目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験で使用した製剤 4
1.2 分析法の概観 4
1.2.1 血清中濃度及び抗薬物抗体の測定法 4
1.2.2 中和抗体の測定法 4
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4
4. 付録 4
5. 参考文献 5

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌

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（DAR: 約 8）、トラスツズマブデルクステカン（遺伝子組換え）
Lyo-DP	1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル

1.　背景及び概観

1.1　臨床試験で使用した製剤

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U204 試験、以下 U204 試験）及び 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）では、既承認製剤と同じ凍結乾燥製剤の lyophilized powder drug product（Lyo-DP）を使用した。U204 試験及び U206 試験で使用した製剤のロットを表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　使用した製剤ロット一覧

試験番号	使用製剤	ロット番号
DS8201-A-U204	Lyo-DP	[redacted]
DS8201-A-U206	Lyo-DP	[redacted]

1.2　分析法の概観

1.2.1　血清中濃度及び抗薬物抗体の測定法

U204 試験及び U206 試験では、初回申請と同じ方法を用いて、血清中トラスツマブ デルクステカン（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）、総抗 HER2 抗体、及び DXd 濃度、並びに血清中抗 T-DXd 抗体を測定した（測定施設[redacted]）。

1.2.2　中和抗体の測定法

血清中抗 T-DXd 抗体の中和活性評価は、2021 年 12 月に実施した製造販売承認事項一部変更承認申請時と同じ測定法（[redacted]）を用いて実施した。本評価法は米国食品医薬品局[1]及び欧州医薬品庁[2]のガイダンスに従って開発し、分析バリデーション試験を実施して測定法の妥当性を確認した。

2.　個々の試験結果の要約

該当なし

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4.　付録

該当なし

5. 参考文献

1. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products —developing and validating assays for anti-drug antibody detection (2019 January).
2. Committee for Medicine Products for Human Use (CHMP). Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (2017 May).

目次

1. 背景及び概観 6
1.1 臨床薬理評価の概観 6
1.2 ファーマコメトリクス解析 6
1.3 免疫原性 9
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1 臨床薬理学的特性を評価した臨床試験 10
2.1.1 DS8201-A-U204 試験 10
2.1.1.1 コホートごとの薬物動態 10
2.1.1.2 実施国別（日本対非日本）の薬物動態 11
2.1.2 DS8201-A-U206 試験 12
2.1.2.1 投与群ごとの薬物動態 12
2.1.2.2 実施国別（日本対非日本）の薬物動態 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 15
3.1 薬物動態 15
3.1.1 血清中 T-DXd 15
3.1.2 血清中総抗 HER2 抗体 16
3.1.3 血清中 DXd 18
3.2 母集団薬物動態解析 20
3.2.1 結果 21
3.2.2 結論 33
3.3 曝露-反応解析 33
3.3.1 有効性に対する曝露-反応解析 34
3.3.2 安全性に対する曝露-反応解析 37
3.3.3 曝露-反応解析の結論 55
3.4 日本人と外国人の比較 56
3.4.1 薬物動態 56
3.4.1.1 ノンコンパートメントモデル解析による比較 56
3.4.1.2 母集団薬物動態解析による比較 57
3.4.2 曝露-反応関係 57
3.4.2.1 有効性 57
3.4.2.2 安全性 57
3.5 薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定の裏付け 58
3.5.1 投与レジメンの設定根拠 58
3.5.2 投与レジメンの推奨 60
4. 特別な試験 61

4.1　免疫原性 61
5.　付録 63

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
AFJ	Asian from Japan	日本
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANFJ	Asian not from Japan	非日本アジア
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
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－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
AUCss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態下の血清中濃度－時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BI	before infusion	治験薬投与前
BSA	body surface area	体表面積
Cavg	average serum concentration	平均血清中濃度
Cavg, cycle2	average serum concentration over Cycle 1 and Cycle 2	Cycle 2 までの平均血清中濃度
CDK4/6	cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
Chkpt	checkpoint	チェックポイント
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL_{Dxd}	elimination clearance of DXd	DXd クリアランス
$CL_{T\text{-}DXd}$	elimination clearance of T-DXd	T-DXd の消失クリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
Cmax, ss	maximum serum concentration at steady state	定常状態下の最高血清中濃度
Cmin	minimum serum concentration	最低血清中濃度
Cmin, ss	minimum serum concentration at steady state	定常状態下の最低血清中濃度
CRC	colorectal cancer	大腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CrI	credible interval	信用区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECHO	echocardiography	心エコー
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
EOT	end of treatment	治験治療期間終了
FPC1	fraction of K_{rel} at Cycle >1	—
FPC2	exponent of cycle effect on K_{rel}	—
GAM	generalized additive model	—
GC	gastric cancer	胃癌
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
IV	intravenous	静脈内
K_{rel}	release rate constant	生成速度定数
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート収集法
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメントモデル解析
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	objective response rate	奏効率
P	probability (or incidence) of modeled safety endpoint	—
PD-1	programmed cell death protein 1	—
PD-L1	programmed cell death ligand 1	—
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	distributional clearance	分布クリアランス
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
$Q_{T\text{-}DXd}$	distributional clearance of T-DXd	T-DXd のコンパートメント間クリアランス
SAE	serious adverse events	重篤な有害事象
SE	standard error	標準誤差
sqrt	square root	平方根
ss	steady state	定常状態
Std Dev	standard deviation	標準偏差
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
T-DXd	trastsuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach peak serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$V1_{, DXd}$	DXd central volume of distribution	DXd の中心コンパートメントの分布容積
$V1_{, T\text{-}DXd}$	T-DXd central volume of distribution	T-DXd の中心コンパートメントの分布容積
$V2_{, DXd}$	DXd peripheral volume of distribution	DXd の末梢コンパートメントの分布容積
$V2_{, T\text{-}DXd}$	T-DXd peripheral volume of distribution	T-DXd の末梢コンパートメントの分布容積
V_{DXd}	DXd volume of distribution	DXd 分布容積
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

—: 該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
DXd（MAAA-1181a）	DS-8201a 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）
FL-DP2	[redacted]
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.　背景及び概観

1.1　臨床薬理評価の概観

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現／HER2 遺伝子変異を認める切除不能／転移性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U204 試験、以下 U204 試験）及び 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（DS8201-A-U206 試験、以下 U206 試験）で、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）、総抗 HER2 抗体、及びペイロード（DXd）の血清中濃度を測定した。

また、J101 試験、U204 試験、及び U206 試験に登録された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（以下、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者）、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（以下、HER2 過剰発現 NSCLC 患者）、及びこれらの患者を合わせた NSCLC 患者（以下、NSCLC 患者）を対象に、ノンコンパートメントモデル解析で算出した薬物動態（pharmacokinetics: PK）パラメータの併合解析を実施し、T-DXd 単回投与後の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータを評価した。

1.2　ファーマコメトリクス解析

ファーマコメトリクス解析に含まれる臨床試験（全 11 試験）の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

過去の国内申請の母集団薬物動態（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 U206 試験を含めた、計 11 試験のデータを併合して PPK 解析を実施し、PK に及ぼす内因性又は外因性要因の影響を確認した。

また、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。有効性に関する曝露-反応解析では、3 試験（J101 試験、U204 試験、及び U206 試験）の 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、独立効果判定機関（independent central review: ICR）の判定による確定奏効率を有効性のエンドポイントとしてモデルを構築し、共変量を探索した。安全性に関する曝露-反応解析では、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 投与群の被験者（すべての癌種）を対象とし、治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、血球系の有害事象、及び注目すべき有害事象を安全性のエンドポイントとしてモデルを構築し、共変量を探索した（3.3）。なお、有害事象の重症度（Grade）は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）に従い判定された。

表 2.7.2.1-1　母集団薬物動態解析に含まれる臨床試験一覧（1/2）

治験実施計画書番号 データカットオフ日 [a]	試験略名	試験課題名	対象被験者	被験者数 [b]	投与量
DS8201-A-J101 2019/8/1	J101	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple-dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	Part 1: 進行乳癌及び胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌患者 Part 2b: 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患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d: 乳癌・胃癌を除く HER2 発現固形癌あるいは HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者 Part 2e: HER2 発現乳癌患者	292	0.8, 1.6, 3.2, 5.4, 6.4, 8.0 mg/kg
DS8201-A-J102 2018/12/5	J102	Phase 1, multicenter, open-label, multiple-dose study of DS-8201a to assess the effect on the QT interval and pharmacokinetics in subjects with HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer.	転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者	51	6.4 mg/kg
DS8201-A-A103 2018/9/14	A103	Phase 1, multicenter, open-label study of DS-8201a to assess safety and pharmacokinetics in subjects with HER2-positive advanced and/or refractory gastric, gastroesophageal junction adenocarcinoma, or breast cancer	HER2 陽性進行性又は難治性の胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌を有する台湾人患者	12	6.4 mg/kg
DS8201-A-A104 2018/9/26	A104	A Phase 1, multicenter, open-label, single sequence crossover study to evaluate drug-drug interaction potential of OATP1B/CYP3A inhibitor on the pharmacokinetics of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced solid malignant tumors	HER2 発現進行性固形癌患者	40	5.4 mg/kg
DS8201-A-U201 2019/6/8	U201	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1	T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者	253	5.4, 6.4, 7.4 mg/kg
DS8201-A-J202 2020/6/3	J202	Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	HER2 発現の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	169	6.4 mg/kg

表 2.7.2.1-1　母集団薬物動態解析に含まれる臨床試験一覧（2/2）

治験実施計画書番号 データカットオフ日 [a]	試験略名	試験課題名	対象被験者	被験者数 [b]	投与量
DS8201-A-U204 2021/5/3 [c] 2021/12/3 [d]	U204	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	切除不能又は転移性の HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子変異のある非小細胞性肺癌患者	181	5.4, 6.4 mg/kg
DS8201-A-U205 2021/4/9	U205	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed On or After a Trastuzumab-containing Regimen（DESTINY-Gastric02）	トラスツズマブを含む治療レジメン施行中又は施行後に増悪が認められた 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患者	79	6.4 mg/kg
DS8201-A-U206 2022/3/24	U206	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)（DESTINY-Lung02）	HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者	151	5.4, 6.4 mg/kg
DS8201-A-U302 2021/5/21	U302	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane (DESTINY-Breast03)	トラスツズマブ及びタキサン系薬剤の治療歴を有する HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	257	5.4 mg/kg
DS8201-A-U303 2022/1/11	U303	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04)	化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者	371	5.4 mg/kg

CYP: チトクローム P450、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、OATP: 有機アニオン輸送ポリペプチド、PPK: 母集団薬物動態、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

a: 併合解析に用いたデータカットオフ日を指す
b: T-DXd が投与された被験者数を指す
c: PPK 解析に用いたデータカットオフ日
d: 曝露-反応解析に用いたデータカットオフ日

1.3　免疫原性

T-DXd 投与後に発現する早期及び遅発性の免疫原性に及ぼす影響を総合的に評価するため、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）の結果を併合して解析した。各試験で、抗 T-DXd 抗体の発現状況を表 2.7.2.1-2 に示す時点で確認した。

表 2.7.2.1-2　免疫原性評価の検体採取時期

Protocol	Anti-drug antibody sampling Points						
	C1D1 BI	C1D8	C2D1 BI	C4D1 BI	Later Cycles	EOT	Follow-up Visits
J101[a], J102 and A103	X	X	X	X	C6D1 BI, every 2 cycles	X	D40 and as needed every 3 months
A104	X		X	X	C6D1 BI (every 2 cycles)	X	D40 and as needed every 3 months
J202	X		X	X	C8D1 BI (every 4 cycles)	X	D40 and as needed every 3 months
U201, U205, U204, U302, and U206[a]	X		X	X	C8D1 BI (every 4 cycles)	X	D40 and as needed every 3 months
U303[a]	X		X		C8D1 BI (every 4 cycles)	X	D40 and as needed every 3 months

ADA = anti-drug antibody; BI = before infusion; C = cycle; D = day; EOT = end of treatment.
Note: Immunogenicity samples were collected within 8 hours BI at the indicated timepoints.
[a] If positive ADA at the 40-day (+7 days) Follow-up Visit, samples may be collected every 3 months ±14 days up to 1 year after the last dose, or until the ADA returns to baseline or is undetectable, or start of new anticancer therapy, or subject withdraws consent from the study.

2.　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理学的特性を評価した臨床試験

2.1.1　DS8201-A-U204 試験

U204 試験は日本、米国、及び欧州（フランス、オランダ、スペイン）で実施した、HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC 患者を対象に T-DXd を投与したときの有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、2 コホート、第 II 相試験である。本試験のコホート 1 では、HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］3+又は IHC 2+）の切除不能又は転移性の 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 を 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した（5.3.5.2-1）。

Cycle 1、2、3、4、6 の治験薬投与前及び治験薬投与後、Cycle 1 の治験薬投与開始後 5 時間の時点で血清中の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の濃度を測定した。

PK 解析対象集団（少なくとも 1 回 T-DXd 投与を受け、T-DXd の測定可能な血清中濃度を有するすべての被験者）は 181 名であった。

2.1.1.1　コホートごとの薬物動態

U204 試験での、コホートごとの血清中 T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

T-DXd 6.4mg/kg が投与された HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（コホート 2）では、T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。また、DXd の曝露（Cmax 及び AUC）は T-DXd と比較して低かった。T-DXd 6.4mg/kg が投与された HER2 過剰発現 NSCLC 患者（コホート 1）と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（コホート 2）の T-DXd、総抗 HER2 抗体、DXd の PK パラメータは類似していた。T-DXd 5.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現 NSCLC 患者（コホート 1a）では、T-DXd の曝露（Cmax 及び AUC）はコホート 1 及びコホート 2 の患者と比較して低く、総抗 HER2 抗体及び DXd についても同様であった。

表 2.7.2.2-1　各コホートの Cycle 1 での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータ: U204 試験（PK 解析対象集団）

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
T-DXd							
Cohort 1 [a]	152.78 (37.985)	3.50 (1.67, 14.2)	748.19 (202.311)	747.31 (198.718)	5.93 (1.574)	8.47 (2.278)	57.78 (13.579)
Cohort 1a [b]	135.21 (40.371)	1.75 (1.4, 456.0)	564.14 (146.399)	573.43 (140.350)	5.41 (1.248)	9.56 (2.689)	56.79 (11.800)
Cohort 2 [c]	146.50 (40.376)	1.97 (1.0, 211.4)	720.62 (203.102)	720.23 (202.312)	5.68 (1.284)	9.22 (3.682)	60.21 (13.435)
Cohorts 1 and 2 [d]	148.73 (39.519)	2.58 (1.0, 211.4)	730.30 (202.476)	729.96 (200.667)	5.78 (1.400)	8.94 (3.234)	59.29 (13.484)
総抗 HER2 抗体							
Cohort 1 [a]	133.48 (30.972)	1.72 (1.5, 14.2)	727.07 (181.735)	726.47 (178.837)	5.95 (1.526)	–	–
Cohort 1a [b]	127.35 (64.127)	1.75 (1.4, 456.0)	588.67 (149.917)	603.59 (143.208)	5.37 (1.177)	–	–
Cohort 2 [c]	124.36 (31.955)	1.75 (1.0, 211.4)	705.73 (183.762)	711.96 (183.036)	5.87 (1.343)	–	–
Cohorts 1 and 2 [d]	127.60 (31.799)	1.75 (1.0, 211.4)	713.22 (182.639)	717.21 (180.949)	5.90 (1.408)	–	–
DXd [e]							
Cohort 1 [a]	14.46 (6.250)	4.00 (3.5, 16.2)	49.27 (16.102)	47.99 (15.229)	6.64 (3.316)	–	–
Cohort 1a [b]	13.16 (5.215)	3.15 (1.8, 5.3)	45.24 (13.460)	44.02 (13.192)	5.80 (1.356)	–	–
Cohort 2 [c]	13.02 (6.414)	4.02 (1.0, 211.4)	46.38 (17.505)	46.93 (17.805)	6.19 (1.345)	–	–
Cohorts 1 and 2 [d]	13.53 (6.371)	4.01 (1.0, 211.4)	47.40 (17.019)	47.30 (16.893)	6.36 (2.292)	–	–

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; Cmax = maximum serum concentration; DXd = the released payload; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; n = total number of subjects enrolled in each Cohort; NCA = noncompartmental analysis; PK = pharmacokinetic(s); t1/2 = terminal elimination half-life; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; Tmax = time to reach peak serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state.
Note: All values are mean (standard deviation) except for Tmax, for which median values (minimum, maximum) were reported.
Note: The PK parameters for T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody were estimated based on NCA.
–: not applicable
a: HER2-expressing, 6.4 mg/kg; n = 49
b: HER2-expressing, 5.4 mg/kg; n = 41
c: HER2-mutant, 6.4 mg/kg; n = 91
d: HER2-expressing and HER2-mutant, 6.4 mg/kg; n = 140
e: Units are ng/mL for Cmax and ng·d/mL for AUClast and AUC21d.
Source: 5.3.5.2-1 DS8201-A-U204 CSR Tables 14.4.4.1.1, 14.4.5.1.1, and 14.4.6.1.1.

2.1.1.2　実施国別（日本対非日本）の薬物動態

U204 試験で T-DXd 6.4mg/kg が投与された HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（コホート 2）での、実施国別（日本対非日本）の PK パラメータ（血清中 T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd）を表 2.7.2.2-2 に示す。T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータは、実施国別（日本対非日本）で概ね類似していた。

表 2.7.2.2-2　HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（コホート 2）の実施国別の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータ: U204 試験（PK 解析対象集団）

実施国	Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUC21d (μg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
	N		N		N		N		N		N		N	
T-DXd														
Japan	23	145.13 (25.281)	23	3.53 (1.4, 4.9)	23	681.19 (119.963)	23	681.65 (121.367)	23	5.72 (1.144)	23	9.12 (1.949)	23	59.71 (10.066)
Non-Japan	66	146.97 (44.608)	66	1.81 (1.0, 211.4)	62	735.25 (225.410)	59	735.27 (225.286)	51	5.67 (1.353)	51	9.27 (4.256)	51	60.43 (14.791)
総抗 HER2 抗体														
Japan	23	124.09 (16.555)	23	1.93 (1.4, 4.9)	23	688.87 (128.991)	23	689.69 (130.172)	23	5.97 (1.234)	–	–	–	–
Non-Japan	66	124.45 (35.912)	66	1.75 (1.0, 211.4)	62	711.98 (200.881)	58	720.79 (200.502)	53	5.83 (1.396)	–	–	–	–
DXd [a]														
Japan	23	13.44 (7.193)	23	3.90 (3.0, 5.1)	23	44.25 (18.441)	23	44.26 (18.470)	23	5.96 (1.100)	–	–	–	–
Non-Japan	66	12.87 (6.173)	66	4.21 (1.0, 211.4)	62	47.17 (17.232)	57	48.01 (17.581)	43	6.31 (1.457)	–	–	–	–

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; Cmax = maximum serum concentration; DXd = the released payload; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NCA = noncompartmental analysis; NSCLC = non-small cell lung cancer; PK = pharmacokinetic(s); t1/2 = terminal elimination half-life; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; Tmax = time to reach peak serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state.
Note: All values are mean (standard deviation) except for Tmax, for which median values (minimum, maximum) were reported.
Note: The PK parameters for T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody were estimated based on NCA.
–: not applicable
a: Units are ng/mL for Cmax and ng·d/mL for AUClast and AUC21d.
Source: 5.3.5.2-1 DS8201-A-U204 CSR Table 14.4.4.1.2, 14.4.4.1.3, 14.4.5.1.2, 14.4.5.1.3, 14.4.6.1.2, and 14.4.6.1.3.

2.1.2　DS8201-A-U206 試験

U206 試験は北米（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の、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 投与量の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、第 II 相試験である。5.4 mg/kg 群では、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者 101 名に対して T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与し、6.4 mg/kg 群では、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者 50 名に対して T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した（5.3.5.1-1）。

Cycle 1、2、3、4、6 の治験薬投与前及び Cycle 1、2、3 の治験薬投与後、Cycle 1 の治験薬投与開始後 5 時間の時点で血清中の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の濃度を測定した。

PK 解析対象集団（少なくとも 1 回 T-DXd 投与を受け、T-DXd の測定可能な血清中濃度を有するすべての被験者）は 148 名であった。

2.1.2.1　投与群ごとの薬物動態

U206 試験での、投与群ごとの血清中 T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメー

タを表 2.7.2.2-3 に示す。

各投与群の T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。また、DXd の曝露（Cmax 及び AUC）は T-DXd と比較して低かった。T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg の 2 投与量間で、T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露（Cmax 及び AUC）は用量依存的に増加した。

表 2.7.2.2-3　各投与群の Cycle 1 での T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータ: U206 試験（PK 解析対象集団）

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
T-DXd 5.4 mg/kg							
T-DXd							
N	96	96	83	82	82	82	82
	143 (39.4)	3.03 (1.43, 4.87)	633 (164)	637 (159)	5.39 (1.08)	8.43 (2.28)	51.6 (9.82)
総抗 HER2 抗体							
N	96	96	83	81	83	–	–
	135 (43.0)	1.80 (1.43, 4.82)	681 (196)	688 (195)	5.37 (1.43)	–	–
DXd [a]							
N	94	94	82	53	80	–	–
	15.0 (7.34)	3.12 (1.75, 5.52)	47.1 (18.6)	47.5 (20.1)	6.16 (1.13)	–	–
T-DXd 6.4 mg/kg							
T-DXd							
N	46	46	38	38	40	40	40
	198 (188)	3.05 (1.50, 5.07)	801 (205)	790 (194)	5.70 (1.37)	8.21 (2.50)	52.2 (11.7)
総抗 HER2 抗体							
N	46	46	38	38	44	–	–
	180 (199)	2.99 (1.50, 5.83)	830 (259)	824 (250)	5.67 (1.44)	–	–
DXd [a]							
N	46	46	39	21	37	–	–
	17.8 (6.89)	3.11 (1.63, 5.83)	58.6 (16.9)	56.2 (15.7)	6.38 (1.87)	–	–

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; Cmax = maximum serum concentration; DXd = the released payload; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; t1/2 = terminal elimination half-life; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; Tmax = time to reach peak serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state.
Note: All values are mean (standard deviation) except Tmax, for which median values (minimum, maximum) were reported.
Note: The PK parameters for T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody were estimated based on NCA.
–: not applicable
a: Units are ng/mL for Cmax and ng·d/mL for AUClast and AUC21d.
Source: 5.3.5.1-1 DS8201-A-U206 CSR Tables 14.4.4.1, 14.4.5.1, and 14.4.6.1.

2.1.2.2　実施国別（日本対非日本）の薬物動態

U206 試験の各投与群の実施国別（日本対非日本）の PK パラメータ（血清中 T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd）を表 2.7.2.2-4 に示す。T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータは、実施国別（日本対非日本）で概ね類似していた。

表 2.7.2.2-4　実施国別の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK パラメータ: U206 試験（PK 解析対象集団）

実施国	Cmax (µg/mL)		Tmax (h)		AUClast (µg·d/mL)		AUC21d (µg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
	N		N		N		N		N		N		N	
T-DXd 5.4 mg/kg														
T-DXd														
Japan	37	142 (27.6)	37	3.13 (1.58, 4.87)	35	629 (129)	35	628 (129)	33	5.28 (0.84)	33	8.52 (1.82)	33	50.5 (9.30)
Non-Japan	59	143 (45.5)	59	3.00 (1.43, 4.82)	48	636 (186)	47	644 (179)	49	5.46 (1.22)	49	8.37 (2.56)	49	52.3 (10.2)
総抗 HER2 抗体														
Japan	37	132 (28.5)	37	3.03 (1,47, 4.27)	35	671 (154)	35	670 (154)	35	5.19 (1.27)	–	–	–	–
Non-Japan	59	136 (50.2)	59	1.75 (1.43, 4.82)	48	689 (224)	46	701 (221)	48	5.51 (1.53)	–	–	–	–
DXd [a]														
Japan	35	15.5 (6.74)	35	3.27 (3.02, 5.05)	33	50.3 (17.3)	24	51.1 (15.9)	33	5.94 (1.04)	–	–	–	–
Non-Japan	59	14.7 (7.71)	59	3.07 (1.75, 5.52)	49	45.0 (19.4)	29	44.5 (22.9)	47	6.32 (1.17)	–	–	–	–
T-DXd 6.4 mg/kg														
T-DXd														
Japan	15	170 (29.2)	15	3.10 (1.50, 3.93)	14	827 (145)	14	819 (145)	14	6.24 (0.81)	14	7.50 (1.67)	14	53.2 (11.5)
Non-Japan	31	211 (229)	31	3.00 (1.50, 5.07)	24	785 (234)	24	773 (218)	26	5.40 (1.53)	26	8.59 (2.81)	26	51.7 (12.0)
総抗 HER2 抗体														
Japan	15	162 (36.5)	15	3.10 (1.50, 3.93)	14	924 (196)	14	915 (200)	14	6.24 (0.94)	–	–	–	–
Non-Japan	31	189 (242)	31	1.67 (1.50, 5.83)	24	776 (278)	24	770 (264)	30	5.40 (1.56)	–	–	–	–
DXd [a]														
Japan	15	18.5 (5.91)	15	3.15 (3.02, 3.93)	15	56.2 (10.6)	8	54.4 (12.2)	15	6.67 (2.39)	–	–	–	–
Non-Japan	31	17.5 (7.39)	31	3.08 (1.63, 5.83)	24	60.1 (19.9)	13	57.2 (17.9)	22	6.18 (1.45)	–	–	–	–

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; Cmax = maximum serum concentration; DXd = the released payload; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NCA = noncompartmental analysis; PK = pharmacokinetic(s); t1/2 = terminal elimination half-life; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; Tmax = time to reach peak serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state.

Note: All values are mean (standard deviation) except for Tmax, for which median values (minimum, maximum) were reported.

Note: The PK parameters for T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody were estimated based on NCA.

–: not applicable

a: Units are ng/mL for Cmax and ng·d/mL for AUClast and AUC21d.

Source: 5.3.5.1-2 DS8201-A-U206 Addendum TLFs Table 14.4.4.1a, 14.4.4.1b, 14.4.5.1a, 14.4.5.1b, 14.4.6.1a, and 14.4.6.1b.

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

3.1.1　血清中 T-DXd

T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を NSCLC 患者に単回投与したとき、T-DXd の Cmax の平均値は 142 µg/mL 及び 161 µg/mL、AUClast の平均値は 611 µg·d/mL 及び 723 µg·d/mL、Tmax の中央値はいずれも約 3.0 時間であった（表 2.7.2.3-1）。

各投与量において血清中 T-DXd の曝露は、NSCLC 患者、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者、HER2 過剰発現 NSCLC 患者と乳癌患者間で概ね類似していた。T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での T-DXd の曝露は、T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後の胃癌患者の曝露と同程度であった。

表 2.7.2.3-1　乳癌、胃癌及び NSCLC 患者における T-DXd の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

Dose	PK Parameter (unit)				
	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	Ctrough (µg/mL)
5.4 mg/kg GC					
N	19	19	19	19	19
Mean[a]	113	2.03	524	522	5.34
(Std Dev)[a]	(28.5)	–	(165)	(164)	(2.60)
Min/Max	–	1.58/4.08	–	–	–
6.4 mg/kg GC					
N	226	226	226	211	218
Mean[a]	133	3.17	629	631	5.52
(Std Dev)[a]	(36.4)	–	(188)	(181)	(3.11)
Min/Max	–	0.00/572.16	–	–	–
5.4 mg/kg BC					
N	232	232	232	190	215
Mean[a]	124.15	2.17[a]	544.68	572.6	5.5
(Std Dev)[a]	(32.61)	–	(163.42)	(167.1)	(5.13)
Min/Max	–	0.02/166.73	–	–	–
6.4 mg/kg BC					
N	122	122	122	115	116
Mean[a]	165.23	2.07	740.9	756.5	9.246
(Std Dev)[a]	(50.96)	–	(212.27)	(205.1)	(20.02)
Min/Max	–	0.02/7.05	–	–	–
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	39	39	39	37	35
Mean[a]	139	1.75	564	573	3.94
(Std Dev)[a]	(34.6)	–	(146)	(140)	(2.05)
Min/Max	89.3/281	1.38/4.75	283/878	293/878	0.423/8.84
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	96	96	83	82	88
Mean[a]	143	3.03	633	637	5.94
(Std Dev)[a]	(39.4)	–	(164)	(159)	(11.6)
Min/Max	86.2/357	1.43/4.87	284/970	293/983	0.766/110
5.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	135	135	122	119	123
Mean[a]	142	3.00	611	617	5.37
(Std Dev)[a]	(38.0)	–	(161)	(156)	(9.92)
Min/Max	86.2/357	1.38/4.87	283/970	293/983	0.423/110
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	56	56	56	53	51
Mean[a]	154	2.84	698	736	6.38
(Std Dev)[a]	(37.2)	–	(252)	(194)	(3.71)
Min/Max	99.0/245	1.50/14.22	13.8/1510	416/1510	1.47/19.5
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	146	146	138	131	135
Mean[a]	164	3.02	733	736	6.48
(Std Dev)[a]	(113)	–	(222)	(206)	(3.44)
Min/Max	22.1/1430	1.00/211.35	102/1290	201/1290	0/14.8
6.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	202	202	194	184	186
Mean[a]	161	3.02	723	736	6.45
(Std Dev)[a]	(97.7)	–	(231)	(202)	(3.50)
Min/Max	22.1/1430	1.00/211.35	13.8/1510	201/1510	0/19.5

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; BC = breast cancer; Cmax = maximum serum concentration; Ctrough = trough serum concentration; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; PK = pharmacokinetic(s); Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; Tmax = time to reach peak serum concentration; － = not applicable.

a: Values are presented as N/mean (Std Dev) except for Tmax, which shows N/median (minimum, maximum).

Source: 5.3.5.3-2 Integrated Summary of PK & Immunogenicity Table 1.1.1; 5.3.5.3-9 GC SCP Table 1.1.1 and BC SCP Table 14.2.2.1.

3.1.2　血清中総抗 HER2 抗体

T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を NSCLC 患者に単回投与したとき、総抗 HER2 抗体の Cmax の

平均値は 134 μg/mL 及び 141 μg/mL、AUClast の平均値は 652 μg·d/mL 及び 724 μg·d/mL、Tmax の中央値はいずれも約 1.8 時間であった（表 2.7.2.3-2）。

各投与量において血清中総抗 HER2 抗体の曝露は、NSCLC 患者、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者、HER2 過剰発現 NSCLC 患者及び乳癌患者間で概ね類似していた。T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での総抗 HER2 抗体の曝露は、T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後の胃癌患者の曝露と同程度であった。

表 2.7.2.3-2　乳癌、胃癌及び NSCLC 患者における総抗 HER2 抗体の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

Dose	PK Parameter (unit)				
	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	Ctrough (µg/mL)
5.4 mg/kg GC					
N	19	19	19	19	19
Meana	105	2.02	683	681	11.8
(Std Dev)[a]	(36.4)	–	(533)	(533)	(20.1)
Min/Max	–	1.55/6.82	–	–	–
6.4 mg/kg GC					
N	226	226	226	209	217
Meana	125	2.32	726	716	9.77
(Std Dev)[a]	(37.7)	–	(319)	(299)	(10.0)
Min/Max	–	0.00/572.16	–	–	–
5.4 mg/kg BC					
N	232	232	232	196	211
Meana	125.34	2.00	712.96	772.1	13.2
(Std Dev)[a]	(35.07)	–	(320.58)	(370.98)	(13.26)
Min/Max	–	0.02/310.66	–	–	–
6.4 mg/kg BC					
N	122	122	122	118	116
Meana	160.98	2.00	910.5	937.4	15.80
(Std Dev)[a]	(60.68)	–	(357.46)	(359.8)	(20.959)
Min/Max	–	0.02/22.15	–	–	–
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	39	39	39	37	34
Mean[a]	131	1.75	589	604	4.79
(Std Dev)[a]	(61.6)	–	(150)	(143)	(2.56)
Min/Max	73.5/475	1.38/3.60	298/891	328/891	0.547/10.5
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	96	96	83	81	88
Mean[a]	135	1.80	681	688	6.95
(Std Dev)[a]	(43.0)	–	(196)	(195)	(11.1)
Min/Max	73.6/417	1.43/4.82	264/1330	269/1360	0.549/101
5.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	135	135	122	118	122
Mean[a]	134	1.75	652	661	6.35
(Std Dev)[a]	(48.9)	–	(187)	(184)	(9.59)
Min/Max	73.5/475	1.38/4.82	264/1330	269/1360	0.547/101
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	56	56	56	53	51
Mean[a]	136	1.75	689	728	7.03
(Std Dev)[a]	(31.5)	–	(239)	(178)	(3.82)
Min/Max	86.1/218	1.50/14.22	14.4/1350	395/1350	1.29/16.8
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	146	146	138	130	134
Mean[a]	143	1.75	737	747	7.93
(Std Dev)[a]	(117)	–	(233)	(220)	(4.62)
Min/Max	22.6/1480	1.00/211.35	103/1320	207/1350	0.448/23.3
6.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	202	202	194	183	185
Mean[a]	141	1.75	724	741	7.68
(Std Dev)[a]	(101)	–	(235)	(208)	(4.42)
Min/Max	22.6/1480	1.00/211.35	14.4/1350	207/1350	0.448/23.3

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; BC = breast cancer; Cmax = maximum serum concentration; Ctrough = trough serum concentration; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; PK = pharmacokinetic(s); Std Dev = standard deviation; Tmax = time to reach peak serum concentration; － = not applicable.
a: Values are presented as N/mean (Std Dev) except for Tmax, which shows N/median (range).
Source: 5.3.5.3-2 Integrated Summary of PK & Immunogenicity Table 1.1.2; 5.3.5.3-9 GC SCP Table 1.1.2 and BC SCP Table 14.2.2.2.

3.1.3　血清中 DXd

T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を NSCLC 患者に単回投与したとき、DXd の Cmax の平均値は

14.4 ng/mL 及び 14.3 ng/mL、AUClast の平均値は 46.5 ng·d/mL 及び 47.7 ng·d/mL、Tmax の中央値は約 3.1 時間及び約 3.9 時間であった（表 2.7.2.3-3）。

各投与量において血清中 DXd の曝露は、NSCLC 患者、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者、HER2 過剰発現 NSCLC 患者及び乳癌患者間で概ね類似していた。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を単回投与後の NSCLC 患者での DXd の曝露は、T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与後の胃癌患者の曝露と同程度であった。

表 2.7.2.3-3　乳癌、胃癌及び NSCLC 患者における DXd の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

Dose	PK Parameter (unit)				
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·d/mL)	AUC21d (ng·d/mL)	Ctrough (ng/mL)
5.4 mg/kg GC					
N	19	19	19	18	19
Meana	9.30	6.92	43.3	43.3	0.404
(Std Dev)[a]	(6.86)	–	(42.5)	(43.2)	(0.400)
Min/Max	–	3.78/24.07	–	–	–
6.4 mg/kg GC					
N	226	226	226	186	217
Mean[a]	12.3	6.77	48.7	47.2	0.306
(Std Dev)[a]	(5.59)	–	(23.4)	(19.2)	(0.269)
Min/Max	–	1.61/572.16	–	–	–
5.4 mg/kg BC					
N	232	232	232	109	226
Mean[a]	8.187	6.792	31.729	33.334	0.263
(Std Dev)[a]	(5.722)	–	(17.658)	(16.551)	(0.250)
Min/Max	–	0.24/166.51	–	–	–
6.4 mg/kg BC					
N	122	122	122	103	115
Mean[a]	10.453	6.840	43.69	43.61	0.351
(Std Dev)[a]	(9.343)	–	(32.364)	(31.395)	(0.244)
Min/Max	–	0.34/191.47	–	–	–
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	39	39	39	36	36
Mean[a]	13.0	3.15	45.2	44.0	0.228
(Std Dev)[a]	(5.23)	–	(13.5)	(13.2)	(0.125)
Min/Max	6.20/27.8	1.75/5.25	21.3/77.5	21.3/77.5	0.0406/0.669
5.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	94	94	82	53	89
Mean[a]	15.0	3.12	47.1	47.5	0.295
(Std Dev)[a]	(7.34)	–	(18.6)	(20.1)	(0.272)
Min/Max	2.88/37.6	1.75/5.52	17.6/107	17.6/107	0.0401/2.47
5.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	133	133	121	89	125
Mean[a]	14.4	3.13	46.5	46.1	0.276
(Std Dev)[a]	(6.82)	–	(17.1)	(17.6)	(0.240)
Min/Max	2.88/37.6	1.75/5.52	17.6/107	17.6/107	0.0401/2.47
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-overexpressing only)					
N	56	56	56	50	51
Mean[a]	14.2	4.02	45.4	46.7	0.327
(Std Dev)[a]	(6.00)	–	(18.5)	(14.6)	(0.262)
Min/Max	5.39/35.0	3.47/16.17	0.810/93.0	25.9/90.8	0.0986/1.93
6.4 mg/kg NSCLC (HER2-mutant only)					
N	146	146	139	112	139
Mean[a]	14.4	3.72	48.7	48.0	0.305
(Std Dev)[a]	(6.83)	–	(18.7)	(17.7)	(0.155)
Min/Max	0.669/35.8	1.00/211.35	2.30/102	16.8/102	0.0279/0.932
6.4 mg/kg NSCLC (all NSCLC subjects)					
N	202	202	195	162	190
Mean[a]	14.3	3.89	47.7	47.6	0.310
(Std Dev)[a]	(6.60)	–	(18.6)	(16.7)	(0.190)
Min/Max	0.669/35.8	1.00/211.35	0.810/102	16.8/102	0.0279/1.93

AUC21d = area under the serum concentration-time curve up to 21 days; AUClast = area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time; BC = breast cancer; Cmax = maximum serum concentration; Ctrough = trough serum concentration; DXd = the released payload; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; PK = pharmacokinetic(s); Std Dev = standard deviation; Tmax = time to reach peak serum concentration; － = not applicable.
a: Values are presented as N/mean (Std Dev) except for Tmax, which shows N/median (range).
Source: 5.3.5.3-2 Integrated Summary of PK & Immunogenicity Table 1.1.3; 5.3.5.3-9 GC SCP Table 1.1.3 and BC SCP Table 14.2.2.3.

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。解析の目的及び詳細は PPK 解析報告書に示す（5.3.3.5-1）。

なお、総抗 HER2 抗体の PK プロファイルは T-DXd と類似したため、解析対象とはしなかった。

3.2.1　結果

前述の計 11 試験のデータを統合して解析データセットとした。解析データセットには T-DXd の 0.8～8.0 mg/kg の用量範囲で評価した 11 試験の 1822 名の被験者、24,558 点の血清中 T-DXd 濃度、24,507 点の血清中 DXd 濃度が含まれた。1822 名の癌種の内訳は乳癌患者が 1128 名、胃癌患者が 293 名、NSCLC 患者が 346 名、他癌種の患者が 55 名であった。解析対象被験者の年齢の中央値は 58 歳、人種の分布はアジア人が 54.8%、白人が 35.5%、アフリカ系アメリカ人が 2.1%、その他が 7.6%で、人種／実施国の分布は、日本が 34.2%、非日本アジアが 20.7%、アジア以外（米国、欧州を含む）が 45.1%であった。人口統計学的データを含む解析データセットの詳細及びモデル構築に関する詳細は PPK 解析報告書に記載する（5.3.3.5-1）。

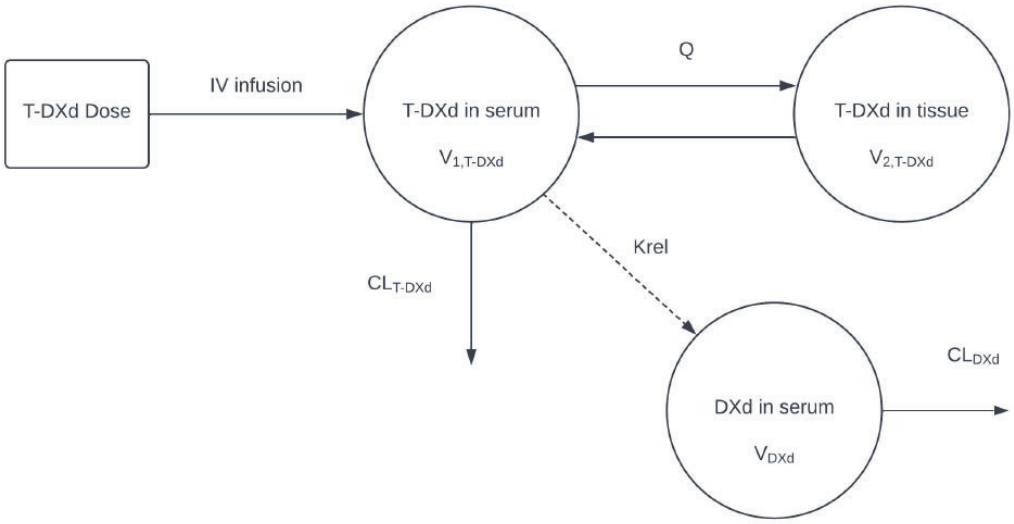
T-DXd 及び DXd の PK パラメータに影響を及ぼす可能性がある共変量として、既にモデルに組み込まれている癌種（NSCLC）をさらに細分化（HER2 遺伝子変異陽性及び HER2 過剰発現）して検討した。その他、探索的に検討した共変量の候補を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4　検討した共変量の候補

Model	Parameters	Covariates
T-DXd	$CL_{T\text{-}DXd}$ $V1_{,T\text{-}DXd}$ $V2_{,T\text{-}DXd}$	Cancer type (already in the previous model): further classified NSCLC into HER2-overexpressing vs. HER2-mutant NSCLC, Race (Asian, White, Black, Other), Race-country (Asian from Japan, Asian not from Japan, non-Asian), Cockcroft-Gault calculated CrCL, hepatic impairment,[a] ECOG PS, ADA (negative or positive)
DXd	CL_{DXd} $V1_{,DXd}$ $V2_{,DXd}$	Cancer type (already in the previous model): further classified NSCLC into HER2-overexpressing vs. HER2-mutant NSCLC, Sex, Race, Race-country, CrCL, hepatic impairment[a]

ADA = anti-drug antibody; CL_{DXd} = elimination clearance of DXd; $CL_{T\text{-}DXd}$ = elimination clearance of T-DXd; CrCL = creatinine clearance; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DXd = the released payload; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2 = human epidermal growth factor 2; NCI = National Cancer Institute; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; $V1_{,DXd}$ = DXd central volume of distribution; $V1_{,T\text{-}DXd}$ = T-DXd central volume of distribution; $V2_{,DXd}$ = DXd peripheral volume of distribution; $V2_{,T\text{-}DXd}$ = T-DXd peripheral volume of distribution.
a: Refers to baseline hepatic function based on NCI CTCAE grade.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Section 4.2.

図 2.7.2.3-1　トラスツズマブ デルクステカンと DXd の最終モデル



CL_{DXd} = elimination clearance of DXd; $CL_{T\text{-}DXd}$ = elimination clearance of T-DXd; DXd = the released payload; IV = intravenous; K_{rel} = release rate constant; Q = distributional clearance; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; $V_{1,T\text{-}DXd}$ = T-DXd central volume of distribution; $V_{2,T\text{-}DXd}$ = T-DXd peripheral volume of distribution; V_{DXd} = DXd volume of distribution.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 1.

最終モデルにおいて、T-DXd の PK は一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。消失クリアランス（$CL_{T\text{-}DXd}$）、コンパートメント間クリアランス（$Q_{T\text{-}DXd}$）、中心コンパートメントの分布容積（$V1,_{T\text{-}DXd}$）、及び末梢コンパートメントの分布容積（$V2,_{T\text{-}DXd}$）に個体間変動項を含めた。さらに、$CL_{T\text{-}DXd}$ と $V1,_{T\text{-}DXd}$ の個体間変動に共分散項を含めた。残差変動モデルとして比例成分と付加成分からなる混合誤差モデルを用いた。

最終モデルの $CL_{T\text{-}DXd}$（L/d）に関する回帰式と $V1,_{T\text{-}DXd}$ 及び $V2,_{T\text{-}DXd}$（L）に関する回帰式を以下に示す。

$$CL_{T\text{-}DXd} = 0.409 \text{ L/d} \times \left(\frac{Weight\ in\ kg}{57.8}\right)^{0.399} \times \left(\frac{Albumin\ in\ \frac{g}{L}}{40}\right)^{-0.472} \times \left(\frac{Tumor\ burden\ in\ mm}{57}\right)^{0.0506}$$

(× 0.915, if Asian from Japan) (× 1.17, if GC) × 1.02 (if NSCLC HER2-mutant) × 1.14 (if NSCLC HER2-overexpressing) × 1.07 (if other cancer)

$$V1,_{T\text{-}DXd} = 2.69 \text{ L} \times \left(\frac{Weight\ in\ kg}{57.8}\right)^{0.443}$$ (× 1.10, if GC) × 0.931 (if NSCLC HER2-mutant)

× 0.982 (if NSCLC HER2-overexpressing) × 1.13 (if male)

$V2,_{T\text{-}DXd} = 6.46 \text{ L} \times 0.762$ (if Asian from Japan)

最終モデルの共変量として、$CL_{T\text{-}DXd}$ に対して体重、アルブミン、人種／実施国（日本）、腫瘍サイズ、及び癌種（胃癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC、及

びその他の癌種）が、中心コンパートメントの分布容積（$V1_{,T\text{-}DXd}$）に対して体重、癌種（胃癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、及び HER2 過剰発現 NSCLC）、及び性別（男性）が、末梢コンパートメント（$V2_{,T\text{-}DXd}$）の分布容積に対して人種／実施国（日本）がモデルに組み込まれた。

T-DXd の最終モデルで推定されたパラメータを表 2.7.2.3-5 に示す。

$CL_{T\text{-}DXd}$ 及び $V1_{,T\text{-}DXd}$ の個体間変動は、変動係数としてそれぞれ 24.6%及び 15.9%であった。残差の比例成分は 0.169 で、付加成分は 1040 ng/mL と推定された。

表 2.7.2.3-5　トラスツズマブ デルクステカンの最終モデルで推定されたパラメータ

Variable	Estimate		Interindividual Variance		
	Typical Value	95% CI	Estimate (CV%)	95% CI	Shrinkage (%)
Clearance ($CL_{T\text{-}DXd}$, L/d)	0.409	0.402, 0.417	0.0589 (24.6%)	0.0550, 0.0628	10.7
Central volume of distribution ($V1_{,T\text{-}DXd}$, L)	2.69	2.66, 2.72	0.0251 (15.9%)	0.0240, 0.0262	8.40
Intercompartmental distributional clearance ($Q_{T\text{-}DXd}$, L/d)	0.195	0.190, 0.199	0.0815 (29.1%)	0.0682, 0.0948	40.1
Peripheral volume of distribution ($V2_{,T\text{-}DXd}$, L)	6.46	6.08, 6.84	0.503 (80.9%)	0.444, 0.563	24.3
Albumin (g/L) on $CL_{T\text{-}DXd}$	-0.472	-0.565, -0.380	–	–	–
Race-country (Japan) on $CL_{T\text{-}DXd}$	-0.0855	-0.111, -0.604	–	–	–
Tumor size (mm) on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.0506	0.0341, 0.0670	–	–	–
Body weight (kg) on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.399	0.338, 0.461	–	–	–
GC on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.168	0.124, 0.213	–	–	–
NSCLC with HER2-mutant effect on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.0155	-0.0222, 0.0532	–	–	–
NSCLC with HER2-overexpressing effect on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.140	0.0750, 0.204	–	–	–
Other cancers (not BC, GC, or NSCLC) on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.0708	-0.00916, 0.151	–	–	–
Body weight (kg) on $V1_{,T\text{-}DXd}$	0.443	0.402, 0.484	–	–	–
GC on $V1_{,T\text{-}DXd}$	0.100	0.0672, 0.133	–	–	–
Sex effect on $V1_{,T\text{-}DXd}$	0.131	0.102, 0.161	–	–	–
NSCLC with HER2-mutant on $V1_{,T\text{-}DXd}$	-0.0689	-0.0914, -0.0463	–	–	–
NSCLC with HER2-overexpressing on $V1_{,T\text{-}DXd}$	-0.0185	-0.0636, 0.0265	–	–	–
Race-country (Japan) on $V2_{,T\text{-}DXd}$	-0.238	-0.308, -0.168	–	–	–
Residual unexplained variability					
Proportional residual error Std Dev	0.169	0.169, 0.170	–	–	–
Additive residual error Std Dev (ng/mL)	1040	1000, 1070	–	–	–
Covariance of $CL_{T\text{-}DXd}$ and $V1_{,T\text{-}DXd}$	0.0209	0.0191, 0.0227	–	–	–

BC = breast cancer; CI = confidence interval; $CL_{T\text{-}DXd}$ = elimination clearance of T-DXd; CV = coefficient of variation; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; $Q_{T\text{-}DXd}$ = distributional clearance of T-DXd; SE = standard error; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; $V1_{,T\text{-}DXd}$ = T-DXd central volume of distribution; $V2_{,T\text{-}DXd}$ = T-DXd peripheral volume of distribution; － = not applicable.
Note: CIs = estimate ±1.96 SE. Continuous covariate effects were expressed as the exponents of power functions. Categorical covariate effects were expressed as the fraction changes relative to reference groups. The proportional error is expressed as CV% and the additive error is expressed as Std Dev.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Tables 9 and 10.

最終モデルにおいて、DXd の PK は経時変化する生成速度定数（release rate constant: K_{rel}）と 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。本モデルでは 1 抗体あたりの薬物抗体比と分子量で調整した T-DXd の経時推移に依存して DXd が生成され、K_{rel}、DXd クリアランス（CL_{DXd}）、DXd 分布容積（V_{DXd}）から構造モデルが構成される。K_{rel} は、Cycle 2 以降で Cycle 1 の K_{rel} から減少する要素とサイクルごとに減少する要素で記述された。CL_{DXd}、V_{DXd}、K_{rel}、及び Cycle 2 以降での K_{rel} の Cycle 1 に対する割合（Fraction of

K_{rel} when Cycle >1）に個体間変動項を含めた。これらの組み合わせによって、DXd の経時推移を経験的に記述した。残差変動モデルとして比例誤差モデルを採用した。

最終モデルの CL_{DXd}、V_{DXd}、及び K_{rel} に関する回帰式を以下に示す。

$$CL_{DXd} = 19.6\ L/h \times \left(\frac{Weight\ in\ kg}{57.8}\right)^{0.341} \times \left(\frac{T.\ bilirubin\ in\ \frac{\mu mol}{L}}{8}\right)^{-0.139} \times \left(\frac{AST\ in\ \frac{U}{L}}{30}\right)^{-0.195} \times 0.891\ (\text{if itraconazole}) \times 0.878\ (\text{if ritonavir})$$

$$V_{DXd} = 17.0\ L/m^2 \times \text{body surface area in } m^2 \times \left(\frac{Age\ in\ yr}{57}\right)^{0.590} \times 1.58\ (\text{if FL-DP2}) \times 0.753\ (\text{if NSCLC}) \times 0.764\ (\text{if non-Asian})$$

$$K_{rel} = 0.0197\ h^{-1} \times Cycle^{-0.155} \times 0.732\ (\text{if Cycle} > 1)$$

最終モデルの共変量として、CL_{DXd} に対して体重、総ビリルビン、AST、イトラコナゾール併用、及びリトナビル併用が、V_{DXd} に対して体表面積（body surface area: BSA）、年齢、癌種（NSCLC）、製剤（FL-DP2）、及び人種／実施国（アジア以外）がモデルに組み込まれた。

最終モデルで推定された DXd のパラメータを表 2.7.2.3-6 に示す。

CL_{DXd}、V_{DXd}、K_{rel}、及び Fraction of K_{rel} at Cycle >1 の個体間変動は、変動係数として 29.8%、46.1%、33.0%、及び 0.164（標準偏差として）であった。比例残差は 0.309 であった。

表 2.7.2.3-6　最終モデルの DXd のパラメータ

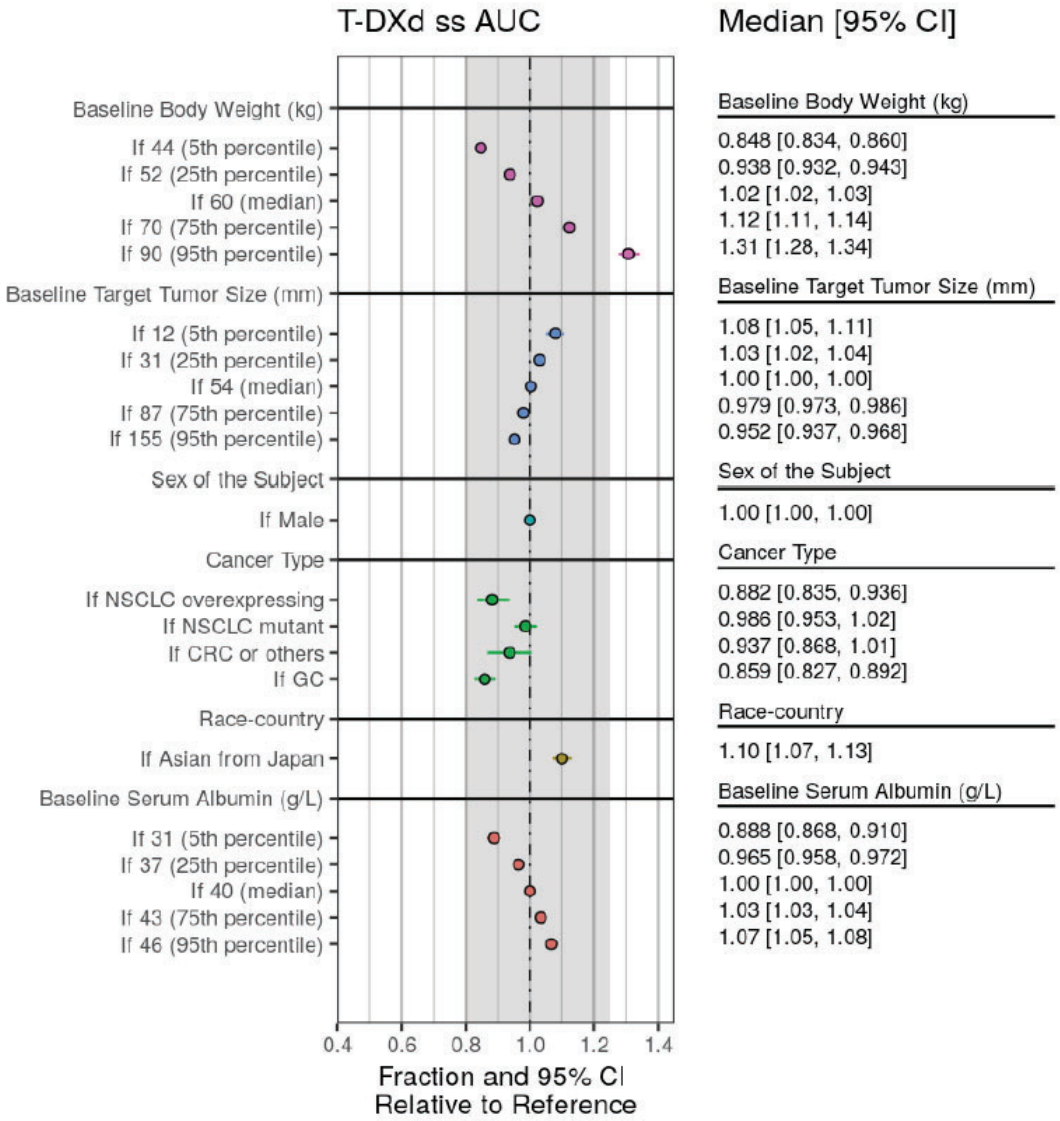
Variable	Estimate		Interindividual Variance		
	Typical Value	95% CI	Estimate (CV%)	95% CI	Shrinkage (%)
DXd clearance (CL_{DXd}, L/h)	19.6	18.8, 20.4	0.0852 (29.8%)	0.0734, 0.0969	33.5
DXd volume of distribution (V3 or V_{DXd}, L)	17*BSA	Fixed	0.193 (46.1%)	0.173, 0.212	22.4
Release rate (K_{rel}, /h)	0.0197	0.0189, 0.0206	0.103 (33.0%)	0.0896, 0.117	25.1
FPC1	0.732	0.718, 0.745	0.666 (Std Dev = 0.164)	0.569, 0.762	26.8
FPC2	-0.155	-0.163, -0.146	–	–	–
Ritonavir on CL_{DXd}	-0.122	-0.156, -0.0871	–	–	–
Itraconazole on CL_{DXd}	-0.109	-0.152, -0.0661	–	–	–
AST (U/L) on CL_{DXd}	-0.195	-0.233, -0.157	–	–	–
Total bilirubin (μmol/L) on CL_{DXd}	-0.139	-0.178, -0.0997	–	–	–
Body weight (kg) on CL_{DXd}	0.341	0.246, 0.437	–	–	–
Age (years) on V_{DXd}	0.590	0.471, 0.709	–	–	–
FL-DP2 formulation on V_{DXd}	0.579	0.443, 0.714	–	–	–
NSCLC on V_{DXd}	-0.247	-0.309, -0.185	–	–	–
Race-country (non-Asian) on V_{DXd}	-0.236	-0.277, -0.195	–	–	–
Residual variability Proportional residual error Std Dev	0.309	0.307, 0.311	–	–	–

AST = aspartate aminotransferase; BSA = body surface area; CI = confidence interval; CL_{DXd} = elimination clearance of DXd; CV = coefficient of variation; DXd = the released payload; FL-DP2 = frozen liquid drug product 2; FPC1 = fraction of K_{rel} at Cycle >1; FPC2 = exponent of cycle effect on K_{rel}; K_{rel} = release rate constant; NSCLC = non-small cell lung cancer; SE = standard error; Std Dev = standard deviation; sqrt = square root; V_{DXd} = DXd volume of distribution; – = not applicable.
Note: CIs = estimate ±1.96 SE.　Continuous covariate effects were expressed as the exponents of power functions.　Categorical covariate effects were expressed as the fraction changes relative to reference groups.　The proportional error is expressed as CV%. CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) - 1) × 100.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Tables 11 and 12.

T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、最終モデルに含まれる各共変量が T-DXd の AUCss に与える影響を forest plot により評価した（図 2.7.2.3-2）。典型値の患者は、乳癌、非日本アジア、女性、体重 57.8 kg、アルブミン 40 g/L、及び腫瘍サイズ 57 mm とした。

また、高体重の患者（95 パーセンタイル相当の 90 kg）の Cmin,ss は典型患者より 27%、AUCss は 31%高いことが推定された。これらの変数のみがわずかに 0.8～1.25 倍の範囲外で、その他の共変量の影響はいずれの曝露パラメータに対しても典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まると推定された。

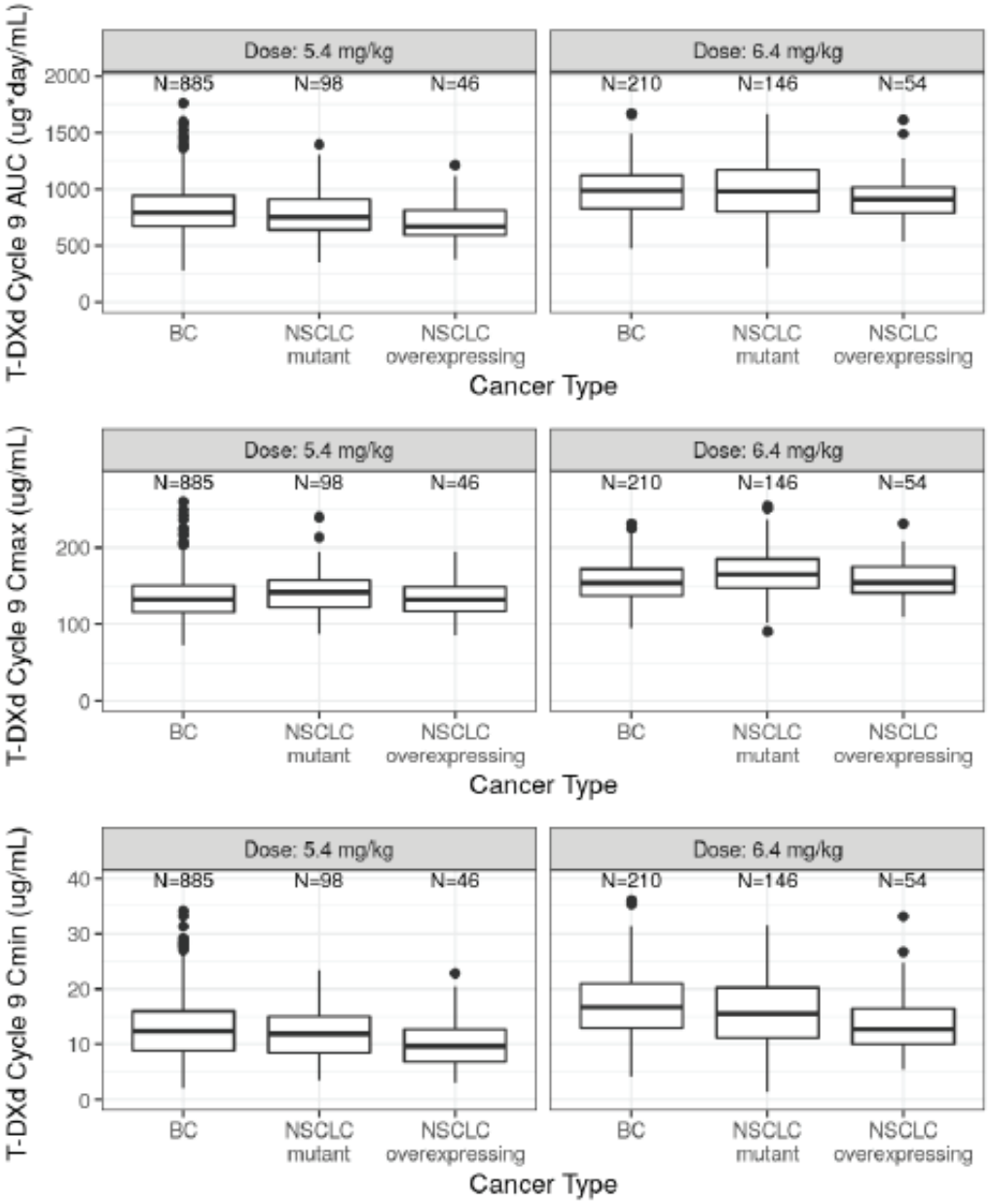
図 2.7.2.3-2　定常状態での T-DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の forest plot



AUC = area under the serum concentration-time curve; BC = breast cancer; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; GC = gastric cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; ss = steady state; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: The shaded area corresponds to the interval (0.8, 1.25). The reference group is female non-Japan (include Asian not from Japan and non-Asian as included for reference population in the population pharmacokinetics model for T-DXd) subject with BC with 57.8 kg baseline body weight, 57 mm baseline target tumor size, and 40 g/L baseline serum albumin.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 97.

T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露（個別 post-hoc 推定値に基づく）を癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC）で比較した。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの各癌種間の曝露は類似しており、乳癌患者に対する HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の定常状態での曝露の幾何平均比は、それぞれ、0.950～1.07 又は 0.934～1.09 の範囲であった。

図 2.7.2.3-3　癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC）での、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot

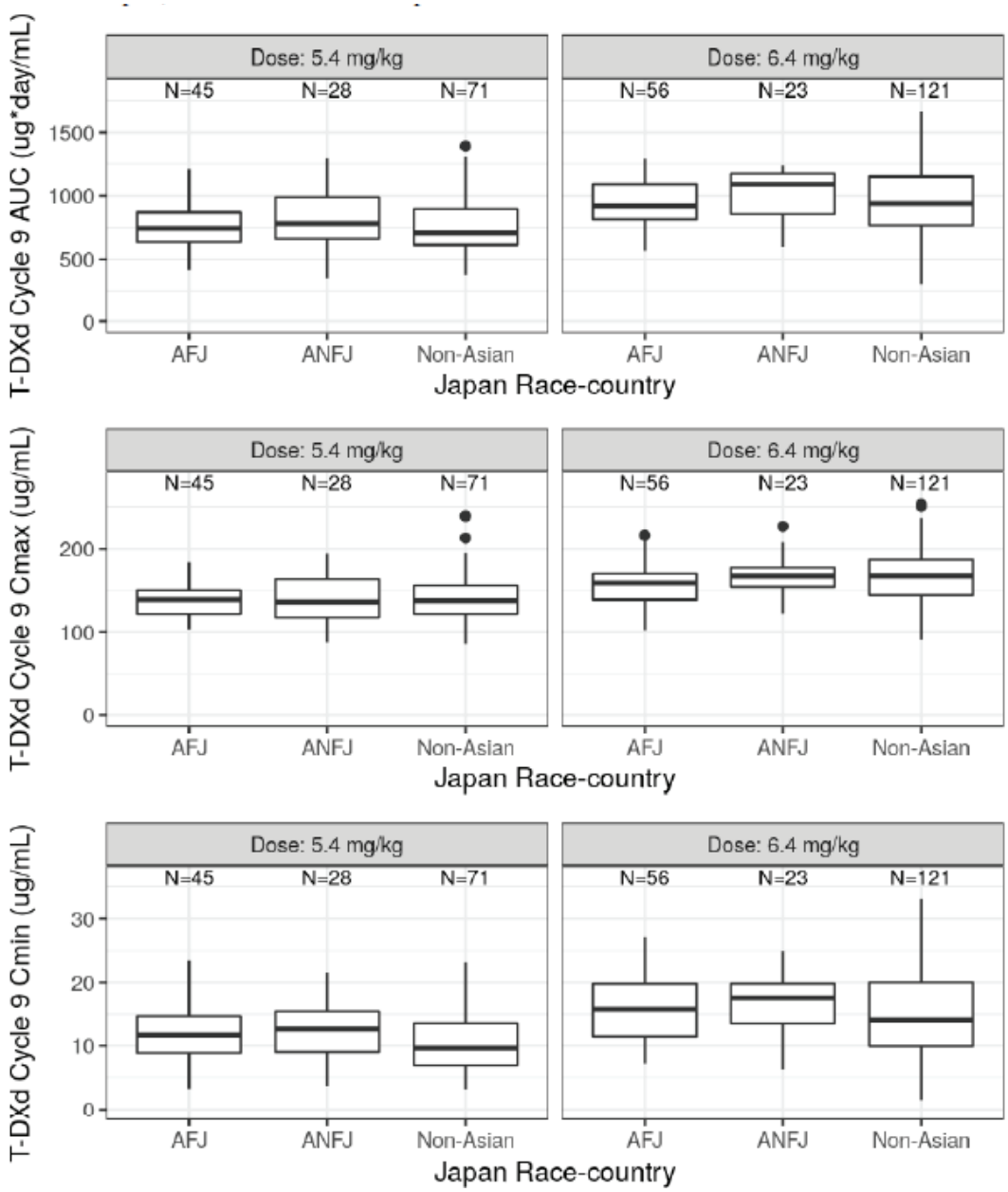


AUC = area under the serum concentration-time curve; BC = breast cancer; Cmax = maximum serum concentration; Cmin = minimum serum concentration; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IQR = interquartile range; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Subjects with USUBJID [redacted] and [redacted] were associated with exceptional higher exposures and were excluded on the plot.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 107.

T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露（個別 post-hoc 推定値に基づく）を人種／実施国間で比較した。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの各人種／実施国の NSCLC 患者の曝露は類似しており、日本の NSCLC 患者に対する非日本アジ

ア、及びアジア以外の患者の定常状態での曝露の幾何平均比は、0.899～1.08 の範囲であった。

図 2.7.2.3-4　人種／実施国（日本、非日本アジア、及びアジア以外）それぞれの NSCLC 患者での、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot

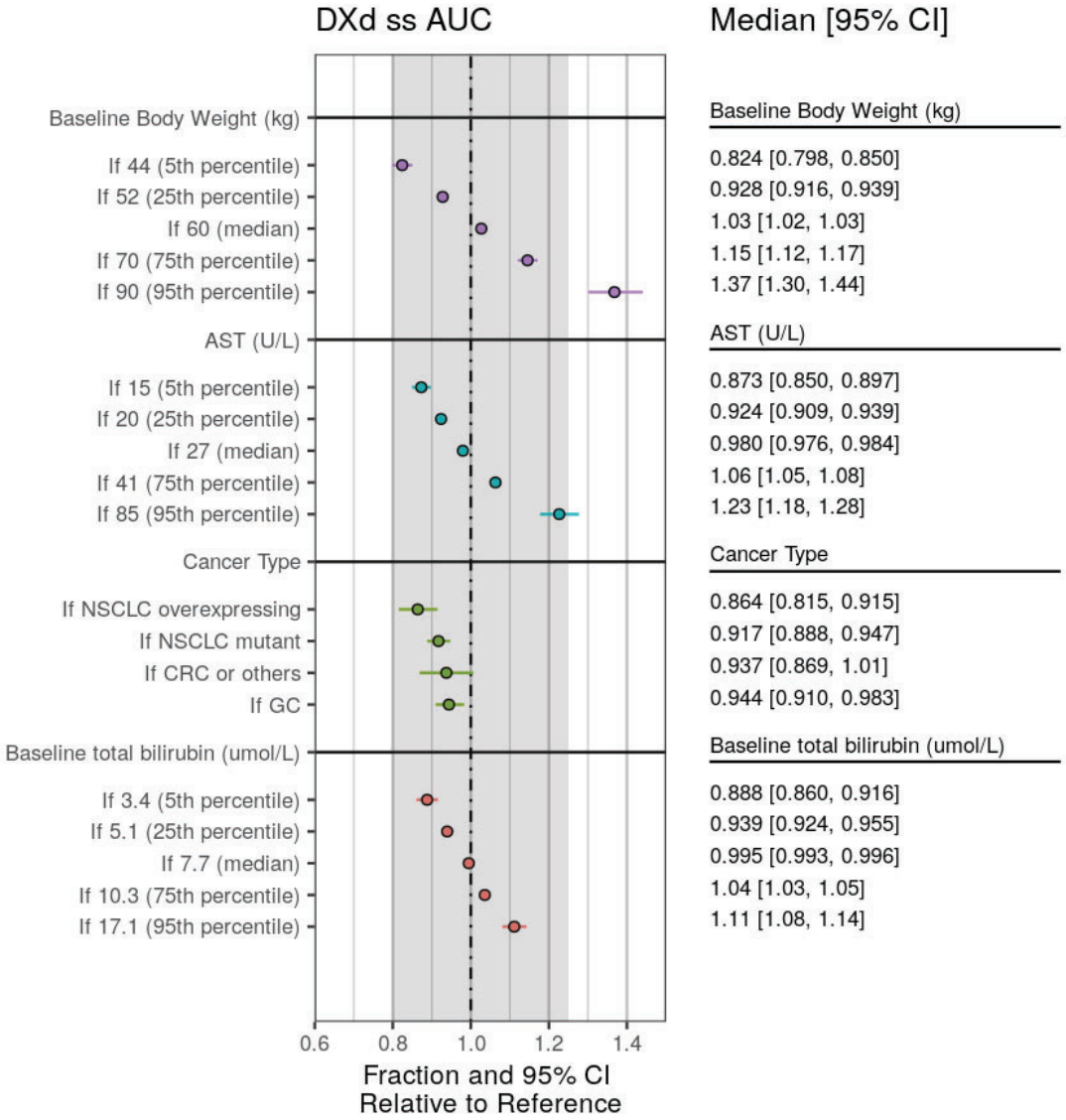


AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum serum concentration; Cmin = minimum serum concentration; IQR = interquartile range; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Subjects with USUBJID [redacted] and [redacted] were associated with exceptional higher exposures and were excluded on the plot.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 123.

T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、最終モデルに含まれる各共変量が DXd の AUCss に与える影響を forest plot により評価した（図 2.7.2.3-5）。典型値の患者は、乳癌、非日本アジア、体重 57.8 kg、AST 30 U/L、及び総ビリルビン 8 µmol/L とした。

高体重の患者（95 パーセンタイル相当の 90 kg）の AUCss は典型患者より 37%高いことが推定された。体重のみがわずかに 0.8～1.25 倍の範囲外で、その他の共変量の影響はいずれの曝露パラメータに対しても典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まった。

図 2.7.2.3-5　定常状態での DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の forest plot

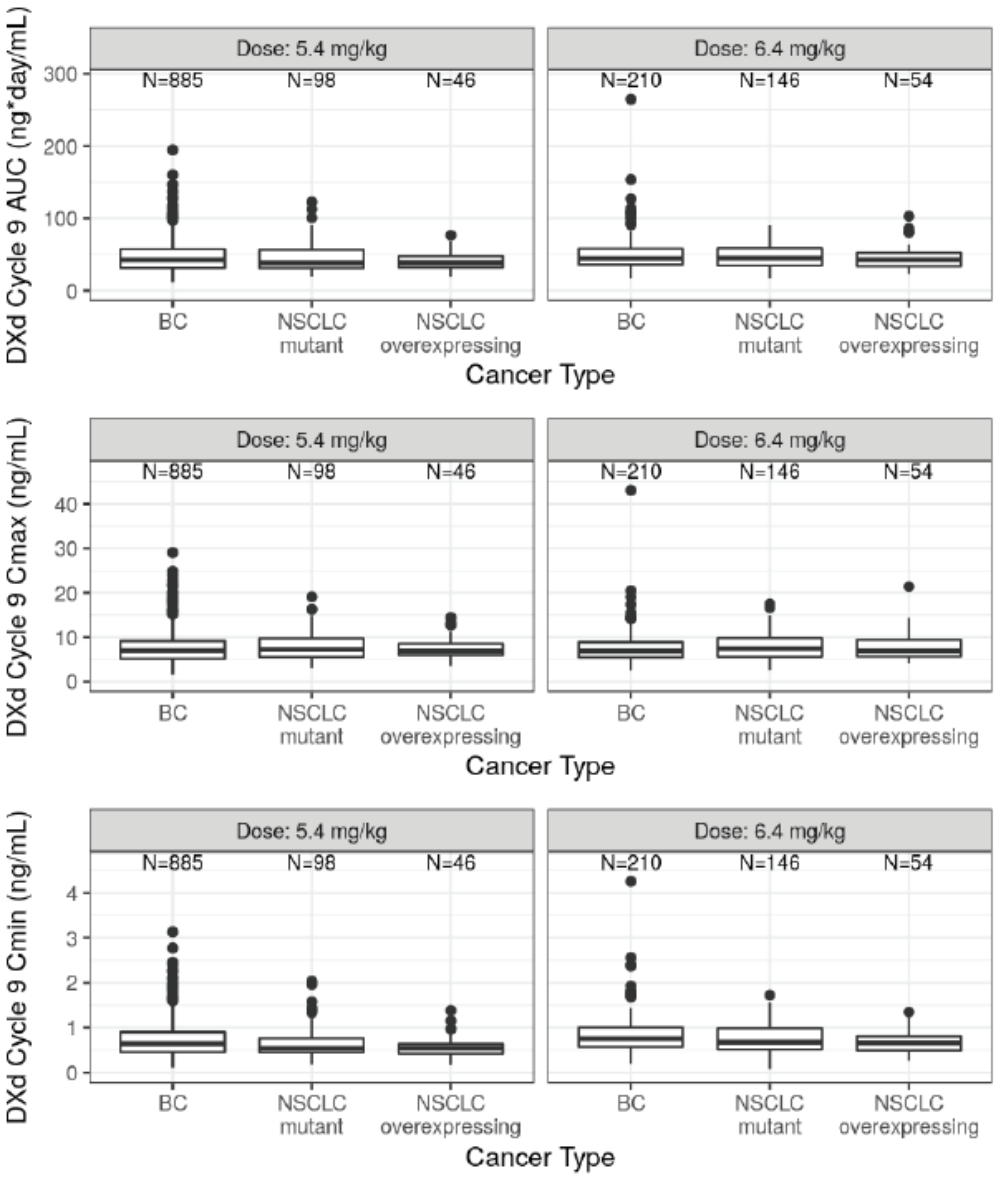


AST = aspartate aminotransferase; AUC = area under the serum concentration-time curve; BC = breast cancer; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; DXd = the released payload; GC = gastric cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; ss = steady state.
Note: The shaded area corresponds to the interval (0.8, 1.25). The reference group is Asian not from Japan subjects with BC with 57.8 kg baseline body weight, 30 U/L baseline aspartate aminotransferase, and 8 µmol/L baseline total bilirubin.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 103.

T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露（個別 post-hoc 推定値に基づく）

を癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC）で比較した。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの各癌種間の曝露は類似しており、乳癌患者に対する HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の定常状態での曝露の幾何平均比は、それぞれ、0.916～1.04 又は 0.898～1.06 の範囲であった。

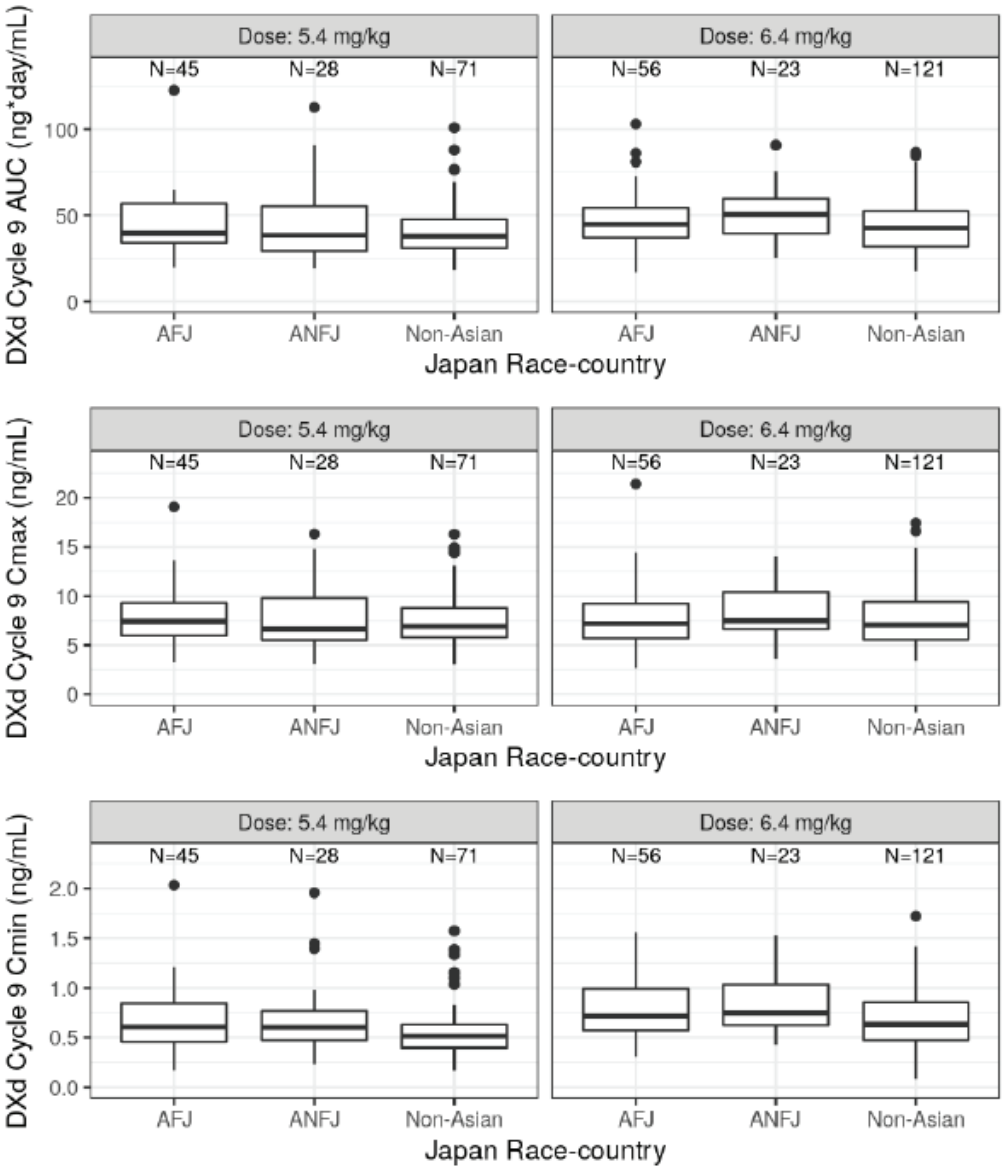
図 2.7.2.3-6　癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC）での、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



AUC = area under the serum concentration-time curve; BC = breast cancer; Cmax = maximum serum concentration; Cmin = minimum serum concentration; DXd = the released payload; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IQR = interquartile range; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Subjects with USUBJID [redacted] and [redacted] were associated with exceptional higher exposures and were excluded on the plot.
Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 109.

T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露（個別 post-hoc 推定値に基づく）を人種／実施国間（日本、非日本アジア、及びアジア以外）で比較した。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの各人種／実施国の NSCLC 患者の曝露は類似しており、日本の NSCLC 患者に対する非日本アジア、及びアジア以外の患者の定常状態での曝露の幾何平均比は、0.839～0.989、及び 0.983～1.10 の範囲であった。

図 2.7.2.3-7　人種／実施国（日本、非日本アジア、及びアジア以外）それぞれの乳癌患者での、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum serum concentration; Cmin = minimum serum concentration; DXd = the released payload; IQR = interquartile range; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR.　Subjects with USUBJID [redacted] and [redacted] were associated with exceptional higher exposures and were excluded on the plot.

Source: 5.3.3.5-1 Population PK Report PMx021 Figure 125.

3.2.2　結論

T-DXd

- T-DXd の PK は、過去の国内申請時の PPK 解析と同様、一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。
- 既にモデルに組み込まれていた癌種（NSCLC）は細分化した癌種（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 及び HER2 過剰発現 NSCLC）として $CL_{T\text{-}DXd}$ 及び $V1_{,T\text{-}DXd}$ に対して統計学的に有意な共変量として加えた。それ以外に新たに特定された共変量はなかった。
- NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態の T-DXd の曝露に及ぼす体重、性別、癌種（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC）、人種／実施国、及びアルブミン、腫瘍サイズの影響は、典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まり、臨床的に意義はないと考えられた。ただし、高体重の患者（95 パーセンタイル相当の 90 kg）の Cmin,ss は典型患者より 27%、AUCss は 31%高いことが推定された。
- 癌種間、人種／実施国間、性別間、地域間、腎機能間、及び肝機能間で、NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の曝露は類似していた。

DXd

- DXd の PK は過去の国内申請時の PPK 解析と同様、経時変化する K_{rel} と 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで適切に記述された。
- 過去の国内申請時の PPK 解析より新たに特定された共変量はなかった。
- NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態の DXd の曝露に及ぼす体重、癌種（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC）、AST、及び総ビリルビンの影響は、典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まった。ただし、高体重の患者（95 パーセンタイル相当の 90 kg）の AUCss、Cmax,ss、及び Cmin,ss は典型患者よりそれぞれ 37%、34%及び 28%高かった。
- 癌種間、人種／実施国間、性別間、地域間、腎機能間、及び肝機能間で、NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の曝露は類似していた。

以上より、NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後、乳癌患者（5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与）と類似の T-DXd 及び DXd の定常状態曝露が得られることが示された。また、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。

3.3　曝露-反応解析

T-DXd の有効性と安全性について曝露-反応解析を実施した。解析の目的及び詳細は曝露-

反応解析報告書に示す（5.3.5.3-1）。

3.3.1　有効性に対する曝露-反応解析

J101 試験、U204 試験及び U206 試験の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者のデータを有効性に対する曝露-反応解析の解析データセットとした。5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg の投与量で投与された 181 名の被験者が含まれ、うち日本が 57 名、非日本アジアが 36 名、アジア以外が 84 名であった。人口統計学的データを含む解析データセット及び曝露-反応解析の詳細は、曝露-反応解析報告書に記載する（5.3.5.3-1）。

曝露-反応解析で使用した曝露指標は、3.2.1 項に記載した PPK モデルに基づき算出した。確定奏効率をエンドポイントとした解析では、Cycle 2 までの平均血清中濃度（average serum concentration cycle 2: Cavg,cycle2）を曝露指標として用いた。概ね 50%の患者が cycle 2 の終わりまでに確定奏効率の評価を実施しており、それ以降の曝露については確定奏効率評価にあまり影響しないと考えられること、またその他の曝露指標とも高く相関していることから Cavg, cycle2 を曝露指標として採用した。

二値変数である確定奏効率はベイジアンフレイムワークを用いて以下に示す線形ロジスティック回帰によって解析した。

$$\text{logit}(Pr) = \text{Intercept} + \text{Slope} \times \text{Exposure}$$

確定奏効率に対する曝露-反応解析では、以下の共変量が予測因子として事前に特定された。

アルブミン、診断時期、腫瘍サイズ、肝転移の有無、白金製剤の前治療歴の有無、白金及び抗 programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）抗体による前治療歴の有無、人種／実施国

その他以下の共変量について確定奏効率に及ぼす影響を探索的に評価し、最終モデルを構築した。

体重、年齢、性別、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、肝機能、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS、0、1 以上）、中枢神経系への転移の有無

最終モデルでは、診断時期、アルブミン、腫瘍サイズ、人種／実施国（非日本アジア、及びアジア以外）、肝転移あり、抗 PD-(L)1 抗体による前治療歴なし、が共変量として組み込まれた。最終モデルで得られた結果について以下に示す。

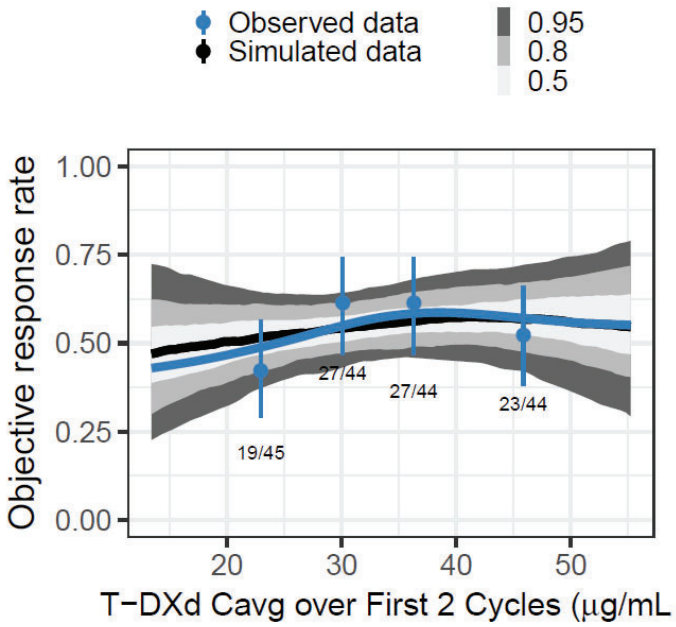
- HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 典型患者（女性、日本、ECOG PS 1 以上、腫瘍サイズ［60.3 mm］）における確定奏効率は 61.1%（95% CrI: 45.5～75.0）であった。
- HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 典型患者では、T-DXd の Cavg, cycle2 が 11 μg/mL 増加すると、オッズが 11%増加（オッズ比: 1.11［95%CrI: 0.70～1.76］）し、Cavg, cycle2 が 5th 及び 95th パーセンタイルでは、確定奏効率は 57%（95% CrI: 36～

77）及び 65%（95% CrI: 41～84）と予測された。また、予測された確定奏効率は人種／実施国間（43%～69%）でばらつきがあった。

- アジア以外の典型患者における確定奏効率は 53%（オッズ比: 0.47［95%CrI: 0.22～1.02］）と予測され、日本と比べ低かった。
- HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 典型患者では、腫瘍サイズが 1.82 mm 増加すると、オッズが 16%（オッズ比: 0.84［95% CrI: 0.60～1.16］）減少し、腫瘍サイズが 5th 及び 95th パーセンタイルでは、確定奏効率は 70%（95% CrI: 50～84）及び 55%（95% CrI: 35～74）と予測された。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 典型患者における Cavg, cycle2 の四分位に基づく実測値の曝露-反応関係は、モデルから推定された曝露-反応関係と一致していた（図 2.7.2.3-8）。5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの、モデルから予測された T-DXd の曝露の中央値での確定奏効率は、それぞれ 53%（95% CrI: 46～60）又は 55%（95% CrI: 48～61）であり、なだらかな用量-反応関係であることが示された（5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 22）。日本と韓国の被験者においては、その他の国と比較し高い確定奏効率を示し、アジアの被験者においても、その他地域と比較し高い確定奏効率であった。各投与量間のオッズ比、リスク比及びリスク差について表 2.7.2.3-7 に示す。5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの確定奏効率の平均の差は 1.9%（95% CrI: 6.5～2.7）であり、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者では確定奏効率における投与量間の差に臨床的意義はないことが示された（5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022, Section 6.1.2.5）。なお、奏効期間、無増悪生存期間、及び全生存期間について探索的な曝露-反応解析を実施したが、いずれも統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。

図 2.7.2.3-8　曝露と確定奏効率の関係



C_{avg} = average serum concentration; GAM = generalized additive model; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: The solid blue line represents a smooth (univariate GAM) of the original data. The solid black line (simulation median) and shaded regions (50%, 80%, and 95% prediction intervals) represent the distribution of smooths fit to replicate data sets simulated using the estimated model. Vertical points and bars represent observed proportion and 95% confidence intervals at quartiles of covariate. Numbers represent responders and total subjects within each quartile.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 16.

表 2.7.2.3-7　確定奏効率における 6.4 mg/kg に対する 5.4 mg/kg のオッズ比、リスク比、及びリスク差

HER2 Status	Odds Ratio (Posterior Mean and 95% Credible Interval)	Relative Risk (Posterior Mean and 95% Credible Interval)	Relative Difference (Posterior Mean and 95% Credible Interval)
Mutant	0.93 (0.77, 1.1)	0.97 (0.88, 1.1)	-0.019 (-0.065, 0.027)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ORR = objective response rate; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Odds Ratio: $[p_{5.4}/(1-p_{5.4})]/[p_{6.4}/(1-p_{6.4})]$
Relative Risk: $p_{5.4}/p_{6.4}$
Risk Difference: $p_{5.4} - p_{6.4}$
$p_{5.4}$ and $p_{6.4}$ are defined as the ORR (expressed as a probability) for the T-DXd 5.4 mg/kg dose and the 6.4 mg/kg dose, respectively.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 22.

3.3.2　安全性に対する曝露-反応解析

HER2 低発現乳癌における国内申請時の曝露-反応解析に用いた 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）を元に、更新した U204 試験（データカットオフ日: 2021 年 12 月 3 日）及び U206 試験を加えた合計 11 試験を統合して解析データセットとし、安全性の曝露-反応解析を実施した。NSCLC 患者、胃癌患者、乳癌患者、及びその他癌患者 1850 名の被験者が含まれ、うち 147 名が U206 試験からであった。

解析対象集団は PPK 解析と同一である。以下の安全性エンドポイントに対してベイジアンフレイムワークを用いたロジスティック回帰による曝露-反応解析を実施した。ただし、間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）独立判定委員会により判定された ILD に対しては、ベイジアンフレイムワークを用いたパラメトリックモデル（加速故障時間モデル）による曝露-反応解析を実施した。人口統計学的データを含む解析データセット及び曝露-反応解析の詳細は、曝露-反応解析報告書に記載する（5.3.5.3-1）。

- 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
- 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、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

安全性に対する曝露-反応解析の曝露指標は、有効性に対する曝露-反応解析と同様に、3.2.1 項に記載した PPK モデルに基づき算出した。選択された曝露指標は HER2 低発現乳癌における国内申請時と同一であった（表 2.7.2.3-8）。

安全性に対する曝露-反応解析では、以下の共変量が各安全性エンドポイントに及ぼす影響を評価し、最終モデルを構築した。

人種／実施国（日本、非日本アジア、及びアジア以外）、ベースラインの年齢、ベー

スラインの体重、性別、ベースラインの ECOG PS（0、又は≥1）、癌種（乳癌、胃癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、HER2 過剰発現 NSCLC、又はその他癌種）、ベースラインのアルブミン、ベースラインの AST、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインの CrCL、ベースラインの肝転移の有無、ベースラインの肺転移の有無、ホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（<5、≥5）、免疫チェックポイント阻害薬による前治療歴の有無、治療ライン（second line、third line or later）、ベースライン血小板数、ベースラインヘモグロビン量、ベースライン好中球数、胃切除歴の有無、肺切除の有無、ベースラインの肺合併症の有無、ベースラインの酸素飽和度

各安全性エンドポイントに対して、最終モデルの曝露指標及び選択された共変量を表 2.7.2.3-8 に示す。すべての安全性エンドポイントにおいて、過去の国内申請時の曝露-反応解析結果と概ね一致していた。なお、免疫チェックポイント阻害薬による前治療歴の有無は各安全性エンドポイントに対して臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、いくつかの安全性エンドポイント（Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、血小板数減少［全 Grade］、及び ILD［全 Grade］）に対して癌種の影響が認められた。

表 2.7.2.3-8　各安全性エンドポイントに対する曝露指標及び選択された共変量

Safety Endpoint	Exposure Metric	Covariates
AEs associated with study drug discontinuation	T-DXd AUCss	Baseline total bilirubin, age, race-country, and oxygen saturation, prior checkpoint inhibitor use, tumor type
AEs associated with dose reduction	DXd C_{avg} to event time	Baseline body weight, baseline total bilirubin, liver metastases, history of total gastrectomy, prior checkpoint inhibitor use, tumor type
Grade ≥3 AEs	DXd C_{avg} to event time	Baseline albumin, baseline body weight, tumor type, prior checkpoint inhibitor use, prior CDK 4/6 use
SAEs	DXd C_{avg} to event time	ECOG PS, baseline albumin, baseline CrCL, race-country, prior checkpoint inhibitor use, tumor type
Anemia, Grade ≥3	DXd C_{avg} to event time	Baseline body weight, baseline hemoglobin, baseline CrCL, baseline total bilirubin, race-country, prior checkpoint inhibitor use, tumor type, prior CDK 4/6 use
Neutropenia, any grade	DXd C_{avg} to event time	Baseline body weight, baseline neutrophils count, baseline total bilirubin, lung metastases, history of total gastrectomy, race-country, ECOG PS, prior non-hormonal therapies, prior checkpoint inhibitor use, tumor type
Neutropenia, Grade ≥3	DXd C_{avg} to event time	Baseline neutrophil count, baseline albumin, race-country, prior checkpoint inhibitors use, tumor type
Thrombocytopenia, any grade	DXd C_{avg} to event time	Baseline platelet count, baseline albumin, lung metastases, pneumonectomy, race-country, prior checkpoint inhibitors use, tumor type
Thrombocytopenia, Grade ≥3	DXd C_{avg} to event time	Baseline platelet count, baseline CrCL, race-country, prior checkpoint inhibitors use, tumor type
LVEF decrease, Grade ≥2	T-DXd Cmax,ss	Race-country, sex, prior checkpoint inhibitors use, tumor type
ILD, any grade	T-DXd AUCss	Race-country, baseline CrCLl, oxygen saturation, prior checkpoint inhibitors use, tumor type
ILD, Grade ≥3	T-DXd Cmax,ss	Baseline albumin, oxygen saturation, race-country, ECOG PS, prior checkpoint inhibitors use, tumor type

AE = adverse event; AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; C_{avg} = average serum concentration; CDK 4/6 = cyclin-dependent kinase 4/6; Cmax,ss = maximum serum concentration at steady state; CrCL = creatinine clearance; DXd = the released payload; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ILD = interstitial lung disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Table 4 and M272 Figure 3.9 to Figure 3.20.

各安全性エンドポイントに対して統計学的に有意となった共変量に関する forest plot を図 2.7.2.3-9～図 2.7.2.3-20 に示す。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象

T-DXd の曝露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。T-DXd の曝露、年齢及び人種／実施国が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-9）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 3%及び 4%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、及び HER2 過剰発現 NSCLC）で類似していた。

- 治験薬の減量に至った有害事象

DXd の曝露と正の相関関係が認められた。DXd の曝露、体重、総ビリルビン、及び胃切除歴が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-10）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 6%及び 5%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、及び HER2 過剰発現 NSCLC）で類似していた。

- Grade 3 以上の有害事象

DXd の曝露と正の相関関係が認められ、その関係性は急峻であった。DXd の曝露、体重、及びアルブミンが重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-11）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 8%及び 9%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は癌種間（乳癌、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC、及び HER2 過剰発現 NSCLC）で類似していた。

- 重篤な有害事象

DXd の曝露と正の相関関係が認められた。DXd の曝露、アルブミン、人種／実施国、クレアチニンクリアランス、及び ECOG PS が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-12）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 5%及び 6%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は乳癌患者（22.8%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（30.4%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（38.4%）で高かった。

- 貧血: Grade 3 以上

DXd の曝露と正の相関関係が認められた。DXd の曝露、ヘモグロビン、及びサイクリン依存性キナーゼ 4/6（cyclin-dependent kinase 4/6: CDK4/6）前治療歴が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-13）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 1.4%及び 0.3%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は HER2 遺伝子変異陽

性 NSCLC 患者（9.4%）と乳癌患者（9.2%）で類似していたが、HER2 過剰発現 NSCLC 患者（2.5%）で低かった。

- 好中球数減少: 全 Grade

DXd の曝露と急峻な正の相関関係が認められた。DXd の曝露、好中球数、及び体重が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-14）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 6%及び 8%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は乳癌患者（67.7%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（53.2%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（43.9%）で低かった。

- 好中球数減少: Grade 3 以上

DXd の曝露と正の相関関係が認められた。DXd の曝露、好中球数、及び人種／実施国が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-15）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 4%及び 5%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は乳癌患者（17.8%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（13.8%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（10%）で低かった。

- 血小板数減少: 全 Grade

DXd の曝露と急峻な正の相関関係が認められた。DXd の曝露、血小板数、及び肺切除歴が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-16）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 6%及び 5%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は乳癌患者（55.1%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（39.6%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（34.3%）で低かった。

- 血小板数減少: Grade 3 以上

DXd の曝露と正の相関関係が認められた。DXd の曝露、血小板数、及び人種／実施国が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-17）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 1.6%及び 0.7%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は乳癌患者（6.8%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（3.4%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（1.5%）で低かった。

- LVEF 低下: Grade 2 以上

T-DXd の曝露となだらかな正の相関関係が認められた。T-DXd の曝露、及び人種／実施国が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-18）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの発現割合は、5.4 mg/kg を投与したときより約 1.5%及び 2%高く推定された。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの発現割合は、HER2 過剰発現 NSCLC 患者（17.8%）と乳癌患者（15%）で類似していたが、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（11.6%）で低かった。

- ILD 独立判定委員会により判定された ILD: 全 Grade

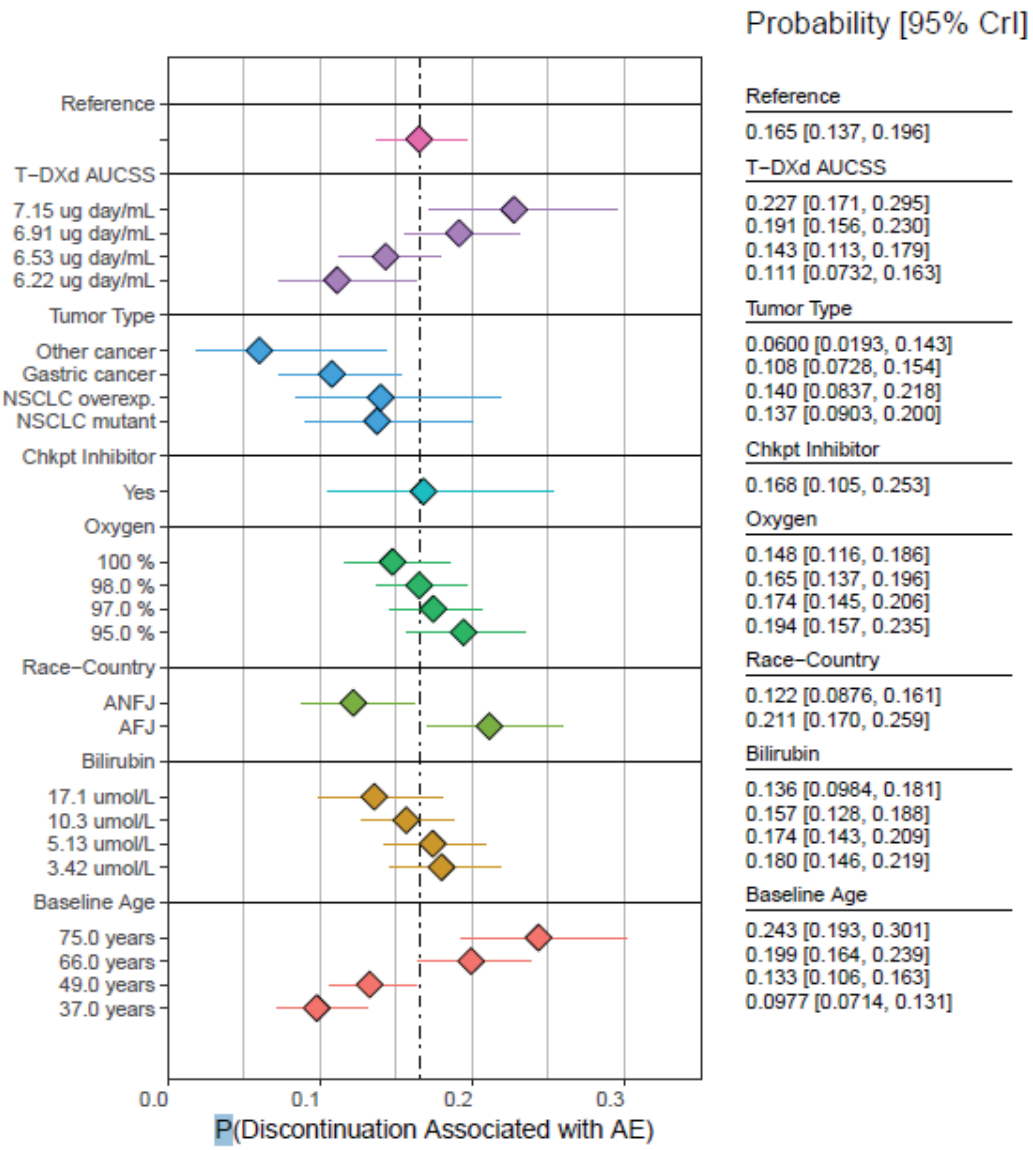
過去の国内申請時と同様、対数正規分布に基づく線形モデルを採用した。T-DXd の曝露と正の相関関係が認められ、T-DXd の曝露、クレアチニンクリアランス、及び人種／実施国が重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-19）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの 5.4 mg/kg に対する 180 日時点での発現割合の差は 0.9%～1.3%で同程度であったが、観測値と比較して差が小さかった。このことは HER2 遺伝子変次異陽性 NSCLC 患者における 5.4 mg/kg での治療期間が短かったことに起因していると考えられた。T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの 180 日時点での発現割合は、乳癌患者（6.7%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（14.5%）及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者（15.6%）で高かった（表 2.7.2.3-10）。

- ILD 独立判定委員会により判定された ILD: Grade 3 以上

対数正規分布に基づく対数線形モデルを採用した。T-DXd の曝露と正の相関関係が認められ、癌種のみが重要な予測因子であった（図 2.7.2.3-20）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの 5.4 mg/kg に対する 180 日時点での発現割合の差は 1.5%以下で同程度であった。T-DXd を 5.4 mg/kg で投与したときの 180 日時点での発現割合は、乳癌患者（1.6%）に比べ、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（3.3%）と HER2 過剰発現 NSCLC 患者（4.5%）で高かった（表 2.7.2.3-10）。

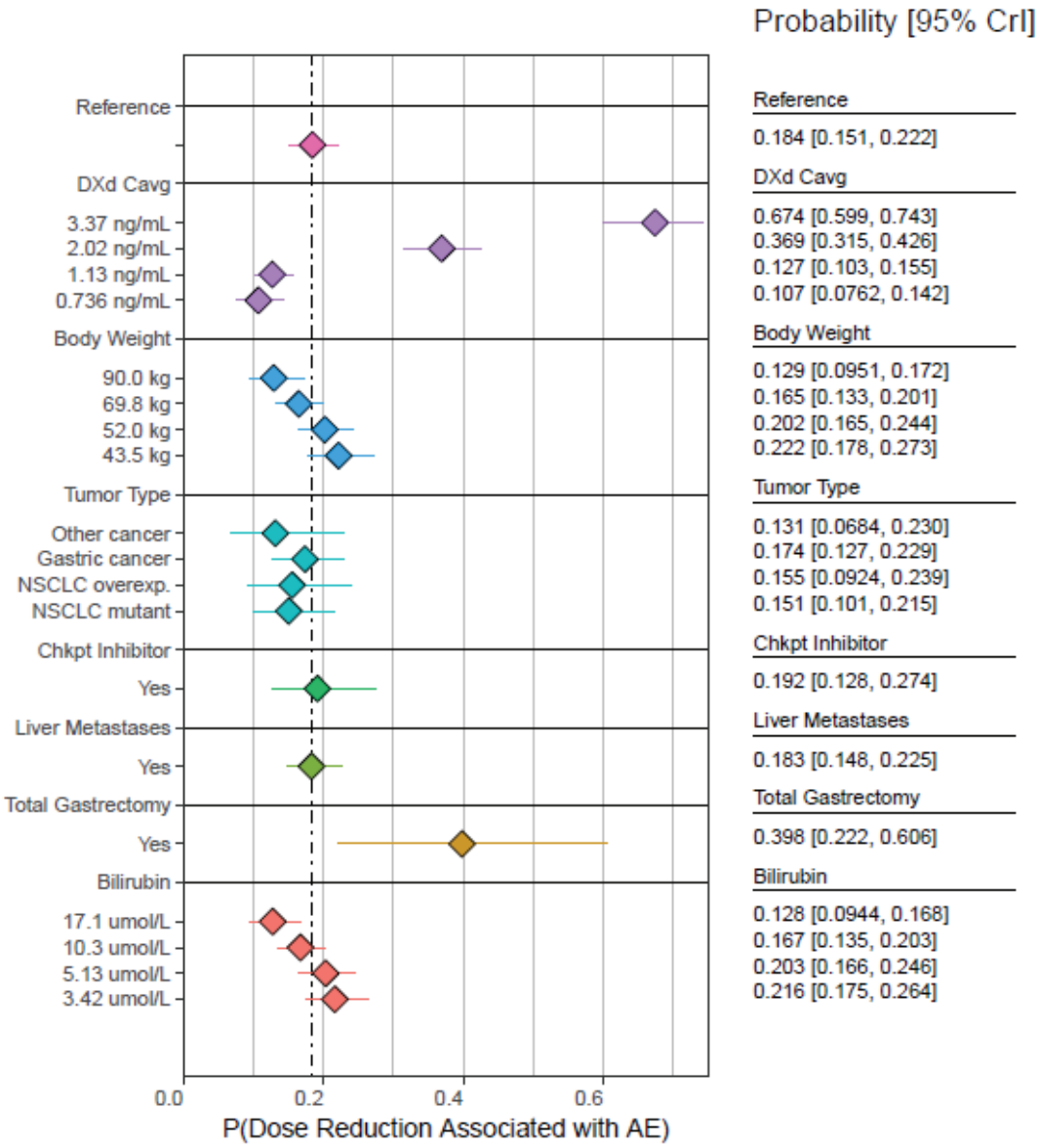
なお、PPK 解析（3.2 項）において高体重における T-DXd 及び DXd の曝露はわずかに 0.8～1.25 の範囲を超えていたものの、体重別での各安全エンドポイントの発現割合を検討した結果、臨床的意義のある影響がないことが示された。

図 2.7.2.3-9　治験薬の投与中止に至った有害事象の forest plot



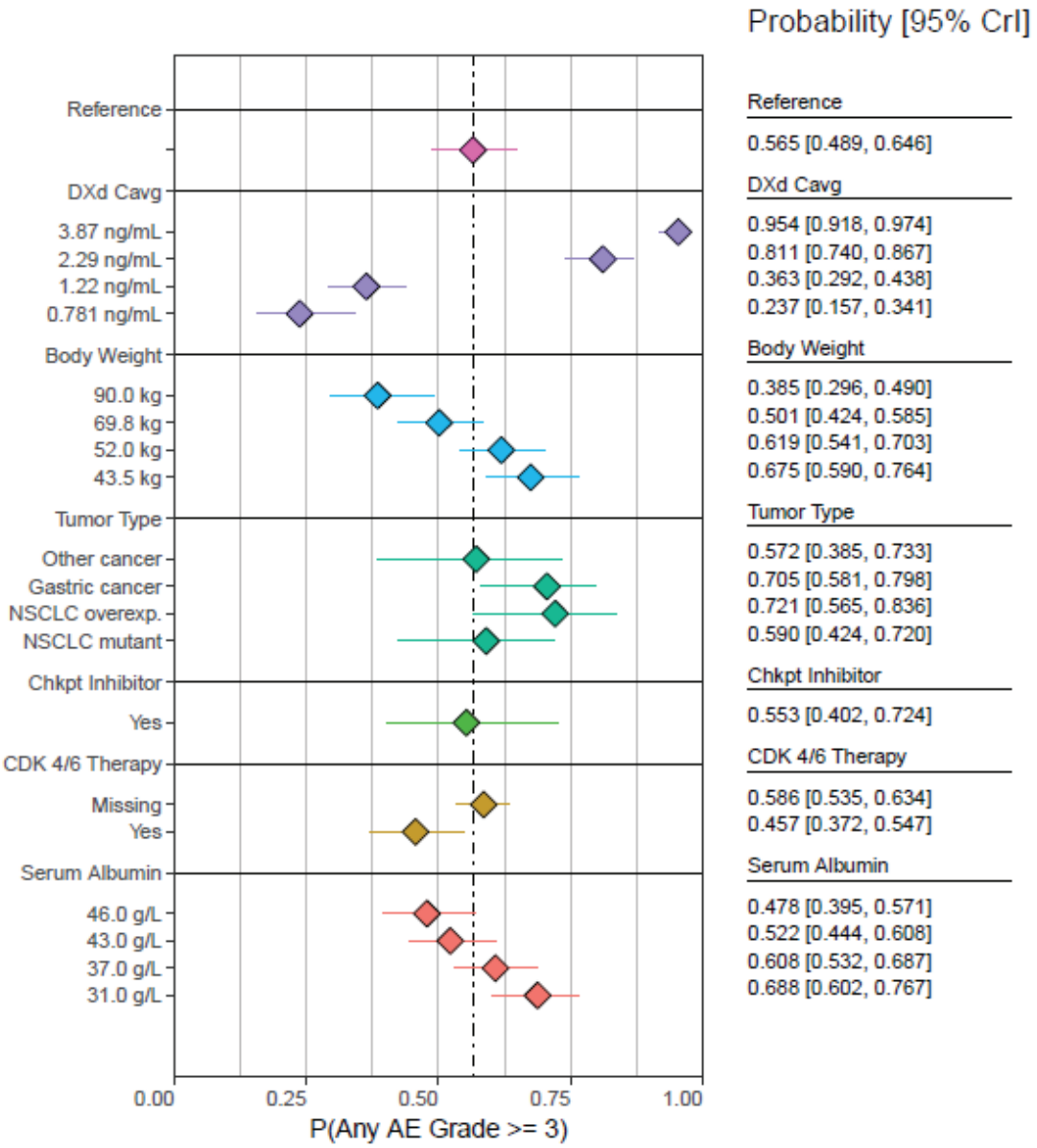
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject. Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI. Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 244.

図 2.7.2.3-10　治験薬の減量に至った有害事象の forest plot



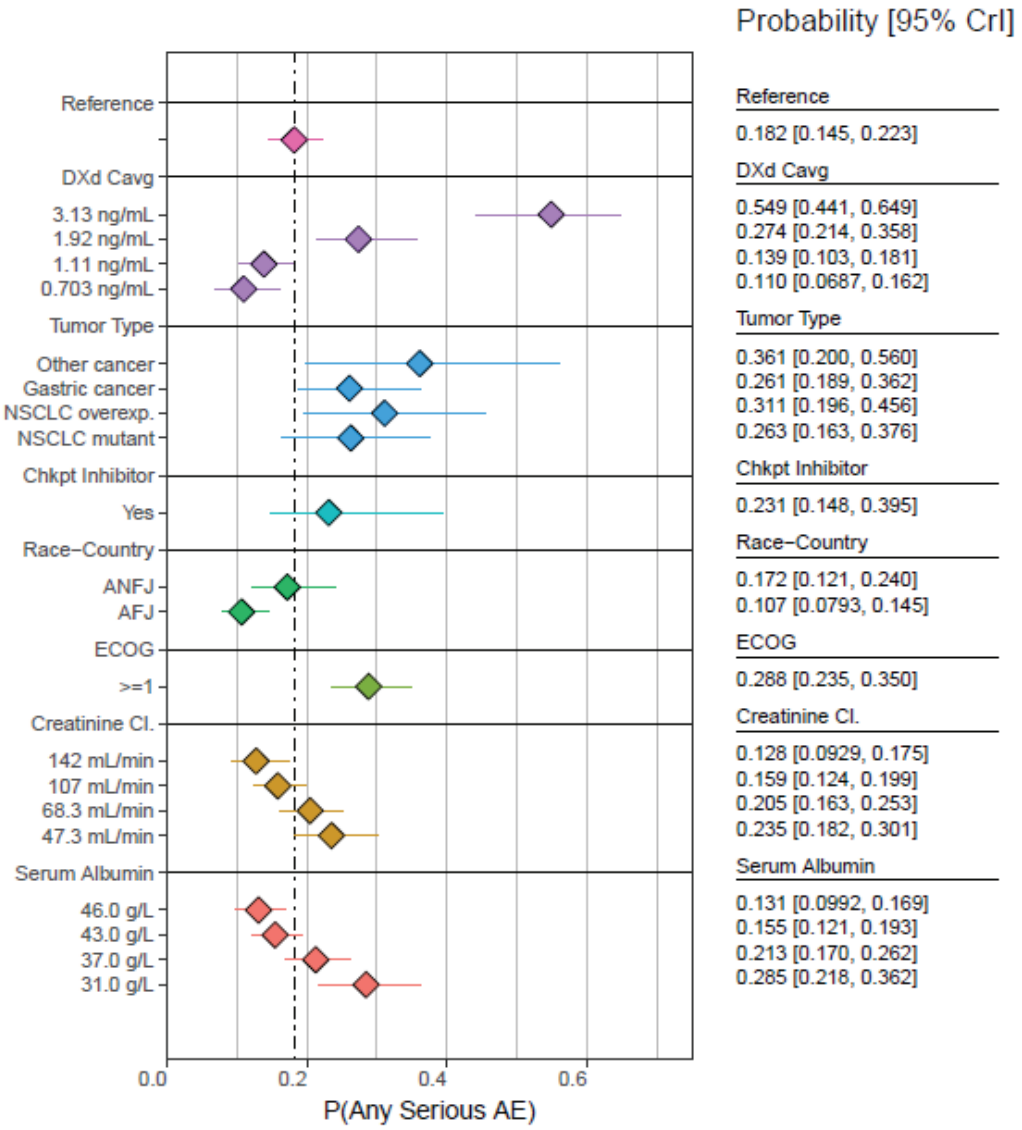
AE = adverse event, C_{avg} = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 280.

図 2.7.2.3-11　Grade 3 以上の有害事象の forest plot



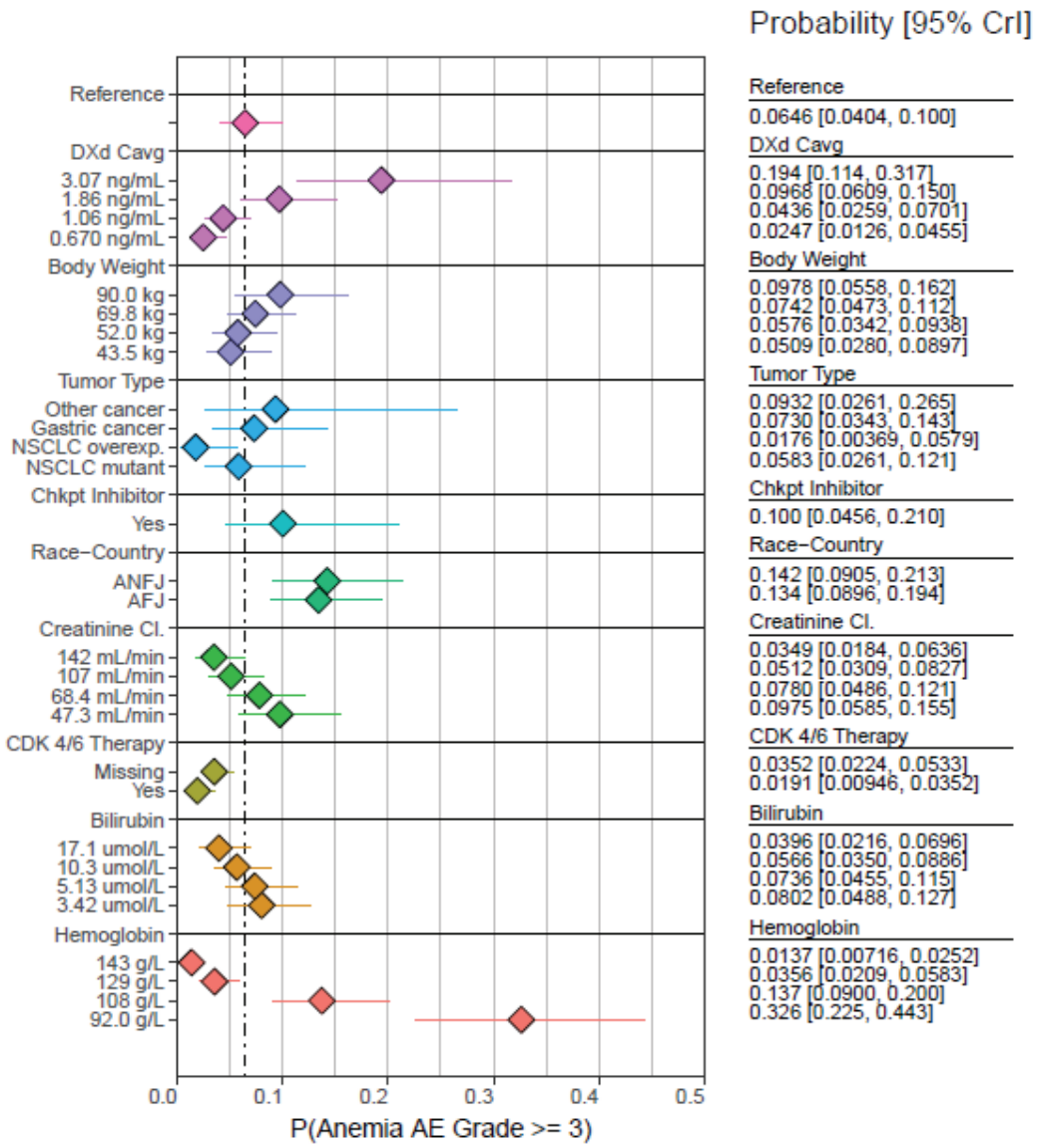
AE = adverse event; C_{avg} = average serum concentration; CDK 4/6 = cyclin-dependent kinase 4/6; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 171.

図 2.7.2.3-12　重篤な有害事象の forest plot



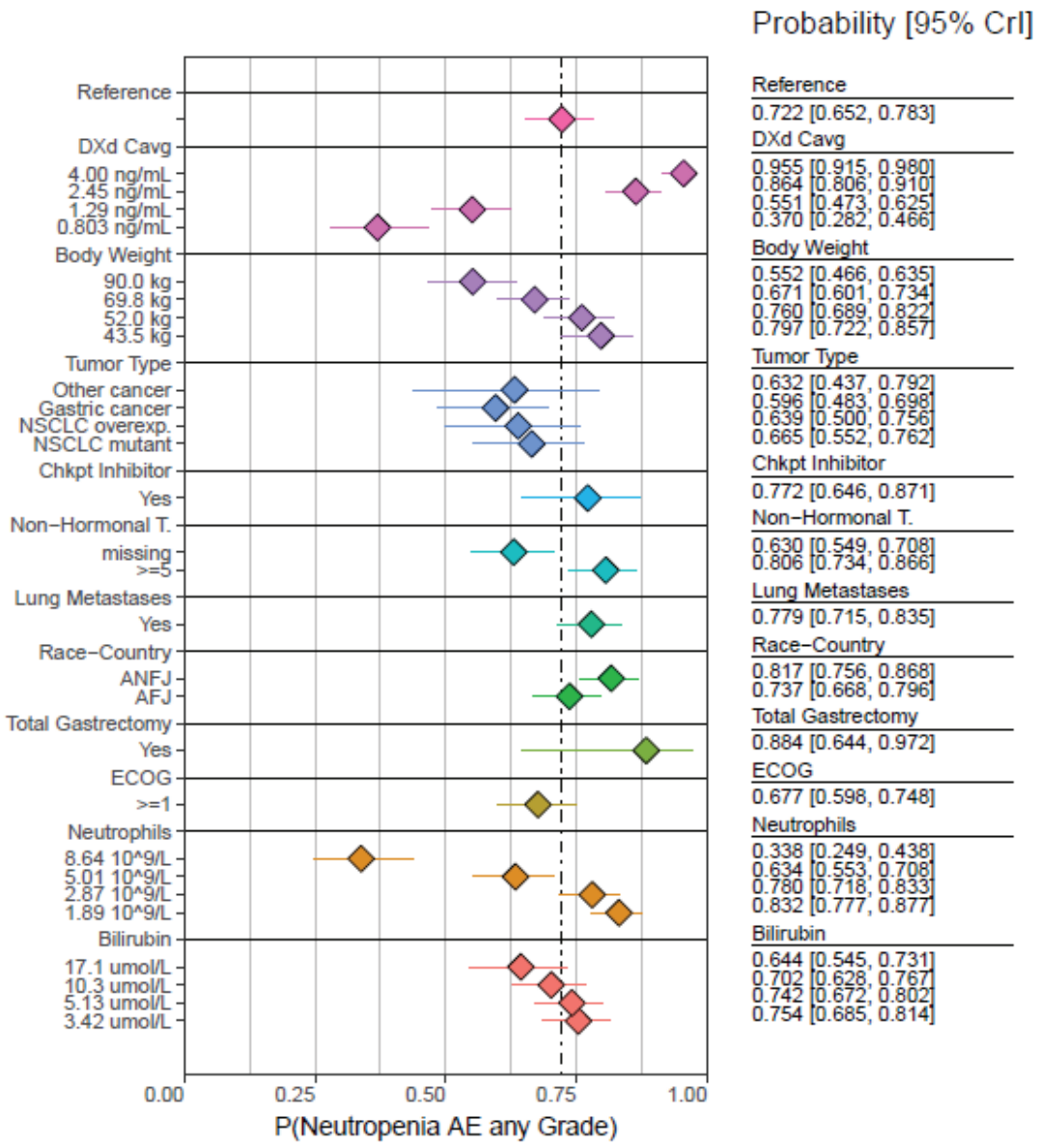
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; Cavg = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; Cl = clearance; CrI = credible interval; DXd = the released payload; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 207.

図 2.7.2.3-13　貧血（Grade 3 以上）の forest plot



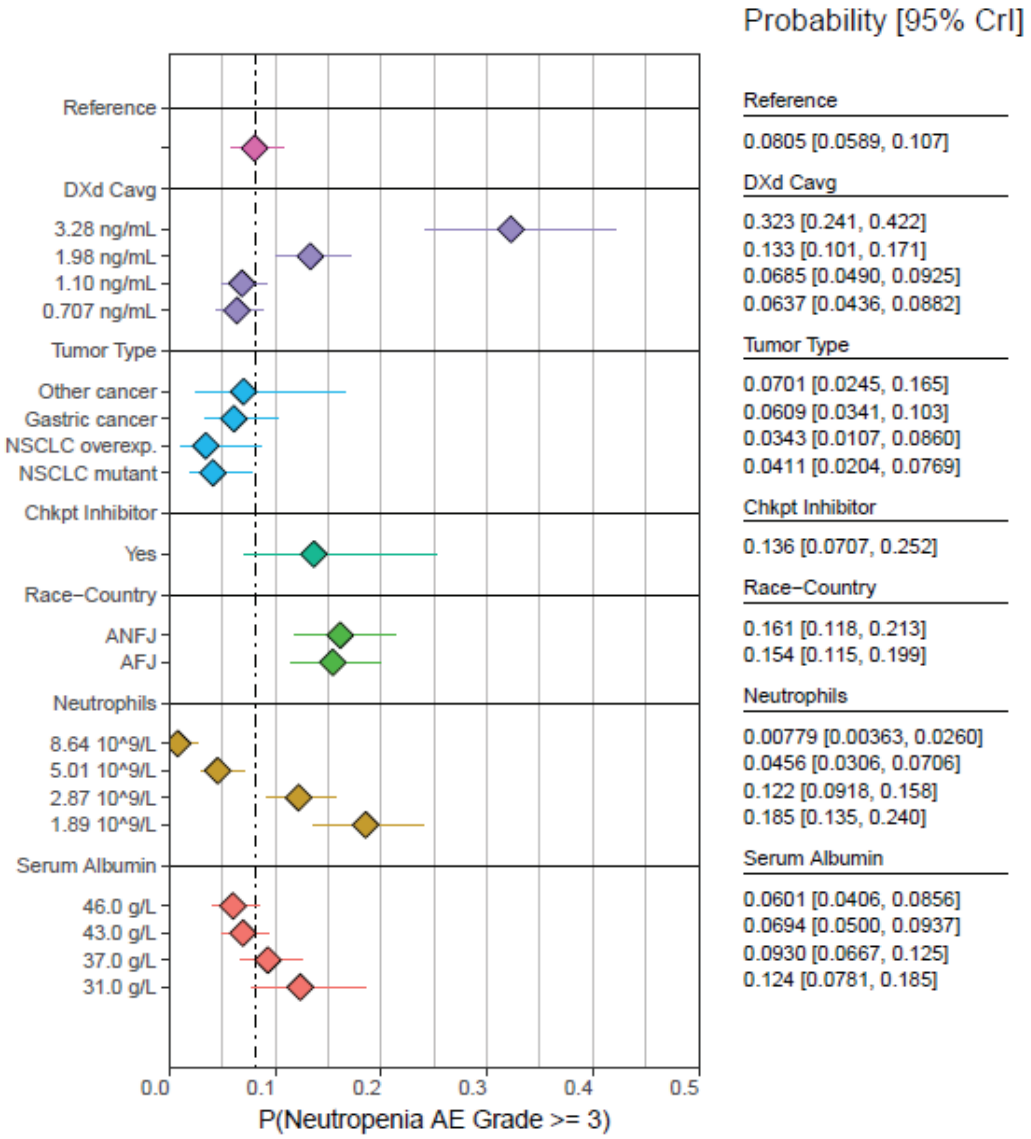
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; C_{avg} = average serum concentration; CDK 4/6 = cyclin-dependent kinase 4/6; Chkpt = checkpoint; Cl = clearance; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 316.

図 2.7.2.3-14　好中球数減少（全 Grade）の forest plot



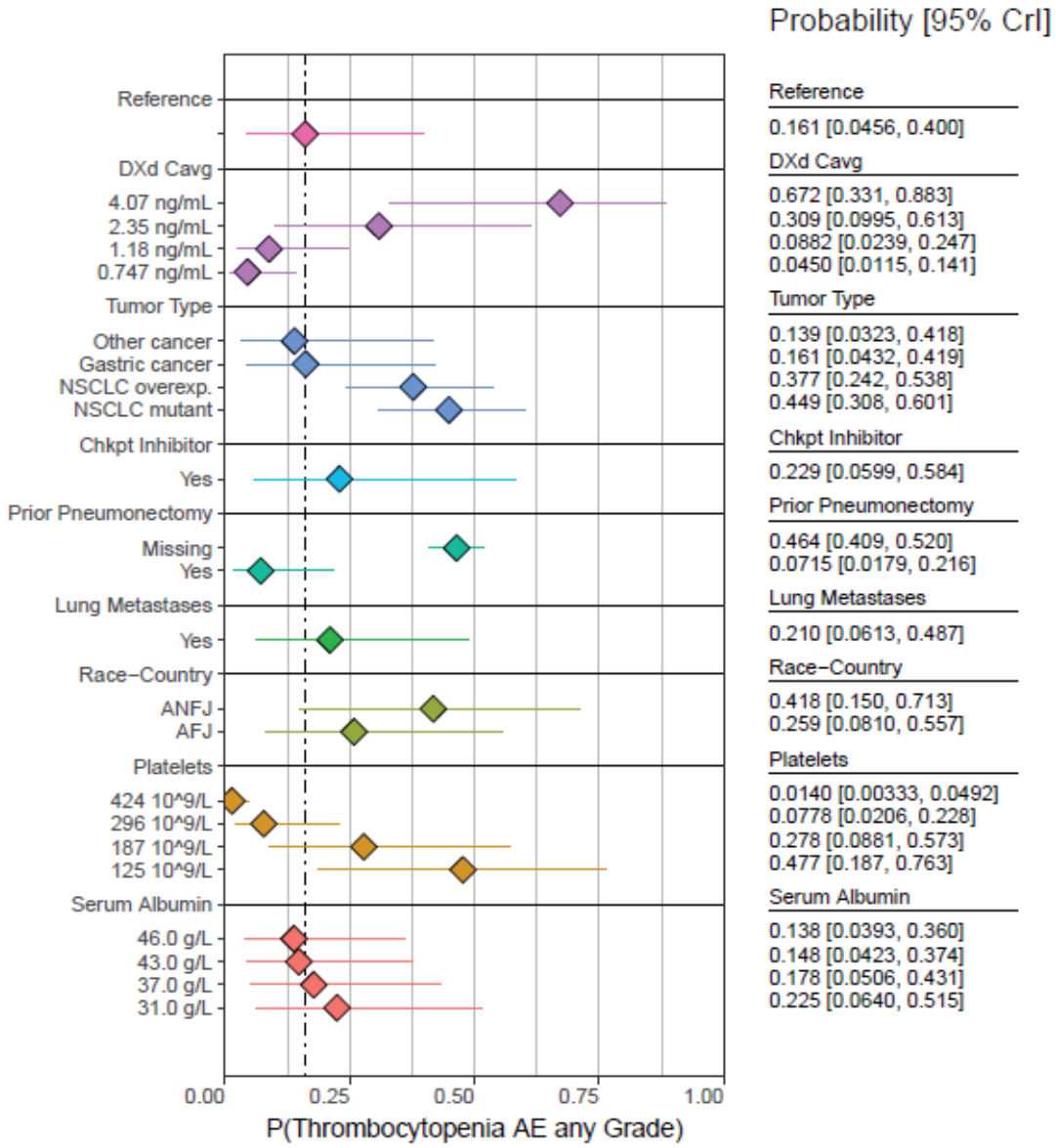
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; Cavg = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; DXd = the released payload; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 366.

図 2.7.2.3-15　好中球数減少（Grade 3 以上）の forest plot



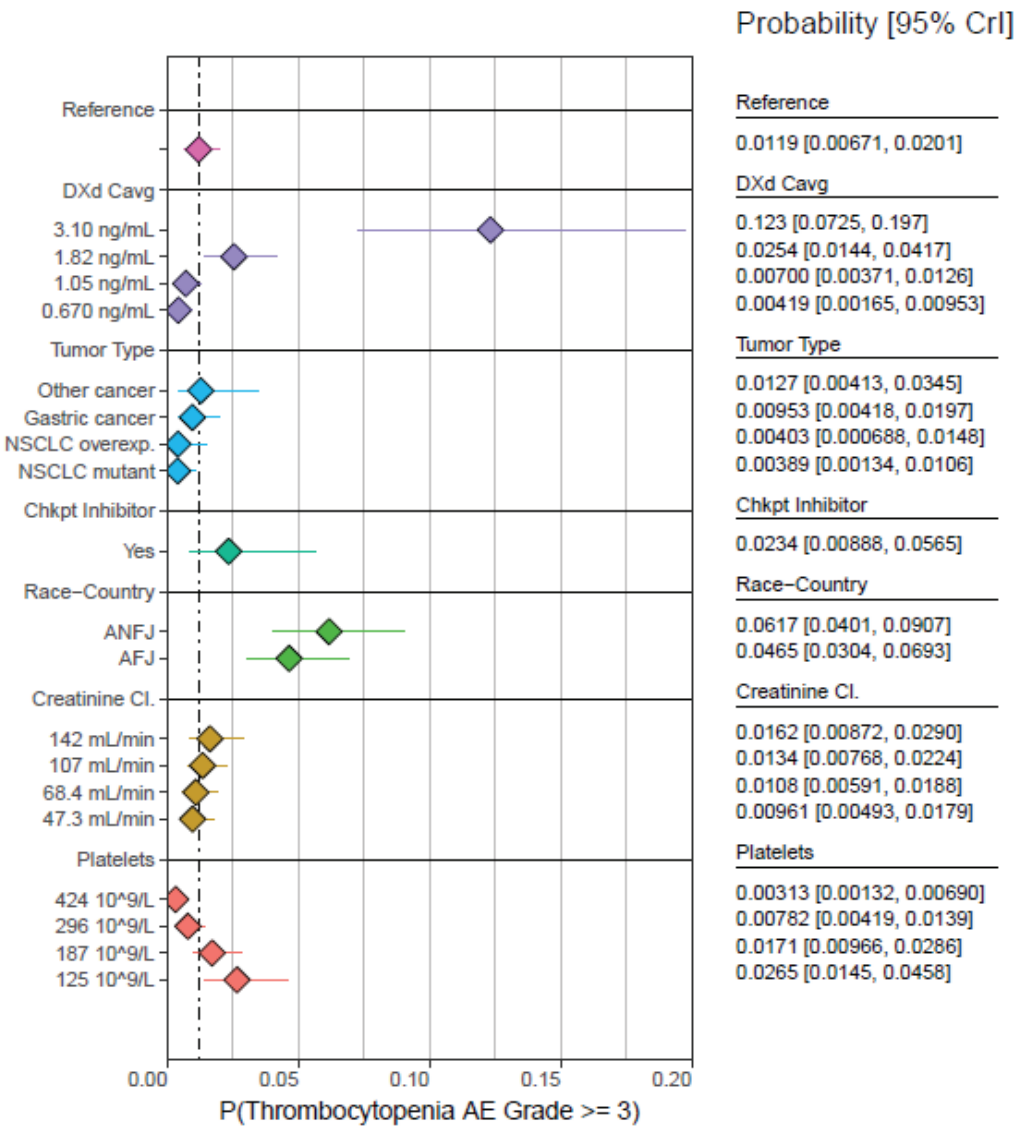
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; C_{avg} = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject. Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI. Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 403.

図 2.7.2.3-16　血小板数減少（全 Grade）の forest plot



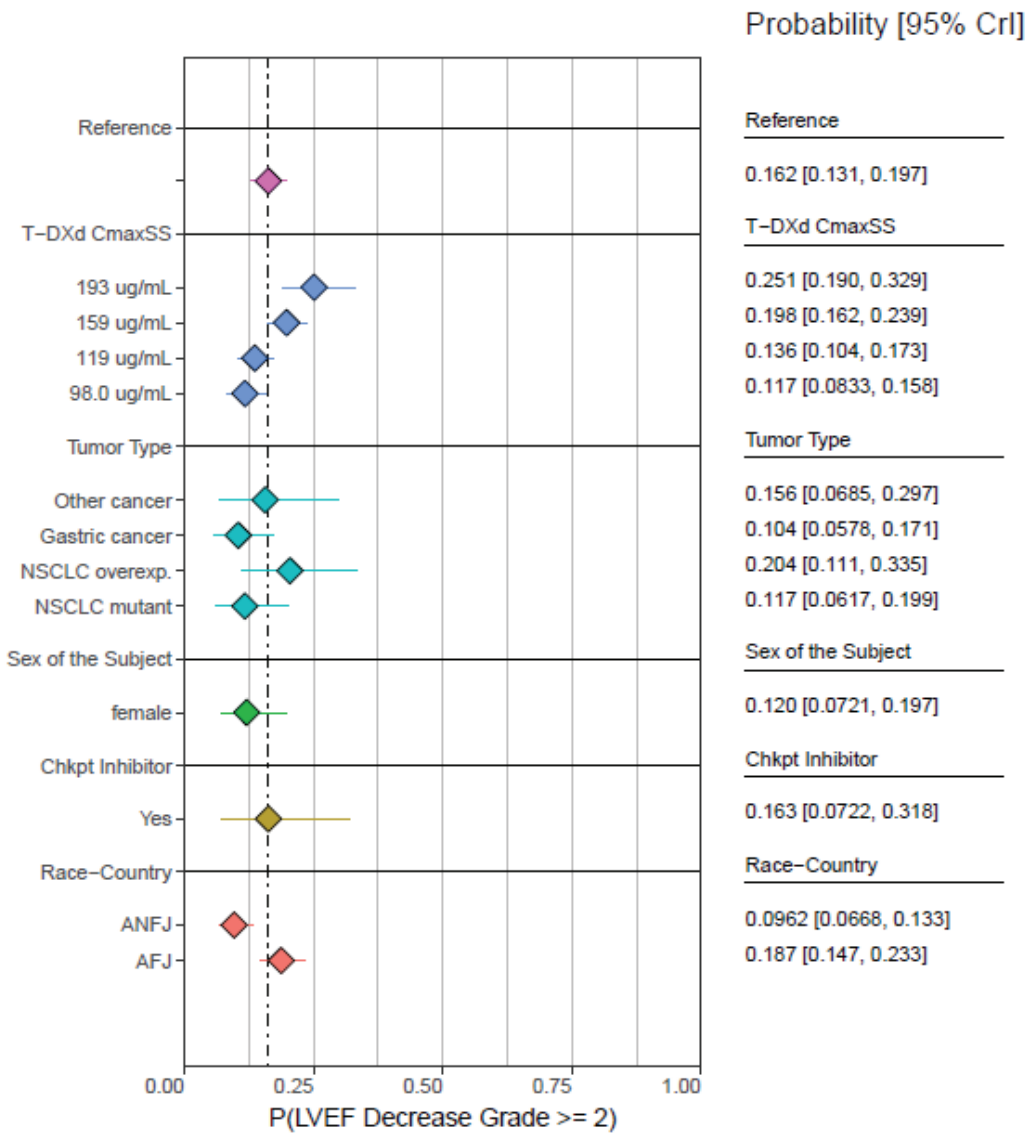
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; C_{avg} = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject. Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI. Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 440.

図 2.7.2.3-17　血小板数減少（Grade 3 以上）の forest plot



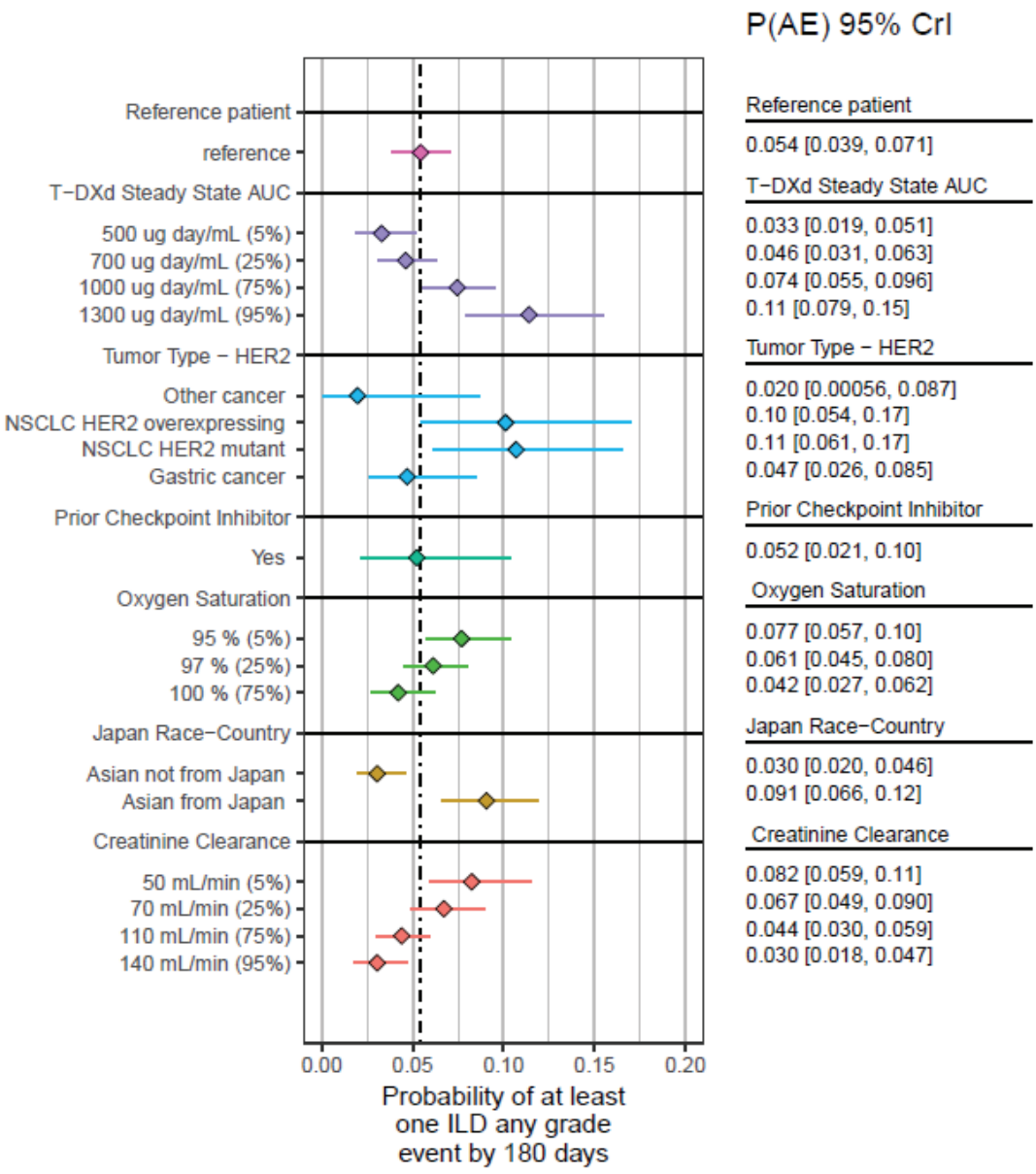
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; C_{avg} = average serum concentration; Chkpt = checkpoint; Cl = clearance; CrI = credible interval; DXd = the released payload; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject. Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI. Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 477.

図 2.7.2.3-18　LVEF 低下（Grade 2 以上）の forest plot



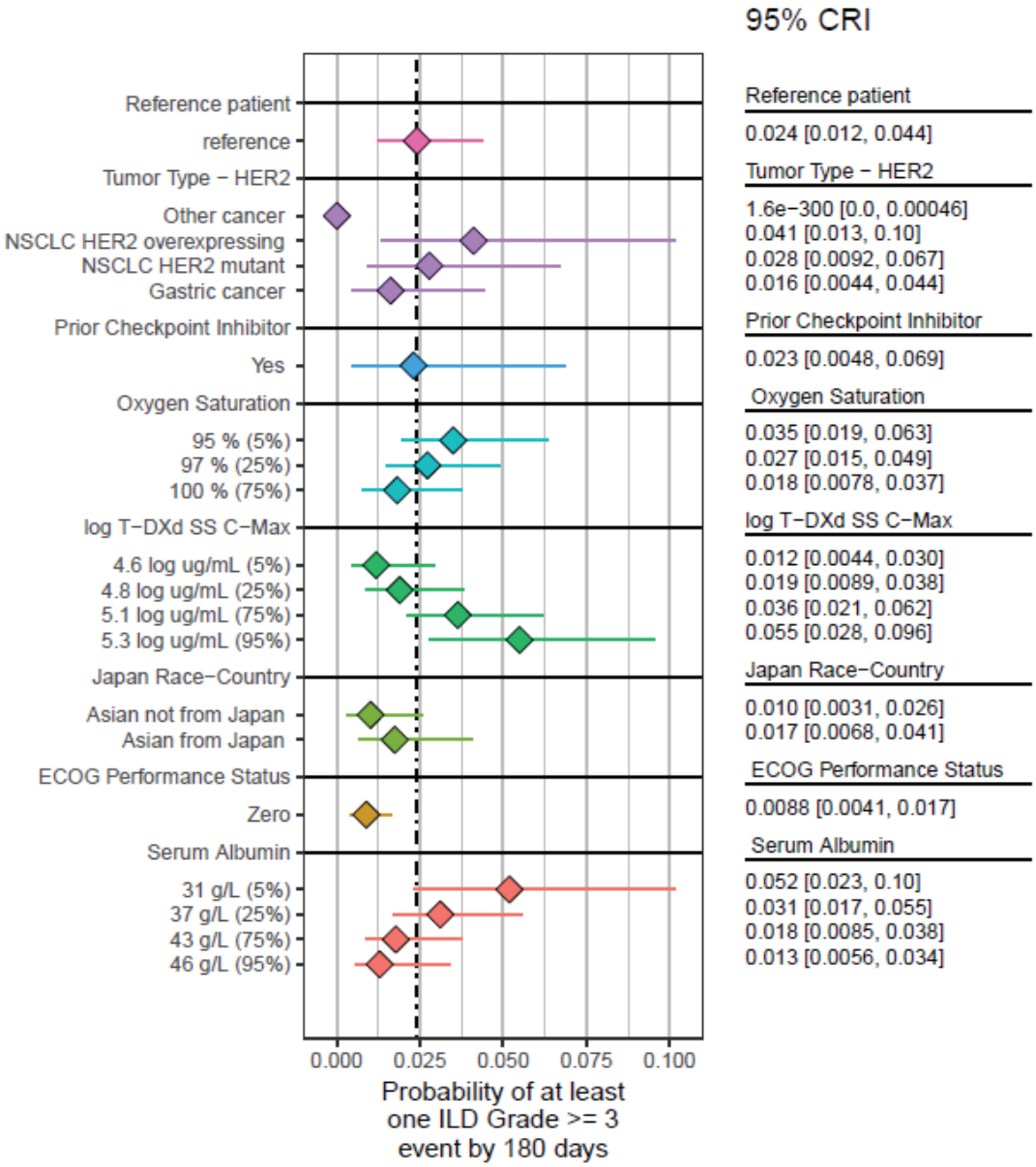
AE = adverse event; AFJ = Asian from Japan; ANFJ = Asian not from Japan; Chkpt = checkpoint; CmaxSS = maximum serum concentration at steady state; CrI = credible interval; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject. Numbers on right-hand side of plot represent probability of AE and 95% CrI. Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 512.

図 2.7.2.3-19　180 日時点での ILD（全 Grade）の forest plot



AE = adverse event; AUC = area under the serum concentration-time curve; CrI = credible interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; P = probability (or incidence) of modeled safety endpoint; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent median and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 556.

図 2.7.2.3-20　180 日時点での ILD（Grade3 以上）の forest plot



C-Max = maximum serum concentration; CRI = credible interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; SS = steady state; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Note: Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference subject.　Numbers on right-hand side of plot represent median and 95% CrI.　Perturbations in calculations of typical value predictions were considered for all categorical covariate levels and at the approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of exposure and continuous covariate values, with the approximate 50th percentile and mode of the categorical covariates representing the reference subject.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Figure 602.

最終モデルで予測した各安全性エンドポイントの発現割合は、癌種間（乳癌 5.4 mg/kg、胃癌 6.4 mg/kg、HER2 遺伝子変異陽性及び HER2 過剰発現の NSCLC 5.4 及び 6.4 mg/kg）で観測値と概ね一致していた（5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Table 83）。ただし、NSCLC 患者では Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象において予測された発現割合と観測値にわずかに乖離が見られた。HER2 遺伝子変異

陽性 NSCLC 患者又は HER2 過剰発現 NSCLC 患者での 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg における予測された各安全性エンドポイントの発現割合は、投与量に従い増加することが示され、治験薬の減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、好中球数減少（全 Grade）、及び血小板数減少（全 Grade）の発現割合の増加は約 5%～9%であった。

表 2.7.2.3-9　最終モデルで予測した各癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの有害事象の発現割合

Endpoint	Model-predicted Rate (%) Estimate (95% CI)					
	BC 5.4 mg/kg Q3W	GC 6.4 mg/kg Q3W	NSCLC-HER2 Mutant		NSCLC-HER2 Overexpressing	
			5.4 mg/kg Q3W	6.4 mg/kg Q3W	5.4 mg/kg Q3W	6.4 mg/kg Q3W
Drug discontinuation associated with AE	16.4 (14.2, 18.6)	14.1 (10.4, 18.6)	16.9 (12.6, 21.7)	19.7 (15.2, 24.8)	16.3 (10, 24.1)	20.5 (13.7, 28.4)
Dose reduction associated with AE	22.9 (20.3, 25.6)	29.5 (24.7, 34.5)	20.8 (16.7, 25.6)	26.3 (21.6, 31.9)	20.8 (13.8, 28.8)	26.1 (17.8, 35)
Grade ≥3 AE	55.2 (52.1, 58.3)	72.8 (68, 77.7)	52 (46.8, 57.8)	59.5 (53.9, 65.3)	58.4 (49.2, 67)	67.4 (58.4, 75.2)
SAE	22.8 (20.3, 25.5)	38.4 (32.9, 43.4)	30.4 (25, 36.5)	35.2 (29.4, 41.6)	38.4 (30.5, 47.9)	44.8 (36.5, 54.5)
Anemia (laboratory-based), Grade ≥3	9.2 (7.5, 11.4)	29.6 (24.6, 34.5)	9.4 (6.5, 13)	10.8 (7.2, 14.8)	2.5 (0.7, 6.7)	2.8 (0.7, 7.5)
Neutropenia (laboratory-based), any grade	67.7 (64.5, 70.7)	63 (58, 68)	53.2 (47.5, 59.1)	58.9 (53.1, 64.2)	43.9 (35.1, 53.2)	51.4 (42.3, 60.3)
Neutropenia (laboratory-based), Grade ≥3	17.8 (15.6, 20.5)	33.7 (29, 38.6)	13.8 (10.3, 17.7)	17.3 (13.1, 22.2)	10 (5.6, 15.3)	14.7 (9.1, 21.3)
Thrombocytopenia (laboratory-based), any grade	55.1 (51.8, 58.3)	65.6 (60.6, 70.4)	39.6 (34.2, 44.6)	45.6 (40.5, 50.9)	34.3 (27.8, 41.8)	39.4 (32.6, 46.8)
Thrombocytopenia (laboratory-based), Grade ≥3	6.8 (5.3, 8.6)	9.4 (6.6, 12.6)	3.4 (1.7, 5.9)	5 (2.5, 8.3)	1.5 (0.3, 3.8)	2.2 (0.5, 5.7)
LVEF decreased (ECHO/MUGA-based), Grade ≥2	15 (12.9, 17.3)	9.5 (6.4, 13.2)	11.6 (8.8, 15.1)	13.1 (10.1, 16.7)	17.8 (12, 25.3)	19.8 (13.9, 27.4)

AE = adverse event; BC = breast cancer; CI = confidence interval; ECHO/MUGA = echocardiography/multigated acquisition; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q3W = every 3 weeks; SAE = serious adverse event.
Note: The percent of patients predicted and observed to have indicated incidents for BC subjects at 5.4 mg/kg, GC subjects at 6.4mg/kg, HER2-mutant NSCLC, and HER2-overexpressing NSCLC are shown with their 95% CIs.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Table 83.

最終モデルに基づき、NSCLC 患者、乳癌患者、及び胃癌患者における 180 日時点での ILD（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現割合を予測し、人種／実施国間で比較した（表 2.7.2.3-10）。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの 180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は、アジア以外で 0.13（95% CI: 0.091～0.19）、日本で 0.20（95% CI: 0.14～0.27）であり、同一投与量での乳癌患者での発現割合と比べいずれも高かった。一方、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの 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。

表 2.7.2.3-10　最終モデルで予測した、各癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの各人種／実施国での ILD の発現割合

Cancer Type and T-DXd Dosing		Race-Country Category	Model-Predicted Rate (probability) of ILD Estimate (95% CI) at Day 180	
			Any Grade	Grade ≥3
BC 5.4 mg/kg Q3W		Asian-Japan	0.10 (0.079, 0.13)	0.015 (0.0069, 0.028)
		Asian-Non-Japan	0.033 (0.021, 0.051)	0.0075 (0.0028, 0.017)
		Non-Asian	0.064 (0.050, 0.081)	0.024 (0.015, 0.037)
		Overall	6.7 (5.5, 8)	1.6 (1.1, 2.4)
GC 6.4 mg/kg Q3W		Asian-Japan	0.11 (0.075, 0.15)	0.013 (0.0038, 0.031)
		Asian-Non-Japan	0.027 (0.013, 0.052)	0.0062 (0.0011, 0.022)
		Non-Asian	0.075 (0.044, 0.12)	0.020 (0.0056, 0.051)
		Overall	8.8 (6.1, 12.4)	1.4 (0.5, 3.5)
NSCLC-HER2 mutant	**5.4 mg/kg Q3W**	Asian-Japan	0.20 (0.14, 0.27)	0.029 (0.011, 0.061)
		Asian-Non-Japan	0.089 (0.053, 0.14)	0.024 (0.0066, 0.058)
		Non-Asian	0.13 (0.091, 0.19)	0.052 (0.024, 0.092)
		Overall	14.5 (10.2, 19.6)	3.3 (1.6, 6)
	6.4 mg/kg Q3W	Asian-Japan	0.21 (0.15, 0.28)	0.029 (0.011, 0.062)
		Asian-Non-Japan	0.095 (0.059, 0.15)	0.024 (0.0068, 0.059)
		Non-Asian	0.14 (0.099, 0.19)	0.052 (0.024, 0.089)
		Overall	15.4 (11.3, 20.3)	4.5 (2.1, 7.9)
NSCLC-HER2 overexpressing	**5.4 mg/kg Q3W**	Asian-Japan	0.19 (0.10, 0.31)	0.028 (0.0067, 0.074)
		Asian-Non-Japan	0.088 (0.043, 0.17)	0.015 (0.0027, 0.050)
		Non-Asian	0.15 (0.080, 0.24)	0.063 (0.022, 0.13)
		Overall	15.6 (8.7, 24.9)	4.5 (1.5, 9.7)
	6.4 mg/kg Q3W	Asian-Japan	0.18 (0.10, 0.27)	0.028 (0.0068, 0.074)
		Asian-Non-Japan	0.078 (0.033, 0.15)	0.015 (0.0027, 0.050)
		Non-Asian	0.13 (0.077, 0.20)	0.063 (0.022, 0.13)
		Overall	14.3 (8.3, 21.5)	6 (2.1, 12.5)

BC = breast cancer; CI = confidence interval; GC = gastric cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q3W = every 3 weeks; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Source: 5.3.5.3-1 Exposure-Response Analysis Report PMx022 Table 83, Figure 562 and Figure 606.

3.3.3　曝露-反応解析の結論

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 患者の確定奏効率を指標とする曝露-反応解析より、T-DXd の曝露と確定奏効率になだらかな正の相関関係が示され、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 典型患者における曝露の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルにおける確定奏効率は、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は T-DXd の曝露が低く確定奏効率も低かった。

- HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者では、5.4 及び 6.4 mg/kg いずれの投与量においても臨床的に意義のある有効性が示唆され、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%又は 55%で臨床的意義のある差はなかった。

安全性

- 過去の国内申請時と同様、T-DXd の定常状態の AUC は、治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD（全 Grade）と、T-DXd の定常状態の Cmax は LVEF 低下（Grade 2 以上）及び ILD（Grade 3 以上）と、DXd のイベント発現までの Cavg は治験薬の減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び血球系の有害事象と曝露-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 患者の同一投与量において同程度であった。また、5.4 mg/kg での HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 過剰発現 NSCLC 患者での各安全性エンドポイントの発現割合は、6.4 mg/kg に比べて最大 9%低かった。
- HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの乳癌患者に対する好中球数減少（全 Grade）及び血小板数減少（全 Grade）の発現割合は約 15%及び 16%低かった。その他の安全性エンドポイントにおいては癌種間で概ね同程度であった。
- HER2 過剰発現 NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの乳癌患者に対する好中球数減少（全 Grade）及び血小板数減少（全 Grade）の発現割合はそれぞれ約 24%及び 21%低く、重篤な有害事象の発現割合は約 16%高かった。その他の安全性エンドポイントは癌種間で概ね同程度であった。
- NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの乳癌患者に対する 180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は 8%～9%高かった。
- NSCLC 患者に 5.4 mg/kg 投与したときの 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。
- NSCLC 患者では、5.4 及び 6.4 mg/kg いずれの投与量でも許容可能な忍容性が示唆され、6.4 mg/kg に比較して 5.4 mg/kg は数値的に良好な安全性プロファイルであることが示された。

3.4　日本人と外国人の比較

3.4.1　薬物動態

3.4.1.1　ノンコンパートメントモデル解析による比較

U204 試験及び U206 試験で日本人と非日本人の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の PK を比較した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を単回投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体及び DXd の PK は日本人と非日本人で類似していた（表 2.7.2.2-

2、表 2.7.2.2-4）。

3.4.1.2　母集団薬物動態解析による比較

日本、非日本アジア、及びアジア以外の T-DXd 及び DXd の曝露を PPK 解析で比較した。

PPK 解析で、T-DXd のクリアランスと末梢コンパートメントの分布容積、及び V_{DXd} に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として人種／実施国が選択された。

NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、個別 post-hoc 推定値に基づく日本での定常状態の T-DXd の曝露（Cmin、Cmax、及び AUC）は、非日本アジア及びアジア以外と同程度であり、日本の曝露に対する幾何平均比の範囲は 0.899～1.03 であった（5.3.3.5-1 Table 25）。

同様に、日本での定常状態の DXd の曝露（Cmin、Cmax、及び AUC）は、非日本アジア及びアジア以外と同程度であり、日本の曝露に対する幾何平均比の範囲は 0.839～0.990 であった（5.3.3.5-1 Table 26）。

3.4.2　曝露-反応関係

3.4.2.1　有効性

確定奏効率の曝露-反応関係に及ぼす人種／実施国（日本、非日本アジア、又はアジア以外）の影響を検討した結果、人種／実施国は統計学的に有意な共変量として選択されなかったものの、T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときの確定奏効率は日本を含むアジアの患者で高い傾向であった。

3.4.2.2　安全性

安全性（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］、LVEF 低下［Grade 2 以上］）の曝露-反応関係に及ぼす人種／実施国（日本、非日本アジア、又はアジア以外）の影響を検討した。

共変量探索の結果、治験薬の減量に至った有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象の曝露-反応関係に人種／実施国は統計学的に有意な共変量として選択されず、NSCLC 患者に 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときのそれらの有害事象の発現割合は、日本と非日本の患者で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、血球系の有害事象、及び LVEF 低下に対して、人種／実施国がロジスティック回帰の最終モデルの共変量に含まれた。そのうち、日本人の発現割合が非日本人と比較して高かったのは、治験薬の投与中止に至った有害事象（日本: 20%、非日本アジア: 11%、アジア以外: 17%、以下同順）、Grade 3 以上の貧血（19%、15%、7%）、及び Grade 3 以上の好中球数減少（33%、21%、11%）であった。一

方、重篤な有害事象は日本人の発現割合が最も低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、180 日時点での ILD（全 Grade）の発現割合は、日本で 20.0%と推定され、非日本アジア（8.9%）、及びアジア以外（13.0%）より高かった。180 日時点での ILD（Grade3 以上）の発現割合は低く、日本で 2.9%と推定され、非日本アジア（2.4%）、及びアジア以外（5.2%）と概ね同程度であった。

3.5　薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定の裏付け

3.5.1　投与レジメンの設定根拠

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の治療に推奨される 5.4 mg/kg の T-DXd の投与量は、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投与量と同一であり、J101 試験、U204 試験、及び U206 試験の有効性及び安全性の成績、並びに薬物動態及び曝露−反応解析に基づき設定した。

- **J101 試験、U204 試験及び U206 試験の用法・用量設定の経緯**

初回申請時に示したように、J101 試験の用量漸増パート（Part 1）の臨床試験データ及び予備的な解析結果より、J101 試験の展開用量パート（Part 2）の投与量として有効性と安全性のバランスに基づき、5.4 及び 6.4 mg/kg を選択した。一方、NSCLC 患者を含むその他固形癌患者（乳癌及び胃癌以外）を対象とした探索的な展開用量パート（Part 2d）の投与量としては、臨床的有用性を最大限に見積もるため 6.4 mg/kg を選択した。

U204 試験での投与量は、当時先行して開発していた乳癌及び胃癌においても推奨用量は決定されておらず、希少癌でありアンメットメディカルニーズが高い NSCLC 患者での臨床的有用性を最大限評価するため、J101 試験の展開用量パートの有効性及び安全性の予備的結果を元に、6.4 mg/kg を選択した。J101 試験の結果及び U204 試験の中間解析結果では、6.4 mg/kg での NSCLC 患者で新たに懸念のある有害事象は認められず、許容可能で管理可能な安全性（ILD: 主に Grade 1 又は Grade 2）を示し、また、臨床的に意義のある有効性を示したことから当該コホートに例数を追加し、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での T-DXd の有効性を評価することとした。その後、J101 試験の 6.4 mg/kg での、NSCLC 患者の T-DXd 及び DXd の曝露は乳癌患者と同程度であったことを踏まえ、HER2 過剰発現 NSCLC 患者を対象としたコホートにて 5.4 mg/kg の投与量を追加検討することとした。

U206 試験での投与量は、乳癌の推奨用量として 5.4 mg/kg が選択されたこと、また、T-DXd 及び DXd の曝露が乳癌と NSCLC で類似しており、NSCLC 患者において 5.4 mg/kg でも臨床的有用性が得られると考えられたことから、各投与量におけるベネフィット・リスクを検討するため、5.4 及び 6.4 mg/kg を選択した。

薬物動態

ノンコンパートメントモデル解析の結果、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd

5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を投与したときの T-DXd 及び DXd の曝露は、HER2 過剰発現 NSCLC 患者及び乳癌患者と同程度であった。

PPK 解析の結果、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の曝露は、HER2 過剰発現 NSCLC 患者及び乳癌患者と類似していた。また、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。

- **J101 試験、U204 試験、及び U206 試験の有効性・安全性の成績**

J101 試験、U204 試験、及び U206 試験で T-DXd 6.4 mg/kg を投与された HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の併合群、及び U206 試験で T-DXd 5.4 mg/kg を投与された HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者で、いずれも臨床的に意義のある抗腫瘍効果が認められた（2.7.3.3）。

J101 試験、U204 試験、及び U206 試験における安全性プロファイルは、過去の国内申請時に示した結果と類似しており、NSCLC 患者においても HER2 発現状態間で大きな差はなく許容可能かつ管理可能であった。5.4 mg/kg 投与群における安全性プロファイルは 6.4 mg/kg 投与群に比べて良好な傾向が認められた（2.7.4）。5.4 及び 6.4 mg/kg での治験薬と関連のある ILD の発現割合は、それぞれ 5.9%及び 22.4%で、5.4 mg/kg 投与群では Grade 5 の ILD の発現は認められなかった。

- **曝露-反応解析**

確定奏効率に対する曝露-反応解析から、5.4 及び 6.4 mg/kg 投与時の推定された確定奏効率はそれぞれ、53%（95% CrI: 46～60）及び 55%（95% CrI: 48～61）であり、いずれの投与量も臨床的に意義のある有効性が示された。また、投与量間の差は臨床的に意義がないことが示された。人種／実施国は統計学的に有意な共変量として特定されなかったものの、確定奏効率は日本を含むアジアの患者で高い傾向であった。

安全性エンドポイントに対する曝露-反応解析から、評価したすべての安全性エンドポイントで曝露-反応関係が認められた。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 を投与したときと概ね同程度であった。一方、NSCLC 患者での 180 日時点の 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、ILD（全 Grade）を含む日本人での有害事象の発現割合は、概ね他の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、人種／実施国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、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与はいずれも高いベネフィット・リスクプロファイルを有するものの、

5.4 mg/kg の投与はより良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することから、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する用法・用量として妥当と判断した。

3.5.2　投与レジメンの推奨

T-DXd の推奨用量は 5.4 mg/kg であり、最初のサイクルでは 90 分かけて静脈内投与し、安全性に問題がない場合は、その後のサイクルでは 30 分かけて静脈内投与し、3 週間ごとに 1 回投与する。

4. 特別な試験

4.1 免疫原性

すべての試験（表 2.7.2.1-1）を併合した結果、ベースライン時及び T-DXd 投与後の抗 T-DXd 抗体の陽性率は低く、それぞれ 96 名（5.3%）及び 56 名（3.0%）であった（表 2.7.2.4-1）。T-DXd 投与により抗 T-DXd 抗体が陽性となった（36 名）、又は力価上昇が認められた被験者（3 名）は計 39 名（2.1%）であり、頻度は低かった。このうち中和抗体（neutralizing antibody: NAb）が認められた被験者は 1 名（0.1%）であった。

NSCLC 患者で、T-DXd 投与により抗 T-DXd 抗体が陽性となった、又は力価上昇が認められた被験者は 333 名中 8 名（2.4%）であり、癌種による抗 T-DXd 抗体の発現頻度に対する差は認められなかった（5.3.5.3-2-2 Table 2.1.1）。また、NSCLC 患者で、HER2 発現状態間で抗 T-DXd 抗体の発現頻度に対する差は認められなかった。

PPK 解析では、T-DXd のクリアランスに対して抗 T-DXd 抗体の発現の有無による影響は認められなかった（5.3.3.5-1）。

U206 試験では、抗 T-DXd 抗体陽性の被験者 7 名のうち、4 名が奏効（完全奏効又は部分奏効）を示し、奏効率は J101 試験と U204 試験と同程度であった。T-DXd 投与により力価上昇が認められた被験者 1 名は奏効しなかったが、抗 T-DXd 抗体と有効性との間に関連性はないと考えられた。

U204 試験では注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）が報告された被験者のうち 1 名に T-DXd 投与により力価上昇が認められ、IRR 発現時は抗 T-DXd 抗体は陽性であった。U206 試験では、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性となった被験者に IRR は認められなかった。データは限られるものの、抗 T-DXd 抗体及びアレルギー反応性との間に関連性はないと考えられた。

併合解析の結果、抗 T-DXd 抗体の発現頻度は低く、免疫原性が PK、有効性、及び安全性に及ぼす影響は認められなかった（5.3.5.3-2-2 Listing 1.4）。

表 2.7.2.4-1　T-DXd の免疫原性評価の結果

Statistic		Clinical Study											Overall
		J101	J102	A103	A104	U201	J202	U204	U205	U206	U302	U303	
Baseline Assessment													
	N	287	51	12	40	252	169	180	75	148	249	352	1815
ADA-positive at baseline	n (%)	5 (1.7)	3 (5.9)	0	1 (2.5)	13 (5.2)	13 (7.7)	15 (8.3)	5 (6.7)	6 (4.1)	15 (6.0)	20 (5.7)	96 (5.3)
NAb-positive at baseline	n (%)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.2)
Post-Baseline Assessment													
	N	289	51	12	39	249	167	172	76	143	294	358	1850
ADA-positive post-baseline[a]	n (%)	1 (0.3)	1 (2.0)	0	0	5 (2.0)	12 (7.2)	9 (5.2)	2 (2.6)	3 (2.1)	10 (3.4)	13 (3.6)	56 (3.0)
NAb-positive post-baseline[b]	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.1)
ADA-positive at baseline and post-baseline	n (%)	1 (0.3)	1 (2.0)	0	0	3 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	0	2 (1.4)	3 (1.2)	6 (1.8)	20 (1.1)
NAb-positive at baseline and post-baseline	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent ADA-positive incidence[c]	n (%)	0	0	0	0	3 (1.2)	11 (6.6)	7 (4.1)	2 (2.6)	1 (0.7)	8 (2.7)	7 (2.0)	39 (2.1)
Treatment-induced ADA-positive[d]	n (%)	0	0	0	0	2 (0.8)	11 (6.6)	6 (3.5)	2 (2.6)	1 (0.7)	7 (2.4)	7 (2.0)	36 (1.9)
Treatment-boosted ADA-positive[e]	n (%)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)
Treatment-emergent NAb-positive incidence[f]	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)

ADA = anti-drug antibody; NAb = neutralizing antibody; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
a: Includes all subjects who were ADA-positive post-baseline regardless of baseline ADA status.
b: Includes all subjects who were NAb-positive post-baseline regardless of baseline NAb status.
c: Includes all subjects who were ADA-negative at baseline and became ADA-positive post-treatment or subjects who had missing ADA data at baseline and ADA-positive post-treatment.
d: Includes all subjects who were ADA-negative at baseline and became ADA-positive post-treatment.
e: Includes all subjects who were ADA-positive at baseline and post-treatment but had an increase in ADA titer from baseline to post-treatment.
f: Includes all subjects who were NAb-negative at baseline and became NAb-positive post-treatment or subjects who had missing NAb data at baseline and NAb-positive post-treatment.
Source: 5.3.5.3-2-2 Integrated Summary of PK & Immunogenicity Table 2.1.1.

5.　付録

該当なし

目次

1. 背景及び概観.....5
1.1 有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画.....9
1.1.1 試験デザイン・試験治療と用法用量.....9
1.1.1.1 DS8201-A-U206 試験.....9
1.1.1.2 DS8201-A-U204 試験.....10
1.1.1.3 DS8201-A-J101 試験.....11
1.1.2 対象被験者.....12
1.1.3 有効性評価項目.....14
1.1.3.1 各試験で設定した有効性評価項目.....14
1.1.3.2 有効性評価項目の算出方法.....14
1.1.4 統計解析手法.....15
1.1.4.1 DS8201-A-U206 試験.....15
1.1.4.2 DS8201-A-U204 試験.....16
1.1.4.3 DS8201-A-J101 試験.....16
1.2 併合解析計画.....17
1.3 ヒストリカルデータ.....18
1.4 DS8201-A-U206 試験及び DS8201-A-U204 試験を国際共同試験として実施した妥当性.....19
2. 個々の試験結果の要約.....20
2.1 DS8201-A-U206 試験.....20
2.1.1 対象集団.....20
2.1.2 有効性の結果.....20
2.2 DS8201-A-U204 試験.....21
2.2.1 対象集団.....21
2.2.2 有効性の結果.....22
2.3 DS8201-A-J101 試験.....22
2.3.1 対象集団.....22
2.3.2 有効性の結果.....22
2.4 ヒストリカルデータ.....23
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....24
3.1 対象集団.....24
3.1.1 解析対象集団.....24
3.1.2 被験者の内訳及び曝露状況.....24
3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性.....26
3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....31

3.2.1 有効性解析 31
3.2.1.1 奏効率 31
3.2.1.2 奏効期間 35
3.2.1.3 無増悪生存期間 38
3.2.1.4 全生存期間 40
3.2.1.5 標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 41
3.2.2 探索的な有効性解析 43
3.2.2.1 病勢コントロール率 43
3.2.2.2 効果発現までの期間 43
3.3 部分集団における結果の比較 43
3.3.1 奏効率のサブグループ解析 43
3.3.1.1 奏効率のサブグループ解析 43
3.3.1.2 HER2 遺伝子変異の種類別の奏効率 47
3.3.2 奏効期間のサブグループ解析 48
3.3.3 日本人集団での成績 48
3.3.3.1 対象集団 48
3.3.3.2 有効性の結果 49
3.4 ヒストリカルデータとの比較 54
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 61
5. 効果の持続、耐薬性 63
6. 参考文献 64
7. 付録 65

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	－
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
CNS	central nervous system	－
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCO	data cutoff date	データカットオフ日
Doc	docetaxel	ドセタキセル
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	－
ESMO	European Society for Medical Oncology	－
EWOC	escalation with overdose control	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICF	informed consent form	同意説明文書
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害剤
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LC-SCRUM-Japan	Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mCRM	modified continuous reassessment method	修正版連続再評価法
MET	mesenchymal-epithelial transition	－
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	－
NE	non-evaluable, not evaluable	評価不能
NR	not reached	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor tyrosine kinase	－
NYHA	New York Heart Association	－
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
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	platinum	－
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
Ram	ramucirumab	ラムシルマブ

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
RET	receptor tyrosine kinase protooncogene	－
ROS1	c-ros oncogene 1	－
rw	real world	リアルワールド
SCRUM-Japan	Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan	－
SD	stable disease	病状の安定
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
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－：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. 背景及び概観

本申請でトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

化学療法歴のあるヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者に対する 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（DS8201-A-U206、以下 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 を対象とした第 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 試験の成績を補完した。

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 Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan（SCRUM-Japan）の研究組織の一つである、Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan（LC-SCRUM-Japan）の大規模臨床ゲノムデータベースを用いて、HER2 遺伝子変異陽性の 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。

U206 試験は 2022 年 3 月 24 日（中間解析）、U204 試験は 2021 年 12 月 3 日、J101 試験は 2019 年 8 月 1 日をデータカットオフ日とし、これらのカットオフデータの成績に基づき評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（1/3）

治験実施計画書番号（略名）添付資料番号	実施国又は地域	試験タイトル	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数（日本人被験者[a]数）	データカットオフ日
DS8201-A-U206（U206） 5.3.5.1-1	日本を含むアジア、北米、欧州、オーストラリア	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)	HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、2 群、無作為化試験	主要: Blinded ICR 評価に基づく確定奏効率 副次: 治験責任医師評価に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率（PFS、OS は中間解析では評価しない）	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 5.4 mg/kg 群: T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 T-DXd 6.4 mg/kg 群: T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 152 名（53 名） T-DXd 5.4 mg/kg 群[b]: 102 名（38 名） T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名（15 名） Pre-specified Early Cohort[c]: 80 名（33 名） T-DXd 5.4 mg/kg 群[b]: 52 名（23 名） T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名（10 名）	2022/3/24（中間解析）
DS8201-A-U204（U204） 5.3.5.2-1 5.3.5.2-3	日本、米国、欧州	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)	Cohort 1 及び Cohort 1a: HER2 過剰発現（IHC 3+ 又は IHC 2+）の切除不能又は転移性 NSCLC 患者 Cohort 2: HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者	第 II 相、2 コホート、国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化試験	主要: ICR 評価に基づく確定奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS、治験責任医師評価に基づく確定奏効率	中止基準に該当するまで投与を継続	Cohort 1: T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 Cohort 1a: T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 Cohort 2: T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 181 名（38 名） Cohort 1: 49 名（12 名） Cohort 1a: 41 名（3 名） Cohort 2: 91 名（23 名）	2021/12/3 総括報告書（主解析）のデータカットオフ日: 2021/5/3

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（2/3）

治験実施計画書番号（略名）添付資料番号	実施国又は地域	試験タイトル	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数（日本人被験者[a]数）	データカットオフ日
DS8201-A-J101（J101） 5.3.5.4-1	日本、米国	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	Part 1: 進行性乳癌、胃腺癌、又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者 Part 2b: 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患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d: 乳癌、胃腺癌、又は胃食道接合部腺癌を除く HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者（NSCLC 患者を含む） Part 2e: HER2 発現乳癌患者（HER2 陽性の場合は T-DM1 治療歴を有する）	第 I 相、2 パート、国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化試験	奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率、奏効期間、安定期間、効果発現までの期間、PFS、OS、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率	許容できない毒性の発現、疾患進行、又は同意撤回時まで投与を継続	Part 1（用量漸増パート）: T-DXd 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4、及び 8.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 Part 2（展開用量パート）: T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 292 名（180 名） Part 2d の NSCLC 患者: 18 名（8 名） そのうち HER2 遺伝子変異陽性の患者: 11 名（3 名）	2019/8/1 総括報告書のデータカットオフ日: 2019/2/1

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（3/3）

治験実施計画書番号（略名）添付資料番号	実施国又は地域	試験タイトル	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数（日本人被験者[a]数）	データカットオフ日
DS8201-LCSCRUM-001 5.3.5.4-2 5.3.5.4-3	日本	Real world clinical outcomes of patients with HER2-mutated unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a non-interventional and retrospective study using LC-SCRUM-Japan database	HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者	後方視的データベース研究	rw 奏効率、rw 病勢コントロール率、rw PFS、rw OS	−	−	主解析 合計 146 名 そのうち以下の治療データが存在した患者 二次治療: 122 名 三次治療: 88 名 四次治療: 62 名 追加解析 合計 177 名 そのうち以下の治療データが存在した患者 二次治療: 140 名 三次治療: 98 名 四次治療: 64 名	主解析: 2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ 追加解析: 2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ

ICR: 独立効果判定機関（independent central review）、IHC: 免疫組織化学染色（immunohistochemistry）、OS: 全生存期間（overall survival）、PFS: 無増悪生存期間（progression-free survival）、rw: リアルワールド（real world）、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine）
a: 試験実施国が「日本」である被験者
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

1.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画

1.1.1　試験デザイン・試験治療と用法用量

1.1.1.1　DS8201-A-U206 試験

U206 試験は、アジア（日本、韓国、及び台湾）、北米（米国及びカナダ）、欧州（フランス、オランダ、スペイン、イタリア）、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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示す。

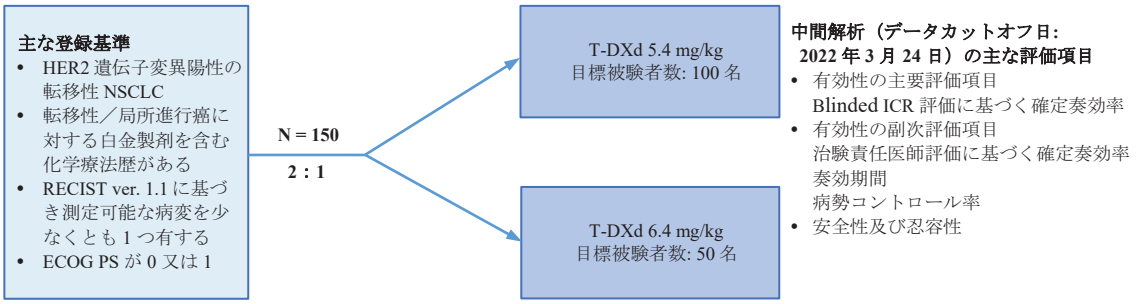
HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。目標被験者数は 150 名とし、T-DXd 5.4 mg/kg 群又は T-DXd 6.4 mg/kg 群に 2:1 の比で割り付けた。無作為化は、programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）阻害剤（いずれか又は両方）による治療歴がある被験者と、いずれの治療も受けていない被験者で層別して実施した。割り付けられた用量は、被験者、治験責任医師、医療機関の関係者（非盲検薬剤師及び盲検化を維持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。

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（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 の初回投与量は 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。

中間解析は、無作為化され、データカットオフ日前に 4.5 ヵ月（137 日）以上の追跡調査が行われた被験者又は治験薬の投与を中止した被験者が ■ 名に達した時点で実施することとし、2022 年 3 月 24 日をデータカットオフ日として実施した。

図 2.7.3.1-1　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

1.1.1.2　DS8201-A-U204 試験

U204 試験は、日本、米国、及び欧州（フランス、オランダ、スペイン）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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示す。

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+）の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。目標被験者数はコホート 1 及びコホート 1a で各 40 名とし、コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

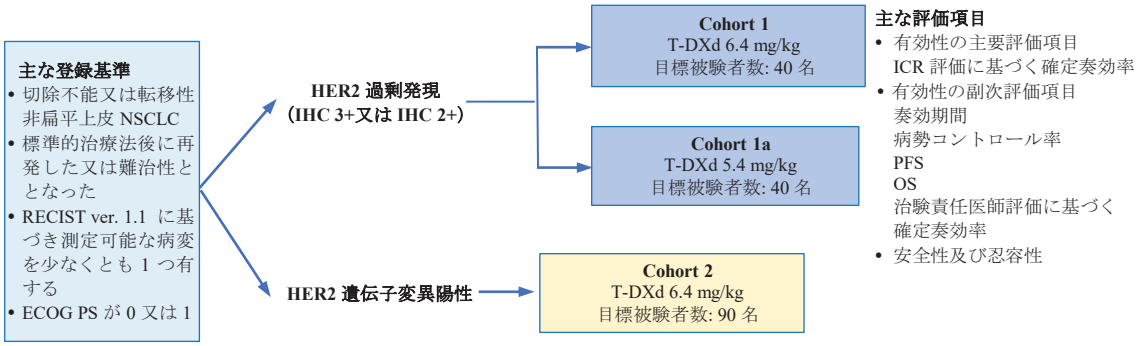
コホート 2 では、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。目標被験者数は 90 名とし、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

コホート 1 及びコホート 1a の対象は、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）で腫瘍組織保存検体を用いて HER2 過剰発現（IHC 3+又は IHC 2+）が確定された患者を登録した。

コホート 2 の対象は、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 遺伝子変異陽性の 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（各医療機関）が分析した腫瘍組織保存検体から、治験実施計画書で規定した活性型 HER2 遺伝子変異（表 2.7.3.7-2）を既に有することが報告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 の初回投与量はコホート 1 及びコホート 2 では 6.4 mg/kg、コホート 1a では 5.4 mg/kg とした。いずれのコホートでも 3 週に 1 回点滴静脈内投与し、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。

図 2.7.3.1-2　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

1.1.1.3　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（EWOC）の原則に基づく修正版連続再評価法（modified continuous reassessment method: mCRM）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 mg/kg 又は 6.4 mg/kg と決定された。

Part 2d での T-DXd の初回投与量は 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。

1.1.2　対象被験者

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の Part 2d の主な選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の主な選択基準・除外基準の一覧（1/2）

	U206 試験	U204 試験	J101 試験（Part 2d）
主な選択基準	18 歳以上（治験参加への同意が可能な法定年齢が 19 歳以上の場合、各国の規制要件に従う）	20 歳以上（日本）、18 歳以上（米国、欧州）	20 歳以上（日本）、18 歳以上（米国）
	病理診断により転移性の NSCLC であることが確認され、転移性又は局所進行性の癌に対して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	病理診断により切除不能又は転移性の非扁平上皮 NSCLC であることが確認され、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	以下のうち少なくとも一つの基準を満たす • 病理診断により進行／切除不能又は転移性の固形癌（乳癌、胃腺癌、又は胃食道接合部腺癌以外）であることが確認され、標準的治療法に対して難治性又は不耐性である、あるいは標準的治療法がない、かつ HER2 発現している • 病理診断により HER2 遺伝子変異を有する進行／切除不能又は転移性の癌であることが確認され、標準的治療法に対して難治性又は不耐性である、あるいは標準的治療法がない
	各医療機関にて活性型 HER2 遺伝子変異を有することが確認された	Cohort 1 及び Cohort 1a: 中央検査機関にて HER2 過剰発現（IHC 3+又は IHC 2+）が確定された Cohort 2: 各医療機関にて活性型 HER2 遺伝子変異を有することが確認された	各医療機関にて HER2 発現（IHC、FISH、Next Generation Sequencing、又はその他適切な方法）又は HER2 遺伝子変異を有すること（Next Generation Sequencing 又はその他適切な方法にて陽性）が確認された
	十分な量の腫瘍組織保存検体を提供する意思と能力がある（保存検体を提供できない場合、新鮮検体が必要）	• 十分な量の腫瘍組織保存検体を提供する意思と能力がある • 直近の治療レジメン完了後に生検を受ける意思がある	• 診断時又は手術時の腫瘍検体を提供する意思がある • 新鮮腫瘍検体を提供できる
	RECIST version 1.1 に基づき、測定可能病変を有する		
	ECOG PS 0 又は 1		
	無作為化前 28 日以内の検査[a]で LVEF が 50%以上	−（除外基準として設定）	登録前 28 日以内の検査[a]で LVEF が 50%以上

表 2.7.3.1-2　U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の主な選択基準・除外基準の一覧
（2/2）

	U206 試験	U204 試験	J101 試験（Part 2d）
主な選択基準	無作為化前 14 日以内に以下の基準を満たし、臓器機能が保たれている • 血小板数: 100,000/mm^3 以上 • ヘモグロビン: 9.0 g/dL 以上 • 好中球数: 1500/mm^3 以上 • クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以上 • ALT/AST: ULN の 5 倍以下 • 総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 • 血清アルブミン: 2.5 g/dL 以上 • 国際標準比／活性化部分トロンボプラスチン時間: ULN の 1.5 倍以下	登録前 14 日以内に以下の基準を満たし、臓器機能が保たれている • 血小板数: 100,000/mm^3 以上 • ヘモグロビン: 9.0 g/dL 以上 • 好中球数: 1500/mm^3 以上 • クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以上 • ALT/AST: ULN の 2.5 倍未満 • 総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 • 国際標準比／プロトロンビン時間、及び部分トロンボプラスチン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間: ULN の 1.5 倍以下	登録前 7 日以内に以下の基準を満たし、臓器機能が保たれている • 血小板数: 100,000/mm^3 以上 • ヘモグロビン: 8.5 g/dL 以上 • 好中球数: 1500/mm^3 以上 • クレアチニンクリアランス: 60 mL/min 以上 • ALT/AST: ULN の 3 倍以下 • 総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 • プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間: ULN の 1.5 倍以下
主な除外基準	EGFR 遺伝子、BRAF 遺伝子、又は MET exon 14 遺伝子のドライバー変異、あるいは ALK、ROS1、RET、又は NTRK 遺伝子の融合を既に有することが確認されている	Cohort 1 及び Cohort 1a のみ: HER2 変異を既に有することが確認されている	−
	• 無作為化前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往歴を有する • 症候性うっ血性心不全（NYHA 分類クラス II～IV）の既往歴を有する • スクリーニング時にトロポニン値が診断薬メーカーによって定義された ULN を超え、心筋梗塞の症状がない場合で、無作為化前に診察により心筋梗塞が否定できない	• 登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往歴を有する • 登録前 28 日以内に症候性うっ血性心不全（NYHA 分類クラス II～IV）の既往歴を有する • 登録前 28 日以内に診断薬メーカーが定義する心筋梗塞と診断する値に相当するトロポニン値の既往歴を有する • 不安定狭心症又は治療を要する重篤な不整脈の既往歴を有する • 登録前 28 日以内に LVEF が 50%未満	• 症候性うっ血性心不全（NYHA 分類クラス II～IV）又は治療を要する重篤な不整脈の既往歴を有する • 登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往歴を有する、あるいは診断薬メーカーが定義する心筋梗塞と診断する値に相当するトロポニン値の既往歴を有する
	脊髄圧迫又は、無治療で臨床症状を伴う、あるいはステロイドや抗けいれん薬などの症状のコントロールのための治療を必要とする活動性の中枢神経系への転移を有する		無治療で臨床症状を伴う、あるいはステロイドや抗けいれん薬などの症状のコントロールのための治療を必要とする活動性の脳転移を有する
	12 誘導心電図（3 回測定）の結果、QTc 間隔 ＞470 ms（女性）又は＞450 ms（男性）		
	ステロイドによる治療を要する非感染性の間質性肺疾患もしくは肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患もしくは肺臓炎を合併している、あるいはスクリーニング期間中に画像診断にてこれらの肺疾患が否定できない		
	過去 3 年以内に原発性重複癌を有する [b]		

ALK: anaplastic lymphoma kinase、BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、EGFR: epidermal growth factor receptor、FISH: 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization）、LVEF: 左室駆出率（left ventricular ejection fraction）、MET: mesenchymal-epithelial transition、NTRK: neurotrophic

receptor tyrosine kinase、NYHA: New York Heart Association、RECIST: 固形癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）、RET: receptor tyrosine kinase protooncogene、ROS1: c-ros oncogene 1、QTc: 補正 QT 間隔（corrected QT interval）、ULN: 基準値上限（upper limit of normal）
a: 心エコー又はマルチゲート収集法のいずれかに限る
b: 適切に切除された非黒色腫皮膚癌、完治した上皮内癌、完治したその他固形癌を除く

1.1.3　有効性評価項目

1.1.3.1　各試験で設定した有効性評価項目

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の評価項目のうち、本申請の有効性評価に用いた項目の一覧を表 2.7.3.1-3 に示す。

腫瘍評価は、U206 試験及び U204 試験では Cycle 1 Day 1 の初回投与から 6 週ごとに、J101 試験では Cycle 1 Day 1 の初回投与から 24 週間は 6 週ごと、それ以降は 12 週ごとに、いずれの試験でも CT 又は MRI の結果をもとに、RECIST version 1.1 に準じて実施した。

表 2.7.3.1-3　U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の有効性評価項目

試験略名	評価項目
U206	主要評価項目: blinded ICR 評価に基づく確定奏効率 副次評価項目: 奏効期間及び病勢コントロール率（いずれも blinded ICR／治験責任医師評価に基づく）、並びに治験責任医師評価に基づく確定奏効率 探索的評価項目: 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 blinded ICR／治験責任医師評価に基づく）
U204	主要評価項目: ICR 評価に基づく確定奏効率 副次評価項目: 奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS（いずれも ICR／治験責任医師評価に基づく）、治験責任医師評価に基づく確定奏効率、並びに OS 探索的評価項目: 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／治験責任医師評価に基づく）
J101	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／治験責任医師評価に基づく）、並びに OS

いずれの試験でも、腫瘍縮小効果について ICR（blinded ICR を含む）及び治験責任医師による評価を実施したが、本モジュールでは ICR 評価に基づく解析結果を中心に評価することとし、特に言及しない場合には ICR 評価に基づく成績を示す。

1.1.3.2　有効性評価項目の算出方法

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で用いた主な有効性評価項目の算出方法を表 2.7.3.1-4 に示す。

いずれの試験でも、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。

表 2.7.3.1-4　主な有効性評価項目の算出方法

評価項目	定義
奏効率 [a]	最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合
奏効期間 [a]	CR 又は PR が認められた被験者で、CR 又は PR が確認された日から PD が初めて確認された日、又は死亡（死因を問わず）に至った日のいずれか早い日までの期間
病勢コントロール率 [a]	最良総合効果が CR、PR、又は SD であった被験者の割合
PFS	登録日から RECIST に基づく PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）のいずれか早い日までの期間
OS	登録日から死亡（死因を問わず）に至った日までの期間
効果発現までの期間 [a]	CR 又は PR が認められた被験者の、無作為化日（U206 試験）又は登録日（U204 試験及び J101 試験）から CR 又は PR が初めて確認された日までの期間

腫瘍縮小効果の判定基準（CR、PR、SD、及び PD）は RECIST version 1.1 に準じる。
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。
CR: 完全奏効（complete response）、PR: 部分奏効（partial response）、SD: 病状の安定（stable disease）、PD: 病勢進行（progressive disease）
a: 算出には確定 CR/PR を用いた。

1.1.4　統計解析手法

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の主な有効性評価項目の統計解析手法を示す。

1.1.4.1　DS8201-A-U206 試験

本モジュールに示す U206 試験の成績は、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 の結果とした。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。

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 試験で、ラムシルマブ+ドセタキセル群の奏効率（95% CI）は 22.9（19.7～26.4）%であることが報告されている [1]。U206 試験の被験者数は、この上限の 26.4%をベンチマークとし、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%を超える確率に基づき設定した。

T-DXd 5.4 mg/kg 群の真の奏効率が 40%であると推定すると、100 名集積した場合にベンチマークである 26.4%を超える確率が 80%以上となる。T-DXd 6.4 mg/kg の真の奏効率が 45%であると推定すると、50 名集積した場合にベンチマークである 26.4%を超える確率が 80%以上となる。

T-DXd 5.4 mg/kg 群を 100 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群を 50 名としたとき、真の奏効率が T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で 12.3%以上高い場合に、観察される奏効率の投与群間の差が 5%以上となる確率は 80%以上となる。また、奏効率の投与群間の差の 95% CI の上限下限値は、観察された群間差の値±16%の値になると予想される。

有効性解析は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）に対して実施した。FAS は、無作為化により治験薬が割り付けら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、投与群ごとに点推定値と 95% CI を算出した。奏効期間については、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。

1.1.4.2　DS8201-A-U204 試験

本モジュールに示す U204 試験の成績は、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）の被験者のデータとした。

化学療法歴のある切除不能又は転移性 NSCLC に対する現在の標準治療であるドセタキセルでは、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。以下に、各解析対象集団の定義を示す。

- FAS: 同意が得られ、登録されたすべての被験者を含む集団
- 奏効評価対象集団: 登録された被験者のうち、少なくとも 1 回は T-DXd が投与され、ICR によりベースラインにて標的病変が特定された被験者を含む集団

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、PFS、及び OS については、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 日データカットオフの成績を用いて評価した。

1.1.4.3　DS8201-A-J101 試験

本モジュールに示す 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 患者のデータとした。

有効性の主たる解析対象集団は Enrolled Analysis Set とし、奏効率及び病勢コントロール率については、奏効評価対象集団でも解析を実施した。以下に、各解析対象集団の定義を示す。

- Enrolled Analysis Set: 同意が得られ、登録されたすべての被験者を含む集団
- 奏効評価対象集団: Enrolled Analysis Set に含まれる被験者のうち、少なくとも 1 回は T-DXd が投与され、ICR によりベースラインにて標的病変が特定された被験者を含む集団

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、効果発現までの期間、PFS、及び OS については、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 日データカットオフの成績を用いて評価した。

1.2　併合解析計画

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（U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群、U204 試験のコホート 2、及び J101 試験の Part 2d に登録された被験者のうち HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）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、これらを併合して評価することは妥当と考える。

データ併合の対象被験者は、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である、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、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG 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 の結果をもとに、Cycle 1 Day 1 の初回投与から 6 週ごと（J101 試験では、24 週目以降は 12 週ごと）に実施した。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。

併合解析での評価項目は、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。

本モジュールでは、FAS を対象とした解析結果を記載した。以下に、解析対象集団の定義を示す。

- FAS: 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（スクリーニング時に同意が得られた後、選択・除外基準をすべて満たすことが確認された被験者を登録された被験者とした）

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）。

1.3　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、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、活性型 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。活性型 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 遺伝子変異と同一に設定した（表 2.7.3.7-2）。

評価項目は HER2 遺伝子変異陽性の 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、腫瘍縮小効果は担当医評価（RECIST version 1.1 に準じることを推奨）に基づき判定された。

rw 奏効率及び rw 病勢コントロール率については、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 については、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、本モジュールでは進行・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。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。

1.4　DS8201-A-U206 試験及び DS8201-A-U204 試験を国際共同試験として実施した妥当性

U206 試験の実施国は日本、米国、カナダ、フランス、オランダ、スペイン、イタリア、オーストラリア、韓国、及び台湾、U204 試験の実施国は日本、米国、フランス、オランダ、及びスペインであった。日本人の目標被験者数は U206 試験で 30 名、U204 試験のコホート 2 で 20 名であった。「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号）に基づき、内因性及び外因性民族的要因の影響を評価した。

内因性民族的要因については、HER2 陽性乳癌患者を対象とした初回申請に用いた 5 試験の母集団薬物動態解析の結果、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際の T-DXd 及びペイロード（DXd）の曝露は、日本人集団と非日本人集団で同程度であった。また、年齢及び人種が T-DXd の安全性プロファイルに影響を与える因子として認められたものの、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。

外因性民族的要因については、NSCLC の治療体系（一次治療、二次治療）は、肺癌診療ガイドライン[3]、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[4]、及び European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドライン[5]で推奨される一次治療（白金製剤と殺細胞性化学療法などの併用療法や免疫療法）及び二次治療（ドセタキセルを含んだ化学療法や免疫療法）が日米欧で同一であった。

以上より、内因性・外因性民族的要因の人種間差が小さいことが予測されたことから、U206 試験及び U204 試験を国際共同試験として実施することは妥当と考えた。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　DS8201-A-U206 試験

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 の結果を示す。

2.1.1　対象集団

FAS のうち Pre-specified Early Cohort には 80 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）が含まれ、79 名に治験薬が投与された。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。中間解析のデータカットオフ時点（2022 年 3 月 24 日）では、両群ともに約半数の被験者（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 51.0%［26/51］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 46.4%［13/28］）が治験薬の投与を継続していた。試験期間（追跡期間を含む）の中央値（約 5.5 ヵ月）を含め、被験者の内訳は投与群間で同様であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群では、性別は女性が 36 名（69.2%）、男性が 16 名（30.8%）であり、年齢の中央値（範囲）は 57.5（30～78）歳であった。人種はほとんど（78.8%）の被験者がアジア人であった。体格指数の中央値（範囲）は 22.5（17.2～42.0）kg/m^2 であった。ベースライン時に ECOG PS が 1 の被験者は 37 名（71.2%）であり、進行性又は転移性癌に対して 3 レジメン以上の前治療を受けていた被験者は 20 名（38.5%）、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。

T-DXd 6.4 mg/kg 群では、性別は女性が 17 名（60.7%）、男性が 11 名（39.3%）であり、年齢の中央値（範囲）は 64.0（27～81）歳であった。人種はほとんど（75.0%）の被験者がアジア人であった。体格指数の中央値（範囲）は 23.4（17.4～32.0）kg/m^2 であった。ベースライン時に ECOG PS が 1 の被験者は 17 名（60.7%）であり、進行性又は転移性癌に対して 3 レジメン以上の前治療を受けていた被験者は 14 名（50.0%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 22 名（78.6%）であった。HER2 遺伝子の変異部位はすべての被験者がチロシンキナーゼ領域であった。

2.1.2　有効性の結果

T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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 53.8（39.5～67.8）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 27 名であった。T-DXd 6.4 mg/kg 群では、blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 42.9（24.5～62.8）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 11 名であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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）。この解析では 28 名中 24 名（85.7%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 19 名（67.9%）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 群では、奏効期間の中央値（95% CI）は 5.9（2.8～推定不能）ヵ月であった。この解析では 12 名中 10 名

（83.3%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 7 名（58.3%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。奏効被験者（T-DXd 5.4 mg/kg 群 28 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群 12 名）のうち 6 ヵ月以上追跡され、奏効が持続していた被験者の割合は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で 17.9%（5 名）、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 8.3%（1 名）であった。

効果発現までの期間の中央値（範囲）は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で 1.4（1.2～5.8）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 1.4（1.2～3.0）ヵ月であり、投与群間で同様であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群では、[redacted]、2022 年 6 月 22 日をデータカットオフ日として 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。

2.2　DS8201-A-U204 試験

コホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）での結果を示す。

2.2.1　対象集団

コホート 2 では、91 名が FAS に含まれ、すべての被験者に治験薬が投与された。データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 16.7（0.7～36.9）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 11 名（12.1%）、中止した被験者は 80 名（87.9%）であった。主な中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（37 名［40.7%］）及び有害事象（28 名［30.8%］）であった。

性別は女性が 60 名（65.9%）、男性が 31 名（34.1%）であり、年齢の中央値（範囲）は 60.0（29～88）歳であった。人種は、白人が 40 名（44.0%）、アジア人が 31 名（34.1%）、その他が 20 名（22.0%）であった。体格指数の中央値（範囲）は 22.5（15.3～38.8）kg/m^2 であった。ベースライン時に ECOG PS が 1 の被験者は 68 名（74.7%）であり、進行性又は転移性癌に対して 3 レジメン以上の前治療を受けていた被験者は 30 名（33.0%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 60 名（65.9%）であった。すべての被験者が活性型 HER2 遺伝子変異を有しており、変異部位はチロシンキナーゼ領域が 85 名（93.4%）、細胞外領域が 6 名（6.6%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 33 名（36.3%）、胸水貯留が 7 名（7.7%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 20 名（22.0%）であった。

2.2.2　有効性の結果

主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.9（44.2～65.4）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 49 名であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 10.6（5.8～17.7）ヵ月であった。この解析では 50 名中 21 名（42.0%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 8 名（16.0%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。奏効被験者（50 名）での 6 ヵ月以上の奏効持続割合は 52.0%（26 名）、12 ヵ月以上の奏効持続割合は 34.0%（17 名）であった。PFS の中央値（95% CI）は 8.2（6.0～11.9）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 18.6（13.8～25.8）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での推定生存率は 83%及び 69%であった。

2.3　DS8201-A-J101 試験

Part 2d に登録された被験者のうち HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（T-DXd 6.4 mg/kg 投与）での結果を示す。

2.3.1　対象集団

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者では、11 名が FAS に含まれ、すべての被験者に治験薬が投与された。データカットオフ時点（2019 年 8 月 1 日）の試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は 16.3（8.4～26.6）ヵ月であった。治験薬の投与を継続していた被験者は 1 名（9.1%）、中止した被験者は 10 名（90.9%）であった。主な中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（8 名［72.7%］）であった。

性別は女性が 8 名（72.7%）、男性が 3 名（27.3%）であり、11 名のうち 7 名（63.6%）が 65 歳未満であった。人種は白人が 7 名（63.6%）、アジア人が 4 名（36.4%）であった。被験者の多くは、ベースライン時の ECOG PS が 1 で（8 名［72.7%］）、進行性又は転移性癌に対して 3 レジメン以上の前治療を受けていた（9 名［81.8%］）。HER2 遺伝子の変異部位はチロシンキナーゼ領域が 8 名（72.7%）、細胞外領域が 1 名（9.1%）、膜貫通領域が 2 名（18.2%）であった。

2.3.2　有効性の結果

ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 72.7（39.0～94.0）%であり、最良総合効果は 8 名すべてで PR であった。

奏効期間の中央値（95% CI）は 9.9（6.9～推定不能）ヵ月、PFS の中央値（95% CI）は 11.3（8.1～推定不能）ヵ月であった。OS の中央値は、データカットオフ時点で 7 名（63.6%）が打ち切り（censored）となり、推定できなかった。

2.4　ヒストリカルデータ

主解析では、進行・再発 NSCLC に対する治療データを有する活性型 HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は合計 146 名であり、そのうち二次治療、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。

以下、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について要約する。なお、各患者の背景情報は LC-SCRUM-Japan 登録時のものであり、二次治療開始直前の情報は得られていない。

二次治療の治療データを有する 122 名の患者背景は、性別は女性が 66 名（54.1%）、男性が 56 名（45.9%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（33～81）歳であった。NSCLC の組織型は腺癌が 120 名（98.4%）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 114 名（93.4%）、細胞外領域が 7 名（5.7%）、その他の領域が 2 名（1.6%）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患者は 1 名（0.8%）であった。ECOG PS は 0 が 50 名（41.0%）、1 が 67 名（54.9%）であった。喫煙状況は、喫煙歴がない患者が 72 名（59.0%）であった。登録時には、脳転移が 27 名（22.1%）に認められた。

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 122 名中 17 名（13.9%）、ドセタキセルとラムシルマブを併用していた患者は 14 名（11.5%）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 122 名の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 8.5（4.2～15.2）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 41.9（32.8～51.4）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 3.0（2.4～4.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 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 17 名では、rw 奏効率（95% CI）が 5.9（0.1～28.7）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 35.3（14.2～61.7）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 1.8（1.4～5.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 11.3（1.9～19.2）ヵ月であった。

更新データを用いた追加解析では、進行・再発 NSCLC に対する治療データを有する活性型 HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は合計 177 名であり、そのうち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、rwOS の中央値（95% CI）が 15.6（12.6～21.2）ヵ月及び 11.3（2.3～19.2）ヵ月であった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg が投与された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の成績を示す。

3.1　対象集団

3.1.1　解析対象集団

FAS には、各試験で同意が得られ、U204 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が含まれた。内訳は U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群が 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群が 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）であった。

3.1.2　被験者の内訳及び曝露状況

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

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 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（5.3.5.1-1 DS8201-A-U206 CSR 7.2）。

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。

表 2.7.3.3-1　解析対象集団及び中止理由の内訳: 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) n (%)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=28) n (%)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=11) n (%)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=91) n (%)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N=130) n (%)
Analysis Set					
Full Analysis Set	52 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	91 (100.0)	130 (100.0)
Subjects Who Were Ongoing Study Treatment at DCO	26 (50.0)	13 (46.4)	1 (9.1)	11 (12.1)	25 (19.2)
Subjects Discontinued from Study Treatment	25 (48.1)	15 (53.6)	10 (90.9)	80 (87.9)	105 (80.8)
Primary Reason for Discontinuation from Study Treatment					
Progressive Disease	16 (30.8)	7 (25.0)	8 (72.7)	37 (40.7)	52 (40.0)
Clinical Progression	0	1 (3.6)	1 (9.1)	3 (3.3)	5 (3.8)
Adverse Event	8 (15.4)	5 (17.9)	1 (9.1)	28 (30.8)	34 (26.2)
Withdrawal by Subject	0	1 (3.6)	0	3 (3.3)	4 (3.1)
Physician Decision	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.5)
Death	1 (1.9)	1 (3.6)	0	6 (6.6)	7 (5.4)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
Duration of Follow-up (Months)					
n	52	28	11	91	130
Mean	6.2	5.9	16.1	16.1	13.9
Standard Deviation	2.65	2.74	4.51	9.03	8.82
Median	5.6	5.4	16.3	16.7	13.3
Min, Max	1.1, 11.7	0.6, 12.1	8.4, 26.6	0.7, 36.9	0.6, 36.9

DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICF = informed consent form; Max = maximum; Min = minimum; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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.
N in a column header represents the number of subjects in the Full Analysis Set for the column, which includes subjects who signed an ICF and were enrolled in the study. Percentages are calculated based on the Ns in column headers.
Duration of follow-up (months) is defined as ((last visit date – enrollment date +1)/365.25) x 12. Last visit date is the date of last clinical visit for ongoing subjects, date of death for subjects who died, or the last known contact date in survival follow-up for other subjects who discontinued study treatment.
Data cutoff dates: 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 14.1.1

3.1.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、被験者の多くはアジア人（78.8%）であり、地域別の被験者数はアジアが 40 名（76.9%）、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。性別は女性が 36 名（69.2%）、男性が 16 名（30.8%）であり、年齢は中央値（範囲）が 57.5（30～78）歳、65 歳未満が 31 名（59.6%）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、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、又は 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。

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。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。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、被験者の多くはアジア人（43.1%）又は白人（36.9%）であり、地域別の被験者数はアジアが 47 名（36.2%）、北米が 44 名（33.8%）、欧州が 39 名（30.0%）であった。性別は女性が 85 名（65.4%）、男性が 45 名（34.6%）であり、年齢は中央値（範囲）が 60.5（23～88）歳、65 歳未満が 79 名（60.8%）であった。

NSCLC の組織型はすべて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 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。

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。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。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（1/4）

	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)
Age (years)					
n	52	28	11	91	130
Mean	57.6	61.5	57.1	60.3	60.3
Standard Deviation	11.74	12.00	17.81	11.94	12.46
Median	57.5	64.0	58.0	60.0	60.5
Min, Max	30, 78	27, 81	23, 83	29, 88	23, 88
Age Group [a] (n (%))					
<65 Years	31 (59.6)	17 (60.7)	7 (63.6)	55 (60.4)	79 (60.8)
>=65 Years	21 (40.4)	11 (39.3)	4 (36.4)	36 (39.6)	51 (39.2)
<75 Years	50 (96.2)	24 (85.7)	10 (90.9)	80 (87.9)	114 (87.7)
>=75 Years	2 (3.8)	4 (14.3)	1 (9.1)	11 (12.1)	16 (12.3)
Sex (n (%))					
Male	16 (30.8)	11 (39.3)	3 (27.3)	31 (34.1)	45 (34.6)
Female	36 (69.2)	17 (60.7)	8 (72.7)	60 (65.9)	85 (65.4)
Race (n (%))					
White	6 (11.5)	1 (3.6)	7 (63.6)	40 (44.0)	48 (36.9)
Asian	41 (78.8)	21 (75.0)	4 (36.4)	31 (34.1)	56 (43.1)
Others	5 (9.6)	6 (21.4)	0	20 (22.0)	26 (20.0)
Ethnicity (n (%))					
Hispanic or Latino	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.5)
Not Hispanic or Latino	48 (92.3)	24 (85.7)	8 (72.7)	68 (74.7)	100 (76.9)
Not Applicable	0	0	0	21 (23.1)	21 (16.2)
Missing	0	0	3 (27.3)	0	3 (2.3)
Unknown	4 (7.7)	4 (14.3)	0	0	4 (3.1)
Country (n (%))					
Japan	23 (44.2)	10 (35.7)	3 (27.3)	23 (25.3)	36 (27.7)
Non-Japan	29 (55.8)	18 (64.3)	8 (72.7)	68 (74.7)	94 (72.3)
Region (n (%))					
Asia	40 (76.9)	21 (75.0)	3 (27.3)	23 (25.3)	47 (36.2)
North America	3 (5.8)	1 (3.6)	8 (72.7)	35 (38.5)	44 (33.8)
Europe	7 (13.5)	6 (21.4)	0	33 (36.3)	39 (30.0)
Rest of World	2 (3.8)	0	0	0	0
Australia	2 (3.8)	0	0	0	0
Height at Baseline (cm)					
n	51	28	11	89	128
Mean	163.0	163.2	163.0	166.0	165.2
Standard Deviation	9.81	9.62	11.12	9.25	9.52
Median	161.0	162.3	162.0	166.0	165.0
Min, Max	136.7, 186	146.9, 183	147, 186	149, 198	146.9, 198

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（2/4）

	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)
Weight at Baseline (kg)					
n	52	28	11	91	130
Mean	62.4	62.6	62.8	65.3	64.5
Standard Deviation	16.20	12.94	16.27	15.95	15.31
Median	58.9	64.8	62.0	62.2	62.3
Min, Max	40, 111.1	42.5, 84.3	39.8, 102.8	39.7, 109.5	39.7, 109.5
Body Mass Index (kg/m ^{2})					
n	51	28	11	89	128
Mean	23.0	23.4	23.5	23.4	23.4
Standard Deviation	4.62	3.95	4.41	4.61	4.42
Median	22.5	23.4	23.6	22.5	22.7
Min, Max	17.2, 42.0	17.4, 32.0	16.6, 29.7	15.3, 38.8	15.3, 38.8
ECOG Performance Status at Baseline (n (%))					
0	15 (28.8)	11 (39.3)	3 (27.3)	23 (25.3)	37 (28.5)
1	37 (71.2)	17 (60.7)	8 (72.7)	68 (74.7)	93 (71.5)
Creatinine Clearance at Baseline (mL/min)					
n	52	28	11	91	130
Mean	84.6	76.6	89.2	79.9	80.0
Standard Deviation	29.07	18.95	29.83	27.20	25.88
Median	83.7	72.4	89.0	74.7	74.8
Min, Max	32.0, 191.8	34.1, 109.5	49.6, 139.9	25.5, 147.5	25.5, 147.5
Renal Function at Baseline [b] (n (%))					
Normal Renal Function	20 (38.5)	8 (28.6)	5 (45.5)	31 (34.1)	44 (33.8)
Mild Renal Impairment	22 (42.3)	16 (57.1)	4 (36.4)	37 (40.7)	57 (43.8)
Moderate Renal Impairment	10 (19.2)	4 (14.3)	2 (18.2)	22 (24.2)	28 (21.5)
Severe Renal Impairment	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
Hepatic Function at Baseline [c] (n (%))					
Normal Hepatic Function	40 (76.9)	23 (82.1)	8 (72.7)	82 (90.1)	113 (86.9)
Mild Hepatic Impairment	12 (23.1)	5 (17.9)	3 (27.3)	9 (9.9)	17 (13.1)
Moderate Hepatic Impairment	0	0	0	0	0
Severe Hepatic Impairment	0	0	0	0	0

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（3/4）

	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)
HER2 Type of Mutation [d] (n (%))					
Kinase Domain	49 (94.2)	28 (100.0)	8 (72.7)	85 (93.4)	121 (93.1)
p.Ala775_Gly776insThrValMetAla	5 (9.6)	1 (3.6)	0	1 (1.1)	2 (1.5)
p.Ala775_Gly776insVal	1 (1.9)	0	1 (9.1)	0	1 (0.8)
p.Ala775_Gly776insValValMetAla	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.8)
p.Asp769His	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
p.Gly776Ser	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
p.Gly776_Val777delinsValCysAsp	1 (1.9)	0	0	0	0
p.Gly776delinsCysVal	1 (1.9)	0	0	0	0
p.Gly776delinsLeuCys	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.8)
p.Gly776delinsValCys	8 (15.4)	5 (17.9)	0	9 (9.9)	14 (10.8)
p.Gly778_Pro780dup	1 (1.9)	1 (3.6)	1 (9.1)	10 (11.0)	12 (9.2)
p.Gly778_Ser779insLeuProSer	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
p.Leu755Ala	1 (1.9)	2 (7.1)	0	0	2 (1.5)
p.Leu755Met	1 (1.9)	0	0	0	0
p.Leu755Pro	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.5)
p.Leu755Ser	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.8)
p.Tyr772_Ala775dup	29 (55.8)	16 (57.1)	6 (54.5)	57 (62.6)	79 (60.8)
p.Val777Leu	0	1 (3.6)	0	2 (2.2)	3 (2.3)
p.Val777_Gly778insCysGly	1 (1.9)	0	0	0	0
Extracellular Domain	3 (5.8)	0	1 (9.1)	6 (6.6)	7 (5.4)
p.Asp277Tyr	0	0	1 (9.1)	0	1 (0.8)
p.Ser310Phe	3 (5.8)	0	1 (9.1)	4 (4.4)	5 (3.8)
p.Ser310Tyr	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.5)
Transmembrane Domain	0	0	2 (18.2)	0	2 (1.5)
p.Gly660Asp	0	0	2 (18.2)	0	2 (1.5)
Other Gene Abnormality Status (n (%))					
EGFR/ALK/Ros1/BRAF	0	1 (3.6)	2 (18.2)	1 (1.1)	4 (3.1)
No EGFR/ALK/Ros1/BRAF	52 (100.0)	27 (96.4)	9 (81.8)	76 (83.5)	112 (86.2)
Missing	0	0	0	14 (15.4)	14 (10.8)
Histological Subtype (n (%))					
Adenocarcinoma	50 (96.2)	28 (100.0)	11 (100.0)	91 (100.0)	130 (100.0)
Others/Unknown	2 (3.8)	0	0	0	0
Number of Lines of Prior Systemic Therapy for Advanced/Metastatic Disease (n (%))					
<=2	32 (61.5)	14 (50.0)	2 (18.2)	61 (67.0)	77 (59.2)
>2	20 (38.5)	14 (50.0)	9 (81.8)	30 (33.0)	53 (40.8)
<2	19 (36.5)	4 (14.3)	1 (9.1)	43 (47.3)	48 (36.9)
>=2	33 (63.5)	24 (85.7)	10 (90.9)	48 (52.7)	82 (63.1)

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（4/4）

	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)
Prior Treatment with Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor (n (%))					
Yes	37 (71.2)	22 (78.6)	8 (72.7)	60 (65.9)	90 (69.2)
No	15 (28.8)	6 (21.4)	3 (27.3)	31 (34.1)	40 (30.8)
Prior Treatment with Platinum Therapy (n (%))					
Yes	52 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	86 (94.5)	125 (96.2)
No	0	0	0	5 (5.5)	5 (3.8)
Prior Treatment with Platinum Therapy and an Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor in Combination (n (%))					
Yes	23 (44.2)	14 (50.0)	0	30 (33.0)	44 (33.8)
No	29 (55.8)	14 (50.0)	11 (100.0)	61 (67.0)	86 (66.2)
Prior Treatment with Platinum Therapy and an Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor but not in Combination (n (%))					
Yes	14 (26.9)	8 (28.6)	8 (72.7)	27 (29.7)	43 (33.1)
No	38 (73.1)	20 (71.4)	3 (27.3)	64 (70.3)	87 (66.9)
CNS Metastasis at Baseline (n (%))					
Yes	17 (32.7)	12 (42.9)	2 (18.2)	33 (36.3)	47 (36.2)
No	35 (67.3)	16 (57.1)	9 (81.8)	58 (63.7)	83 (63.8)
Brain Metastasis at Baseline (n (%))					
Yes	17 (32.7)	12 (42.9)	2 (18.2)	33 (36.3)	47 (36.2)
No	35 (67.3)	16 (57.1)	9 (81.8)	58 (63.7)	83 (63.8)
Prior Pneumonectomy (n (%))					
Yes	11 (21.2)	9 (32.1)	0	20 (22.0)	29 (22.3)
No	41 (78.8)	19 (67.9)	11 (100.0)	71 (78.0)	101 (77.7)
Pleural Effusion at Baseline (n (%))					
Yes	2 (3.8)	2 (7.1)	3 (27.3)	7 (7.7)	12 (9.2)
No	50 (96.2)	26 (92.9)	8 (72.7)	84 (92.3)	118 (90.8)
Smoking Status (n (%))					
Never	26 (50.0)	12 (42.9)	0	52 (57.1)	64 (49.2)
Previous	26 (50.0)	16 (57.1)	0	37 (40.7)	53 (40.8)
Current	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.5)
Missing/Unknown/Not Reported	0	0	11 (100.0)	0	11 (8.5)

ALK = anaplastic lymphoma kinase; Body Mass Index = weight (kg) / height $(m)^2$; CNS = central nervous system; DCO = data cutoff date; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; 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.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value before the first dose of study drug.
a: Age is as of the date of informed consent.
b: Renal function status is determined by the baseline Creatinine clearance (calculated using the Cockcroft-Gault equation): 1) Normal renal function: serum creatinine clearance >=90 mL/min; 2) Mild renal impairment: serum creatinine clearance >=60, <90 mL/min; 3) Moderate renal impairment: serum creatinine clearance >=30, <60 mL/min; 4) Severe renal impairment: serum creatinine clearance >=15, <30 mL/min.
c: Hepatic function at baseline includes 1) Normal hepatic function: Total bilirubin <=upper limit of normal (ULN) and (aspartate aminotransferase [AST] <=ULN) except for subjects with Gilbert syndrome; 2) Mild impairment: Total bilirubin >ULN, <=1.5 x ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome;

Total bilirubin >ULN, <=3.0 x ULN and (AST >ULN) for subjects with Gilbert syndrome; or Total bilirubin <=ULN and (AST >ULN) regardless of Gilbert Syndrome; 3) Moderate impairment: Total bilirubin >1.5 x ULN, <=3.0 x ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; 4) Severe impairment: Total bilirubin >3.0 x ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
d: A subject may be counted for multiple categories.
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 14.1.2.1

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　有効性解析

3.2.1.1　奏効率

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-3 に示す。

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）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 27 名、SD が 19 名、PD が 2 名、評価不能が 3 名であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での ICR 評価（blinded ICR 評価を含む）に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（44.9～62.6）%であり、最良総合効果は CR が 2 名、PR が 68 名、SD が 50 名、PD が 5 名、評価不能が 5 名であった。

表 2.7.3.3-3　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）

	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 (%))					
Complete Response (CR)	1 (1.9)	1 (3.6)	0	1 (1.1)	2 (1.5)
Partial Response (PR)	27 (51.9)	11 (39.3)	8 (72.7)	49 (53.8)	68 (52.3)
Stable Disease (SD)	19 (36.5)	14 (50.0)	2 (18.2)	34 (37.4)	50 (38.5)
Progressive Disease (PD)	2 (3.8)	1 (3.6)	1 (9.1)	3 (3.3)	5 (3.8)
Non-Evaluable (NE)	3 (5.8)	1 (3.6)	0	4 (4.4)	5 (3.8)
Confirmed Objective Response Rate (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)
Disease Control Rate (DCR) where confirmation of CR/PR is required					
n (%)	47 (90.4)	26 (92.9)	10 (90.9)	84 (92.3)	120 (92.3)
95% CI [a]	(79.0, 96.8)	(76.5, 99.1)	(58.7, 99.8)	(84.8, 96.9)	(86.3, 96.2)
ORR (Confirmation not required)					
n (%)	31 (59.6)	15 (53.6)	8 (72.7)	56 (61.5)	79 (60.8)
95% CI [a]	(45.1, 73.0)	(33.9, 72.5)	(39.0, 94.0)	(50.8, 71.6)	(51.8, 69.2)
DCR where confirmation of CR/PR is not required					
n (%)	47 (90.4)	26 (92.9)	10 (90.9)	84 (92.3)	120 (92.3)
95% CI [a]	(79.0, 96.8)	(76.5, 99.1)	(58.7, 99.8)	(84.8, 96.9)	(86.3, 96.2)

CI = confidence interval; DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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 Full Analysis Set.
a: The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) method for binomial distribution.
Overall Response is determined by independent central review based on RECIST v1.1. 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

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での治験責任医師評価に基づく奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-4 に、ICR 評価（blinded ICR 評価を含む）と治験責任医師評価の間の最良総合効果の一致率を表 2.7.3.3-5 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での治験責任医師評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 42.3（28.7～56.8）%であり、最良総合効果は CR が 1 名、PR が 21 名、SD が 24 名、PD が 3 名、評価不能が 3 名であった。

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）%であり、最良総合効果は CR が 3 名で、PR が 72 名、SD が 45 名、PD が 4 名、評価不能が 6 名であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率は、ICR 評価（blinded ICR 評価を含む）に基づく確定奏効率と同程度であり、ICR 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 2.7.3.3-4　治験責任医師評価に基づく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）

	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 (%))					
Complete Response (CR)	1 (1.9)	0	0	3 (3.3)	3 (2.3)
Partial Response (PR)	21 (40.4)	11 (39.3)	8 (72.7)	53 (58.2)	72 (55.4)
Stable Disease (SD)	24 (46.2)	13 (46.4)	2 (18.2)	30 (33.0)	45 (34.6)
Progressive Disease (PD)	3 (5.8)	2 (7.1)	1 (9.1)	1 (1.1)	4 (3.1)
Non-Evaluable (NE)	3 (5.8)	2 (7.1)	0	4 (4.4)	6 (4.6)
Confirmed Objective Response Rate (ORR)					
n (%)	22 (42.3)	11 (39.3)	8 (72.7)	56 (61.5)	75 (57.7)
95% CI [a]	(28.7, 56.8)	(21.5, 59.4)	(39.0, 94.0)	(50.8, 71.6)	(48.7, 66.3)
Disease Control Rate (DCR) where confirmation of CR/PR is required					
n (%)	46 (88.5)	24 (85.7)	10 (90.9)	86 (94.5)	120 (92.3)
95% CI [a]	(76.6, 95.6)	(67.3, 96.0)	(58.7, 99.8)	(87.6, 98.2)	(86.3, 96.2)
Best Overall Response (Confirmation not required) (n (%))					
Complete Response (CR)	1 (1.9)	0	0	3 (3.3)	3 (2.3)
Partial Response (PR)	24 (46.2)	13 (46.4)	9 (81.8)	59 (64.8)	81 (62.3)
Stable Disease (SD)	21 (40.4)	11 (39.3)	2 (18.2)	24 (26.4)	37 (28.5)
Progressive Disease (PD)	3 (5.8)	2 (7.1)	0	1 (1.1)	3 (2.3)
Non-Evaluable (NE)	3 (5.8)	2 (7.1)	0	4 (4.4)	6 (4.6)

CI = confidence interval; DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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 Full Analysis Set.
a: The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) method for binomial distribution.
Overall Response is determined by investigator based on RECIST v1.1. 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 14.2.1.2.1

表 2.7.3.3-5　ICR 評価と治験責任医師評価の最良総合効果の一致率: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）

	Confirmed Best Overall Response by Independent Central Review, n (%)						
Confirmed Best Overall Response by Investigator Assessment	CR	PR	SD	PD	NE	Total	Concordance Rate (%)
U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N=52)							
Complete Response (CR)	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)	
Partial Response (PR)	0	20 (95.2)	1 (4.8)	0	0	21 (100.0)	
Stable Disease (SD)	1 (4.2)	6 (25.0)	16 (66.7)	1 (4.2)	0	24 (100.0)	
Progressive Disease (PD)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100.0)	
Not Evaluable (NE)	0	0	0	0	3 (100.0)	3 (100.0)	
Total	1 (1.9)	27 (51.9)	19 (36.5)	2 (3.8)	3 (5.8)	52 (100.0)	76.9
U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=28)							
Complete Response (CR)	0	0	0	0	0	0	
Partial Response (PR)	1 (9.1)	9 (81.8)	1 (9.1)	0	0	11 (100.0)	
Stable Disease (SD)	0	1 (7.7)	12 (92.3)	0	0	13 (100.0)	
Progressive Disease (PD)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2 (100.0)	
Not Evaluable (NE)	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
Total	1 (3.6)	11 (39.3)	14 (50.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	28 (100.0)	78.6
J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=11)							
Complete Response (CR)	0	0	0	0	0	0	
Partial Response (PR)	0	7 (87.5)	1 (12.5)	0	0	8 (100.0)	
Stable Disease (SD)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100.0)	
Progressive Disease (PD)	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)	
Not Evaluable (NE)	0	0	0	0	0	0	
Total	0	8 (72.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	11 (100.0)	72.7
U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=91)							
Complete Response (CR)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	
Partial Response (PR)	1 (1.9)	41 (77.4)	11 (20.8)	0	0	53 (100.0)	
Stable Disease (SD)	0	6 (20.0)	22 (73.3)	2 (6.7)	0	30 (100.0)	
Progressive Disease (PD)	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	
Not Evaluable (NE)	0	0	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)	
Total	1 (1.1)	49 (53.8)	34 (37.4)	3 (3.3)	4 (4.4)	91 (100.0)	74.7
Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N=130)							
Complete Response (CR)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100.0)	
Partial Response (PR)	2 (2.8)	57 (79.2)	13 (18.1)	0	0	72 (100.0)	
Stable Disease (SD)	0	7 (15.6)	35 (77.8)	3 (6.7)	0	45 (100.0)	
Progressive Disease (PD)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	4 (100.0)	
Not Evaluable (NE)	0	0	0	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	
Total	2 (1.5)	68 (52.3)	50 (38.5)	5 (3.8)	5 (3.8)	130 (100.0)	75.4

DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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 row total number of subjects in the dose group.
Concordance rate (%) is derived as the number of subjects that are concordant for confirmed best overall response between independent central review and investigator assessment divided by the total number of subjects assessed for each dosing cohort.
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 14.2.7.1

3.2.1.2　奏効期間

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での奏効期間を表 2.7.3.3-6 に、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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）。この解析では 24 名（85.7%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 19 名（67.9%）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 併合群での奏効期間の中央値（95% CI）は 9.9（7.0～14.7）ヵ月であった。この解析では 34 名（48.6%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 15 名（21.4%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 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 71.4（33.0～90.3）%であった。なお、この群では 12、18、及び 24 ヵ月時点の奏効被験者の割合は推定できなかった。

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。なお、U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群では 12、18、及び 24 ヵ月時点、J101 試験では 18 及び 24 ヵ月時点の奏効被験者の割合は推定できなかった。

表 2.7.3.3-6　奏効期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（1/2）

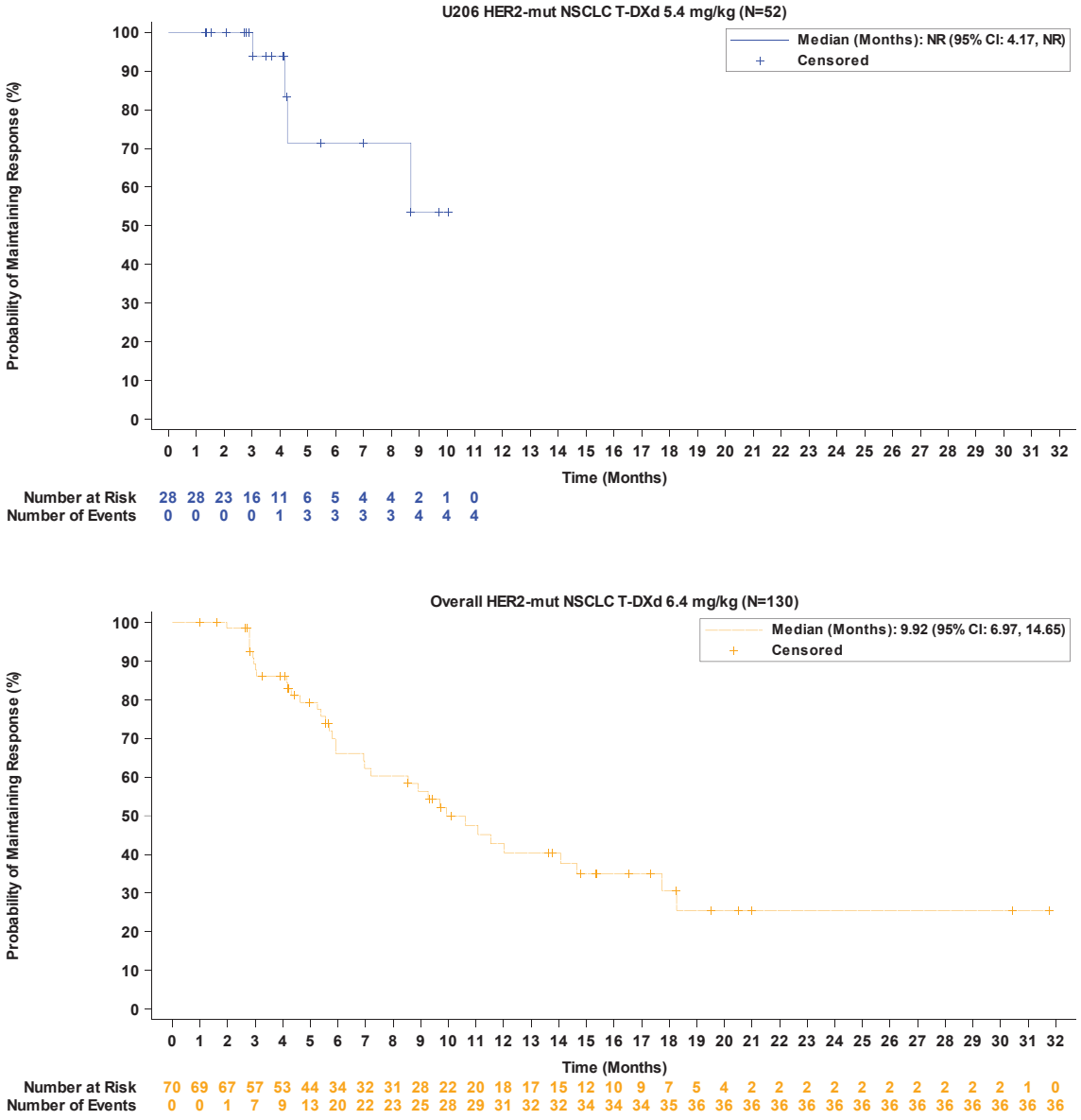
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N=52)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=28)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=11)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=91)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N=130)
Duration of Response of Confirmed CR or PR					
Subjects with CR/PR	28	12	8	50	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)

表 2.7.3.3-6　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)
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)
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; 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, subjects who had CR or PR response initially and then progressed/died were counted; subjects who maintained CR/PR response without progression (censoring) with DoR >6 or >12 months were counted; subjects who maintained CR/PR response without progression (censoring) with DoR <=6 or <=12 months were not counted.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by independent central review using RECIST v1.1.
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 2.7.3.3-1　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; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; 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 independent central review 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

3.2.1.3　無増悪生存期間

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）での PFS を表 2.7.3.3-7 に、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。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 の追跡調査は限られていたため、PFS は算出しなかった。PFS 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。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、データカットオフ時点で 66 名（64.7%）に PFS イベントが認められた。PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月であった。

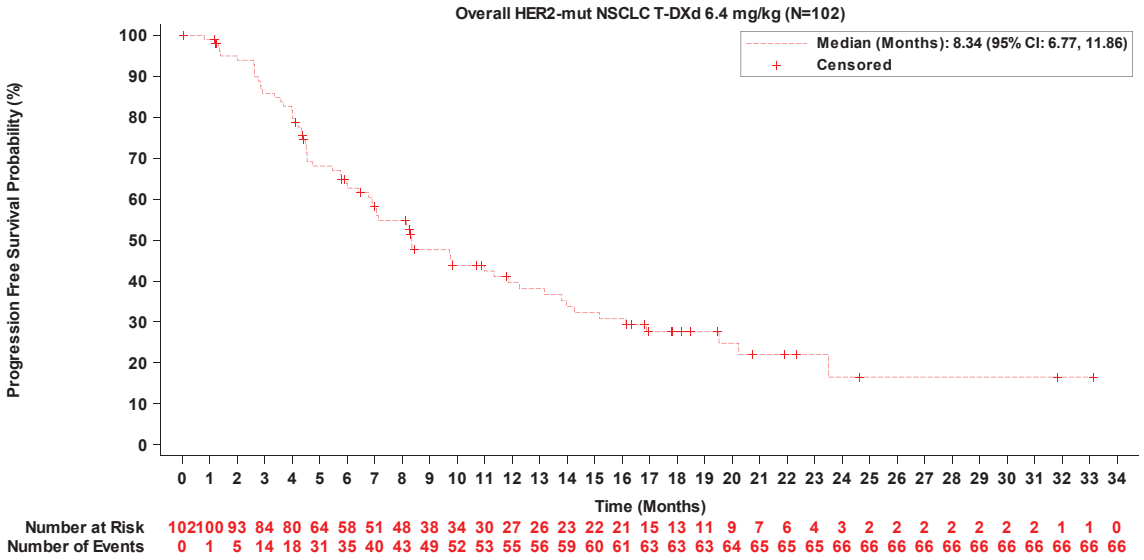
表 2.7.3.3-7　無増悪生存期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）

	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=102)
Progression Free Survival			
Subjects with Events (n (%))	6 (54.5)	60 (65.9)	66 (64.7)
Progressive Disease (PD)	6 (54.5)	45 (49.5)	51 (50.0)
Death	0	15 (16.5)	15 (14.7)
Subjects Censored (n (%))	5 (45.5)	31 (34.1)	36 (35.3)
No Baseline Tumor Assessments	0	0	0
No Post-baseline Tumor Assessments	0	1 (1.1)	1 (1.0)
New Anti-cancer Therapy	0	15 (16.5)	15 (14.7)
Missed 2 Consecutive Tumor Assessments	0	3 (3.3)	3 (2.9)
Lost-to-Follow-up [a]	0	0	0
Withdrew of Consent [a]	0	1 (1.1)	1 (1.0)
Ongoing without Progression [a]	0	8 (8.8)	8 (7.8)
Adequate Assessment No Longer Available [a]	0	3 (3.3)	3 (2.9)
No PD or Death	5 (45.5)	0	5 (4.9)
PFS Time Quartile Estimates and 95% CI (Months)			
1st Quartile	8.34	4.34	4.40
95% CI [b]	(1.31, 11.33)	(3.35, 4.73)	(3.58, 5.75)
Median	11.33	8.25	8.34
95% CI [b]	(8.15, NE)	(5.98, 11.86)	(6.77, 11.86)
3rd Quartile	14.26	20.24	19.52
95% CI [b]	(10.97, NE)	(13.80, NE)	(13.96, NE)
Estimated PFS Rate at 6 Months (%)	90.9	60.5	63.8
95% CI [b]	(50.8, 98.7)	(49.3, 69.9)	(53.3, 72.5)
Estimated PFS Rate at 12 Months (%)	40.9	39.2	39.6
95% CI [b]	(10.1, 70.5)	(28.5, 49.8)	(29.2, 49.7)
Estimated PFS Rate at 18 Months (%)	NE	28.0	27.6
95% CI [b]	(NE, NE)	(18.2, 38.7)	(18.1, 37.9)
Estimated PFS Rate at 24 Months (%)	NE	16.8	16.5
95% CI [b]	(NE, NE)	(6.7, 30.9)	(6.6, 30.4)

CI = confidence interval; eCRF = electronic case report form; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PFS = progression free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.

Pooled data includes 11 subjects from Study J101 and 91 subjects from Study U204.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
a: Censoring reason will be 'Lost to Follow-up' if date of loss to follow-up from end of treatment eCRF page or post-treatment follow-up page is within 2 consecutive tumor assessments (i.e, within 2 weeks) from last adequate (i.e, a non-missing assessment that is not marked as 'Not evaluable (NE)') tumor assessment; Censoring reason will be 'Withdrew of Consent' if date of withdrawal of consent from study as determined from end of treatment eCRF page or post-treatment follow-up page is within 2 consecutive tumor assessments from last adequate tumor assessment; Censoring reason will be 'Ongoing without Progression' if cutoff date is within 2 consecutive tumor assessments from last adequate tumor assessment; Otherwise censoring reason will be 'Adequate Assessment No Longer Available'.
b: 95% CI is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and Estimated PFS Rate at 6, 12, 18, and 24 months are based on Kaplan-Meier estimate. Progressive disease (PD) was assessed by independent central review using RECIST v1.1.
Subjects in Study U206 HER2-mutant NSCLC had only limited follow-up for PFS by the data cutoff date, PFS would not be computed for Study U206 groups and Study U206 data were excluded from the Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-3 Table 14.2.2.1.1

図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）



CI = confidence interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Progressive disease (PD) was assessed by independent central review 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 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-3 Figure 14.2.2.1.2

3.2.1.4　全生存期間

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）での OS を表 2.7.3.3-8 に、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。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 OS の追跡調査は限られていたため、OS は算出しなかった。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。

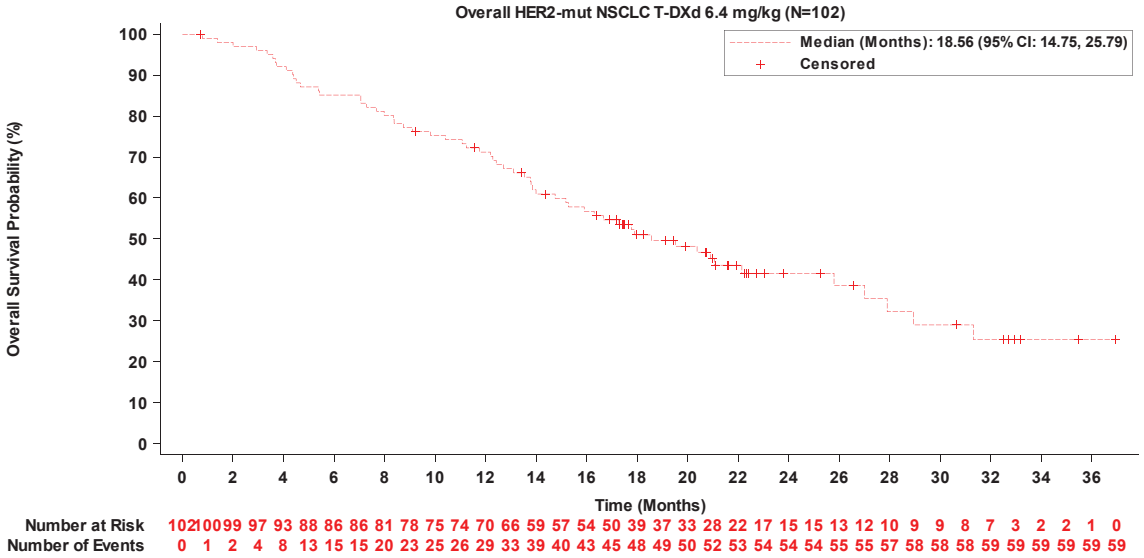
T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、データカットオフ時点で 59 名（57.8%）に OS イベントが認められた。OS の中央値（95% CI）は 18.6（14.8～25.8）ヵ月であった。

表 2.7.3.3-8　全生存期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）

	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=102)
Overall Survival			
Subjects with Events (n (%))	4 (36.4)	55 (60.4)	59 (57.8)
Subjects Censored (n (%))	7 (63.6)	36 (39.6)	43 (42.2)
OS Quartile Estimates and 95% CI (Months)			
1st Quartile	16.30	9.10	10.41
95% CI [a]	(8.38, NE)	(5.42, 12.71)	(7.06, 13.11)
Median	NE	18.56	18.56
95% CI [a]	(12.19, NE)	(13.80, 25.79)	(14.75, 25.79)
3rd Quartile	NE	31.31	NE
95% CI [a]	(17.28, NE)	(27.01, NE)	(27.01, NE)
Estimated OS Rate at 6 Months (%)	100.0	83.3	85.1
95% CI [a]	(100.0, 100.0)	(73.9, 89.6)	(76.6, 90.8)
Estimated OS Rate at 12 Months (%)	90.9	68.8	71.2
95% CI [a]	(50.8, 98.7)	(58.1, 77.3)	(61.3, 79.0)
Estimated OS Rate at 18 Months (%)	56.1	50.1	51.0
95% CI [a]	(19.5, 81.5)	(39.2, 60.0)	(40.6, 60.4)
Estimated OS Rate at 24 Months (%)	56.1	40.6	41.6
95% CI [a]	(19.5, 81.5)	(29.6, 51.3)	(30.9, 52.0)

CI = confidence interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Pooled data includes 11 subjects from Study J101 and 91 subjects from Study U204.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and Estimated OS Rate at 6, 12, 18, and 24 months are based on Kaplan-Meier Estimate.
a: 95% CI is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Note: Subjects in Study U206 HER2-mutant NSCLC had only limited follow-up for OS by the data cutoff date, OS would not be computed for Study U206 groups and Study U206 data were excluded from the Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-3 Table 14.2.4.1.1

図 2.7.3.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）



CI = confidence interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
95% CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-3 Figure 14.2.5.1

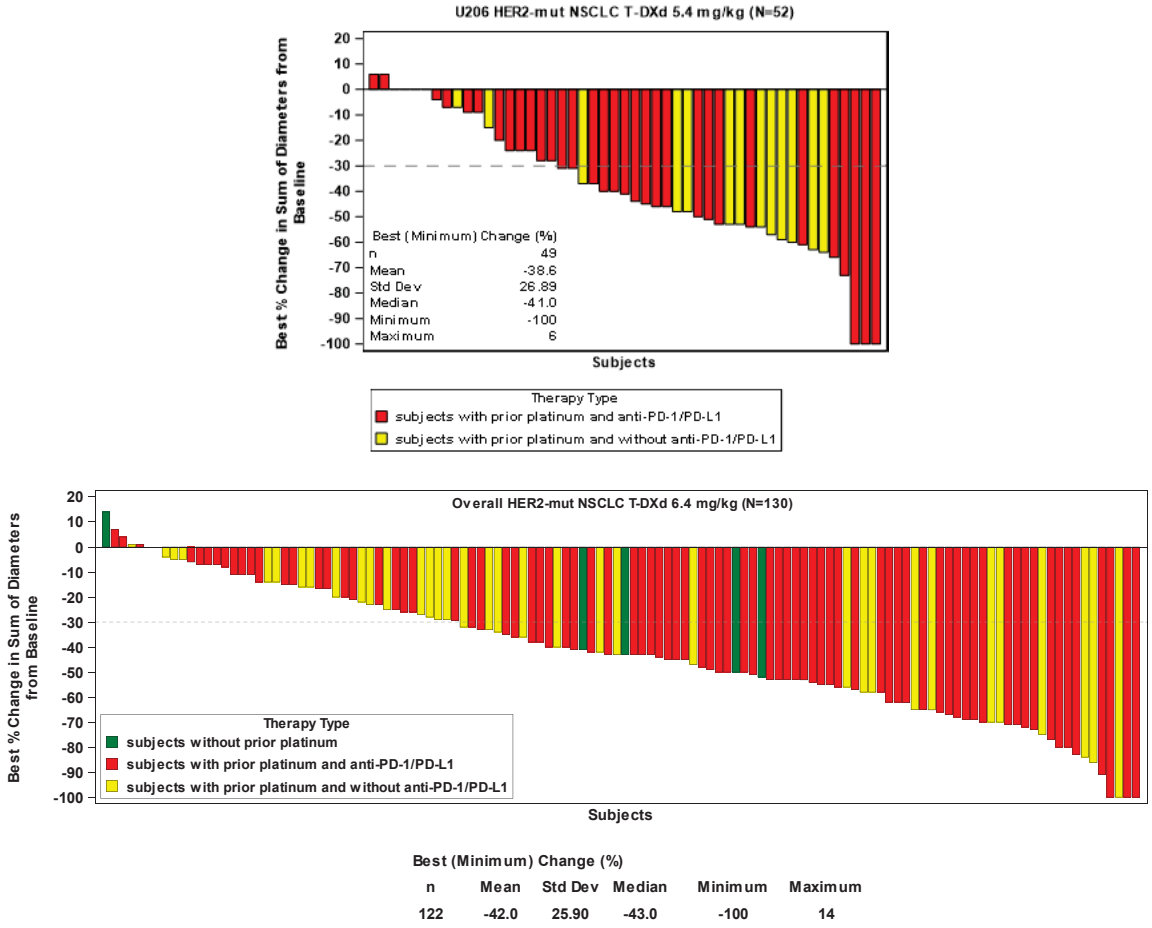
3.2.1.5　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）のうち 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 2.7.3.3-4 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 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中央値（範囲）は−41.0（−100～6）%であった。

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中央値（範囲）は−43.0（−100～14）%であった。

図 2.7.3.3-4　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）



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; 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 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 U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg.
There were 0 subjects with best % change of 0 in U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg.
There were 0 subjects with best % change of 0 in J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg.
There were 2 subjects with best % change of 0 in U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg.
There were 2 subjects with best % change of 0 in Overall HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg.
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

3.2.2　探索的な有効性解析

3.2.2.1　病勢コントロール率

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での病勢コントロール率は表 2.7.3.3-3 に示した。

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。

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。

3.2.2.2　効果発現までの期間

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）での効果発現までの期間を表 2.7.3.7-3 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での効果発現までの期間の中央値（範囲）は 1.4（1.2～5.8）ヵ月であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での効果発現までの期間の中央値（範囲）は 1.5（1.2～9.3）ヵ月であった。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　奏効率のサブグループ解析

3.3.1.1　奏効率のサブグループ解析

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）のうち 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奏効率のフォレストプロットを図 2.7.3.3-5 に示す。

各サブグループの奏効率の 95% CI は全体集団とおおよそ重なっており、各サブグループの結果は全体集団での結果と類似していた。

図 2.7.3.3-5　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）

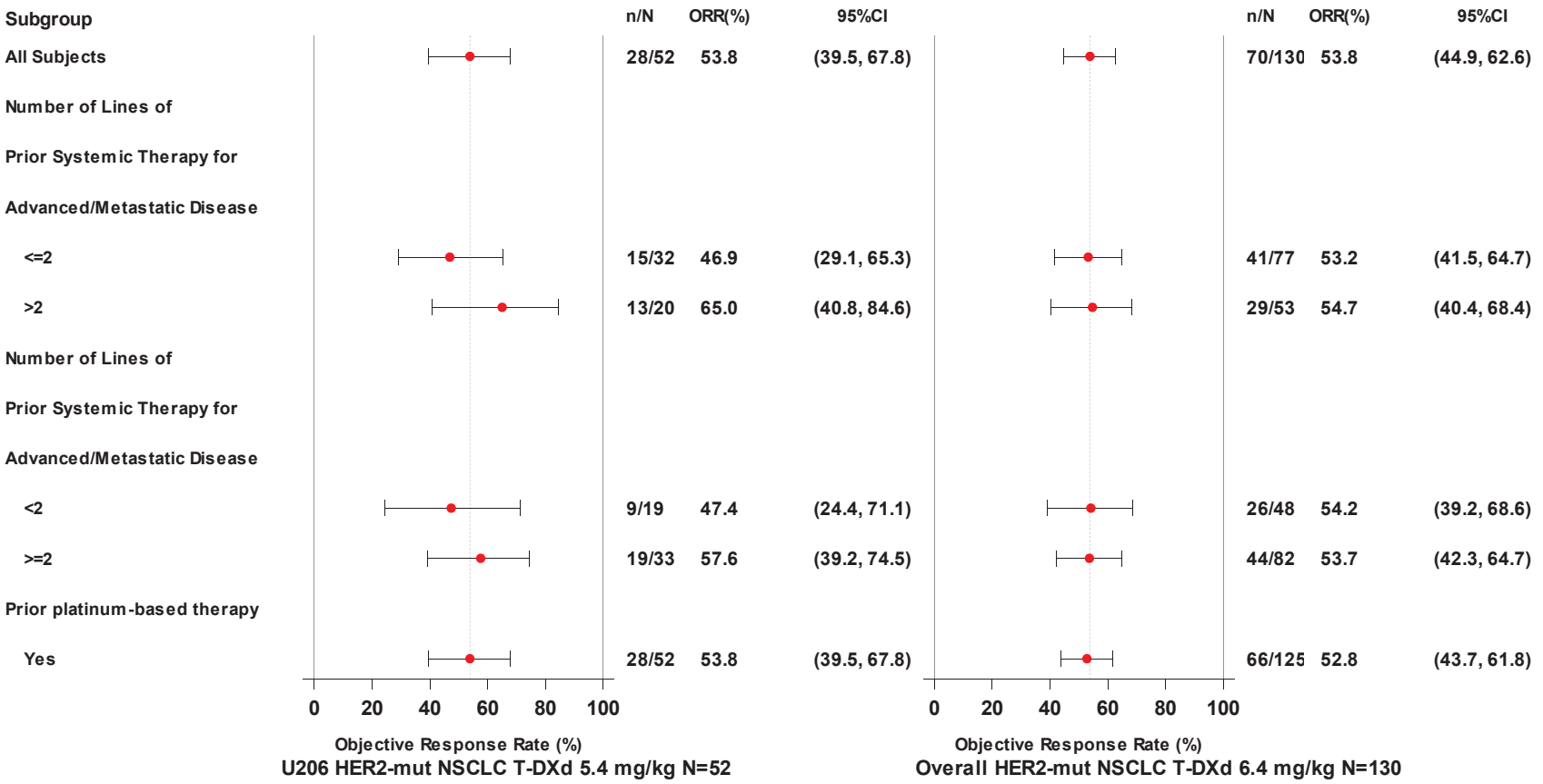


図 2.7.3.3-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（2/3）

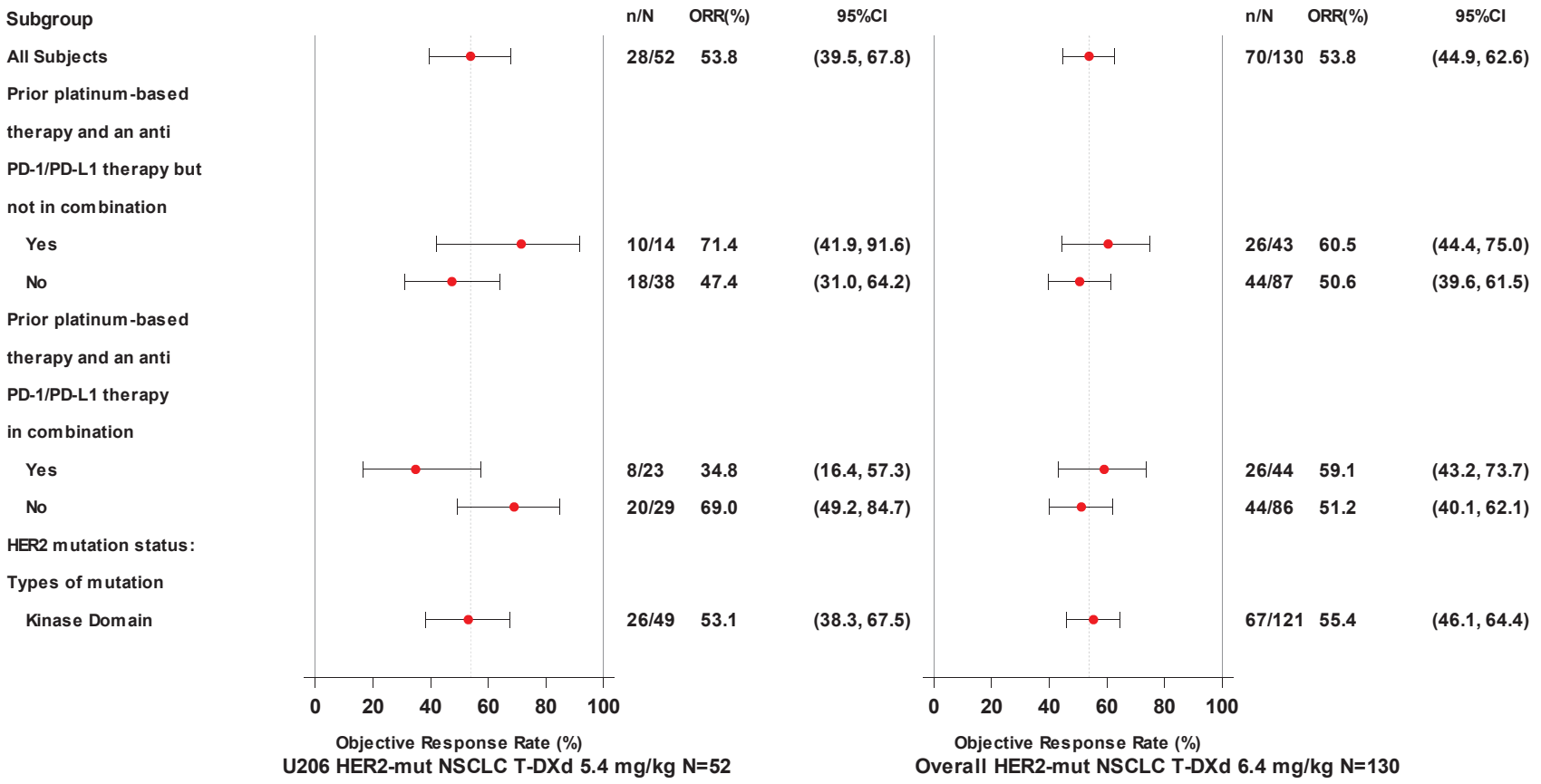
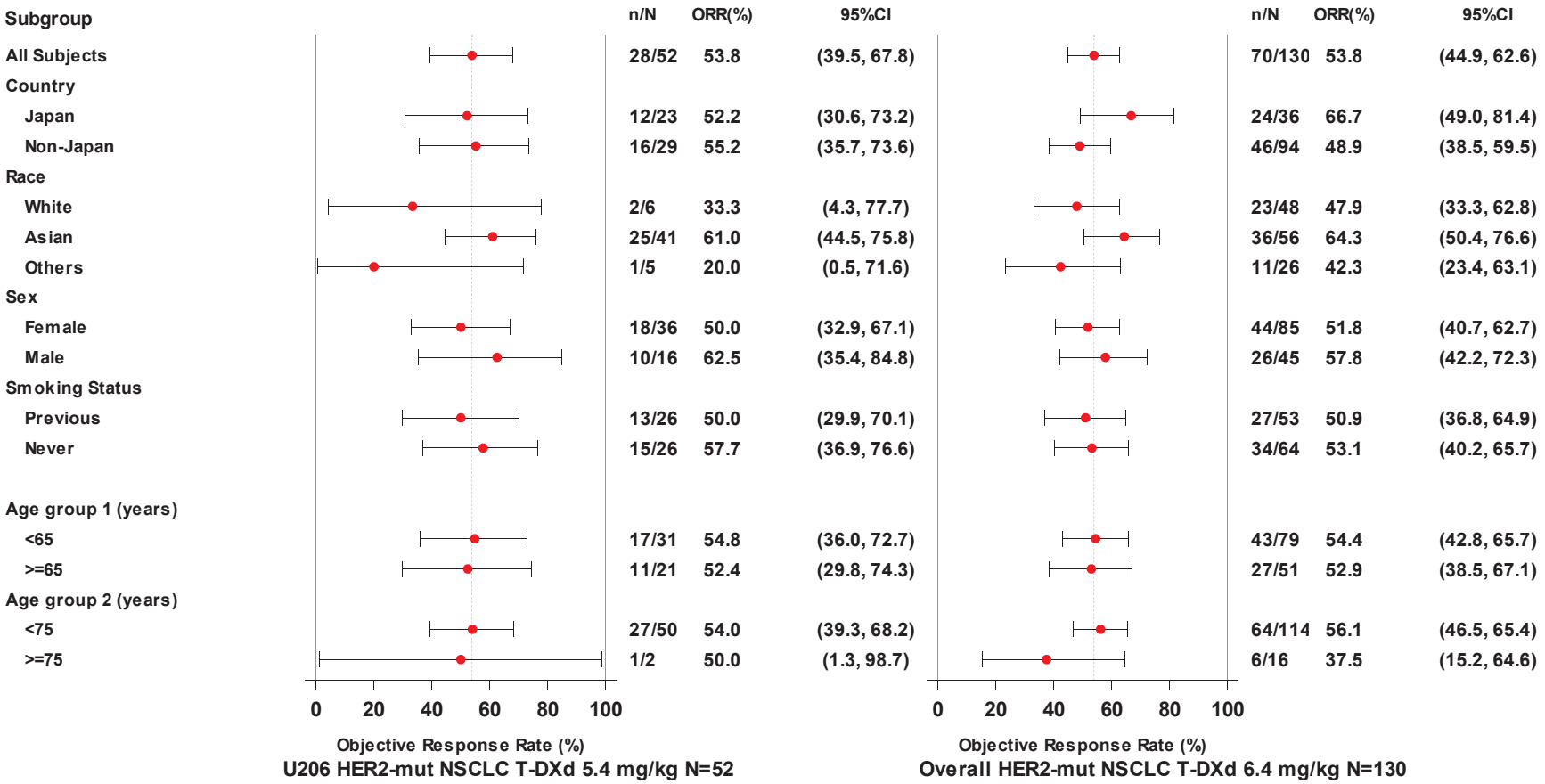


図 2.7.3.3-5　奏効率のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（3/3）



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.)
CI = confidence interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; 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

3.3.1.2　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）での、HER2 遺伝子変異の種類（exon 20 挿入変異及び点変異）及び点変異の部位別の奏効率を表 2.7.3.3-9 に示す。なお、U206 試験で対象とした HER2 遺伝子の各点変異別の臨床試験成績（奏効率）を 5.3.5.4-4 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群での HER2 遺伝子変異の種類は、exon 20 挿入変異が 47 名、点変異が 5 名であった。exon 20 挿入変異を有する被験者集団の奏効率は 51.1%であり、点変異を有する被験者集団の奏効率は 80.0%であった。さらに、点変異を有する被験者集団のうち、チロシンキナーゼ領域の点変異を有する被験者 2 名の奏効率は 100.0%、細胞外領域の点変異を有する被験者 3 名の奏効率は 66.7%であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での HER2 遺伝子変異の種類は、exon 20 挿入変異が 111 名、点変異が 19 名であった。exon 20 挿入変異を有する被験者集団の奏効率は 57.7%であり、点変異を有する被験者集団の奏効率は 31.6%であった。さらに、点変異を有する被験者集団のうち、チロシンキナーゼ領域の点変異を有する被験者 10 名の奏効率は 30.0%、細胞外領域の点変異を有する被験者 7 名の奏効率は 28.6%、膜貫通領域の点変異を有する被験者 2 名の奏効率は 50.0%であった。

以上より、点変異を有する被験者は少数であるものの、変異の種類及び点変異の部位によらず、T-DXd の有効性が示された。

表 2.7.3.3-9　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; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; nsclc = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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 independent central review 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

3.3.2　奏効期間のサブグループ解析

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）のうち 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奏効期間のフォレストプロットを図 2.7.3.7-1 に示す。

各サブグループの奏効期間の 95% CI は全体集団とおおよそ重なっており、各サブグループの結果は全体集団での結果と類似していた。

3.3.3　日本人集団での成績

3.3.3.1　対象集団

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。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の日本人集団（FAS）での解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.3.7-4 に示す。

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 5.4 mg/kg 群の 1 名は、SARS-CoV-2 感染のため治験薬の投与開始前に試験を中止した（5.3.5.1-1 DS8201-A-U206 CSR 7.2）。

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。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の日本人集団（FAS）での人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.3.7-5 に示す。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。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 遺伝子変異を有する被験者はいなかった。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。ベースライン時に中枢神経系転移が 9 名（39.1%）、胸水貯留が 2 名（8.7%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 7 名（30.4%）であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、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。

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。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いなかった。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。ベースライン時に中枢神経系転移が 15 名（41.7%）、胸水貯留が 4 名（11.1%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 9 名（25.0%）であった。

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。

3.3.3.2　有効性の結果

日本人集団での有効性の結果は、いずれも全体集団と類似していた。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の日本人集団（FAS）での奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-10 に、奏効期間を表 2.7.3.3-11 に示す。

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。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）。この解析では 10 名（83.3%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 8 名（66.7%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。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 85.7（33.4～97.9）%であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での ICR 評価（blinded ICR 評価を含む）に基づく確定奏効率（95% CI）は 66.7（49.0～81.4）%であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 11.1（5.4～18.3）ヵ月であった。この解析では 12 名（50.0%）が打ち切り（censored）となり、そのうち 5 名（20.8%）はイベント発現がなく継続中の被験者であった。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。

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 91.3（72.0～98.9）%であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での病勢コントロール率（95% CI）は 97.2（85.5～99.9）%であった。

表 2.7.3.3-10　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; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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 Full Analysis Set.
a: The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) method for binomial distribution.
Overall Response is determined by independent central review based on RECIST v1.1. 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 2.7.3.3-11　奏効期間: 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)
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)
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; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; 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, subjects who had CR or PR response initially and then progressed/died were counted; subjects who maintained CR/PR response without progression (censoring) with DoR >6 or >12 months were counted; subjects who maintained CR/PR response without progression (censoring) with DoR <=6 or <=12 months were not counted.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by independent central review using RECIST v1.1.
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）での PFS を表 2.7.3.3-12 に示す。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、データカットオフ時点で 17 名（65.4%）に PFS イベントが認められた。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　無増悪生存期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）（1/2）

	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=26)
Progression Free Survival			
Subjects with Events (n (%))	2 (66.7)	15 (65.2)	17 (65.4)
Progressive Disease (PD)	2 (66.7)	12 (52.2)	14 (53.8)
Death	0	3 (13.0)	3 (11.5)
Subjects Censored (n (%))	1 (33.3)	8 (34.8)	9 (34.6)
No Baseline Tumor Assessments	0	0	0
No Post-baseline Tumor Assessments	0	0	0
New Anti-cancer Therapy	0	4 (17.4)	4 (15.4)
Missed 2 Consecutive Tumor Assessments	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Lost-to-Follow-up [a]	0	0	0
Withdrew of Consent [a]	0	0	0
Ongoing without Progression [a]	0	2 (8.7)	2 (7.7)
Adequate Assessment No Longer Available [a]	0	1 (4.3)	1 (3.8)
No PD or Death	1 (33.3)	0	1 (3.8)
PFS Time Quartile Estimates and 95% CI (Months)			
1st Quartile	11.33	4.50	5.75
95% CI [b]	(11.33, 14.26)	(2.00, 9.76)	(2.83, 11.33)
Median	14.26	13.17	13.17
95% CI [b]	(11.33, 14.26)	(5.75, 19.52)	(6.01, 19.52)
3rd Quartile	14.26	23.49	19.52
95% CI [b]	(11.33, 14.26)	(13.17, NE)	(13.80, NE)

表 2.7.3.3-12　無増悪生存期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）（2/2）

	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=26)
Estimated PFS Rate at 6 Months (%)	100.0	69.1	72.7
95% CI [b]	(100.0, 100.0)	(45.8, 83.9)	(51.1, 86.0)
Estimated PFS Rate at 12 Months (%)	66.7	53.4	54.4
95% CI [b]	(5.4, 94.5)	(30.4, 71.9)	(32.5, 71.8)
Estimated PFS Rate at 18 Months (%)	0.0	35.6	32.6
95% CI [b]	(NE, NE)	(15.4, 56.5)	(14.0, 52.8)
Estimated PFS Rate at 24 Months (%)	0.0	17.8	16.3
95% CI [b]	(NE, NE)	(3.4, 41.4)	(3.2, 38.5)

CI = confidence interval; eCRF = electronic case report form; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PFS = progression free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Pooled data includes 3 subjects from Study J101 and 23 subjects from Study U204.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
a: Censoring reason will be 'Lost to Follow-up' if date of loss to follow-up from end of treatment eCRF page or post-treatment follow-up page is within 2 consecutive tumor assessments (i.e, within 2 weeks) from last adequate (i.e, a non-missing assessment that is not marked as 'Not evaluable (NE)') tumor assessment; Censoring reason will be 'Withdrew of Consent' if date of withdrawal of consent from study as determined from end of treatment eCRF page or post-treatment follow-up page is within 2 consecutive tumor assessments from last adequate tumor assessment; Censoring reason will be 'Ongoing without Progression' if cutoff date is within 2 consecutive tumor assessments from last adequate tumor assessment; Otherwise censoring reason will be 'Adequate Assessment No Longer Available'.
b: 95% CI is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and Estimated PFS Rate at 6, 12, 18, and 24 months are based on Kaplan-Meier estimate. Progressive disease (PD) was assessed by independent central review using RECIST v1.1.
Subjects in Study U206 HER2-mutant NSCLC had only limited follow-up for PFS by the data cutoff date, PFS would not be computed for Study U206 groups and Study U206 data were excluded from the Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-4 Table 14.2.2.1.1.2

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）での OS を表 2.7.3.3-13 に示す。

T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、データカットオフ時点で 18 名（69.2%）に OS イベントが認められた。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　全生存期間: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ）

	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=26)
Overall Survival			
Subjects with Events (n (%))	1 (33.3)	17 (73.9)	18 (69.2)
Subjects Censored (n (%))	2 (66.7)	6 (26.1)	8 (30.8)
OS Quartile Estimates and 95% CI (Months)			
1st Quartile	17.28	9.10	11.76
95% CI [a]	(17.28, NE)	(2.00, 13.77)	(4.11, 15.28)
Median	NE	15.90	17.28
95% CI [a]	(17.28, NE)	(11.76, 27.89)	(12.29, 27.89)
3rd Quartile	NE	28.94	28.94
95% CI [a]	(17.28, NE)	(17.91, NE)	(19.52, NE)
Estimated OS Rate at 6 Months (%)	100.0	82.6	84.6
95% CI [a]	(100.0, 100.0)	(60.1, 93.1)	(64.0, 93.9)
Estimated OS Rate at 12 Months (%)	100.0	69.6	73.1
95% CI [a]	(100.0, 100.0)	(46.6, 84.2)	(51.7, 86.2)
Estimated OS Rate at 18 Months (%)	66.7	43.0	45.2
95% CI [a]	(5.4, 94.5)	(22.8, 61.9)	(25.5, 63.0)
Estimated OS Rate at 24 Months (%)	NE	33.5	35.1
95% CI [a]	(NE, NE)	(15.3, 52.8)	(16.9, 54.1)

CI = confidence interval; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Pooled data includes 3 subjects from Study J101 and 23 subjects from Study U204.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Median, 1st Quartile, 3rd Quartile, and Estimated OS Rate at 6, 12, 18, and 24 months are based on Kaplan-Meier Estimate.
a: 95% CI is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Note: Subjects in Study U206 HER2-mutant NSCLC had only limited follow-up for OS by the data cutoff date, OS would not be computed for Study U206 groups and Study U206 data were excluded from the Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg.
Data Cutoff Date: 01 Aug 2019 for Study J101 and 03 Dec 2021 for Study U204
Source: 5.3.5.3-4 Table 14.2.4.1.1.2

3.4　ヒストリカルデータとの比較

LC-SCRUM-Japan において 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活性型 HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を主解析の対象とし、治療レジメン及び治療効果を後方視的に確認した。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、そのうち二次治療、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を表 2.7.3.3-14 に、一次治療、三次治療、及び四次治療の治療データを有する集団の患者背景をそれぞれ表 2.7.3.7-6、表 2.7.3.7-7、及び表 2.7.3.7-8 に示す。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。

二次治療の治療データを有する 122 名の患者背景は、性別は女性が 66 名（54.1%）、男性が 56 名（45.9%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（33～81）歳であった。NSCLC の組織型は腺癌が 120 名（98.4%）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 114 名（93.4%）、細胞外領域が 7 名（5.7%）、膜貫通領域が 0 名（0.0%）、その他の領域が 2 名（1.6%）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患者は 1 名（0.8%）であった。ECOG PS は 0 が 50 名（41.0%）、1 が 67 名（54.9%）であった。喫煙状況は、喫煙歴がない患者が 72 名（59.0%）、過去に喫煙していた患者が 43 名（35.2%）、現在喫煙中の患者が 5 名（4.1%）であった。登録時には、脳転移が 27 名（22.1%）、肝転移が 16 名（13.1%）、胸水貯留が 28 名（23.0%）に認められた。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（U206 試験の T-DXd 6.4 mg/kg 群、U204 試験のコホート 2、及び J101 試験の併合群）の被験者背景（表 2.7.3.3-2）を、二次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（LC-SCRUM-Japan のデータベースを利用）の患者背景（表 2.7.3.3-14）と比較したとき、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。本検討における各患者の背景情報は LC-SCRUM-Japan 登録時のものであるため、二次治療開始直前の患者背景の情報（年齢、PS、転移部位等）とは異なる可能性がある。しかし、本検討における 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（性別、組織型、喫煙歴、他のドライバー遺伝子変異の有無）は、既存の報告[6,7]と同様であったことから、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 患者におけるリアルワールドの治療実態を反映していると考えられた。

なお、2020 年 9 月までに LC-SCRUM-Japan データベースに登録された NSCLC 患者データを含む更新データを用いた追加解析では、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は合計 177 名であり、そのうち二次治療、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 140 名、98 名、及び 64 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、20[redacted]年[redacted]月までに登録された NSCLC 患者のデータを用いた主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.3-14　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、二次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted]年 [redacted]月までのデータ） HER2-mutated (N=122) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=140) n (%)
Year of Enrollment		
Year 2015	23 (18.9)	23 (16.4)
Year 2016	33 (27.0)	33 (23.6)
Year 2017	36 (29.5)	36 (25.7)
Year 2018	22 (18.0)	22 (15.7)
Year 2019	8 (6.6)	16 (11.4)
Year 2020	-	10 (7.1)
Sex		
Female	66 (54.1)	76 (54.3)
Male	56 (45.9)	64 (45.7)
Age (years) at Enrollment		
Median	63.0	63.0
Min, Max	33, 81	33, 81
ECOG Performance Status at Enrollment		
0 - Fully Active	50 (41.0)	59 (42.1)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	67 (54.9)	76 (54.3)
2 - Ambulatory and Capable of All Self-Care	2 (1.6)	2 (1.4)
3 - Capable of only limited self-care	0 (0.0)	0 (0.0)
4 - Completely disabled	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	3 (2.5)	3 (2.1)
Smoking history at Enrollment		
Never	72 (59.0)	81 (57.9)
Former	43 (35.2)	50 (35.7)
Regular	5 (4.1)	7 (5.0)
Unknown	2 (1.6)	2 (1.4)
Histology		
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-squamous	122 (100.0)	140 (100.0)
Adenocarcinoma	120 (98.4)	138 (98.6)
Large cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleomorphic carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	2 (1.6)	2 (1.4)
Location of Metastasis at Enrollment		
Liver	16 (13.1)	19 (13.6)
Brain	27 (22.1)	34 (24.3)
Pleural effusion	28 (23.0)	30 (21.4)
Co-mutation		
EGFR/ALK/ROS1/BRAF	1 (0.8)	1 (0.7)
EGFR mutation	1 (0.8)	1 (0.7)
ALK fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
ROS1 fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
BRAF mutation	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.3-14　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、二次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=122) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=140) n (%)
HER2-Mutation Type		
Kinase domain	114 (93.4)	132 (94.3)
Exon 20 insertion	103 (84.4)	116 (82.9)
Extracellular Domain	7 (5.7)	7 (5.0)
Transmembrane Domain	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (1.6)	2 (1.4)

HER2-mutated is defined as all patients with any HER2-mutaiton specified in protocol.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
Source: 5.3.5.4-2 Table 1.3.1.2、5.3.5.4-3 Table 1.3.1.2

二次治療の治療効果を表 2.7.3.3-15 に、一次治療、三次治療、及び四次治療の治療効果をそれぞれ表 2.7.3.7-9、表 2.7.3.7-10、及び表 2.7.3.7-11 に示す。

主解析の結果、二次治療の治療データを有する 122 名で最も使用されていた治療は、その他の薬物療法（Other）46 名であり、続いて免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitor: ICI）単剤又は併用療法（Any ICI）36 名、ドセタキセル単剤（Doc alone）17 名、及びドセタキセル+ラムシルマブ併用療法（Doc+Ram）14 名であった。三次治療及び四次治療の治療レジメンは二次治療の治療レジメンと大きく差はなかった。

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 122 名（All treatment）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（95% CI）が 41.9（32.8～51.4）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 3.0（2.4～4.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 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 17 名（Doc alone）では、rw 奏効率（95% CI）が 5.9（0.1～28.7）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 35.3（14.2～61.7）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 1.8（1.4～5.1）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 11.3（1.9～19.2）ヵ月であった。

進行・再発に対する三次治療として何らかの治療を受けた 88 名（All treatment）の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 13.1（6.7～22.2）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 39.3（28.8～50.5）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 3.6（2.4～5.0）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 15.8（10.4～20.0）ヵ月であった。

進行・再発に対する四次治療として何らかの治療を受けた 62 名（All treatment）の治療効果は、rw 奏効率（95% CI）が 7.1（2.0～17.3）%、rw 病勢コントロール率（95% CI）が 35.7（23.4～49.6）%、rw PFS の中央値（95% CI）が 2.7（1.9～5.5）ヵ月、rw OS の中央値（95% CI）が 14.2（10.6～23.8）ヵ月であった。

なお、一次治療の治療データを有する 146 名中 109 名が白金製剤ベースの化学療法（PD-1 又は PD-L1 阻害剤の併用なし）を受けていた（表 2.7.3.7-9）。日本で白金製剤ベースの化

学療法と PD-1/PD-L1 阻害剤の併用療法が承認されたのは 2018 年 12 月であり、本検討では大多数の患者がそれ以前に登録されたためと考えられた。また、二次治療以降ではドセタキセルを含む化学療法や免疫療法が使用されていた。肺癌診療ガイドラインにおける二次治療としては、ドセタキセル単剤又はドセタキセルを含んだ化学療法や免疫療法等が規定されていることから、二次治療以降の治療実態は実臨床を反映していると考えられた。

U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、奏効率（95% CI）は 53.8（39.5～67.8）%及び 53.8（44.9～62.6）%、病勢コントロール率（95% CI）は 90.4（79.0～96.8）%及び 92.3（86.3～96.2）%であった。また、T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月であった。U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での奏効率、病勢コントロール率、及び PFS の 95% CI の下限はいずれも HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する現行の二次治療の結果での 95% CI の上限を上回っていた。よって U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で確認された T-DXd の効果の臨床的意義は高いと考えられる。

また、上記の傾向は U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の日本人集団、三次治療以降の効果との比較においても同様であった。

なお、更新データを用いた追加解析での各治療ラインにおける治療レジメンの内訳及びその分布、治療効果は、主解析の結果と同様であった（表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.7-9、表 2.7.3.7-10、及び表 2.7.3.7-11）。

表 2.7.3.3-15　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、二次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）

主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=122) n (%)	Doc + Ram (N=14) n (%)	Doc alone (N=17) n (%)	Any ICI (N=36) n (%)	Other (N=46) n (%)
Best Overall Response					
Complete Response (CR)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Partial Response (PR)	9 (7.4)	2 (14.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	5 (10.9)
Stable Disease (SD)	39 (32.0)	6 (42.9)	5 (29.4)	11 (30.6)	14 (30.4)
Progressive Disease (PD)	57 (46.7)	3 (21.4)	8 (47.1)	22 (61.1)	21 (45.7)
Not Evaluable (NE)	11 (9.0)	1 (7.1)	3 (17.6)	1 (2.8)	5 (10.9)
Missing	5 (4.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	10 (8.5)	2 (16.7)	1 (5.9)	0 (0.0)	6 (13.0)
95% CI[b]	(4.2, 15.2)	(2.1, 48.4)	(0.1, 28.7)	(0.0, 10.3)	(4.9, 26.3)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	49 (41.9)	8 (66.7)	6 (35.3)	11 (32.4)	20 (43.5)
95% CI[b]	(32.8, 51.4)	(34.9, 90.1)	(14.2, 61.7)	(17.4, 50.5)	(28.9, 58.9)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	3.0	9.0	1.8	2.2	4.1
95% CI[c]	(2.4, 4.1)	(4.1, 14.9)	(1.4, 5.1)	(1.7, 2.8)	(2.6, 4.4)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	15.2	14.9	11.3	12.6	21.2
95% CI[c]	(11.8, 20.5)	(5.3, -)	(1.9, 19.2)	(7.4, 22.0)	(15.2, 43.1)

追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=140) n (%)	Doc + Ram (N=15) n (%)	Doc alone (N=19) n (%)	Any ICI (N=39) n (%)	Other (N=53) n (%)
Best Overall Response[d]					
Complete Response (CR)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Partial Response (PR)	11 (7.9)	2 (13.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (11.3)
Stable Disease (SD)	42 (30.0)	6 (40.0)	5 (26.3)	12 (30.8)	14 (26.4)
Progressive Disease (PD)	65 (46.4)	4 (26.7)	10 (52.6)	24 (61.5)	23 (43.4)
Not Evaluable (NE)	11 (7.9)	1 (6.7)	3 (15.8)	1 (2.6)	5 (9.4)
Missing	10 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (5.1)	4 (7.5)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	12 (9.2)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	7 (14.3)
95% CI[b]	(4.9, 15.6)	(1.9, 45.4)	(0.1, 26.0)	(0.0, 9.5)	(5.9, 27.2)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	54 (41.5)	8 (61.5)	6 (31.6)	12 (32.4)	21 (42.9)
95% CI[b]	(33.0, 50.5)	(31.6, 86.1)	(12.6, 56.6)	(18.0, 49.8)	(28.8, 57.8)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	3.0	9.0	1.8	2.2	4.1
95% CI[c]	(2.5, 4.1)	(2.1, 14.9)	(1.6, 5.1)	(1.9, 2.8)	(2.6, 4.4)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	15.6	14.9	11.3	12.6	21.2
95% CI[c]	(12.6, 21.2)	(5.3, -)	(2.3, 19.2)	(7.9, 27.4)	(15.2, 50.0)

Doc: docetaxel, Ram: ramucirumab, ICI: immune checkpoint inhibitor.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).

a: Percentages are based on the number of subjects with non-missing best overall response.
b: Based on Clopper-Pearson method.
c: Based on Brookmeyer and Crowley method.
d: Non-CR/non-PD was considered as SD.
Source: 5.3.5.4-2 Table 2.1.1.2、5.3.5.4-3 Table 2.1.1.2

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 の推奨用法・用量は 5.4 mg/kg の 3 週間に 1 回投与とした。U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の有効性及び安全性の成績、並びに薬物動態及び曝露-反応解析の結果に基づく推奨用法・用量の設定根拠の詳細を 2.7.2.3.5.1 に示す。

以下に要約するとおり、曝露-反応解析及び NSCLC 患者での成績から、本申請の対象患者では T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの用量でもベネフィットとリスクのプロファイルは良好であり、T-DXd 5.4 mg/kg 投与は 6.4 mg/kg 投与と比較してより良いプロファイルが示すことが明らかになった（2.7.2.3.5.1）。

進行中の U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群（52 名）では、中間解析のデータカットオフ日（2022 年 3 月 24 日）時点の blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 53.8（39.5～67.8）%であり（3.2.1）、臨床的に意義のある抗腫瘍効果が認められた。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）（3.2.1）。なお、[redacted]実施した ad hoc 解析のデータカットオフ日（2022 年 6 月 22 日）時点では、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（2.1.2）。

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験で T-DXd 6.4 mg/kg が投与された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の併合群でも、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者での T-DXd の臨床的有用性を支持する成績が得られた。T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（130 名）では、ICR 評価（blinded ICR 評価を含む）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）ヵ月であった（3.2.1）。PFS 及び OS の解析では、U204 試験及び J101 試験の被験者のみ（102 名）を T-DXd 6.4 mg/kg 併合群に含め、PFS の中央値（95% CI）は 8.3（6.8～11.9）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 18.6（14.8～25.8）ヵ月であった（3.2.1）。

曝露-反応解析からも、各試験で得られた有効性の成績と同様に、T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与の臨床的に意義のある有効性が支持された。また、奏効率（95% CI）は、T-DXd 5.4 mg/kg（53［46～60］%）と T-DXd 6.4 mg/kg（55［48～61］%）の間で臨床的に意義のある差はないと推定された（5.3.5.3-1 Figure 22）。

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の HER2 遺伝子変異陽性及び HER2 過剰発現の NSCLC 患者での安全性成績から、T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは概ね管理可能であることが示された。また、U206 試験では、T-DXd 5.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは 6.4 mg/kg 投与と比較して改善することが示された。安全性の併合データの詳細は 2.7.4 に示す。曝露-反応解析からも、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）。

母集団薬物動態解析から、これまで同様、共変量に基づく用量調整は不要と考えられた（2.7.2.3.2.2）。

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 の推奨用量として、5.4 mg/kg の 3 週間に 1 回投与は適切であると考えられた。

5.　効果の持続、耐薬性

U206 試験の観察期間は十分ではないものの、U204 試験及び J101 試験の結果から、T-DXd の投与により、臨床的に意義のある奏効率が認められ、高い奏効率が持続することが示された（3.2.1.2 参照）。

現時点では、T-DXd 投与中止後の効果の持続に関するデータはない。

6. 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 multicentre, 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. 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2019 年版 [Internet]. [cited 02 Jun 2020] Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2019/1/2/190102070100.html
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2020. (27 May 2020).
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
6. 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):4099-4105.
7. 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.

7. 付録

表 2.7.3.7-1　組み入れ基準とした活性型 HER2 遺伝子変異の一覧: U206 試験

HER2 mutations
Exon 20 insertion (any)
Tyr772_Ala775dup (Ala771_Tyr772insTyrValMetAla, Glu770_Ala771insAlaTyrValMet, Ala775_Gly776insTyrValMetAla)
Ala775_Gly776insVal
Ala775_Gly776insThrValMetAla (Tyr772_Val773insValMetAlaThr)
Gly776delinsLeuCys
Gly776delinsValCys
Gly776_Val777insLeu
Gly778_Ser779insCysValGly (Gly776_Val777insValGlyCys)
Val777_Gly778insCysGly (Gly776_Val777delinsCysValCysGly), Val777_Ser779dup (Gly776_Val777insValGlySer, Ser779_Pro780insValGlySer)
Gly778_Ser779insLeuProSer
Gly778dup (Val777_Gly778insGly)
Gly778_Pro780dup (Val777_Gly778insGlySerPro, Pro780_Tyr781insGlySerPro)
Ser310Phe
Ser310Tyr
Arg678Gln
Thr733Ile
Leu755Ala
Leu755Met
Leu755Pro
Leu755Ser
Leu755Trp
Ile767Met
Asp769Asn
Asp769His
Asp769Tyr
Gly776Cys
Gly776Ser
Gly776Val
Val777Leu
Val777Met
Val842Ile
Thr862Ile
Leu869Arg
Arg896Cys
Arg896His
Gly778_Ser779insCysProGly (Val777_Gly778insGlyCysPro)
Leu755_Glu757delinsSer
Leu755_Thr759del
Val777_Gly778insCysVal
Ile767Phe
Thr798Ile

表 2.7.3.7-2　組み入れ基準とした活性型 HER2 遺伝子変異の一覧: U204 試験及び LC-SCRUM-Japan データベース

HER2 mutations
Glu770 Ala771insAlaTyrValMet
Ala771 Tyr772insTyrValMetAla
Gly776delinsLeuCys
Gly776Ser
Gly776Cys
Gly776delinsValCys
Gly776Val
Gly776Val777insLeu
Val777Leu
Val777Met
Val777 Gly778insCysGly
Gly778 Ser779insLeuProSer
Val777 Gly778insGly
Gly776 Val777insValGlySer
Val777 Gly778insGlySerPro
Ser310Pro
Ser310Tyr
Ser310Phe
Arg678Gln
Thr733Ile
Leu755Met
Leu755Pro
Leu755Ser
Leu755Trp
Asp769Asn
Asp769His
Asp769Tyr

表 2.7.3.7-3　効果発現までの期間: 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)
Time to Initial Response (Subjects with Confirmed CR or PR) (Months)					
1st Quartile	1.3	1.3	1.3	1.4	1.3
Median	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5
3rd Quartile	2.8	2.1	1.4	2.9	2.8
Min, Max	1.2, 5.8	1.2, 3.0	1.2, 2.8	1.2, 9.3	1.2, 9.3

CR = complete response, DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by independent central review using RECIST criteria, 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

表 2.7.3.7-4　解析対象集団及び中止理由の内訳: 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) n (%)	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=10) n (%)	J101 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=3) n (%)	U204 HER2-mut NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg (N=23) n (%)	Overall HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N=36) n (%)
Analysis Set					
Full Analysis Set	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
Subjects Who Were Ongoing Study Treatment at DCO	10 (43.5)	6 (60.0)	0	3 (13.0)	9 (25.0)
Subjects Discontinued from Study Treatment	12 (52.2)	4 (40.0)	3 (100.0)	20 (87.0)	27 (75.0)
Primary Reason for Discontinuation from Study Treatment					
Progressive Disease	9 (39.1)	2 (20.0)	3 (100.0)	11 (47.8)	16 (44.4)
Clinical Progression	0	0	0	0	0
Adverse Event	3 (13.0)	2 (20.0)	0	8 (34.8)	10 (27.8)
Withdrawal by Subject	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)
Death	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Duration of Follow-up (Months)					
n	23	10	3	23	36
Mean	7.53	7.76	17.61	16.93	14.44
Standard Deviation	3.124	2.803	0.541	9.578	8.797
Median	7.69	7.95	17.31	15.90	12.70
Min, Max	1.1, 11.7	4.2, 12.1	17.3, 18.2	2.0, 33.2	2.0, 33.2

DCO = data cutoff date; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICF = informed consent form; Max = maximum; Min = minimum; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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.
N in a column header represents the number of subjects in the Full Analysis Set for the column, which includes subjects who signed an ICF and were enrolled in the study. Percentages are calculated based on the Ns in column headers.
Duration of follow-up (months) is defined as ((last visit date – enrollment date +1)/365.25) x 12. Last visit date is the date of last clinical visit for ongoing subjects, date of death for subjects who died, or the last known contact date in survival follow-up for other subjects who discontinued study treatment.
Data cutoff dates: 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 14.1.1.2

表 2.7.3.7-5　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）（1/3）

	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)
Age (years)					
n	23	10	3	23	36
Mean	54.9	56.8	61.0	52.0	54.1
Standard Deviation	10.92	10.27	8.89	10.52	10.51
Median	50.0	58.5	58.0	51.0	54.5
Min, Max	38, 78	42, 71	54, 71	29, 67	29, 71
Age Group [a] (n (%))					
<65 Years	16 (69.6)	8 (80.0)	2 (66.7)	20 (87.0)	30 (83.3)
>=65 Years	7 (30.4)	2 (20.0)	1 (33.3)	3 (13.0)	6 (16.7)
<75 Years	22 (95.7)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
>=75 Years	1 (4.3)	0	0	0	0
Sex (n (%))					
Male	7 (30.4)	3 (30.0)	1 (33.3)	9 (39.1)	13 (36.1)
Female	16 (69.6)	7 (70.0)	2 (66.7)	14 (60.9)	23 (63.9)
Race (n (%))					
Asian	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
Ethnicity (n (%))					
Not Hispanic or Latino	23 (100.0)	10 (100.0)	0	23 (100.0)	33 (91.7)
Missing	0	0	3 (100.0)	0	3 (8.3)
Country (n (%))					
Japan	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
Region (n (%))					
Asia	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
Height at Baseline (cm)					
n	23	10	3	23	36
Mean	161.4	162.6	160.7	163.0	162.7
Standard Deviation	9.85	10.11	11.59	6.77	7.95
Median	160.0	161.6	159.0	161.0	161.0
Min, Max	136.7, 185.4	146.9, 178.2	150, 173	153, 174	146.9, 178.2
Weight at Baseline (kg)					
n	23	10	3	23	36
Mean	56.2	59.1	51.5	55.5	56.2
Standard Deviation	11.47	12.72	11.75	10.10	10.88
Median	56.9	61.2	51.3	56.6	57.0
Min, Max	40, 81.6	42.5, 77.4	39.8, 63.3	39.7, 78.8	39.7, 78.8
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	23	10	3	23	36
Mean	21.4	22.1	19.7	20.8	21.1
Standard Deviation	2.62	2.65	1.80	2.93	2.81
Median	21.4	23.1	20.3	21.0	21.1
Min, Max	17.4, 26.3	17.4, 24.5	17.7, 21.2	15.6, 28.9	15.6, 28.9

表 2.7.3.7-5　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）（2/3）

	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)
ECOG Performance Status at Baseline (n (%))					
0	11 (47.8)	6 (60.0)	1 (33.3)	9 (39.1)	16 (44.4)
1	12 (52.2)	4 (40.0)	2 (66.7)	14 (60.9)	20 (55.6)
Creatinine Clearance at Baseline (mL/min)					
n	23	10	3	23	36
Mean	80.8	78.7	80.4	84.5	82.6
Standard Deviation	23.88	20.79	14.23	27.18	24.38
Median	81.2	77.2	87.1	74.8	78.2
Min, Max	42.2, 129.8	47.3, 106.1	64.1, 90.1	37.3, 144.2	37.3, 144.2
Renal Function at Baseline [b] (n (%))					
Normal Renal Function	8 (34.8)	4 (40.0)	1 (33.3)	8 (34.8)	13 (36.1)
Mild Renal Impairment	10 (43.5)	4 (40.0)	2 (66.7)	12 (52.2)	18 (50.0)
Moderate Renal Impairment	5 (21.7)	2 (20.0)	0	3 (13.0)	5 (13.9)
Severe Renal Impairment	0	0	0	0	0
Hepatic Function at Baseline [c] (n (%))					
Normal Hepatic Function	18 (78.3)	9 (90.0)	2 (66.7)	22 (95.7)	33 (91.7)
Mild Hepatic Impairment	5 (21.7)	1 (10.0)	1 (33.3)	1 (4.3)	3 (8.3)
Moderate Hepatic Impairment	0	0	0	0	0
Severe Hepatic Impairment	0	0	0	0	0
HER2 Type of Mutation [d] (n (%))					
Kinase Domain	22 (95.7)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
p.Ala775_Gly776insThrValMetAla	3 (13.0)	0	0	0	0
p.Ala775_Gly776insVal	1 (4.3)	0	1 (33.3)	0	1 (2.8)
p.Gly776delinsLeuCys	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.8)
p.Gly776delinsValCys	7 (30.4)	1 (10.0)	0	2 (8.7)	3 (8.3)
p.Gly778_Pro780dup	0	0	0	3 (13.0)	3 (8.3)
p.Leu755Ala	0	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)
p.Leu755Pro	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)
p.Tyr772_Ala775dup	10 (43.5)	6 (60.0)	2 (66.7)	17 (73.9)	25 (69.4)
p.Val777_Gly778insCysGly	1 (4.3)	0	0	0	0
Extracellular Domain	1 (4.3)	0	0	0	0
p.Ser310Phe	1 (4.3)	0	0	0	0
Other Gene Abnormality Status (n (%))					
No EGFR/ALK/Ros1/BRAF	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	10 (43.5)	23 (63.9)
Missing	0	0	0	13 (56.5)	13 (36.1)
Histological Subtype (n (%))					
Adenocarcinoma	22 (95.7)	10 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	36 (100.0)
Others/Unknown	1 (4.3)	0	0	0	0

表 2.7.3.7-5　人口統計学的特性及びベースライン特性: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS、日本人集団）（3/3）

	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 Lines of Prior Systemic Therapy for Advanced/Metastatic Disease (n (%))					
<=2	13 (56.5)	3 (30.0)	0	11 (47.8)	14 (38.9)
>2	10 (43.5)	7 (70.0)	3 (100.0)	12 (52.2)	22 (61.1)
<2	7 (30.4)	0	0	4 (17.4)	4 (11.1)
>=2	16 (69.6)	10 (100.0)	3 (100.0)	19 (82.6)	32 (88.9)
Prior Treatment with Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor (n (%))					
Yes	19 (82.6)	10 (100.0)	3 (100.0)	19 (82.6)	32 (88.9)
No	4 (17.4)	0	0	4 (17.4)	4 (11.1)
Prior Treatment with Platinum Therapy (n (%))					
Yes	23 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	22 (95.7)	35 (97.2)
No	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)
Prior Treatment with Platinum Therapy and an Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor in Combination (n (%))					
Yes	12 (52.2)	7 (70.0)	0	8 (34.8)	15 (41.7)
No	11 (47.8)	3 (30.0)	3 (100.0)	15 (65.2)	21 (58.3)
Prior Treatment with Platinum Therapy and an Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor but not in Combination (n (%))					
Yes	7 (30.4)	3 (30.0)	3 (100.0)	10 (43.5)	16 (44.4)
No	16 (69.6)	7 (70.0)	0	13 (56.5)	20 (55.6)
CNS Metastasis at Baseline (n (%))					
Yes	9 (39.1)	6 (60.0)	0	9 (39.1)	15 (41.7)
No	14 (60.9)	4 (40.0)	3 (100.0)	14 (60.9)	21 (58.3)
Brain Metastasis at Baseline (n (%))					
Yes	9 (39.1)	6 (60.0)	0	9 (39.1)	15 (41.7)
No	14 (60.9)	4 (40.0)	3 (100.0)	14 (60.9)	21 (58.3)
Prior Pneumonectomy (n (%))					
Yes	7 (30.4)	3 (30.0)	0	6 (26.1)	9 (25.0)
No	16 (69.6)	7 (70.0)	3 (100.0)	17 (73.9)	27 (75.0)
Pleural Effusion at Baseline (n (%))					
Yes	2 (8.7)	2 (20.0)	0	2 (8.7)	4 (11.1)
No	21 (91.3)	8 (80.0)	3 (100.0)	21 (91.3)	32 (88.9)
Smoking Status (n (%))					
Never	11 (47.8)	3 (30.0)	0	17 (73.9)	20 (55.6)
Previous	12 (52.2)	7 (70.0)	0	6 (26.1)	13 (36.1)
Missing/Unknown/Not Reported	0	0	3 (100.0)	0	3 (8.3)

ALK = anaplastic lymphoma kinase; Body Mass Index = weight (kg) / height $(m)^2$; CNS = central nervous system; DCO = data cutoff date; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; mut = mutant; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; 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.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value before the first dose of study drug.
a: Age is as of the date of informed consent.

b: Renal function status is determined by the baseline Creatinine clearance (calculated using the Cockcroft-Gault equation): 1) Normal renal function: serum creatinine clearance >=90 mL/min; 2) Mild renal impairment: serum creatinine clearance >=60, <90 mL/min; 3) Moderate renal impairment: serum creatinine clearance >=30, <60 mL/min; 4) Severe renal impairment: serum creatinine clearance >=15, <30 mL/min.
c: Hepatic function at baseline includes 1) Normal hepatic function: Total bilirubin <=upper limit of normal (ULN) and (aspartate aminotransferase [AST] <=ULN) except for subjects with Gilbert syndrome; 2) Mild impairment: Total bilirubin >ULN, <=1.5 x ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome;
Total bilirubin >ULN, <=3.0 x ULN and (AST >ULN) for subjects with Gilbert syndrome; or Total bilirubin <=ULN and (AST >ULN) regardless of Gilbert Syndrome; 3) Moderate impairment: Total bilirubin >1.5 x ULN, <=3.0 x ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; 4) Severe impairment: Total bilirubin >3.0 x ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
d: A subject may be counted for multiple categories.
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 14.1.2.1.2

表 2.7.3.7-6　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、一次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

	主解析 （2015 年 2 月から 20[redacted]年 [redacted]月までのデータ） HER2-mutated (N=146) n (%)	追加解析 （2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=177) n (%)
Year of Enrollment		
Year 2015	27 (18.5)	27 (15.3)
Year 2016	39 (26.7)	39 (22.0)
Year 2017	36 (24.7)	36 (20.3)
Year 2018	27 (18.5)	27 (15.3)
Year 2019	17 (11.6)	23 (13.0)
Year 2020	-	25 (14.1)
Sex		
Female	80 (54.8)	93 (52.5)
Male	66 (45.2)	84 (47.5)
Age (years) at Enrollment		
Median	62.5	63.0
Min, Max	33, 81	33, 83
ECOG Performance Status at Enrollment		
0 - Fully Active	57 (39.0)	70 (39.5)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	83 (56.8)	101 (57.1)
2 - Ambulatory and Capable of All Self-Care	3 (2.1)	3 (1.7)
3 - Capable of only limited self-care	0 (0.0)	0 (0.0)
4 - Completely disabled	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	3 (2.1)	3 (1.7)
Smoking history at Enrollment		
Never	85 (58.2)	96 (54.2)
Former	54 (37.0)	69 (39.0)
Regular	5 (3.4)	10 (5.6)
Unknown	2 (1.4)	2 (1.1)

表 2.7.3.7-6　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、一次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=146) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=177) n (%)
Histology		
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-squamous	146 (100.0)	177 (100.0)
Adenocarcinoma	143 (97.9)	174 (98.3)
Large cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleomorphic carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	3 (2.1)	3 (1.7)
Location of Metastasis at Enrollment		
Liver	23 (15.8)	26 (14.7)
Brain	33 (22.6)	40 (22.6)
Pleural effusion	33 (22.6)	40 (22.6)
Co-mutation		
EGFR/ALK/ROS1/BRAF	1 (0.7)	2 (1.1)
EGFR mutation	1 (0.7)	2 (1.1)
ALK fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
ROS1 fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
BRAF mutation	0 (0.0)	0 (0.0)
HER2-Mutation Type		
Kinase domain	137 (93.8)	166 (93.8)
Exon 20 insertion	121 (82.9)	146 (82.5)
Extracellular Domain	8 (5.5)	10 (5.6)
Transmembrane Domain	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (1.4)	2 (1.1)

HER2-mutated is defined as all patients with any HER2-mutaiton specified in protocol.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
Source: 5.3.5.4-2 Table 1.3.1.1、5.3.5.4-3 Table 1.3.1.1

表 2.7.3.7-7　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、三次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=88) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=98) n (%)
Year of Enrollment		
Year 2015	18 (20.5)	18 (18.4)
Year 2016	24 (27.3)	24 (24.5)
Year 2017	26 (29.5)	26 (26.5)
Year 2018	16 (18.2)	16 (16.3)
Year 2019	4 (4.5)	10 (10.2)
Year 2020	-	4 (4.1)
Sex		
Female	46 (52.3)	51 (52.0)
Male	42 (47.7)	47 (48.0)
Age (years) at Enrollment		
Median	63.0	63.0
Min, Max	33, 81	33, 81
ECOG Performance Status at Enrollment		
0 - Fully Active	39 (44.3)	46 (46.9)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	47 (53.4)	50 (51.0)
2 - Ambulatory and Capable of All Self-Care	1 (1.1)	1 (1.0)
3 - Capable of only limited self-care	0 (0.0)	0 (0.0)
4 - Completely disabled	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	1 (1.1)	1 (1.0)
Smoking history at Enrollment		
Never	50 (56.8)	54 (55.1)
Former	34 (38.6)	40 (40.8)
Regular	3 (3.4)	3 (3.1)
Unknown	1 (1.1)	1 (1.0)
Histology		
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-squamous	88 (100.0)	98 (100.0)
Adenocarcinoma	87 (98.9)	97 (99.0)
Large cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleomorphic carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	1 (1.1)	1 (1.0)
Location of Metastasis at Enrollment		
Liver	13 (14.8)	14 (14.3)
Brain	21 (23.9)	24 (24.5)
Pleural effusion	19 (21.6)	21 (21.4)
Co-mutation		
EGFR/ALK/ROS1/BRAF	1 (1.1)	1 (1.0)
EGFR mutation	1 (1.1)	1 (1.0)
ALK fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
ROS1 fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
BRAF mutation	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.7-7　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、三次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=88) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=98) n (%)
HER2-Mutation Type		
Kinase domain	83 (94.3)	92 (93.9)
Exon 20 insertion	74 (84.1)	81 (82.7)
Extracellular Domain	4 (4.5)	5 (5.1)
Transmembrane Domain	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (2.3)	2 (2.0)

HER2-mutated is defined as all patients with any HER2-mutaiton specified in protocol.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
Source: 5.3.5.4-2 Table 1.3.1.3、5.3.5.4-3 Table 1.3.1.3

表 2.7.3.7-8　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、四次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=62) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=64) n (%)
Year of Enrollment		
Year 2015	14 (22.6)	14 (21.9)
Year 2016	18 (29.0)	18 (28.1)
Year 2017	16 (25.8)	16 (25.0)
Year 2018	11 (17.7)	11 (17.2)
Year 2019	3 (4.8)	5 (7.8)
Year 2020	-	0 (0.0)
Sex		
Female	33 (53.2)	35 (54.7)
Male	29 (46.8)	29 (45.3)
Age (years) at Enrollment		
Median	63.0	63.0
Min, Max	38, 81	35, 81
ECOG Performance Status at Enrollment		
0 - Fully Active	26 (41.9)	28 (43.8)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	34 (54.8)	34 (53.1)
2 - Ambulatory and Capable of All Self-Care	1 (1.6)	1 (1.6)
3 - Capable of only limited self-care	0 (0.0)	0 (0.0)
4 - Completely disabled	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	1 (1.6)	1 (1.6)

表 2.7.3.7-8　患者背景: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、四次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

	主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ） HER2-mutated (N=62) n (%)	追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ） HER2-mutated (N=64) n (%)
Smoking history at Enrollment		
Never	37 (59.7)	39 (60.9)
Former	23 (37.1)	23 (35.9)
Regular	1 (1.6)	1 (1.6)
Unknown	1 (1.6)	1 (1.6)
Histology		
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-squamous	62 (100.0)	64 (100.0)
Adenocarcinoma	61 (98.4)	63 (98.4)
Large cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleomorphic carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	1 (1.6)	1 (1.6)
Location of Metastasis at Enrollment		
Liver	9 (14.5)	10 (15.6)
Brain	18 (29.0)	19 (29.7)
Pleural effusion	16 (25.8)	16 (25.0)
Co-mutation		
EGFR/ALK/ROS1/BRAF	1 (1.6)	1 (1.6)
EGFR mutation	1 (1.6)	1 (1.6)
ALK fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
ROS1 fusion	0 (0.0)	0 (0.0)
BRAF mutation	0 (0.0)	0 (0.0)
HER2-Mutation Type		
Kinase domain	60 (96.8)	62 (96.9)
Exon 20 insertion	54 (87.1)	55 (85.9)
Extracellular Domain	2 (3.2)	2 (3.1)
Transmembrane Domain	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.6)	1 (1.6)

HER2-mutated is defined as all patients with any HER2-mutaiton specified in protocol.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
Source: 5.3.5.4-2 Table 1.3.1.4、5.3.5.4-3 Table 1.3.1.4

表 2.7.3.7-9　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、一次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=146) n (%)	PT-based + ICI (N=4) n (%)	PT-based (without ICI) (N=109) n (%)	ICI (without PT-based) (N=13) n (%)	Other (N=13) n (%)
Best Overall Response					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	45 (30.8)	0 (0.0)	41 (37.6)	1 (7.7)	1 (7.7)
Stable Disease (SD)	42 (28.8)	0 (0.0)	31 (28.4)	3 (23.1)	5 (38.5)
Progressive Disease (PD)	34 (23.3)	1 (25.0)	21 (19.3)	6 (46.2)	5 (38.5)
Not Evaluable (NE)	15 (10.3)	0 (0.0)	12 (11.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Missing	10 (6.8)	3 (75.0)	4 (3.7)	2 (15.4)	1 (7.7)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	45 (33.1)	0 (0.0)	41 (39.0)	1 (9.1)	1 (8.3)
95% CI[b]	(25.3, 41.7)	(0.0, 97.5)	(29.7, 49.1)	(0.2, 41.3)	(0.2, 38.5)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	87 (64.0)	0 (0.0)	72 (68.6)	4 (36.4)	6 (50.0)
95% CI[b]	(55.3, 72.0)	(0.0, 97.5)	(58.8, 77.3)	(10.9, 69.2)	(21.1, 78.9)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	6.3	6.3	6.5	3.7	7.8
95% CI[c]	(5.6, 7.4)	(-, -)	(5.6, 7.7)	(1.2, -)	(2.5, 12.2)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	21.6	-	21.6	21.5	16.3
95% CI[c]	(17.7, 26.0)	(-, -)	(17.1, 29.9)	(10.7, -)	(5.5, 27.1)

追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=177) n (%)	PT-based + ICI (N=22) n (%)	PT-based (without ICI) (N=117) n (%)	ICI (without PT-based) (N=16) n (%)	Any ICI (N=38) n (%)	Other (N=15) n (%)
Best Overall Response[d]						
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	53 (29.9)	4 (18.2)	43 (36.8)	3 (18.8)	7 (18.4)	1 (6.7)
Stable Disease (SD)	54 (30.5)	6 (27.3)	35 (29.9)	4 (25.0)	10 (26.3)	6 (40.0)
Progressive Disease (PD)	37 (20.9)	2 (9.1)	23 (19.7)	6 (37.5)	8 (21.1)	5 (33.3)
Not Evaluable (NE)	17 (9.6)	1 (4.5)	13 (11.1)	1 (6.3)	2 (5.3)	1 (6.7)
Missing	16 (9.0)	9 (40.9)	3 (2.6)	2 (12.5)	11 (28.9)	2 (13.3)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)						
n (%)	53 (32.9)	4 (30.8)	43 (37.7)	3 (21.4)	7 (25.9)	1 (7.7)
95% CI[b]	(25.7, 40.8)	(9.1, 61.4)	(28.8, 47.3)	(4.7, 50.8)	(11.1, 46.3)	(0.2, 36.0)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)						
n (%)	107 (66.5)	10 (76.9)	78 (68.4)	7 (50.0)	17 (63.0)	7 (53.8)
95% CI[b]	(58.6, 73.7)	(46.2, 95.0)	(59.1, 76.8)	(23.0, 77.0)	(42.4, 80.6)	(25.1, 80.8)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)						
Median PFS (months)	6.3	6.6	6.3	3.9	6.5	7.8
95% CI[c]	(5.6, 7.3)	(4.4, -)	(5.3, 7.4)	(1.9, 15.4)	(4.4, 15.4)	(2.5, 12.2)

表 2.7.3.7-9　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、一次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

Statistics	All treatment (N=177) n (%)	PT-based + ICI (N=22) n (%)	PT-based (without ICI) (N=117) n (%)	ICI (without PT-based) (N=16) n (%)	Any ICI (N=38) n (%)	Other (N=15) n (%)
Real World Overall Survival (rwOS)						
Median OS (months)	22.6	-	22.6	-	-	21.2
95% CI[c]	(17.9, 28.5)	(8.4, -)	(17.1, 29.9)	(15.7, -)	(15.7, -)	(6.8, 27.1)

PT: platinum, ICI: immune checkpoint inhibitor.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
a: Percentages are based on the number of subjects with non-missing best overall response.
b: Based on Clopper-Pearson method.
c: Based on Brookmeyer and Crowley method.
d: Non-CR/non-PD was considered as SD.
Source: 5.3.5.4-2 Table 2.1.1.1、5.3.5.4-3 Table 2.1.1.1

表 2.7.3.7-10　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、三次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=88) n (%)	Doc + Ram (N=13) n (%)	Doc alone (N=13) n (%)	Any ICI (N=23) n (%)	Other (N=31) n (%)
Best Overall Response					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	11 (12.5)	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (4.3)	3 (9.7)
Stable Disease (SD)	22 (25.0)	5 (38.5)	5 (38.5)	2 (8.7)	8 (25.8)
Progressive Disease (PD)	41 (46.6)	2 (15.4)	3 (23.1)	18 (78.3)	14 (45.2)
Not Evaluable (NE)	10 (11.4)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (4.3)	4 (12.9)
Missing	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (6.5)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	11 (13.1)	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (4.5)	3 (10.3)
95% CI[b]	(6.7, 22.2)	(9.1, 61.4)	(1.9, 45.4)	(0.1, 22.8)	(2.2, 27.4)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	33 (39.3)	9 (69.2)	7 (53.8)	3 (13.6)	11 (37.9)
95% CI[b]	(28.8, 50.5)	(38.6, 90.9)	(25.1, 80.8)	(2.9, 34.9)	(20.7, 57.7)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	3.6	6.0	5.8	2.0	3.6
95% CI[c]	(2.4, 5.0)	(3.1, 7.8)	(1.6, 13.8)	(1.4, 2.8)	(2.2, 5.7)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	15.8	24.6	40.4	6.3	14.9
95% CI[c]	(10.4, 20.0)	(10.4, 24.6)	(11.6, -)	(2.3, 26.6)	(9.6, 20.0)

表 2.7.3.7-10　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、三次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=98) n (%)	Doc + Ram (N=16) n (%)	Doc alone (N=14) n (%)	Any ICI (N=9) n (%)	Other (N=35) n (%)
Best Overall Response[d]					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	11 (11.2)	4 (25.0)	2 (14.3)	1 (4.2)	3 (8.6)
Stable Disease (SD)	22 (22.4)	5 (31.3)	5 (35.7)	2 (8.3)	8 (22.9)
Progressive Disease (PD)	45 (45.9)	3 (18.8)	3 (21.4)	18 (75.0)	17 (48.6)
Not Evaluable (NE)	11 (11.2)	2 (12.5)	3 (21.4)	1 (4.2)	4 (11.4)
Missing	9 (9.2)	2 (12.5)	1 (7.1)	2 (8.3)	3 (8.6)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	11 (12.4)	4 (28.6)	2 (15.4)	1 (4.5)	3 (9.4)
95% CI[b]	(6.3, 21.0)	(8.4, 58.1)	(1.9, 45.4)	(0.1, 22.8)	(2.0, 25.0)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	33 (37.1)	9 (64.3)	7 (53.8)	3 (13.6)	11 (34.4)
95% CI[b]	(27.1, 48.0)	(35.1, 87.2)	(25.1, 80.8)	(2.9, 34.9)	(18.6, 53.2)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	3.7	6.0	5.8	2.1	3.6
95% CI[c]	(2.5, 5.6)	(3.9, 7.8)	(1.6, 13.8)	(1.4, 2.8)	(2.2, 5.7)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	15.8	24.6	40.4	6.3	13.6
95% CI[c]	(10.4, 20.0)	(10.4, 24.6)	(11.6, -)	(4.0, 26.6)	(8.0, 20.0)

Doc: docetaxel, Ram: ramucirumab, ICI: immune checkpoint inhibitor.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
a: Percentages are based on the number of subjects with non-missing best overall response.
b: Based on Clopper-Pearson method.
c: Based on Brookmeyer and Crowley method.
d: Non-CR/non-PD was considered as SD.
Source: 5.3.5.4-2 Table 2.1.1.3、5.3.5.4-3 Table 2.1.1.3

表 2.7.3.7-11　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、四次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（1/2）

主解析（2015 年 2 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=62) n (%)	Doc + Ram (N=6) n (%)	Doc alone (N=3) n (%)	Any ICI (N=9) n (%)	Other (N=33) n (%)
Best Overall Response					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
Stable Disease (SD)	16 (25.8)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	7 (21.2)
Progressive Disease (PD)	26 (41.9)	3 (50.0)	2 (66.7)	4 (44.4)	16 (48.5)
Not Evaluable (NE)	10 (16.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (22.2)	7 (21.2)
Missing	6 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
95% CI[b]	(2.0, 17.3)	(0.0, 45.9)	(0.0, 70.8)	(0.0, 33.6)	(0.1, 16.7)

表 2.7.3.7-11　治療効果: LC-SCRUM-Japan データベース（FAS、四次治療の治療データを有する HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者）（2/2）

Statistics	All treatment (N=62) n (%)	Doc + Ram (N=6) n (%)	Doc alone (N=3) n (%)	Any ICI (N=9) n (%)	Other (N=33) n (%)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	20 (35.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	8 (25.8)
95% CI[b]	(23.4, 49.6)	(4.3, 77.7)	(0.8, 90.6)	(7.5, 70.1)	(11.9, 44.6)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	2.7	2.3	2.1	1.9	2.1
95% CI[c]	(1.9, 5.5)	(1.2, 5.7)	(1.2, 10.1)	(0.7, 5.8)	(1.7, 4.5)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	14.2	9.3	90.5	10.6	13.7
95% CI[c]	(10.6, 23.8)	(5.6, -)	(7.2, 90.5)	(0.7, 14.9)	(8.0, 23.8)

追加解析（2015 年 2 月から 2020 年 9 月までのデータ）

Statistics	All treatment (N=64) n (%)	Doc + Ram (N=7) n (%)	Doc alone (N=4) n (%)	Any ICI (N=9) n (%)	Other (N=33) n (%)
Best Overall Response[d]					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
Stable Disease (SD)	16 (25.0)	2 (28.6)	1 (25.0)	3 (33.3)	7 (21.2)
Progressive Disease (PD)	26 (40.6)	3 (42.9)	2 (50.0)	4 (44.4)	16 (48.5)
Not Evaluable (NE)	11 (17.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	2 (22.2)	7 (21.2)
Missing	7 (10.9)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
Real World Overall Response Rate[a] (rwORR, CR+PR)					
n (%)	4 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
95% CI[b]	(1.9, 17.0)	(0.0, 45.9)	(0.0, 60.2)	(0.0, 33.6)	(0.1, 16.7)
Real World Disease Control Rate[a] (rwDCR, CR+PR+SD)					
n (%)	20 (35.1)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (33.3)	8 (25.8)
95% CI[b]	(22.9, 48.9)	(4.3, 77.7)	(0.6, 80.6)	(7.5, 70.1)	(11.9, 44.6)
Real World Progression Free Survival (rwPFS)					
Median PFS (months)	2.7	2.3	3.1	1.9	2.1
95% CI[c]	(2.0, 5.5)	(1.2, 5.7)	(1.2, 10.1)	(0.7, 5.8)	(1.7, 4.5)
Real World Overall Survival (rwOS)					
Median OS (months)	13.7	9.3	48.9	10.6	13.7
95% CI[c]	(9.3, 23.8)	(5.6, -)	(4.2, 90.5)	(0.7, 14.9)	(8.0, 23.8)

Doc: docetaxel, Ram: ramucirumab, ICI: immune checkpoint inhibitor.
Percentages are based on the number of subjects in the column heading(s).
a: Percentages are based on the number of subjects with non-missing best overall response.
b: Based on Clopper-Pearson method.
c: Based on Brookmeyer and Crowley method.
d: Non-CR/non-PD was considered as SD.
Source: 5.3.5.4-2 Table 2.1.1.4、5.3.5.4-3 Table 2.1.1.4

図 2.7.3.7-1　奏効期間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）

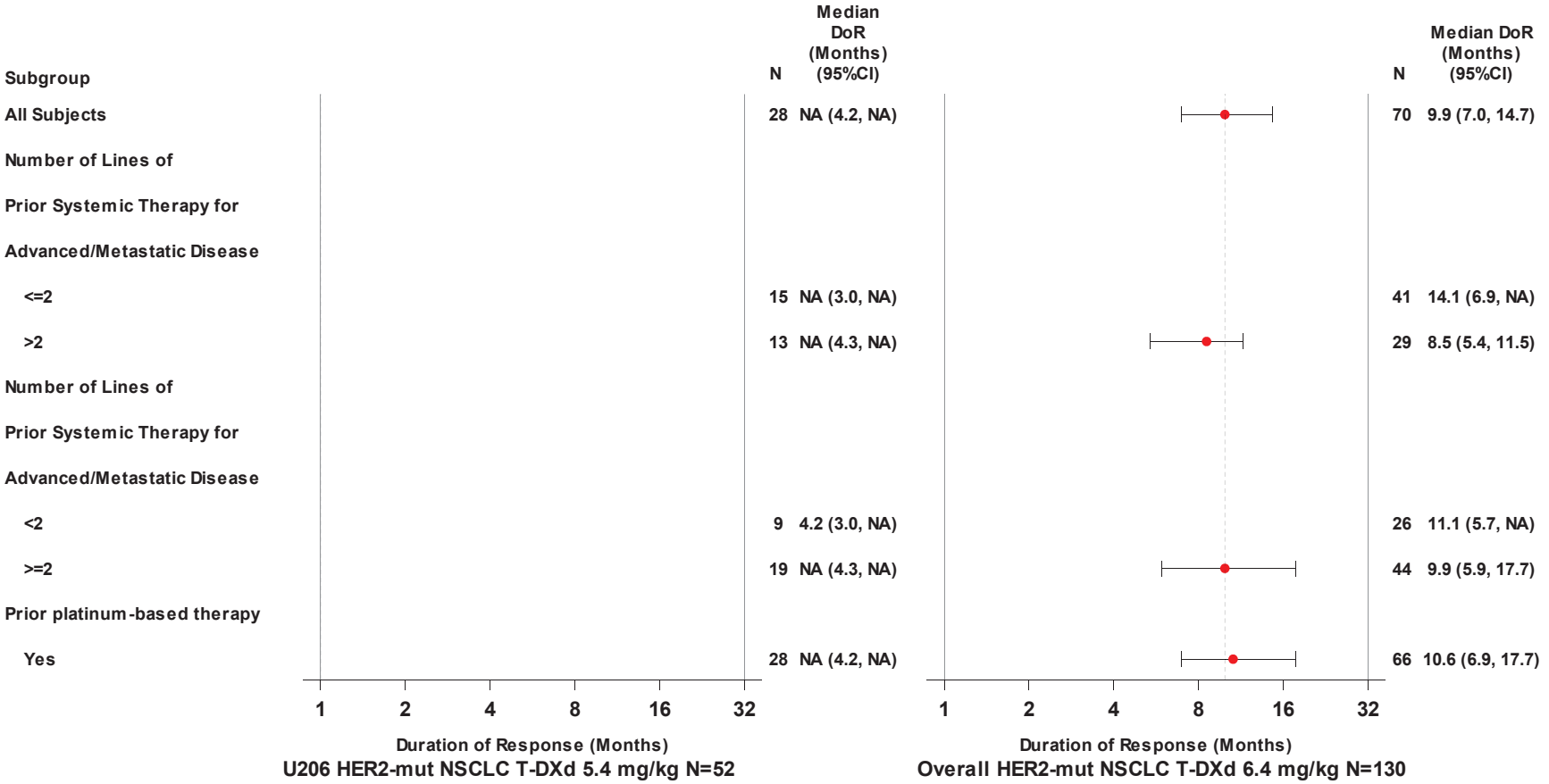


図 2.7.3.7-1　奏効期間のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（2/3）

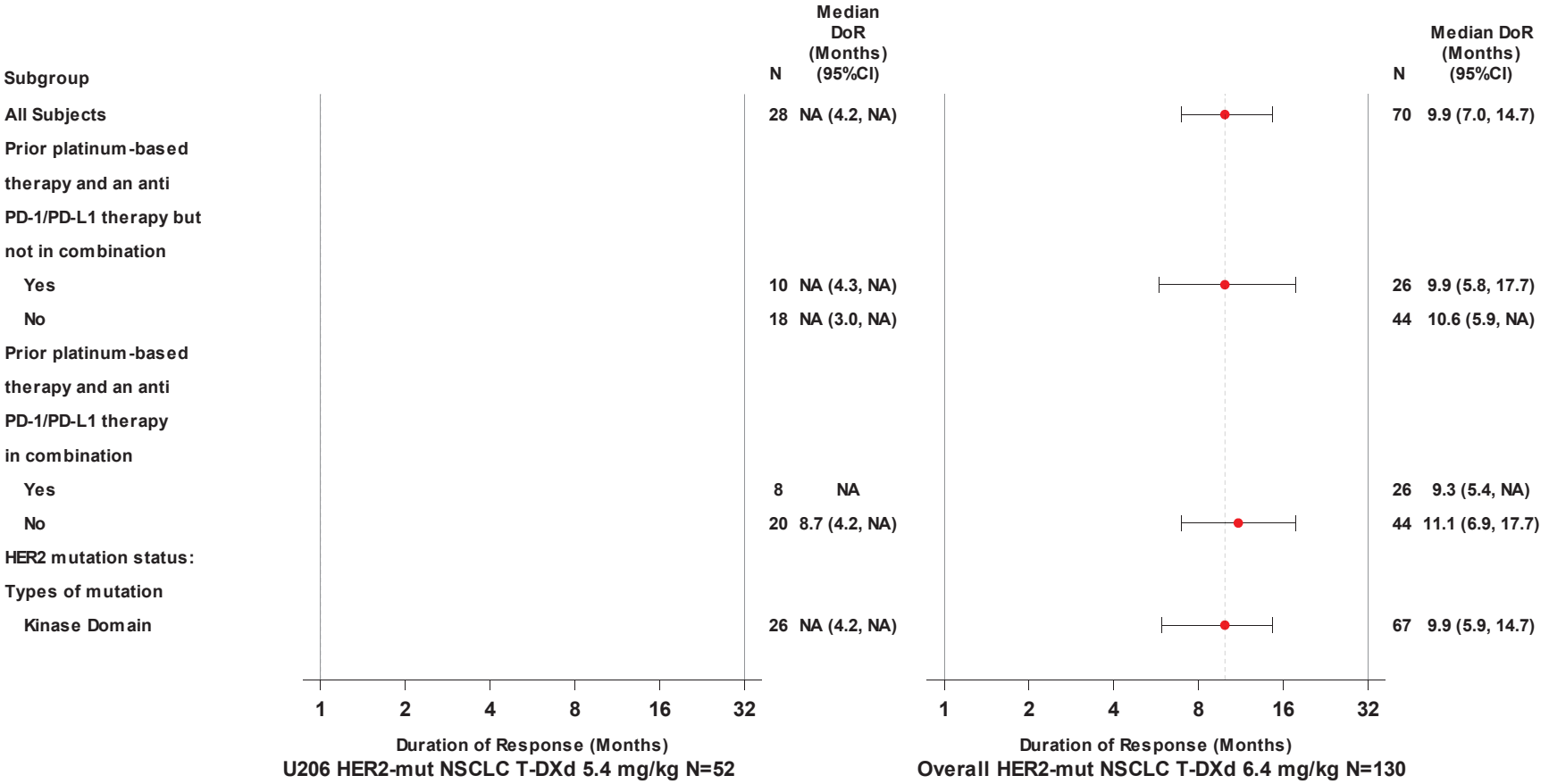
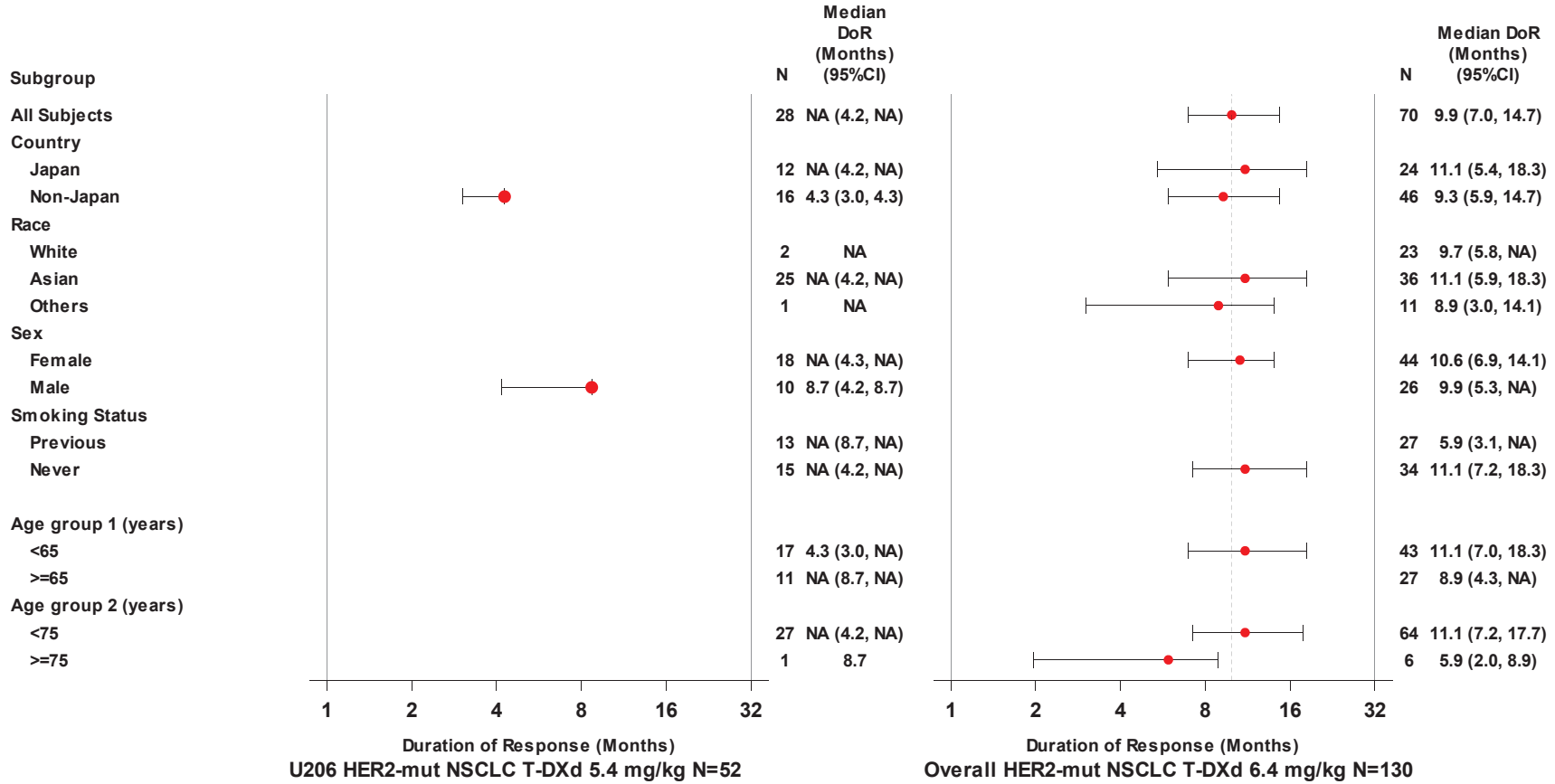


図 2.7.3.7-1　奏効期間のフォレストプロット: HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS）（3/3）



CI = confidence interval; CR = complete response; DoR = duration of response; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; mut = mutant; NA = not available; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Duration of Response (DoR) is based on confirmed CR/PR by Independent Central Review.
Best overall response (CR/PR) with confirmation was assessed by independent central review using RECIST, Version 1.1.
Median is based on Kaplan-Meier Estimate and 95% CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method. 95% CI for median is displayed in plot.
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 14.2.7.1

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 14
1.1.3 判定基準 14
1.1.4 注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価 15
1.1.5 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 16
1.1.6 間質性肺疾患独立判定委員会 17
1.1.7 統計解析 17
1.1.7.1 安全性解析対象集団の定義 17
1.1.7.2 データの取り扱い 17
1.1.8 併合解析 18
1.2 全般的な曝露状況 20
1.2.1 安全性解析対象集団 20
1.2.2 被験者の内訳 20
1.2.3 曝露状況 23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
1.3.1 人口統計学的特性 26
1.3.2 疾患特性及び前治療歴 30
2. 有害事象 36
2.1 有害事象の解析 36
2.1.1 有害事象の要約 36
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 44
2.1.2.1 有害事象 44
2.1.2.2 副作用 52
2.1.2.3 CTCAE Grade 別の有害事象（Grade 3 以上の有害事象） 59
2.1.2.4 投与期間別の有害事象 64
2.1.3 死亡 66
2.1.4 その他の重篤な有害事象 79
2.1.5 その他の重要な有害事象 87
2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 87
2.1.5.2 治験薬の減量に至った有害事象 91
2.1.5.3 治験薬の投与中断に至った有害事象 95
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 99
2.1.6.1 注目すべき有害事象 99

2.1.6.2 その他の検討を要する有害事象 124
2.1.6.3 Infusion Related Reaction（IRR） 148
2.1.7 T-DXd の特定された副作用の要約 148
2.2 個別有害事象の文章による説明 149
3. 臨床検査値の評価 149
3.1 血液学的検査 149
3.2 血液生化学検査 149
3.2.1 腎機能 149
3.2.2 血清カリウム値 150
3.2.3 肝機能 151
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 156
4.1 バイタルサイン 156
4.2 心電図 156
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 159
5.1 内因性要因 159
5.1.1 年齢 159
5.1.2 性別 159
5.1.3 ECOG Performance Status 160
5.1.4 腎機能 161
5.1.5 肝機能 161
5.1.6 胸水貯留の既往歴 163
5.2 外因性要因 163
5.2.1 地域 163
5.2.2 喫煙状況 164
5.2.3 白金製剤による化学療法治療歴 165
5.2.4 PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴 165
5.2.5 肺切除術歴 166
5.3 薬物相互作用 166
5.4 妊娠及び授乳時の使用 166
5.5 過量投与 167
5.6 薬物乱用 167
5.7 離脱症状及び反跳現象 167
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 167
6. 市販後データ 167

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AE	adverse event	有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
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
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CNS	central nervous system	－
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
ECG	electrocardiogram	心電図
ECHO	echocardiography	心エコー
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬剤性肝毒性評価
EGFR	epidermal growth factor receptor	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
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
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
max	maximum	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
min	minimum	－
ms	millisecond	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート収集法
NA	not applicable	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD-1	programmed cell death protein 1	－
PD-L1	programmed cell death ligand 1	－
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QW	once weekly	1 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	－
RoW	Rest of the world	－
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO_2	peripheral oxygen saturation	末梢血酸素飽和度

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
TEAE	treatment-emergent adverse event	－
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－：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.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に、各試験の要約を表 2.7.4.1-2 に示す。

化学療法歴のあるヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者に対してトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、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（DS8201-A-U206、以下 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（DS8201-A-U204、以下 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（DS8201-A-J101、以下 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。

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した多施設共同 2 群無作為化試験であり、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とし、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。

U204 試験は、日本、米国、及び欧州で実施した、2 つのコホートから成る多施設共同非盲検試験である。コホート 1 では HER2 過剰発現の NSCLC 患者を対象とし、T-DXd 6.4 mg/kg（コホート 1）又は 5.4 mg/kg（コホート 1a）を 3 週に 1 回点滴静注した。コホート 2 では HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とし、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。

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）から成る多施設共同非盲検非無作為化試験であり、Part 1 では T-DXd 0.8～8.0 mg/kg を、Part 2 では T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。Part 2d に NSCLC 患者 18 名（そのうち 11 名は HER2 遺伝子変異陽性）が登録された。

安全性評価に用いたその他の癌種を対象とした T-DXd の臨床試験は 5 試験で、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、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、以下 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、以下 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、以下 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、以下 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、以下 U303 試験）であった。いずれの試験も多施設共同非盲検試験であり、U201 試験では T-DXd 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、又は 7.4 mg/kg を、U302 試験及び U303 試験では T-DXd 5.4 mg/kg を、J202 試験及び U205 試験では T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。

いずれの試験でも各被験者の忍容性に応じて、治験薬の減量又は投与中断を許容した。U206 試験及び U204 試験での治験薬の用量調節基準は表 2.7.4.7-1 に示した。

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。

なお、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た。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（1/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は 地域	実施状況（主解析[a]／ フォローアップ[b]） データカットオフ日	資料 区分
DS8201-A-U206 5.3.5.1-1	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)（U206）	HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者	日本を含むアジア、北米、欧州、オーストラリア	進行中／－ 2022 年 3 月 24 日[c,e]	評価
DS8201-A-U204 5.3.5.2-1（主解析） 5.3.5.2-3（更新情報）	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)（U204）	Cohort 1 及び Cohort 1a: HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］ 3+又は IHC 2+）を認める切除不能又は転移性 NSCLC 患者 Cohort 2: HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者	日本、米国、欧州	完了／継続 2021 年 5 月 3 日[d] 2021 年 12 月 3 日[e]	評価
DS8201-A-J101 5.3.5.4-1	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors（J101）	Part 1: 進行性乳癌、並びに胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 過剰発現（以下、陽性）乳癌患者 Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d: 乳癌・胃癌を除く HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異を有する癌患者 Part 2e: HER2 発現乳癌患者	日本及び米国	完了／継続 2019 年 2 月 1 日[d] 2019 年 8 月 1 日[e]	参考
DS8201-A-U201 （添付資料なし）	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1（U201）	Part 1 及び Part 2a: T-DM1 に抵抗性又は難治性の T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者 Part 2b: 抵抗性又は難治性以外の理由で前治療の T-DM1 の投与を中止した HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者	日本を含むアジア、北米、欧州、及びその他の地域	完了／継続 2019 年 3 月 21 日[d] 2020 年 6 月 8 日[e]	－[f]

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（2/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は 地域	実施状況（主解析[a]／ フォローアップ[b]） データカットオフ日	資料 区分
DS8201-A-J202 （添付資料なし）	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma（J202）	主要コホート: トラスツズマブ（既承認のバイオ後続品含む）、白金製剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 1: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 2+/in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization: ISH）陰性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 2: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 1+の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	日本及び韓国	完了／継続 2019 年 11 月 8 日[d] 2020 年 6 月 3 日[e]	—[f]
DS8201-A-U205 （添付資料なし）	A Phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen（U205）	トラスツズマブを含む一次治療で増悪が認められた 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患者	北米及び欧州	完了／継続 2021 年 4 月 9 日[d,e]	—[f]
DS8201-A-U302 （添付資料なし）	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2- positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane（U302）	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（トラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療）	日本を含むアジア、北米、欧州、及びその他の地域	完了／継続 2021 年 5 月 21 日[d] 2021 年 9 月 7 日[e]	—[f]

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（3/3）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は 地域	実施状況（主解析[a]／ フォローアップ[b]） データカットオフ日	資料 区分
DS8201-A-U303 （添付資料なし）	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti HER2-antibody drug conjugate ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects（U303）	HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者	日本を含むアジア、北米、欧州、及びその他の地域	完了／継続 2022 年 1 月 11 日[d,e]	—[f]

a: 主解析の実施状況を指す
b: フォローアップの実施状況を指す
c: 中間解析のデータカットオフ日を指す（主解析は実施していない）
d: 主解析のデータカットオフ日を指す
e: 安全性の併合解析に用いたデータカットオフ日を指す
f: 併合解析に使用する試験

表 2.7.4.1-2　臨床的安全性試験の要約（1/3）

治験実施計画書番号（試験略名）	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	T-DXd の投与期間（中央値）	対象被験者	安全性解析対象集団 被験者数（日本人被験者数）
DS8201-A-U206（U206）	主要目的: HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者に T-DXd を 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の投与量で投与したときの確定奏効率を評価する	国際共同 多施設共同 無作為化	T-DXd として 5.4 mg/kg Q3W、又は 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注	3.5 ヵ月	HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者	151 名（52 名） 5.4 mg/kg 群: 101 名（37 名） 6.4 mg/kg 群: 50 名（15 名）
DS8201-A-U204（U204）	主要目的: HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者における T-DXd の奏効率を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検 非無作為化	Cohort 1 T-DXd として 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 Cohort 1a T-DXd として 5.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 Cohort 2 T-DXd として 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注	5.5 ヵ月	Cohort 1 及び Cohort 1a: HER2 過剰発現（IHC 3+又は IHC 2+）を認める切除不能又は転移性 NSCLC 患者 Cohort 2: HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者	Cohort 1: 49 名（12 名） Cohort 1a: 41 名（3 名） Cohort 2: 91 名（23 名）
DS8201-A-J101（J101）	主要目的: Part 1（用量漸増パート）: • T-DXd の安全性及び忍容性を評価する • T-DXd の最大耐用量又は Part 2 の設定用量を決定する Part 2（展開用量パート）: • 最大耐用量又は次相の設定用量での T-DXd の安全性及び忍容性を評価する • 最大耐用量又は次相の設定用量での T-DXd の有効性を評価する	国際共同 多施設共同 非盲検 非無作為化	Part 1（用量漸増パート）: T-DXd として 0.8 mg/kg Q3W、 1.6 mg/kg Q3W、 3.2 mg/kg Q3W、 5.4 mg/kg Q3W、 6.4 mg/kg Q3W、又は 8.0 mg/kg Q3W、 点滴静注 Part 2（展開用量パート）: T-DXd として 5.4 mg/kg Q3W、又は 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注	7.4 ヵ月	Part 1: 進行性乳癌、並びに胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者 Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d: 乳癌・胃癌を除く HER2 発現固形癌又は HER2 遺伝子変異を有する癌患者 Part 2e: HER2 発現乳癌患者	Part 1: 27 名（24 名） Part 2a: 101 名（47 名） Part 2b: 41 名（36 名） Part 2c: 40 名（13 名） Part 2d: 59 名（37 名） Part 2e: 21 名（21 名）

表 2.7.4.1-2　臨床的安全性試験の要約（2/3）

治験実施計画書番号（試験略名）	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	T-DXd の投与期間（中央値）	対象被験者	安全性解析対象集団 被験者数（日本人被験者数）
DS8201-A-U201（U201）	主要目的: T-DM1 に抵抗性又は難治性の HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象として T-DXd の奏効率を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検	Part 1（薬物動態［pharmacokinetics: PK］ステージ及び用量設定ステージ）: T-DXd として 5.4 mg/kg Q3W、 6.4 mg/kg Q3W、又は 7.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 Part 2（継続ステージ）: T-DXd として 5.4 mg/kg Q3W、 点滴静注	7.0 ヵ月	Part 1 及び Part 2a: T-DM1 に抵抗性又は難治性の T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者 Part 2b: 抵抗性又は難治性以外の理由で前治療の T-DM1 の投与を中止した HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者	Part 1: 119 名（42 名） Part 2a: 130 名（14 名） Part 2b: 4 名（0 名）
DS8201-A-J202（J202）	主要コホート: • トラスツズマブ（既承認のバイオ後続品含む）、白金製剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として T-DXd と医師選択治療の有効性及び安全性を比較する 探索的コホート 1: • HER2 IHC 2+/ISH 陰性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として T-DXd の有効性及び安全性を検討する 探索的コホート 2: • HER2 IHC 1+の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として T-DXd の有効性及び安全性を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化比較（主要コホート） 非無作為化（探索的コホート）	T-DXd（主要コホート、探索的コホート 1 及び 2）: T-DXd として 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 医師選択治療（主要コホート）: イリノテカン 150 mg/m^2 Q2W、 点滴静注 又は パクリタキセル 80 mg/m^2 QW、 点滴静注	4.4 ヵ月	主要コホート: トラスツズマブ（既承認のバイオ後続品含む）、白金製剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性（IHC 3+又は IHC 2+/ISH+）の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 1: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 2+/ISH 陰性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 2: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 1+の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	主要コホート: 187 名（149 名） T-DXd 群: 125 名（99 名） 医師選択治療群: 62 名（50 名） 探索的コホート 1: 20 名（16 名） 探索的コホート 2: 24 名（19 名）

表 2.7.4.1-2　臨床的安全性試験の要約（3/3）

治験実施計画書番号（試験略名）	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	T-DXd の投与期間（中央値）	対象被験者	安全性解析対象集団 被験者数（日本人被験者数）
DS8201-A-U205（U205）	主要目的: トラスツズマブを含む一次治療で増悪が認められた 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患者を対象として確定奏効率に基づき T-DXd の有効性を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検	T-DXd として 6.4 mg/kg Q3W、 点滴静注	4.3 ヵ月	トラスツズマブを含む一次治療で増悪が認められた 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患者	79 名（0 名）
DS8201-A-U302（U302）	主要目的: トラスツズマブ及びタキサン系薬剤の治療歴のある HER2 陽性切除不能及び／又は転移性乳癌患者における T-DXd の無増悪生存期間へのベネフィットを T-DM1 と比較する	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	T-DXd: 5.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 T-DM1: Q3W、点滴静注 用量は実施国の添付文書に従う。	14.3 ヵ月	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（トラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療）	518 名（67 名） T-DXd 群: 257 名（36 名） T-DM1 群: 261 名（31 名）
DS8201-A-U303（U303）	主要目的: HER2 低発現ホルモン受容体陽性乳癌患者での T-DXd の無増悪生存期間へのベネフィットを医師選択治療と比較する	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	T-DXd: 5.4 mg/kg Q3W、 点滴静注 医師選択治療群: カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、パクリタキセル（アルブミン懸濁型）のいずれかを選択する。 用法・用量は実施国の添付文書又は National Comprehensive Cancer Network ガイドラインに従う。	8.2 ヵ月	HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者	543 名（85 名） T-DXd 群: 371 名（56 名） 医師選択治療群: 172 名（29 名）

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

いずれの試験でも、本モジュールに示す有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾病と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

治験薬投与開始前から発現していた症状や疾病は、有害事象とせず、既往歴又は合併症として扱った。ただし、治験薬投与開始後に重症度が悪化した場合は有害事象として取り扱った。

原疾患の進行は有害事象として扱わないこととしたが、被験者が死亡し、その他の要因を特定できない場合は、原疾患の進行を重篤な有害事象として報告することとした。

有害事象は、治験薬投与開始時から後観察期間までに発現した有害事象、及び後観察期間終了後に発現した重篤な有害事象で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象とした。後観察期間は、原則、J101 試験では最終投与後 28（−7）日間、その他の試験では最終投与後 40（+7）日間としたが、当該期間終了以前に新たな治療を開始する場合は、新たな治療開始前にすべての後観察評価を実施するよう、治験責任医師に依頼した。

有害事象を収集するにあたり、症状を特定した質問は行わなかった。

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）version 24.1 を用いた。

1.1.3　判定基準

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0 に基づいて分類した。なお、CTCAE では、表 2.7.4.1-3 の一般原則に従い、各有害事象について重症度ごと（Grade 1～5）の臨床的定義を記載している。

表 2.7.4.1-3　CTCAE における有害事象の重症度の定義

Grade	定義
Grade 1	軽症; 症状がない又は軽度の症状がある; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限／局所的／非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 [a]
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限 [b]
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

a: 身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。
b: 身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

有害事象と治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-4 に示す基準に従って、治験責任医師が判

定した。因果関係判定が「関連あり」の有害事象を副作用とした。

表 2.7.4.1-4　有害事象の因果関係判定基準

因果関係区分	判定基準
関連あり	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）から有害事象の発現を合理的に説明できない。 • 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的であり、試験で検討している薬剤又はその化学物質群に対する既知の反応であるか、既知の薬理作用で予測される。
関連なし	• 治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯が合理的でないか、被験者の臨床状態や他の要因（例: 試験の対象疾患、併存疾患、併用薬）から有害事象の発現が合理的に説明できる。

有害事象の転帰は、表 2.7.4.1-5 に示す基準に従って、治験責任医師が判定した。

表 2.7.4.1-5　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	被験者は有害事象から完全に回復し、作用の残存は認められない場合
軽快	有害事象は改善したが、完全には消失していない場合
未回復	有害事象自体がまだ存在し、確認できる場合
回復したが後遺症あり	有害事象の残存作用が認められる場合、又は後遺症／残存作用がある場合
死亡	死亡が有害事象の直接の転帰である場合
不明	情報がなく、不明の場合

1.1.4　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価

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、「間質性肺疾患（interstitial lung disease: 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 MedDRA（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。以下、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。なお、「ILD」については ILD が疑われる有害事象のうち、ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象を示す。「ILD」の判定方法については 1.1.6 に示す。

また、T-DXd の臨床試験データ及び類薬の文献情報を踏まえ、「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。各事象でグループ化した MedDRA（MedDRA/J）の基本語を表 2.7.4.1-7 に示す。

注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の結果は 2.1.6 に示した。

表 2.7.4.1-6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語
ILD	• MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries: SMQ）の「間質性肺疾患（SMQ）」（狭域用語及び一部の広域用語）、並びに MedDRA 基本語の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する有害事象（表 2.7.4.7-2） • 「ILD」: ILD が疑われる有害事象のうち、ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象
左室機能不全	急性左室不全、急性右室不全、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、慢性左室不全、慢性右室不全、駆出率減少、左室機能不全、左室不全、右室不全、心室不全

表 2.7.4.1-7　グループ化した有害事象（注目すべき有害事象を除く）

グループ化した有害事象（注目すべき有害事象を除く）	MedDRA（MedDRA/J）基本語
貧血	貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少
好中球数減少	好中球数減少、好中球減少症
血小板数減少	血小板数減少、血小板減少症
白血球数減少	白血球数減少、白血球減少症
リンパ球数減少	リンパ球数減少、リンパ球減少症
口内炎	口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜びらん、口腔粘膜水疱形成、口腔粘膜疹
腹痛	腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、消化器痛
疲労	疲労、無力症、倦怠感、嗜眠
上気道感染	上気道感染、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患、上咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、喉頭炎
発疹	発疹、膿疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹
頭痛	頭痛、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛
トランスアミナーゼ上昇	トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝機能異常、肝機能検査値上昇
血中カリウム減少	低カリウム血症、血中カリウム減少
筋骨格痛	背部痛、筋肉痛、四肢痛、筋骨格痛、筋痙縮、骨痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、四肢不快感
皮膚色素過剰	皮膚色素過剰、皮膚変色、色素沈着障害
血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加
霧視	霧視、視力障害

1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査として、血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。J101 試験を除く 7 試験では、尿検査も実施した。

バイタルサインの測定項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、及び末梢血酸素

飽和度（peripheral oxygen saturation: SpO_2）とした。J101 試験及び J202 試験を除く 6 試験では呼吸数も測定した。

12 誘導心電図検査を実施し、異常所見の有無を評価した。

その他、心エコー（echocardiography: ECHO）又はマルチゲート収集法（multigated acquisition: MUGA）を用いた左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）の測定、眼科検査（視力検査、スリットランプ検査、及び眼底検査）、肺検査（胸部 CT 又は MRI 検査、並びに SpO_2 測定）、及び免疫原性評価（血液サンプルを用いた抗 T-DXd 抗体の評価）を実施した。

1.1.6　間質性肺疾患独立判定委員会

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以下の基準に該当する事象を、ILD が疑われる有害事象として 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 が疑われる有害事象

- MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries: SMQ）の「間質性肺疾患（SMQ）」（狭域用語及び一部の広域用語）、並びに MedDRA 基本語の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する有害事象（表 2.7.4.7-2）

ILD 独立判定委員会は日本及び米国の専門医（腫瘍内科医、呼吸器専門医、及び放射線専門医）により構成され、ILD が疑われる有害事象について、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（CTCAE Grade［version 5.0］に基づく分類）、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。

1.1.7　統計解析

1.1.7.1　安全性解析対象集団の定義

いずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

1.1.7.2　データの取り扱い

安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

有害事象の重症度（Grade）別の集計では、同一被験者に同一有害事象が複数発現した場合は、重症度の重い方を優先した。

1.1.8　併合解析

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、U201 試験、J202 試験、U205 試験、U302 試験、及び U303 試験を含めた 8 試験の全癌種患者のデータを併合した解析も実施した。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、表 2.7.4.1-8 に示すグループ別に併合した。

NSCLC 患者のデータの併合解析のグループを以下に示す。

- HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群:
  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 患者のデータを示した。U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群の被験者のみが含まれる。
- HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群:
  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 患者のデータを併合した。
- NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群:
  初回投与量として 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した、NSCLC 患者のデータを併合した。J101 試験には該当する被験者がいなかったため、U206 試験及び U204 試験の被験者のみが含まれる。本申請の評価対象である HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に加えて、HER2 過剰発現の NSCLC 患者も含まれる。
- NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群:
  初回投与量として 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した、NSCLC 患者のデータを併合した。本申請の評価対象である HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に加えて、HER2 過剰発現の NSCLC 患者も含まれる。

U206 試験、U204 試験、及び J101 試験の NSCLC 患者のデータを併合することは、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、妥当と考える。

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 患者のデータを併合することは、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、妥当と考える。また、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 患者のデータを併合することは、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、妥当と考える。ただし、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）に違いが認められた。また、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］）に違いが認められた。

全癌種患者のデータを併合した解析では、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したすべての被験者（以下、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群）及び 5.4 mg/kg 以上の投与量（5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、又は 8.0 mg/kg）を 3 週に 1 回投与したすべての被験者（以下、全癌種 T-DXd ≥5.4 mg/kg 併合群）の 2 つのグループに併合した。

本モジュールでは、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での T-DXd 5.4 mg/kg の安全性データを、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での T-DXd 6.4 mg/kg の安全性データ、並びに NSCLC 患者での T-DXd 6.4 mg/kg 及び 5.4 mg/kg の安全性データと併せて包括的に確認し、全癌種患者での T-DXd 5.4 mg/kg の既知の安全性プロファイルからも再確認した。以降の項では、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 併合群の間、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間、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 併合群の間で認められた違いを記述した。全癌種 T-DXd ≥5.4 mg/kg 併合群については、データのみを示した。

併合解析のデータカットオフ日は、表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-8　安全性の併合解析のためのグループ

グループ	併合解析に含まれる臨床試験: 被験者数（日本人被験者数）	被験者数 （日本人被験者数）
HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群	U206 試験（T-DXd 5.4 mg/kg 群）: 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	J101 試験（Part 2d の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者）: 11 名（3 名） U204 試験（Cohort 2）: 91 名（23 名） U206 試験（T-DXd 6.4 mg/kg 群）: 50 名（15 名）	152 名 （41 名）
NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群	U204 試験（Cohort 1a）: 41 名（3 名） U206 試験（T-DXd 5.4 mg/kg 群）: 101 名（37 名）	142 名 （40 名）
NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群	J101 試験（Part 2d の NSCLC 患者）: 18 名（8 名） U204 試験（Cohort 1）: 49 名（12 名） U204 試験（Cohort 2）: 91 名（23 名） U206 試験（T-DXd 6.4 mg/kg 群）: 50 名（15 名）	208 名 （58 名）
全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群	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	J101 試験: 280 名（169 名） J202 試験: 169 名（134 名） U201 試験: 253 名（56 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

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団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）であった（表 2.7.4.1-8）。

1.2.2　被験者の内訳

最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）の各併合群での被験者の内訳を表 2.7.4.1-9 に示す。なお、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、102 名が FAS に採用され、そのうち 1 名は治験薬の投与開始前に試験を中止したため、安全性解析対象集団には採用されなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬の投与が中止された被験者の割合は 32.4%（33/102）であった。主な中止理由は、疾患進行（固形癌の効果判定規準

［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST］に基づく判定）（20.6%［21/102］）及び有害事象（9.8%［10/102］）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、以下の違いが認められた。

- 治験薬の投与が中止された被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（32.4%［33/102］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（72.4%［110/152］）と比較して低かった。なお、U206 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群では、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続している被験者の割合は、投与群間で同様であり、いずれも 60%超であった。投与期間の中央値は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.7 ヵ月）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（5.5 ヵ月）と比較して短かった。

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、以下の違いが認められた。

- 治験薬の投与が中止された被験者の割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（48.3%［69/143］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（78.4%［163/208］）と比較して低かった。なお、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、データカットオフ時点で 50%超の被験者が治験薬の投与を継続していた。投与期間の中央値は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（4.1 ヵ月）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（5.0 ヵ月）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、以下の違いが認められた。

- 治験薬の投与が中止された被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（32.4%［33/102］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（71.0%［748/1053］）と比較して低かった。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 60%超の被験者が治験薬の投与を継続していた。投与期間の中央値は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.7 ヵ月）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（8.5 ヵ月）と比較して短かった。

表 2.7.4.1-9　被験者の内訳（FAS）

Parameter	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 102)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 152)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 143)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 208)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 1053)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1751)
Subjects who were ongoing study treatment at data cut-off	68 (66.7)	42 (27.6)	73 (51.0)	45 (21.6)	297 (28.2)	401 (22.9)
Subjects who discontinued from study treatment	33 (32.4)	110 (72.4)	69 (48.3)	163 (78.4)	748 (71.0)	1340 (76.5)
Primary reason for discontinuation from study treatment						
Progressive disease	21 (20.6)	53 (34.9)	34 (23.8)	78 (37.5)	443 (42.1)	786 (44.9)
Clinical progression	0	5 (3.3)	8 (5.6)	11 (5.3)	43 (4.1)	88 (5.0)
Adverse event	10 (9.8)	36 (23.7)	15 (10.5)	50 (24.0)	162 (15.4)	316 (18.0)
Withdrawal by subject	0	5 (3.3)	3 (2.1)	6 (2.9)	45 (4.3)	61 (3.5)
Physician decision	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.4)	15 (1.4)	22 (1.3)
Death	2 (2.0)	8 (5.3)	7 (4.9)	13 (6.3)	24 (2.3)	44 (2.5)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	16 (1.5)	23 (1.3)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
N in column headers represent the number of subjects in the Full Analysis Set for the column, which includes subjects who signed an informed consent form and were enrolled in the study.　Percentages are calculated based on the Ns in column headers.
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 102 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 92 subjects from Study J101, 184 from Study U201, 41 from Study U204, 102 from Study U206, 261 from Study U302, and 373 from Study U303.
e: Includes 283 subjects from Study J101, 169 from Study J202, 253 from Study U201, 181 from Study U204, 79 from Study U205, 152 from study U206, 261 from Study U302, and 373 from Study U303.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.1.1.1

日本人集団

FAS の各併合群の日本人集団及び非日本人集団での被験者の内訳を表 2.7.4.7-3 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、治験薬の投与が中止された被験者の割合は 34.2%（13/38）であった。中止理由は、疾患進行（RECIST に基づく判定）（26.3%［10/38］）又は有害事象（7.9%［3/38］）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。

1.2.3　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 3.7（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）。

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）。

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）。

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）。

表 2.7.4.1-10　曝露状況（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter	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)
Duration of treatment (months)[f]						
Mean (Std Dev)	4.19 (2.605)	7.88 (6.831)	4.70 (3.450)	7.41 (6.698)	10.66 (7.623)	9.51 (7.515)
Median	3.71	5.52	4.11	5.03	8.51	7.06
Min, Max	0.7, 11.8	0.7, 33.8	0.7, 16.5	0.7, 33.8	0.7, 37.9	0.7, 41.0
Duration of treatment category (months)[f], n (%)						
0 to <=3	39 (38.6)	41 (27.0)	57 (40.1)	65 (31.3)	184 (17.6)	389 (22.3)
>3 to <=6	43 (42.6)	41 (27.0)	49 (34.5)	53 (25.5)	198 (18.9)	370 (21.3)
>6 to <=9	12 (11.9)	27 (17.8)	19 (13.4)	35 (16.8)	160 (15.3)	279 (16.0)
>9 to <=12	7 (6.9)	9 (5.9)	12 (8.5)	12 (5.8)	113 (10.8)	167 (9.6)
>12 to <=18	0	17 (11.2)	5 (3.5)	22 (10.6)	170 (16.3)	249 (14.3)
>18 to <=24	0	14 (9.2)	0	16 (7.7)	163 (15.6)	197 (11.3)
>24	0	3 (2.0)	0	5 (2.4)	57 (5.5)	90 (5.2)
>=12	0	34 (22.4)	5 (3.5)	43 (20.7)	390 (37.3)	536 (30.8)
Cumulative dose (mg/kg)[g]						
Mean (Std Dev)	31.383 (19.7125)	63.128 (52.7398)	34.952 (25.8880)	59.362 (52.5463)	75.628 (53.4113)	70.363 (53.8064)
Median	27.000	41.863	27.200	38.800	64.410	54.467
Min, Max	5.40, 92.12	6.23, 274.08	5.40, 129.77	6.23, 274.08	5.30, 262.70	5.30, 274.08
Number of cycles						
Mean (Std Dev)	5.9 (3.67)	10.7 (9.32)	6.6 (4.86)	10.0 (9.11)	14.6 (10.37)	12.9 (10.16)
Median	5.0	7.0	5.0	7.0	12.0	10.0
Min, Max	1, 17	1, 47	1, 24	1, 47	1, 51	1, 53
Dose intensity (mg/kg/3 weeks)[h]						
Mean (Std Dev)	5.198 (0.4228)	5.738 (0.6607)	5.175 (0.4652)	5.759 (0.7084)	5.049 (0.8349)	5.340 (0.8864)
Median	5.368	5.876	5.363	5.949	5.234	5.369
Min, Max	2.94, 5.80	3.76, 6.87	2.81, 5.80	3.54, 6.99	2.50, 22.68	2.50, 22.68

表 2.7.4.1-10　曝露状況（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter	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)
Relative Dose Intensity (%)[i]						
n	101	152	142	208	1045	1741
Mean	96.26	89.65	95.83	89.98	97.21	94.19
Standard Deviation	7.830	10.324	8.615	11.069	7.538	10.089
Median	99.41	91.81	99.32	92.96	99.80	98.89
Min, Max	54.4, 107.3	58.7, 107.3	52.0, 107.3	55.3, 109.3	46.1, 107.9	46.1, 109.3
Relative dose intensity[i], n (%)						
>= 90%	88 (87.1)	83 (54.6)	121 (85.2)	119 (57.2)	945 (90.4)	1336 (76.7)
<90% to >=80%	10 (9.9)	40 (26.3)	15 (10.6)	50 (24.0)	54 (5.2)	230 (13.2)
<80% to >=60%	2 (2.0)	28 (18.4)	4 (2.8)	36 (17.3)	37 (3.5)	154 (8.8)
<60%	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.4)	9 (0.9)	21 (1.2)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; max = maximum; min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; Std Dev = standard deviation;
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.
f: Duration of treatment (months) = (date of the last dose - date of the first dose + 21)/30.44. 1 month = 365.25/12 = 30.44 days.
g: Cumulative dose (mg/kg) = sum of actual dose level received (mg/kg).
h: Dose Intensity = cumulative dose / (duration of treatment (days)/21).
i: Relative dose intensity (%) = dose intensity/assigned dose level (mg/kg/3 weeks) * 100.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.1.3.1

各併合群でのサブグループ別の投与期間を表 2.7.4.7-4 に示す。各併合群での投与期間を、年齢、地域、試験実施国、ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）、腎機能、肝機能、及び programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）阻害剤治療歴別に比較した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、投与期間の中央値にサブグループ間で偏りがみられたが、その差は概ね 2 倍未満であった。

ほとんどのサブグループでは、投与期間の中央値は 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 併合群と比較して概して短かったが、被験者数 10 名以上のサブグループではその差は 2 倍未満であった。

ほとんどのサブグループでは、投与期間の中央値は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して概して短かったが、被験者数 10 名以上のサブグループではその差は 2 倍未満であった。なお、U204 試験ではコホート 1（HER2 過剰発現の被験者を対象に T-DXd 6.4 mg/kg を投与）の組み入れが完了した後に、コホート 1a（HER2 過剰発現の被験者を対象に T-DXd 5.4 mg/kg を投与）の組み入れを開始した。

ほとんどのサブグループでは、全体集団と同様に、投与期間の中央値は全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して概して 2 倍以上長かった。

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 4.1（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。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

各併合群での人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

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。

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、以下の違いが認められた。

- 白人の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（22.8%［23/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（34.2%［52/152］）と比較して

低く、アジア人の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（63.4%［64/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（43.4%［66/152］）と比較して高かった。

- 北米の被験者の割合は 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（29.6%［45/152］）と比較して低く、アジアの被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（61.4%［62/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（36.8%［56/152］）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、以下の違いが認められた。

- 北米の被験者の割合は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（12.0%［17/142］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（31.7%［66/208］）と比較して低く、アジアの被験者の割合は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（45.8%［65/142］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（35.1%［73/208］）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、以下の違いが認められた。

- 65 歳未満の被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（60.4%［61/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（74.6%［780/1045］）と比較して低く、65 歳以上の被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（39.6%［40/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（25.4%［265/1045］）と比較して高かった。
- 女性の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（64.4%［65/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（92.9%［971/1045］）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。
- 白人の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（22.8%［23/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（41.7%［436/1045］）と比較して低く、アジア人の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（63.4%［64/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（46.5%［486/1045］）と比較して高かった。
- 試験実施国が日本である被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（36.6%［37/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（19.4%［203/1045］）と比較して高かった。
- アジアの被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（61.4%［62/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（44.3%［463/1045］）と比較して高く、北米の被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（4.0%［4/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（18.7%［195/1045］）と比較して低かった。

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter	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)
Sex, n (%)						
Male	36 (35.6)	50 (32.9)	58 (40.8)	82 (39.4)	74 (7.1)	386 (22.2)
Female	65 (64.4)	102 (67.1)	84 (59.2)	126 (60.6)	971 (92.9)	1355 (77.8)
Age (years)						
Mean (Std Dev)	59.0 (11.57)	59.5 (12.47)	59.4 (11.18)	60.1 (11.84)	56.1 (11.26)	57.5 (11.52)
Median	59.0	60.0	61.0	61.0	56.0	58.0
Min, Max	30, 83	23, 88	30, 83	23, 88	27, 96	20, 96
Age category[f], n (%)						
<65 years	61 (60.4)	97 (63.8)	88 (62.0)	129 (62.0)	780 (74.6)	1205 (69.2)
>=65 years	40 (39.6)	55 (36.2)	54 (38.0)	79 (38.0)	265 (25.4)	536 (30.8)
<75 years	93 (92.1)	135 (88.8)	132 (93.0)	189 (90.9)	999 (95.6)	1644 (94.4)
>=75 years	8 (7.9)	17 (11.2)	10 (7.0)	19 (9.1)	46 (4.4)	97 (5.6)
Race, n (%)						
White	23 (22.8)	52 (34.2)	54 (38.0)	84 (40.4)	436 (41.7)	659 (37.9)
Asian	64 (63.4)	66 (43.4)	68 (47.9)	84 (40.4)	486 (46.5)	902 (51.8)
Other	14 (13.9)	34 (22.4)	20 (14.1)	40 (19.2)	119 (11.4)	174 (10.0)
Missing	0	0	0	0	4 (0.4)	6 (0.3)
Country, n (%)						
Japan	37 (36.6)	41 (27.0)	40 (28.2)	58 (27.9)	203 (19.4)	541 (31.1)
Non-Japan	64 (63.4)	111 (73.0)	102 (71.8)	150 (72.1)	842 (80.6)	1200 (68.9)

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter	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)
Region, n (%)						
Asia	62 (61.4)	56 (36.8)	65 (45.8)	73 (35.1)	463 (44.3)	858 (49.3)
North America	4 (4.0)	45 (29.6)	17 (12.0)	66 (31.7)	195 (18.7)	370 (21.3)
Europe	33 (32.7)	50 (32.9)	58 (40.8)	68 (32.7)	332 (31.8)	457 (26.2)
RoW	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.5)	55 (5.3)	56 (3.2)
Australia	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.5)	9 (0.9)	10 (0.6)
Brazil	0	0	0	0	34 (3.3)	34 (2.0)
Israel	0	0	0	0	12 (1.1)	12 (0.7)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; max = maximum; min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; RoW = Rest of the world; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column header 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: Subject's age is the age at the date of signing informed consent.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.1.2.1

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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、非日本人集団での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。

1.3.2　疾患特性及び前治療歴

各併合群での疾患特性及び前治療歴を表 2.7.4.1-12 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。

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、以下の点を除き、疾患特性は同様であった。

- 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（24.8%［25/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（14.5%［22/152］）と比較して高かった。正常肝機能の被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で 75.2%（76/101）、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で 85.5%（130/152）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、以下の点を除き、疾患特性は同様であった。

- 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（53.5%［76/142］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（41.3%［86/208］）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、以下の違いが認められた。

- ECOG PS が 1 である被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（70.3%［71/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（47.2%［493/1045］）と比較して高かった。ECOG PS が 0 である被験者の割合は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で 29.7%（30/101）、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 52.7%（551/1045）であった。
- 過去に喫煙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（45.5%［46/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（21.4%［224/1045］）と比較

して高く、喫煙歴がない被験者の割合は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（54.5%［55/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（65.3%［682/1045］）と比較して低かった。

- 正常腎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（36.6%［37/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（49.0%［512/1045］）と比較して低かった。
- 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（24.8%［25/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（37.1%［388/1045］）と比較して低かった。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 75.2%（76/101）、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 61.9%（647/1045）であった。

なお、HER2 遺伝子の変異部位、他の遺伝子異常の発現状況、肺切除術歴、及び胸水貯留の既往歴については、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群での集計結果がない。

T-DXd の初回投与より前に投与を終了した薬剤を前治療歴とした。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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、前治療歴は同様であった。

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、前治療歴は同様であった。

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、以下の違いが認められた。

- 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。
  - 前治療レジメン数 2 以下: HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群 67.3%（68/101）及び全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 42.4%（443/1045）、以下同順
  - 前治療レジメン数 1 以下: 36.6%（37/101）及び 18.8%（196/1045）
  - 前治療レジメン数 3 以上: 32.7%（33/101）及び 57.6%（602/1045）
  - 前治療レジメン数 2 以上: 63.4%（64/101）及び 81.2%（849/1045）

なお、白金製剤による化学療法治療歴、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴については、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群での集計結果はない。

表 2.7.4.1-12　疾患特性及び前治療歴（安全性解析対象集団）（1/3）

Parameter	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)
Baseline weight (kg)						
Mean (Std Dev)	63.5 (15.19)	64.5 (15.26)	65.3 (14.99)	65.1 (14.98)	63.0 (14.20)	62.7 (14.45)
Median	60.8	62.3	63.5	63.2	60.8	60.6
Min, Max	40, 111.1	39.7, 109.5	40, 111.1	34.6, 109.5	35.2, 125.4	27.3, 125.4
Body mass index (kg/m^2)						
Mean (Std Dev)	23.4 (4.65)	23.5 (4.49)	23.7 (4.43)	23.4 (4.36)	24.4 (4.91)	23.8 (4.75)
Median	23.0	22.8	23.5	22.8	23.7	23.1
Min, Max	15.8, 42.0	15.3, 38.8	15.8, 42.0	14.6, 38.8	14.9, 46.7	13.5, 46.7
Baseline ECOG performance status, n (%)						
0	30 (29.7)	45 (29.6)	35 (24.6)	60 (28.8)	551 (52.7)	875 (50.3)
1	71 (70.3)	107 (70.4)	107 (75.4)	148 (71.2)	493 (47.2)	865 (49.7)
2	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Baseline smoking status, n (%)						
Current	0	2 (1.3)	2 (1.4)	7 (3.4)	47 (4.5)	61 (3.5)
Previous	46 (45.5)	58 (38.2)	76 (53.5)	86 (41.3)	224 (21.4)	352 (20.2)
Never	55 (54.5)	81 (53.3)	64 (45.1)	97 (46.6)	682 (65.3)	877 (50.4)
Missing/unknown	0	11 (7.2)	0	18 (8.7)	92 (8.8)	451 (25.9)
Baseline renal function)[f], n (%)						
Normal renal function	37 (36.6)	50 (32.9)	50 (35.2)	72 (34.6)	512 (49.0)	777 (44.6)
Mild renal impairment	40 (39.6)	70 (46.1)	57 (40.1)	94 (45.2)	385 (36.8)	666 (38.3)
Moderate renal impairment	22 (21.8)	30 (19.7)	33 (23.2)	39 (18.8)	139 (13.3)	271 (15.6)
Severe renal impairment	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	2 (0.2)	4 (0.2)
Missing/unknown	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.5)	7 (0.7)	23 (1.3)

表 2.7.4.1-12　疾患特性及び前治療歴（安全性解析対象集団）（2/3）

Parameter	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)
Baseline hepatic function[g], n (%)						
Normal hepatic function	76 (75.2)	130 (85.5)	114 (80.3)	181 (87.0)	647 (61.9)	1148 (65.9)
Mild hepatic impairment	25 (24.8)	22 (14.5)	28 (19.7)	27 (13.0)	388 (37.1)	580 (33.3)
Moderate hepatic impairment	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.3)
Severe hepatic impairment	0	0	0	0	0	0
Missing/unknown	0	0	0	0	6 (0.6)	8 (0.5)
HER2 mutation type, n (%)						
Kinase Domains	98 (97.0)	143 (94.1)	98 (69.0)	143 (68.8)	NA	NA
Extracellular Domains	3 (3.0)	7 (4.6)	3 (2.1)	7 (3.4)	NA	NA
Transmembrane Domains	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)	NA	NA
Missing/unknown	0	0	41 (28.9)	56 (26.9)	NA	NA
Other gene abnormality status, n (%)						
EGFR/BRAF/ALK/Ros1	1 (1.0)	6 (3.9)	7 (4.9)	17 (8.2)	NA	NA
No EGFR/BRAF/ALK/Ros1	100 (99.0)	132 (86.8)	131 (92.3)	163 (78.4)	NA	NA
Missing/unknown	0	14 (9.2)	4 (2.8)	28 (13.5)	NA	NA
Histological subtype, n (%)						
Adenocarcinoma	99 (98.0)	152 (100.0)	136 (95.8)	206 (99.0)	709 (67.8)	1110 (63.8)
Others/unknown	2 (2.0)	0	6 (4.2)	2 (1.0)	336 (32.2)	631 (36.2)
Prior pneumonectomy, n (%)						
Yes	22 (21.8)	32 (21.1)	29 (20.4)	45 (21.6)	NA	NA
No	79 (78.2)	120 (78.9)	113 (79.6)	163 (78.4)	NA	NA
Prior pleural effusion, n (%)						
Yes	2 (2.0)	13 (8.6)	4 (2.8)	19 (9.1)	NA	NA
No	99 (98.0)	139 (91.4)	138 (97.2)	189 (90.9)	NA	NA

表 2.7.4.1-12　疾患特性及び前治療歴（安全性解析対象集団）（3/3）

Parameter	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)
Baseline CNS metastases[h], n (%)						
Yes	33 (32.7)	57 (37.5)	45 (31.7)	75 (36.1)	134 (12.8)	233 (13.4)
No	68 (67.3)	95 (62.5)	97 (68.3)	133 (63.9)	911 (87.2)	1508 (86.6)
Baseline brain metastases, n (%)						
Yes	33 (32.7)	56 (36.8)	45 (31.7)	73 (35.1)	123 (11.8)	219 (12.6)
No	68 (67.3)	96 (63.2)	97 (68.3)	135 (64.9)	922 (88.2)	1522 (87.4)
Number of Lines of prior systemic therapy for advanced/metastatic disease, n (%)						
<=2	68 (67.3)	94 (61.8)	88 (62.0)	121 (58.2)	443 (42.4)	789 (45.3)
>2	33 (32.7)	58 (38.2)	54 (38.0)	87 (41.8)	602 (57.6)	952 (54.7)
<2	37 (36.6)	56 (36.8)	48 (33.8)	67 (32.2)	196 (18.8)	366 (21.0)
>=2	64 (63.4)	96 (63.2)	94 (66.2)	141 (67.8)	849 (81.2)	1375 (79.0)
Prior platinum-based therapy, n (%)						
Yes	101 (100.0)	147 (96.7)	141 (99.3)	199 (95.7)	NA	NA
No	0	5 (3.3)	1 (0.7)	9 (4.3)	NA	NA
Prior anti PD-1 therapy or PD-L1 therapy, n (%)						
Yes	74 (73.3)	107 (70.4)	107 (75.4)	149 (71.6)	NA	NA
No	27 (26.7)	45 (29.6)	35 (24.6)	59 (28.4)	NA	NA

ALK = anaplastic lymphoma kinase; AST = aspartate transaminase; BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; ROS = ROS proto-oncogene receptor tyrosine kinase 1; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; ULN = upper limit of normal; Body mass index = weight (kg) / height (m^2).
Baseline is defined as the last non-missing value before the first dose of study drug.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column header 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: Renal function status is determined by the baseline creatinine clearance (calculated by site using the Cockcroft-Gault equation): 1) normal renal function: serum creatinine clearance >= 90 mL/min; 2) mild renal impairment: serum creatinine clearance >= 60, < 90 mL/min; 3) moderate renal impairment: serum creatinine clearance >= 30, < 60 mL/min; 4) severe renal impairment: serum creatinine clearance >= 15, < 30 mL/min.
g: Hepatic function at baseline includes:1) Normal hepatic function: Total bilirubin <=upper limit of normal (ULN) and (aspartate aminotransferase [AST] <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome, or Total bilirubin <= 3.0 x ULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome; 2) Mild hepatic impairment: Total bilirubin > ULN, <= 1.5 xULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Total bilirubin > ULN, <= 3.0 x ULN and (AST > ULN) for subjects with Gilbert syndrome; or Total bilirubin <= ULN and (AST > ULN) regardless of Gilbert Syndrome; 3) Moderate hepatic impairment: Total bilirubin >1.5 x ULN,<= 3.0 x ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; 4) Severe hepatic impairment: Total bilirubin >3.0 xULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
h: CNS metastases include brain metastases or spinal cord metastases.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.1.2.1

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疾患特性及び前治療歴を表 2.7.4.7-7 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、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 群の日本人集団と非日本人集団の間では、以下の違いが認められた。

- ECOG PS が 1 である被験者の割合は、日本人集団（59.5%［22/37］）で非日本人集団（76.6%［49/64］）と比較して低かった。ECOG PS が 0 である被験者の割合は、日本人集団で 40.5%（15/37）、非日本人集団で 23.4%（15/64）であった。
- 中等度腎機能障害被験者の割合は、日本人集団（29.7%［11/37］）で非日本人集団（17.2%［11/64］）と比較して高かった。
- 肺切除術歴がある被験者は、日本人集団（32.4%［12/37］）で非日本人集団（15.6%［10/64］）と比較して高かった。
- 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（51.4%［19/37］）で非日本人集団（76.6%［49/64］）と比較して低かった。
- 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（86.5%［32/37］）で非日本人集団（65.6%［42/64］）と比較して高かった。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の要約

各併合群での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 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、以下の有害事象区分の発現割合に違い（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 群と比較して低かった。

- 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

ただし、投与期間の中央値（範囲）が 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ことを考慮する必要がある。同様に、投与期間の中央値（範囲）が 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。しかし、U206 試験では、投与期間の中央値は T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.71［0.7～11.8］ヵ月）と T-DXd 6.4 mg/kg 群（3.27［0.7～12.6］ヵ月）で同様であったが、安全性プロファイルは T-DXd 5.4 mg/kg 群で T-DXd 6.4 mg/kg 群と比較して良好であった（5.3.5.1-1 U206 CSR 10 項）。

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、有害事象の発現割合は同様であった（96.0%［97/101］及び 99.1%［1036/1045］）。以下の有害事象区分の発現割合に違い（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。

- 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
- 治験薬の投与中断に至った副作用

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	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 (%)
Treatment duration (months)						
Mean (Std Dev)	4.19 (2.605)	7.88 (6.831)	4.70 (3.450)	7.41 (6.698)	10.66 (7.623)	9.51 (7.515)
Median	3.71	5.52	4.11	5.03	8.51	7.06
Min, Max	0.7, 11.8	0.7, 33.8	0.7, 16.5	0.7, 33.8	0.7, 37.9	0.7, 41.0
Subjects with any TEAE, n (%)	97 (96.0)	152 (100.0)	138 (97.2)	208 (100.0)	1036 (99.1)	1732 (99.5)
TEAEs with CTCAE >= Grade 3	41 (40.6)	101 (66.4)	62 (43.7)	144 (69.2)	551 (52.7)	1048 (60.2)
SAE	30 (29.7)	56 (36.8)	46 (32.4)	84 (40.4)	272 (26.0)	532 (30.6)
TEAEs associated with study drug discontinuation	8 (7.9)	44 (28.9)	15 (10.6)	60 (28.8)	158 (15.1)	323 (18.6)
TEAEs associated with dose reduction	11 (10.9)	50 (32.9)	18 (12.7)	68 (32.7)	218 (20.9)	444 (25.5)
TEAEs associated with study drug interruption	23 (22.8)	69 (45.4)	33 (23.2)	95 (45.7)	412 (39.4)	736 (42.3)
TEAEs associated with an outcome of death	4 (4.0)	15 (9.9)	11 (7.7)	26 (12.5)	43 (4.1)	103 (5.9)
Subjects with drug-related TEAEs, n (%)	93 (92.1)	149 (98.0)	131 (92.3)	200 (96.2)	1012 (96.8)	1691 (97.1)
Drug-related TEAEs with CTCAE >= Grade 3	32 (31.7)	78 (51.3)	41 (28.9)	107 (51.4)	446 (42.7)	844 (48.5)
Drug-related SAEs	12 (11.9)	30 (19.7)	15 (10.6)	41 (19.7)	128 (12.2)	256 (14.7)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	8 (7.9)	33 (21.7)	11 (7.7)	44 (21.2)	144 (13.8)	274 (15.7)
Drug-related TEAEs associated with dose reduction	10 (9.9)	49 (32.2)	17 (12.0)	66 (31.7)	202 (19.3)	417 (24.0)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	14 (13.9)	49 (32.2)	18 (12.7)	68 (32.7)	309 (29.6)	557 (32.0)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.9)	12 (1.1)	25 (1.4)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; max = maximum; min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug. SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs. If relationship was missing, the TEAE was also considered to be related to study treatment.
If a subject had both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade was treated as the lowest severity grade.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group 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.
Data are included as of data cut-off 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.

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 2.7.4.2-2 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（表 2.7.4.2-13）、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重篤な有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2-2　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）（1/2）

Country: Japan

Parameter	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 (%)
Treatment duration (months)						
Mean (Std Dev)	5.14 (3.383)	8.89 (7.472)	5.54 (3.642)	8.29 (7.350)	10.37 (8.377)	8.97 (7.840)
Median	4.14	6.37	4.16	6.00	7.82	6.24
Min, Max	0.7, 11.8	1.6, 33.8	0.7, 14.7	1.3, 33.8	0.7, 37.9	0.7, 41.0
Subjects with any TEAE, n (%)	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	202 (99.5)	540 (99.8)
TEAEs with CTCAE >= Grade 3	16 (43.2)	33 (80.5)	17 (42.5)	45 (77.6)	109 (53.7)	370 (68.4)
SAE	7 (18.9)	10 (24.4)	7 (17.5)	12 (20.7)	37 (18.2)	148 (27.4)
TEAEs associated with study drug discontinuation	3 (8.1)	13 (31.7)	4 (10.0)	18 (31.0)	45 (22.2)	128 (23.7)
TEAEs associated with dose reduction	6 (16.2)	20 (48.8)	7 (17.5)	26 (44.8)	40 (19.7)	159 (29.4)
TEAEs associated with study drug interruption	8 (21.6)	24 (58.5)	8 (20.0)	33 (56.9)	93 (45.8)	290 (53.6)
TEAEs associated with an outcome of death	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	3 (1.5)	20 (3.7)
Subjects with drug-related TEAEs, n (%)	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	201 (99.0)	538 (99.4)
Drug-related TEAEs with CTCAE >= Grade 3	13 (35.1)	32 (78.0)	14 (35.0)	44 (75.9)	98 (48.3)	335 (61.9)
Drug-related SAEs	3 (8.1)	8 (19.5)	3 (7.5)	10 (17.2)	20 (9.9)	87 (16.1)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	3 (8.1)	12 (29.3)	4 (10.0)	17 (29.3)	43 (21.2)	115 (21.3)
Drug-related TEAEs associated with dose reduction	5 (13.5)	20 (48.8)	6 (15.0)	26 (44.8)	37 (18.2)	155 (28.7)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	5 (13.5)	20 (48.8)	5 (12.5)	29 (50.0)	75 (36.9)	239 (44.2)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death	0	0	0	0	0	4 (0.7)

表 2.7.4.2-2　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）（2/2）

Country: Non-Japan

Parameter	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 (%)
Treatment duration (months)						
Mean (Std Dev)	3.64 (1.841)	7.51 (6.575)	4.37 (3.333)	7.07 (6.422)	10.73 (7.434)	9.75 (7.354)
Median	3.50	5.42	3.55	4.78	8.97	7.59
Min, Max	0.7, 7.6	0.7, 25.9	0.7, 16.5	0.7, 25.9	0.7, 31.7	0.7, 31.7
Subjects with any TEAE, n (%)	61 (95.3)	111 (100.0)	99 (97.1)	150 (100.0)	834 (99.0)	1192 (99.3)
TEAEs with CTCAE >= Grade 3	25 (39.1)	68 (61.3)	45 (44.1)	99 (66.0)	442 (52.5)	678 (56.5)
SAE	23 (35.9)	46 (41.4)	39 (38.2)	72 (48.0)	235 (27.9)	384 (32.0)
TEAEs associated with study drug discontinuation	5 (7.8)	31 (27.9)	11 (10.8)	42 (28.0)	113 (13.4)	195 (16.3)
TEAEs associated with dose reduction	5 (7.8)	30 (27.0)	11 (10.8)	42 (28.0)	178 (21.1)	285 (23.8)
TEAEs associated with study drug interruption	15 (23.4)	45 (40.5)	25 (24.5)	62 (41.3)	319 (37.9)	446 (37.2)
TEAEs associated with an outcome of death	2 (3.1)	13 (11.7)	9 (8.8)	24 (16.0)	40 (4.8)	83 (6.9)
Subjects with drug-related TEAEs, n (%)	57 (89.1)	108 (97.3)	92 (90.2)	142 (94.7)	811 (96.3)	1153 (96.1)
Drug-related TEAEs with CTCAE >= Grade 3	19 (29.7)	46 (41.4)	27 (26.5)	63 (42.0)	348 (41.3)	509 (42.4)
Drug-related SAEs	9 (14.1)	22 (19.8)	12 (11.8)	31 (20.7)	108 (12.8)	169 (14.1)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	5 (7.8)	21 (18.9)	7 (6.9)	27 (18.0)	101 (12.0)	159 (13.3)
Drug-related TEAEs associated with dose reduction	5 (7.8)	29 (26.1)	11 (10.8)	40 (26.7)	165 (19.6)	262 (21.8)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	9 (14.1)	29 (26.1)	13 (12.7)	39 (26.0)	234 (27.8)	318 (26.5)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death	1 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.0)	4 (2.7)	12 (1.4)	21 (1.8)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; max = maximum;

min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug. SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs. If relationship was missing, the TEAE was also considered to be related to study treatment.
If a subject had both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade was treated as the lowest severity grade.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
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 cut-off 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.

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

以降の項では、関連する MedDRA 基本語をグループ化して集計した事象について文章中に示す際、事象名に「」を付与して記載した（1.1.4）。

2.1.2.1　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）であった。器官別大分類で発現割合が 20%以上であった有害事象は、胃腸障害（81.2%［82/101］）、臨床検査（57.4%［58/101］）、代謝および栄養障害（41.6%［42/101］）、一般・全身障害および投与部位の状態（40.6%［41/101］）、血液およびリンパ系障害（37.6%［38/101］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（27.7%［28/101］）、皮膚および皮下組織障害（27.7%［28/101］）、感染症および寄生虫症（24.8%［25/101］）、神経系障害（21.8%［22/101］）であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。

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（基本語又はグループ化した有害事象、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、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 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低い事象は、悪心、「疲労」、嘔吐、脱毛症、下痢、及び「筋骨格痛」であった。
- 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、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 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低い事象は、「好中球数減少」、「疲労」、嘔吐、脱毛症、下痢、及び体重減少であった。
- 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、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 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低い事象は、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」であった。
- 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。

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	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)
Subjects with Any TEAE	97 (96.0)	152 (100.0)	138 (97.2)	208 (100.0)	1036 (99.1)	1732 (99.5)
悪心	62 (61.4)	118 (77.6)	92 (64.8)	153 (73.6)	787 (75.3)	1285 (73.8)
貧血 [f]	34 (33.7)	61 (40.1)	45 (31.7)	75 (36.1)	366 (35.0)	670 (38.5)
好中球数減少 [f]	34 (33.7)	63 (41.4)	38 (26.8)	79 (38.0)	359 (34.4)	663 (38.1)
疲労 [f]	32 (31.7)	80 (52.6)	61 (43.0)	114 (54.8)	564 (54.0)	967 (55.5)
便秘	31 (30.7)	55 (36.2)	41 (28.9)	71 (34.1)	355 (34.0)	579 (33.3)
食欲減退	30 (29.7)	59 (38.8)	49 (34.5)	87 (41.8)	342 (32.7)	704 (40.4)
白血球数減少 [f]	26 (25.7)	43 (28.3)	28 (19.7)	51 (24.5)	255 (24.4)	462 (26.5)
嘔吐	25 (24.8)	70 (46.1)	38 (26.8)	90 (43.3)	447 (42.8)	720 (41.4)
脱毛症	21 (20.8)	63 (41.4)	26 (18.3)	77 (37.0)	390 (37.3)	637 (36.6)
血小板数減少 [f]	20 (19.8)	31 (20.4)	23 (16.2)	42 (20.2)	249 (23.8)	463 (26.6)
下痢	19 (18.8)	55 (36.2)	34 (23.9)	71 (34.1)	297 (28.4)	540 (31.0)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	16 (15.8)	35 (23.0)	21 (14.8)	43 (20.7)	280 (26.8)	446 (25.6)
筋骨格痛 [f]	11 (10.9)	34 (22.4)	22 (15.5)	43 (20.7)	263 (25.2)	395 (22.7)
口内炎 [f]	11 (10.9)	9 (5.9)	13 (9.2)	16 (7.7)	156 (14.9)	255 (14.6)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
Common TEAEs were defined as >=10% of subjects from Study U206 with HER2-mutant NSCLC at T-DXd 5.4 mg/kg.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those different terms.
If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that specific term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.2.1, 14.3.2.7.1, and 14.3.2.9.2.

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 群の日本人集団では、有害事象の発現割合は 97.3%（36/37）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の日本人集団で比較的よくみられた有害事象（基本語又はグループ化した有害事象、発現割合が 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、以下の有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（10%以上の差）。

- 「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］）
- 嘔吐（32.4%［12/37］及び 20.3%［13/64］）

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 10%以上）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with Any TEAE	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	202 (99.5)	540 (99.8)
悪心	27 (73.0)	33 (80.5)	30 (75.0)	44 (75.9)	152 (74.9)	391 (72.3)
白血球数減少 [f]	19 (51.4)	28 (68.3)	19 (47.5)	35 (60.3)	92 (45.3)	265 (49.0)
好中球数減少 [f]	18 (48.6)	33 (80.5)	18 (45.0)	43 (74.1)	96 (47.3)	307 (56.7)
便秘	15 (40.5)	15 (36.6)	15 (37.5)	23 (39.7)	81 (39.9)	197 (36.4)
食欲減退	15 (40.5)	21 (51.2)	16 (40.0)	32 (55.2)	77 (37.9)	298 (55.1)
貧血 [f]	12 (32.4)	22 (53.7)	13 (32.5)	25 (43.1)	82 (40.4)	262 (48.4)
血小板数減少 [f]	12 (32.4)	14 (34.1)	12 (30.0)	17 (29.3)	64 (31.5)	207 (38.3)
嘔吐	12 (32.4)	12 (29.3)	12 (30.0)	16 (27.6)	74 (36.5)	185 (34.2)
疲労 [f]	11 (29.7)	15 (36.6)	13 (32.5)	29 (50.0)	96 (47.3)	286 (52.9)
脱毛症	8 (21.6)	18 (43.9)	8 (20.0)	25 (43.1)	61 (30.0)	174 (32.2)
下痢	6 (16.2)	14 (34.1)	6 (15.0)	19 (32.8)	48 (23.6)	162 (29.9)
発熱	6 (16.2)	9 (22.0)	6 (15.0)	10 (17.2)	31 (15.3)	123 (22.7)
口内炎 [f]	5 (13.5)	5 (12.2)	6 (15.0)	11 (19.0)	39 (19.2)	117 (21.6)
リンパ球数減少 [f]	4 (10.8)	5 (12.2)	4 (10.0)	8 (13.8)	22 (10.8)	87 (16.1)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	4 (10.8)	12 (29.3)	4 (10.0)	13 (22.4)	49 (24.1)	146 (27.0)

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 10%以上）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with Any TEAE	61 (95.3)	111 (100.0)	99 (97.1)	150 (100.0)	834 (99.0)	1192 (99.3)
悪心	35 (54.7)	85 (76.6)	62 (60.8)	109 (72.7)	635 (75.4)	894 (74.5)
貧血 [f]	22 (34.4)	39 (35.1)	32 (31.4)	50 (33.3)	284 (33.7)	408 (34.0)
疲労 [f]	21 (32.8)	65 (58.6)	48 (47.1)	85 (56.7)	468 (55.6)	681 (56.8)
便秘	16 (25.0)	40 (36.0)	26 (25.5)	48 (32.0)	274 (32.5)	382 (31.8)
好中球数減少 [f]	16 (25.0)	30 (27.0)	20 (19.6)	36 (24.0)	263 (31.2)	356 (29.7)
食欲減退	15 (23.4)	38 (34.2)	33 (32.4)	55 (36.7)	265 (31.5)	406 (33.8)
脱毛症	13 (20.3)	45 (40.5)	18 (17.6)	52 (34.7)	329 (39.1)	463 (38.6)
下痢	13 (20.3)	41 (36.9)	28 (27.5)	52 (34.7)	249 (29.6)	378 (31.5)
嘔吐	13 (20.3)	58 (52.3)	26 (25.5)	74 (49.3)	373 (44.3)	535 (44.6)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	12 (18.8)	23 (20.7)	17 (16.7)	30 (20.0)	231 (27.4)	300 (25.0)
筋骨格痛 [f]	10 (15.6)	27 (24.3)	21 (20.6)	34 (22.7)	246 (29.2)	325 (27.1)
血小板数減少 [f]	8 (12.5)	17 (15.3)	11 (10.8)	25 (16.7)	185 (22.0)	256 (21.3)
腹痛 [f]	7 (10.9)	14 (12.6)	12 (11.8)	19 (12.7)	167 (19.8)	229 (19.1)
血中カリウム減少 [f]	7 (10.9)	19 (17.1)	10 (9.8)	28 (18.7)	115 (13.7)	175 (14.6)
白血球数減少 [f]	7 (10.9)	15 (13.5)	9 (8.8)	16 (10.7)	163 (19.4)	197 (16.4)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
Common TEAEs were defined as >=10% of subjects from Study U206 with HER2-mutant NSCLC at T-DXd 5.4 mg/kg.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those different terms.
If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that specific term.

Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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.
f: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.2.1.2, 14.3.2.7.1.2, and 14.3.2.9.2.2.

2.1.2.2　副作用

各併合群での副作用の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-5 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、副作用の発現割合は 92.1%（93/101）であった。比較的よくみられた副作用の多くは消化器系又は血球系の事象であり、既知の T-DXd の安全性プロファイルと一致していた。比較的よくみられた副作用（基本語又はグループ化した有害事象、発現割合が 20%以上）は、悪心（59.4%［60/101］）、「好中球数減少」（33.7%［34/101］）、「貧血」及び食欲減退（各 28.7%［29/101］）、「疲労」（25.7%［26/101］）、便秘（24.8%［25/101］）、「白血球数減少」（23.8%［24/101］）、並びに嘔吐（22.8%［23/101］）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副作用（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 悪心、「疲労」、嘔吐、脱毛症、下痢、及び「ILD」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。

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副作用（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 「好中球数減少」、「疲労」、嘔吐、脱毛症、及び「ILD」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。

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副作用（いずれかの群で発現割合が 20%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 悪心、「疲労」、嘔吐、及び脱毛症の発現割合は、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。

表 2.7.4.2-5　副作用の発現割合（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）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	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)
Subjects with Any Drug-related TEAE	93 (92.1)	149 (98.0)	131 (92.3)	200 (96.2)	1012 (96.8)	1691 (97.1)
悪心	60 (59.4)	112 (73.7)	90 (63.4)	145 (69.7)	759 (72.6)	1229 (70.6)
好中球数減少 [f]	34 (33.7)	63 (41.4)	38 (26.8)	78 (37.5)	352 (33.7)	653 (37.5)
貧血 [f]	29 (28.7)	51 (33.6)	39 (27.5)	59 (28.4)	321 (30.7)	558 (32.1)
食欲減退	29 (28.7)	52 (34.2)	41 (28.9)	76 (36.5)	307 (29.4)	631 (36.2)
疲労 [f]	26 (25.7)	71 (46.7)	46 (32.4)	100 (48.1)	500 (47.8)	867 (49.8)
便秘	25 (24.8)	36 (23.7)	31 (21.8)	46 (22.1)	222 (21.2)	362 (20.8)
白血球数減少 [f]	24 (23.8)	41 (27.0)	26 (18.3)	48 (23.1)	247 (23.6)	450 (25.8)
嘔吐	23 (22.8)	63 (41.4)	35 (24.6)	80 (38.5)	386 (36.9)	621 (35.7)
脱毛症	19 (18.8)	63 (41.4)	24 (16.9)	77 (37.0)	375 (35.9)	616 (35.4)
血小板数減少 [f]	18 (17.8)	31 (20.4)	21 (14.8)	41 (19.7)	236 (22.6)	444 (25.5)
下痢	17 (16.8)	42 (27.6)	28 (19.7)	56 (26.9)	239 (22.9)	432 (24.8)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	14 (13.9)	27 (17.8)	18 (12.7)	34 (16.3)	223 (21.3)	347 (19.9)
口内炎 [f]	10 (9.9)	9 (5.9)	11 (7.7)	16 (7.7)	137 (13.1)	230 (13.2)
間質性肺疾患 [g]	6 (5.9)	34 (22.4)	8 (5.6)	46 (22.1)	121 (11.6)	241 (13.8)
リンパ球数減少 [f]	6 (5.9)	12 (7.9)	7 (4.9)	17 (8.2)	86 (8.2)	163 (9.4)

AE = adverse event; 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; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms.
If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that term.
If relationship was missing, the TEAE was considered to be related to study drug.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.

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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.3.2, 14.3.2.7.1, and 14.3.2.9.3.

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副作用の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-6 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、副作用の発現割合は 97.3%（36/37）であった。比較的よくみられた副作用（基本語又はグループ化した有害事象、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］）、食欲減退（40.5%［15/37］）、便秘（35.1%［13/37］）、「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、以下の副作用の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（10%以上の差）。

- 「白血球数減少」（日本人集団 51.4%［19/37］及び非日本人集団 7.8%［5/64］、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 9.4%［6/64］）
- 悪心（73.0%［27/37］及び 51.6%［33/64］）
- 食欲減退（40.5%［15/37］及び 21.9%［14/64］）
- 便秘（35.1%［13/37］及び 18.8%［12/64］）
- 嘔吐（32.4%［12/37］及び 17.2%［11/64］）

表 2.7.4.2-6　副作用の発現割合（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）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with Any Drug-related TEAE	36 (97.3)	41 (100.0)	39 (97.5)	58 (100.0)	201 (99.0)	538 (99.4)
悪心	27 (73.0)	33 (80.5)	30 (75.0)	44 (75.9)	147 (72.4)	379 (70.1)
白血球数減少 [f]	19 (51.4)	28 (68.3)	19 (47.5)	35 (60.3)	91 (44.8)	263 (48.6)
好中球数減少 [f]	18 (48.6)	33 (80.5)	18 (45.0)	43 (74.1)	94 (46.3)	305 (56.4)
食欲減退	15 (40.5)	21 (51.2)	16 (40.0)	32 (55.2)	74 (36.5)	285 (52.7)
便秘	13 (35.1)	14 (34.1)	13 (32.5)	21 (36.2)	64 (31.5)	145 (26.8)
貧血 [f]	12 (32.4)	22 (53.7)	13 (32.5)	25 (43.1)	79 (38.9)	231 (42.7)
血小板数減少 [f]	12 (32.4)	14 (34.1)	12 (30.0)	17 (29.3)	64 (31.5)	205 (37.9)
嘔吐	12 (32.4)	12 (29.3)	12 (30.0)	16 (27.6)	65 (32.0)	162 (29.9)
疲労 [f]	11 (29.7)	14 (34.1)	12 (30.0)	26 (44.8)	91 (44.8)	273 (50.5)
脱毛症	8 (21.6)	18 (43.9)	8 (20.0)	25 (43.1)	60 (29.6)	173 (32.0)
下痢	6 (16.2)	12 (29.3)	6 (15.0)	16 (27.6)	38 (18.7)	132 (24.4)
口内炎 [f]	5 (13.5)	5 (12.2)	6 (15.0)	11 (19.0)	36 (17.7)	109 (20.1)
リンパ球数減少 [f]	4 (10.8)	5 (12.2)	4 (10.0)	8 (13.8)	22 (10.8)	84 (15.5)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	4 (10.8)	12 (29.3)	4 (10.0)	13 (22.4)	49 (24.1)	126 (23.3)
腹痛 [f]	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	3 (5.2)	15 (7.4)	32 (5.9)
しゃっくり	2 (5.4)	1 (2.4)	3 (7.5)	2 (3.4)	3 (1.5)	14 (2.6)
発熱	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	16 (7.9)	50 (9.2)

表 2.7.4.2-6　副作用の発現割合（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）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with Any Drug-related TEAE	57 (89.1)	108 (97.3)	92 (90.2)	142 (94.7)	811 (96.3)	1153 (96.1)
悪心	33 (51.6)	79 (71.2)	60 (58.8)	101 (67.3)	612 (72.7)	850 (70.8)
貧血 [f]	17 (26.6)	29 (26.1)	26 (25.5)	34 (22.7)	242 (28.7)	327 (27.3)
好中球数減少 [f]	16 (25.0)	30 (27.0)	20 (19.6)	35 (23.3)	258 (30.6)	348 (29.0)
疲労 [f]	15 (23.4)	57 (51.4)	34 (33.3)	74 (49.3)	409 (48.6)	594 (49.5)
食欲減退	14 (21.9)	31 (27.9)	25 (24.5)	44 (29.3)	233 (27.7)	346 (28.8)
便秘	12 (18.8)	22 (19.8)	18 (17.6)	25 (16.7)	158 (18.8)	217 (18.1)
脱毛症	11 (17.2)	45 (40.5)	16 (15.7)	52 (34.7)	315 (37.4)	443 (36.9)
下痢	11 (17.2)	30 (27.0)	22 (21.6)	40 (26.7)	201 (23.9)	300 (25.0)
嘔吐	11 (17.2)	51 (45.9)	23 (22.5)	64 (42.7)	321 (38.1)	459 (38.3)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	10 (15.6)	15 (13.5)	14 (13.7)	21 (14.0)	174 (20.7)	221 (18.4)
血小板数減少 [f]	6 (9.4)	17 (15.3)	9 (8.8)	24 (16.0)	172 (20.4)	239 (19.9)
間質性肺疾患 [g]	5 (7.8)	20 (18.0)	7 (6.9)	27 (18.0)	81 (9.6)	126 (10.5)
白血球数減少 [f]	5 (7.8)	13 (11.7)	7 (6.9)	13 (8.7)	156 (18.5)	187 (15.6)
口内炎 [f]	5 (7.8)	4 (3.6)	5 (4.9)	5 (3.3)	101 (12.0)	121 (10.1)
消化不良	4 (6.3)	7 (6.3)	5 (4.9)	7 (4.7)	72 (8.6)	92 (7.7)

AE = adverse event; 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; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms.

If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that term.
If relationship was missing, the TEAE was considered to be related to study drug.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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.
f: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.3.2.2, 14.3.2.7.1.2, and 14.3.2.9.3.2.

2.1.2.3　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、以下の事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認められた。

- 「好中球数減少」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。

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、以下の事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認められた。

- 「好中球数減少」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。

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。

表 2.7.4.2-7　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（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）
（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	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)
Subjects with Any TEAE >= Grade 3	41 (40.6)	101 (66.4)	62 (43.7)	144 (69.2)	551 (52.7)	1048 (60.2)
好中球数減少 [f]	12 (11.9)	36 (23.7)	12 (8.5)	49 (23.6)	166 (15.9)	365 (21.0)
貧血 [f]	10 (9.9)	20 (13.2)	13 (9.2)	24 (11.5)	98 (9.4)	254 (14.6)
血小板数減少 [f]	5 (5.0)	10 (6.6)	5 (3.5)	12 (5.8)	61 (5.8)	127 (7.3)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that term using.
If more than one AE occurred with the same preferred terms for the same subject, the subject was counted only once for that preferred term using the worst grade.
If a subject had both missing and non- missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade was treated as the lowest severity grade.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.2.2, 14.3.2.7.1, and 14.3.2.9.2.

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、以下の Grade 3 以上の有害事象の発現割合が、日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5%以上の差）。

- 「好中球数減少」（日本人集団 16.2%［6/37］及び非日本人集団 9.4%［6/64］）

表 2.7.4.2-8　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（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）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with Any TEAE >= Grade 3	16 (43.2)	33 (80.5)	17 (42.5)	45 (77.6)	109 (53.7)	370 (68.4)
好中球数減少 [f]	6 (16.2)	23 (56.1)	6 (15.0)	32 (55.2)	46 (22.7)	187 (34.6)
貧血 [f]	2 (5.4)	7 (17.1)	2 (5.0)	7 (12.1)	21 (10.3)	117 (21.6)
悪性新生物進行	2 (5.4)	0	2 (5.0)	0	2 (1.0)	2 (0.4)

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with Any TEAE >= Grade 3	25 (39.1)	68 (61.3)	45 (44.1)	99 (66.0)	442 (52.5)	678 (56.5)
貧血 [f]	8 (12.5)	13 (11.7)	11 (10.8)	17 (11.3)	77 (9.1)	137 (11.4)
好中球数減少 [f]	6 (9.4)	13 (11.7)	6 (5.9)	17 (11.3)	120 (14.3)	178 (14.8)
血小板数減少 [f]	5 (7.8)	6 (5.4)	5 (4.9)	7 (4.7)	52 (6.2)	72 (6.0)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that term using.
If more than one AE occurred with the same preferred terms for the same subject, the subject was counted only once for that preferred term using the worst grade.
If a subject had both missing and non- missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade was treated as the lowest severity grade.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.

Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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.
f: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.1.2.2.2, 14.3.2.7.1.2, and 14.3.2.9.2.2.

2.1.2.4　投与期間別の有害事象

各併合群での投与期間（Cycle）別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-9 に示す。

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 併合群と比較して低かった。

同様に、いずれの投与期間（Cycle）でも、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。

同様に、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 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して低かった。

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。

表 2.7.4.2-9　投与期間（Cycle）別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
Cycle at Onset of TEAE	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)
Subjects with any TEAE n/N1 (%)	97/101 (96.0)	152/152 (100.0)	138/142 (97.2)	208/208 (100.0)	1036/1045 (99.1)	1732/1741 (99.5)
Cycle 1	92/101 (91.1)	147/152 (96.7)	131/142 (92.3)	200/208 (96.2)	980/1045 (93.8)	1650/1741 (94.8)
Cycle 2	58/93 (62.4)	103/144 (71.5)	82/130 (63.1)	144/196 (73.5)	719/1015 (70.8)	1236/1679 (73.6)
Cycle 3	47/83 (56.6)	91/134 (67.9)	66/112 (58.9)	113/172 (65.7)	601/950 (63.3)	1025/1537 (66.7)
Cycle 4	34/74 (45.9)	81/127 (63.8)	46/101 (45.5)	100/161 (62.1)	547/914 (59.8)	913/1475 (61.9)
Cycle 5	26/61 (42.6)	62/106 (58.5)	37/84 (44.0)	81/138 (58.7)	461/857 (53.8)	745/1336 (55.8)
Cycle 6	24/48 (50.0)	62/100 (62.0)	33/71 (46.5)	80/129 (62.0)	426/817 (52.1)	681/1258 (54.1)
Cycle 7	12/33 (36.4)	47/83 (56.6)	21/54 (38.9)	61/107 (57.0)	381/752 (50.7)	588/1134 (51.9)
Cycle >=8	21/30 (70.0)	72/75 (96.0)	38/49 (77.6)	91/96 (94.8)	646/721 (89.6)	960/1065 (90.1)
Cycle >=18	0/0	32/34 (94.1)	5/5 (100.0)	39/41 (95.1)	308/364 (84.6)	428/495 (86.5)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; n = the number of subjects with TEAE in the cycle; N = treatment group size; N1 = number of subjects at risk for the cycle; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Percentages were based on the number of subjects at risk for that cycle.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If the duration of a TEAE was spread across more than 1 time period, it was attributed to the period in which it started.
Study drug administration occurred on Day 1 of each cycle. One complete cycle consisted of 21 days of follow-up after study drug administration.
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 cut-off 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 Table 14.3.1.4.1

2.1.3　死亡

各併合群での死亡の要約を表 2.7.4.2-10 に示す。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。

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。

表 2.7.4.2-10　死亡の要約（安全性解析対象集団）

Primary Cause of Death	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)
	Number (%) of Subjects					
Any death	13 (12.9)	65 (42.8)	36 (25.4)	106 (51.0)	326 (31.2)	672 (38.6)
Primary cause of any death						
Adverse event	1 (1.0)	7 (4.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	24 (2.3)	59 (3.4)
Disease progression	12 (11.9)	48 (31.6)	26 (18.3)	80 (38.5)	249 (23.8)	520 (29.9)
Unknown	0	4 (2.6)	3 (2.1)	7 (3.4)	35 (3.3)	61 (3.5)
Other	0	6 (3.9)	4 (2.8)	7 (3.4)	18 (1.7)	32 (1.8)
On-treatment death[f]	5 (5.0)	16 (10.5)	13 (9.2)	26 (12.5)	43 (4.1)	98 (5.6)
Primary cause of on-treatment death						
Adverse event	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.4)	11 (5.3)	16 (1.5)	40 (2.3)
Disease progression	4 (4.0)	8 (5.3)	9 (6.3)	14 (6.7)	21 (2.0)	51 (2.9)
Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.3)	4 (0.2)
Other	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group 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: On-treatment deaths = death between 1st dose and 28 days (for Study J101) after the last dose 47 days (for all other studies).
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.2.1.1

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。また、評価資料（U206 試験及び U204 試験）と参考資料（J101 試験）での死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-8 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。

表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	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)
Subjects with Any TEAE Associated with an Outcome of Death	4 (4.0)	15 (9.9)	11 (7.7)	26 (12.5)	43 (4.1)	103 (5.9)
悪性新生物進行	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	2 (0.2)	4 (0.2)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺臓炎	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	5 (0.5)	12 (0.7)
急性肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
急性肺水腫	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気管支痙攣	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
COVID - 19	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.2)
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	0	7 (4.6)	4 (2.8)	13 (6.3)	11 (1.1)	34 (2.0)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.2)
呼吸困難	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
全身健康状態異常	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)
水頭症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
間質性肺疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.2)

表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	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)
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)
腸管穿孔	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1)
癌性リンパ管症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
リンパ管炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
機械的イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.1)
悪性新生物	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
新生物進行	0	0	0	0	0	2 (0.1)
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	2 (1.0)	4 (0.4)	6 (0.3)
痙攣発作	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
出血性ショック	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
突然死	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms.
If a subject had multiple occurrences of the same preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.

Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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 cut-off 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 Table 14.3.2.1.2

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、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、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。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、以下の死亡に至った有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5%以上の差）。

- 悪性新生物進行（日本人集団 5.4%［2/37］及び非日本人集団 0.0%［0/64］）

表 2.7.4.2-12　死亡の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
Primary Cause of Death	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Any death	6 (16.2)	19 (46.3)	6 (15.0)	30 (51.7)	67 (33.0)	241 (44.5)
Primary cause of any death						
Adverse event	0	0	0	0	1 (0.5)	9 (1.7)
Disease progression	6 (16.2)	19 (46.3)	6 (15.0)	29 (50.0)	63 (31.0)	226 (41.8)
Unknown	0	0	0	1 (1.7)	0	3 (0.6)
Other	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.6)
On-treatment death[f]	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	3 (1.5)	18 (3.3)
Primary cause of on-treatment death						
Adverse event	0	0	0	0	0	4 (0.7)
Disease progression	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	3 (1.5)	14 (2.6)

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
Primary Cause of Death	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Any death	7 (10.9)	46 (41.4)	30 (29.4)	76 (50.7)	259 (30.8)	431 (35.9)
Primary cause of any death						
Adverse event	1 (1.6)	7 (6.3)	3 (2.9)	12 (8.0)	23 (2.7)	50 (4.2)
Disease progression	6 (9.4)	29 (26.1)	20 (19.6)	51 (34.0)	186 (22.1)	294 (24.5)
Unknown	0	4 (3.6)	3 (2.9)	6 (4.0)	35 (4.2)	58 (4.8)
Other	0	6 (5.4)	4 (3.9)	7 (4.7)	15 (1.8)	29 (2.4)

表 2.7.4.2-12　死亡の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

Primary Cause of Death	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
On-treatment death[f]	3 (4.7)	14 (12.6)	11 (10.8)	24 (16.0)	40 (4.8)	80 (6.7)
Primary cause of on-treatment death						
Adverse event	1 (1.6)	7 (6.3)	2 (2.0)	11 (7.3)	16 (1.9)	36 (3.0)
Disease progression	2 (3.1)	6 (5.4)	7 (6.9)	12 (8.0)	18 (2.1)	37 (3.1)
Unknown	0	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (0.4)	4 (0.3)
Other	0	0	1 (1.0)	0	3 (0.4)	3 (0.3)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
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.
f: On-treatment deaths = death between 1st dose and 28 days (for Study J101) after the last dose 47 days (for all other studies).
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.2.1.1.2

表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象の発現割合（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/3）

Country: Japan

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with Any TEAE Associated with an Outcome of Death	2 (5.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	2 (3.4)	3 (1.5)	20 (3.7)
悪性新生物進行	2 (5.4)	0	2 (5.0)	0	2 (1.0)	2 (0.4)
疾患進行	0	2 (4.9)	0	2 (3.4)	1 (0.5)	9 (1.7)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.2)
機械的イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.2)
新生物進行	0	0	0	0	0	2 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	0	0	0	0	2 (0.4)

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with Any TEAE Associated with an Outcome of Death	2 (3.1)	13 (11.7)	9 (8.8)	24 (16.0)	40 (4.8)	83 (6.9)
肺の悪性新生物	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺臓炎	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.3)	5 (0.6)	10 (0.8)

表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象の発現割合（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/3）

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
急性肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
急性肺水腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気管支痙攣	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
COVID - 19	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	0	5 (4.5)	4 (3.9)	11 (7.3)	10 (1.2)	25 (2.1)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸困難	0	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
全身健康状態異常	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
水頭症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
間質性肺疾患	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	2 (0.2)
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)
腸管穿孔	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1)
癌性リンパ管症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
リンパ管炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象の発現割合（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/3）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	2 (0.2)
悪性新生物	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
呼吸不全	0	0	0	2 (1.3)	4 (0.5)	6 (0.5)
痙攣発作	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	1 (1.0)	0	3 (0.4)	3 (0.3)
出血性ショック	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
突然死	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms.
If a subject had multiple occurrences of the same preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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 cut-off 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 Table 14.3.2.1.2.2

2.1.4　その他の重篤な有害事象

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、評価資料（U206 試験及び U204 試験）及び参考資料（J101 試験）での重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-9 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（基本語又はグループ化した有害事象、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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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（基本語又はグループ化した有害事象、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。

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	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)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	30 (29.7)	56 (36.8)	46 (32.4)	84 (40.4)	272 (26.0)	532 (30.6)
呼吸困難	2 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (2.4)	11 (1.1)	17 (1.0)
間質性肺疾患[g]	2 (2.0)	11 (7.2)	3 (2.1)	16 (7.7)	39 (3.7)	78 (4.5)
悪性新生物進行	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	2 (0.2)	4 (0.2)
悪心	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.4)	11 (1.1)	22 (1.3)
胸水	2 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.1)	2 (1.0)	9 (0.9)	12 (0.7)
肺臓炎[h]	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	2 (0.2)	4 (0.2)
血小板数減少[f]	2 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (1.4)	6 (0.6)	20 (1.1)
トロポニン I 増加	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
COVID - 19	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	5 (0.5)	7 (0.4)
癌疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下痢	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.4)	3 (0.3)	9 (0.5)
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
疲労[f]	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	6 (0.6)	15 (0.9)
全身健康状態悪化	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	5 (0.5)	6 (0.3)
甲状腺機能低下症	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
イレウス	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
間質性肺疾患[h]	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.2)
腸管穿孔	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.2)
大腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛[f]	1 (1.0)	0	2 (1.4)	0	10 (1.0)	11 (0.6)

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	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)
好中球数減少 [f]	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	4 (0.4)	7 (0.4)
視神経障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺炎 [h]	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	7 (3.4)	18 (1.7)	39 (2.2)
肺塞栓症	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.3)	7 (0.4)
発熱	1 (1.0)	0	2 (1.4)	0	10 (1.0)	15 (0.9)
トロポニン増加	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)
尿管閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尿路感染	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	9 (0.9)	13 (0.7)
嘔吐	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	15 (1.4)	26 (1.5)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.

g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
h: These events were not assessed as drug-related ILD.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.2.2, 14.3.2.2.3, 14.3.2.7.2, and 14.3.2.9.7.

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（基本語又はグループ化した有害事象）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、以下の重篤な有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5%以上の差）（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.2.2.2）。

- 悪性新生物進行（日本人集団 5.4%［2/37］及び非日本人集団 0.0%［0/64］）

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	7 (18.9)	10 (24.4)	7 (17.5)	12 (20.7)	37 (18.2)	148 (27.4)
悪性新生物進行	2 (5.4)	0	2 (5.0)	0	2 (1.0)	2 (0.4)
十二指腸潰瘍	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
間質性肺疾患 [h]	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
肺臓炎 [h]	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	2 (0.4)
尿路感染	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	2 (0.4)

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	23 (35.9)	46 (41.4)	39 (38.2)	72 (48.0)	235 (27.9)	384 (32.0)
呼吸困難	2 (3.1)	1 (0.9)	4 (3.9)	5 (3.3)	11 (1.3)	17 (1.4)
間質性肺疾患 [g]	2 (3.1)	6 (5.4)	3 (2.9)	10 (6.7)	36 (4.3)	53 (4.4)
悪心	2 (3.1)	0	2 (2.0)	2 (1.3)	10 (1.2)	19 (1.6)
胸水	2 (3.1)	2 (1.8)	3 (2.9)	2 (1.3)	9 (1.1)	11 (0.9)
血小板数減少 [f]	2 (3.1)	2 (1.8)	2 (2.0)	2 (1.3)	6 (0.7)	10 (0.8)
トロポニン I 増加	2 (3.1)	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
COVID - 19	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	5 (0.6)	7 (0.6)
癌疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下痢	1 (1.6)	2 (1.8)	2 (2.0)	2 (1.3)	3 (0.4)	7 (0.6)
疲労 [f]	1 (1.6)	3 (2.7)	2 (2.0)	4 (2.7)	5 (0.6)	11 (0.9)
全身健康状態悪化	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	5 (0.6)	5 (0.4)
イレウス	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
腸管穿孔	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
大腸閉塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺の悪性新生物	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛 [f]	1 (1.6)	0	2 (2.0)	0	9 (1.1)	9 (0.8)
好中球数減少 [f]	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.5)	6 (0.5)
視神経障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺炎 [h]	1 (1.6)	3 (2.7)	2 (2.0)	7 (4.7)	16 (1.9)	29 (2.4)
肺臓炎 [h]	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
肺塞栓症	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (0.4)	7 (0.6)
発熱	1 (1.6)	0	2 (2.0)	0	9 (1.1)	9 (0.8)
トロポニン増加	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)
尿管閉塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	1 (1.6)	3 (2.7)	2 (2.0)	4 (2.7)	14 (1.7)	24 (2.0)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.

SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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.
f: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
h: These events were not assessed as drug-related ILD.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.2.2.2, 14.3.2.2.3.2, 14.3.2.7.2.2, and 14.3.2.9.7.2.

データカットオフ以降に報告された重篤な有害事象

U206 試験、J101 試験、及び U204 試験について、表 2.7.4.1-1 に示すデータカットオフ日の翌日から 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 5.3.5.3-5 Table 9.12 に示した。

U206 試験及び U204 試験の 332 名のうち、上記の期間に 2 名以上に認められた重篤な有害事象（基本語）は、肺臓炎（4 名）、呼吸困難、気胸、及び胸水（各 3 名）、トロポニン I 増加、心筋炎、及び肺塞栓症（各 2 名）であった。疾患進行の 1 件では、死亡に至った。突然死は報告されなかった。死亡に至った重篤な有害事象では、肺臓炎及び間質性肺疾患の各 1 件を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

J101 試験では、上記の期間に重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　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（基本語又はグループ化した有害事象、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 群では、有害事象により治験薬の投与中止に至るまでの期間の中央値（範囲）は、68.5（14～207）日であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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（8.9%［9/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（28.9%［44/152］）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 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。

有害事象により治験薬の投与中止に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（68.5［14～207］日）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（120.5［7～408］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。ただし、投与期間の中央値が 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 併合群と比較して短かったことを考慮する必要がある（表 2.7.4.1-10）。

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。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。

有害事象により治験薬の投与中止に至るまでの期間の中央値（範囲）は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（80.0［13～323］日）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（125.0［2～418］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。ただし、投与期間の中央値が NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して短かったことを考慮する必要がある（表 2.7.4.1-10）。

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、投与中止に至った有害事象の発現割合は同様であった。

有害事象により治験薬の投与中止に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（68.5［14～207］日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（174.5［3～784］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。ただし、投与期間の中央値が 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 併合群と比較して短かったことを考慮する必要がある（表 2.7.4.1-10）。

表 2.7.4.2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	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)
Subjects with Any TEAEs Associated with Study Drug Discontinuation	9 (8.9)	44 (28.9)	16 (11.3)	60 (28.8)	162 (15.5)	330 (19.0)
間質性肺疾患 [g]	3 (3.0)	24 (15.8)	4 (2.8)	34 (16.3)	83 (7.9)	174 (10.0)
間質性肺疾患 [h]	2 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.5)	5 (0.5)	8 (0.5)
肺臓炎 [h]	2 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.1)	2 (1.0)	13 (1.2)	22 (1.3)
血中カリウム減少 [f]	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
下痢	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)
低マグネシウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.

g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
h: These events were not assessed as drug-related ILD.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.3.1, 14.3.2.7.3, and 14.3.2.9.4.

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（基本語又はグループ化した有害事象）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。

2.1.5.2　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（基本語又はグループ化した有害事象、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 群では、有害事象により初めて治験薬の減量に至るまでの期間の中央値（範囲）は 64.0（8～195）日であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。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、以下の事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認められた。

- 「疲労」、悪心、及び「好中球数減少」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。

有害事象により初めて治験薬の減量に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（64.0［8～195］日）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（21.5［1～459］日）と比較して長かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。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、以下の事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認

められた。

- 「好中球数減少」、悪心、及び「疲労」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。

有害事象により初めて治験薬の減量に至るまでの期間の中央値（範囲）は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（31.0［2～195］日）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（16.0［1～459］日）と比較して長かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。

有害事象により初めて治験薬の減量に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（64.0［8～195］日）と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（64.0［1～792］日）で同一であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

表 2.7.4.2-17　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	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)
Subjects with Any TEAEs Associated with Dose Reduction	11 (10.9)	50 (32.9)	18 (12.7)	68 (32.7)	218 (20.9)	444 (25.5)
食欲減退	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.0)	13 (1.2)	49 (2.8)
血小板数減少 [f]	2 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	24 (2.3)	44 (2.5)
血中ビリルビン増加 [f]	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	9 (0.9)	13 (0.7)
COVID - 19	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下痢	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.4)	10 (1.0)	19 (1.1)
疲労 [f]	1 (1.0)	17 (11.2)	4 (2.8)	23 (11.1)	39 (3.7)	112 (6.4)
悪心	1 (1.0)	13 (8.6)	3 (2.1)	16 (7.7)	46 (4.4)	91 (5.2)
好中球数減少 [f]	1 (1.0)	8 (5.3)	1 (0.7)	13 (6.3)	29 (2.8)	73 (4.2)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	8 (0.8)	12 (0.7)
尿路感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
体重減少	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.4)	9 (0.9)	17 (1.0)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.4.1 and 14.3.2.9.5.

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（基本語又はグループ化した有害事象）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、以下の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5%以上の差）（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.4.1.2）。

- 食欲減退（日本人集団 5.4%［2/37］及び非日本人集団 0.0%［0/64］）

2.1.5.3　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（基本語又はグループ化した有害事象、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 群では、有害事象により初めて治験薬の投与中断に至るまでの期間の中央値（範囲）は 43（17～218）日であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。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。

有害事象により初めて治験薬の投与中断に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（43.0［17～218］日）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（83.0［1～723］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。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。

有害事象により初めて治験薬の投与中断に至るまでの期間の中央値（範囲）は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（43.0［1～218］日）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（68.0［1～723］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

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。

有害事象により初めて治験薬の投与中断に至るまでの期間の中央値（範囲）は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（43.0［17～218］日）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（106.0［1～871］日）と比較して短かった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.6.1）。

表 2.7.4.2-18　治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で発現割合が 1%以上）
（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f]	Number (%) of Subjects					
	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)
Subjects with Any TEAEs Associated with Study Drug Interruption	23 (22.8)	69 (45.4)	33 (23.2)	95 (45.7)	413 (39.5)	737 (42.3)
好中球数減少 [f]	7 (6.9)	25 (16.4)	7 (4.9)	32 (15.4)	122 (11.7)	237 (13.6)
間質性肺疾患 [g]	3 (3.0)	10 (6.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	29 (2.8)	56 (3.2)
貧血 [f]	2 (2.0)	8 (5.3)	3 (2.1)	9 (4.3)	39 (3.7)	94 (5.4)
COVID - 19	2 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.0)	15 (1.4)	18 (1.0)
肺炎 [h]	2 (2.0)	6 (3.9)	2 (1.4)	9 (4.3)	21 (2.0)	44 (2.5)
呼吸困難	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (1.9)	14 (1.3)	20 (1.1)
疲労 [f]	1 (1.0)	7 (4.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	44 (4.2)	84 (4.8)
全身健康状態悪化	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
左室機能不全 [f]	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	11 (1.1)	15 (0.9)
発熱	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	18 (1.7)	27 (1.6)
血小板数減少 [f]	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (1.9)	27 (2.6)	46 (2.6)
トランスアミナーゼ上昇 [f]	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.4)	18 (1.7)	29 (1.7)
トロポニン I 増加	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)
トロポニン増加	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	2 (0.2)	4 (0.2)
上気道感染 [f]	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (2.4)	23 (2.2)	48 (2.8)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; SMQ = standardised MedDRA query; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE was defined as an AE that occurred, having been absent before the first dose of study drug, or had worsened in severity or seriousness after the initiating the study drug until 47 days (for all studies except Study J101 [28 days]) after the last dose of study drug.
SAEs with an onset or worsening 48 days (29 days for Study J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, were also TEAEs.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped preferred term, the subject was counted once for the specific preferred term.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.

Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
g: Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD and considered study drug related by adjudication committee (includes cases of potential ILD/pneumonitis, based on MedDRA v24.1 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). Adjudicated as ILD may include some non-TEAE.
h: These events were not assessed as drug-related ILD.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.5.1, 14.3.2.7.5, and 14.3.2.9.6.

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（基本語又はグループ化した有害事象）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、以下の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合が日本人集団で非日本人集団と比較して高かった（5%以上の差）（5.3.5.3-6 Table 14.3.2.5.1.2）。

- 「好中球数減少」（日本人集団 10.8%［4/37］及び非日本人集団 4.7%［3/64］、以下同順）
- 肺炎（5.4%［2/37］及び 0.0%［0/64］）

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき有害事象として「ILD」及び「左室機能不全」を、その他の検討を要する有害事象として、「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。グループ化した事象は 1.1.4 に示した。

上記事象のうち、注目すべき有害事象である「ILD」及び「左室機能不全」、並びに重症度が高い事象が認められた「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」、及び「リンパ球数減少」は、日本人集団の結果も併せて示した。

2.1.6.1　注目すべき有害事象

2.1.6.1.1　間質性肺疾患

本項では、ILD 独立判定委員会が判定を実施した有害事象について記載する。

各併合群での 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 2.7.4.2-20 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 2.7.4.2-21 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（1.1.6）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。

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のすべて（6 名［5.9%］）が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。「ILD」の内訳（基本語）は、間質性肺疾患及び肺臓炎が各 2 名（2.0%）、肺毒性及び呼吸不全が各 1 名（1.0%）であった。なお、このうち 1 名の被験者では「ILD」が複数回発現している可能性がある。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、死亡に至った「ILD」は認められなかった。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 2 名（1.3%）に死亡に至った「ILD」が認められ、その内訳（基本語）は、肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1 名（0.7%）であった。NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 1 名（0.7%）に死亡に至った「ILD」が認められ、基本語は呼吸不全であった。NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 6 名（2.9%）に死亡に至った「ILD」が認められ、その内訳（基本語）は、呼吸不全 3 名（1.4%）、肺臓炎 2 名（1.0%）、間質性肺疾患 1 名（0.5%）であった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では 11 名（1.1%）に死亡に至った「ILD」が認められ、その内訳（基本語）は、肺臓炎及び呼吸不全が各 4 名（0.4%）、急性呼吸不全、間質性肺疾患、リンパ管炎、及び肺線維症が各 1 名（0.1%）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。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群、NSCLC T-DXd 5.4 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、それぞれ 122.0（14～461）日、44.5（40～207）日、119.5（−16～461）日、及び 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。治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎、間質性肺疾患、及び肺毒性が各 1 名（1.0%）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象は、肺臓炎、間質性肺疾患、及び呼吸不全が各 1 名（1.0%）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。

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、4 名（66.7%）はステロイド、3 名（50.0%）は抗生物質、3 名（50.0%）はステロイド及び抗生物質の投与を受けた。ステロイドの投与を受けた被験者 4 名での転帰は、3 名が回復、1 名が未回復であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.7.11）。

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 項）。

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）の発現状況を表 2.7.4.7-15 に示す。

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:
  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）では、「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:
  T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群では、「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:
  T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群では、「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 併合群では、「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:
  T-DXd 6.4 mg/kg を投与した群では、「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 併合群では、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:
  HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、「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。

表 2.7.4.2-19　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果（安全性解析対象集団）（1/2）

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	Number (%) of Subjects					
	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)
Subjects with any AE adjudicated as ILD	6 (5.9)	34 (22.4)	8 (5.6)	46 (22.1)	126 (12.1)	251 (14.4)
Grade 1	3 (3.0)	5 (3.3)	3 (2.1)	8 (3.8)	31 (3.0)	66 (3.8)
Grade 2	2 (2.0)	22 (14.5)	3 (2.1)	27 (13.0)	71 (6.8)	135 (7.8)
Grade 3	1 (1.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	5 (2.4)	10 (1.0)	21 (1.2)
Grade 4	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Grade 5	0	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (2.9)	13 (1.2)	27 (1.6)
>=Grade 3	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.4)	11 (5.3)	24 (2.3)	50 (2.9)
Subjects with any AE adjudicated as drug-related ILD	6 (5.9)	34 (22.4)	8 (5.6)	46 (22.1)	121 (11.6)	241 (13.8)
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	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.4)	11 (5.3)	21 (2.0)	46 (2.6)
Subjects with any AE adjudicated as not drug-related ILD	0	0	0	0	5 (0.5)	10 (0.6)
Grade 1	0	0	0	0	0	3 (0.2)
Grade 2	0	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.2)
Grade 3	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
>=Grade 3	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.2)
Adjudicated as not ILD	3 (3.0)	2 (1.3)	4 (2.8)	4 (1.9)	29 (2.8)	45 (2.6)

表 2.7.4.2-19　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果（安全性解析対象集団）（2/2）

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	Number (%) of Subjects					
	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)
Pending adjudication[f]	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	6 (0.6)	8 (0.5)
Grade 1	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.2)
Grade 2	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Grade 3	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
>=Grade 3	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Each subject was counted only in one of the summary blocks. For subjects having ILD cases across multiple summary blocks, the subject was counted in the block according to the preceding order presented in the table.
If a subject had multiple ILD events, the CTCAE grade was shown for the event with the worst grade.
Percentages of ILD grade were calculated using the number of subjects with each treatment group with non-missing investigator reported ILD grade as denominator.
This table includes all events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication.
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: The ILD Adjudication Committee assigned grades to potential ILD/pneumonitis events that were adjudicated as ILD.
g: The CTCAE grade is based on investigator assessed grade.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.2.7.8

表 2.7.4.2-20　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）

	Number (%) of Subjects					
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)
Subjects with any event adjudicated as drug-related ILD, n (%)	6 (5.9)	34 (22.4)	8 (5.6)	46 (22.1)	121 (11.6)	241 (13.8)
ILD >=Grade 3	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.4)	11 (5.3)	21 (2.0)	46 (2.6)
Serious ILD	2 (2.0)	11 (7.2)	3 (2.1)	16 (7.7)	39 (3.7)	78 (4.5)
ILD associated with dose reduction	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	8 (0.8)	10 (0.6)
ILD associated with study drug interruption	3 (3.0)	10 (6.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	29 (2.8)	56 (3.2)
ILD associated with study drug discontinuation	3 (3.0)	24 (15.8)	4 (2.8)	34 (16.3)	83 (7.9)	174 (10.0)
Median (range) time to first adjudicated drug-related ILD onset date (days) [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)
Median (range) time to first investigator reported ILD adjudicated as drug-related ILD onset date (days) [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)
Median (range) [h, i] duration of first adjudicated drug-related ILD (days)	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; 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 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 will be censored for ongoing ILDs.

i: Median was based on Kaplan-Meier Estimate.

Data are included as of data cut-off 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.

表 2.7.4.2-21　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）

	Number (%) of Subjects					
	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)
Outcome of drug-related ILD event with worst CTCAE grade [f], n (%)						
Fatal	0	1 (2.9)	0	3 (6.5)	8 (6.6)	18 (7.5)
Not recovered/not resolved	3 (50.0)	15 (44.1)	5 (62.5)	18 (39.1)	35 (28.9)	88 (36.5)
Recovering/resolving	0	2 (5.9)	0	2 (4.3)	7 (5.8)	20 (8.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	2 (5.9)	0	2 (4.3)	5 (4.1)	10 (4.1)
Recovered/resolved	3 (50.0)	14 (41.2)	3 (37.5)	20 (43.5)	62 (51.2)	100 (41.5)
Ongoing	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Missing/unknown	0	0	0	1 (2.2)	3 (2.5)	4 (1.7)
Treatment of adjudicated drug-related ILD [g], n (%)						
Steroid(s)	4 (66.7)	30 (88.2)	6 (75.0)	39 (84.8)	78 (64.5)	162 (67.2)
Antibiotic(s)	3 (50.0)	12 (35.3)	4 (50.0)	18 (39.1)	35 (28.9)	73 (30.3)
Steroid(s) and antibiotic(s)	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 cut-off 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.

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が、治験薬と関連のある ILD（以下、「ILD」）と判定された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、日本人集団 15 名（36.6%）、非日本人集団 22 名（19.8%）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 14 名（34.1%）、非日本人集団 20 名（18.0%）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、「ILD」と判定された。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で認められた「ILD」は、日本人集団では Grade 1 が 3 名（7.3%）、Grade 2 が 8 名（19.5%）、Grade 3 が 2 名（4.9%）、Grade 5 が 1 名（2.4%）であり、非日本人集団では Grade 1 が 2 名（1.8%）、Grade 2 が 14 名（12.6%）、Grade 3 が 3 名（2.7%）、Grade 5 が 1 名（0.9%）であった。治験薬の投与中止に至った被験者は日本人集団で 9 名（22.0%）、非日本人集団で 15 名（13.5%）、治験薬の投与中断に至った被験者は日本人集団で 4 名（9.8%）、非日本人集団で 6 名（5.4%）、治験薬の減量に至った被験者は日本人集団で 0 名、非日本人集団で 1 名（0.9%）であった。転帰（治験責任医師判定）は、日本人集団で回復が 4 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 9 名、非日本人集団で回復が 10 名、軽快が 2 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 6 名、死亡が 1 名であった。「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 121.0（36～415）日、非日本人集団で 122.5（14～461）日であった。

表 2.7.4.2-22　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/3）

Country: Japan

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with any AE adjudicated as ILD	1 (2.7)	14 (34.1)	1 (2.5)	19 (32.8)	42 (20.7)	120 (22.2)
Grade 1	1 (2.7)	3 (7.3)	1 (2.5)	5 (8.6)	20 (9.9)	48 (8.9)
Grade 2	0	8 (19.5)	0	11 (19.0)	22 (10.8)	59 (10.9)
Grade 3	0	2 (4.9)	0	2 (3.4)	0	8 (1.5)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Grade 5	0	1 (2.4)	0	1 (1.7)	0	4 (0.7)
>=Grade 3	0	3 (7.3)	0	3 (5.2)	0	13 (2.4)
Subjects with any AE adjudicated as drug-related ILD	1 (2.7)	14 (34.1)	1 (2.5)	19 (32.8)	40 (19.7)	115 (21.3)
Grade 1	1 (2.7)	3 (7.3)	1 (2.5)	5 (8.6)	20 (9.9)	46 (8.5)
Grade 2	0	8 (19.5)	0	11 (19.0)	20 (9.9)	57 (10.5)
Grade 3	0	2 (4.9)	0	2 (3.4)	0	7 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Grade 5	0	1 (2.4)	0	1 (1.7)	0	4 (0.7)
>=Grade 3	0	3 (7.3)	0	3 (5.2)	0	12 (2.2)
Subjects with any AE adjudicated as not drug-related ILD	0	0	0	0	2 (1.0)	5 (0.9)
Grade 1	0	0	0	0	0	2 (0.4)
Grade 2	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.4)
Grade 3	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>=Grade 3	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Adjudicated as not ILD	1 (2.7)	1 (2.4)	2 (5.0)	2 (3.4)	9 (4.4)	20 (3.7)

表 2.7.4.2-22　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/3）

Country: Japan

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Pending adjudication[f]	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>=Grade 3	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	1 (0.5)	1 (0.2)

Country: Non-Japan

CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with any AE adjudicated as ILD	5 (7.8)	20 (18.0)	7 (6.9)	27 (18.0)	84 (10.0)	131 (10.9)
Grade 1	2 (3.1)	2 (1.8)	2 (2.0)	3 (2.0)	11 (1.3)	18 (1.5)
Grade 2	2 (3.1)	14 (12.6)	3 (2.9)	16 (10.7)	49 (5.8)	76 (6.3)
Grade 3	1 (1.6)	3 (2.7)	1 (1.0)	3 (2.0)	10 (1.2)	13 (1.1)
Grade 4	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Grade 5	0	1 (0.9)	1 (1.0)	5 (3.3)	13 (1.5)	23 (1.9)
>=Grade 3	1 (1.6)	4 (3.6)	2 (2.0)	8 (5.3)	24 (2.9)	37 (3.1)
Subjects with any AE adjudicated as drug-related ILD	5 (7.8)	20 (18.0)	7 (6.9)	27 (18.0)	81 (9.6)	126 (10.5)
Grade 1	2 (3.1)	2 (1.8)	2 (2.0)	3 (2.0)	11 (1.3)	17 (1.4)
Grade 2	2 (3.1)	14 (12.6)	3 (2.9)	16 (10.7)	49 (5.8)	75 (6.3)

表 2.7.4.2-22　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/3）

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee[g]	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Grade 3	1 (1.6)	3 (2.7)	1 (1.0)	3 (2.0)	10 (1.2)	13 (1.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	1 (0.9)	1 (1.0)	5 (3.3)	11 (1.3)	21 (1.8)
>=Grade 3	1 (1.6)	4 (3.6)	2 (2.0)	8 (5.3)	21 (2.5)	34 (2.8)
Subjects with any AE adjudicated as not drug-related ILD	0	0	0	0	3 (0.4)	5 (0.4)
Grade 1	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Grade 2	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
>=Grade 3	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Adjudicated as not ILD	2 (3.1)	1 (0.9)	2 (2.0)	2 (1.3)	20 (2.4)	25 (2.1)
Pending adjudication[f]	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	5 (0.6)	7 (0.6)
Grade 1	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
Grade 2	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Grade 3	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
>=Grade 3	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Each subject was counted only in one of the summary blocks. For subjects having ILD cases across multiple summary blocks, the subject was counted in the block according to the preceding order presented in the table.
If a subject had multiple ILD events, the CTCAE grade was shown for the event with the worst grade.
Percentages of ILD grade were calculated using the number of subjects with each treatment group with non-missing investigator reported ILD grade as denominator.
This table includes all events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication.

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.
f: The ILD Adjudication Committee assigned grades to potential ILD/pneumonitis events that were adjudicated as ILD.
g: The CTCAE grade is based on investigator assessed grade.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.2.7.8.2

表 2.7.4.2-23　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
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 37)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 41)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 40)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 58)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 203)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 541)
Subjects with any event adjudicated as drug-related ILD, n (%)	1 (2.7)	14 (34.1)	1 (2.5)	19 (32.8)	40 (19.7)	115 (21.3)
ILD >=Grade 3	0	3 (7.3)	0	3 (5.2)	0	12 (2.2)
Serious ILD	0	5 (12.2)	0	6 (10.3)	3 (1.5)	25 (4.6)
ILD associated with dose reduction	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.6)
ILD associated with study drug interruption	0	4 (9.8)	0	6 (10.3)	9 (4.4)	28 (5.2)
ILD associated with study drug discontinuation	1 (2.7)	9 (22.0)	1 (2.5)	13 (22.4)	31 (15.3)	86 (15.9)
Median (range) time to first adjudicated drug-related ILD onset date (days) [f]	207.0 (207, 207)	121.0 (36, 415)	207.0 (207, 207)	124.0 (36, 415)	184.0 (36, 492)	168.0 (36, 638)
Median (range) time to first investigator reported ILD adjudicated as drug-related ILD onset date (days) [g]	207.0 (207, 207)	133.5 (42, 462)	207.0 (207, 207)	126.0 (42, 462)	212.0 (36, 535)	197.0 (36, 680)
Median (range) [h, i] duration of first adjudicated drug-related ILD (days)	NA (27, 27)	84.0 (7, 217)	NA (27, 27)	84.0 (7, 217)	78.0 (-20, 395)	136.0 (-20, 395)

表 2.7.4.2-23　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
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 64)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 111)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 102)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 150)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 842)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 1200)
Subjects with any event adjudicated as drug-related ILD, n (%)	5 (7.8)	20 (18.0)	7 (6.9)	27 (18.0)	81 (9.6)	126 (10.5)
ILD >=Grade 3	1 (1.6)	4 (3.6)	2 (2.0)	8 (5.3)	21 (2.5)	34 (2.8)
Serious ILD	2 (3.1)	6 (5.4)	3 (2.9)	10 (6.7)	36 (4.3)	53 (4.4)
ILD associated with dose reduction	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)	5 (0.6)	7 (0.6)
ILD associated with study drug interruption	3 (4.7)	6 (5.4)	3 (2.9)	6 (4.0)	20 (2.4)	28 (2.3)
ILD associated with study drug discontinuation	2 (3.1)	15 (13.5)	3 (2.9)	21 (14.0)	52 (6.2)	88 (7.3)
Median (range) time to first adjudicated drug-related ILD onset date (days) [f]	47.0 (40, 121)	122.5 (14, 461)	42.0 (40, 121)	119.0 (-16, 461)	134.0 (26, 710)	126.0 (-16, 710)
Median (range) time to first investigator reported ILD adjudicated as drug-related ILD onset date (days) [g]	84.0 (43, 142)	127.0 (14, 505)	84.0 (43, 190)	125.0 (2, 505)	168.0 (26, 710)	164.0 (2, 710)
Median (range) [h, i] duration of first adjudicated drug-related ILD (days)	54.0 (-1, 86)	41.0 (3, 296)	54.0 (-1, 86)	37.0 (3, 296)	48.0 (-1, 288)	48.0 (-1, 296)

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 in the Safety Analysis Set as the denominator.

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.
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 will be censored for ongoing ILDs.
i: Median was based on Kaplan-Meier Estimate.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.7.1.2, 14.3.2.7.2.2, 14.3.2.7.3.2, 14.3.2.7.4.2, 14.3.2.7.5.2, 14.3.2.7.6.2, and 14.3.2.7.7.2.

表 2.7.4.2-24　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
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 14)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 1)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 19)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 40)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 115)
Outcome of drug-related ILD event with worst CTCAE grade [f], n (%)						
Fatal	0	0	0	0	0	3 (2.6)
Not recovered/not resolved	1 (100.0)	9 (64.3)	1 (100.0)	10 (52.6)	17 (42.5)	54 (47.0)
Recovering/resolving	0	0	0	0	0	9 (7.8)
Recovered/resolved with sequelae	0	1 (7.1)	0	1 (5.3)	4 (10.0)	7 (6.1)
Recovered/resolved	0	4 (28.6)	0	8 (42.1)	19 (47.5)	42 (36.5)
Ongoing	0	0	0	0	0	0
Missing/unknown	0	0	0	0	0	0
Treatment of adjudicated drug-related ILD [g], n (%)						
Steroid(s)	0	11 (78.6)	0	14 (73.7)	10 (25.0)	55 (47.8)
Antibiotic(s)	0	4 (28.6)	0	5 (26.3)	8 (20.0)	28 (24.3)
Steroid(s) and antibiotic(s)	0	4 (28.6)	0	5 (26.3)	4 (10.0)	23 (20.0)

表 2.7.4.2-24　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
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
	U206 HER2-mut NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (N = 5)	HER2-mut NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[a] (N = 20)	NSCLC Pool T-DXd 5.4 mg/kg[b] (N = 7)	NSCLC Pool T-DXd 6.4 mg/kg[c] (N = 27)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg[d] (N = 81)	All Tumor Types Pool T-DXd >=5.4 mg/kg[e] (N = 126)
Outcome of drug-related ILD event with worst CTCAE grade [f], n (%)						
Fatal	0	1 (5.0)	0	3 (11.1)	8 (9.9)	15 (11.9)
Not recovered/not resolved	2 (40.0)	6 (30.0)	4 (57.1)	8 (29.6)	18 (22.2)	34 (27.0)
Recovering/resolving	0	2 (10.0)	0	2 (7.4)	7 (8.6)	11 (8.7)
Recovered/resolved with sequelae	0	1 (5.0)	0	1 (3.7)	1 (1.2)	3 (2.4)
Recovered/resolved	3 (60.0)	10 (50.0)	3 (42.9)	12 (44.4)	43 (53.1)	58 (46.0)
Ongoing	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Missing/unknown	0	0	0	1 (3.7)	3 (3.7)	4 (3.2)
Treatment of adjudicated drug-related ILD [g], n (%)						
Steroid(s)	4 (80.0)	19 (95.0)	6 (85.7)	25 (92.6)	68 (84.0)	107 (84.9)
Antibiotic(s)	3 (60.0)	8 (40.0)	4 (57.1)	13 (48.1)	27 (33.3)	45 (35.7)
Steroid(s) and antibiotic(s)	3 (60.0)	7 (35.0)	4 (57.1)	12 (44.4)	27 (33.3)	43 (34.1)

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: Japan: Includes 1 subjects from Study J101, 10 subjects from Study U204, and 3 subjects from Study U206. Non-Japan: Includes 1 subjects from Study J101, 15 subjects from Study U204, and 4 subjects from Study U206.

b: Japan: Includes 0 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 1 HER2-mutant NSCLC subjects from U206. Non-Japan: Includes 2 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 5 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

c: Japan: Includes 1 HER2-mutant and 1 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 10 HER2-mutant and 4 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 3 HER2-mutant NSCLC subjects from U206. Non-Japan: Includes 1 HER2-mutant and 1 HER2-expressing NSCLC subjects from J101, 15 HER2-mutant and 6 HER2-overexpressing NSCLC subjects from U204, and 4 HER2-mutant NSCLC subjects from U206.

d: Japan: Includes 6 subjects from Study J101, 10 from Study U201, 0 from Study U204, 1 from Study U206, 8 from Study U302, and 15 from Study U303. Non-Japan: Includes 6 subjects from Study J101, 18 from Study U201, 2 from Study U204, 5 from Study U206, 20 from Study U302, and 30 from Study U303.
e: Japan: Includes 38 subjects from Study J101, 16 from Study J202, 20 from Study U201, 14 from Study U204, 0 from Study U205, 4 from study U206, 8 from Study U302, and 15 from Study U303. Non-Japan: Includes 14 subjects from Study J101, 2 from Study J202, 22 from Study U201, 23 from Study U204, 6 from Study U205, 9 from study U206, 20 from Study U302, and 30 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 cut-off 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: 3.5.3.5-6 Tables 14.3.2.7.1.2, 14.3.2.7.2.2, 14.3.2.7.3.2, 14.3.2.7.4.2, 14.3.2.7.5.2, 14.3.2.7.6.2, and 14.3.2.7.7.2.

2.1.6.1.2　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 に示す。

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）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。

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。

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。

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。

各併合群での LVEF（ECHO 又は MUGA 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、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（5.3.5.3-5 Table 14.3.7.1.1）。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、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。

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、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、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。

表 2.7.4.2-25　CTCAE における駆出率減少の重症度の定義

Grade	定義
Grade 1	該当なし
Grade 2	安静時駆出率が <50%～40%; ベースラインから 10%～<20%低下
Grade 3	安静時駆出率が <40%～20%; ベースラインから ≥20%低下
Grade 4	安静時駆出率が <20%
Grade 5	該当なし

表 2.7.4.2-26　左室駆出率の要約統計量（安全性解析対象集団）（1/2）

Parameter	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)
Subjects with worst LVEF CTCAE grade post-baseline, n (%)						
Non-missing n[f]	70	118	97	161	944	1557
Grade 2	5 (7.1)	13 (11.0)	10 (10.3)	19 (11.8)	144 (15.3)	232 (14.9)
Recovered from worst grade to >=90% of baseline, n (%)[g, h]	1 (50.0)	7 (77.8)	3 (60.0)	10 (76.9)	83 (72.2)	128 (71.5)
Grade 3	0	3 (2.5)	1 (1.0)	5 (3.1)	8 (0.8)	15 (1.0)
Recovered from worst grade to >=90% of baseline, n (%)[g, h]	0	1 (50.0)	0	1 (25.0)	5 (71.4)	6 (50.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Recovered from worst grade to >=90% of baseline, n (%)[g, h]	0	0	0	0	0	0
LVEF measurement at baseline						
n	101	151	142	207	1044	1739
Mean (Std Dev)	65.3 (6.06)	64.5 (6.47)	64.7 (6.14)	64.4 (6.59)	64.3 (6.26)	64.6 (6.31)
Median	65.0	65.0	64.5	65.0	64.0	65.0
Min, Max	51, 80	50, 85	51, 80	50, 85	50, 86	50, 86
40-49%	0	0	0	0	0	0
20-39%	0	0	0	0	0	0
<20%	0	0	0	0	0	0
Lowest LVEF measurement post-baseline						
n	70	119	97	162	945	1559
Mean (Std Dev)	64.5 (6.90)	61.3 (6.75)	63.4 (7.02)	61.1 (7.84)	60.7 (6.05)	61.1 (6.33)
Median	64.0	61.0	63.0	61.0	60.0	61.0
Min, Max	52, 81	34, 75	47, 81	22, 77	37, 81	22, 82
40-49%	0	2/119 (1.7)	1/97 (1.0)	3/162 (1.9)	25/945 (2.6)	36/1559 (2.3)
20-39%	0	1/119 (0.8)	0	3/162 (1.9)	2/945 (0.2)	6/1559 (0.4)
<20%	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-26　左室駆出率の要約統計量（安全性解析対象集団）（2/2）

Parameter	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)
Maximum LVEF decrease from baseline						
n	36	85	52	111	659	1073
Mean (Std Dev)	5.4 (3.31)	5.9 (5.39)	5.9 (4.27)	6.5 (6.65)	6.2 (4.37)	6.3 (4.67)
Median	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 15	1, 34	1, 21	1, 40	1, 36	1, 40
10-19% decrease	5/36 (13.9)	12/85 (14.1)	10/52 (19.2)	17/111 (15.3)	132/659 (20.0)	216/1073 (20.1)
>= 20% decrease	0	3/85 (3.5)	1/52 (1.9)	5/111 (4.5)	7/659 (1.1)	14/1073 (1.3)
Highest LVEF measurement post-baseline						
n	70	119	97	162	945	1559
Mean (Std Dev)	65.8 (6.78)	66.4 (6.77)	65.4 (6.89)	66.0 (6.78)	66.9 (6.62)	67.0 (6.68)
Median	65.0	67.0	65.0	66.0	67.0	67.0
Min, Max	52, 81	34, 82	51, 81	34, 82	43, 90	34, 90
Maximum LVEF increase from baseline						
n	32	63	46	83	585	946
Mean (Std Dev)	4.0 (3.89)	6.2 (5.28)	4.4 (3.95)	5.7 (4.89)	5.8 (4.24)	5.7 (4.19)
Median	2.5	5.0	3.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 14	1, 25	1, 14	1, 25	1, 22	1, 25
10-19% increase	4/32 (12.5)	11/63 (17.5)	6/46 (13.0)	13/83 (15.7)	106/585 (18.1)	165/946 (17.4)
>= 20% increase	0	2/63 (3.2)	0	2/83 (2.4)	3/585 (0.5)	6/946 (0.6)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; LVEF = left ventricular ejection fraction; max = maximum; min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Percentages were calculated using the non-missing n as the denominator.
Per CTCAE v5.0, Grade 2 LVEF decrease was defined by a resting ejection fraction of >=40 to <50%, or a 10 to <20% drop from baseline.　Grade 3 LVEF decrease was defined by a resting ejection fraction of >=20 to <40%, or a >=20% drop from baseline.　Grade 4 LVEF decrease was defined by a resting ejection fraction <20%.
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: Non-missing n was the number of subjects with post-baseline non-missing data.
g: >=90% baseline since worst grade was defined as the highest post baseline LVEF after the measurement with worst grade that was >=90% of the baseline LVEF value.
h: Percentages were calculated using the number of subjects having worst post baseline at the specific grade. If there was no LVEF measurements after the worst grade of LVEF, the subject was not included in the denominator.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.7.1.1

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）。

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 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。

2.1.6.2　その他の検討を要する有害事象

各併合群で認められたその他の検討を要する有害事象（「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」）の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。その他の検討を要する有害事象の発現割合、重症度、転帰、初回発現までの期間、及び持続期間を表 2.7.4.7-19 に示す。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団で認められたその他の検討を要する有害事象の要約を表 2.7.4.7-20 に示す。

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（1/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
悪心						
Subjects with any selected TEAE	62 (61.4)	118 (77.6)	92 (64.8)	153 (73.6)	787 (75.3)	1285 (73.8)
CTCAE >=Grade 3	3 (3.0)	12 (7.9)	5 (3.5)	15 (7.2)	56 (5.4)	97 (5.6)
SAE	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.4)	11 (1.1)	22 (1.3)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Dose reduction	1 (1.0)	13 (8.6)	3 (2.1)	16 (7.7)	46 (4.4)	91 (5.2)
Study drug interruption	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	20 (1.9)	29 (1.7)
貧血[f]						
Subjects with any selected TEAE	34 (33.7)	61 (40.1)	45 (31.7)	75 (36.1)	366 (35.0)	670 (38.5)
CTCAE >=Grade 3	10 (9.9)	20 (13.2)	13 (9.2)	24 (11.5)	98 (9.4)	254 (14.6)
SAE	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)	10 (1.0)	22 (1.3)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	3 (0.2)
Dose reduction	0	3 (2.0)	0	3 (1.4)	9 (0.9)	21 (1.2)
Study drug interruption	2 (2.0)	8 (5.3)	3 (2.1)	9 (4.3)	39 (3.7)	94 (5.4)
好中球数減少[f]						
Subjects with any selected TEAE	34 (33.7)	63 (41.4)	38 (26.8)	79 (38.0)	359 (34.4)	663 (38.1)
CTCAE >=Grade 3	12 (11.9)	36 (23.7)	12 (8.5)	49 (23.6)	166 (15.9)	365 (21.0)
SAE	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	4 (0.4)	7 (0.4)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Dose reduction	1 (1.0)	8 (5.3)	1 (0.7)	13 (6.3)	29 (2.8)	73 (4.2)
Study drug interruption	7 (6.9)	25 (16.4)	7 (4.9)	32 (15.4)	122 (11.7)	237 (13.6)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（2/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
疲労 [f]						
Subjects with any selected TEAE	32 (31.7)	80 (52.6)	61 (43.0)	114 (54.8)	564 (54.0)	967 (55.5)
CTCAE >=Grade 3	4 (4.0)	11 (7.2)	7 (4.9)	18 (8.7)	75 (7.2)	138 (7.9)
SAE	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	6 (0.6)	15 (0.9)
Study drug discontinuation	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	7 (0.4)
Dose reduction	1 (1.0)	17 (11.2)	4 (2.8)	23 (11.1)	39 (3.7)	112 (6.4)
Study drug interruption	1 (1.0)	7 (4.6)	3 (2.1)	12 (5.8)	44 (4.2)	84 (4.8)
便秘						
Subjects with any selected TEAE	31 (30.7)	55 (36.2)	41 (28.9)	71 (34.1)	355 (34.0)	579 (33.3)
CTCAE >=Grade 3	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	5 (0.5)	6 (0.3)
SAE	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.3)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Study drug interruption	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退						
Subjects with any selected TEAE	30 (29.7)	59 (38.8)	49 (34.5)	87 (41.8)	342 (32.7)	704 (40.4)
CTCAE >=Grade 3	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (2.4)	17 (1.6)	69 (4.0)
SAE	0	0	0	0	1 (0.1)	28 (1.6)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Dose reduction	2 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.0)	13 (1.2)	49 (2.8)
Study drug interruption	0	0	0	2 (1.0)	6 (0.6)	32 (1.8)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（3/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
白血球数減少 [f]						
Subjects with any selected TEAE	26 (25.7)	43 (28.3)	28 (19.7)	51 (24.5)	255 (24.4)	462 (26.5)
CTCAE >=Grade 3	3 (3.0)	13 (8.6)	3 (2.1)	16 (7.7)	62 (5.9)	154 (8.8)
SAE	0	0	0	0	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Dose reduction	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	5 (0.5)	13 (0.7)
Study drug interruption	0	5 (3.3)	0	6 (2.9)	34 (3.3)	63 (3.6)
嘔吐						
Subjects with any selected TEAE	25 (24.8)	70 (46.1)	38 (26.8)	90 (43.3)	447 (42.8)	720 (41.4)
CTCAE >=Grade 3	2 (2.0)	6 (3.9)	3 (2.1)	8 (3.8)	23 (2.2)	39 (2.2)
SAE	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	15 (1.4)	26 (1.5)
Study drug discontinuation	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
Dose reduction	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	10 (1.0)	14 (0.8)
Study drug interruption	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	5 (0.5)	11 (0.6)
血小板数減少 [f]						
Subjects with any selected TEAE	20 (19.8)	31 (20.4)	23 (16.2)	42 (20.2)	249 (23.8)	463 (26.6)
CTCAE >=Grade 3	5 (5.0)	10 (6.6)	5 (3.5)	12 (5.8)	61 (5.8)	127 (7.3)
SAE	2 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (1.4)	6 (0.6)	20 (1.1)
Study drug discontinuation	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	6 (0.6)	12 (0.7)
Dose reduction	2 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (1.9)	24 (2.3)	44 (2.5)
Study drug interruption	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (1.9)	27 (2.6)	46 (2.6)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（4/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
下痢						
Subjects with any selected TEAE	19 (18.8)	55 (36.2)	34 (23.9)	71 (34.1)	297 (28.4)	540 (31.0)
CTCAE >=Grade 3	1 (1.0)	5 (3.3)	3 (2.1)	7 (3.4)	18 (1.7)	33 (1.9)
SAE	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.4)	3 (0.3)	9 (0.5)
Study drug discontinuation	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)
Dose reduction	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.4)	10 (1.0)	19 (1.1)
Study drug interruption	0	2 (1.3)	0	3 (1.4)	6 (0.6)	13 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇 [f]						
Subjects with any selected TEAE	16 (15.8)	35 (23.0)	21 (14.8)	43 (20.7)	280 (26.8)	446 (25.6)
CTCAE >=Grade 3	3 (3.0)	0	3 (2.1)	2 (1.0)	40 (3.8)	72 (4.1)
SAE	0	0	0	0	2 (0.2)	8 (0.5)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Dose reduction	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	8 (0.8)	12 (0.7)
Study drug interruption	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.4)	18 (1.7)	29 (1.7)
筋骨格痛 [f]						
Subjects with any selected TEAE	11 (10.9)	34 (22.4)	22 (15.5)	43 (20.7)	263 (25.2)	395 (22.7)
CTCAE >=Grade 3	1 (1.0)	0	2 (1.4)	0	11 (1.1)	15 (0.9)
SAE	1 (1.0)	0	2 (1.4)	0	10 (1.0)	11 (0.6)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Study drug interruption	0	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.2)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（5/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
口内炎 [f]						
Subjects with any selected TEAE	11 (10.9)	9 (5.9)	13 (9.2)	16 (7.7)	156 (14.9)	255 (14.6)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	6 (0.6)	10 (0.6)
SAE	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.2)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.3)
Study drug interruption	0	0	0	0	3 (0.3)	5 (0.3)
腹痛 [f]						
Subjects with any selected TEAE	9 (8.9)	20 (13.2)	14 (9.9)	27 (13.0)	187 (17.9)	284 (16.3)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	1 (0.5)	7 (0.7)	13 (0.7)
SAE	0	0	0	0	3 (0.3)	8 (0.5)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Study drug interruption	0	0	0	1 (0.5)	4 (0.4)	7 (0.4)
血中カリウム減少 [f]						
Subjects with any selected TEAE	7 (6.9)	19 (12.5)	10 (7.0)	28 (13.5)	122 (11.7)	211 (12.1)
CTCAE >=Grade 3	3 (3.0)	4 (2.6)	5 (3.5)	6 (2.9)	36 (3.4)	66 (3.8)
SAE	0	0	0	0	6 (0.6)	6 (0.3)
Study drug discontinuation	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
Dose reduction	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
Study drug interruption	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	6 (0.6)	12 (0.7)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（6/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
リンパ球数減少 [f]						
Subjects with any selected TEAE	7 (6.9)	21 (13.8)	8 (5.6)	26 (12.5)	100 (9.6)	189 (10.9)
CTCAE >=Grade 3	3 (3.0)	11 (7.2)	4 (2.8)	13 (6.3)	48 (4.6)	98 (5.6)
SAE	0	0	0	0	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Dose reduction	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Study drug interruption	0	0	0	0	3 (0.3)	7 (0.4)
頭痛 [f]						
Subjects with any selected TEAE	4 (4.0)	19 (12.5)	7 (4.9)	24 (11.5)	175 (16.7)	243 (14.0)
CTCAE >=Grade 3	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.2)
SAE	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.2)
Study drug interruption	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
上気道感染 [f]						
Subjects with any selected TEAE	4 (4.0)	18 (11.8)	7 (4.9)	25 (12.0)	187 (17.9)	302 (17.3)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	2 (0.2)	5 (0.3)
SAE	0	0	0	0	2 (0.2)	4 (0.2)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0	0
Study drug interruption	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (2.4)	23 (2.2)	48 (2.8)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（7/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
発疹 [f]						
Subjects with any selected TEAE	3 (3.0)	13 (8.6)	3 (2.1)	13 (6.3)	100 (9.6)	154 (8.8)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
SAE	0	0	0	0	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0	0
Study drug interruption	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚色素過剰 [f]						
Subjects with any selected TEAE	2 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.1)	3 (1.4)	48 (4.6)	69 (4.0)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	0	0
Study drug interruption	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加 [f]						
Subjects with any selected TEAE	1 (1.0)	7 (4.6)	1 (0.7)	8 (3.8)	77 (7.4)	123 (7.1)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	10 (1.0)	16 (0.9)
SAE	0	0	0	0	3 (0.3)	5 (0.3)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Dose reduction	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	9 (0.9)	13 (0.7)
Study drug interruption	0	3 (2.0)	0	3 (1.4)	15 (1.4)	23 (1.3)

表 2.7.4.2-27　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）（8/8）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term[f])	Number (%) of Subjects					
	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)
発熱性好中球減少症						
Subjects with any selected TEAE	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.9)	12 (1.1)	33 (1.9)
CTCAE >=Grade 3	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.9)	12 (1.1)	33 (1.9)
SAE	0	0	0	0	8 (0.8)	15 (0.9)
Study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Dose reduction	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.9)	5 (0.5)	17 (1.0)
Study drug interruption	0	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.2)
霧視 [f]						
Subjects with any selected TEAE	0	7 (4.6)	1 (0.7)	8 (3.8)	44 (4.2)	62 (3.6)
CTCAE >=Grade 3	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Study drug interruption	0	0	0	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.1; NSCLC = non-small cell lung cancer; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
If a subject has multiple preferred terms or grouped terms, the subject is counted in each of those terms. If a subject had multiple occurrences of the same grouped term or preferred term, the subject was counted once for that term.
If a subject had both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade was treated as the lowest severity grade.
Percentages were calculated using the number of subjects in each treatment group as the denominator.
Selected TEAEs (preferred term or grouped term) were sorted by decreasing frequency in the Study U206 HER2 mutant NSCLC T DXd 5.4 mg/kg.
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: The preferred terms that are included in the grouped terms are listed in 表 2.7.4.1-7. Group terms are denoted by f.
Data are included as of data cut-off 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 14.3.2.9.2, 14.3.2.9.4, 14.3.2.9.5, 14.3.2.9.6, and 14.3.2.9.7.

2.1.6.2.1　骨髄抑制に関連した有害事象

2.1.6.2.1.1　貧血

各併合群での「貧血」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。「貧血」を発現した被験者での輸血の治療状況を 5.3.5.3-5 Table 14.3.2.9.12 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で認められた有害事象（基本語）は、いずれも貧血であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。重症度は、Grade 1 が 14 名（13.9%）、Grade 2 が 10 名（9.9%）、Grade 3 が 10 名（9.9%）、Grade 4 及び Grade 5 が各 0 名（0.0%）であり、多くは Grade 1 又は Grade 2 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。「貧血」の発現後 28 日以内に赤血球輸血による治療を受けた被験者は 34 名中 5 名（14.7%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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、以下の点を除き、「貧血」の発現状況は同様であった。

- 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。
- 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。

各併合群での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 群では、ベースライン時のヘモグロビン値が正常であった被験者は 99 名中 47 名（47.5%）、Grade 1 であった被験者は 42 名（42.4%）、Grade 2 であった被験者は 10 名（10.1%）であり、Grade 3 以上であ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、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 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 1 であった被験者は 56 名（56.6%）、Grade 2 であった被験者は 19 名（19.2%）、Grade 3 であった被験者は 10 名（10.1%）であり、Grade 4 であ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 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、又は 3 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 6.4 mg/kg 併合群では、4 Grade 悪化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、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、又は 3 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。いずれの併合群でも、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 群と全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の間では、ヘモグロビン値が治験薬投与開始後に 1 Grade、2 Grade、又は 3 Grade 悪化した被験者の割合は同様であった。全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、4 Grade 悪化した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「貧血」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.7-20 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。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での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 群の日本人集団では、ベースライン時のヘモグロビン値が正常であった被験者は 36 名中 18 名（50.0%）、Grade 1 であった被験者は 16 名（44.4%）、Grade 2 であった被験者は 2 名（5.6%）であり、Grade 3 以上であ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 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 1 であった被験者は 27 名（75.0%）、Grade 2 であった被験者は 5 名（13.9%）、Grade 3 であった被験者は 2 名

（5.6%）であり、Grade 4 であ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。

2.1.6.2.1.2　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」（グループ化した有害事象として集計）、及び発熱性好中球減少症の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）製剤による治療状況を 5.3.5.3-5 Table 14.3.2.9.11 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で認められた有害事象の内訳（基本語）は、好中球数減少が 28 名、好中球減少症が 6 名であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。重症度は、Grade 1 が 6 名（5.9%）、Grade 2 が 16 名（15.8%）、Grade 3 が 11 名（10.9%）、Grade 4 が 1 名（1.0%）（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「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 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。

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、「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現状況に以下の違いが認められた。

- Grade 3 以上の「好中球数減少」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。
- 「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は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.0%［3/101］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（10.5%［16/152］）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、「好中球数減少」又は発熱性好中球減少症の発現状況に以下の違いが認められた。いずれの併合群でも「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。

- 「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。
- 「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は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（2.8%［4/142］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（8.7%［18/208］）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状況に以下の違いが認められた。

- 「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は、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群（3.0%［3/101］）で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（7.2%［75/1045］）と比較して低かった。

各併合群での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 群では、ベースライン時の好中球数が正常であった被験者は 99 名中 97 名（98.0%）、Grade 1 であった被験者は 1 名（1.0%）、Grade 2 であった被験者は 1 名（1.0%）であり、Grade 3 以上であ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、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 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 1 であった被験者は 16 名（16.2%）、Grade 2 であった被験者は 24 名（24.2%）、Grade 3 であった被験者は 11 名（11.1%）、Grade 4 であった被験者は 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、好中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、好中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、好中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「好中球数減少」（グループ化した有害事象として集計）、及び発熱性好中球減少症の要約を表 2.7.4.7-20 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。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での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 群の日本人集団では、36 名でベースライン時の好中球数が正常であった。

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 1 であった被験者は 2 名（5.6%）、Grade 2 であった被験者は 10 名（27.8%）、Grade 3 の被験者は 5 名（13.9%）、Grade 4 であった被験者は 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。

2.1.6.2.1.3　血小板数減少

各併合群での「血小板数減少」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。「血小板数減少」を発現した被験者での輸血の治療状況を 5.3.5.3-5 Table 14.3.2.9.12 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で認められた有害事象の内訳（基本語）は、血小板数減少が 18 名、血小板減少症が 3 名であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。重症度は、Grade 1 が 13 名（12.9%）、Grade 2 が 2 名（2.0%）、Grade 3 が 3 名（3.0%）、Grade 4 が 2 名（2.0%）であり（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）、多くは Grade 1 又は Grade 2 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、「血小板数減少」の発現後 14 日以内に重大な出血事象（MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に含まれる基本語で Grade 3 以上）は認められなかった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.9.10）。発現後 28 日以内に血小板輸血による治療を受けた被験者は 20 名中 2 名（10.0%）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。

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」の発現状況は同様であった。「血小板数減少」の発現後 14 日以内に重大な出血事象が認められた被験者は、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では 208 名中 1 名（0.5%）であり、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群ではいなかった（5.3.5.3-5 Table 14.3.2.9.10）。発現後 28 日以内に血小板輸血による治療を受けた被験者は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 23 名中 2 名（8.7%）、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で 42 名中 3 名（7.1%）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、「血小板数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。
- 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。

各併合群での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 群では、ベースライン時の血小板数が正常であった被験者は 99 名中 93 名（93.9%）、Grade 1 であった被験者は 6 名（6.1%）であり、Grade 2 以上であ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 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 1 であった被験者は 36 名（36.4%）、Grade 2 であった被験者は 4 名（4.0%）、Grade 3 であった被験者は 2 名（2.0%）、Grade 4 であった被験者は 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、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」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.7-20 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。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での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 群の日本人集団では、ベースライン時の血小板数が正常であった被験者は 36 名中 35 名（97.2%）、Grade 1 であった被験者は 1 名（2.8%）であり、Grade 2 以上であ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、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 17 名（47.2%）、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 1 であった被験者は 18 名（50.0%）、Grade 2 であった被験者は 1 名（2.8%）であり、Grade 3 以上であ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。

2.1.6.2.1.4　白血球数減少

各併合群での「白血球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.2-27 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で認められた有害事象の内訳（基本語）は、白血球数減少が 23 名、白血球減少症が 3 名であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。重症度は、Grade 1 が 5 名（5.0%）、Grade 2 が 18 名（17.8%）、Grade 3 が 3 名（3.0%）、Grade 4 が 0 名（0.0%）であり（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）、多くは Grade 1 又は Grade 2 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。

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、「白血球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

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、「白血球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

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、「白血球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

各併合群での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 群では、ベースライン時の白血球数が正常であった被験者は 99 名中 95 名（96.0%）、Grade 1 であった被験者は 2 名（2.0%）、Grade 2 であった被験者は 2 名（2.0%）であり、Grade 3 以上であ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 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 1 であった被験者は 24 名（24.2%）、Grade 2 であった被験者は 33 名（33.3%）、Grade 3 であった被験者は 4 名（4.0%）であり、Grade 4 であ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 群と HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、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、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、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」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.7-20 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。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での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 群の日本人集団では、36 名でベースライン時の白血球数が正常であった。

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 1 であった被験者は 7 名（19.4%）、Grade 2 であった被験者は 16 名（44.4%）、Grade 3 の被験者であった 1 名（2.8%）であり、Grade 4 であ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。

2.1.6.2.1.5　リンパ球数減少

各併合群での「リンパ球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.2-27 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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で認められた有害事象の内訳（基本語）は、リンパ球数減少が 5 名、リンパ球減少症が 2 名であった（5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.3）。重症度は、Grade 1 が 1 名（1.0%）、Grade 2 が 3 名（3.0%）、Grade 3 が 2 名（2.0%）、Grade 4 が 1 名（1.0%）であった（CTCAE では、Grade 5 の定義なし）。

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、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。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。

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、「リンパ球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

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、「リンパ球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

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、「リンパ球数減少」の発現状況に以下の違いが認められた。

- 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。

各併合群での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 群では、ベースライン時のリンパ球数が正常であった被験者は 98 名中 71 名（72.4%）、Grade 1 であった被験者は 9 名（9.2%）、Grade 2 であった被験者は 15 名（15.3%）、Grade 3 であった被験者は 3 名（3.1%）であり、Grade 4 であ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、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 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 1 であった被験者は 7 名（7.1%）、Grade 2 であった被験者は 26 名（26.5%）、Grade 3 であった被験者は 17 名（17.3%）、Grade 4 であった被験者は 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、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、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、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」（グループ化した有害事象として集計）の要約を表 2.7.4.7-20 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。

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 群の日本人集団では、ベースライン時のリンパ球数が正常であった被験者は 36 名中 26 名（72.2%）、Grade 1 であった被験者は 3 名（8.3%）、Grade 2 であった被験者は 7 名（19.4%）であり、Grade 3 以上であ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、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 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 1 であった被験者は 1 名（2.8%）、Grade 2 であった被験者は 8 名（22.2%）、Grade 3 であった被験者は 8 名（22.2%）であり、Grade 4 であ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。

2.1.6.2.2　消化器系の有害事象

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」）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。

初回発現までの期間

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での初回発現までの期間（中央値）は、悪心、嘔吐、便秘、及び「腹痛」では Cycle 1 まで、下痢及び「口内炎」では 4 週以降 6 週までであった。

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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が短かった事象は、便秘（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群 9.0 日、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 28.0 日）であった。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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が長かった事象はなかった。

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、初回発現までの期間（中央値）は同様であった。

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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が短かった事象は、便秘、「腹痛」であった。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 併合群と比較して初回発

現までの期間（中央値）が長かった事象はなかった。

持続期間

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、持続期間の中央値（95% CI）が 21 日（1 サイクル）以下であった事象は嘔吐（3.0［2.0～11.0］日）、下痢（15.0［4.0～51.0］日）、及び「腹痛」（18.0［2.0～推定不能］日）であり、100 日超であった事象はなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で持続期間の中央値が推定可能であった事象では、その 95% CI は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での持続期間の中央値と概ね重なっていた。

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、「口内炎」の持続期間の中央値が NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して短かったことを除き、持続期間の中央値は同様であった。

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、持続期間の中央値は同様であった。

2.1.6.2.3　その他の有害事象

その他の検討を要する有害事象のうち、骨髄抑制に関連した有害事象及び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」）で、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、「疲労」（31.7%［32/101］）、食欲減退（29.7%［30/101］）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、「疲労」及び「筋骨格痛」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、「疲労」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。

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、「疲労」、「トランスアミナーゼ上昇」、「筋骨格痛」、「頭痛」、及び「上気道感染」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。

初回発現までの期間

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での初回発現までの期間（中央値）は、「疲労」、食欲減退、及び「血中カリウム減少」では Cycle 1 まで、「頭痛」、「上気道感

染」、「筋骨格痛」及び「トランスアミナーゼ上昇」では 4 週以降 6 週まで、「皮膚色素過剰」、「発疹」、及び「血中ビリルビン増加」では 7 週以降 19 週までであった。

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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が短かった事象は、「筋骨格痛」（HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群 30.0 日、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 95.0 日、以下同順）、頭痛（26.0 日、91.0 日）、「上気道感染」（27.5 日、188.0 日）、「皮膚色素過剰」（47.0 日、165.5 日）であった。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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が長かった事象は、「トランスアミナーゼ上昇」（34.5 日、15.0 日）であった。

NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が短かった事象は、「血中カリウム減少」（NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 18.5 日、NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 38.5 日、以下同順）、「頭痛」（20.0 日、94.0 日）、「上気道感染」（34.0 日、172.0 日）、「皮膚色素過剰」（50.0 日、162.0 日）であった。NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が長かった事象は「トランスアミナーゼ上昇」（43.0 日、15.0 日）であった。

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 併合群と比較して初回発現までの期間（中央値）が短かった事象は、食欲減退、「筋骨格痛」、「血中カリウム減少」、「頭痛」、及び「上気道感染」であった。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までの期間（中央値）が長かった事象はなかった。

持続期間

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、持続期間の中央値（95% CI）が 21 日（1 サイクル）以下であった事象は「血中カリウム減少」（8.0［3.0～15.0］日）、「頭痛」（6.5［4.0～22.0］日）、及び「上気道感染」（6.5［3.0～推定不能］日）であり、100 日超であった事象は食欲減退（228.0［15.0～推定不能］日）、「筋骨格痛」（127.0［4.0～推定不能］日）であった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で持続期間の中央値が推定可能であった事象では、その 95% CI は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群での持続期間の中央値と概ね重なっていた。

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、以下の点を除き、持続期間の中央値は同様であった。

- 「頭痛」及び「発疹」の持続期間の中央値は 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、以下の点を除き、持続期間の中央値は同様であった。

- 「血中カリウム減少」、「頭痛」、及び「発疹」の持続期間の中央値は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して短かった。
- 食欲減退の持続期間の中央値は HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群で全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して長かった。

2.1.6.3　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（101 名）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 患者では以下に示す 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。

- 被験者番号[redacted]（6[redacted] 歳男性、U204 試験）: Cycle 17 Day 1 に Grade 1 の注入に伴う反応が発現した。当該事象は、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された。治験薬に対する処置は行われなかった。当該被験者にはジフェンヒドラミン 25 mg が Cycle 17 Day 1、Cycle 18 Day 1 にそれぞれ 1 回静脈内投与され、71 日後に回復した。抗 T-DXd 抗体は治験期間を通して陰性であった。
- 被験者番号[redacted]（7[redacted] 歳女性、U204 試験）: Cycle 1 Day 1 に Grade 2 の注入に伴う反応が発現した。当該事象は、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された。治験薬に対する処置は行われなかった。当該被験者にはヒアルロニダーゼ 150 IU が 1 回皮下投与され、翌日に回復した。抗 T-DXd 抗体は治験期間を通して陰性であった。

日本人集団

NSCLC 患者の日本人集団では、IRR の定義に該当する有害事象の発現はなかった。

2.1.7　T-DXd の特定された副作用の要約

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）。

2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-28 に示す。

表 2.7.4.2-28　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
U206（中間解析: 2022 年 3 月 24 日データカットオフ）	5.3.5.1-1	14.3.3 項
U204（主解析: 2021 年 5 月 3 日データカットオフ）	5.3.5.2-1	14.3.3 項

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

各併合群での血液学的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 2.7.4.7-21 に示す。

ヘモグロビン値、好中球数、血小板数、白血球数、及びリンパ球数は 2.1.6.2.1 で検討した。

3.2　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、肝機能検査値及び腎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。腎機能検査値、血清カリウム値、及び肝機能検査値の結果を、3.2.1～3.2.3 に示した。

3.2.1　腎機能

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、ベースライン時に 39.6%（40/101）が軽度の腎機能障害、21.8%（22/101）が中等度の腎機能障害を有していた（表 2.7.4.1-12）。

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。

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 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。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。

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 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。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。

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、血清クレアチニン値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。

各併合群での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）（Cockcroft-Gault 式により算出）の最小値分布を表 2.7.4.7-25 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、治験薬投与開始後の血清 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。

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 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ことを除き、結果は同様であった。

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、結果は同様であった。

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、結果は同様であった。

3.2.2　血清カリウム値

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、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。Grade 3 以上の「血中カリウム減少」（グループ化した有害事象）の発現割合は 3.0%（3/101）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、血清カリウム値が治験薬投与開始後に 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。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。

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、血清カリウム値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、血清カリウム値が治験薬投与開始後に 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。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。

3.2.3　肝機能

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、ベースライン時に 24.8%（25/101）が軽度の肝機能障害を有しており、中等度又は高度の肝機能障害を有する被験者はいなかった（表 2.7.4.1-12）。

各併合群での肝機能検査値異常の発現割合を表 2.7.4.3-1 に、重篤な薬剤性肝毒性評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity: eDISH）プロットを図 2.7.4.7-1 に示す。

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、以下の点を除き、結果は同様であった。

- ベースライン時の AST が基準値上限以上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（28.3%［28/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（15.1%［23/152］）と比較して高かった。
- ベースライン時の ALT 又は AST が基準値上限以上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（31.3%［31/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（15.8%［24/152］）と比較して高かった。
- ベースライン時の ALP が基準値上限以上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（40.4%［40/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（25.0%［38/152］）と比較して高かった。
- ベースライン時の ALP が基準値上限の 2 倍以上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（27.3%［27/99］）で HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（13.8%［21/152］）と比較して高かった。

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、以下の点を除き、結果は同様であった。

- ベースライン時の ALT 又は AST が基準値上限以上であった被験者の割合は、NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（25.9%［36/139］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（15.1%［31/205］）と比較して高かった。
- ベースライン時の ALP が基準値上限以上であった被験者の割合は、NSCLC T-DXd

5.4 mg/kg 併合群（33.8%［47/139］）で NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（22.0%［45/205］）と比較して高かった。

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、以下の点を除き、結果は同様であった。

- ベースライン時の AST が基準値上限以上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（28.3%［28/99］）で全癌種 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（39.1%［404/1034］）と比較して低かった。
- ベースライン時の ALT 又は AST が基準値上限以上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（31.3%［31/99］）で全癌種 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（41.5%［429/1034］）と比較して低かった。

全癌種 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 19 名（1.8%）であった。

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現割合（安全性解析対象集団）（1/2）

Hepatic Parameter	Number of Subjects (%)					
	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)
ALT						
Non-missing n	99	152	139	205	1034	1726
Baseline >=ULN	17 (17.2)	12 (7.9)	22 (15.8)	15 (7.3)	228 (22.1)	323 (18.7)
Maximum Post-baseline value						
>= 3 x ULN	6 (6.1)	8 (5.3)	6 (4.3)	8 (3.9)	69 (6.7)	100 (5.8)
>= 5 x ULN	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	11 (1.1)	24 (1.4)
>= 8 x ULN	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.2)
>= 10 x ULN	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	3 (0.3)	5 (0.3)
>= 20 x ULN	0	0	0	0	0	4 (0.2)
AST						
Non-missing n	99	152	139	205	1034	1726
Baseline >=ULN	28 (28.3)	23 (15.1)	31 (22.3)	30 (14.6)	404 (39.1)	604 (35.0)
Maximum Post-baseline value						
>= 3 x ULN	6 (6.1)	6 (3.9)	7 (5.0)	6 (2.9)	84 (8.1)	133 (7.7)
>= 5 x ULN	0	0	0	0	20 (1.9)	39 (2.3)
>= 8 x ULN	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.3)
>= 10 x ULN	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	5 (0.5)	13 (0.8)
>= 20 x ULN	0	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.2)
ALT or AST						
Non-missing n	99	152	139	205	1034	1726
Baseline >=ULN	31 (31.3)	24 (15.8)	36 (25.9)	31 (15.1)	429 (41.5)	641 (37.1)
Maximum Post-baseline value						
>= 3 x ULN	7 (7.1)	12 (7.9)	8 (5.8)	12 (5.9)	108 (10.4)	173 (10.0)
>= 5 x ULN	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	30 (2.9)	52 (3.0)
>= 8 x ULN	0	0	0	0	4 (0.4)	6 (0.3)

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現割合（安全性解析対象集団）（2/2）

Hepatic Parameter	Number of Subjects (%)					
	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)
>= 10 x ULN	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	5 (0.5)	11 (0.6)
>= 20 x ULN	0	0	0	0	3 (0.3)	7 (0.4)
TBL						
Non-missing n	99	152	139	205	1036	1727
Baseline >=ULN	2 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.5)	29 (2.8)	47 (2.7)
Maximum Post-baseline value						
>= 1.5 x ULN	2 (2.0)	4 (2.6)	2 (1.4)	4 (2.0)	38 (3.7)	56 (3.2)
>= 2 x ULN	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	18 (1.7)	34 (2.0)
>= 3 x ULN	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	14 (1.4)	31 (1.8)
ALP						
Non-missing n	99	152	139	205	1036	1728
Baseline >=ULN	40 (40.4)	38 (25.0)	47 (33.8)	45 (22.0)	346 (33.4)	578 (33.4)
Maximum Post-baseline value						
>= 1.5 x ULN	8 (8.1)	24 (15.8)	9 (6.5)	29 (14.1)	157 (15.2)	265 (15.3)
>= 2 x ULN	27 (27.3)	21 (13.8)	31 (22.3)	26 (12.7)	255 (24.6)	420 (24.3)
Concurrent TBL elevation with ALT or AST elevation[f]						
Non-missing n	99	152	139	205	1034	1725
(ALT or AST >=3 x ULN) and (TBL >=2 x ULN)	2 (2.0)	0	2 (1.4)	0	19 (1.8)	34 (2.0)
Concurrent TBL elevation with ALT or AST elevation and ALP < 2 x ULN[f]						
Non-missing n	99	152	139	205	1034	1724
(ALT or AST >=3 x ULN) and ALP <2 x ULN and (TBL >=2 x ULN)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	10 (1.0)	13 (0.8)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HER2 = human epidermal growth receptor 2; NSCLC = non small cell lung cancer;

TBL = total bilirubin; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; ULN= upper limit of normal
Baseline value was defined as the last non-missing value before initial administration of study treatment.
Non-missing n was number of subjects with both baseline and post-baseline non-missing data.
Percentage was calculated using the non-missing n as the denominator.
Each subject was counted only for the worst-case observed post-baseline.
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: To be considered concurrent, abnormalities must have occurred within a 28-day window.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.4.2.1

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

各併合群で、治験薬投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び SpO_2 に顕著な変動が認められた被験者の割合は概して低く、併合群間で明確な違いは認められなかった（5.3.5.3-5 Table 14.3.5.1.1）。

4.2　心電図

各併合群での QT 間隔、及び Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula: QTcF）のカテゴリカル解析結果を表 2.7.4.4-1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群及び HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg 併合群では、治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 500 ms を超えた被験者、又は QT 間隔の最大値が 500 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与前後で、QT 間隔及び QTcF の異常所見が認められた被験者の割合に、併合群間で明確な違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-1　心電図パラメータ（QT 間隔及び QTcF）のカテゴリカル解析結果（安全性解析対象集団）

	Number of Subjects (%)					
ECG Parameter	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)
QT Interval (ms)						
Non-missing n	69	130	107	183	1007	1673
New> 470 (female) or New > 450 (male)	0	1 (0.8)	0	1 (0.5)	55 (5.5)	106 (6.3)
New > 480	0	0	0	0	27 (2.7)	42 (2.5)
New > 500	0	0	0	0	12 (1.2)	18 (1.1)
Increase from Baseline > 30	11 (15.9)	51 (39.2)	25 (23.4)	65 (35.5)	414 (41.1)	659 (39.4)
Increase from Baseline > 60	3 (4.3)	13 (10.0)	7 (6.5)	17 (9.3)	108 (10.7)	160 (9.6)
QTcF[f] Interval (ms)						
Non-missing n	69	130	107	183	1007	1673
New> 470 (female) or New > 450 (male)	1 (1.4)	10 (7.7)	5 (4.7)	13 (7.1)	91 (9.0)	156 (9.3)
New > 480	0	5 (3.8)	0	6 (3.3)	45 (4.5)	69 (4.1)
New > 500	0	0	0	0	17 (1.7)	24 (1.4)
Increase from Baseline > 30	4 (5.8)	24 (18.5)	13 (12.1)	29 (15.8)	261 (25.9)	366 (21.9)
Increase from Baseline > 60	0	4 (3.1)	1 (0.9)	7 (3.8)	51 (5.1)	72 (4.3)

ECG = electrocardiogram; ms = millisecond; HER2 = human epidermal growth receptor factor 2; NSCLC = non-small cell lung cancer; QTcF = Fridericia's correction formula; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
A subject with multiple occurrences of a new occurring abnormality was counted only once per abnormality.
Baseline value was defined as the last non-missing value before initial administration of study treatment.
If multiple ECG measurements were taken at the baseline, the average of all baseline values was used as baseline.
New was defined as an abnormal ECG finding at post-baseline that was not present at baseline.
Non-missing n was number of subjects with both baseline and post-baseline non-missing data.
Percentages were calculated using the non-missing n as 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: To be considered concurrent, abnormalities must have occurred within a 28-day window.
Data are included as of data cut-off 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 Table 14.3.6.1.1

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量における T-DXd の安全性に及ぼす内因性要因の影響を評価するため、各併合群での有害事象の発現状況を、年齢、性別、ベースラインの ECOG PS、腎機能、肝機能、及び胸水貯留の既往歴別に比較した。

5.1.1　年齢

各併合群での年齢別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、年齢別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- Grade 3 以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、65 歳以上で 65 歳未満と比較して高かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、65 歳以上、65 歳未満のいずれでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、以下の点を除き、各有害事象区分の発現割合は同様であった。

- 65 歳未満の被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用の発現割合は、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。
- 65 歳以上の被験者では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用の発現割合は、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。

5.1.2　性別

各併合群での男女別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、男女別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合は、男性で女性と比較して高かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、男性、女性のいずれでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、男性では各有害事象区分の発現割合は同様であり、女性では以下の違いが認められた。

- 女性では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用、治験薬の減量に至った副作用の発現割合は、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。

5.1.3　ECOG Performance Status

各併合群での ECOG PS 別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、ECOG PS 別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象の発現割合は、ECOG PS が 0 の被験者で 1 の被験者と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、ECOG PS のいずれのサブグループでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、以下の点を除き、各有害事象区分の発現割合は同様であった。

- ECOG PS が 0 の被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用の発現割合は、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。
- ECOG PS が 1 の被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用の発現割合は、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。

5.1.4　腎機能

各併合群での腎機能別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、腎機能別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。腎機能の分類には、表 2.7.4.5-1 に示す基準を用いた。また、各併合群での重度腎機能障害被験者は 10%未満であったことから、正常腎機能被験者、軽度腎機能障害被験者、及び中等度腎機能障害被験者のサブグループ間での有害事象の発現状況を評価した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- 重篤な有害事象の発現割合は正常腎機能被験者で中等度腎機能障害被験者と比較して高く、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、Grade 3 以上の副作用の発現割合は正常腎機能被験者で中等度腎機能障害被験者と比較して低かった。
- Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は軽度腎機能障害被験者で中等度腎機能障害被験者と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、3 つのサブグループのいずれでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

表 2.7.4.5-1　内因性要因の評価に用いた腎機能の基準

分類	基準 [a]
正常腎機能	血清 CLcr が 90 mL/min 以上
軽度腎機能障害	血清 CLcr が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満
中等度腎機能障害	血清 CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満

a: 血清 CLcr は Cockcroft-Gault 式により算出したベースライン値

5.1.5　肝機能

各併合群での肝機能別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、肝機能別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。肝機能の分類には、表 2.7.4.5-2 に示す基準を用いた。なお、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では中等度又は重度肝機能障害被験者がいなかった。また、各併合群での中等度又は重度肝機能障害被験者は 10%未満であったことから、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者のサブグルー

プ間での有害事象の発現状況を評価した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- 副作用、Grade 3 以上の副作用の発現割合は正常肝機能被験者で軽度肝機能障害被験者と比較して高かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、正常肝機能被験者、軽度肝機能障害被験者のいずれでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、以下の点を除き、各有害事象区分の発現割合は同様であった。

- 正常肝機能被験者では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用の発現割合は、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。
- 軽度肝機能障害被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用、副作用の発現割合は、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。

表 2.7.4.5-2　内因性要因の評価に用いた肝機能の基準

分類	基準 [a]
正常肝機能	Gilbert 症候群患者以外: TBL: ≤ 基準値上限、AST: ≤ 基準値上限 Gilbert 症候群患者: TBL: ≤ 3.0 × 基準値上限、AST: ≤ 基準値上限
軽度肝機能障害	Gilbert 症候群患者以外: TBL: > 基準値上限、≤ 1.5 × 基準値上限、AST: 問わない Gilbert 症候群患者: TBL: > 基準値上限、≤ 3.0 × 基準値上限、AST: > 基準値上限 すべての被験者: TBL: ≤ 基準値上限、AST: > 基準値上限
中等度肝機能障害	TBL: > 1.5 × 基準値上限、≤ 3.0 × 基準値上限、AST: 問わない（ただし、Gilbert 症候群患者は除く）
重度肝機能障害	TBL: > 3.0 × 基準値上限、AST: 問わない

a: TBL 及び AST はベースライン値、 NCI Organ Dysfunction Working Group の基準を参考に作成

5.1.6　胸水貯留の既往歴

各併合群での胸水貯留の既往歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、胸水貯留の既往歴別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。なお、各併合群での胸水貯留の既往歴がある被験者の割合は 10%未満であったことから、胸水貯留の既往歴がない被験者での有害事象の発現状況を評価した。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の胸水貯留の既往歴がない被験者では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

胸水貯留の既往歴がない被験者では、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

胸水貯留の既往歴がない被験者では、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

胸水貯留の既往歴は U206 試験及び U204 試験でのみ調査しているため、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の胸水貯留の既往歴別の有害事象の集計結果は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と同一である。

5.2　外因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量における T-DXd の安全性に及ぼす外因性要因の影響を評価するため、各併合群での有害事象の発現状況を、地域、喫煙状況、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、及び肺切除術歴別に比較した。

5.2.1　地域

各併合群での地域別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、地域別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。北米では、被験者が少なかった（4 名）ため意味のある結論を出すことはできない。

- 重篤な有害事象の発現割合は、アジアで欧州と比較して低かった。
- 副作用の発現割合は、アジアで欧州と比較して高かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、3 つのサブグループのいずれでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

アジア及び欧州では、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。北米では、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の被験者が少なかった（4 名）ため、意味のある結論を出すことはできない。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、以下の点を除き、各有害事象区分の発現割合は同様であった。北米では、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の被験者が少なかった（4 名）ため、意味のある結論を出すことはできない。

- アジアの被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用、治験薬の減量に至った副作用の発現割合は、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。
- 欧州の被験者では、治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用、Grade 3 以上の副作用の発現割合は、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。
- 欧州の被験者では、重篤な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 併合群と比較して高かった。

5.2.2　喫煙状況

各併合群での喫煙状況別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、喫煙状況別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。喫煙中の被験者については、各併合群の被験者の割合が 10%未満であったため、解析しなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、喫煙歴がない被験者で過去に喫煙していた被験者と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、いずれのサブグループでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

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、以下の点を除き、各有害事象区分の発現割合は同様であった。

- 過去に喫煙していた被験者では、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及び副作用の発現割合は、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。

- 喫煙歴がない被験者では、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、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及び副作用の発現割合は、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。

5.2.3　白金製剤による化学療法治療歴

各併合群での白金製剤による化学療法治療歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、白金製剤による化学療法治療歴別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。白金製剤による化学療法治療歴がない被験者については、各併合群の被験者の割合が 10%未満であったため、解析しなかった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群の白金製剤による化学療法治療歴がある被験者では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

白金製剤による化学療法治療歴がある被験者では、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

白金製剤による化学療法治療歴がある被験者では、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

白金製剤による化学療法治療歴は U206 試験及び U204 試験でのみ調査しているため、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の白金製剤による化学療法治療歴別の有害事象の集計結果は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と同一である。

5.2.4　PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴

各併合群での PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- Grade 3 以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象の発現割合は、PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴がない被験者で治療歴がある被験者と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、いずれのサブグループでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴は U206 試験及び U204 試験でのみ調査しているため、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の PD-1 又は PD-L1 阻害剤治療歴別の有害事象の集計結果は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と同一である。

5.2.5　肺切除術歴

各併合群での肺切除術歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.7-26 に、肺切除術歴別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 14.3.1.2.2.1 に示す。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違いが認められた。

- 治験薬の減量に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、肺切除術歴がない被験者で肺切除術歴がある被験者と比較して低かった。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 群では、いずれのサブグループでも、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は血球系の事象であった。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

いずれのサブグループでも、ほとんどの有害事象区分の発現割合は、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。

肺切除術歴は U206 試験及び U204 試験でのみ調査しているため、全癌種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の肺切除術歴別の有害事象の集計結果は NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と同一である。

5.3　薬物相互作用

初回申請時から追加で実施した薬物相互作用試験はない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。現在までに、T-DXd を投与された患者での妊娠は報告されていない。

トラスツズマブの市販後の有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている。

T-DXd の遊離薬物である DXd は染色体異常誘発性があり、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験では、催奇形性が報告されている。

T-DXd の非臨床試験データ、作用機序及び類薬のデータを踏まえると、T-DXd の生殖毒性及び胎児毒性の可能性は否定できない。

5.5　過量投与

U206 試験及び U204 試験では、T-DXd の過量投与に関する報告は得られていない。

なお、J101 試験の Part 1（用量漸増パート）で最大 8.0 mg/kg（3 週 1 回）の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められていない。

5.6　薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。しかし、T-DXd の作用機序、及びがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であることを踏まえると、T-DXd の薬物乱用の可能性はないと考えられる。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。しかし、T-DXd の作用機序、対象疾患の特性を踏まえると、離脱症状及び反跳現象に対する懸念はないと考えられる。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。なお、これまでに実施された臨床試験で、自動車運転及び機械操作に対する T-DXd の影響又は精神機能の障害は報告されていない。

6.　市販後データ

T-DXd は米国及び日本を始めとする各国で承認されており、2022 年 9 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 12 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 4 つの国又は地域、HER2 遺伝子変異を有する切除不能・転移性非小細胞肺癌に関する適応で 1 つの国又は地域で承認されている。日本では、「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）で 2020 年 3 月に初回承認され、同年 5 月から販売されている。

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 日までで、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）。

目次

2.7.1 で引用した参考文献.....2
2.7.2 で引用した参考文献.....2
2.7.3 で引用した参考文献.....2
2.7.4 で引用した参考文献.....2

2.7.1 で引用した参考文献

2.7.1.5 参考文献 参照

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

目次

1. DS8201-A-U206 試験—A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)— 6
1.1 試験方法 6
1.2 被験者数の設定根拠 10
1.3 用法・用量の設定根拠 10
1.4 被験者の内訳 11
1.5 解析対象 11
1.6 被験者背景 12
1.7 有効性の結果 13
1.8 薬物動態の結果 13
1.9 安全性の結果 13
1.9.1 投与状況 13
1.9.2 有害事象の分析 14
1.9.2.1 比較的よく見られる有害事象 14
1.9.2.2 副作用 14
1.9.3 死亡 15
1.9.4 重篤な有害事象 15
1.9.5 投与中止、中断、減量に至った有害事象 15
1.9.6 注目すべき有害事象 15
1.9.7 臨床検査値 16
1.10 抗 T-DXd 抗体 16
1.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 16
1.12 結論 16

2. DS8201-A-U204 試験—A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)— 18
2.1 試験方法 18
2.2 被験者数の設定根拠 21
2.3 用法・用量の設定根拠 21
2.4 被験者の内訳 22
2.5 解析対象 22
2.6 被験者背景 22

2.7　有効性の結果 23
2.8　薬物動態の結果 24
2.9　安全性の結果 25
2.9.1　投与状況 25
2.9.2　有害事象の分析 25
2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 25
2.9.2.2　副作用 26
2.9.3　死亡 26
2.9.4　重篤な有害事象 27
2.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 27
2.9.6　注目すべき有害事象 28
2.9.7　臨床検査値 28
2.10　抗 T-DXd 抗体 28
2.11　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 28
2.12　結論 29
2.13　更新情報 30
2.13.1　被験者の内訳 30
2.13.2　有効性の結果 30
2.13.3　安全性の結果 30
2.13.4　結論 33

表の目次

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS8201-A-U206 試験 6
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験 18
表 2.7.6.2-2　データカットオフ時点別にみた有害事象の要約: DS8201-A-U204 試験（安全性解析対象集団） 32

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－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
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	－
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough concentration	－
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	－
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HRQoL	health-related quality of life	－
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal-epithelial transition	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor tyrosine kinase	－
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	－
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
PGIC	Patient Global Impression of Change	変化に関する患者の全般的印象
PGIS	Patient Global Impression of Severity	重症度に関する患者の全般的印象
PGI-TT	Patient Global Impression of Treatment Tolerability	治療忍容性に関する患者の全般的印象
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30 (Core)	－
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire LC13 (Lung Cancer)	－
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
RET	receptor tyrosine kinase protooncogene	－
ROS1	c-ros oncogene 1	c-ros がん遺伝子 1
SAQ	Symptom Assessment Questionnaire	－
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

－: 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）
Lyo-DP	1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル
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. DS8201-A-U206 試験—A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)—

……5.3.5.1-1

1.1　試験方法

表 2.7.6.1-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS8201-A-U206 試験（1/4）

試験の目的	主目的 ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象として、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）5.4 及び 6.4 mg/kg を投与したときの盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: blinded ICR）評価に基づく確定奏効率を評価する。 副次目的 • T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を投与したときの有効性を、以下の項目で評価する。 　• 治験責任医師評価に基づく確定奏効率 　• 奏効期間 　• 病勢コントロール率 　• 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS） 　• 全生存期間（overall survival: OS） • T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を投与したときの安全性を評価する。 • T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を投与したときの薬物動態（pharmacokinetics: PK）及び免疫原性を評価する。 • T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg を投与したときの症状、機能、及び health-related Quality of life（HRQoL）を評価する。 探索的目的 • 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を評価する。 • 有効性及び安全性とバイオマーカーとの関連を評価する。 • 新たに推奨されている NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire（SAQ）を用いて症状、機能、及び HRQoL を探索的に評価する。 • EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels（EQ-5D-5L）を用いて治療及び疾患の状態が健康状態効用値に及ぼす影響を探索的に評価する。 • 被験者報告による治療への忍容性を評価する。 • 被験者自身による癌症状の重症度、治験開始以降の状態の変化に関する全般的印象を評価する。 • 治療及び疾患が医療資源利用状況に及ぼす影響を探索的に評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 [redacted]、他（米国 10 施設、日本 6 施設、フランス 6 施設、スペイン 6 施設、韓国 5 施設、台湾 5 施設、イタリア 4 施設、オーストラリア 2 施設、オランダ 2 施設、カナダ 1 施設）
試験実施期間	最初の被験者の割付日: 2021 年 3 月 [redacted] 日 中間解析のデータカットオフ日: 2022 年 3 月 24 日

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS8201-A-U206 試験（2/4）

選択基準・除外基準	主な選択基準 • 18 歳以上の男女（治験参加への同意が可能な法定年齢が 19 歳以上の場合、各国の規制要件に従う） • 病理診断により転移性の NSCLC であることが確認され、活性型 HER2 遺伝子変異を有することが既に確認されている者 • 転移性又は局所進行性の癌に対して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者 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version1.1 に基づく blinded ICR 判定による測定可能病変を 1 つ以上有する者 • 十分な量の腫瘍組織保存検体を提供する意思と能力がある者（腫瘍組織保存検体を提供できない場合、新鮮腫瘍生検検体が必要となる。） • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である者 • 無作為化前 28 日以内の左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）が 50%以上である者 • 臓器機能（臨床検査値）が適格基準を満たす者 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす者 主な除外基準 • EGFR、BRAF 又は MET exon 14 遺伝子のドライバー変異、もしくは ALK、ROS1、RET、又は NTRK 遺伝子の融合が既に確認されている者 • 無作為化前 6 ヵ月以内の心筋梗塞の既往歴、又は症候性のうっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往歴を有する者 • スクリーニング時の Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）が、男性で 450 ms、女性で 470 ms を超える者 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）の既往歴を有する者、又はスクリーニング期間中に画像診断にて ILD が否定できない者 ※ILD には肺臓炎が含まれる • 脊髄圧迫又は、無治療かつ症候性、又はステロイドや抗痙攣薬などの症状のコントロールのための治療を必要とする活動性の中枢神経系への転移を有する者 • 過去 3 年以内に原発性重複癌を有する者 • 呼吸器疾患の合併（無作為化前 3 ヵ月以内の肺塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）による臨床的に重度の肺障害を有する者 • 肺病変の合併もしくは疑いがある自己免疫疾患、膠原病又は炎症性疾患（関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）を有する者 • 肺全摘術の既往歴を有する者
試験デザイン	第 II 相、国際共同、多施設共同、無作為化、2 群 白金製剤を含む化学療法歴がある HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg のいずれかの投与量に、被験者を 2:1 の比で割り付けた。無作為化され、データカットオフ日前に少なくとも 4.5 ヵ月の治験治療期間を完了又は治験治療を中止した被験者が少なくとも [redacted] 名に達した時点で、中間解析を実施した。
目標被験者数	150 名
治験薬	Lyo-DP 製剤: 1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアルで、使用時に注射用水で 100 mg/5 mL に調製した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS8201-A-U206 試験（3/4）

用法・用量 投与期間	割り付けられた群の規定の投与量で 3 週に 1 回点滴静脈内投与した（21 日サイクル、Day 1 に投与）。点滴時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	※ 特に言及しない項目は、中間解析及び主解析のいずれでも評価することとした。 有効性評価項目 主要評価項目 • Blinded ICR 評価に基づく確定奏効率（RECIST version1.1 に基づく） 副次評価項目 • 治験責任医師評価に基づく確定奏効率 • Blinded ICR／治験責任医師評価に基づく奏効期間及び病勢コントロール率 • PFS 及び OS（※中間解析では評価しない） 探索的評価項目 • 効果発現までの期間 • 標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 薬物動態評価項目及び免疫原性評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度 • PK パラメータ（※主解析: AUC、Cmax、及び Ctrough、中間解析: Cycle 1 の Cmax、Tmax、AUClast、及び AUC21d） • 抗 T-DXd 抗体 薬力学評価項目（※中間解析では評価しない） • バイオマーカー等 安全性評価項目 • 有害事象 • 死亡、重篤な有害事象 • 投与中止、中断、減量に至った有害事象 • 注目すべき有害事象（ILD 及び左室機能不全） なお、ILD については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した。 • 臨床検査値（トロポニンを含む） • 身体検査所見（ECOG PS 評価を含む） • 眼科的検査所見 • バイタルサイン（肺機能検査を含む） • 心電図パラメータ • 心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見 医療経済学／アウトカム研究に関する評価項目（※中間解析では評価しない） • 患者報告アウトカム • European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaire C30 (Core)（QLQ-C30）及び EORTC Quality of Life Questionnaire LC13 (Lung Cancer)（QLQ-LC13）の尺度スコアのベースラインからの変化量 • EORTC QLQ-C30 のスコアの悪化までの時間 • NSCLC-SAQ の尺度スコアのベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L 健康状態効用値 • 治療忍容性に関する患者の全般的印象（Patient Global Impression of Treatment Tolerability: PGI-TT）、重症度に関する患者の全般的印象（Patient Global Impression of Severity: PGIS）、変化に関する患者の全般的印象（Patient Global Impression of Change: PGIC） • 医療資源の利用状況（入院、集中治療室への入院、入院期間等）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS8201-A-U206 試験（4/4）

評価スケジュール	5.3.5.1-1 clinical study report（CSR）Table 6.1 参照。 後観察日は最終投与 40 日後又は次の治療開始前のいずれか早い方とした（抗 T-DXd 抗体が陽性の場合、追加のフォローアップを実施）。
主な統計解析手法	本試験では、主解析の他に 2 回の中間解析を計画した。中間解析の主な目的は、各投与量での安全性及び有効性を評価することであり、試験デザインの変更や試験継続の可否等の評価は計画していない。 中間解析では、より頑健に有効性及び安全性を評価するため、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、Pre-specified Early Cohort（データカットオフ日の 4.5 ヵ月以前に無作為化された被験者のみの集団）でも解析した。 ※ 以下、特に言及しない限り、Pre-specified Early Cohort は各解析対象集団内のサブセットを示す。 以下、中間解析の内容を中心に示す。 有効性解析 • 解析対象は、FAS 及びそのうちの Pre-specified Early Cohort とした。 • 奏効率及び病勢コントロール率について、投与量ごとに点推定値と 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。 • 奏効期間について、投与量ごとに中央値と 95% CI（Brookmeyer and Crowley 法）を算出した。加えて、Kaplan-Meier 法により時点ごとの点推定値及び 95% CI を算出した。 • PFS 及び OS については、Kaplan-Meier 法により生存曲線を図示するとともに、中央値とその 95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley 法）を算出することとした。 （※中間解析では評価しない） • 効果発現までの期間について、投与量ごとに要約統計量を算出した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団及びそのうちの Pre-specified Early Cohort とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度、PK パラメータの要約統計量を算出した。 免疫原性解析 • 解析対象は、免疫原性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン又はベースライン後の免疫原性評価が 1 回以上実施された被験者）及びそのうちの Pre-specified Early Cohort とした。 • 抗 T-DXd 抗体及び中和抗体の発現割合を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団及びそのうちの Pre-specified Early Cohort とし、報告事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver.24.1 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Ver.5.0 に準じた。 • グループ化した有害事象（「腹痛」、「貧血」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「口内炎」、「白血球数減少」、「上気道感染」、「頭痛」、「発疹」、「疲労」、「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」、及び「血中ビリルビン増加」）の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.1-1 CSR 16.1.9 項（7.4.2.3 項）のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。 • 注目すべき有害事象（ILD 及び左室機能不全）の集計事象名は 5.3.5.1-1 CSR 6.5.4.3.6 項参照。

1.2　被験者数の設定根拠

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 試験で、ラムシルマブ+ドセタキセル群の奏効率（95% CI）は 22.9（19.7～26.4）%であることが報告されている。本試験の被験者数は、この上限値の 26.4%をベンチマークとし、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%を超える確率に基づき設定した。

T-DXd 5.4 mg/kg 群の真の奏効率が 40%であると推定すると、100 名集積した場合にベンチマークである 26.4%を超える確率が 80%以上となる。T-DXd 6.4 mg/kg の真の奏効率が 45%であると推定すると、50 名集積した場合にベンチマークである 26.4%を超える確率が 80%以上となる。

T-DXd 5.4 mg/kg 群を 100 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群を 50 名としたとき、

- 真の奏効率が T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で 12.3%以上高い場合に、観察される奏効率の投与群間の差が 5%以上となる確率は 80%以上となる。
- 奏効率の投与群間の差の 95% CI の上限下限値は、観察された群間差の値±16%の値になると予想される。

1.3　用法・用量の設定根拠

本試験の用量は、乳癌、NSCLC、及びその他の固形癌を対象とした先行する T-DXd の臨床試験での有効性、安全性、忍容性、及び PK データに基づき設定した。

進行性の固形癌（NSCLC を含む）患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）では、Part 1（用量漸増パート）での有効性、忍容性、及び PK 結果に基づき、Part 2（展開用量パート）で評価する用量を T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg とした。その結果、T-DXd はいずれの用量でも、良好な抗腫瘍効果を示し、安全性上のリスクは管理可能であると考えられた。

HER2 過剰発現又は HER2 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（DS8201-A-U204、以下 U204 試験）では、HER2 過剰発現患者を対象とするコホート 1 では T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg、HER2 遺伝子変異を有する患者を対象とするコホート 2 では T-DXd 6.4 mg/kg の用量で有効性及び安全性を評価した。本試験開始前に実施中であった U204 試験の予備的な結果から、T-DXd 6.4 mg/kg 群で HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者に対する有効性が認められており、全般的に忍容性があり、安全性についてもリスクは管理可能であると考えられた。

また、J101 試験、臨床薬理試験（3 試験）、及び乳癌患者を対象とした第 II 相試験を併合して実施した有効性及び安全性に関する曝露-反応解析結果では T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg ともに良好なベネフィット・リスクプロファイルであること、5.4 mg/kg と比較して 6.4 mg/kg で奏効率及び有害事象の発現割合が高くなる傾向が示された。

以上の結果に基づき、本試験での用法・用量は T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与とした。

1.4　被験者の内訳

1)　無作為化された全被験者

無作為化された被験者数は 152 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 102 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）で、治験薬投与前に[redacted]試験を中止した T-DXd[redacted] mg/kg 群の 1 名を除き、いずれも T-DXd が投与された。

データカットオフ時点（2022 年 3 月 24 日）で、53 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 33 名［32.7%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 20 名［40.0%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれの投与群でも RECIST に基づく病勢進行（progressive disease: PD）であった（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 21 名［20.8%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 8 名［16.0%］）。

データカットオフ時点で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で 3.79（0.0～11.7）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 3.88（0.5～12.1）ヵ月であった。

2)　Pre-specified Early Cohort

無作為化された全被験者のうち Pre-specified Early Cohort とされた被験者数は 80 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）で、治験薬投与前に[redacted]試験を中止した T-DXd[redacted] mg/kg 群の 1 名を除き、いずれも T-DXd が投与された。

データカットオフ時点で、40 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 25 名［49.0%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 15 名［53.6%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれの投与群でも RECIST に基づく PD であった（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 16 名［31.4%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 7 名［25.0%］）。

データカットオフ時点で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で 5.57（1.1～11.7）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 5.40（0.6～12.1）ヵ月であった。

1.5　解析対象

1)　無作為化された全被験者

無作為化された全被験者 152 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 102 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）が FAS に、FAS のうち治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者 151 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 101 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）が安全性解析対象集団に含まれた。薬物動態解析対象集団及び免疫原性解析対象集団は、いずれも 148 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 99 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 49 名）であった。

2)　Pre-specified Early Cohort

FAS のうちデータカットオフ日前に少なくとも 4.5 ヵ月の治験治療期間を完了又は治験治療を中止した被験者 80 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）が Pre-

specified Early Cohort に含まれた。安全性解析対象集団の Pre-specified Early Cohort は、79 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 51 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）であった。薬物動態解析対象集団及び免疫原性解析対象集団の Pre-specified Early Cohort は、いずれも 79 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 51 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）であった。

1.6　被験者背景

1)　FAS

女性が T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群でそれぞれ（以下同順）65 名（63.7%）及び 34 名（68.0%）、男性が 37 名（36.3%）及び 16 名（32.0%）であり、年齢の中央値（範囲）は 58.5（30.0～83.0）歳及び 60.0（27.0～85.0）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者）は 38 名（37.3%）及び 15 名（30.0%）であった。

HER2 遺伝子の変異部位はキナーゼ領域が 99 名（97.1%）及び 50 名（100%）、細胞外領域が 3 名（2.9%）及び 0 名であった。すべての被験者が 1 レジメン以上の前治療を受けており、レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～12）及び 2.0（1～7）であった。すべての被験者で白金製剤による治療歴があり、programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）阻害剤による治療歴がある被験者は 75 名（73.5%）及び 39 名（78.0%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 34 名（33.3%）及び 22 名（44.0%）、肝転移が 24 名（23.5%）及び 15 名（30.0%）、胸水貯留が 2 名（2.0%）及び 3 名（6.0%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 22 名（21.6%）及び 12 名（24.0%）であった。

被験者背景はいずれの投与群でも概ね同様であった。

2)　Pre-specified Early Cohort

女性が T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群でそれぞれ（以下同順）36 名（69.2%）及び 17 名（60.7%）、男性が 16 名（30.8%）及び 11 名（39.3%）であり、年齢の中央値（範囲）は 57.5（30.0～78.0）歳及び 64.0（27.0～81.0）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者）は 23 名（44.2%）及び 10 名（35.7%）であった。

HER2 遺伝子の変異部位はキナーゼ領域が 49 名（94.2%）及び 28 名（100%）、細胞外領域が 3 名（5.8%）及び 0 名であった。すべての被験者が 1 レジメン以上の前治療を受けており、レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～12）及び 3.0（1～7）であった。すべての被験者で白金製剤による治療歴があり、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%）及び 22 名（78.6%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 17 名（32.7%）及び 12 名（42.9%）、肝転移が 11 名（21.2%）及び 10 名（35.7%）、胸水貯留が 2 名（3.8%）及び 2 名（7.1%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 11 名（21.2%）及び 9 名（32.1%）であった。

被験者背景はいずれの投与群でも概ね同様であった。また、Pre-specified Early Cohort の被験者背景は FAS の結果と概ね同様であった。

1.7　有効性の結果

有効性の結果は Pre-specified Early Cohort での結果を示す。

Pre-specified Early Cohort の 80 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 52 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）では、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 T-DXd 5.4 mg/kg 群で 53.8（39.5～67.8）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 42.9（24.5～62.8）%であった。最良総合効果は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で完全奏効（complete response: CR）が 1 名、部分奏効（partial response: PR）が 27 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群で CR が 1 名、PR が 11 名であった。

副次評価項目及び探索的評価項目の blinded ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で推定不能（4.2～推定不能）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 5.9（2.8～推定不能）ヵ月であった。ただし、この結果は中間解析のデータカットオフにより打ち切り（censored）となった被験者（T-DXd 5.4 mg/kg 群で打ち切りとなった 24 名のうち 19 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群で打ち切りとなった 10 名のうち 7 名はイベント発現なし）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 90.4（79.0～96.8）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 92.9（76.5～99.1）%であった。効果発現までの期間の中央値は T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群のいずれも 1.4 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、及び奏効期間も、blinded ICR 評価に基づく結果と同様であった。

いずれのサブグループでも一貫した有効性の結果が認められ、いずれの投与群でも同様の結果を示した。

1.8　薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団の 148 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 99 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 49 名）に T-DXd 5.4 mg/kg を単回投与したときの T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。DXd の曝露量は T-DXd の曝露量より低かった。

T-DXd 6.4 mg/kg を単回投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露量は T-DXd 5.4 mg/kg を投与したときと比較して投与量に応じて増加した。

Pre-specified Early Cohort の 79 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 51 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）の結果も薬物動態解析対象集団の結果と同様であった。

1.9　安全性の結果

1.9.1　投与状況

1)　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団の 151 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 101 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 50 名）では、投与期間の中央値（範囲）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 3.71（0.7～11.8）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 3.27（0.7～12.6）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 99.41（54.4～107.3）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 95.45（58.7～107.3）%であった。

2)　Pre-specified Early Cohort

Pre-specified Early Cohort の 79 名（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 51 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 28 名）では、投与期間の中央値（範囲）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 5.49（0.7～11.8）ヵ月、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 4.71（0.7～12.6）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 99.34（67.8～107.3）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 93.97（58.7～100.5）%であった。

1.9.2　有害事象の分析

安全性解析対象集団では、有害事象は T-DXd 5.4 mg/kg 群の 97 名（96.0%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 50 名（100%）に発現した。T-DXd 5.4 mg/kg 群の安全性プロファイルは、T-DXd 6.4 mg/kg 群と比較して良好であった。Pre-specified Early Cohort の結果も安全性解析対象集団の結果と同様であった。

以下、安全性の結果は安全性解析対象集団での結果を示す。

1.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

比較的高頻度に認められた有害事象は、同種同効薬でも比較的多く見られる、消化器系の有害事象や血球系の有害事象であった。また、これらの事象の多くは T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で発現割合が高かった。T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、悪心（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 61.4%、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 80.0%、以下同順）、「好中球数減少」（33.7%、50.0%）、食欲減退（29.7%、42.0%）、「貧血」（33.7%、44.0%）、嘔吐（24.8%、42.0%）、及び脱毛症（20.8%、32.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 41 名（40.6%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 30 名（60.0%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象の多くは T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で発現割合が高かった。最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は、いずれの投与群でも「好中球数減少」（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 12 名［11.9%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 17 名［34.0%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.1-1 に示す。

1.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 93 名（92.1%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 50 名（100%）に発現した。最も発現割合が高かった副作用は、いずれの投与群でも悪心（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 60 名［59.4%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 38 名［76.0%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 32 名（31.7%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 29 名（58.0%）に発現した。最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は、いずれの投与群でも「好中球数減少」（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 12 名［11.9%］、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 17 名

［34.0%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.1-2 に示す。

1.9.3　死亡

死亡に至った有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 4 名（4.0%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 2 名（4.0%）に認められた。その内訳は、T-DXd 5.4 mg/kg 群では悪性新生物進行が 2 名、並びに肺の悪性新生物及び肺臓炎が各 1 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群では全身健康状態異常及び間質性肺疾患が各 1 名であった。肺臓炎及び間質性肺疾患（各 1 名）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1-1 CSR 14.3.3 項に示す。

1.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 30 名（29.7%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 16 名（32.0%）に発現した。重篤な副作用は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 12 名（11.9%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 11 名（22.0%）に発現した。重篤な有害事象の発現状況は、「疲労」（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 1.0%、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 6.0%）を除き、T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群で同様であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1-1 CSR 14.3.3 項に示す。

1.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 8 名（7.9%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 8 名（16.0%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は、間質性肺疾患（T-DXd 5.4 mg/kg 群: 3.0%、T-DXd 6.4 mg/kg 群: 8.0%、以下同順）を除き、T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群で同様であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 23 名（22.8%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 18 名（36.0%）に発現した。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現状況は、「好中球数減少」（6.9%、20.0%）及び「疲労」（1.0%、6.0%）を除き、T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群で同様であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 11 名（10.9%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 13 名（26.0%）に発現した。治験薬の減量に至った有害事象の発現状況は、悪心（1.0%、6.0%）及び「好中球数減少」（1.0%、10.0%）を除き、T-DXd 5.4 mg/kg 群及び T-DXd 6.4 mg/kg 群で同様であった。

1.9.6　注目すべき有害事象

ILD 及び左室機能不全を注目すべき有害事象として評価した。

ILD が疑われる有害事象は、T-DXd 5.4 mg/kg 群の 10 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 8 名に認められた。そのうち ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは T-DXd 5.4 mg/kg 群の

6 名（5.9%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 7 名（14.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。ILD の発現割合は、T-DXd 5.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 6.4 mg/kg 群で高かった。Grade 別の内訳は、T-DXd 5.4 mg/kg 群では Grade 1 が 3 名（3.0%）、Grade 2 が 2 名（2.0%）、Grade 3 が 1 名（1.0%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群では Grade 1 が 1 名（2.0%）、Grade 2 が 6 名（12.0%）であった。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 で治験薬との因果関係が「関連あり」、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 1 名は Grade 5 の ILD で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

左室機能不全（定義に基づきグループ化）は、T-DXd[redacted] mg/kg 群の 1 名（Grade 1）に発現した。

1.9.7　臨床検査値

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータについては、potential Hy's law の基準（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）に T-DXd[redacted] mg/kg 群の 2 名（[redacted]%）が該当した。1 名は合併症として Gilbert 症候群を有しており、1 名はベースライン及び治験薬投与後のいずれも ALP が高値であった。

1.10 抗 T-DXd 抗体

免疫原性解析対象集団の 148 名では、ベースラインで抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 147 名中 6 名（4.1%）、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 144 名中 3 名（2.1%）であった。T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性となった又は力価の上昇が認められた被験者は 144 名中 1 名（0.7%）（T-DXd 6.4 mg/kg 群）であった。T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性となった又は力価の上昇が認められた被験者では、注入に伴う反応は認められなかった。

1.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 は T-DXd 5.4 mg/kg 群の 7 名（6.9%）、T-DXd 6.4 mg/kg 群の 3 名（6.0%）に発現し、ほとんどが Grade 1 であった。COVID-19 に関連する重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。SARS-CoV-2 感染による治験薬の投与中止及び中断、並びに死亡は認められなかった。全体として、COVID-19 関連のパンデミックは本試験の結果には重大な影響を与えなかった。

1.12 結論

中間解析を実施し、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象に T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの T-DXd の有効性、安全性、及び薬物動態を評価し

た。その結果、T-DXd はいずれの投与群でも良好なベネフィット・リスクバランスを有すると考えられた。ただし、中間解析の結果であり、投与期間及び観察期間が短い点に留意が必要である。

Pre-specified Early Cohort での blinded ICR 評価に基づく確定奏効率は T-DXd 5.4 mg/kg 群で 53.8%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 42.9%であり、いずれの投与群でも高い抗腫瘍活性を示した。

T-DXd の安全性プロファイルはいずれの投与群でも良好であり、これまでに認められた T-DXd の安全性プロファイルと一致していた。認められた有害事象の多くは治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。なお、中間解析時点では、ILD、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の減量や投与中断に至った有害事象の発現割合が T-DXd 6.4 mg/kg 群と比較して T-DXd 5.4 mg/kg 群で低く、T-DXd の安全性プロファイルは 6.4 mg/kg 群と比較して 5.4 mg/kg 群で良好であった。

2. DS8201-A-U204 試験—A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)—

……5.3.5.2-1、5.3.5.2-3

2.1　試験方法

表 2.7.6.2-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（1/4）

試験の目的	主目的 ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の進行性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象としてトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の奏効率を評価する。 副次目的 • 奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、及び全生存期間（overall survival: OS）を評価する。 • T-DXd の安全性を評価する。 • T-DXd の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 探索的目的 • 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を評価する。 • 潜在的なバイオマーカーを評価する。 • 曝露-反応解析を実施し、有効性及び安全性と曝露との相関を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 [redacted]、[redacted]、他（米国 9 施設、日本 4 施設、フランス 4 施設、スペイン 2 施設、オランダ 1 施設）
試験実施期間	最初の被験者の治験薬投与開始日: 2018 年 5 月 [redacted] 日 主解析のデータカットオフ日: 2021 年 5 月 3 日 更新情報のデータカットオフ日: 2021 年 12 月 3 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 20 歳以上（日本）、18 歳以上（日本以外） • 病理診断により切除不能又は転移性の非扁平上皮 NSCLC であることが確認された者 • 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者 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version1.1 に基づく治験責任医師の判定による測定可能病変を 1 つ以上有する者 • 十分な量の腫瘍組織保存検体を提供する意思と能力がある者（穿刺吸引法による検体は許容されない） • 直近の治療レジメン完了後に生検を受ける意思がある者 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である者 • 臓器機能（臨床検査値）が適格基準を満たす者 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	コホート 1 及び 1a のみの選択基準 • 腫瘍組織保存検体から、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）によって認定される検査室又はこれと同等の検査室で HER2 過剰発現が確認されている者 コホート 2 のみの選択基準 • CLIA によって認定される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、活性型 HER2 遺伝子変異を既に有することが報告されている者 主な除外基準 • 抗 HER2 療法（pan-HER クラスのチロシンキナーゼ阻害剤を除く）の治療歴がある者 • HER2 遺伝子変異を既に有することが確認されている者（コホート 1 及び 1a のみ） • 心筋梗塞の既往歴（登録前 6 ヵ月以内）を有する者 • 症候性のうっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往歴（登録前 28 日以内）を有する者 • 心筋梗塞と診断する値に相当するトロポニン値の既往歴（登録前 28 日以内）を有する者 • 不安定狭心症又は治療を要する重篤な不整脈の既往歴を有する者 • 登録前 28 日以内に左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）が 50%未満の者 • スクリーニング時の Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）が、男性で 450 ms、女性で 470 ms を超える者 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）の既往歴／合併症を有する者、又はスクリーニング期間中に画像診断にて ILD が否定できない者 ※ILD には肺臓炎が含まれる • 脊髄圧迫又は、無治療かつ症候性、又はステロイドや抗痙攣薬などの症状のコントロールのための治療を必要とする活動性の中枢神経系への転移を有する者 • 過去 3 年以内に原発性重複癌を有する者 • 呼吸器疾患の合併（登録前 3 ヵ月以内の肺塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）による臨床的に重度の肺障害を有する者 • 肺病変の合併がある自己免疫性疾患、膠原病や炎症性疾患（関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）を有する者 • 肺全摘術の既往歴を有する者
試験デザイン	第 II 相、国際共同、多施設共同、非盲検試験 • コホート 1 及びコホート 1a では、HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］3+又は IHC 2+）の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。 • コホート 2 では、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。
目標被験者数	コホート 1: 40 名 コホート 1a: 40 名 コホート 2: 90 名
治験薬	Lyo-DP 製剤: 1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアルで、使用時に注射用水で 100 mg/5 mL に調製した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（3/4）

用法・用量 投与期間	登録されたコホートでの規定の用量を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した（21 日サイクル、Day 1 に投与）。点滴時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。 投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • 独立効果判定機関（independent central review: ICR）評価に基づく確定奏効率（RECIST version1.1 に基づく） ※以下、本項では特に言及しない限り ICR 評価に基づく効果確定後のデータを記載する。 副次評価項目 • ICR／治験責任医師評価に基づく奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS • 治験責任医師評価に基づく確定奏効率 • OS 探索的評価項目 • 効果発現までの期間 • 標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 薬物動態評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd（遊離薬物）の血清中濃度と PK パラメータ 安全性評価項目 • 有害事象 • 死亡、重篤な有害事象 • 投与中止、中断、減量に至った有害事象 • 注目すべき有害事象（ILD、左室機能不全） なお、ILD については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した。 • 臨床検査値（トロポニンを含む）、バイタルサイン、心電図パラメータ • 眼科的検査所見、心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見 • 身体検査所見（ECOG PS 評価を含む） • 抗 T-DXd 抗体
評価スケジュール	5.3.5.2-1 clinical study report（CSR）Table 6.2 参照。 後観察日は最終投与 40 日後又は次の治療開始前のいずれか早い方とした（抗 T-DXd 抗体が陽性の場合、追加のフォローアップを実施）。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。主要評価項目については、感度分析として、奏効評価対象集団を対象とした解析も行った。 • 奏効率、病勢コントロール率について、点推定値と 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。加えて、Kaplan-Meier 法により時点ごとの点推定値及び 95% CI を算出した。 • 効果発現までの期間、測定病変の径和のベースラインからの最大縮小率について、要約統計量を算出した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（4/4）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度、PK パラメータの要約統計量を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA Ver.23.0 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Ver.5.0 に準じた。 • グループ化した有害事象（「腹痛」、「貧血」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「口内炎」、「白血球数減少」、「上気道感染」、「頭痛」、「発疹」、及び「疲労」）の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-1 CSR Table 10.17 のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。 • 注目すべき有害事象（ILD、左室機能不全）の集計事象名は 5.3.5.2-1 CSR 6.5.4.1.6 項参照。

2.2　被験者数の設定根拠

化学療法歴のある切除不能又は転移性 NSCLC に対する現在の標準治療であるドセタキセルでは、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。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%）を期待奏効率の閾値として決定した。

コホート 1 及びコホート 1a では、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 の限界値との差を約 0.14 とするためには、各コホート 40 名の奏効評価可能な被験者が必要であった。

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。

2.3　用法・用量の設定根拠

本試験の用量は、乳癌、NSCLC、及びその他の固形癌を対象とした T-DXd の臨床試験での有効性、安全性、忍容性、及び PK データに基づき設定した。

T-DXd の有効性、忍容性、及び PK プロファイルに基づき、進行性の固形癌（NSCLC を含む）患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）の Part 2（展開用量パート）では、T-DXd 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の用量が評価された。これらの用量では、有効性が認められ、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。

以上のデータに基づき、本試験では 5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与とした。

本項は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けの治験総括報告書（2021 年 5 月 3 日データカットオフ）のデータに基づいた主解析の結果に基づき記載する。更新情報（2021 年 12 月 3 日データカットオフ）については、2.13 項に記載する。

2.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 181 名（コホート 1: 49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）で、いずれも T-DXd が投与された。

データカットオフ時点（2021 年 5 月 3 日）で、150 名（コホート 1: 47 名［95.9%］、コホート 1a: 27 名［65.9%］、コホート 2: 76 名［83.5%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれのコホートでも RECIST に基づく病勢進行（progressive disease: PD）であった（コホート 1: 22 名［44.9%］、コホート 1a: 9 名［22.0%］、コホート 2: 34 名［37.4%］）。

データカットオフ時点で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、コホート 1 で 12.0（0.4～29.9）ヵ月、コホート 1a で 6.3（0.6～10.0）ヵ月、コホート 2 で 13.1（0.7～29.1）ヵ月であった。

2.5　解析対象

本試験に登録され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者 181 名（コホート 1: 49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）が FAS、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。奏効評価対象集団は、登録され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、ICR にてベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された 6 名を除く 175 名（コホート 1: 47 名、コホート 1a: 39 名、コホート 2: 89 名）であった。

2.6　被験者背景

コホート 2（FAS）では、女性が 60 名（65.9%）、男性が 31 名（34.1%）であり、年齢の中央値（範囲）は 60.0（29～88）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者、以下同様）は 23 名（25.3%）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 85 名（93.4%）、細胞外領域が 6 名（6.6%）であった。1 名を除きすべての被験者が進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、56 名（61.5%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴がある被験者は 86 名（94.5%）、programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）阻害剤による治療歴がある被験者は 60 名（65.9%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 33 名（36.3%）、肝転移が 21 名（23.1%）、胸水貯留が 7 名（7.7%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 20 名（22.0%）であった。

コホート 1（FAS）では、女性が 19 名（38.8%）、男性が 30 名（61.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（37～85）歳であった。日本人は 12 名（24.5%）であった。HER2 発現状況は、IHC 3+が 10 名（20.4%）、IHC 2+が 39 名（79.6%）であった。すべての被験者が

進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、40 名（81.6%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴がある被験者は 45 名（91.8%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 36 名（73.5%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 17 名（34.7%）、肝転移が 12 名（24.5%）、胸水貯留が 6 名（12.2%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 12 名（24.5%）であった。

コホート 1a（FAS）では、女性が 19 名（46.3%）、男性が 22 名（53.7%）であり、年齢の中央値（範囲）は 62.0（31～76）歳であった。日本人は 3 名（7.3%）であった。HER2 発現状況は、IHC 3+が 17 名（41.5%）、IHC 2+が 24 名（58.5%）であった。すべての被験者が進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、34 名（82.9%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴がある被験者は 40 名（97.6%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 33 名（80.5%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 12 名（29.3%）、肝転移が 10 名（24.4%）、胸水貯留が 2 名（4.9%）に認められ、肺切除術歴がある被験者は 7 名（17.1%）であった。

2.7　有効性の結果

1)　コホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）

FAS（91 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.9（44.2～65.4）%であり、最良総合効果は完全奏効（complete response: CR）が 1 名、部分奏効（partial response: PR）が 49 名であった。奏効評価対象集団（89 名）での奏効率（95% CI）は 56.2（45.3～66.7）%であった。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 9.3（5.7～14.7）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 23 名（そのうち 9 名はイベント発現なく継続中）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 92.3（84.8～96.9）%であった。PFS イベントは 56 名（61.5%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 8.2（6.0～11.9）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 1.54 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 47 名（51.6%）に発現した。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 17.8（13.8～22.1）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での推定生存率は、83%及び 68%であった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。

2)　コホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）

FAS（49 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 26.5（15.0～41.1）%であり、最良総合効果は PR が 13 名であり、CR に到達した被験者はいなかった。奏効評価対象集団（47 名）での奏効率（95% CI）は 27.7（15.6～42.6）%であっ

た。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 5.8（4.3～推定不能）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 5 名（イベント発現なく継続中の被験者はなし）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 69.4（54.6～81.8）%であった。PFS イベントは 31 名（63.3%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 5.7（2.8～7.2）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 1.45 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 35 名（71.4%）に発現した。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 12.4（7.8～17.2）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での推定生存率は、71%及び 50%であった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。

3)　コホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 5.4 mg/kg 投与）

FAS（41 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 29.3（16.1～45.5）%であり、最良総合効果は CR が 2 名、PR が 10 名であった。奏効評価対象集団（39 名）での奏効率（95% CI）は 30.8（17.0～47.6）%であった。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 4.7（4.0～推定不能）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 8 名（そのうち 7 名はイベント発現なく継続中）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 78.0（62.4～89.4）%であった。PFS イベントは 20 名（48.8%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 6.7（4.5～推定不能）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 2.79 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 11 名（26.8%）に発現した。Kaplan-Meier 法で OS の中央値は推定できなかった（95% CI: 6.7 ヵ月～推定不能）。6 ヵ月時点での推定生存率は 78%であり、12 ヵ月時点の生存率は推定できなかった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。

2.8　薬物動態の結果

いずれのコホートでも T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。DXd の曝露量は T-DXd の曝露量より低かった。

T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露量は、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1）と HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）で同程度であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）と 6.4 mg/kg 投与（コホート 1 及び 2）を比較したとき、PK パラメータ（Cmax 及び AUC21d）の平均値は用量に依存して増加したが、曝露範囲は 2 用量間で重なっていた。

2.9　安全性の結果

2.9.1　投与状況

コホート 2 では、投与期間の中央値（範囲）は 6.9（0.7～26.4）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 90.5（64.4～102.4）%であった。

コホート 1 では、投与期間の中央値（範囲）は 4.1（0.7～20.7）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 94.5（55.3～109.3）%であった。

コホート 1a では、投与期間の中央値（範囲）は 4.8（0.7～9.6）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 98.6（52.0～103.9）%であった。

2.9.2　有害事象の分析

いずれのコホートでも、すべての被験者に有害事象が発現した。

T-DXd 6.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）と HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1）で類似しており、T-DXd 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）の安全性プロファイルは 6.4 mg/kg 投与（コホート 1 及び 2）と比較して良好であった。

2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

比較的高頻度に認められた有害事象は、同種同効薬でも比較的多く見られる、消化器系の有害事象や血球系の有害事象であった。消化器系又は血球系の有害事象の多くは投与 2 サイクル目までに発現した。また、消化器系又は血球系の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は少なく、多くが必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。

コホート 2 で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（69 名［75.8%］）、嘔吐（42 名［46.2%］）、及び下痢（37 名［40.7%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（33 名［36.3%］）、「好中球数減少」（32 名［35.2%］）、及び「白血球数減少」（21 名［23.1%］）であった。「貧血」及び「白血球数減少」の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、「好中球数減少」の多くは Grade 3 以上であった。

コホート 1 で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（29 名［59.2%］）、食欲減退（22 名［44.9%］）、及び便秘（15 名［30.6%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（14 名［28.6%］）、「好中球数減少」（14 名［28.6%］）、及び「血小板数減少」（9 名［18.4%］）であった。「貧血」及び「血小板数減少」の多くは Grade 1 又は

Grade 2 であり、「好中球数減少」の多くは Grade 3 以上であった。

コホート 1a で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（30 名［73.2%］）、食欲減退（19 名［46.3%］）、及び下痢（14 名［34.1%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（10 名［24.4%］）及び「好中球数減少」（4 名［9.8%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。

コホート 2 では、Grade 3 以上の有害事象が 63 名（69.2%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は「好中球数減少」（17 名［18.7%］）であった。

コホート 1 では、Grade 3 以上の有害事象が 40 名（81.6%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は「好中球数減少」（12 名［24.5%］）であった。

コホート 1a では、Grade 3 以上の有害事象が 20 名（48.8%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は疾患進行及び「疲労」（各 3 名［7.3%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を 5.3.5.2-1 CSR Table 14.3.1.2.1 に示す。

2.9.2.2　副作用

コホート 2 では、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）が 88 名（96.7%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（66 名［72.5%］）、「疲労」（48 名［52.7%］）、及び脱毛（42 名［46.2%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 42 名（46.2%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「好中球数減少」（17 名［18.7%］）であった。

コホート 1 では、副作用が 44 名（89.8%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（27 名［55.1%］）、「疲労」（25 名［51.0%］）、及び食欲減退（19 名［38.8%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 26 名（53.1%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「好中球数減少」（12 名［24.5%］）であった。

コホート 1a では、副作用が 38 名（92.7%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（30 名［73.2%］）及び「疲労」（17 名［41.5%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 9 名（22.0%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「疲労」（3 名［7.3%］）であった。

すべての副作用の発現割合を 5.3.5.2-1 CSR Table 14.3.1.4.1 に示す。

2.9.3　死亡

コホート 2 では、死亡に至った有害事象が 13 名（14.3%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 7 名、肺臓炎、急性肺水腫、呼吸困難、腸管穿孔、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び痙攣発作が各 1 名であった。肺臓炎（1 名）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

コホート 1 では、死亡に至った有害事象が 10 名（20.4%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 6 名、肺臓炎、気管支痙攣、水頭症、及び呼吸不全が各 1 名であった。肺臓炎（1

名）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

コホート 1a では、死亡に至った有害事象が 5 名（12.2%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 3 名、悪性新生物及び敗血症が各 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-1 CSR 14.3.3 項に示す。

2.9.4　重篤な有害事象

コホート 2 では、重篤な有害事象が 39 名（42.9%）に発現した。重篤な副作用は 18 名（19.8%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行及び肺臓炎（各 7 名［7.7%］）であった。

コホート 1 では、重篤な有害事象が 27 名（55.1%）に発現した。重篤な副作用は 10 名（20.4%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行（6 名［12.2%］）、肺臓炎、肺炎、及び呼吸困難（各 4 名［8.2%］）であった。

コホート 1a では、重篤な有害事象が 14 名（34.1%）に発現した。重篤な副作用は 3 名（7.3%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行（3 名［7.3%］）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-1 CSR 14.3.3 項に示す。

2.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

コホート 2 で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 34 名（37.4%）であり、主な事象は肺臓炎（13 名［14.3%］）であった。コホート 1 で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 14 名（28.6%）であり、主な事象は肺臓炎（7 名［14.3%］）であった。コホート 1a で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 6 名（14.6%）であり、主な事象は肺臓炎及び疾患進行（各 2 名［4.9%］）であった。

コホート 2 で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 44 名（48.4%）であり、発現割合が高かった事象は好中球数減少（13 名［14.3%］）及び肺炎（6 名［6.6%］）であった。コホート 1 で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 24 名（49.0%）であり、発現割合が高かった事象は好中球数減少（5 名［10.2%］）、肺炎及び呼吸困難（各 3 名［6.1%］）であった。コホート 1a で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 10 名（24.4%）であり、発現割合が高かった事象は疲労（2 名［4.9%］）であった。

コホート 2 で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 32 名（35.2%）であり、発現割合が高かった事象は悪心（10 名［11.0%］）及び疲労（8 名［8.8%］）であった。コホート 1 で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 18 名（36.7%）であり、発現割合が高かった事象は疲労及び好中球数減少（各 5 名［10.2%］）、悪心（3 名［6.1%］）であった。コホート 1a で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 7 名（17.1%）であり、発現割合が高かった事象は疲労及び悪心（各 2 名［4.9%］）であった。

2.9.6　注目すべき有害事象

ILD 及び左室機能不全を注目すべき有害事象として評価した。

コホート 2 では、ILD が疑われる有害事象が 26 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 24 名（26.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 1 が 3 名（3.3%）、Grade 2 が 15 名（16.5%）、Grade 3 が 4 名（4.4%）、Grade 5 が 2 名（2.2%）であった。コホート 1 では、ILD が疑われる有害事象が 11 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 10 名（20.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 1 が 2 名（4.1%）、Grade 2 が 5 名（10.2%）、Grade 5 が 3 名（6.1%）であった。コホート 1a では、ILD が疑われる有害事象が 3 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 2 名（4.9%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 2 及び Grade 5 が各 1 名（2.4%）であった。

コホート 2 では、左室機能不全（定義に基づきグループ化）が 2 名（2.2%）に発現し、Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名であった。コホート 1 及びコホート 1a では、各 1 名（2.0%及び 2.4%）に発現し、いずれも Grade 3 であった。

2.9.7　臨床検査値

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータについては、試験期間中に顕著なベースラインからの変動は認められなかった。Grade 1 又は Grade 2 の ALT 及び AST の上昇が報告されたが、そのほとんどは無症候性で一過性の上昇であり、T-DXd 投与中に回復した。

2.10 抗 T-DXd 抗体

ベースラインで抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 180 名中 15 名（8.3%）、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 170 名中 9 名（5.3%）であった。T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性となった又は力価の上昇が認められた被験者は 170 名中 6 名（3.5%）であった。6 名はいずれもベースラインで抗 T-DXd 抗体が陰性又は欠測で、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者であり、力価の上昇が認められた被験者はいなかった。

T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者 9 名のうち、1 名で注入に伴う反応が発現した。この被験者では、抗 T-DXd 抗体がベースラインから Cycle 2 Day 1 まで陰性であり、Cycle 4 Day 1（注入に伴う反応の発現日）に陽性であった。

2.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 の血清学的検査が 14 名で実施され、そのうち 3 名（コホート 2 の 2 名、コホート 1a の 1 名）は PCR 検査で陽性であった。これら 3 名では有害事象として COVID-19 が

報告され、事象名（MedDRA 基本語）は COVID-19、SARS-CoV-2 検査陽性、及び COVID-19 肺炎であった。

COVID-19 のパンデミックのために治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった。画像検査又は投与サイクルの欠測又は遅延が 8 名（コホート 2 の 7 名、コホート 1a の 1 名）に認められた。

全体として、COVID-19 関連の疾患及びパンデミックによる混乱は、本試験には重大な影響を与えなかった。

2.12 結論

本試験では、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 HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象に、T-DXd の有効性、安全性、及び薬物動態を評価した。主要な解析は、すべてのコホート（T-DXd 6.4 mg/kg を投与された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 又は 5.4 mg/kg を投与された HER2 過剰発現の NSCLC 患者）のデータカットオフ時点で利用可能なすべてのデータを対象として実施した。

本試験の登録被験者は HER2 遺伝子変異陽性又は過剰発現の NSCLC 患者の母集団を適切に反映しているものと考えた。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した結果、臨床的に意義のある高い奏効率（54.9%）が示された。奏効期間の中央値は 9.3 ヵ月であり、臨床的に意義のある効果が長期に認められたことから、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する T-DXd のベネフィットが支持された。

HER2 過剰発現の NSCLC 患者でも、予備的な有効性の結果から、T-DXd 6.4 及び 5.4 mg/kg のいずれの投与量でも臨床的に意義のある効果が認められ、その効果は用量に関わらず同程度であった。

T-DXd の安全性プロファイルは、これまでに認められた T-DXd の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の知見は認められなかった。比較的高頻度に認められた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの多くは、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。ILD は T-DXd の特定されたリスクであるものの、本試験で認められた ILD の多くは、Grade 1 又は Grade 2 であり、ILD 管理ガイドラインに従った対応により管理可能であった。T-DXd 6.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、Grade 5 の ILD の発現割合が HER2 過剰発現の NSCLC 患者で高かったものの、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者と HER2 過剰発現の NSCLC 患者で概ね同様であった。ただし、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1 及び 1a）では HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）と比較して投与期間が短かったことを考慮する必要がある。HER2 過剰発現の NSCLC 患者での T-DXd 5.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、6.4 mg/kg 投与と比較して良好であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又

は転移性 NSCLC 患者に対する T-DXd の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

2.13 更新情報

2021 年 12 月 3 日をデータカットオフ日として有効性及び安全性データを更新した。更新された各コホートの結果を以下に示す。

2.13.1 被験者の内訳

- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、163 名（コホート 1: 47 名［95.9%］、コホート 1a: 36 名［87.8%］、コホート 2: 80 名［87.9%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれのコホートでも RECIST に基づく PD であった（コホート 1: 22 名［44.9%］、コホート 1a: 13 名［31.7%］、コホート 2: 37 名［40.7%］）。
- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、コホート 1 で 12.0（0.4～36.0）ヵ月、コホート 1a で 10.6（0.6～16.9）ヵ月、コホート 2 で 16.7（0.7～36.9）ヵ月であった。

2.13.2 有効性の結果

- コホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）の FAS（91 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.9（44.2～65.4）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 92.3（84.8～96.9）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 10.6（5.8～17.7）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 8.2（6.0～11.9）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 18.6（13.8～25.8）ヵ月であった。
- コホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）の FAS（49 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 26.5（15.0～41.1）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 69.4（54.6～81.8）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 5.8（4.3～推定不能）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 5.7（2.8～7.2）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 12.4（7.8～17.2）ヵ月であった。
- コホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 5.4 mg/kg 投与）の FAS（41 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 34.1（20.1～50.6）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 78.0（62.4～89.4）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 6.2（4.2～9.8）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 6.7（4.2～8.4）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 11.2（8.4～推定不能）ヵ月であった。

2.13.3 安全性の結果

- 主解析のデータカットオフ日（2021 年 5 月 3 日）以降に、新規に T-DXd が投与された被験者はいなかった。

- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、コホート 2 では、投与期間の中央値（範囲）は 6.9（0.7～33.8）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 89.1（64.4～102.4）%であった。コホート 1 では、投与期間の中央値（範囲）は 4.1（0.7～27.8）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 94.5（55.3～109.3）%であった。コホート 1a では、投与期間の中央値（範囲）は 5.5（0.7～16.5）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 98.6（52.0～103.9）%であった。
- 主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）時点と比較し、更新データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点で明らかに有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.6.2-2）。また、更新データカットオフ時点で比較的高頻度に認められた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は、主解析データカットオフ時点と同様に消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの多くは、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。
- コホート 2 では、主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）時点から新たに T-DXd と関連のある ILD と判定された有害事象は、1 名（非日本人被験者、Grade 2）に認められた。
  更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、コホート 2 で ILD が疑われる有害事象は 27 名に認められた。このうち、ILD 独立判定委員会により当該事象が T-DXd と関連のある ILD と判定された有害事象は、25 名（27.5%）に認められた。2 名（2.2%）で発現した事象は、ILD と判定されなかった。T-DXd と関連のある 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、Grade 1 が 3 名（3.3%）、Grade 2 が 16 名（17.6%）、Grade 3 が 4 名（4.4%）、Grade 5 が 2 名（2.2%）であった。
- コホート 1 及びコホート 1a では、主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）から ILD が疑われる有害事象が認められた被験者数に変化はなかった。
- 主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）以降、本剤の全般的な安全性プロファイルに特筆すべき新たな懸念は認められなかった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.2-1 に、副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　データカットオフ時点別にみた有害事象の要約: DS8201-A-U204 試験（安全性解析対象集団）

	Cohort 1 HER2-overexpressing NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg		Cohort 1a HER2-overexpressing NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg		Cohort 2 HER2-mutant NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg	
	2021 年 5 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 49)	2021 年 12 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 49)	2021 年 5 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 41)	2021 年 12 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 41)	2021 年 5 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 91)	2021 年 12 月 3 日 データカットオフ時点 (N = 91)
すべての有害事象	49 (100.0)	49 (100.0)	41 (100.0)	41 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	40 (81.6)	40 (81.6)	20 (48.8)	21 (51.2)	63 (69.2)	63 (69.2)
重篤な有害事象	27 (55.1)	27 (55.1)	14 (34.1)	16 (39.0)	39 (42.9)	39 (42.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (28.6)	13 (26.5)	6 (14.6)	7 (17.1)	34 (37.4)	35 (38.5)
治験薬の減量に至った有害事象	18 (36.7)	18 (36.7)	7 (17.1)	7 (17.1)	32 (35.2)	34 (37.4)
治験薬の投与中断に至った有害事象	24 (49.0)	24 (49.0)	10 (24.4)	10 (24.4)	44 (48.4)	46 (50.5)
死亡に至った有害事象	10 (20.4)	10 (20.4)	5 (12.2)	7 (17.1)	13 (14.3)	13 (14.3)
すべての副作用	44 (89.8)	44 (89.8)	38 (92.7)	38 (92.7)	88 (96.7)	88 (96.7)
Grade 3 以上の副作用	26 (53.1)	26 (53.1)	9 (22.0)	9 (22.0)	42 (46.2)	42 (46.2)
重篤な副作用	10 (20.4)	10 (20.4)	3 (7.3)	3 (7.3)	18 (19.8)	18 (19.8)
治験薬の投与中止に至った副作用	9 (18.4)	8 (16.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	23 (25.3)	24 (26.4)
治験薬の減量に至った副作用	17 (34.7)	17 (34.7)	7 (17.1)	7 (17.1)	31 (34.1)	33 (36.3)
治験薬の投与中断に至った副作用	17 (34.7)	17 (34.7)	4 (9.8)	4 (9.8)	29 (31.9)	31 (34.1)
死亡に至った副作用	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)

n (%)
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1.1、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1.1

2.13.4 結論

更新データカットオフ時点の有効性及び安全性の結果からも、HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対する T-DXd の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。