目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 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治療法及びアンメットニーズ 9
1.1.1 疾患の特徴 9
1.1.2 現行の治療 9
1.2 トラスツズマブ デルクステカン 10
1.2.1 薬理学的分類 10
1.2.2 特徴 11
1.3 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トラスツズマブ デルクステカンの臨床開発計画 11
1.3.1 臨床開発計画の概要 11
1.3.2 申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概要 16
1.3.2.1 DS8201-A-U206 試験の概要 16
1.3.2.2 DS8201-A-U204 試験の概要 16
1.3.2.3 DS8201-A-J101 試験の概要 17
1.3.2.4 併合解析の概要 17
1.3.2.5 既存療法の有効性に関する疫学的検討 19
1.3.2.6 臨床試験計画及び本申請の妥当性 19
1.4 臨床試験の実施とデータの品質保証 20
1.5 本承認申請に関する規制当局による助言 20
2. 生物薬剤学に関する概括評価 25
3. 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 薬物動態 26
3.2 母集団薬物動態解析 26
3.3 曝露-反応解析 26
3.3.1 有効性 26
3.3.2 安全性 27
3.4 用法・用量の設定根拠 27
3.5 免疫原性 28
4. 有効性の概括評価 29
4.1 治験実施計画 29
4.1.1 試験デザイン及び試験方法 29
4.1.1.1 DS8201-A-U206 試験 29
4.1.1.2 DS8201-A-U204 試験 30
4.1.1.3 DS8201-A-J101 試験 31

4.1.2 評価項目及び統計解析 31
4.1.2.1 DS8201-A-U206 試験 31
4.1.2.2 DS8201-A-U204 試験 32
4.1.2.3 DS8201-A-J101 試験 33
4.1.2.4 併合解析 34
4.1.2.5 ヒストリカルデータ 35
4.1.3 エンドポイントに対する考察 35
4.2 解析対象集団 36
4.3 被験者の内訳 36
4.4 被験者背景 36
4.5 有効性の結果 37
4.5.1 奏効率 37
4.5.1.1 主要評価項目:独立効果判定機関に基づく奏効率 37
4.5.1.2 治験責任医師評価に基づく奏効率 39
4.5.2 奏効期間 40
4.5.3 その他の有効性評価項目 44
4.5.3.1 病勢コントロール率 44
4.5.3.2 無増悪生存期間 44
4.5.3.3 全生存期間 44
4.6 部分集団解析 44
4.7 日本人集団での結果 49
4.8 ヒストリカルデータ 53
4.9 有効性の結論 54
5. 安全性の概括評価 59
5.1 安全性評価の概観 59
5.2 安全性データの評価方法 60
5.3 曝露状況及び被験者集団の特徴 61
5.3.1 曝露状況 61
5.3.2 被験者集団の特徴 62
5.4 有害事象の分析 63
5.4.1 有害事象の概要 63
5.4.2 比較的よくみられる有害事象 68
5.4.2.1 有害事象 68
5.4.3 CTCAE Grade 別の有害事象（Grade 3 以上の有害事象） 69
5.4.4 死亡 70
5.4.4.1 治療中の死亡 70
5.4.4.2 死亡に至った有害事象 70

5.4.5 重篤な有害事象 71
5.4.6 その他の重要な有害事象 72
5.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 72
5.4.6.2 治験薬の減量に至った有害事象 73
5.4.6.3 治験薬の投与中断に至った有害事象 74
5.4.6.4 Infusion-Related Reaction（IRR） 75
5.4.7 注目すべき有害事象 75
5.4.7.1 間質性肺疾患 75
5.4.7.2 左室機能不全 81
5.4.8 その他の検討を要する有害事象 82
5.4.8.1 骨髄抑制に関連した有害事象 82
5.4.8.2 消化器系の有害事象 89
5.5 臨床検査 89
5.5.1 血液学的検査 89
5.5.2 血液生化学検査 90
5.6 T-DXd の特定された副作用 91
5.7 特定の背景を有する患者集団での安全性評価 91
5.8 市販後データ 91
5.9 安全性のまとめ 92
6. ベネフィットとリスクに関する結論 94
6.1 治療の背景 94
6.1.1 疾患又は症状 94
6.1.2 現行の治療 94
6.2 ベネフィット 94
6.3 リスク 95
6.4 ベネフィット・リスク評価 96
6.5 補遺 97
7. 参考文献 98

表一覧

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧 13
表 2.5.1-2　安全性併合解析の概要 18
表 2.5.4-1　ICR（blinded ICR 含む）評価に基づく確定奏効率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 38
表 2.5.4-2　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 41
表 2.5.4-3　HER2 遺伝子変異の種類別の奏効率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 48
表 2.5.4-4　奏効率及び病勢コントロール率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団） 51
表 2.5.4-5　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団） 52
表 2.5.4-6　治療歴を有する NSCLC 患者に対する既存治療及び T-DXd の有効性成績 56
表 2.5.5-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団） 65
表 2.5.5-2　有害事象の要約: 日本人集団及び非日本人集団（安全性解析対象集団） 66
表 2.5.5-3　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の要約（安全性解析対象集団） 78
表 2.5.5-4　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の転帰及び治療の内訳　（安全性解析対象集団） 80

図一覧

図 2.5.4-1　DS8201-A-U206 試験デザイン 30
図 2.5.4-2　DS8201-A-U204 試験デザイン 31
図 2.5.4-3　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の waterfall プロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 39
図 2.5.4-4　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 43
図 2.5.4-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS） 45

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
blinded ICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
Cavg	average serum concentration	平均血清中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICH	the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
LC-SCRUM-Japan	Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mut	mutant	－
NA	not available	－
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death protein 1	－
PD-L1	programmed cell death ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
ROS1	c-ros oncogene 1	c-ros がん遺伝子 1
rw	real-world	リアルワールド
SCRUM-Japan	Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan	－
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2	－
SD	stable disease	病状の安定
SN-38	7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin, active metabolite of irinotecan	イリノテカンの活性代謝物
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン

－: 該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
DXd（MAAA-1181a）	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）
T-DXd（DS-8201a）	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）

1. 製品開発の根拠

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd、エンハーツ®）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。

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

[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.」

縮できる。」とした。

1.1　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治療法及びアンメットニーズ

1.1.1　疾患の特徴

肺癌は世界で罹患数が 2 番目に多く、癌による死亡者数が最も多い癌であり、2020 年には約 220 万人が新たに診断され、死亡者数は約 180 万人に達すると報告されている[1]。本邦でも、肺癌は罹患数が約 13 万人（第 3 位）かつ死亡者数が約 7.6 万人（第 1 位）に達する[2,3]。非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）は肺癌の組織学的分類の一つであり、肺癌と診断された患者の約 85%を占める[4]。従来、NSCLC の一次治療として白金製剤を含む併用化学療法が標準的に使用されてきたが、2000 年代以降は上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）等の様々なドライバー遺伝子に対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤が承認されており、NSCLC の予後を大きく改善した。様々な治療薬の開発が進む一方、国内における肺癌と診断された患者の 5 年相対生存率は、肺癌全体で 34.9%であり、転移性肺癌に絞るとわずか 6.4%と、アンメットニーズが最も高い癌の一つである[5]。

HER2 遺伝子変異は NSCLC の約 3%に報告されており[6,7,8]、HER2 遺伝子変異と他のドライバー遺伝子変異は相互排他的と報告されている[6,7,9,10,11]。非臨床試験では、HER2 遺伝子変異が NSCLC や乳癌への癌化に関与していることが示唆されている[12,13,14]。加えて、HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者の予後が不良という臨床報告もあり[7,15,16]、他のドライバー遺伝子と同様に NSCLC の治療標的として考えられている。

1.1.2　現行の治療

NSCLC に対する治療方針は国内外で同様であり、国内外の肺癌診療ガイドラインにおいて、治療選択時に programmed cell death ligand 1（PD-L1）の発現及びドライバー遺伝子変異／転座の有無を検査することが推奨されている。ドライバー遺伝子変異／転座陽性の患者にはそれぞれに対する分子標的治療薬の使用、標的となるドライバー遺伝子変異／転座陰性の場合は免疫チェックポイント阻害薬±白金製剤併用療法の使用が推奨されている[17,18,19]。

HER2 遺伝子変異は NSCLC の治療標的の一つとされており、最新の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC の二次治療以降の治療として T-DXd の使用が推奨されている[18]。しかし、現在国内で HER2 遺伝子変異を標的とした有効な治療薬は承認されていない。そのため、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しては、ドライバー遺伝子変異／転座陰性の患者と同様に、一次治療として免疫チェックポイント阻害薬±白金製剤併用療法の使用が推奨される。それらの有効性は未治療の NSCLC 患者を対象に複数の臨床試験で検証され、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）及び全生存期間（overall survival: OS）の中央値の改善が報告されている（それぞれ 5.1～10.3 ヵ月及び 15.6～30.0 ヵ月[20,21,22,23,24,25,26,27]）。二次治療以降

の治療選択肢としては、ドセタキセル±ラムシルマブ、ペメトレキセド単剤、S-1 単剤等の化学療法があるが、いずれも十分な治療成績は得られていない[28,29,30,31,32,33]。一次治療で免疫チェックポイント阻害剤未使用の NSCLC 患者では抗 programmed cell death protein 1（PD-1）又は PD-L1 抗体の単剤療法が推奨されるが、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者では一般に PD-L1 の発現が低いことが報告されており[34,35]、加えて抗 PD-(L)1 抗体による治療効果が乏しいことが報告されている[15,35]。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の治療成績を明らかにするため、[redacted] を用いて、20[redacted] 年以降の HER2 遺伝子変異陽性又は陰性の NSCLC 患者のデータを解析した。進行又は転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者の二次治療におけるリアルワールド（real-world: rw）PFS は HER2 遺伝子変異陽性患者では[redacted] ヵ月（n = [redacted], 95% CI: [redacted] ～[redacted]）、HER2 遺伝子変異陰性患者では[redacted] ヵ月（n = [redacted], 95% CI: [redacted] ～[redacted]）であった（非公開資料）。本申請で参照することとした LC-SCRUM-Japan（Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan）データベースを用いた研究の主解析では、進行又は転移性 NSCLC 患者の二次治療における rw PFS の中央値は HER2 遺伝子変異陽性患者では 3.0 ヵ月（n = 122, 95% CI: 2.4～4.1）、HER2 遺伝子変異陰性患者では 4.6 ヵ月（n = 2805, 95% CI: 4.3～4.9）であった（ハザード比 1.47; 95% CI: 1.21～1.80）（5.3.5.4-3）。これらの成績より HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する既存治療の治療成績は、HER2 遺伝子変異陰性 NSCLC 患者と比較して低い可能性及び HER2 遺伝子変異陽性患者における高いアンメットニーズが示唆された。

以上より、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、新たな治療薬が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。

1.2　トラスツズマブ デルクステカン

1.2.1　薬理学的分類

T-DXd は、HER2 を標的とするヒト化モノクローナル免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1: IgG1）κ 抗体（MAAL-9001）と薬物リンカー（MAAA-1162a）から構成され、細胞内に取り込まれた後にペイロード（DXd）が遊離する。MAAL-9001 は、トラスツズマブと同じアミノ酸配列を有し、腫瘍細胞表面に過剰発現している HER2（変異型を含む）に結合する。DXd はエキサテカン誘導体であり、トポイソメラーゼ I の活性を阻害することで腫瘍細胞に対する殺細胞活性を示す。

T-DXd が HER2 に結合し、腫瘍細胞に内在化した後、リソソーム酵素によってリンカーが切断され、遊離薬物が腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

近年、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした医師主導の単施設（米国）第 II 相臨床試験でトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（trastuzumab emtansine: T-DM1）が良好な治療効果を示したことが報告されている[36]。別試験において HER2 過剰発現

NSCLC 患者に対する T-DM1 の奏効率は 20%（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］3+、4/20 名）あるいは 0%（IHC 2+、0/29 名）であったのに対し[37]、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC では HER2 発現量にかかわらず（IHC 0～2+、未判定含む）、T-DM1 の奏効率は 44%（8/18 名）と良好な結果であり[36]、抗 HER2 ADC が HER2 遺伝子変異に対して有効性を示す可能性が示唆された。HER2 遺伝子の変異により HER2 のホモ／ヘテロダイマー形成やキナーゼドメインの構造変化により HER2 が活性化することが示唆されている[12,38,39,40]。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC における T-DM1 の良好な治療効果は HER2 活性化によるリン酸化とユビキチン化亢進に伴う内在化の亢進によるものと示唆されている[36]。

T-DXd においても非臨床薬理試験の結果、in vitro の検討で T-DXd の内在化の亢進が種々の変異型 HER2 で示唆された。また、in vivo の検討でも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する抗腫瘍効果が確認されている。

1.2.2　特徴

以下に、T-DXd の特徴を示す。

- DXd の薬理作用: DXd はトポイソメラーゼ I の活性を阻害することにより細胞増殖を抑制するとともに、細胞のアポトーシスを誘導する。また、DXd は細胞膜透過性を有し、周囲の腫瘍細胞にも作用すると考えられる。
- DXd の薬理活性: イリノテカンの活性本体である SN-38 と比較して、DXd のトポイソメラーゼ I 阻害活性は約 10 倍であり、より強力な薬効を発揮することが期待できる。
- 1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）: 1 抗体あたり約 8 個の薬物リンカーが結合しており、既存の HER2 を標的とする ADC である T-DM1 と比較すると約 2 倍の DAR である。したがって、腫瘍細胞をより多くの薬剤に曝露させることが可能である。
- 薬物リンカーの安定性: 腫瘍組織以外の組織への DXd の曝露を抑えることを目的として、薬物リンカーは血漿中で高い安定性を示すよう設計されている。
- DXd の半減期: 毒性の発現リスクを低減させる目的で、DXd は半減期が短くなるよう設計されている。
- リンカーの切断: 腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類（B や L など）などのリソソーム酵素によって切断されるため、標的腫瘍細胞内で選択的に薬物を遊離する。

1.3　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トラスツズマブ デルクステカンの臨床開発計画

1.3.1　臨床開発計画の概要

本申請での臨床試験パッケージを表 2.5.1-1 に示す。

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 に対する T-DXd の有効性及び安全性は、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 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）の中間解析結果、並びに 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）の成績を中心に評価した。

また、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 試験の有効性・安全性データを補完した。

加えて、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で得られた T-DXd の効果の解釈に用いる目的で、産学連携全国ゲノムスクリーニング事業である SCRUM-Japan（Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan）の研究組織の一つである LC-SCRUM-Japan が行った大規模臨床ゲノムデータベースを用いて、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における治療実態及び治療効果を後方視的に確認した。

推奨投与量は、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の有効性と安全性の成績、並びに薬物動態（pharmacokinetics: PK）及び曝露-反応解析の結果に基づき、リスクとベネフィットを勘案して決定された。

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧（1/3）

資料区分	相 （実施国又は地域） データカットオフ日	試験番号 （略名） 資料番号	試験目的	主解析 ／FU	対象	登録被験者数（日本人被験者数）[a] 1 回投与量	主な評価項目
評価	第 II 相 （日本を含むアジア、北米、欧州、オーストラリア） 中間解析 DCO: 2022 年 3 月 24 日	DS8201-A-U206 （U206） 5.3.5.1-1	有効性 安全性 薬物動態	未完了 ／－	HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC	データカットオフ時点（2022 年 3 月 24 日）で登録された被験者数 • T-DXd 5.4 mg/kg: 102 名（38 名）[b] • T-DXd 6.4 mg/kg: 50 名（15 名）	有効性評価項目: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS [c]、OS [c] など 安全性評価項目: 有害事象（重篤な有害事象を含む）など 薬物動態評価項目: T-DXd、総抗 HER2 抗体及び DXd の PK パラメータなど
評価	第 II 相 （日本、米国、欧州） CSR DCO: 2021 年 5 月 3 日 Update DCO: 2021 年 12 月 3 日	DS8201-A-U204 （U204） 5.3.5.2-1 5.3.5.2-3	有効性 安全性 薬物動態	完了／ 継続	NSCLC	HER2 過剰発現の NSCLC • Cohort 1: 49 名（12 名） － 6.4 mg/kg Q3W • Cohort 1a: 41 名（3 名） － 5.4 mg/kg Q3W HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC • Cohort 2: 91 名（23 名） － 6.4 mg/kg Q3W	有効性評価項目: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS など 安全性評価項目: 有害事象（重篤な有害事象を含む）など 薬物動態評価項目: T-DXd、総抗 HER2 抗体及び DXd の PK パラメータなど

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧（2/3）

資料区分	相 （実施国又は地域） データカットオフ日	試験番号 （略名） 資料番号	試験目的	主解析 ／FU	対象	登録被験者数（日本人被験者数）[a] 1 回投与量	主な評価項目
参考	第 I 相 （日本、米国） CSR DCO: 2019 年 2 月 1 日 Update DCO: 2019 年 8 月 1 日	DS8201-A-J101 （J101） 5.3.5.4-1	安全性 有効性 薬物動態	完了／継続	進行性固形癌	Part 1 (用量漸増パート): 27 名（24 名） 0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、8.0 mg/kg Part 2 (展開用量パート): 265 名（156 名） 5.4 mg/kg 群、6.4 mg/kg 群 • 2a (HER2 陽性の乳癌): 103 名（48 名） • 2b (HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌): 41 名（36 名） • 2c (HER2 低発現の乳癌): 40 名（13 名） • 2d (乳癌･胃癌を除く HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異陽性の癌患者: 60 名 (38 名)、このうち 18 名（8 名）の NSCLC 患者を含む。内訳は以下のとおり。 – HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者: 11 名（3 名） – HER2 過剰発現を有する NSCLC 患者: 7 名（5 名） • 2e（HER2 発現の乳癌）: 21 名（21 名）	安全性評価項目: 有害事象（最大耐用量、重篤な有害事象を含む）など 有効性評価項目: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS など 薬物動態評価項目: T-DXd、総抗 HER2 抗体及び DXd の PK パラメータなど

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧（3/3）

資料区分	相 （実施国又は地域） データカットオフ日	試験番号 （略名） 資料番号	試験目的	主解析 ／FU	対象	登録被験者数（日本人被験者数）[a] 1 回投与量	主な評価項目
参考	Real World Evidence （日本） ―	DS8201-LCSCRUM-001 （―） 5.3.5.4-2 5.3.5.4-3	既存治療の治療実態 有効性	―／―	HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted]年[redacted]月までのデータ） 計 146 名、うち、 二次治療データが存在した被験者: 122 名 三次治療データが存在した被験者: 88 名 四次治療データが存在した被験者: 62 名 追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） 計 177 名、うち、 二次治療データが存在した被験者: 140 名 三次治療データが存在した被験者: 98 名 四次治療データが存在した被験者: 64 名	有効性評価項目: rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、rw PFS、及び rw OS

CSR: 治験総括報告書（clinical study report）、DCO: データカットオフ日（data cutoff date）、DXd: 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）、FU: 後観察（follow-up）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、OS: 全生存期間（overall survival）、PFS: 無増悪生存期間（progression-free survival）、PK: 薬物動態（pharmacokinetics）、Q3W: 3 週 1 回（once every 3 weeks）、rw: リアルワールド（real-world）、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（trastuzumab deruxtecan）

a: 実施国が日本の被験者を日本人とした。

b: T-DXd が投与されなかった 1 名（日本人）を含む。

c: 中間解析では未評価。

1.3.2　申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概要

1.3.2.1　DS8201-A-U206 試験の概要

U206 試験は HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象に、T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg の 2 投与量の安全性と有効性を評価する多施設共同無作為化第 II 相試験であり、北米（米国及びカナダ）、欧州（オランダ、フランス、スペイン、及びイタリア）、アジア（日本、韓国、及び台湾）、及びオーストラリアで実施中である。本試験の無作為化は、PD-(L)1 阻害剤（いずれか又は両方）による治療歴がある被験者と、いずれの治療も受けていない被験者で層別して実施した。割り付けられた投与量は、被験者、治験責任医師、医療機関の関係者（非盲検薬剤師及び盲検化を維持するために必要と判断されるその他の非盲検スタッフを除く）、中央画像読影者、及び間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）独立判定委員会に対しては盲検化され、治験依頼者及び開発業務受託機関に対しては盲検化されなかった。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 に基づく盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: blinded ICR）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 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。

本試験では、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 患者を対象とした。Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）によって認定された検査室又はこれと同等の検査室が分析した腫瘍組織の保存検体又は新鮮検体から、治験実施計画書で規定した活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-1）を有することが既に確認されている患者を登録した。

本試験では計 152 名の被験者が T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg 群に 2:1 の比率で無作為に割り付けられ、5.4 mg/kg 群では 101 名、6.4 mg/kg 群では 50 名の被験者に対して、それぞれ T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg が 3 週に 1 回投与された。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）を有効性と安全性の評価に用いた。また、U206 試験の治験実施計画書での規定に従い、より頑健な有効性及び安全性の評価を行うため、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）及び安全性解析対象集団での解析に加えて、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を含む Pre-specified Early Cohort での解析も実施した。なお、中間解析ではデータカットオフ日までに行われた PFS 及び OS の追跡調査は限られていたため、PFS 及び OS は算出しなかった。すべての被験者で 9 ヵ月の観察期間が終了した又は治験薬の投与が中止された後に主解析を実施する予定である。

1.3.2.2　DS8201-A-U204 試験の概要

U204 試験は HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の NSCLC 患者を対象に、T-DXd を投与したときの有効性及び安全性を検討した多施設共同非盲検 2 コホート第 II 相試験であり、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。有効性の主要評価項目は RECIST version 1.1 に基づく ICR（independent

central review: ICR）の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 PFS（いずれも治験責任医師及び ICR 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奏効率とした。

本試験のコホート 1 では、HER2 過剰発現（IHC 2+又は 3+）の切除不能又は転移性の NSCLC 患者 49 名に対して T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。コホート 1a では、HER2 過剰発現の切除不能又は転移性の NSCLC 患者 41 名に対して T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。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 91 名に対して T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

本申請の評価対象の被験者を登録したコホート 2 では、CLIA によって認定された検査室又はこれと同等の検査室が分析した腫瘍組織保存検体から、治験実施計画書の規定に基づき活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-2）を既に有することが確認されている患者を登録した。なお、U204 試験開始当初は、組み入れ可能な HER2 遺伝子変異の種類は治験実施計画書等で規定しておらず、治験責任医師及び治験依頼者が確認した活性型 HER2 遺伝子変異を適格としていた。

1.3.2.3　DS8201-A-J101 試験の概要

J101 試験は進行性固形癌患者を対象に、複数投与量の T-DXd（0.8～8.0 mg/kg）を用いた多施設共同非無作為化非盲検 2 パート第 I 相 first in human 試験であり、日本及び米国で実施した。有効性評価項目は確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、PFS、安定期間、効果発現までの期間、及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率（いずれも ICR 及び治験責任医師判定による）、並びに OS とした。本申請の評価対象である HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は Part 2d に登録された 11 名であり、本患者群に対して T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

1.3.2.4　併合解析の概要

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の個別の解析結果に加え、各試験のデータを併合して評価した。本申請の有効性の併合解析には、申請する効能・効果及び用法・用量に基づき、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者で T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg 投与を受けた被験者データを併合し評価に用いた。安全性の併合解析では、投与量別（5.4、6.4、又は 5.4 mg/kg 以上）並びに対象患者別（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、NSCLC、又は全癌種）に、計 6 つの併合解析グループを用いて評価した。（表 2.5.1-2）

表 2.5.1-2　安全性併合解析の概要

群	併合解析に含まれる臨床試験及び対象被験者数（日本人被験者数[a]）	併合解析グループの被験者数（日本人被験者数[a]）
HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群	5.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者 • U206 試験: 101 名（37 名）	101 名（37 名）
HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群	6.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者 • J101 試験: 11 名（3 名） • U204 試験: 91 名（23 名） • U206 試験: 50 名（15 名）	152 名（41 名）
NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群	5.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者 • U204 試験: 41 名（3 名） • U206 試験: 101 名（37 名）	142 名（40 名）
NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群	6.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者 • J101 試験: 18 名（8 名） • U204 試験: 140 名（35 名） • U206 試験: 50 名（15 名）	208 名（58 名）
全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群	5.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した被験者 • J101 試験: 91 名（41 名） • U201 試験: 184 名（30 名） • U204 試験: 41 名（3 名） • U206 試験: 101 名（37 名） • U302 試験: 257 名（36 名） • U303 試験: 371 名（56 名）	1045 名（203 名）
全癌種 T-DXd ≥ 5.4 mg/kg 併合群	5.4 mg/kg 以上の T-DXd を 3 週間に 1 回投与した被験者 • J101 試験: 280 名（169 名） • U201 試験: 253 名（56 名） • J202 試験: 169 名（134 名） • U204 試験: 181 名（38 名） • U205 試験: 79 名（0 名） • U206 試験: 151 名（52 名） • U302 試験: 257 名（36 名） • U303 試験: 371 名（56 名）	1741 名（541 名）

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: 実施国が日本の被験者を日本人とした。

また、本邦での「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時（2022 年 6 月）に実施した母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析に用いた 10 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験、J202 試験、U204 試験、U205 試験、U302 試験、及び U303 試験）に、新たに U206 試験を加えた計 11 試験を統合して解析データセットとし、PPK 解析を実施して T-DXd の PK に及ぼす新たな内因性又は外因性の要因の有無を確認した（2.5.3.2）。

さらに曝露と有効性及び安全性との関係を明らかにするため、主要な有効性及び安全性の

エンドポイントについて曝露-反応解析を実施した。有効性では 3 試験（J101 試験、U204 試験、及び U206 試験）を対象とし、安全性では 11 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験、J202 試験、U204 試験、U205 試験、U206 試験、U302 試験、及び U303 試験）の T-DXd 投与群を対象とした（2.5.3.3）。

1.3.2.5　既存療法の有効性に関する疫学的検討

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者における現行の治療実態及び治療効果を明らかにし、T-DXd の効果の解釈に用いる目的で、産学連携全国ゲノムスクリーニング事業である SCRUM-Japan の研究組織の一つである、LC-SCRUM-Japan が構築した大規模臨床ゲノムデータベースを用いた後方視的研究のデータを取得して解析した。HER2 遺伝子変異の種類は、U204 試験の治験実施計画書で規定された腫瘍組織検体による活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-2）と同一に設定した。評価項目は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、rw PFS、及び rw OS とした。なお、いずれの評価項目も担当医による判定に基づき評価され、rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、及び rw PFS の判定は RECIST version 1.1 に準拠することが推奨されていた。

1.3.2.6　臨床試験計画及び本申請の妥当性

ICR による効果の確定後の奏効率は、腫瘍に対する薬剤の直接的な効果を示す客観的な抗腫瘍効果の指標である。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[41]では、本対象のような希少なサブタイプを対象とした薬剤においては、OS 等を主要評価指標とした検証的位置付けでの比較試験の実施は困難であり、単群の第 II 相試験で有効性、安全性を評価する場合も考えられ、奏効率を主要エンドポイントとして設定することは可能とされている。したがって、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC の患者数も踏まえ、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験での当該患者に対する T-DXd 単剤の有効性は、主要評価項目を ICR 判定による確定奏効率とし、奏効期間を合わせて評価することで、抗腫瘍効果の持続性についても評価可能であると考えた。さらに U204 試験及び J101 試験では、副次評価項目として OS 及び PFS も評価した。

進行・再発の NSCLC 患者では、奏効が得られることによって PFS の延長、及び咳嗽、呼吸困難等の臨床症状の改善が期待できることが報告されており[42,43]、当該患者において奏効が得られることの臨床的意義は高いと考えられる。その点においても、奏効率を本申請での有効性の評価項目として設定することは妥当と考えられた。

本申請では、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で抗腫瘍効果を評価するとともに、LC-SCRUM-Japan のデータと比較することで、T-DXd の有用性を評価した。また、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の併合解析によって忍容性・安全性プロファイルを詳細に検討した。

これらの検討の結果、二次治療以降の 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 は高い臨床的有用性を有すると考えられ、U206 試験、U204 試

験、及び J101 試験の結果に基づく本邦での承認申請は可能と考えた。

1.4　臨床試験の実施とデータの品質保証

本申請パッケージに含めた臨床試験は、ヘルシンキ宣言の原則及び Good Clinical Practice の基準、並びに試験実施国の法律及び規制に従い実施された。

1.5　本承認申請に関する規制当局による助言

T-DXd の NSCLC 患者を対象とした臨床開発にあたり、医薬品医療機器総合機構、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）、及び欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会との相談を実施した。国内では、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]に係る[redacted]相談[redacted]（1.13.2-1）を実施、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]については[redacted]相談[redacted]（1.13.2-2）を実施して助言を得た。

T-DXd は 2022 年 9 月に「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号:（R4 薬）第 548 号）に指定された。米国では、2020 年 5 月に FDA より HER2 遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌治療を対象に画期的治療薬（Breakthrough Therapy）の指定を受けた。

参考文献

1. 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.
2. 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
3. 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
4. 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. 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
6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.
7. 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.
8. 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.
9. Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431(7008):525-6.
10. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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/
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2022. NCCN.org. Accessed 2022 Sep 25.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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
35. Mazières 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 「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
42. 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.
43. 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.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（U206 試験）及び 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（U204 試験）では、既承認製剤と同じ凍結乾燥製剤を使用した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露（AUClast）は、それぞれ 611 μg·d/mL、652 μg·d/mL、及び 46.5 ng·d/mL であった。また、T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露（AUClast）は、それぞれ 723 μg·d/mL、724 μg·d/mL、及び 47.7 ng·d/mL であった。T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露（AUClast）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者、HER2 過剰発現 NSCLC 患者、及び HER2 陽性乳癌患者でのそれぞれの曝露といずれも同程度であった。T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後でも同様に、それぞれの曝露（AUClast）は癌種間でいずれも同程度であった。T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露（AUClast）は、T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後の HER2 陽性胃癌患者でのそれぞれの曝露といずれも同程度であった。

3.2 母集団薬物動態解析

HER2 低発現乳癌における国内申請の PPK 解析に用いた 10 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験、J202 試験、U204 試験、U205 試験、U302 試験、及び U303 試験）に U206 試験を加えた合計 11 試験のデータを統合して解析データセットとし、T-DXd 及び DXd の血清中濃度を用いて PPK 解析を実施した。

T-DXd 及び DXd の曝露に影響を与える新たな共変量は特定されなかったものの、既に T-DXd の PPK モデルに組み込まれていた癌種（NSCLC）はさらに細分化（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 及び HER2 過剰発現 NSCLC）した共変量として組み込んだ。NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与後の個別 post-hoc 推定値に基づく T-DXd 及び DXd の曝露は、人種／実施国間又は癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、及び HER2 過剰発現 NSCLC）で類似しており、共変量に基づく用量調整は、既承認の用法・用量と同様にその必要性がないことが示唆された。

3.3 曝露-反応解析

3.3.1 有効性

J101 試験、U204 試験、及び U206 試験での HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、有効性に対する曝露−反応解析を実施した。

確定奏効率は T-DXd の Cycle 2 までの平均血清中濃度（avarage serum concentration: Cavg）と正の相関関係が認められたものの、その関係はなだらかであった。Cycle 2 までの Cavg の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルでの確定奏効率は、それぞれ 57%及び 65%であった。

事前に特定した以外の共変量はいずれも統計学的に有意ではなかった。事前に特定した共変量のうち、人種／実施国、腫瘍サイズ、及び T-DXd の曝露が臨床的に意義のある共変量

と考えられた。日本を含むアジアの患者はアジア以外の患者に比べ確定奏効率が高く、腫瘍サイズが大きい患者では T-DXd の曝露が低く確定奏効率も低かった。

T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの、T-DXd の曝露の中央値での確定奏効率はそれぞれ 53%及び 55%であり、臨床的に意義のある違いは認められなかった。

3.3.2　安全性

PPK 解析に用いた 11 試験を対象に、安全性エンドポイント（治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、重症度が Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、貧血［Grade 3 以上］、好中球数減少［全 Grade 及び Grade 3 以上］、血小板数減少［全 Grade 及び Grade 3 以上］、ILD 独立判定委員会により判定された ILD［全 Grade 及び Grade 3 以上］、左室駆出率［left ventricular ejection fraction: LVEF］低下［Grade 2 以上］）に対して曝露-反応解析を実施した。

HER2 低発現乳癌における国内申請時と同様に、治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD（全 Grade）は T-DXd の定常状態の AUC との間に統計学的に有意な曝露-反応関係が認められ、ILD（Grade 3 以上）及び LVEF 低下（Grade 2 以上）は、T-DXd の定常状態の Cmax との間に統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた。また、その他の安全性エンドポイントの発現割合については、DXd のイベント発現までの Cavg との間に、それぞれ統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた。

各安全性エンドポイントの発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者の同一用量では同程度であった。また、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの各安全性エンドポイントの発現割合は、T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合に比べて低かった（最大 9%）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの、全 Grade の好中球数減少及び血小板数減少の発現割合は、乳癌患者より低かったものの、それ以外の安全性エンドポイントの発現割合は乳癌患者と同程度であった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球数減少、並びに全 Grade の血小板数減少の日本での発現割合は、アジア以外（42%、6.8%並びに 27%）と比べて 18%～23%高く、その他の安全性エンドポイントの発現割合の差異は約 10%であった。

NSCLC 患者での 180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は、乳癌患者（6.7%）に比べて 8%～9%高かった。日本の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での 180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は、アジア以外の患者と比べて高かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での 180 日時点での ILD（Grade 3 以上）の発現割合は、乳癌に比べ NSCLC で高い傾向であったものの発現割合としては低く、人種／実施国間で概ね類似していた。

3.4　用法・用量の設定根拠

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する T-DXd の推奨用法・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 PK 及び曝露-反応解析に基づ

き 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回とした。本用法・用量は、初回承認時の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の治療に推奨される用法・用量と同一である。

T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与した U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の結果から、臨床的に意義のある有効性が認められ、安全性は過去の承認申請時と同様に許容可能であった。また、新たな安全性の懸念は認められず、6.4 mg/kg に比べ 5.4 mg/kg で忍容性が高い傾向が認められた。

PK 及び PPK 解析での T-DXd 及び DXd の曝露は癌種間（乳癌及び NSCLC）で同程度であり、その他共変量に基づく用量調整は、既承認の用法・用量と同様にその必要性がないことが示された。

有効性に対する曝露-反応解析では、確定奏効率と T-DXd の曝露との間に統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの確定奏効率は、それぞれ 53%又は 55%と臨床的に意義のある有効性を支持するものであり、T-DXd の曝露増加に伴う確定奏効率の変化はわずかであった。

HER2 低発現乳癌における国内申請時と同様に、評価したすべての安全性エンドポイントで統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた。各安全性エンドポイントの発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者の同一用量では同程度であった。また、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの各安全性エンドポイントの発現割合は、T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合に比べて低く、乳癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときと同程度であった。一方、NSCLC 患者での 180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は、乳癌患者（6.7%）に比べて 8%～9%高かった。過去の国内申請時と同様、日本人での ILD（全 Grade）を含む有害事象の発現割合は、概ね他の部分集団よりも高かった。ILD（Grade 3 以上）の発現割合は乳癌患者に比べ NSCLC 患者で高い傾向であったものの発現割合としては低く、また人種／実施国間で大きな違いはないことから、ILD を含む有害事象は、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置、又は用量調節等で許容可能と考えられた。

以上の結果及び考察から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、初回承認時と同様に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する用法・用量として妥当と判断した。

3.5　免疫原性

11 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験、J202 試験、U204 試験、U205 試験、U206 試験、U302 試験、及び U303 試験）での免疫原性（抗 T-DXd 抗体）を評価した結果、T-DXd 投与により陽性となった、あるいは力価上昇が認められた被験者は 1850 名中 39 名（2.1%）と発現割合は低く、そのうち中和抗体は 1 名（0.1%）に認められた。免疫原性が PK 及び有効性に及ぼす影響は認められず、抗 T-DXd 抗体とアレルギー反応性との間に関連性は認められなかった。

4.　有効性の概括評価

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 T-DXd の有効性は、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（U206 試験）の中間解析結果、及び HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（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）の成績を中心に評価した。また、進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（J101 試験）の Part 2d 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 試験は 2022 年 3 月 24 日（中間解析）、U204 試験は 2021 年 12 月 3 日、及び J101 試験は 2019 年 8 月 1 日をそれぞれデータカットオフ日とし、カットオフ日までに得られたデータの解析結果に基づき評価した。

上記に加え、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で得られた T-DXd の効果の解釈に用いる目的で、産学連携全国ゲノムスクリーニング事業である SCRUM-Japan の研究組織の一つである、LC-SCRUM-Japan が構築した大規模臨床ゲノムデータベースを用いて、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における治療レジメン及び治療効果を後方視的に確認した。

4.1　治験実施計画

4.1.1　試験デザイン及び試験方法

4.1.1.1　DS8201-A-U206 試験

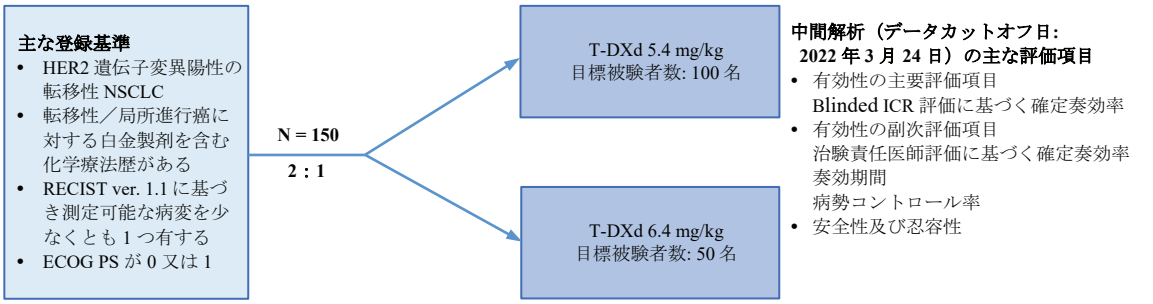
U206 試験は、日本を含むアジア、北米、欧州、及びオーストラリアで実施中の、第 II 相、多施設共同、用量の異なる 2 群で構成される無作為化試験である（図 2.5.4-1）。

HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とし、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・リスクプロファイルをより詳細に解明することを目的とした。目標被験者数は 150 名とし、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg のいずれかの投与量に 2:1 の比率で被験者を無作為に割り付けた。主要評価項目は blinded ICR 評価に基づく確定奏効率とした。

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 患者を対象とした。CLIA によって認定された検査室又はこれと同等の検査室（各医療機関）が分析した腫瘍組織の保存検体又は新鮮検体から、治験実施計画書で規定した活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-1）を有することが既に確認されている患者を登録した。

T-DXd の投与量は 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg とし、3 週に 1 回点滴静脈内投与した。初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。腫瘍評価は治療 cycle を問わず Cycle 1 Day 1 から 6 週間ごとに、CT 又は MRI により実施した。

図 2.5.4-1　DS8201-A-U206 試験デザイン



無作為化は（i）PD-1 又は PD-L1 阻害剤（いずれか又は両方）による治療歴がある被験者、及び（ii）そのどちらの治療も受けていない被験者で層別して実施した。
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

4.1.1.2　DS8201-A-U204 試験

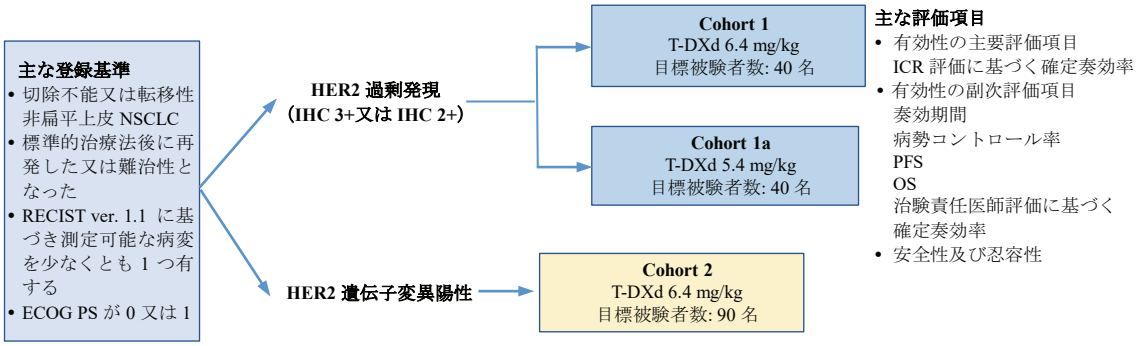
U204 試験は日本、米国、及び欧州で実施した、2 つのコホートからなる第 II 相、多施設共同、非盲検、非無作為化試験である（図 2.5.4-2）。

コホート 1 及びコホート 1a では、HER2 過剰発現（IHC 3+又は IHC 2+）を認める切除不能又は転移性の NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。コホート 1 及びコホート 1a はいずれも目標被験者数を 40 名とし、それぞれ T-DXd 6.4 mg/kg 及び 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。コホート 1 及びコホート 1a の対象患者は、標準的治療法後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない HER2 過剰発現の NSCLC 患者とした。CLIA によって認定された検査室又はこれと同等の検査室（中央検査機関）で HER2 過剰発現（IHC 3+又は IHC 2+）が確定されている患者を登録した。

コホート 2 では、本申請の評価対象である 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 回投与した。コホート 2 の対象患者は、HER2 遺伝子変異を認め標準治療法後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない NSCLC 患者とした。CLIA によって認定された検査室又はこれと同等の検査室（各医療機関）が分析した腫瘍組織保存検体から、治験実施計画書の規定に基づき活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-2）を既に有することが確認されている患者を登録した。なお、U204 試験開始当初は、組み入れ可能な HER2 遺伝子変異の種類は治験実施計画書等で規定しておらず、治験責任医師及び治験依頼者が確認した活性型 HER2 遺伝子変異を適格としていた。T-DXd の投与量は 6.4 mg/kg とし、3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

T-DXd は、初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。腫瘍評価は治療 cycle を問わず Cycle 1 Day 1 から 6 週間ごとに、CT 又は MRI により実施した。

図 2.5.4-2　DS8201-A-U204 試験デザイン



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

4.1.1.3　DS8201-A-J101 試験

J101 試験は日本及び米国で実施した、Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（展開用量パート）からなる第 I 相、多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。Part 1（用量漸増パート）で最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）及び Part 2（展開用量パート）での設定用量を検討し、Part 2 で各癌種（T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌［Part 2a、Part 2e］、HER2 低発現乳癌［Part 2c、Part 2e］、トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌［Part 2b］、その他の HER2 発現又は HER2 遺伝子変異を有する固形癌［Part 2d］）に対する設定用量での忍容性、安全性、及び有効性を検討する 2 段階デザインとした。本申請の評価対象である HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は Part 2d に登録された。

Part 1 での T-DXd の投与量は、0.8 mg/kg から開始し、escalation with overdose control の原則に基づく修正版連続再評価法（modified continuous reassessment method）を用いて 8.0 mg/kg まで増量した。Part 1 の結果、用量制限毒性は発現せず、MTD には到達しなかった。有効性及び安全性の観点から、Part 2 の投与量は T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg と決定された。

Part 2d での T-DXd の投与量は 6.4 mg/kg とし、3 週に 1 回点滴静脈内投与した。初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。腫瘍評価は Cycle 1 Day 1 の初回投与から 24 週間は 6 週ごと、24 週目以降は 12 週ごとに、CT 又は MRI により実施した。

4.1.2　評価項目及び統計解析

4.1.2.1　DS8201-A-U206 試験

評価項目

有効性の主要評価項目は RECIST version 1.1 に基づく blinded ICR 評価に基づく確定奏効率とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 治験責任医師評価に基づく確定奏効率

- 治験責任医師及び blinded ICR 評価に基づく奏効期間
- 治験責任医師及び blinded ICR 評価に基づく病勢コントロール率

なお、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（奏効率、病勢コントロール率、奏効期間など）は、確定完全奏効（complete response: CR）／部分奏効（partial response: PR）を用いて評価した。

統計解析手法

目標被験者数を算出するためのベンチマークとして、白金製剤を含む化学療法歴があるステージ IV の NSCLC 患者を対象とした REVEL 試験のラムシルマブ+ドセタキセル群の奏効率の 95% CI（奏効率 22.9［95% CI: 19.7～26.4］%）の上限値（26.4%）を用いた[1]。T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群の各群において、Clopper-Pearson 法に基づく奏効率の 95% CI がベンチマークである 26.4%を超える確率を算出し、目標被験者数を 150 名とした。T-DXd 5.4 mg/kg 群の 100 名では、真の奏効率が 40%である場合、奏効率のベンチマークである 26.4%を超える確率は 80%以上となる。一方で、本無作為化試験の並行群である投与量 6.4 mg/kg 群の 50 名では、真の奏効率が 45%である場合、奏効率のベンチマークである 26.4%を超える確率が 80%以上になる。

目標被験者数 150 名に対して、合計 152 名（うち、T-DXd 5.4 mg/kg 群 102 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群 50 名）が無作為化された。T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の両用量の安全性及び有効性の評価を実施することを目的として、治験実施計画書の規定に従い、少なくとも ■ 名の被験者が T-DXd（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg）投与のために無作為化され、データカットオフ前に少なくとも 4.5 ヵ月（137 日）の治験治療期間を完了又は治験治療を中止した、いずれか早い時点で中間解析を実施した。

本申請での U206 試験の有効性の評価には、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 Pre-specified Early Cohort の結果を用いた。このコホートの被験者では、治験薬の投与を早期に中止しなかった場合、少なくとも 3 回のベースライン後の腫瘍評価と約 4.5 ヵ月の有効性の追跡調査が行われた。

有効性解析は、FAS に対して実施した。

奏効率及び病勢コントロール率については、投与群ごとに点推定値と 95% CI を算出した。奏効期間に関しては、Kaplan-Meier 法を用いて生存分布を推定し、結果を図で示した。さらに、中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

本申請では、2022 年 3 月 24 日をデータカットオフ日とした中間解析の成績を用いて有効性を評価した。

4.1.2.2　DS8201-A-U204 試験

評価項目

有効性の主要評価項目は RECIST version 1.1 に基づく ICR 評価に基づく確定奏効率とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 治験責任医師評価に基づく確定奏効率
- 治験責任医師及び ICR 評価に基づく奏効期間
- 治験責任医師及び ICR 評価に基づく病勢コントロール率
- 治験責任医師及び ICR 評価に基づく PFS
- OS

なお、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（奏効率、病勢コントロール率、奏効期間など）は、確定 CR/PR を用いて評価した。

統計解析手法

本資料に示す U204 試験の成績は、コホート 2 に登録された被験者（HER2 遺伝子変異陽性の患者）のデータとした。

化学療法歴のある切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対する標準治療の 1 つである、ドセタキセルの奏効率の 95% CI の上限は 0.2（20%）以下であることが報告されている[2]。この上限の 20%をベンチマークとし、現状では利用可能なデータが限られていることを考慮して 10%の増加を加味し、0.3（30%）をここでの期待奏効率の閾値として決定した。コホート 2 で被験者数を 90 名とし、期待奏効率が 0.3 であると仮定すると、観察された奏効率の点推定値とその 95% CI の限界値との差が約 0.09 となる。この被験者数では、真の奏効率が 0.4 であるとき 95% CI の下限が 0.3 を上回る確率は 49%よりも高く、真の奏効率が 0.5 であるときは 96%よりも高くなる。

有効性解析は、FAS に対して実施した。加えて、奏効評価対象集団に対しても一部の有効性解析を実施した。

奏効率及び病勢コントロール率に関しては、点推定値と 95% CI を算出した。奏効期間、PFS、及び OS に関しては、Kaplan-Meier 法を用いて生存分布を推定し、結果を図で示した。さらに、中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

本申請では、2021 年 12 月 3 日をデータカットオフ日とした成績を用いて有効性を評価した。

4.1.2.3　DS8201-A-J101 試験

評価項目

有効性評価項目は、確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、PFS、効果発現までの期間、及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率（いずれも ICR 及び治験責任医師評価に基づく）、並びに OS とした。なお、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（奏効率、病勢コントロール率、奏効期間など）は、確定 CR/PR を用いて評価した。

統計解析手法

本資料に示す J101 試験の成績は、Part 2d に登録された被験者のうち HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC を有する被験者のデータとした。

有効性の主たる解析対象集団は Enrolled Analysis Set とした。奏効率及び病勢コントロー

ル率に関して、点推定値と 95% CI を算出した。奏効期間、効果発現までの期間、PFS、及び OS に関しては、Kaplan-Meier 法を用いて生存分布を推定し、結果を図で示した。さらに、中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

本申請では 2019 年 8 月 1 日をデータカットオフ日とした成績を用いて有効性を評価した。

4.1.2.4　併合解析

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の試験ごとの評価に加え、T-DXd 6.4 mg/kg が投与された被験者のデータを併合して評価した。以下に示すとおり対象被験者、試験デザインは 3 試験で類似しているため、これらを併合して T-DXd 6.4 mg/kg が投与された被験者の有効性を評価することは妥当と考える。なお、T-DXd 5.4 mg/kg は U206 試験でのみ評価された。

併合解析の対象被験者は、U206 試験、U204 試験、又は J101 試験で T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与された、HER2 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の NSCLC 患者である。U206 試験では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患者、U204 試験では標準的治療法後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない患者、J101 試験では標準的治療法に対して難治性又は不耐性、あるいは標準的治療法がない患者を対象とした。いずれの試験でも、RECIST version 1.1 に基づき測定可能な病変を少なくとも 1 つ有する、米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）が 0 又は 1 の患者を対象とし、実施医療機関において腫瘍組織の保存検体又は新鮮検体から HER2 遺伝子変異を有することが確認されている患者を登録した。

腫瘍評価は、いずれの試験でも CT 又は MRI を用いて、Cycle 1 Day 1 の初回投与から 6 週ごとに実施した（J101 試験では、24 週目以降は 12 週ごとに測定した）。すべての被験者で治験薬投与中止以降も追跡調査を実施し、次治療及び生存情報を収集した。

評価項目

確定奏効率、奏効期間、PFS、及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率（いずれも ICR［blinded ICR を含む］及び治験責任医師評価に基づく）並びに OS とした。病勢コントロール率及び効果発現までの期間も、探索的に解析した。奏効率、病勢コントロール率、及び奏効期間の算出には確定 CR/PR を用いた。U206 試験で中間解析のデータカットオフ日までに行われた PFS 及び OS の追跡調査は限られていたため、PFS 及び OS は算出しなかった。PFS 及び OS の解析では、U204 試験及び J101 試験の被験者のみを T-DXd 6.4 mg/kg 併合群に含めた。

統計解析手法

本申請では、FAS を対象とした解析結果を記載した。FAS は、同意が得られ、U204 試験及び J101 試験で登録された、又は U206 試験で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すべての被験者を含む集団と定義した。

奏効率及び病勢コントロール率については、点推定値と 95% CI を算出した。奏効期間については、中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。PFS 及び OS については、Kaplan-Meier 法を用いて生存分布を推定し、中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。効果発現までの期間は記述的に要約した。

併合解析のデータカットオフ日は、各試験のデータカットオフ日と同一とした（U206 試験: 2022 年 3 月 24 日、U204 試験: 2021 年 12 月 3 日、J101 試験: 2019 年 8 月 1 日）。

4.1.2.5　ヒストリカルデータ

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で得られた T-DXd の効果の解釈に用いる目的で、日本国内における大規模な NSCLC 患者の臨床データ及びゲノムデータを保有する LC-SCRUM-Japan のデータベースを用いて、HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者における治療レジメン及び治療効果を後方視的に確認した。

評価項目は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における、rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、rw PFS、及び rw OS とした。なお、腫瘍縮小効果は、RECIST version 1.1 に準じることが推奨され、担当医により評価された。

rw 奏効率及び rw 病勢コントロール率は、治療ラインごとに点推定値と 95% CI を算出した。rw PFS、及び rw OS は、治療ラインごとに中央値の推定及びそれに対応する 95% CI を Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、各時点での Kaplan-Meier 推定値と両側 95% CI を算出した。

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験では進行性又は転移性癌に対する治療歴を有する被験者が組み入れられたため、本申請では進行・再発 NSCLC に対する二次治療の治療データを有する集団での結果を中心に記載した。主解析時点で入手可能な 2015 年 2 月から 20[redacted]年[redacted]月の間に登録された NSCLC 患者のデータのうち、進行・再発 NSCLC に対する治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を主解析の対象とした。また、2020 年 9 月までに登録された NSCLC 患者データを含む更新データを用いた追加解析も実施した。

4.1.3　エンドポイントに対する考察

ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率は、腫瘍に対する薬剤の直接的な効果を示す客観的な抗腫瘍効果の指標である。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、本対象のような希少なサブタイプを対象とした薬剤においては、OS 等を主要評価指標とした検証的位置付けでの比較試験の実施は困難であり、単群の第 II 相試験で有効性・安全性を評価する場合も考えられ、奏効率を主要エンドポイントとして設定することは可能とされている[3]。したがって、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験での当該患者に対する T-DXd 単剤の有効性評価に際しては、主要評価項目を ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率とし、奏効期間を合わせて評価することで、抗腫瘍効果の持続性につい

ても評価可能であると考えた。さらに、U204 試験及び J101 試験では、副次評価項目として OS 及び PFS も評価した。

また、同ガイドラインでは、希少なサブタイプを対象とした薬剤を第 II 相試験で評価する場合には、ヒストリカルデータと比較した臨床的有効性の検討が重要とされている。本申請では HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での標準的治療の有効性を推定し、当該患者に対する T-DXd 単剤の効果の解釈に役立てるために、LC-SCRUM-Japan が構築した大規模臨床ゲノムデータベースを用いた後方視的研究のデータを取得し、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の、rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、rw PFS、及び rw OS を解析した。

進行・再発の NSCLC 患者では、呼吸困難や疼痛等、付随する臨床症状を伴うことが多く、腫瘍量を減少し奏効を得ることは、付随する臨床症状を改善するために重要である[4,5]。T-DXd の抗腫瘍効果に伴い原疾患の進行に伴う痛みや全身状態の悪化等の臨床症状の緩和などが予期でき、臨床的意義があると考えた。

以上より、抗腫瘍効果を評価することで、T-DXd の臨床的有用性を評価することが可能と考える。

4.2　解析対象集団

FAS には、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群に 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群に 130 名（U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名、U204 試験のコホート 2: 91 名、J101 試験: 11 名）が含まれた。

4.3　被験者の内訳

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、中間解析のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 5.6（1.1～11.7）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 26 名（50.0%）、中止した被験者は 25 名（48.1%）であった。主な中止理由は、RECIST に基づく病勢進行（progressive disease: PD）判定（16 名［30.8%］）及び有害事象（8 名［15.4%］）であった。なお、U206 試験の T-DXd[redacted] mg/kg 群の 1 名は、[redacted]のため治験薬の投与開始前に試験を中止した。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、各試験のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 13.3（0.6～36.9）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 25 名（19.2%）、中止した被験者は 105 名（80.8%）であった。主な中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（52 名［40.0%］）及び有害事象（34 名［26.2%］）であった。

4.4　被験者背景

U206 試験の T-DXd 5.4 mg 群では、女性が 36 名（69.2%）であり、年齢の中央値（範囲）が 57.5（30～78）歳、65 歳未満が 31 名（59.6%）であった。地域別の被験者数はアジアが 40 名（76.9%、うち日本が 23 名）、北米が 3 名（5.8%）、欧州が 7 名（13.5%）、その他（オーストラリア）が 2 名（3.8%）であった。

NSCLC の組織型はほとんど（96.2%）の被験者が腺癌であった。HER2 遺伝子の変異部位はチロシンキナーゼ領域が 49 名（94.2%）、細胞外領域が 3 名（5.8%）であった。HER2 遺伝子変異に加えて EGFR 遺伝子変異、anaplastic lymphoma kinase（ALK）融合遺伝子、c-ros がん遺伝子 1（c-ros onogene 1: ROS1）融合遺伝子、又は v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1: BRAF）遺伝子変異を有する被験者はいなかった。ECOG PS は 0 が 15 名（28.8%）、1 が 37 名（71.2%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 17 名（32.7%）、胸水貯留が 2 名（3.8%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 11 名（21.2%）であった。

進行性又は転移性癌に対する前治療が 2 レジメン以下の被験者は 32 名（61.5%）であり、すべての被験者に白金製剤による治療歴があった。PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 37 名（71.2%）であり、白金製剤と PD-1/PD-L1 阻害剤を併用していた被験者は 23 名（44.2%）であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、U206 試験でアジア人の割合が高く、白人の割合が低いことを除いて U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の 3 試験の被験者背景に明確な差はなかった。

女性が 65.4%（85 名）であり、年齢の中央値（範囲）が 60.5（23～88）歳、65 歳未満が 79 名（60.8%）であった。地域別の被験者数はアジアが 47 名（36.2%、うち日本 36 名）、北米が 44 名（33.8%）、欧州が 39 名（30.0%）であった。

NSCLC の組織型はすべて腺癌であった。HER2 遺伝子の変異部位はチロシンキナーゼ領域が 121 名（93.1%）、細胞外領域が 7 名（5.4%）、膜貫通領域が 2 名（1.5%）であった。HER2 遺伝子変異に加えて EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、又は BRAF 遺伝子変異のいずれか又は一部を有する被験者は 4 名（3.1%）であった。ECOG PS は 0 が 37 名（28.5%）、1 が 93 名（71.5%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 47 名（36.2%）、胸水貯留が 12 名（9.2%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 29 名（22.3%）であった。

進行性又は転移性癌に対する前治療が 2 レジメン以下の被験者は 77 名（59.2%）であり、白金製剤による治療歴がある被験者は 125 名（96.2%）であった。PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 90 名（69.2%）であり、白金製剤と PD-1/PD-L1 阻害剤を併用していた被験者は 44 名（33.8%）であった。

4.5　有効性の結果

4.5.1　奏効率

4.5.1.1　主要評価項目:独立効果判定機関に基づく奏効率

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での 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（表 2.5.4-1）。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の 3 試験で一貫した臨床的に意義のある確定奏効率が認められた。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の ICR（blinded ICR

を含む）評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（44.9～62.6）%であった（表 2.5.4-1）。

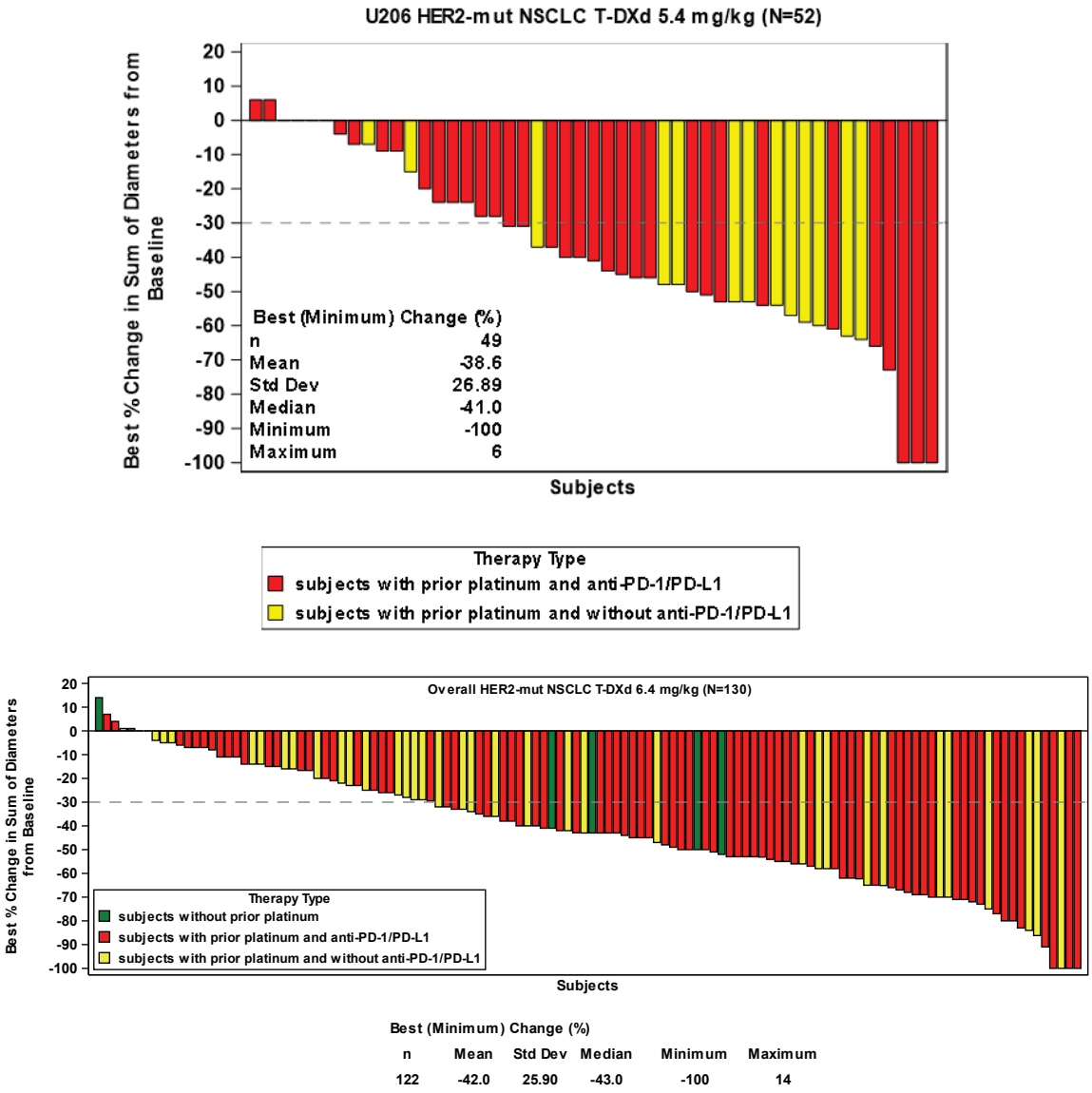
U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の waterfall プロットを図 2.5.4-3 に示す。標的病変の径和は、いずれの群でもベースラインと比較して大部分の被験者で縮小した。U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の各試験の waterfall プロットは 5.3.5.3-3 Figure 14.2.1.1 に示す。

表 2.5.4-1　ICR（blinded ICR 含む）評価に基づく確定奏効率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 28)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 11)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 91)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 130)
Best Overall Response (Confirmed) (n (%))					
CR	1 (1.9)	1 (3.6)	0	1 (1.1)	2 (1.5)
PR	27 (51.9)	11 (39.3)	8 (72.7)	49 (53.8)	68 (52.3)
SD	19 (36.5)	14 (50.0)	2 (18.2)	34 (37.4)	50 (38.5)
PD	2 (3.8)	1 (3.6)	1 (9.1)	3 (3.3)	5 (3.8)
NE	3 (5.8)	1 (3.6)	0	4 (4.4)	5 (3.8)
Confirmed ORR					
n (%)	28 (53.8)	12 (42.9)	8 (72.7)	50 (54.9)	70 (53.8)
95% CI [a]	(39.5, 67.8)	(24.5, 62.8)	(39.0, 94.0)	(44.2, 65.4)	(44.9, 62.6)

CI = confidence interval; CR = complete response; DCO = data cutoff date; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; mut = mutant; NE = non-evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Pooled data includes 11 subjects from Study J101, 91 subjects from Study U204, and 28 subjects from Study U206. For Study U206, only subjects who have been randomized at least 4.5 months (137 days) before the DCO will be included in the analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the FAS.
a: The 2-sided 95% CIs are based on the exact (Clopper-Pearson) method for binomial distribution.
Overall response is determined by ICR based on RECIST version 1.1.　To derive best overall response, time-point response of Non-CR/Non-PD is considered as SD.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204, and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Table 14.2.1.1.1

図 2.5.4-3　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の waterfall プロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）



FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Baseline is defined as the last measurement taken before enrollment.　For tumor assessments, the baseline visit is the scheduled screening tumor assessments (within 28 days before enrollment for both J101, U204, and U206).
For each subject, the best (minimum) percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
There were 4 subjects with best % change of 0 in the U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg group and 2 subjects in the Overall HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg Pool.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204, and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Figure 14.2.1.1

4.5.1.2　治験責任医師評価に基づく奏効率

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での治験責任医評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 42.3（28.7～56.8）%であり、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での治験責任医師評価に基づく確定奏

効率（95% CI）は 57.7（48.7～66.3）%であった（表 2.7.3.3-4）。いずれの群でも治験責任医師評価に基づく確定奏効率は、ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率と一貫性があり、臨床的に意義のある有効性を示した。ICR（blinded ICR を含む）評価と治験責任医師評価の間の最良総合効果の一致率は U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では 76.9%、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 75.4%であった。（表 2.7.3.3-5）。

4.5.2　奏効期間

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、中間解析のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 5.6（1.1～11.7）ヵ月であった。blinded ICR 評価に基づく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）。Kaplan-Meier 法で推定した奏効被験者の割合（95% CI）は、6 ヵ月時点で 71.4（33.0～90.3）%であった（表 2.5.4-2、図 2.5.4-4）。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群のうち、U206 試験の 6.4 mg/kg 群の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）が短く、5.4（0.6～12.1）ヵ月であった。U204 試験及び J101 試験の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）はそれぞれ 16.7（0.7～36.9）ヵ月、16.3（8.4～26.6）ヵ月であり同程度であった。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 13.3（0.6～36.9）ヵ月であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での奏効期間の中央値（95% CI）は 9.9（7.0～14.7）ヵ月であり、臨床的に意義のある持続的な奏効期間が認められた。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での Kaplan-Meier 法で推定した奏効被験者の割合（95% CI）は、6 ヵ月時点で 66.1（52.3～76.8）%、12 ヵ月時点で 42.8（28.9～55.9）%であった。（表 2.5.4-2、図 2.5.4-4）。

以上より、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で認められた高い奏効率及び奏効期間から、高いアンメットニーズを有する 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 T-DXd は高い臨床的有用性を示したと考える。

[redacted]U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群の[redacted]ため、2022 年 6 月 22 日をデータカットオフ日として[redacted] ad hoc 解析を実施した。

Ad hoc 解析のデータカットオフ時点（2022 年 6 月 22 日）では、T-DXd 5.4 mg/kg 群での blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 57.7（43.2～71.3）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 29 名であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 8.7（7.1～推定不能）ヵ月であった。この解析では 30 名中 23 名（76.7%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 18 名（60.0%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。

表 2.5.4-2　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（1/2）

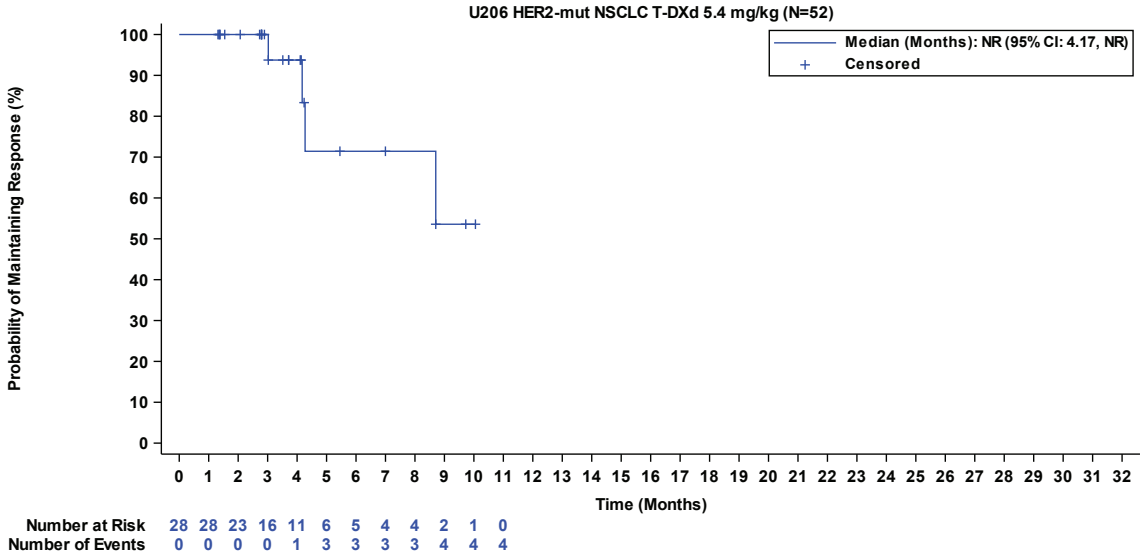
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 28)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 11)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 91)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 130)
Duration of Response of Confirmed CR or PR					
Subjects with CR/PR	28	12	8	50	70
Subject with Events (n (%)) [a]	4 (14.3)	2 (16.7)	5 (62.5)	29 (58.0)	36 (51.4)
PD	4 (14.3)	2 (16.7)	5 (62.5)	21 (42.0)	28 (40.0)
Death	0	0	0	8 (16.0)	8 (11.4)
Subjects without Events (Censored) (n (%)) [a]	24 (85.7)	10 (83.3)	3 (37.5)	21 (42.0)	34 (48.6)
New Anti-cancer Therapy	3 (10.7)	1 (8.3)	0	10 (20.0)	11 (15.7)
Event after Missing Two Consecutive Assessments	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.4)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Withdrew Consent	2 (7.1)	2 (16.7)	0	0	2 (2.9)
Ongoing without Event	19 (67.9)	7 (58.3)	0	8 (16.0)	15 (21.4)
Adequate Tumor Assessment No Longer Available	0	0	0	2 (4.0)	2 (2.9)
No PD or Death	0	0	3 (37.5)	0	3 (4.3)
DoR Quartile Estimates and 95% CI (Months) [b]					
1st Quartile	4.3	5.9	7.0	5.3	5.6
95% CI [c]	(3.0, NE)	(2.8, NE)	(6.9, 9.9)	(3.0, 5.9)	(3.1, 7.0)
Median	NE	5.9	9.9	10.6	9.9
95% CI [c]	(4.2, NE)	(2.8, NE)	(6.9, NE)	(5.8, 17.7)	(7.0, 14.7)
3rd Quartile	NE	NE	11.5	NE	NE
95% CI [c]	(8.7, NE)	(5.9, NE)	(9.7, NE)	(14.7, NE)	(14.1, NE)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 6 Months [b]	71.4	43.8	100.0	61.4	66.1
95% CI [c]	(33.0, 90.3)	(1.1, 86.1)	(100.0, 100.0)	(45.8, 73.8)	(52.3, 76.8)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 12 Months [b]	NE	NE	17.9	46.5	42.8
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(0.8, 53.8)	(31.2, 60.5)	(28.9, 55.9)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 18 Months [b]	NE	NE	NE	32.8	30.6
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(18.0, 48.5)	(17.1, 45.2)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 24 Months [b]	NE	NE	NE	27.4	25.5
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(12.8, 44.2)	(12.1, 41.3)

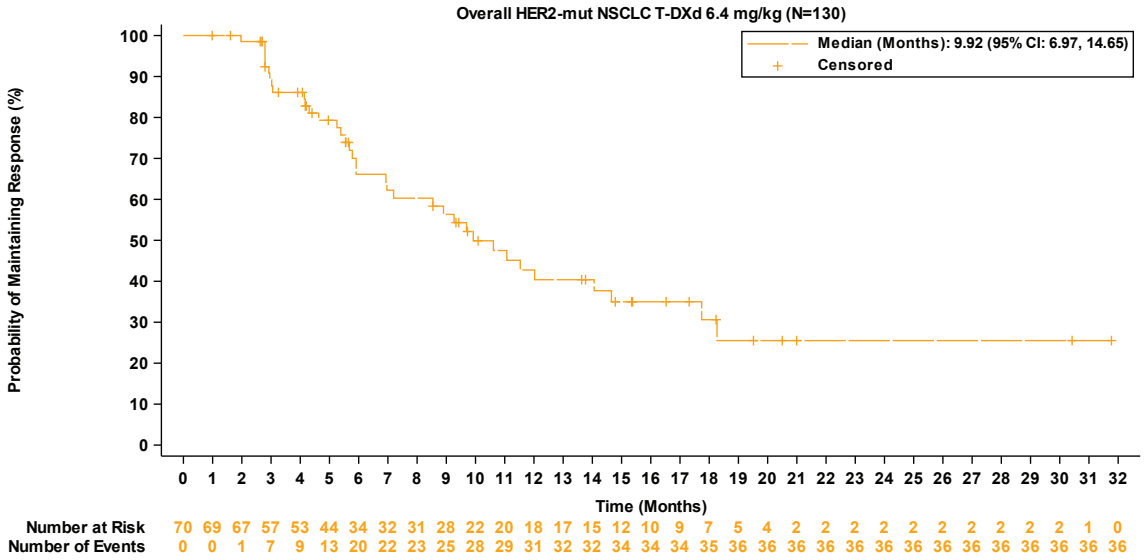
表 2.5.4-2　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（2/2）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 28)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 11)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 91)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 130)
Number of Subjects with DoR >6 Months, n (%)	5 (17.9)	1 (8.3)	7 (87.5)	26 (52.0)	34 (48.6)
Number of Subjects with DoR >12 Months, n (%)	0	0	1 (12.5)	17 (34.0)	18 (25.7)

CI = confidence interval; CR = complete response, DCO = data cutoff date; DoR = duration of response; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Pooled data includes 11 subjects from Study J101, 91 subjects from Study U204 and 28 subjects from Study U206. For Study U206, only subjects who have been randomized at least 4.5 months (137 days) before the DCO will be included in the analyses.
a: Percentage is calculated using number of subjects with CR/PR as the denominator.
b: Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and estimated proportion of responders maintaining response at 6, 12, 18 and 24 months for duration of response are based on Kaplan-Meier Estimate.
c: 95% CIs for median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and estimated proportion of responders maintaining response at 6, 12, 18 and 24 months for duration of response are computed using the Brookmeyer-Crowley method.
For the rows of number of subjects with DoR >6 or >12 months, they are based on observed DoRs.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by ICR using RECIST version 1.1.
Note: Because of the short follow-up period after initial dosing for Study U206 HER2-mutant NSCLC subjects, caution is needed in interpreting DoR summaries involving Study U206 data.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204 and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Table 14.2.3.1.1

図 2.5.4-4　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）





CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; NR = not reached; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Best overall response with confirmation was assessed by ICR using RECIST version 1.1.
95% CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204, and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Figure 14.2.3.1

4.5.3　その他の有効性評価項目

病勢コントロール率、PFS、及び OS の結果を示す。U206 試験では中間解析のデータカットオフ日までに行われた PFS 及び OS の追跡調査は限られていたため、PFS 及び OS は算出しなかった。PFS 及び OS の解析では、U204 試験及び J101 試験の被験者のみを T-DXd 6.4 mg/kg 併合群に含めた。

4.5.3.1　病勢コントロール率

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での病勢コントロール率（95% CI）は 90.4（79.0～96.8）%であった。最良総合効果が PD であった被験者は 2 名（3.8%）であり、大部分の被験者で病状の安定（stable disease）又は腫瘍の縮小が認められた（表 2.7.3.3-3）。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での病勢コントロール率（95% CI）は 92.3（86.3～96.2）%であった。最良総合効果が PD であった被験者は 5 名（3.8%）であり、大部分の被験者で病状の安定（stable disease）又は腫瘍の縮小が認められた（表 2.7.3.3-3）。

4.5.3.2　無増悪生存期間

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、Kaplan-Meier 法で推定した ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月であった（表 2.7.3.3-7）。

4.5.3.3　全生存期間

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 18.6（14.8～25.8）ヵ月であった。6 ヵ月時点の OS 率（95% CI）は 85.1（76.6～90.8）%、12 ヵ月時点では 71.2（61.3～79.0）%であった（表 2.7.3.3-8）。

4.6　部分集団解析

1)　サブグループ解析

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での、事前に規定したサブグループ別に検討した確定奏効率のフォレストプロットを図 2.5.4-5 に示す。各サブグループの確定奏効率の 95% CI は全体集団と重なっており、各サブグループでの結果は、全体集団での結果と類似していた（2.7.3.3.3）。

図 2.5.4-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（1/3）

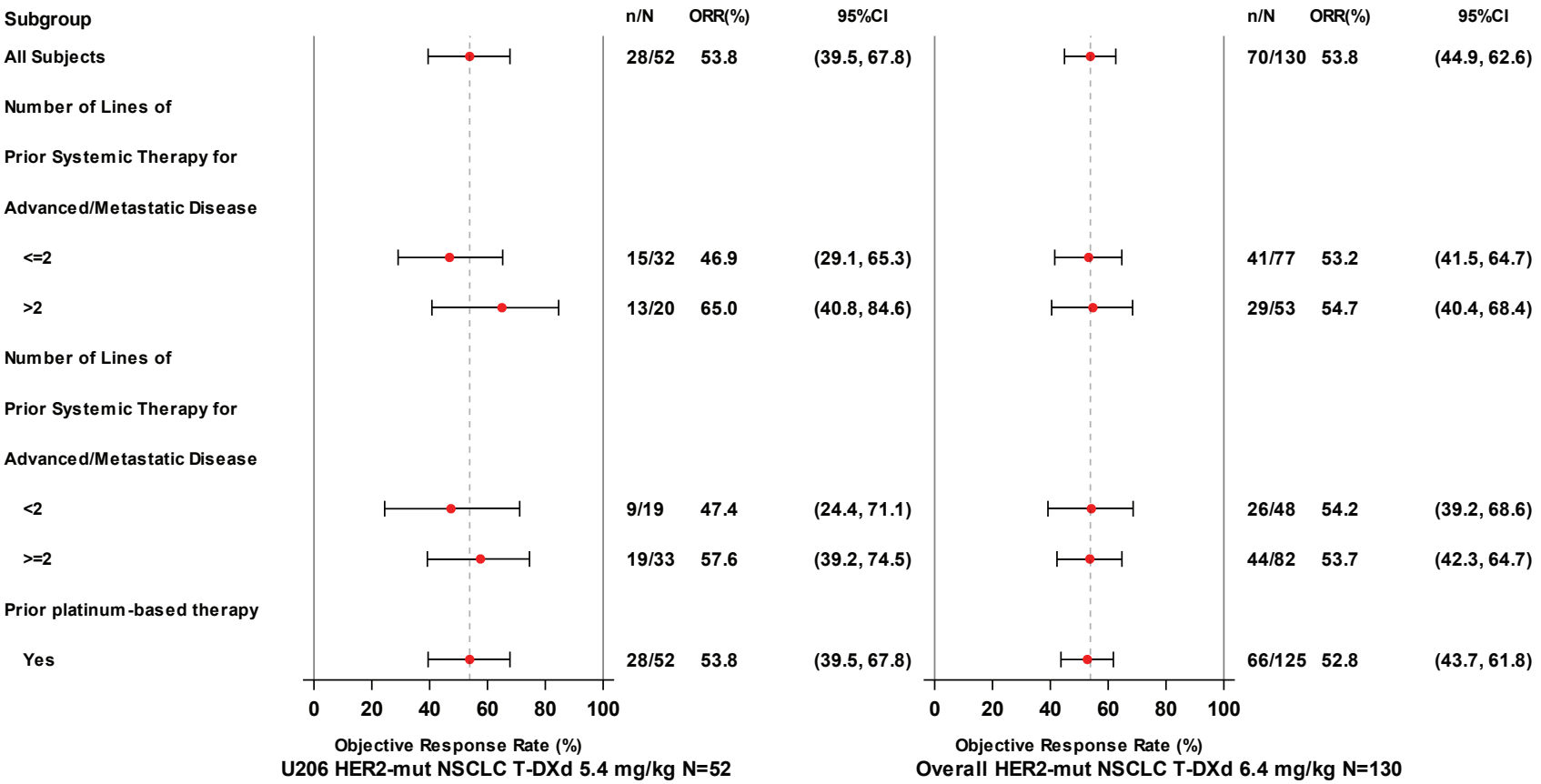


図 2.5.4-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（2/3）

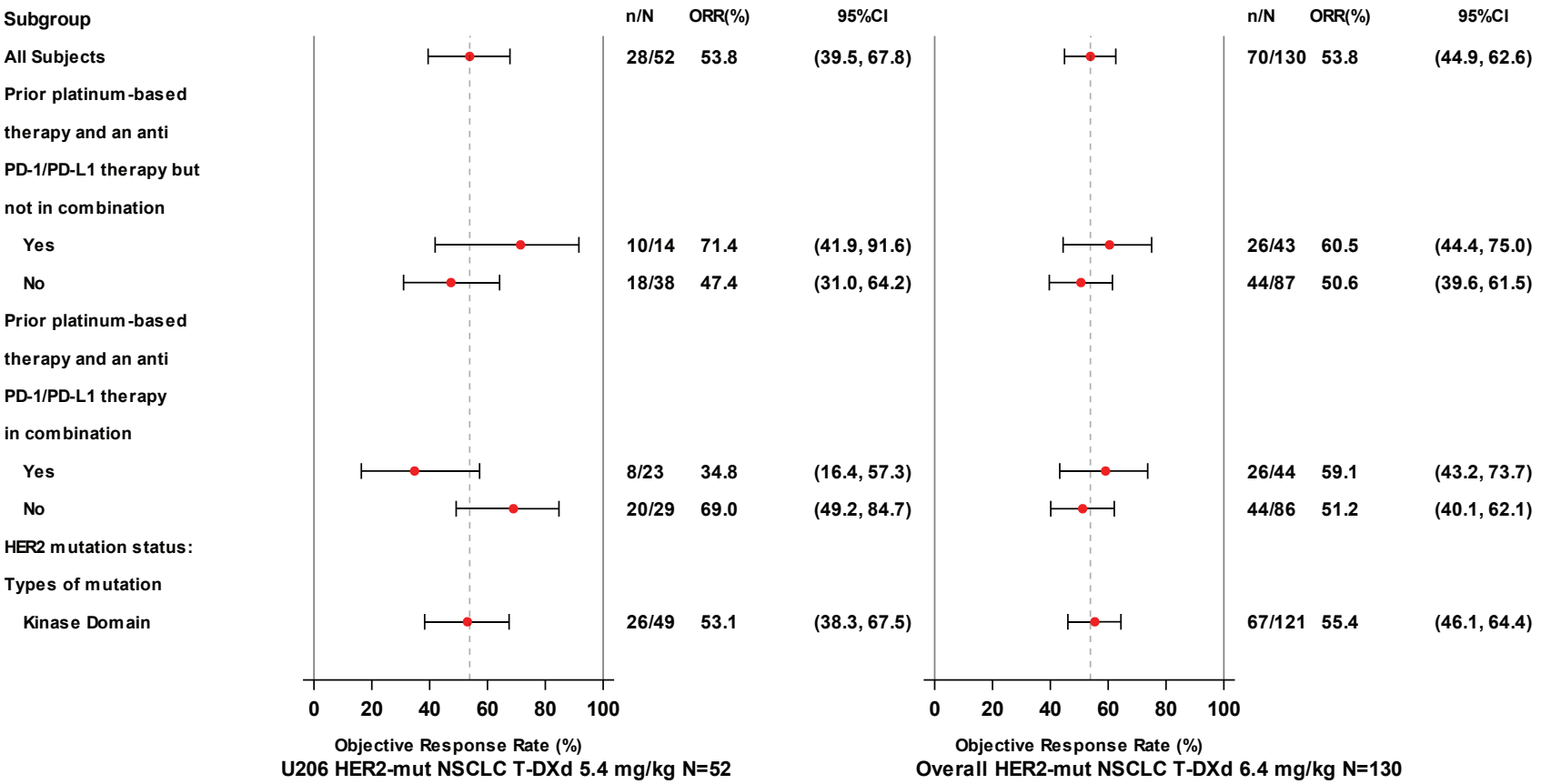
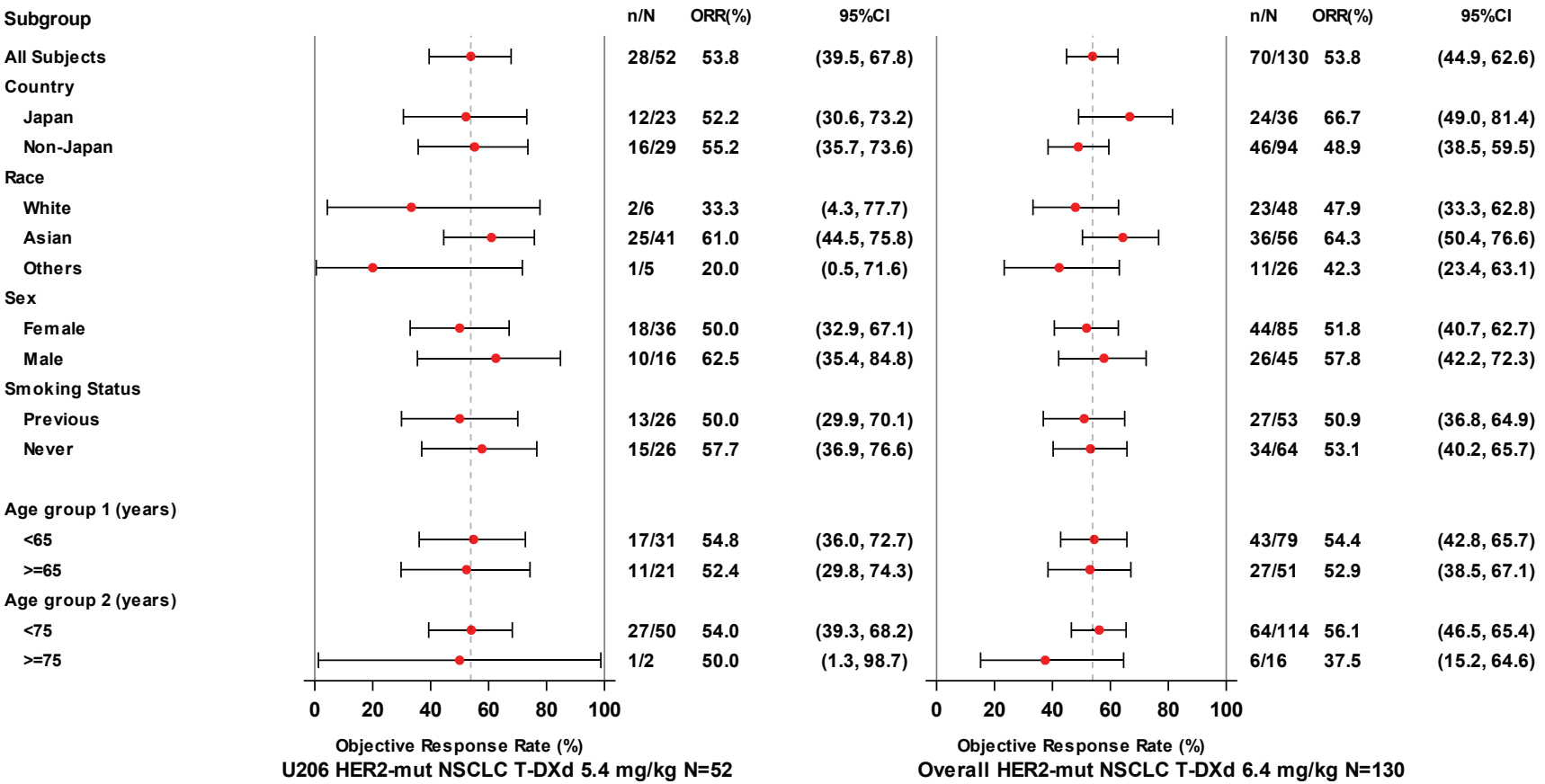


図 2.5.4-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（3/3）



CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate (% of subjects with best overall response of complete response and partial response with confirmation by independent central review, based on RECIST version 1.1.); PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) binomial distribution.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204 and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Figure 14.2.6.1

2)　HER2 遺伝子変異の種類による影響

U206 試験で対象とした HER2 遺伝子の点変異において、各点変異別の活性化変異であることを示唆する情報、非臨床試験成績、及び臨床試験成績（奏効率）を 5.3.5.4-4 に示す。HER2 遺伝子の変異による活性化の機序として、細胞外領域あるいは膜貫通／膜近傍領域の変異では HER2 二量体化の促進[6,7,8]、キナーゼドメインの変異（exon 20 挿入変異[9]、点変異[10,11,12]）ではキナーゼ活性に影響し得る立体構造の変化など、変異の種類に応じた機序が推測されているが、本試験で対象とした HER2 遺伝子変異はその種類によらずキナーゼ活性亢進を伴う活性化変異として機能すると考えられる。また、活性化した HER2 は内在化が促進されることが示唆されており[13,14]、T-DXd の非臨床薬理試験では、複数の変異型 HER2 発現腫瘍細胞で野生型 HER2 より T-DXd の内在化亢進の傾向が示された（2.4.2.1）。以上より、T-DXd はこれら活性型変異を有する HER2 の内在化により腫瘍細胞内に取り込まれ、HER2 遺伝子変異の種類によらず抗腫瘍活性を発揮すると考えられる。

上記に加え、表 2.5.4-3 に示すとおり、U206 試験、U204 試験及び J101 試験で、T-DXd は exon 20 挿入変異及び点変異のそれぞれにおいて有効性が認められており、HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者において、その有効性に変異の種類による明らかな差異は認められなかった。

表 2.5.4-3　HER2 遺伝子変異の種類別の奏効率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 28)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 11)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 91)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 130)
Confirmed Objective Response Rate for HER2 Type of Mutation (n (%))					
exon 20 挿入変異	24/47 (51.1)	12/25 (48.0)	6/8 (75.0)	46/78 (59.0)	64/111 (57.7)
点変異（チロシンキナーゼ／細胞外／膜貫通）	4/5 (80.0)	0/3 (0.0)	2/3 (66.7)	4/13 (30.8)	6/19 (31.6)
チロシンキナーゼ領域	2/2 (100.0)	0/3 (0.0)	0/0	3/7 (42.9)	3/10 (30.0)
細胞外領域	2/3 (66.7)	0/0	1/1 (100.0)	1/6 (16.7)	2/7 (28.6)
膜貫通領域	0/0	0/0	1/2 (50.0)	0/0	1/2 (50.0)

DCO = data cutoff date; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Pooled data includes 11 subjects from Study J101, 91 subjects from Study U204 and 28 subjects from Study U206. For Study U206, only subjects who have been randomized at least 4.5 months (137 days) before the DCO will be included in the analyses.
Overall Response is determined by ICR based on RECIST version 1.1.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204 and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-3 Ad-hoc Table 14.2.5.1.1a

4.7　日本人集団での結果

試験実施国が「日本」である被験者を日本人とみなし、日本人集団での成績を評価した。

FAS に含まれた日本人集団は、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群が 23 名、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群が 36 名（U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群: 10 名、U204 試験のコホート 2: 23 名、J101 試験: 3 名）であった（表 2.7.3.7-4）。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、中間解析のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 7.7（1.1～11.7）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 10 名（43.5%）、中止した被験者は 12 名（52.2%）であった。中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（9 名［39.1%］）又は有害事象（3 名［13.0%］）であった。なお、U206 試験の T-DXd[redacted] mg/kg 群の 1 名は、[redacted]のため治験薬の投与開始前に試験参加を中止した。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、各試験のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 12.7（2.0～33.2）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 9 名（25.0%）、中止した被験者は 27 名（75.0%）であった。主な中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（16 名［44.4%］）及び有害事象（10 名［27.8%］）であった。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、性別は女性が 16 名（69.6%）、男性が 7 名（30.4%）であり、年齢は中央値（範囲）が 50.0（38～78）歳、65 歳未満が 16 名（69.6%）であった。

NSCLC の組織型はほとんど（95.7%）の被験者が腺癌であった。HER2 遺伝子の変異部位はチロシンキナーゼ領域が 22 名（95.7%）、細胞外領域が 1 名（4.3%）であった。ECOG PS は 0 が 11 名（47.8%）、1 が 12 名（52.2%）であった。

進行性又は転移性癌に対する前治療が 2 レジメン以下の被験者は 13 名（56.5%）であり、すべての被験者に白金製剤による治療歴があった。PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 19 名（82.6%）であり、白金製剤と PD-1/PD-L1 阻害剤を併用していた被験者は 12 名（52.2%）であった（表 2.7.3.7-5）。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の日本人集団では、性別は女性が 23 名（63.9%）、男性が 13 名（36.1%）であり、年齢は中央値（範囲）が 54.5（29～71）歳、65 歳未満が 30 名（83.3%）であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群のすべての被験者で NSCLC の組織型は腺癌であり、HER2 遺伝子の変異部位はチロシンキナーゼ領域であった。ECOG PS は 0 が 16 名（44.4%）、1 が 20 名（55.6%）であった。

進行性又は転移性癌に対する前治療が 2 レジメン以下の被験者は 14 名（38.9%）であり、白金製剤による治療歴がある被験者は 35 名（97.2%）であった。PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 32 名（88.9%）であり、白金製剤と PD-1/PD-L1 阻害剤を併用していた被験者は 15 名（41.7%）であった（表 2.7.3.7-5）。

日本人集団と全体集団の間で被験者背景に明確な差はなかった。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 52.2（30.6～73.2）%であった（表 2.5.4-4）。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）。Kaplan-Meier 法で推定した奏効被験者の割合（95% CI）は、6 ヵ月時点で 85.7（33.4～97.9）%であった（表 2.5.4-5）。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 66.7（49.0～81.4）%であった（表 2.5.4-4）。奏効期間の中央値（95% CI）は 11.1（5.4～18.3）ヵ月であった。Kaplan-Meier 法で推定した奏効被験者の割合（95% CI）は、6 ヵ月時点で 73.6（47.5～88.1）%、12 ヵ月時点で 40.5（17.3～62.7）%であった（表 2.5.4-5）。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での病勢コントロール率（95% CI）はそれぞれ 91.3（72.0～98.9）%、97.2（85.5～99.9）%であった（表 2.5.4-4）。

日本人集団での有効性の結果は、いずれの群でも全体集団と類似していた。

表 2.5.4-4　奏効率及び病勢コントロール率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 23)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 10)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 3)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 23)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 36)
Best Overall Response (Confirmed) (n (%))					
Complete Response (CR)	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)
Partial Response (PR)	12 (52.2)	5 (50.0)	2 (66.7)	16 (69.6)	23 (63.9)
Stable Disease (SD)	9 (39.1)	5 (50.0)	1 (33.3)	5 (21.7)	11 (30.6)
Progressive Disease (PD)	1 (4.3)	0	0	0	0
Non-Evaluable (NE)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)
Confirmed Objective Response Rate (ORR)					
n (%)	12 (52.2)	5 (50.0)	2 (66.7)	17 (73.9)	24 (66.7)
95% CI [a]	(30.6, 73.2)	(18.7, 81.3)	(9.4, 99.2)	(51.6, 89.8)	(49.0, 81.4)
Disease Control Rate (DCR) where confirmation of CR/PR is required					
n (%)	21 (91.3)	10 (100.0)	3 (100.0)	22 (95.7)	35 (97.2)
95% CI [a]	(72.0, 98.9)	(69.2, 100.0)	(29.2, 100.0)	(78.1, 99.9)	(85.5, 99.9)
ORR (Confirmation not required)					
n (%)	13 (56.5)	6 (60.0)	2 (66.7)	19 (82.6)	27 (75.0)
95% CI [a]	(34.5, 76.8)	(26.2, 87.8)	(9.4, 99.2)	(61.2, 95.0)	(57.8, 87.9)
DCR where confirmation of CR/PR is not required					
n (%)	21 (91.3)	10 (100.0)	3 (100.0)	22 (95.7)	35 (97.2)
95% CI [a]	(72.0, 98.9)	(69.2, 100.0)	(29.2, 100.0)	(78.1, 99.9)	(85.5, 99.9)

CI = confidence interval; DCO = data cutoff date; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Pooled data includes 3 subjects from Study J101, 23 subjects from Study U204 and 10 subjects from Study U206. For Study U206, only subjects who have been randomized at least 4.5 months (137 days) before the DCO will be included in the analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the FAS.
a: The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) method for binomial distribution.
Overall Response is determined by ICR based on RECIST version 1.1. To derive best overall response, time-point response of Non-CR/Non-PD is considered as SD.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204 and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-4 Table 14.2.1.1.1.2

表 2.5.4-5　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）（1/2）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 23)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 10)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 3)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 23)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 36)
Duration of Response of Confirmed CR or PR					
Subjects with CR/PR	12	5	2	17	24
Subject with Events (n (%)) [a]	2 (16.7)	1 (20.0)	2 (100.0)	9 (52.9)	12 (50.0)
PD	2 (16.7)	1 (20.0)	2 (100.0)	7 (41.2)	10 (41.7)
Death	0	0	0	2 (11.8)	2 (8.3)
Subjects without Events (Censored) (n (%)) [a]	10 (83.3)	4 (80.0)	0	8 (47.1)	12 (50.0)
New Anti-cancer Therapy	2 (16.7)	1 (20.0)	0	4 (23.5)	5 (20.8)
Event after Missing Two Consecutive Assessments	0	0	0	1 (5.9)	1 (4.2)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Withdrew Consent	0	0	0	0	0
Ongoing without Event	8 (66.7)	3 (60.0)	0	2 (11.8)	5 (20.8)
Adequate Tumor Assessment No Longer Available	0	0	0	1 (5.9)	1 (4.2)
No PD or Death	0	0	0	0	0
DoR Quartile Estimates and 95% CI (Months) [b]					
1st Quartile	8.7	2.8	9.9	5.4	5.4
95% CI [c]	(4.2, NE)	(2.8, NE)	(9.9, 11.5)	(3.1, 11.1)	(2.8, 10.6)
Median	NE	NE	10.7	11.1	11.1
95% CI [c]	(4.2, NE)	(2.8, NE)	(9.9, 11.5)	(4.6, NE)	(5.4, 18.3)
3rd Quartile	NE	NE	11.5	18.3	18.3
95% CI [c]	(8.7, NE)	(2.8, NE)	(9.9, 11.5)	(11.1, NE)	(11.1, NE)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 6 Months [b]	85.7	NE	100.0	72.5	73.6
95% CI [c]	(33.4, 97.9)	(NE, NE)	(100.0, 100.0)	(42.1, 88.8)	(47.5, 88.1)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 12 Months [b]	NE	NE	0.0	49.0	40.5
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(21.3, 71.9)	(17.3, 62.7)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 18 Months [b]	NE	NE	0.0	36.7	30.4
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(11.0, 63.4)	(9.3, 55.0)
Estimated Proportion of Responders Maintaining Response (%) at 24 Months [b]	NE	NE	0.0	24.5	20.2
95% CI [c]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(4.4, 53.1)	(3.8, 45.9)

表 2.5.4-5　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）（2/2）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 23)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 10)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 3)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N = 23)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 36)
Number of Subjects with DoR > 6 Months, n (%)	5 (41.7)	0	2 (100.0)	10 (58.8)	12 (50.0)
Number of Subjects with DoR > 12 Months, n (%)	0	0	0	6 (35.3)	6 (25.0)

CI = confidence interval; CR = complete response, DCO = data cutoff date; DoR = duration of response; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Pooled data includes 3 subjects from Study J101, 23 subjects from Study U204 and 10 subjects from Study U206. For Study U206, only subjects who have been randomized at least 4.5 months (137 days) before the DCO will be included in the analyses.
a: Percentage is calculated using number of subjects with CR/PR as the denominator.
b: Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and estimated proportion of responders maintaining response at 6, 12, 18 and 24 months for duration of response are based on Kaplan-Meier Estimate.
c: 95% CIs for median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and estimated proportion of responders maintaining response at 6, 12, 18 and 24 months for duration of response are computed using the Brookmeyer-Crowley method.
For the rows of number of subjects with DoR >6 or >12 months, they are based on observed DoRs.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by ICR using RECIST version 1.1.
Note: Because of the short follow-up period after initial dosing for Study U206 HER2-mutant NSCLC subjects, caution is needed in interpreting DoR summaries involving Study U206 data.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Dec 2021 for Study U204 and 24 Mar 2022 for Study U206
Source: 5.3.5.3-4 Table 14.2.3.1.1.2

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の日本人集団（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）で、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は 13.2（6.0～19.5）ヵ月であった（表 2.7.3.3-12）。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の OS の中央値（95% CI）は 17.3（12.3～27.9）ヵ月であった（表 2.7.3.3-13）。

4.8　ヒストリカルデータ

主解析に用いた LC-SCRUM-Japan データセットには 8742 名の NSCLC 患者データが含まれ、うち 219 名（2.5%）に HER2 遺伝子変異が認められた。そのうち、進行・再発 NSCLC に対する治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は合計 146 名であり、二次治療、三次治療、及び四次治療の治療データが存在した患者はそれぞれ 122 名、88 名、及び 62 名であった。

二次治療の治療データを有する集団の患者背景及び治療効果を以下に要約する。一次治療及び三次治療以降の患者での背景情報及び治療効果の詳細は、2.7.3.3.4 に記載した。

二次治療の患者での患者背景を、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の被験者背景と比較した結果、治療効果に影響を及ぼすと考えられる違いは認められなかった。また、本検討における NSCLC 患者での HER2 遺伝子変異陽性の割合及び組み入れられた HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の患者背景の特徴（年齢、性別、組織型、喫煙歴、他のドライバー遺伝子変異［EGFR, BRAF, ALK, ROS1］の有無）は、既存の報告と同

様であり[15,16]、リアルワールドの実態を反映していると考えられた。なお、各患者の背景情報は LC-SCRUM-Japan 登録時のものであり、各対象治療開始直前の情報は得られていない。

- 一次治療で白金製剤併用療法（PD-1 又は PD-L1 阻害剤の併用なし）が多かった理由として、白金製剤併用療法と PD-1 又は PD-L1 阻害剤の併用療法の日本での承認取得（2018 年 12 月）以前に登録された患者が大多数だったことが考えられる。
- 二次治療では、ドセタキセル単剤等の肺癌診療ガイドラインで推奨されている治療が選択されており、実臨床の治療実態を反映していると考えられる。

二次治療の患者（N = 122）では、rw 奏効率（95% CI）は 8.5（4.2～15.2）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）は 41.9（32.8～51.4）%、rw PFS の中央値（95% CI）は 3.0（2.4～4.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）は 15.2（11.8～20.5）ヵ月であった。二次治療としてドセタキセル単剤を使用した患者（N = 17）では、rw 奏効率（95% CI）は 5.9（0.1～28.7）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）は 35.3（14.2～61.7）%、rw PFS の中央値（95% CI）は 1.8（1.4～5.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）は 11.3（1.9～19.2）ヵ月であった（表 2.7.3.3-15）。LC-SCRUM-Japan のデータベースを用いた HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者におけるヒストリカルデータでの既存治療の有効性は限定的と考えられた。

更新データを用いた追加解析では、8742 名の NSCLC 患者データが含まれ、うち 224 名（2.6%）に HER2 遺伝子変異が認められた。そのうち、進行・再発 NSCLC に対する治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は合計 177 名であり、二次治療の治療データが存在した患者は 140 名であった。二次治療の治療データを有する 140 名の患者背景は、主解析の結果と同様であった。二次治療としてドセタキセル単剤を使用していた患者は 140 名中 19 名（13.6%）であった。進行・再発に対する二次治療として何らかの治療を受けた 140 名及びドセタキセル単剤を使用した 19 名の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 9.2（4.9～15.6）%及び 5.3（0.1～26.0）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 41.5（33.0～50.5）%及び 31.6（12.6～56.6）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 3.0（2.5～4.1）ヵ月及び 1.8（1.6～5.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 15.6（12.6～21.2）ヵ月及び 11.3（2.3～19.2）ヵ月であり、主解析と同様に、既存治療の有効性は限定的と考えられた。

4.9　有効性の結論

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で化学療法歴のある 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 T-DXd を 3 週に 1 回投与した。T-DXd の投与量は、U206 試験の 5.4 mg 投与群では 5.4 mg/kg とし、U206 試験の 6.4 mg 投与群、U204 試験、及び J101 試験ではいずれも 6.4 mg/kg とした。

進行中の U206 試験では、52 名の HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg が割り付けられた。多くの被験者（63.5%）が 2 レジメン以上の前治療歴を有し、すべての被験者に白金製剤による治療歴があった。U206 試験の中間解析の結果、T-DXd 5.4 mg/kg 群では blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（39.5～

67.8）%であり、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の試験期間が限られていたため（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が（95% CI: 4.2 ヵ月～推定不能）、中間解析のデータカットオフ時点で多くの被験者（67.9%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験では、130 名（U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名、U204 試験のコホート 2: 91 名、J101 試験: 11 名）に T-DXd 6.4 mg/kg が割り付けられた。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（130 名）では、多くの被験者（63.1%）が 2 レジメン以上の前治療歴を有し、U206 試験及び J101 試験のすべての被験者、U204 試験の 94.5%の被験者に白金製剤による治療歴があった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、各試験のデータカットオフ時点の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 13.3（0.6～36.9）ヵ月であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（44.9～62.6）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 9.9（7.0～14.7）ヵ月、PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月であり、持続的な高い抗腫瘍効果が認められた。また、OS の中央値（95% CI）は 18.6（14.8～25.8）ヵ月であった。T-DXd 6.4 mg/kg は、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者集団に対して、臨床的に意義のある高い有効性（奏効率、奏効期間、PFS、及び OS）を示した。

部分集団解析の結果、T-DXd 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、T-DXd 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、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の結果から、臨床試験における T-DXd 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、T-DXd 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。

日本人集団で認められた確定奏効率及び奏効期間は、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群のいずれの群においても全体集団と類似していた。

上記の T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の有効性の成績より、T-DXd 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、投与量による臨床的に意義のある違いは認められなかった。

転移性 NSCLC 患者に対する二次治療以降の既存治療の成績を表 2.5.4-6 に示す。標準治療であるラムシルマブ及びドセタキセル併用療法の奏効率（95% CI）は 22.9（19.7～26.4）%、ドセタキセル単剤の奏効率は 9.3%～13.6%であり、他の治療の奏効率は 18%～19%であった。

また、LC-SCRUM-Japan のデータベースを用いた HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者での二次治療の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 8.5（4.2～15.2）%、rw 病勢コントロール率が 41.9%、及び rw PFS の中央値が 3.0 ヵ月であり、ヒストリカルデータにおける既存治療の有効性は限定的と考えられる。U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群で示された確定奏効率（53.8［39.5～67.8］%）の 95% CI の下限はこれらのヒストリカルデータの rw 奏効率の

95% CI の上限を超えており、臨床的に意義のある高い奏効率が示された。また、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では確定奏効率は 53.8%、奏効期間の中央値は 9.9 ヵ月、PFS の中央値は 8.3 ヵ月、OS の中央値は 18.6 ヵ月であり、T-DXd の高い臨床的有用性が示されたと考える。

以上より、T-DXd は、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの投与量においても HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者を対象として臨床的に意義のある高い有効性を示し、当該患者に対する高いアンメットニーズを満たすものと考える。

表 2.5.4-6　治療歴を有する NSCLC 患者に対する既存治療及び T-DXd の有効性成績

Studies	ORR (%) (95% CI)	Median DoR (months) (95% CI)
T-DXd 5.4 mg/kg		
Study U206 (n = 52)	53.8 (39.5, 67.8)	NE (4.2, NE)
T-DXd 6.4 mg/kg		
Study U206 (n = 28)	42.9 (24.5, 62.8)	5.9 (2.8, NE)
Study U204 (n = 91)	54.9 (44.2, 65.4)	10.6 (5.8, 17.7)
Study J101 (n = 11)	72.7 (39.0, 94.0)	9.9 (6.9, NE)
Pooled studies (n = 130)	53.8 (44.9, 62.6)	9.9 (7.0, 14.7)
Studies after 1 line of platinum-based chemotherapy and/or immunotherapy		
REVEL[1]		
Ramucirumab + docetaxel (n = 628)	22.9 (19.7, 26.4)	NA
Docetaxel (n = 625)	13.6 (11.0, 16.5)	NA
CheckMate-057 study[2]		
Nivolumab (n = 292)	19 (15, 24)	17.2 (range: 1.8 to 22.6+) [a]
Docetaxel (n = 290)	12 (9, 17)	5.6 (range: 1.2+ to 15.2+) [a]
KEYNOTE-010[17]		
Pembrolizumab 2 mg/kg (n = 344)	18.0 (14.1, 22.5)	NR (IQR: 4.2 to 10.5)
Pembrolizumab 10 mg/kg (n = 346)	18.5 (14.5, 23.0)	NR (IQR: 4.2 to 12.5)
Docetaxel (n = 343)	9.3 (6.5, 12.9)	6 (IQR: 2.7 to 6.1)

CI = confidence interval; DoR = duration of response; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IQR = interquartile range; NA = not available; NE = not evaluable; NR = not reached; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: "+" indicates a censored value.
Source: 5.3.5.3-3 Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.3.1.1

参考文献

1. 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 multi-centre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944);665-73.
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.
3. 「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
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.
11. 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.
12. Hanker AB, Brewer MR, Sheehan JH, et al. An acquired HER2^{T798I} gatekeeper mutation induces resistance to neratinib in a patient with HER2 mutant-driven breast cancer. Cancer Discov. 2017;7(6):575-85.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の概観

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 T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの安全性は、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（U206 試験）の安全性データを中心に評価した。また、NSCLC 患者に対する安全性評価に HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC を対象とした第 II 相試験（U204 試験）、及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（J101 試験）の Part 2d に登録された被験者のうち NSCLC 患者の安全性データも用いた。さらに、これまでに成績が得られているその他の癌種を対象とした T-DXd の臨床試験から、T-DXd 5.4 mg/kg 以上の用量が投与された被験者の安全性データも評価した。

T-DXd の安全性評価では、T-DXd の安全性の推定精度を高めることを目的として、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の Part 2d に登録された被験者のうち NSCLC 患者のデータを併合した。また、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験に加えて、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U201 試験）、HER2 発現進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌の患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-J202 試験）、HER2 陽性の切除不能又は転移性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（トラスツズマブを含むレジメン施行中又は施行後に増悪が認められた）の患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U205 試験）、HER2 陽性手術不能又は再発乳癌（トラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療）の患者を対象とした第 III 相試験（DS8201-A-U302 試験）、HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌の患者を対象とした第 III 相試験（DS8201-A-U303 試験）を含めた 8 試験の全癌種患者の安全性データを併合し、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者全体の安全性プロファイルも確認した。データの併合にあたっては、T-DXd の投与量及び原疾患の違いを考慮し、計 6 つの併合解析グループを用いて評価した（表 2.5.1-2）。NSCLC 患者のデータの併合解析では、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の NSCLC 患者で、試験間で人口統計学的特性、選択・除外基準、ベースライン特性、及び安全性の結果が類似しているためデータを併合した。また、初回投与量として 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者と HER2 過剰発現の NSCLC 患者では、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）と U204 試験のコホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者）の間で、安全性の結果が類似しているためデータを併合した。さらに、初回投与量として 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者と HER2 過剰発現の NSCLC 患者では、U204 試験のコホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）とコホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者）の間で、安全性の結果が類似しているためデータを併合した。U204 試験のコホート 1a と U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群の間では、投与期間の中央値（U204 試験のコホート 1a と U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群でそれぞれ 4.8 ヵ月、3.7 ヵ月）に違いが認められ、U204 試験のコホート 1 とコホート 2 の間では、投与期間の中央値（コホート 1 とコホート 2 でそれ

ぞれ 4.1 ヵ月、6.9 ヵ月）、及び重症度が Grade 5 の ILD の発現割合（それぞれ 6.1%［3/49］、2.2%［2/91］）に違いが認められていることから、結果を比較する際はこれらの違いを考慮する必要がある。

進行中の U206 試験については、中間解析のデータカットオフ日（2022 年 3 月 24 日）までに得られたデータに基づき評価した。U206 試験を除く 7 試験はいずれも主解析が完了しており、表 2.7.4.1-1 に示すデータカットオフ日までに得られたデータに基づき評価した。また、U206 試験、J101 試験、及び U204 試験のデータカットオフ日翌日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに安全性データベースに集積した重篤な有害事象（死亡を含む）の情報を、安全性の補足的な評価に用いた（2.7.4.2.1.4）。

日本人での T-DXd の安全性は、試験実施国が「日本」である被験者を日本人とみなし、主に HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の結果を用いて評価した。

各併合群で安全性解析対象集団（いずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された被験者）に採用された被験者（日本人被験者）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で 101 名（37 名）、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で 152 名（41 名）、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 142 名（40 名）、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で 208 名（58 名）、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 1045 名（203 名）、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 以上の併合群で 1741 名（541 名）であった。

5.2　安全性データの評価方法

T-DXd の臨床試験データ、非臨床試験成績、疫学情報、及び類薬の文献情報に基づき、「ILD」及び「左室機能不全」を注目すべき有害事象として特定し、評価した。これらの注目すべき有害事象は、表 2.7.4.1-6 に示す ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化し、かぎ括弧（「」）を付して記載した。

T-DXd の臨床試験では、ILD が疑われる有害事象を網羅的に評価するため、臨床試験で報告された ILD が疑われる有害事象（Potential ILD: 表 2.7.4.7-2）を ILD 独立判定委員会に報告し、当該委員会に判定を依頼した。ILD 独立判定委員会はそれらの事象について、ILD に該当するか否か、さらに ILD に該当すると判定した場合は、発現日、重症度（有害事象共通用語規準［Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE］Grade）、T-DXd との因果関係を、治験責任医師及び治験依頼者とは独立して判定した。また、ILD が疑われる有害事象が発現した被験者のうち、死亡した被験者（治験薬投与開始から後観察期間までに死亡した被験者に加え、必要に応じて後観察期間後に死亡した被験者も対象とした）については、「ILD」による死亡か否かも判定した。

T-DXd の臨床試験データ及び類薬の文献情報を踏まえて、「貧血」、「好中球数減少」（発熱性好中球減少症を含む）、「血小板数減少」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、「腹痛」、「疲労」、食欲減退、「上気道感染」、「発疹」、「頭痛」、「トランスアミナーゼ上昇」、「血中カリウム減少」、「筋骨格痛」、「皮膚色素過剰」、「血

中ビリルビン増加」、及び「霧視」をその他の検討を要する有害事象として評価した。必要に応じて、臨床検査の結果も踏まえて包括的に評価した。なお、上記でかぎ括弧（「」）を付した事象は、関連する MedDRA 基本語をグループ化して集計した事象を示す（以下同様）。各事象でグループ化した MedDRA 基本語を表 2.7.4.1-7 に示す。

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の CTCAE version 5.0 に基づいて分類した。

5.3　曝露状況及び被験者集団の特徴

5.3.1　曝露状況

各併合群での曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、投与期間の中央値（範囲）は 3.71（0.7～11.8）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 99.4（54.4～107.3）%であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は 66.7%（68/102）であった（表 2.7.4.1-9）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 6.4 mg/kg 併合群の間では、投与期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T- DXd 5.4 mg/kg 群（3.71［0.7～11.8］ヵ月）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（5.52［0.7～33.8］ヵ月）と比較して短かった。相対用量強度の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で同様であった。なお、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（66.7%［68/102］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（27.6%［42/152］）と比較して高かった（表 2.7.4.1-9）。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、投与期間の中央値（範囲）は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（4.11［0.7～16.5］ヵ月）で NSCLC T- DXd 6.4 mg/kg 併合群（5.03［0.7～33.8］ヵ月）と比較して短かった。相対用量強度の中央値は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で同様であった。なお、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、NSCLC T- DXd 5.4 mg/kg 併合群（51.0%［73/143］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（21.6%［45/208］）と比較して高かった（表 2.7.4.1-9）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、投与期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.71［0.7～11.8］ヵ月）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（8.51［0.7～37.9］ヵ月）と比較して短かった。相対用量強度の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で同様であった。なお、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（66.7%［68/102］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（28.2%［297/1053］）と比較して高かった（表 2.7.4.1-9）。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での曝露状況を表 2.7.4.7-5 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、投与期間の中央値（範囲）は 4.14（0.7～11.8）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 100（67.8～107.3）%であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は 63.2%（24/38）であった（表 2.7.4.7-3）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

5.3.2　被験者集団の特徴

各併合群での人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11 に、疾患特性及び前治療歴を表 2.7.4.1-12 示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、半数以上が女性であった（64.4%［65/101］）。年齢の中央値（範囲）は 59.0（30～83）歳であり、65 歳未満の被験者が多かった（60.4%［61/101］）。被験者の多くはアジア人（63.4%［64/101］）であった。大多数の被験者で、ベースラインの ECOG PS は 1 であり（70.3%［71/101］）、腎機能は軽度障害（39.6%［40/101］）又は正常（36.6%［37/101］）であり、肝機能は正常であった（75.2%［76/101］）。ベースライン時に非活動性の中枢神経系転移が 32.7%（33/101）の被験者に認められた。肺切除術歴がある被験者は 21.8%（22/101）、胸水貯留の既往歴がある被験者は 2.0%（2/101）であった。前治療レジメン数が 2 以下の被験者は 67.3%（68/101）であった。すべての被験者に白金製剤による化学療法治療歴があり、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴がある被験者は 73.3%（74/101）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、北米の被験者の割合、白人の割合及び正常肝機能被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低く、アジアの被験者の割合、アジア人の割合、及び軽度肝機能障害被験者は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して高かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、北米の被験者の割合は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低く、アジアの被験者の割合、及び過去に喫煙していた被験者の割合は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して高かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、65 歳未満の被験者の割合、女性の割合、白人の割合、北米の被験者の割合、ECOG PS が 0 である被験者の割合、及び喫煙歴がない被験者の割合、正常腎機能被験者の割合、軽度肝機能障害被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、乳癌患者

が多く含まれていることから、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して女性の割合が高かったと考えられる。65 歳以上の被験者の割合、及びアジア人の割合、アジアの被験者の割合、及び試験実施国が日本である被験者の割合、ECOG PS が 1 である被験者の割合、過去に喫煙していた被験者の割合、正常肝機能被験者の割合、及び前治療レジメン数が 2 以下又は 1 以下の被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して高かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での人口統計学的特性を表 2.7.4.7-6 に、疾患特性及び前治療歴を表 2.7.4.7-7 示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、半数以上が女性であった（64.9%［24/37］）。年齢の中央値（範囲）は 54.0（38～78）歳であり、65 歳未満の被験者が多かった（64.9%［24/37］）。すべての被験者がアジア人であった。ベースラインの ECOG PS が 1 の被験者は 59.5%（22/37）であり、多くの被験者で、腎機能は軽度障害（37.8%［14/37］）又は正常（32.4%［12/37］）であり、肝機能は正常であった（81.1%［30/37］）。ベースライン時に非活動性の中枢神経系転移が 27.0%（10/37）の被験者に認められた。肺切除術歴がある被験者は 32.4%（12/37）、胸水貯留の既往歴がある被験者は 5.4%（2/37）であった。前治療レジメン数が 2 以下の被験者は 51.4%（19/37）であった。すべての被験者に白金製剤による化学療法治療歴があり、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴がある被験者は 86.5%（32/37）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の非日本人集団では、人種の割合はアジア人が 42.2%（27/64）、白人が 35.9%（23/64）、その他が 21.9%（14/64）であった。性別及び年齢では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団と非日本人集団の間では、ECOG PS が 0 である被験者の割合、中等度腎機能障害被験者の割合、肺切除術歴がある被験者の割合、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴がある被験者の割合は、日本人集団で非日本人集団と比較して高く、ECOG PS が 1 である被験者の割合、前治療レジメン数が 2 以下の被験者の割合は、日本人集団で非日本人集団と比較して低かった。

5.4　有害事象の分析

5.4.1　有害事象の概要

各併合群での有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、有害事象の発現割合は 96.0%（97/101）、副作用の発現割合は 92.1%（93/101）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 40.6%（41/101）であった。重篤な有害事象の発現割合は 29.7%（30/101）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.9%（8/101）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 10.9%（11/101）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合

は 22.8%（23/101）であった。死亡に至った有害事象は被験者の 4 名に認められ、うち 1 名で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間、及び NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、Grade 3 以上の副作用、治験薬の投与中止に至った副作用、治験薬の減量に至った副作用、治験薬の投与中断に至った副作用の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも T-DXd 5.4 mg/kg 群で T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、Grade 3 以上の副作用、及び治験薬の投与中断に至った副作用の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、有害事象の発現割合は 97.3%（36/37）、副作用の発現割合は 97.3%（36/37）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 43.2%（16/37）であった。重篤な有害事象の発現割合は 18.9%（7/37）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.1%（3/37）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 16.2%（6/37）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 21.6%（8/37）であった。死亡に至った有害事象は 2 名に認められ、いずれも悪性新生物進行であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が高い有害事象区分はなかった。

表 2.5.5-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 101) n (%)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 152) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 142) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 208) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 1045) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1741) n (%)
投与期間（月）						
平均値（標準偏差）	4.19 (2.605)	7.88 (6.831)	4.70 (3.450)	7.41 (6.698)	10.66 (7.623)	9.51 (7.515)
中央値	3.71	5.52	4.11	5.03	8.51	7.06
最小値, 最大値	0.7, 11.8	0.7, 33.8	0.7, 16.5	0.7, 33.8	0.7, 37.9	0.7, 41.0
有害事象発現被験者数	97 (96.0)	152 (100.0)	138 (97.2)	208 (100.0)	1036 (99.1)	1732 (99.5)
Grade 3 以上	41 (40.6)	101 (66.4)	62 (43.7)	144 (69.2)	551 (52.7)	1048 (60.2)
重篤	30 (29.7)	56 (36.8)	46 (32.4)	84 (40.4)	272 (26.0)	532 (30.6)
治験薬の投与中止に至る	8 (7.9)	44 (28.9)	15 (10.6)	60 (28.8)	158 (15.1)	323 (18.6)
治験薬の減量に至る	11 (10.9)	50 (32.9)	18 (12.7)	68 (32.7)	218 (20.9)	444 (25.5)
治験薬の投与中断に至る	23 (22.8)	69 (45.4)	33 (23.2)	95 (45.7)	412 (39.4)	736 (42.3)
死亡に至る	4 (4.0)	15 (9.9)	11 (7.7)	26 (12.5)	43 (4.1)	103 (5.9)
副作用発現被験者数	93 (92.1)	149 (98.0)	131 (92.3)	200 (96.2)	1012 (96.8)	1691 (97.1)
Grade 3 以上	32 (31.7)	78 (51.3)	41 (28.9)	107 (51.4)	446 (42.7)	844 (48.5)
重篤	12 (11.9)	30 (19.7)	15 (10.6)	41 (19.7)	128 (12.2)	256 (14.7)
治験薬の投与中止に至る	8 (7.9)	33 (21.7)	11 (7.7)	44 (21.2)	144 (13.8)	274 (15.7)
治験薬の減量に至る	10 (9.9)	49 (32.2)	17 (12.0)	66 (31.7)	202 (19.3)	417 (24.0)
治験薬の投与中断に至る	14 (13.9)	49 (32.2)	18 (12.7)	68 (32.7)	309 (29.6)	557 (32.0)
死亡に至る	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.9)	12 (1.1)	25 (1.4)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

a：Includes 11 subjects from Study J101, 91 subjects from Study U204, and 50 subjects from Study U206.

b：Includes 41 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 101 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

c：Includes 11 HER2-mutant and 7 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 91 HER2-mutant and 49 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 50 HER2 mutant NSCLC subjects from U206.

d：Includes 91 subjects from Study J101, 184 from Study U201, 41 from Study U204, 101 from Study U206, 257 from Study U302, and 371 from Study U303.

e：Includes 280 subjects from Study J101, 169 from Study J202, 253 from Study U201, 181 from Study U204, 79 from Study U205, 151 from Study U206, 257 from Study U302, and 371 from Study U303.

Data are included as of data cutoff of 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Jun 2020 for Study J202, 08 Jun 2020 for Study U201, 03 Dec 2021 for Study U204, 09 Apr 2021 for Study U205, 24 Mar 2022 for Study U206, 07 Sep 2021 for Study U302, and 11 Jan 2022 for Study U303.

Source: 5.3.5.3-5 Tables 14.1.3.1 and 14.3.1.1.1

表 2.5.5-2　有害事象の要約: 日本人集団及び非日本人集団（安全性解析対象集団）

	日本人集団						非日本人集団					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37) n (%)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541) n (%)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64) n (%)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102) n (%)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842) n (%)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200) n (%)
投与期間（月）												
平均値（標準偏差）	5.14 (3.383)	8.89 (7.472)	5.54 (3.642)	8.29 (7.350)	10.37 (8.377)	8.97 (7.840)	3.64 (1.841)	7.51 (6.575)	4.37 (3.333)	7.07 (6.422)	10.73 (7.434)	9.75 (7.354)
中央値	4.14	6.37	4.16	6.00	7.82	6.24	3.50	5.42	3.55	4.78	8.97	7.59
最小値, 最大値	0.7, 11.8	1.6, 33.8	0.7, 14.7	1.3, 33.8	0.7, 37.9	0.7, 41.0	0.7, 7.6	0.7, 25.9	0.7, 16.5	0.7, 25.9	0.7, 31.7	0.7, 31.7
有害事象発現被験者数	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	202 (99.5)	540 (99.8)	61 (95.3)	111 (100.0)	99 (97.1)	150 (100.0)	834 (99.0)	1192 (99.3)
Grade 3 以上	16 (43.2)	33 (80.5)	17 (42.5)	45 (77.6)	109 (53.7)	370 (68.4)	25 (39.1)	68 (61.3)	45 (44.1)	99 (66.0)	442 (52.5)	678 (56.5)
重篤	7 (18.9)	10 (24.4)	7 (17.5)	12 (20.7)	37 (18.2)	148 (27.4)	23 (35.9)	46 (41.4)	39 (38.2)	72 (48.0)	235 (27.9)	384 (32.0)
治験薬の投与中止に至る	3 (8.1)	13 (31.7)	4 (10.0)	18 (31.0)	45 (22.2)	128 (23.7)	5 (7.8)	31 (27.9)	11 (10.8)	42 (28.0)	113 (13.4)	195 (16.3)
治験薬の減量に至る	6 (16.2)	20 (48.8)	7 (17.5)	26 (44.8)	40 (19.7)	159 (29.4)	5 (7.8)	30 (27.0)	11 (10.8)	42 (28.0)	178 (21.1)	285 (23.8)
治験薬の投与中断に至る	8 (21.6)	24 (58.5)	8 (20.0)	33 (56.9)	93 (45.8)	290 (53.6)	15 (23.4)	45 (40.5)	25 (24.5)	62 (41.3)	319 (37.9)	446 (37.2)
死亡に至る	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	3 (1.5)	20 (3.7)	2 (3.1)	13 (11.7)	9 (8.8)	24 (16.0)	40 (4.8)	83 (6.9)
副作用発現被験者数	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	201 (99.0)	538 (99.4)	57 (89.1)	108 (97.3)	92 (90.2)	142 (94.7)	811 (96.3)	1153 (96.1)
Grade 3 以上	13 (35.1)	32 (78.0)	14 (35.0)	44 (75.9)	98 (48.3)	335 (61.9)	19 (29.7)	46 (41.4)	27 (26.5)	63 (42.0)	348 (41.3)	509 (42.4)
重篤	3 (8.1)	8 (19.5)	3 (7.5)	10 (17.2)	20 (9.9)	87 (16.1)	9 (14.1)	22 (19.8)	12 (11.8)	31 (20.7)	108 (12.8)	169 (14.1)
治験薬の投与中止に至る	3 (8.1)	12 (29.3)	4 (10.0)	17 (29.3)	43 (21.2)	115 (21.3)	5 (7.8)	21 (18.9)	7 (6.9)	27 (18.0)	101 (12.0)	159 (13.3)
治験薬の減量に至る	5 (13.5)	20 (48.8)	6 (15.0)	26 (44.8)	37 (18.2)	155 (28.7)	5 (7.8)	29 (26.1)	11 (10.8)	40 (26.7)	165 (19.6)	262 (21.8)
治験薬の投与中断に至る	5 (13.5)	20 (48.8)	5 (12.5)	29 (50.0)	75 (36.9)	239 (44.2)	9 (14.1)	29 (26.1)	13 (12.7)	39 (26.0)	234 (27.8)	318 (26.5)
死亡に至る	0	0	0	0	0	4 (0.7)	1 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.0)	4 (2.7)	12 (1.4)	21 (1.8)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

a: Japan: Includes 3 subjects from Study J101, 23 subjects from Study U204, and 15 subjects from Study U206. Non-Japan: Includes 8 subjects from Study J101, 68 subjects from Study U204, and 35 subjects from Study U206.

b: Japan: Includes 3 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 37 HER2-mutant NSCLC subjects from U206. Non-Japan: Includes 38 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 64 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

c: Japan: Includes 3 HER2-mutant and 5 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 23 HER2-mutant and 12 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 15 HER2-mutant NSCLC subjects

from U206. Non-Japan: Includes 8 HER2-mutant and 2 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 68 HER2-mutant and 37 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 35 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

d: Japan: Includes 41 subjects from Study J101, 30 from Study U201, 3 from Study U204, 37 from Study U206, 36 from Study U302, and 56 from Study U303. Non-Japan: Includes 50 subjects from Study J101, 154 from Study U201, 38 from Study U204, 64 from Study U206, 221 from Study U302, and 315 from Study U303.

e: Japan: Includes 169 subjects from Study J101, 134 from Study J202, 56 from Study U201, 38 from Study U204, 0 from Study U205, 52 from study U206, 36 from Study U302, and 56 from Study U303. Non-Japan: Includes 111 subjects from Study J101, 35 from Study J202, 197 from Study U201, 143 from Study U204, 79 from Study U205, 99 from study U206, 221 from Study U302, and 315 from Study U303.

Data are included as of data cutoff of 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Jun 2020 for Study J202, 08 Jun 2020 for Study U201, 03 Dec 2021 for Study U204, 09 Apr 2021 for Study U205, 24 Mar 2022 for Study U206, 07 Sep 2021 for Study U302, and 11 Jan 2022 for Study U303.

Source: 5.3.5.3-6 Tables 14.1.3.1.2 and 14.3.1.1.1.2

5.4.2　比較的よくみられる有害事象

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で比較的よくみられた有害事象の多くは血球系又は消化器系の事象であり、既承認の乳癌及び胃癌で認められている T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。

5.4.2.1　有害事象

各併合群での有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-3 に、投与期間（Cycle）別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-9 示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心（61.4%［62/101］）、「貧血」及び「好中球数減少」（各 33.7%［34/101］）、「疲労」（31.7%［32/101］）、便秘（30.7%［31/101］）、食欲減退（29.7%［30/101］）、「白血球数減少」（25.7%［26/101］）、嘔吐（24.8%［25/101］）、並びに脱毛症（20.8%［21/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、悪心、「疲労」、嘔吐、脱毛症、下痢、及び「筋骨格痛」の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して発現割合が 10%以上高い事象はなかった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、「好中球数減少」、「疲労」、嘔吐、脱毛症、下痢、及び体重減少の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して発現割合が 10%以上高い事象はなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、悪心、「疲労」、嘔吐、脱毛症、「トランスアミナーゼ上昇」、及び「筋骨格痛」の発現割合に発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して発現割合が 10%以上高い事象はなかった。

いずれの併合群でも、Cycle 7 までの期間中に、有害事象の発現割合は徐々に減少した。

いずれの投与期間（Cycle）でも、有害事象の発現割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T- DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して、NSCLC T- DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して、HER2 遺伝子

変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して、いずれも低かった。

なお、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、データカットオフ時点で Cycle 18 に到達している被験者はいなかった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団で比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心（73.0%［27/37］）、「白血球数減少」（51.4%［19/37］）、「好中球数減少」（48.6%［18/37］）、便秘及び食欲減退（各 40.5%［15/37］）、「貧血」、「血小板数減少」、及び嘔吐（各 32.4%［12/37］）、「疲労」（29.7%［11/37］）、並びに脱毛症（21.6%［8/37］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「白血球数減少」（日本人集団 51.4%［19/37］及び非日本人集団 10.9%［7/64］、以下同順）、「好中球数減少」（48.6%［18/37］及び 25.0%［16/64］）「血小板数減少」（32.4%［12/37］及び 12.5%［8/64］）、悪心（73.0%［27/37］及び 54.7%［35/64］）、食欲減退（40.5%［15/37］及び 23.4%［15/64］）、便秘（40.5%［15/37］及び 25.0%［16/64］）、及び嘔吐（32.4%［12/37］及び 20.3%［13/64］）の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった。

5.4.3　CTCAE Grade 別の有害事象（Grade 3 以上の有害事象）

各併合群での Grade 3 以上の有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-7 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 40.6%（41/101）であった。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（基本語又はグループ化した有害事象、発現割合が 5%以上）は、「好中球数減少」（11.9%［12/101］）、「貧血」（9.9 %［10/101］）、及び「血小板数減少」（5.0%［5/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 5%以上）のうち、「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 5%以上）のうち、「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 5%以上）の発現割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での Grade 3 以上の有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-8 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 43.2%（16/37）であった。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（基本語又はグループ化した有害事象、発現割合が 5%以上）は、「好中球数減少」（16.2%［6/37］）、並びに「貧血」及び悪性新生物進行（各 5.4%［2/37］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、Grade 3 以上の「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（日本人集団 16.2%［6/37］及び非日本人集団 9.4%［6/64］）。

5.4.4　死亡

全死亡のうち、治験薬投与開始から最終投与後 47 日間までの期間（J101 試験では治験薬投与開始から最終投与後 28 日間までの期間）に認められた死亡を治療中の死亡とした。

5.4.4.1　治療中の死亡

各併合群での死亡の要約を表 2.7.4.2-10 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治療中の死亡は 5.0%（5/101）に認められ、死因は疾患進行（4.0%［4/101］）及び有害事象（1.0%［1/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治療中に死亡した被験者の割合は同様であった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治療中に死亡した被験者の割合は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、治療中に死亡した被験者の割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での死亡の要約を表 2.7.4.2-12 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、治療中の死亡は 2 名（5.4%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

5.4.4.2　死亡に至った有害事象

各併合群での死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-11 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、死亡に至った有害事象は 4 名（4.0%）に認められた。死亡に至った有害事象の内訳（基本語）は、悪性新生物進行が 2 名、肺の悪性新生物及び肺臓炎が各 1 名であった。このうち肺臓炎は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.1.3）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、死亡に至った有害事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（4.0%［4/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（9.9%［15/152］）と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、死亡に至った有害事象の発現割合は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、死亡に至った有害事象の発現割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、死亡に至った有害事象は 2 名（5.4%）に認められ、いずれも悪性新生物進行であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団で死亡に至った有害事象のうち、悪性新生物進行の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった。

5.4.5　重篤な有害事象

各併合群での重篤な有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、重篤な有害事象の発現割合は 29.7%（30/101）であった。比較的よくみられた重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、呼吸困難、「ILD」、悪性新生物進行、悪心、胸水、肺臓炎、「血小板数減少」、及びトロポニン I 増加（各 2.0%［2/101］）であった。重篤な副作用の発現割合は 11.9%（12/101）であった。比較的よくみられた重篤な副作用（発現割合が 2%以上）は、間質性肺疾患、悪心、及び肺臓炎（各 2.0%［2/101］）であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.2.3）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「ILD」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみ

られた重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「ILD」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）の発現割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での重篤な有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、重篤な有害事象の発現割合は 18.9%（7/37）であった。重篤な有害事象の内訳は、悪性新生物進行（2 名［5.4%］）、並びに十二指腸潰瘍、甲状腺機能低下症、間質性肺疾患、肺臓炎、及び尿路感染（各 1 名［2.7%］）であった。このうち、間質性肺疾患、肺臓炎、及び尿路感染は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.2.3.2）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団で重篤な有害事象のうち、悪性新生物進行の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.2.2.2）。

5.4.6　その他の重要な有害事象

5.4.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

各併合群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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）であった。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、「ILD」（3.0%［3/101］）、並びに間質性肺疾患及び肺臓炎（各 2.0%［2/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「ILD」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害

事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「ILD」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-10 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.1%（3/37）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、「ILD」、間質性肺疾患、及び肺臓炎（各 1 名［2.7%］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団で非日本人集団と比較して特に発現割合が高い事象は認められなかった。

5.4.6.2　治験薬の減量に至った有害事象

各併合群での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 10.9%（11/101）であった。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、食欲減退及び「血小板数減少」（各 2.0%［2/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「疲労」、悪心、及び「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「好中球数減少」、悪心、及び「疲労」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-11 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 16.2%（6/37）であった。2 名以上の被験者に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退（2 名［5.4%］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬の減量に至った有害事象のうち、食欲減退の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.4.1.2）。

5.4.6.3　治験薬の投与中断に至った有害事象

各併合群での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 22.8%（23/101）であった。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、「好中球数減少」（6.9%［7/101］）、「ILD」（3.0%［3/101］）、並びに「貧血」、COVID-19、及び肺炎（各 2.0%［2/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）のうち、「好中球数減少」の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-12 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 21.6%（8/37）であった。2 名以上の被験者に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象は、「好中球数減少」（4 名［10.8%］）、及び肺炎（2 名［5.4%］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、「好中球数減少」及び肺炎の発現割合に違い（5%以上の差）が認められ、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.5.1.2）。

5.4.6.4　Infusion-Related Reaction（IRR）

治験薬投与完了後 24 時間以内（Cycle 数は問わない）に発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判定された、投与に伴う反応、アナフィラキシー反応、過敏症、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応（いずれも MedDRA［MedDRA/J］基本語）に該当する事象を「Infusion-Related Reaction（IRR）」と定義した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、IRR の定義に該当する有害事象の発現はなかった（5.3.5.3-5 Listing 16.2.7.9）。

NSCLC 患者では 2 件の IRR が認められ、いずれも T-DXd 6.4 mg/kg が投与された被験者に発現し、Grade 1 又は Grade 2 で非重篤であった。T-DXd 5.4 mg/kg が投与された被験者では IRR の定義に該当する有害事象の発現はなかった。

IRR は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、添付文書の「重大な副作用」に記載しているとおり、引き続き重度の IRR が認められた場合の注意喚起を行う。

5.4.7　注目すべき有害事象

5.4.7.1　間質性肺疾患

本項では、ILD 独立判定委員会が判定した有害事象について記載する。

各併合群で ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-19 に、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の要約を表 2.5.5-3 に、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の転帰及び治療の内訳を表 2.5.5-4 に示す。また、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の基本語別（Grade 別）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-13 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では 10 名（9.9%）に ILD が疑われる有害事象が報告され、そのうち 6 名（5.9%）では当該事象が ILD 独立判定委員会により ILD と判定された。ILD と判定された有害事象が発現した被験者のすべて（6 名［5.9%］）で治験薬と関連のある ILD（以下、「ILD」）と判定され、多くの事象は Grade 1（3 名［3.0%］）又は Grade 2（2 名［2.0%］）であった。死亡に至った「ILD」は認められなかった。

死亡に至った「ILD」は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 2 名（1.3%）、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 1 名（0.7%）、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 6 名（2.9%）、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 11 名（1.1%）の被験者に認められ

た。

U206 試験のデータカットオフ時点で、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 1 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 1 名は、ILD 独立判定委員会の判定が未完了であった。データカットオフ後（2022 年 6 月 1 日）に判定が完了し、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 1 名は Grade 2 の「ILD」と判定され、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 1 名は「ILD」により死亡に至った（Grade 5）と判定された（5.3.5.1-1 U206 CSR 10.4.6.1.1）。

「ILD」の初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では 67.5（40～207）日、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 122.0（14～461）日、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 44.5（40～207）日、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 119.5（−16～461）日、及び全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 165.0（26～710）日であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「ILD」と判定された有害事象が発現した被験者 6 名のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は 3 名（3.0%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 3 名（3.0%）であった。また、「ILD」と判定された有害事象が発現した被験者 6 名の転帰（治験責任医師判定）は、3 名が回復、3 名が未回復であった。

各併合群で ILD 独立判定委員会により ILD と判定された有害事象について、被験者背景因子別（地域、ベースライン時の腎機能、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴、喫煙状況、肺切除術歴）の発現状況を検討した（表 2.7.4.7-15）。その結果、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、いずれの背景因子でも、「ILD」の発現割合に偏りは認められなかった。「ILD」の発現割合は、いずれの背景因子でも T-DXd 5.4 mg/kg を投与した群（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群）で T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群）と比較して低かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群、及び全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、以下の背景因子で、「ILD」の発現割合に偏りが認められた。

- 地域別では、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群及び NSCLC T- DXd 6.4 mg/kg 併合群（以下、T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群）で、「ILD」（全 Grade）の発現割合がアジアで北米又は欧州と比較して高かった。
- 肺切除術歴別では、T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群で、「ILD」（全 Grade 及び Grade 2）の発現割合は肺切除術歴がある被験者で肺切除術歴がない被験者と比較して高かった。
- ベースライン時の腎機能別では、T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群で、「ILD」（全 Grade 及び Grade 2）の発現割合は軽度又は中等度腎機能障害被験者で正常腎機能被験者と比較して高かった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で、「ILD」（全 Grade）の発現割合は中等度腎機能障害被験者で正常腎機能被験者と比較して高かった。
- PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴別では、T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群で、「ILD」（全

Grade）の発現割合は PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴がある被験者で治療歴がない被験者と比較して高かった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴による発現割合の偏りはなかった。

- 喫煙歴別では、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で、「ILD」（全 Grade 及び Grade 2）の発現割合は過去に喫煙していた被験者で喫煙歴がない被験者と比較して高かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-22 に、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の要約を表 2.7.4.2-23 に、ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の転帰及び治療の内訳を表 2.7.4.2-24 に示す。また、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の基本語別（Grade 別）の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-16 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団 3 名（8.1%）、非日本人集団 7 名（10.9%）に ILD が疑われる有害事象が報告され、そのうち日本人集団 1 名（2.7%）、非日本人集団 5 名（7.8%）では当該事象が ILD 独立判定委員会により ILD と判定された。ILD と判定された有害事象が発現した被験者のすべてで、治験薬と関連のある ILD（以下、「ILD」）と判定された。日本人集団で認められた「ILD」は Grade 1 であり、治験薬の投与中止に至り、転帰は未回復であった。非日本人集団で認められた「ILD」は Grade 1 が 2 名（3.1%）、Grade 2 が 2 名（3.1%）、Grade 3 が 1 名（1.6%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者は 2 名（3.1%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 3 名（4.7%）であった。非日本人集団での転帰（治験責任医師判定）は、3 名が回復、2 名が未回復であった。「ILD」の初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値（範囲）は、日本人集団で 207（207～207）日、非日本人集団で 47.0（40～121）日であった。

ILD は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、現行の添付文書に記載したとおり、「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」で引き続き注意喚起及び情報提供する必要がある。引き続き適切な安全対策を徹底し、早期発見及び事象発現時には重症化抑制に努めるとともに、使用実態下での ILD に関する新たな安全性の懸念の監視に努める必要があると考える。

表 2.5.5-3　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の要約（安全性解析対象集団）

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 101)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg [a] (N = 152)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 142)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 208)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 1045)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1741)
「ILD」発現被験者数	6 (5.9)	34 (22.4)	8 (5.6)	46 (22.1)	121 (11.6)	241 (13.8)
重症度（CTCAE）						
Grade 1	3 (3.0)	5 (3.3)	3 (2.1)	8 (3.8)	31 (3.0)	63 (3.6)
Grade 2	2 (2.0)	22 (14.5)	3 (2.1)	27 (13.0)	69 (6.6)	132 (7.6)
Grade 3	1 (1.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	5 (2.4)	10 (1.0)	20 (1.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Grade 5	0	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (2.9)	11 (1.1)	25 (1.4)
Grade 3 以上	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.4)	11 (5.3)	21 (2.0)	46 (2.6)
重篤な「ILD」	2 (2.0)	11 (7.2)	3 (2.1)	16 (7.7)	39 (3.7)	78 (4.5)
処置（治験薬）						
減量	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	8 (0.8)	10 (0.6)
投与中断	3 (3.0)	10 (6.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	29 (2.8)	56 (3.2)
投与中止	3 (3.0)	24 (15.8)	4 (2.8)	34 (16.3)	83 (7.9)	174 (10.0)
「ILD」の初回発現までの期間（日） 中央値（範囲）[f]	67.5 (40, 207)	122.0 (14, 461)	44.5 (40, 207)	119.5 (-16, 461)	165.0 (26, 710)	135.0 (-16, 710)
治験責任医師の報告した発現日に基づく「ILD」の初回発現までの期間（日） 中央値（範囲）[g]	102.5 (43, 207)	127.0 (14, 505)	102.5 (43, 207)	125.5 (2, 505)	182.0 (26, 710)	172.0 (2, 710)
初回「ILD」の持続期間（日） 中央値（範囲）[h,i]	86.0 (-1, 86)	43.0 (3, 296)	86.0 (-1, 86)	43.0 (3, 296)	66.0 (-20, 395)	86.0 (-20, 395)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; mut = mutant; n = the number of subjects with treatment-emergent adverse event. in the cycle; NSCLC = non-small cell lung cancer; T DXd = trastuzumab deruxtecan

Adjudicated drug-related ILD includes ILD events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication and adjudicated as both ILD and related to T-DXd by the ILD Adjudication Committee; adjudicated drug-related ILD were summarized based on the ILD adjudicated outcomes (CTCAE grade, drug-related) by the ILD Adjudication Committee.

Percentages were calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.

a: Includes 11 subjects from Study J101, 91 subjects from Study U204, and 50 subjects from Study U206.

b: Includes 41 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 101 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

c: Includes 11 HER2-mutant and 7 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 91 HER2-mutant and 49 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 50 HER2 mutant NSCLC subjects from U206.

d: Includes 91 subjects from Study J101, 184 from Study U201, 41 from Study U204, 101 from Study U206, 257 from Study U302, and 371 from Study U303.

e: Includes 280 subjects from Study J101, 169 from Study J202, 253 from Study U201, 181 from Study U204, 79 from Study U205, 151 from Study U206, 257 from Study U302, and 371 from Study U303.

f: Time to first adjudicated drug-related ILD onset (days) = onset date of first ILD adjudicated as drug-related - first dose date + 1.
g: Time to first investigator reported ILD onset (days) = onset date of first investigator reported ILD adjudicated as drug-related - first dose date + 1.
h: Duration of first ILD = investigator reported end date − investigator reported onset date + 1.　End date was censored for ongoing ILDs.
i: Median was based on Kaplan-Meier Estimate.
Data are included as of data cutoff of 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Jun 2020 for Study J202, 08 Jun 2020 for Study U201, 03 Dec 2021 for Study U204, 09 Apr 2021 for Study U205, 24 Mar 2022 for Study U206, 07 Sep 2021 for Study U302, and 11 Jan 2022 for Study U303.
Source: 5.3.5.3-5 Tables 14.3.2.7.1, 14.3.2.7.2, 14.3.2.7.3, 14.3.2.7.4, 14.3.2.7.5, 14.3.2.7.6, 14.3.2.7.7, and 14.3.2.7.8

表 2.5.5-4　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の転帰及び治療の内訳

（安全性解析対象集団）

	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 6)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 34)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 8)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 46)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 121)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 241)
転帰[f]						
死亡	0	1 (2.9)	0	3 (6.5)	8 (6.6)	18 (7.5)
未回復	3 (50.0)	15 (44.1)	5 (62.5)	18 (39.1)	35 (28.9)	88 (36.5)
軽快	0	2 (5.9)	0	2 (4.3)	7 (5.8)	20 (8.3)
回復したが後遺症あり	0	2 (5.9)	0	2 (4.3)	5 (4.1)	10 (4.1)
回復	3 (50.0)	14 (41.2)	3 (37.5)	20 (43.5)	62 (51.2)	100 (41.5)
継続	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
不明	0	0	0	1 (2.2)	3 (2.5)	4 (1.7)
処置（治療薬）[g]						
ステロイド	4 (66.7)	30 (88.2)	6 (75.0)	39 (84.8)	78 (64.5)	162 (67.2)
抗菌薬	3 (50.0)	12 (35.3)	4 (50.0)	18 (39.1)	35 (28.9)	73 (30.3)
ステロイド及び抗菌薬	3 (50.0)	11 (32.4)	4 (50.0)	17 (37.0)	31 (25.6)	66 (27.4)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

Adjudicated drug-related ILD includes ILD events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication and adjudicated as both ILD and related to T-DXd by the ILD Adjudication Committee; adjudicated drug-related ILD were summarized based on the ILD adjudicated outcomes (CTCAE grade, drug-related) by the ILD Adjudication Committee.

Percentages were calculated using the number of subjects with any event adjudicated as drug-related ILD as the denominator.

a: Includes 2 subjects from Study J101, 25 subjects from Study U204, and 7 subjects from Study U206.

b: Includes 2 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 6 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

c: Includes 2 HER2-mutant and 2 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 25 HER2-mutant and 10 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 7 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

d: Includes 12 subjects from Study J101, 28 from Study U201, 2 from Study U204, 6 from Study U206, 28 from Study U302, and 45 from Study U303.

e: Includes 52 subjects from Study J101, 18 from Study J202, 42 from Study U201, 37 from Study U204, 6 from Study U205, 13 from study U206, 28 from Study U302, and 45 from Study U303.

f: The outcome of the worst ILD event denominator was based on the adjudicated as drug-related ILD.

g: Treatment of ILD included the antibiotics/steroids used/reported by investigators for subjects with adjudicated drug-related ILD events.

Data are included as of data cutoff of 01 Aug 2019 for Study J101, 03 Jun 2020 for Study J202, 08 Jun 2020 for Study U201, 03 Dec 2021 for Study U204, 09 Apr 2021 for Study U205, 24 Mar 2022 for Study U206, 07 Sep 2021 for Study U302, and 11 Jan 2022 for Study U303.

Source: 5.3.5.3-5 Tables 14.3.2.7.1, 14.3.2.7.2, 14.3.2.7.3, 14.3.2.7.4, 14.3.2.7.5, 14.3.2.7.6, and 14.3.2.7.7

5.4.7.2　左室機能不全

各併合群での「左室機能不全」の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.7-18 に、LVEF（心エコー又はマルチゲート収集法により測定）の要約統計量を表 2.7.4.2-26 に示す。LVEF のベースラインからの変化は、表 2.7.4.2-25 に示す CTCAE Grade（version 5.0）の駆出率減少の Grade 定義を用いて評価した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「左室機能不全」の発現割合は 1.0%（1/101）であり、事象（基本語）は駆出率減少であった。LVEF の測定値の変化を検討した結果、Grade 2 の LVEF 低下は 5 名に認められ、Grade 3 の LVEF 低下は認められなかった。治験薬投与開始後の安静時 LVEF が 20%未満であった被験者はいなかった。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者（2 名）のうち、1 名はその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上まで回復した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「左室機能不全」の発現割合は同様であった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での発現割合は 3.3%（5/152）であり、事象（基本語）はいずれも駆出率減少であった。LVEF の測定値の変化を検討した結果、Grade 2 の LVEF 低下は 13 名に認められ、Grade 3 の LVEF 低下は 3 名に認められた。治験薬投与開始後の安静時 LVEF が 20%未満であった被験者はいなかった。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者（9 名）のうち、7 名はその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上まで回復した。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 3 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者（2 名）のうち、1 名はその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上まで回復した（5.3.5.3-5 Table 14.3.7.1.1）。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「左室機能不全」の発現割合は同様であった。NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群での「左室機能不全」の発現割合は 2.1%（3/142）であり、事象（基本語）はいずれも駆出率減少であった。NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での「左室機能不全」の発現割合は 2.9%（6/208）であり、事象（基本語）はいずれも駆出率減少であった。LVEF の測定値の変化を検討した結果、LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者のうち、その後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上まで回復した被験者の割合に違い（NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 60.0%、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 76.9%）が認められたが、LVEF の変化は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、「左室機能不全」の発現割合は同様であった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群での「左室機能不全」の発現割合は 3.6%（38/1045）であり、事象の内訳（基本語）は駆出率減少が 34 名（3.3%）、心不全が 3 名（0.3%）、うっ血性心不全及び左室機能不全が各 1 名（0.1%）であった。LVEF の測定値の変化を検討した結果、LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、か

つその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者のうち、その後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上まで回復した被験者の割合に違い（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群 50.0%、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 72.2%）が認められたが、LVEF の変化は同様であった。

日本人集団

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「左室機能不全」（注目すべき有害事象として集計）は非日本人集団の 1 名（1.6%）のみに発現し、日本人集団では発現しなかった（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.8.1.2）。LVEF の測定値の変化を検討した結果、日本人集団では、Grade 2 の LVEF 低下は 1 名に認められ、Grade 3 の LVEF 低下は認められなかった。治験薬投与開始後の安静時 LVEF が 20%未満であった被験者はいなかった。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 の 1 名では、その後に LVEF が測定されなかった（5.3.5.3-6 Table 14.3.7.1.1.2）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

上述の結果から、T-DXd による左室機能不全に対する明確なリスクは認められなかった。しかし、成人の心筋細胞に発現する HER2 の阻害が心筋細胞の収縮機能に影響を及ぼす可能性があることが報告されており、他の抗 HER2 抗体製剤においても心機能障害がリスクとなっていることから、心機能障害（心不全、左室駆出率低下）を重要な潜在的リスクとしている。現行の添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載しているとおり、引き続き同様の注意喚起が必要である。

5.4.8　その他の検討を要する有害事象

本項では、その他の検討を要する有害事象のうち、各併合群で比較的よくみられた血球系又は消化器系の有害事象の発現状況について記載する。血球系又は消化器系の有害事象を除いた事象（「疲労」、食欲減退、「上気道感染」、「発疹」、「頭痛」、「トランスアミナーゼ上昇」、「血中カリウム減少」、「筋骨格痛」、「皮膚色素過剰」、「血中ビリルビン増加」、及び「霧視」）については 2.7.4.2.1.6.2 に記載した。

5.4.8.1　骨髄抑制に関連した有害事象

1)　貧血

各併合群での「貧血」の要約を表 2.7.4.2-27 に、ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-21 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での「貧血」の有害事象の発現割合は 33.7%（34/101）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 9.9%（10/101）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った被験者は 2 名（2.0%）であり、治験

薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。転帰は、11 名が回復、8 名が軽快、14 名が未回復、1 名が不明であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～146）日、持続期間の中央値（95% CI）は 36.0（19.0～110.0）日であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（ヘモグロビン値の低下を表す、以下同じ）した被験者は 99 名中 51 名（51.5%）、2 Grade 悪化した被験者は 6 名（6.1%）であり、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 10 名（10.1%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「貧血」の発現状況は同様であった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「貧血」の発現状況は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、初回発現までの期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（15.0 日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（43.0 日）と比較して短かった。また、持続期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（36.0 日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（80.0 日）と比較して短かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「貧血」の要約を表 2.7.4.7-20 に、ヘモグロビン値のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-22 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団での「貧血」の有害事象の発現割合は 32.4%（12/37）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 5.4%（2/37）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った被験者はいなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（ヘモグロビン値の低下を表す、以下同じ）した被験者は 36 名中 17 名（47.2%）、2 Grade 悪化した被験者は 3 名（8.3%）であり、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 2 名（5.6%）であり、Grade 4 の検査値に該当した被験者はいなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

2)　好中球数減少（発熱性好中球減少症を含む）

各併合群での「好中球数減少」、及び発熱性好中球減少症の要約を表 2.7.4.2-27 に、好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を

表 2.7.4.7-21 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での「好中球数減少」の有害事象の発現割合は 33.7%（34/101）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 11.9%（12/101）、重篤な有害事象の発現割合は 1.0%（1/101）であった。治験薬の減量に至った被験者は 1 名（1.0%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 7 名（6.9%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。転帰は、20 名が回復、7 名が軽快、6 名が未回復、1 名が不明であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（13～302）日、持続期間の中央値（95% CI）は 22.0（14.0～43.0）日であった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、発熱性好中球減少症の発現はなかった。「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現後 14 日以内に Grade 3 以上の敗血症が発現した被験者はいなかった。また、発現後 28 日以内に顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）製剤による治療を受けた被験者は 3 名（3.0%）であった。

好中球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（好中球数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 99 名中 16 名（16.2%）、2 Grade 悪化した被験者は 24 名（24.2%）、3 Grade 悪化した被験者は 10 名（10.1%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（1.0%）であった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 11 名（11.1%）であり、Grade 4 の検査値に該当した被験者は 1 名（1.0%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、Grade 3 以上の「好中球数減少」の発現割合、「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現後 28 日以内に G-CSF 製剤による治療を受けた被験者の割合に違いが認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「好中球数減少」、Grade 3 以上の「好中球数減少」、治験薬の投与中断に至った「好中球数減少」の発現割合、「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現後 28 日以内に G-CSF 製剤による治療を受けた被験者の割合に違いが認められ、いずれも NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現後 28 日以内に G-CSF 製剤による治療を受けた被験者の割合に違いが認められ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「好中球数減少」、及び発熱性好中球減少症の要約を表 2.7.4.7-20 に、好中球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-22 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団での「好中球数減少」の有

害事象の発現割合は 48.6%（18/37）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 16.2%（6/37）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の減量に至った被験者は 1 名（2.7%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 4 名（10.8%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。発熱性好中球減少症の発現はなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「好中球数減少」の有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団（25.0%［16/64］）と比較して高かったことを除き、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、好中球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（好中球数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 36 名中 2 名（5.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 10 名（27.8%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（13.9%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（2.8%）であった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 5 名（13.9%）、Grade 4 の検査値に該当した被験者は 1 名（2.8%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

3)　血小板数減少

各併合群での「血小板数減少」の要約を表 2.7.4.2-27 に、血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-21 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での「血小板数減少」の有害事象の発現割合は 19.8%（20/101）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 5.0%（5/101）、重篤な有害事象の発現割合は 2.0%（2/101）であった。治験薬の減量に至った被験者は 2 名（2.0%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 1 名（1.0%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。転帰は、15 名が回復、2 名が軽快、2 名が未回復、1 名が不明であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0（3～190）日、持続期間の中央値（95% CI）は 8.0（7.0～9.0）日であった。血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血小板数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 99 名中 34 名（34.3%）、2 Grade 悪化した被験者は 2 名（2.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 2 名（2.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 2 名（2.0%）であった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 2 名（2.0%）、Grade 4 の検査値に該当した被験者は 2 名（2.0%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「血小板数減少」の発現状況、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「血小板数減少」の発現状況、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で

は、初回発現までの期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（8.0 日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（42.0 日）と比較して短かった。また、持続期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（8.0 日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（22.0 日）と比較して短かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「血小板数減少」の要約を表 2.7.4.7-20 に、血小板数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-22 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団での「血小板数減少」の有害事象の発現割合は 32.4%（12/37）であり、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の減量に至った被験者は 1 名（2.7%）であり、治験薬の投与中止又は投与中断に至った被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「血小板数減少」の有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団（12.5%［8/64］）と比較して高かったことを除き、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血小板数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 36 名中 17 名（47.2%）であり、2 Grade 悪化した被験者は 1 名（2.8%）であり、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 以上の検査値に該当した被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、血小板数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者の割合が日本人集団で非日本人集団（27.0%［17/63］）と比較して高かったことを除き、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

4)　白血球数減少

各併合群での「白血球数減少」の要約を表 2.7.4.2-27 に、白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-21 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での「白血球数減少」の有害事象の発現割合は 25.7%（26/101）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 3.0%（3/101）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った被験者はいなかった。転帰は、9 名が回復、9 名が軽快、7 名が未回復、1 名が不明であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（7～298）日、持続期間 の中央値（95% CI）は 22.0（8.0～53.0）日であった。

白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（白血球数の減少を表す、以下同じ）した被

験者は 99 名中 25 名（25.3%）、2 Grade 悪化した被験者は 31 名（31.3%）、3 Grade 悪化した被験者は 3 名（3.0%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 4 名（4.0%）であり、Grade 4 の検査値に該当した被験者はいなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、転帰が回復であった被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（34.6%）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（74.4%）と比較して低かった。白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、転帰が回復であった被験者の割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（32.1%）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（76.5%）と比較して低かった。白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、転帰が回復であった被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（34.6%）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（64.7%）と比較して低かった。白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「白血球数減少」の要約を表 2.7.4.7-20 に、白血球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-22 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団での「白血球数減少」の有害事象の発現割合は 51.4%（19/37）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 2.7%（1/37）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「白血球数減少」の有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団（10.9%［7/64］）と比較して高かったことを除き、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、白血球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（白血球数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 36 名中 7 名（19.4%）、2 Grade 悪化した被験者は 16 名（44.4%）、3 Grade 悪化した被験者は 1 名（2.8%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 1 名（2.8%）であり、Grade 4 の検査値に該当した被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

5)　リンパ球数減少

各併合群での「リンパ球数減少」の要約を表 2.7.4.2-27 に、リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-21 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での「リンパ球数減少」の有害事象の発現割合は 6.9%（7/101）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 3.0%（3/101）であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った被験者はいなかった。転帰は、3 名が回復、3 名が軽快、1 名が不明であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 7.0（1～170）日、持続期間 の中央値（95% CI）は 22.0（5.0～推定不能）日であった。

リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（リンパ球数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 98 名中 18 名（18.4%）、2 Grade 悪化した被験者は 18 名（18.4%）、3 Grade 悪化した被験者は 6 名（6.1%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 17 名（17.3%）、Grade 4 の検査値に該当した被験者は 1 名（1.0%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、初回発現までの期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（7.0 日）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（44.0 日）と比較して短かった。リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。2 Grade 悪化した被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（18.4%［18/98］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（30.2%［45/149］）と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、初回発現までの期間の中央値は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（7.5 日）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（29.5 日）と比較して短かった。リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、初回発現までの期間の中央値は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（7.0 日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（97.5 日）と比較して短かった。リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、3 Grade、又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。

日本人集団

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「リンパ球数減少」の要約を表 2.7.4.7-20 に、リンパ球数のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後の CTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-22 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団での「リンパ球数減少」の有害事象の発現割合は 10.8%（4/37）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 2.7%（1/37）で

あり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団では、リンパ球数が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（リンパ球数の減少を表す、以下同じ）した被験者は 36 名中 6 名（16.7%）、2 Grade 悪化した被験者は 4 名（11.1%）、3 Grade 悪化した被験者は 4 名（11.1%）であり、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 3 の検査値に該当した被験者は 8 名（22.2%）であり、Grade 4 の検査値に該当した被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、日本人集団と非日本人集団の結果に大きな違いはなかった。

骨髄抑制は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、現行の添付文書の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」に記載しているとおり、引き続き同様の注意喚起が必要と考える。

5.4.8.2　消化器系の有害事象

各併合群で認められたその他の検討を要する有害事象のうち、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、及び「腹痛」）の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。

消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、及び「腹痛」）について、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 20%以上であった事象は、悪心（61.4%［62/101］）、便秘（30.7%［31/101］）、嘔吐（24.8%［25/101］）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、悪心、嘔吐、及び下痢の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、嘔吐及び下痢の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、悪心及び嘔吐の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

5.5　臨床検査

5.5.1　血液学的検査

ヘモグロビン値、好中球数、血小板数、白血球数、及びリンパ球数の評価結果は 2.5.5.4.8.1 に示す。

5.5.2　血液生化学検査

各併合群での血液生化学検査のシフトテーブル（ベースライン時及び治験薬投与開始後のCTCAE 最大 Grade）を表 2.7.4.7-24 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬投与前後で、腎機能検査値、血清カリウム値、及び肝機能検査値を除く血液生化学検査パラメータに、臨床的に重要な変化は認められなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、血清クレアチニン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（血清クレアチニン値の上昇を表す、以下同じ）した被験者は 99 名中 6 名（6.1 %）、2 Grade 悪化した被験者は 2 名（2.0%）であった。3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。治験薬投与開始後の血清クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）（最小値）が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満であった被験者は 97 名中 45 名（46.4%）であった（表 2.7.4.7-25）。血清カリウム値が治験薬投与開始後に 2 Grade 悪化（血清カリウム値の低下を表す、以下同じ）した被験者は 16 名（16.2%）、3 Grade 悪化した被験者の割合は 1 名（1.0%）であった。1 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者は 2 名（2.0%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、血清クレアチニン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（6.1%［6/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（19.1%［29/152］）と比較して低かった。血清 CLcr（最小値）が 90 mL/min 以上であった被験者の割合が HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（24.7%［24/97］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（14.7%［22/150］）と比較して高かった。血清カリウム値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（0%［0/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（15.8%［24/152］）と比較して低かった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者はいなかった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、血清クレアチニン値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者の割合は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（6.4%［9/140］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（17.1%［35/205］）と比較して低かった。NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者は 2 名（1.4%）であった。NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者はいなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で

は、血清カリウム値が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（0%［0/99］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（16.3%［168/1033］）と比較して低かった。ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍超を示した被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（2.0%［2/99］）と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（1.8%［19/1034］）で同様であった。

5.6　T-DXd の特定された副作用

T-DXd の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき特定した、申請効能・効果、申請用法・用量における T-DXd の副作用のうち、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での発現割合が 10%以上、又は Grade 3・Grade 4 以上の発現割合が 2%以上に認められた事象を表 2.7.4.7-23 に示す。本検討の詳細は、「Adverse Drug Reactions Summary」に示した（5.3.5.3-7）。

5.7　特定の背景を有する患者集団での安全性評価

各併合群での有害事象の発現状況を、内因性要因（年齢、性別、ベースラインの ECOG PS、腎機能、及び肝機能 等）及び外因性要因（地域、及び抗癌療法の治療歴［白金製剤による化学療法治療歴、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴］等）の部分集団で、サブグループ別に検討した。その結果、検討した部分集団のサブグループで、各併合群間の比較で発現割合に数値的な違いがみられた有害事象区分も認められたが、いずれも T-DXd の安全性プロファイルに影響を与える臨床的に意義のある違いではないと考える。一部の部分集団ではサブグループの被験者が少なく、各併合群間での比較が困難であった（2.7.4.5）。

曝露-反応解析から、安全性の成績と同様に、T-DXd 5.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは T-DXd 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（2.7.2.3.3.2）。また、PPK 解析の結果からも、これまで同様、共変量に基づく用量調節は不要と考えられた（2.7.2.3.2.2）。

高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者等の特定の背景を有する患者集団に対して追加の用量調節等は不要と考える。

5.8　市販後データ

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）によると、市販後の T-DXd への曝露人年は、T-DXd が最初に承認された日（2019 年 12 月 20 日: 米国）から 2022 年 6 月 19 日までに、全体では 9292.8 人年と推定される。

国内での T-DXd の初回承認以降、現時点で市販後データから新たな安全性の懸念は認められていない（5.3.6-1）。

5.9　安全性のまとめ

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 T-DXd 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 T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 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、T-DXd 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。「ILD」は 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、多くの事象が Grade 1 又は Grade 2 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは概ね一致し、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは類似していた。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは類似していたが、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者では T-DXd 5.4 mg/kg は 6.4 mg/kg 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 T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「ILD」と判定された有害事象、「好中球数減少」、Grade 3 以上の「好中球数減少」、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

各併合群で「ILD」と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、大部分が Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った「ILD」の発現割合は 0%～2.9%であった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「ILD」の初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値（範囲）は 67.5（40～207）日であった。

「ILD」は T-DXd の重要な特定されたリスクである。大部分は重症度が Grade 1 又は Grade 2 の事象で初期症状（咳、発熱、呼吸困難など）の確認、必要に応じて T-DXd の減量や投与中止、及び治療ガイドラインに沿った介入を行うことにより管理可能であった。

骨髄抑制は T-DXd の重要な特定されたリスクである。また、類薬で認められた心機能障害（心不全、左室駆出率低下）及び胚・胎児毒性は、T-DXd の重要な潜在的リスクと考える。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、重篤な有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団と比較して低く、血球系の有害事象（「好中球数減少」、「血小板数減少」、「白血球数減少」）及び消化器系（悪心、食欲減退、便秘、嘔吐）の発現割合は、非日

本人集団と比較して日本人集団で高かった。ただし、日本人集団では血球系及び消化器系の重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて治験薬の減量又は投与中断、支持療法の実施により管理可能であった。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。

国内での T-DXd の初回承認以降、現時点で市販後データから新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、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 T-DXd 5.4 mg/kg 群と T-DXd 6.4 mg/kg 群の間で確認された T-DXd の安全性プロファイルは既承認の乳癌・胃癌で認められている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 T-DXd 5.4 mg/kg は 6.4 mg/kg よりも良好な安全性プロファイルを示した。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 患者に対する T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際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、臨床的に許容可能と考える。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

2.5.1.1.1 に示す。

6.1.2　現行の治療

2.5.1.1.2 に示す。

6.2　ベネフィット

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、T-DXd（5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与）の有効性及び安全性を検討することを目的に U206 試験を実施した。中間解析の結果、主要評価項目である blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は、Pre-specified Early Cohort の T-DXd 5.4 mg/kg 群で 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の試験期間（追跡期間を含む）が限られていたため（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）。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った。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の ICR（blinded ICR を含む）評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（44.9～62.6）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 9.9（7.0～14.7）ヵ月、PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月であり、持続的な高い抗腫瘍効果が認められた。また、OS の中央値（95% CI）は 18.6（14.8～25.8）ヵ月であった。ただし、PFS 及び OS の解析では、U204 試験及び J101 試験の被験者のみを T-DXd 6.4 mg/kg 併合群に含めていたことに留意する必要がある。化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者集団に対する部分集団解析の結果、T-DXd 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、T-DXd はその作用機序から HER2 変異の種類によらず薬効を発揮すると考えられること、U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の結果から、臨床試験における T-DXd 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、T-DXd 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。

日本人集団で認められた確定奏効率及び奏効期間は、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T- DXd 6.4 mg/kg 併合群のいずれの群でも全体集団と類似していた。

上記の T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の有効性の成績より、T-DXd 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、投与量による臨床的に意義のある違いは認められなかった。

また、LC-SCRUM-Japan のデータベースを用いた HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者での二次治療の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 8.5（4.2～15.2）%、rw 病勢コントロール率が 41.9%、及び rw PFS の中央値が 3.0 ヵ月であり、ヒストリカルデータにおける既存治療の有効性は限定的と考えられる。U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群で示された確定奏効率（53.8［39.5～67.8］%）の 95% CI の下限は、これらのヒストリカルデータの rw 奏効率の 95% CI の上限を超えており、臨床的に意義のある高い奏効率が示された。また、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では確定奏効率は 53.8%、奏効期間の中央値は 9.9 ヵ月、PFS の中央値は 8.3 ヵ月、OS の中央値は 18.6 ヵ月であり、T-DXd の高い臨床的有用性が示されたと考える。

以上より、T-DXd は 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg いずれの投与量においても、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者を対象として臨床的に意義のある高い有効性を示し、当該患者に対する高いアンメットニーズを満たすものと考える。

6.3　リスク

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 T-DXd 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 T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 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、T-DXd 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。「ILD」は 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、多くの事象が Grade 1 又は Grade 2 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは一致しており、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは類似していた。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間で確認された安全性プロファイルは類似していたが、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者では T-DXd 5.4 mg/kg は 6.4 mg/kg 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 T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、「ILD」と判定された有害事象、「好中球数減少」、Grade 3 以上の「好中球数減少」、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれも HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

各併合群で「ILD」と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）

は、大部分が Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った「ILD」の発現割合は 0%～2.9%であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で「ILD」の初回発現までの期間（ILD 独立判定委員会により判定された発現日に基づく）の中央値（範囲）は 67.5（40～207）日であった。

ILD は T-DXd の重要な特定されたリスクである。大部分は重症度が Grade 1 又は Grade 2 の事象で初期症状（咳、発熱、呼吸困難など）の確認、必要に応じて T-DXd の減量や投与中止、及び治療ガイドラインに沿った介入を行うことにより管理可能であった。現行の添付文書の記載のとおり、注意喚起及び情報提供することが必要である。引き続き適切な安全対策を徹底し、早期発見及び事象発現時には重症化抑制に努めるとともに、使用実態下での ILD に関する新たな安全性の懸念の監視に努める必要があると考える。

骨髄抑制は T-DXd の重要な特定されたリスクである。また、類薬で認められた心機能障害（心不全、左室駆出率低下）及び胚・胎児毒性は、T-DXd の重要な潜在的リスクと考える。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、重篤な有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団と比較して低く、血球系の有害事象（「好中球数減少」、「血小板数減少」、「白血球数減少」）及び消化器系（悪心、食欲減退、便秘、嘔吐）の発現割合は、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった。ただし、日本人集団では血球系及び消化器系の重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて治験薬の減量又は投与中断、支持療法の実施により管理可能であった。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。

国内での T-DXd の初回承認以降、現時点で市販後データから新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、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 T-DXd 5.4 mg/kg 群と T-DXd 6.4 mg/kg 群の間で確認された T-DXd の安全性プロファイルは既承認の乳癌・胃癌で認められている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 T-DXd 5.4 mg/kg は 6.4 mg/kg よりも良好な安全性プロファイルを示した。

6.4　ベネフィット・リスク評価

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、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。T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与により、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 患者に対して高い奏効率が得られたことは臨床的意義が高いと考えられる。また、当該患者に対する T-DXd 5.4 mg/kg の投与で確認された安全性プロファイルは、これまでに確認されている T DXd の安全性プロファイルと同様であった。日本人でも全体と同様に有効性が期待でき、日本人で特有の安全性の懸念は認められなかった。

したがって、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に T-DXd 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り、臨床的に許容されると考える。

以上より、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、T-DXd の期待されるベネフィットはリスクを上回り、T-DXd は当該患者集団での新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

6.5　補遺

該当なし

7.　参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

該当なし

2.5.6 で引用した参考文献

該当なし