

審議結果報告書

令和8年3月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エンハーツ点滴静注用100mg
[一般名] トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申請者名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和7年4月24日

[審議結果]

令和8年3月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年2月10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7年4月24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 HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) 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。

なお、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 又は HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の膵癌等に対する有効性について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

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

HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和7年8月25日付けで変更)

[用法及び用量]

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、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。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) 〉

胃癌の場合：

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。

胃癌以外の場合：

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。

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 8 月 25 日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年12月9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7年4月24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

HER2 陽性の進行・再発の固形腫瘍 (標準的な治療が困難な場合に限る)

(下線部追加)

[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。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形腫瘍 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

胃癌の場合：

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。

上記以外の場合：

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。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	6
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	6
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	49
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	49

[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
2025年8月	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 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、化学療法歴のある又は標準的治療のない HER2 発現を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした海外第 II 相試験（DP-02 試験）が 2020 年 8 月から実施された。また、申請者により、化学療法歴のある HER2 過剰発現又は HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DL-01 試験）及び化学療法歴のある HER2 発現を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DC-02 試験）がそれぞれ 2018 年 5 月及び 2021 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、それぞれ 2023 年 11 月及び 2025 年 8 月に、DP-02 試験、DL-01 試験及び DC-02 試験を主要な試験成績として承認申請が行われ、米国では 2024 年 4 月に「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+) solid tumors who have received prior systemic treatment and have no satisfactory alternative treatment options.」の効能・効果で迅速承認され、EU では審査中である。なお、2025 年 10 月時点において、本薬は、HER2 陽性の進行・再発の固形癌に係る効能・効果にて、14 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、愛知県がんセンター等において、2019 年 12 月から標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第 II 相試験（HERALD 試験、jRCT2080224635）が実施された。

今般、DP-02 試験及び HERALD 試験を主要な試験成績として、HER2 陽性の進行・再発の固形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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

各種ヒト固形癌由来細胞株又は各種癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス又は NOD/SCID マウス (4~6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積¹⁾ に達した時点を第 0 日目として、本薬 10 mg/kg が単回又は QW で 2 回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。また、各種ヒト固形癌由来細胞株又は各種癌患者由来腫瘍組織片における HER2 の発現状況及び HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅の有無が、それぞれ IHC 法及び FISH 法により検討された。その結果、TGv²⁾、HER2 の発現量及び HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅の有無は表 1 のとおりであった。

¹⁾ KPL-4 : 118~170 mm³、MDA-MB-361 : 179~263 mm³、CTG-0033 : 109~288 mm³、CTG-0708 : 144~224 mm³、CTG-0717 : 138~239 mm³、CTG-0807 : 115~303 mm³、JIMT-1 : 138~181 mm³、ST225 : 112~421 mm³、ST340 : 178~266 mm³、CTG-0018 : 159~268 mm³、ST313 : 112~333 mm³、ST565 : 78~266 mm³、ST910 : 131~229 mm³、MDA-MB-468-Luc : 115~172 mm³、ST455B : 131~300 mm³、CTG-0927 : 172~305 mm³、CTG-0121 : 188~258 mm³、CTG-0382 : 154~329 mm³、CTG-0374 : 199~302 mm³、CTG-0401 : 101~305 mm³、CTG-0406 : 198~235 mm³、CTG-0137 : 158~256 mm³、NCI-N87 : 150~253 mm³、NIBIO G016 : 102~282 mm³、AGS : 180~226 mm³、GCIY : 100~141 mm³、MKN-45 : 230~290 mm³、Calu-3 : 160~224 mm³、CTG-0860 : 158~276 mm³、SK-OV-3 : 111~253 mm³、IGR-OV1 : 152~213 mm³、CFPAC-1 : 188~257 mm³、CTG-0411 : 159~238 mm³、Capan-1 : 109~183 mm³

²⁾ (本薬群の評価日における腫瘍体積) \geq (本薬群の第 0 日目における腫瘍体積) : TGv (%) = [{ (本薬群の評価日における腫瘍体積) - (本薬群の第 0 日目における腫瘍体積) } / { (対照群の評価日における平均腫瘍体積) - (対照群の第 0 日目における平均腫瘍体積) }] \times 100

(本薬群の評価日における腫瘍体積) < (本薬群の第 0 日目における腫瘍体積) : TGv (%) = [{ (本薬群の評価日における腫瘍体積) - (本薬群の第 0 日目における腫瘍体積) } / (本薬群の第 0 日目における腫瘍体積)] \times 100

表1 各種ヒト固形癌由来細胞株又は各種癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス又は NOD/SCID マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

由来	細胞株/ 腫瘍組織片	HER2 タンパク発現量	HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅*3	用法	n	評価日 (日)	TGv (%)
乳癌	KPL-4*1	3+	陽性	QW 2 回	6	21	-88±7*4
	MDA-MB-361*1	3+	陽性	単回	6	21	-90±2*5
	CTG-0033*2	3+	陽性	単回	5	28	-70±9*5
	CTG-0708*2	3+	陽性	単回	5	28	-79±9*5
	CTG-0717*2	3+	陽性	単回	5	28	-82±8*5
	CTG-0807*2	3+	陽性	単回	5	28	-78±3*5
	JIMT-1*1	2+	陽性	QW 2 回	6	21	-28±16*4
	ST225*2	2+	陽性	単回	5	19	-89±7*5
	ST340*2	2+	陽性	単回	5	27	20±4*5
	CTG-0018*2	1+	陰性	単回	4	38	-24±26*5
	ST313*2	1+	陰性	単回	5	28	-78±2*5
	ST565*2	1+	陰性	単回	5	29	-80±2*5
	ST910*2	1+	陰性	単回	5	21	-25±14*5
	MDA-MB-468-Luc*1	0	-*6	単回	6	21	14±8*5
	ST455B*2	0	陰性	単回	5	18	-82±4*5
胆管癌	CTG-0927*2	3+	陽性	単回	5	28	-94±1*5
CRC	CTG-0121*2	3+	陽性	単回	5	28	-42±9*5
	CTG-0382*2	2+	陽性	単回	5	28	-88±5*5
	CTG-0374*2	1+	陰性	単回	5	28	-3±11*5
	CTG-0401*2	1+	陰性	単回	5	28	-22±20*5
	CTG-0406*2	1+	陰性	単回	5	28	-6±22*5
食道癌	CTG-0137*2	3+	陽性	単回	5	27	-54±27*5
胃癌	NCI-N87*1	3+	陽性	単回	6	21	-99±1*5
	NIBIO G016*2	3+	陽性	単回	5	22	-88±3*5
	AGS*1	0	陰性	単回	6	21	-31±6*5
	GCIY*1	0	陰性	QW 2 回	5	21	56±8*4
	MKN-45*1	0	陰性	単回	6	17	49±4*4
肺癌	Calu-3*1	3+	陽性	単回	6	21	-89±5*4
	CTG-0860*2	2+	陰性	単回	5	21	0±14*5
卵巣癌	SK-OV-3*1	3+	陽性	単回	6	17	-19±6*4
	IGR-OV1*1	0	陰性	単回	6	21	19±4*5
膵癌	CFPAC-1*1	1+	陽性	単回	6	21	-63±2*4
	CTG-0411*2	1+	陽性	単回	5	28	-20±9*5
	Capan-1*1	0	陰性	単回	6	21	-68±7*4

平均値±標準誤差、*1：細胞株、*2：腫瘍組織片、*3：FISH 法により検出される HER2/CEP17 シグナル比が 2 以上の場合、陽性と定義された。*4：対照群には生理食塩液が投与された。*5：対照群には 5%ソルビトール含有 10 mmol/L 酢酸緩衝液 (pH5.5) が投与された。*6：HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を確認するための FISH 法は実施されなかった。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 又は HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する固形癌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。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫

瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（「令和2年2月17日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用100mg」参照）。

また、下記の点を考慮すると、HER2 過剰発現（IHC 法3+）又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する固形癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、がん種にかかわらず、HER2 過剰発現（IHC 法3+）又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する各種ヒト固形癌由来細胞株又は各種癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1 参照）
- *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞では、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有さない腫瘍細胞と比較して HER2 タンパクの発現量が有意に高いことが報告されており（Cancer Cell 2022; 40: 835-49 等）、本薬は HER2 を発現する腫瘍細胞の細胞内に取り込まれた後、腫瘍増殖抑制作用を示すこと等から、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する固形癌に対して有効性が期待できると考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として HERALD 試験等の成績が提出され、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、初回申請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2に示す試験が提出された。

なお、国際共同第Ⅱ相試験である DB-01 試験、DG-01 試験及び J101 試験の成績については、本薬の既承認の効能・効果に係る申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「令和2年2月17日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用100mg」等参照）。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT番号等)	相	対象	登録例数*1	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	HERALD 試験 (jRCT208 0224635)	Ⅱ	標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者	62	本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数*1	用法・用量の概略	主な 評価項目
	国際共同	DL-01 試験 (jRCT2080223860)	II	<コホート 1 及び 1a> 化学療法歴のある HER2 過剰発現*2 を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 <コホート 2> 化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<コホート 1> 49 <コホート 1a> 41 <コホート 2> 91	<コホート 1 及び 2> 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <コホート 1a> 本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		DC-02 試験 (jRCT2051200124)	II	化学療法歴のある HER2 発現を有する*3 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	<ステージ 1> 80 <ステージ 2> 42	<ステージ 1> 本薬 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <ステージ 2> 本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	DP-02 試験 (NCT04482309)	II	化学療法歴のある又は標準的治療のない HER2 発現を有する*4 進行・再発の固形癌患者	268 <コホート 1 (胆道癌)> 41 <コホート 2 (尿路上皮癌)> 41 <コホート 3 (子宮頸癌)> 40 <コホート 4 (子宮体癌)> 41 <コホート 5 (卵巣癌)> 40 <コホート 6 (膀胱癌)> 25 <コホート 7 (希少癌)> 40	本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	STATIC 試験 (UMIN000029506)	II	化学療法歴のある HER2 発現を有する*4 切除不能な進行・再発の子宮癌肉腫患者	34	本薬 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		HERB 試験 (jRCT2091220423)	II	化学療法歴のある HER2 発現を有する*5 治癒切除不能な胆道癌患者	32	本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	DB-01 試験 (jRCT2080223637)	II	T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性*6 の手術不能又は再発乳癌患者	<パート 1> PK ステージ: 65 用量設定ステージ: 54 <パート 2> 2a: 130 2b: 4	<パート 1> PK ステージ: 本薬 5.4, 6.4 又は 7.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 用量設定ステージ: 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <パート 2> 本薬 5.4mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数*1	用法・用量の概略	主な評価項目
		DG-01 試験 (jRCT208 0223671)	II	<主要コホート> トラスツズマブを含む二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 陽性*3 の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 <探索的コホート> HER2 標的療法*7 による治療歴のない、二つ以上の化学療法後に増悪した HER2 低発現*8 の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	<主要コホート> ①126 ②62 <探索的コホート> コホート 1 : 21 コホート 2 : 24	<主要コホート> ①本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②CPT-11 150 mg/m ² を Q2W で静脈内投与、又は PTX 80 mg/m ² を QW で静脈内投与 <探索的コホート> 本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		J101 試験 (jRCT208 0222926)	I	<パート 1> 手術不能又は再発乳癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 <パート 2> 2a: T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性*6 の手術不能又は再発乳癌患者 2b: トラスツズマブによる治療歴のある HER2 陽性*3 の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 2c: HER2 低発現*9 の手術不能又は再発乳癌患者 2d: HER2 発現を有する*10 乳癌及び胃癌以外の進行固形癌患者、並びに HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する進行固形癌患者 2e: HER2 発現を有する*5 手術不能又は再発乳癌患者	<パート 1> 27 <パート 2> 2a : 103 2b : 41 2c : 40 2d : 60 2e : 21	<パート 1> 本薬 0.8、1.6、3.2、5.4、6.4 又は 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 <パート 2> 本薬 5.4 又は 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性 PK
	海外	DG-02 試験 (NCT040 14075)	II	トラスツズマブを含む一つ以上の化学療法後に進行した HER2 陽性*3 の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	79	本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*1 : 本申請の対象となったコホート、患者数及び用法・用量のみ記載、*2 : IHC 法 3+又は 2+、*3 : IHC 法 3+又は 2+かつ ISH 法陽性、*4 : IHC 法 1+以上、*5 : IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性、*6 : IHC 法 3+又は ISH 法陽性、*7 : トラスツズマブ等の HER2 を標的とする薬剤による治療、*8 : 探索的コホート 1 では IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、探索的コホート 2 では IHC 法 1+、*9 : IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+かつ ISH 法陰性、又は IHC 法 1+かつ ISH 未施行、*10 : IHC 法、ISH 法、NGS 法等で発現が認められた場合

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：HERALD 試験＜2019年12月～実施中 [データカットオフ日：2022年7月17日]＞）

標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する³⁾ 進行・再発の固形癌患者（目標症例数 55～65 例⁴⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験において、患者登録状況が想定を下回っていたことを踏まえ、2022年3月末に60例に達しない場合は患者登録を打ち切ることとされた⁵⁾。また、登録打ち切りに伴い、治験実施計画書第7版（2021年6月25日付け）において以下の表3に示した変更が行われ、有効性の解析をコホート毎から、有効性の解析対象全体における解析に変更された。

表3 主解析に関する統計解析計画の主な変更（HERALD 試験）

治験実施計画書	第6版 (2021年3月9日付け)	第7版 (2021年6月25日付け)
変更理由		本試験全体及び各コホートの目標症例数への到達が困難と考えられ、未達となった場合に EXNEX モデルに基づく解析手法の性能が保証されておらず、検出力が過度に低くなる可能性が懸念されたため。
主要評価項目	治験責任医師又は分担医師の判定による奏効率（変更なし）	
主解析	Neuenschwander らが提案した EXNEX モデル（Pharm Stat 2016; 15: 123-34）に基づく奏効率の事後平均とその最高事後密度に基づく 95%信用区間をコホート毎に算出する。また、コホート毎に事後確率の閾値を設定し、「真の奏効率が閾値奏効率である 5%を上回る」事後確率が閾値を超えた場合に、そのコホートのがん種では有効と判定する*。	有効性の解析対象全体における奏効率の点推定値とその Clopper-Pearson 法に基づく 95%CI を計算し、95%CI の下限が閾値 5%を上回った場合に統計学的に有意とみなす。

*：EXNEX モデルに基づく解析の性能を評価した 1,000 回のシミュレーションにおいて、閾値奏効率に等しいがん種における第一種の過誤確率に相当する確率は 10%以下であった。

本試験に登録された 62 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。登録されたがん種は食道癌 12 例、CRC 10 例、唾液腺癌 7 例、子宮体癌 6 例、子宮頸癌 5 例、胆道癌及び膵癌各 4 例、尿路上皮癌、卵巣癌、NSCLC、小腸癌及び胃癌各 2 例、並びに前立腺癌、原発不明癌、乳房外パジェット病及び悪性黒色腫各 1 例であった。

³⁾ 患者登録前 8 週以内に採取した血液検体を用いて、Guardant360 により *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅が検出された患者が対象とされた。

⁴⁾ 本試験の目標症例数は、実施可能性を考慮し設定された。また、ctDNA に基づく *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅例の疫学情報が十分でなく、実際の登録ペースが正確に読めないことから若干の幅を持った設定とされた。各がん種の目標症例数は、ctDNA を用いた検査により *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅が検出される割合や各がん種の罹患頻度等を参考に設定したものを、本試験での登録ペース等を踏まえつつ調整し、最終的に、食道癌 6 例、膵癌 6 例、尿路上皮癌 3 例、子宮頸癌 6 例、子宮体癌 3 例、卵巣癌 3 例、唾液腺癌 6 例、頭頸部癌 3 例、その他のがん種 24 例（目標症例数を 60 例に固定した場合）とされた。

⁵⁾ 治験実施計画書第7版（2021年6月25日付け）において規定された。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率とされ、主たる解析データカットオフ時点（2022年7月17日データカットオフ）の治験担当医師判定による奏効率の結果は表4のとおりであった。また、ICR判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.1 [44.8, 70.5] (36/62例) であった。

表4 最良総合効果及び奏効率
(HERALD試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、有効性解析対象集団、2022年7月17日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全コホート 62例
CR	0
PR	35 (56.5)
SD	21 (33.9)
PD	5 (8.1)
NE	1 (1.6)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	35 (56.5 [43.3, 69.0])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は1/62例(1.6%)に認められ、当該1例の死因は播種性血管内凝固及び敗血症であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : DL-01 試験<2018年5月~2021年12月>)

化学療法歴のある⁶⁾、HER2過剰発現⁷⁾を有する(コホート1及びコホート1a)又はHER2(ERBB2)遺伝子変異陽性⁸⁾(コホート2)の切除不能な進行・再発のNSCLC患者(目標症例数は、コホート1:40例⁹⁾、コホート1a:40例⁹⁾、コホート2:90例¹⁰⁾)を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む5の国又は地域、20施設で実施された。

用法・用量は、本薬6.4mg/kg(コホート1及び2)又は5.4mg/kg(コホート1a)をQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

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

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくICR判定による奏効率とされ、コホート毎に評価することとされた。

⁶⁾ 標準的治療後に疾患進行が認められた患者又は実施可能な標準的治療のない患者が対象とされた。

⁷⁾ IHC法2+又は3+。なお、HER2(ERBB2)遺伝子変異陽性の患者は、コホート1及びコホート1aでは除外された。

⁸⁾ 腫瘍組織を用いた検査により、Y772_A775dup、G776delinsLC、G776delinsVC、G776_V777insL、V777_G778insCG、V777_S779dup、G778dup、G778_S779insLPS、G778_P780dup、T733I、L755M、L755P、L755S、L755W、D769H、D769N、D769Y、G776C、G776S、G776V、V777L、V777M、S310F、S310Y、S310P又はR678Qを有すると判定された患者

⁹⁾ 期待奏効率を30%と仮定した場合、奏効率の点推定値とその95%CIの下限値の幅が平均で約0.14となることから設定された。

¹⁰⁾ 期待奏効率を30%と仮定した場合、奏効率の点推定値とその95%CIの下限値の幅が平均で約0.09となることから設定された。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果は表 5 のとおりであった（2021 年 12 月 3 日データカットオフ）¹¹⁾。

表 5 最良総合効果及び奏効率
(DL-01 試験、RECIST ver.1.1、ICR 判定、有効性解析対象集団、2021 年 12 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	HER2 過剰発現		HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性
	コホート 1 本薬 6.4 mg/kg 投与 49 例	コホート 1a 本薬 5.4 mg/kg 投与 41 例	コホート 2 本薬 6.4 mg/kg 投与 91 例
CR	0	2 (4.9)	1 (1.1)
PR	13 (26.5)	12 (29.3)	49 (53.8)
SD	21 (42.9)	18 (43.9)	34 (37.4)
PD	11 (22.4)	4 (9.8)	3 (3.3)
NE	4 (8.2)	5 (12.2)	4 (4.4)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	13 (26.5 [15.0, 41.1])	14 (34.1 [20.1, 50.6])	50 (54.9 [44.2, 65.4])

* : Clopper-Pearson 法

また、本薬 5.4 mg/kg が投与されたコホート 1a における IHC 法 3+ の患者集団（17 例）での ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、52.9 [27.8, 77.0] (9/17 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、コホート 1a における IHC 法 3+ の患者集団で 2/17 例 (11.8%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、その他（悪性新生物）1 例であり、本薬との因果関係が否定された。

7.1.2.2 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : DC-02 試験<2021 年 3 月~2024 年 10 月>)

化学療法歴のある¹²⁾ HER2 発現を有する¹³⁾ 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者（目標症例数は、ステージ 1 : 80 例、ステージ 2 : 40 例¹⁴⁾）を対象に本薬投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした単盲検非対照試験が、本邦を含む 9 の国又は地域、54 施設で実施された。本試験は 2 つのステージで構成され、ステージ 1 では 80 例の患者を 1 : 1 の比率で本薬 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を Q3W で、ステージ 2 では約 40 例の患者に本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 122 例全例（5.4 mg/kg 群 : 82 例、6.4 mg/kg 群 : 40 例）に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は、5.4 mg/kg 群 : 25 例、6.4 mg/kg 群 : 18 例）。

¹¹⁾ 有効性の主解析時点である 2021 年 5 月 3 日データカットオフの成績は、「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。

¹²⁾ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 EGFR 抗体 (RAS 野生型で臨床的に必要な場合)、抗 VEGF 抗体 (臨床的に必要な場合)、抗 PD-1 抗体 (MSI-High 又は dMMR で臨床的に必要な場合) の治療歴がある患者が組み入れられた。

¹³⁾ IHC 法 3+ 又は 2+ かつ ISH 法陽性

¹⁴⁾ ステージ 1 の目標症例数は、各投与群において真の奏効率がいずれも 41% の場合に、奏効率の 95%CI の下限値が HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する CRC 患者を対象とした第 II 相試験 (MyPathway 試験) のペルツズマブ+トラストズマブ群の奏効率の 95%CI の下限である 20% (Lancet Oncol 2019; 20: 518-30) を超える確率がいずれも 80% 以上となるように設定された。ステージ 2 の目標症例数は、ステージ 2 終了時に 5.4 mg/kg を投与された患者が計 80 例 (ステージ 1 で 40 例、ステージ 2 で 40 例) としたとき、真の奏効率が 34% の場合に、奏効率の 95%CI の下限値が 20% を超える確率は 80% 以上となることから設定された。

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

有効性について、主要評価項目とされた BICR 判定による奏効率の結果は表 6 のとおりであった (2022 年 11 月 1 日データカットオフ)。

表 6 最良総合効果及び奏効率
(DC-02 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性解析対象集団、2022 年 11 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬 5.4 mg/kg 群 82 例	本薬 6.4 mg/kg 群 40 例
CR	0	0
PR	31 (37.8)	11 (27.5)
SD	40 (48.8)	23 (57.5)
PD	8 (9.8)	4 (10.0)
NE	3 (3.7)	2 (5.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	31 (37.8 [27.3, 49.2])	11 (27.5 [14.6, 43.9])

* : Clopper-Pearson 法

また、有効性の解析対象のうち、本薬 5.4 mg/kg が投与された IHC 法 3+ の患者集団 (64 例) における BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、46.9 [34.3, 59.8] (30/64 例) であった。

安全性について、安全性の解析対象のうち、本薬 5.4 mg/kg が投与された IHC 法 3+ の患者集団における本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は 3/65 例 (4.6%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡 2 例を除く患者の死因は、その他 (臨床的増悪) 1 例であり、本薬との因果関係が否定された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : DP-02 試験 <2020 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 6 月 8 日] >)

化学療法歴のある¹⁵⁾ 又は標準的治療のない HER2 発現を有する¹⁶⁾ 進行・再発の固形癌患者 (コホート 1 : 胆道癌、コホート 2 : 尿路上皮癌、コホート 3 : 子宮頸癌、コホート 4 : 子宮体癌、コホート 5 : 卵巣癌、コホート 6 : 膵癌、コホート 7 : 希少癌¹⁷⁾) と設定され、目標症例数は各コホート 40 例の計 280 例¹⁸⁾ を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 77 施設で実施された。

本試験には 268 例が登録され、同意撤回により本薬が投与されなかった 1 例を除く 267 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

用法・用量は、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

¹⁵⁾ 進行・再発の固形癌と診断され、一つ以上の化学療法後に疾患進行が認められた患者が組み入れられた。

¹⁶⁾ HER2 発現状況の評価は各実施医療機関又は中央検査機関で実施された。いずれのコホートも最初の 15 例は HER2 発現状況が IHC 法 3+ 又は 2+ の患者のみが登録された。コホート 7 を除く各コホートでは、中央判定で HER2 発現状況が IHC 法 3+ 又は 2+ の 15 例において、投与後の評価を少なくとも 2 回完了した時点で 3 例以上の奏効が確認された場合、それ以降 HER2 発現状況が IHC 法 3+ 又は 2+ の患者に加えて IHC 法 1+ の患者も登録可とされた。コホート 7 (希少癌) では、HER2 発現状況が IHC 法 3+ 又は 2+ の患者のみが登録可とされた。

¹⁷⁾ DP-02 試験においてはコホート 1~6 のがん種並びに乳癌、NSCLC、胃癌及び CRC を除いたがん種が希少癌として定義された。

¹⁸⁾ 各がん種における奏効率の推定に十分な精度が得られるように各コホートの目標症例数は 40 例と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率の主要解析結果（2023年6月8日データカットオフ）は表7のとおりであった。また、ICR判定による奏効率 [95%CI] (%) は、37.5 [31.6, 43.6] (100/267例) であった。

表7 最良総合効果及び奏効率
(DP-02試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、有効性解析対象集団、2023年6月8日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全コホート 267例
CR	16 (6.0)
PR	83 (31.1)
SD	123 (46.1)
PD	42 (15.7)
NE	3 (1.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	99 (37.1 [31.3, 43.2])

* : Clopper-Pearson 法

また、有効性の解析対象のうち、IHC法3+の患者集団（75例）における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、61.3 [49.4, 72.4] (46/75例) であった。なお、ICR判定による奏効率 [95%CI] (%) は、61.3 [49.4, 72.4] (46/75例) であった。

安全性について、IHC法3+の患者集団における本薬投与期間中又は投与終了後47日以内の死亡は10/75例（13.3%）に認められ、疾患進行による死亡3例を除く患者の死因は、肺炎、心停止、COVID-19、好中球減少性敗血症、死亡、器質化肺炎及び肺臓炎各1例であった。このうち、肺炎、好中球減少性敗血症、器質化肺炎及び肺臓炎各1例は本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国内試験

7.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.6 : STATICE 試験<2017年12月～2021年12月>）

化学療法歴のある¹⁹⁾ HER2発現を有する²⁰⁾ 切除不能な進行・再発の子宮癌肉腫患者（目標症例数：15～35例）を対象に、本薬投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内7施設で実施された。

用法・用量は、本薬5.4 mg/kg又は6.4 mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された34例のうち、1例を除く33例に本薬が投与され、初回投与量が5.4 mg/kg及び6.4 mg/kgであったのはそれぞれ19例及び14例であった。本薬が投与された33例が安全性の解析対象とされた。安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

¹⁹⁾ 子宮癌肉腫に対する一つ以上の化学療法歴（術後補助化学療法を含む）を有する患者が組み入れられた。

²⁰⁾ IHC法1+以上

7.2.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.7 : HERB 試験<2019年6月~2021年7月>)

化学療法歴のある²¹⁾ HER2 発現を有する²²⁾ 治癒切除不能な胆道癌患者 (目標症例数 : 32 例²³⁾) を対象に、本薬投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 32 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/32 例 (6.3%) に認められ、患者の死因は急性腎盂腎炎/敗血症性ショック及び ILD 各 1 例であった。このうち、ILD は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : DG-02 試験<2019年11月~2021年11月>)

トラスツズマブを含む化学療法後に増悪した HER2 陽性²⁴⁾ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 80 例²⁵⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 35 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 79 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験における主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率は表 8 のとおりであった (データカットオフ : 2021 年 4 月 9 日)。

表 8 最良総合効果及び奏効率
(DG-02 試験、RECIST ver.1.1、ICR 判定、有効性解析対象集団、2021 年 4 月 9 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	本薬群 79 例
CR	3 (3.8)
PR	27 (34.2)
SD	34 (43.0)
PD	13 (16.5)
NE	2 (2.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	30 (38.0 [27.3, 49.6])

* : Clopper-Pearson 法

²¹⁾ ゲムシタピンを含む治療後の患者が組み入れられた。

²²⁾ IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性

²³⁾ 胆道癌に対する二次治療としての S-1 の臨床試験での奏効率 14.1%を十分に上回ることを確認するために、本試験の閾値奏効率を 15%、期待奏効率を 40%と設定した。当該閾値及び期待奏効率を踏まえて、試験全体での有意水準を片側 0.05、検出力 80%としたときの必要解析対象症例数は 22 例であったことから、脱落を考慮し、HER2-strong FAS (IHC 法 3+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性) の予定登録患者数は 24 例、試験全体としての目標症例数は最大 32 例とされた。

²⁴⁾ IHC 法 3+又は 2+かつ ISH 法陽性

²⁵⁾ 一次治療に不応の切除不能胃癌及び食道胃接合部癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (RAINBOW 試験) のラムシルマブ +PTX 群の奏効率は 27%と報告されており (Lancet Oncol 2014; 15: 1224-35、Gastric Cancer 2016; 19: 927-38)、期待奏効率を 45%としたとき、奏効率の 95%CI の下限値が 27%を超える確率が 90%となるために必要な症例数は 72 例であったことから、脱落を考慮し、目標症例数は約 80 例と設定された。

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 9/79 例（11.4%）に認められ、疾患進行による死亡 5 例を除く患者の死因は、脳血管発作、癌性リンパ管症、腸閉塞及び COVID-19 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

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、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌に対する本薬の有効性及び安全性を評価するにあたり、海外第Ⅱ相試験（DP-02 試験）における HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する患者の成績、及び *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HERALD 試験）の成績を主に評価することとした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌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 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の代表的な診療ガイドライン²⁶⁾における HER2 発現を有する進行・再発の固形癌の各がん種に対する本薬に係る記載内容は、表 9 のとおりであった。

²⁶⁾ NCCN ガイドライン、NCI-PDQ 及び国内診療ガイドライン

表9 国内外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

がん種	診療ガイドライン	記載内容
食道癌	NCCN ガイドライン(食道及び食道胃接合部癌) (v.3.2025)	HER2 過剰発現の腺癌で、トラスツズマブをベースとした前治療歴がある患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
膵癌	NCCN ガイドライン (膵腺癌) (v.2.2025)	HER2 発現を有する (IHC 法 3+又は 2+かつ ISH 法陽性) 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
尿路上皮癌	NCCN ガイドライン (膀胱癌) (v.1.2025)	HER2 過剰発現の患者に対する三次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
子宮頸癌	NCCN ガイドライン (子宮頸癌) (v.4.2025)	HER2 発現を有する (IHC 法 3+又は 2+) 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
子宮体癌	NCCN ガイドライン (子宮体癌) (v.3.2025)	HER2 発現を有する (IHC 法 3+又は 2+) 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
卵巣癌	NCCN ガイドライン (卵巣癌) (v.3.2025)	HER2 発現を有する (IHC 法 3+又は 2+) 患者に対する一次治療以降の治療選択肢の一つである。(プラチナ感受性: カテゴリー2B/プラチナ抵抗性: カテゴリー2A)
唾液腺癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2025)	HER2 発現を有する患者に対する一次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
頭頸部癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の非鼻咽腔がんの場合、かつ他に十分な治療選択肢がない患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2B)
CRC	NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.4.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
胆道癌	NCCN ガイドライン (胆道癌) (v.2.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
	NCI-PDQ (2025 年 3 月 28 日版)	切除不能な胆管癌の治療選択肢の一つである。
NSCLC	NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.7.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
胃癌	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.2.2025)	トラスツズマブをベースとした前治療歴がある HER2 陽性患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
	NCI-PDQ (2025 年 2 月 21 日版)	HER2 陽性 (IHC 法 3+又は 2+かつ ISH 法陽性) の二次治療として提示。
	国内診療ガイドライン (胃癌) (2025 年版)	HER2 陽性例に対する三次治療の標準的治療として本薬が推奨される。
小腸癌	NCCN ガイドライン (小腸癌) (v.3.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
前立腺癌		(記載なし)
悪性黒色腫		(記載なし)
乳房外パジェット病		(記載なし)
原発不明癌	NCCN ガイドライン (原発不明癌) (v.2.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の患者の場合、米国で承認された適応対象として使用を提案。(カテゴリー2A)
中咽頭癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2025)	HER2 陽性 (IHC 法 3+) の非鼻咽腔がんの場合、かつ他に十分な治療選択肢がない患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2B)
外陰部癌	NCCN ガイドライン (外陰癌) (v.1.2025)	HER2 発現を有する (IHC 法 3+又は 2+) 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

7.R.2.1.1 HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者における本薬の臨床的位置付け及び有効性について、それぞれ以下のように説明している。

進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状及び QOL の改善が期待できることが報告されていること (J Clin Oncol 2009; 27: 1822-8, JAMA 2003; 290: 2149-58 等) から、DP-02 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、DP-02 試験において、有効性の解析対象のうち、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 集団における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 61.3 [49.4, 72.4] (46/75 例)、ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 61.3 [49.4, 72.4] (46/75 例) であり (7.1.3.1 参照)、単純な比較は困難であるものの、当該結果は DP-02 試験計画時点での対象となった各がん種に対する既存治療の奏効率 (表 10) を概ね上回っており、DP-02 試験では標準的治療が存在しない患者も対象とされていたことや、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 集団の前治療数²⁷⁾ も踏まえると、DP-02 試験で得られた奏効率の結果には臨床的意義があり、本薬は HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌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。

表 10 DP-02 試験に登録された各がん種における既存治療の奏効率

がん種	治療薬 ^{*1}	奏効率	文献
膵癌 ^{*2}	ゲムシタビン+nab-PTX 等	13.3~21.0%	Lancet 2016; 387: 545-57 等
尿路上皮癌 ^{*3}	ゲムシタビン+シスプラチン等	21%	Eur Urol 2018; 73: 149-52
子宮頸癌	ビノレルビン等	4.5~21%	Gynecol Oncol 2004; 92: 639-43 等
子宮体癌 ^{*4}	パクリタキセル等	7.7~27.3%	Gynecol Oncol 2003; 88: 277-81 等
卵巣癌 ^{*5}	トポテカン等	3.1~43.8%	Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 58-65 等
唾液腺癌 ^{*6}	シスプラチン等	18~50%	Cancer 1991; 68: 1874-7
胆道癌 ^{*7}	S-1	7.5~22.7%	Invest New Drugs 2012; 30: 708-13 等
小腸癌	FOLFOX	45%	Int J Clin Oncol 2017; 22: 905-12
中咽頭癌 ^{*6}	ニボルマブ等	13.3~17%	Lancet 2010; 376: 1147-54 等
外陰部癌 ^{*8}	シスプラチン+ビノレルビン等	14~40%	Oncology 2009; 77: 281-4 等

*1: 国内診療ガイドラインに記載されている最終治療ラインにおける標準的治療又は標準的治療後の既存治療、*2: 膵癌診療ガイドライン (2019 年版)、*3: 膀胱癌診療ガイドライン (2019 年版)、*4: 子宮体がん治療ガイドライン (2018 年版)、*5: 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン (2020 年版)、*6: 頭頸部癌診療ガイドライン (2018 年版)、*7: 肝内胆管癌診療ガイドライン (2021 年版)、*8: 外陰がん・陰がん治療ガイドライン (2015 年版)

また、一部のがん種においては、HER2 過剰発現の患者数が極めて少ないことから (表 11)、臨床試験においてがん種ごとに有効性を評価することには限界があるものの、DP-02 試験の HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 集団における RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定によるがん種別の奏効率は表 12 のとおりであり、膵癌、小腸癌及び外陰部癌を除いて、奏効例が認められた。

²⁷⁾ 前治療数の中央値 [最小値, 最大値] は、胆道癌 2 [1, 4]、尿路上皮癌 2.5 [0, 9]、子宮頸癌 2.5 [1, 4]、子宮体癌 2 [1, 7]、卵巣癌 2 [1, 4]、膵癌 1 [1, 1] 及びそれ以外のがん種 2 [1, 6] であった。

表 11 公表論文*で報告されている各がん種における HER 過剰発現の頻度

がん種	HER2 過剰発現を有する患者割合	がん種	HER2 過剰発現を有する患者割合
膀胱癌	12.4%	卵巣（上皮性）癌	1.6%
食道、食道胃接合部癌	11.3%	頭頸部癌	1.3%
乳癌	10.5%	NSCLC	1.1%
胆嚢癌	9.8%	小腸癌	0.9%
胆管癌（肝外）	6.3%	膵腺癌	0.7%
胃腺癌	4.7%	胆管癌（肝内）	0.6%
子宮頸癌	3.9%	前立腺癌	0.6%
子宮癌	3.0%	卵巣（非上皮性）癌	0.4%
精巣腫瘍	2.4%	肝細胞癌	0.4%
原発不明癌	2.1%	悪性黒色腫	0.1%
CRC	1.8%		

* : Cancer Metastasis Rev 2015; 34: 157-64

表 12 DP-02 試験に組み入れられたがん種別の最良総合効果及び奏効率（RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FAS の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）集団、2023 年 6 月 8 日データカットオフ²⁸⁾）

がん種	例数 75 例	最良総合効果					奏効（CR+PR） （奏効率 [95%CI*] (%)）
		CR	PR	SD	PD	NE	
胆道癌	16	1	8	4	3	0	9 (56.3 [29.9, 80.2])
尿路上皮癌	16	1	8	5	2	0	9 (56.3 [29.9, 80.2])
子宮体癌	13	3	8	2	0	0	11 (84.6 [54.6, 98.1])
卵巣癌	11	1	6	3	1	0	7 (63.6 [30.8, 89.1])
子宮頸癌	8	2	4	2	0	0	6 (75.0 [34.9, 96.8])
唾液腺癌	6	0	3	3	0	0	3 (50.0 [11.8, 88.2])
膵癌	2	0	0	2	0	0	0 (0 [0, 84.2])
小腸癌	1	0	0	1	0	0	0 (0 [0, 97.5])
中咽頭癌	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])
外陰部癌	1	0	0	1	0	0	0 (0 [0, 97.5])

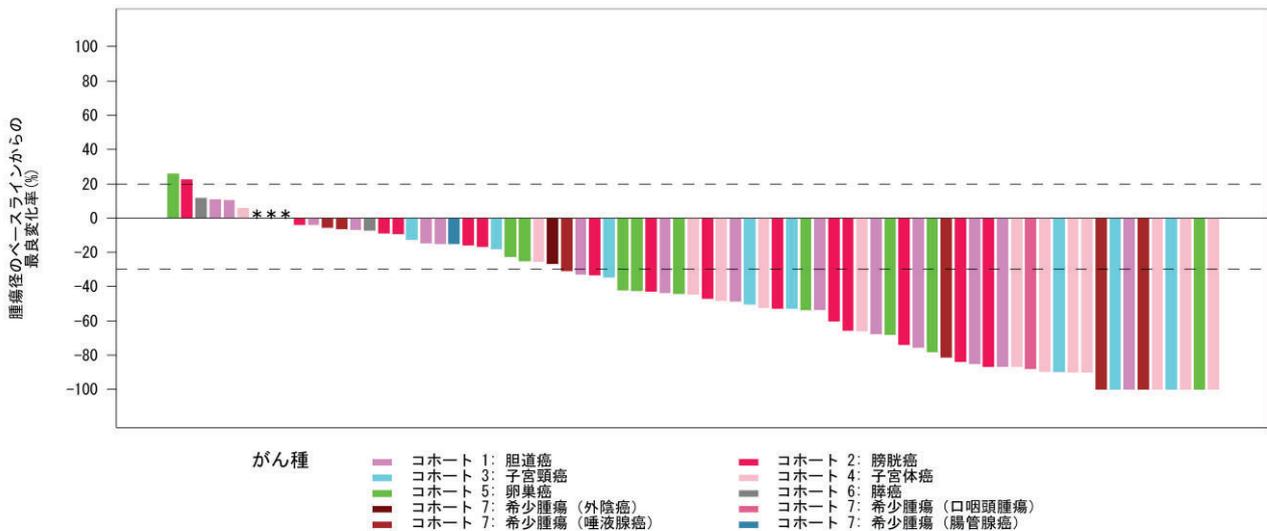
* : Clopper-Pearson 法

さらに、NSCLC 患者を対象とした DL-01 試験（7.1.2.1 参照）のコホート 1a のうち、IHC 法 3+ の患者集団（17 例）での ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 52.9 [27.8, 77.0]（9/17 例）、CRC 患者を対象とした DC-02 試験（7.1.2.2 参照）のうち、IHC 法 3+ の患者集団（64 例）における BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 46.9 [34.3, 59.8]（30/64 例）であり、既存治療の奏効率（表 13）より高い傾向が認められた。

なお、DP-02 試験の FAS の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）集団における RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 1 のとおりであった。また、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効期間²⁹⁾の中央値 [95%CI]（カ月）は 22.1 [9.6, 推定不能]であった。

²⁸⁾ ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、胆道癌 56.3 [29.9, 80.2]、尿路上皮癌 50.0 [24.7, 75.3]、子宮体癌 76.9 [46.2, 95.0]、卵巣癌 72.7 [39.0, 94.0]、子宮頸癌 62.5 [24.5, 91.5]、唾液腺癌 50.0 [11.8, 88.2]、膵癌 0 [0, 84.2]、小腸癌 100 [2.5, 100]、中咽頭癌 100 [2.5, 100] 及び外陰部癌 100 [2.5, 100] であった。

²⁹⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。



*：試験治療開始後の腫瘍評価のデータがない1例（E5703014 [コホート2: 膀胱癌]）、試験治療開始後の最良変化率が0% 2例（E4105017 [コホート5: 卵巣癌]、E7510005 [コホート1: 胆道癌]）

図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率（RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FASのHER2過剰発現（IHC法3+）集団、2023年6月8日データカットオフ）

また、機構は、（i）DP-02試験において、複数例登録されたものの奏効例が認められなかったHER2過剰発現（IHC法3+）を有する膵癌に対する本薬の有効性、（ii）DP-02試験等で組み入れられなかったHER2過剰発現（IHC法3+）を有するがん種に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は、それぞれ以下のように回答した。

（i）HER2過剰発現（IHC法3+）を有する膵癌に対する有効性について：

膵癌では*KRAS*、*CDKN2A*、*TP53*、*SMAD4*等の癌関連遺伝子が高頻度に変異しており、多様な遺伝子異常が腫瘍の発生や維持、遠隔転移等に関連していることが報告されていること（*Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820920969）、他のがん種に比べて間質が豊富で周辺組織で線維化が進行している特徴を有しており、間質において形成される微小環境は膵癌の治療抵抗性に関与していることが報告されていること（*Annu Rev Pathol* 2023; 18: 123-48）から、他のがん種と比較して予後不良である。また、現時点で三次治療の標準的治療は存在せず、二次治療の有効性も限定的であり（表10）、DP-02試験において腫瘍の縮小が認められた膵癌患者がいること³⁰⁾を踏まえると、HER2過剰発現（IHC法3+）を有する進行・再発の膵癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

（ii）DP-02試験で組み入れられなかったがん種に対する有効性について：

HER2過剰発現（IHC法3+）の割合が5%以上のがん種（表11）のうち、乳癌及び食道癌がDP-02試験のHER2過剰発現（IHC法3+）集団に含まれなかった。このうち、HERALD試験に組み入れられた食道癌患者のIHC法3+集団の6例中3例で奏効が認められていることに加え、下記の点も考慮すると、DP-02試験に組み入れられなかったHER2過剰発現（IHC法3+）を有する進行・再発の固形癌患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

³⁰⁾ DP-02試験のFASのHER2過剰発現（IHC法3+）集団における膵癌2例のうち、2例の最良総合効果がSDであり、最大腫瘍縮小率（%）は-7、11.5であった（治験担当医師判定）。

- テトラサイクリン処理により HER2 の発現調節可能なマウス線維芽細胞株を皮下移植したマウスにおいて、HER2 過剰発現により腫瘍形成及び腫瘍増殖作用が認められたものの、HER2 発現抑制により腫瘍増殖抑制作用が認められている (Cancer Res 2003; 63: 7221-31)。本薬の抗体部分が HER2 に結合し、亢進した HER2 シグナルを阻害することも、本薬の腫瘍増殖抑制作用に寄与すると考えられること
- 非臨床試験及び臨床試験において HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する種々のがん種で本薬の一定の有効性が示されていること (3.1.1 参照)

また、DP-02 試験において日本人患者は登録されなかったものの、以下の点を考慮すると HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の日本人固形癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

- 既承認の効能・効果である胃癌や乳癌での本薬の有効性について、明確な国内外差が認められていないこと
- HERALD 試験において探索的に評価された腫瘍組織検体での IHC 法 3+ 集団における RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 57.1 [37.2, 75.5] (16/28 例) であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DP-02 試験に基づく HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性評価には、下記の点等から限界がある。

- DP-02 試験計画時点での対象となった各がん種に対する既存治療の奏効率 (表 10) について、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する患者集団での既存治療の奏効率は不明であり、DP-02 試験で得られた本薬の奏効率の結果との比較は困難と考えること

しかしながら、一部のがん種においては、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) の患者数が極めて少なく (表 11)、臨床試験においてがん種ごとに有効性を評価することには限界があることに加え、下記の腫瘍生物学的な背景を踏まえると、異なるがん種を纏めて評価することは可能と考える。

- HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) は、複数のがん種において腫瘍細胞の増殖・生存に寄与している旨が報告されていること (Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7159-63 等)

また、DP-02 試験に組み入れられた複数のがん種で奏効が得られていること (表 12) 及び奏効が認められなかった膵癌に対する申請者の説明に加え、奏効が認められなかったがん種、試験に組み入れられなかったがん種及び現時点でガイドラインに記載のないがん種についても、本薬の作用機序を含めた下記の点を踏まえると、日本人患者も含め、がん種にかかわらず標準的治療が困難な HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられていること (3.R.1 参照)
- DP-02 試験で奏効が認められなかった膵癌以外のがん種について、小腸癌及び外陰部癌がそれぞれ 1 例ずつのみであり、当該がん種での有効性の評価には限界があること

- DP-02 試験において、標準的な治療選択肢が存在しない集団における ICR 判定による奏効率[95%CI] (%) は、66.7 [50.5, 80.4] (28/42 例) であり、当該患者に対する化学療法の奏効率の結果³¹⁾ を踏まえると臨床的意義があると考えること
- NCCN ガイドライン等において、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する複数のがん種に対して本薬が治療選択肢として推奨されていること (7.R.2.1 参照)
- DP-02 試験では日本人患者が含まれなかったものの、申請者の説明に加え、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照)

なお、DP-02 試験で組み入れられなかったがん種及び奏効が認められなかったがん種については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.1.2 HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における本薬の臨床的位置付け及び有効性について、それぞれ以下のように説明している。

進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状及び QOL の改善が期待できることが報告されていること (J Clin Oncol 2009; 27: 1822-8, JAMA 2003; 290: 2149-58 等) から、HERALD 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、HERALD 試験の有効性の解析対象における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 56.5 [43.3, 69.0] (35/62 例)、ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.1 [44.8, 70.5] (36/62 例) であり (7.1.1.1 参照)、単純な比較は困難であるものの、当該結果は HERALD 試験計画時点での対象となった各がん種に対する既存治療の奏効率 (表 13) を概ね上回っていることや、HERALD 試験では標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない患者が対象であり、治療による奏効は限定的と考えられること³¹⁾も踏まえると、HERALD 試験で得られた奏効率の結果には臨床的に意義があり、本薬は HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌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。

³¹⁾ 化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験における医師選択の化学療法の奏効率は 5% (Lancet 2011; 377: 914-23)、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の三次治療を対象とした臨床試験における医師選択の化学療法の奏効率は 4.3% (Ann Oncol 2018; 29: 2052-60) とそれぞれ報告されている。

表 13 HERALD 試験に登録された各がん種における既存治療の奏効率

がん種	治療薬 ^{*1}	奏効率	文献
食道癌	タキサン系抗悪性腫瘍剤等	11.4%	Cancer Chemother Pharmacol 2016; 78: 1209-16
膵癌 ^{*2}	ゲムシタビン+nab-PTX 等	13.3~21.0%	Lancet 2016; 387: 545-57 等
尿路上皮癌 ^{*3}	ゲムシタビン+シスプラチン等	21%	Eur Urol 2018; 73: 149-52
子宮頸癌	ビノレルビン等	4.5~21%	Gynecol Oncol 2004; 92: 639-43 等
子宮体癌 ^{*4}	パクリタキセル等	7.7~27.3%	Gynecol Oncol 2003; 88: 277-81 等
卵巣癌 ^{*5}	トポテカン等	3.1~43.8%	Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 58-65 等
唾液腺癌 ^{*6}	シスプラチン等	18~50%	Cancer 1991; 68: 1874-7 等
頭頸部癌 ^{*6}	ニボルマブ	13.3%	N Engl J Med 2016; 375: 1856-67
CRC ^{*7}	レゴラフェニブ等	1.0~32.3%	Lancet 2013; 381: 303-12 等
胆道癌 ^{*8}	S-1	7.5~22.7%	Invest New Drugs 2012; 30: 708-13 等
NSCLC ^{*9}	ドセタキセル等	8.3~22.9%	Lancet 2014; 384: 665-73 等
胃癌 ^{*10}	ニボルマブ等	4~13.6%	Lancet 2017; 390: 2461-71 等
小腸癌	FOLFOX	45%	Int J Clin Oncol 2017; 22: 905-12
前立腺癌 ^{*11}	カバジタキセル	36.5%	Lancet 2010; 376: 1147-54
悪性黒色腫 ^{*12}	ダカルバジン	6.8~13.9%	N Engl J Med 1992; 327: 516-23 等
乳房外パジェット病 ^{*13}	ドセタキセル等	32~59.0%	Br J Dermatol 2019; 181: 831-32 等
原発不明癌 ^{*14}	ゲムシタビン+イリノテカン等	10~29%	Cancer 2005; 104: 1992-7 等

*1: 国内診療ガイドラインに記載されている最終治療ラインにおける標準的治療又は標準的治療後の既存治療、*2: 膵癌診療ガイドライン (2019 年版)、*3: 膀胱癌診療ガイドライン (2019 年版)、*4: 子宮体がん治療ガイドライン (2018 年版)、*5: 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン (2020 年版)、*6: 頭頸部癌診療ガイドライン (2018 年版)、*7: 大腸癌治療ガイドライン (2019 年版)、*8: 肝内胆管癌診療ガイドライン (2021 年版)、*9: 肺癌診療ガイドライン (2019 年版)、*10: 胃癌治療ガイドライン (2018 年版)、*11: 前立腺癌診療ガイドライン (2016 年版)、*12: 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版 メラノーマ診療ガイドライン 2019、*13: 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版 乳房外パジェット病診療ガイドライン 2021、*14: 原発不明がん診療ガイドライン改訂第 2 版 (2018 年)

また、一部のがん種においては、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者数が極めて少ないことから (表 14)、臨床試験においてがん種ごとに有効性を評価することには限界があるものの、HERALD 試験の有効性の解析対象における RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定によるがん種別の奏効率は表 15 のとおりであり、膵癌、NSCLC 及び原発不明癌を除いて、奏効例が認められた。

表 14 公表論文*で報告されている各がん種における *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅の頻度

がん種	<i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子増幅の陽性率	がん種	<i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子増幅の陽性率
子宮癌肉腫	27%	肺腺癌	7%
食道癌	23%	結腸腺癌	7%
胃腺癌	23%	肉腫	4%
乳癌	16%	頭頸部扁平上皮癌	4%
子宮体癌	11%	胆管癌	3%
尿路上皮癌	11%	胸膜中皮腫	2%
卵巣漿液性嚢胞腺癌	9%	肝細胞癌	2%
膵線癌	9%	皮膚悪性黒色腫	1%
直腸腺癌	8%	副腎皮質癌	1%
子宮頸癌	8%	前立腺癌	1%
肺扁平上皮癌	8%	精巣胚細胞腫瘍	1%

*: EBioMedicine 2020; 62: 103074

表 15 HERALD 試験に組み入れられたがん種別の最良総合効果及び奏効率
(FAS、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、2022年7月17日データカットオフ³²⁾)

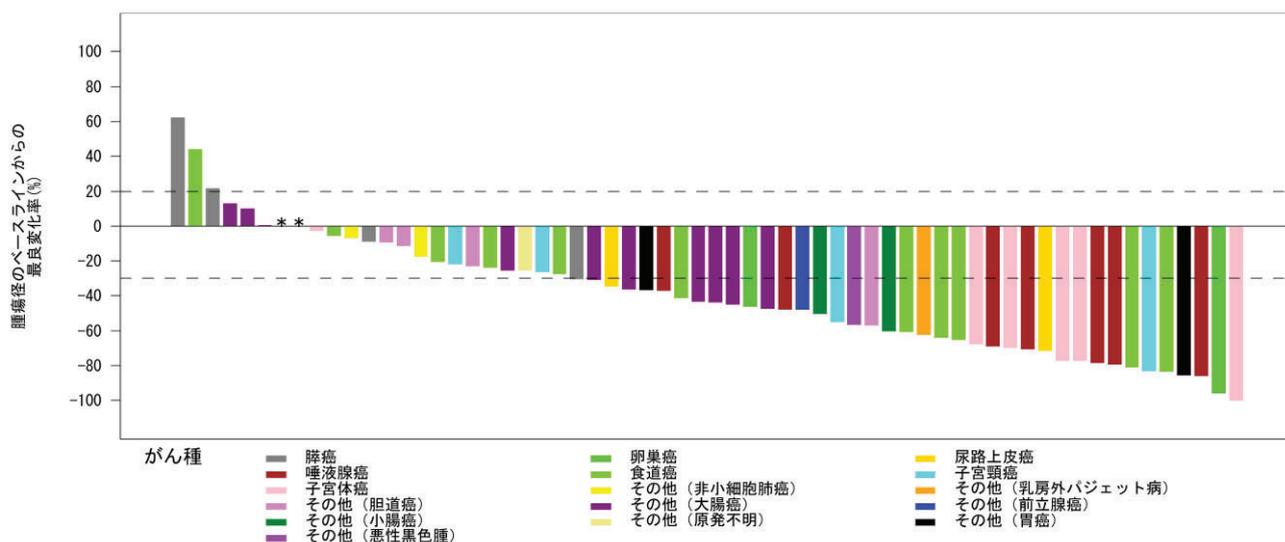
がん種	例数 62例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
食道癌	12	0	6	4	1	1	6 (50.0 [21.1, 78.9])
CRC	10	0	5	4	1	0	5 (50.0 [18.7, 81.3])
唾液腺癌	7	0	7	0	0	0	7 (100 [59.0, 100])
子宮体癌	6	0	5	1	0	0	5 (83.3 [35.9, 99.6])
子宮頸癌	5	0	2	2	1	0	2 (40.0 [5.3, 85.3])
胆道癌	4	0	1	3	0	0	1 (25.0 [0.6, 80.6])
膵癌	4	0	0	2	2	0	0 (0 [0, 60.2])
卵巣癌	2	0	2	0	0	0	2 (100 [15.8, 100])
小腸癌	2	0	2	0	0	0	2 (100 [15.8, 100])
NSCLC	2	0	0	2	0	0	0 (0 [0, 84.2])
尿路上皮癌	2	0	1	1	0	0	1 (50.0 [1.3, 98.7])
胃癌	2	0	1	1	0	0	1 (50.0 [1.3, 98.7])
乳房外パジェット病	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])
悪性黒色腫	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])
前立腺癌	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])
原発不明癌	1	0	0	1	0	0	0 (0 [0, 97.5])

* : Clopper-Pearson 法

なお、HERALD 試験の有効性の解析対象における、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効期間³³⁾ の中央値 [95%CI]（カ月）は 8.8 [5.8, 11.2] であった。

³²⁾ ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、食道癌 41.7 [15.2, 72.3]、CRC 50.0 [18.7, 81.3]、唾液腺癌 100 [59.0, 100]、子宮体癌 83.3 [35.9, 99.6]、子宮頸癌 60.0 [14.7, 94.7]、胆道癌 25.0 [0.6, 80.6]、膵癌 0 [0, 60.2]、卵巣癌 100 [15.8, 100]、小腸癌 100 [15.8, 100]、NSCLC 50.0 [1.3, 98.7]、尿路上皮癌 50.0 [1.3, 98.7]、胃癌 50.0 [1.3, 98.7]、乳房外パジェット病 100 [2.5, 100]、悪性黒色腫 100 [2.5, 100]、前立腺癌 100 [2.5, 100] 及び原発不明癌 0 [0, 97.5] であった。

³³⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。



* : 試験治療開始後の腫瘍評価のデータがない2例 (0021 [子宮頸癌]、0047 [食道癌])

図2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率 (RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、有効性解析対象集団、2022年7月17日データカットオフ)

機構は、HERALD 試験において、Guardant 360 により *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子コピー数 2.14 以上の患者において *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅陽性と判定されたことから、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子コピー数別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。

HERALD 試験の有効性の解析対象における、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子コピー数別の RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、ベースラインの *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子コピー数が Q1 (2.26~4.19)、Q2 (4.44~6.58)、Q3 (6.85~18.2) 及び Q4 (18.31~75.38) でそれぞれ 73.3 [44.9, 92.2]、50.0 [24.7, 75.3]、68.8 [41.3, 89.0] 及び 40.0 [16.3, 67.7] であり、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子コピー数にかかわらず、本薬の有効性が期待できると考える。

また、機構は、(i) HERALD 試験において、複数例登録されたものの奏効例が認められなかった *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する膵癌及び NSCLC に対する本薬の有効性、(ii) HERALD 試験で組み入れられなかった *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有するがん種に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は、それぞれ以下のように回答した。

(i) *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する膵癌及び NSCLC に対する有効性について：

膵癌では *KRAS*、*CDKN2A*、*TP53*、*SMAD4* 等の癌関連遺伝子が高頻度に変異しており、多様な遺伝子異常が腫瘍の発生や維持、遠隔転移等に関連していることが報告されていること (Technol Cancer Res Treat 2020; 19: 1533033820920969)、他のがん種に比べて間質が豊富で周辺組織で線維化が進行している特徴を有しており、間質において形成される微小環境は膵癌の治療抵抗性に関与していることが報告されていること (Annu Rev Pathol 2023; 18: 123-48) から、他のがん種と比較して予後不良である。また、現時点で三次治療の標準的治療は存在せず、二次治療の有効性も限定的であり (表 10)、HERALD 試験

において腫瘍の縮小が認められた肺癌患者がいること³⁴⁾を踏まえると、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の肺癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

加えて、HERALD 試験に組み入れられた 2 例の NSCLC 患者において、治験担当医師判定では奏効例は認められなかったものの、ICR 判定では 1 例で奏効が認められたこと³⁵⁾を踏まえると、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の NSCLC 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

(ii) HERALD 試験で組み入れられなかったがん種に対する有効性について：

HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅の割合が 5%以上のがん種 (表 14) のうち、子宮癌肉腫及び乳癌が HERALD 試験に組み入れられなかった。しかしながら、以下の点を考慮すると、HERALD 試験に組み入れられなかった *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

- *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞においては *HER2* タンパクが過剰発現していることが報告されている (Cancer Cell 2022; 40: 835-49)。本薬の主な作用機序は、*HER2* タンパクに結合して腫瘍細胞内に取り込まれた後、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有するペイロードが遊離し、腫瘍増殖抑制作用を示すものであること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HERALD 試験に基づく *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性評価には、下記の点等から限界がある。

- *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者を対象とした HERALD 試験の有効性の解析結果について、組入れ開始後に有効性の解析方法が変更されていることから、統計学的な結果解釈は困難であること
- HERALD 試験計画時点での対象となった各がん種に対する既存治療の奏効率 (表 13) について、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者集団での既存治療の奏効率は不明であり、HERALD 試験で得られた本薬の奏効率の結果との比較は困難と考えられること

しかしながら、一部のがん種においては、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者数が極めて少ないことから (表 14)、臨床試験においてがん種ごとに有効性を評価することには限界があることに加え、下記の腫瘍生物学的な背景を踏まえると、異なるがん種を纏めて評価することは可能と考える。

- *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞では、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有さない腫瘍細胞と比較して *HER2* タンパクの発現量が有意に高いこと。また、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞の細胞増殖は CRISPR-Cas9 系による *HER2 (ERBB2)* 遺伝子ノックアウトにより抑制されることを踏まえると、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅は、腫瘍細胞の増殖に寄与することが示唆されていること (Cancer Cell 2022; 40: 835-49 等)

³⁴⁾ HERALD 試験に組み入れられた肺癌 4 例のうち、2 例の最良総合効果は SD であり、最大腫瘍縮小率 (%) は -8.79、-30.4 であった (治験担当医師判定)。

³⁵⁾ 当該患者では、治験担当医師は 2 つの左腋窩リンパ節を標的病変としていたが、中央判定では左腋窩リンパ節 1 つと縦隔リンパ節 1 つを標的病変としていたことから差異が生じた。

また、HERALD 試験で組み入れられた複数のがん種で奏効が得られていること（表 15）及び奏効が認められなかった膵癌及び NSCLC に対する申請者の説明に加え、奏効が認められなかったがん種、試験に組み入れられなかったがん種及び現時点でガイドラインに記載のないがん種についても、本薬の作用機序を含めた下記の点を踏まえると、がん種にかかわらず標準的治療が困難な *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 本薬は *HER2* を発現する腫瘍細胞の細胞内に取り込まれた後、腫瘍増殖抑制作用を示すこと（3.R.1 参照）
- HERALD 試験で奏効が認められなかった膵癌及び NSCLC 以外のがん種について、原発不明癌が 1 例であり、当該がん種での有効性の評価には限界があること
- HERALD 試験における ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.1 [44.8, 70.5] であり、当該試験では標準的な治療選択肢のない患者が対象とされており、当該患者に対する化学療法の奏効率の結果³⁶⁾ を踏まえると臨床的意義があると考えること

なお、HERALD 試験で組み入れられなかったがん種及び奏効が認められなかったがん種については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*HER2* 陽性（*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅又は *HER2* 過剰発現（IHC 法 3+）を有する）の進行・再発の固形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³⁷⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、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、*HER2* 陽性の進行・再発の固形癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬投与の安全性プロファイルについて

申請者は、HERALD 試験及び DP-02 試験の本申請に係る安全性の解析対象において認められた安全性情報を基に、本薬投与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。

HERALD 試験における安全性の概要は表 16 のとおりであった。

³⁶⁾ 化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験における医師選択の化学療法の奏効率は 5%（Lancet 2011; 377: 914-23）、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の三次治療を対象とした臨床試験における医師選択の化学療法の奏効率は 4.3%（Ann Oncol 2018; 29: 2052-60）とそれぞれ報告されている。

³⁷⁾ ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害（「令和 7 年 7 月 11 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）

表 16 安全性の概要 (HERALD 試験、2022 年 7 月 17 日データカットオフ)

	例数 (%)
	62 例
全有害事象	62 (100)
Grade 3 以上の有害事象	39 (62.9)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)
重篤な有害事象	24 (38.7)
投与中止に至った有害事象	14 (22.6)
休薬に至った有害事象	36 (58.1)
減量に至った有害事象	22 (35.5)

HERALD 試験において、発現割合が高かった有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 HERALD 試験で発現割合の高かった*有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)
62 例	
全有害事象	
悪心	37 (59.7)
食欲減退	34 (54.8)
倦怠感	26 (41.9)
貧血	25 (40.3)
好中球数減少	20 (32.3)
白血球数減少	20 (32.3)
便秘	17 (27.4)
発熱	15 (24.2)
血小板数減少	15 (24.2)
口内炎	14 (22.6)
下痢	13 (21.0)
Grade 3 以上の有害事象	
貧血	14 (22.6)
好中球数減少	12 (19.4)
白血球数減少	8 (12.9)
血小板数減少	5 (8.1)
リンパ球数減少	5 (8.1)
食欲減退	4 (6.5)
死亡に至った有害事象	
播種性血管内凝固/敗血症	1 (1.6)
重篤な有害事象	
食欲減退	3 (4.8)
肺臓炎	3 (4.8)
発熱性好中球減少症	2 (3.2)
投与中止に至った有害事象	
肺臓炎	8 (12.9)
間質性肺疾患	3 (4.8)
休薬に至った有害事象	
貧血	9 (14.5)
好中球数減少	7 (11.3)
食欲減退	3 (4.8)
倦怠感	3 (4.8)
肺臓炎	3 (4.8)
白血球数減少	3 (4.8)
COVID-19	2 (3.2)
挫傷	2 (3.2)
駆出率減少	2 (3.2)
高血糖	2 (3.2)
肺炎	2 (3.2)
減量に至った有害事象	
食欲減退	5 (8.1)
倦怠感	5 (8.1)
好中球数減少	4 (6.5)
発熱性好中球減少症	3 (4.8)
下痢	2 (3.2)
血小板数減少	2 (3.2)
白血球数減少	2 (3.2)

*: いずれかの集団で発現割合が以下に該当する事象を記載した。

全有害事象は 20%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 1%以上、重篤な有害事象は 3%以上、投与中止に至った有害事象は 3 例以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 3%以上

また、DP-02 試験における、HER2 発現状況別の安全性の概要は表 18 のとおりであった。

表 18 安全性の概要 (DP-02 試験、2023 年 6 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	IHC 法 3+ の患者集団	IHC 法 0~2+ の患者集団	IHC 法不明の患者集団
	75 例	180 例	12 例
全有害事象	74 (98.7)	176 (97.8)	11 (91.7)
Grade 3 以上の有害事象	53 (70.7)	107 (59.4)	9 (75.0)
死亡に至った有害事象	7 (9.3)	12 (6.7)	0
重篤な有害事象	37 (49.3)	72 (40.0)	5 (41.7)
投与中止に至った有害事象	12 (16.0)	18 (10.0)	2 (16.7)
休薬に至った有害事象	42 (56.0)	64 (35.6)	5 (41.7)
減量に至った有害事象	26 (34.7)	33 (18.3)	2 (16.7)

DP-02 試験では IHC 法 3+ の患者集団と IHC 法 0~2+ の患者集団で、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等が IHC 法 3+ の患者集団で高い傾向が認められ³⁸⁾、HER2 発現状況別に安全性に差異がある可能性があることから、以降 DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団での安全性の概要を提示する。

DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団において、発現割合が高かった有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 DP-02 試験 (IHC 法 3+ の患者集団) で発現割合の高かった*有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%) 75 例
全有害事象	
悪心	45 (60.0)
貧血	33 (44.0)
下痢	32 (42.7)
疲労	30 (40.0)
食欲減退	24 (32.0)
好中球減少症	20 (26.7)
嘔吐	20 (26.7)
便秘	18 (24.0)
無力症	16 (21.3)
好中球数減少	16 (21.3)
脱毛症	15 (20.0)
Grade 3 以上の有害事象	
貧血	13 (17.3)
好中球数減少症	10 (13.3)
疲労	9 (12.0)
好中球数減少	8 (10.7)
下痢	6 (8.0)
低カリウム血症	6 (8.0)
血小板数減少	4 (5.3)
死亡に至った有害事象	
好中球減少性敗血症	1 (1.3)
器質化肺炎	1 (1.3)
肺炎	1 (1.3)
肺臓炎	1 (1.3)
COVID-19	1 (1.3)
心停止	1 (1.3)
死亡	1 (1.3)
重篤な有害事象	
敗血症	7 (9.3)

³⁸⁾ IHC 法 3+ 及び IHC 法 0~2+ の患者集団の本薬投与期間の中央値は、それぞれ 8.74 カ月及び 4.16 カ月であった。

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)
	75 例
肺臓炎	3 (4.0)
投与中止に至った有害事象	
肺臓炎	8 (10.7)
休薬に至った有害事象	
好中球減少症	6 (8.0)
好中球数減少	5 (6.7)
疲労	4 (5.3)
悪心	4 (5.3)
貧血	4 (5.3)
COVID-19	4 (5.3)
敗血症	4 (5.3)
駆出率減少	3 (4.0)
間質性肺疾患	3 (4.0)
嘔吐	3 (4.0)
上気道感染	3 (4.0)
減量に至った有害事象	
疲労	5 (6.7)
悪心	5 (6.7)
下痢	3 (4.0)
好中球減少症	3 (4.0)
好中球数減少	3 (4.0)
血小板数減少	3 (4.0)
肺臓炎	3 (4.0)

* : いずれかの集団で発現割合が以下に該当する事象を記載した。

全有害事象は 20%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 1%以上、重篤な有害事象は 3 例以上、投与中止に至った有害事象 : 3 例以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 3%以上

また、申請者は、HERALD 試験及び DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団と、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験の本薬群との間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。

下記①～⑤の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 20 のとおりであった。

- 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国際共同第Ⅲ相試験 (DB-03 試験)
- ② 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (DB-04 試験)
- ③ 化学療法歴の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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (DB-06 試験)
- ④ 化学療法歴のある HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (DG-01 試験)
- ⑤ 化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (DL-02 試験)

HERALD 試験及び DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団と上記の臨床試験の本薬群における安全性の概要は表 20 のとおりであった。また、上記のいずれかの臨床試験の本薬群と比較して HERALD 試験及

び DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団で発現割合が一定以上³⁹⁾高かった有害事象は表 21 及び表 22 のとおりであった。なお、DP-02 試験の IHC 法 3+ の患者集団は上記の臨床成績のうち、IHC 法 3+ の患者を含む HER2 陽性の患者を対象とした DB-03 試験及び DG-01 試験と比較した。

表 20 既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要

	例数 (%)						
	HERALD 試験 62 例	DP-02 試験 (IHC 法 3 +) 75 例	DB-03 試験 257 例	DB-04 試験 371 例	DB-06 試験 434 例	DG-01 試験 6.4 mg/kg 125 例	DL-02 試験 5.4 mg/kg 101 例
全有害事象	62 (100)	74 (98.7)	256 (99.6)	369 (99.5)	429 (98.8)	125 (100)	101 (100)
Grade 3 以上の有害事象	39 (62.9)	53 (70.7)	145 (56.4)	200 (53.9)	229 (52.8)	107 (85.6)	53 (52.5)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	7 (9.3)	6 (2.3)	15 (4.0)	11 (2.5)	8 (6.4)	6 (5.9)
重篤な有害事象	24 (38.7)	37 (49.3)	65 (25.3)	104 (28.0)	88 (20.3)	56 (44.8)	37 (36.6)
投与中止に至った有害事象	14 (22.6)	12 (16.0)	55 (21.4)	62 (16.7)	62 (14.3)	22 (17.6)	15 (14.9)
休薬に至った有害事象	36 (58.1)	42 (56.0)	136 (52.9)	152 (41.0)	210 (48.4)	79 (63.2)	45 (44.6)
減量に至った有害事象	22 (35.5)	26 (34.7)	66 (25.7)	85 (22.9)	107 (24.7)	40 (32.0)	18 (17.8)

³⁹⁾ 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 2%以上、重篤な有害事象は 3%以上、投与中止に至った有害事象は 3%以上、休薬に至った有害事象は 5%以上、減量に至った有害事象は 5%以上

表 21 既承認の効能・効果の対象患者と比較して HERALD 試験で発現割合の高かった*有害事象

基本語 (MedDRA ver.26.0/26.1)	例数 (%)					
	HERALD 試験 62 例	DB-03 試験 257 例	DB-04 試験 371 例	DB-06 試験 434 例	DG-01 試験 125 例	DL-02 試験 101 例
全有害事象						
倦怠感	26 (41.9)	30 (11.7)	33 (8.9)	35 (8.1)	43 (34.4)	16 (15.8)
食欲減退	34 (54.8)	78 (30.4)	118 (31.8)	114 (26.3)	76 (60.8)	40 (39.6)
肺臓炎	12 (19.4)	21 (8.2)	28 (7.5)	30 (6.9)	11 (8.8)	6 (5.9)
発熱	15 (24.2)	39 (15.2)	46 (12.4)	52 (12.0)	31 (24.8)	13 (12.9)
口内炎	14 (22.6)	46 (17.9)	41 (11.1)	57 (13.1)	14 (11.2)	15 (14.9)
白血球数減少	20 (32.3)	60 (23.3)	78 (21.0)	79 (18.2)	48 (38.4)	26 (25.7)
好中球数減少	20 (32.3)	79 (30.7)	81 (21.8)	99 (22.8)	79 (63.2)	32 (31.7)
血小板数減少	15 (24.2)	64 (24.9)	73 (19.7)	61 (14.1)	48 (38.4)	25 (24.8)
Grade 3 以上の有害事象						
貧血	14 (22.6)	24 (9.3)	39 (10.5)	38 (8.8)	48 (38.4)	11 (10.9)
白血球数減少	8 (12.9)	16 (6.2)	25 (6.7)	25 (5.8)	26 (20.8)	4 (4.0)
リンパ球数減少	5 (8.1)	6 (2.3)	19 (5.1)	10 (2.3)	15 (12.0)	2 (2.0)
好中球数減少	12 (19.4)	41 (16.0)	31 (8.4)	60 (13.8)	62 (49.6)	14 (13.9)
食欲減退	4 (6.5)	4 (1.6)	9 (2.4)	6 (1.4)	21 (16.8)	2 (2.0)
重篤な有害事象						
肺臓炎	3 (4.8)	0	7 (1.9)	8 (1.8)	5 (4.0)	2 (2.0)
食欲減退	3 (4.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	13 (10.4)	0
発熱性好中球減少症	2 (3.2)	2 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.2)	1 (0.8)	0
投与中止に至った有害事象						
肺臓炎	8 (12.9)	15 (5.8)	22 (5.9)	23 (5.3)	6 (4.8)	5 (5.0)
休薬に至った有害事象						
貧血	9 (14.5)	12 (4.7)	17 (4.6)	15 (3.5)	15 (12.0)	4 (4.0)
好中球数減少	7 (11.3)	36 (14.0)	20 (5.4)	33 (7.6)	34 (27.2)	10 (9.9)
減量に至った有害事象						
倦怠感	5 (8.1)	1 (0.4)	4 (1.1)	4 (0.9)	4 (3.2)	1 (1.0)
食欲減退	5 (8.1)	3 (1.2)	7 (1.9)	5 (1.2)	12 (9.6)	3 (3.0)

*: 発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。なお、死亡に至った有害事象は 2%以上の差が認められたものを抽出したが、該当する有害事象はなかった。

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

表 22 既承認の効能・効果の対象患者と比較して DP-02 試験 (IHC 法 3+集団) で発現割合の高かった*有害事象

基本語 (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	DP-02 試験 (IHC 法 3+) 75 例	DB-03 試験 257 例	DG-01 試験 125 例
全有害事象			
下痢	32 (42.7)	83 (32.3)	41 (32.8)
好中球減少症	20 (26.7)	44 (17.1)	3 (2.4)
無力症	16 (21.3)	38 (14.8)	1 (0.8)
疲労	30 (40.0)	79 (30.7)	27 (21.6)
COVID-19	10 (13.3)	25 (9.7)	0
血小板減少症	10 (13.3)	17 (6.6)	2 (1.6)
咳嗽	12 (16.0)	40 (15.6)	6 (4.8)
関節痛	10 (13.3)	41 (16.0)	3 (2.4)
尿路感染	10 (13.3)	22 (8.6)	3 (2.4)
Grade 3 以上の有害事象			
好中球減少症	10 (13.3)	12 (4.7)	2 (1.6)
貧血	13 (17.3)	24 (9.3)	48 (38.4)
敗血症	6 (8.0)	2 (0.8)	2 (1.6)
下痢	6 (8.0)	3 (1.2)	3 (2.4)
疲労	9 (12.0)	15 (5.8)	9 (7.2)
重篤な有害事象			
敗血症	7 (9.3)	2 (0.8)	2 (1.6)
肺臓炎	3 (4.0)	0	5 (4.0)
投与中止に至った有害事象			
肺臓炎	8 (10.7)	15 (5.8)	6 (4.8)
休薬に至った有害事象			
敗血症	4 (5.3)	0	1 (0.8)
好中球減少症	6 (8.0)	12 (4.7)	1 (0.8)
COVID-19	4 (5.3)	14 (5.4)	0
悪心	4 (5.3)	8 (3.1)	0

* : 発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。なお、死亡に至った有害事象は 2%以上、減量に至った有害事象は 5%以上の差がそれぞれ認められたものを抽出したが、該当する有害事象はなかった。
全有害事象 : 10%以上、Grade 3 以上の有害事象 : 5%以上、重篤な有害事象 : 3%以上、投与中止に至った有害事象 : 3%以上、休薬に至った有害事象 : 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HERALD 試験及び DP-02 試験の IHC 法 3+の患者集団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、HER2 陽性の固形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、下記の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識・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のであれば、HER2 陽性の進行・再発の固形癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 既承認の効能・効果に係るいずれの試験と比較しても HERALD 試験で発現割合が明確に高い有害事象が認められていないこと
- 既承認の効能・効果に係るいずれの試験と比較しても DP-02 試験で重篤な有害事象として発現割合が高かった敗血症について、DP-02 試験において重篤な有害事象とされた 7 例全例で本薬との因果関係が否定されていること
- DP-02 試験では日本人患者が含まれなかったものの、IHC 法 3+の患者集団では、本薬の既承認の効能・効果において安全性の国内外差は指摘されていないこと

7.R.4 効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意の項について、申請後に申請者よりそれぞれ下表のように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
HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。 標準的な治療が困難で、かつ一次治療に使用する際は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ベネフィット及びリスクを慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、HER2 (ERBB2) コピー数異常（遺伝子増幅）が確認された患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように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
HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 HER2 陽性の定義について、「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 陽性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 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

DP-02 試験における HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する患者の成績から HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する進行・再発の固形癌患者、及び HERALD 試験の成績から HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有用性が期待できることに加え、本薬の既承認の効能・効果における記載の状況等を踏まえ、本薬の効能・効果は「HER2 陽性の進行・再発の固形癌」と設定することが適切と考える。

また、DP-02 試験では標準的な治療選択肢のある患者が含まれていたものの、当該治療選択肢と比較した本薬投与の検証的な臨床試験成績は得られていないことに加え、HERALD 試験では標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない患者を対象としていたことを考慮すると、本薬の投与対象は標準的な治療が困難な患者であると考えことから、当該内容を効能・効果において明記することが適切と考える。

DP-02 試験及び HERALD 試験等の IHC 法 3+ の患者集団において検討されたがん種及び奏効率の情報は重要であることから、当該内容を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、本申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないことから、臨床試験に組み入れられた患者のがん種等の情報を熟知し、本薬投与以外の治療の実施を慎重に検討した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と考える。加えて、HERALD 試験では標準的な治療が困難で一次治療として本薬が投与された患者が含まれていたことから、当該患

者を投与対象に含めるものの、当該患者に対する一次治療として本薬を用いることは慎重に検討する必要がある旨を注意喚起する。

また、手術の補助療法としての本薬投与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、本薬投与の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起した上、本薬の効能・効果は「HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切と考える。

- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。
- 標準的な治療が困難で、かつ一次治療に使用する際は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ベネフィット及びリスクを慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、がん種にかかわらず、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する進行・再発の固形癌患者及び HER2 (*ERBB2*) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌に対して本薬の有効性は期待できること（7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 参照）を踏まえ、本薬の効能・効果を HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）と設定することは適切と判断した。

また、効能・効果において標準的な治療が困難な患者を対象とする旨を設定しており、効能・効果に関連する注意の項において臨床試験に組み入れられた患者のがん種等の情報を熟知し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起していることから、がん種ごとの有効性の結果も確認した上で医師が選択を行うのであれば、標準的な治療が困難な固形癌患者に使用されるものと考えするため、一次治療で使用する旨の注意喚起は不要と判断した。そのため、効能・効果に関連する注意の項における一次治療において本剤投与を慎重に検討する旨の注意喚起は不要と判断した。

以上より、本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の項について、以下のよう

に設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞
HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。
- 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 HER2 検査について

本薬投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、ガードントヘルスジャパン社より「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」が一変申請予定である。

申請者は、本薬投与の適応患者の選択にあたって使用する HER2 の検査について、以下のように説明している。

本一変申請の適応となる HER2 陽性の患者については、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者であると考ええる。

HERALD 試験では、血液検体を用いた Guardant360 による検査結果に基づき、*HER (ERBB2)* 遺伝子増幅陽性と判定された患者において、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、本申請効能・効果に係る適応患者の選択にあたっては、「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」の一変申請が承認された場合には、これを用いることが適切と考える。

また、以下の点から、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する患者集団において臨床的有用性があると判断した。

- DP-02 試験の HER2 発現状況別の有効性について、IHC 法 3+、2+、1+ 及び 0 の患者集団における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 61.3 [49.4, 72.4] (46/75 例)、28.0 [20.3, 36.7] (35/125 例)、28.0 [12.1, 49.4] (7/25 例) 及び 26.7 [12.3, 45.9] (8/30 例) と IHC 法 3+ とそれ以外の集団では奏効率が異なる傾向が認められていること。
- 胆道癌では IHC 法 3+ の集団では奏効例が認められている (表 12 参照) 一方で、IHC 法 2+ の 14 例、IHC 法 1+ の 3 例、IHC 法 0 の 7 例ではいずれも奏効例が認められず、IHC 法 3+ 以外の患者集団において、がん種にかかわらず本薬の有効性が期待できるかが不明と考えられること。

なお、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を確認するコンパニオン診断薬等に関しては現在開発中であり、本薬の適応患者の選択にあたって HER2 過剰発現を確認するコンパニオン診断薬等が開発中であることを考慮すると、現時点では効能・効果に関連する注意の項において *HER2 (ERBB2)* コピー数異常 (遺伝子増幅) が確認された患者に投与する旨を注意喚起することが適切と考える。なお、医療従事者向け資材において、HER2 過剰発現に対する承認された体外診断用医薬品又は医療機器がない旨の注意喚起を行う予定である。

以上より、本薬の使用にあたっては「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」を用いて患者を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、*HER2 (ERBB2)* コピー数異常 (遺伝子増幅) が確認された患者に投与すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明のとおり、本薬の適応となる HER2 陽性の患者については、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) 又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者であると考えることから、臨床成績の項に、臨床試験で有効性及び安全性が評価された HER2 陽性患者の定義を記載した上で、本剤の投与にあたっては、HER2 陽性の定義について、臨床成績の項の内容を熟知し、HER2 陽性を確認する検査が承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いるよう注意喚起することが適切と考える。

以上より、本申請に係る効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

- HER2 陽性の定義について、「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 陽性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

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、申請者により、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意		
胃癌の場合： 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。 上記以外の場合： 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。	<ul style="list-style-type: none"> • 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	右記以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）
	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。	
<ul style="list-style-type: none"> • 副作用に対する休薬、減量及び中止基準（表略） 			

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意			
<p>胃癌の場合： 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。</p> <p>胃癌以外の場合： 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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	
	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。		
<ul style="list-style-type: none"> 副作用に対する休薬、減量及び中止基準（表略） 				

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

DP-02 試験、HERALD 試験等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、乳癌、CRC、NSCLC 及びその他のがん種（胃癌を除く）の患者間では、同一用量の本薬の定常状態での曝露量は類似していたこと等から、DP-02 試験及び HERALD 試験における設定に基づき、本一変申請に係る用法・用量は、がん種を問わず（胃癌を除く）本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与と設定した。なお、胃癌患者では、本薬 6.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の本薬の曝露量が、乳癌患者に本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際と同程度であったこと等を踏まえて、本薬 6.4 mg/kg の Q3W 投与の用法・用量で承認されており（「令和2年8月21日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）、本一変申請に係る用法・用量も同様に本薬 6.4 mg/kg の Q3W 投与と設定することが適切と考える。

また、下記の点を踏まえ、本一変申請に係る用法・用量に関連する注意を設定した。

- 固形癌に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。
- DP-02 試験及び HERALD 試験では、副作用発現時における本薬の休薬等の基準について、既承認の効能・効果に係る承認時に評価された臨床試験（DB-01 試験、DG-01 試験等）と同様の内容が設定された上で本薬の臨床的有用性が示されたことから、HER2 陽性の進行・再発の固形癌患者における副作用発現時の本薬の休薬等の目安として、既承認の効能・効果に対して設定された内容と同一の内容を設定する。

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のとおり整備をした上で設定することが適切と判断した。ただし、既承認の胃癌及び乳癌において用量が異なり、がん種ごとに PK が異なる可能性が考えられることから、がん種ごとの本薬の PK に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意		
胃癌の場合： 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。 胃癌以外の場合： 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。	<ul style="list-style-type: none"> 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	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
	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。	
<ul style="list-style-type: none"> 副作用に対する休薬、減量及び中止基準（表略） 			

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.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「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、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 23 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
<ul style="list-style-type: none"> ILD 骨髄抑制 Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	なし
有効性に関する検討事項		
HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は HER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の腺癌等に対する有効性		

下線：本一変申請において追加する事項

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の理由から、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、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は HER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における本薬の安全性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、通常的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。

- DP-02 試験、HERALD 試験及び既承認の効能・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ていないと考えること（7.R.3 参照）
- DP-02 試験及び HERALD 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⁴⁰⁾ 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

また、DP-02 試験及び HERALD 試験で奏効が認められていない又は組み入れられていないがん種での有効性については、HERALD 試験の拡張コホート⁴¹⁾ において収集す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。

「7.R.3 安全性について」の項における検討結果等を踏まえると、現時点において、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における本薬投与時の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと考える。したがって、通常的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。

また、本薬の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における有効性に関する調査について、HERALD 試験及び DP-02 試験で複数例組み入れられたがん種のうち膵癌患者に対する奏効が認められていないこと、各臨床試験に組み入れられていないがん種が存在すること等を考慮すると、有効性に関する情報を収集することが適切である。しかしながら、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅を有する患者を対象に HERALD 試験の拡張コホートを実施中であり、当該臨床試験では組み入れられた全ての症例で IHC 法による HER2 発現状況が確認されることから、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する患者における検討も可能であることを踏まえると、当該臨床試験から得られる情報を収集し、適切に情報提供することを前提に、有効性に関する製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

ただし、HERALD 試験の拡張コホートから今後得られる情報を踏まえ、有効性に関する製造販売後調査等の実施要否を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（HERALD 試験）

有害事象は 62/62 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 59/62 例（95.2%）に認められた（一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照）。

⁴⁰⁾ 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 7 年 12 月時点で、それぞれ①1772 例、②1129 例、③123 例の調査票が回収されている。

⁴¹⁾ 実臨床で標準的な治療が困難な場合の本薬投与に際して使用が想定される CGP 検査（FoundationOne[®] CDx、FoundationOne[®] Liquid CDx、OncoGuide[™] NCC オンコパネルシステム、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム又は Guardant360 CDx がん遺伝子パネル）において *HER2 (ERBB2)* 遺伝子増幅が認められた進行・再発の固形癌を対象とした拡張コホート。目標症例数は 100～150 例であり、2025 年 7 月 31 日時点で、88 例、19 のがん種（膵癌を含む）の患者が登録されている。

7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験 (DL-01 試験)

IHC 法 3+ の患者集団において、有害事象は 17/17 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/17 例 (100%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 23.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	8 (47.1)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4 (23.5)	3 (17.6)
胃腸障害		
悪心	14 (82.4)	0
便秘	6 (35.3)	0
下痢	4 (23.5)	1 (5.9)
嘔吐	4 (23.5)	0
腹水	2 (11.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	10 (58.8)	1 (5.9)
非心臓性胸痛	3 (17.6)	0
無力症	2 (11.8)	1 (5.9)
末梢性浮腫	2 (11.8)	0
感染症および寄生虫症		
肺炎	2 (11.8)	2 (11.8)
敗血症	2 (11.8)	2 (11.8)
臨床検査		
体重減少	5 (29.4)	1 (5.9)
ALT 増加	3 (17.6)	0
血小板数減少	3 (17.6)	0
AST 増加	2 (11.8)	0
好中球数減少	2 (11.8)	0
体重増加	2 (11.8)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	9 (52.9)	0
低カリウム血症	3 (17.6)	2 (11.8)
低ナトリウム血症	3 (17.6)	0
低リン酸血症	2 (11.8)	1 (5.9)
脱水	2 (11.8)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (23.5)	0
神経系障害		
頭痛	2 (11.8)	0
精神障害		
不安	3 (17.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	7 (41.2)	1 (5.9)
咳嗽	6 (35.3)	0
低酸素症	2 (11.8)	2 (11.8)
鼻出血	2 (11.8)	0
しゃっくり	2 (11.8)	0
胸水	2 (11.8)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	2 (11.8)	0

重篤な有害事象は 5/17 例 (29.4%) に認められ、認められた重篤な有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	17 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
重篤な有害事象	5 (29.4)	1 (5.9)
低酸素症	2 (11.8)	0
肺臓炎	1 (5.9)	1 (5.9)
胆管炎	1 (5.9)	0
呼吸困難	1 (5.9)	0
蓄膿	1 (5.9)	0
悪性新生物	1 (5.9)	0
肺炎	1 (5.9)	0
敗血症	1 (5.9)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/17 例 (11.8%) に認められ、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	17 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
投与中止に至った有害事象	2 (11.8)	1 (5.9)
肺臓炎	1 (5.9)	1 (5.9)
敗血症	1 (5.9)	0

7.3.3 国際共同第Ⅱ相試験 (DC-02 試験)

有害事象は 64/65 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 61/65 例 (93.8%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)	
	65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	64 (98.5)	33 (50.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	15 (23.1)	6 (9.2)
胃腸障害		
悪心	39 (60.0)	7 (10.8)
下痢	17 (26.2)	2 (3.1)
嘔吐	16 (24.6)	4 (6.2)
便秘	16 (24.6)	0
口内炎	8 (12.3)	0
一般・全身障害および投与部位の 状態		
疲労	16 (24.6)	4 (6.2)
無力症	11 (16.9)	3 (4.6)
発熱	9 (13.8)	0
感染症および寄生虫症		
COVID-19	13 (20.0)	1 (1.5)
臨床検査		
好中球数減少	15 (23.1)	11 (16.9)
血小板数減少	13 (20.0)	5 (7.7)
白血球数減少	8 (12.3)	4 (6.2)
ALT 増加	7 (10.8)	0
AST 増加	7 (10.8)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	22 (33.8)	2 (3.1)
神経系障害		
頭痛	8 (12.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	7 (10.8)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	17 (26.2)	0

重篤な有害事象は 13/65 例 (20.0%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)	
	65 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されな かった有害事象
重篤な有害事象	13 (20.0)	8 (12.3)
悪心	3 (4.6)	3 (4.6)
疲労	2 (3.1)	2 (3.1)
細菌性肺炎	2 (3.1)	1 (1.5)
嘔吐	2 (3.1)	1 (1.5)
COVID-19	2 (3.1)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/65 例 (7.7%) に認められ、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)	
	65 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
投与中止に至った有害事象	5 (7.7)	5 (7.7)
肺臓炎	3 (4.6)	3 (4.6)

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (DP-02 試験)

IHC 法 3+ の患者集団において、有害事象は 74/75 例 (98.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 65/75 例 (86.7%) に認められた (一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

7.3.5 国内第Ⅱ相試験 (STATICE 試験)

有害事象は 33/33 例 (100.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 32/33 例 (97.0%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 23.1)	例数 (%)	
	33 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	20 (60.6)
血液およびリンパ系障害		
貧血	18 (54.5)	8 (24.2)
胃腸障害		
悪心	28 (84.8)	1 (3.0)
下痢	13 (39.4)	1 (3.0)
嘔吐	12 (36.4)	1 (3.0)
便秘	11 (33.3)	0
口内炎	5 (15.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	14 (42.4)	2 (6.1)
臨床検査		
白血球数減少	17 (51.5)	3 (9.1)
好中球数減少	16 (48.5)	9 (27.3)
ALT 増加	13 (39.4)	0
AST 増加	11 (33.3)	0
リンパ球数減少	11 (33.3)	7 (21.2)
体重減少	9 (27.3)	0
血中 ALP 増加	9 (27.3)	0
血小板数減少	7 (21.2)	2 (6.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (12.1)	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	14 (42.4)	4 (12.1)
食欲減退	8 (24.2)	1 (3.0)
神経系障害		
味覚障害	5 (15.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	9 (27.3)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	4 (12.1)	0

重篤な有害事象は 10/33 例 (30.3%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	33 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
重篤な有害事象	10 (30.3)	9 (27.3)
肺臓炎	3 (9.1)	3 (9.1)
肺塞栓症	2 (6.1)	2 (6.1)
下痢	2 (6.1)	2 (6.1)

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12/33 例 (36.4%) に認められ、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)	
	33 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
投与中止に至った有害事象	12 (36.4)	12 (36.4)
肺臓炎	7 (21.2)	7 (21.2)
倦怠感	2 (6.1)	2 (6.1)

7.3.6 国内第Ⅱ相試験 (HERB 試験)

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 32/32 例 (100%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 21.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (100)	29 (90.6)
血液およびリンパ系障害		
貧血	24 (75.0)	17 (53.1)
胃腸障害		
悪心	14 (43.8)	0
下痢	7 (21.9)	0
嘔吐	7 (21.9)	0
腹水	6 (18.8)	1 (3.1)
便秘	6 (18.8)	0
口内炎	5 (15.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	14 (43.8)	0
倦怠感	7 (21.9)	0
疲労	6 (18.8)	0
末梢性浮腫	4 (12.5)	0
肝胆道系障害		
胆管炎	8 (25.0)	7 (21.9)
臨床検査		
好中球数減少	18 (56.3)	10 (31.3)
白血球数減少	18 (56.3)	10 (31.3)
血小板数減少	14 (43.8)	3 (9.4)
リンパ球数減少	11 (34.4)	7 (21.9)
GGT 増加	7 (21.9)	2 (6.3)
ALT 増加	5 (15.6)	1 (3.1)
血中 ALP 増加	4 (12.5)	1 (3.1)
AST 増加	4 (12.5)	0
体重減少	4 (12.5)	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	19 (59.4)	2 (6.3)
食欲減退	16 (50.0)	3 (9.4)
高血糖	5 (15.6)	3 (9.4)
低ナトリウム血症	5 (15.6)	2 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
癌疼痛	5 (15.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	7 (21.9)	0
間質性肺疾患	6 (18.8)	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	13 (40.6)	0

重篤な有害事象は 19/32 例 (59.4%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver. 21.1)	例数 (%)	
	32 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかつた有害事象
重篤な有害事象	19 (59.4)	6 (18.8)
胆管炎	7 (21.9)	0
間質性肺疾患	3 (9.4)	3 (9.4)
肺臓炎	2 (6.3)	2 (6.3)
食欲減退	2 (6.3)	1 (3.1)
敗血症性ショック	2 (6.3)	0
胆管狭窄	2 (6.3)	0
胆道感染	2 (6.3)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/32 例 (28.1%) に認められ、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver. 21.1)	例数 (%)	
	32 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかつた有害事象
投与中止に至った有害事象	9 (28.1)	8 (25.0)
間質性肺疾患	5 (15.6)	5 (15.6)
肺臓炎	2 (6.3)	2 (6.3)

7.3.7 海外第Ⅱ相試験 (DG-02 試験)

有害事象は 79/79 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 75/79 例 (94.9%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	79 (100)	44 (55.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	30 (38.0)	11 (13.9)
好中球減少症	8 (10.1)	4 (5.1)
代謝および栄養障害		
食欲減退	26 (32.9)	4 (5.1)
低カリウム血症	13 (16.5)	1 (1.3)
低アルブミン血症	8 (10.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	9 (11.4)	1 (1.3)
肺臓炎	8 (10.1)	1 (1.3)
鼻出血	8 (10.1)	0
胃腸障害		
悪心	53 (67.1)	6 (7.6)
嘔吐	35 (44.3)	2 (2.5)
下痢	29 (36.7)	1 (1.3)
便秘	23 (29.1)	0
腹痛	13 (16.5)	2 (2.5)
胃食道逆流性疾患	8 (10.1)	0
皮下および皮下組織障害		
脱毛症	19 (24.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	33 (41.8)	3 (3.8)
無力症	12 (15.2)	1 (1.3)
発熱	9 (11.4)	0
臨床検査		
体重減少	28 (35.4)	3 (3.8)
血小板数減少	14 (17.7)	2 (2.5)
好中球数減少	13 (16.5)	6 (7.6)
AST 増加	13 (16.5)	1 (1.3)
血中 ALP 増加	9 (11.4)	1 (1.3)
白血球数減少	9 (11.4)	5 (6.3)
ALT 増加	8 (10.1)	1 (1.3)

重篤な有害事象は 33/79 例 (41.8%) に認められ、発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 発現割合が 3%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	79 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかった有害事象
重篤な有害事象	33 (41.8)	10 (12.7)
悪心	4 (5.1)	2 (2.5)
肺臓炎	3 (3.8)	3 (3.8)
嘔吐	3 (3.8)	1 (1.3)

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15/79 例 (19.0%) に認められ、3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	79 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定されなかつた有害事象
投与中止に至った有害事象	15 (19.0)	10 (12.7)
肺臓炎	6 (7.6)	6 (7.6)

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 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の標準的な治療が困難な HER2 陽性の進行・再発の固形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、標準的な治療が困難な HER2 陽性の進行・再発の固形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

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 8 年 2 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 7 年 4 月 24 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 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2.1.1 HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について」の項に記載したように、DP-02 試験における以下の結果等から、標準的治療が困難な HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) は、複数のがん種において腫瘍細胞の増殖・生存に寄与している旨が報告されていること
- 本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられていること
- DP-02 試験において、標準的な治療選択肢が存在しない集団における ICR 判定による奏効率[95%CI] (%) は、66.7 [50.5, 80.4] (28/42 例) であり、当該患者に対する化学療法の奏効率の結果 (4.3~5%) を踏まえると臨床的意義があると考えること
- NCCN ガイドライン等において、HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する複数のがん種に対して本薬が治療選択肢として推奨されていること
- DP-02 試験では日本人患者が含まれなかったものの、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないことに加え、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること
 - ▶ 既承認の効能・効果である胃癌や乳癌での本薬の有効性について、明確な国内外差が認められていないこと

- 日本人患者を対象とした HERALD 試験において探索的に評価された腫瘍組織検体での IHC 法 3+集団における RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 57.1 [37.2, 75.5] (16/28 例) であったこと

また、審査報告 (1) の「7.R.2.1.2 HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について」の項に記載したように、HERALD 試験における以下の結果等から、標準的治療が困難な HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形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。

- HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞では、HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有さない腫瘍細胞と比較して HER2 タンパクの発現量が有意に高いこと。また、HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞の細胞増殖は CRISPR-Cas9 系による HER2 (ERBB2) 遺伝子ノックアウトにより抑制されることを踏まえると、HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅は、腫瘍細胞の増殖に寄与することが示唆されていること
- 本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられていること
- HERALD 試験における ICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.1 [44.8, 70.5] であり、当該試験では標準的な治療選択肢のない患者が対象とされており、当該患者に対する化学療法の奏効率の結果 (4.3~5%) を踏まえると臨床的意義があると考えられること

専門協議において、以上の機構の判断を概ね支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ① DP-02 試験に組み入れられなかったがん種に対する有効性は現時点で不明であること、及び膀胱癌に対する有効性は限定的であることから、当該内容を医療現場に適切に周知する必要がある。
- ② DP-02 試験では事前に有効性仮説が設定されていないこと、及び HERALD 試験では計画変更が行われていることが、本薬の有効性に関する申請者の主張に恣意性をもたらした可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 上記の専門委員の意見を踏まえ、機構は、臨床試験に組み入れられなかったがん種及び膀胱癌に対する本薬の有効性に関しては、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項で注意喚起した上で、「臨床成績」の項に、DP-02 試験及び HERALD 試験におけるがん種ごとの奏効率の結果を記載し情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。
- ② 機構は、DP-02 試験については、本薬の有効性を探索的に評価する計画とされており、仮説検定の考え方に基づいた目標症例数及び閾値の設定が行われていないこと等から、また、HERALD 試験については、組入れ開始後に有効性の解析方法が変更されていることから、いずれも評価の客観性に懸念があり、統計学的な結果解釈はできないと考える。しかしながら、審査報告 (1) の「7.R.2.1.1 HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2.1.2 HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者における臨床的位置付け及び有効性について」の項に記載した内容を踏まえると、標準的治療が困難な HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) を有する進行・再発の固形癌患者及び標準的治療が困難な HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

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、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⁴²⁾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、HER2陽性（HER2（ERBB2）遺伝子増幅又はHER2過剰発現（IHC法3+）を有する）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 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように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
HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	<ul style="list-style-type: none">臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。HER2陽性の定義について、「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陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

⁴²⁾ ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害（「令和7年7月11日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用100mg」参照）

用法・用量	用法・用量に関連する注意																	
<p>胃癌の場合： 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。</p> <p>胃癌以外の場合： 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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>減量・中止する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>効能又は効果</th> <th>胃癌以外</th> <th>以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>5.4 mg/kg</td> <td>6.4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>4.4 mg/kg</td> <td>5.4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>3.2 mg/kg</td> <td>4.4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>中止</td> <td>3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td> <td>4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 副作用に対する休薬、減量及び中止基準（表略） 			効能又は効果	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	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。
効能又は効果	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）																
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。																

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 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、表39に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表39 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
<ul style="list-style-type: none"> ILD 骨髄抑制 Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	なし
有効性に関する検討事項		
<u>HER2 過剰発現（IHC法3+）又はHER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の膵癌等に対する有効性</u>		

下線：本一変申請において追加する事項

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、標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しないHER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HERALD試験）の拡張コホートの結果等が得られた時点で、HER2過剰発現（IHC法3+）又はHER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の膵癌等に対する本薬の有効性について改めて検討することとし、当該検討においてもなお結論付けられない場合は、製造

販売後調査等の実施を検討する必要があると判断した。安全性情報については、通常の安全性監視活動により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、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 40 に示す有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 40 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
<ul style="list-style-type: none"> がん化学療法後に増悪した <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 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 	<ul style="list-style-type: none"> 標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第 II 相試験 (HERALD 試験) の拡張コホート 	<ul style="list-style-type: none"> ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供

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・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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は 4 年と設定する。

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 7 年 8 月 25 日付けで変更)

化学療法歴のある *HER2* 陽性の手術不能又は再発乳癌

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

HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 7 年 8 月 25 日付けで変更)

〈化学療法歴のある *HER2* 陽性の手術不能又は再発乳癌、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。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

胃癌の場合：

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。

胃癌以外の場合：

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。

[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、二重線部は本一変申請後の令和7年8月25日付けで変更）

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

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

〈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〉

- ~~1013.~~ 「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。
- ~~1114.~~ 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。
- ~~1215.~~ 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。
- ~~1316.~~ 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。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

17. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、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。
18. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
19. HER2 陽性の定義について、「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 陽性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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 7 年 8 月 25 日付けで変更)

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

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	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 右記胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
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
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
CGP		がんゲノムプロファイリング
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CPT-11	irinotecan hydrochloride	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能欠損
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ERRB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FOLFOX		5-FU、LV 及びオキサリプラチンの併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
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
ICR	independent central review	独立効果判定機関
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
KRAS		Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナート
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-High	high microsatellite instability	高頻度マイクロサテライト不安定
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	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング

NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QW	quaque 1 week	1週間に1回
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
QOL	quality of life	生活の質
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
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
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SD	stable disease	安定
SMAD	SMAD family member 4	
SOC	system organ class	器官別大分類
T-DM1	trastuzumab emtansine (genetical recombination)	トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
TGv	relative tumor growth volume	
TP53	tumor protein p53	
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
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
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
DB-01 試験		DS8201-A-U201 試験
DB-03 試験		DS8201-A-U302 試験
DB-04 試験		DS8201-A-U303 試験
DB-06 試験		D9670C00001 試験
DC-02 試験		DS8201-A-U207 試験
DG-01 試験		DS8201-A-J202 試験
DG-02 試験		DS8201-A-U205 試験
DL-01 試験		DS8201-A-U204 試験
DL-02 試験		DS8201-A-U206 試験
DP-02 試験		D967VC00001 試験
HERALD 試験		EPOC1806 試験
HERB 試験		NCCH1805 試験
J101 試験		DS8201-A-J101 試験
STATICE 試験		NCCH1615 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)

ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ペルツズマブ		ペルツズマブ（遺伝子組換え）
本薬		トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）