

審査報告書

令和7年7月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 令和6年10月4日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

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

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 4 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 107 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

~~化学療法歴のある HER2 低発現又は超低発現~~の手術不能又は再発乳癌

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

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

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

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

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 6.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製された ADC であり、HER2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である MAAL-9001 とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である MAAA-1181a がペプチドリンカーを介して結合している。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
2020 年 3 月	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
2020 年 9 月	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
2022 年 11 月	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌*
2023 年 3 月	化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌
2023 年 8 月	がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*：「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）」から変更された

1.2 開発の経緯等

申請者及び英国 AstraZeneca 社により、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（06 試験）が 2020 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、06 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2024 年 8 月及び 2024 年 7 月に承認申請が行われ、それぞれ 2025 年 1 月及び 2025 年 3 月に下表の効能・効果で承認された。なお、米国及び EU を除き、2025 年 4 月時点において、HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

米国	ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic • Hormone receptor (HR)-positive HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, that has progressed on one or more endocrine therapies in the metastatic setting.
EU	Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic • hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment.

本邦においては、申請者により、06 試験への患者登録が 2021 年 3 月から開始された。

今般、06 試験を主要な試験成績として、HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に係る本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 06 試験成績が提出され、機構は、本薬及び MAAA-1181a の PK に関する申請者の説明について、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないことを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	06 試験	III	内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現 ^{*1} 又は超低発現 ^{*2} の手術不能又は再発乳癌患者	866 ①436 ②430	①本薬 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 ②TPC ^{*3}	有効性 安全性

*1: IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義された、*2: IHC 法 0 超 1+未満と定義された、*3: カペシタビン、PTX 又は nab-PTX のいずれかを治験担当医師が選択することとされた（用法・用量は表 2 参照）

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 06 試験<2020 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 3 月 18 日〕>）

内分泌療法歴があり化学療法歴のない¹⁾ HR 陽性²⁾ かつ HER2 低発現又は超低発現³⁾ の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：約 850 例（HER2 低発現患者：約 700 例、HER2 超低発現患者：約 150 例）

¹⁾ 以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- 手術不能又は再発乳癌に対して 2 つ以上の内分泌療法が施行された後に疾患進行が認められた患者（術後内分泌療法開始後 24 カ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該術後内分泌療法を内分泌療法歴の 1 つとみなすこととされた）
- 手術不能又は再発乳癌に対して内分泌療法と CDK4/6 阻害剤との併用による治療開始後 6 カ月以内に疾患進行が認められ、かつ細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療が適切と判断された患者

²⁾ エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体の陽性割合が 1%以上と定義された。

³⁾ 06 試験開始時点の ASCO/CAP ガイドライン（2018 年版）における HER2 陰性の定義を参考に、①HER2 低発現及び②HER2 超低発現はそれぞれ以下のように定義された。

①IHC 法 1+（腫瘍細胞の 10%超にかすかな又ははろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる）、又は IHC 法 2+（腫瘍細胞の 10%超に弱い又は中等度の全周性の膜染色が認められる）かつ ISH 法陰性

②IHC 法 0 超 1+未満（腫瘍細胞の 10%以下にかすかな又ははろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる）

4)を対象に、本薬と TPC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 28 の国又は地域、273 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与⁵⁾、TPC 群では治験担当医師が表 2 のいずれかの薬剤を選択することとされ、疾患進行又は治験薬投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 2 06 試験の TPC 群において選択可能とされた各薬剤の用法・用量

薬剤名	用法・用量
カペシタビン	3 週間を 1 サイクルとして、1,000 又は 1,250 mg/m ² を 1 日 2 回 2 週間経口投与し 1 週間休薬
PTX	80 mg/m ² を 1 週間間隔で静脈内投与
nab-PTX	4 週間を 1 サイクルとして、100 mg/m ² を 1、8 及び 15 日目に静脈内投与し 1 週間休薬

本試験に登録され、無作為化⁶⁾された 866 例（本薬群 436 例、TPC 群 430 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 35 例、TPC 群 33 例）。また、治験薬が投与されなかった 15 例（本薬群 2 例、TPC 群 13 例）⁷⁾を除く 851 例（本薬群 434 例、TPC 群 417 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 35 例、TPC 群 33 例）。

本試験の主要評価項目は、HER2 低発現集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS⁸⁾とされ、HER2 低発現集団において 456 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。本試験における統計解析計画の主な変更内容は表 3 のとおりであった。

4) HER2 低発現患者の目標症例数は、以下の点から約 700 例と設定された。また、HER2 超低発現患者を約 150 例組み入れることとし、06 試験の目標症例数は約 850 例と設定された。

- 主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群のハザード比を 0.55、有意水準（両側）を 5%と仮定し、イベント数を 456 件とした場合に検出力が 95%以上と算出されたこと
- 副次評価項目とされた OS について、TPC 群に対する本薬群のハザード比を 0.77、有意水準（両側）を 3.5%と仮定し、イベント数を 521 件とした場合に検出力が 80%と算出されたこと

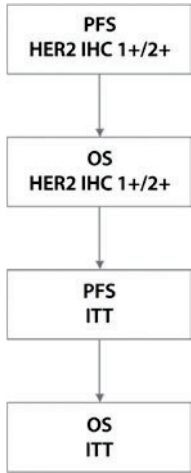
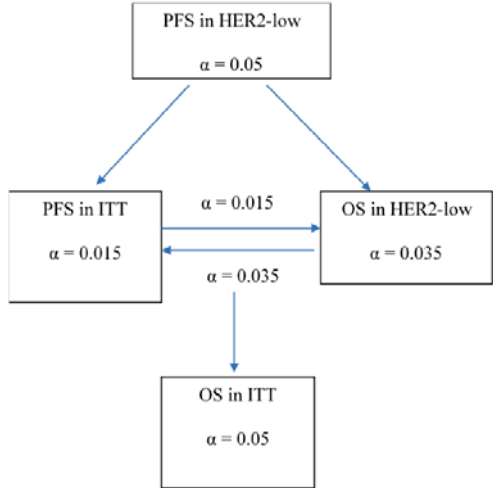
5) 投与時間について、初回投与時は約 90 分間とされ、忍容性が良好な場合には 2 回目以降の投与時は 30 分間まで短縮可能とされた。

6) HER2 発現状況（IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+、IHC 法 0 超 1+未満）、CDK4/6 阻害剤による治療歴（あり、なし）、手術不能又は再発乳癌以外に対するタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）が層別因子とされた。

7) 治験薬が投与されなかった理由の内訳は、①本薬群及び②TPC 群でそれぞれ①死亡及び同意撤回各 1 例並びに②同意撤回 11 例、死亡及び不明各 1 例であった。

8) 疾患進行が認められる前に行われた試験治療の中止及び後治療の開始にかかわらず、無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又は死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、無作為化から 48 週目までは 6 週ごと、それ以降は 9 週ごとを実施することとされた。

表3 統計解析計画の主な変更内容 (06 試験)

	治験実施計画書第1版 (2020年3月10日付け)	治験実施計画書第4版 (2022年4月27日付け)
変更理由	—	U303 試験 ^{*1} 及び DAISY 試験 ^{*2} において、HER2 超低発現患者でも本薬投与による PFS の延長効果が示唆されたことを踏まえ、HER2 低発現集団における OS より前に ITT 集団における PFS の検定が可能となるよう変更した。
主要評価項目	HER2 低発現集団における BICR 判定による PFS	
主な副次評価項目	• HER2 低発現集団における OS • ITT 集団における BICR 判定による PFS • ITT 集団における OS	
有意水準 (両側) の割当 及び検定 手順	• HER2 低発現集団における PFS に 0.05 を割り当てる。 • HER2 低発現集団における PFS について統計学的に有意な延長が認められた場合には、HER2 低発現集団における OS、ITT 集団における PFS、ITT 集団における OS の順で階層的に 0.05 を割り当てる。 	• HER2 低発現集団における PFS に 0.05 を割り当てる。 • HER2 低発現集団における PFS について統計学的に有意な延長が認められた場合には、HER2 低発現集団における OS 及び ITT 集団における PFS にそれぞれ 0.035 及び 0.015 を割り当てる（一方で統計学的に有意な延長が認められた場合にはもう一方を 0.05 で検定する）。 • HER2 低発現集団における OS 及び ITT 集団における PFS のいずれについても統計学的に有意な延長が認められた場合には、ITT 集団における OS に 0.05 を割り当てる。 
解析時期	HER2 低発現集団において以下のイベントが観察された時点 • PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析：約 456 件の PFS イベント • OS の 2 回目の中間解析：約 392 件の OS イベント • OS の最終解析：約 489 件の OS イベント	HER2 低発現集団において以下のイベントが観察された時点 • PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析：約 456 件の PFS イベント • OS の 2 回目の中間解析：約 392 件の OS イベント • OS の最終解析：約 521 件の OS イベント

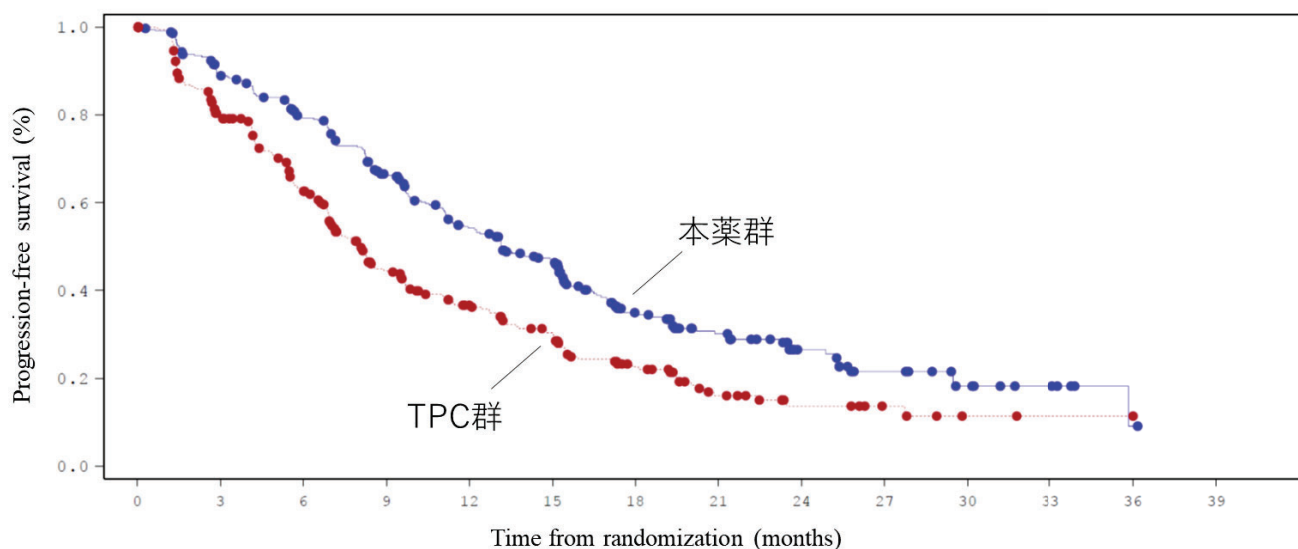
*1：化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象に本薬と化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験、*2：化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験

有効性について、主要評価項目とされた HER2 低発現集団の BICR 判定による PFS の主要解析（2024 年 3 月 18 日データカットオフ）結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 1 のとおりであり、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 4 PFS の主要解析結果 (BICR 判定、HER2 低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	359	354
イベント数 (%)	225 (62.7)	232 (65.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.2 [11.4, 15.2]	8.1 [7.0, 9.0]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.62 [0.52, 0.75]	
p 値 (両側) ^{*2}	<0.0001	

*1 : HER2 発現状況 (IHC 法 1+、IHC 法 2+かつ ISH 法陰性)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)、*2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05



Number at risk

本薬群	359	310	265	213	163	131	72	49	28	17	10	6	1	0	359/225
TPC群	354	254	192	118	85	65	37	19	10	6	2	1	1	0	354/232

図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、HER2 低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、本薬群で 12/434 例 (2.8%)、TPC 群で 13/417 例 (3.1%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 4 例、TPC 群 6 例) を除く患者の死因は、本薬群で有害事象 8 例 (ILD 2 例、死亡⁹⁾、好中球減少性敗血症、脳卒中、全身健康状態悪化、細菌性髄膜炎及び腹膜炎各 1 例)、TPC 群で有害事象 6 例 (死亡¹⁰⁾、肺塞栓症、敗血症、頭蓋内出血、胸水及び心停止¹¹⁾ 各 1 例) 並びにその他 1 例 (多臓器機能不全症候群) であった。このうち、有害事象による死因¹²⁾ について、本薬群の ILD 2 例、好中球減少性敗血症及び全身健康状態悪化各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は本薬群で 2 例に認められ、疾患進行による死亡例 1 例を除く患者の死因は ILD 1 例であった。

⁹⁾ 治験薬投与終了後 21 日目に死亡し、死因は特定されなかったことから、原因不明の死亡と報告された。

¹⁰⁾ 治験薬投与終了後 30 日目に死亡し、死亡に関する詳細情報が不明であったことから、原因不明の死亡と報告された。

¹¹⁾ 治験薬投与終了後 5 日目に死亡し、心停止に至った要因は特定されなかった。

¹²⁾ 死因は、治験担当医師により「有害事象」、「疾患進行」又は「その他」に分類され、「有害事象」に分類された死因については治験薬との因果関係が評価された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については 06 試験に基づき評価し、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、06 試験に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、HER2 低発現患者に対する本薬の有効性は示され、HER2 超低発現患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、06 試験の対照群の設定について、以下のように説明している。

06 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.3.2019）、国内診療ガイドライン（2018 年版）等）において、06 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとしてカペシタビン、PTX 及び nab-PTX が推奨されていたこと等を踏まえ、治験担当医師が上記の薬剤のいずれかを選択することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、06 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

06 試験の対象患者において PFS が延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、06 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

06 試験の対象患者における PFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。したがって、本薬の有効性については、06 試験で主要評価項目とされた PFS の結果を中心に評価することとした。また、審査時点における 06 試験の OS の結果に基づき、本薬が OS に及ぼす影響について確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、06 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

06 試験において、主要評価項目とされた HER2 低発現集団における BICR 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、無作為化前に選択された TPC 群の薬剤別の部分集団の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 無作為化前に選択された TPC 群の薬剤別の部分集団における PFS の主要解析結果
(BICR 判定、HER2 低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
カペシタビン	本薬群	220	131 (59.5)	13.5 [11.4, 15.4]	0.62 [0.49, 0.79]
	TPC 群	208	134 (64.4)	8.5 [7.0, 11.4]	
PTX	本薬群	59	38 (64.4)	14.5 [9.6, 19.1]	0.37 [0.23, 0.58]
	TPC 群	56	43 (76.8)	6.3 [5.0, 6.9]	
nab-PTX	本薬群	80	56 (70.0)	12.4 [8.3, 15.2]	0.82 [0.56, 1.20]
	TPC 群	90	55 (61.1)	8.3 [7.1, 11.2]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

06 試験では、主要評価項目について TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた①ITT 集団における BICR 判定による PFS 及び②HER2 低発現集団における OS について検定を実施することとされ、また、上記①及び②のいずれについても TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた場合には、ITT 集団における OS について検定を実施することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

ITT 集団における BICR 判定による PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 2 のとおりであり、TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。また、HER2 低発現集団における OS の 1 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 7 及び図 3 のとおりであり、TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長は認められなかったことから、ITT 集団における OS の 1 回目の中間解析は探索的に実施され、当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 8 及び図 4 のとおりであった。

表 6 PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	436	430
イベント数 (%)	269 (61.7)	271 (63.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.2 [12.0, 15.2]	8.1 [7.0, 9.0]
ハザード比 [95%CI] *	0.64 [0.54, 0.76]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)

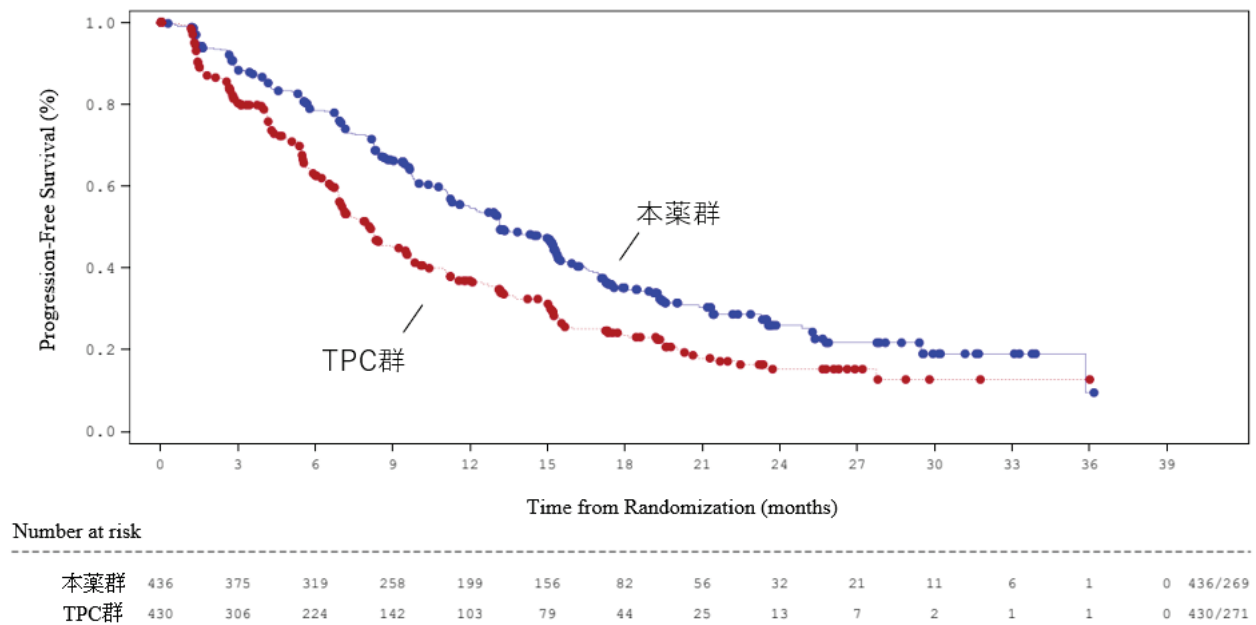


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2024年3月18日データカットオフ)

表7 OSの1回目の中間解析結果 (HER2低発現集団、2024年3月18日データカットオフ)

	本薬群	TPC群
例数	359	354
イベント数 (%)	136 (37.9)	146 (41.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.9 [25.7, 33.7]	27.1 [23.5, 29.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.83 [0.66, 1.05] *2	
p値 (両側) *3	0.1299	

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)、*2: 有意水準に対応した 99.54%CI は [0.59, 1.17]、*3: 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0046

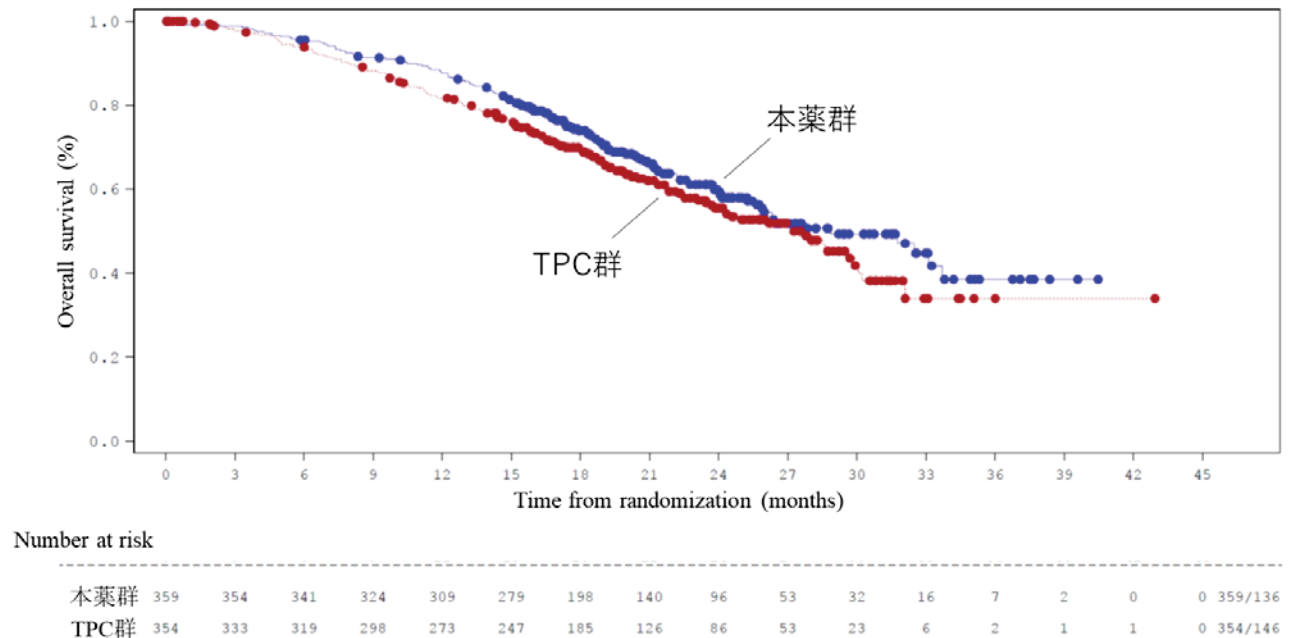
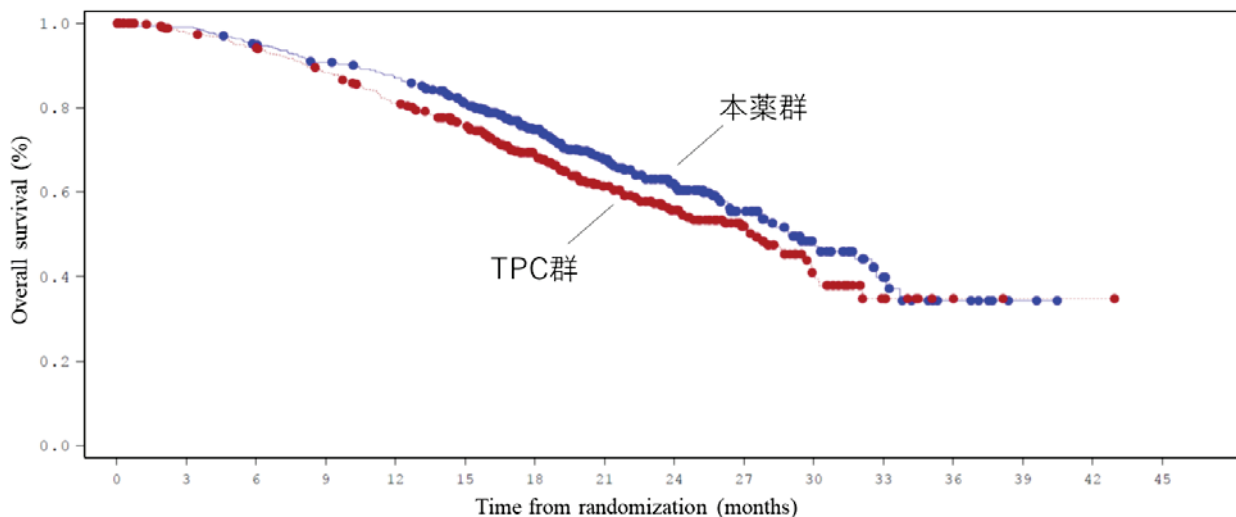


図3 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (HER2低発現集団、2024年3月18日データカットオフ)

表 8 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	436	430
イベント数 (%)	161 (36.9)	174 (40.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.9 [26.4, 32.7]	27.4 [23.9, 29.9]
ハザード比 [95%CI] *	0.81 [0.66, 1.01]	

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)



Number at risk

本薬群	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0	436/161
TPC群	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0	430/174

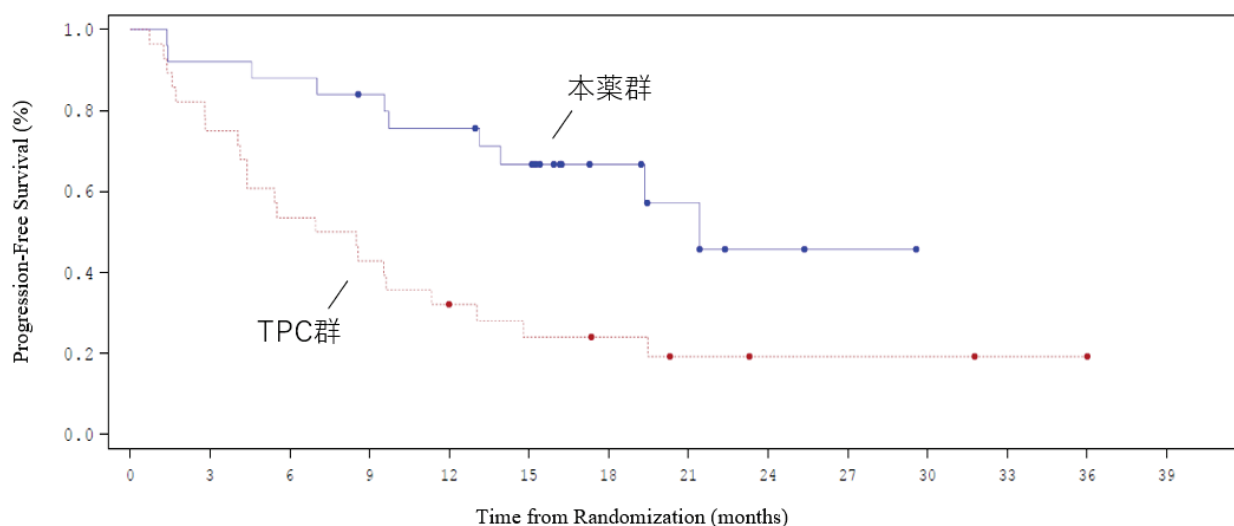
図 4 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

日本人集団における BICR 判定による PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 9 及び図 5 のとおりであった。

表 9 日本人集団における PFS の主要解析結果
(BICR 判定、HER2 低発現集団及び ITT 集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

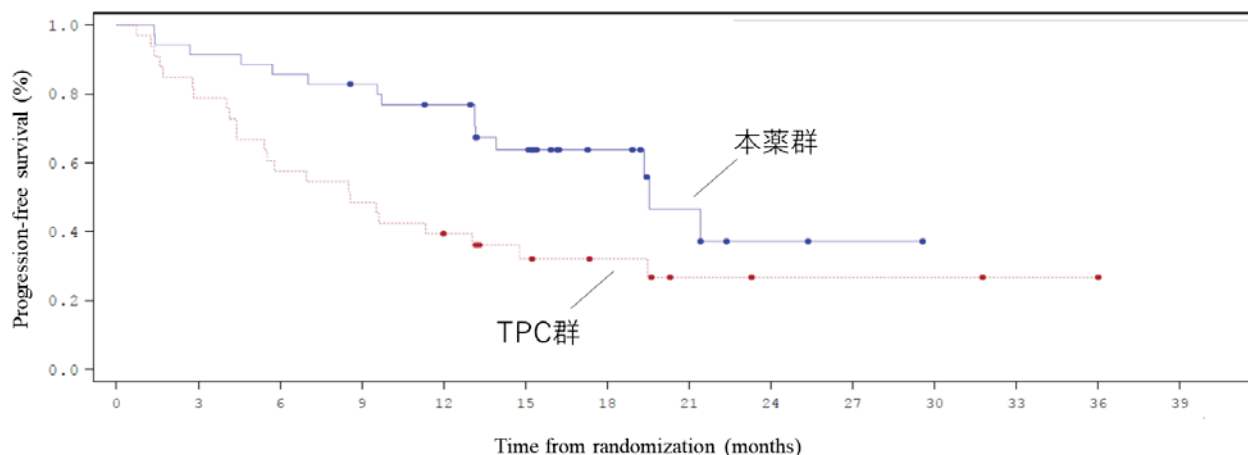
	HER2 低発現集団		ITT 集団	
	本薬群	TPC 群	本薬群	TPC 群
例数	25	28	35	33
イベント数 (%)	10 (40.0)	22 (78.6)	15 (42.9)	23 (69.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.4 [13.1, —]	7.7 [4.1, 11.3]	19.5 [13.2, —]	8.6 [4.4, 14.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.33 [0.15, 0.68]		0.44 [0.23, 0.84]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)



Number at risk

本薬群	25	23	22	20	18	15	8	5	2	1	0	0	0	0	25/10
TPC群	28	21	15	12	8	6	5	3	2	2	2	1	1	0	28/22



Number at risk

本薬群	35	32	30	28	25	18	10	5	2	1	0	0	0	0	35/15
TPC群	33	26	19	16	12	8	6	3	2	2	2	1	1	0	33/23

図5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(上図：HER2 低発現集団、下図：ITT 集団、BICR 判定、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 06 試験の主要評価項目とされた HER2 低発現集団における PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある延長が認められたこと¹³⁾
- 06 試験の副次評価項目の一つとされた HER2 低発現集団における OS について、現時点では TPC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと

¹³⁾ 無作為化された日から、EORTC QLQ-C30 に基づく①痛み、②倦怠感及び③呼吸困難の悪化までの期間について、TPC 群と比較して本薬群で延長する傾向が認められた（ハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.48 [0.36, 0.63]、②0.72 [0.57, 0.90] 及び③0.73 [0.54, 0.99]）。

- 06 試験において本薬が投与された日本人の HER2 低発現患者数は限られており、06 試験における日本人集団の結果に基づき当該患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、06 試験における主要評価項目とされた HER2 低発現集団における PFS について、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人の HER2 低発現患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

一方、下記の点等を踏まえると、ITT 集団における PFS について TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたと判断することは困難と考える。当該判断を踏まえ、HER2 超低発現患者に対する本薬の有効性については、06 試験の HER2 超低発現患者を対象とした部分集団解析の結果に基づき 7.R.2.4 において議論する。

- 非盲検試験である 06 試験の開始後に、治験実施計画書第 4 版（2022 年 4 月 27 日付け）において ITT 集団における PFS 及び HER2 低発現集団における OS に関する検定手順の変更が行われており、当該変更前の検定手順（表 3 参照）に従った場合には、HER2 低発現集団において統計学的に有意な OS の延長が認められていないことから、ITT 集団における PFS の検定は実施されない検定であったこと

7.R.2.4 HER2 超低発現患者に対する有効性について

申請者は、HER2 超低発現患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

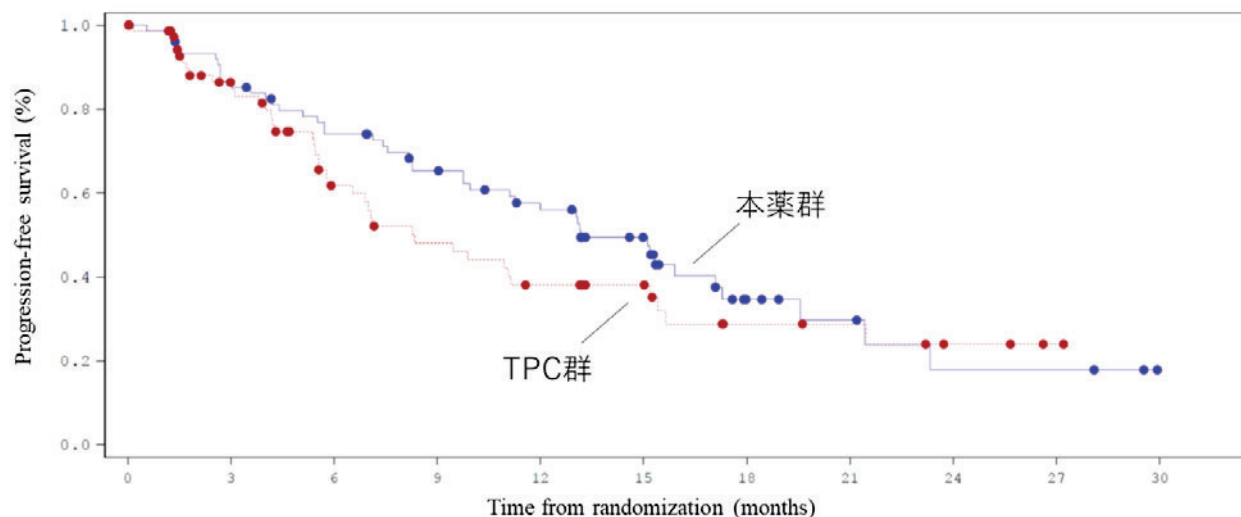
探索的に実施された HER2 超低発現集団における BICR 判定による PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果、並びに Kaplan-Meier 曲線は表 10 及び図 6 のとおりであり¹⁴⁾、HER2 低発現集団（表 4 及び表 7）と一貫した結果が得られたことから、HER2 超低発現集団においても本薬の有効性は期待できると考える。

表 10 PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果
(PFS : BICR 判定、HER2 超低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	PFS		OS	
	本薬群	TPC 群	本薬群	TPC 群
例数	76	76	76	76
イベント数 (%)	44 (57.9)	39 (51.3)	25 (32.9)	28 (36.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.2 [9.8, 17.3]	8.3 [5.8, 15.2]	29.5 [27.9, —]	27.4 [19.4, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.78 [0.50, 1.21]		0.75 [0.43, 1.29]	

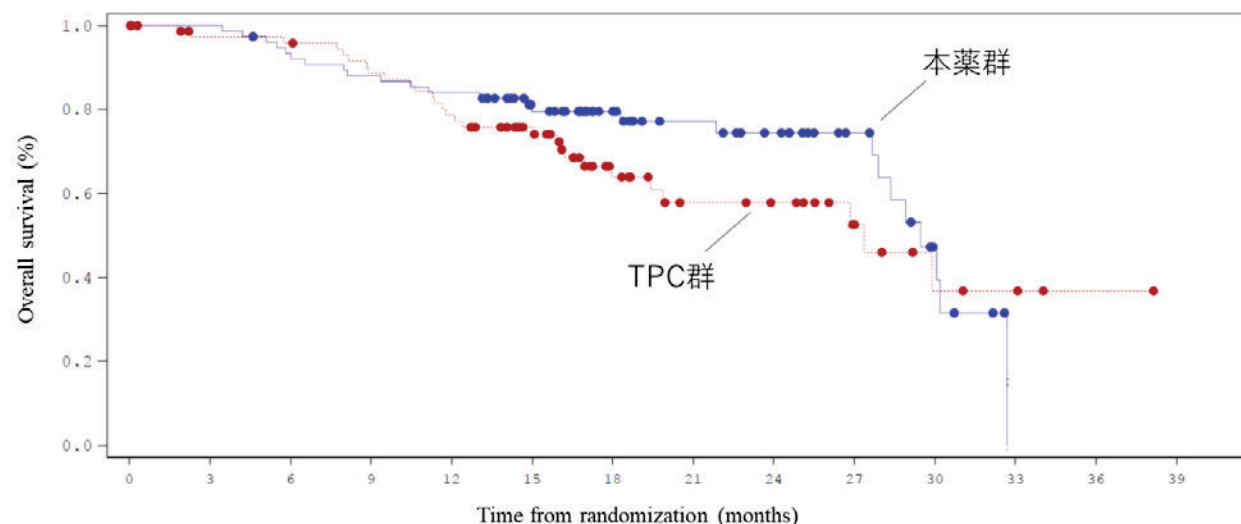
— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)

¹⁴⁾ 投与群、HER2 発現状況（超低発現、低発現）及びその交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく交互作用検定の p 値は、PFS 及び OS でそれぞれ 0.4066 及び 0.6997 であった。



Number at risk

本薬群	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0	76/44
TPC群	76	52	32	24	18	14	7	6	3	1	0	76/39



Number at risk

本薬群	76	76	70	66	63	49	36	28	23	15	6	0	0	0	76/25
TPC群	76	69	68	62	55	45	25	17	15	9	4	3	1	0	76/28

図6 PFSの主要解析及びOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(上図：PFS、下図：OS、HER2超低発現集団、2024年3月18日データカットオフ)

機構は、06試験のHER2超低発現集団において、投与群間で①同意撤回により打ち切りとなった患者の割合¹⁵⁾及び②後治療が実施された患者の割合¹⁶⁾に不均衡が認められたことを踏まえ、上記①及び②の不均衡がHER2超低発現集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

¹⁵⁾ 本薬群及びTPC群において、それぞれ2.6% (2/76例)及び9.2% (7/76例)であった。

¹⁶⁾ 本薬群及びTPC群において後治療が実施された患者の割合は、それぞれ64.5% (49/76例)及び75.0% (57/76例)であり、TPC群で高かったものの、薬剤別に検討すると、後治療として投与された割合がTPC群と比較して本薬群で高い薬剤もあった(脚注19参照)。

① 同意撤回により打ち切りとなった患者の割合の投与群間における不均衡が及ぼした影響について：

本薬群又は TPC 群における PFS イベントの発生リスクが下記の場合には、同意撤回した患者を打ち切りとすることにより、TPC に対する本薬の有効性を過大評価する可能性がある。

- 本薬群において、同意撤回により打ち切りとなった患者集団での同意撤回後の期間を含めたリスクが、当該患者を除く集団でのリスクと比較して高かった場合
- TPC 群において、同意撤回により打ち切りとなった患者集団での同意撤回後の期間を含めたリスクが、当該患者を除く集団でのリスクと比較して低かった場合

以上より、HER2 超低発現集団における PFS について、本薬群で同意撤回により打ち切りとなった患者は同意撤回した時点で PFS イベントが発生したこととして取り扱った上で、TPC 群では、同意撤回により打ち切りとなった患者集団での PFS イベントの発生リスクが当該患者を除く集団でのリスクと比較して低いと仮定¹⁷⁾した探索的解析を実施した。当該解析の結果、(i) TPC 群で同意撤回により打ち切りとなった患者集団(7例)における PFS イベントの発生リスク(ハザード)が、(ii) TPC 群の上記(i)の患者を除く集団(69例)と比較して10～99.9%低いと仮定した場合の、TPC 群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は表11のとおりであった。

表11 TPC 群で同意撤回により打ち切りとなった患者集団における PFS イベントの発生リスクの低下率別の PFS のハザード比 [95%CI] (BICR 判定、HER2 超低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

イベント発生 リスクの低下率	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	99.9%
ハザード比 [95%CI (Wald 型)]	0.78 [0.50, 1.20]	0.82 [0.53, 1.25]	0.82 [0.54, 1.27]	0.84 [0.54, 1.29]	0.85 [0.55, 1.31]	0.86 [0.56, 1.32]	0.88 [0.57, 1.35]	0.89 [0.58, 1.38]	0.92 [0.59, 1.41]	0.94 [0.61, 1.45]	0.97 [0.63, 1.48]

上記(i)の患者集団において PFS イベントが発生するリスクが極めて低いと仮定(イベント発生リスクの低下率：99.9%)した場合のハザード比[95%CI]は0.97[0.63, 1.48]であった。しかしながら、06試験において、上記(i)の患者集団における PFS イベント発生リスクが最も低くなるのは、同意撤回による打ち切り後に本薬が投与された場合であると考えられることを踏まえると、上記(ii)の患者集団に対する上記(i)の患者集団の PFS イベント発生リスク低下率が、06試験の HER2 超低発現集団における TPC 群に対する本薬群の PFS イベント発生リスク低下率(20～30%¹⁸⁾)を上回る可能性は低いと考えられる。以上を踏まえ、上記(ii)の患者集団に対する上記(i)の患者集団の PFS イベント発生リスク低下率が20～30%であったと仮定した場合のハザード比について、同意撤回により打ち切りとなった患者の割合の投与群間における不均衡を考慮しない PFS の解析結果(表10)と同様に臨床的意義のある延長が認められたことを踏まえると、HER2 超低発現集団において、同意撤回により打ち切りとなった患者の割合の投与群間における不均衡により本薬の有効性が過大評価されている可能性は低いと考える。

¹⁷⁾ TPC 群のうち同意撤回により打ち切りとなった患者集団における PFS データについて、以下の手順で生成した。

① TPC 群のうち上記の患者集団を除いた集団における PFS データに基づきハザードを算出した。

② 上記①で算出したハザードに「1-イベント発生リスク低下率」を乗じた値を、上記の患者集団におけるハザードとし、当該ハザードに基づき PFS データを生成した。

¹⁸⁾ 06試験の HER2 超低発現集団におけるハザード比が0.78であったこと(表10参照)に基づく。

② 後治療の投与群間における不均衡が及ぼした影響について：

上記の影響を検討することを目的として下記の解析を実施した。その結果は表 12 のとおりであった。

- (i) 後治療は OS の結果に影響を及ぼすと考えられることから、HER2 超低発現集団における OS について、後治療が実施された患者を後治療開始直前の評価時点で打ち切りとした解析
- (ii) 投与群間で後治療として投与された割合に一定の差異が認められた抗悪性腫瘍剤¹⁹⁾による後治療が実施された患者を後治療開始直前の評価時点で打ち切りとした OS の解析
- (iii) 06 試験では PFS イベントの発生前に開始された後治療は打ち切りとしなかったことを踏まえ、PFS イベントの発生前に後治療が実施された患者を後治療開始直前の評価時点で打ち切りとした PFS の解析

表 12 後治療の投与群間における不均衡を考慮した OS の 1 回目の中間解析及び PFS の主要解析の結果
(PFS：BICR 判定、HER2 超低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

		OS		PFS
		上記 (i)	上記 (ii)	上記 (iii)
イベント数	本薬群	7 (9.2)	11 (14.5)	42 (55.3)
(%)	TPC 群	3 (3.9)	17 (22.4)	34 (44.7)
ハザード比 [95%CI] *		1.57 [0.43, 7.30]	0.55 [0.25, 1.16]	0.79 [0.50, 1.26]

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)

上記 (i) の解析結果について、後治療が実施された患者を後治療開始直前の評価時点で打ち切りとしない解析結果 (表 10) と異なる傾向が認められた。しかしながら、上記 (i) の解析は各投与群におけるイベント数が極めて限られており、結果の解釈に限界があると考えたことから、上記 (ii) の解析を実施した。その結果、上記 (ii) 及び (iii) の解析結果について、後治療が実施された患者を後治療開始直前の評価時点で打ち切りとしない解析結果 (表 10) と明確な差異は認められなかったことを踏まえると、後治療の投与群間における不均衡が HER2 超低発現集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、機構は、日本人の HER2 超低発現患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人の HER2 超低発現集団における BICR 判定による PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 7 のとおりであった。

¹⁹⁾ 以下のうち、本薬群と TPC 群との間で 3%以上の差異が認められた抗悪性腫瘍剤は、CDK4/6 阻害剤と内分泌療法との併用 (5.3 及び 13.2%)、カペシタビン (38.2 及び 19.7%)、ビノレルビン酒石酸塩 (10.5 及び 5.3%)、本薬 (1.3 及び 7.9%)、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (5.3 及び 0%) 並びにその他の薬剤 (7.9 及び 1.3%) であった。

- CDK4/6 阻害剤と内分泌療法との併用、内分泌療法と mTOR 阻害剤との併用、内分泌療法と PI3K 阻害剤との併用、CDK4/6 阻害剤単独、mTOR 阻害剤単独、PI3K 阻害剤、PARP 阻害剤、カペシタビン、タキサン系抗悪性腫瘍剤、エリブリンメシル酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、その他の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、本薬、サシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え)、その他の ADC、免疫チェックポイント阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ、その他の薬剤

表 13 日本人集団における PFS の主要解析結果
(BICR 判定、HER2 超低発現集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	10	5
イベント数 (%)	5 (50.0)	1 (20.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.5 [2.7, -]	- [5.8, -]
ハザード比 [95%CI] *	算出せず	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル (CI はプロファイル尤度に基づく)

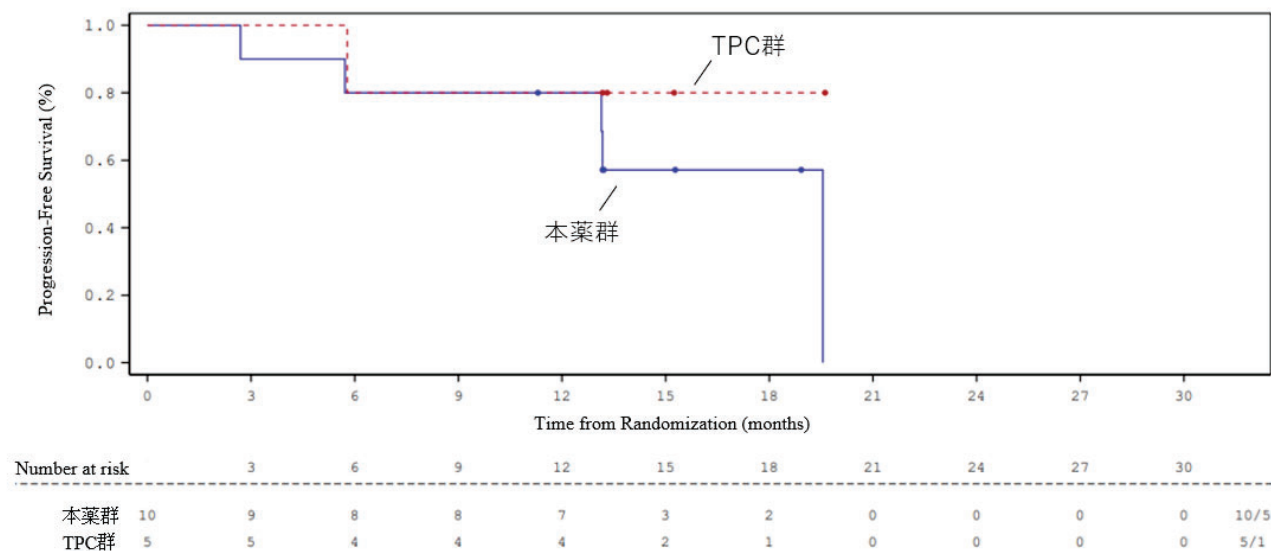


図 7 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(HER2 超低発現集団、BICR 判定、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

06 試験において本薬が投与された日本人の HER2 超低発現患者数は極めて限られており、06 試験における日本人集団の結果に基づき当該患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の HER2 超低発現集団と、全体集団の HER2 低発現集団及び超低発現集団並びに日本人集団の HER2 低発現集団との間で奏効率に明確な差異は認められなかったこと²⁰⁾を考慮すると、日本人の HER2 超低発現患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

06 試験の HER2 超低発現集団（全体集団及び日本人集団）における有効性の結果に関する申請者の説明は理解可能であり、HER2 超低発現集団の全体集団において、PFS について TPC 群と比較して本薬群で臨床的に意義のある延長が認められたこと、OS について現時点では TPC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと等を考慮すると、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 超低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

²⁰⁾ RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、全体集団の①HER2 低発現集団及び②HER2 超低発現集団、並びに日本人集団の③HER2 低発現集団及び④HER2 超低発現集団において、それぞれ①56.5[51.2, 61.7]、②61.8 [50.0, 72.8]、③60.0 [38.7, 78.9] 及び④80.0 [44.4, 97.5] であった。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象²¹⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、06 試験における安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

06 試験における安全性の概要は表 14 のとおりであった。また、本薬群において一定以上²²⁾の発現割合で認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (06 試験、安全性解析対象集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 434 例	TPC 群 417 例
全有害事象	429 (98.8)	397 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	229 (52.8)	185 (44.4)
死亡に至った有害事象	11 (2.5)	6 (1.4)
重篤な有害事象	88 (20.3)	67 (16.1)
投与中止に至った有害事象	62 (14.3)	39 (9.4)
休薬に至った有害事象	210 (48.4)	160 (38.4)
減量に至った有害事象	107 (24.7)	161 (38.6)

表 15 本薬群において一定以上*の発現割合で認められた有害事象
(06 試験、安全性解析対象集団、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 434例	TPC 群 417例
全有害事象		
悪心	303 (69.8)	126 (30.2)
脱毛症	210 (48.4)	87 (20.9)
貧血	159 (36.6)	107 (25.7)
下痢	148 (34.1)	114 (27.3)
嘔吐	146 (33.6)	49 (11.8)
便秘	137 (31.6)	62 (14.9)
疲労	117 (27.0)	83 (19.9)
AST増加	117 (27.0)	44 (10.6)
食欲減退	114 (26.3)	48 (11.5)
COVID-19	106 (24.4)	52 (12.5)
無力症	99 (22.8)	71 (17.0)
好中球数減少	99 (22.8)	66 (15.8)
ALT増加	93 (21.4)	48 (11.5)
白血球数減少	79 (18.2)	53 (12.7)

²¹⁾ ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害（「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）

²²⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 1%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、休薬に至った有害事象は 3%以上、減量に至った有害事象は 3%以上

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 434例	TPC 群 417例
好中球減少症	76 (17.5)	63 (15.1)
頭痛	74 (17.1)	42 (10.1)
咳嗽	69 (15.9)	38 (9.1)
血小板数減少	61 (14.1)	15 (3.6)
口内炎	57 (13.1)	37 (8.9)
低カリウム血症	56 (12.9)	15 (3.6)
発熱	52 (12.0)	30 (7.2)
味覚不全	51 (11.8)	24 (5.8)
消化不良	50 (11.5)	20 (4.8)
血中ALP増加	48 (11.1)	17 (4.1)
腹痛	45 (10.4)	35 (8.4)
鼻出血	44 (10.1)	15 (3.6)
Grade 3以上の有害事象		
好中球数減少	60 (13.8)	36 (8.6)
貧血	38 (8.8)	18 (4.3)
好中球減少症	37 (8.5)	35 (8.4)
白血球数減少	25 (5.8)	20 (4.8)
死亡に至った有害事象		
敗血症	2 (0.5)	1 (0.2)
ILD	2 (0.5)	0
重篤な有害事象		
ILD	8 (1.8)	0
肺臓炎	8 (1.8)	0
COVID-19	7 (1.6)	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	5 (1.2)	2 (0.5)
低カリウム血症	5 (1.2)	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象		
肺臓炎	23 (5.3)	0
ILD	15 (3.5)	0
休薬に至った有害事象		
COVID-19	63 (14.5)	27 (6.5)
好中球数減少	33 (7.6)	17 (4.1)
好中球減少症	30 (6.9)	20 (4.8)
貧血	15 (3.5)	3 (0.7)
減量に至った有害事象		
悪心	19 (4.4)	6 (1.4)
疲労	15 (3.5)	6 (1.4)

*：全有害事象は10%以上、Grade 3以上の有害事象は5%以上、死亡に至った有害事象は0.5%以上、重篤な有害事象は1%以上、投与中止に至った有害事象は1%以上、休薬に至った有害事象は3%以上、減量に至った有害事象は3%以上

また、申請者は、06 試験と既承認の効能・効果に係る承認時に評価された臨床試験との間における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

06 試験及び化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（U303 試験）の本薬群における安全性の概要は表 16 のとおりであった。また、U303 試験の本薬群と比較して 06 試験の本薬群で発現割合が一定以上²³⁾ 高かった有害事象は表 17 のとおりであった。

²³⁾ 全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、それ以外は 3%以上

表 16 安全性の概要 (06 試験及び U303 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	06 試験 434 例	U303 試験 371 例
全有害事象	429 (98.8)	369 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	229 (52.8)	195 (52.6)
死亡に至った有害事象	11 (2.5)	14 (3.8)
重篤な有害事象	88 (20.3)	103 (27.8)
投与中止に至った有害事象	62 (14.3)	60 (16.2)
休薬に至った有害事象	210 (48.4)	143 (38.5)
減量に至った有害事象	107 (24.7)	84 (22.6)

表 17 U303 試験の本薬群と比較して 06 試験の本薬群で発現割合が一定以上^{*}高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	06 試験 434 例	U303 試験 371 例
全有害事象		
COVID-19	106 (24.4)	7 (1.9)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	60 (13.8)	31 (8.4)
休薬に至った有害事象		
COVID-19	63 (14.5)	7 (1.9)
好中球減少症	30 (6.9)	13 (3.5)

*：全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、それ以外は 3%以上（死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は該当する事象なし）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

06 試験の本薬群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、既承認の効能・効果に係る患者と比較して HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、06 試験における安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

06 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 18 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上²⁴⁾高かった有害事象は表 19 のとおりであった。

²⁴⁾ 全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、それ以外は 5%以上

表 18 安全性の概要 (06 試験の本薬群、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 35 例	外国人患者 399 例
全有害事象	35 (100)	394 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	23 (65.7)	206 (51.6)
死亡に至った有害事象	1 (2.9)	10 (2.5)
重篤な有害事象	7 (20.0)	81 (20.3)
投与中止に至った有害事象	5 (14.3)	57 (14.3)
休薬に至った有害事象	20 (57.1)	190 (47.6)
減量に至った有害事象	13 (37.1)	94 (23.6)

表 19 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上*高かった有害事象
(06 試験の本薬群、2024 年 3 月 18 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 35 例	外国人患者 399 例
全有害事象		
悪心	28 (80.0)	275 (68.9)
脱毛症	23 (65.7)	187 (46.9)
便秘	20 (57.1)	117 (29.3)
好中球数減少	17 (48.6)	82 (20.6)
倦怠感	15 (42.9)	20 (5.0)
食欲減退	14 (40.0)	100 (25.1)
白血球数減少	13 (37.1)	66 (16.5)
口内炎	12 (34.3)	45 (11.3)
味覚不全	11 (31.4)	40 (10.0)
発熱	10 (28.6)	42 (10.5)
ILD	8 (22.9)	22 (5.5)
上咽頭炎	6 (17.1)	18 (4.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	10 (28.6)	50 (12.5)
GGT 増加	3 (8.6)	7 (1.8)
ILD	2 (5.7)	2 (0.5)
死亡に至った有害事象		
ILD	1 (2.9)	1 (0.3)
重篤な有害事象		
貧血	2 (5.7)	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象		
ILD	3 (8.6)	12 (3.0)
休薬に至った有害事象		
COVID-19	7 (20.0)	56 (14.0)
好中球数減少	6 (17.1)	27 (6.8)
倦怠感	3 (8.6)	1 (0.3)
上咽頭炎	3 (8.6)	1 (0.3)
発熱	3 (8.6)	9 (2.3)
ILD	3 (8.6)	6 (1.5)
減量に至った有害事象		
好中球数減少	3 (8.6)	6 (1.5)
ILD	3 (8.6)	3 (0.8)
GGT 増加	2 (5.7)	1 (0.3)

*：全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、それ以外は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

06 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、06 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有

害事象については、日本人の HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、乳癌に係る既承認の効能・効果である「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」を「HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌」に変更することとされていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、既承認の効能・効果及び効能・効果に関連する注意に追加して、下表の内容を設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌	<ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意として下表の内容を設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌	<ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌> - 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書²⁵⁾における、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2025) :

²⁵⁾ NCCN ガイドライン (v.4.2025)、NCI-PDQ (2025 年 2 月 12 日版)、ESMO ガイドライン (v.1.2.2025)、国内診療ガイドライン (2022 年版)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands) 及び新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版、南江堂)

- 内分泌療法抵抗性の、化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 IHC 法 0 超 1+未満、1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の手術不能又は再発乳癌に対して、本薬は治療選択肢の一つとして推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした 06 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

06 試験では、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者を、本薬の既承認の効能・効果に係る臨床試験（U303 試験）と同様に「HER2 低発現」と定義するとともに、HER2 低発現患者と HER2 が検出されない患者の間の患者として、IHC 法 0 超 1+未満の患者を「HER2 超低発現」と定義した。上記の「HER2 低発現」又は「HER2 超低発現」の患者は、現時点の国内外の診療ガイドライン（ASCO/CAP ガイドライン（2023 年版）、国内診療ガイドライン（2022 年版）等）において HER2 陰性²⁶⁾に分類されている患者である。したがって、本薬の投与対象が上記の定義に基づく「HER2 低発現」又は「HER2 超低発現」の患者であることが明確となるよう、06 試験における「HER2 低発現」及び「HER2 超低発現」の定義を添付文書の臨床成績の項に記載し、当該記載内容を熟知して適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意として設定した上で、効能・効果に「HER2 低発現」及び「HER2 超低発現」と記載した。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、HR の発現状況により乳癌の治療体系は明確に区別されていることから、本薬の投与対象が HR 陽性の患者であることが明確となるよう、効能・効果に「ホルモン受容体陽性」と記載した。加えて、06 試験において本薬の臨床的有用性が示されたのは内分泌療法歴のある患者であり、本薬の投与対象となる患者の選択にあたって 06 試験の対象とされた患者の前治療歴に関する情報は重要であることから、当該情報を添付文書の臨床成績の項に記載し、当該記載内容を熟知して適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意として設定した。

また、術前・術後薬物療法における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意として設定した。

さらに、06 試験では HER2 低発現又は超低発現と判定された患者が対象とされたことを踏まえ、06 試験において当該判定に用いられた Roche Diagnostics 社の「VENTANA 4B5 IHC assay」と同一製品である「ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）」が、本薬のコンパニオン診断薬等としてロシュ・ダイアグノスティックス社より一変申請された。上記の一変申請が承認された場合には、「ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）」を用いて本薬の投与対象となる患者を選択することが適切と考える。したがって、承認されたコンパニオン診断薬を用いて HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与する旨を効能・効果に関連する注意として設定した。

以上より、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。

²⁶⁾ HER2①陽性及び②陰性について、それぞれ①IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性及び②IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0 と定義されている。また、IHC 法 0 について、HER2 が検出されない場合と腫瘍細胞の 10%以下にかすかな又はかろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる場合が含まれる旨が記載されている。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつHER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌	<ホルモン受容体陽性かつHER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

なお、申請者は、現時点の国内診療ガイドラインにおいて、内分泌療法歴があり化学療法歴のないHR陽性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢とされている抗悪性腫瘍剤（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、PTX とベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用、ドセタキセル水和物、エリブリンメシル酸塩及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤）と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、これらの使い分けは現時点では不明であり、個々の患者の状態に応じて選択され则认为る旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書の臨床成績の項に記載された内容を熟知して適応患者の選択を行う旨の効能・効果に関連する注意については、注意喚起の意図が明確となるよう、臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について熟知する旨を明記することが適切と判断した。

以上より、本一変申請に係る効能・効果を申請者の設定どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意として下記の内容を設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつHER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌	<ホルモン受容体陽性かつHER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌> - 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.5 用法・用量について

乳癌に係る既承認の効能・効果に対する承認時に評価された臨床試験（U303 試験等）と同一又は同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された 06 試験において本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本一変申請においても、乳癌に係る既承認の内容と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する注意が設定されていた。

機構は、申請者の設定どおり、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定することが適切と判断した。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP²⁷⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 20）の変更は不要と判断した。

表 20 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 骨髄抑制 • infusion reaction	• 心機能障害（心不全、左室駆出率低下） • 肝機能障害 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 06 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められず、新たな安全性の懸念は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 06 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²⁸⁾及び製造販売後の使用経験において、本薬の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

²⁷⁾ 「令和 7 年 4 月 1 日付け RMP エンハーツ点滴静注用 100 mg」

²⁸⁾ ①化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査、②がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査及び③がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査が実施されており、令和 6 年 12 月時点で、それぞれ①1,767 例、②1,126 例及び③51 例の調査票が回収されている。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、HR 陽性かつ HER2 超低発現の手術不能又は再発乳癌に対する有効性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 10 日

申請品目

[販 売 名] エンハーツ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 4 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (06 試験) における以下の結果等から、内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、HER2 低発現患者に対する本薬の有効性は示され、HER2 超低発現患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 06 試験の主要評価項目とされた HER2 低発現集団における BICR 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある延長が認められたこと
- 06 試験の ITT 集団における BICR 判定による PFS について、TPC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたと判断することは困難と考えるものの、HER2 超低発現集団において、PFS について TPC 群と比較して本薬群で臨床的に意義のある延長が認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象²⁹⁾であると判断した。

²⁹⁾ ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害 (「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照)

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意として下表の内容を設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌	<ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌> - 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請において、申請者の設定どおり、乳癌に係る既承認の内容と同一の本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 21）の変更は不要と判断した。

表 21 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 骨髄抑制 • infusion reaction	• 心機能障害（心不全、左室駆出率低下） • 肝機能障害 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における RMP（案）について、表 22 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査	該当なし	• <u>ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供</u> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

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

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]（下線部追加）

＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌＞

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

＜ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌＞

3. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

4. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌＞

36. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
47. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
58. HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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

69. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
710. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
811. 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
912. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

4013. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
4414. トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4215. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
4316. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 右記以外	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
中止	3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO/CAP ガイドライン	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ESMO ガイドライン	ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline	
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire -Core 30	
GGT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mTOR	mechanistic target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX		パクリタキセル
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画

略語	英語	日本語
TPC	treatment of physician's choice	治験担当医師により選択された治療薬
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
U303 試験		DS8201-A-U303 試験
06 試験		D9670C00001 試験 (DESTINY-Breast06 試験)
DAISY 試験		UC-0105/1815 試験
本薬		トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)