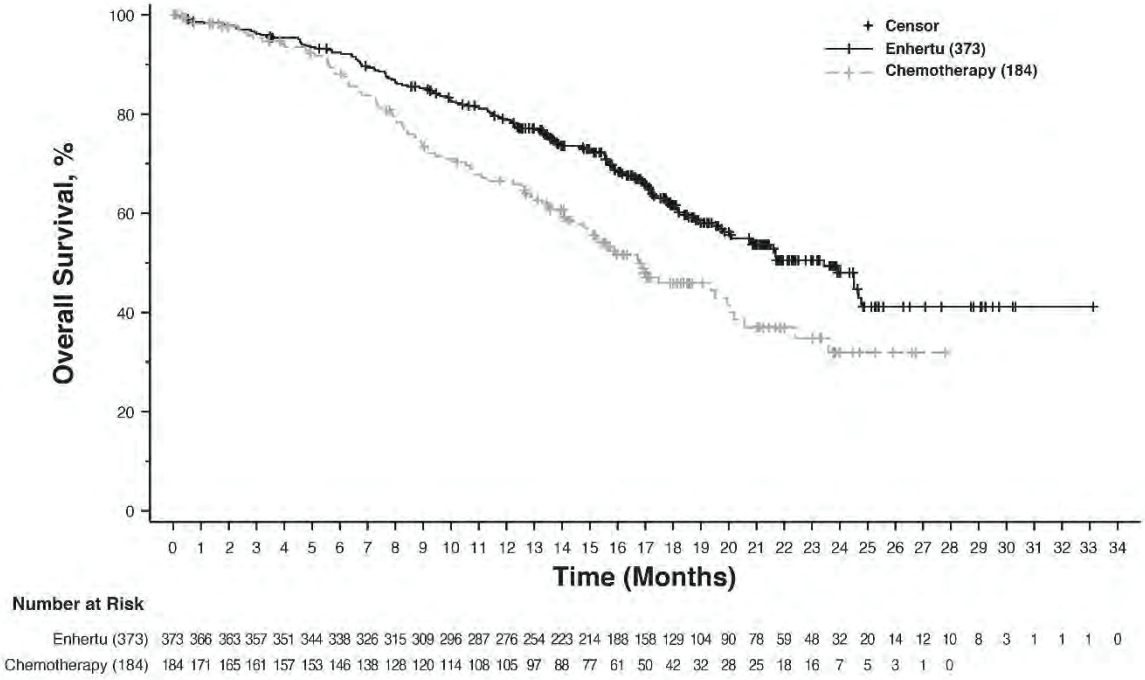
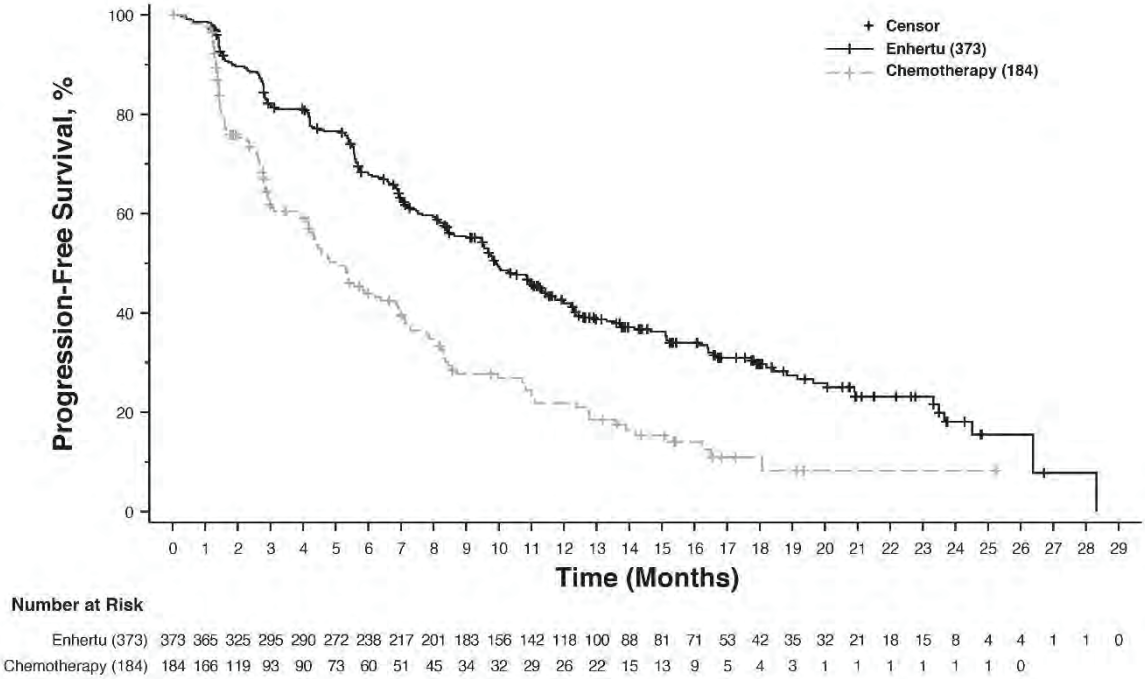


Figure 4: Kaplan-Meier plot of progression-free survival per BICR (overall population)



Gastric cancer

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Gastric02, a Phase 2, multicentre, open-label, single-arm study conducted at sites in Europe and the United States. The study enrolled patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on a prior trastuzumab-based regimen. Patients were required to have centrally confirmed HER2 positivity defined as IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with active brain metastases. Enhertu was administered by intravenous infusion at 6.4 mg/kg every three weeks until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was confirmed ORR assessed by ICR based on RECIST v1.1. DOR and OS were secondary endpoints.

Of the 79 patients enrolled in DESTINY-Gastric02, demographic and baseline disease characteristics were: median age 61 years (range 20 to 78); 72% were male; 87% were White, 5.0% were Asian and 1.0% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of either 0 (37%) or 1 (63%); 34% had gastric adenocarcinoma and 66% had GEJ adenocarcinoma; 86% were IHC 3+ and 13% were IHC 2+/ISH-positive, and 63% had liver metastases.

Efficacy results for ORR and DOR are summarized in Table 7.

Table 7: Efficacy results in DESTINY-Gastric02 (full analysis set*)

Efficacy parameter	**DESTINY-Gastric02 N = 79**
Data cutoff date 08 November 2021	
Confirmed objective response rate[†] % (95% CI)[‡]	41.8 (30.8, 53.4)
Complete response n (%)	4 (5.1)
Partial response n (%)	29 (36.7)
Duration of response Median[§], months (95% CI)[¶]	8.1 (5.9, NE)

NE = Not estimable
*Includes all patients who received at least one dose of Enhertu
[†]Assessed by independent central review
[‡]Calculated using Clopper-Pearson method
[§]Based on Kaplan-Meier estimate
[¶]Calculated using the Brookmeyer and Crowley method

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Gastric01, a Phase 2, multicentre, open-label, randomised study conducted at sites in Japan and South Korea. This supportive study included adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on at least two prior regimens, including trastuzumab, a fluoropyrimidine agent, and a platinum agent. Patients were randomised 2:1 to receive either Enhertu (N = 126) or physician's choice of chemotherapy: either irinotecan (N = 55) or paclitaxel (N = 7). Tumour samples were required to have centrally confirmed HER2 positivity defined as IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with active brain metastases. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was unconfirmed ORR assessed by independent central review (ICR) based on RECIST v1.1. Overall

survival (OS), progression-free survival (PFS), DOR, and confirmed ORR were secondary outcome measures.

Demographic and baseline disease characteristics were similar between treatment arms. Of the 188 patients, the median age was 66 years (range 28 to 82); 76% were male; 100% were Asian. Patients had an ECOG performance status of either 0 (49%) or 1 (51%); 87% had gastric adenocarcinoma and 13% had GEJ adenocarcinoma; 76% were IHC 3+ and 23% were IHC 2+/ISH-positive; 54% had liver metastases; 29% had lung metastases; the sum of diameters of target lesions was < 5 cm in 47%, ≥ 5 to < 10 cm in 30%, and ≥ 10 cm in 17%; 55% had two and 45% had three or more prior regimens in the locally advanced or metastatic setting.

Efficacy results for Enhertu (n=126) versus physician's choice of chemotherapy (n=62) were confirmed ORR 40.5% (95% CI: 31.8, 49.6) vs. 11.3% (95% CI: 4.7, 21.9) (P-value <0.0001). Complete response rate was 7.9% vs. 0% and partial response rate was 32.5% vs. 11.3%. Additional efficacy results for Enhertu vs. physician's choice of chemotherapy were median DOR of 11.3 months (95% CI: 5.6, NE) vs. 3.9 months (95% CI: 3.0, 4.9); the median OS was 12.5 months (95% CI: 9.6, 14.3) vs. 8.4 months (95% CI: 6.9, 10.7; HR=0.59 [95% CI: 0.39, 0.88], P-value=0.0097); PFS was 5.6 months (95% CI: 4.3, 6.9) vs. 3.5 months (95% CI: 2.0, 4.3; HR=0.47 [95% CI: 0.31, 0.71]). An updated OS analysis, pre-specified at 133 deaths, continued to show survival benefit with Enhertu treatment compared to Physician's Choice Group (hazard ratio = 0.60). The median OS was 12.5 months (95% CI: 10.3, 15.2) in the Enhertu group and 8.9 months (95% CI: 6.4, 10.4) in the Physician's Choice group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies in all subsets of the paediatric population in breast cancer and gastric cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trastuzumab deruxtecan is administered intravenously. There have been no studies performed with other routes of administration.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, the volume of distribution of the central compartment (Vc) of trastuzumab deruxtecan and topoisomerase I inhibitor, DXd, were estimated to be 2.68 L and 27.0 L, respectively.

In vitro, the mean human plasma protein binding of DXd was approximately 97%.

In vitro, the blood to plasma concentration ratio of DXd was approximately 0.6.

Biotransformation

Trastuzumab deruxtecan undergoes intracellular cleavage by lysosomal enzymes to release the DXd.

The humanised HER2 IgG1 monoclonal antibody is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

In vitro metabolism studies in human liver microsomes indicate that DXd is metabolised mainly by CYP3A4 via oxidative pathways.

Elimination

Following intravenous administration of trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic HER2-positive or HER2-low breast cancer, the clearance of trastuzumab deruxtecan in population pharmacokinetic analysis was calculated to be 0.41 L/day and the clearance of DXd was 19.6 L/h. In patients with locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma, trastuzumab deruxtecan clearance was 16% higher than in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. The clearance of DXd based on population pharmacokinetic analysis was estimated to be 446 L/day and 401 L/day for patients with metastatic HER2-positive breast cancer and locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma, respectively. In cycle 3, the apparent elimination half-life ($t_{1/2}$) of trastuzumab deruxtecan and released DXd was approximately 7 days. Moderate accumulation (approximately 35% in cycle 3 compared to cycle 1) of trastuzumab deruxtecan was observed.

Following intravenous administration of DXd to rats, the major excretion pathway was faeces via the biliary route. DXd was the most abundant component in urine, faeces, and bile. Following single intravenous administration of trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg) to monkeys, unchanged released DXd was the most abundant component in urine and faeces. DXd excretion was not studied in humans.

In vitro interactions

Effects of Enhertu on the pharmacokinetics of other medicinal products
In vitro studies indicate DXd does not inhibit major CYP450 enzymes including CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A. *In vitro* studies indicate that DXd does not inhibit OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, or BSEP transporters.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of Enhertu
In vitro, DXd was a substrate of P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, and BCRP.
No clinically meaningful interaction is expected with medicinal products that are inhibitors of MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1, or BCRP transporters (see section 4.5).

Linearity/non-linearity

The exposure of trastuzumab deruxtecan and released DXd when administered intravenously increased in proportion to dose in the 3.2 mg/kg to 8.0 mg/kg dose range (approximately 0.6 to 1.5 times the recommended dose) with low to moderate inter-subject variability. Based on population pharmacokinetic analysis, inter-subject variability in trastuzumab deruxtecan and DXd elimination clearances were 24% and 30%, respectively, and for central volume of distribution were 15% and 47%, respectively. The intra-subject variability in trastuzumab deruxtecan and DXd AUC values (area under the serum concentration versus time curve) was approximately 8% and 14%, respectively.

Special populations

Based on population pharmacokinetic analysis, age (20-96 years), race, ethnicity, sex and body weight did not have a clinically meaningful effect on exposure of trastuzumab deruxtecan or released DXd.

Elderly
The population PK analysis showed that age (range: 20-96 years) did not affect the PK of trastuzumab deruxtecan.

Renal impairment
No dedicated renal impairment study was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis including patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥ 60 and <90 mL/min) or moderate (CLcr ≥ 30 and <60 mL/min) renal impairment (estimated by Cockcroft-Gault), the pharmacokinetics of the released DXd was not affected by mild or moderate renal impairment as compared to normal renal function (CLcr ≥ 90 mL/min).

Hepatic impairment
No dedicated hepatic impairment study was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis, the impact of changes on pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in patients with total bilirubin ≤ 1.5 times ULN, irrespective of AST level, is not clinically meaningful. There are insufficient data for patients with total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN, irrespective of AST level, to draw conclusions, and no data is available for patients with total bilirubin > 3 times ULN, irrespective of AST level (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in children or adolescents.

5.3 Preclinical safety data

In animals, toxicities were observed in lymphatic and haematopoietic organs, intestines, kidneys, lungs, testes and skin following the administration of trastuzumab deruxtecan at exposure levels of the topoisomerase I inhibitor (DXd) below clinical plasma exposure. In these animals, antibody-drug conjugate (ADC) exposure levels were similar or above clinical plasma exposure.

DXd was clastogenic in both an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay and an *in vitro* Chinese hamster lung chromosome aberration assay and was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation assay.

Carcinogenicity studies have not been conducted with trastuzumab deruxtecan.

Dedicated fertility studies have not been conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from general animal toxicity studies, trastuzumab deruxtecan may impair male reproductive function and fertility.

There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from general animal toxicity studies, trastuzumab deruxtecan and DXd were toxic to rapidly dividing cells (lymphatic/haematopoietic organs, intestine, or testes), and DXd was genotoxic, suggesting the potential for embryotoxicity and teratogenicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Sodium chloride solution for infusion must not be used for reconstitution or dilution since it may cause particulate formation.

6.3 Shelf life

Unopened vial

4 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 24 hours at 2 ºC to 8 ºC.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 ºC to 8 ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Diluted solution

It is recommended that the diluted solution be used immediately. If not used immediately, the reconstituted solution diluted in infusion bags containing 5% glucose solution may be stored at room temperature (≤ 30 ºC) for up to 4 hours or in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC for up to 24 hours, protected from light. These storage times start from the time of reconstitution.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 ºC - 8 ºC).

Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Enhertu is provided in 10 mL Type 1 amber borosilicate glass vial sealed with a fluoro-resin laminated butyl rubber stopper, and a polypropylene/aluminium yellow flip-off crimp cap.
Each carton contains 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Appropriate procedures for the preparation of chemotherapeutic medicinal products should be used. Appropriate aseptic technique should be used for the following reconstitution and dilution procedures.

Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted Enhertu solution required, and the number of vial(s) of Enhertu needed (see section 4.2).
- Reconstitute each 100 mg vial using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of water for injection into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.

- If not used immediately, store the reconstituted Enhertu vials in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC for up to 24 hours from the time of reconstitution, protected from light. Do not freeze.
- The reconstituted product contains no preservative and is intended for single use only.

Dilution

- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The solution should be clear and colourless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discoloured.
- Dilute the calculated volume of reconstituted Enhertu in an infusion bag containing 100 mL of 5% glucose solution. Do not use sodium chloride solution (see section 6.2). An infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene) is recommended.
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature for up to 4 hours including preparation and infusion or in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC for up to 24 hours, protected from light. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

Administration

- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2 ºC to 8 ºC), it is recommended that the solution be allowed to equilibrate to room temperature prior to administration, protected from light.
- Administer Enhertu as an intravenous infusion only with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.
- The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions. Do not administer as an intravenous push or bolus (see section 4.2).
- Cover the infusion bag to protect from light.
- Do not mix Enhertu with other medicinal products or administer other medicinal products through the same intravenous line.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1508/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 January 2021
Date of latest renewal: 28 October 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{DD month YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.
Onahama Plant
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki,
Fukushima 971-8183
Japan

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Switzerland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription. (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Additional risk minimisation measures are necessary for the safe and effective use of the product.

Prior to the launch in each Member State the MAH must agree about the content and format of the educational materials, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme with the National Competent Authority. The MAH shall ensure that in each Member State where ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe, dispense and receive ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) have access to/are provided with the following educational materials to be disseminated through professional bodies consisting of the following:

I) **Healthcare Professional (HCP) Guide for ILD/pneumonitis**

The HCP Guide will contain the following key elements:

- Summary of important findings of trastuzumab deruxtecan-induced ILD/pneumonitis (eg, frequency, grade, time to onset) observed in the clinical trial setting
- Description of the appropriate monitoring and evaluation of ILD/pneumonitis in patients receiving trastuzumab deruxtecan
- Detailed description of management of ILD/pneumonitis in patients treated with trastuzumab deruxtecan including guidance on drug interruption, reduction and treatment discontinuation for ILD/pneumonitis
- Reminder to HCP that they should repeat the information about signs and symptoms of ILD/pneumonitis at each patient visit, including when the patient should seek attention from an HCP (eg, the symptoms to watch for; the importance to adhere to scheduled appointments).
- Reminder to HCP to provide the patient with the Patient Card (PC), including advice that the PC should be kept with the patient at all times.

Patient Card

The Patient Card will contain the following key elements:

- Description of the important risks of ILD/pneumonitis associated with the use of trastuzumab deruxtecan
- Description of key signs and symptoms of ILD/pneumonitis and guidance on when to seek attention from an HCP
- Contact details of the trastuzumab deruxtecan prescriber
- Cross-reference to Patient Information Leaflet

II) **Healthcare Professional Guide for prevention of medication errors**

The HCP Guide will contain the following key elements:

- Alert to HCPs about a potential risk of confusion between Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and other trastuzumab-containing products and the HER2-targeted antibody-drug conjugate Kadcyla® (trastuzumab emtansine)
- Mitigation measures for prescribing errors due to similarities in active ingredient names and measures to avoid errors during prescription phase by physicians
- Comparison of commercial appearance between Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and other trastuzumab-containing products and the HER2-targeted antibody-drug conjugate Kadcyla® (trastuzumab emtansine).
- Potential mitigation strategies to avoid errors during preparation phase by pharmacists
- Detailed Information about the dosage, method of administration and preparation as well as instructions to avoid medication errors during administration phase by nurses

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measure:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of Enhertu in the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens, the MAH should submit the interim results of study DS-8201-A-U301, a phase 3, multicentre, randomised, open-label, active-controlled study of Enhertu versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects pre-treated with prior standard of care HER2 therapies, including T-DM1.	1Q 2023
In order to confirm the efficacy and safety of Enhertu in the treatment of adult patients with advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen, the MAH should submit the final results of study DS-8201-A-U306, a phase 3, multicentre, 2-arm, randomised, open-label study of Enhertu in subjects with HER2-positive metastatic and/or unresectable gastric or GEJ adenocarcinoma that has progressed on or after a trastuzumab-containing regimen.	4Q 2025

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains: 100 mg of trastuzumab deruxtecan.
After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Cytotoxic

Enhertu should not be substituted with trastuzumab or trastuzumab emtansine.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1508/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan
For i.v. use after reconstitution and dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg

6. OTHER

Cytotoxic

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Enhertu is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Enhertu
3. How you are given Enhertu
4. Possible side effects
5. How to store Enhertu
6. Contents of the pack and other information

1. What Enhertu is and what it is used for

What Enhertu is

Enhertu is a cancer medicine that contains the active substance trastuzumab deruxtecan. One part of the medicine is a monoclonal antibody that attaches specifically to cells that have the protein HER2 on their surface (HER2-positive), as some cancer cells do. The other active part of Enhertu is DXd, a substance that can kill cancer cells. Once the medicine has attached to HER2-positive cancer cells, the DXd enters the cells and kills them.

What Enhertu is used for

Enhertu is used to treat adults who have:
- **HER2-positive breast cancer** that has spread to other parts of the body (metastatic disease) or cannot be removed by surgery, and tried one or more other treatments specifically for HER2-positive breast cancer.
- **HER2-low breast cancer** that has spread to other parts of the body (metastatic disease) or cannot be removed by surgery and received prior therapy for metastatic disease, or your disease has returned during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy (after surgery). A test will be performed to make sure Enhertu is right for you.
- **HER2-positive stomach cancer** that has spread to other parts of the body or to areas near the stomach that cannot be removed by surgery and who have also tried another treatment specifically for HER2-positive stomach cancer.

2. What you need to know before you are given Enhertu

You must not be given Enhertu

- if you are allergic to trastuzumab deruxtecan or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure if you are allergic, talk to your doctor or nurse before you are given Enhertu.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Enhertu, or during treatment, if you have:
- cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening breathing problems. These may be symptoms of a serious and potentially fatal lung disease called interstitial lung disease. A history of lung disease or kidney problems may increase the risk of developing interstitial lung disease. Your doctor may have to monitor your lungs while you are taking this medicine.
- chills, fever, sores in your mouth, stomach pain or pain when urinating. These may be symptoms of an infection caused by a reduced number of white blood cells called neutrophils.
- new or worsening shortness of breath, cough, tiredness, swelling of ankles or legs, irregular heartbeat, sudden weight gain, dizziness, or loss of consciousness. These may be symptoms of a condition in which your heart cannot pump blood well enough (decreased left ventricular ejection fraction).
- liver problems. Your doctor may have to monitor your liver while you are taking this medicine.

Your doctor will carry out tests before and during treatment with Enhertu.

Children and adolescents

Enhertu is not recommended for anyone under the age of 18 years. This is because there is no information on how well it works in this age group.

Other medicines and Enhertu

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding, contraception and fertility

- **Pregnancy**
  Enhertu is **not recommended** during pregnancy because this medicine may harm the unborn baby.
  Speak with your doctor immediately if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to become pregnant before or during treatment.

- **Breast-feeding**
  You should not breast-feed during treatment with Enhertu and for at least 7 months after your last dose. This is because it is not known whether Enhertu passes into breast milk. Talk to your doctor about this.

- **Contraception**
  Use effective contraception (birth control) to avoid becoming pregnant while being treated with Enhertu.

  Women taking Enhertu should continue contraception for at least 7 months after the last dose of Enhertu.

  Men taking Enhertu whose partner may become pregnant should use effective contraception:
  - during treatment and
  - for at least 4 months after the last dose of Enhertu.

  Talk to your doctor about the best contraception for you. Also talk to your doctor before you stop your contraception.

- **Fertility**
  If you are a man being treated with Enhertu, you should not father a child for 4 months after treatment and take advice on conserving sperm before treatment because the medicine may reduce your fertility. Therefore, discuss this with your doctor before starting treatment.

Driving and using machines

Enhertu is not likely to reduce your ability to drive or use machines. Be careful if you feel tired, dizzy, or have a headache.

3. How you are given Enhertu

Enhertu will be given to you in a hospital or clinic:
- The recommended dose of Enhertu for the treatment of:
  - HER2-positive or HER2-low breast cancer is 5.4 mg for every kilogram of your weight, every 3 weeks.
  - HER2-positive stomach cancer is 6.4 mg for every kilogram of your weight, every 3 weeks.
- Your doctor or nurse will give you Enhertu by infusion (drip) into your vein.
- Your first infusion will be given over 90 minutes. If this goes well, the infusion on your next visits may be given over 30 minutes.
- Your doctor will decide how many treatments you need.
- Before each Enhertu infusion, your doctor may give you medicines to help prevent nausea and vomiting.
- If you get infusion-related symptoms, your doctor or nurse may slow down your infusion or interrupt or stop your treatment.
- Before and during treatment with Enhertu, your doctor will carry out tests that may include:
  - blood tests to check your blood cells, liver and kidneys
  - testing to check your heart and lungs.
- Your doctor may lower your dose, or temporarily or permanently stop your treatment depending on your side effects.

If you miss an appointment to get Enhertu

Contact your doctor right away to reschedule your appointment.

It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop receiving Enhertu

Do not stop treatment with Enhertu without checking with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor if you get any side effects, including those not listed in this leaflet.

Speak with your doctor immediately if you notice any of the following symptoms. They may be signs of a serious, possibly fatal, condition. Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- A lung disease called interstitial lung disease with symptoms that can include cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening breathing problems
- An infection caused by reduced number of neutrophils (a type of white blood cell) with symptoms that can include chills, fever, sores in your mouth, stomach pain or pain when urinating
- A heart problem called decreased left ventricular ejection fraction with symptoms that can include new or worsening shortness of breath, cough, tiredness, swelling of ankles or legs, irregular heartbeat, sudden weight gain, dizziness or unconsciousness

Other side effects
The frequency and severity of side effects may vary with the dose you received. Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- nausea (feeling sick), vomiting
- tiredness
- decreased appetite
- blood tests showing decreased red or white blood cells, or platelets
- hair loss
- diarrhoea
- blood tests showing increased levels of the liver enzymes such as transaminases
- constipation
- pain in muscles and bones
- infections of the nose and throat, including flu-like symptoms
- abdominal (belly) pain, indigestion
- headache
- blisters in or around your mouth
- cough
- weight loss
- blood tests showing low blood potassium levels
- fever
- breathing difficulties
- nosebleed
- dizziness
- rash
- swelling of ankles and feet
- infection of the lungs
- altered/bad taste in mouth

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- blood tests showing increased levels of bilirubin, alkaline phosphatase or creatinine
- itching
- skin discolouration
- blurred vision
- excessive gas in the stomach or intestine, bloating
- feeling thirsty, dry mouth
- inflammation of the stomach
- fever along with a decreased number of white blood cells called neutrophils
- reactions related to the infusion of the medicine which may include fever, chills, flushing, itching or rash

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in

Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Enhertu

Enhertu will be stored by healthcare professionals at the hospital or clinic where you receive treatment. The storage details are as follows:

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.
- The prepared solution for infusion is stable for up to 24 hours at 2 °C - 8 °C protected from light and must be discarded thereafter.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Enhertu contains

- The active substance is trastuzumab deruxtecan.
  One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 100 mg of trastuzumab deruxtecan. After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80.

What Enhertu looks like and contents of the pack

Enhertu is a white to yellowish-white lyophilised powder supplied in a clear amber vial with a rubber stopper, aluminium seal and plastic flip-off cap.
Each carton contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

Manufacturer
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France
Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia
Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland
Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal
Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

In order to prevent medicinal product errors, check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Appropriate procedures for the preparation of chemotherapeutic medicinal products should be used. Appropriate aseptic technique should be used for the following reconstitution and dilution procedures.

Reconstitution
- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted Enhertu solution required, and the number of vial(s) of Enhertu needed.
- Reconstitute each 100 mg vial using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of water for injection into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- If not used immediately, store the reconstituted Enhertu vials in a refrigerator at 2 °C to 8 °C for up to 24 hours from the time of reconstitution, protected from light. Do not freeze.
- The reconstituted product contains no preservative and is intended for single use only.

Dilution
- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The solution should be clear and colourless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discoloured.
- Dilute the calculated volume of reconstituted Enhertu in an infusion bag containing 100 mL of 5% glucose solution. Do not use sodium chloride solution. An infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene) is recommended.
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature for up to 4 hours including preparation and infusion or in a refrigerator at 2 °C to 8 °C for up to 24 hours, protected from light. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

Administration

- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2 ºC to 8 ºC), it is recommended that the solution be allowed to equilibrate to room temperature prior to administration, protected from light.
- Administer Enhertu as an intravenous infusion only with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.
- The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- Do not mix Enhertu with other medicinal products or administer other medicinal products through the same intravenous line.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

添付資料 I

製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。それにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品名

エンハーツ 100 mg 点滴静注液用濃縮粉末

2. 組成（成分及び含量）

点滴静注液用濃縮粉末 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン 100 mg を含有する。溶液調製後、1 バイアル（溶液 5 mL）中にトラスツズマブ デルクステカン 20 mg/mL を含有する（6.6 項参照）。

トラスツズマブ デルクステカンは、哺乳類（チャイニーズハムスター卵巣）細胞で産生されるトラスツズマブとアミノ酸配列が同一の HER2 に対する遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体（mAb）にトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカン誘導体の DXd を切断可能なテトラペプチド含有リンカーを介して共有結合した抗体薬物複合体（ADC）である。抗体 1 分子あたりデルクステカン約 8 分子が結合している。

添加物の詳細な一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注液用濃縮粉末。

白色～帯黄色の凍結乾燥粉末。

4. 臨床的特性

4.1 適応

乳癌

HER2 陽性の乳癌
単剤療法としての本剤は、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、抗 HER2 薬

をベースとしたレジメンによる前治療を 1 レジメン以上受けたことのある成人患者の治療に適応となる。

HER2低発現の乳癌
単剤療法としての本剤は、HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、転移性乳癌に対して化学療法歴のある又は術後化学療法終了から 6 ヵ月以内に疾患進行が認められた成人患者の治療に適応となる。（4.2 項参照）

胃癌

単剤療法としての本剤は、HER2 陽性の進行性胃癌又は胃食道接合部腺癌成人患者で、トラスツズマブをベースとしたレジメンによる前治療を受けたことのある成人患者の治療に適応となる。

4.2　用法・用量

本剤は、医師が処方し、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医療従事者の監督下で投与すること。医薬品の取り違えを防止するため、バイアルのラベルを確認し、調製され、投与される医薬品が本剤（トラスツズマブ デルクステカン）であってトラスツズマブやトラスツズマブ エムタンシンではないことを確かめることが重要である。

本剤をトラスツズマブ又はトラスツズマブ エムタンシンの代用としないこと。

患者選択

HER2 陽性の乳癌
乳癌に対してトラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 陽性腫瘍（CE マーク取得済みの体外診断［IVD］用医療機器による判定で免疫組織化学［IHC］法 3+又は in situ ハイブリダイゼーション［ISH］法もしくは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション［FISH］法シグナル比 2.0 以上と定義）が確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること。

HER2低発現の乳癌
トラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 低発現腫瘍（CE マーク取得済みの IVD 用医療機器による判定で IHC 法 1+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義）が

確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること（5.1 項参照）。

胃癌
胃癌又は胃食道接合部腺癌に対してトラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 陽性腫瘍（CE マーク取得済みの体外診断［IVD］用医療機器による判定で免疫組織化学［IHC］法 3+又は in situ ハイブリダイゼーション［ISH］法もしくは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション［FISH］法シグナル比 2.0 以上と定義）が確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること。

用量

乳癌
本剤の推奨用量は、5.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

胃癌
本剤の推奨用量は、6.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

初回投与は 90 分かけて点滴静注すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の本剤投与は 30 分の点滴静注としてもよい。

注入に伴う症状が患者に認められた場合は本剤の点滴速度を減速するか投与を中断すること（4.8 項参照）。重度の infusion reaction の場合は本剤の投与を完全に中止すること。

前投与
本剤は催吐性の薬剤であり（4.8 項参照）、遅発性の悪心又は嘔吐が発現することがある。化学療法に伴う悪心及び嘔吐の予防目的で、2 つ又は 3 つの医薬品の併用レジメン（例：デキサメタゾン、並びに 5-HT3 受容体拮抗剤及び／又は NK1 受容体拮抗剤、並びに必要に応じて他の医薬品）を、本剤の各投与開始前に前投与すること。

用量調節

副作用管理には、表 1 及び表 2 に記載されているガイドラインに従って本剤の休薬、減量、又は中止が必要となる場合がある。

本剤の減量後は再び増量しないこと。

表 1：減量スケジュール

減量スケジュール	乳癌	胃癌
推奨開始用量	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
さらに減量が必要な場合	投与中止	投与中止

表 2：副作用に対する用量調節

副作用	重症度		治療の変更
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎	無症候性 ILD／肺臓炎（Grade 1）		Grade 0 に回復するまで休薬する。その後は以下のとおりとする： • 発現から 28 日以内に回復した場合には、同一用量で投与再開する。 • 発現から 28 日を過ぎて回復した場合には、1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、直ちにステロイドによる治療を検討する。（4.4 項参照）。
	症候性 ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）		• 投与を完全に中止する。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、速やかにステロイドによる治療を開始する。（4.4 項参照）。
好中球減少症	Grade 3（1.0～0.5 × 10^9/L 未満）		• Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。
	Grade 4（0.5 × 10^9/L 未満）		• Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
発熱性好中球減少症	好中球数が 1.0 × 10^9/L 未満であり、体温が 38.3°C 超、又は 1 時間以上体温が 38°C 以上持続		• 回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
左室駆出率（LVEF）の低下	LVEF が 45%超かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%		• 投与を継続する。
	LVEF が 40%～45%	かつベースラインからの絶対値	• 投与を継続する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。

副作用	重症度		治療の変更
		の低下が 10%未満	
		かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%	• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復しない場合には、投与を中止する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復した場合には、同一用量で投与再開する。
	LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超		• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超であることが確認された場合には、投与を完全に中止する。
	症候性のうっ血性心不全（CHF）		• 投与を完全に中止する。

毒性のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Version 5.0（NCI-CTCAE v.5.0）に基づく。

投与の遅延又は未実施

予定した投与が遅延した場合や行われなかった場合は、予定した次のサイクルを待たずにできるだけ早く投与すること。また、投与間隔が 3 週間となるよう投与スケジュールを調整すること。直近の投与で患者が忍容性を示した用量及び速度で点滴静注すること。

特別な集団

高齢者

65 歳以上の患者で本剤の用量を調整する必要はない。75 歳以上の患者では限られたデータしか得られていない。

腎機能障害

軽度（クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 60 mL/min 以上でかつ 90 mL/min 未満）又は中等度（CLcr が 30 mL/min 以上でかつ 60 mL/min 未満）の腎機能障害の患者で用量を調整する必要はない（5.2 項参照）。重度の腎機能障害が臨床試験の除外基準に含まれていたため、重度の腎機能障害又は末期腎不全の患者では用量調整の要否を判断するこ

とはできない。中等度の腎機能障害の患者では投与中止の増加を伴う Grade 1 及び Grade 2 の ILD／肺臓炎の発現率の上昇が認められている。本剤 6.4 ㎎/kg の投与を受けたベースラインで中等度の腎機能障害患者では、正常な腎機能患者に比較して重篤な有害事象の発現率が高いことが認められている。中等度又は重度の腎機能障害の患者においてILD／肺臓炎を含む副作用の発現を注意深くモニタリングすること（4.4 項参照）。

肝機能障害
アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）値を問わず総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者で用量を調整する必要はない。データが不十分なため、AST 値を問わず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている患者では用量調節の要否を判断することはできない。そのため、これらの患者を注意深くモニタリングすること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団
18 歳未満の小児及び青少年に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データはない。

投与方法

本剤の使用は静脈内投与とする。本剤は、医療従事者が調製及び希釈し、点滴静注しなければならない。本剤は、プッシュ又はボーラスで静脈内投与してはならない。

投与前の本剤の溶液調製及び希釈方法については、6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載したいずれかの添加物に対する過敏症を有する患者。

4.4　警告及び使用上の注意

医薬品の取り違えを防止するため、バイアルのラベルを確認し、調製され、投与される医薬品が本剤（トラスツズマブ デルクステカン）であってトラスツズマブやトラスツズマブエムタンシンではないことを確かめることが重要である。

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため、投与した薬剤名及びロット番号を明確に記録すること。

間質性肺疾患／肺臓炎

本剤では間質性肺疾患（ILD）及び／又は肺臓炎の症例が報告されている（4.8 項参照）。死亡に至った症例も認められている。咳嗽、呼吸困難、発熱がみられた場合、及び／又は呼吸器症状が新規発現や増悪した場合には直ちに報告するよう患者に指導すること。ILD／肺臓炎の徴候や症状がないか、患者をモニタリングすること。ILD／肺臓炎の所見を迅速に検査すること。ILD／肺臓炎が疑われる患者は X 線画像検査（コンピュータ断層撮影［CT］検査が望ましい）で評価すること。呼吸器専門医への相談を検討すること。無症候性（Grade 1）の ILD／肺臓炎に対しては、ステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日以上又は同等量）を検討する。Grade 0 に回復するまで本剤の投与は控え、表 2 の指示に従って本剤の投与を再開してもよい（4.2 項参照）。症候性の ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）の場合は速やかにステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 1 mg/kg/日以上又は同等量）を開始し、少なくとも 14 日間継続した後、少なくとも 4 週間で段階的に漸減する。症候性（Grade 2 以上）の ILD／肺臓炎と診断された患者については、本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。ILD／肺臓炎の既往歴のある患者及び中等度又は重度の腎機能障害の患者では、ILD／肺臓炎の発現リスクが上昇する可能性があり、注意深くモニタリングすること（4.2 項参照）。

好中球減少症

本剤の臨床試験で好中球減少症（死亡に至った発熱性好中球減少症を含む）の症例が報告された。本剤の投与開始前及び各投与前、及び臨床上必要な場合に、全血球数をモニタリングすること。好中球減少症の重症度により、本剤の休薬又は減量が必要となる場合がある（4.2 項参照）。

左室駆出率の低下

抗 HER2 療法において左室駆出率（LVEF）の低下が認められている。標準的な心機能検査（心エコー又は MUGA［multigated acquisition］スキャン）を実施し、本剤の投与開始前、及び臨床上必要な場合は投与期間中に定期的な間隔で LVEF を評価すること。LVEF 低下を休薬により管理すること。LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%を超えていることが確認された場合は、本剤の投与を中止すること。症候性のうっ血性心不全（CHF）の患者についても本剤の投与を中止すること（4.2 項の表 2 参照）。

胚・胎児毒性

本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中にトラスツズマブ（HER2 受容体拮抗剤）を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。動物での所見及びその作用機序から、本剤のトポイソメラーゼ I 阻害剤部分である DXd も妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる（4.6 項参照）。

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。患者には胎児に対する潜在的なリスクについて説明すること。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること（4.6 項参照）。

中等度又は重度の肝機能障害の患者

中等度の肝機能障害の患者に関するデータは限られており、重度の肝機能障害の患者に関するデータはない。トポイソメラーゼ I 阻害剤 DXd の主な消失経路は代謝及び胆汁排泄であるため、中等度及び重度の肝機能障害の患者に本剤を投与する際には慎重に行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

リトナビル（OATP1B、CYP3A、及び P-gp 阻害剤）又はイトラコナゾール（強力な CYP3A 及び P-gp 阻害剤）との併用投与では、トラスツズマブ デルクステカン及び遊離したトポイソメラーゼ I 阻害剤 DXd の曝露量に臨床的に意義のある（約 10%～20%）増加は認められなかった。トラスツズマブ デルクステカンを CYP3A、又は OATP1B もしくは P-gp トランスポーターに対して阻害作用を示す医薬品と併用投与する際には用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。

4.6　生殖能力、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男性及び女性における避妊法

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 7 ヵ月間は適切な避妊を行うこと。

パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は適切な避妊を行うこと。

妊娠

妊婦への本剤の使用のデータはない。しかし、HER2 受容体拮抗剤のトラスツズマブは、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中にトラスツズマブを使用した場合に、一部の症例で羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。動物での所見及びその作用機序から、本剤のトポイソメラーゼ I 阻害剤部分である DXd も妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与えることが予想される（5.3 項参照）。

本剤の妊婦への投与は推奨されない。患者には妊娠する前に胎児に対する潜在的なリスクを説明すること。妊娠した女性は直ちに担当医に連絡しなければならない。本剤投与中又は本剤の最終投与から 7 ヵ月以内に女性が妊娠した場合、十分にモニタリングすることが推奨される。

授乳

トラスツズマブ デルクステカンがヒト母乳中に移行するかは不明である。ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されるが、吸収及び乳児に対する重篤な副作用の可能性については不明である。したがって、女性は、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は授乳しないこと。乳児に対する授乳の有益性及び／又は母親に対する本剤投与の有益性を勘案し、授乳を中止するか、又は本剤投与を中止するか判断すること。

生殖能力

受胎能に特化したトラスツズマブ デルクステカンの試験は実施していない。動物を用いた毒性試験の知見から、本剤により男性の生殖機能と生殖能が障害される可能性がある。トラスツズマブ デルクステカン又はその代謝物が精液中に検出されるかは不明である。投与開始前、男性患者には精子保存に関するカウンセリングを受けるよう指導すること。男性

患者は、投与期間中及び本剤の最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は精子の冷凍保存や提供を行ってはならない。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力への影響

本剤は自動車の運転及び機械操作能力に対してわずかな影響を及ぼす可能性がある。本剤投与中に疲労、頭痛、又は浮動性めまいが発現した場合、自動車の運転又は機械操作の際には注意するよう患者に指導すること（4.8 項参照）。

4.8　好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

本剤 5.4 mg/kg

様々な癌腫を対象とした臨床試験で少なくとも 1 回本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者 944 例を併合した安全性評価集団を評価した。当該併合集団での本剤の投与期間の中央値は 9.6 ヵ月（範囲：0.2～37.9 ヵ月）であった。

主な副作用は、悪心（76.8%）、疲労（56.1%）、嘔吐（44.6%）、脱毛症（39.1%）、貧血（35.1%）、好中球減少症（34.4%）、便秘（34.3%）、食欲減退（33.1%）、下痢（29.3%）、トランスアミナーゼ上昇（27.6%）、筋骨格痛（26.5%）、白血球減少症（24.3%）、及び血小板減少症（24.2%）であった。

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v.5.0 Grade 3 又は 4 の主な副作用は、好中球減少症（16.3%）、貧血（9.2%）、疲労（7.5%）、白血球減少症（6.3%）、血小板減少症（5.9%）、悪心（5.6%）、リンパ球減少症（4.8%）、トランスアミナーゼ上昇（3.9%）、低カリウム血症（3.5%）、嘔吐（2.2%）、肺炎（1.9%）、下痢（1.8%）、食欲減退（1.7%）、発熱性好中球減少症（1.2%）、呼吸困難（1.2%）、血中ビリルビン増加（1.1%）、駆出率減少（1.1%）、及び筋骨格痛（1.1%）であった。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.5%であった（Grade 5 ILD［1.2%］含む）。

本剤の投与を受けた患者の 32.2%が副作用により投与を中断した。投与中断に至った副作用で最も多くみられたものは、好中球減少症（12.2%）、疲労（4.6%）、貧血（3.9%）、白血球減少症（3.6%）、ILD（2.8%）、血小板減少症（2.8%）、上気道感染（2.3%）、悪心（2.1%）、及び肺炎（2.1%）であった。本剤の投与を受けた患者の 19.7%が用量を減量した。減量に至った副作用で最も多くみられたものは、悪心（4.8%）、疲労（4.0%）、好中球減少症（3.0%）及び血小板減少症（2.3%）であった。本剤の投与を受けた患者の 12.1%が

副作用により投与を中止した。投与中止に至った副作用で最も多くみられたものは、ILD（8.5%）であった。

本剤 6.4 mg/kg
様々な癌腫を対象とした臨床試験で少なくとも 1 回本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者 619 例を併合した安全性評価集団を評価した。当該併合集団での本剤の投与期間の中央値は 5.6 ヵ月（範囲：0.7～41.0 ヵ月）であった。

主な副作用は、悪心（71.1%）、疲労（58.8%）、食欲減退（53.8%）、貧血（43.5%）、好中球減少症（42.2%）、嘔吐（39.1%）、下痢（35.5%）、脱毛症（35.5%）、便秘（31.8%）、血小板減少症（30.5%）、白血球減少症（28.3%）、及びトランスアミナーゼ上昇（23.7%）であった。

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v.5.0 Grade 3 又は 4 の主な副作用は、好中球減少症（27.9%）、貧血（23.1%）、白血球減少症（12.9%）、血小板減少症（9.0%）、疲労（8.2%）、食欲減退（8.1%）、リンパ球減少症（7.4%）、悪心（5.8%）、トランスアミナーゼ上昇（4.7%）、低カリウム血症（4.2%）、肺炎（2.9%）、発熱性好中球減少症（2.9%）、嘔吐（2.4%）、下痢（2.1%）、体重減少（2.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加（1.8%）、ILD（1.6%）、呼吸困難（1.3%）、及び駆出率減少（1.1%）であった。Grade 5 の事象が発現した患者は 2.6%であった（Grade 5 ILD［1.9%］含む）。

本剤の投与を受けた患者の 39.1%が副作用により投与を中断した。投与中断に至った副作用で最も多くみられたものは、好中球減少症（16.0%）、貧血（7.8%）、疲労（5.5%）、白血球減少症（4.0%）、食欲減退（4.0%）、ILD（3.9%）、肺炎（3.6%）、上気道感染（3.6%）、及び血小板減少症（2.7%）であった。本剤の投与を受けた患者の 30.7%が用量を減量した。減量に至った副作用で最も多くみられたものは、疲労（10.7%）、悪心（6.5%）、好中球減少症（6.1%）、食欲減退（5.7%）及び血小板減少症（2.9%）であった。本剤の投与を受けた患者の 17.0%が副作用により投与を中止した。投与中止に至った副作用で最も多くみられたものは、ILD（12.4%）であった。

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた胃癌患者 229 例の 22.7%が貧血又は血小板減少症の発症から 28 日以内に輸血を受けた。輸血は主に貧血のためであった。

副作用の一覧表

臨床試験で少なくとも 1 回本剤の投与を受けた患者に発現した副作用を表 3 に示す。副作用は、MedDRA 器官別大分類（SOC）別と頻度のカテゴリー別に記載する。頻度のカテゴリーは、非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、少ない（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、及び頻度不明（利用可能なデータから推定できない）と定義される。発現頻度の各分類内では、重症度の高い順に副作用を示す。

表 3：トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の投与を受けた様々な癌腫の患者に発現した副作用

器官別大分類／基本語又はグループ化用語	頻度 5.4 mg/kg	頻度 6.4 mg/kg
感染症および寄生虫症		
上気道感染 [a]	非常に多い	非常に多い
肺臓炎	多い	非常に多い
血液およびリンパ系障害		
貧血 [b]	非常に多い	非常に多い
好中球減少症 [c]	非常に多い	非常に多い
血小板減少症 [d]	非常に多い	非常に多い
白血球減少症 [e]	非常に多い	非常に多い
リンパ球減少症 [f]	多い	非常に多い
発熱性好中球減少症	多い	多い
代謝および栄養障害		
食欲減退	非常に多い	非常に多い
低カリウム血症 [g]	非常に多い	非常に多い
脱水	多い	多い
神経系障害		
頭痛 [h]	非常に多い	非常に多い
浮動性めまい	非常に多い	多い
味覚不全	多い	非常に多い
眼障害		
霧視 [i]	多い	多い
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患 [j]	非常に多い	非常に多い
咳嗽	非常に多い	非常に多い
呼吸困難	非常に多い	多い
鼻出血	非常に多い	多い

器官別大分類／基本語又はグループ化用語	頻度 5.4 mg/kg	頻度 6.4 mg/kg
胃腸障害		
悪心	非常に多い	非常に多い
嘔吐	非常に多い	非常に多い
下痢	非常に多い	非常に多い
便秘	非常に多い	非常に多い
腹痛 [k]	非常に多い	非常に多い
口内炎 [l]	非常に多い	非常に多い
消化不良	非常に多い	多い
腹部膨満	多い	
鼓腸	多い	
胃炎	多い	
肝胆道系障害		
トランスアミナーゼ上昇 [m]	非常に多い	非常に多い
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	非常に多い	非常に多い
発疹 [n]	非常に多い	多い
そう痒症	多い	多い
皮膚色素過剰 [o]	多い	多い
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 [p]	非常に多い	非常に多い
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労 [q]	非常に多い	非常に多い
発熱	非常に多い	非常に多い
末梢性浮腫	多い	非常に多い
臨床検査		
体重減少	非常に多い	非常に多い
駆出率減少 [r]	非常に多い	非常に多い
血中アルカリホスファターゼ増加	多い	多い
血中ビリルビン増加 [s]	多い	多い
血中クレアチニン増加	多い	多い
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応 [t]	多い	多い

[a] 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、及び上気道感染を含む。

[b] 貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、及びヘマトクリット減少を含む。

[c] 好中球減少症及び好中球数減少を含む。
[d] 血小板減少症及び血小板数減少を含む。
[e] 白血球減少症及び白血球数減少を含む。
[f] リンパ球減少症及びリンパ球数減少を含む。
[g] 低カリウム血症、及び血中カリウム減少を含む。
[h] 頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、及び片頭痛を含む。
[i] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、霧視、及び視力障害を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、霧視のみを含む。
[j] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、間質性肺疾患は、ILD と判定された事象として肺臓炎（n = 56）、間質性肺疾患（n = 46）、器質化肺炎（n = 5）、肺炎（n = 3）、肺腫瘤（n = 1）、急性呼吸不全（n = 1）、肺浸潤（n = 1）、リンパ管炎（n = 1）、肺線維症（n = 1）、呼吸不全（n = 4）、放射線肺臓炎（n = 1）、及び胞隔炎（n = 2）を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、間質性肺疾患は間質性肺疾患（n = 32）、肺陰影（n = 1）、器質化肺炎（n = 4）、肺炎（n = 1）、肺臓炎（n = 65）、放射線肺臓炎（n = 1）、及び呼吸不全（n = 4）を含む。
[k] 腹部不快感、消化器痛、腹痛、下腹部痛、及び上腹部痛を含む。
[l] 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、及び口腔粘膜疹を含む。
[m] 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、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、及び肝機能異常を含む。
[n] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において発疹、膿疱性皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、及び斑状丘疹状皮疹を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、発疹、膿疱性皮疹、及び斑状丘疹状皮疹を含む。
[o] 皮膚色素過剰、皮膚変色、及び色素沈着性疾患を含む。
[p] 背部痛、筋肉痛、四肢痛、筋骨格痛、筋痙縮、骨痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、及び四肢不快感を含む。
[q] 無力症、疲労、倦怠感、及び嗜眠を含む。
[r] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、駆出率減少は LVEF 低下（n = 146）の臨床検査値及び／又は駆出率低下（n = 32）、心不全（n = 3）、うっ血性心不全（n = 1）、及び左室機能不全（n = 1）の基本語を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、駆出率減少は LVEF 低下（n = 88）の臨床検査値及び／又は駆出率低下（n = 10）、及び左室機能不全（n = 1）の基本語を含む。
[s] 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を含む。
[t] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、注入に伴う反応の症例は、悪寒（n = 1）、注入に伴う反応（n = 11）、過敏症（n = 2）、潮紅（n = 1）、及び注射部位反応（n = 1）を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、注入に伴う反応の症例は、注入に伴う反応（n = 6）、過敏症（n = 1）、潮紅（n = 2）、低血圧（n = 1）、注入部位溢出（n = 1）、発疹（n = 1）、及び喘鳴（n = 1）を含む。注入に伴う反応の症例はすべて Grade 1 又は 2 であった。

特定の副作用について

間質性肺疾患

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 944）の 12.2% に ILD が発現した。ILD の症例は大半が Grade 1（3.0%）、又は Grade 2（7.1%）であった。Grade 3 の事象が発現した患者は 1.0%であり、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.2%であった。初回発現までの期間の中央値は 5.5 ヵ月（範囲：26 日～23.3 ヵ月）であった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 619）の 16.6%に ILD が発現した。ILD の症例は大半が Grade 1（4.7%）、又は Grade 2（8.4%）であった。Grade 3 の事象が発現した患者は 1.5%、Grade 4 の事象が発現した患者は 0.2%であった。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.9%であった。既存の ILD が投与後に Grade 5 に悪化した事象は 1 例に認められた。初回発現までの期間の中央値は 4.2 ヵ月（範囲：-0.5～21.0 ヵ月）であった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

好中球減少症

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 944）の 34.4%に好中球数減少が認められ、16.3%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。発現までの期間の中央値は 43 日（範囲：1 日～24.8 ヵ月）、初回事象の持続期間の中央値は 22 日（範囲：1 日～14.7 ヵ月）であった。患者の 1.3%に発熱性好中球減少症が認められ、0.1%は Grade 5 の事象であった（4.2 項参照）。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 619）の 42.2%に好中球数減少が認められ、27.9%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。発現までの期間の中央値は 16 日（範囲：1 日～24.8 ヵ月）、初回事象の持続期間の中央値は 9 日（範囲：2 日～17.2 ヵ月）であった。患者の 3.1%に発熱性好中球減少症が認められた（4.2 項参照）。

左室駆出率の低下

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 944）において、36 例（3.8%）に LVEF 低下が認められ、そのうち 4 例（0.4%）が Grade 1、27 例（2.9%）が Grade 2、5 例（0.5%）が Grade 3 であった。臨床検査値（心エコー又は MUGA スキャン）に基づく LVEF 低下の発現率は、Grade 2 で 139/874 例（15.9%）、Grade 3 で 7 例（0.8%）であった。治療開始前の LVEF が 50%未満の患者を対象として本剤を投与する研究は実施していない（4.2 項参照）。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 619）において、11 例（1.8%）に LVEF 低下が認められ、そのうち 1 例（0.2%）が Grade 1、7 例（1.1%）が Grade 2、3 例（0.5%）が Grade 3 であった。臨床検査値（心エコー又は MUGA スキャン）に基づく LVEF 低下の発現率は、Grade 2 で 81/557 例（14.5%）、Grade 3 で 7/557 例（1.3%）であった。

注入に伴う反応

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 944）において、16 例（1.7%）に注入に伴う反応が認められ、全事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は認められなかった。投与中断に至った注入に伴う反応は 3 例（0.3%）であり、投与中止に至った事象は認められなかった。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 619）において、13 例（2.1%）に注入に伴う反応が認められ、全事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は認められなかった。投与中断に至った注入に伴う反応は 1 例（0.2%）であり、投与中止に至った事象は認められなかった。

免疫原性

あらゆる治療用タンパク質と同様、免疫原性の可能性がある。臨床試験で検討した用量全体で、本剤投与後に評価可能患者の 2.0%（34/1668 例）にトラスツズマブ デルクステカンに対する抗体が発現した。トラスツズマブ デルクステカンに対する treatment-emergent 中和抗体の発現率は 0.1%（1/1668 例）であった。抗体発現とアレルギー反応との間に関連は認められなかった。

小児集団

小児集団における安全性は確立していない。

高齢者

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 944）のうち、23.8%が 65 歳以上、4%が 75 歳以上であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 65 歳以上の患者（51%）のほうが 65 歳未満の患者（42%）よりも高く、副作用による中止例数も多かった。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 619）のうち、39.9%が 65 歳以上、7.4%が 75 歳以上であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 65 歳以上の患者では 59.9%、65 歳未満の患者では 62.4%であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 75 歳以上の患者（67.4%）のほうが 75 歳未満の患者（60.9%）よりも高かった。重篤な副作用及び死亡に至った副作用の発現率は 75 歳以上の患者（それぞれ 32.6%及び 6.5%）のほうが 75 歳未満の患者（それぞれ 20.6%及び 2.3%）よりも高かった。75 歳以上の患者の安全性を確立するためのデータは限定的である。

民族差

臨床試験において、異なる民族間で曝露及び有効性に関する明確な差は認められなかった。本剤 6.4mg/kg の投与を受けたアジア人において、非アジア人に比べ 10%以上高い発現率を示したのは、好中球減少症（58.1% vs.18.6%）、貧血（51.1% vs.32.4%）、白血球減少症（42.7% vs.6.9%）、血小板減少症（40.5% vs.15.4%）、及びリンパ球減少症（17.6% vs.7.3%）であった。血小板減少症の発症から 14 日内に出血が認められた症例は、アジア人で 4.3%、非アジア人で 1.6%であった。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスについて継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、副作用と疑われる事象が認められた場合、Appendix V に示す各国の報告制度により報告することが求められる。

4.9　過量投与

トラスツズマブ デルクステカンの最大耐用量は決定されていない。臨床試験では、8.0 mg/kg を超える用量の単回投与は検討していない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候又は症状がないか患者を十分にモニタリングし、適切な対症療法を行わなければならない。

5.～10.（略）

COMPANY CORE DATA SHEET FOR TRASTUZUMAB DERUXTECAN

VERSION [redacted]

Effective Date: [redacted]

[redacted]

2ページ目から最終ページまでは非公表のため削除

同種同効品の「サイラムザ®点滴静注液 100 mg、500 mg」、「オプジーボ®点滴静注 20 mg、100 mg、120 mg、240 mg」、「タキソテール®点滴静注用 20 mg、80 mg」、「アバスチン®点滴静注用 100 mg/4 mL、400 mg/16 mL」、「アリムタ®注射用 100 mg、500 mg」、及び「ティーエスワン®配合 OD 錠 T20、T25」、の効能・効果などを、本薬と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

最新の添付文書を参照すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（1/2）

一般的名称	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（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンハーツ®点滴静注用 100 mg	サイラムザ®点滴静注液 100 mg、500 mg	オプジーボ®点滴静注 20 mg、100 mg、120 mg、240 mg
会社名	第一三共株式会社	日本イーライリリー株式会社	小野薬品工業株式会社
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 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 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血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前補助療法 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 食道癌における術後補助療法 原発不明癌 尿路上皮癌における術後補助療法
添付文書改訂年月	—	2022 年 8 月	2023 年 6 月

表 1.7-2　同種同効品一覧表（2/2）

一般的名称	日局ドセタキセル水和物	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	ペメトレキセドナトリウム水和物	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タキソテール®点滴静注用 20 mg、80 mg	アバスチン®点滴静注用 100 mg/4 mL、400 mg/16 mL	アリムタ®注射用 100 mg、500 mg	ティーエスワン®配合 OD 錠 T20、T25
会社名	サノフィ株式会社	中外製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	大鵬薬品工業株式会社
効能又は効果	乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌 卵巣癌 食道癌 子宮体癌 前立腺癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫 卵巣癌 進行又は再発の子宮頸癌 切除不能な肝細胞癌	悪性胸膜中皮腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	胃癌 結腸・直腸癌 頭頸部癌 非小細胞肺癌 手術不能又は再発乳癌 膵癌 胆道癌 ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
添付文書改訂年月	2021 年 9 月	2022 年 6 月	2022 年 6 月	2022 年 11 月

**2022年8月改訂（第2版）
*2020年11月改訂（第1版、用法変更）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗VEGFR-2[注2)] モノクローナル抗体
ラムシルマブ（遺伝子組換え）注射液

サイラムザ®点滴静注液 100mg
サイラムザ®点滴静注液 500mg

Cyramza® Intravenous Injection

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）VEGFR-2：Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2（血管内皮増殖因子受容体2）

	100mg	500mg
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
販売開始	2015年6月	

1. 警告

1.1 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有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.1参照]

1.3 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.4参照]

1.4 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.3、11.1.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
容量(1バイアル)		10mL	50mL
有効成分		1バイアル中 ラムシルマブ(遺伝子組換え) 100mg	1バイアル中 ラムシルマブ(遺伝子組換え) 500mg
添加剤	L-ヒスチジン	6.5mg	32.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2mg	61.0mg
	グリシン	99.8mg	499mg
	塩化ナトリウム	43.8mg	219mg
	ポリソルベート80	1.0mg	5.0mg

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
性状・剤形	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○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血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.1 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。

5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 原発部位等について、「17.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。[17.1.1参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 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。

5.5 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.6 「17.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。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.7 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。

*5.8 *EGFR* 遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

*5.9 「17.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。[17.1.4-17.1.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

5.10 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清AFP値に基づき、適応患者の選択を行うこと。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程

度等について、「17.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。[17.1.7参照]

AFP:α-フェトプロテイン

*6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード[注1)] 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード[注1)] 1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.2 グレード[注1)] 3又は4のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード[注1)] 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.3 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.10参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード[注1)]2、又はグレード[注1)]3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上[注2)]	初回発現時:1日尿蛋白量2g未満[注2)]に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3g以上[注2)]、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.4 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

***7.6** 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。[17.1.4-17.1.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

7.7 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。

注1）有害事象共通用語規準（ver. 4.0）

注2）24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.1、7.2、11.1.2参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[7.3、9.1.2参照]

8.3 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[7.3、11.1.10参照]

8.4 好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[8.6、11.1.5参照]

8.5 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。[9.1.7、11.1.7参照]

8.5.1 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

8.5.2 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.6 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。[8.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.2参照]

9.1.3 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.4、11.1.3参照]

9.1.4 出血素因や凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。[10.2、11.1.4参照]
9.1.5 消化管出血等の出血が認められている患者
出血が増強されるおそれがある。[1.3、11.1.4参照]
9.1.6 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者
肺出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]
9.1.7 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。[8.5、11.1.7参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害［重度の肝硬変（Child-Pugh分類B又はC）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群］を有する患者
投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF及びVEGFR阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[1)]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgGはヒト乳汁中に移行する。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等 [9.1.4参照]	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増大させるおそれがある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
*__11.1.1 動脈血栓塞栓症__（1.4%[注1)]、0.8%[注2)]）、__静脈血栓塞栓症__（0.9%[注1)]、3.0%[注2)]）
心筋梗塞（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）、脳血管障害（0.7%[注1)]、0.3%[注2)]）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]
*__11.1.2 Infusion reaction__（3.0%[注1)]、3.5%[注2)]）
アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。[7.1、7.2、8.1参照]
*__11.1.3 消化管穿孔__（0.7%[注1)]、0.7%[注2)]）
死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.4、9.1.3参照]
*__11.1.4 出血__（9.5%[注1)]、31.1%[注2)]）
消化管出血（1.8%[注1)]、4.8%[注2)]）、肺出血（0.5%[注1)]、2.1%[注2)]）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。[1.3、9.1.4-9.1.6参照]
*__11.1.5 好中球減少症__（3.9%[注1)]、49.7%[注2)]）、__白血球減少症__（1.4%[注1)]、21.6%[注2)]）、__発熱性好中球減少症__（0.2%[注1)]、8.4%[注2)]）
[8.4、8.6参照]
*__11.1.6 うっ血性心不全__（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）
*__11.1.7 創傷治癒障害__（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）
創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.7参照]
*__11.1.8 瘻孔__（0.2%[注1)]、0.3%[注2)]）
*__11.1.9 可逆性後白質脳症症候群__（頻度不明[注1)]、0.1%[注2)]）
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
*__11.1.10 ネフローゼ症候群__（0.2%[注1)]、0.2%[注2)]）、__蛋白尿__（6.9%[注1)]、14.8%[注2)]）
[7.3、8.3参照]
*__11.1.11 間質性肺疾患__（頻度不明[注1)]、1.2%[注2)]）
*__11.1.12 肝不全__（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）、__肝障害__（4.4%[注1)]、15.1%[注2)]）
肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症（0.9%[注1)]、頻度不明[注2)]）があらわれることがある。
*__11.1.13 感染症__（2.5%[注1)]、24.1%[注2)]）
肺炎（0.5%[注1)]、1.4%[注2)]）、尿路感染（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）、敗血症（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）等の感染症があらわれることがある。
**__11.1.14 血栓性微小血管症__（頻度不明[注1)]、0.1%[注2)]）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
*11.2 その他の副作用
11.2.1 単独投与時[注1)]

副作用分類	5～15%未満	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症	
消化器	下痢	腹痛	腸閉塞
循環器	高血圧		
呼吸器		発声障害	
内分泌		甲状腺機能低下症	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症	
皮膚		発疹、皮膚乾燥	
その他	頭痛	末梢性浮腫、粘膜の炎症、血管腫	

11.2.2 併用投与時[注2)]

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液		貧血、血小板減少症	
消化器	下痢、口内炎、食欲減退	腹痛	
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、咽頭炎、発声障害
内分泌			甲状腺機能低下症
代謝			低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
腎臓			血中クレアチニン増加
皮膚	脱毛症	発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮膚炎	潮紅
その他	疲労/無力症	末梢性浮腫、頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、流涙増加	関節痛、眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注1）胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）及び外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）、本剤とエルロチニブ併用投与又は本剤とゲフィチニブ併用投与による国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。

14.1.5 本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量250mLとして用いる。輸液は十分に混和すること。

14.1.6 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

14.1.7 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では12時間以内に投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%（14/2890例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50mg/kg、週1回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人胃癌患者6例にラムシルマブ8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約8日（範囲:6～10日）であった[3)]。

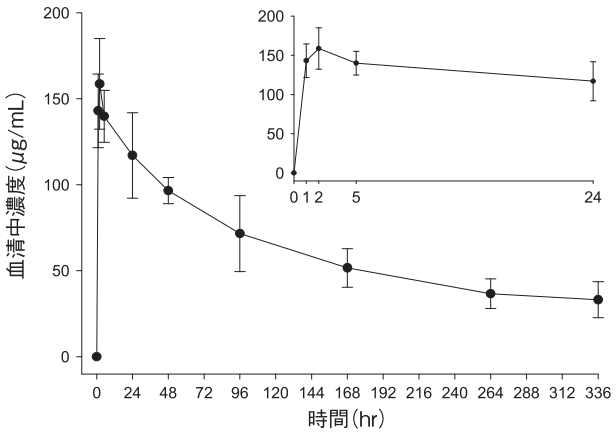


図1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血清中濃度（N=6、平均及び標準偏差）

表1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ（N=6、幾何平均値及び変動係数%）

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0-\infty}$[注2)] (μg・h/mL)	CL[注2)] (L/h)	$t_{1/2}$[注3)] (h)	Vss[注2)] (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1）中央値及び範囲
注2）N=3
注3）幾何平均値及び範囲

16.1.2 反復投与

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 日本人胃癌患者6例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回およそ60分かけて点滴静注で反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3回目投与後のAUCは単回投与後の1.52～1.53倍であった[4)]。

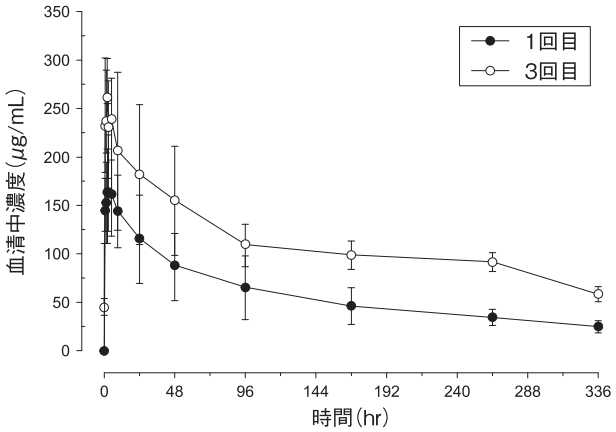


図2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の血清中濃度（単回投与:N=6、反復投与:N=4（264及び336時間後のみN=2）、平均及び標準偏差）

表2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注4)] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目(N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166[注5)]	181 (138-225)[注6)]
3回目(N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600[注7)]	0.0133, 0.0138[注7)]	218[注5)]

注4）中央値及び範囲
注5）各被験者の値、N=1
注6）N=4、幾何平均値及び範囲
注7）各被験者の値、N=2
τ:投与間隔

(2) プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、3回目及び6回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0μg/mL（範囲:12.4～177.0μg/mL）及び62.8μg/mL（範囲:14.5～164.5μg/mL）、1回目、4回目、7回目投与後1時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146μg/mL（範囲:66.0～274.0μg/mL）、193μg/mL（範囲:58.0～492.0μg/mL）及び216μg/mL（範囲:84.0～382.0μg/mL）であった[5)]（日本人及び外国人データ）。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

(3) ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3μg/mL（範囲:7.65～118.75μg/mL）及び65.1μg/mL（範囲:14.50～204.50μg/mL）であった[6]（日本人及び外国人データ）。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(4) プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第II相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ10mg/kgを3週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、30.1μg/mL（範囲:7.35～60.0μg/mL）及び39.9μg/mL（範囲:16.0～121μg/mL）であった[7]。

*(5) 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、エルロチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、39.6μg/mL（範囲:10.3～82.5μg/mL）及び68.5μg/mL（範囲:20.3～142μg/mL）であった[8]。また、ゲフィチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度も同様であった[9]（日本人及び外国人データ）。

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

*(6) ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度は、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者と同様であった[10]（日本人及び外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 パクリタキセル

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[11]（外国人データ）。

16.7.2 イリノテカン

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態への影響は認められなかった[12]（外国人データ）。

16.7.3 ドセタキセル

ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった[13]（外国人データ）。

*16.7.4 エルロチニブ

ラムシルマブとエルロチニブとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるエルロチニブの薬物動態への影響は認められなかった[8]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.1 外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者355例を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[14]。

表1）外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776(0.603-0.998) P=0.0473	

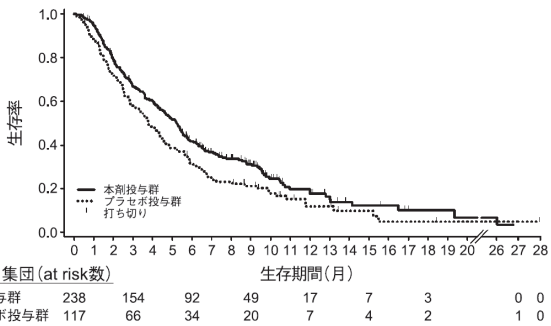


図1）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REGARD試験）

本剤が投与された236例において発現した主な有害事象は、腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。[5.3参照]

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者665例（日本人症例140例を含む）を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）とパクリタキセル80mg/m^2（週1回投与を3週連続し、4週目を休薬）とを4週間を1サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[15]。

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807(0.678-0.962) P=0.0169	

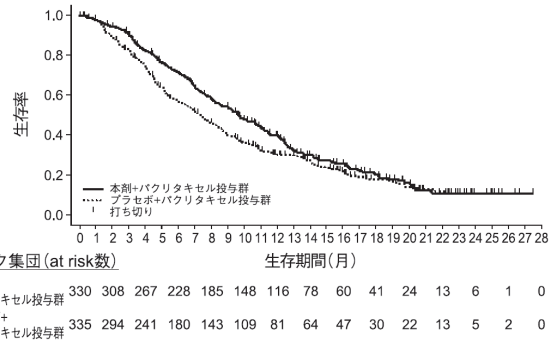


図2）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAINBOW試験）

本剤が投与された327例（日本人症例68例を含む）において発現した主な有害事象は、疲労/無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

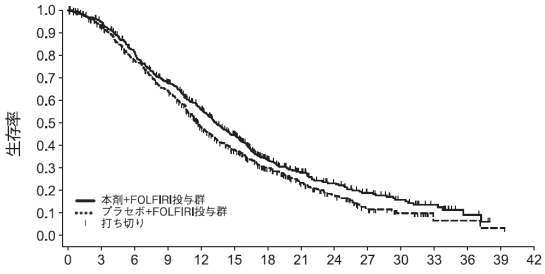
17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1072例（日本人症例136例を含む）を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物（180mg/m^{2}を2週間間隔で投与[注1)]）を含む化学療法（FOLFIRI）とプラセボ+FOLFIRIとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボとFOLFIRIを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にFOLFIRIを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[16]。

注1）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

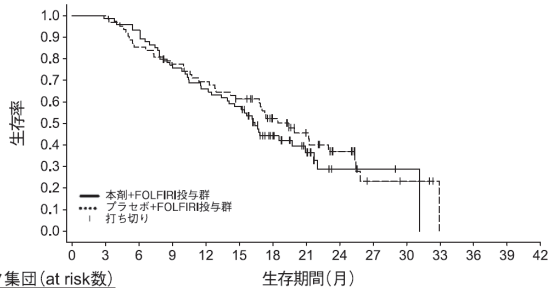
表3）国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）における成績

全体集団		
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372(69.4)	397(74.1)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844(0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46(62.2)	39(62.9)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193(0.762-1.868)	



リスク集団(at risk数)														
本剤+FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

図3）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、全体集団）



リスク集団(at risk数)														
本剤+FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、日本人部分集団）

本剤が投与された529例（日本人症例74例を含む）において発現した主な有害事象は、好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。[5.6、7.5参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2)]を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル60mg/m^2（3週間に1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。有効性の解析対象とされた157例（本剤＋ドセタキセル投与群76例、プラセボ＋ドセタキセル投与群81例）における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤＋ドセタキセル投与群で5.22ヵ月（95%信頼区間3.52～6.97）、プラセボ+ドセタキセル投与群で4.21ヵ月（95%信頼区間2.83～5.62）、ハザード比0.83（95%信頼区間0.59～1.16）であった[17)]。

本剤が投与された94例中において発現した主な有害事象は、好中球減少症（95.7%）、口内炎（54.3%）、鼻出血（47.9%）、末梢性浮腫（36.2%）、発熱性好中球減少症（34.0%）等であった。[5.9、7.6参照]

注2）JVCG試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

17.1.5 外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）

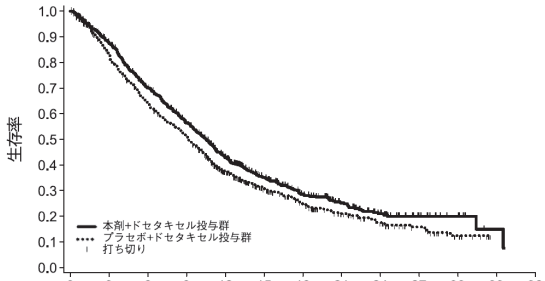
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3)] 1253例を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル75mg/m^2（3週間に1回）[注4)]を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[18)]。

注3）REVEL試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

注4）ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量:通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。

表4）外国III相無作為化比較試験（REVEL試験）における成績

	本剤+ドセタキセル投与群	プラセボ+ドセタキセル投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.5 (9.5-11.2)	9.1 (8.4-10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.857(0.751-0.979) P=0.024	



リスク集団(at risk数)													
本剤+ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図5）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REVEL試験）

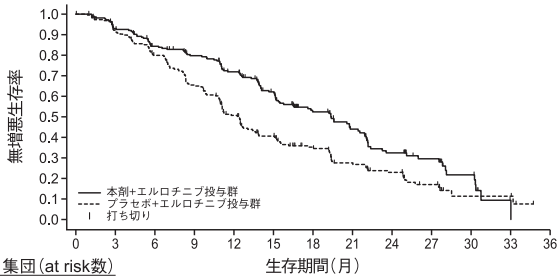
本剤が投与された627例において発現した主な有害事象は、好中球減少症（55.0%）、疲労/無力症（54.7%）、口内炎（23.3%）、鼻出血（18.5%）、末梢性浮腫（16.3%）、粘膜の炎症（16.1%）等であった。[5.9、7.6参照]

***17.1.6 国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）**

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、本剤＋エルロチニブとプラセボ＋エルロチニブとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第III相パート）を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）とエルロチニブ150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率は本剤＋エルロチニブ投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋エルロチニブ投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[8)]。

表5）国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における成績

	本剤＋エルロチニブ投与群	プラセボ＋エルロチニブ投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38-21.55)	12.39 (10.97-13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591(0.461-0.760) P<0.0001	



リスク集団(at risk数)													
本剤+エルロチニブ投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+エルロチニブ投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

図6）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）

また、RELAY試験において、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者82例（日本人症例68例を含む）を対象に、本剤とゲフィチニブを併用投与する非盲検非対照試験（パートC）を実施した。本剤10mg/kg（2週間に1回）とゲフィチニブ250mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。1年無増悪生存率は65.0%（95%信頼区間52.4～75.1）であった[9)]。

注5）*EGFR*遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

本剤とエルロチニブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。また、本剤とゲフィチニブが併用投与された82例（日本人症例68例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（67.1%）、下痢（62.2%）、高血圧（45.1%）、口内炎（42.7%）、蛋白尿（40.2%）等であった。[5.9、7.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

17.1.7 国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清AFP値が400ng/mL以上の患者[注6)] 292例（日本人症例59例を含む）を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[19)]。

注6）局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

表6）国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.51 (7.00-10.58)	7.29 (5.42-9.07)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710(0.531-0.949) P=0.0199	

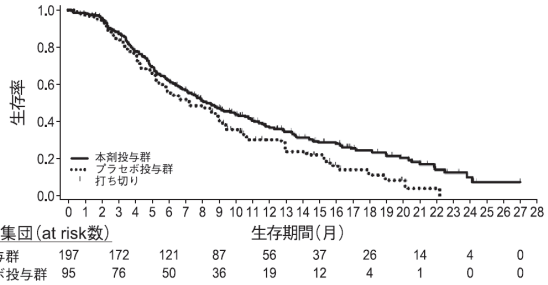


図7）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REACH-2試験）

本剤が投与された197例（日本人症例41例を含む）において発現した主な有害事象は、末梢性浮腫（25.4%）、高血圧（24.9%）、蛋白尿（20.3%）、血小板減少症（14.7%）、頭痛（14.2%）等であった。[5.13参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラムシルマブはヒトVEGFR-2に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する[20)]。ラムシルマブは、VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[21)]。

18.2 抗腫瘍効果

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来MKN-45細胞株、結腸・直腸癌由来HT-29、HCT-8、HCT-116及びColo205細胞株、非小細胞肺癌由来HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122及びNCI-H1975細胞株並びに肝細胞癌由来HuH-7細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウスVEGFR-2に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した[22)-25)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ラムシルマブ（遺伝子組換え）[Ramucirumab(Genetical Recombination)]［JAN］

本　　質:ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈サイラムザ点滴静注液100mg〉

10mL［1バイアル］

〈サイラムザ点滴静注液500mg〉

50mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料: ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6)
2）社内資料: ラムシルマブの反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3)
3）Yamaguchi K, et al.: Gastric Cancer. 2018; 21(6): 1041-1049
4）Ueda S, et al.: Oncologist. 2015; 20(5): 493-494
5）社内資料: 胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与(パクリタキセル併用)後の薬物動態(第III相)(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.12)
6）社内資料: 結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与(FOLFIRI併用)後の薬物動態(第III相)(2016年5月23日承認、CTD2.7.6.4)
7）社内資料: 日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与(ドセタキセル併用)後の薬物動態(第II相)
*8）Nakagawa K, et al.: Lancet Oncol. 2019; (doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5)
*9）社内資料: 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ib/III相試験(RELAY試験 PartC)
10）社内資料: 肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態(第III相)
11）Chow LQM, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 433-441
12）Wang D, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(4): 727-733
13）Stein MN, et al.: Clin Pharmacol Biopharm. 2016; 5(4): 161-166
14）Fuchs CS, et al.: Lancet. 2014; 383(9911): 31-39
15）Wilke H, et al.: Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1224-1235
16）Tabernero J, et al.: Lancet Oncol. 2015; 16(5): 499-508
17）Yoh K, et al.: Lung Cancer. 2016; 99: 186-193
18）Garon EB, et al.: Lancet. 2014; 384(9944): 665-673
19）Zhu AX, et al.: Lancet Oncol. 2019; 20(2): 282-296
20）社内資料: VEGFリガンドのVEGFR-2への結合に対するラムシルマブの作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
21）社内資料: ラムシルマブの細胞機能に対する作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
22）社内資料: ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
23）社内資料: ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2016年5月23日承認、CTD2.6.2.2)
24）社内資料: ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
25）社内資料: ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊＊2023年6月改訂（第18版、再審査結果）
＊2023年3月改訂（第17版、効能変更、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号 874291

	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年9月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注120mg
オプジーボ®点滴静注240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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、本剤の使用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有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1)]			
含量/容量[注2)]（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤2成分	適量	適量	適量	適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
剤形	注射剤（バイアル）			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
＊○非小細胞肺癌における術前補助療法
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○根治切除不能な進行・再発の食道癌
○食道癌における術後補助療法
○原発不明癌
○尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1「17. 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。［17.1.1-17.1.7参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 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。［17.1.9-17.1.11参照］

＊〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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。［17.1.12参照］

5.4 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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.5 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC[注)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

5.6 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。

5. 7「17. 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。［17.1.13-17.1.15 参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5. 8「17. 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。［17.1.16-17.1.18 参照］

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5. 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 10 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。

5. 11「17. 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。［17.1.19 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5. 12 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。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5. 13 本剤の手術の補助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治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 15 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、MSI-High 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5. 16「17. 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。［17.1.25 参照］

5. 17 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 18「17. 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。［17.1.26、17.1.27 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「17. 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。［17.1.28 参照］

〈原発不明癌〉

5. 22「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

5. 23「17. 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。［17.1.29 参照］

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17. 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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。［17.1.30 参照］

5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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。［17.1.30 参照］

5. 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回360mg を3週間間隔で点滴静注する。

＊〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mg を3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注することもできる。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回360mg を3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔、1回360mg を3週間間隔又は1回480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
〈悪性黒色腫〉
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.10参照］
＊〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.12参照］
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
7.7 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。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.8 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。
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.9 本剤単独投与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。
7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。［17.1.21参照］
7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.21、17.1.22参照］
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
7.14 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.27参照］
7.16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.27参照］
〈食道癌における術後補助療法〉
7.17 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。
〈原発不明癌〉
7.18 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。
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
7.19 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。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］
8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.2参照］
8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.4参照］
8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］
8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.7、11.1.8、11.1.11参照］
8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10参照］
8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.15参照］
8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.20参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］
9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。［11.1.17参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性

が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

＊9.7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと[1)]。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%、6.0%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、**心筋炎**（0.2%、0.2%）、**筋炎**（0.1%未満、0.3%）、**横紋筋融解症**（頻度不明、0.1%未満）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

＊11.1.3 大腸炎（1.2%、3.1%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.5%）

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.5%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1)]）があらわれることがある。[8.10参照]

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

＊11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.9%、4.2%）、肝炎（0.3%、1.5%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。[8.5参照]

＊11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.6%、12.4%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.2%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.3%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.3%、18.6%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.6%、2.0%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

＊11.1.11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、3.0%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊＊11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.2%）、**髄膜炎**（頻度不明、頻度不明）

11.1.13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.2%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

＊11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.2%、7.0%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11.1.16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11.1.17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

11.1.18 膵炎（0.3%、0.7%）

＊11.1.19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）[8.9参照]

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与[注2)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯感覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

＊注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11.2.2 併用投与注3)

		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊	血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
＊	心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
	耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
＊	内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
	眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
＊	胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
＊	全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
＊	免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
＊	感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
＊	代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
	精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
＊	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ 呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
＊ 皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
＊ その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔、乳頭痛	

＊注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた[2,3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

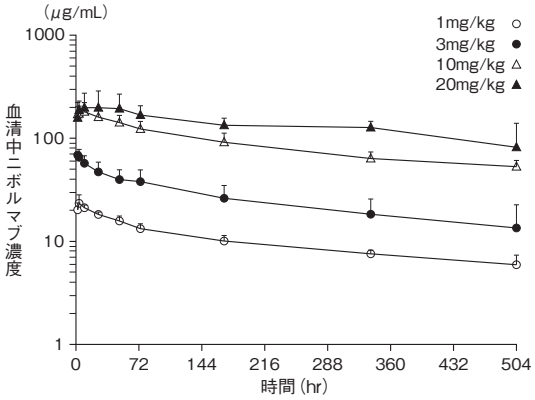
サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与注) したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した[4]。



投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss(mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

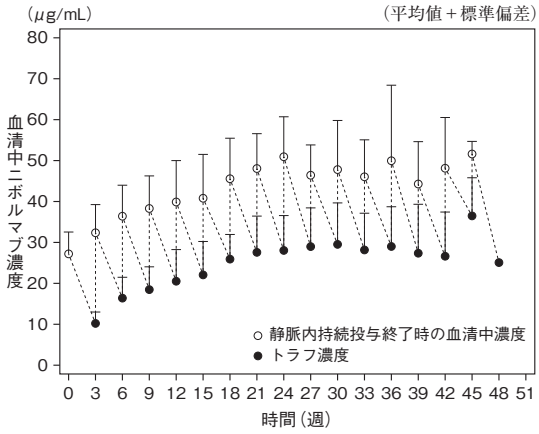
平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

（平均値+標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与注) したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した[5]。



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

16.1.3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔（Q2W）又は480mgを4週間間隔（Q4W）で投与した際の薬物動態パラメータ（推定値）は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240mgQ2W	72.6（21.9）	43.7（20.6）	37.8（26.9）
	480mgQ4W	145（21.9）	52.9（21.7）	28.3（31.7）
定常状態	240mgQ2W	161（27.5）	108（34.7）	84.7（40.9）
	480mgQ4W	218（24.3）	108（34.7）	67.6（46.7）

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$は7,224±1,635μg·hr/mL及び$T_{1/2}$は347±108hrであった（n=26）。また、投与後2週、4週、8週、12週及び18週の

血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL及び57.4±24.7μg/mLであった（n＝7～24）。

16. 8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露－反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）（単独投与）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9％（90％信頼区間：13.4～36.2％*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5％であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4％）、遊離T3減少8例（22.9％）、血中TSH増加7例（20.0％）、白血球数減少6例（17.1％）、遊離T4減少6例（17.1％）、白斑6例（17.1％）であった[5)]。［5.1参照］

	例数（％）
完全奏効（CR）	1（2.9）
部分奏効（PR）	7（20.0）
安　　定（SD）	15（42.9）
進　　行（PD）	11（31.4）
評価不能	1（2.9）

＊1：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90％信頼区間は11.9～37.5％であった。

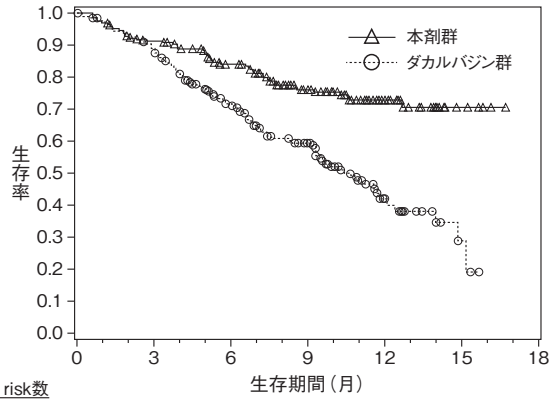
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）（単独投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2％（90％信頼区間：16.7～45.9％）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0％であった。また、安全性評価対象24例中18例（75.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例（25.0％）、白斑5例（20.8％）、そう痒症5例（20.8％）、倦怠感4例（16.7％）であった[6)]。［5.1参照］

	例数（％）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	7（29.2）
安　　定（SD）	9（37.5）
進　　行（PD）	7（29.2）
評価不能	1（4.2）

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）（単独投与）

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*2［NE～NE］ヵ月、ダカルバジン群で10.84［9.33～12.09］ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42［99.79％信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2014年6月24日データカットオフ）。また、安全性評価対象206例中153例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労41例（19.9％）、そう痒症35例（17.0％）、悪心34例（16.5％）、下痢33例（16.0％）、発疹31例（15.0％）であった[7)]。［5.1参照］



at risk数							
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

＊2：NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）（単独投与）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7％（95％信頼区間：23.5～40.8％、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47［12.39～NE*3］ヵ月、化学療法群で13.67［11.50～NE*3］ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93［95％信頼区間：0.68～1.26］、p=0.6299［層別log-rank検定］、2014年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象268例中199例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労82例（30.6％）、そう痒症51例（19.0％）、下痢42例（15.7％）、発疹34例（12.7％）、悪心33例（12.3％）であった[8,9)]。［5.1参照］

	例数（％）
完全奏効（CR）	4（3.3）
部分奏効（PR）	34（28.3）
安　　定（SD）	28（23.3）
進　　行（PD）	42（35.0）
評価不能	12（10.0）

＊3：NEは推定不能

17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）（併用投与）

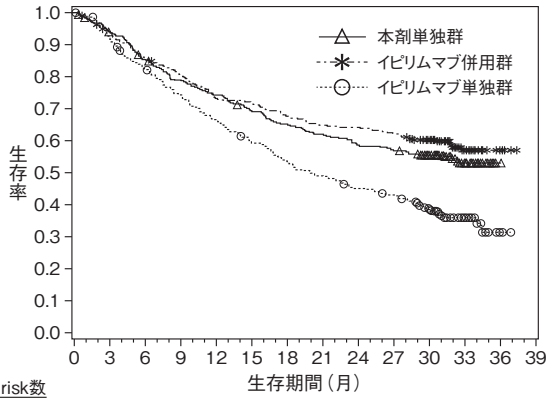
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3％（95％信頼区間：17.3～52.8％）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8％であった。また、安全性評価対象30例中30例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0％）、下痢16例（53.3％）、発熱12例（40.0％）、リパーゼ増加12例（40.0％）、ALT増加11例（36.7％）、AST増加11例（36.7％）、そう痒症10例（33.3％）、食欲減退8例（26.7％）、倦怠感7例（23.3％）、甲状腺機能低下症7例（23.3％）、肝機能異常7例（23.3％）、嘔吐6例（20.0％）であった[10)]。［5.1参照］

	例数（％）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　　定（SD）	12（40.0）
進　　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投

与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I 併用群で NE*5［NE～NE］ヵ月、本剤単独群で NE*5［29.08～NE］ヵ月、I 単独群で 19.98［17.08～24.61］ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55［98％信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、本剤単剤投与：ハザード比 0.63［98％信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例（95.8％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢 142 例（45.4％）、疲労 118 例（37.7％）、そう痒症 112 例（35.8％）、発疹 91 例（29.1％）、悪心 88 例（28.1％）であった[11]。

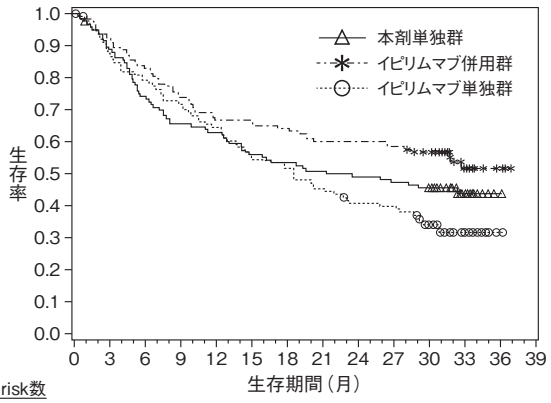


at risk数

本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1％未満及び 1％以上）の全生存期間の結果を以下に示す。［5.1、7.2 参照］

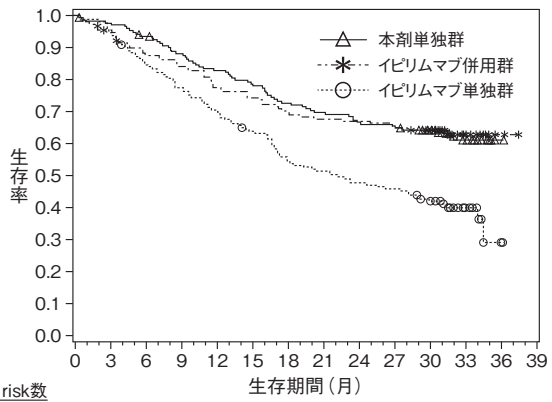
PD-L1 発現率 1％未満



at risk数

本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1 発現率 1％以上



at risk数

本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

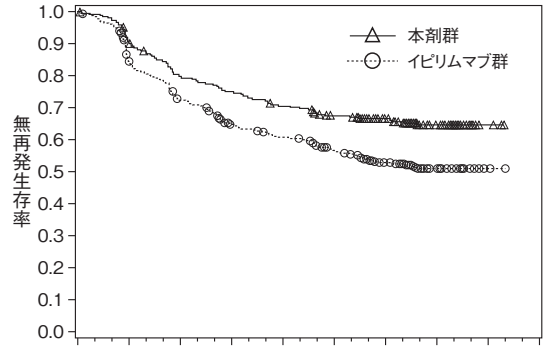
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95%信頼区間］
<1%	N+I 併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I 単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I 併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I 単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1%	N+I 併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I 併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］
	本剤単独群	171	NE［NE～NE］	

＊4：本剤 1 回 1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊5：NE は推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）（単独投与）

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*6 を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で NE*7［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群で NE*7［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65［97.56％信頼区間：0.51～0.83］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 452 例中 385 例（85.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 156 例（34.5％）、下痢 110 例（24.3％）、そう痒症 105 例（23.2％）、発疹 90 例（19.9％）、悪心 68 例（15.0％）であった[12)]。［5.1 参照］



at risk数

本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

＊6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

＊7：NE は推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 8 扁平上皮癌

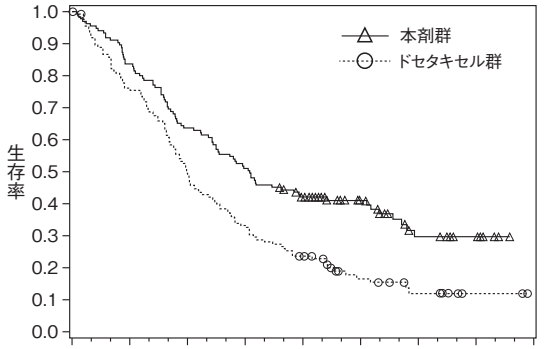
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 25.7％（95％信頼区間：14.2～42.1％）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0％であった。また、安全性評価対象 35 例中 24 例（68.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感 5 例（14.3％）、発熱 5 例（14.3％）、食欲減退 5 例（14.3％）、発疹 5 例（14.3％）であった[13)]。

	例数（％）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	9（25.7）
安定（SD）	10（28.6）
進行（PD）	16（45.7）
評価不能	0（0.0）

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）(単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59[96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0%）、食欲減退14例（10.7%）であった[14)]。



at risk数									
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

17. 1. 9 非扁平上皮癌

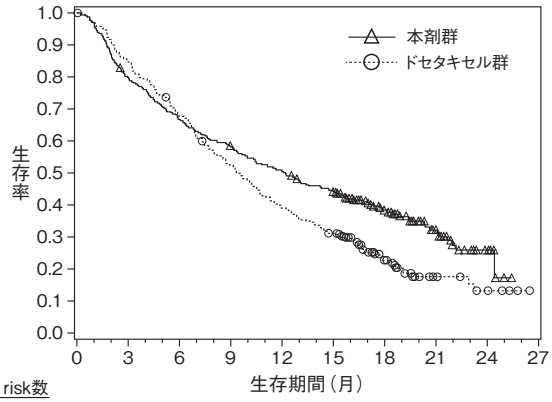
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）(単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象76例中64例（84.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感11例（14.5%）、発熱11例（14.5%）、食欲減退11例（14.5%）、発疹11例（14.5%）、疲労9例（11.8%）、悪心8例（10.5%）であった[15)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	2（2.6）
部分奏効（PR）	13（17.1）
安　　定（SD）	21（27.6）
進　　行（PD）	38（50.0）
評価不能	1（1.3）
測定可能病変なし	1（1.3）

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）(単独投与)

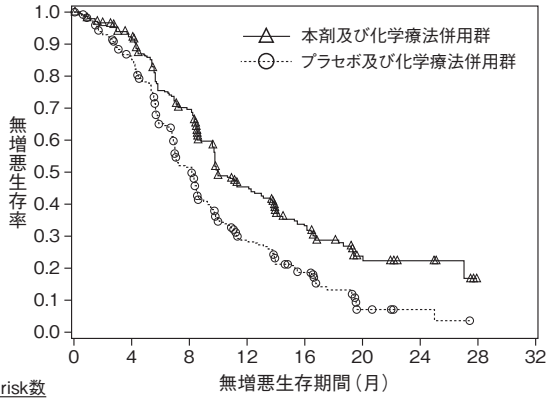
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象287例中199例（69.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労46例（16.0%）、悪心34例（11.8%）、食欲減退30例（10.5%）、無力症29例（10.1%）であった[16)]。



at risk数									
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52 試験）(併用投与)

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例（日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C併用）[*8]群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で12.12[9.76～14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11[6.97～8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.56[96.37%信頼区間：0.43～0.71]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月10日データカットオフ）。また、安全性評価対象273例中269例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、脱毛症143例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー120例（44.0%）、好中球数減少116例（42.5%）、白血球数減少93例（34.1%）、便秘85例（31.1%）、食欲減退81例（29.7%）、発疹81例（29.7%）、貧血78例（28.6%）、関節痛69例（25.3%）であった[17)]。[5.2参照]



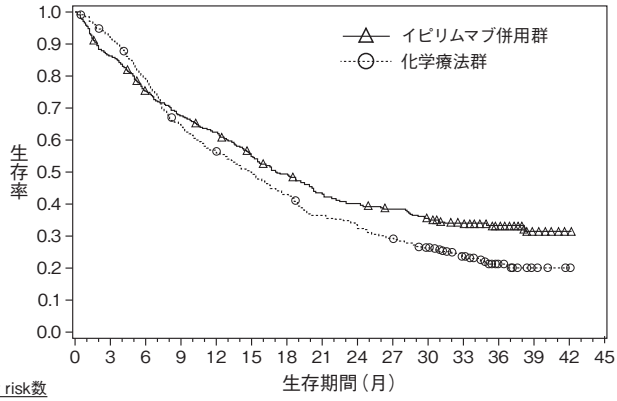
at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

＊8：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）(併用投与)

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*9]群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例、化学療法群397例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で17.08[14.95～20.07]ヵ月、化学療法群で14.88

［12.71～16.72］ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.72％信頼区間：0.65～0.96］、p=0.0066［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象391例中302例（77.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹73例（18.7％）、下痢70例（17.9％）、そう痒症62例（15.9％）、疲労56例（14.3％）、甲状腺機能低下症53例（13.6％）、食欲減退53例（13.6％）、悪心42例（10.7％）であった[18)]。

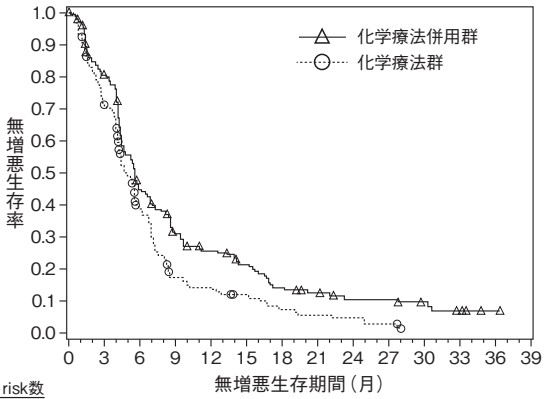


at risk数															
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

検定対象とされなかったPD-L1発現率が1％未満の患者（N+I併用群187例、化学療法群186例）における全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I併用群で17.15［12.85～22.05］ヵ月、化学療法群で12.19［9.17～14.32］ヵ月であり、ハザード比0.62［95％信頼区間：0.48～0.78］であった（2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象185例中140例（75.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢28例（15.1％）、疲労27例（14.6％）、発疹25例（13.5％）、食欲減退23例（12.4％）、無力症21例（11.4％）、ALT増加21例（11.4％）、リパーゼ増加21例（11.4％）、そう痒症20例（10.8％）、AST増加20例（10.8％）、甲状腺機能低下症19例（10.3％）であった[18)]。

＊9：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注3)]で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

化学療法未治療でPD-L1発現率が1％未満の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者363例（日本人患者54例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*10群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+C併用群で5.55［4.63～6.90］ヵ月、化学療法群で4.70［4.21～5.59］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［97.72％信頼区間：0.56～0.95］、p=0.0070［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+C併用群で15.21［12.29～19.78］ヵ月、化学療法群で12.19［9.17～14.32］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.78［97.72％信頼区間：0.60～1.02］、p=0.0352［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象172例中159例（92.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血70例（40.7％）、悪心67例（39.0％）、疲労43例（25.0％）、好中球減少症41例（23.8％）、食欲減退39例（22.7％）、便秘38例（22.1％）、好中球数減少27例（15.7％）、嘔吐26例（15.1％）、発疹26例（15.1％）、血小板数減少21例（12.2％）、無力症18例（10.5％）であった[18)]。［5.2、7.4参照］

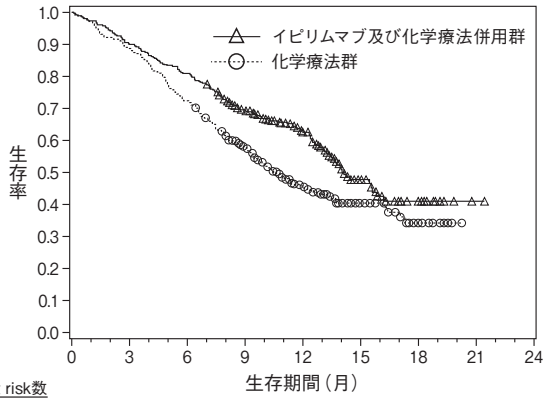


at risk数														
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

＊10：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000若しくは1250mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）（併用投与）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*11群361例、プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に、化学療法を対照として、N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I+C併用群で14.13［13.24～16.16］ヵ月、化学療法群で10.74［9.46～12.45］ヵ月であり、N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.71％信頼区間：0.55～0.87］、p=0.0006［層別log-rank検定］、2019年10月3日データカットオフ）。また、安全性評価対象358例中322例（89.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心94例（26.3％）、貧血80例（22.3％）、下痢73例（20.4％）、無力症73例（20.4％）、そう痒症66例（18.4％）、発疹64例（17.9％）、疲労59例（16.5％）、食欲減退56例（15.6％）、甲状腺機能低下症52例（14.5％）、嘔吐47例（13.1％）であった[19)]。［5.2参照］



at risk数									
イピリムマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

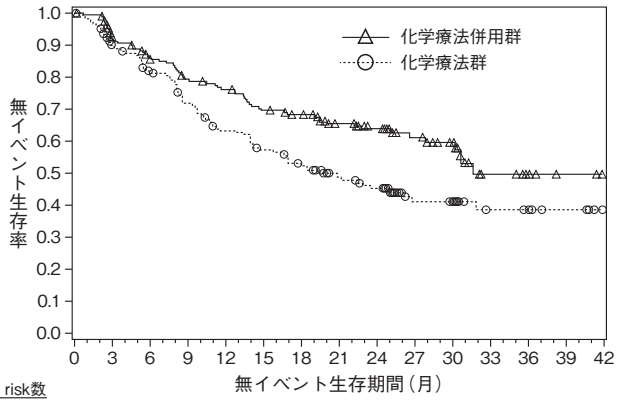
＊11：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200 mg/m^2、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

＊17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）（併用投与）

臨床病期ⅠB（腫瘍径が4cm以上）、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者＊12 358例（日本人患者68例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）＊13群179例、プラチナ製剤を含む化学療法群179例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+C併用群で31.57［30.16～推定不能］ヵ月、化学療法群で20.80［14.03～26.71］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［97.38％信頼区間：0.43～0.91］、p=0.0052［層別log-rank検定］、2021年9月8日データカットオフ）。また、安全性評価対象176例中147例（83.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心58例（33.0％）、貧血41例（23.3％）、便秘37例（21.0％）、食欲減退30例（17.0％）、好中球減少症30例（17.0％）、好中球数減少26例（14.8％）、倦怠感25例（14.2％）、発疹23例（13.1％）、疲労22例（12.5％）であった[20]（2022年9月6日データカットオフ）。［5.3、7.5参照］



at risk数

化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

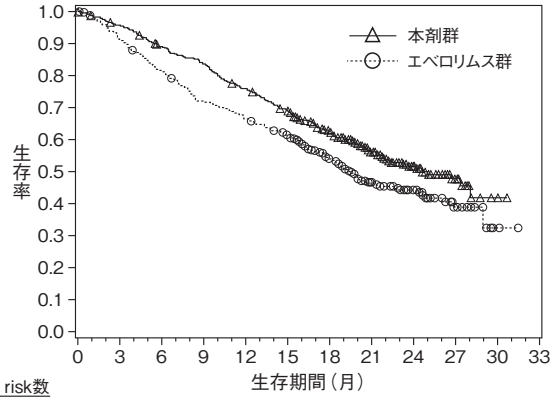
＊12：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。
*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

＊13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

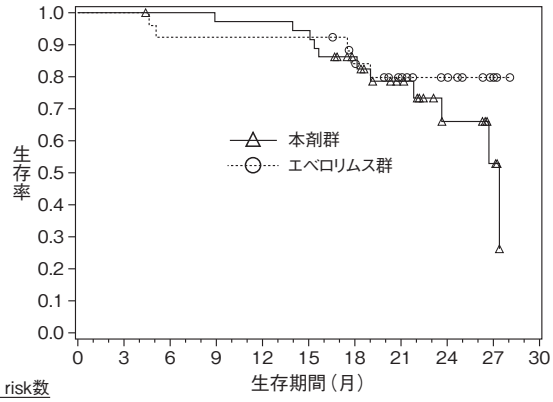
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例（日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で25.00［21.75～NE＊14］ヵ月、エベロリムス群で19.55［17.64～23.06］ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［98.52％信頼区間：0.57～0.93］、p=0.0018［層別log-rank検定］、2015年6月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象406例中319例（78.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労134例（33.0％）、悪心57例（14.0％）、そう痒症57例（14.0％）、下痢50例（12.3％）、食欲減退48例（11.8％）、発疹41例（10.1％）であった[21)]。［5.7参照］



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例（本剤群37例、エベロリムス群26例）の全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で27.37［23.62～NE＊14］ヵ月、エベロリムス群でNE＊14［NE～NE］ヵ月であった（ハザード比1.50［95％信頼区間：0.49～4.54］、2015年6月18日データカットオフ）。



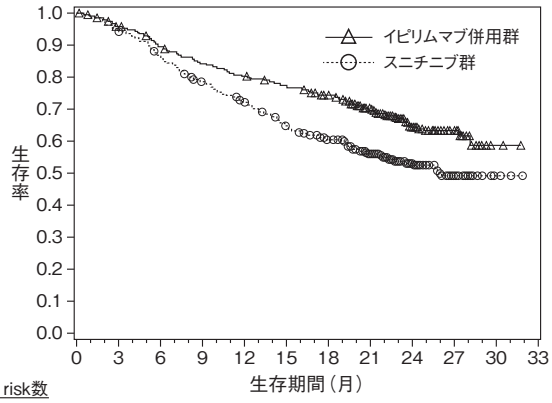
at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊14：NEは推定不能

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例（日本人患者72例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）＊15群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC＊16リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I併用群でNE＊17［28.16～NE］ヵ月、スニチニブ群で25.95［22.08～NE＊17］ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［99.8％信頼区間：0.44～0.89］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2017年8月7日データカットオフ）。また、安全性評価対象547例中509例（93.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9％）、そう痒症154例（28.2％）、下痢145例（26.5％）、発疹118例（21.6％）、悪心109例（19.9％）、リパーゼ増加90例（16.5％）、甲状腺機能低下症85例（15.5％）であった[22)]。［5.7参照］



at risk数												
イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

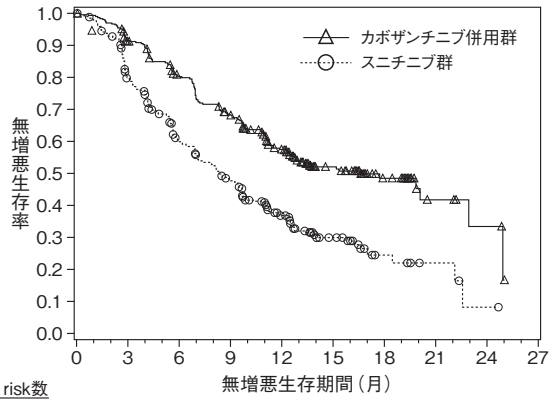
＊15：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊16：International Metastatic RCC Database Consortium

＊17：NEは推定不能

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者651例（日本人患者46例を含む。カボザンチニブ併用（N+C併用群）[＊18]群323例、スニチニブ群328例）を対象に、スニチニブを対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、N+C併用群で16.59［12.45～24.94］ヵ月、スニチニブ群で8.31［6.97～9.69］ヵ月であり、N+C併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.51［95%信頼区間：0.41～0.64］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2020年2月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象320例中309例（96.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢182例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群122例（38.1%）、甲状腺機能低下症107例（33.4%）、高血圧97例（30.3%）、疲労86例（26.9%）、ALT増加80例（25.0%）、AST増加75例（23.4%）、味覚不全69例（21.6%）、悪心68例（21.3%）、食欲減退65例（20.3%）であった[23)]。［5.7参照］



at risk数											
カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

＊18：本剤1回240mgを2週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ40mgを1日1回経口投与した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）（単独投与）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17例中17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）、筋肉痛2例（11.8%）であった[24)]。［5.8参照］

	例数（%）
完全寛解（CR）	4（25.0）
部分寛解（PR）	8（50.0）
安　　定（SD）	2（12.5）
進　　行（PD）	1　（6.3）
評価不能	1　（6.3）

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 17 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）（単独投与）

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0%）、注入に伴う反応16例（20.0%）、発疹13例（16.3%）、発熱11例（13.8%）、関節痛11例（13.8%）、悪心10例（12.5%）、そう痒症8例（10.0%）、下痢8例（10.0%）であった[25)]。［5.8参照］

	例数（%）
完全寛解（CR）	7　（8.8）
部分寛解（PR）	46（57.5）
安　　定（SD）	18（22.5）
進　　行（PD）	6　（7.5）
評価不能	3　（3.8）

17. 1. 18 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606試験）（単独投与）

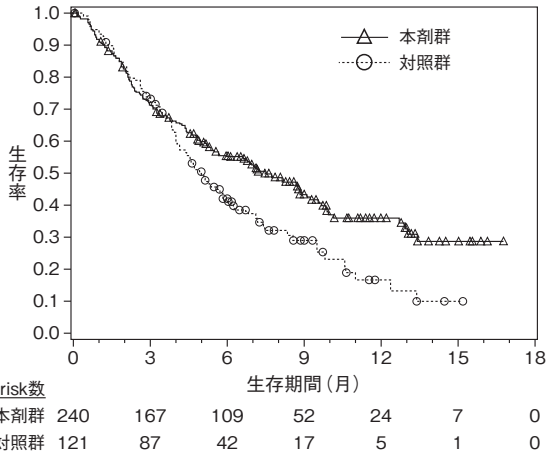
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者[＊19]を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少8例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例（23.1%）、好中球数減少6例（23.1%）、斑状丘疹状皮疹6例（23.1%）、発熱5例（19.2%）、低アルブミン血症5例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、蛋白尿3例（11.5%）であった[26)]。［5.8参照］

＊19：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法[＊20]終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌[＊21]患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で7.49［5.49～9.10］ヵ月、対照群で5.06［4.04～6.05］ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［97.73%信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101［層別log-rank検定］、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）、貧血12例（5.1%）であった[27)]。［5.11参照］

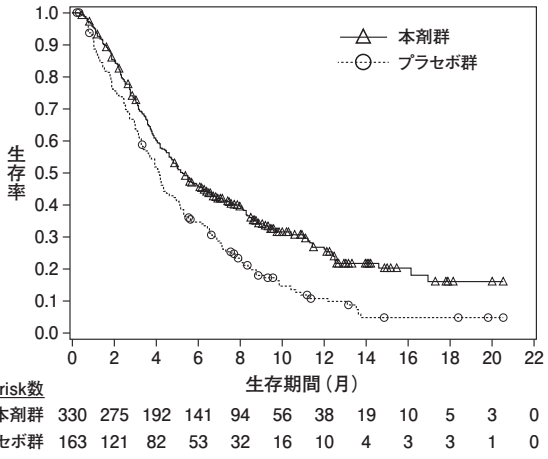


＊20：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
＊21：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）（単独投与）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］ヵ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95％信頼区間：0.51～0.78］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1％）、下痢23例（7.0％）、発疹19例（5.8％）、疲労18例（5.5％）であった[28)]。

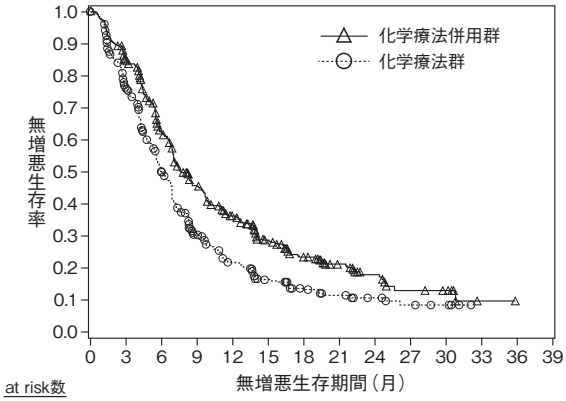


17. 1. 21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）（併用投与）

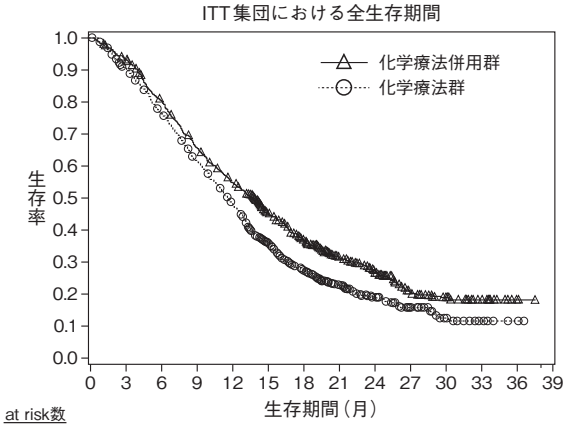
化学療法歴のないHER2陰性*22の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等*23 1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）*24群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1集団及びITT集団における全生存期間についても、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（2020年5月27日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.68［98% 信頼区間：0.56～0.81］
		化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
OS	CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.71［98.4% 信頼区間：0.59～0.86］
		化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	
	CPS≧1	N＋C併用群	641	13.96［12.55～14.98］	0.77［99.3% 信頼区間：0.64～0.92］
		化学療法群	655	11.33［10.64～12.25］	
	ITT	N＋C併用群	789	13.83［12.55～14.55］	0.80［99.3% 信頼区間：0.68～0.94］
		化学療法群	792	11.56［10.87～12.48］	

CPS≧5集団における無増悪生存期間



ITT集団における全生存期間



また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1発現率（CPS）別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

PD-L1発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	8.67［6.93～9.69］	0.93［0.69～1.26］
	化学療法群	125	8.11［6.87～9.82］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	7.16［6.83～8.38］	0.93［0.73～1.20］
	化学療法群	173	8.15［7.03～9.07］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.69［0.59～0.80］
	化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	

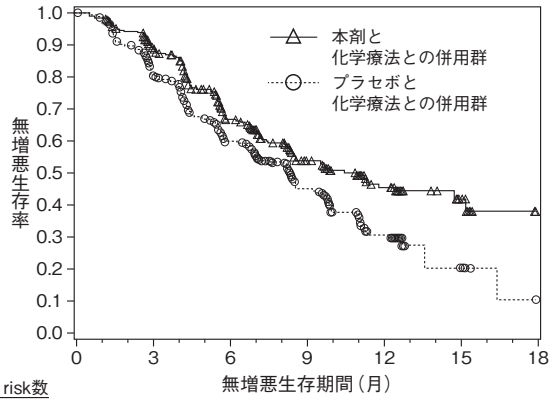
PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊22：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
＊23：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。
＊24：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m²（体表面積）を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m²（体表面積）を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

安全性評価対象782例中738例（94.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心323例（41.3%）、下痢253例（32.4%）、末梢性ニューロパチー 221例（28.3%）、貧血203例（26.0%）、疲労202例（25.8%）、嘔吐195例（24.9%）、好中球減少症191例（24.4%）、好中球数減少158例（20.2%）、血小板減少症157例（20.1%）、食欲減退157例（20.1%）であった[29]。［7.11、7.12参照］

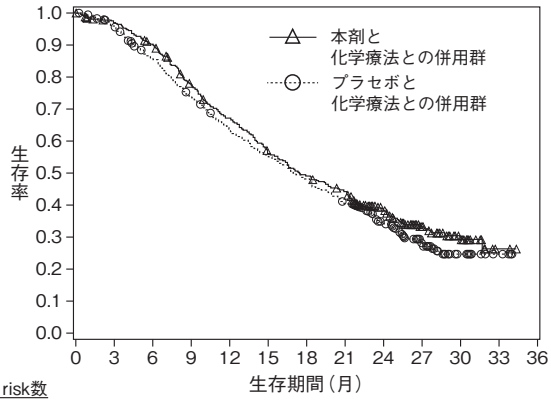
17. 1. 22 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者724例（日本人患者395例を含む。本剤と化学療法との併用（N＋C併用）＊25群362例、プラセボと化学療法との併用（P＋C併用）群362例）を対象に、P＋C併用を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で10.45［8.44～14.75］ヵ月、P＋C併用群で8.34［6.97～9.40］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.68［98.51%信頼区間：0.51～0.90］、p＝0.0007［層別log-rank検定］、2018年10月31日データカットオフ）。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で17.45［15.67～20.83］ヵ月、P＋C併用群で17.15［15.18～19.65］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.90［95%信頼区間：0.75～1.08］、p＝0.257［層別log-rank検定］、2020年1月31日データカットオフ）。安全性評価対象359例中351例（97.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 201例（56.0%）、食欲減退187例（52.1%）、悪心181例（50.4%）、好中球数減少157例（43.7%）、血小板数減少144例（40.1%）、下痢125例（34.8%）、白血球数減少77例（21.4%）、嘔吐72例（20.1%）、疲労72例（20.1%）であった[30]。［7.12参照］



at risk数

本剤と化学療法との併用群	362	274	168	94	46	13	0
プラセボと化学療法との併用群	362	259	160	80	30	5	0



at risk数

本剤と化学療法との併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボと化学療法との併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

＊25：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m²（体表面積）又はカペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

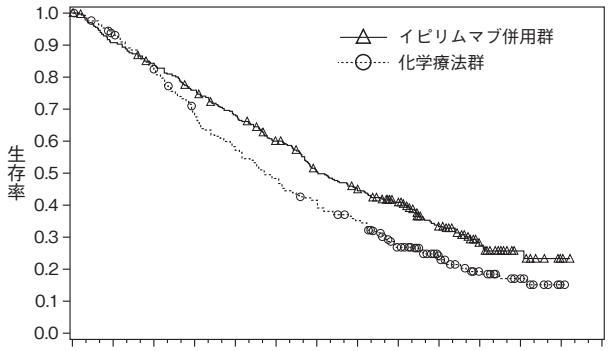
17. 1. 23 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[31]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　定（SD）	13（38.2）
進　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2（5.9）

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）（併用投与）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）＊26群303例、化学療法群302例）を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群で18.07［16.82～21.45］ヵ月、化学療法群で14.09［12.45～16.23］ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74［96.6%信頼区間：0.60～0.91］、p=0.002［層別log-rank検定］、2020年3月25日データカットオフ）。また、安全性評価対象300例中240例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢62例（20.7%）、そう痒症49例（16.3%）、発疹43例（14.3%）、疲労41例（13.7%）、甲状腺機能低下症32例（10.7%）、悪心30例（10.0%）であった[32]。



at risk数														
イピリムマブ併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

＊26：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注[注5)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17. 1. 25 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）（単独投与、併用投与）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[33)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	23（31.1）
安　　定（SD）	29（39.2）
進　　行（PD）	18（24.3）
評価不能	4（5.4）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した＊27。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢26例（21.8%）、疲労21例（17.6%）、そう痒症20例（16.8%）、発熱18例（15.1%）、AST増加17例（14.3%）、甲状腺機能低下症16例（13.4%）、悪心15例（12.6%）、ALT増加14例（11.8%）、甲状腺機能亢進症13例（10.9%）、発疹13例（10.9%）であった[34)]。［5.16参照］

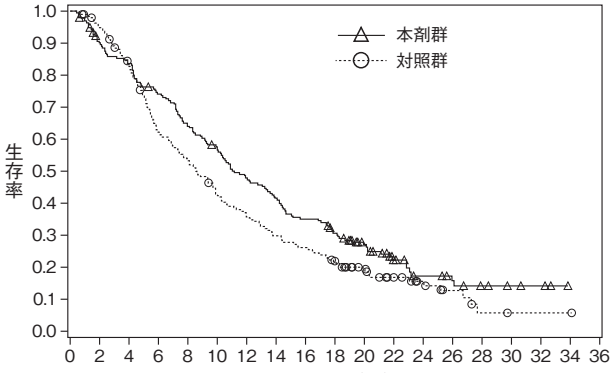
	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

＊27：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 26 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）（単独投与）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者＊28 388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で11.17［9.99～13.73］ヵ月、対照群で8.54［7.20～9.89］ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［95%信頼区間：0.63～0.99］、p=0.0381［層別log-rank検定］、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0%）、下痢20例（10.4%）、甲状腺機能低下症17例（8.9%）、そう痒症17例（8.9%）、食欲減退15例（7.8%）、発熱15例（7.8%）、疲労14例（7.3%）であった[35)]。［5.18参照］



at risk数																		
本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

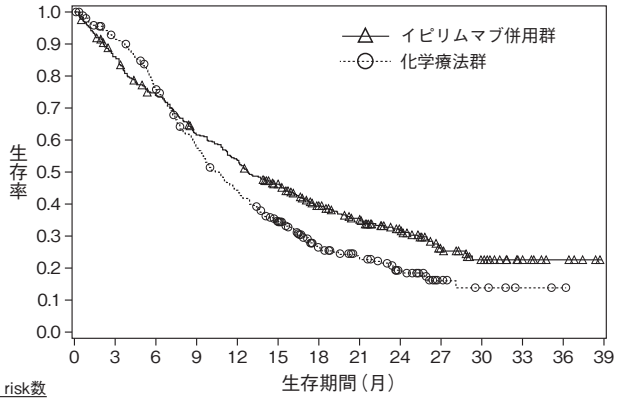
＊28：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 27 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌＊29患者970例（日本人患者394例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）＊30群325例、本剤と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）＊31群321例、化学療法群324例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群及びN+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるTPS≧1%集団における無増悪生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目であるTPS≧1%集団における全生存期間について、N＋I併用群及びN＋C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について、N＋I併用群及びN＋C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した（2021年1月18日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	TPS ≧1%	N＋I 併用群	158	4.04［2.40～4.93］	1.02［98.5% 信頼区間：0.73～1.43］
		N＋C 併用群	158	6.93［5.68～8.34］	0.65［98.5% 信頼区間：0.46～0.92］
		化学療法群	157	4.44［2.89～5.82］	—
OS	TPS ≧1%	N＋I 併用群	158	13.70［11.24～17.02］	0.64［98.6% 信頼区間：0.46～0.90］
		N＋C 併用群	158	15.44［11.93～19.52］	0.54［99.5% 信頼区間：0.37～0.80
		化学療法群	157	9.07［7.69～9.95］	—
	ITT	N＋I 併用群	325	12.75［11.27～15.47］	0.78［98.2% 信頼区間：0.62～0.98］
		N＋C 併用群	321	13.21［11.14～15.70］	0.74［99.1% 信頼区間：0.58～0.96］
		化学療法群	324	10.71［9.40～11.93］	—

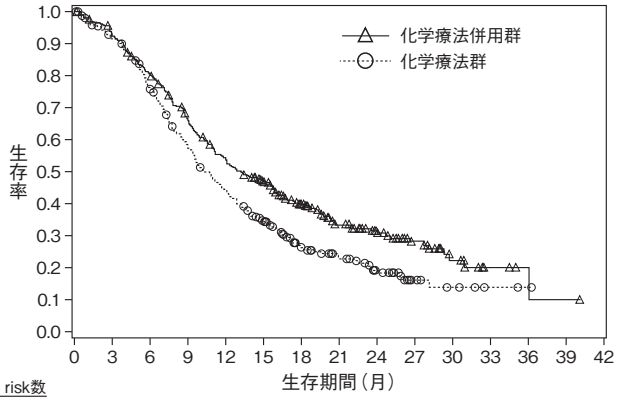
ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



at risk数

イピリムマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

ITT集団における全生存期間
（化学療法併用群と化学療法群との比較）



at risk数

化学療法併用群	321	293	253	203	163	133	92	60	40	26	12	4	1	1	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0	0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS＜1% 集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
PFS	N＋I 併用群	164	2.83［1.68～4.17］	1.45［1.13～1.88］
	N＋C 併用群	163	5.55［4.44～6.93］	0.95［0.73～1.24］
	化学療法群	166	5.75［5.39～6.97］	—
OS	N＋I 併用群	164	11.96［10.09～16.03］	0.96［0.74～1.25］
	N＋C 併用群	163	11.96［9.86～15.54］	0.98［0.76～1.28］
	化学療法群	166	12.16［10.71～14.00］	—

＊29：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

＊30：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注7]、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

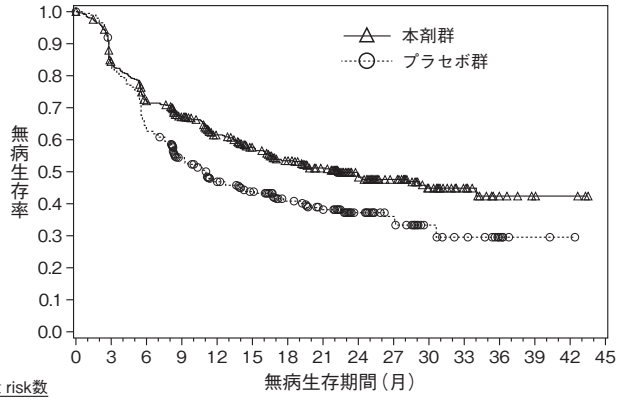
＊31：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m^2/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m^{2}を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

N+I 併用群の安全性評価対象 322 例中 256 例（79.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 55 例（17.1%）、甲状腺機能低下症 43 例（13.4%）、そう痒症 43 例（13.4%）であった。N+C 併用群の安全性評価対象 310 例中 297 例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 182 例（58.7%）、食欲減退 132 例（42.6%）、口内炎 98 例（31.6%）、貧血 93 例（30.0%）、好中球数減少 65 例（21.0%）、疲労 61 例（19.7%）、下痢 60 例（19.4%）、便秘 59 例（19.0%）、嘔吐 56 例（18.1%）、倦怠感 50 例（16.1%）であった[36]。［5.18、7.15、7.16 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）（単独投与）

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった＊32 食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌）の術後患者 794 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 532 例、プラセボ群 262 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 240mg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注した後、480mg を 4 週間間隔で点滴静注[注8]（最長 12 ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95% 信頼区間］）は、本剤群で 22.41［16.62～34.00］ヵ月、プラセボ群で 11.04［8.34～14.32］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.69［96.4% 信頼区間：0.56～0.86］、p＝0.0003［層別 log-rank 検定］、2020 年 5 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 532 例中 376 例（70.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 90 例（16.9%）、下痢 88 例（16.5%）、そう痒症 53 例（10.0%）であった[37]。［5.21 参照］



at risk数

本剤群	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
プラセボ群	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

＊32：術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17. 1. 29 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）（単独投与）

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者＊33 56例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者（45例）の奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）の結果は、22.2％（95％信頼区間：11.2～37.1％、事前に設定した閾値は5.0％）であった。なお、化学療法歴のない患者（11例）の奏効率の結果は、18.2％（95％信頼区間：2.3～51.8％）であった。また、安全性評価対象56例中35例（62.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症9例（16.1％）、発疹9例（16.1％）、そう痒症6例（10.7％）であった[38]。［5.23参照］

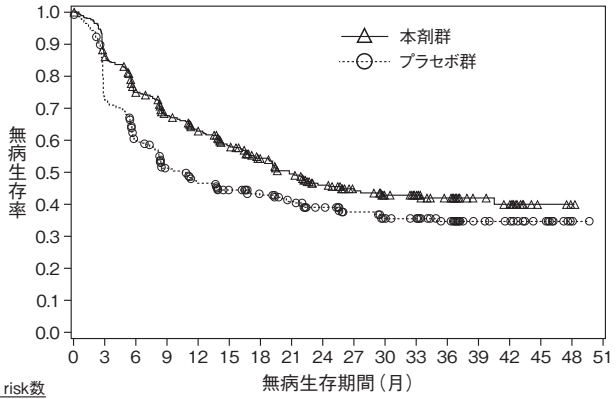
	化学療法歴有 例数（％）	化学療法歴無 例数（％）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

＊33：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。
- 腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- 腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者
- 頚部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
- 骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17. 1. 30 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）（単独投与）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者＊34 709例（日本人患者49例を含む。本剤群353例、プラセボ群356例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、本剤群で20.76［16.49～27.63］ヵ月、プラセボ群で10.84［8.25～13.86］ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［98.22％信頼区間：0.55～0.90］、p=0.0008［層別log-rank検定］、2020年8月27日データカットオフ）。



at risk数

本剤群	353	296	244	212	178	154	126	106	85	68	57	51	36	23	20	3	1	0
プラセボ群	356	248	198	157	134	121	105	94	80	65	54	50	37	22	19	10	2	0

＊34：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN＋の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN＋であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値［95％信頼区間］（ヵ月）＊35	ハザード比［95％信頼区間］
膀胱	本剤群	279	21.88［17.35～40.54］	0.62［0.49～0.78］
	プラセボ群	281	8.41［7.26～13.57］	
腎盂	本剤群	44	19.45［6.41～NE］	1.23［0.67～2.23］
	プラセボ群	52	25.95［8.25～NE］	
尿管	本剤群	30	11.10［5.59～27.04］	1.56［0.70～3.48］
	プラセボ群	23	8.44［5.42～NE］	

＊35：NEは推定不能

安全性評価対象351例中272例（77.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1％）、疲労61例（17.4％）、下痢59例（16.8％）、発疹53例（15.1％）であった[39]。［5.25、5.26参照］

注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注4）本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注5）本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注6）本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

注7）本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注8）本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[40]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
　　Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のア

ミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

＊＊〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く）、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注 20mg〉
2mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 100mg〉
10mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 120mg〉
12mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
17）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
18）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）
19）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）
＊20）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料）
21）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
22）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
23）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）
24）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
25）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
26）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1）
27）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
28）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
29）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料）
30）小野薬品工業：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相（ONO-4538-37）試験成績（社内資料）
31）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
32）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）
33）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
34）Overman M. J. et al.：J. Clin. Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
35）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
36）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-50/CA209648）試験成績（社内資料）
37）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-43/CA209577）試験成績（社内資料）
38）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料；2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1）
39）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-33/CA209274）試験成績（社内資料）
40）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., 2014；2：846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1－2－1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

**2021年9月改訂（第3版）
*2021年6月改訂（第2版）

貯　　法：室温保存
有効期間：主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

日本標準商品分類番号
87424

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

	タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年6月	1997年6月

D0160727

TAXOTERE®
SANOFI

1. 警告

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注1]	成分	1バイアル中の分量2mL	1バイアル中の分量0.5mL
	有効成分	日局ドセタキセル水和物85.35mg（ドセタキセルとして80mg）	日局ドセタキセル水和物21.34mg（ドセタキセルとして20mg）
	添加剤	ポリソルベート80適量	ポリソルベート80適量
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注1]	成分	1バイアル中の分量6mL	1バイアル中の分量1.5mL
	日局エタノール	764.4mg	191.1mg

注1）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注2]	性状	黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	
	pH[注3]	3.0～4.0	
	浸透圧比[注4]	約1（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注2]	性状	無色澄明の液	

注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
注3）本品の10w/w%水溶液について測定したとき
注4）添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮体癌〉
5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。
〈前立腺癌〉
**5.2 遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。

・本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[11.1.2、15.1.1 参照]

8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。[11.1.6参照]

8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.4 参照]

8.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。[1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[15.1.2、16.4 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5 参照]

・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。

・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。[2.5、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射[11.1.5 参照]	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。[7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 ショック症状（0.1%）**・アナフィラキシー**（0.3%）
呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）
黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.4 急性腎障害（0.1%）
急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.6、9.2 参照］

11.1.5 間質性肺炎（0.4%）、**肺線維症**（頻度不明）
放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。［9.1.2、10.2、15.1.4 参照］

11.1.6 心不全（0.2%）
［8.4 参照］

11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）
［8.7 参照］

11.1.8 腸管穿孔（0.1%）、**胃腸出血**（0.6%）、**虚血性大腸炎**（頻度不明）、**大腸炎**（0.1%）
腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 イレウス（頻度不明）

11.1.10 急性呼吸促迫症候群（頻度不明）
呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）
血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、**中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（TEN）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11.1.13 心タンポナーデ（頻度不明）、**肺水腫**（頻度不明）、**浮腫・体液貯留**（0.7%[注)]）
心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。［9.1.3、15.1.1 参照］

11.1.14 心筋梗塞（頻度不明）、**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

11.1.15 感染症（2.3%[注)]）
敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m^2）では他癌腫の患者（70mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった。［8.1 参照］

11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.18 血管炎（頻度不明）

11.1.19 末梢神経障害（頻度不明）

11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害（頻度不明）

11.1.21 Radiation Recall現象（頻度不明）

注）Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠	傾眠
眼			羞明、視力異常、流涙、結膜炎	視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣	筋炎
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり	脱水

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充填量	
	80mg製剤	20mg製剤
本剤（ドセタキセルとして）	2.36mL（94.4mg）	0.61mL（24.4mg）
添付溶解液（日局エタノール）	7.33mL（933.8mg）	1.98mL（252.3mg）

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mgバイアル；約7mL、20mgバイアル；約1.8mL）を加えて澄明で均一になる

までゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。
ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m^{2}としている欧米においては[注)]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13 参照]

・本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与[注)]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3 参照]

＊**15.1.3** 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m^{2}の週1回投与法[注)]（1日1回35mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。[11.1.5 参照]

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2)]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameterを用い、60mg/m^2、60分点滴静脈内投与時[注2)]をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白（AAG）と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス（CL）の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2\alpha}$（min）	$t_{1/2\beta}$（min）	$t_{1/2\gamma}$（hr）	CL（L/hr/m^2）
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時[注1)]	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1）AST又はALTが60IU/L以上

16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m^{2}を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与[注2)]したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[3)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった[4)]。

16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった[3, 5, 6)]。[9.3、10. 参照]

16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。

^{14}C-ドセタキセル100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%（n=3）及び74.1%（n=2）で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[7,8]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[9,10]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

17.1.3 国内後期第2相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、4コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[11]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

17.1.4 国内後期第2相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[12]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

17.1.5 国内後期第2相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[13]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

17.1.6 国内後期第2相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（9例）であった[14]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

17.1.7 国内後期第2相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（6例）であった[15]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

17.1.8 国内後期第2相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m^2[注1)]が静脈内投与（3週毎に1回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（6例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%（7例）があった[16]。［17.1.10 参照］

17.1.9 海外第3相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床試験で、本剤75mg/m^{2}投与群（75mg/m^{2}を3週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m^{2}投与群[注1)]（30mg/m^{2}を5週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m^{2}投与群（有効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[17]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m^2（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群（n=335）	ミトキサントロン投与群（n=337）
生存期間中央値（月）［95%信頼区間］	18.9［17.0–21.2］	16.5［14.4–18.6］
ハザード比［95%信頼区間］	0.76［0.62–0.94］	
P値[注2)]	P=0.009	

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m^{2}を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、

脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例(66.5%)、Al-P上昇204例(62.2%)、好中球減少134例(40.9%)、白血球減少132例(40.2%)等であった。Grade 3 以上の主なものは、好中球減少105例(32.0%)、白血球減少79例(24.1%)、Al-P上昇38例(11.6%)等であった。

〈効能共通〉

17. 1. 10 国内前・後期第 2 相臨床試験

国内前・後期第 2 相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m^{2}の用量では、60mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。[17. 1. 1-17. 1. 8 参照]

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/m^2	70mg/m^{2}注3)	70mg/m^2(前立腺癌)
白血球減少	全体	97.2%(733/754)	97.9%(188/192)	97.7%(42/43)
	2,000/mm^{3}未満	65.3%(492/754)	81.8%(157/192)	81.4%(35/43)
	1,000/mm^{3}未満	14.7%(111/754)	27.1%(52/192)	20.9%(9/43)
好中球減少	全体	95.2%(711/747)	98.4%(187/190)	95.3%(41/43)
	1,000/mm^{3}未満	84.6%(632/747)	90.0%(171/190)	93.0%(40/43)
	500/mm^{3}未満	60.6%(453/747)	73.7%(140/190)	74.4%(32/43)
ヘモグロビン減少	全体	50.9%(384/754)	78.1%(150/192)	76.7%(33/43)
	8.0g/dL未満	7.7%(58/754)	16.7%(32/192)	9.3%(4/43)
血小板減少	全体	11.7%(88/753)	13.0%(25/192)	9.3%(4/43)
	50×10^3/μL未満	3.2%(24/753)	1.6%(3/192)	0.0%(0/43)
AST上昇	全体	20.1%(151/752)	31.8%(61/192)	39.5%(17/43)
	501U以上	0.4%(3/752)	0.0%(0/192)	0.0%(0/43)
ALT上昇	全体	20.2%(152/753)	26.6%(51/192)	46.5%(20/43)
	501U以上	0.3%(2/753)	0.0%(0/192)	0.0%(0/43)
BUN上昇	全体	4.1%(31/754)	10.4%(20/192)	_注4)
	61mg/dL以上	0.7%(5/754)	0.5%(1/192)	_注4)

注3) 卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注4) 前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移(中央値)

用量	好中球のNadir注5)	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm^{3}以上に回復するまでの期間
60mg/m^2	527.5/mm^3	9日	8日注7)
70mg/m^{2}注6)	412.0/mm^3	8日	6日注8)
70mg/m^2(前立腺癌)	594.0/mm^3	9日	6日注9)

注5) コース内最低値
注6) 卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注7) 全1544コース中587コース(38.0%)でG-CSF製剤を使用
注8) 全439コース中281コース(64.0%)でG-CSF製剤を使用
注9) 全120コース中70コース(58.3%)でG-CSF製剤を使用

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[18]。

18. 2 抗腫瘍効果

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK(充実腺管癌)、MC-2-JCK(充実腺管癌)、H-31(乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99(大細胞癌)、Lu-61(中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK(乳頭型腺癌)に対し、腫瘍増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株(MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株(OVCAR-3)、ヒト食道癌株(H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株(AN3CA)、ヒト前立腺癌株(DU145)等にも抗腫瘍効果が認められている。*In vitro*において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった[3, 19~27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドセタキセル水和物(Docetaxel Hydrate)

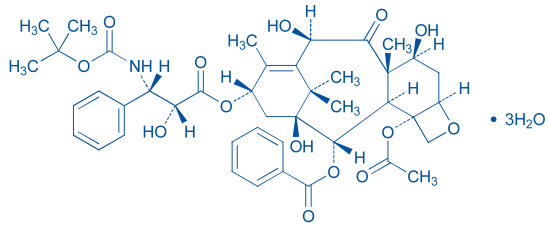
化　学　名：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分　子　式：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

分　子　量：861.93

性　　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール(99.5)に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。
本品は光によって分解する。

化学構造式：



*20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉
2 mL× 1 バイアル(溶解液添付)

〈タキソテール点滴静注用20mg〉
0.5mL× 1 バイアル(溶解液添付)

23. 主要文献

1) 社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第 3 相臨床試験
2) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21(12)：1997-2005
3) Bissery, M.C., et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995；6(3)：339-368
4) de Valeriola, D., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993；34：373
5) Shou, M., et al.：Pharmacogenetics. 1998；8：391-401
6) Sparreboom, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1996；24(6)：655-658
7) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21(15)：2625-2632

8）Adachi, I., et al.：British Journal of Cancer. 1996；73：210-216
9）工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2617-2632
10）大熨泰亮　他：癌と化学療法. 1995；22（1）：59-65
11）社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第 2 相臨床試験
12）社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第 2 相臨床試験
13）社内資料：卵巣癌に対する後期第 2 相臨床試験
14）Muro, K., et al.：Annals of Oncology. 2004；15：955-959
15）Katsumata, N., et al.：British Journal of Cancer. 2005；93：999-1004
16）Naito, S., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38（5）：365-372
17）Tannock, I. F., et al.：New England Journal of Medicine. 2004；351（15）：1502-1512
18）Ringel, I., et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991；83（4）：288-291
19）Bissery, M.C., et al.：Cancer Research. 1991；51（18）：4845-4852
20）Bissery, M.C., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994；35：327
21）Riou, J.F., et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992；187（1）：164-170
22）Tanaka, M., et al.：European Journal of Cancer. 1996；32A（2）：226-230
23）Dykes, D.J., et al.：Investigational New Drugs. 1995；13：1-11
24）Kelland, L.R., et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992；30（6）：444-450
25）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006；33（3）：337-343
26）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005；32（10）：1437-1442
27）Kraus, L.A., et al.：Investigational New Drugs. 2003；21：259-268

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

タキソテール®点滴静注用80mg、20mg 調製方法

本剤は注射用ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/m²、その他の癌腫では75mg/m²です。

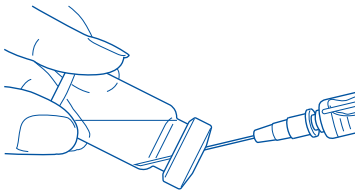
調製法①　添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、**アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。**

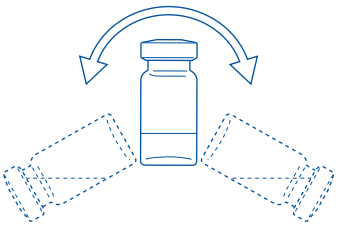
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg製剤には10mLシリンジと18G～22Gニードルが、20mg製剤には2.5mL～５mLシリンジと21G～23Gニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り
添付溶解液は、必ず全量（80mgバイアル：約７mL、20mgバイアル：約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール点滴静注用バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

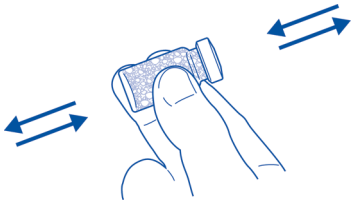
調製法②　添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

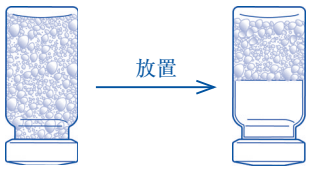
1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入
本剤は過量充填されているため、80mgバイアルには７mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は５％ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

1）　プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は５％ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
2）　他剤との混注を行わないこと。
3）　本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアー針をゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアー針はボトル上部に刺すこと。

＊＊2022年6月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2020年9月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

	点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
販売開始	2007年6月	

アバスチン®点滴静注用100mg/4mL
アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［9.1.1、11.1.2参照］

1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。

1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［8.4、9.1.3、11.1.5参照］

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［2.2、11.1.5参照］

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.5、11.1.6参照］

1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。［8.2、11.1.7参照］

1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［11.1.8参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注)] 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注)] 400mg
添加剤	トレハロース水和物 240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース水和物 960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg ポリソルベート20 6.4mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

＊4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

＊＊5.2「17.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。［17.1.1-17.1.11参照］

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊＊5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

＊＊5.5「17.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、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13参照］

〈悪性神経膠腫〉

＊＊5.6「17.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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。［17.1.14、17.1.15参照］

〈卵巣癌〉

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

＊＊5.8「17.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。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

＊＊5.9「17.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。[17.1.17参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊5.10 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊＊＊5.11「17.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、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]

＊＊＊6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈悪性神経膠腫〉

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈切除不能な肝細胞癌〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18参照]

7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]

＊＊7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7参照]

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]

〈悪性神経膠腫〉

7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]

＊＊7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15参照]

〈卵巣癌〉

＊＊7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16参照]

＊＊7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]

7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]

8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]

8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

＊＊8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)]等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]

9.1.3 脳転移を有する患者

脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

＊11.1.5 出血（19.3%）

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.1%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、**高血圧性クリーゼ**（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

＊11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.8%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
＊消化器	食欲減退（14.7%）、悪心（14.1%）、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
＊泌尿器	尿蛋白陽性（10.5%）	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
＊心・血管系	高血圧（18.2%）		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
＊皮膚	脱毛症（10.7%）、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛	
＊呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
＊代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感（15.5%）、発熱	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全（無月経等）、骨盤痛

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験］、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験［JO19907試験］、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験［JO19901試験］、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験［BO21990試験］（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験［JO22506試験］、卵巣癌に対する国際共同臨床試験［GOG-0218試験］（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験［JO29569試験］、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験［YO40245試験］（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量（mL）} = \text{体重（kg）} \times \frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{25\ \text{（mg/mL）}}$$

1回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.6(mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[2)-4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。［9.4、9.5参照］

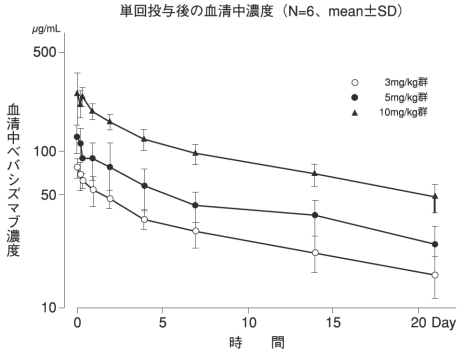
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した[5)]。［8.1参照］



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

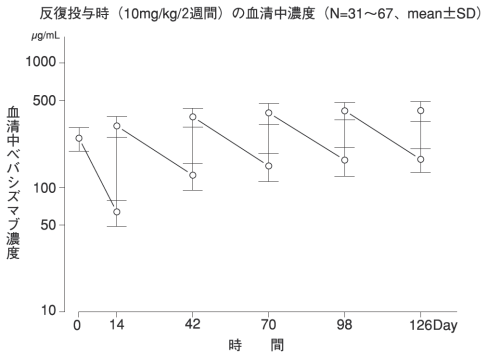
N＝6、mean±SD

注1）本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである。

16.1.2 反復投与

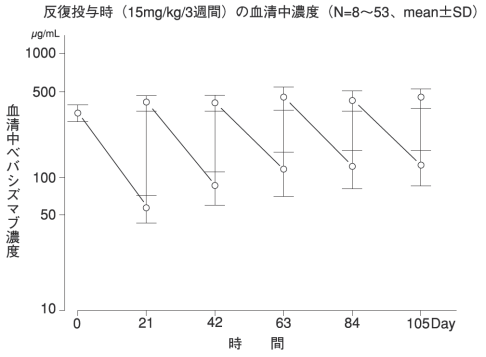
〈手術不能又は再発乳癌〉

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与70日後（投与6回目）の最低及び最高血清中濃度は各々149.0±37.4（47例）及び397.8±77.9（43例）μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[6)]。



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[7)]。



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

491例の患者に1～20mg/kg[注2)]の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった（外国人データ）。

注2）本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

16.3 分布

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[8)]。

16.5 排泄

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］

副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[10)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］

注1）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg/kg群で100%（38/38例）、本剤10mg/kg群で100%（26/26例）であった。主な副作用は、本剤5mg/kg群で食欲不振97.4%（37/38例）、好中球数減少92.1%（35/38例）、悪心86.8%（33/38例）、

白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[11]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/l-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

副作用発現率は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[12]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注3]		生存期間[注4]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注5]＋プラセボ群（n＝701）	8.02	0.83 P＝0.0023	19.91	0.89 P＝0.0769
化学療法[注5]＋アバスチン群（n＝699）	9.36		21.22	
XELOX療法＋プラセボ群（n＝350）	7.39	0.77 P＝0.0026	19.19	0.84 P＝0.0698
XELOX療法＋アバスチン群（n＝350）	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法＋プラセボ群（n＝351）	8.57	0.89 P＝0.1871	20.34	0.94 P＝0.4937
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝349）	9.40		21.16	

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[13]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	%（有効例）	P値	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
FOLFOX 4療法群（n＝292）	8.6（25）	P＜0.0001	4.5	0.518 P＜0.0001	10.8	0.751 P＝0.0012
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝293）	22.2（65）		7.5		13.0	

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[14]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[15]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
IFL療法＋プラセボ群（n＝411）	6.28	0.577 P＜0.0001	15.80	0.714 P＜0.0001
IFL療法＋アバスチン群（n＝402）	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[16]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[17]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法＋プラセボ群（n＝105）	5.52	0.496 P＝0.0002	13.24	0.766 P＝0.0942
5-FU/LV療法＋アバスチン群（n＝104）	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%

（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった[18]。
未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[19]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。［5.2、7.1、7.6参照］

JO19907試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝58）	5.9	0.61 P＝0.0090	31.0	P＝0.0013
CP療法＋アバスチン群（n＝117）	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった[20]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[21]。［5.2、7.1、7.6参照］

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
CP療法単独群（n＝433）	4.5	0.66 P＜0.001	10.3	0.79 P＝0.003
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝417）	6.2		12.3	

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg＋CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった[22]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。［5.2、7.1、7.6参照］

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
GC療法＋プラセボ群（n＝347）	6.1	0.82 P＝0.0301	13.1	1.03 P＝0.7613
GC療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝351）	6.5		13.4	
GC療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝345）	6.7	0.75 P＝0.0082	13.6	0.93 P＝0.4203

注6）本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で95.5%（315/330例）、本剤15mg/kg＋GC療法群で95.4%（314/329例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で悪心54.8%（181/330例）、好中球減少症48.5%（160/330例）、嘔吐47.0%（155/330例）、血小板減少症37.0%（122/330例）、貧血33.3%（110/330例）、疲労27.9%（92/330例）、食欲不振24.5%（81/330例）、鼻出血23.9%（79/330例）、便秘20.9%（69/330例）、高血圧20.9%（69/330例）であり、本剤15mg/kg＋GC療法群で悪心55.6%（183/329例）、好中球減少症45.9%（151/329例）、嘔吐45.3%（149/329例）、血小板減少症34.3%（113/329例）、疲労30.7%（101/329例）、貧血30.4%（100/329例）、鼻出血28.9%（95/329例）、高血圧28.9%（95/329例）、食欲不振27.4%（90/329例）、脱毛症21.3%（70/329例）であった[23]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。［5.2、7.1、7.6参照］

AVF0757g試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝25）	4.0	—	12.0	—
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝32）	7.4	0.41 P＝0.0028	31.3	P＝0.0857
CP療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝22）	4.3	0.85 P＝0.5963	31.8	P＝0.0976

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で81.8%（18/22例）、本剤15mg/kg＋CP療法群で90.3%（28/31例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で鼻出血36.4%（8/22例）、発疹31.8%（7/22例）、疲労27.3%（6/22例）、好中球減少症22.7%（5/22例）、関節痛22.7%（5/22例）、悪心13.6%（3/22例）、喀血13.6%（3/22例）、下痢9.1%（2/22例）、口内炎9.1%（2/22例）、呼吸困難9.1%（2/22例）、脱毛症9.1%（2/22例）であり、本剤15mg/kg＋CP療法群で疲労41.9%（13/31例）、鼻出血35.5%（11/31例）、下痢29.0%（9/31例）、関節痛22.6%（7/31例）、悪心19.4%（6/31例）、口内炎19.4%（6/31例）、無力症19.4%（6/31例）、脱毛症19.4%（6/31例）、好中球減少症16.1%（5/31例）、頭痛16.1%（5/31例）、発疹16.1%（5/31例）であった[24]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。

無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[25]。[5.5、7.1、7.7参照]
副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[26]。

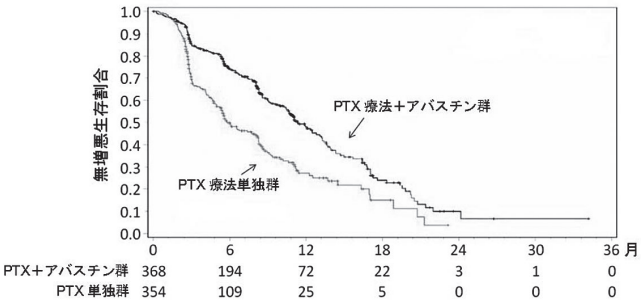
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[27]。[5.4、5.5、7.1、7.7参照]

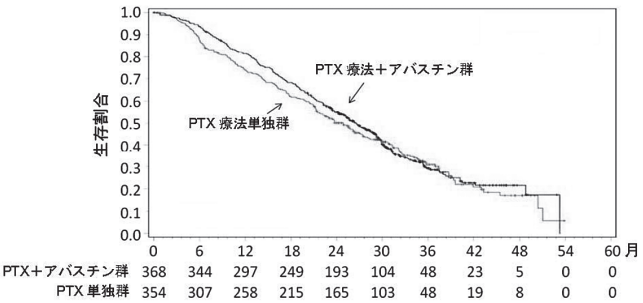
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX療法単独群（n＝354）	5.8	0.483 P＜0.0001	24.8	0.869 P＝0.1374
PTX療法＋アバスチン群（n＝368）	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注7）E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER 2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[28]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[29]。[5.6、7.1、7.9参照]
副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[30]。

17.1.15 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[31]。[5.6、7.1、7.8、7.9参照]

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法＋プラセボ群（n＝463）[注8]	6.2	0.64 P＜0.0001	16.7	0.88 P＝0.0987
RT/T療法＋アバスチン群（n＝458）[注9]	10.6		16.8	

注8）日本人患者25例を含む。
注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[32]。

〈卵巣癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。[5.8、7.1、7.10、7.11参照]

注10）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群
注11）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群
注12）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注13]			生存期間[注14]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP群（n＝625）	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15群（n＝625）	356	11.8	0.84 片側 P＝0.0118[注15]	309	38.8	1.065 片側 P＝0.2197
CPB15＋群（n＝623）	317	14.1	0.71 片側 P＜0.0001[注15]	270	43.8	0.879 片側 P＝0.0641

注13）カットオフ日：2009年9月29日
注14）カットオフ日：2011年8月26日
注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16)]

投与群	無増悪生存期間[注17)]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPP群（n＝20）	8	14.5	―
CPB15群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.44［0.09、2.20］
CPB15＋群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.71［0.14、3.77］

注16）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[33)注19)]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22)]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23)]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[34)]。［5.9、7.1、7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値（月）	ハザード比
化学療法群（n＝225）	12.9	0.74 片側 P＝0.0066[注24)]
化学療法＋アバスチン群（n＝227）	16.8	

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第1日目にパクリタキセル135mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

②第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、シスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

③第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m^{2}を静脈内投与する。

注23）シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[35)]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊17.1.18 国際共同第Ⅲ相臨床試験（YO40245（IMbrave150）試験）

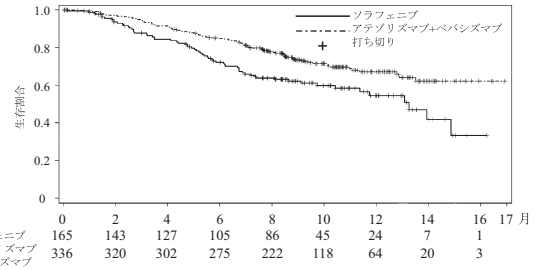
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26)]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。［5.11、7.1参照］

本剤とアテゾリズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%）、蛋白尿62例（18.8%）、疲労50例（15.2%）、AST増加46例（14.0%）、そう痒症43例（13.1%）、注入に伴う反応36例（10.9%）、下痢34例（10.3%）、ALT増加34例（10.3%）、食欲減退33例（10.0%）等であった[36)]。

注25）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

注26）本剤併用群では本剤15mg/kg及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

YO40245（IMbrave150）試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[37),38)]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[39)]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[39),40)]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[40)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[41)-45)]。また、ヒト大腸癌（HM7）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した[41)]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[41)-45)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量：約149,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊＊＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌　10mg/kg 2週間間隔投与追加）
2）The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.
3）Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.
4）Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
5）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）
6）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）
7）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）
8）ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
9）ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.6.1）
10）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
11）社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
12）社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
13）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
14）海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.7）
15）海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4）
16）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
17）海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.5）
18）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
19）Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-12.
20）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
21）Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
22）社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（E4599試験）
23）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
24）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
25）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6）
26）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.1）
27）海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.3.3）
28）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）
29）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
30）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
31）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）
32）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
33）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（GOG-0218試験）
34）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
35）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
36）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（YO40245試験）
37）Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-76.
38）Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25.
39）Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
40）Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-7.
41）Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
42）Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
43）社内資料：ヒト肺癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
44）ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）
45）ヒト膠芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

2022年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 4229

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ペメトレキセドナトリウム水和物

アリムタ®注射用 100mg
アリムタ®注射用 500mg

Alimta® Injection

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	500mg
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
販売開始	2009年9月	2007年1月

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法に際しては、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、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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。[7.1参照]

1.3 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[9.2参照]

1.4 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。[9.1.3参照]

1.5 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
有効成分	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg (ペメトレキセドとして108.5mg)	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物713mg (ペメトレキセドとして510mg)
添加剤	D-マンニトール 106.4mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 500mg pH調節剤 適量

3.2 製剤の性状

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH	6.6～7.8 25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 1mg/mL(生理食塩液)	約1 5mg/mL(生理食塩液)

4. 効能又は効果

○悪性胸膜中皮腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性胸膜中皮腫〉
5.2 がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.3 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈悪性胸膜中皮腫〉
シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。
- 葉酸:本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
- ビタミンB_{12}:本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。［1.2参照］

7.2 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。
減量に関する推奨事項-次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量(mg/m²)
最低好中球数<500/mm³及び最低血小板数≧50,000/mm³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm³	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性注1）,注2）

	本剤の用量(mg/m²)	シスプラチンの用量(mg/m²)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

CTCグレード	本剤の用量(mg/m²)	シスプラチンの用量(mg/m²)
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

〈悪性胸膜中皮腫〉

7.3 シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

7.4 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[17.1.1-17.1.5参照]

8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.5、9.1.2、11.1.3参照]

8.4 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。[9.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

[8.2参照]

9.1.2 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者

[8.3参照]

9.1.3 胸水又は腹水が認められる患者

多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている。[1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min未満の患者は臨床試験では除外されている。[1.3参照]

9.2.1 重度の腎機能障害患者

[8.4参照]

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（3.6%）

肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。［8.3参照］

11.1.4 ショック、アナフィラキシー

呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重度の下痢（1.3%）

11.1.6 脱水（1.3%）

異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

11.1.7 腎不全

クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニンクリアランス低下があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	ＡＳＴ上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリン陽性	
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲:2.28～3.62時間）であった。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[1]。

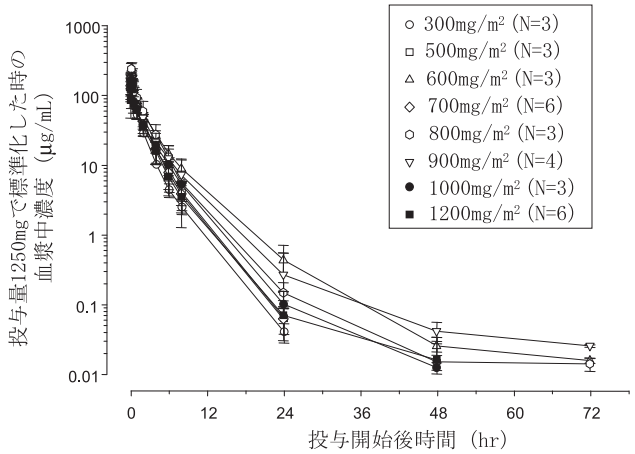


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 組織分布

（参考）

マウスに^{14}C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[2]。

16.3.2 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから[1]、代謝をほとんど受けないと推察された。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5～82.7%）であった[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス45mL/min）に本剤500mg/m^{2}を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス90mL/min）に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測された[4]。

16.7 薬物相互作用

葉酸とビタミンB_{12}の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[5]（外国人データ）。

注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

17.1.1 国内第I/II相試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第I/II相試験[注19]において、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例）であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。[8.1参照]

17.1.2 化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験

悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン併用投与群75mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}単独投与群（未承認）[注1]の成績は、次表のとおりであった[6]。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1）外国第III相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単独投与群[注1]
N[注2]	226	222
生存期間中央値(月)	12.1	9.3
	p値=0.020[注3]	

注1）シスプラチン単独投与群（未承認）:21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m^{2}を投与

注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）

注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

本剤とシスプラチンの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象168例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（82.1%）、嘔吐（56.5%）、好中球減少（56.0%）、白血球減少（53.0%）、疲労（47.6%）、ヘモグロビン減少（26.2%）、血小板減少（23.2%）、口内炎（23.2%）、食欲不振（20.2%）であった。[8.1参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.3 化学療法既治療患者を対象とした国内第II相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第II相試験[注19]において、本剤500mg/m^{2}を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。本剤（500mg/m^{2}又は1,000mg/m^2[注4]投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。[8.1参照]

注4）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

17.1.4 化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}併用投与群とゲムシタビン1250mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった[7]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群[注5]	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群[注6]
N[注7]	862	863
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.94(0.84-1.05)[注8] p値<0.0001[注9]	

注5）本剤及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与

注6）ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m^{2}及び第1日目にシスプラチン75mg/m^{2}を投与

注7）すべての無作為割付された症例

注8）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注9）ワルド検定（非劣性に関する検定）

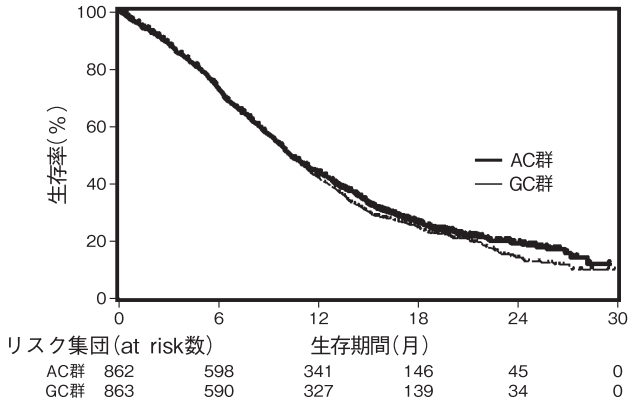


図1）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値(月)(95%信頼区間) 本剤及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		ハザード比[注10),注11)](95%信頼区間)
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他[注12] (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)

注10）ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す

注11）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注12）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

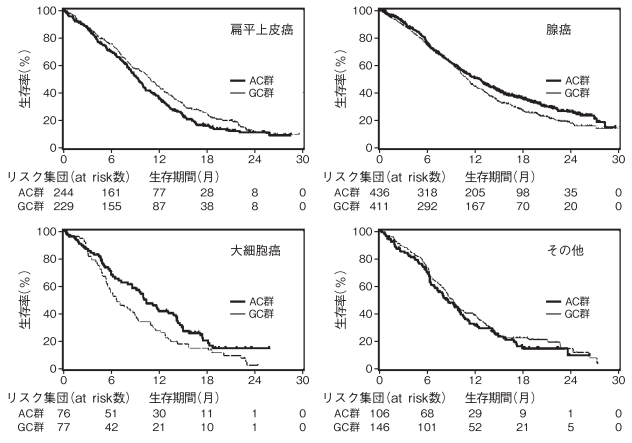


図2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本剤とシスプラチンの併用群839例において、本治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心（56.1%）、嘔吐（39.7%）、ヘモグロビン減少（33.0%）、疲労（42.7%）、好中球減少症（29.0%）であった。[8.1参照]

17.1.5 化学療法既治療患者を対象とした外国第III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}投与群及びドセタキセル75mg/m^{2}投与群[注13]の成績は、次表及び図のとおりであった[9]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群[注13)]
N[注14)]	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p値=0.251[注15)]	

注13）ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m^{2}を投与

注14）すべての無作為割付された症例

注15）ワルド検定（非劣性に関する検定）

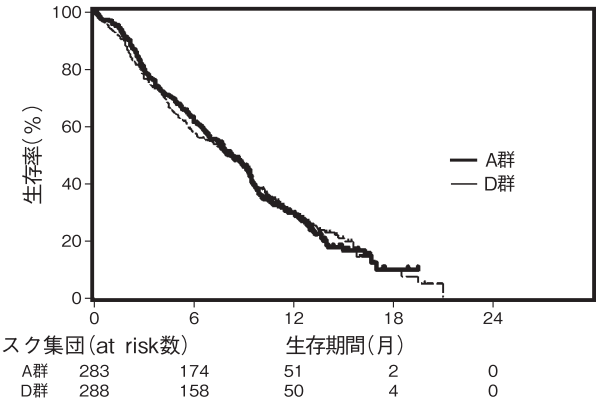


図3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8)]。

表5）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比[注16),注17)] (95%信頼区間)
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他[注18)] (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注16）ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す

注17）共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比

注18）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

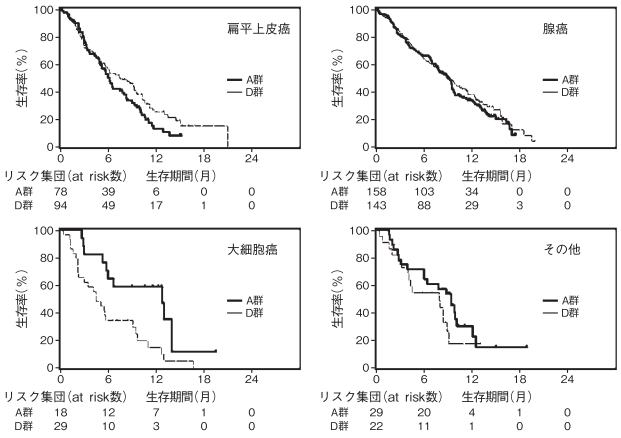


図4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。[5.3、8.1参照]

注19）発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。[8.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[10),11)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[12)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[13)]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した[14)]。

18.2.2 *In vivo* 試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ペメトレキセドナトリウム水和物（Pemetrexed Sodium Hydrate）[JAN]

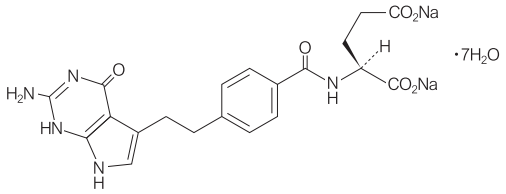
化　学　名:Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate heptahydrate

分　子　式:$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$

分　子　量:597.48

性　　状:白色の粉末又は塊である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式:



22. 包装

〈アリムタ注射用100mg〉
1バイアル

〈アリムタ注射用500mg〉
1バイアル

23. 主要文献

1）Nakagawa K, et al.: Br. J. Cancer. 2006; 95: 677-682
2）Chay S. H, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998; 39: 524-525
3）社内資料: ヒト血漿における*in vitro* 蛋白結合率(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.1.2)
4）社内資料: クリアランスと腎機能との関連(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.4.1.4)
5）社内資料: 薬物動態学的相互作用(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1)
6）Vogelzang N. J, et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2636-2644
7）Scagliotti G. V, et al.: J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543-3551
8）Scagliotti G. V, et al.: The Oncologist. 2009; 14: 253-263
9）Hanna N, et al.: J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597
10）Habeck L. L, et al.: Mol. Pharmacol. 1995; 48: 326-333
11）Zhao R, et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6: 3687-3695
12）Shih C, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 1116-1123
13）Britten C. D, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1999; 44: 105-110
14）Chan D. C, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: 1278

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊2022年11月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2022年 3月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

日本標準商品分類番号	874229

	ティーエスワン配合OD錠T20	ティーエスワン配合OD錠T25
承認番号	22500AMX00075000	22500AMX00076000
販売開始	2013年6月	2013年6月

代謝拮抗剤

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合 有核型口腔内崩壊錠
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ティーエスワン® 配合OD錠 T20
ティーエスワン® 配合OD錠 T25

TS-1 combination OD tablets

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity、DLT）が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、8.4、11.1.3参照]

1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、2.6、10.1、16.7参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

2.3 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。］[9.2.1、16.6.1参照]

2.4 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］[9.3.1参照]

2.5 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.6 フルシトシンを投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ティーエスワン配合OD錠T20	ティーエスワン配合OD錠T25
有効成分	1錠中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1錠中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、黄色5号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	ティーエスワン配合OD錠T20			ティーエスワン配合OD錠T25		
性状	口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすい青緑色の錠剤であり、特異なにおいがある。			口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすいだいだい色の錠剤であり、特異なにおいがある。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.5	3.5	約146	8.0	3.9	約182
識別コード	TC41			TC43		

＊4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈結腸・直腸癌、頭頸部癌、膵癌、胆道癌〉

5.1 術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.4 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

＊5.5 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.6 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17.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。[17.1.4参照]

＊6. 用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m^{2}未満	40mg/回
1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	50mg/回
1.5m^{2}以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m^{2}未満	40mg/回
1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	50mg/回
1.5m^{2}以上	60mg/回

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。

7.2 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1、11.1.3、17.1.1参照]

7.3 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

7.4 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

＊7.5 通常、患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈非小細胞肺癌〉

7.6 後期臨床第Ⅱ相試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m^{2}を第8日目に投与）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊7.7 初回化学療法における本剤を含む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。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

＊7.8 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。

＊7.9 クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。[9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス注)	体表面積	1回投与量（テガフール相当量）
50mL/min以上80mL/min未満	1.25m^{2}未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m^{2}以上1.5m^{2}未満	40mg/回
	1.5m^{2}以上	50mg/回

注）実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下のCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）を用いること。

Cockcroft-Gault式

Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL)）（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

＊7.10 クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.2.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制に起因する重篤な感染症（敗血症等）から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.2、7.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい。[9.1.4、11.1.6参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.3参照]

8.4 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各クール開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。特に1クール目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。[1.2、1.3、7.2、8.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.6 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者は除く）

フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.9、7.10、9.2.1、16.6.1、17.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者は除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1参照]

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。テガフール・ウラシルを投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラット及びウサギ（テガフール相当量7mg/kg、1.5mg/kg）の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている）がある。[2.7参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行したとの報告がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル（5-FU等） テガフール・ウラシル配合剤（ユーエフティ等） テガフール（フトラフール等） ドキシフルリジン（フルツロン） カペシタビン（ゼローダ） [1.4、2.5、16.7参照]	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤（療法）を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法（ユーゼル・ユーエフティ等） レボホリナート・フルオロウラシル療法（アイソボリン・5-FU等） [1.4、2.5、16.7参照]		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン（アンコチル） [1.4、2.6、16.7参照]		

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトイン中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血

汎血球減少、無顆粒球症（症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）（いずれも頻度不明）、白血球減少（46.7%）、貧血（頻度不明）、血小板減少（15.7%）等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.4%）

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）（頻度不明）があらわれることがある。[1.3、7.2、8.3、9.1.7参照]

11.1.4 脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状（頻度不明）まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 重篤な腸炎（0.5%）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎（0.3%）[注1)]（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈（心室頻拍等を含む）、心不全（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（0.5%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症（意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする）や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞（頻度不明）

外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.1.16 肝硬変（プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向（皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常）、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群[注2)]、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	発疹	そう痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙[注3)]、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK上昇、関節痛、電解質異常（血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下）、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注1）製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7%（11/1669例）、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7%（12/1669例）であった。

注2）前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。

注3）製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のTS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を投与した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

15.1.3 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく（イヌ）、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する（ラット）ことから、高度の胃内pH低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

15.2.2 イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) ティーエスワン（TS-1）を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後経口投与した後の血漿中濃度から求めた、テガフール（FT）、ギメラシル（CDHP）、オテラシルカリウム（Oxo）及び代謝物であるフルオロウラシル（5-FU）、シアヌル酸（CA）の薬物動態パラメータを表に示す[1)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5± 41.5	3.5±1.7	723.9± 272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2± 573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0± 58.2	2.3±1.1	365.7± 248.6	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

(n=12, mean±S.D.)

(2) TS-1を癌患者に25～200mg/body経口投与[注1)]した後のFT、CDHP、Oxo及び5-FUのAUC、C_{max}はほぼ用量に依存して上昇した[2)]。

(3) 癌患者にTS-1のOD錠（水なし又は水ありで服用）とカプセル（水で服用）を空腹時に、各々40mg（20mg×2）で経口投与した場合、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

薬剤・投与法	5-FU	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)
OD錠、水あり（Ⅰ群）	101.8	573.4
OD錠、水なし（Ⅱ群）	116.3	684.8
カプセル（Ⅰ群/Ⅱ群）[a]	106.4/112.1	594.2/642.4

a：Ⅰ群、Ⅱ群ともに水で服用。

16.1.2 反復投与

TS-1を癌患者10名に32～40mg/m^{2}で1日2回28日間連日投与した時の1、7、14、28日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル（Ura）の減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった[1)]。

16.3 分布

各配合成分及び5-FUのヒト血清での蛋白結合率はFT 49～56%、CDHP 32～33%、Oxo 7～10%、5-FU 17～20%であった[3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

FTから5-FUへの代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある[4)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

TS-1を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後単回経口投与した時、尿中には72時間までに投与量に対しCDHP 52.8%、FT 7.8%、Oxo 2.2%、CA 11.4%、5-FU 7.4%が排泄された[1)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例（臨床薬理試験、膵癌、胆道癌）について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注2)]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す[5)]。[2.3、9.2.2参照]

(Ccr推定値)	AUC (0-8hr)	
	＞80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ±1842	11320 ±2717
5-FU	541.2± 174.8	812.4± 244.9
CDHP	977.8± 327.9	1278.0± 306.6
Oxo	155.7± 97.5	458.2± 239.7

（n＝17（Ccr：＞80mL/min），n＝11（Ccr：50-80mL/min），mean± S.D.）

(2) 腎障害モデル（ウサギ）にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示した[6)]。[2.3、9.2.2参照]

16.7 薬物相互作用

TS-1単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤併用7日間反復経口投与（ラット）の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、単独投与に比較して5-FU 4.1倍、FT 8.1倍、FT・Ura 2.8倍、ドキシフルリジン6.9倍及びフルシトシン2.3倍の濃度を示した[7)]。[1.4、2.5、2.6、10.1参照]

注1）本剤の承認最大用量は、75mg/回である。

注2）Cockcroft-Gault式
Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL））
（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内臨床試験（単独投与）

TS-1（FT 80～150mg相当量/日）、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌46.5%（60/129例）、結腸・直腸癌32.6%（42/129例）、頭頸部癌34.1%（29/85例）、非小細胞肺癌（未治療例）18.2%（18/99例）、手術不能又は再発乳癌21.8%（12/55例）、膵癌32.2%（19/59例）、胆道癌（乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例）30.5%（18/59例）であった[8～21)]。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例16例（化学療法は9例、その他は手術あるいは放射線治療）では奏効例は認められなかった。

単独投与による臨床試験（下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く）において、副作用評価可能症例は578例であり、副作用発現率は87.2%（504例）であった。また、前治療（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を有する手術不能又は再発乳癌（前治療有乳癌と略す）、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ96.4%、98.3%及び94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。
（カプセルの効能追加時）

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
副作用発現率（グレード3以上）[b]	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)
白血球減少 (2000/mm^{3}未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 (1000/mm^{3}未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL未満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)
血小板減少 (5×10^4/mm^{3}未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振（グレード3以上）	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心（グレード3以上）	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐（グレード3以上）	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢（グレード3以上）	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
全身倦怠感[c]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

a：前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く
b：グレード分類は、NCI-CTCあるいは日本癌治療学会基準で集計
c：疲労を含む

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌（単独投与）、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の453例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。[7.2参照]

白血球数3000/mm^{3}未満、ヘモグロビン8g/dL未満又は血小板数7.5×10^4/mm^{3}未満の基準に至った中で最も低下した臨床検査異常値において、当該クール開始から最低値に至るまでの期間を検討した結果、それぞれの中央値は27日、25日、24日であった。

一方、そのうち上記基準以上へ回復したことを確認できた症例の最低値から回復までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は7日、5.5日、6日であった。

臨床検査項目	発現例数	最低値までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	回復までの期間：中央値（範囲）
白血球減少	92例	27日（4～43日）	85例	7日（1～93日）
ヘモグロビン減少	29例	25日（5～43日）	24例	5.5日（1～21日）
血小板減少	28例	24日（9～51日）	25例	6日（1～46日）

また、臨床所見において薬剤との関連性を重視し、副作用と判定された下痢、発疹、口内炎で初回投与開始から初発までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は24.5日、21日、28日であった。

一方、各症状の最高グレードから消失までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は9日、14日、13.5日であった。

臨床所見	発現例数	初発までの期間：中央値（範囲）	回復確認例数	消失までの期間：中央値（範囲）
下痢	100例	24.5日（2～189日）	95例	9日（1～62日）
発疹	67例	21日（2～248日）	63例	14日（2～254日）
口内炎	100例	28日（3～262日）	94例	13.5日（2～99日）

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（併用投与）

非小細胞肺癌（未治療例）に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m^{2}を第8日目に投与）における臨床成績を集計した結果、奏効率は47.3%（26/55例）であった[22]。

副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（カプセルの効能追加時）

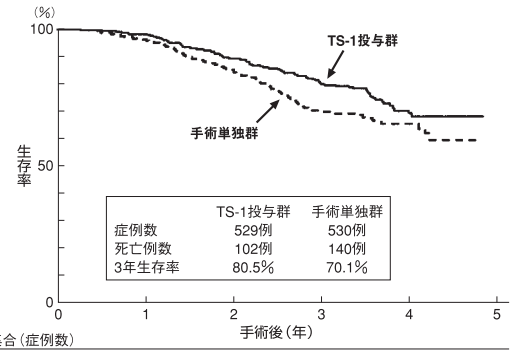
副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌（55例）
副作用発現率（グレード3以上）[a]	100.0%（61.8%）
白血球減少（2000/mm^{3}未満）	52.7%（5.5%）
好中球減少（1000/mm^{3}未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10^4/mm^{3}未満）	60.0%（1.8%）
AST上昇	14.5%
ALT上昇	14.5%
食欲不振（グレード3以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード3以上）	65.5%（10.9%）
嘔吐（グレード3以上）	38.2%（7.3%）
下痢（グレード3以上）	34.5%（7.3%）
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

a：グレード分類は、NCI-CTCで集計

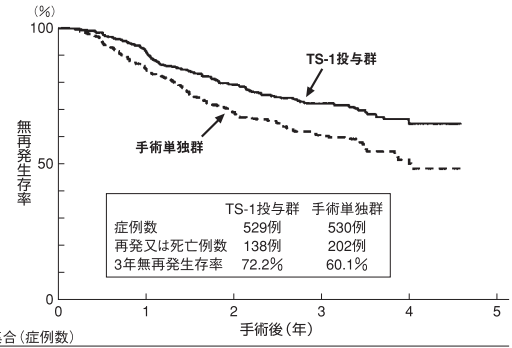
〈胃癌〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（術後補助化学療法）

Stage Ⅱ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1投与（手術後1年間）群（529例）と手術単独群（530例）を比較検討した結果（観察期間の中央値：手術後3.0年）、生存期間のハザード比は0.675（95%信頼区間：0.523-0.871、ログランク検定p=0.0024）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを32%低下させた。手術後3年の生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は0.622（95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定p<0.0001）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して再発リスクを38%低下させた。3年無再発生存率は、手術単独群60.1%、TS-1投与群72.2%であった。なお、割付後の3年生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群59.6%、TS-1投与群72.2%であった[23]。



リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	518	390	207	55
手術単独群	530	508	372	176	53



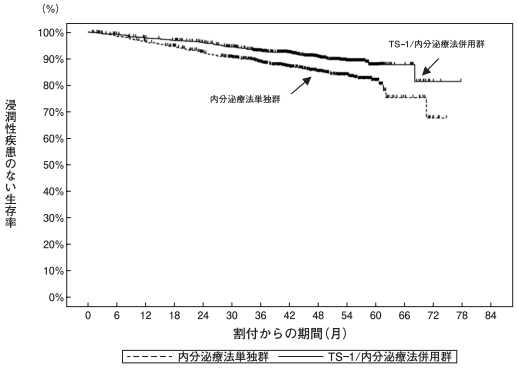
リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

＊17.1.4 国内第Ⅲ相試験（術後薬物療法）

StageⅠ～ⅢBのエストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注1)]の乳癌の術後患者[注2)]を対象に、TS-1と内分泌療法の併用群（979例）と内分泌療法単独群（980例）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。用法・用量はクレアチニンクリアランス及び体表面積に応じて、TS-1（FT60～120mg相当量/日）を1日2回、14日間連日経口投与後7日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤[注3)]を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、TS-1は最長1年間、内分泌療法は最長5年間継続することとされた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.47～0.80、ログランク検定 p=0.0002）であった[24]。（2018年11月1日データカットオフ）[注4)]

TS-1と内分泌療法の併用群の安全性解析対象とされた954例において、有害事象発現率は99.0%（944例）であった。主な有害事象は、白血球減少54.4%、色素沈着50.3%、ALT上昇42.9%、好中球減少42.0%、血中ビリルビン増加40.8%、疲労39.1%、AST上昇8.6%、貧血34.9%、悪心34.5%、下痢32.3%、血小板減少32.2%であった。[5.6参照]



Number at risk

TS-1/内分泌療法併用群	952	937	917	905	878	841	759	629	483	295	86	23	2	0
内分泌療法単独群	967	946	917	890	848	811	724	590	428	276	65	19	3	0

注1）再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。
①腋窩リンパ節転移が陽性の患者（術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者）。

②腋窩リンパ節転移が陰性で下記の1）～3）のいずれかに該当する患者。
1）術前薬物療法歴がない場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）組織学的グレード（HG）3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※、又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
2）術前化学療法歴がある場合：原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。
3）術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）HG3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
※：中央病理判定によるKi-67 labeling index 30%以上、又はKi-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合はOncotype DX の測定が実施され、recurrence score（RS）18以上の場合に適格とされた。

注2）術後放射線療法が行われている場合には、登録の2週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。

注3）以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計5年間投与することとされた。
・閉経前の場合：タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン2年間との併用も可とされた。
・閉経後の場合：アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。

注4）有効性の解析対象の症例数はTS-1と内分泌療法の併用群で952例、内分泌療法単独群で967例であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）別に副作用発現率を集計した結果、Ccr推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量（主に1段階）して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。[9.2.2参照]

Ccr推定値（mL/min）	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率
80≦	79.2%（835/1054）	26.8%（282/1054）	70.7%（224/317）	24.3%（77/317）
50≦ ＜80	80.8%（1087/1345）	32.3%（434/1345）	71.7%（309/431）	26.0%（112/431）
30≦ ＜50	87.4%（319/365）	42.5%（155/365）	79.9%（123/154）	33.8%（52/154）
＜30	90.0%（18/20）	75.0%（15/20）	82.4%（14/17）	47.1%（8/17）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

TS-1はFT、CDHP及びOxoの三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから徐々に変換される5-FUに基づいている。

CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPDを選択的に拮抗阻害することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている[25～29]。

18.2 抗腫瘍効果

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌（ラット）及びSarcoma-180、ルイス肺癌、Colon26（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍（ヌードラットあるいはヌードマウス）に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル及びL5178Yの肝転移モデル（マウス）において延命効果を示し、さらにヒト胃癌及び大腸癌株を同所再建したモデル（ヌードラット）においてもTS-1は腫瘍増殖抑制効果を示した[30～32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 テガフール

一般的名称：テガフール（Tegafur）

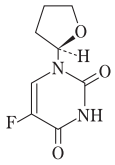
化学名：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil

分子式：$C_8H_9FN_2O_3$

分子量：200.17

性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融　点：166～171℃

19.2 ギメラシル

一般的名称：ギメラシル（Gimeracil）

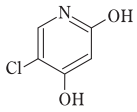
化学名：5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine

分子式：$C_5H_4ClNO_2$

分子量：145.54

性　状：白色の結晶性の粉末である。水酸化ナトリウム試液又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



融　点：約262℃（分解）

19.3 オテラシルカリウム

一般的名称：オテラシルカリウム（Oteracil Potassium）

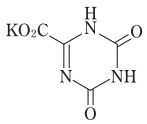
化学名：Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate

分子式：$C_4H_2KN_3O_4$

分子量：195.17

性　状：白色の結晶性の粉末である。pH8.0リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール（99.5）又はメタノールにほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：300℃以上

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

〈ティーエスワン配合OD錠T20〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、140錠（14錠×2×5）

〈ティーエスワン配合OD錠T25〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、140錠（14錠×2×5）

＊23．主要文献

1) Hirata, K. et al. : Clin. Cancer Res. 1999 ; 5 (8) : 2000-2005
2) 田口鐵男　他 : 癌と化学療法. 1997 ; 24 (15) : 2253-2264
3) 増田啓年　他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (4) : 301-321
4) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (11) : 4409-4415
5) 池田和正 : S-1の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較, 社内資料, 研究報告書No.253
6) 池田和正　他 : 腎障害モデルにおけるS-1動態変化の検討, 社内資料, 研究報告書No.138
7) 吉末訓弘　他 : 新規抗悪性腫瘍薬S-1のソリブジンあるいはその他の5-FU系薬剤との相互作用に関する検討, 社内資料, 研究報告書No.135
8) Sugimachi, K. et al. : Oncology. 1999 ; 57 (3) : 202-210
9) Sakata, Y. et al. : Eur. J. Cancer. 1998 ; 34 (11) : 1715-1720
10) Koizumi, W. et al. : Oncology. 2000 ; 58 (3) : 191-197
11) Ohtsu, A. et al. : Br. J. Cancer. 2000 ; 83 (2) : 141-145
12) Shirao, K. et al. : Cancer. 2004 ; 100 (11) : 2355-2361
13) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 1998 ; 25 (8) : 1151-1158
14) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 2001 ; 28 (10) : 1381-1390
15) Furuse, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol. 2001 ; 6 (5) : 236-241
16) Kawahara, M. et al. : Br. J. Cancer. 2001 ; 85 (7) : 939-943
17) 転移性乳癌患者を対象としたTaxane系抗悪性腫瘍剤無効例に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験, 社内資料, 研究報告書No.235
18) Ueno, H. et al. : Oncology. 2005 ; 68 (2-3) : 171-178
19) Okusaka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 61 (4) : 615-621
20) Ueno, H. et al. : Br. J. Cancer. 2004 ; 91 (10) : 1769-1774
21) Furuse, J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 62 (5) : 849-855
22) Ichinose, Y. et al. : Clin. Cancer Res. 2004 ; 10 (23) : 7860-7864
23) Sakuramoto, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2007 ; 357 (18) : 1810-1820
24) Toi, M. et al. : Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84
25) Shirasaka, T. et al. : Anti-Cancer Drugs. 1996 ; 7 (5) : 548-557
26) Tatsumi, K. et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1987 ; 78 (7) : 748-755
27) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 (17) : 4004-4009
28) Spears, C.P. et al. : Cancer Res. 1984 ; 44 (9) : 4144-4150
29) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res. 1975 ; 35 (11) : 3014-3020
30) Takechi, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1997 ; 39 (3) : 205-211
31) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 (11) : 2602-2606
32) Fukushima, M. et al. : Int. J. Oncol. 1998 ; 13 : 693-698

24．文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
TEL　0120-20-4527

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

目次

1.　添付文書（案）.....2
2.　添付文書（案）の設定根拠.....10
2.1　効能・効果の設定根拠.....10
2.1.1　申請する効能又は効果（案）.....10
2.1.2　設定根拠.....10
2.2　用法・用量の設定根拠.....12
2.2.1　設定根拠.....12
2.3　使用上の注意の設定根拠.....13

1.　添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

20xx年 yy月改訂(第 x版、効能変更)
2023年3月改訂 (第8版、効能変更)
~~2022年 11月改訂(第 7版、効能変更)~~

貯法：2～8℃で保存
有効期間： 48箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2]
トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年 5 月

注1)HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2)
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 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_2)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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 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。[9.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)[注2] 107mg	精製白糖 482mg、L-ヒスチジン 4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1) 1バイアルあたりの配合量は過量充塡量を含む。
注2) 本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3]	浸透圧比[注3] (生理食塩液対比)
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3) 本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 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

5. 効能又は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〉

5.1 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。

5.2 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〉

5.3 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、「17.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。［17.1.3参照］

5.4 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。

5.5 HER2低発現の定義について、「17.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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.3 参照］

〈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〉

5.6 「17.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。［17.1.4 参照］

5.7 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。

5.8 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。

5.9 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈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〉

5.10 「17.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。［17.1.5 参照］

5.11 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。

5.12 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。

5.13 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。

®登録商標

6. 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5.4mg/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6.4mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。［1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照］

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、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
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/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.5.0に準じる。

8.重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(10.1%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(58.0%)

好中球数減少(38.5%)、貧血(30.9%)、白血球数減少(26.0%)、血小板数減少(24.0%)、リンパ球数減少(10.1%)、発熱性好中球減少症(1.2%)等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.5%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症(35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
消化器	悪心(70.3%)、嘔吐(35.3%)	下痢、便秘、口内炎~~、腹痛~~	腹痛、味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			心電図QT延長、駆出率減少、心不全
その他	疲労(46.9%)、食欲減退(30.8%)	体重減少	筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、末梢性浮腫、ドライアイ、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを

得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験（ラット及びカニクイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性（ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少）が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。［9.4.2 参照］

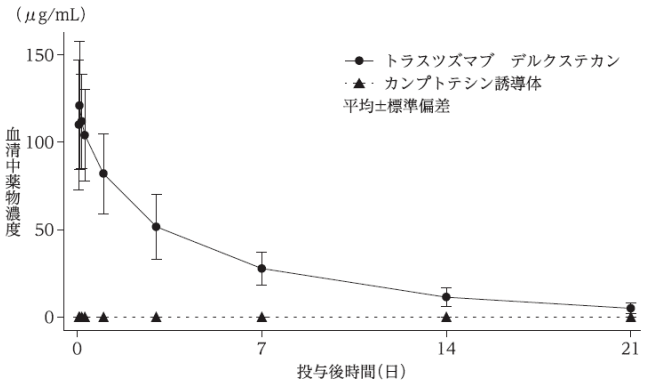
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例（日本人を含む）に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ　デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	—	—

平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（最小値～最大値）
a)N=43
－：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例（日本人を含む）に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ　デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	—	—

平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（最小値～最大値）
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注（3回投与）したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例（日本人を含む）に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注（3回投与）したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6]（*in vitro*）。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7]（*in vitro*）。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8]（*in vitro*）。［9.3.1 参照］

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例（日本人を含む）に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール（CYP3A阻害剤）200mg（1日1回）又は②リトナビル（CYP3A及びOATP1B阻害剤）200mg（1日2回）と併用投与したときのトラスツズマブ　デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%信頼区間］は、それぞれ①1.03［0.96, 1.09］及び1.11［1.07, 1.15］、②1.05［0.98,1.13］及び1.19［1.14, 1.25］であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04［0.92, 1.18］及び1.18［1.11, 1.25］、②0.99［0.85, 1.14］及び1.22［1.08, 1.37］であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11),12]（*in vitro*）。

注）化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及

び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1［56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例（23.3%)に認められた。

注1)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。

注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

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[注3)]HER2陽性[注4)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例（日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は本剤群で推定不能［18.5～推定不能］ヵ月、対照薬群で6.8［5.6～8.2］ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.28［0.22～0.37］、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準［両側］=0.000204）。

本剤群257例（日本人36例を含む）において、副作用が252例（98.1%）に認められた。主な副作用は、悪心187例(72.8%)、疲労115例（44.7%）、嘔吐113例（44.0%）、好中球数減少110例（42.8%）、脱毛症93例（36.2%）、貧血78例（30.4%）、白血球数減少77例（30.0%）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は36例中8例(22.2%）に認められた。

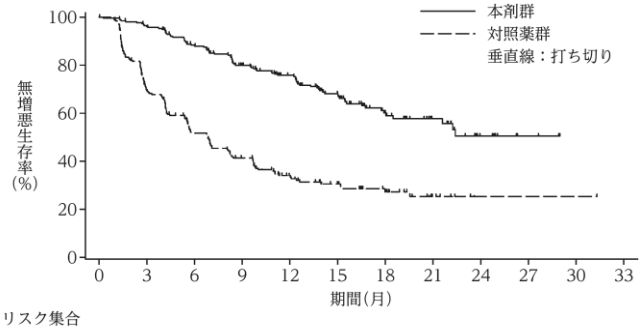
注3）次のいずれかの患者を対象とした。

・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ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注4）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。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

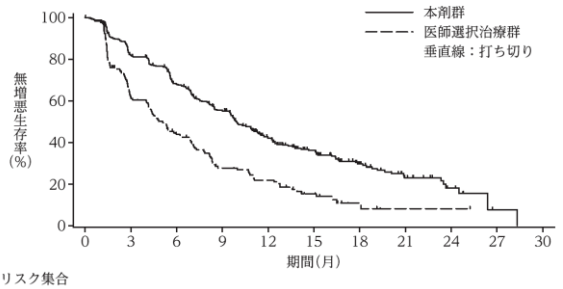
化学療法歴のある[注5)] HER2低発現[注6)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル［アルブミン懸濁型］）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[15)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例（日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例）のうち、ホルモン受容体陽性集団494例（本剤群331例、医師選択治療群163例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は本剤群で10.1［9.5～11.5］ヵ月、医師選択治療群で5.4［4.4～7.1］ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.51［0.40～0.64］、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準［両側］=0.05）。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団（ホルモン受容体陰性63例を含む）での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値［95%信頼区間］：本剤群9.9［9.0～11.3］ヵ月、医師選択治療群5.1［4.2～6.8］ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.50［0.40～0.63］、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準［両側］=0.05）。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（ホルモン受容体陽性集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.48～0.86］、層別ログランク検定：$P=0.0028$、有意水準［両側］=0.00748、全体集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.49～0.84］、層別ログランク検定：$P=0.0010$、有意水準［両側］=0.00748）。

本剤群371例（日本人56例を含む）において、副作用が357例（96.2%）に認められた。主な副作用は、悪心271例（73.0%）、疲労177例（47.7%）、脱毛症140例（37.7%）、嘔吐126例（34.0%）、貧血123例（33.2%）、好中球数減少123例（33.2%）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は56例中15例（26.8%）に認められた。［5.3、5.5参照］

注5）手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

注6）IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

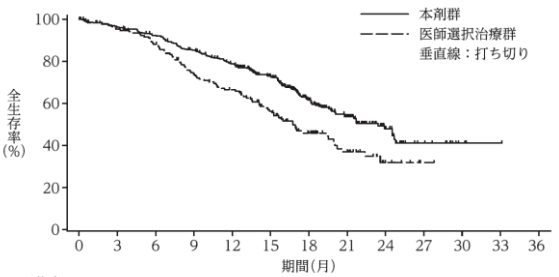
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈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〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[16)]。被験者151例（日本人52例を含む）に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注7)]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤

5.4mg/kgが投与された52例（日本人23例を含む）[注8]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は53.8［39.5～67.8］%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例（日本人37例を含む）において、副作用が93例（92.1%）に認められた。主な副作用は、悪心60例（59.4%）、好中球数減少34例（33.7%）、貧血29例（28.7%）、食欲減退29例（28.7%）、疲労26例（25.7%）、便秘25例（24.8%）、白血球数減少24例（23.8%）、嘔吐23例（22.8%）等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は37例中1例（2.7%）に認められた。［5.6参照］

注7）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おいて承認された用法及び用量は5.4mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

注8）本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈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〉

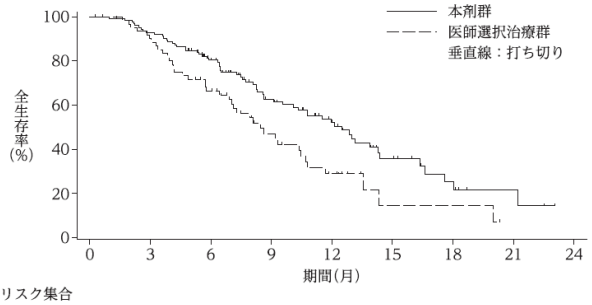
17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注9]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4),17)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9～60.5]%、医師選択治療群で14.3[6.4～26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した(*P*＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.59[0.39～0.88]、層別ログランク検定：*P*=0.0097、有意水準[両側]=0.0202)。

本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が122例(97.6%)に認められた。主な副作用は、好中球数減少78例(62.4%)、悪心72例(57.6%)、食欲減退66例(52.8%)、貧血51例(40.8%)、血小板数減少48例(38.4%)、白血球数減少47例(37.6%)、倦怠感43例(34.4%)、下痢31例（24.8%)、脱毛症28例(22.4%)、リンパ球数減少27例（21.6%)、嘔吐26例(20.8%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は99例中11例（11.1%)に認められた。［5.10参照］

注9）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。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体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を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、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、遊離したカンプトテシン誘導体が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と考えられている[18)]。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[19)]。また、トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異（点突然変異又はエクソン20挿入変異）を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[20) 21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan (Genetical Recombination))

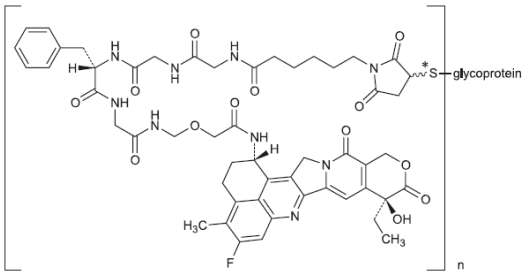
分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈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〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使

用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

100mg　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験)(2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1)
15) 社内資料：国際共同第III相試験 (DS8201-A-U303試験) (2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U206試験)(YYYY年MM月DD日承認、CTD2.7.6.1)
17) Shitara K, et al. : N Engl J Med. 2020 ; 382(25) : 2419-2430
18) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
19) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
20) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
21) 社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(YYYY年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2.　添付文書（案）の設定根拠

本申請に係る効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意は、エンハーツ点滴静注用 100 mg の最新の添付文書（2023 年 3 月作成第 8 版［申請時は 2022 年 11 月作成第 7 版］）を基本として、国内外の臨床試験成績等に基づき設定した。

2.1　効能・効果の設定根拠

2.1.1　申請する効能又は効果（案）

最新の添付文書（第 8 版）からの変更箇所を下線で示す。

○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

2.1.2　設定根拠

がん化学療法後に増悪したヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者に対して、現在国内で HER2 遺伝子変異を標的とした有効な標的治療は承認されておらず、標準的治療による治療効果も限定的であることから、高い臨床的有用性を示す治療法に対するアンメットニーズが存在している。

本申請で追加する効能又は効果（案）は、主に化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の転移性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U206、以下 U206 試験）の中間解析結果、HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U204 試験、以下 U204 試験）のコホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の患者を対象に本剤 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したコホート）の成績に基づき設定した。さらに、進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）に登録された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の成績を評価し、U206 試験及び U204 試験の成績を補完した。

U206 試験では、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象に、本剤（5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週間間隔投与）の有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: blinded ICR）評価に基づく確定奏効率とした。中間解析の結果、Pre-specified Early Cohort（中間解析のデータカットオフ日の 4.5 ヵ月［137 日］以前に無作為化された被験者のみを含む）の本剤 5.4 mg/kg 群で、blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（39.5～67.8）%であった。この結果は、転移性 NSCLC 患者に対する二次治療以降の既存治療の成績（REVEL 試験［白金製剤を含む化学療法歴があるステージ IV の NSCLC 患者対象］でのラムシルマブ及びドセタキセル併用療法の奏効率［95% CI］: 22.9［19.7～26.4］%）を大きく上回り、

臨床的に意義のある高い抗腫瘍効果が認められた。中間解析のデータカットオフ時点で多くの被験者（67.9%［19/28］）はイベント発現がなく継続中の被験者であり、試験期間も限られていたため（中央値［範囲］: 5.6［1.1～11.7］ヵ月）、奏効期間の中央値は推定できなかった（95% CI: 4.2 ヵ月～推定不能）。

U204 試験では、HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC 患者を対象に、本剤（5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週間間隔投与）の有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は固形癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）version 1.1 に基づく独立効果判定機関（independent central review: ICR）の評価による確定奏効率とした。本申請の評価対象の被験者を登録したコホート 2（本剤 6.4 mg/kg の 3 週間間隔投与）では、臨床的に意義のある高い奏効率（54.9%）が示された。奏効期間の中央値は 10.6 ヵ月であり、臨床的に意義のある効果が長期に認められたことから、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する本剤のベネフィットが支持された。

U206 試験、U204 試験、又は J101 試験で、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の NSCLC 患者を含む患者集団での部分集団解析の結果、本剤 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められなかった。また、HER2 遺伝子変異の種類について、本剤はその作用機序から HER2 遺伝子変異の種類によらず薬効を発揮すると考えられること、臨床試験で本剤の有効性に変異の種類による明らかな差異は認められていないことから、本剤は HER2 遺伝子変異の種類によらず有効性を期待できると考える。

また、HER2 遺伝子変異陽性の日本人集団では、U206 試験の 5.4 mg/kg 群、6.4 mg/kg 併合群（U204 試験、U206 試験、J101 試験の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者集団）のいずれの群においても確定奏効率及び奏効期間は、全体集団と類似していた。

本剤 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の有効性の成績より、本剤は化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者集団に対して高い臨床的有用性を示した。用量による臨床的に意義のある違いは認められず、いずれの用量でも HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に対して高いアンメットニーズを満たすものと考える。

化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に対して本剤 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際の安全性プロファイルは、既承認の乳癌及び胃癌で認められている本剤の安全性プロファイルと類似していた。NSCLC 患者で得られた利用可能な安全性データに基づき評価した結果、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者で本剤 5.4 mg/kg は 6.4 mg/kg よりも良好な安全性プロファイルが示された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対して本剤 5.4 mg/kg を投与した群で比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）の多くは、血球系又は消化器系の有害事象であった。有害事象の多くは、本剤の減量、投与中断、又は支持療法等を実施することで臨床的に管理可能であった。治験薬と関連のある間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）と判定された事象（以下、「ILD」）は、被験者の 5.9%（6/101）に認められた。ILD 独立判定委員

会の判定に基づく重症度別では、多くが Grade 1 又は Grade 2 の事象と判定され、Grade 4 又は Grade 5 と判定された「ILD」は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.9%（9/101）であり、主に「ILD」によるものであった。日本人集団では非日本人集団と比較して重篤な有害事象の発現割合が低く、血球系及び消化器系の有害事象の発現割合が高いことを除き、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルに明確な違いは認められず、日本人集団での新たなリスクは特定されなかった。

化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に本剤 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときに想定されるリスクは、現行の添付文書と同様に注意喚起（定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等）を設定した上で管理可能であった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者で新たに本剤の重要なリスクとして追加すべき事項等は認められなかった。

以上を踏まえ、本申請で追加する効能又は効果（案）は「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」とした。なお、審査の過程で効能・効果の記載を「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」とした。

2.2　用法・用量の設定根拠

効能又は効果の表記箇所（下線部）を除き、用法及び用量に変更はない。

〈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。

2.2.1　設定根拠

化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に対する本剤の用法及び用量は、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の有効性及び安全性の成績、並びに薬物動態解析及び曝露-反応解析の結果に基づき設定した。

U206 試験及び U204 試験で確認された、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に対する本剤の有効性及び安全性の結果を 2.1.2 に記載した。本剤 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg は、有効性の観点からはいずれの用量でも臨床的に意義のある奏効率が認められ、高い奏効率が持続することが示された。また、安全性の観点からは本剤 5.4 mg/kg は

6.4 mg/kg より良好な安全性プロファイルが示された。

薬物動態及び母集団薬物動態解析での T-DXd[i]及び DXd[ii]の曝露は癌種間（乳癌及び NSCLC）で同程度であり、これまで同様、共変量に基づく用量調整は不要と考えられた。

曝露-反応解析からも、各試験で得られた有効性の成績と同様に、本剤 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与の臨床的に意義のある有効性が支持された。奏効率（95% CI）は、本剤 5.4 mg/kg（53［46～60］%）と本剤 6.4 mg/kg（55［48～61］%）の間で臨床的に意義のある差はないと推定された。また、安全性の成績と同様に、本剤 5.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは本剤 6.4 mg/kg 投与と比較して数値的に改善することが推定された。

このように、曝露-反応解析及び NSCLC 患者での成績から、本申請の対象患者では本剤 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの用量でもベネフィットとリスクのプロファイルは良好であり、本剤 5.4 mg/kg 投与は 6.4 mg/kg 投与と比較してより良好な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

以上より、「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」に対する本剤の用法及び用量（案）は、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の用法及び用量と同一とした。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す（添付文書第 8 版からの変更箇所を下線で示す）。

[i] HER2 を標的とした抗体薬物複合体（1 抗体あたりの薬物抗体比: 約 8）、トラスツズマブデルクステカン（遺伝子組換え）
[ii] T-DXd から遊離した、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（ペイロード）

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（1/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 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。 1.2 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_2）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。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 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。［9.1.1 参照］	変更箇所なし
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	変更箇所なし
5. 効能又は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〉 5.1 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。 5.2 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〉 5.3 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、「17.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。［17.1.3 参照］ 5.4 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。 5.5 HER2 低発現の定義について、「17.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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html ［17.1.3 参照］ 〈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〉 5.6 「17.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。［17.1.4 参照］ 5.7 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。 5.8 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。 5.9 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	〈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〉に対する効能又は効果に関連する注意を追加した。 5.6 本剤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ため、設定した。 5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないため、設定した。 5.8 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないため、設定した。 5.9 本剤の期待される効果を得るためには、検査を適切に実施し、対象患者が *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性であることを確認することが重要であると考え設定した。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を設定した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（2/7）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

〈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〉

5.10「17.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。［17.1.5 参照］

5.11 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。

5.12 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。

5.13 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。

</td><td>5.10〜5.13
番号の変更のみであり、記載内容には変更箇所なし。</td></tr>
<tr><td>

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。［1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照］

減量・中止する場合の投与量

<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>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</th><th>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</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>5.4 mg/kg</td><td>6.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>一次減量</td><td>4.4 mg/kg</td><td>5.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>二次減量</td><td>3.2 mg/kg</td><td>4.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>中止</td><td>3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td><td>4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td></tr>
</table>

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

<table>
<tr><th>副作用</th><th colspan="2">程度[注)]</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td colspan="2">Grade 1 の場合</td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Grade 2〜4 の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>左室駆出率（LVEF）低下</td><td rowspan="2">40%≦LVEF≦45%</td><td>ベースラインからの絶対値の低下＜10%</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ベースラインからの絶対値の低下≧ 10%かつ≦ 20%</td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>症候性うっ血性心不全</td><td colspan="2"></td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

</td><td>7.1 変更箇所なし

7.2 〈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〉に対する効能又は効果に関連する注意を追加した。</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（3/7）

使用上の注意（案）

副作用	程度[注)]	処置
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。

設定根拠

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(4/7)

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6 等）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。なお、胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。［7.2、9.1.2、9.1.3 参照］ 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2 参照］ 8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。	変更箇所なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者** 間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照］ **9.1.2 左室駆出率（LVEF）が低下している患者** LVEF 低下を悪化させるおそれがある。［7.2、8.2 参照］ **9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者** 心不全等の心障害があらわれるおそれがある。［7.2、8.2 参照］ • アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者 • 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者 • うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者 • 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者 • 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者	変更箇所なし

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（5/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
9.3 **肝機能障害患者** 9.3.1 **重度の肝機能障害患者** 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。［16.4、16.5 参照］ 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 9.4 **生殖能を有する者** 9.4.1 **妊娠可能な女性** 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ 9.4.2 **パートナーが妊娠する可能性のある男性** 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.2 参照］ 9.5 **妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。［9.4.1 参照］ 9.6 **授乳婦** 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。 9.7 **小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	
11. **副作用** 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 **重大な副作用** 11.1.1 **間質性肺疾患**（10.1%） 重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照］ 11.1.2 **骨髄抑制**（58.0%） 好中球数減少（38.5%）、貧血（30.9%）、白血球数減少（26.0%）、血小板数減少（24.0%）、リンパ球数減少（10.1%）、発熱性好中球減少症（1.2%）等があらわれることがある。［7.2、8.3 参照］ 11.1.3 Infusion reaction（1.5%） 重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2 参照］	11.1 DS8201-A-U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者、DS8201-A-J202 試験で本剤 6.4 mg/kg が投与された HER2 陽性胃癌患者、DS8201-A-U302 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者、DS8201-A-U303 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 低発現乳癌患者、及び DS-8201-A-U206 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された活性型 *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者（中間解析結果）の併合成績に基づき、現行の発現割合の記載を改訂した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（6/7）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 **その他の副作用**

	30%以上	10～30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症（35.2%）		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
消化器	悪心（70.3%）、嘔吐（35.3%）	下痢、便秘、口内炎	腹痛、味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			心電図QT延長、駆出率減少、心不全
その他	疲労（46.9%）、食欲減退（30.8%）	体重減少	筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、末梢性浮腫、ドライアイ、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

</td><td>11.2 同上。</td></tr>
<tr><td>

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤調製時の注意**

14.1.1 日本薬局方注射用水 5 mL を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）20 mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100 mL に希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃ で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 0.2 μm のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

</td><td>変更箇所なし</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）（7/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
15. **その他の注意** 15.1 **臨床使用に基づく情報** 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 15.2 **非臨床試験に基づく情報** 15.2.1 本剤の動物試験（ラット及びカニクイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約 3 倍及び 6 倍の曝露に相当する用量で精巣毒性（ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少）が認められた [1)]。なお、ラットでは臨床曝露量の約 16 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている [1)]。 15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた [2)]。［9.4.2 参照］	変更箇所なし

本剤の一般的名称（JAN）は、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（Trastuzumab Deruxtecan［Genetical Recombination］）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 31 年 3 月 7 日付 薬生薬審発 0307 第 2 号）によって通知された。

国際一般名（INN）は、r-INN List 78（Vol. 31, No. 3, p562, 2017）に trastuzumab deruxtecan として掲載された。

JAN:　日本名　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
英　名　Trastuzumab Deruxtecan（Genetical Recombination）

INN:　trastuzumab deruxtecan

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について．薬生薬審発 0307 第 2 号（平成 31 年 3 月 7 日）
2. Recommended INN: List 78, WHO Drug Information, 2017;31(3):562.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

トラスツズマブ　デルクステカン　　エンハーツ点滴静注用 100 mg

（現行）（令和 5 年 3 月 27 日医薬品製造販売承認事項一部変更承認時点）

化学名・別名	トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個の Cys 残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している。 抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。 別名：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）とその製剤
構造式	別紙のとおり
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 ○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 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
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、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌＞ 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。
劇薬等の指定	劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え） 製剤：エンハーツ点滴静注用 100 mg （1 バイアル中、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg 含有）

毒性

急性毒性：
急性毒性については反復投与毒性試験で評価できるため、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠して、DS-8201a の単回投与毒性試験は実施していない。

亜急性毒性、慢性毒性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	主な所見
ラット	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	20, 60, 197	消化管、リンパ／造血器、腎臓、精巣、皮膚、及び切歯に対する毒性がみられた。いずれも瀕死あるいは死亡に至る重篤な変化でないことから、ラットの STD_{10}[a] は雄ともに 197mg/kg より大きいと判断された。
サル	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	10, 30, 78.8	骨髄、腎臓、小腸及び大腸、精巣、皮膚、及び肺に対する毒性がみられた。78.8 mg/kg 雌 1 例が重度の状態悪化により瀕死状態となったこと及び肺毒性が生存例の雌雄にめられたことから、HNSTD[b] は雌雄とも 30 mg/kg と判断された。
サル	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	10, 30	いずれの投与量でも死亡及び瀕死例は認められなかった。骨髄、消化管、皮膚に対す毒性がみられた。30 mg/kg まで重篤な毒はみられなかったことから、HNSTD[b] は雌ともに 30 mg/kg と判断された。
サル	3 ヵ月間（1 回／3 週）	静脈内	3, 10, 30	いずれの投与量でも死亡及び瀕死例は認められなかった。骨髄、腎臓、消化管、精巣皮膚、及び肺に対する毒性がみられた。30 mg/kg まで重篤な毒性はみられなかったことから、HNSTD[b] は雌雄ともに 30 mg/kg 判断された。

a: STD_{10}, severely toxic dose in 10% of the animals（10%の動物に重篤な毒性が発現する用量）
b: HNSTD, highest non-severely toxic dose（重篤な毒性が発現しない最大用量）

副作用

＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌＞
○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U201 試験）
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 98.9%（182/184 例）
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（140 例）、脱毛症（85 例）、疲労（81 例）、嘔吐（78 例）、食欲減退（52 例）、下痢（40 例）
○国際共同第 III 相試験（DS8201-A-U302 試験）
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 98.1%（252/257 例）
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（187 例）、嘔吐（113 例）、脱毛症（93 例）、貧血（77 例）、好中球数減少（75 例）、食欲減退（67 例）
＜化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌＞
○国際共同第 III 相試験（DS8201-A-U303 試験）
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 96.2%（357/371 例）
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（271 例）、脱毛症（140 例）、嘔吐（126 例）、貧血（120 例）、食欲減退（106 例）、疲労（96 例）
＜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＞
○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-J202 試験）
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 97.6%（122/125 例）
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 好中球数減少（78 例）、悪心（72 例）、食欲減退（66 例）、貧血（51 例）、血小板数減少（48 例）、白血球数減少（47 例）

会社

製造販売元：第一三共株式会社　　原体：製造、製剤：製造

別紙

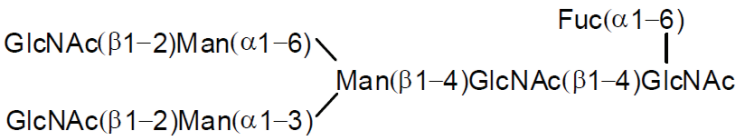
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

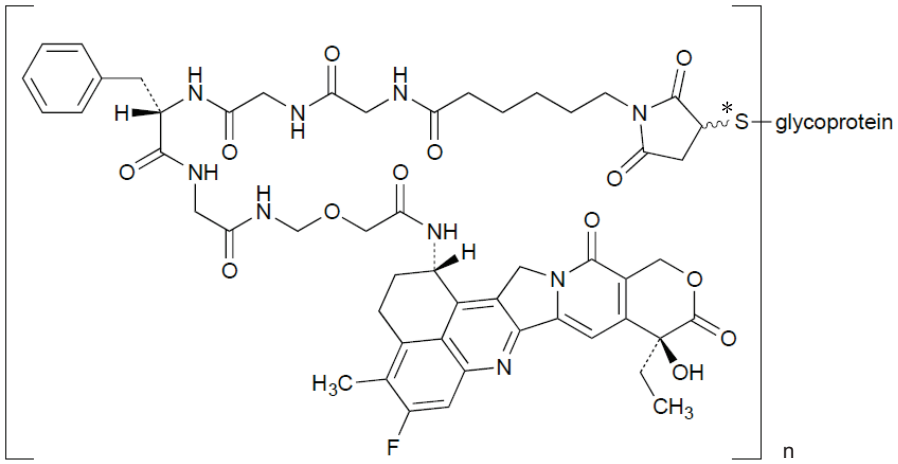
H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；L鎖C214，H鎖C223，H鎖C229，H鎖C232：薬物結合可能部位；H鎖N300：糖鎖結合；H鎖K450：部分的プロセシング
L 鎖 C214 – H 鎖 C223，H 鎖 C229 – H 鎖 C229，H 鎖 C232 – H 鎖 C232：ジスルフィド結合（薬物が結合していないとき）

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n=約 8

*抗体部分の Cys 残基の硫黄原子

（変更: 追加を下線で示す）

化学名・別名	
構造式	
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 ○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	＜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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	（略） ＜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＞ ○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U206 試験［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 92.1%（93/101 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（60 例）、好中球数減少（34 例）、食欲減退及び貧血（各 29 例）、疲労（26 例）、便秘（25 例）
会社	

第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	In vitro evaluation of internalization activity of DS-8201a in non-small cell lung ancer cells expressing HER2 mutants	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.2.1.1-2	Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. Cancer Discov. 2020;10(5):674-87.				参考
4.2.1.1-3	Antitumor Effect of DS-8201a in Mouse Xenograft Models of HER2-mutated NSCLC Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-4	Evaluation of HER2 Protein Expression in Mouse Xenograft Models of HER2-mutated NSCLC Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	In vitro Pharmacological Actions of MAAA-1181d on Receptors, Channels, Transporters and Enzymes (Total 86 Items)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価

第4部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
4.3 参考文献	
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献	
4.3.1-1	Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. Cancer Discov. 2020;10(5):674-87.
4.3.1-2	Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res. 2018;24(20):5112-22.
4.3.1-3	Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 2013;3(2):224-37.
4.3.1-4	Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. 2006;10(1):25-38.
4.3.1-5	Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.
4.3.1-6	Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations. Cancer Cell. 2018;34(5):792-806.
4.3.1-7	Suzawa K, Toyooka S, Sakaguchi M, et al. Antitumor effect of afatinib, as a human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapy, in lung cancers harboring HER2 oncogene alterations. Cancer Sci. 2016;107(1):45-52.
4.3.1-8	Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. Cancer Discov. 2015;5(8):832-41.
4.3.1-9	Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.
4.3.1-10	Perera SA, Li D, Shimamura T, et al. HER2^{YVMA} drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(2):474-9.
4.3.1-11	Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018;554(7691):189-94.
4.3.1-12	Scaltriti M, Verma C, Guzman M. et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene. 2009;28(6):803-14.

第4部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献	
4.3.2-1	Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2365-70.
4.3.2-2	Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(6):1542-5.
4.3.2-3	Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4441-7.
4.3.2-4	De Jager R, Cheverton P, Tamanoi K, et al. DX-8951f: summary of phase I clinical trials. Ann N Y Acad Sci. 2000;922:260-73.
4.3.2-5	Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. Cancer Res. 2005;65(5):1642-6.
4.3.2-6	社団法人 日本病理学会, 胃癌におけるHER2 病理組織標本作製および病理診断のガイドライン（平成27年4月13日改訂）.

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2	試験報告書
4.2.1	薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外	評価／参考の別	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	Population PK Report (DS8201-PMx021)	Report date: 20[redacted]	[redacted]	国外	評価	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-Mutated Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-LUNG02]	2021/3～ 2022/3 （中間解析データカットオフ）	[redacted]、他	国外	評価	有
5.3.5.1-2	DS8201-A-U206 Addendum TLFs（Japanese）	－	－	－	－	－
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung01]	2018/5～ 2021/5 （主解析データカットオフ）	[redacted]、他	国外	評価	有
5.3.5.2-2	DS8201-A-U204 Addendum TLFs（Japanese）	－	－	－	－	－
5.3.5.2-3	DS8201-A-U204 TLFs (Updated DCO)	2018/5～ 2021/12 （更新情報データカットオフ）	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	Exposure - Response Analysis Report (DS8201-PMx022) - Safety and Efficacy	Report date: 20[redacted]	[redacted]	国外	評価	有
5.3.5.3-2	免疫原性に関する併合解析（集計結果）	Report date: 20[redacted]	[redacted]	－	－	－
5.3.5.3-3	ISE (Integrated Efficacy Analysis)	Report date: 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.3-4	ISE Addendum TFLs（Japanese）	Report date: 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.3-5	ISS (Integrated Safety Analysis)	Report date: 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.3-6	ISS Addendum TLFs （Japanese）	Report date: 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外	評価／参考の別	電子データの提出
5.3.5.3-7	ADR Report	Report date: 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.3-8	添付文書の副作用集計	Report date: 20[redacted]	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.5.3-9	IPK (Integrated Pharmacokinetic Analysis)	Report date: 20[redacted] 20[redacted]	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	DS8201-A-J101 TLFs (Updated DCO)	Report date: 20[redacted] 20[redacted]	Daiichi Sankyo, Inc.	－	－	－
5.3.5.4-2	LC-SCRUM-Japan Report_Ver1.0	Report date: 20[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考	無
5.3.5.4-3	LC-SCRUM-Japan Report_Ver2.0	Report date: 20[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考	無
5.3.5.4-4	DS8201-A-U206 HER2遺伝子の各点変異別の臨床試験成績（奏効率）	－	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.5.4-5	T-DXd投与による間質性肺疾患の臨床的特徴	－	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	Periodic benefit risk evaluation report / periodic safety update report	Period: 2021/12 /20～2022/6/19	Daiichi Sankyo Europe GmbH	－	－	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4 参考文献	
5.4-1	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-14.
5.4-2	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
5.4-3	Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 2013;3(2):224-37.
5.4-4	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products -developing and validating assays for anti-drug antibody detection (2019 January).
5.4-5	Committee for Medicine Products for Human Use (CHMP). Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (2017 May).
5.4-6	Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62.
5.4-7	Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1505-17.
5.4-8	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.
5.4-9	Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.
5.4-10	Hanker AB, Brewer MR, Sheehan JH, et al. An acquired HER2T798I gatekeeper mutation induces resistance to neratinib in a patient with HER2 mutant-driven breast cancer. Cancer Discov. 2017;7(6):575-85.
5.4-11	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.
5.4-12	Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2019;381(21):2020-31.
5.4-13	Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10027):1540-50.
5.4-14	Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-15	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149-58.
5.4-16	Lai WCV, Feldman DL, Buonocore DJ, et al. PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with HER2-mutant lung cancers. J Clin Oncol [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 02];36(15 Suppl): 9060. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9060
5.4-17	Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. Cancer Discov. 2020;10(5):674-87.
5.4-18	Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. J Clin Oncol. 2018;36(24):2532-7.
5.4-19	Mazières J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol. 2016;27(2):281-6.
5.4-20	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-8.
5.4-21	Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013;31(16):1997-2003.
5.4-22	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10183):1819-30.
5.4-23	Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/m^2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;48(5):356-60.
5.4-24	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2022. NCCN.org. Accessed 2022 Sep 25.
5.4-25	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2020. (27 May 2020).
5.4-26	Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). Ann Oncol. 2017;28(11):2698-706.
5.4-27	Ou SHI, Schrock AB, Bocharov EV, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. J Thorac Oncol. 2017;12(3):446-57.
5.4-28	Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations. Cancer Cell. 2018;34(5):792-806.
5.4-29	Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-30	Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.
5.4-31	Perera SA, Li D, Shimamura T, et al. HER2^{YVMA} drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(2):474-9.
5.4-32	Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond, LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(16):3238-47.
5.4-33	Peters S, Stahel R, Bubendorf L, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety and biomarkers. Clin Cancer Res. 2019;25(1):64-72.
5.4-34	Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, et al. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. Lung Cancer. 2013;82(2):179-89.
5.4-35	Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 2017;123(21):4099-105.
5.4-36	Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
5.4-37	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.
5.4-38	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
5.4-39	Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene. 2009;28(6):803-14.
5.4-40	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-103.
5.4-41	Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-301.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-42	Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431(7008):525-6.
5.4-43	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
5.4-44	The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.
5.4-45	Tomizawa K, Suda K, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. Lung Cancer. 2011;74(1):139-44.
5.4-46	Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y, et al. OA07.03 Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM-Japan. J Thorac Oncol. 2019;14(10 suppl): S224.
5.4-47	Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. 2006;10(1):25-38.
5.4-48	West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):924-37.
5.4-49	Zhao S, Fang W, Pan H, et al. Conformational landscapes of HER2 exon 20 insertions explain their sensitivity to kinase inhibitors in lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2020;15(6):962-72.
5.4-50	「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬生薬審発 0331 第1号（令和3年3月31日）[Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210401I0060.pdf
5.4-51	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計） [Internet]. [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
5.4-52	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）[Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
5.4-53	全国がん罹患モニタリング集計　2009-2011年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020） 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書　[Internet]. [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
5.4-54	日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2019年版 [Internet]. [cited 02 Jun 2020] Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2019/1/2/190102070100.html
5.4-55	日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2021年版. [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/

第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書