目次

1. 製品開発の根拠 10
1.1 HER2 過剰発現又は *HER2*（*ERBB2*）遺伝子増幅の固形癌 10
1.1.1 疫学及び病態 10
1.1.2 推定患者数 12
1.1.3 癌の発生・進展への HER2 の寄与 13
1.1.4 現行の治療及びアンメットニーズ 15
1.2 トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd） 17
1.3 HER2 過剰発現及び *HER2* 遺伝子増幅 18
1.3.1 腫瘍組織検体を用いた HER2 評価 18
1.3.2 血液検体を用いた HER2 評価 18
1.3.3 腫瘍組織検体での HER2 陽性（HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅）と ctDNA での *HER2* 遺伝子増幅の関連 19
1.4 HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌に対するトラスツズマブ デルクステカンの臨床開発計画 22
1.4.1 申請データパッケージ 22
1.4.2 評価試験の概要 22
1.4.3 複数の試験を併合して実施した解析 27
1.5 本承認申請に関する規制当局との相談 28
1.6 臨床試験の実施とデータの品質保証 28
2. 生物薬剤学に関する概括評価 34
3. 臨床薬理に関する概括評価 35
3.1 母集団薬物動態解析 35
3.1.1 DP-02 試験、DP-01 試験、DC-02 試験、及び DC-01 試験データを追加した母集団薬物動態解析 35
3.1.2 外部バリデーションを用いた HERALD 試験と既存試験の薬物動態の類似性評価 35
3.2 曝露-反応解析 35
3.2.1 有効性の曝露-反応解析 35
3.2.2 安全性の曝露-反応解析 36
3.3 用法用量の設定根拠 36
3.4 免疫原性 37
4. 有効性の概括評価 38
4.1 試験の概要 38
4.1.1 HERALD 試験 38
4.1.1.1 試験デザイン及び試験方法 38

4.1.1.2 評価項目及び統計解析 39
4.1.1.3 被験者の内訳 40
4.1.1.4 人口統計学的特徴及びベースライン特性 40
4.1.2 DESTINY-PanTumor02 試験 40
4.1.2.1 試験デザイン及び試験方法 40
4.1.2.2 評価項目及び統計解析 41
4.1.2.3 被験者の内訳 42
4.1.2.4 人口統計学的特徴及びベースライン特性 42
4.1.3 DESTINY-Lung01 試験 42
4.1.3.1 試験デザイン及び試験方法 42
4.1.3.2 評価項目及び統計解析 43
4.1.3.3 被験者の内訳 43
4.1.3.4 人口統計学的特徴及びベースライン特性 44
4.1.4 DESTINY-CRC02 試験 44
4.1.4.1 試験デザイン及び試験方法 44
4.1.4.2 評価項目及び統計解析 45
4.1.4.3 被験者の内訳 45
4.1.4.4 人口統計学的特徴及びベースライン特性 46
4.1.5 エンドポイントに対する考察 46
4.2 有効性の結果 46
4.2.1 各試験の有効性 46
4.2.1.1 HERALD 試験 46
4.2.1.2 DESTINY-PanTumor02 試験 55
4.2.1.3 DESTINY-Lung01 試験 61
4.2.1.4 DESTINY-CRC02 試験 61
4.2.2 がん種別の有効性 62
4.2.3 日本人集団の成績 67
4.2.4 *HER2* 遺伝子増幅を有する集団の HER2 発現状況別の有効性 68
4.2.4.1 HERALD 試験 68
4.2.4.2 DESTINY-PanTumor02 試験 68
4.3 有効性の結論 69
5. 安全性の概括評価 71
5.1 安全性評価の概観 71
5.2 曝露状況及び対象集団の特徴 73
5.3 有害事象の分析 75
5.3.1 有害事象の概要 75
5.3.2 比較的よくみられる有害事象 76

5.3.3 死亡及び重篤な有害事象 76
5.3.4 治験薬の投与中止、投与中断、又は減量に至った有害事象 77
5.3.5 注目すべき有害事象 79
5.3.5.1 間質性肺疾患／肺臓炎 79
5.3.5.2 左室機能不全 80
5.3.6 検討を要する有害事象 81
5.3.6.1 骨髄抑制 81
5.3.6.2 その他の検討を要する有害事象 81
5.3.7 注入に伴う反応 82
5.3.8 臨床検査及びその他の安全性の観察項目 83
5.3.9 日本人患者での有害事象発現状況 83
5.3.10 特定の背景を有する患者集団での安全性評価 85
5.3.10.1 内因性又は外因性要因 85
5.3.10.2 がん種別の安全性 86
5.4 市販後の安全性情報 89
5.5 安全性の結論 89
6. ベネフィットとリスクに関する結論 90
6.1 治療の背景 90
6.1.1 疾患又は症状 90
6.1.2 現行の治療 90
6.2 ベネフィット 90
6.3 リスク 91
6.4 ベネフィット・リスク評価 92
6.5 補遺 93
7. 参考文献 94

表一覧

表 2.5.1-1　がん種別の HER2 過剰発現を有する患者割合 11
表 2.5.1-2　IHC 法又は ctDNA 検査を用いた場合の HER2 検査結果のコンコーダンス （探索的な研究結果） 20
表 2.5.1-3　DP-02 試験のコホート別のコンコーダンス（HER2 検査）: ctDNA 遺伝子増幅ありで IHC 法 3+（探索的な研究結果） 21
表 2.5.1-4　DP-02 試験のコホート別のコンコーダンス（HER2 検査）: IHC 法 3+で ctDNA 遺伝子増幅なし（探索的な研究結果） 21
表 2.5.1-5　臨床データパッケージ 25
表 2.5.4-1　全体集団の有効性: HERALD 試験（FAS_治験担当医師及び ICR 判定） 48
表 2.5.4-2　確定奏効率のサブグループ解析: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定） 54
表 2.5.4-3　*HER2* 遺伝子のコピー数を四分位数で区切った各被験者集団での確定奏効率: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 55
表 2.5.4-4　有効性の概要: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師及び ICR 判定） 56
表 2.5.4-5　がん種別の有効性 64
表 2.5.4-6　日本人及び非日本人被験者の確定奏効率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS） 67
表 2.5.4-7　HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率（HERALD 試験） 68
表 2.5.4-8　HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率（DP-02 試験_ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者集団） 68
表 2.5.5-1　安全性の評価対象集団（併合群） 72
表 2.5.5-2　曝露状況及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 74
表 2.5.5-3　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 75
表 2.5.5-4　「ILD」発現状況（安全性解析対象集団） 80
表 2.5.5-5　日本人集団での有害事象発現状況（安全性解析対象集団） 84
表 2.5.5-6　がん種別の有害事象発現状況 87
表 2.5.5-7　がん種別の副作用発現状況 88

図一覧

図 2.5.1-1　様々ながん種由来の腫瘍細胞株での *HER2* 遺伝子増幅と HER2 タンパク、 リン酸化 HER2 発現 14
図 2.5.1-2　HER2 タンパク発現量とラパチニブ感受性 14
図 2.5.1-3　*HER2* 遺伝子増幅、タンパク発現と CRISPR-Cas9 による HER2 遺伝子ノックアウト感受性 15
図 2.5.4-1　HERALD 試験デザイン 39
図 2.5.4-2　DESTINY-PanTumor02 試験デザイン 41
図 2.5.4-3　DESTINY-Lung01 試験デザイン 43
図 2.5.4-4　DESTINY-CRC02 試験デザイン 45
図 2.5.4-5　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定） 49
図 2.5.4-6　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 49
図 2.5.4-7　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定） 50
図 2.5.4-8　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 50
図 2.5.4-9　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定） 51
図 2.5.4-10　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 51
図 2.5.4-11　参加者別の治療経過: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定） 52
図 2.5.4-12　参加者別の治療経過: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 53
図 2.5.4-13　奏効が認められた集団及び奏効が認められなかった集団のベースラインの *HER2* 遺伝子のコピー数: HERALD 試験（FAS_ICR 判定） 55
図 2.5.4-14　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定） 57
図 2.5.4-15　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定） 57
図 2.5.4-16　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定） 58
図 2.5.4-17　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定） 58
図 2.5.4-18　参加者別の治療経過: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定） 59
図 2.5.4-19　参加者別の治療経過: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定） 60
図 2.5.4-20　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（治験担当医師判定） 66

図 2.5.4-21　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（ICR 判定）. 66

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
Akt	protein kinase B（Akt）	プロテインキナーゼ B（Akt）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態下の血清中濃度－時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
CAP	College of American Pathologists	－
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A	－
CDx	companion diagnostic	コンパニオン診断
CGP	comprehensive genomic profiling	がん遺伝子パネル検査
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機構欠損
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FU	follow-up	追跡
GC	gastric cancer	胃癌
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HRD	homologous recombination deficiency	相同組換え修復異常
ICH	the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	Infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intent-to-treat	－
KRAS	Kristen rat sarcoma virus	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
MAPK	mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NE	not evaluable	評価不能

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NPA	negative per agreement	陰性一致率
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death 1	－
PD-L1	programmed cell death 1 ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphoinositide 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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPA	positive percent agreement	陽性一致率
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	－
QOL	quality of life	生活の質
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
RAS	rat sarcoma viral oncogenes homologue	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
SD	stable disease	病状の安定
SISH	silver-enhanced in situ hybridization	－
SMAD4	SMAD family member 4	－
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SoC	standard of care	標準治療
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
TEAE	treatment-emergent adverse event	－
TMB-High	High tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量高スコア
TP53	tumor protein p53	－
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
WHO	World Health Organization	世界保健機構

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
DXd（MAAA-1181a）	T-DXd から遊離した、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（ペイロード）
Lyo-DP	1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル
T-DXd（DS-8201a）	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（1 抗体あたりの薬物抗体比: 約 8）、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

1.　製品開発の根拠

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）は、第一三共株式会社が創製した、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とするヒト化モノクローナル抗体にリンカーを介してトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（DXd）を結合させた抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）である。

T-DXd は、2025 年 3 月時点で日本では、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」、「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」、及び「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で承認されている。海外では、HER2 陽性の転移再発乳癌に関する適応、及び HER2 低発現の転移再発乳癌に関する適応でそれぞれ 50 以上の国又は地域、活性化 *HER2* 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の非小細胞肺癌に関する適応で 30 以上の国又は地域、HER2 陽性の局所進行性又は転移性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌に関する適応で 40 以上の国又は地域で承認されており、直近では、HER2 超低発現の転移再発乳癌に関する適応で米国及び EU での承認を取得している。また、前治療歴があり代替の治療手段のない切除不能又は転移性の HER2 陽性（IHC 3+）固形癌[i]に関する適応は、2024 年 4 月に米国で適応を取得し、現在までに米国を含む 5 ヵ国で承認されている。

本申請の効能・効果は、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）とした。また、用法・用量は、胃癌を除く固形癌では 1 回 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注とし、胃癌では 1 回 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注とした。

1.1　HER2 過剰発現又は *HER2*（*ERBB2*）遺伝子増幅の固形癌

1.1.1　疫学及び病態

がんの統計 2023[1] によるとがんは本邦での死因の第 1 位であり、がんの罹患者数及び死亡者数は、高齢化を背景に増加傾向にある [2]。部位別のがん罹患者数は、男性では前立腺（17%）、胃（16%）、大腸（15%）、肺（15%）、肝臓（5%）の順に、女性では乳房（22%）、大腸（16%）、肺（10%）、胃（9%）、子宮（7%）の順に多いとされている [2]。

HER2（*ERBB2*）遺伝子（以下、*HER2* 遺伝子）はヒト上皮細胞増殖因子受容体（*EGFR*）遺伝子と類似の構造を有するがん遺伝子として同定されている。*HER2* 遺伝子のコードする産物（HER2 タンパク）は細胞膜を貫通する受容体型糖タンパクで、チロシン残基のリン酸化により活性化され、癌化に関連する PI3K/Akt や MAPK などのシグナル伝達経路を介して細胞の増殖に関与すると考えられる [3]。HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅は乳癌や胃癌をはじめ、膀胱癌、食道癌、子宮体癌等の様々ながん種で報告されており（表 2.5.1-1）、その発現割合はがん種により違いがあるものの、固形癌全体では 2%～3%に認められている

i 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

[4,5]。

表 2.5.1-1　がん種別の HER2 過剰発現を有する患者割合 [4]

Malignancy type	Percentage of HER2 positivity		Malignancy type	Percentage of HER2 positivity
Overall [a]	2.7% (1014/37992)		Lung cancers (non-small cells)	1.1% (49/4609)
Bladder cancers	12.4% (59/475)		Lung cancers (small cells)	0.0% (0/322)
Breast cancers	10.5% (388/3706)		Melanomas	0.1% (1/965)
Cervical cancers	3.9% (23/585)		Melanomas (uveal)	0.0% (0/54)
Cholangiocarcinomas (extrahepatic)	6.3% (5/80)		Neuroendocrine tumors	0.0% (0/1136)
Cholangiocarcinomas (intrahepatic)	0.6% (2/321)		Ovarian (epithelial) cancers	1.6% (122/7854)
Colorectal cancers	1.8% (80/4507)		Ovarian (non-epithelial) cancers	0.4% (1/279)
Esophageal, esophagogastric junction cancers	11.3% (71/628)		Pancreatic adenocarcinomas	0.7% (14/2072)
Gallbladder cancers	9.8% (19/194)		Prostate cancers	0.6% (2/350)
Gastric adenocarcinomas	4.7% (27/580)		Sarcomas (peritoneal, retroperitoneal)	0.0% (0/106)
Gastrointestinal stromal tumors	0.0% (0/143)		Sarcomas (soft tissues)	0.0% (0/1211)
Glioblastoma multiforme, high grade gliomas	0.0% (0/763)		Thymic cancers	0.0% (0/90)
Head and neck carcinomas	1.3% (7/552)		Thyroid cancers	0.0% (0/158)
Hepatocellular carcinomas	0.4% (1/245)		Unknown primary cancers	2.1% (29/1376)
Intestinal (small) malignancies	0.9% (2/235)		Uterine cancers	3.0% (111/3737)
Kidney cancers	0.0% (0/531)		Testicular cancers	2.4% (1/41)

文献 4 より一部改編: HER2 positivity by IHC in diverse cancers (N = 37992)
a: 総サンプル数が 50 未満で、HER2 IHC 法 3+に該当するサンプルが報告されなかった以下のがん種を含む: Gliomas (low-grade)、Oligodendrogliomas、Penile cancers、Pituitary cancers、Solitary fibrous tumors、Testicular cancers

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌の病態については、乳癌患者及び胃癌患者での研究や調査が数多く実施されており、乳癌では HER2 過剰発現や *HER2* 遺伝子増幅は生存期間の短縮、再発リスク増大に関与することが示されている [6,7]。胃癌でも、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅は HER2 を標的とした治療の重要なバイオマーカーの 1 つであるとともに、予後不良因子であることが示唆されている [8]。その他のがん種について、比較的罹患者数が多く、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅と予後との相関が検討されているがん種（食道癌 [9,10,11]、膵癌 [12,13]、尿路上皮癌 [14,15]、子宮頸癌 [16,17]、子宮体癌 [18,19]、卵巣癌 [20,21]、唾液腺癌 [22,23]、頭頸部癌 [24]、大腸癌 [25,26,27]、胆道癌 [28,29]、肺癌 [30,31,32]）では、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅は予後不良因子とする報告、又は予後との相関が明確ではないと

する報告のいずれもがある。一方、HER2 は治療のターゲットとしても研究開発が進められており、食道癌[33]、膵癌[34]、子宮体癌[35]、頭頸部癌（唾液腺癌）[36]、大腸癌[37]、胆道癌[38]に対する NCCN ガイドラインでは HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の分子診断を実施することが推奨されている。

Guardant INFORM®のレジストリデータを用いた解析では（5.3.5.4-6）、固形癌患者（乳癌患者を除く）での *HER2* 遺伝子増幅（Guardant360®に基づく）の有無別の全生存期間（Guardant360 での初回検査後の治療開始から理由を問わない死亡までの期間）の中央値（95% CI）は、*HER2* 遺伝子増幅ありで 20.3（18.3～22.4）ヵ月、*HER2* 遺伝子増幅なしで 17.5（16.2～19.4）ヵ月であった。一方、*HER2* 遺伝子増幅ありの患者を抗 HER2 治療歴の有無別で解析した結果、生存期間の中央値（95% CI）は、抗 HER2 治療歴ありで 27（18.3～32.5）ヵ月、抗 HER2 治療歴なしで 19.4（16.4～21.6）ヵ月と、抗 HER2 治療歴のあるサブグループで生存期間が長い傾向であった。なお、当該解析は、2015 年 6 月から 2023 年 6 月までにデータベースに登録され、適格基準に合致した患者を対象とし、*HER2* 遺伝子増幅を有する患者 1 名に対し最大 4 名の *HER2* 遺伝子増幅のない患者を傾向スコアによってマッチング（がん種、前治療レジメン数等[ii]）して解析した。対象患者集団のがん種は、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC、27%［*HER2* 遺伝子増幅あり群での割合、以下同様］）、大腸癌（19%）、胃食道部接合部癌（20%）、胃癌（10%）、膀胱癌（4%）、胆管癌（4%）、食道癌（4%）、胆嚢癌（2%）、頭頸部癌（2%）、膵癌（2%）、前立腺癌（2%）、子宮体癌（1%）、肝細胞癌（1%）、卵巣癌（1%）、悪性黒色腫（0%［3 名］）、子宮頸癌（0%［2 名］）であった。

1.1.2　推定患者数

GLOBOCAN のデータ[39]では、日本で 2022 年に新たにがんと診断された患者総数は 100 万 5157 名、がんで死亡した患者数は 42 万 6278 名と見積もられている。

標準治療が困難な HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌の患者数は、①国内でがん遺伝子パネル（CGP）検査を実施した患者数、②申請者が利用可能な商用データベースに基づく主要ながん種（罹患者数と HER2 過剰発現を有する患者割合から設定: 大腸癌、NSCLC、膀胱癌、食道癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、及び卵巣癌）の患者数から下記のとおり推定される。

- がんゲノム情報管理センター（C-CAT）の統計情報[40]を参照すると、登録された CGP 検査件数全体（2019/6/1～2024/2/16 累計: N = 68149）のうち、*HER2* 遺伝子増幅が検出されたのは約 3800 件（5.6%）であった。CGP 検査を実施する患者数を年間 20,000 人（1 月あたり 1700 件）と見積もると[40]、*HER2* 遺伝子増幅を有する標準治療が困難な固形癌患者数は潜在的には年間約 1000 名と見込まれる。
- 申請者が利用可能な商用データベースを参照すると、2023 年に標準治療終了後に薬

ii マッチングには、がん種、前治療レジメン数、年齢、性別、Elixhauser Comorbidity Score、ctDNA レベル、転移部位、貧血の有無、及び Guardant360 検査の実施年を考慮した。

物治療を受けたと考えられる主要ながん種の患者数は約 44,000 人（大腸癌: 19,671 名、NSCLC: 15,425 名、膀胱癌: 1803 名、食道癌: 1874 名、膵癌: 1864 名、子宮頸癌 320 名、子宮体癌: 434 名、及び卵巣癌: 2215 名）であり、各がん種での HER2 過剰発現を有する患者割合（表 2.5.1-1）を勘案すると、標準治療が困難な HER2 過剰発現の固形癌患者数は年間約 1030 名と考えられた。

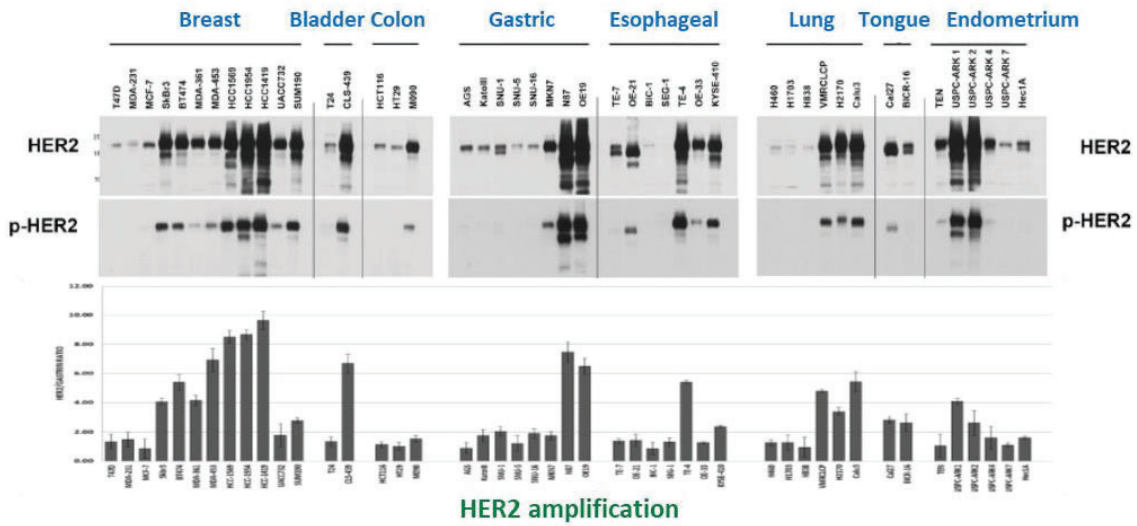
1.1.3　癌の発生・進展への HER2 の寄与

HER2 遺伝子を非癌細胞株（マウス線維芽細胞 NIH-3T3）に多コピー数導入、又は過剰発現させることにより、足場非依存的増殖能、フォーカス形成能、及び造腫瘍性の亢進等の癌細胞の特性を示すようになることが報告されている[41,42]。また、テトラサイクリン未処理時には HER2 を過剰発現し、テトラサイクリン処理時に HER2 発現が低下するように改変した NIH-3T3 細胞を皮下移植した担癌マウスにおいて、テトラサイクリン投与により腫瘍が退縮することが示されている[43]。本手法はがん種によらない癌遺伝子の検出に広く用いられており、HER2 の過剰発現が様々な臓器において癌の発生、進展、維持に重要であることが示唆される。

様々ながん種由来の腫瘍細胞株を用いた解析により、HER2 のタンパク発現レベルは、*HER2* 遺伝子増幅及び HER2 チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブへの感受性と相関することが示されている（図 2.5.1-1、図 2.5.1-2）[44]。また、*HER2* が遺伝子増幅している腫瘍細胞株では HER2 タンパクが高発現しており、その増殖は CRISPR-Cas9 系による *HER2* 遺伝子ノックアウトの影響を受けやすいとされている（図 2.5.1-3）[45]。したがって、様々ながん種で、HER2 が過剰発現又は遺伝子増幅している腫瘍細胞では、その増殖の HER2 への依存性が高いことが示唆されている。

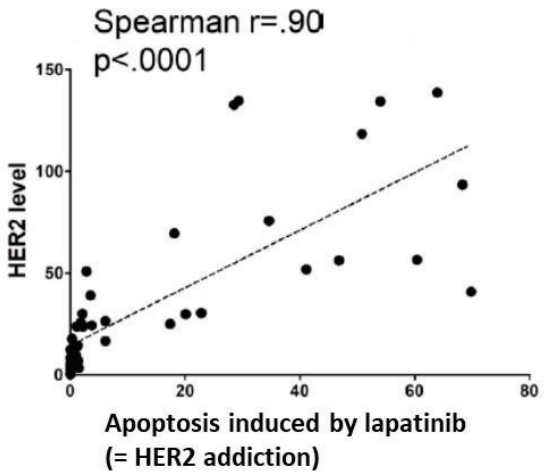
以上より、*HER2* 遺伝子が増幅した細胞では HER2 タンパクが過剰発現し、癌の発生、進展、維持に必要なシグナル伝達経路が活性化されていると考えられる。

図 2.5.1-1　様々ながん種由来の腫瘍細胞株での *HER2* 遺伝子増幅と HER2 タンパク、リン酸化 HER2 発現



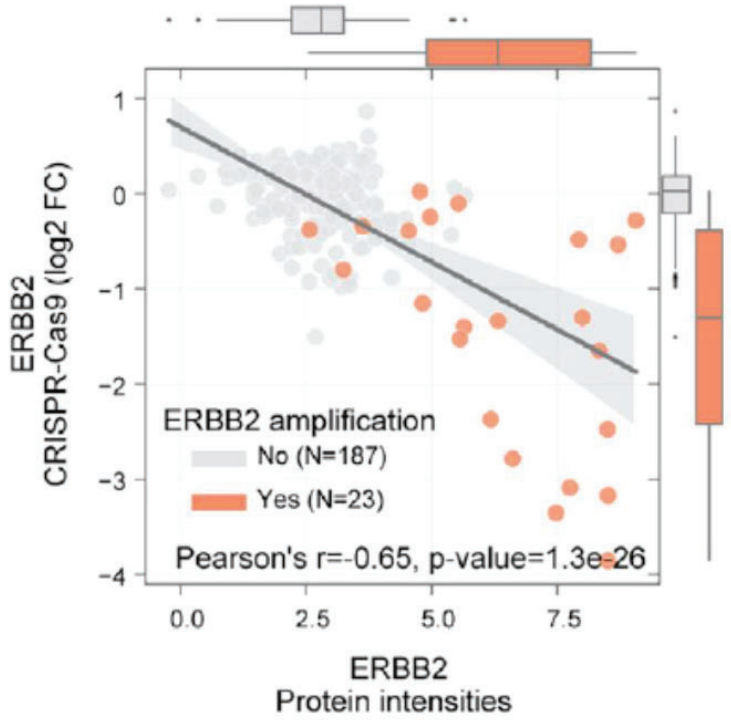
文献 44 より抜粋し一部改変

図 2.5.1-2　HER2 タンパク発現量とラパチニブ感受性



文献 44 より抜粋し一部改変

図 2.5.1-3　*HER2* 遺伝子増幅、タンパク発現と CRISPR-Cas9 による HER2 遺伝子ノックアウト感受性



文献 45 より抜粋

1.1.4　現行の治療及びアンメットニーズ

各種の治癒切除不能な進行・再発の固形癌に対しては薬物療法が施行されている。二次治療又は三次治療以降では主に単剤化学療法又は併用化学療法や免疫チェックポイント阻害薬が用いられているが、大半の治癒切除不能な進行・再発の固形癌では三次治療以降の標準的な治療法は確立されていない。また、薬物療法で治癒に至ることはまれであり、多くの場合、標準的な薬物療法に不応・不耐となる。

日本では、HER2 を標的とした治療は、現時点で乳癌、胃癌、大腸癌、唾液腺癌を除くと承認されておらず、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する上記以外の固形癌患者に対しては、それぞれのがん種に応じた治療が施行されている。なお、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌では T-DXd が二次治療として、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌では T-DXd が三次治療として標準的に使用されている。HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の大腸癌に対しては、ペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が承認されており、フッ化ピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチンに不応又は不耐の患者に対する治療選択肢とされている。また、再発・転移唾液腺癌では確立された薬物療法はないが [46]、HER2 陽性の唾液腺癌に対してはトラスツズマブとドセタキセルの併用療法が承認されている。

上記以外のがん種で、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の頻度が比較的多く見られる

主ながん種（食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、NSCLC、胆道癌、膵癌）について日本のガイドラインで推奨されている又は提案されている現行の治療法を以下に示す。

- 食道癌[47]: 二次治療では前治療の内容を勘案の上、ニボルマブ又はペムブロリズマブ、パクリタキセルを用いたレジメンが推奨されている。三次治療では、タキサン系薬剤の使用歴がない場合、パクリタキセル療法を行うことが推奨されている。ただし、三次治療での明確なエビデンスはなく、二次治療でのパクリタキセルの奏効率は25.6（95% CI: 13.0～42.1）%と報告されている[48]。
- 膀胱癌[49]: 二次治療としてペムブロリズマブ、三次治療としてエンホルツマブ ベドチンの使用が推奨されている。三次治療（白金製剤を含む化学療法及び PD-1/ PD-L1 阻害薬による治療歴あり）でのエンホルツマブ ベドチンの奏効率は 40.6（95% CI: 34.9～46.5）%、化学療法群の奏効率は 17.9（95% CI: 13.7～22.8）%であった。なお、米国では 2023 年 12 月にペムブロリズマブとエンホルツマブ ベドチンの併用療法が一次治療として承認されている。
- 子宮頸癌[50]: 標準治療終了見込みの患者では、CGP を実施しゲノム異常に基づいた治療が提案されている。また、MSI-High 又は TMB-High の患者に対してはペムブロリズマブが提案されている。ペムブロリズマブの二次治療以降での奏効率は 12.2（95% CI: 6.5～20.4）%であり、奏効被験者はいずれも PD-L1 陽性の被験者であった[51]。
- 子宮体癌[52]: 二次治療としてレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法が推奨されている。レンバチニブとペムブロリズマブの二次治療以降での奏効率は 31.9（95% CI: 27.4～36.6）%であった[53]。
- 卵巣癌[54]: ①白金製剤感受性再発卵巣癌に対しては、白金製剤を含む多剤併用療法が推奨されている。また、相同組換え修復異常（homologous recombination deficiency: HRD）があり、3 レジメン以上の化学療法歴がある場合にはニラパリブ単剤による治療が提案されている。HRD を有し、前治療レジメン数が 3 又は 4 の白金製剤感受性卵巣癌患者では、ニラパリブ単剤での奏効率は 28（95% CI: 15.6～42.6）%で、白金製剤再投与時の期待奏効割合に匹敵すると報告されている。②白金製剤抵抗性再発卵巣癌では、前回治療と交差耐性のない薬剤での単剤治療（又はベバシズマブとの併用療法）が提案されている。白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象にベバシズマブの上乗せ効果を検討した試験では、化学療法（リポソーム化ドキソルビシン、パクリタキセル、トポテカンのいずれか）とベバシズマブの併用群での奏効率は 30.9%であった[55]。
- NSCLC[56]: ドライバー遺伝子変異／転座陽性の患者にはそれぞれに対する分子標的治療薬の使用が推奨される。標的となるドライバー遺伝子変異／転座が陰性の場合、二次治療以降は、全身状態に応じて細胞傷害性抗癌薬を用いた治療を行うよう勧められており、その治療選択肢として、ドセタキセル ± ラムシルマブ、ペメトレキセド単剤、S-1 単剤、及びナブパクリタキセル単剤が推奨されている。ただし、一次治療耐

性又は進行例で免疫チェックポイント阻害薬未使用の場合は免疫チェックポイント阻害薬の単剤療法が推奨されている。白金製剤治療後の二次治療でのドセタキセル + ラムシルマブの奏効率は 23%～28.9%と報告されている。

- 胆道癌[57]: 標準治療後の推奨される二次治療については、根拠となるエビデンスが乏しく強く推奨されるレジメンは存在しないとされている。本邦では S-1 が承認されており、ゲムシタビン不応の胆道癌に対する奏効率は 7.5%～22.7%と報告されている。
- 膵癌[58]: 一次治療不応後の切除不能膵癌に対し、二次化学療法を行うことが提案されている。二次治療の選択肢として、一次治療で用いた薬剤（ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン又はフルオロウラシル関連レジメン）を考慮の上、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン、フルオロウラシル + ホリナートカルシウム + イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の併用療法、又はフルオロウラシル関連レジメンが提案されている。これらの薬剤での二次治療での奏効率は 10.6%～17.5%と報告されている[59,60,61]。

標準治療はがん種により異なるが、上記のとおり十分な治療効果が得られているとは言えず、アンメットメディカルニーズは高い。

標準治療がない又は局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了（終了が見込まれる患者を含む）となった固形癌患者は、保険診療下で CGP 検査を受けることが可能である。固形癌患者に対するがんゲノムプロファイリング検査と予後の改善については、ランダム化比較試験（SHIVA 試験）では予後の改善は検証されなかったものの、後ろ向きコホート研究や症例シリーズ研究では、がんゲノムプロファイリング検査により遺伝子変異等が検出されて対応する治療につながった場合には予後が改善するとの報告がある[62]。一方、CGP 検査後に治療に結びつく患者数はおよそ 1 割とされており、その一因として、代表的なドライバー変異に対する治療（標準治療）が終わった段階で CGP 検査を実施するため、保険診療として使用可能な薬剤のある遺伝子変異等が見つかるケースが少ないことが挙げられている[63]。

以上より、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者で、標準治療後又は標準治療のない患者では使用可能な薬剤が限られており、これらの患者集団に対し HER2 をターゲットとした薬剤を開発する医療上の意義は高いと考えられる。

1.2　トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）

T-DXd は、トラスツズマブと同じアミノ酸配列を有する HER2 抗体と DXd を、リンカーを介して結合させた ADC である。T-DXd が腫瘍細胞表面に発現している HER2 に結合して内在化された後、腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類などのリソソーム酵素によりリンカーが切断されると、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有するペイロード（DXd）が遊離し、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

T-DXd の First-in-human 試験（第 I 相）である DS8201-A-J101 試験（以下、J101 試験）の Part 2d では、HER2 発現又は *HER2* 遺伝子変異が確認され、有効性が期待できる治療のない

固形癌（乳癌、胃癌を除く）患者を対象に T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与し、安全性及び有効性を確認した（既提出資料、eCTD 受付番号: 310808001）。大腸癌患者 20 名、NSCLC 患者 18 名、その他の癌患者 23 名が登録され、当該患者集団での奏効率（95% CI）は大腸癌 5.0（0.1～24.9）%、NSCLC 55.6（30.8～78.5）%、その他の癌 30.4（13.2～52.9）%であり、病勢コントロール率（95% CI）は大腸癌 80.0（56.3～94.3）%、NSCLC 83.3（58.6～96.4）%、その他癌 82.6（61.2～95.0）%であった（2019 年 2 月 1 日データカットオフ、以下同様）。全生存期間の中央値（95% CI）は、大腸癌で 15.6（4.8～推定不能）ヵ月、NSCLC では推定不能、その他癌で 23.4（9.7～推定不能）ヵ月であり、有効な治療のない固形癌患者に対し臨床的に意義のある有効性が確認された。比較的よくみられた有害事象は血球系又は消化器系の事象であり、間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）の発現割合（ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された事象）は試験全体で 15.2%（44/289 名）、ILD の重症度は大部分が Grade 1 又は Grade 2 と判定された（Grade 別発現割合: Grade 1 が 4.8%［14 名］、Grade 2 が 6.9%［20 名］、Grade 3 が 0.7%［2 名］、Grade 4 が 0.7%［2 名］、Grade 5 が 2.1%［6 名］）。

1.3　HER2 過剰発現及び *HER2* 遺伝子増幅

1.3.1　腫瘍組織検体を用いた HER2 評価

腫瘍組織検体を用いた HER2 評価には、免疫組織化学染色（immunohistochemistry: IHC）を用いた HER2 タンパク発現の評価と in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization: ISH）による *HER2* 遺伝子増幅の評価が確立されている。HER2 タンパク発現と *HER2* 遺伝子増幅の関係性は、特に乳癌を対象に多くの研究が行われており、乳癌及びその他のがん種の研究結果から、*HER2* 遺伝子増幅に伴い HER2 タンパク発現が増加すると考えられている[64]。胃癌や乳癌では、ガイドラインに基づき IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性（HER2/CEP17 比 ≥2.0）を HER2 陽性の診断基準としている。胃癌又は乳癌の腫瘍組織検体で *HER2* 遺伝子が増幅している場合（ISH 法陽性）、IHC 法 3+の頻度は 54.5%～86.4%（IHC 法 2+を含めると 83.5%～99.5%）、IHC 法 3+の場合、*HER2* 遺伝子増幅（FISH 又は SISH 法陽性）の頻度は 78.6%～100%と、高い相関性が報告されている[65,66,67,68,69]。

1.3.2　血液検体を用いた HER2 評価

近年、腫瘍細胞由来の遺伝物質の断片である血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）が癌患者での血液バイオマーカーとして注目されている。複数のがん種（膀胱癌、大腸癌、胃・食道癌、卵巣癌、膵癌、乳癌、悪性黒色腫、肝細胞癌、頭頸部癌、神経芽腫、前立腺癌、腎細胞癌、及び甲状腺癌）のステージ IV の患者（一部ステージ III を含む）では、82%（112/136 名）と大部分の患者から ctDNA が検出されたと報告されている（がん種により検出される患者割合には差がある）[70]。また、ctDNA のコピー数異常に基づく CDx として、HER2 陽性の進行・再発の大腸癌患者を対象にトラスツズマブとペルツズマブの併用療法の有効性及び安全性を検討した TRIUMPH 試験の結果から、Guardant360 CDx がん遺

伝子パネルが承認されている。

1.3.3　腫瘍組織検体での HER2 陽性（HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅）と ctDNA での *HER2* 遺伝子増幅の関連

腫瘍組織検体での HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅と ctDNA での *HER2* 遺伝子増幅の関係性について、論文等で報告されている知見及び T-DXd の臨床試験で実施した探索的な研究結果を以下に記載する。

1)　腫瘍組織を用いた検査と ctDNA 検査の相関に関する論文等の報告

化学療法歴のある HER2 陽性の進行・再発大腸癌患者を対象として日本で実施された TRIUMPH 試験（トラスツズマブとペルツズマブの併用投与を評価する試験）のスクリーニング試験（HER2 スクリーニング検査［腫瘍組織検査: IHC 法/ISH 法］又は GOZILA 試験［ctDNA 検査: Guardant360］）では[71]、腫瘍組織検査と ctDNA 検査の両方の結果を有する 75 名のうち、腫瘍組織で *HER2* 遺伝子増幅が認められたのが 39 名、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が認められたのが 38 名であり、両検査でともに *HER2* 遺伝子増幅が認められた被験者は 32 名であった。一方、腫瘍組織検査で *HER2* 遺伝子増幅なしで、ctDNA 検査で *HER2* 遺伝子増幅ありの被験者は 6 名であった。不一致となった 6 名の検体採取時期はいずれも、腫瘍組織検体は抗 EGFR 治療の開始前、血液検体は抗 EGFR 治療後であり、不一致の要因として時期の違いや、治療ラインの違い、腫瘍組織の不均一性が考えられると報告されている。

Zanidatamab の第 I 相試験[72]では、135 名の患者（胆道癌 21 名、大腸癌 27 名、その他の癌 87 名［乳癌 38 名、食道癌 16 名、その他 33 名］）で ctDNA 検査（Guardant 360®）と腫瘍組織検査（ISH 法）の関係性を調べた結果、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅ありの被験者のうち、腫瘍組織検査で ISH 法陽性の割合は 98%（101/103 名）であった。

データベースを用いて腫瘍組織検査と ctDNA 検査の相関を評価した報告[73]では、ctDNA 検査（Guardant360）で *HER2* 遺伝子増幅が認められた乳癌の 93%（40/43 名）、その他のがん種[iii]の 44%（7/16 名）は、腫瘍組織検査で HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法 +）であった。なお、その他のがん種の評価については、検体数が少ない点及び ISH 法の検査結果を有するケースが少ない点等を考慮に入れる必要がある。

以上、報告されたがん種は限定的であるものの、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が認められる場合には、腫瘍組織でも HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅があるものと考えられた。

2)　T-DXd の臨床試験での探索的な研究結果

HER2 陽性又は HER2 低発現の患者を対象とした T-DXd の臨床試験で実施した探索的な検討について、腫瘍組織検査と ctDNA 検査で得られた HER2 発現状況の結果を表 2.5.1-2

iii その他のがん種には以下が含まれるが、組織検査との相関が評価できたがん種の詳細は不明: 非小細胞肺癌、大腸癌、膵癌、子宮癌、膀胱／上部尿路上皮癌、卵巣／卵管癌、胆管癌、小細胞肺癌、肛門癌、原発不明癌、子宮頸癌、悪性黒色腫、神経内分泌腫瘍、腎癌、唾液線

に、各試験での HER2 検査法を 5.3.5.4-1 に示す。なお、以下に示す検討では、DESTINY-Breast04（DB-04）試験の被験者を除くと、大部分の評価対象被験者は HER2 陽性患者となる点に留意する必要がある。

HER2 低発現患者（HER2 陽性以外の患者）が対象に含まれた試験（DESTINY-PanTumor02［DP-02］試験、DESTINY-Lung01［DL-01］試験、DESTINY-Gastric01［DG-01］試験、DESTINY-CRC01［DC-01］試験、DESTINY-Breast04［DB-04］試験、HERB 試験[74]）では、いずれの試験でも陰性一致率（NPA）は 80.0%～100%と高い傾向であり、IHC 法 3+以外の被験者では多くの場合 ctDNA でも *HER2* 遺伝子増幅は検出されなかった。また、HER2 低発現の乳癌患者を対象とした試験である DB-04 試験では、T-DXd 群の登録被験者 373 名のうち ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が検出されたのは 2 名であった。

IHC 法 3+の被験者で ctDNA 検査でも遺伝子増幅が検出された割合（Positive percent agreement: PPA）は、大腸癌を対象とした DC-01 試験及び DC-02 試験では 80%以上であり、その他の試験では 23.1%～66.7%であった。また、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が認められる場合に HER2 IHC 法 3+に該当しない被験者の割合は、DL-01 試験で 0%、DC-01 試験で 8.3%、DG-01 試験で 20.6%、DP-02 試験で 33.3%、HERB 試験で 37.5%であった。なお、HER2 IHC 法 3+に該当しない被験者の多くは IHC 法 2+で ISH 法陽性に該当する被験者であった。

表 2.5.1-2　IHC 法又は ctDNA 検査を用いた場合の HER2 検査結果のコンコーダンス（探索的な研究結果）

試験略名 対象	ctDNA+ / IHC 3+	ctDNA- / IHC 3+	ctDNA+ / non IHC 3+	ctDNA- / non IHC 3+	PPA[b] (%)	NPA[c] (%)
DP-02 HER2 発現固形癌	30	43	15[d]	160	41.1	91.4
DL-01（Cohort 1/1a） HER2 過剰発現 [a] NSCLC	6	20	0	60	23.1	100
DG-01 HER2 陽性又は低発現の胃癌	50	36	13[e]	52	58.1	80.0
DG-02 HER2 陽性の胃癌	40	20	3[f]	6	66.7	66.7
DC-01 HER2 過剰発現又は低発現の大腸癌	33	7	3[f]	42	82.5	93.3
DC-02 HER2 過剰発現の大腸癌	79	17	7[f]	15	82.3	68.2
DB-01 HER2 陽性の乳癌	59	81	3[g]	23	42.1	88.5
DB-04 HER2 低発現の乳癌	-	-	2[h]	314	-	99.4
HERB[74] HER2 発現の胆道癌	5	5	3[f]	17	50.0	85.0

名

ctDNA+ = ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅あり, DB-01 = DESTINY-Breast01, DB-04 = DESTINY-Breast04, DC-01 = DESTINY-CRC01, DC-02 = DESTINY-CRC02, DG-01 = DESTINY-Gastric01, DG-02 = DESTINY-Gastric02, DL-01 = DESTINY-Lung01, DP-02 = DESTINY-PanTumor02, NPA = negative percent agreement, PPA = positive percent agreement
HERB 試験では Guardant 360®を使用、それ以外の試験では Guardant OMNI™ を使用。IHC 法の検査の詳細は 5.3.5.4-1 に記載した。ctDNA と IHC 法の検査結果を有する被験者を集計の対象とした。
a: IHC 法 3+又は 2+の患者
b: PPA = IHC 法 3+の被験者のうち ctDNA 遺伝子増幅ありの被験者割合
c: NPA = IHC 法 3+以外の被験者での ctDNA 遺伝子増幅なしの被験者の割合
d: IHC 法 2+/ISH 法陽性が 5 名、IHC 法 2+/ISH 法陰性が 4 名、IHC 法 2+/ISH 法 Not applicable が 3 名、IHC 法 1+が 1 名、IHC 法 0 が 2 名
e: IHC 法 2+/ISH 法陽性が 11 名、IHC 法 2+/ISH 法陰性が 1 名、又は IHC 法 1+が 1 名
f: いずれも IHC 法 2+/ISH 法陽性
g: IHC 法 2+/ISH 法陽性が 2 名、IHC 法 1+が 1 名
h: いずれも IHC 法 2+/ISH 法陰性

DP-02 試験のコホート別（がん種別）に、ctDNA 検査（Guardant OMNI™ で測定）で *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者のうち、腫瘍組織検査（中央判定）で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者の割合を表 2.5.1-3 に示す。また、腫瘍組織検査で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者で、ctDNA 検査で *HER2* 遺伝子増幅がなかった被験者の割合を表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-3　DP-02 試験のコホート別のコンコーダンス（HER2 検査）: ctDNA 遺伝子増幅ありで IHC 法 3+（探索的な研究結果）

	胆道癌	尿路上皮癌	子宮頸癌	子宮体癌	卵巣癌	膵癌	その他
ctDNA で遺伝子増幅あり[a]（名）	14	6	4	10	1	2	8
IHC 法 3+（名）	11	2	4	7	1	0	5
IHC 法 3+の割合	78.6%	33.3%	100%	70.0%	100%	0%	62.5%

a: IHC 法の検査結果を有する被験者

表 2.5.1-4　DP-02 試験のコホート別のコンコーダンス（HER2 検査）: IHC 法 3+で ctDNA 遺伝子増幅なし（探索的な研究結果）

	胆道癌	尿路上皮癌	子宮頸癌	子宮体癌	卵巣癌	膵癌	その他
HER2 IHC 法 3+[a]（名）	16	16	8	13	9	2	9
ctDNA で遺伝子増幅なし（名）	5	14	4	6	8	2	4
ctDNA で遺伝子増幅なしの割合	31.3%	87.5%	50.0%	46.2%	88.9%	100%	44.4%

a: ctDNA の検査結果を有する被験者

以上より、乳癌、胃癌、及び大腸癌では ctDNA での *HER2* 遺伝子増幅と腫瘍組織での HER2 過剰発現（IHC 法 3+）には相関があると考えられた。また、NSCLC では ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者が 6 名と少ないものの、いずれの被験者も HER2 IHC 法 3+であった。DP-02 試験で検討した上記以外のがん種では、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅を有

する被験者数が少なく、各がん種での相関性を結論付けることは難しかった。DP-02 試験で、ctDNA 検査で *HER2* 遺伝子増幅が認められたものの、腫瘍組織を用いた診断では HER2 過剰発現が認められないケースでは、検体採取時期の違いや癌の腫瘍内不均一性（intratumoral heterogeneity）が影響した可能性も考えられる。

NPA は HER2 低発現患者が対象に含まれた試験ではいずれの試験でも高く、IHC 法 3+以外の被験者では ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が検出される割合は少なかった。

1.4　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌に対するトラスツズマブ デルクステカンの臨床開発計画

1.4.1　申請データパッケージ

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌の適応に係る非臨床試験として、34 種の腫瘍移植マウスモデルを用いて抗腫瘍効果を検討し、そのデータを参考資料として評価した（2.4.5）。

臨床データパッケージを表 2.5.1-5 に示す。

HER2 遺伝子増幅の固形癌患者を対象とした HERALD 試験（医師主導治験）、HER2 発現固形癌患者を対象とした DP-02 試験、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象とした DL-01 試験（既提出）、及び HER2 過剰発現大腸癌患者を対象とした DC-02 試験を主要な試験として評価した。がん種横断的な有効性の評価をサポートするため HER2 陽性乳癌患者を対象とした DESTINY-Breast01（DB-01）試験（既提出）、HER2 陽性胃癌患者を対象とした DESTINY-Gastric02（DG-02）試験の成績を参考とした。また、日本人の HER2 発現子宮癌肉腫患者を対象とした STATICE 試験（医師主導治験）、日本人の HER2 陽性胆道癌患者を対象とした HERB 試験（医師主導治験）の成績も参考情報として記載した。加えて、胃癌患者での安全性の評価及び用法用量の設定根拠として DESTINY-Gastric01（DG-01）試験成績（既提出）を参照した。

これまでに実施した T-DXd の臨床試験（対象: HER2 陽性の乳癌［DB-01 試験］、HER2 陽性の胃癌［DG-02 試験］、HER2 過剰発現の NSCLC［DL-01 試験］、及び HER2 過剰発現の大腸癌［DC-02 試験］）では、特に IHC 法 3+の集団で T-DXd の高い奏効率と長い奏効期間が確認されている。DP-02 試験でも、治験責任医師評価に基づく奏効率（95% CI）は全体集団で 37.1（31.3～43.2）%、IHC 法 3+の集団で 61.3（49.4～72.4）%と、IHC 法 3+の集団でより高い結果であった。そこで、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、及び参考とした臨床試験では、HER2 IHC 法 3+の集団を主要な評価対象集団とした。

1.4.2　評価試験の概要

1)　HERALD 試験

HERALD 試験（EPOC1806 試験）は、ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する標準治療に不応・不耐の治癒切除不能進行・再発固形癌患者を対象に T-DXd の有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、多施設共同の第 II 相試験であり、医師主導治験として日本で実施し

た。ctDNA での *HER2* 遺伝子増幅の発現割合や各がん種の罹患頻度を参考に、9 つのコホート（食道癌、膵癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、唾液腺癌、頭頸部癌、及びその他の癌）を設定した。T-DXd の用法・用量は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。Guardant360 を用いた解析で、登録前 8 週以内に採取した血液検体で *HER2* 遺伝子増幅が陽性と判定された患者を対象とした。

主要評価項目は治験責任医師評価に基づく奏効率（効果の確定を実施）とし、奏効率の 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判定することとした。試験開始時、本解析の主解析にはベイズ流の手法を用いることとしていたが、被験者登録状況を踏まえ頻度論流の手法を用いることに計画を変更した。閾値は、本試験での対象が既存治療では奏効がほぼ期待できないこと及び過去の臨床試験成績より設定した。

2022 年 7 月 17 日にデータカットオフし、主解析を実施した（追跡期間の中央値［範囲］: 8.9［0.2～28.8］ヵ月）。

なお、HERALD 試験では主解析の後にプロトコールを改訂し、各種のがんゲノムプロファイリング検査により *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者を対象として T-DXd の有効性及び安全性を評価すること、及びバイオマーカーと有効性の相関を検討することを目的として、拡張コホートを設定することとした。また、これにより主解析コホートで登録が少なかった癌や希少癌の患者での有効性及び安全性データの取得が期待される。

2)　DESTINY-PanTumor02 試験

DP-02 試験は、切除不能・再発の HER2 発現固形癌を対象に T-DXd の有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、多施設共同の第 II 相試験であり、北米、欧州、アジア（日本は含まない）、及び豪州で実施した。HER2 過剰発現の発現割合や各がん種の罹患頻度を参考に、7 つのコホート（胆道癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、膵癌、希少癌）を設定した。T-DXd の用法・用量は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。切除不能・再発固形癌と診断され、少なくとも 1 回の薬物療法後に増悪した又は標準治療のない患者で、実施医療機関又は中央検査機関で HER2 発現（ASCO/CAP ガイドラインの胃癌のスコアリングに準じる）が確認された患者を対象とした。

主要評価項目は治験責任医師評価に基づく奏効率（効果の確定を実施）とした。

2023 年 6 月 8 日にデータカットオフし、主解析を実施した（追跡期間の中央値［範囲］: 12.75［0.4～31.6］ヵ月）。FAS の 267 名のうち、HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の被験者は 75 名であった。

なお、DP-02 試験では上記の 7 つのコホートの結果等を踏まえて、HER2 発現の固形癌に対する T-DXd の有効性及び安全性をさらに評価するため、当該試験に新たに Part 2 の計画を加えることとした（上記を DP-02 試験の Part 1 とした）。Part 2 では、がん種を特定しないコホートを含め、5 コホートを追加し、現在実施中である。また、Part 2 には日本も参加している。

3)　DESTINY-Lung01 試験

DL-01 試験は、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象に T-DXd の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同の第 II 相試験であり、日本、米国、及び欧州で実施した。本試験のコホート 1 及びコホート 1a では、中央検査機関で HER2 過剰発現（IHC 法 2+又は 3+）が確認された切除不能又は転移性の NSCLC 患者で、標準治療がない又は標準治療に不応・不耐の者を対象とし、コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。また、コホート 2 では、*HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

主要評価項目は独立効果判定機関（independent central review: ICR）評価に基づく奏効率（効果の確定を実施）とした。

主解析はコホート 2 の有効性（奏効率及び奏効期間）を十分に評価可能となる時点で実施する計画であり、2021 年 5 月 3 日にデータカットオフし実施した。主解析の時点ではコホート 1a に登録された被験者の観察期間は十分ではなかったため、2021 年 12 月 3 日にデータカットオフし、追加解析を実施した。本申請資料では、2021 年 12 月 3 日データカットオフの成績に基づき評価する（コホート 1a の追跡期間の中央値［範囲］: 10.6［0.6～16.9］ヵ月）。FAS の 181 名（コホート 1: 49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）のうち、HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の被験者は 27 名（コホート 1: 10 名、コホート 1a: 17 名）であった。

4)　DESTINY-CRC02 試験

DC-02 試験は、HER2 過剰発現の切除不能進行再発大腸癌の患者（BRAF 野生型かつ RAS 野生型／変異型）を対象に T-DXd の 2 用量（5.4 mg/kg を 3 週に 1 回又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回）の有効性及び安全性を評価する無作為化、2 群、多施設共同の第 II 相試験であり、日本、韓国、台湾、豪州、米国、及び欧州で実施した。2 つの Stage で構成され、Stage 1 では、80 名の被験者を 1:1 の比率で T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与又は 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与のいずれかの群に無作為に割り付けた。Stage 1 の組み入れ完了後、Stage 2 で 42 名の被験者を T-DXd 5.4 mg/kg 群に登録した。前治療歴を有する切除不能・再発大腸癌患者で、中央検査機関で HER2 過剰発現（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）が確認された患者を対象とした。

主要評価項目は盲検下独立効果判定機関（blinded ICR: BICR）評価に基づく奏効率（効果の確定を実施）とした。

2022 年 11 月 1 日にデータカットオフし、主解析を実施した（5.4 mg/kg 群の追跡期間の中央値［範囲］: 8.9［0.5～17.1］ヵ月）。FAS の 122 名（5.4 mg/kg 群: 82 名、6.4 mg/kg 群: 40 名）のうち、HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の被験者は 98 名（5.4 mg/kg 群: 64 名、6.4 mg/kg 群: 34 名）であった。

表 2.5.1-5　臨床データパッケージ

試験番号 （略名） 試験の相 主解析/FU 資料番号	試験名	データカットオフ日 登録被験者数	治験薬 用法用量	評価/ 参考の 別
EPOC1806 （HERALD） 第 II 相 完了／継続 5.3.5.2-1	血中循環腫瘍 DNA で *HER2* 遺伝子増幅が検出された切除不能固形がん患者を対象とする DS-8201a 療法の多施設共同臨床第 II 相試験	2022 年 7 月 17 日 *HER2* 遺伝子増幅固形癌: 62 名 食道癌: 12 名 膵癌: 4 名 尿路上皮癌: 2 名 子宮頸癌: 5 名 子宮体癌: 6 名 卵巣癌: 2 名 唾液腺癌: 7 名 頭頚部癌: 0 名 その他: 24 名 大腸癌: 10 名 胆道癌: 4 名 非小細胞肺癌: 2 名 胃癌: 2 名 小腸癌: 2 名 乳房外パジェット病: 1 名 悪性黒色腫: 1 名 前立腺癌: 1 名 原発不明: 1 名	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	評　価（主解析）[g]
D967VC00001 （DP-02） 第 II 相 完了／完了[a] 5.3.5.2-2	A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the treatment of selected HER2-expressing tumors	2023 年 6 月 8 日[a] HER2 発現固形癌: 267 名 コホート 1 胆道癌: 41 名 コホート 2 尿路上皮癌: 41 名 コホート 3 子宮頸癌: 40 名 コホート 4 子宮体癌: 40 名 コホート 5 卵巣癌: 40 名 コホート 6 膵癌: 25 名 コホート 7 希少癌: 40 名	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	評価（主解析）[a]
DS8201-A-U204 （DL-01） 第 II 相 完了／完了 5.3.5.2-3	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)	2021 年 12 月 3 日[b] コホート 1 HER2 過剰発現 NSCLC: 49 名 コホート 1a HER2 過剰発現 NSCLC: 41 名 （コホート 2 *HER2* 遺伝子変異 NSCLC: 91 名）	コホート 1: T-DXd 6.4 mg/kg コホート 1a： T-DXd 5.4 mg/kg コホート 2: T-DXd 6.4 mg/kg 上記用量を 3 週間間隔で点滴静注する。	評価（既提出）
DS8201-A-U207 （DC-02） 第 II 相 完了／完了 5.3.5.2-4	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer	2022 年 11 月 1 日[c] T-DXd 5.4 mg/kg: 82 名 T-DXd 6.4 mg/kg: 40 名	Stage 1: T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg Stage 2: T-DXd 5.4 mg/kg 上記用量を 3 週間間隔で点滴静注する。	評価（主解析）[c]

試験番号 （略名） 試験の相 主解析/FU 資料番号	試験名	データカットオフ日 登録被験者数	治験薬 用法用量	評価/ 参考の 別
DS8201-A-U201 （DB-01） 第 II 相 完了／完了 -	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1	2019 年 3 月 21 日 Part 1（PK+用量設定） T-DXd 6.4 mg/kg: 48 名 T-DXd 7.4 mg/kg: 21 名 Part 1+Part 2a+Part 2b T-DXd 5.4 mg/kg: 184 名	Part 1 PK: T-DXd 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg Part 1 用量設定: T-DXd 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg Parts 2a, 2b: T-DXd 5.4 mg/kg 上記用量を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考（既提出）
DS8201-A-U205 （DG-02） 第 II 相 完了／完了 5.3.5.2-5	A Phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen	2021 年 11 月 8 日 [d] 79 名	T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考
DS8201-A-J202 （DG-01） 第 II 相 完了／完了 -	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	2019 年 11 月 8 日 [e] Primary cohort: 188 名 Exploratory cohort 1: 21 名 Exploratory cohort 2: 24 名	T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考（既提出）
DS8201-A-J101 試験 （J101） 第 I 相 完了／完了 -	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple-dose, first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	2019 年 2 月 1 日 Part 1: 27 名 Part 2a: 103 名 Part 2b: 41 名 Part 2c: 40 名 Part 2d: 60 名 Part 2e: 21 名	Part 1（用量漸増パート）: T-DXd 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg 上記用量を 3 週間間隔で点滴静注する。 Part 2: T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考（既提出）

試験番号 （略名） 試験の相 主解析/FU 資料番号	試験名	データカットオフ日 登録被験者数	治験薬 用法用量	評価/ 参考の 別
NCCH1615 （STATICE） 第 II 相 完了／完了 5.3.5.2-6	切除不能かつ化学療法歴を有する HER2: 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫に対する DS-8201a の医師主導治験	2021 年 12 月 ■ 日 [f] 34 名	T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考
NCCH1805 （HERB） 第 II 相 完了／完了 5.3.5.2-7	HER2 陽性の切除不能または再発胆道癌に対する DS-8201a の医師主導治験	2021 年 7 月 9 日 32 名	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。	参考

FU = follow-up, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, PK = pharmacokinetics, T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: 2023 年 6 月 8 日にカットオフし、主解析を実施。現在までに Part 1 を完了。Part 1 最終解析のカットオフ日は 2024 年 10 月 10 日。最終解析報告書（CSR addendum）を参考資料として 5.3.5.2-2 に添付した。
b: 追加解析のカットオフ日。主解析のカットオフ日: 2021 年 5 月 3 日
c: 主解析のカットオフ日。最終解析のカットオフ日: 2024 年 10 月 8 日。最終解析報告書（CSR addendum）を参考資料として 5.3.5.2-4 に添付した。
d: 追加解析のカットオフ日。主解析のカットオフ日: 2021 年 4 月 9 日
e: 主解析のカットオフ日。最終解析のカットオフ日: 2020 年 6 月 3 日
f: 最終解析のカットオフ日。主解析のカットオフ日: 2020 年 12 月 8 日
g: 主解析（カットオフ日: 2022 年 7 月 17 日）に基づく治験総括報告書を 5.3.5.2-1（評価）に添付した。最終解析（カットオフ日: 2024 年 3 月 31 日）に基づく報告書を参考資料として 5.3.5.2-1-2 に添付した。

1.4.3　複数の試験を併合して実施した解析

対象集団での安全性を統合的に評価するため、HERALD 試験、DP-02 試験（中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者、以下同様）、DL-01 試験（HER2 IHC 法 3+の被験者）、DC-02 試験（HER2 IHC 法 3+の被験者）、及び DB-01 試験（HER2 IHC 法 3+の被験者）の結果を併合した解析を実施した。また、胃癌と胃癌を除くがん種では推奨用量が異なるため（胃癌を除くがん種: 5.4 mg/kg、胃癌: 6.4 mg/kg）、胃癌は別に安全性の併合解析を実施した（DG-01 試験及び DG-02 試験の HER2 IHC 法 3+の被験者）。なお、HERALD 試験は医師主導治験であり、ILD 独立判定員会による ILD 評価を実施しなかったため、ILD の発現状況は HERALD 試験とそれ以外の試験を分けて評価した。

また、HER2 過剰発現の進行・固形癌患者での有効性を統合的に評価するため、HER2 IHC 法 3+の被験者（DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験）での有効性を併合した解析も実施した。

既存の母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析モデルに、がん種横断的な固形癌を対象とした試験である DP-02 試験及び DESINY-PanTumor01 試験、大腸癌患者を対象とした DESTINY-CRC01 試験及び DC-02 試験のデータを新たに追加して薬物動態を評価した。

また、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験のデータ（IHC 法 3+ の被験者集団）に基づき、有効性（奏効率、全生存期間）及び安全性（ILD 発現割合［全 Grade、Grade 3 以

上]）について曝露-反応解析を実施した。

1.5　本承認申請に関する規制当局との相談

T-DXd のがん種横断的な固形癌患者を対象とした臨床開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）、及び欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会との相談を実施した。

国内では、HERALD 試験の実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月に、国立研究開発法人　国立がん研究センター東病院等が PMDA と医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）を実施した。また、20[redacted]年[redacted]月に医薬品申請前相談（オーファン以外）を実施し、臨床データパッケージ等について確認した。

米国では、2023 年 8 月に FDA より前治療歴があり代替の治療手段のない切除不能又は転移性の HER2 陽性（IHC3+）固形癌の治療を対象に画期的治療薬（Breakthrough Therapy）の指定を受けた。

1.6　臨床試験の実施とデータの品質保証

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

参考文献

1. がんの統計編集委員会編. がんの統計 2023. 公益財団法人がん研究振興財団; 2023. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf
2. 国立がん研究センターがん情報サービス. がん統計: 年次推移. 1. 年次推移のまとめ. 2022. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
3. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87.
4. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. Cancer Metastasis Rev. 2015;34(1):157-64.
5. Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K, et al. Targeting *ERBB2* (*HER2*) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors Beyond Conventional Indications. JCO Precis Oncol. 2019. doi: 10.1200/PO.18.00345.
6. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012. doi: 10.1155/2012/743193.
7. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. Breast. 2019;44:153-9.
8. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic

Analysis of Data from the Literature. J Cancer. 2012;3:137-44.

9. Prins MJ, Ruurda JP, van Diest PJ, et al. The significance of the HER-2 status in esophageal adenocarcinoma for survival: an immunohistochemical and an in situ hybridization study. Ann Oncol. 2013;24(5):1290-7.
10. Chan DS, Twine CP, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of HER2 expression and amplification in operable oesophageal cancer. J Gastrointest Surg. 2012;16(10):1821-9.
11. Plum PS, Gebauer F, Krämer M, et al. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma. BMC Cancer. 2019;19(1):38.
12. Komoto M, Nakata B, Amano R, et al. HER2 overexpression correlates with survival after curative resection of pancreatic cancer. Cancer Sci. 2009;100(7):1243-7.
13. Li X, Zhao H, Gu J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of HER2 overexpression in pancreatic cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2016;9(3):5699-708.
14. Zimpfer A, Kdimati S, Mosig M, et al. *ERBB2* Amplification as a Predictive and Prognostic Biomarker in Upper Tract Urothelial Carcinoma. Cancers (Basel). 2023;15(9):2414.
15. Bellmunt J, Werner L, Bamias A, et al. HER2 as a target in invasive urothelial carcinoma. Cancer Med. 2015;4(6):844-52.
16. Varshney S, Maheshwari V, Aijaz M, et al. Role and significance of HER-2/neu as a biomarker in the premalignant and malignant lesions of uterine cervix. Ann Diagn Pathol. 2020;45:151443.
17. Rahmani AH, Babiker AY, Alsahli MA, et al. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Her-2 Protein in the Genesis of Cervical Carcinoma. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(2):263-8.
18. Zhang Y, Zhao D, Gong C, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015;13:208.
19. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014. doi: 10.1155/2014/852748.
20. Luo H, Xu X, Ye M, et al. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2018;13(1):e0191972.
21. English DP, Roque DM, Santin AD. HER2 expression beyond breast cancer: therapeutic implications for gynecologic malignancies. Mol Diagn Ther. 2013;17(2):85-99.
22. Wotman M, El-Naggar A, Ferrarotto R. Targeting human EGFR 2 (HER2) in salivary gland carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23(6):573-82.
23. Boon E, Bel M, van Boxtel W, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. Int J Cancer. 2018;143(4):758-66.
24. Cavalot A, Martone T, Roggero N, et al. Prognostic impact of HER-2/neu expression on

squamous head and neck carcinomas. Head Neck. 2007;29(7):655-64.

25. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of *HER2* Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precis Oncol. 2019;3:1-13.
26. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2014;111(10):1977-84.
27. Achalla LSV, Shinde RK, Jogdand S, et al. Review of the Role of HER2/neu in Colorectal Carcinomas. Cureus. 2022;14(5):e25409.
28. Vivaldi C, Fornaro L, Ugolini C, et al. HER2 Overexpression as a Poor Prognostic Determinant in Resected Biliary Tract Cancer. Oncologist. 2020;25(10):886-93.
29. Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. ESMO Open. 2022;7(3):100503.
30. Kim EK, Kim KA, Lee CY, et al. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PLoS One. 2017;12(2):e0171280.
31. Liu L, Shao X, Gao W, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data. J Thorac Oncol. 2010;5(12):1922-32.
32. Uy NF, Merkhofer CM, Baik CS. HER2 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Emerging Therapies. Cancers (Basel). 2022;14(17):4155.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2024 — 2024 Jul 30. NCCN.org.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Pancreatic Adenocarcinoma. Version 3.2024 — 2024 Aug 2. NCCN.org.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Uterine Neoplasms. Version 3.2024 — 2024 20 Sep. NCCN.org.
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Head and Neck Cancers. Version 5.2024 — 2024 Oct 24. NCCN org.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Colon Cancer. Version 5.2024 — 2024 Aug 22. NCCN org.
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Biliary Tract Cancers. Version 4.2024 — 2024 Aug 29. NCCN.org.
39. Global Cancer Observatory (Globocan): JAPAN [Intermet]. 2022 [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/392-japan-fact-sheet.pdf
40. C-CAT: C-CAT 資料室. [Intermet]. 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/library/statistics/.
41. Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. Proc Natl

Acad Sci USA. 1987;84(20):7159-63.
42. Di Marco E, Pierce JH, Knicley CL, et al. Transformation of NIH 3T3 cells by overexpression of the normal coding sequence of the rat neu gene. Mol Cell Biol. 1990;10(6):3247-52.
43. Schiffer IB, Gebhard S, Heimerdinger CK, et al. Switching off HER-2/neu in a tetracycline-controlled mouse tumor model leads to apoptosis and tumor-size-dependent remission. Cancer Res. 2003;63(21):7221-31.
44. Majumder A, Sandhu M, Banerji D, et al. The role of HER2 and HER3 in HER2-amplified cancers beyond breast cancers. Sci Rep. 2021;11(1):9091.
45. Gonçalves E, Poulos RC, Cai Z, et al. Pan-cancer proteomic map of 949 human cell lines. Cancer Cell. 2022;40(8):835-49.
46. 日本頭頚部癌学会編. 頭頚部癌診療ガイドライン（2022 年版）. p. 178-80, p. 196-9.
47. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン（2022 年版）. p. 45-53.
48. Yamamoto S, Kawakami H, Kii T, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel in patients with esophageal squamous cell carcinoma refractory to fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy: OGSG1201. Eur J Cancer. 2021;154:307-15.
49. 日本泌尿器科学会編. 膀胱癌診療ガイドライン（2019 年版 増補版）. p. 108-9, p.114-5.
50. 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮頸癌治療ガイドライン（2022 年版）. [Internet]. [cited 2024 Mar 21] Available from: https://jsgo.or.jp/guideline/keiganguide2022.html.
51. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-8.
52. 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン（2023 年版）. p. 135-40, p.144-6.
53. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-48.
54. 日本婦人科腫瘍学会. がん診療ガイドライン: 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン [Internet]. [cited 2024 Mar 21] Available from: http://www.jsco-cpg.jp/ovarian_cancer/.
55. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32(13):1302-8.
56. 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン－悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む（2024 年版）. [Internet]. [cited 2025 Mar 28] Available from: https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/.
57. 日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編. 胆道癌診療ガイドライン. [Internet]. [cited 2024 Oct 23] Available from: http://www.jsco-cpg.jp/biliary-tract-cancer/guideline/#cq38.
58. 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン（2022 年

版）. [Internet]. [cited 2024 Mar 21] Available from: http://www.suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2022.pdf.

59. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. Br J Cancer. 2015;113(7):989-95.
60. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10018):545-57.
61. Sawada M, Kasuga A, Mie T, et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer. BMC Cancer. 2020;20(1):449.
62. 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会. 次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス. 2020 年 5 月 15 日 第 2.1 版. Available from: https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf
63. 加藤俊介. 総説―我が国のがんゲノム医療・Precision Medicine―. 内分泌外会誌. 2020;37(2):106-9.
64. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, et al. F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. J Clin Oncol. 2009;27(8):1323-33.
65. Varga Z, Tubbs RR, Moch H. Concomitant detection of HER2 protein and gene alterations by immunohistochemistry (IHC) and silver enhanced in situ hybridization (SISH) identifies HER2 positive breast cancer with and without gene amplification. PLoS One. 2014;9(8):e105961.
66. Zhao B, Wang Y, Xu H. Concordance of immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization for assessment of HER2 status in breast cancer patients in Xinjiang autonomous region, China. Int J Clin Exp Pathol. 2017;10(10):10459-66.
67. Eswarachary V, Mohammed IG, Jayanna PK, et al. HER2/neu Testing In 432 Consecutive Breast Cancer Cases using FISH and IHC - A Comparative Study. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):EC01-EC05.
68. Olsson H, Jansson A, Holmlund B, et al. Methods for evaluating HER2 status in breast cancer: comparison of IHC, FISH, and real-time PCR analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Pathology and Laboratory Medicine International. 2013:5:31-7.
69. Press MF, Ellis CE, Gagnon RC, et al. HER2 Status in Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma for Entry to the TRIO-013/LOGiC Trial of Lapatinib. Mol Cancer Ther. 2017;16(1):228-38.
70. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med. 2014;6(224):224ra24.
71. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial.

Nat Med. 2021;27(11):1899-903.

72. Shpektor D, Dargahi D, Samiotakis A, et al. ERBB2 amplification detected in ctDNA as a surrogate for tumor tissue FISH analysis of HER2 status in a phase 1 study with zanidatamab for the treatment of locally advanced or metastatic HER2 expressing cancers. Abstract CT278. doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT278.

73. Shah AN, Sunderraj A, Finkelman B, et al. Positive predictive value of ERBB2 copy number gain by tissue or circulating tumor DNA next-generation sequencing across advanced cancers. Oncotarget. 2022;13:273-80.

74. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) analyses in patients with HER2-positive biliary tract cancer (BTC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Exploratory results from the HERB trial. J Clin Oncol. 2023;41 suppl 16: abstr 4097 (#418).

2.　生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する評価は実施していない。

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験では、既承認製剤と同じ凍結乾燥製剤（lyophilized powder drug product: Lyo-DP）を使用した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 母集団薬物動態解析

3.1.1 DP-02 試験、DP-01 試験、DC-02 試験、及び DC-01 試験データを追加した母集団薬物動態解析

既存の PPK 解析に用いた 12 試験に、固形癌患者を対象とした DP-01 試験及び DP-02 試験、並びに大腸癌患者を対象とした DC-01 試験及び DC-02 試験を含めた計 16 試験（表 2.7.2.1-1）のデータを併合して解析データセットとし、PPK 解析を実施した。その結果、新たに T-DXd あるいは DXd の曝露に臨床的に意味のある影響を与えるような共変量は特定されなかった。胃癌を除く固形癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd 及び DXd の曝露は、乳癌患者に 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与時の曝露と類似していた。また、既承認内容と同様に、共変量に基づく用量調整の必要性がないことが示された。

3.1.2 外部バリデーションを用いた HERALD 試験と既存試験の薬物動態の類似性評価

HERALD 試験で得られた T-DXd 及び DXd の血清中薬物濃度と、既存の PPK 解析で構築したモデル（12 試験［表 2.7.2.1-1］に基づく）より求められた HERALD 試験に登録された被験者の post-hoc データを比較した。その結果、HERLAD 試験で観測された T-DXd 及び DXd のデータを既存の PPK モデルはよく捉えていた。また、HERALD 試験に登録された被験者の T-DXd 及び DXd の曝露量は、異なるがん種間で重複しており、また、これまでの臨床試験で得られた胃癌、乳癌、NSCLC で認められた曝露量と概ね同程度であることが示された。

3.2 曝露-反応解析

DP-02 試験（固形癌）、DC-02 試験（大腸癌）、及び DL-01 試験（NSCLC）で HER2 IHC 法 3+の腫瘍を有し、T-DXd を 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg の用量で 3 週に 1 回投与された評価可能な全患者のデータを、有効性及び安全性の曝露-反応解析に用いた。

3.2.1 有効性の曝露-反応解析

有効性の主要評価項目は確定奏効率とし、副次評価項目は全生存期間とした。なお、腫瘍縮小効果の評価は、いずれも RECIST version 1.1 に準じた。

確定奏効率との相関を検討した曝露指標の中で、定常状態における T-DXd の AUCss が最も良好な相関を示した（$P = 0.007016$）。しかし、アルブミン値による強い交絡が疑われたため、それ以上の検討は実施しなかった。最終的には、奏効率は体重、アルブミン値、及び腫瘍サイズと相関すると考えられたが、曝露指標とは有意な関連は認められなかった。これは、単一用量（5.4 mg/kg）での限られた曝露範囲における平坦な曝露-反応関係によると考えられた。

全生存期間は、定常状態の T-DXd の AUCss 増加に伴って延長する傾向が認められた

（AUCss の最低四分位群: 13.1 ヵ月、AUCss の最高四分位群: 20.7 ヵ月、$P = 0.064$）。しかし、曝露レベルで分けた四分位群間の生存曲線は交差しており、最低四分位群を除く群間での生存曲線の差は非常にわずかであった。一方、アルブミン値で見た場合も、生存曲線は T-DXd の AUCss で見られたものと同様のパターンが認められ、アルブミンの四分位群間で全生存期間が延長する傾向が見られた。このことから、曝露指標と全生存期間の関係は、アルブミン値による強い交絡が疑われたため、それ以上の探索は実施せず、共変量解析も実施しなかった。

3.2.2　安全性の曝露-反応解析

安全性評価項目は全 Grade 及び Grade 3 以上の ILD とした。

全 Grade の ILD の発生率と最も相関する曝露指標は、T-DXd の AUCss であった（$P = 0.001445$）。一方、Grade 3 以上の ILD 発生率について、有意な関係にある曝露指標は認められなかった（$P > 0.01$）。共変量は、アルブミン値が全 Grade ILD 発生率と最も良好に相関する傾向（$P = 0.01779$）を示したが、Grade 3 以上の ILD 発生率とは有意な相関が認められなかった（$P > 0.01$）。酸素飽和度、アルブミン、民族、地域は全 Grade ILD の発生率に影響を与える可能性が示され、これら共変量の組み入れにより、曝露指標との相関は減弱する傾向にあった。

3.3　用法用量の設定根拠

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2* 遺伝子増幅（ctDNA）を有する固形癌患者（胃癌を除く）での T-DXd の推奨用量は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。ただし、胃癌患者での T-DXd の推奨用量は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。

PPK 解析において、DP-02 試験、DC-02 試験、及び DC-01 試験の IHC 法 3+固形癌患者における T-DXd 及び DXd の曝露は、がん種によらず乳癌患者の曝露と同程度であった。定常状態下の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすような共変量は認められず、共変量又は被験者背景に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

HERALD 試験データを使用した外部バリデーションによる評価において、*HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者の曝露は、胃癌、乳癌、NSCLC など、これまでに承認された T-DXd の適応症で認められた曝露と概ね同程度であった。

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験の有効性及び安全性の結果から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、臨床的に意義のある有効性を示し、安全性は管理可能であった。安全性では、全 Grade の ILD 発生率と曝露に相関がみられたものの、これまでにも同様の結果が得られており、T-DXd 投与時のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置、又は用量調節等により管理可能であると考えられた。

胃癌患者では、過去の承認申請時に評価した結果（既提出資料、eCTD 受付番号: 320406001）及び DG-02 試験の有効性及び安全性の結果から（2.7.6）、既承認の用法・用量である T-DXd 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が適切であると考える。

以上の結果から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は *HER2* 遺伝子増幅（ctDNA）を有する固形癌患者（胃癌を除く）に対し良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、適切な用法・用量であると判断した。なお、胃癌患者に対しては、これまでの評価結果等に基づき T-DXd 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が適切と判断した。

3.4　免疫原性

DP-02 試験、DC-02 試験、及び DL-01 試験を含む計 13 試験（表 2.7.2.4-1）の結果を併合し解析したところ、T-DXd 投与により抗 T-DXd 抗体が陽性となった、あるいは力価上昇が認められた被験者は 1.0%～3.0%と低く、その多くは、一過性に抗 T-DXd 抗体陽性を示し、中和抗体は認められなかった。T-DXd の PK に対して、抗 T-DXd 抗体の影響は認められなかった。また、T-DXd の安全性又は有効性に対して、抗 T-DXd 抗体による影響も認められなかった。

なお、HERALD 試験において免疫原性の評価が可能であった被験者のうち、T-DXd 投与により抗 T-DXd 抗体が陽性となった、又は力価上昇が認められた被験者は認められなかった。

4.　有効性の概括評価

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する T-DXd の有効性は、*HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者を対象とした HERALD 試験（医師主導治験）、HER2 発現固形癌患者を対象とした DP-02 試験、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象とした DL-01 試験（既提出）、及び HER2 過剰発現大腸癌患者を対象とした DC-02 試験に基づき評価した。

また、HER2 過剰発現の評価対象集団は、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験に登録され、T-DXd 5.4 mg/kg が投与された HER2 IHC 法 3+の患者集団とした。各試験の全体集団の結果は個々の試験のまとめ（2.7.6）に示す。

4.1　試験の概要

4.1.1　HERALD 試験

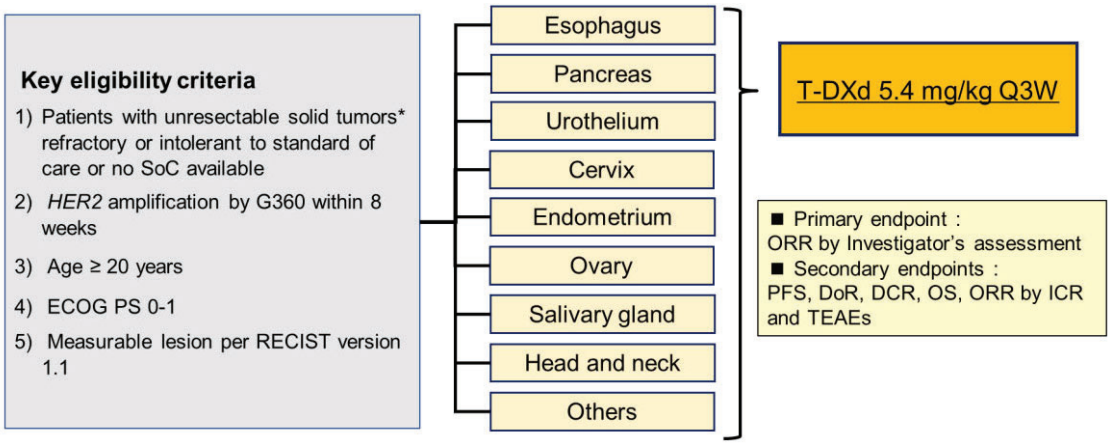
4.1.1.1　試験デザイン及び試験方法

HERALD 試験は、ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象に T-DXd の有効性及び安全性を評価する非盲検、単群、多施設共同、医師主導、第 II 相試験であり、日本で実施した。2022 年 7 月 17 日にデータカットオフし、主解析を実施した。試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。

組織学的に治癒切除不能な進行・再発固形癌と診断され、標準治療に不応又は不耐、もしくは標準治療が存在しない患者で、SCRUM-Japan GI-SCREEN、LC-SCRUM-Japan が行っている Guardant360®による ctDNA スクリーニング試験（GOZILA 試験）において *HER2* 遺伝子増幅ありと判定された患者を適格とした。腫瘍組織による評価で HER2 高発現が確認されている胃癌、乳癌、結腸・直腸癌、肺癌、胆道癌、子宮癌肉腫、及び骨肉腫の患者は除外した。

T-DXd は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注し、中止基準に該当するまで継続した。

図 2.5.4-1　HERALD 試験デザイン



DCR = disease control rate, DoR = duration of response, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; G360 = Guardant360®, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, Q3W = every 3 weeks, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SoC = standard of care, TEAE = treatment-emergent adverse event, T-DXd = trastuzumab deruxtecan

4.1.1.2　評価項目及び統計解析

主要評価項目は、RECIST version 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）の判定による確定奏効率とし、有効性の副次評価項目として、病勢コントロール率、無増悪生存期間、奏効期間、及び腫瘍径和の変化率（いずれも治験担当医師及び ICR 判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく治療成功期間、ICR 判定による確定奏効率、並びに全生存期間を評価した。また、付随研究として HER2 発現状況を IHC 法により評価した。

HERALD 試験の対象患者は既存の治療法では奏効がほとんど期待できないこと、過去の臨床試験で報告されている標準治療に不応又は不耐となった患者での担当医の選択した治療による奏効率の値などから、奏効率の閾値は 5%と設定した [1,2]。

HERALD 試験の目標登録数は実施可能性に配慮し、55～65 名とした。目標登録数 60 名の場合のがん種（以下コホート）別の目標登録数は、ctDNA に基づく *HER2* 遺伝子増幅の発現割合や各がん種の罹患頻度に応じて、食道癌 12 名、膵癌 6 名、尿路上皮癌 6 名、子宮頸癌 3 名、子宮体癌 6 名、卵巣癌 6 名、唾液腺癌 9 名、頭頸部癌 6 名、及びその他の癌 6 名とした。主要評価項目である奏効率は登録日より 6 ヵ月以内に評価可能と考えられたことから、観察予定期間を最終被験者登録日より 6 ヵ月とし、主解析のためのデータカットオフを実施した（データカットオフ日: 2022 年 7 月 17 日）。

HERALD 試験に登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を ITT とし、ITT から以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団を FAS と定義した。

- 本治験薬が一度も投与されていない
- 登録後に HERALD 試験の登録時情報以外のデータが一切収集されていない

主要評価項目の解析対象集団は FAS とし、確定奏効率とその Clopper-Pearson の方法に基づく 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した。

4.1.1.3　被験者の内訳

HERALD 試験に登録された被験者数は 62 名（食道癌 12 名、膵癌 4 名、尿路上皮癌 2 名、子宮頸癌 5 名、子宮体癌 6 名、卵巣癌 2 名、唾液腺癌 7 名、及びその他の癌 24 名［頭頸部癌 0 名］）で、いずれも T-DXd が投与された。登録されたすべての被験者が FAS に採用された。その他の癌として登録されたがん種は、大腸癌が 10 名、胆道癌が 4 名、非小細胞肺癌、小腸癌、及び胃癌が各 2 名、前立腺癌、原発不明癌、乳房外パジェット病、及び悪性黒色腫が各 1 名であり、HERALD 試験全体で計 16 のがん種が含まれた。

データカットオフ時点（2022 年 7 月 17 日）での追跡期間の中央値（範囲）は 8.9（0.2～28.8）ヵ月であった。データカットオフ時点で、試験治療を開始した被験者 62 名のうち、13 名が試験治療を継続しており、49 名が試験治療を中止した。

4.1.1.4　人口統計学的特徴及びベースライン特性

全コホート（62 名）での年齢の中央値（範囲）は 63（32～80）歳であった。男性が 30 名（48.4%）、女性が 32 名（51.6%）であった。

前治療は、化学療法なしが 3 名（4.8%）、化学療法ありが 59 名（95.2%）であり、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3（0～8）であった。また、手術療法なしが 21 名（33.9%）、手術療法ありが 41 名（66.1%）であり、放射線療法なしが 44 名（71.0%）、放射線療法ありが 18 名（29.0%）であった。

コホート別の人口統計学的特徴及びベースライン特性は 2.7.3.3 に示す。コホート別の前治療レジメン数の中央値（範囲）は、食道癌で 3（2～4）、膵癌で 2（1～3）、尿路上皮癌で 2.5（2～3）、子宮頸癌で 3（1～4）、子宮体癌で 3（1～4）、卵巣癌で 2.5（1～4）、唾液腺癌で 1（0～4）、その他の癌で 3（1～8）であった。

4.1.2　DESTINY-PanTumor02 試験

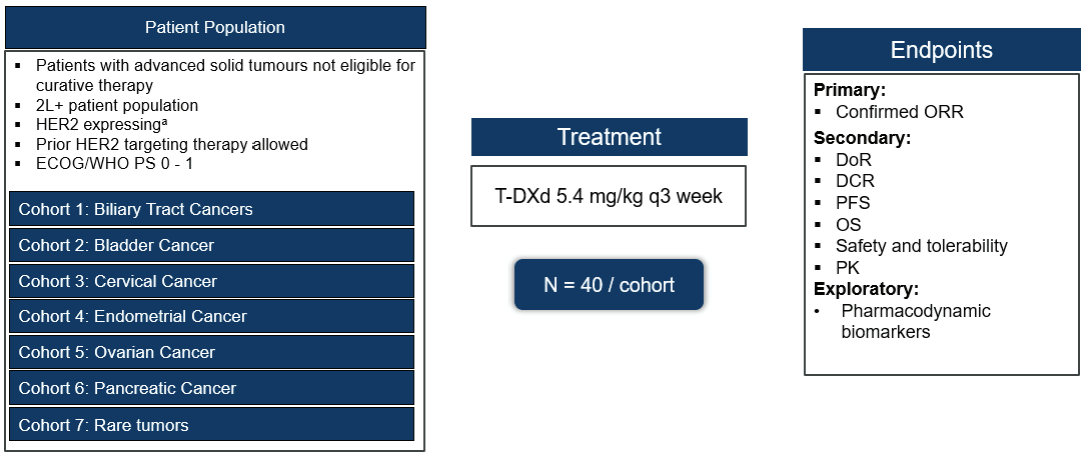
4.1.2.1　試験デザイン及び試験方法

DP-02 試験は、切除不能・再発の HER2 発現固形癌を対象として T-DXd の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、単群、第 II 相試験であり、北米、欧州、アジア（日本は含まない）、及び豪州で実施した。2023 年 6 月 8 日にデータカットオフし、主解析を実施した。試験デザインを図 2.5.4-2 に示す。

本試験の対象は、HER2 を発現する（IHC 法 3+、2+、又は 1+）切除不能・再発の固形癌（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）患者で、切除不能・再発の固形癌に対する少なくとも 1 回の薬物療法後に増悪した者又は標準治療のない者

とした。いずれのコホートも最初の 15 名は HER2 発現状況が IHC 法 3 +又は 2 +の患者のみを登録することとした。コホート 7 を除く各コホートでは、15 名が投与後の評価を少なくとも 2 回完了した時点で 3 名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 1+の患者を登録可とした（IHC 法 1+の患者は各コホートで最大 10 名まで）。希少癌コホート（コホート 7）では、HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+の患者のみを登録可とした。また、希少癌コホートでは、コホート 1～6 に設定したがん種、並びに乳癌、NSCLC、胃癌、及び大腸癌を対象から除いた。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した。T-DXd は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注し、中止基準に該当するまで継続した。

図 2.5.4-2　DESTINY-PanTumor02 試験デザイン



2L = second-line, DCR = disease control rate, DoR = duration of response, ECOG/WHO PS = Eastern Cooperative Oncology Group/ World Health Organization performance status; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, PK = pharmacokinetics, T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a HER2 expressing for cohort 1-6 includes IHC 3+, IHC 2+ and may include IHC 1+. For cohort 7, this only includes IHC 3+ and IHC 2+.

4.1.2.2　評価項目及び統計解析

主要評価項目は治験担当医師判定に基づく確定奏効率とし、有効性の副次評価項目は ICR 判定に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、及び無増悪生存期間（いずれも治験担当医師及び ICR 判定に基づく）、並びに全生存期間とした。また、探索的な評価項目として ctDNA を測定することとした。なお、腫瘍縮小効果の評価は、いずれも RECIST version 1.1 に準じることとした。

目標被験者数は、奏効率の推定で十分な精度が得られるように各コホート 40 名と設定した（計 280 名）。真の奏効率が 35%の場合、奏効被験者が 15 名中 2 名以下となる確率は 6%、奏効が認められる被験者がいない確率は 0.16%であった。

最終登録被験者登録日から約 12 ヵ月経過した時点をデータカットオフとして解析を実施する計画とした。

4.1.2.3　被験者の内訳

登録された被験者数は 268 名であった。1 名を除き、いずれの被験者も治験薬が投与された。データカットオフ時点（2023 年 6 月 8 日）で追跡期間の中央値（範囲）は 12.75（0.4～31.6）ヵ月であり、FAS（267 名）のうち 32 名が治験薬投与継続中であった。中央検査機関判定による FAS での HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 75 名（28.1%）、IHC 法 2+が 125 名（46.8%）、IHC 法 1+が 25 名（9.4%）、IHC 法 0 が 30 名（11.2%）、不明が 12 名（4.5%）であった。

IHC 法 3+サブグループ（75 名）のがん種の内訳は、コホート 1（胆道癌）16 名、コホート 2（尿路上皮癌）16 名、コホート 3（子宮頸癌）8 名、コホート 4（子宮体癌）13 名、コホート 5（卵巣癌）11 名、コホート 6（膵癌）2 名、コホート 7（希少癌）9 名であった。希少癌コホートに含まれたがん種は、唾液腺癌（6 名）、中咽頭癌、小腸癌、及び外陰部癌（各 1 名）であり、DP-02 試験の IHC 法 3+サブグループには計 10 のがん種が含まれた。

4.1.2.4　人口統計学的特徴及びベースライン特性

FAS（267 名）では、年齢の中央値（範囲）は 62.0（23～85）歳であった。性別は女性が多く（178 名［66.7%］）、人種別で多かったのは、白人（163 名［61.0%］）及びアジア人（87 名［32.6%］）であった。前治療レジメン数の中央値は 2.0 であった。

IHC 法 3+サブグループ（75 名）では、年齢の中央値（範囲）は 64.0（31～85）歳であった。性別は女性が多く（47 名［62.7%］）、人種別で多かったのは、白人（44 名［58.7%］）及びアジア人（24 名［32.0%］）であった。前治療レジメン数の中央値は 2.0 であった。

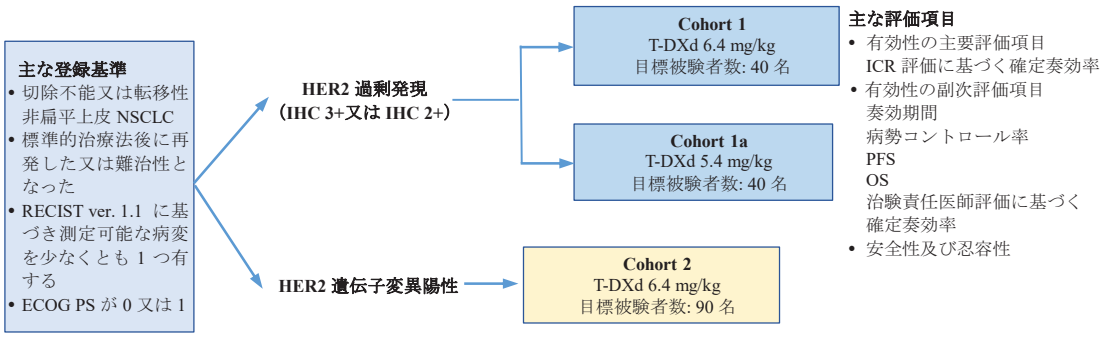
4.1.3　DESTINY-Lung01 試験

4.1.3.1　試験デザイン及び試験方法

DL-01 試験は、HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）又は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、2 コホート、第 II 相試験であり、日本、米国、及び欧州で実施した。試験デザインを図 2.5.4-3 に示す。

コホート 1 及びコホート 1a では、標準的治療法後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）を認める切除不能又は遠隔転移を有する NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。コホート 1 及びコホート 1a は、中央検査機関で HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）が確定された患者を登録し、それぞれ T-DXd 6.4 mg/kg 及び 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注し、中止基準に該当するまで投与を繰り返した。コホート 2 では、標準的治療法後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない *HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を有する NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注し、中止基準に該当するまで投与を繰り返した。

図 2.5.4-3　DESTINY-Lung01 試験デザイン



Note: Cohort 1 の被験者登録が終了した後に Cohort 1a の被験者登録を開始した。
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

4.1.3.2　評価項目及び統計解析

有効性の主要評価項目は ICR 判定に基づく確定奏効率とし、副次評価項目は、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、及び無増悪生存期間（いずれも治験担当医師及び ICR の判定に基づく）、並びに全生存期間とした。なお、腫瘍縮小効果の評価は、いずれも RECIST version 1.1 に準じることとした。

目標被験者数は、コホート 1 及びコホート 1a はいずれも 40 名、コホート 2 は 90 名とした。期待奏効率が 0.3 であると仮定すると、95% CI の限界値から観察された奏効率の点推定値までの平均幅を約 0.14 とするには、コホート 1 及びコホート 1a それぞれで 40 名の奏効評価可能な被験者が必要であった。コホート 2 で被験者数を 90 名とし、期待奏効率が 0.3 であると仮定すると、95% CI の限界値から観察された奏効率までの平均幅が約 0.09 となった。この被験者数では、真の奏効率が 0.4 であるとき 95% CI の下限が 0.3 を上回る確率は 49%よりも高く、真の奏効率が 0.5 であるときはその確率は 96%よりも高かった。試験計画時の標準治療であるドセタキセルの奏効率の 95% CI の上限は 0.2 又は 20%以下であることが観察されている [3]。この上限が 20%であるとの予測をベンチマークとし、利用可能なデータが限定的であることを考慮して 10%の増加を許容し、0.3 又は 30%をここでの閾値として決定した。

4.1.3.3　被験者の内訳

HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）を認める切除不能又は遠隔転移を有する NSCLC 患者を対象としたコホート 1a（T-DXd 5.4 mg/kg）に登録された被験者の内訳を以下に記載する。

コホート 1a には 41 名が登録され、いずれも T-DXd 5.4 mg/kg が投与された。データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、追跡期間の中央値（範囲）は 10.6（0.6～16.9）ヵ月で

あった。試験治療を開始した被験者 41 名のうち、データカットオフ時点で 5 名が試験治療を継続しており、36 名が試験治療を中止した。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 17 名（41.5%）、IHC 法 2+が 24 名（58.5%）であり、IHC 法 3+サブグループ（17 名）のうち、データカットオフ時点で、2 名が試験治療を継続しており、15 名が試験治療を中止した。

4.1.3.4　人口統計学的特徴及びベースライン特性

コホート 1a では、女性が 19 名（46.3%）、男性が 22 名（53.7%）であり、年齢の中央値（範囲）は 62.0（31～76）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者、以下同様）は 3 名（7.3%）であった。すべての被験者が前治療を受けており、前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、3（1～5）であった。白金製剤による治療歴がある被験者は 40 名（97.6%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴がある被験者は 33 名（80.5%）であった。

コホート 1a の IHC 法 3+サブグループ（17 名）では、女性が 7 名（41.2%）、男性が 10 名（58.8%）であり、年齢の中央値（範囲）は 59.0（31～74）歳であった。日本人は 2 名（11.8%）であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3（1～5）であった。

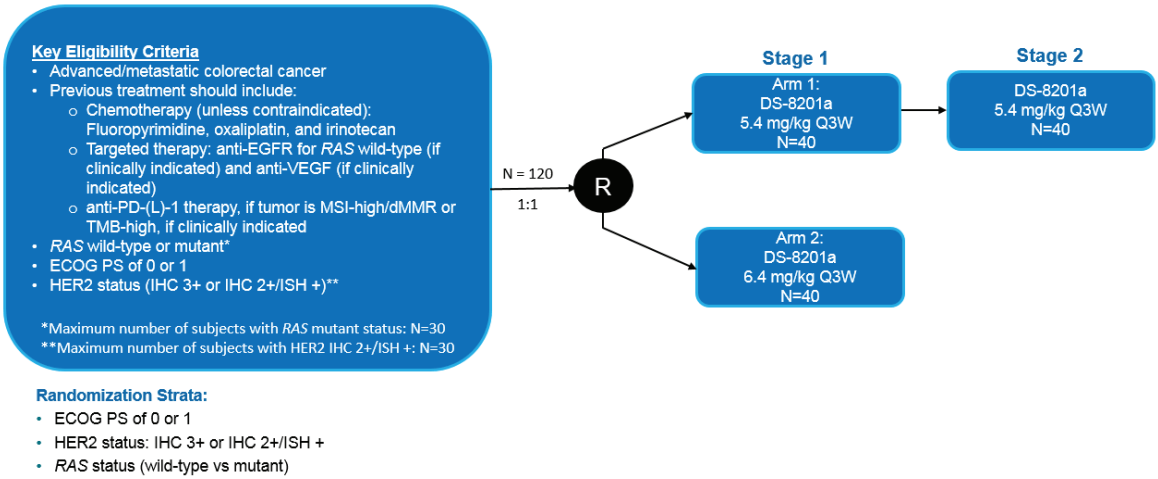
4.1.4　DESTINY-CRC02 試験

4.1.4.1　試験デザイン及び試験方法

DC-02 試験は、HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の切除不能進行再発大腸癌の患者を対象として T-DXd の 2 用量（5.4 mg/kg 3 週間に 1 回又は 6.4 mg/kg 3 週間に 1 回）を検討する国際共同、多施設共同、ランダム化、2 群、並行群間比較、第 II 相試験であり、日本、韓国、台湾、豪州、米国、及び欧州で実施した。

DC-02 試験では、標準治療による治療歴がある BRAF 野生型かつ RAS 野生型／変異型の HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）大腸癌患者を約 120 名組み入れた。2 つの Stage で構成され、Stage 1 では、80 名の被験者を 1:1 の比率で T-DXd 5.4 mg/kg 3 週間に 1 回又は 6.4 mg/kg 3 週間に 1 回に無作為に割り付けた。Stage 1 での組み入れ完了後、Stage 2 で約 40 名の被験者を T-DXd 5.4 mg/kg 群に登録した。試験デザインを図 2.5.4-4 に示す。

図 2.5.4-4　DESTINY-CRC02 試験デザイン



dMMR = deficient mismatch repair; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR = epidermal growth factor receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; MSI = microsatellite instable; PD-(L)-1 = programmed death-ligand 1; Q3W = every 3 weeks; R = randomization; RAS = rat sarcoma viral oncogenes homologue; TMB = tumor mutational burden; VEGF = vascular endothelial growth factor.

4.1.4.2　評価項目及び統計解析

主要評価項目は BICR での評価に基づく確定奏効率とした。有効性の主な副次評価項目は、治験担当医師の評価に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有効率、無増悪生存期間、全生存期間とした。なお、BICR 及び治験担当医師による腫瘍縮小効果の評価は、いずれも RECIST version 1.1 に準じることとした。

DC-02 試験の目標被験者数は、DC-02 試験での奏効率の 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）がベンチマークの 20.0%を超える確率に基づき決定した。このベンチマークは、*HER2* 遺伝子増幅を有する大腸癌患者を対象とした前期第 II 相非盲検試験（MyPathway 試験）のペルツズマブ+トラスツズマブ群の奏効率の 95% CI（奏効率: 32.0%、95% CI: 20.0～45.0）の下限である [4]。Stage 1 では、各投与群 40 名としたとき、真の奏効率が 41%の場合にその 95% CI がベンチマークの 20.0%を超える確率は 80%以上となる。Stage 2 の終了時に 5.4 mg/kg を投与された被験者が計 80 名（Stage 1 で 40 名、Stage 2 で 40 名）としたとき、真の奏効率が 34%の場合にその 95% CI がベンチマークの 20.0%を超える確率は 80%以上となる。以上より、目標被験者数を Stage 1 で 80 名、Stage 2 で 40 名とした。

すべての被験者（約 120 名）の組み入れ完了後、最後の登録被験者が 6 ヵ月の追跡調査を完了した時点又はすべての被験者が試験治療を中止した時点で主解析を実施する計画とした。

4.1.4.3　被験者の内訳

Stage 1 Arm 1（T-DXd 5.4 mg/kg 群）には 40 名、Arm 2（T-DXd 6.4 mg/kg 群）には 40 名、Stage 2 には 42 名の被験者が登録され、すべての被験者が FAS（T-DXd 5.4 mg/kg 群 82 名、T-DXd 6.4 mg/kg 群 40 名）に採用された。

T-DXd 5.4 mg/kg 群では、データカットオフ時点（2022 年 11 月 1 日）で追跡期間の中央値（範囲）は 8.9（0.5～17.1）ヵ月であり、9 名が治験薬投与継続中であった。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 64 名（78.0%）、IHC 法 2+/ISH 法陽性が 18 名（22.0%）であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群の IHC 法 3+サブグループ（64 名）のうち、データカットオフ時点（2022 年 11 月 1 日）で、9 名が試験治療を継続しており、55 名が試験治療を中止した。

4.1.4.4　人口統計学的特徴及びベースライン特性

T-DXd 5.4 mg/kg 群は女性が 37 名（45.1%）、男性が 45 名（54.9%）で、年齢の中央値（範囲）は 59.1（26～84）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者、以下同様）は 25 名（30.5%）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、4.0（1～14）であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群の IHC 法 3+サブグループ（64 名）では、女性が 30 名（46.9%）、男性が 34 名（53.1%）で、年齢の中央値（範囲）は 58.0（25～78）歳であった。日本人は 20 名（31.3%）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、4.0（1～14）であった。

4.1.5　エンドポイントに対する考察

いずれの試験でも確定奏効率を主要評価項目とした。確定奏効率は、腫瘍に対する薬剤の直接的な効果を示す客観的な抗腫瘍効果の指標である。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、がんは奏効の定義を満たすほどの自然退縮はまれであるため、第 II 相の単群の臨床試験における腫瘍縮小効果を評価するためのエンドポイントとしては奏効割合が最も適切とされている。また、確定奏効率に加えて奏効期間を合わせて評価することで、抗腫瘍効果の持続性についても評価可能となる。さらに、腫瘍縮小の程度、全生存期間、無増悪生存期間等も副次評価項目として評価することで、適切に有効性評価が可能と考えた。

奏効又は腫瘍量の減少による症状又は QOL の改善については複数のがん種で報告されている。化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されている[5]。また、進行・再発の NSCLC 患者でも、呼吸困難や疼痛等、付随する臨床症状を伴うことが多く、腫瘍量を減少し奏効を得ることは、付随する臨床症状を改善するために重要である[6,7]。以上より、奏効が得られることには臨床的意義があると考えた。

4.2　有効性の結果

4.2.1　各試験の有効性

4.2.1.1　HERALD 試験

データカットオフ時点（2022 年 7 月 17 日）の FAS の有効性の結果を以下に示す。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、及び無増悪生存期間を表 2.5.4-1 に示す。奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5、図 2.5.4-6 に示

す。治験担当医師及び ICR 判定による標的病変の評価について、ベースラインからの最大縮小率（waterfall plot）を図 2.5.4-7 及び図 2.5.4-8 に、ベースラインからの変化率の推移（spider plot）を図 2.5.4-9 及び図 2.5.4-10 に、治療経過の推移（swimmer plot）を図 2.5.4-11 及び図 2.5.4-12 に示す。コホート別の有効性は 2.7.3.3 に示す。

1)　奏効率

主要評価項目である治験担当医師判定による確定奏効率（95% CI）は 56.5（43.3～69.0）%であり、奏効が認められた被験者はすべて PR であった。確定奏効率の 95% CI の下限が閾値（5%）を上回り、T-DXd は標準治療に不耐又は不応の *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者に対して臨床的に意義のある有効性を示した。ICR 判定による確定奏効率（95% CI）は 58.1（44.8～70.5）%であり、治験担当医師判定と一貫した結果であった。

2)　その他の有効性評価項目

治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）はそれぞれ 90.3（80.1～96.4）%及び 88.7（78.1～95.3）%、治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）はそれぞれ 8.8（5.8～11.2）ヵ月及び 7.3（4.3～11.3）ヵ月、治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間の中央値（95% CI）はそれぞれ 7.0（4.9～9.7）ヵ月及び 5.7（4.9～9.7）ヵ月、治験担当医師判定の治療成功期間の中央値（95% CI）は 5.7（4.3～7.4）ヵ月、全生存期間の中央値（95% CI）は 14.6（10.8～22.3）ヵ月であった。

表 2.5.4-1　全体集団の有効性: HERALD 試験（FAS_治験担当医師及び ICR 判定）

	治験担当医師判定 (n = 62)	ICR 判定 (n = 62)
Confirmed ORR (%), [95% CI]	56.5 [43.3, 69.0]	58.1 [44.8, 70.5]
Best Overall Response (Confirmed) (n [%])		
CR	0 (0)	1 (1.6)
PR	35 (56.5)	35 (56.5)
SD	21 (33.9)	19 (30.6)
PD	5 (8.1)	5 (8.1)
NE	1 (1.6)	2 (3.2)
DCR[a] (%) [95% CI]	90.3 [80.1, 96.4]	88.7 [78.1, 95.3]
DoR		
median DoR （months; 95% CI）	8.8 (5.8, 11.2)	7.3 (4.3, 11.3)
3-month DoR （%, 95% CI）	85.7 (69.0, 93.8)	85.7 (69.0, 93.8)
6-month DoR （%, 95% CI）	65.3 (47.0, 78.6)	59.1 (40.9, 73.4)
PFS		
median PFS （months; 95% CI）	7.0 (4.9, 9.7)	5.7 (4.9, 9.7)
3-month PFS （%, 95% CI）	82.3 (70.3, 89.8)	80.3 (68.0, 88.3)
6-month PFS （%, 95% CI）	52.7 (39.6, 64.3)	43.6 (30.9, 55.6)
Median OS （months; 95% CI）	14.6（10.8, 22.3）	

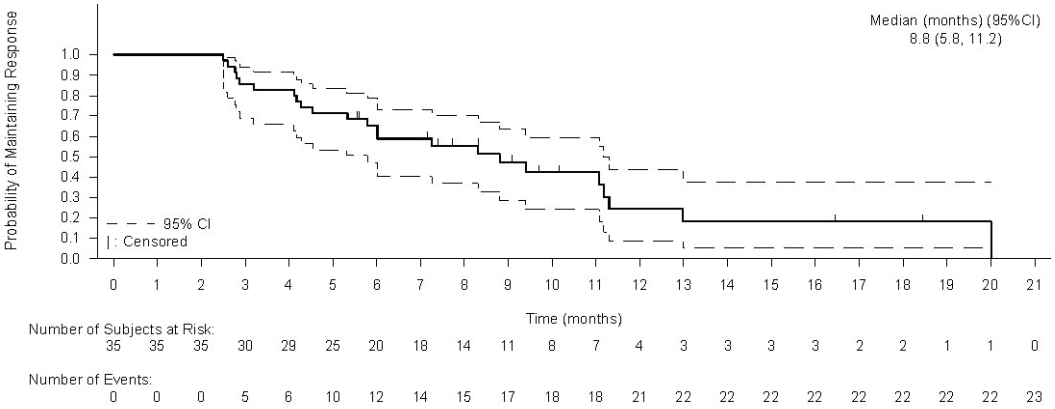
CI = confidence interval, CR = complete response, DCR = disease control rate, DoR = duration of response, FAS = full analysis set, ICR = independent central review, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival, PR = partial response, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD = stable disease

Response rates and the number of patients with each individual response per RECIST version 1.1 in the efficacy-evaluable population (n = 62). Two-sided 95% CIs were based on exact binomial distributions using the Clopper-Pearson method.

a: Confirmed CR, PR or SD.

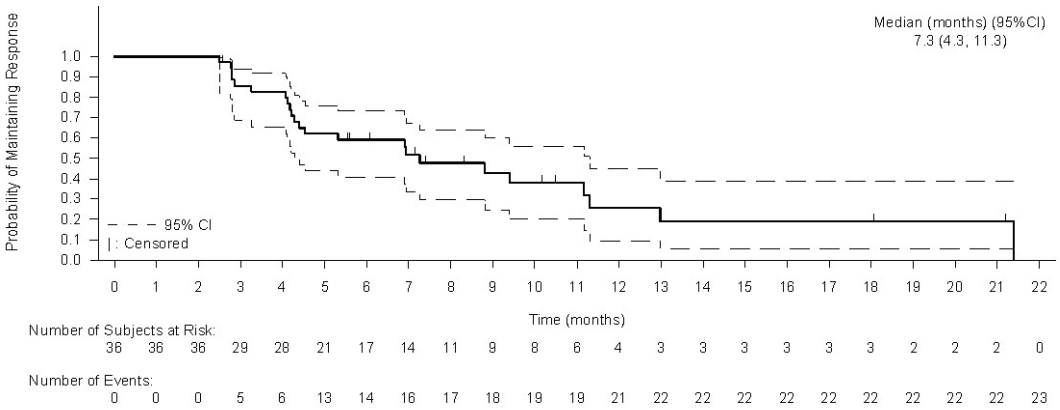
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-1、表 11.4-4、表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-10、表 11.4-12、5.3.5.4-4 Table 5.3.10.1.1、Table 5.3.10.1.2

図 2.5.4-5　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定）



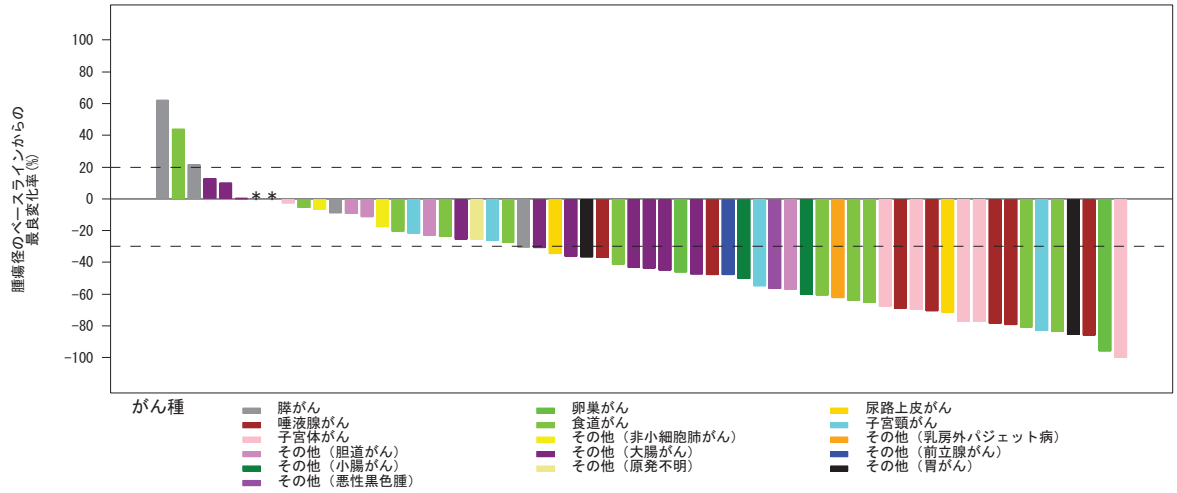
CI = confidence interval, FAS = full analysis set
Source: 5.3.5.4-4 Figure 5.3.10.1.1

図 2.5.4-6　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）



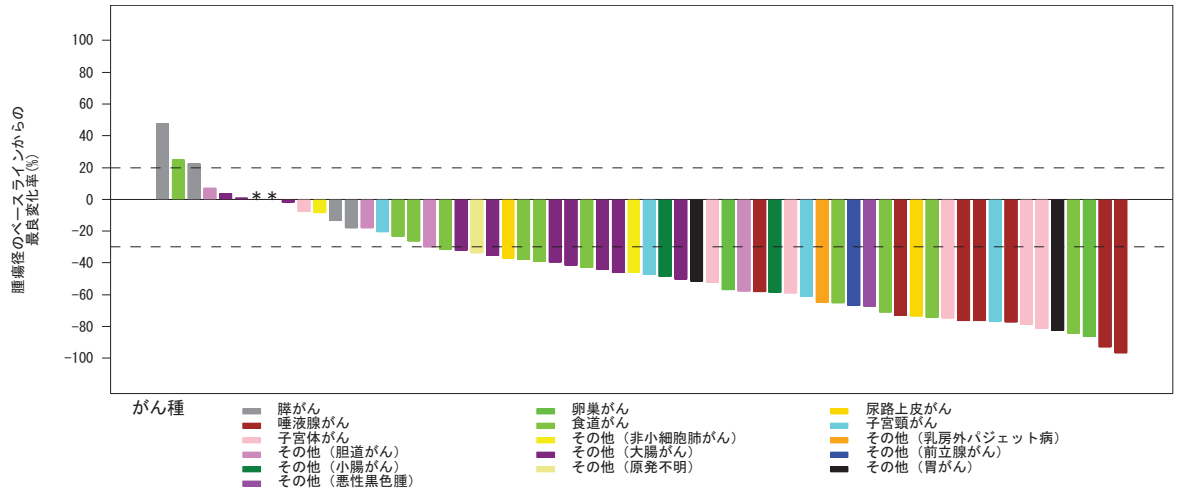
CI = confidence interval, FAS = full analysis set, ICR = independent central review
Source: 5.3.5.4-4 Figure 5.3.10.1.2

図 2.5.4-7　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定）



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

図 2.5.4-8　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）



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

図 2.5.4-9　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定）

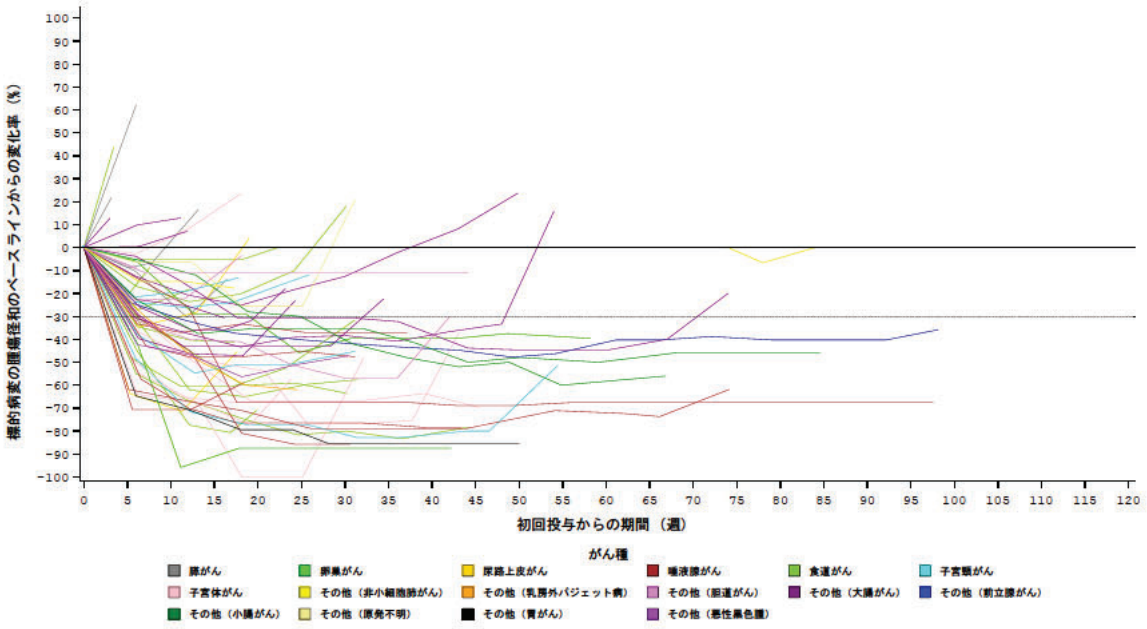


図 2.5.4-10　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）

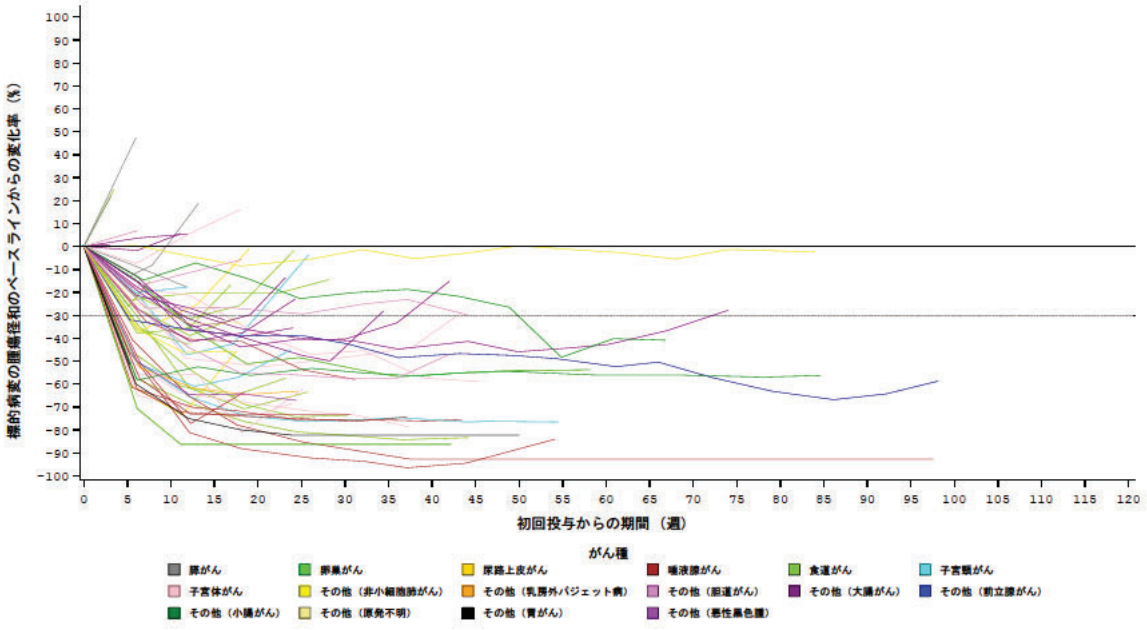


図 2.5.4-11　参加者別の治療経過: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定）

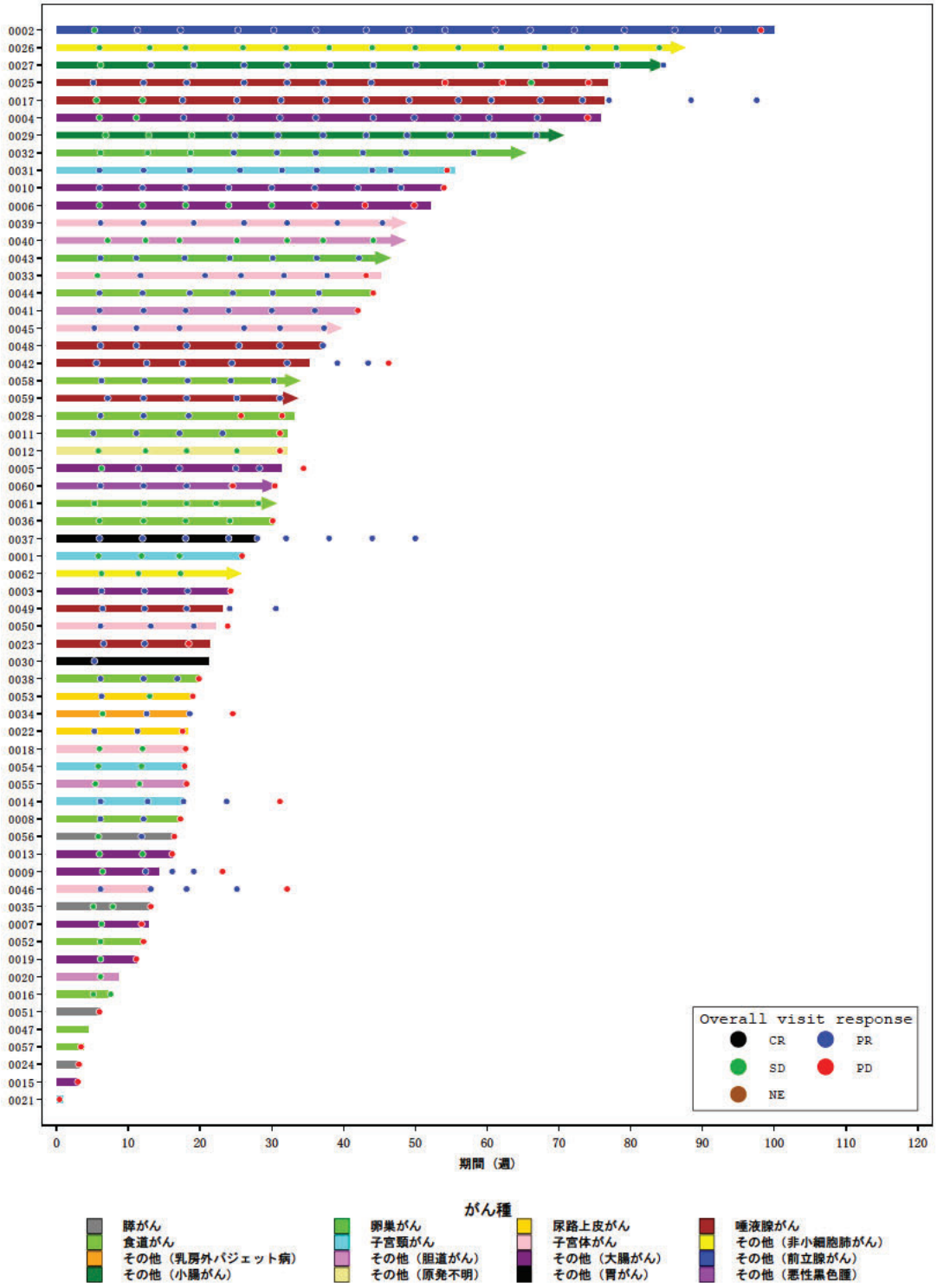
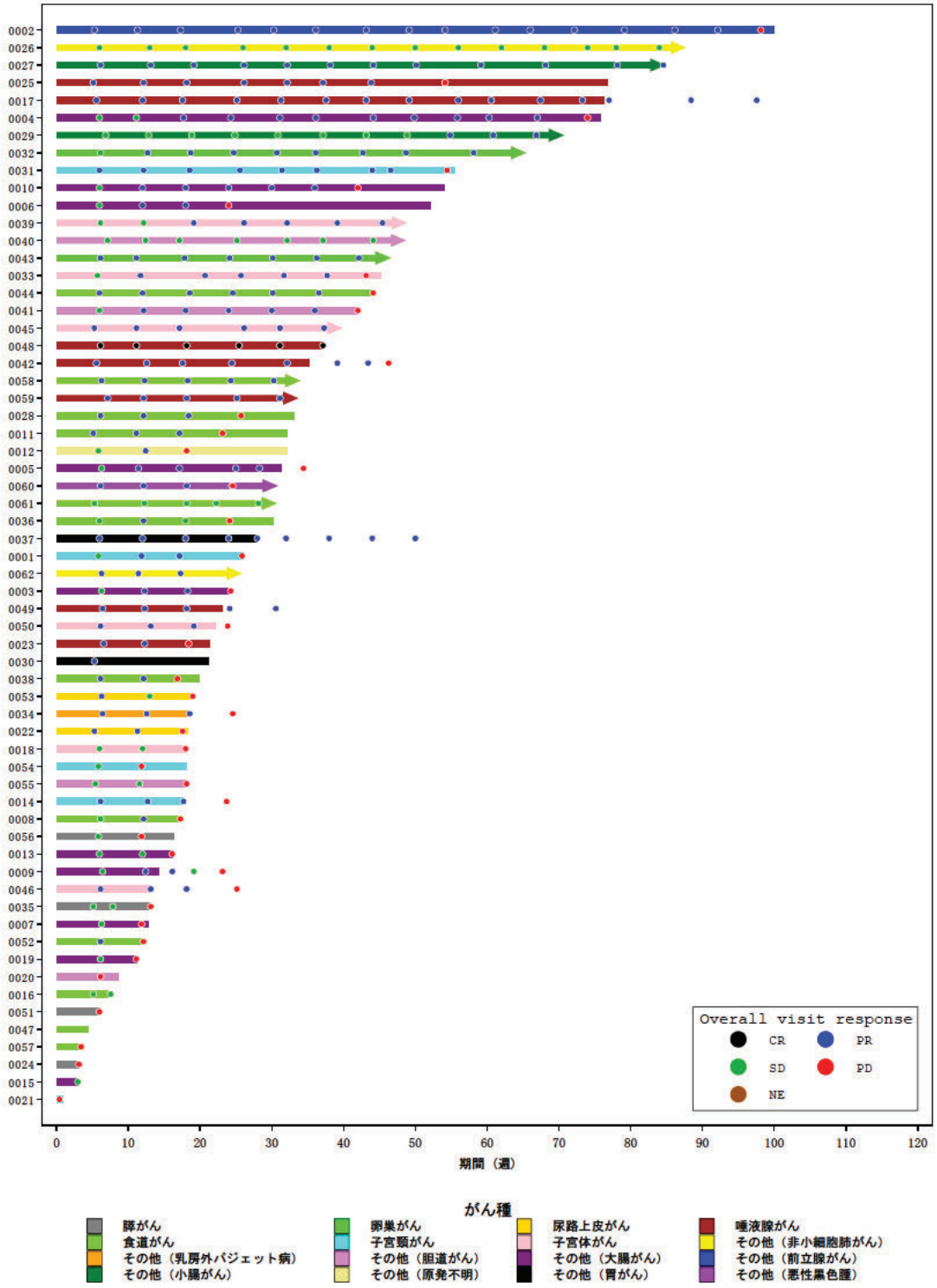


図 2.5.4-12　参加者別の治療経過: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）



3)　サブグループ解析

FAS における人口統計学的特徴及びベースライン特性別の確定奏効率を表 2.5.4-2 に示す。サブグループ解析結果からも一貫した高い抗腫瘍効果が確認された。

表 2.5.4-2　確定奏効率のサブグループ解析: HERALD 試験（FAS_治験担当医師判定）

Factor	Level	n	Response 被験者数	% (95% CI[*1])	Odds ratio (OR[*2]; 95% CI[*3])
性別	男性	30	20	66.7% (47.2, 82.7)	Ref
	女性	32	15	46.9% (29.1, 65.3)	0.44 (0.16, 1.23)
年齢	70 歳未満	45	23	51.1% (35.8, 66.3)	Ref
	70 歳以上	17	12	70.6% (44.0, 89.7)	2.29 (0.69, 7.59)
ECOG PS	0	36	22	61.1% (43.5, 76.9)	Ref
	1	26	13	50.0% (29.9, 70.1)	0.64 (0.23, 1.76)
転移臓器個数	1 以下	18	12	66.7% (41.0, 86.7)	Ref
	2 以上	44	23	52.3% (36.7, 67.5)	0.55 (0.17, 1.72)
原発巣の有無	なし	38	25	65.8% (48.6, 80.4)	Ref
	あり	24	10	41.7% (22.1, 63.4)	0.37 (0.13, 1.06)
前治療レジメン数	2 以下	23	12	52.2% (30.6, 73.2)	Ref
	3 以上	39	23	59.0% (42.1, 74.4)	1.32 (0.47, 3.72)

CI = confidence interval, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FAS = full analysis set
*1 二項分布に基づく正確な方法にて算出
*2 ロジスティック回帰にて推定
*3 Wald 信頼区間を記載
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-18

4)　*HER2* 遺伝子のコピー数と奏効率の相関（追加解析）

ベースラインでの *HER2* 遺伝子のコピー数（ノーマライズ後の値[8]）を四分位数で区切った各被験者集団での確定奏効率を表 2.5.4-3 に示す。各集団での確定奏効率は 40.0%～73.3%であり、ベースラインでの *HER2* 遺伝子のコピー数にかかわらず、いずれの集団でも T-DXd は高い確定奏効率を示した。

また、奏効が認められた集団（N = 36）及び奏効が認められなかった集団（N = 26）のベースラインの *HER2* 遺伝子のコピー数の分布を図 2.5.4-13 に示す。奏効が認められた集団での *HER2* 遺伝子のコピー数の中央値は 5.84、奏効が認められなかった集団での *HER2* 遺伝子のコピー数の中央値は 9.49 であり、2 つの集団間でベースラインでの *HER2* 遺伝子のコピー数に明確な違いは認められなかった。

以上より、今回の組み入れ基準で設定したカットオフ値は、分析性能の観点から *HER2* 遺

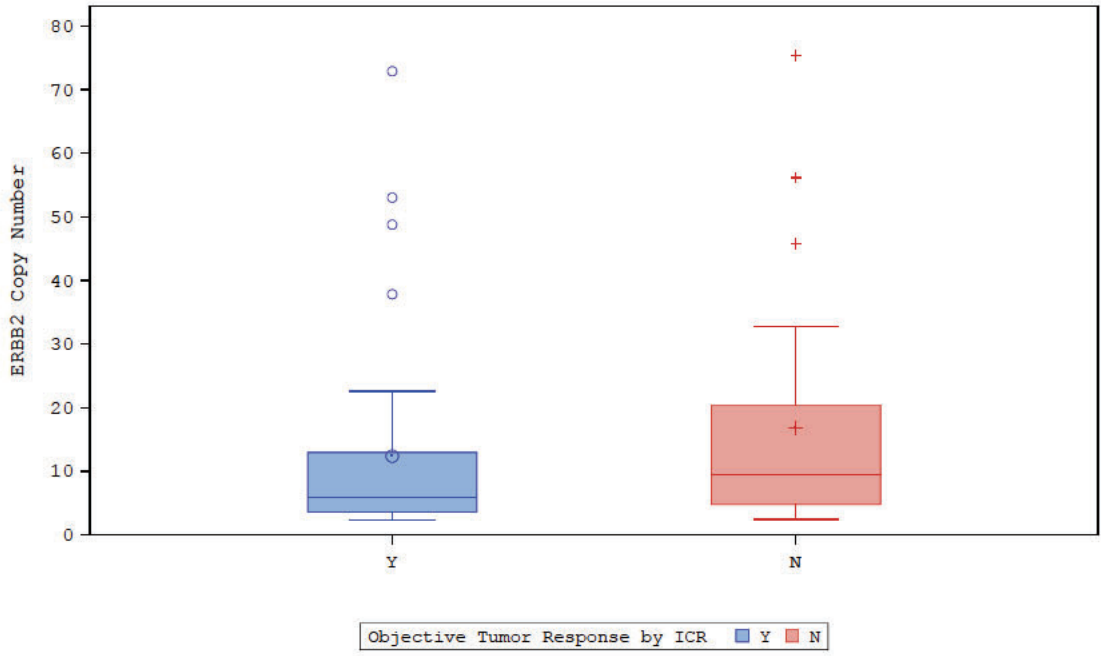
伝子増幅が陰性の検体と区別可能な値として設定されたものの、組み入れられた集団に対して奏効が得られたことから、本剤の投与判断に用いる基準として妥当であると考えられる。

表 2.5.4-3　*HER2* 遺伝子のコピー数を四分位数で区切った各被験者集団での確定奏効率: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）

ベースラインの *HER2* 遺伝子のコピー数				Confirmed ORR, n (%)
	N	最小値	最大値	
Q1	15	2.26	4.19	11 (73.3)
Q2	16	4.44	6.58	8 (50.0)
Q3	16	6.85	18.2	11 (68.8)
Q4	15	18.31	75.38	6 (40.0)

FAS = full analysis set, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, ICR = independent central review, ORR = objective response rate
Source: 5.3.5.4-3 Table 5-2-2

図 2.5.4-13　奏効が認められた集団及び奏効が認められなかった集団のベースラインの *HER2* 遺伝子のコピー数: HERALD 試験（FAS_ICR 判定）



ERBB2 = erb-b2 receptor tyrosine kinase 2, FAS = full analysis set, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, ICR = independent central review
Source: 5.3.5.4-3 Figure 5-1-3

4.2.1.2　DESTINY-PanTumor02 試験

データカットオフ時点（2023 年 6 月 8 日）の IHC 法 3+（中央検査機関判定）のサブグループ集団（n = 75）の治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率、奏効期間、無増悪生存期間、及び全生存期間を表 2.5.4-4 に示す。治験担当医師及び ICR 判定による標的病変の評価について、ベースラインからの最大縮小率（waterfall plot）を図 2.5.4-14 及び図

2.5.4-15 に、ベースラインからの変化率の推移（spider plot）を図 2.5.4-16 及び図 2.5.4-17 に、治療経過の推移（swimmer plot）を図 2.5.4-18 及び図 2.5.4-19 に示す。コホート別の有効性は 2.7.3.3 に示す。

1)　奏効率

治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）はいずれも 61.3（49.4～72.4）%であり、高い抗腫瘍効果を示した。

2)　その他の有効性評価項目

治験担当医師判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 46 名中 23 名（50.0%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 22.1（9.6～NE）ヵ月であった。ICR 判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 46 名中 18 名（39.1%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 20.1（9.9～NE）ヵ月であった。

治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、75 名中 48 名（64.0%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、11.9（8.2～13.0）ヵ月であった。ICR 判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、75 名中 40 名（53.3%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、12.8（7.4～22.9）ヵ月であった。

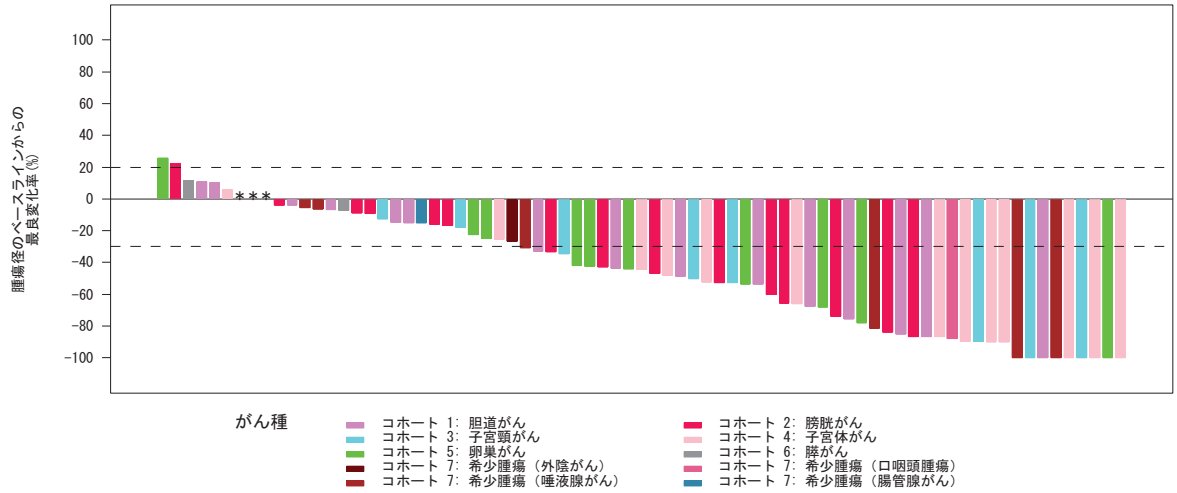
データカットオフ時点で、全生存期間のイベントは 75 名中 41 名（54.7%）に認められ、全生存期間の中央値（95% CI）は 21.1（15.3～29.6）ヵ月であった。

表 2.5.4-4　有効性の概要: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師及び ICR 判定）

	治験担当医師判定 (n = 75)	ICR 判定 (n = 75)
Confirmed ORR (%, 95% CI)	61.3 (49.4, 72.4)	61.3 (49.4, 72.4)
Median DoR (months; 95% CI)	22.1 (9.6, NE)	20.1 (9.9, NE)
Median PFS (months; 95% CI)	11.9 (8.2, 13.0)	12.8 (7.4, 22.9)
Median OS（months; 95% CI）	21.1（15.3, 29.6）	

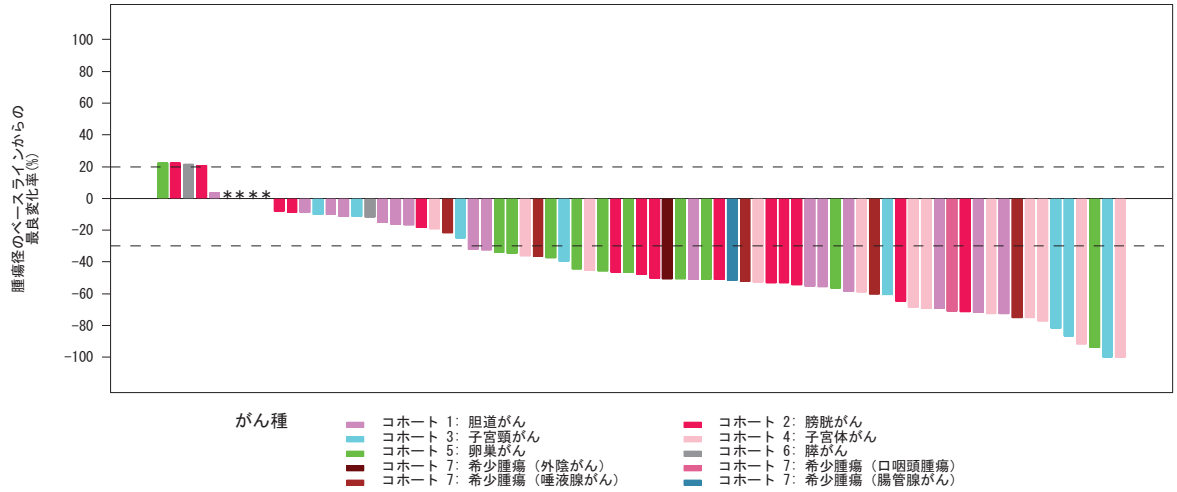
CI: confidence interval, DoR = duration of response, ICR = independent central review, IHC = immunohistochemistry, NE = not evaluable, ORR: objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.2.1.1, Table 14.2.1.2.2.1, Table 14.2.3.5.1.1, Table 14.2.3.5.2.1, Table 14.2.5.6.1.1, Table 14.2.5.6.2.1, Table 14.2.6.3

図 2.5.4-14　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定）



*：試験治療開始後の腫瘍評価のデータがない 1 名（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 名（E4105017［コホート 5: 卵巣癌］、E7510005［コホート 1: 胆道癌］）

図 2.5.4-15　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定）



*：試験治療開始後の腫瘍評価のデータがない 4 名（E5703014［コホート 2: 膀胱癌］、E7801004［コホート 7: 希少癌（唾液腺癌）］、E7802004［コホート 4: 子宮体癌］、E7821003［コホート 2: 膀胱癌］）

図 2.5.4-16　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定）

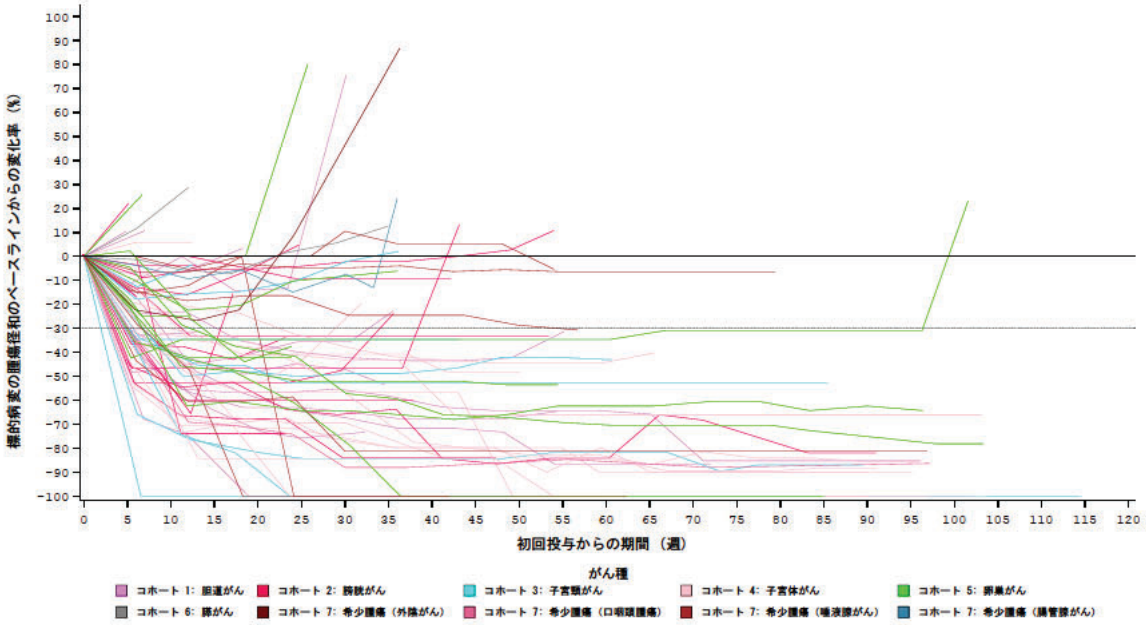


図 2.5.4-17　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定）

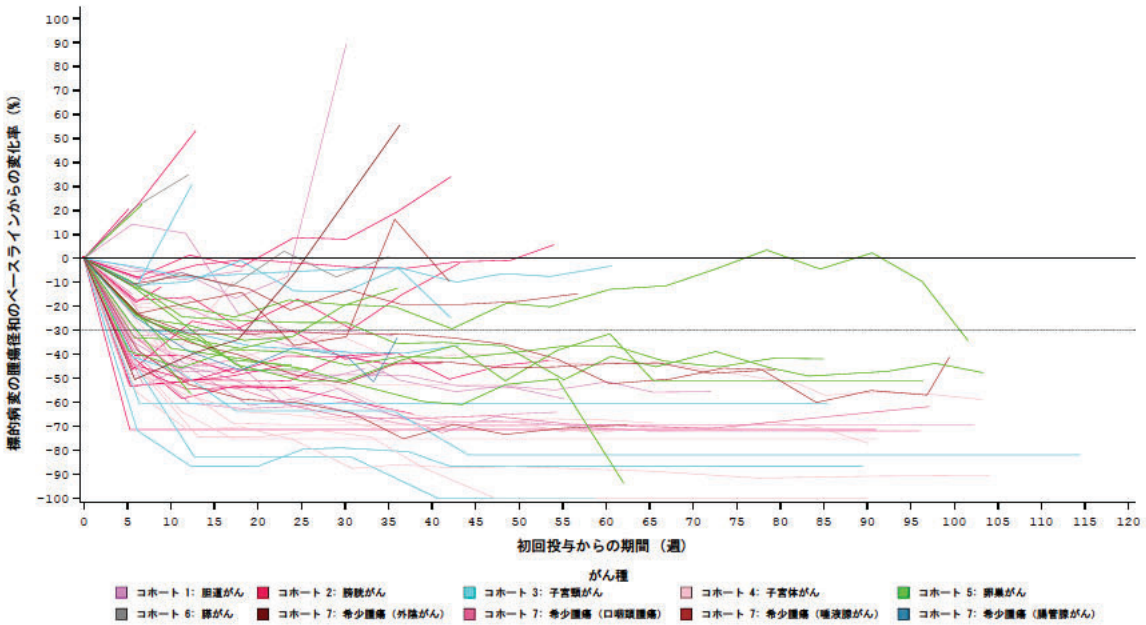


図 2.5.4-18　参加者別の治療経過: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_治験担当医師判定）

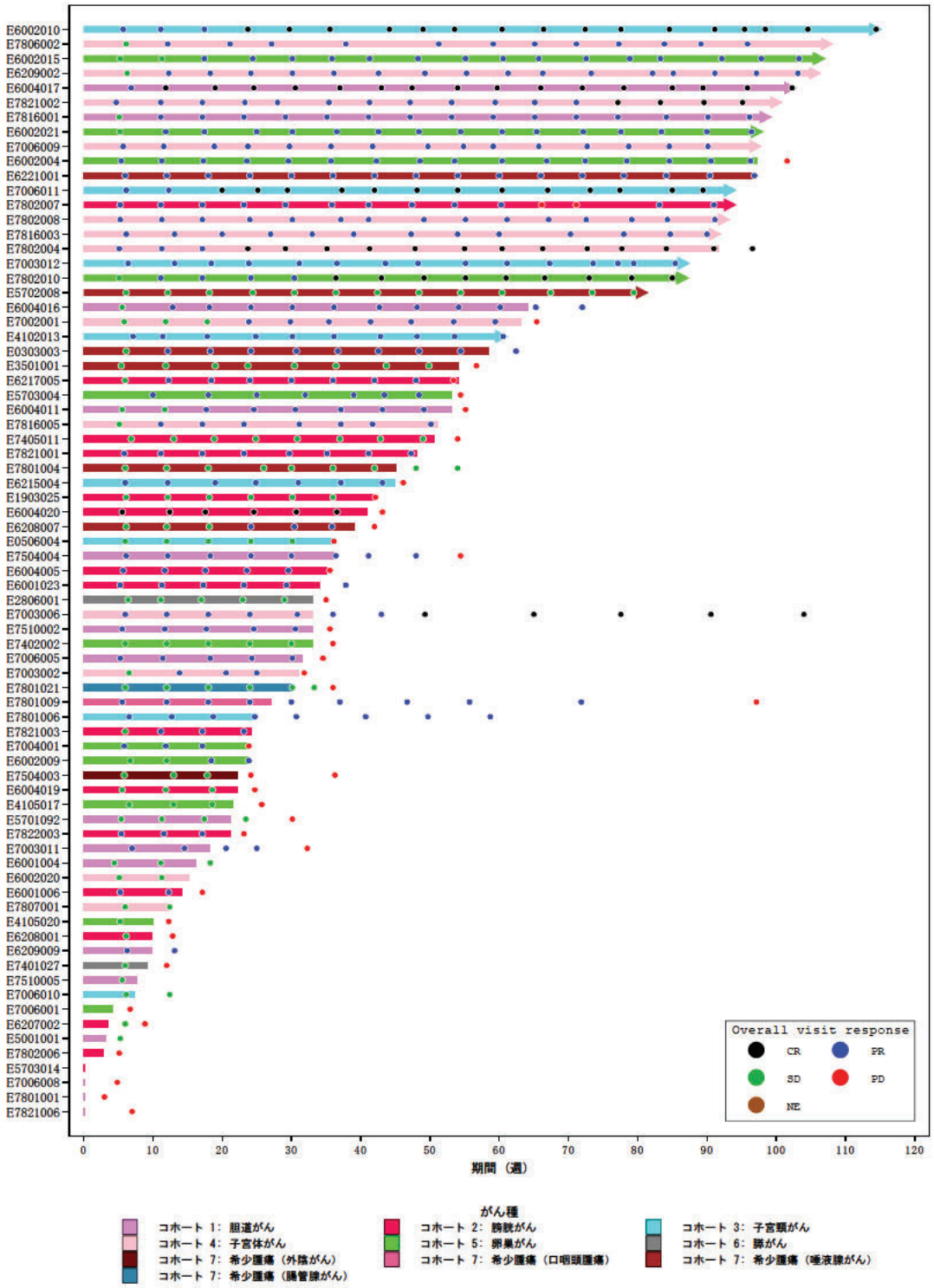
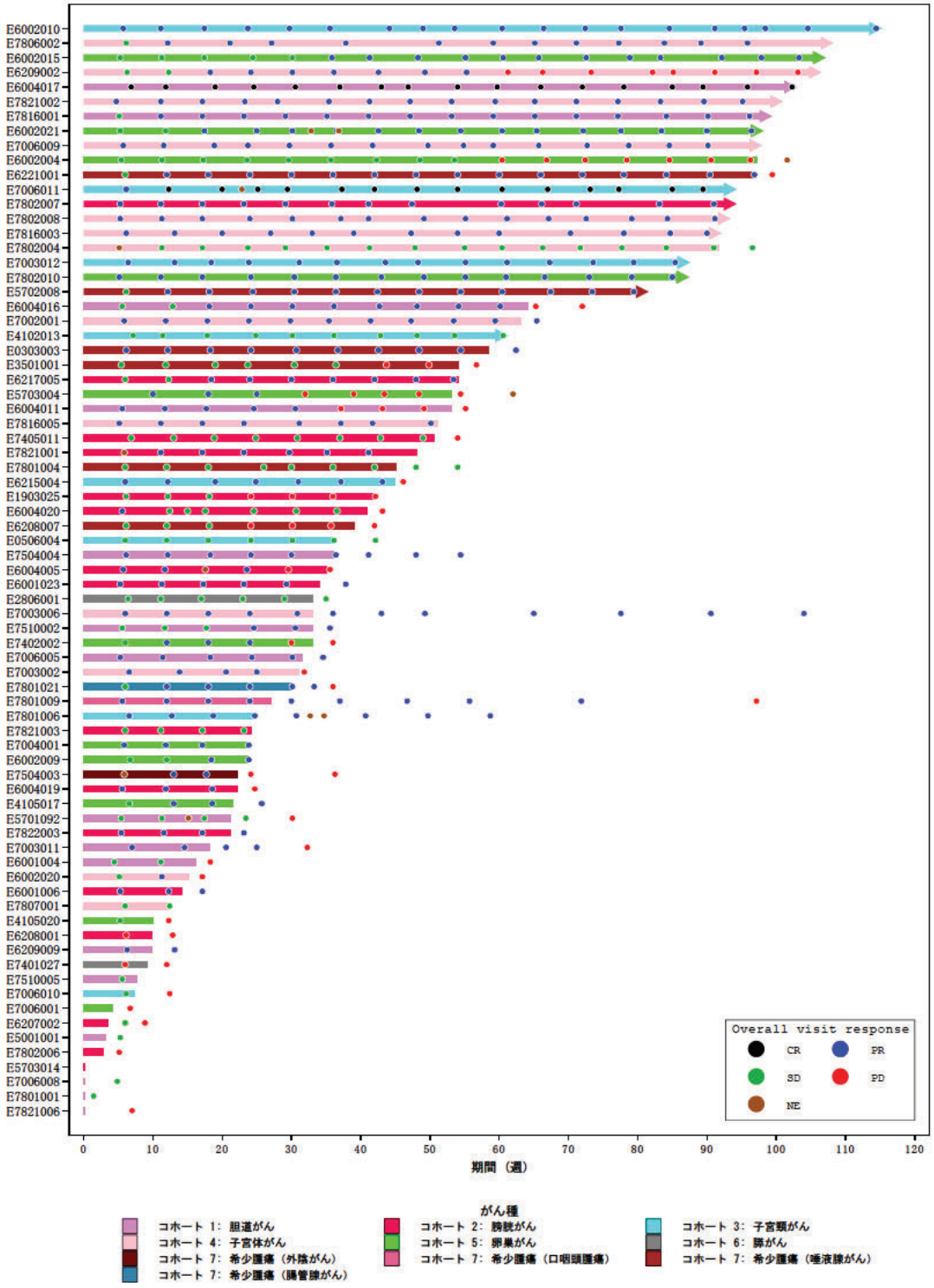


図 2.5.4-19　参加者別の治療経過: DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ_ICR 判定）



4.2.1.3　DESTINY-Lung01 試験

T-DXd 5.4 mg/kg 群の IHC 法 3+のサブグループ集団（n = 17）のデータカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）の有効性の結果を以下に示す。

1)　奏効率

ICR 判定及び治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）はいずれも 52.9（27.8～77.0）%であった。

2)　その他の有効性評価項目

ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、82.4（56.6～96.2）%であり、治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、94.1（71.3～99.9）%であった。

ICR 判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 9 名中 7 名（77.8%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 6.9（4.0～9.8）ヵ月であった。治験担当医師判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 9 名中 9 名（100.0%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 7.0（4.2～11.1）ヵ月であった。

ICR 判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、13 名（76.5%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、7.5（3.1～11.0）ヵ月であった。治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、14 名（82.4%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、8.4（4.0～11.0）ヵ月であった。

データカットオフ時点で、全生存期間のイベントは 10 名（58.8%）に認められ、全生存期間の中央値（95% CI）は 12.5（9.3～NE）ヵ月であった。

4.2.1.4　DESTINY-CRC02 試験

T-DXd 5.4 mg/kg 群の IHC 法 3+のサブグループ集団（n = 64）のデータカットオフ時点（2022 年 11 月 1 日）の有効性の結果を以下に示す。

1)　奏効率

BICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 46.9（34.3～59.8）%であり、治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 35.9（24.3～48.9）%であった。

2)　その他の有効性評価項目

BICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、93.8（84.8～98.3）%であり、治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、96.9（89.2～99.6）%であった。

BICR 判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 30 名中 16 名（53.3%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 5.5（4.2～8.1）ヵ月であった。治験担当医師判定に基づく奏効期間のイベントは、奏効被験者 23 名中 16 名（69.6%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 5.7（4.6～8.1）ヵ月であった。

BICR 判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、39 名（60.9%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、7.0（5.7～8.2）ヵ月であった。治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間のイベントは、51 名（79.7%）に認められ、無増悪生存期間の中央値（95% CI）は、7.0（5.8～8.2）ヵ月であった。

データカットオフ時点で、全生存期間のイベントは 16 名（25.0%）に認められ、全生存期間の中央値（95% CI）は 15.1（12.6～NE）ヵ月であった。

4.2.2　がん種別の有効性

HERALD 試験、DP-02 試験（IHC 法 3+サブグループ）、DL-01 試験（IHC 法 3+サブグループ）、及び DC-02 試験（IHC 法 3+サブグループ）のがん種別の奏効率及び最良総合効果を表 2.5.4-5 に示す。また、HERALD 試験のがん種別の標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の waterfall プロットを図 2.5.4-20（治験担当医師判定）、図 2.5.4-21（ICR 判定）に示す。

膵癌及び原発不明癌を除くすべてのがん種で奏効が認められ、治験担当医師判定と ICR 判定は一貫した奏効率を示した。膵癌は、いずれの試験でも奏効は認められなかったものの、HERALD 試験（4 名）では、ICR 判定及び治験担当医師判定の病勢コントロール率はいずれも 50.0%であり、4 名のうち 2 名で腫瘍の縮小が認められた。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間の中央値（95% CI）はそれぞれ 2.2（0.8～NE）ヵ月及び 2.1（0.8～NE）ヵ月、全生存期間の中央値（95% CI）は 3.2（1.1～NE）ヵ月であった。DP-02 試験（2 名）では、病勢コントロール率は ICR 判定で 50.0%、治験担当医師判定で 100%であった。また。2 名のうち 1 名で腫瘍の縮小が認められた。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間の中央値（95% CI）はそれぞれ 5.4（2.8～NE）ヵ月及び NE（1.4～NE）ヵ月、全生存期間の中央値（95% CI）は 12.4（8.8～NE）ヵ月であった。膵癌は *KRAS*、*CDKN2A*、*TP53*、*SMAD4* 等の癌関連遺伝子が高頻度に変異していることが知られており、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と報告されている[9]。また、膵癌は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という特徴を有し、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知られている[10]。膵癌は、現時点で三次治療の標準的なレジメンは存在せず、二次治療の有効性も限定的であることを踏まえると（1.1.4 項）、HERALD 試験及び DP-02 試験で腫瘍の縮小が認められた被験者がいることから、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有し、標準治療が困難な進行・再発の膵癌患者での治療選択肢になり得ると考えられる。

原発不明癌は、HERALD 試験で 1 名登録され、奏効は認められなかったものの、最良総合効果は ICR 判定及び治験担当医師判定のいずれも SD であり、腫瘍の縮小が認められた。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間の中央値（95% CI）はそれぞれ 7.4（NE～NE）ヵ月及び 4.4（NE～NE）ヵ月、全生存期間の中央値（95% CI）は 8.7（NE～NE）ヵ月であった。

HER2 遺伝子増幅を有する患者を対象とした試験（HERALD 試験）と HER2 過剰発現を対

象とした試験（DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）の両方に登録されたがん種の奏効率を評価した結果、*HER2* 遺伝子増幅を有する集団（HERALD 試験）と HER2 過剰発現を有する集団（DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）で奏効率に明らかな差異は認められなかった。

表 2.5.4-5　がん種別の有効性　（1/2）

	Biliary tract				Cervical				Endometrial			
	HERALD (N=4)		DP-02 (N=16)		HERALD (N=5)		DP-02 (N=8)		HERALD (N=6)		DP-02 (N=13)	
	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV
ORR, n (%)	1 (25.0)	1 (25.0)	9 (56.3)	9 (56.3)	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (76.9)	11 (84.6)
95% CI	0.6, 80.6	0.6, 80.6	29.9, 80.2	29.9, 80.2	14.7, 94.7	5.3, 85.3	24.5, 91.5	34.9, 96.8	35.9, 99.6	35.9, 99.6	46.2, 95.0	54.6, 98.1
Best Overall Response (n, [%])												
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)
PR	1 (25.0)	1 (25.0)	8 (50.0)	8 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (76.9)	8 (61.5)
SD	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (23.1)	2 (15.4)
PD	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Ovarian				Pancreatic				Salivary gland			
	HERALD (N=2)		DP-02 (N=11)		HERALD (N=4)		DP-02 (N=2)		HERALD (N=7)		DP-02 (N=6)	
	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV
ORR, n (%)	2 (100.0)	2 (100.0)	8 (72.7)	7 (63.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
95% CI	15.8,100.0	15.8,100.0	39.0, 94.0	30.8, 89.1	0.0, 60.2	0.0, 60.2	0.0, 84.2	0.0, 84.2	59.0,100.0	59.0,100.0	11.8, 88.2	11.8, 88.2
Best Overall Response (n, [%])												
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	2 (100.0)	2 (100.0)	8 (72.7)	6 (54.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	7 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Small intestine				Colorectal				Non-small cell lung			
	HERALD (N=2)		DP-02 (N=1)		HERALD (N=10)		DC-02 (N=64)		HERALD (N=2)		DL-01 (N=17)	
	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV
ORR, n (%)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	30 (46.9)	23 (35.9)	1 (50.0)	0 (0.0)	9 (52.9)	9 (52.9)
95% CI	15.8,100.0	15.8,100.0	2.5, 100.0	0.0, 97.5	18.7, 81.3	18.7, 81.3	34.3, 59.8	24.3, 48.9	1.3, 98.7	0.0, 84.2	27.8, 77.0	27.8, 77.0
Best Overall Response (n, [%])												
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
PR	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	30 (46.9)	23 (35.9)	1 (50.0)	0 (0.0)	8 (47.1)	9 (52.9)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	30 (46.9)	39 (60.9)	1 (50.0)	2 (100.0)	5 (29.4)	7 (41.2)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (4.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (5.9)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

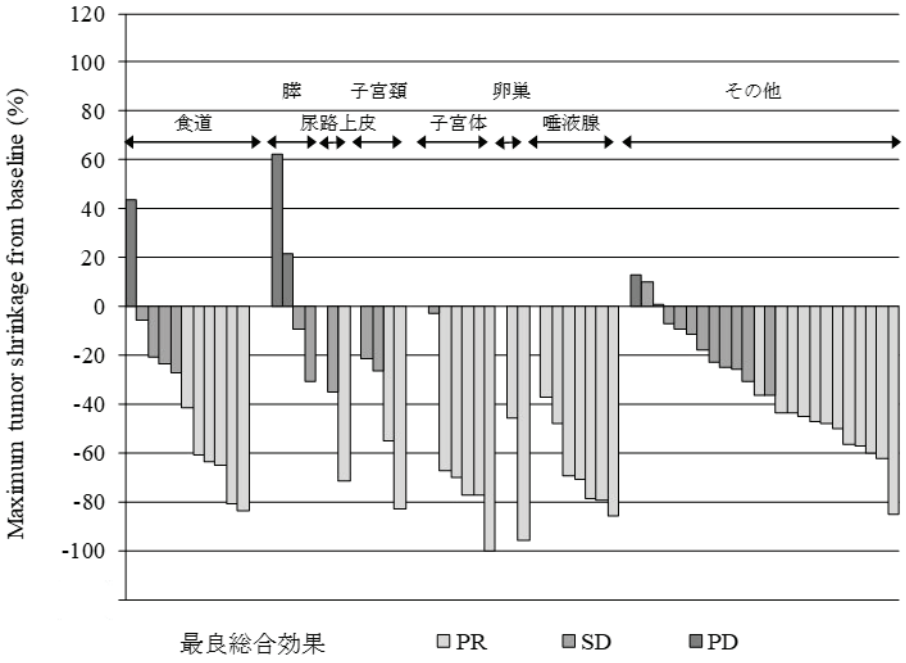
表 2.5.4-5　がん種別の有効性（2/2）

	Bladder		Urothelial		Esophageal		Extramammary Paget's disease		Gastric		Melanoma	
	DP-02 (N=16)		HERALD (N=2)		HERALD (N=12)		HERALD (N=1)		HERALD (N=2)		HERALD (N=1)	
	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV
ORR, n (%)	8 (50.0)	9 (56.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
95% CI	24.7, 75.3	29.9, 80.2	1.3, 98.7	1.3, 98.7	15.2, 72.3	21.1, 78.9	2.5, 100.0	2.5, 100.0	1.3, 98.7	1.3, 98.7	2.5, 100.0	2.5, 100.0
Best Overall Response (n, [%])												
CR	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	8 (50.0)	8 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
SD	5 (31.3)	5 (31.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	3 (18.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Oropharyngeal		Prostate		Unknown primary		vulvar	
	DP-02 (N=1)		HERALD (N=1)		HERALD (N=1)		DP-02 (N=1)	
	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV	ICR	INV
ORR, n (%)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
95% CI	2.5, 100.0	2.5, 100.0	2.5, 100.0	2.5, 100.0	0.0, 97.5	0.0, 97.5	2.5, 100.0	0.0, 97.5
Best Overall Response (n, [%])								
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

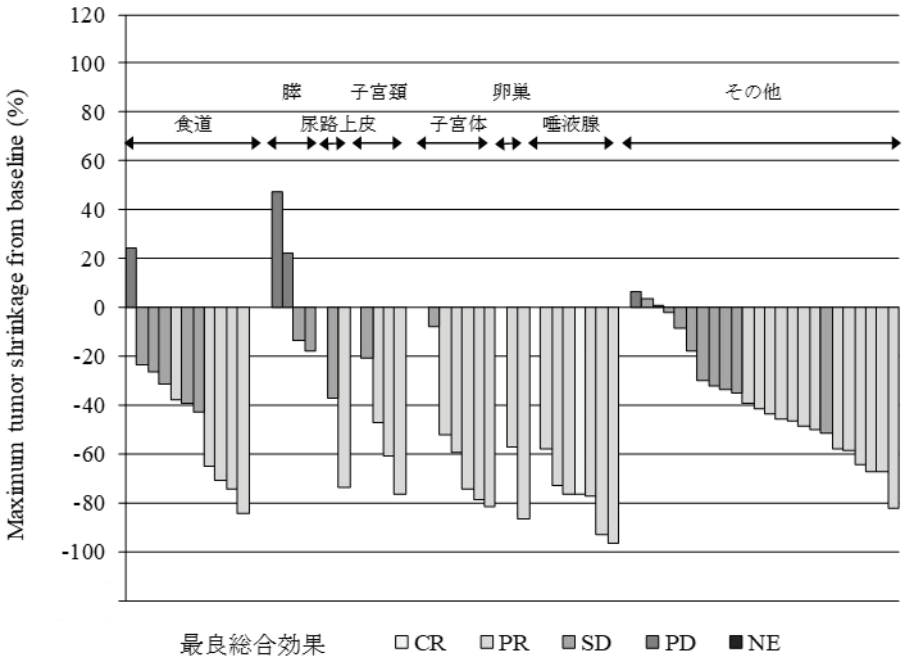
CI = confidence interval, CR = complete response, ICR = independent central review, INV = investigator, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease
Source: 5.3.5.4-4 Table 5.3.10.1.1, Table 5.3.10.1.2; 5.3.5.4-5 Table 1-1-2, Table 1-2-2; 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.1.A, Table 2.7.3.2.2.1.A, Table 2.7.3.2.2.2.A

図 2.5.4-20　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（治験担当医師判定）



PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease,
Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-7

図 2.5.4-21　標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率: HERALD 試験（ICR 判定）



CR = complete response, ICR = independent central review, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease
Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-8

4.2.3　日本人集団の成績

試験実施国が「日本」である被験者を日本人として、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する日本人集団での成績をがん種ごとに評価した。

がん種ごとの日本人及び非日本人の内訳は、NSCLC では日本人 2 名及び非日本人 15 名であり（以下同順）、大腸癌では 20 名及び 44 名、乳癌では 29 名及び 125 名、胃癌では 76 名及び 88 名であった。なお、胃癌は DG-01 試験（日本人: 76 名、非日本人: 20 名）及び DG-02 試験（非日本人: 68 名）の成績で評価した。

NSCLC、大腸癌、乳癌、及び胃癌の日本人集団及び非日本人集団の ICR 判定に基づく確定奏効率を表 2.5.4-6 に示す。T-DXd は、NSCLC、大腸癌、乳癌、及び胃癌のいずれのがん種でも、日本人及び非日本人にかかわらず、同程度の高い確定奏効率を示した。

日本で実施した HER2 陽性の切除不能又は再発胆道癌患者を対象とした HERB 試験（医師主導治験）で、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の日本人集団の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 40.0（12.2～73.8）%であり、DP-02 試験のコホート 1（胆道癌）で HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の非日本人集団の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 56.3（29.9～80.2）%であった。HERB 試験の治験デザイン等は 2.7.3.1 に示す。

また、日本で実施した切除不能かつ化学療法歴を有する進行・再発子宮癌肉腫患者を対象とした STATICE 試験（医師主導治験）で、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の日本人集団の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 57.1（18.4～90.1）%であり、DP-02 試験のコホート 4（子宮体癌）で HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の非日本人集団の ICR 判定に基づく確定奏効率（95%CI）は 76.9（46.2～95.0）%であった。STATICE 試験の治験デザイン等は 2.7.3.1 に示す。

以上より、日本人及び非日本人のいずれの集団に対しても T-DXd は一貫した高い確定奏効率を示し、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する固形癌の日本人集団と非日本人集団で T-DXd の有効性に明確な違いは認められなかった。

表 2.5.4-6　日本人及び非日本人被験者の確定奏効率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg (DL-01)		大腸癌 T-DXd 5.4 mg/kg (DC-02)		BC T-DXd 5.4 mg/kg (DB-01)		GC T-DXd 6.4 mg/kg (DG-01/DG-02)	
	日本人 N = 2	非日本人 N = 15	日本人 N = 20	非日本人 N = 44	日本人 N = 29	非日本人 N = 125	日本人 N = 76	非日本人 N = 88
Confirmed ORR[a], n (%)	1 (50.0)	8 (53.3)	9 (45.0)	21 (47.7)	19 (65.5)	77 (61.6)	37 (48.7)	39 (44.3)
95% CI	1.3, 98.7	26.6, 78.7	23.1, 68.5	32.5, 63.3	45.7, 82.1	52.5, 70.2	37.0, 60.4	33.7, 55.3

BC = breast cancer, CI = confidence interval, FAS = full analysis set, GC = gastric cancer, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, ICR = independent central review, IHC = immunohistochemistry, NSCLC = non-small cell lung cancer, ORR = objective response rate, T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: ICR 判定に基づく確定奏効率
Source: 5.3.5.3-4 Table 4-2

4.2.4　*HER2* 遺伝子増幅を有する集団の HER2 発現状況別の有効性

4.2.4.1　HERALD 試験

HERALD 試験では、付随研究として腫瘍検体を用いたバイオマーカー解析を実施した。HERALD 試験に登録され、当該研究への参加に同意した 51 名のうち 38 名の腫瘍検体が検査機関に送付され、IHC 法により HER2 発現状況が評価された。

HER2 発現状況が評価された被験者 38 名の HER2 発現状況（IHC 法）は、3+が 73.7%（28 名）、2+が 13.2%（5 名）、1+が 5.3%（2 名）、0 が 7.9%（3 名）であった。

HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率を表 2.5.4-7 に示す。IHC 法 3+の 28 名に対する確定奏効率は 57.1%であり、IHC 法 3+以外の 10 名に対する確定奏効率は 30.0%であった。

表 2.5.4-7　HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率（HERALD 試験）

	HER2 IHC status (central laboratory)					
	IHC 3+ (N = 28)	IHC 2+ (N = 5)	IHC 1+ (N = 2)	IHC 0 (N = 3)	Non-IHC3+ (N = 10)	Total (N = 38)
Confirmed ORR n (%), [95% CI]	16 (57.1) [37.2, 75.5]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	0 (0) [0.0, 84.2]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	19 (50.0) [33.4, 66.6

CI = confidence interval, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, IHC = immunohistochemistry, ORR = objective response rate
Source: 5.3.5.4-2 Table 3-1-1

4.2.4.2　DESTINY-PanTumor02 試験

DP-02 試験では、探索的に ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者の HER2 発現状況（IHC 法）別の有効性を評価した。FAS に含まれる 267 名のうち、ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が認められた 48 名の腫瘍組織での HER2 発現状況（IHC 法）は、3+が 30 名、2+が 12 名、1+が 1 名、0 が 2 名、unknown が 3 名であった。

HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率を表 2.5.4-8 に示す。ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者 48 名での T-DXd の確定奏効率は 64.6%であった。IHC 法 3+の 30 名に対する確定奏効率は 76.7%であり、IHC 法 3+以外の 15 名（IHC unknown を除く）に対する確定奏効率は 40.0%であった。

表 2.5.4-8　HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率（DP-02 試験_ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者集団）

	IHC 3+ (N = 30)	IHC 2+ (N = 12)	IHC 1+ (N = 1)	IHC 0 (N = 2)	IHC Unknown (N = 3)	Non-IHC 3+ (N = 15)	Total (N = 48)
Confirmed ORR n (%) 95% CI	23 (76.7) (57.7, 90.1)	4 (33.3) (9.9, 65.1)	1 (100.0) (2.5, 100.0)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	2 (66.7) (9.4, 99.2)	6 (40.0) (16.3, 67.7)	31 (64.6) (49.5, 77.8)

CI = confidence interval, ctDNA = circulating tumor DNA, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, IHC = immunohistochemistry, ORR = objective response rate
Source: 5.3.5.4-1 Table 3-1-1

4.3　有効性の結論

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験に基づき、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する T-DXd 5.4 mg/kg の有効性を評価した。

T-DXd は、HERALD 試験で標準治療に不応又は不耐の *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌に対して、持続的な高い抗腫瘍効果を示し、DP-02 試験では、HER2 過剰発現の進行・再発の固形癌に対して、持続的な高い抗腫瘍効果を示した。また、HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験に登録されたがん種別の有効性を評価した結果、T-DXd は HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する幅広い進行・再発の固形癌に対して、高い抗腫瘍効果を示した。膵癌及び原発不明癌では奏効は認められなかったものの、HERALD 試験及び DP-02 試験で腫瘍の縮小が認められた被験者がいることから、現在の標準治療の有効性が限定的であることを踏まえると [11]、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有し、標準治療が困難な進行・再発の膵癌及び原発不明癌患者での治療選択肢になり得ると考えられる。

T-DXd は、がん種によらず HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌に対し有効性を示すと考えられる。非臨床試験では、様々ながん種の HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する腫瘍で T-DXd の有効性を示唆する結果が得られている。HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験には計 19 のがん種が含まれ、標準的な治療が困難な切除不能・再発の固形癌に対し、がん種横断的な持続的な抗腫瘍効果が確認された。T-DXd の薬理作用及び臨床試験の結果を踏まえると、HERALD 試験及び DP-02 試験に組み入れられていないがん種の HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌に対しても、T-DXd は有効性を示すと期待される。

以上より、T-DXd は HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する新たな治療の選択肢となり得る。

参考文献

1. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914-23.
2. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol. 2018;29(10):2052–60.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
4. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20(4):518-30.
5. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. J Clin Oncol. 2009;27(11):1822-8.
6. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond, LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(16):3238-47.
7. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149-58.
8. Odegaard JI, Vincent JJ, Mortimer S, et al. Validation of a Plasma-Based Comprehensive Cancer Genotyping Assay Utilizing Orthogonal Tissue- and Plasma-Based Methodologies. Clin Cancer Res. 2018;24(15):3539-49.
9. Sun H, Zhang B, Li H. The Roles of Frequently Mutated Genes of Pancreatic Cancer in Regulation of Tumor Microenvironment. Technol Cancer Res Treat. 2020:19:1533033820920969.
10. Sherman MH, Beatty GL. Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer Pathogenesis and Therapeutic Resistance. Annu Rev Pathol. 2023;18:123-48.
11. 日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン. 2nd ed. 南江堂; 2018. [Internet]. [cited 2023 Aug] Available from: https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00470/.

5.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の概観

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者に対する T-DXd の安全性は、主に以下の 3 つの併合群の成績に基づき評価した（表 2.5.5-1）。

- HER2 IHC 法 3+併合群: DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、及び DB-01 試験に登録され、少なくとも 1 回 T-DXd 5.4 mg/kg の投与を受けた HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の被験者
- 胃癌 IHC 法 3+併合群: DG-01 試験又は DG-02 試験に登録され、少なくとも 1 回 T-DXd 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の被験者
- HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群: HER2 IHC 法 3+併合群 ＋HERALD 試験の安全性解析対象集団

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者に対する T-DXd の安全性を HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での成績を中心に評価するとともに、HERALD 試験の結果と HER2 IHC 法 3+併合群の結果を比較した。

なお、胃癌は他のがん種と用量の設定が異なるため（胃癌を除くがん種: T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与、胃癌: T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与）、胃癌 IHC 法 3+併合群での安全性成績は他のがん種とは別に集計した。

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌の日本人患者での安全性は、日本で実施した HERALD 試験に登録された被験者（62 名）、及び HER2 IHC 法 3+併合群のうち試験実施国が「日本」である被験者（DL-01 試験 2 名、DC-02 試験 21 名、DB-01 試験 29 名）の安全性データを中心に評価した。また、日本で実施した医師主導治験である STATICE 試験及び HERB 試験に登録された被験者のうち、T-DXd 5.4 mg/kg 群の被験者の安全性データも参考とした。

T-DXd の統合的な安全性プロファイルを評価するため、これまでに実施した臨床試験の安全性成績を併合した解析（5.4 mg/kg、6.4 mg/kg の用量別）を実施し、当該結果を 2.7.4 に記載した。また、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DG-02 試験、STATICE 試験、及び HERB 試験の全体集団での安全性成績は、個々の試験のまとめ（2.7.6）にそれぞれ記載した（DB-01 試験及び DG-01 試験は既提出）。なお、これらの試験で確認された安全性解析対象集団全体での T-DXd の安全性プロファイルは、いずれも既承認の効能・効果の患者を対象としたこれまでの臨床試験で確認されている T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.5.5-1　安全性の評価対象集団（併合群）

評価集団名 T-DXd 用量	含まれる試験及び評価対象とした被験者	被験者数の合計
HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群 T-DXd 5.4 mg/kg	• HERALD 試験: *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者 安全性解析対象集団 62 名 • DP-02 試験: 安全性解析対象集団のうち HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の固形癌患者 75 名 • DL-01 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群（Cohort 1a）の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の NSCLC 患者 17 名 • DC-02 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群（Stage 1 の Arm 1 及び Stage 2）の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の大腸癌患者 65 名 • DB-01 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の乳癌患者 154 名	373 名
HER2 IHC 法 3+併合群 T-DXd 5.4 mg/kg	• DP-02 試験: 安全性解析対象集団のうち HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の固形癌患者 75 名 • DL-01 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群（Cohort 1a）の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の NSCLC 患者 17 名 • DC-02 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群（Stage 1 の Arm 1 及び Stage 2）の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の大腸癌患者 65 名 • DB-01 試験: 安全性解析対象集団のうち 5.4 mg/kg 群の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の乳癌患者 154 名	311 名
胃癌 IHC 法 3+併合群 T-DXd 6.4 mg/kg	• DG-01 試験: HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の胃癌患者 安全性解析対象集団 96 名 • DG-02 試験: HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の胃癌患者 安全性解析対象集団 68 名	164 名

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

各試験の安全性評価の概要を以下に示す。各試験の安全性評価に関する計画は類似しており、各試験の結果を併合して評価することは妥当と考えられた。

安全性解析対象集団はいずれの試験でも、試験に登録され、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者であり、各試験の安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、左室駆出率等であった。有害事象の重症度は、CTCAE version 5.0 に従い治験担当医師により判定された。

治験期間中の有害事象（以後、有害事象と表記）として、治験薬初回投与開始後から治験薬最終投与後 47 日まで（HERALD 試験では 30 日まで）に生じた有害事象、及び治験薬最

終投与後 48 日以降に生じた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（HERALD 試験では治験薬最終投与後 31 日以降に生じた治験薬との因果関係が否定できない有害事象）を集計した。また、有害事象名は MedDRA Version 26.0 を用いて読み替えた。

T-DXd の臨床試験データ、非臨床試験成績、疫学情報、及び類薬の文献情報に基づき、間質性肺疾患／肺臓炎（interstitial lung disease: ILD）、左室機能不全を注目すべき有害事象として特定し、以下のとおり評価した。

- 間質性肺疾患／肺臓炎（ILD）は、HERALD 試験では、企業治験で用いている Potential ILD（ILD が疑われる有害事象: MedDRA 標準検索式の「間質性肺疾患（SMQ）」（狭域用語及び一部の広域用語）、並びに MedDRA 基本語の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する有害事象）に該当する事象に、医師報告事象名が「薬剤性肺炎疑い」とされた事象を加えて集計した。重症度は CTCAE version 5.0 に従い治験担当医師が判定した。DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DB-01 試験、DG-01 試験、及び DG-02 試験では、Potential ILD のうち ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象を集計した。ILD の重症度及び発現日についても、ILD 独立判定員会が判定した。
- 左室機能不全は、いずれの試験でも、MedDRA 基本語の急性左室不全、急性右室不全、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、慢性左室不全、慢性右室不全、駆出率減少、左室不全、右室不全、心室不全、左室機能不全をグループ化して集計した。

また、これまでに得られた T-DXd の臨床試験データに基づき、その他の検討を要する有害事象として 23 の徴候・症状（グループ化した事象を含む）を特定して評価した（表 2.7.4.1-6）。本資料では、グループ化した事象（ILD、左室機能不全を含む）にかぎ括弧（「」）を付して表記した。

5.2　曝露状況及び対象集団の特徴

1)　曝露状況

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、投与期間の中央値（範囲）は 8.05（0.7～29.5）ヵ月、施行サイクル数の中央値（範囲）は 11.0（1～40）回、相対用量強度の中央値（範囲）は 95.70（46.1～104.6）%であった。

施行サイクル数が 30 回を超えた被験者は、HER2 IHC 法 3+併合群では 37 名（11.9%）、HERALD 試験で 0 名であり、HER2 IHC 法 3+併合群の方がより曝露期間の長い被験者を含むものの、HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+併合群の施行サイクル数及び相対用量強度に、安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる明らかな差は認められなかった（表 2.5.5-2）。

なお、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していたのは、68 名（HERALD 試験 13 名、HER2 IHC 法 3+併合群 55 名）であった。

2)　対象集団の特徴

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、年齢の中央値（範囲）は 59.0（25～96）歳、性別は男性が 27.3%、女性が 72.7%であった（表 2.5.5-2）。

HERALD 試験では男女の割合は同程度であり、HER2 IHC 法 3+併合群では女性の割合が高かった（女性 76.8%、男性 23.2%）。地域別の登録状況は、HERALD 試験では全員アジアであり、HER2 IHC 法 3+併合群ではアジア 38.3%、欧州 36.3%、北米 22.8%であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では計 20 のがん種が含まれた。HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+併合群のがん種別の被験者割合は以下のとおりであった。

- HERALD 試験: 食道癌 19.4%（12 名）、大腸癌 16.1%（10 名）、唾液腺癌 11.3%（7 名）、子宮体癌 9.7%（6 名）、子宮頸癌 8.1%（5 名）、膵癌 6.5%（4 名）、胆道癌 6.5%（4 名）、尿路上皮癌 3.2%（2 名）、卵巣癌 3.2%（2 名）、NSCLC 3.2%（2 名）、胃癌 3.2%（2 名）、小腸癌 3.2%（2 名）、乳房外パジェット病 1.6%（1 名）、悪性黒色腫 1.6%（1 名）、前立腺癌 1.6%（1 名）、原発巣不明 1.6%（1 名）であった。
- HER2 IHC 法 3+併合群: 乳癌 49.5%（154 名）、大腸癌 20.9%（65 名）、NSCLC 5.5%（17 名）、胆道癌 5.1%（16 名）、尿路上皮癌 5.1%（16 名）、子宮体癌 4.2%（13 名）、卵巣癌 3.5%（11 名）、子宮頸癌 2.6%（8 名）、唾液腺癌 1.9%（6 名）、膵癌 0.6%（2 名）、中咽頭癌 0.3%（1 名）、小腸癌 0.3%（1 名）、外陰癌 0.3%（1 名）であった。

表 2.5.5-2　曝露状況及び人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	HERALD 試験 （N = 62）	HER2 IHC 法 3+ 併合群 （N = 311）	HER2 過剰発現 ／遺伝子増幅 併合群 （N = 373）	胃癌 IHC 法 3+ 併合群 （N = 164）
投与サイクル数（回）				
中央値	8.0	12.0	11.0	7.0
最小値, 最大値	1, 29	1, 40	1, 40	1, 41
投与期間（ヵ月）				
中央値	5.57	8.41	8.05	5.37
最小値, 最大値	0.7, 23.0	0.7, 29.5	0.7, 29.5	0.7, 29.7
相対用量強度（%）				
中央値	92.31	96.10	95.70	93.29
最小値, 最大値	54.4, 100.7	46.1, 104.6	46.1, 104.6	58.2, 106.5
年齢（歳）				
中央値	63.0	59.0	59.0	64.0
最小値, 最大値	32, 80	25, 96	25, 96	20, 82
性別, n (%)				
女性	32 (51.6)	239 (76.8)	271 (72.7)	44 (26.8)
男性	30 (48.4)	72 (23.2)	102 (27.3)	120 (73.2)
ECOG PS, n (%)				
0	36 (58.1)	166 (53.4)	202 (54.2)	73 (44.5)
1	26 (41.9)	144 (46.3)	170 (45.6)	91 (55.5)

	HERALD 試験（N = 62）	HER2 IHC 法 3+ 併合群（N = 311）	HER2 過剰発現／遺伝子増幅 併合群（N = 373）	胃癌 IHC 法 3+ 併合群（N = 164）
2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
地域, n (%)				
アジア	62 (100.0)	119 (38.3)	181 (48.5)	96 (58.5)
北米	0	71 (22.8)	71 (19.0)	24 (14.6)
欧州	0	113 (36.3)	113 (30.3)	44 (26.8)
その他	0	8 (2.6)	8 (2.1)	0

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; PS = performance status

5.3　有害事象の分析

5.3.1　有害事象の概要

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、有害事象発現割合は 99.2%であり、Grade 3 以上の有害事象発現割合は 61.7%であった（表 2.5.5-3）。また、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、副作用）の発現割合は 95.2%、Grade 3 以上の副作用の発現割合は 50.4%であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+併合群を比較すると、HERALD 試験で治験薬の投与中断に至った有害事象／副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、概ね有害事象発現状況は類似していた。

表 2.5.5-3　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	HERALD 試験（N = 62）	HER2 IHC 法 3+ 併合群（N = 311）	HER2 過剰発現／遺伝子増幅 併合群（N = 373）	胃癌 IHC 法 3+ 併合群（N = 164）
有害事象、n (%)				
すべての AE	62 (100.0)	308 (99.0)	370 (99.2)	164 (100)
Grade 3 以上	39 (62.9)	191 (61.4)	230 (61.7)	120 (73.2)
重篤	24 (38.7)	97 (31.2)	121 (32.4)	66 (40.2)
治験薬の投与中止に至る	14 (22.6)	48 (15.4)	62 (16.6)	29 (17.7)
治験薬の投与中断に至る	36 (58.1)	146 (46.9)	182 (48.8)	82 (50.0)
治験薬の減量に至る	22 (35.5)	83 (26.7)	105 (28.2)	46 (28.0)
死亡に至る	1 (1.6)	18 (5.8)	19 (5.1)	14 (8.5)
副作用、n (%)				
すべての AE	59 (95.2)	296 (95.2)	355 (95.2)	159 (97.0)
Grade 3 以上	32 (51.6)	156 (50.2)	188 (50.4)	95 (57.9)
重篤	11 (17.7)	46 (14.8)	57 (15.3)	27 (16.5)
治験薬の投与中止に至る	13 (21.0)	45 (14.5)	58 (15.5)	21 (12.8)
治験薬の投与中断に至る	29 (46.8)	95 (30.5)	124 (33.2)	58 (35.4)
治験薬の減量に至る	20 (32.3)	76 (24.4)	96 (25.7)	41 (25.0)
死亡に至る	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.1)	3 (1.8)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry

5.3.2　比較的よくみられる有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で比較的よくみられた有害事象（≥30%）は、悪心（68.6%）、食欲減退（38.1%）、疲労（37.5%）、貧血（33.8%）、嘔吐（32.7%）、脱毛症（31.9%）、下痢（30.3%）であった。また、Grade 3 以上の有害事象で発現割合が高かった（≥10%）のは、好中球数減少（14.2%）、貧血（13.7%）であった。HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で比較的よくみられた有害事象及び発現割合の高い Grade 3 以上の有害事象は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の成績と類似していた（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-4）。

HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+併合群のいずれの群でも、発現割合の高い有害事象（≥30%）は主に疲労又は倦怠感、消化器系又は血球系の有害事象であり、Grade 3 以上の有害事象で発現割合が高かった（≥10%）のは血球系の有害事象であった。発現割合に数値的な差のある事象もあるものの、比較的よくみられた有害事象及び発現割合の高い Grade 3 以上の有害事象に群間で明確な差はないものと考えられた。

副作用の発現状況についても、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の結果は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と類似していた。HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が高かった副作用（≥30%）は、悪心（64.9%）、疲労（33.5%）、食欲減退（32.4%）、脱毛症（30.0%）であり、Grade 3 以上の副作用で発現割合が高かった（≥10%）のは、好中球数減少（13.7%）、貧血（10.5%）であった。

HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+併合群の間で、発現割合の高い副作用及び Grade 3 以上の副作用に明確な差は認められなかった。

5.3.3　死亡及び重篤な有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（N = 373）では、データカットオフ時点で 150 名（40.2%）の死亡が報告され、このうち治療中の死亡は 20 名（5.4%）であった。全死亡での死因の内訳は、病勢進行が最も多く（84 名［22.5%］）、次いで原疾患による死亡（34 名［9.1%］）、有害事象による死亡（11 名［2.9%］）、その他が 9 名（2.4%）、不明が 12 名（3.2%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で報告された重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）はいずれも、これまでの T-DXd の臨床試験でも重篤な有害事象として報告されている事象であった。

1)　死亡に至った有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、死亡に至った有害事象の発現割合は 5.1%（19/373）に、死亡に至った副作用は 2.1%（8/373）に報告された。死亡に至った有害事象の発現割合は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（4.4%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で、2 名以上に報告された死亡に至った有害事象は肺臓炎（3 名）及び敗血症（2 名）であり、これらは敗血症の 1 名を除き、治験担当医師によ

り T-DXd との因果関係が「関連あり」と判定された。

死亡に至った有害事象の発現割合は、HERALD 試験では 1.6%（1/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 5.8%（18/311）であり、死亡に至った副作用の発現割合は、HERALD 試験では 1.6%（1/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 2.3%（7/311）であった（表 2.7.4.2-6）。

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験で報告された死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団全体）について表 2.7.4.7-2 に示す。いずれかの試験で 3 名以上に報告された死亡に至った有害事象は、死亡（5 名［いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された］、DP-02 試験）及び肺炎（3 名［うち 1 名は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された］、DP-02 試験）であった。

2)　重篤な有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、重篤な有害事象は 32.4%（121/373）に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（30.0%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、敗血症（3.2%［12/373］）、肺臓炎（2.7%［10/373］）、悪心及び嘔吐（各 2.1%［8/373］）であった。重篤な副作用は 57 名（15.3%）に認められ、発現割合が 2%以上の重篤な副作用は、肺臓炎（2.7%［10/373］）、悪心（2.1%［8/373］）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、HERALD 試験では 38.7%（24/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 31.2%（97/311）、重篤な副作用の発現割合は、HERALD 試験では 17.7%（11/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 14.8%（46/311）であり、明らかな差は認められなかった。HERALD 試験では、発現割合が 3%以上の重篤な有害事象として、肺臓炎が 3 名（4.8%）、食欲減退が 3 名（4.8%）、発熱性好中球減少症が 2 名（3.2%）に認められ、これらはいずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。HER2 IHC 法 3+併合群では、発現割合が 3%以上の重篤な有害事象として、敗血症が 11 名（3.5%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたのは 3 名（1.0%）であった。

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験で報告された重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団全体）を表 2.7.4.7-2 に示す。いずれかの試験で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、病勢進行（9.4%［DL-01 試験］）、肺臓炎（6.6%［DL-01 試験］）であった。

5.3.4　治験薬の投与中止、投与中断、又は減量に至った有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で報告された治験薬の投与中止、投与中断、減量に至った有害事象の発現状況は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と類似していた。

1)　治験薬の投与中止に至った有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 16.6%

（62/373）に認められ、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（16.7%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象として、肺臓炎が 31 名（8.3%）、間質性肺疾患が 10 名（2.7%）に認められ、これらはいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、HERALD 試験では 22.6%（14/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 15.4%（48/311）であり、明らかな差は認められなかった。発現割合が 3%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象として、HERALD 試験では肺臓炎が 8 名（12.9%）、間質性肺疾患が 3 名（4.8%）に、HER2 IHC 法 3+併合群では肺臓炎が 23 名（7.4%）に認められ、これらはいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

2)　治験薬の投与中断に至った有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、治験薬の投与中断に至った有害事象は 48.8%（182/373）に認められ、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（44.1%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 5%以上の治験薬の投与中断に至った有害事象として、好中球数減少が 33 名（8.8%）、貧血が 24 名（6.4%）、好中球減少症が 19 名（5.1%）に認められ、これらは貧血の 5 名を除き、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、HERALD 試験では 58.1%（36/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 46.9%（146/311）であり、HERALD 試験で 10%以上高かった。発現割合が 5%以上の治験薬の投与中断に至った有害事象として、HERALD 試験では貧血が 9 名（14.5%）、好中球数減少が 7 名（11.3%）に認められ、貧血の 1 名を除きいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。HER2 IHC 法 3+併合群では好中球数減少が 26 名（8.4%）、好中球減少症が 19 名（6.1%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

3)　治験薬の減量に至った有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、治験薬の減量に至った有害事象は 28.2%（105/373）に認められ、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（22.8%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 3%以上の治験薬の減量に至った有害事象として、疲労及び悪心が各 17 名（4.6%）、好中球数減少が 14 名（3.8%）に認められ、これらはいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、HERALD 試験では 35.5%（22/62）、HER2 IHC 法 3+併合群では 26.7%（83/311）であり、明らかな差は認められなかった。発現割合が

5%以上の治験薬の減量に至った有害事象として、HERALD 試験では倦怠感が 5 名（8.1%）、食欲減退が 5 名（8.1%）、好中球数減少が 4 名（6.5%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。HER2 IHC 法 3+併合群では疲労が 17 名（5.5%）、悪心が 16 名（5.1%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

5.3.5　注目すべき有害事象

5.3.5.1　間質性肺疾患／肺臓炎

「ILD」の集計方法は HERALD 試験とその他の試験で異なるため（5.1 項）、「ILD」の発現状況は HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+併合群を分けて評価した。

HERALD 試験では「ILD」（ILD が疑われる有害事象に該当する事象及び医師報告事象名が薬剤性肺炎疑いとされた事象）の発現割合は 25.8%（16/62）であった。重症度別の発現被験者数は Grade 1 が 14 名（22.6%）、Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名（1.6%）であり、Grade 4 と Grade 5 は報告されなかった。重篤な「ILD」は 4.8%（3 名）に認められた。「ILD」を発現した被験者の半数以上は転帰が回復又は軽快であった（表 2.7.4.2-12）。

HER2 IHC 法 3+併合群では、ILD 独立判定委員会により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された「ILD」の発現割合は 16.4%（51/311）であった。重症度別の発現被験者数は Grade 1 が 10 名（3.2%）、Grade 2 が 30 名（9.6%）、Grade 3 が 2 名（0.6%）、Grade 4 が 0 名、Grade 5 が 9 名（2.9%）であった。重篤な「ILD」は 4.8%（15 名）に認められた。転帰（治験担当医師評価）は半数以上が回復、軽快、又は回復したが後遺症ありであった（表 2.7.4.2-12）。

全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「ILD」の発現割合は 11.9%であり、重症度別では Grade 1 が 3.1%、Grade 2 が 7.1%、Grade 3 が 0.7%、Grade 4 が 0%、Grade 5 が 1.1%であった。HER2 IHC 法 3+併合群の「ILD」の発現状況は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と同程度であると考えられた。

HER2 IHC 法 3+併合群と比較すると HERALD 試験で「ILD」の発現割合が高い傾向であったが、Grade 3 以上の「ILD」の発現割合及び重篤な「ILD」の発現割合には明確な違いは認められなかった。これまでの T-DXd の臨床試験でも非日本人と比較して日本人で「ILD」の発現割合が高い傾向が見られており、HER2 IHC 法 3+併合群の日本人集団での「ILD」発現割合が 26.9%（14/52）、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群での日本人集団での「ILD」発現割合が 19.8%（56/283）であることを踏まえると、日本で実施した HERALD 試験の結果はこれまでの T-DXd の臨床試験結果と大きく変わらないと考えられる（5.3.9 項）。

なお、HER2 IHC 法 3+併合群では、中等度腎機能低下被験者で、正常腎機能被験者及び軽度腎機能低下被験者と比較して「ILD」の発現割合が高い傾向が認められたが（中等度低下者 24.4%、軽度低下者 16.0%、正常被験者 14.4%）、同様の結果が全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群でも得られている（中等度低下者 18.5%、軽度低下者 11.1%、正常被験者 10.6%）。また、年齢、性別、ECOG PS、肝機能別のサブグループでは「ILD」の発現状況に

明確な違いは認められなかった。

ILD は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、現行の添付文書に記載したとおり、「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、及び「重大な副作用」で引き続き注意喚起及び情報提供する必要がある。

表 2.5.5-4　「ILD」発現状況（安全性解析対象集団）

	HERALD 試験 （N = 62）	HER2 IHC 法 3+ 併合群 （N = 311）	胃癌 IHC 法 3+併合 群 （N = 164）
ILD[a] 発現状況、n (%)			
すべての ILD	16 (25.8)	51 (16.4)	19 (11.6)
Grade 3 以上	1 (1.6)	11 (3.5)	4 (2.4)
重篤	3 (4.8)	15 (4.8)	6 (3.7)
治験薬の投与中止に至る	11 (17.7)	31 (10.0)	14 (8.5)
治験薬の投与中断に至る	3 (4.8)	11 (3.5)	5 (3.0)
治験薬の減量に至る	1 (1.6)	8 (2.6)	1 (0.6)
死亡に至る	0	9 (2.9)	2 (1.2)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ILD = interstitial lung disease
a: HERALD 試験では、ILD が疑われる有害事象に該当する事象及び医師報告事象名が薬剤性肺炎疑いとされた事象。HER2 IHC 法 3+併合群、胃癌 IHC 法 3+併合群では、ILD 独立判定委員会により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された ILD。

5.3.5.2　左室機能不全

T-DXd の左室機能に及ぼす影響を評価するため、左室機能不全に関連する 13 事象（以下、「左室機能不全」）をグループ化して評価した（表 2.7.4.1-5）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「左室機能不全」の発現割合は 3.5%（13/373）であり、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果（3.9%）と同程度であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での事象別の内訳は、駆出率減少が 11 名（2.9%）、うっ血性心不全が 1 名（0.3%）、急性心不全が 1 名（0.3%）であった。重症度別の「左室機能不全」の発現状況は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 8 名（2.1%）、Grade 3 が 4 名（1.1%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）、Grade 5 が 0 名であった。転帰は回復が 9 名、未回復が 4 名であった。重篤な「左室機能不全」は 2 名に報告され（事象別: うっ血性心不全及び急性心不全）、当該 2 名の転帰はいずれも回復であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、治験薬投与開始後に LVEF 値が測定された 335 名のうち、Grade 2 の LVEF 低下は 43 名（12.8%）に、Grade 3 の LVEF 低下は 4 名（1.2%）に認められ、Grade 4 の低下は認められなかった。最大の LVEF 低下（Grade 2 又は Grade 3）後に LVEF 測定値を有する被験者で、LVEF 測定値がベースライン時の 90%以上の値に回復したのは、Grade 2 では 27 名中 22 名、Grade 3 では 2 名中 0 名であった。

「左室機能不全」の発現割合は、HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+併合群で同程度であった（HERALD 試験 4.8%［3/62］、HER2 IHC 法 3+併合群 3.2%［10/311］）。また、治験薬投与開始後に Grade 2 の LVEF 低下に該当したのは、HERALD 試験では 5.4%（3/56）、HER2 IHC

法 3+併合群では 14.3%（40/279）であり、Grade 3 の LVEF 低下に該当したのは、HERALD 試験では 5.4%（3/56）、HER2 IHC 法 3+併合群では 0.4%（1/279）であった。

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

5.3.6　検討を要する有害事象

5.3.6.1　骨髄抑制

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での血球減少系の有害事象の発現状況は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と類似していた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（N = 373）では、「好中球数減少」は 37.3%（Grade 3 以上は 21.2%）、「貧血」は 34.0%（Grade 3 以上は 13.7%）、「血小板数減少」は 23.3%（Grade 3 以上は 7.0%）、「白血球数減少」は 20.9%（Grade 3 以上は 7.2%）、「リンパ球数減少」は 10.2%（Grade 3 以上は 5.1%）に認められた。Grade 5 に該当する事象は報告されなかった。

重篤な有害事象として「貧血」が 0.8%（3 名）、「好中球数減少」及び「血小板数減少」がそれぞれ 0.5%（2 名）に認められた。また、治験薬の投与中止に至った有害事象として、「血小板数減少」が 0.8%（3 名）、「白血球数減少」及び「好中球数減少」がそれぞれ 0.3%（1 名）に認められた。

発熱性好中球減少症は、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で 2.4%（9 名）に認められ、いずれも転帰は回復であった。治験薬の減量に至った発熱性好中球減少症の発現割合は 1.9%（7 名）であり、治験薬の投与中止又は治験薬の投与中断に至った事象は認められなかった。

HERALD 試験（N = 62）と HER2 IHC 法 3+併合群（N = 311）を比較すると、「白血球数減少」の発現割合（HERALD 試験: 32.3%、HER2 IHC 法 3+併合群: 18.6%、以下同順）及び Grade 3 以上の「貧血」の発現割合（22.6%、11.9%）が HERALD 試験で 10%以上高かったが、HERALD 試験では治験薬の投与中止に至った血球系の有害事象は認められなかった。

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

5.3.6.2　その他の検討を要する有害事象

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群でのその他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-6）についても、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、「腹痛」）及びその他

の有害事象（「疲労」、食欲減退、「上気道感染」、「発疹」、「頭痛」、「トランスアミナーゼ上昇」、「血中カリウム減少」、「筋骨格痛」、「皮膚色素過剰」、「血中ビリルビン増加」、「霧視」）の発現状況は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群の結果と類似していた。（表 2.7.4.2-15）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（N = 373）で認められた消化器系の有害事象のうち、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は悪心が 5.9%、下痢が 4.0%、嘔吐が 3.2%、「腹痛」が 1.1%、口内炎が 0.8%、便秘が 0.5%であり、重篤な有害事象の発現割合は悪心が 2.1%、嘔吐が 2.1%、「腹痛」が 1.1%、下痢が 0.8%、便秘及び「口内炎」がそれぞれ 0.3%であった。治験薬の投与中止に至った消化器系の有害事象として、下痢が 1 名（0.3%）に認められた。

消化器系の事象別の発現状況に、HERALD 試験（N = 62）と HER2 IHC 法 3+併合群（N = 311）で明確な差は認められなかった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（N = 373）で認められたその他の有害事象のうち、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は「疲労」が 8.3%、「血中カリウム減少」が 4.8%、食欲減退が 3.2%、「トランスアミナーゼ上昇」が 2.4%、「血中ビリルビン増加」が 0.5%、「筋骨格痛」及び「発疹」がそれぞれ 0.3%であり、重篤な有害事象の発現割合は食欲減退が 1.3%、「疲労」が 1.1%、「血中ビリルビン増加」、「血中カリウム減少」、及び「筋骨格痛」がそれぞれ 0.3%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、「トランスアミナーゼ上昇」が 1 名（0.3%）に認められた。

その他の有害事象の事象別の発現状況では、HERALD 試験（N = 62）と HER2 IHC 法 3+併合群（N = 311）を比較すると、食欲減退（HERALD 試験: 54.8%、HER2 IHC 法 3+併合群: 34.7%、以下同順）及び「上気道感染」（0%、20.9%）で発現割合に 20%以上の差があった。また、Grade 3 以上の発現割合では、「疲労」（0%、10.0%）で 10%以上の差が認められた。ただし、いずれの集団でも、これらの事象で治験薬の投与中止に至った被験者は報告されなかった。

5.3.7　注入に伴う反応

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

HERALD 試験では、該当する基本語は報告されなかった。

HER2 IHC 法 3+併合群では 1.6%（5 名: DC-02 試験 1 名、DB-01 試験 4 名）に「IRR」が認められた。「IRR」の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬に対する処置は行われなかった。また、いずれも転帰は回復であった。

5.3.8　臨床検査及びその他の安全性の観察項目

HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+併合群での血液学的検査の各項目及び血液生化学的検査の各項目の治験薬投与後の変動は、これまでの臨床試験で確認されている T-DXd の安全性プロファイルと類似した結果であった。

HERALD 試験では、血中ビリルビン増加が 3.2%（2 名）で報告され（いずれも Grade 2）、このうち 1 名では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2）も報告された。当該 1 名は前立腺癌の被験者で肝転移を有していた。HER2 IHC 法 3+併合群では、2.6%（8 名）が Potential Hy's Law の基準に合致したが（ALT or AST ≥ 3 × ULN and TBL ≥ 2 × ULN）、いずれの被験者も肝転移や肝臓に関連する合併症等を有していた。

5.3.9　日本人患者での有害事象発現状況

日本人患者での安全性を評価するため、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での日本人集団と非日本人集団の結果を比較した（2.7.4.2.3）。

施行サイクル数の中央値（範囲）は日本人集団で 9.0（1～34）回、非日本人集団で 12.0（1～40）回であり、投与期間の中央値（範囲）は日本人集団で 6.34（0.7～26.8）ヵ月、非日本人集団で 8.74（0.7～29.5）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は日本人集団で 94.74（46.1～103.3）%、非日本人集団で 95.90（51.7～104.6）%であった。

日本人集団では女性が 60.5%であり、中等度の腎機能低下に該当する被験者割合は 24.6%であった。一方、非日本人集団では女性が 78.0%であり、中等度の腎機能低下に該当する被験者割合は 13.5%であった。年齢及び ECOG PS は、日本人集団と非日本人集団で同様であった。主ながん種は、日本人集団では大腸癌（27.2%）、乳癌（25.4%）、食道癌（10.5%）であり、非日本人集団では乳癌（48.3%）、大腸癌（17.0%）であった。

有害事象の発現状況は、非日本人集団と比較して日本人集団で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった（表 2.5.5-5）。これは、日本人集団では、肺臓炎及び間質性肺疾患により治験薬の投与を中止した被験者が多かったことによると考えられる。治験薬の投与中止に至った肺臓炎の発現割合は、日本人集団で 12.3%（14/114）、非日本人集団で 6.6%（17/259）であり、治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患の発現割合は、日本人集団で 6.1%（7/114）、非日本人集団で 1.2%（3/259）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と比較して非日本人集団で 5%以上高かったものの（0.9% vs 6.9%）、非日本人集団で 2 名以上に認められた死亡に至った有害事象は肺臓炎（1.2%［3 名］）のみであった。

日本人及び非日本人のいずれの集団でも、比較的よくみられた有害事象（≥20%）は主に消化器系又は血球系の有害事象であり（表 2.7.4.2-18）、Grade 3 以上の有害事象で発現割合の高い有害事象（≥10%）は血球系の有害事象であった（表 2.7.4.2-20）。これらの有害事象に、日本人集団でのみ明らかに発現割合の高い事象は認められなかった。

表 2.5.5-5　日本人集団での有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群		HERALD 試験 (N = 62)	HER2 IHC 法 3+ 併合群
	日本人集団 (N = 114)	非日本人集団 (N =259)		日本人集団 (N = 52)
有害事象、n (%)				
すべての AE	113 (99.1)	257 (99.2)	62 (100.0)	51 (98.1)
Grade 3 以上	68 (59.6)	162 (62.5)	39 (62.9)	29 (55.8)
重篤	33 (28.9)	88 (34.0)	24 (38.7)	9 (17.3)
治験薬の投与中止に至る	29 (25.4)	33 (12.7)	14 (22.6)	15 (28.8)
治験薬の投与中断に至る	59 (51.8)	123 (47.5)	36 (58.1)	23 (44.2)
治験薬の減量に至る	33 (28.9)	72 (27.8)	22 (35.5)	11 (21.2)
死亡に至る	1 (0.9)	18 (6.9)	1 (1.6)	0
副作用、n (%)				
すべての AE	110 (96.5)	245 (94.6)	59 (95.2)	51 (98.1)
Grade 3 以上	60 (52.6)	128 (49.4)	32 (51.6)	28 (53.8)
重篤	17 (14.9)	40 (15.4)	11 (17.7)	6 (11.5)
治験薬の投与中止に至る	28 (24.6)	30 (11.6)	13 (21.0)	15 (28.8)
治験薬の投与中断に至る	49 (43.0)	75 (29.0)	29 (46.8)	20 (38.5)
治験薬の減量に至る	31 (27.2)	65 (25.1)	20 (32.3)	11 (21.2)
死亡に至る	1 (0.9)	7 (2.7)	1 (1.6)	0

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry

日本人集団では死亡に至った有害事象は 1 名に報告された（播種性血管内凝固及び敗血症［同一被験者］）。日本人集団で報告された発現割合の高い（≥3%）重篤な有害事象は、食欲減退（3.5%［4/114］）であった（非日本人集団では 0.4%［1/259］）。

日本人集団で報告された発現割合の高い（≥3%）治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（12.3%［14/114］）、間質性肺疾患（6.1%［7/114］）であった（非日本人集団では肺臓炎 6.6%［17/259］、間質性肺疾患 1.2%［3/259］）。

治験薬の投与中断及び治験薬の減量に至った有害事象の発現状況に日本人集団と非日本人集団で明らかな差は認められなかった。主な治験薬の投与中断に至った有害事象は、日本人集団では好中球数減少（14.0%）、貧血（10.5%）であり、非日本人集団では好中球減少症（7.3%）、好中球数減少（6.6%）であった。主な治験薬の減量に至った有害事象は、日本人集団では好中球数減少（6.1%）、食欲減退、発熱性好中球減少症、倦怠感（各 4.4%）であり、非日本人集団では疲労、悪心（各 5.8%）であった。

また、「左室機能不全」の発現状況も日本人集団と非日本人集団に明確な差は認められなかった（発現割合: 日本人集団で 3.5%［4/114］、非日本人集団で 3.5%［9/259］）。

ILD については、HERALD 試験では ILD 独立判定委員会を設置していなかったため、HER2 IHC 法 3+併合群での結果を示す。ILD 独立判定委員会により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された「ILD」の発現割合は、日本人集団で 26.9%（14/52）、非日本人集団で 14.3%（37/259）、「ILD」により治験薬の投与中止に至った被験者は、日本人集団で

19.2%（10/52）、非日本人集団で 8.1%（21/259）であり、日本人集団で高かった。ただし、いずれの集団でも大部分が Grade 1 又は Grade 2 の事象であり、Grade 3 以上の「ILD」を発現した被験者は日本人集団では認められず、非日本人集団では 11 名（Grade 3 が 2 名［0.8%］、Grade 5 が 9 名［3.5%］）であった。

なお、日本で実施した医師主導治験である STATICE 試験（子宮癌肉腫対象）及び HERB 試験（胆道癌対象）のいずれの試験でも、HER2 陽性の T-DXd 5.4 mg/kg 群で得られた安全性の結果はこれまでの T-DXd の臨床試験で得られた結果と類似していた（2.7.4.2.3.7）。STATICE 試験及び HERB 試験でも ILD 独立判定員会を設置しなかったため、ILD の結果については MedDRA 基本語（間質性肺疾患又は肺臓炎）に基づき記載した。

STATICE 試験では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。HERB 試験では、死亡に至った有害事象は 12.5%（4/32）に報告され、その内訳は急性腎盂腎炎、敗血症性ショック、悪性新生物進行、間質性肺疾患、肺臓炎が各 3.1%（1 名）であり（急性腎盂腎炎と敗血症性ショックは同一被験者に発現）、このうち間質性肺疾患と肺臓炎は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。間質性肺疾患／肺臓炎（医師報告による）は、STATICE 試験（初回投与量が 5.4 mg/kg の被験者は 19 名）では間質性肺疾患が 1 名、肺臓炎が 4 名（うち 1 名が重篤）に報告され、重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。HERB 試験（N = 32）では間質性肺疾患が 6 名（うち 1 名が重篤［死亡］）、肺臓炎が 2 名（うち 1 名が重篤［死亡］）に報告され、重症度は Grade 1 の間質性肺疾患が 3 名、Grade 2 の間質性肺疾患が 1 名、Grade 3 の間質性肺疾患及び肺臓炎が各 1 名、Grade 4 の間質性肺疾患及び肺臓炎が各 1 名（いずれも転帰は死亡と報告された）であった。

以上、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団での T-DXd の安全性プロファイルは、これまでに確認されている T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。ILD については、これまでの臨床試験でも日本人集団で発現割合が高い傾向が確認されており、引き続き、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

5.3.10 特定の背景を有する患者集団での安全性評価

5.3.10.1 内因性又は外因性要因

性別、年齢、ECOG PS、腎機能、肝機能について、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群でのサブグループ解析を実施した（2.7.4.5.1）。男性（N = 102）と比較して女性（N = 271）で、75 歳未満（N = 346）と比較して 75 歳以上（N = 27）で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かったものの、事象別の発現状況に明らかな傾向の違いはなく、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況にも明らかな差は認められなかった。また、その他のサブグループ間でも安全性に明らかな傾向の違いは認められなかった。

なお、「ILD」については 5.3.5.1 項に記載した。

PPK 解析結果から、これまでと同様に共変量に基づく T-DXd の用量調節は不要と考えられた（3.3 項）。

5.3.10.2　がん種別の安全性

がん種別の安全性は、各試験別（HERALD 試験及び DP-02 試験はコホート別［IHC 法 3+以外の被験者を含む］）に評価した。HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験（Cohort 1a）、DC-02 試験（5.4 mg/kg 群）、DG-01 試験、DG-02 試験の有害事象発現状況を表 2.5.5-6 に、副作用発現状況を表 2.5.5-7 に示す。

がん種間の有害事象発現状況に数値的な違いは認められたものの、被験者数が少ないがん種もあり、差の有無を明確に述べるのは困難であった。しかし、発現割合の高い有害事象は主に消化器系又は血球系の有害事象であり、この傾向はがん種間で類似していた。

なお、他のがん種と用量の設定が異なる胃癌について（胃癌を除くがん種: 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与、胃癌: 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与）、胃癌 IHC 法 3+併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の有害事象発現状況を比較した。胃癌 IHC 法 3+併合群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向であったものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況に明らかな差は認められなかった（表 2.5.5-3）。また、「ILD」の発現割合、「ILD」の Grade 別の発現割合も、胃癌 IHC 法 3+併合群と HER2 IHC 法 3+併合群で類似していた（表 2.5.5-4）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と比較して胃癌 IHC 法 3+併合群で発現割合が高い（≥10%）Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群: 21.2%、胃癌 IHC 法 3+併合群: 36.6%、以下同順）、「貧血」（13.7%、28.0%）であった。ただし、いずれの集団でも、投与中止に至った血球系の有害事象の発現割合は高くなく、T-DXd の減量、休薬、又は支持療法等の実施により管理可能であった。

以上、がん種別の T-DXd の安全性に特段の注意を要する明らかな傾向の違いは認められなかった。

表 2.5.5-6　がん種別の有害事象発現状況

	尿路上皮癌		子宮頸癌		子宮体癌		卵巣癌		膵癌	
	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 41)	HERALD (N = 5)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 6)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 4)	DP-02 (N = 25)
有害事象、n (%)										
すべての有害事象	2 (100)	41 (100)	5 (100)	40 (100)	6 (100)	39 (97.5)	2 (100)	38 (95.0)	4 (100)	24 (96.0)
Grade 3 以上	1 (50.0)	26 (63.4)	2 (40.0)	26 (65.0)	3 (50.0)	26 (65.0)	1 (50.0)	25 (62.5)	4 (100)	14 (56.0)
重篤	1 (50.0)	17 (41.5)	1 (20.0)	15 (37.5)	3 (50.0)	15 (37.5)	0 (0.0)	16 (40.0)	2 (50.0)	9 (36.0)
治験薬の投与中止に至る	0 (0.0)	4 (9.8)	1 (20.0)	4 (10.0)	2 (33.3)	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (12.0)
治験薬の減量に至る	0 (0.0)	7 (17.1)	1 (20.0)	9 (22.5)	2 (33.3)	12 (30.0)	0 (0.0)	17 (42.5)	2 (50.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中断に至る	1 (50.0)	24 (58.5)	3 (60.0)	17 (42.5)	3 (50.0)	14 (35.0)	0 (0.0)	19 (47.5)	2 (50.0)	3 (12.0)
死亡に至る	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (8.0)

	胆道癌	大腸癌	食道癌	唾液腺癌	肺癌	その他癌		乳癌	胃癌（6.4 mg/kg）	
	DP-02 (N = 41)	DC-02 (N = 83)	HERALD (N = 12)	HERALD (N = 7)	DL-01 (N = 41)	HERALD (N = 24)	DP-02 (N = 40)	DB-01[a] (N = 184)	DG-01[b] (N = 169)	DG-02 (N = 79)
有害事象、n (%)										
すべての有害事象	41 (100)	82 (98.8)	12 (100)	7 (100)	41 (100)	24 (100)	38 (95.0)	183 (99.5)	169 (100)	79 (100)
Grade 3 以上	30 (73.2)	41 (49.4)	9 (75.0)	4 (57.1)	21 (51.2)	15 (62.5)	22 (55.0)	94 (51.1)	140 (82.8)	44 (55.7)
重篤	23 (56.1)	20 (24.1)	7 (58.3)	1 (14.3)	16 (39.0)	9 (37.5)	19 (47.5)	36 (19.6)	72 (42.6)	33 (41.8)
治験薬の投与中止に至る	8 (19.5)	8 (9.6)	1 (8.3)	5 (71.4)	7 (17.1)	5 (20.8)	7 (17.5)	15 (8.2)	22 (13.0)	15 (19.0)
治験薬の減量に至る	10 (24.4)	15 (18.1)	6 (50.0)	3 (42.9)	7 (17.1)	8 (33.3)	6 (15.0)	37 (20.1)	54 (32.0)	17 (21.5)
治験薬の投与中断に至る	13 (31.7)	39 (47.0)	6 (50.0)	4 (57.1)	10 (24.4)	13 (54.2)	21 (52.5)	57 (31.0)	96 (56.8)	23 (29.1)
死亡に至る	6 (14.6)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.1)	1 (4.2)	3 (7.5)	9 (4.9)	10 (5.9)	11 (13.9)

a: Data cutoff date: 2019/3/21
b: Data cutoff date: 2019/11/8

表 2.5.5-7　がん種別の副作用発現状況

	尿路上皮癌		子宮頸癌		子宮体癌		卵巣癌		膵癌	
	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 41)	HERALD (N = 5)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 6)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 4)	DP-02 (N = 25)
副作用、n (%)										
すべての副作用	2 (100)	38 (92.7)	3 (60.0)	36 (90.0)	6 (100)	36 (90.0)	2 (100)	34 (85.0)	4 (100)	15 (60.0)
Grade 3 以上	1 (50.0)	17 (41.5)	2 (40.0)	19 (47.5)	2 (33.3)	14 (35.0)	0 (0.0)	21 (52.5)	3 (75.0)	7 (28.0)
重篤	0 (0.0)	4 (9.8)	1 (20.0)	3 (7.5)	1 (16.7)	4 (10.0)	0 (0.0)	11 (27.5)	0 (0.0)	3 (12.0)
治験薬の投与中止に至る	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (33.3)	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (4.0)
治験薬の減量に至る	0 (0.0)	6 (14.6)	1 (20.0)	9 (22.5)	1 (16.7)	11 (27.5)	0 (0.0)	15 (37.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中断に至る	1 (50.0)	12 (29.3)	3 (60.0)	6 (15.0)	1 (16.7)	5 (12.5)	0 (0.0)	13 (32.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
死亡に至る	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	胆道癌	大腸癌	食道癌	唾液腺癌	肺癌	その他癌		乳癌	胃癌（6.4 mg/kg）	
	DP-02 (N = 41)	DC-02 (N = 83)	HERALD (N = 12)	HERALD (N = 7)	DL-01 (N = 41)	HERALD (N = 24)	DP-02 (N = 40)	DB-01[a] (N = 184)	DG-01[b] (N = 169)	DG-02 (N = 79)
副作用、n (%)										
すべての副作用	33 (80.5)	76 (91.6)	12 (100)	7 (100)	38 (92.7)	23 (95.8)	34 (85.0)	182 (98.9)	165 (97.6)	75 (94.9)
Grade 3 以上	16 (39.0)	34 (41.0)	9 (75.0)	3 (42.9)	9 (22.0)	12 (50.0)	15 (37.5)	77 (41.8)	121 (71.6)	24 (30.4)
重篤	5 (12.2)	11 (13.3)	4 (33.3)	1 (14.3)	3 (7.3)	4 (16.7)	6 (15.0)	16 (8.7)	34 (20.1)	10 (12.7)
治験薬の投与中止に至る	5 (12.2)	6 (7.2)	1 (8.3)	5 (71.4)	3 (7.3)	5 (20.8)	6 (15.0)	14 (7.6)	13 (7.7)	10 (12.7)
治験薬の減量に至る	9 (22.0)	15 (18.1)	6 (50.0)	3 (42.9)	7 (17.1)	8 (33.3)	4 (10.0)	34 (18.5)	51 (30.2)	14 (17.7)
治験薬の投与中断に至る	7 (17.1)	22 (26.5)	5 (41.7)	3 (42.9)	4 (9.8)	10 (41.7)	11 (27.5)	48 (26.1)	81 (47.9)	8 (10.1)
死亡に至る	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (2.5)

a: Data cutoff date: 2019/3/21
b: Data cutoff date: 2019/11/8

5.4　市販後の安全性情報

全世界での市販後の T-DXd の曝露人年は、2019 年 12 月 20 日から 2024 年 12 月 19 日までで、80768.5 人年と推定される。国内での T-DXd の初回承認以降、現時点で市販後データから新たな安全性の懸念は認められていない（5.3.6-1）。

5.5　安全性の結論

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での T-DXd の安全性プロファイルは、HER2 陽性又は HER2 低発現の乳癌、HER2 陽性の胃癌、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象とした患者集団で確認されている T-DXd の安全性プロファイルと同様であった。なお、*HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者を対象とした HERALD 試験と、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の固形癌患者を併合した集団である HER2 IHC 法 3+併合群、及び各がん種間で有害事象の発現状況に明確な差は認められなかった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で比較的よくみられた有害事象は、主に消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 に該当する事象であった。Grade 3 以上の有害事象で発現割合が高かった（≥10%）のは、好中球数減少（14.2%）及び貧血（13.7%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（N = 373）で、死亡に至った有害事象は 19 名（5.1%）に報告された。死亡に至った副作用で 2 名以上に報告された事象は肺臓炎（3 名）であった。また、重篤な副作用は 57 名（15.3%）に認められ、発現割合が 3%以上の重篤な副作用は認められず、最も発現割合が高かったのは肺臓炎（2.7%［10 名］）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 62 名（16.6%）に認められ、発現割合が 3%以上であったのは肺臓炎（8.3%［31 名］）であった。

ILD 独立判定委員会の判定に基づく「ILD」の評価では、HER2 IHC 法 3+併合群（N = 311）で「ILD」は 51 名（16.4%）に認められ、重症度別の発現被験者数は Grade 1 が 10 名、Grade 2 が 30 名、Grade 3 が 2 名、Grade 4 が 0 名、Grade 5 が 9 名であった。サブグループ別では、非日本人と比較して日本人で発現割合が高かったものの（非日本人: 14.3%［37/259］、日本人: 26.9%［14/52］）、日本人で報告された「ILD」はいずれも重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

ILD は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、現行の添付文書に記載したとおり、「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」で引き続き注意喚起及び情報提供する必要がある。

以上、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の安全性の結果から、新たな安全性の懸念は認められなかった。HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の患者に対して T-DXd を投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

1.1.1 項参照

6.1.2　現行の治療

1.1.4 項参照

6.2　ベネフィット

HER2 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対する T-DXd の有効性は、HERALD 試験の成績に基づき評価した。また、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の進行・再発の固形癌患者に対する T-DXd の有効性は、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験に登録された被験者のうち中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者集団の成績に基づき評価した。

HERALD 試験（N = 62）の FAS には、計 16 のがん種（食道癌、膵癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、唾液腺癌、大腸癌、胆道癌、NSCLC、小腸癌、胃癌、前立腺癌、原発不明癌、乳房外パジェット病、悪性黒色腫）の患者が登録された。主要評価項目である治験担当医師判定による確定奏効率（95% CI）は、56.5（43.3～69.0）%であり、事前に規定した閾値（95% CI の下限が 5%）を上回り、T-DXd の臨床的に意義のある抗腫瘍効果が確認された。ICR 判定による確定奏効率（95% CI）は 58.1（44.8～70.5）%であり、治験担当医師判定に基づく結果と一貫した結果であった。

DP-02 試験の評価対象集団（N = 75［IHC 法 3+］）には、計 10 のがん種（胆道癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、膵癌、唾液腺癌、中咽頭癌、小腸癌、外陰部癌）の患者が含まれた。当該被験者集団での主要評価項目である治験担当医師判定による確定奏効率（95% CI）は、61.3（49.4～72.4）%であり、T-DXd の臨床的に意義のある抗腫瘍効果が確認された。ICR 判定による確定奏効率（95% CI）は 61.3（49.4～72.4）%であり、治験担当医師判定に基づく結果と一貫した結果であった。また、DL-01 試験には NSCLC 患者が、DC-02 試験には大腸癌患者が登録され、各試験の評価対象集団（DL-01 試験: N = 17、DC-02 試験: N = 64［T-DXd 5.4 mg/kg 群で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者］）では、主要評価項目である ICR 判定による確定奏効率（95% CI）は、DL-01 試験で 52.9（27.8～77.0）%、DC-02 試験で 46.9（34.3～59.8）%であり、T-DXd の臨床的に意義のある抗腫瘍効果が確認された。

HERALD 試験又は DP-02 試験に含まれたがん種では、膵癌（HERALD 試験 4 名、DP-02 試験 2 名）及び原発不明癌（HERALD 試験 1 名）を除き、すべてのがん種で奏効が認められた。膵癌はいずれの試験でも奏効が認められなかったものの、病勢コントロール率（ICR 判定）は、HERALD 試験及び DP-02 試験のいずれの試験でも 50.0%であり、HERALD 試験の 4 名中 2 名、DP-02 試験の 2 名中 1 名で腫瘍の縮小が認められた。膵癌は、現時点で三次

治療の標準的なレジメンは存在せず、二次治療の有効性も限定的であることを踏まえると（1.1.4 項）、HERALD 試験及び DP-02 試験で腫瘍の縮小が認められた被験者がいることから、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有し、標準治療が困難な進行・再発の膵癌患者の治療選択肢の 1 つになり得ると考えられた。

日本人での有効性について、試験実施国が「日本」である被験者を対象に評価した結果（DL-01 試験 2 名、DC-02 試験 20 名）、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は、NSCLC で 50.0（1.3～98.7）%、大腸癌で 45.0（23.1～68.5）%であり、全体集団と同様の有効性が認められた。なお、HERALD 試験はすべての被験者が日本人であった。

以上、T-DXd は HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌に対しがん種横断的に臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した。

6.3　リスク

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者に対する T-DXd の安全性は、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、及び DB-01 試験に登録された被験者で、中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者（5.4 mg/kg 群）並びに HERALD 試験の安全性解析対象集団を併合した集団（以下、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群）での成績を中心に評価した。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、投与期間の中央値（範囲）は 8.05（0.7～29.5）ヵ月、施行サイクル数の中央値（範囲）は 11.0（1～40）回、相対用量強度の中央値（範囲）は 95.70（46.1～104.6）%であった。

比較的よくみられた有害事象は、主に消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 に該当する事象であった。Grade 3 以上の有害事象で発現割合が高かった（≥10%）のは、好中球数減少（14.2%）及び貧血（13.7%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で発現割合が高かった（≥2%）のは、肺臓炎（8.3%）及び間質性肺疾患（2.7%）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象で発現割合が高かった（≥5%）のは、好中球数減少（8.8%）、貧血（6.4%）、好中球減少症（5.1%）であり、治験薬の減量に至った有害事象で発現割合が高かった（≥3%）のは、疲労及び悪心（各 4.6%）、好中球数減少（3.8%）であった。

死亡に至った有害事象は 19 名（5.1%）に報告された。死亡に至った副作用で 2 名以上に報告された事象は肺臓炎（3 名）であった。また、重篤な副作用は 57 名（15.3%）に認められ、発現割合が 3%以上の重篤な副作用は認められず、最も発現割合が高かったのは肺臓炎（2.7%［10 名］）であった。

T-DXd の重要な特定されたリスクである ILD の発現割合は、ILD 独立判定委員会を設置した DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、及び DB-01 試験の成績（HER2 IHC 法 3+併合群）に基づき評価した。ILD 独立判定委員会により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された ILD（以下、「ILD」）は 51 名（16.4%）に認められた。重症度別の発現被験者数は

Grade 1 が 10 名、Grade 2 が 30 名、Grade 3 が 2 名、Grade 4 が 0 名、Grade 5 が 9 名であり、転帰（治験担当医師評価）は半数以上が回復、軽快、又は回復したが後遺症ありであった。サブグループ別では、中等度腎機能低下被験者で、正常腎機能被験者及び軽度腎機能低下被験者と比較して「ILD」の発現割合が高い傾向が認められたが、同様の結果がこれまでの T-DXd の臨床試験結果を併合した場合にも得られている。HER2 IHC 法 3+併合群で認められた「ILD」の多くは Grade 1 又は Grade 2 の事象であったが、Grade 5 の「ILD」も認められており、引き続き添付文書等により注意喚起及び情報提供する必要がある。

「ILD」の発現割合を除き、日本人集団と非日本人集団で T-DXd の安全性結果に明確な差は認められなかった。「ILD」の発現割合は、非日本人と比較して日本人で発現割合が高かったものの（非日本人: 14.3%［37/259］、日本人: 26.9%［14/52］）、日本人で報告された「ILD」はいずれも重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

また、*HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者（HERALD 試験）と HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の固形癌患者を併合した集団（DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DB-01 試験の HER2 IHC 法 3+に該当する被験者）、及び各がん種間で有害事象の発現状況に明確な差は認められなかった。

以上、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での T-DXd の安全性プロファイルは、HER2 陽性又は HER2 低発現の乳癌、HER2 陽性の胃癌、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象とした患者集団で確認されている T-DXd の安全性プロファイルと同様であり、T-DXd の新たな安全性の懸念は認められなかった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験の結果から、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対し、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与はがん種横断的に臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した。

T-DXd 投与時のリスクは、治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施すること等により管理可能であり、現行の添付文書と同じ注意喚起（定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等）を設定した上で臨床的に許容可能と考えられた。

なお、過去の承認申請時に実施した薬物動態、有効性、及び安全性の評価結果から、進行性の胃癌患者では T-DXd 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与がベネフィット・リスクの観点から妥当と考えられ、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の胃癌患者での用法・用量は、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とすることが適切であると考える。

標準治療後又は標準治療のない HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者で使用可能な薬剤は限られており、これらの患者集団に対し HER2 をターゲットとした薬剤を開発する医療上の意義は高いと考えられる。上述のとおり、T-DXd は当該患者集団に対し臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示し、その安全性は管理可能であったことから、ベネフィットはリスクを上回ると考える。

6.5　補遺

該当なし

7.　参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

該当なし

2.5.6 で引用した参考文献

該当なし