目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験で使用した製剤 4
1.2 分析法の概観 4
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4

表一覧

表 2.7.1.1-1 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 の有効性及び安全性を評価した試験で使用した製剤ロット一覧 4

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
FL-DP	frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤

－：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）
FL-DP2	[redacted]
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.　背景及び概観

1.1　臨床試験で使用した製剤

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 の有効性及び安全性を評価した HERALD 試験、DESTINY-PanTumor02（DP-02）試験、DESTINY-Lung01（DL-01）試験、及び DESTINY-CRC02（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。各試験で使用した製剤のロットを表 2.7.1.1-1 に示す。

なお、安全性の併合解析に含めた DESTINY-Breast01 試験では、既承認製剤である Lyo-DP の再溶解後の処方と同一の水性注射剤を凍結した製剤である frozen liquid drug product（FL-DP）2 製剤も使用した。初回申請時に提出した分析評価及び臨床試験の結果から、FL-DP2 と Lyo-DP の間に臨床的に意義のある差は認められていない（既提出資料、eCTD 受付番号: 310808001）。

表 2.7.1.1-1　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 の有効性及び安全性を評価した試験で使用した製剤ロット一覧

試験略名	使用製剤	ロット番号
HERALD 試験	Lyo-DP	[redacted]
DP-02 試験	Lyo-DP	[redacted]
DL-01 試験	Lyo-DP	[redacted]
DC-02 試験	Lyo-DP	[redacted]

1.2　分析法の概観

本申請の評価試験である HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験、並びに母集団薬物動態解析に新たに追加した DESTINY-PanTumor01 試験及び DESTINY-CRC01 試験では、血清中の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd 濃度、並びに血清中の抗 T-DXd 抗体の測定法としては、T-DXd の初回申請時と同じ方法を用いた（既提出資料、eCTD 受付番号: 310808001）。また、血清中抗 T-DXd 抗体の中和活性は、2021 年 12 月に実施した製造販売承認事項一部変更承認申請時と同じ測定法（[redacted]）を用いて評価した（既提出資料、eCTD 受付番号: 331109001）。

2.　個々の試験結果の要約

該当なし

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験 7
1.2 ファーマコメトリクス解析 7
1.3 免疫原性 12
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 HERALD 試験 12
2.2 DESTINY-PanTumor02 試験 12
2.3 DESTINY-Lung01 試験 13
2.4 DESTINY-CRC02 試験 14
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 母集団薬物動態解析 14
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 14
3.1.1.1 結果 15
3.1.1.2 結論 39
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 40
3.1.2.1 結果 41
3.1.2.2 結論 46
3.2 曝露-反応解析 46
3.2.1 有効性に対する曝露-反応解析 47
3.2.1.1 確定奏効率 47
3.2.1.2 全生存期間 49
3.2.2 安全性に関する曝露-反応解析 51
3.3 日本人と外国人の比較 54
3.3.1 母集団薬物動態解析 54
3.3.2 曝露-反応関係 54
3.4 薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定根拠 55
4. 特別な試験 56
4.1 免疫原性 56

表一覧

表 2.7.2.1-1 ファーマコメトリクス解析に用いた臨床試験 8
表 2.7.2.3-1 T-DXd の最終モデルで推定されたパラメータ 16

表 2.7.2.3-2　DXd の最終モデルで推定されたパラメータ 17
表 2.7.2.3-3　HERALD 試験の全集団と先行解析の pot-hoc 推定値（T-DXd） 43
表 2.7.2.3-4　HERALD 試験の全集団と先行解析の pot-hoc 推定値（DXd） 43
表 2.7.2.4-1　免疫原性評価に用いた pool とその試験の内訳 56

図一覧

図 2.7.2.3-1　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する体重の影響 19
図 2.7.2.3-2　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するアルブミン値の影響 20
図 2.7.2.3-3　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する腫瘍サイズの影響 .21
図 2.7.2.3-4　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するビリルビン値の影響 22
図 2.7.2.3-5　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する AST 値の影響.....23
図 2.7.2.3-6　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する年齢の影響 24
図 2.7.2.3-7　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する人種／実施国の影響 25
図 2.7.2.3-8　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するがん種の影響 26
図 2.7.2.3-9　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するがん種の影響（胃癌患者にのみ 6.4 mg/kg 投与した場合） 27
図 2.7.2.3-10　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する性別の影響 28
図 2.7.2.3-11　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する製剤の影響.....29
図 2.7.2.3-12　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するリトナビル併用の影響 30
図 2.7.2.3-13　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するイトラコナゾール併用の影響 31
図 2.7.2.3-14　腎障害の程度が異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot.....32
図 2.7.2.3-15　腎障害の程度が異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot 33
図 2.7.2.3-16　HER2 IHC 発現状況の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot.....34
図 2.7.2.3-17　HER2 IHC 発現状況の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot 35
図 2.7.2.3-18　ECOG PS の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot.....36

図 2.7.2.3-19　ECOG PS の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot 37
図 2.7.2.3-20　HER2 ステータスの異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot 38
図 2.7.2.3-21　HER2 ステータスの異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot 39
図 2.7.2.3-22　T-DXd 及び DXd の PPK モデルの prediction-corrected VPC 42
図 2.7.2.3-23　HERALD 試験と先行解析における日本人集団の定常状態における曝露比較（T-DXd） 43
図 2.7.2.3-24　HERALD 試験と先行解析における日本人集団の定常状態における曝露比較（DXd） 44
図 2.7.2.3-25　全体集団におけるがん種ごとの T-DXd の定常状態における AUC 44
図 2.7.2.3-26　全体集団におけるがん種ごとの DXd の定常状態における AUC 45
図 2.7.2.3-27　胃癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態における T-DXd の曝露比較（HERALD 試験 vs 先行解析） 45
図 2.7.2.3-28　胃癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態における DXd の曝露比較（HERALD 試験 vs 先行解析） 46
図 2.7.2.3-29　HER2 IHC 法 3+の癌患者における定常状態の T-DXd AUC と奏効率の関係 ..48
図 2.7.2.3-30　HER2 IHC 法 3+癌患者におけるアルブミン値と奏効率の関係 49
図 2.7.2.3-31　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と OS の関係 50
図 2.7.2.3-32　HER2 IHC 法 3+癌患者における DXd の定常状態の AUC と OS の関係 51
図 2.7.2.3-33　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と全 Grade ILD 発生率の関係 53
図 2.7.2.3-34　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と Grade 3 以上の ILD 発生率の関係 53
図 2.7.2.3-35　HER2 IHC 法 3+癌患者における DXd の定常状態の Cmax と Grade 3 以上の ILD 発生率の関係 54

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AIC	Akaike's information criterion	赤池情報量基準
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
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
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
BC	breast cancer	乳癌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BSA	body surface area	体表面積
BSV	between-subject variability	被験者間変動
CBR	clinical benefit rate	臨床的有効率
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL_{DXd}	DXd clearance	DXd クリアランス
$CL_{T\text{-}DXd}$	T-DXd clearance	T-DXd クリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
Cmaxss	maximum serum concentration at steady state	定常状態での最高血清中濃度
Cmin	minimum serum concentration	最低血清中濃度
Cminss	minimum serum concentration at steady state	定常状態での最低血清中濃度
Ctrough	trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	大腸癌
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
CV	coefficient of variation	変動係数
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DoR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
ETA	subject specific random effect	個体間変動効果
FL-DP	frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
GEJ	gastroesophageal junction	胃食道接合部
GC	gastric cancer	胃癌
HEOR	health economics and outcomes research	医療経済学／アウトカム研究
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INV	investigator	治験責任医師
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
K_{rel}	release rate constant	生成速度定数
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
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
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	－

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相の推奨用量
RSE	relative standard error	相対標準誤差
Std Dev	standard deviation	標準偏差
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
TPC	treatment of physician’s choice	医師選択治療
TTR	time to response	効果発現までの期間
$V_{1, T\text{-}DXd}$	T-DXd central volume of distribution	T-DXd の中心コンパートメントの分布容積
$V_{2, T\text{-}DXd}$	T-DXd peripheral volume of distribution	T-DXd の末梢コンパートメントの分布容積
V_{DXd}	DXd volume of distribution	DXd 分布容積

－：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）
FL-DP1	[redacted]
FL-DP2	[redacted]
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. 背景及び概観

1.1 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の臨床薬理学的特性については、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性又は HER2 低発現の手術不能・再発乳癌、HER2 陽性の進行性胃癌、*HER2* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）等の複数の癌患者を対象とした 12 の臨床試験（表 2.7.2.1-1）に基づく既存の母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析、及び曝露-反応解析の結果等に基づき十分に評価されている。本資料では、上述の PPK 解析に、がん種横断的な固形癌患者を対象とした DESTINY-PanTumor02（DP-02）試験及び DESTINY-PanTumor01（DP-01）試験、並びに大腸癌（colorectal cancer: CRC）患者を対象とした DESTINY-CRC01（DC-01）試験及び DESTINY-CRC02（DC-02）試験のデータを追加して T-DXd の薬物動態（pharmacokinetics: PK）情報を更新した（いずれも第 II 相試験）。また、DP-02 試験、DESTINY-Lung01（DL-01）試験、及び DC-02 試験で T-DXd（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg）を投与された被験者のうち、HER2 発現状況が免疫組織化学染色（immunohistochemistry: IHC）法 3+（中央検査機関判定）である患者集団を対象に、有効性及び安全性の曝露-反応解析を実施した。

本申請の評価資料とした HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験では、治験実施計画書に規定した時点で PK 測定用の採血を行い、血清中の T-DXd、総抗 HER2 抗体、及びペイロード（DXd）の濃度を測定した。

1.2 ファーマコメトリクス解析

ファーマコメトリクス解析に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。本申請では以下の 2 種類の PPK 解析を実施した。

- 既存の PPK 解析に、DP-02 試験、DP-01 試験、DC-01 試験、及び DC-02 試験のデータを新たに併合し、PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を確認した（5.3.3.5-1）。
- HERALD 試験で得られた T-DXd 及び DXd の血清中濃度と、既存の PPK 解析で構築したモデルから求められた HERALD 試験に登録された被験者の post-hoc データを比較し、HERALD 試験で得られた T-DXd 及び DXd の PK がこれまでの試験で得られている結果と相違ないかを確認した（5.3.3.5-2）。

曝露と有効性及び安全性との関係を明らかにするため、曝露-反応解析を実施した。有効性の曝露-反応解析では、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験に登録された被験者のうち、HER2 過剰発現（IHC 法 3+、中央検査機関判定）の腫瘍を有し、T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与された被験者を対象とし、奏効率及び全生存期間（overall survival: OS）を評価項目とした。安全性の曝露-反応解析では、全 Grade の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）及び Grade 3 以上の ILD の発現を評価項目とした（5.3.5.3-1）。

表 2.7.2.1-1　ファーマコメトリクス解析に用いた臨床試験

試験番号 試験略名	Phase	対象	試験の目的	被験者数	T-DXd 投与量	資料番号
既存の PPK 解析に含まれる試験						
DS8201-A-J101	1	Solid tumors	Determination of the MTD or the RP2D of T-DXd, assessment of the PK profiles of T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody, evaluation of efficacy, and assessment of safety and incidence of ADAs in patients with advanced solid malignant tumors	289	0.8, 1.6, 3.2, 5.4, 6.4, and 8.0 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-J102	1	Breast Cancer	Assessment of the PK of T-DXd after multiple dosing, assessment of the effect of T-DXd on the QTc interval, evaluation of efficacy (ORR, DCR, DoR, stable disease, CBR, TTR, PFS, OS) and safety, and assessment of serum concentration of T-DXd at the time of ECG measurement in patients with HER2-expressing metastatic and/or unresectable BC.	51	6.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-A103	1	Solid tumors	Assessment of the PK profiles of T-DXd, DXd, and total anti-HER2 antibody, assessment of safety, and investigation of anti-tumor activity in patients with HER2-positive advanced and/or refractory gastric, GEJ adenocarcinoma, or BC.	12	6.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-A104	1	Solid tumors	Evaluation of the effects of ritonavir and itraconazole on the PK of T-DXd and DXd, assessment of safety, and evaluation of efficacy and incidence of ADAs against T DXd in patients with HER2-expressing advanced solid malignant tumors.	40	5.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-U201 DESTINY-Breast01	2	Breast cancer	Determination of the PK and RP2D of T-DXd and evaluation of ORR, DoR, DCR, CBR, PFS, and OS in HER2-positive, unresectable and/or metastatic BC patients previously treated with T-DM1.	253	5.4, 6.4, and 7.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-J202 DESTINY-Gastric01	2	Gastric cancer	Comparison of the efficacy (ORR, OS, PFS, DoR, DCR, time to treatment failure), safety, PK, and HEOR of T-DXd versus TPC in HER2-overexpressing advanced gastric or GEJ adenocarcinoma patients who have progressed on at least 2 prior regimens including fluoropyrimidine agent, platinum agent, and trastuzumab (brand, approved biosimilar).	170	6.4 mg/kg (Q3W)	-

試験番号 試験略名	Phase	対象	試験の目的	被験者数	T-DXd 投与量	資料番号
DS8201-A-U204 DESTINY-Lung01	2	NSCLC	Evaluation of the efficacy (ORR, DoR, DCR, PFS, OS), safety, and PK of T-DXd in HER2-overexpressing or -mutated, unresectable and/or metastatic NSCLC patients.	181	5.4 and 6.4 mg/kg (Q3W)	5.3.5.2-3
DS8201-A-U205 DESTINY-Gastric02	2	Gastric cancer	Investigation of the efficacy (confirmed ORR, PFS, and DoR by ICR and INV, and OS), safety, PK, and HEOR of T-DXd, in patients with HER2-positive unresectable or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma that has progressed on or after a trastuzumab-containing regimen.	78	6.4 mg/kg (Q3W)	5.3.5.2-5
DS8201-A-U206 DESTINY-Lung02	2	NSCLC	Evaluation of the efficacy (confirmed ORR, DoR, DCR, PFS, OS), safety, PK, and immunogenicity of T-DXd in HER2-mutated metastatic NSCLC patients.	148	5.4 and 6.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-U301 DESTINY-Breast02	3	Breast cancer	Comparison of the efficacy (PFS benefit and OS benefit of T-DXd versus T-DM1 and evaluation of ORR, DoR), safety, HEOR, and PK of T-DXd in HER2-positive, unresectable and/or metastatic BC patients previously treated with T-DM1.	404	5.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-U302 DESTINY-Breast03	3	Breast cancer	Comparison of the efficacy (PFS benefit and OS benefit of T-DXd versus T-DM1 and evaluation of ORR, DoR), safety, HEOR, and PK in HER2-positive, unresectable and/or metastatic BC patients previously treated with trastuzumab and taxane.	257	5.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-U303 DESTINY-Breast04	3	Breast cancer	Comparison of PFS benefit and OS benefit of T-DXd versus TPC and evaluation of efficacy (ORR, DoR) based on BICR assessment, safety, PK, and HEOR endpoints in unresectable or metastatic HER2-low, (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-negative) BC patients.	371	5.4 mg/kg (Q3W)	-

試験番号 試験略名	Phase	対象	試験の目的	被験者数	T-DXd 投与量	資料番号
本申請で追加した試験						
D967VC00001 DESTINY-PanTumor02	2	Solid tumors	Evaluation of the efficacy (confirmed ORR, DoR, DCR, PFS, and proportion alive and progression-free at 6 and 12 months by INV, OS), safety, PK, and immunogenicity of T-DXd in patients with HER2-expressing solid tumors. Eligible patients must have locally advanced unresectable or metastatic disease and have progressed following prior treatment or have no satisfactory alternative treatment options. Prior HER2-targeting therapy is permitted.	267	5.4 mg/kg (Q3W)	5.3.5.2-2
D967MC00001 DESTINY-PanTumor01	2	Solid tumors	Evaluation of the efficacy (confirmed ORR, DoR, DCR, PFS, proportion alive and progressionfree at 6 and 12 months by ICR and INV, OS), safety, PK, and immunogenicity of T-DXd in patients with unresectable and/or metastatic solid tumors harboring pre-specified *HER2*-activating mutations regardless of tumor histology. Patients must have progressed following prior treatment or have no satisfactory alternative treatment options including approved second-line therapies in the specific tumor type. Prior HER2-targeting therapy is permitted.	100	5.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-J203 DESTINY-CRC01	2	Colorectal cancer	Evaluation of the efficacy (confirmed ORR by BICR and INV, DoR, DCR, and PFS by BICR, OS), safety, PK, and ADA in HER2-expressing advanced CRC patients who had received at least 2 prior regimens of standard treatment that had to include fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin, and anti-EGFR antibody in patients with RAS wild type.	86	6.4 mg/kg (Q3W)	-
DS8201-A-U207 DESTINY-CRC02	2	Colorectal cancer	Evaluation of the efficacy (confirmed ORR, DoR, DCR, CBR, PFS by BICR and INV, and OS), safety, HEOR, PK, and immunogenicity, of T-DXd in patients with locally advanced, unresectable or metastatic HER2-overexpressing (IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive) CRC, and RAS status (wild type or mutant).	122	5.4 and 6.4 mg/kg (Q3W)	5.3.5.2-4

ADA: anti-drug antibody, BC: breast cancer, BICR: blinded independent central review, CBR: clinical benefit rate, CRC: colorectal cancer, DCR: disease control rate, DoR: duration of response, ECG: electrocardiogram, EGFR: epidermal growth factor receptor, GEJ: gastroesophageal junction, HEOR: health economics and outcomes research, HER2: human epidermal growth factor receptor 2, ICR: independent central review, IHC: immunohistochemistry, INV: investigator, ISH: in situ hybridization, MTD: maximum tolerated dose,

NSCLC: non-small cell lung cancer, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PK: pharmacokinetics, PPK: population pharmacokinetics, Q3W: once every 3 weeks, RP2D: recommended phase 2 dose, T-DM1: trastuzumab emtansine, TPC: treatment of physician's choice, TTR: time to response

1.3　免疫原性

T-DXd 投与後の免疫原性は、主に表 2.7.2.4-1 に示す 13 試験（いずれも企業主導治験）のデータを併合した結果に基づき評価した。なお、HERALD 試験でも治験薬の初回投与前及び治験薬投与後の抗 T-DXd 抗体の発現状況を評価した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　HERALD 試験

HERALD 試験（EPOC1806 試験）は、血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）に *HER2* 遺伝子増幅を有する標準治療に不応・不耐な治癒切除不能進行・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、医師主導の第 II 相試験である（5.3.5.2-1）。T-DXd の用法・用量は 5.4 mg/kg を 3 週間に 1 回投与とした。

臨床薬理学に関する評価項目として、PK 及び免疫原性を設定した。PK 検体は、Cycle 1、2、3 の治験薬投与前（8 時間以内）、及び Cycle 1、3 の治験薬投与終了時（終了後 15 分以内）に採取した。また、抗 T-DXd 抗体測定用の検体は、Cycle 1、2、4 の治験薬投与前（8 時間以内）、及び治験治療中止日に採取した。

登録被験者は 62 名であり、すべての登録被験者が T-DXd の投与を受けた。登録被験者のがん種別の内訳は、食道癌 12 名、大腸癌 10 名、唾液腺癌 7 名、子宮体癌 6 名、子宮頸癌 5 名、膵癌 4 名、胆道癌 4 名、尿路上皮癌 2 名、卵巣癌 2 名、NSCLC 2 名、小腸癌 2 名、胃癌 2 名、前立腺癌 1 名、原発不明 1 名、乳房外パジェット病 1 名、悪性黒色腫 1 名であった。

血清中濃度は、T-DXd と総抗 HER2 抗体では類似しており、DXd は T-DXd 又は総抗 HER2 抗体と比較して低かった（血清中濃度の平均値は、Cycle 3 の治験薬投与開始前で T-DXd 6.35 μg/mL、総抗 HER2 抗体 7.96 μg/mL、DXd 0.310 ng/mL、Cycle 3 の治験薬投与終了時で T-DXd 115 μg/mL、総抗 HER2 抗体 109 μg/mL、DXd 1.70 ng/mL）。

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

2.2　DESTINY-PanTumor02 試験

DP-02 試験は、切除不能又は再発の 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 相試験である（5.3.5.2-2）。T-DXd の用法・用量は 5.4 mg/kg を 3 週間に 1 回投与とした。

臨床薬理学に関する評価項目として、PK 及び免疫原性を設定した。PK 検体は、Cycle 1、2、4 の投与前（6 時間以内）及び投与終了時（終了後 15 分以内）、並びに Cycle 1 の投与終了後 5 時間（±2 時間）の時点で採取した。また、抗 T-DXd 抗体測定用の検体は、Cycle 1、2、4、及び Cycle 4 以降は 4 サイクルごとに、投与前の時点（8 時間以内）で採取した。

登録被験者 268 名のうち、治験薬の投与を受けなかった 1 名を除く 267 名が PK 解析対象

集団に含まれた。PK 解析対象集団のがん種別の内訳は、胆道癌 41 名、膀胱癌 41 名、子宮頸癌 40 名、子宮体癌 41 名、卵巣癌 40 名、膵癌 25 名、その他の癌 40 名（唾液腺癌 19 名、原発不明 5 名、乳房外パジェット病 3 名、悪性黒色腫 2 名、中咽頭癌 2 名、虫垂癌 1 名、腺様嚢胞癌 1 名、頭頸部癌 1 名、小腸癌 1 名、口腔癌 1 名、食道腺癌 1 名、食道扁平上皮癌 1 名、精巣癌 1 名、外陰部癌 1 名）であった。HER2 発現状況（中央検査機関判定）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。

血清中濃度は、T-DXd と総抗 HER2 抗体では類似しており、DXd は T-DXd 又は総抗 HER2 抗体と比較して低かった（血清中濃度の平均値は、Cycle 4 の治験薬投与開始前で T-DXd 9.17 μg/mL、総抗 HER2 抗体 12.9 μg/mL、DXd 0.405 ng/mL、Cycle 4 の治験薬投与終了時で T-DXd 113 μg/mL、総抗 HER2 抗体 123 μg/mL、DXd 2.19 ng/mL）。

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の割合は 0.8%（2/253）であり、中和抗体が認められたのは 1 名であった。

2.3　DESTINY-Lung01 試験

DL-01 試験は、HER2 過剰発現（IHC 法 2+又は 3+）又は *HER2* 遺伝子変異を有する切除不能又は進行・再発の 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 相試験である（5.3.5.2-3）。T-DXd の用法・用量は、Cohort 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者対象）及び Cohort 2（*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者対象）では 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回、Cohort 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者対象）では 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

臨床薬理学に関する評価項目として、PK 及び免疫原性を設定した。PK 検体は、Cycle 1、2、3、4、6 の投与前（8 時間以内）及び投与終了時（終了後 15 分以内）、Cycle 1 の投与終了後 5 時間（±2 時間）、Day 8、及び Day 15 の時点で採取した。また、抗 T-DXd 抗体測定用の検体は、Cycle 1、2、4、及び Cycle 4 以降は 4 サイクルごとに、投与前の時点（8 時間以内）で採取した。

PK 解析対象集団（少なくとも 1 回 T-DXd 投与を受け、T-DXd の測定可能な血清中濃度を有するすべての被験者）は 181 名（Cohort 1: 49 名、Cohort 1a: 41 名、Cohort 2: 91 名）であった。

T-DXd 6.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現 NSCLC 患者（Cohort 1）と *HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（Cohort 2）の T-DXd、総抗 HER2 抗体、DXd の PK パラメータは類似していた。また、T-DXd 5.4 mg/kg 群と T-DXd 6.4 mg/kg 群を比較すると、用量の増加とともに PK パラメータ（Cmax、AUC21d）も増加した。

血清中濃度は、T-DXd と総抗 HER2 抗体では類似しており、DXd は T-DXd 又は総抗 HER2 抗体と比較して低かった（T-DXd 5.4 mg/kg 群［Cohort 1a］での血清中濃度の平均値は、Cycle 4 の治験薬投与開始前で T-DXd 10.6 μg/mL、総抗 HER2 抗体 12.6 μg/mL、DXd

0.356 ng/mL、Cycle 4 の治験薬投与終了時で T-DXd 130 µg/mL、総抗 HER2 抗体 125 µg/mL、DXd 2.11 ng/mL）。

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の割合は 3.5%（6/170）であった。いずれの被験者でも中和抗体は認められなかった。

2.4　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 3 週間に 1 回又は 6.4 mg/kg 3 週間に 1 回）の有効性及び安全性を評価するランダム化、2 群、多施設共同の第 II 相試験である（5.3.5.2-4）。

臨床薬理学に関する評価項目として、PK 及び免疫原性を設定した。PK 検体は、Cycle 1、2、3、4 の投与前（8 時間以内）及び投与終了時（終了後 15 分以内）、Cycle 1 の投与終了後 5 時間（±15 分）、Day 8、及び Day 15、並びに Cycle 6 の投与前（8 時間以内）の時点で採取した。また、抗 T-DXd 抗体測定用の検体は、Cycle 1、2、4、及び Cycle 4 以降は 4 サイクルごとに、投与前の時点（8 時間以内）で採取した。

PK 解析対象集団（少なくとも 1 回 T-DXd 投与を受け、T-DXd の測定可能な血清中濃度を有するすべての被験者）は 122 名（5.4 mg/kg 群: 83 名、6.4 mg/kg 群: 39 名）であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群と T-DXd 6.4 mg/kg 群を比較すると、用量の増加とともに PK パラメータ（Cmax、AUC21d）も増加した。

血清中濃度は、T-DXd と総抗 HER2 抗体では類似しており、DXd は T-DXd 又は総抗 HER2 抗体と比較して低かった（T-DXd 5.4 mg/kg 群での血清中濃度の平均値は、Cycle 4 の治験薬投与開始前で T-DXd 7.29 µg/mL、総抗 HER2 抗体 9.59 µg/mL、DXd 0.340 ng/mL、Cycle 4 の治験薬投与終了時で T-DXd 127 µg/mL、総抗 HER2 抗体 116 µg/mL、DXd 1.62 ng/mL）。

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の割合は 0.8%（1/118）であり、中和抗体が検出された被験者はいなかった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

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（表 2.7.2.1-1）に、DP-01 試験、DP-02 試験、DC-01 試験、及び DC-02 試験を含めた、計 16 試験のデータを併合して解析データセットとし、T-DXd 及び DXd の血清中濃度を用いて PPK 解析を実施した。解析の目的及び詳細は PPK 解析報告書に示す（5.3.3.5-1）。なお、総抗 HER2 抗体の PK プロファイルは T-DXd と類似

していたため、解析対象としなかった。

3.1.1.1　結果

解析データセットには T-DXd の 0.8～8.0 mg/kg の用量範囲で評価した 16 試験の 2829 名の被験者から得た、34,016 点の血清中 T-DXd 濃度、及び 33,868 点の血清中 DXd 濃度が含まれた。2829 名のがん種の内訳は乳癌が 1178 名（41.6%）、胃癌が 266 名（9.4%）、NSCLC が 724 名（25.6%）、大腸癌が 229 名（8.1%）、その他のがん種が 432 名（15.3%）であり、HER2 の発現状態の内訳は IHC 法 3+の被験者が約半数（52.1%）であった。HER2 発現状態が不明であった被験者は 337 名（11.9%）であり、このうち 148 名は DL-02 試験で IHC 法による HER2 発現状態の検査を受けていない *HER2* 遺伝子変異を有する被験者であった。解析対象被験者の年齢及び体重の中央値は 58.0 歳及び 61.0 kg で、被験者の大半は女性（77.2%）であった。人種の分布として、アジア系が 47.8%（日本人 26.7%、日本を除くアジア人 21.1%）、白人が 43.5%、アフリカ系アメリカ人が 2.0%であり、それ以外は、その他の人種又は人種不明であった。

T-DXd の PK は、これまでの PPK 解析と同様、一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述され、T-DXd のクリアランス（T-DXd clearance: $CL_{T\text{-}DXd}$）は 0.45 L/d、T-DXd の中心コンパートメントの分布容積（T-DXd central volume of distribution: $V_{1,T\text{-}DXd}$）は 2.88 L、T-DXd の末梢コンパートメントの分布容積（T-DXd peripheral volume of distribution: $V_{2,T\text{-}DXd}$）は 5.85 L と推定された（表 2.7.2.3-1）。T-DXd の構造モデルを PPK 解析報告書に示す（5.3.3.5-1）。

共変量は NSCLC に対する一部変更承認申請時の PPK 解析で有意であったもののうち、$CL_{T\text{-}DXd}$ に対してがん種（胃癌）、腫瘍サイズ、アルブミン、人種／実施国、及び体重、$V_{1,T\text{-}DXd}$ に対して体重、がん種（胃癌及び NSCLC）、及び性別は維持されたが、$CL_{T\text{-}DXd}$ に対するがん種（NSCLC）は除外された。また、$CL_{T\text{-}DXd}$ 及び $V_{1,T\text{-}DXd}$ に対してがん種（大腸癌）が新たに含まれた。T-DXd の最終モデルの $CL_{T\text{-}DXd}$、$V_{1,T\text{-}DXd}$、及び $V_{2,T\text{-}DXd}$ の共変量モデル式を以下に示す。

$$CL_{T-DXd} = 18.9 \times \left(\frac{\text{Weight (kg)}}{63.3}\right)^{0.424} \times \left(\frac{\text{Albumin } (g/L)}{39}\right)^{-0.478} \times \left(\frac{\text{Tumor size (mm)}}{64}\right)^{0.0658}$$

$$\times 0.813 \text{ (if Asian from Japan)} \times 1.122 \text{ (if GC)} \times 1.156 \text{ (if CRC)}$$

$$V_{1,T-DXd} = 2880 \times \left(\frac{\text{Weight (kg)}}{63.3}\right)^{0.462} \times 1.078 \text{ (if GC)} \times 0.935 \text{ (if NSCLC)} \times 1.026 \text{ (if CRC)} \times 1.112 \text{ (if male)}$$

$$V_{2,T-DXd} = 5850 \times 0.813 \text{ (if Asian from Japan)}$$

表 2.7.2.3-1　T-DXd の最終モデルで推定されたパラメータ

Parameters	Estimate		Between-Subject Variability		
	Typical Value	RSE (%)	Magnitude (%CV)	RSE (%)	Shrinkage (%)
Clearance ($CL_{T\text{-}DXd}$, mL/h)	18.9	0.0068	0.255	0.0170	11.1
Central Volume of Distribution ($V_{1,T\text{-}DXd}$, mL)	2881	0.0042	0.156	0.0158	9.58
Distributional Clearance ($Q_{T\text{-}DXd}$, mL/h)	8.04	0.011	0.292	0.0376	45.1
Peripheral Volume of Distribution ($V_{2,T\text{-}DXd}$, mL)	5852	0.0223	0.652	0.0279	29.1
Albumin (g/L) on $CL_{T\text{-}DXd}$	-0.478	0.0797	-	-	-
Race-country (Japan) on $CL_{T\text{-}DXd}$	-0.0965	0.114	-	-	-
Tumor Size (mm) on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.0667	0.103	-	-	-
Body Weight (kg) on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.424	0.058	-	-	-
GC on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.122	0.186	-	-	-
CRC on $CL_{T\text{-}DXd}$	0.156	0.142	-	-	-
Body Weight (kg) on $V_{1,T\text{-}DXd}$	0.462	0.034	-	-	-
Male effect on $V_{1,T\text{-}DXd}$	0.112	0.0867	-	-	-
GC on $V_{1,T\text{-}DXd}$	0.0783	0.178	-	-	-
Race-country (Japan) on $V_{2,T\text{-}DXd}$	-0.187	0.165	-	-	-
Residual Unexplained Variability					
Proportional Residual Error Std Dev	0.172	0.00184	-	-	-
Additive Residual Error Std Dev (ng/mL)	1020	0.0161	-	-	-
Covariance of $CL_{T\text{-}DXd}$ and $V_{1,T\text{-}DXd}$	0.549	0.0320	-	-	-

CRC: colorectal cancer, CV = coefficient of variation, GC: gastric cancer, RSE: relative standard error, Std Dev: standard deviation
Source: Table 10, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

DXd の PK はこれまでの PPK 解析と同様、経時変化する生成速度定数（release rate constant: K_{rel}）と一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで適切に記述され、DXd のクリアランス（DXd clearance: CL_{DXd}）は 17.9 L/h と推定された（表 2.7.2.3-2）。DXd の構造モデルを PPK 解析報告書に示す（5.3.3.5-1）。

DXd の PPK モデルにおいて、共変量はこれまでの解析で有意であった、CL_{DXd} に対して体重、総ビリルビン、AST、イトラコナゾール併用の有無、及びリトナビル併用の有無が、DXd の分布容積（DXd volume of distribution: V_{DXd}）に対して体表面積、年齢、製剤（FL-DP2）、がん種（NSCLC）、及び人種／実施国（アジア以外）が維持された。また、新たに V_{DXd} と CL_{DXd} に対して、がん種（CRC と others）が共変量として組み込まれた。CL_{DXd} に対しては、がん種（胃癌と NSCLC）も新たに組み込まれた。DXd の最終モデルの CL_{DXd}、V_{DXd}、及び K_{rel} 共変量モデル式を以下に示す。

$$CL_{DXd} = 17.9 \times \left(\frac{\text{Weight (kg)}}{63.3}\right)^{0.305} \times \left(\frac{\text{Total Bilirubin } \left(\text{umol}/\text{L}\right)}{8.99}\right)^{-0.152} \times \left(\frac{\text{AST } \left(\text{U}/\text{L}\right)}{36}\right)^{-0.186}$$

$$\times 0.883 \text{ (if itraconazole)} \times 0.890 \text{ (if ritonavir)} \times 0.892 \text{ (if GC)} \times 0.768 \text{ (if CRC)} \times 0.767 \text{ (if NSCLC)} \times 0.718 \text{ (if Other)}$$

$$V_{DXd}\ (\text{L}) = 17.0\ (L/m^2) \times \text{BSA}\ (m^2) \times \left(\frac{\text{Age (year)}}{57.6}\right)^{0.505} \times 1.338 \text{ (if FL} - \text{DP2)}$$

$$\times 0.856 \text{ (if non} - \text{Asian)} \times 0.618 \text{ (if NSCLC)} \times 0.876 \text{ (if CRC)} \times 0.779 \text{ (if Other)}$$

$$K_{rel}\ (1/h) = 0.0164 \times Cycle^{-0.141} \times 0.719 \text{ (if Cycle} > 1)$$

表 2.7.2.3-2　DXd の最終モデルで推定されたパラメータ

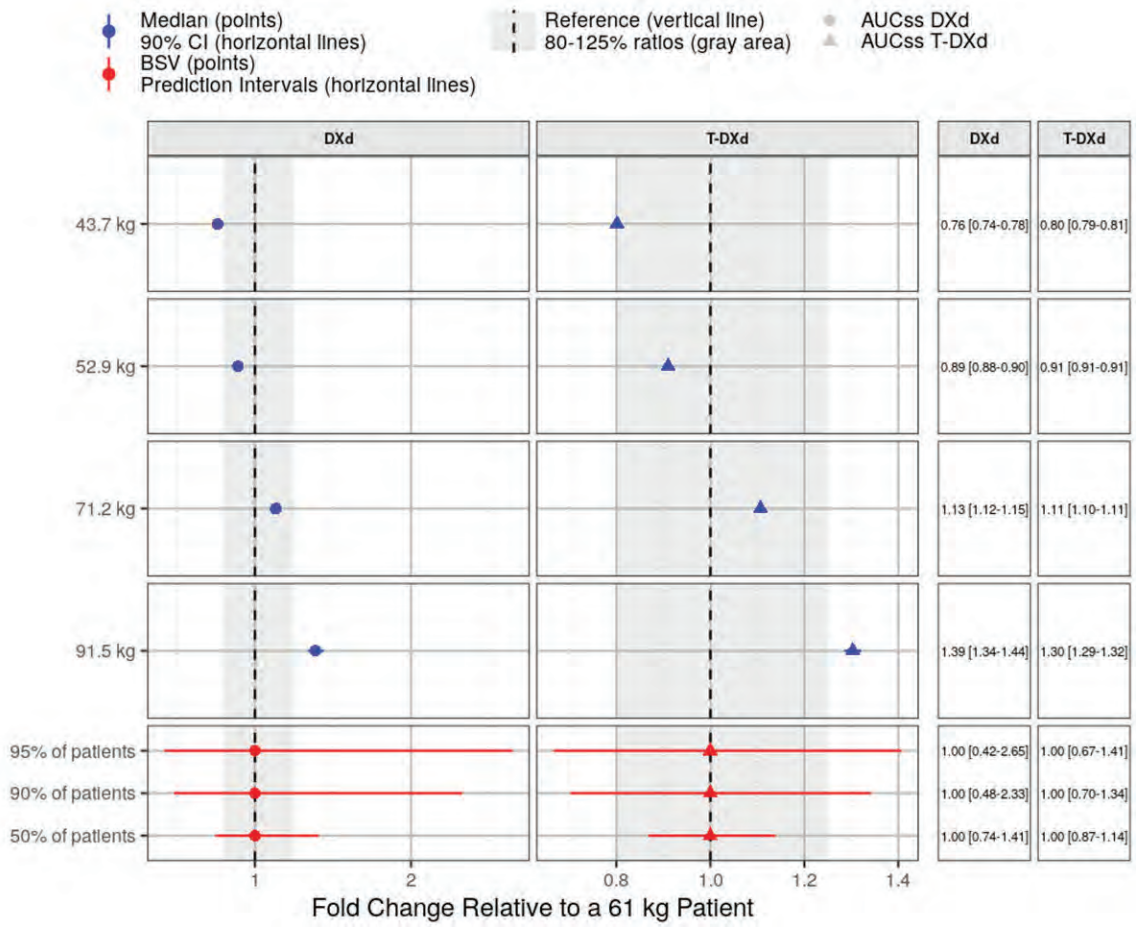
Parameters	Estimate		Between-Subject Variability		
	Typical Value	RSE (%)	Magnitude (%CV)	RSE (%)	Shrinkage (%)
DXd Clearance (CL_{DXd}, L/h)	17.9	0.0230	0.313	0.0289	31.7
DXd Volume of Distribution (V_{DXd}, L)	Fixed 17*BSA	-	0.483	0.0188	19.8
Release Rate (K_{rel}, 1/h)	0.0164	0.0209	0.298	0.0335	30.4
Fraction of K_{rel} at Cycle >1 (FPC1)	0.719	0.0079	0.769	0.0295	28.9
Exponent of Cycle effect on K_{rel} (FPC2)	-0.141	0.0269	-	-	-
Ritonavir on CL_{DXd}	-0.118	0.149	-	-	-
Itraconazole on CL_{DXd}	-0.110	0.1963	-	-	-
AST (U/L) on CL_{DXd}	-0.186	0.0902	-	-	-
Total Bilirubin (μmol/L) on CL_{DXd}	-0.152	0.103	-	-	-
Body Weight (kg) on CL_{DXd}	0.305	0.129	-	-	-
Age (years) on V_{DXd}	0.505	0.102	-	-	-
FL-DP2 Formulation on V_{DXd}	0.338	0.154	-	-	-
NSCLC on V_{DXd}	-0.382	0.0514	-	-	-
CRC on V_{DXd}	-0.127	0.393	-	-	-
Other on V_{DXd}	-0.222	0.137	-	-	-
GC on CL_{DXd}	-0.108	0.236	-	-	-
NSCLC on CL_{DXd}	-0.233	0.0795	-	-	-
CRC on CL_{DXd}	-0.232	0.111	-	-	-
Other on CL_{DXd}	-0.283	0.072	-	-	-
Race-Country (Non-Asian) on V_{DXd}	-0.144	0.138	-	-	-
Residual Unexplained Variability					
Proportional Residual Error Std Dev	-0.308	0.003	-	-	-

BSA: body surface area, CRC: colorectal cancer, CV = coefficient of variation, GC: gastric cancer, FL-DP2: frozen liquid drug product 2, K_{rel}: release rate constant, NSCLC: non-small cell lung cancer, RSE: relative standard error, Std Dev: standard deviation
Source: Table 12, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

最終モデルに含まれる各共変量が T-DXd 及び DXd の定常状態下の AUC（AUC at steady state: AUCss）に与える影響を評価した。

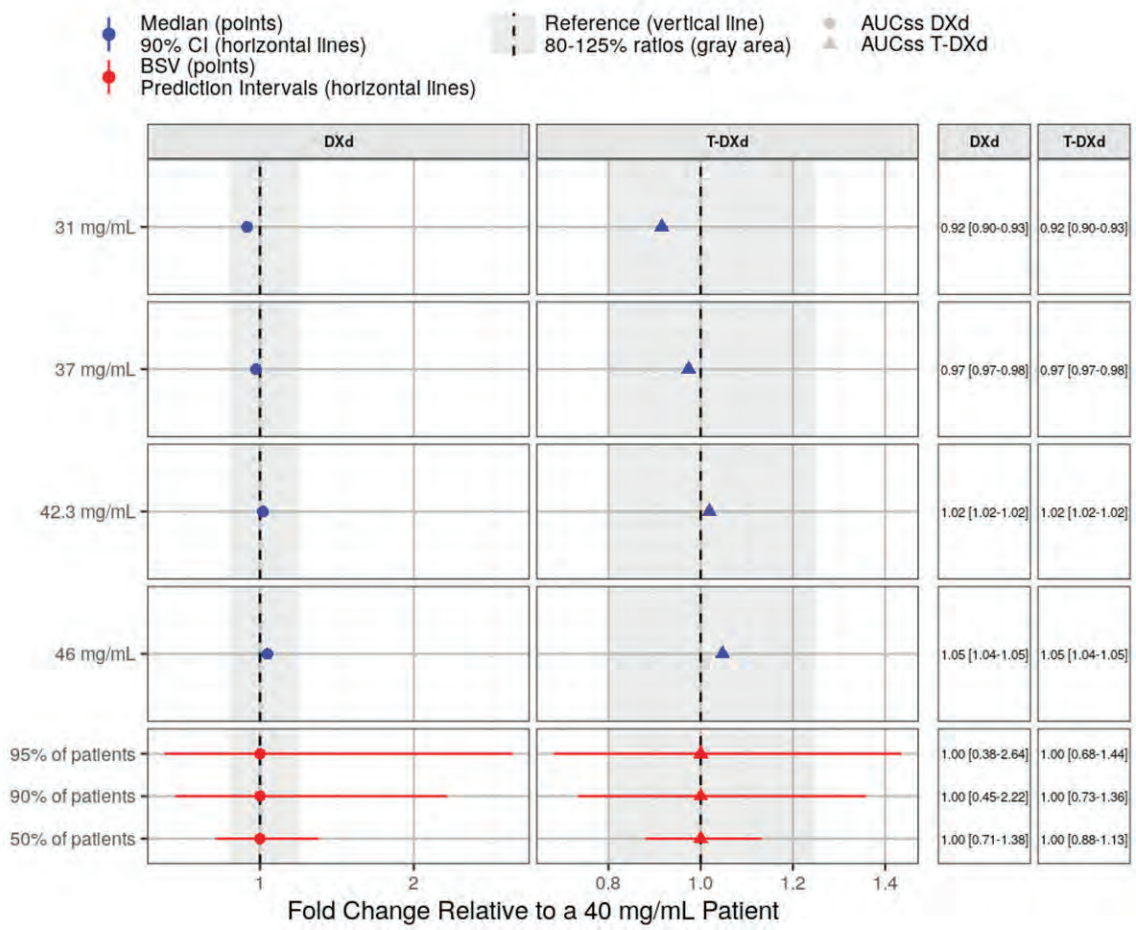
連続共変量について、共変量値の範囲の 5%、25%、50%、75%、及び 95%の分位群の曝露を、各共変量の中央値を有する患者の曝露と比較した。中央値の体重（61 kg）を有する典型患者と比較した最高体重群（>91.5 kg、95%分位群）における T-DXd 及び DXd の曝露の点推定値は 1.3～1.4 倍（範囲: 1.29～1.44 倍）と、0.8～1.25 倍の範囲外であった（図 2.7.2.3-1）。ただし、当該結果はこれまでの PPK 解析の結果と同様であり、また、臨床的に用量調節まで至るものではないと考えられた。他の連続共変量（アルブミン値［図 2.7.2.3-2］、腫瘍サイズ［図 2.7.2.3-3］、ビリルビン値［図 2.7.2.3-4］、AST 値［図 2.7.2.3-5］、年齢［図 2.7.2.3-6］）について、アルブミン値が最も低い患者では、これまでの解析結果同様に曝露が減少する傾向が認められた（図 2.7.2.3-2）。しかし、いずれの共変量も、各分位群における曝露（中央値）の点推定値は、全体の中央値と比較して 0.8～1.25 倍の範囲内に収まったことから、これらの共変量が T-DXd 及び DXd への曝露に実質的な影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.3-1　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する体重の影響



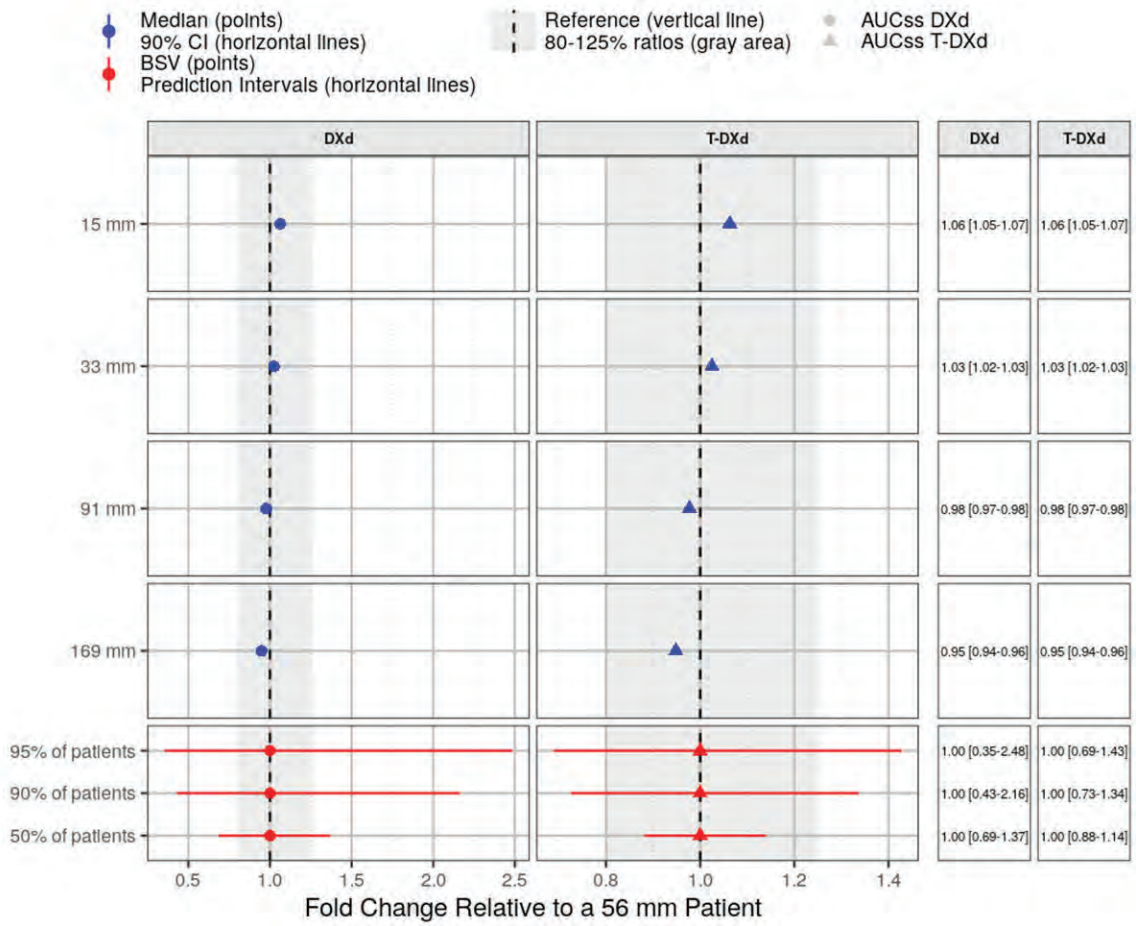
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 13, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-2　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するアルブミン値の影響



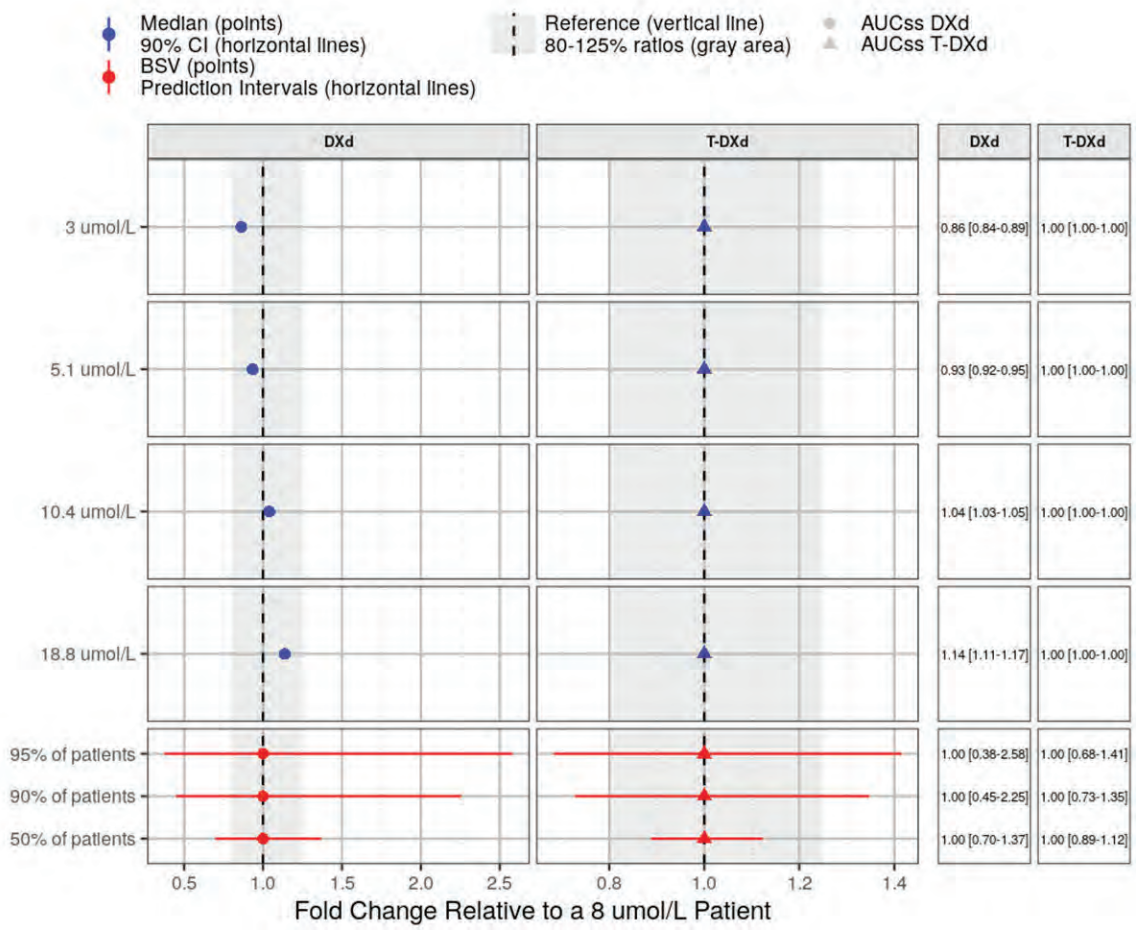
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 14, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-3　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する腫瘍サイズの影響



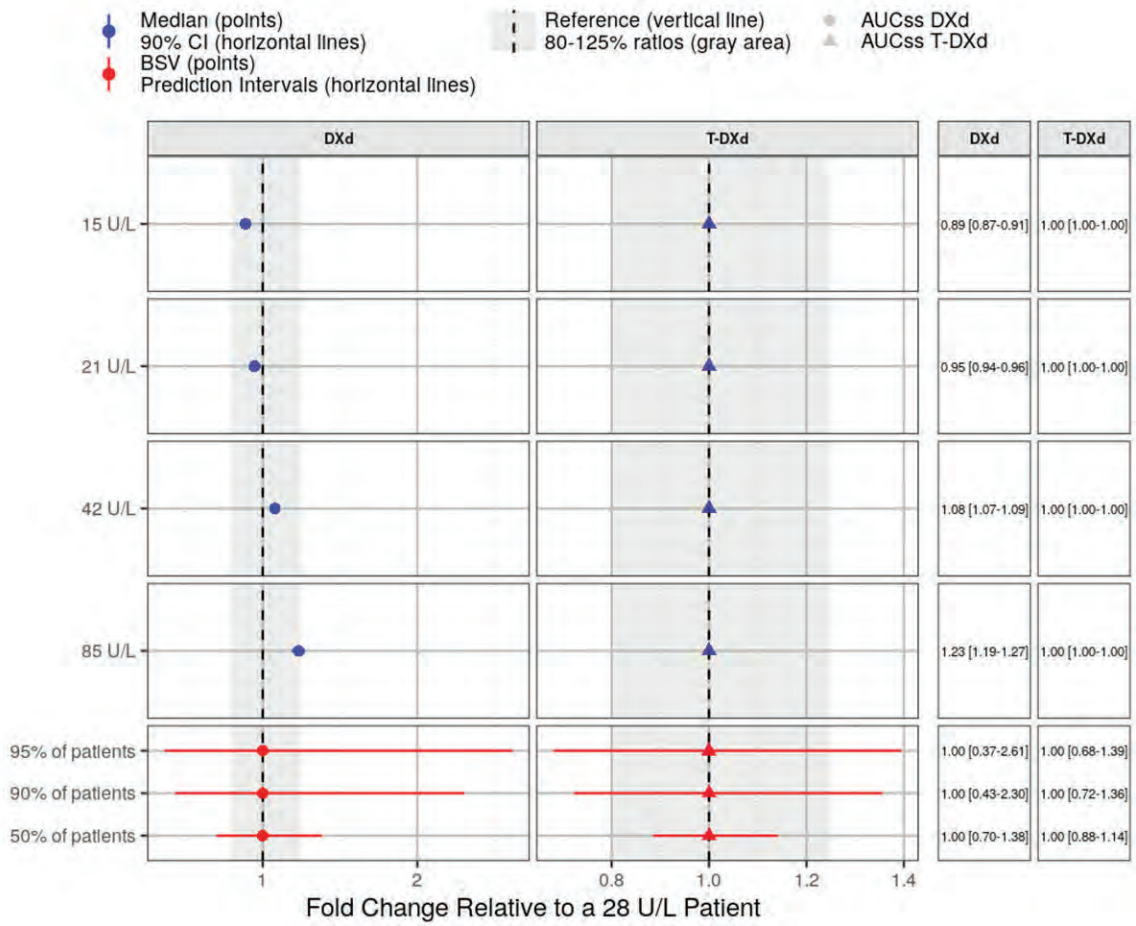
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 15, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-4　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するビリルビン値の影響



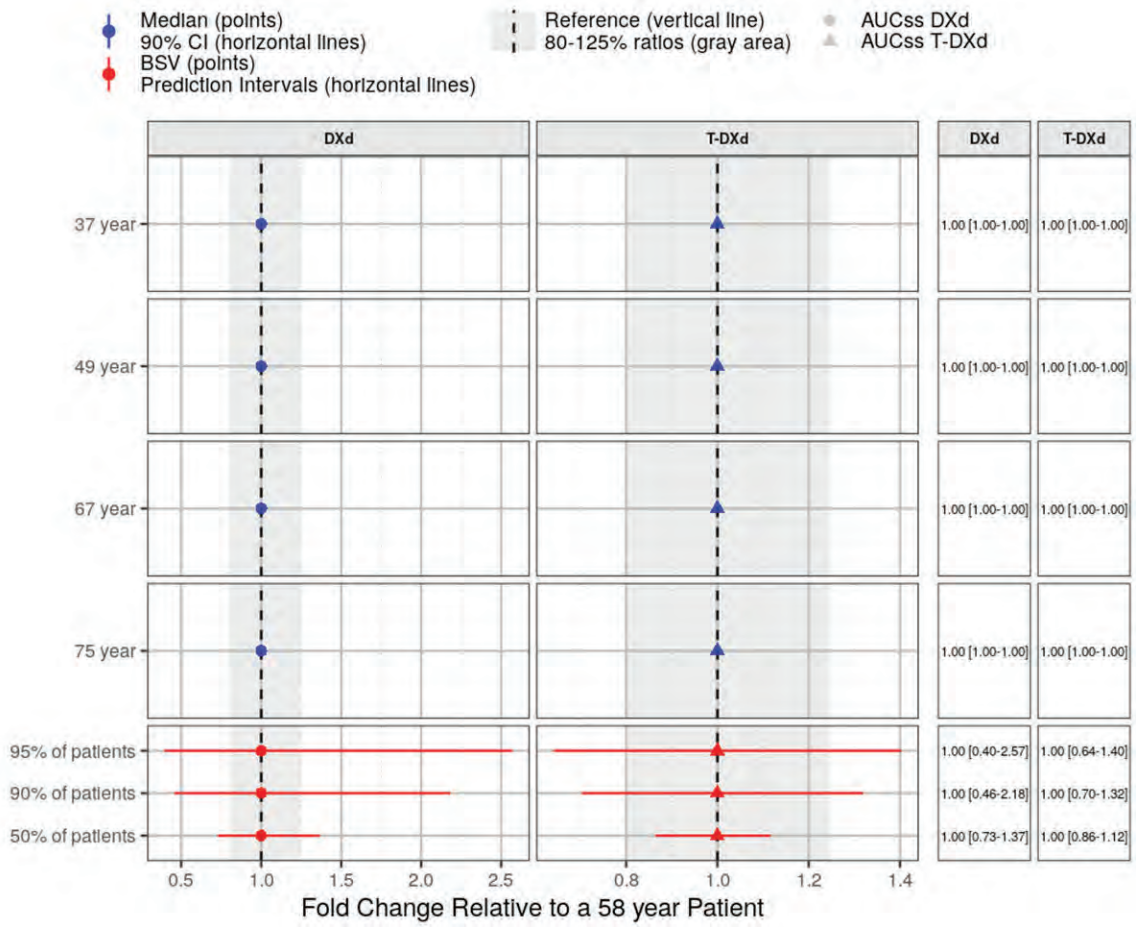
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 16, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-5　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する AST 値の影響



BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 17, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

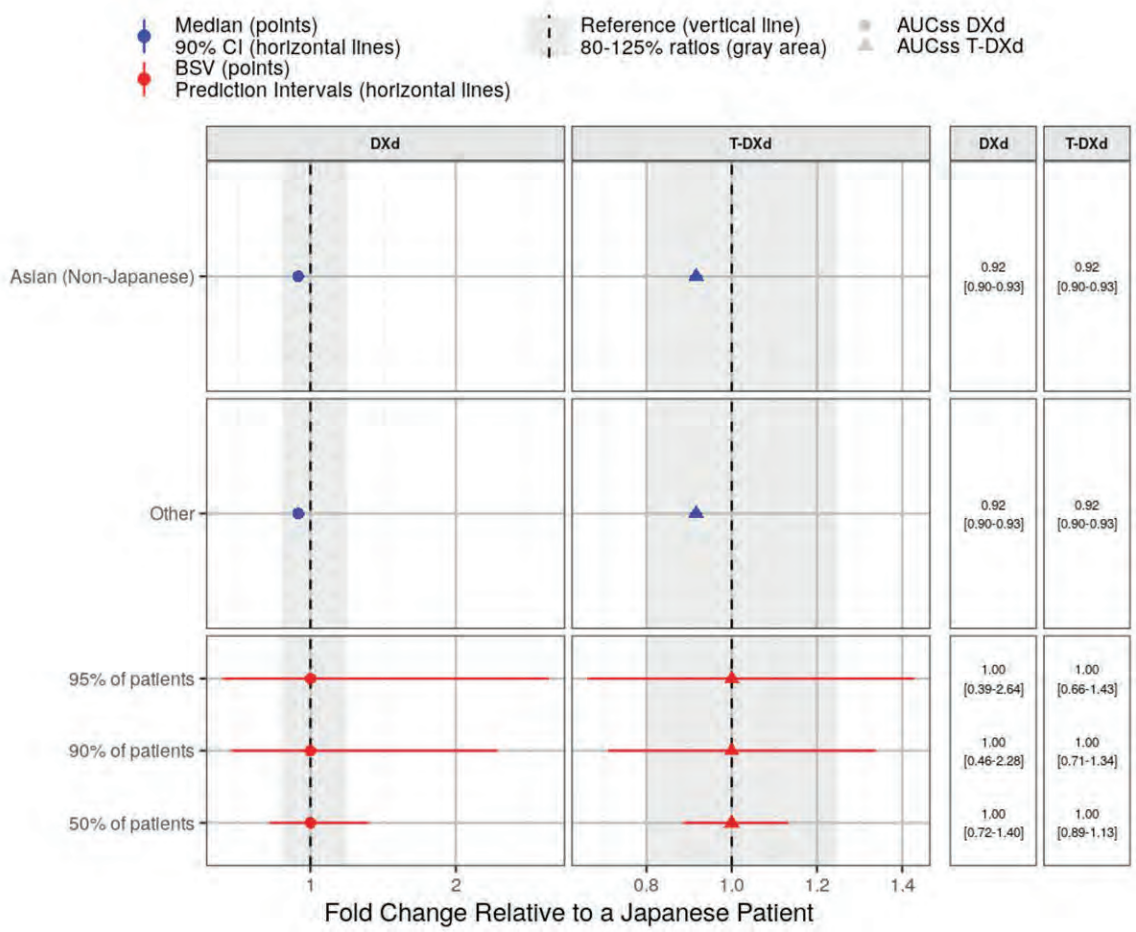
図 2.7.2.3-6　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する年齢の影響



BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 18, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

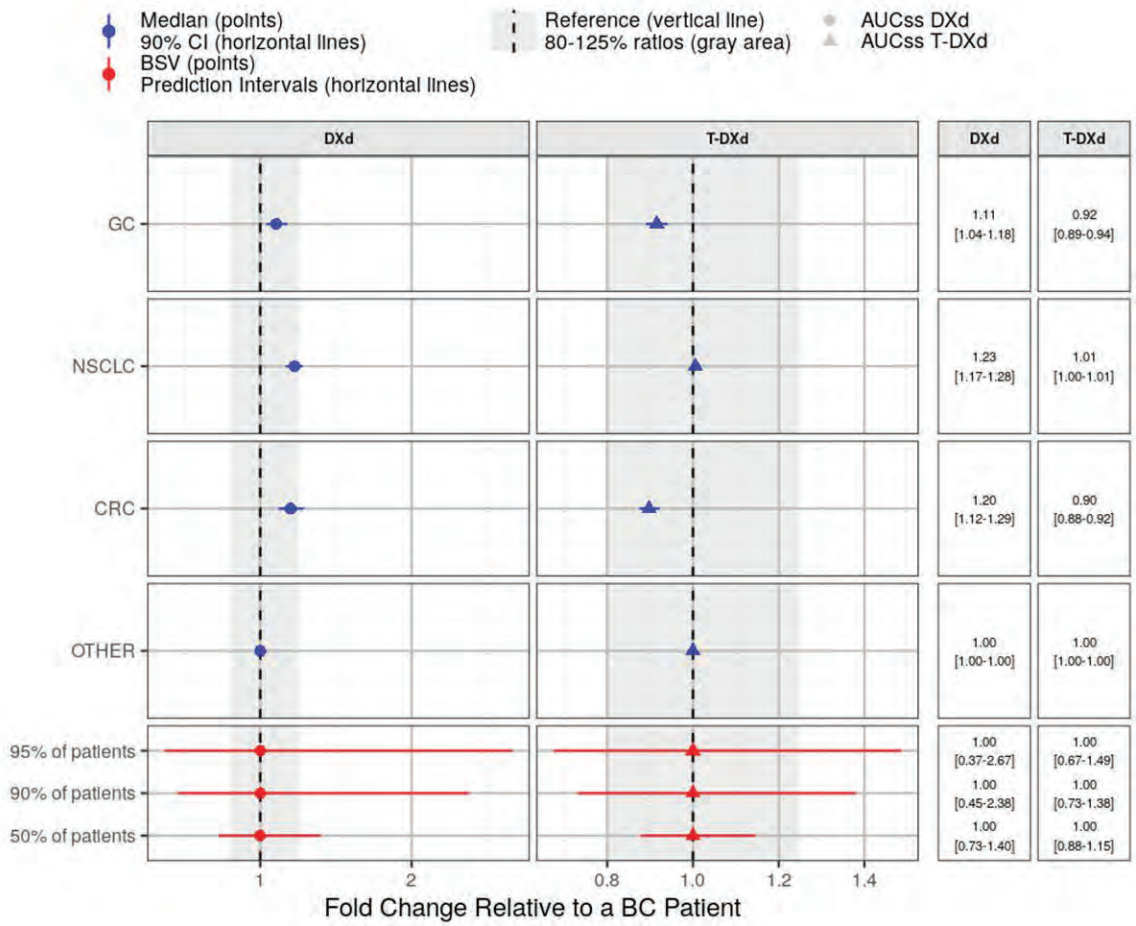
カテゴリカル共変量について、人種／実施国（図 2.7.2.3-7）、がん種（図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）、性別（図 2.7.2.3-10）、製剤（図 2.7.2.3-11）、リトナビル併用有無（図 2.7.2.3-12）、及びイトラコナゾール併用有無（図 2.7.2.3-13）の各層における T-DXd 及び DXd の曝露（中央値）の点推定値は、全体の典型患者集団の中央値の 0.8～1.25 倍の範囲内であった。したがって、これらの共変量は T-DXd 静脈内投与後の T-DXd 又は DXd の全身曝露量（AUCss）に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.3-7　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する人種／実施国の影響



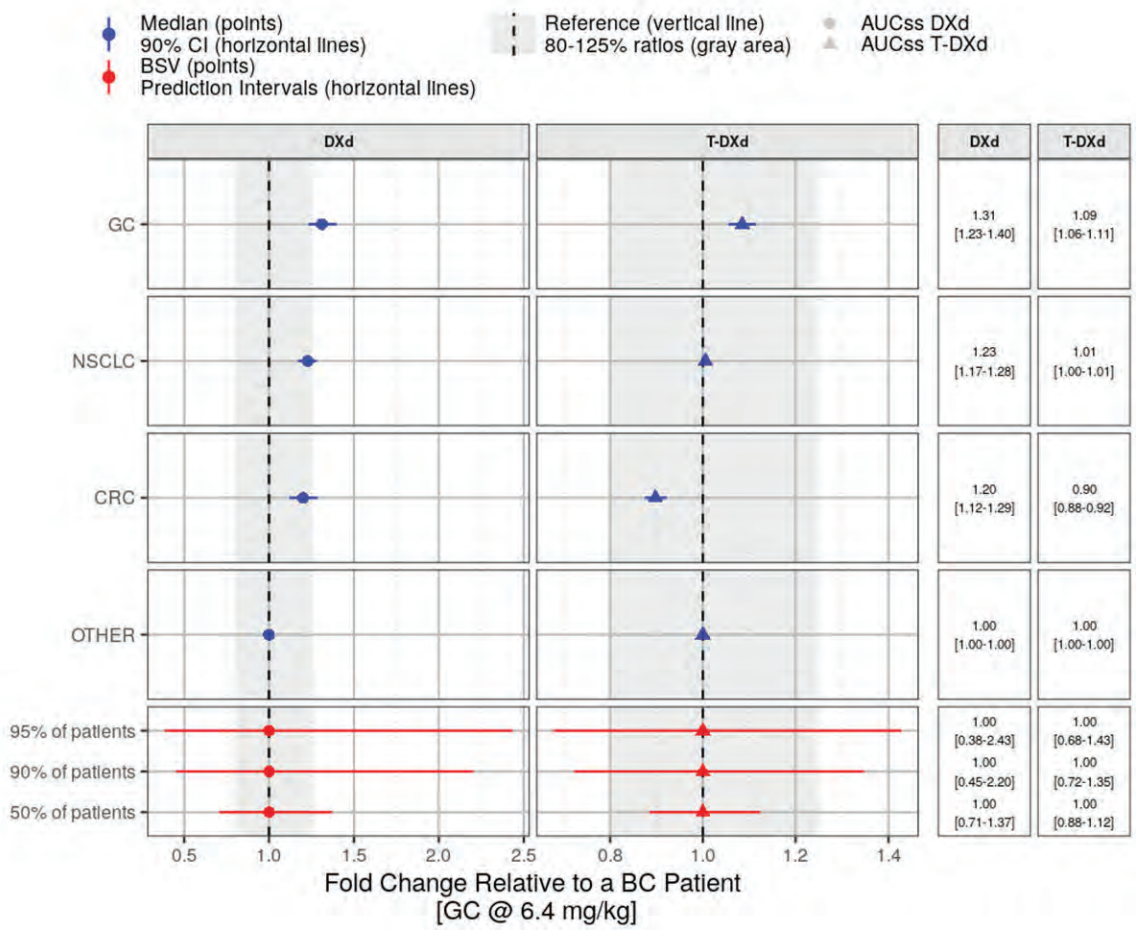
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
日本人を典型患者とした場合の、日本を除くアジア人、及び非アジア人（other）との比較を示す。
Source: Figure 23, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-8　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するがん種の影響



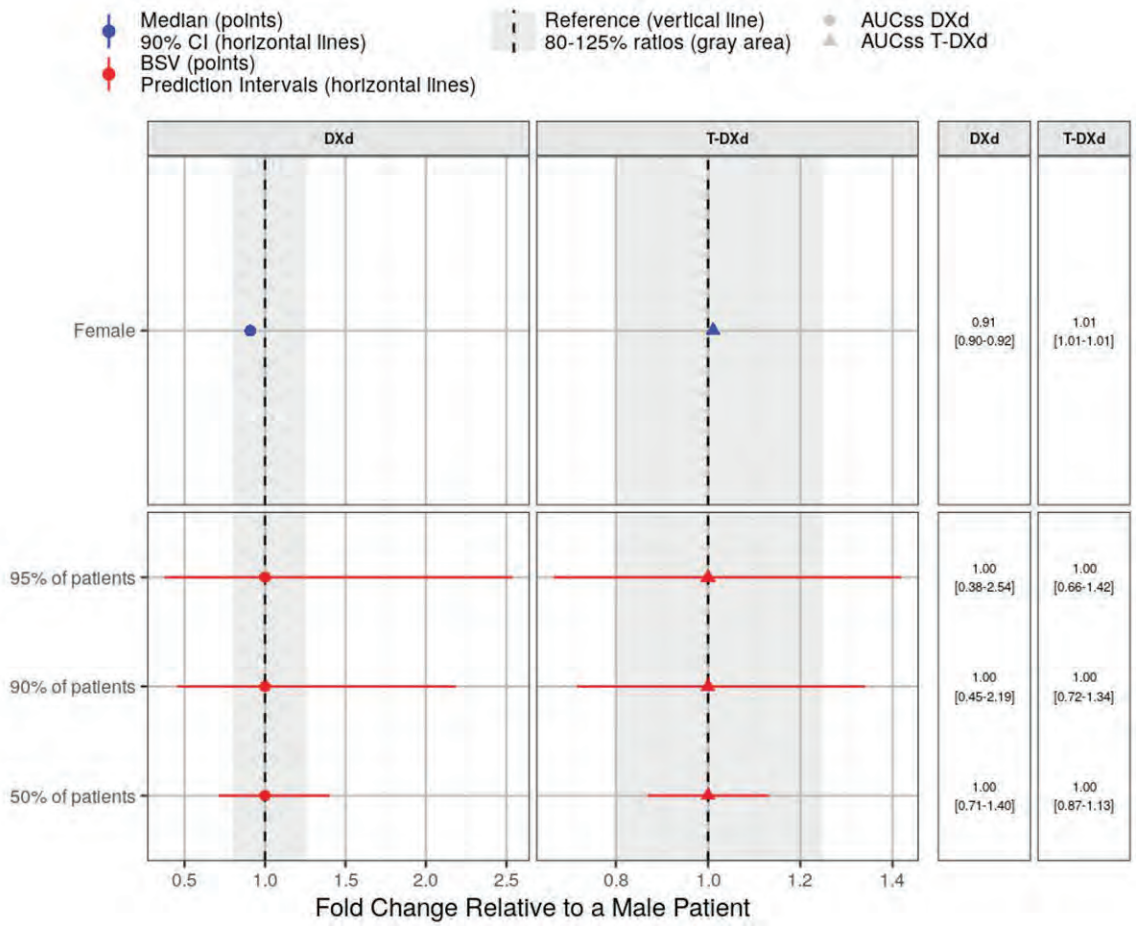
BC: breast cancer, BSV: between-subject variability, CI: confidence interval, CRC: colorectal cancer, GC: gastric cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer
乳癌患者を典型患者とした場合の、他のがん種患者との比較を示す。
Source: Figure 19, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-9　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するがん種の影響（胃癌患者にのみ 6.4 mg/kg 投与した場合）



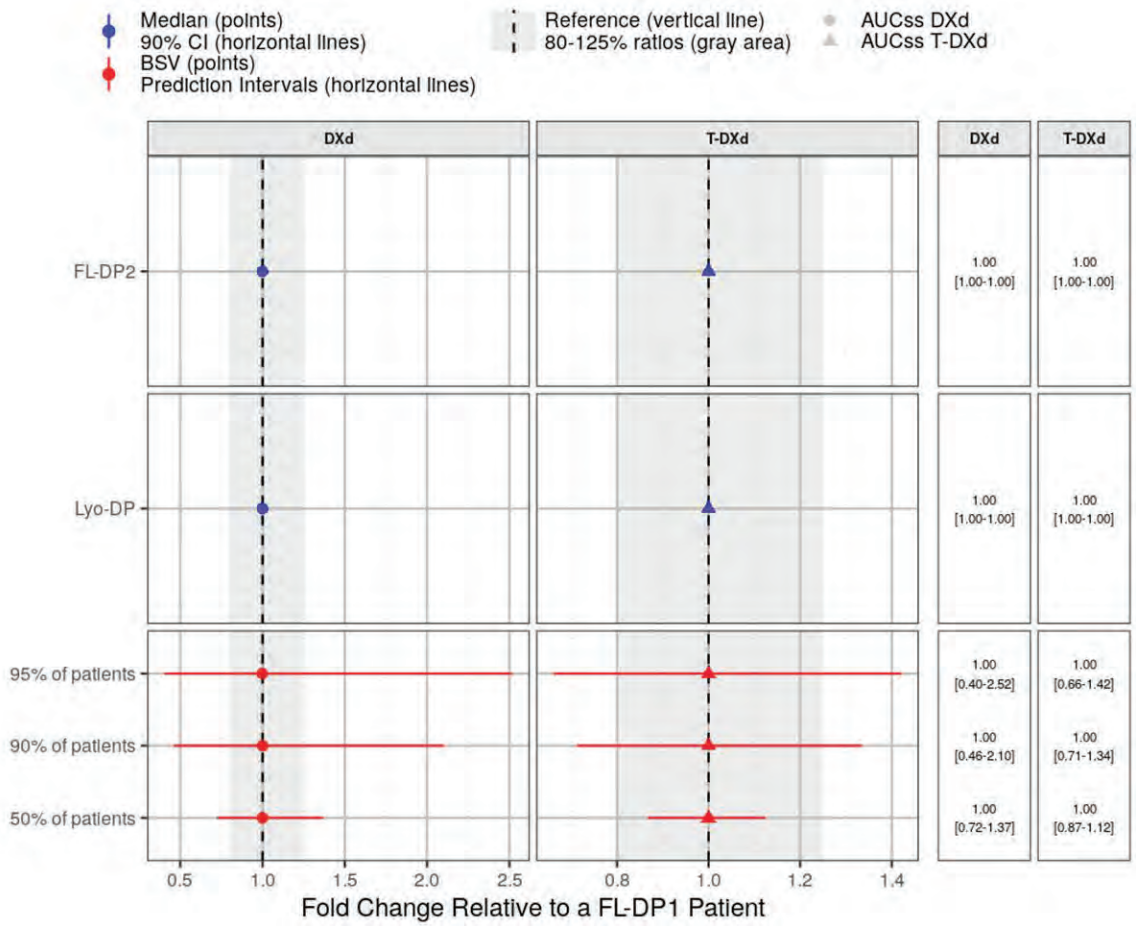
BC: breast cancer, BSV: between-subject variability, CI: confidence interval, CRC: colorectal cancer, GC: gastric cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer
BC 患者を典型患者とした場合の、他のがん種患者との比較を示す。（GC 患者のみ 6.4 mg/kg で投与、その他のがん種患者は BC 患者も含め、5.4 mg/kg で投与）
Source: Figure 20, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-10　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する性別の影響



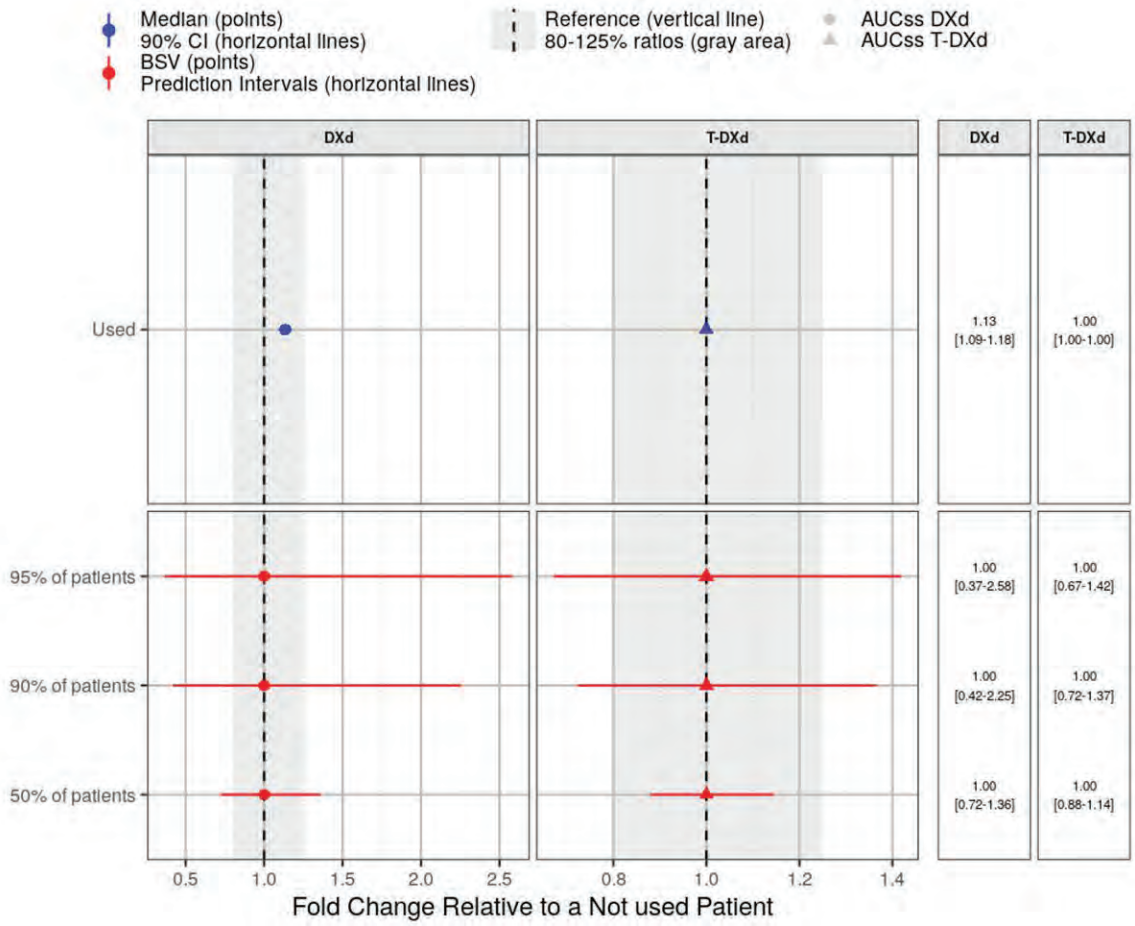
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 24, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-11　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対する製剤の影響



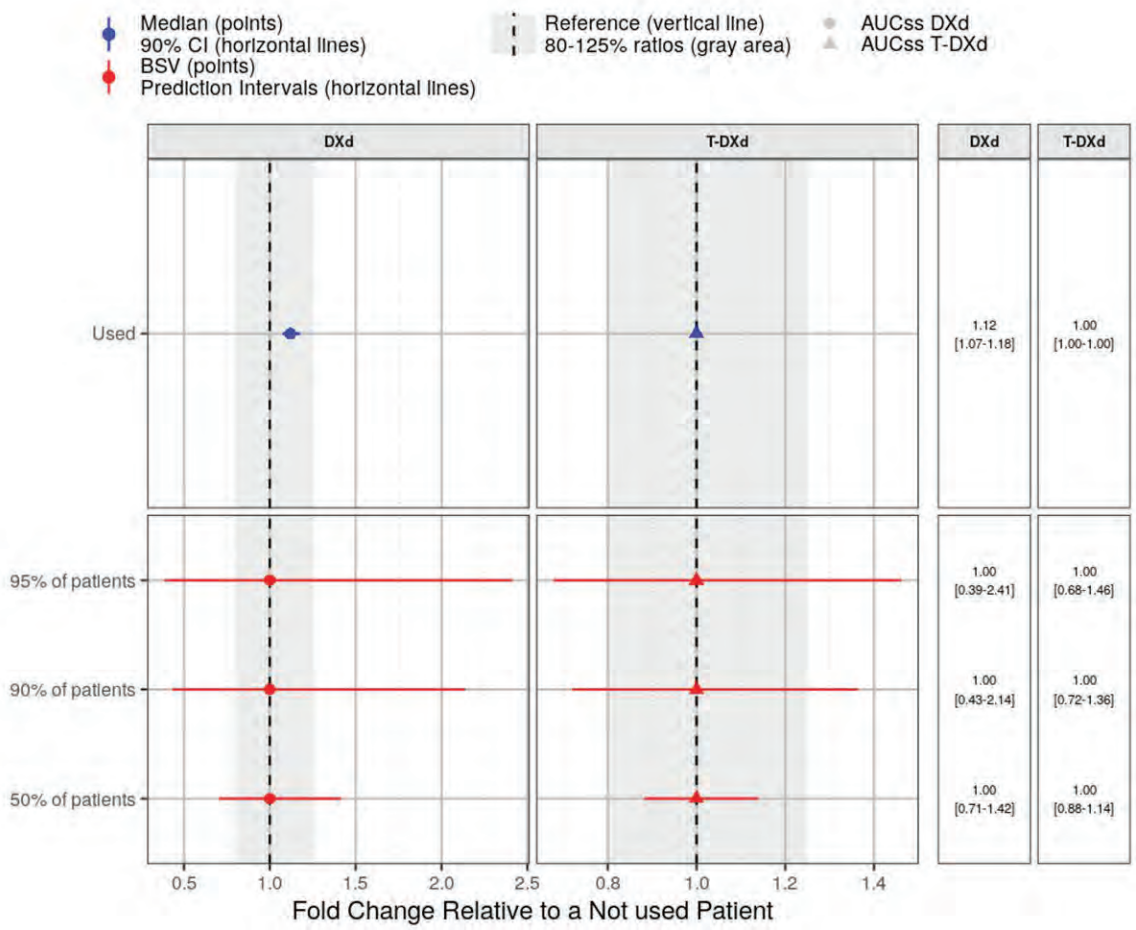
BSV: between-subject variability, CI: confidence interval, FL-DP1: frozen liquid drug product 1, FL-DP2: frozen liquid drug product 2, Lyo-DP: lyophilized powder drug product
Source: Figure 25, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-12　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するリトナビル併用の影響



BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 21, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

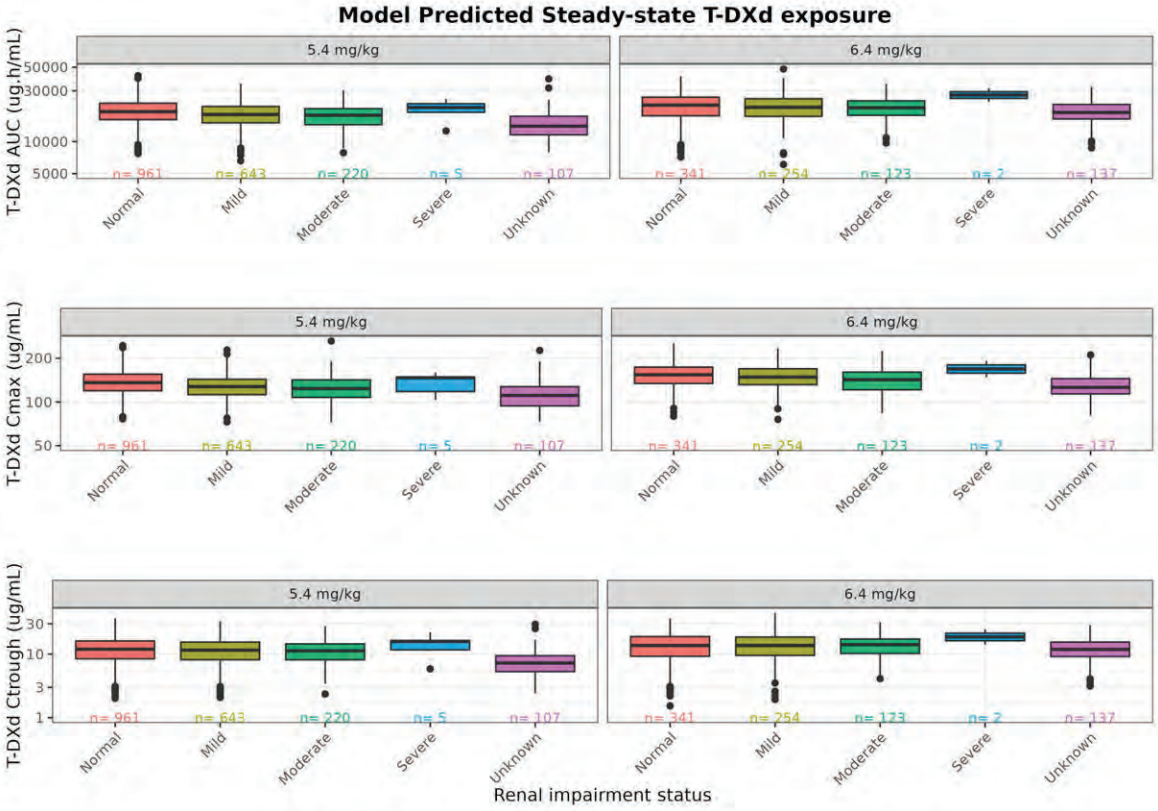
図 2.7.2.3-13　T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露（AUCss）に対するイトラコナゾール併用の影響



BSV: between-subject variability, CI: confidence interval
Source: Figure 22, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

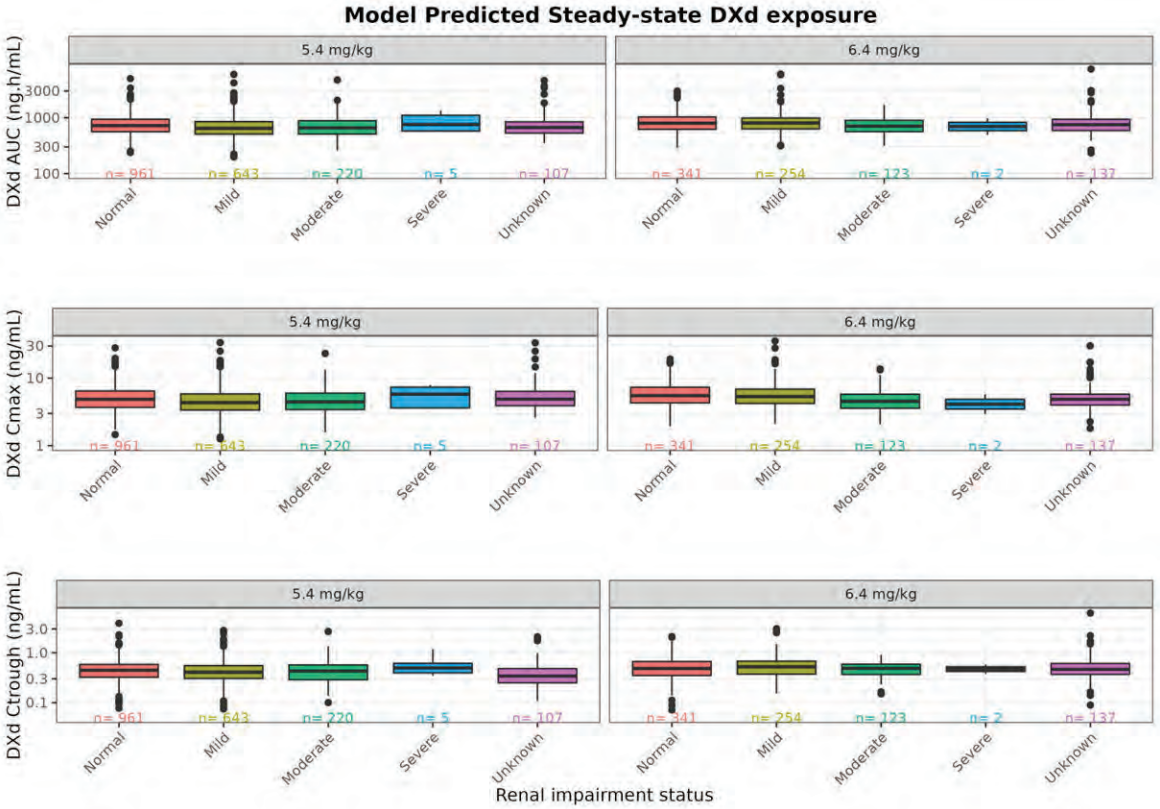
全体集団に対して T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの、個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態での T-DXd 及び DXd の曝露を、腎機能障害別（図 2.7.2.3-14 及び図 2.7.2.3-15）、肝機能障害別、HER2 IHC 発現状況別（図 2.7.2.3-16 及び図 2.7.2.3-17）、ECOG PS 別（図 2.7.2.3-18 及び図 2.7.2.3-19）、HER2 ステータス別（図 2.7.2.3-20 及び図 2.7.2.3-21）、及び日本人／非日本人の間で比較した。いずれの共変量においても、各項目における分類間での曝露は類似しており、これらの共変量は T-DXd 及び DXd の曝露に対して、臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.3-14　腎障害の程度が異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot



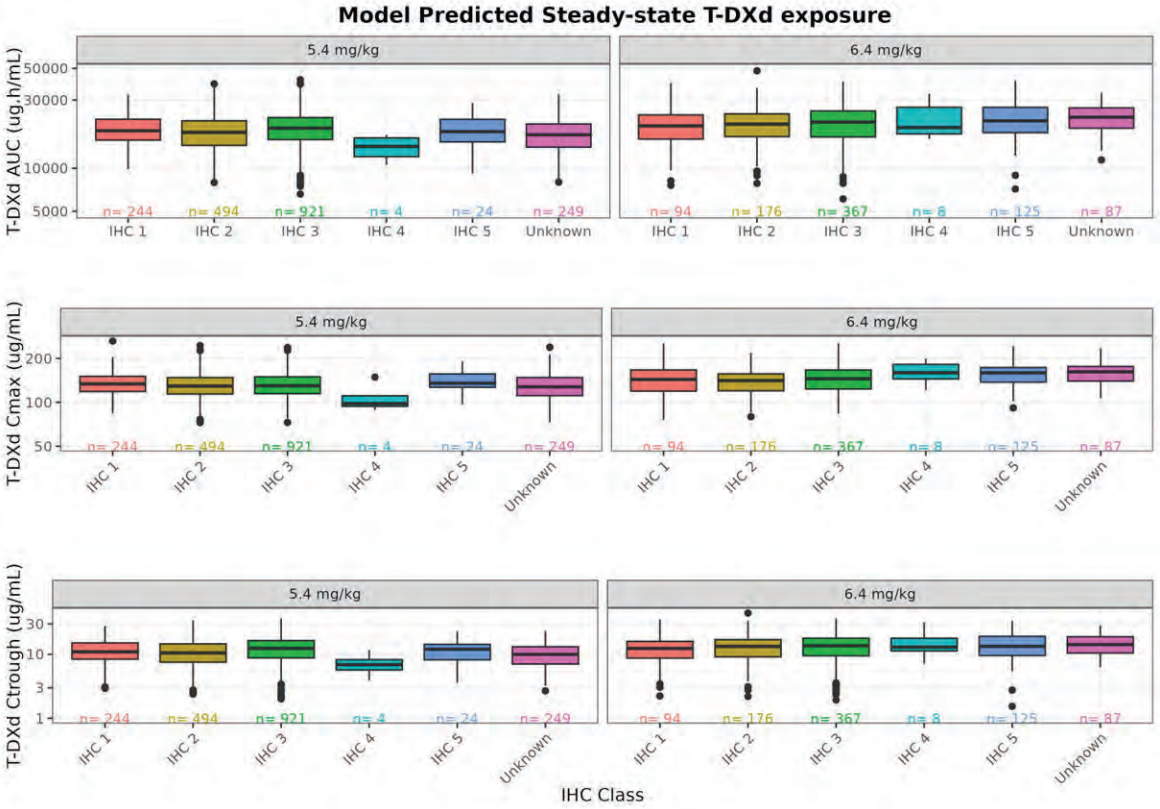
Source: Figure 32, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-15　腎障害の程度が異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



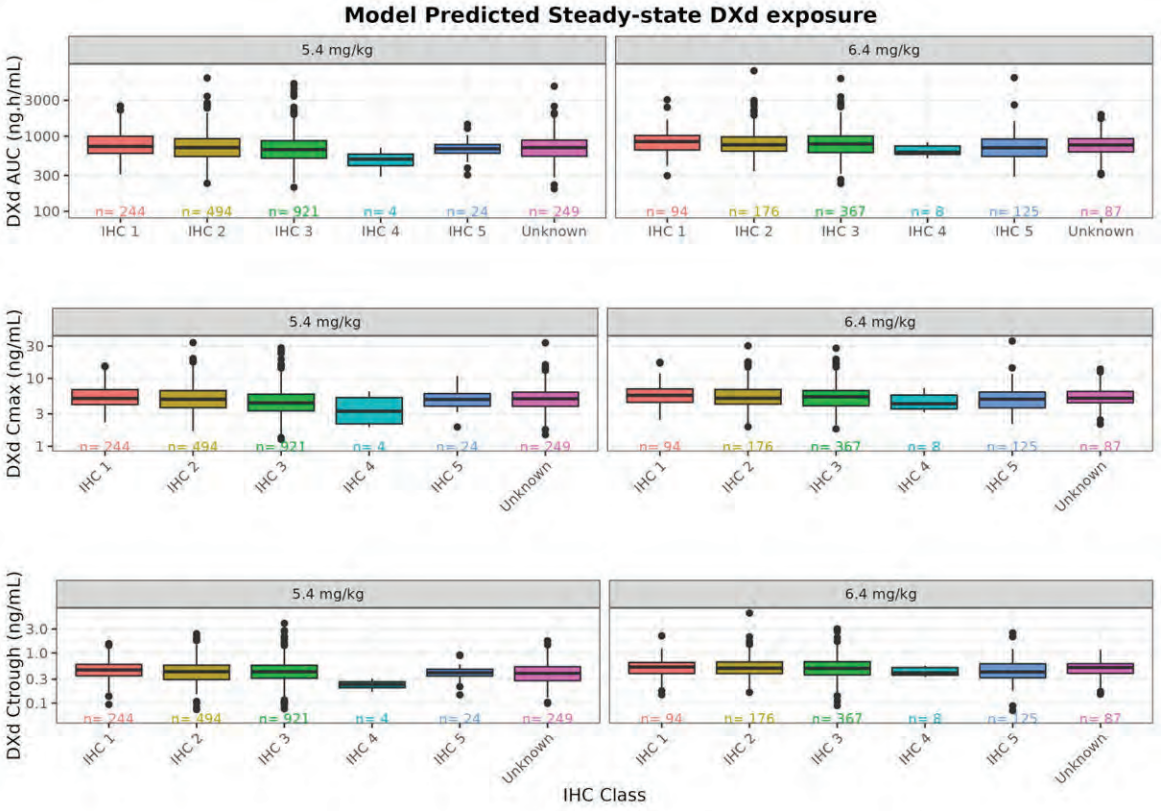
Source: Figure 33, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-16　HER2 IHC 発現状況の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot



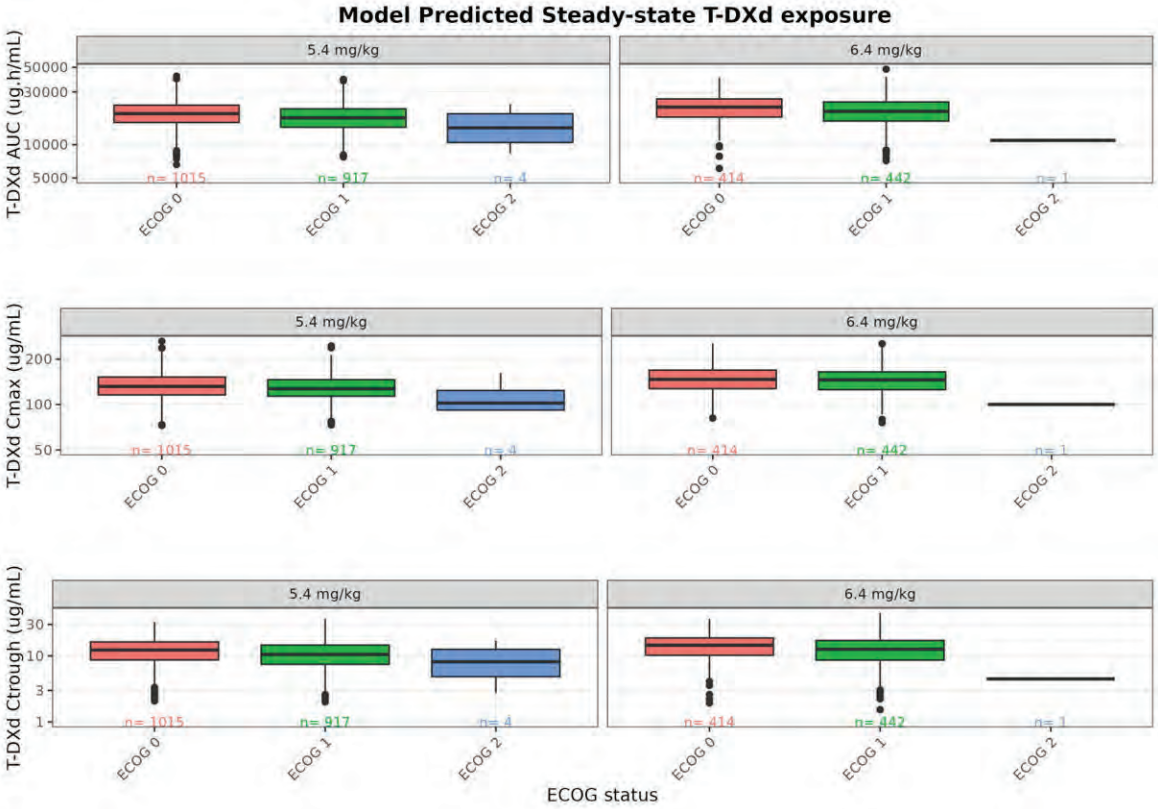
Source: Figure 30, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-17　HER2 IHC 発現状況の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



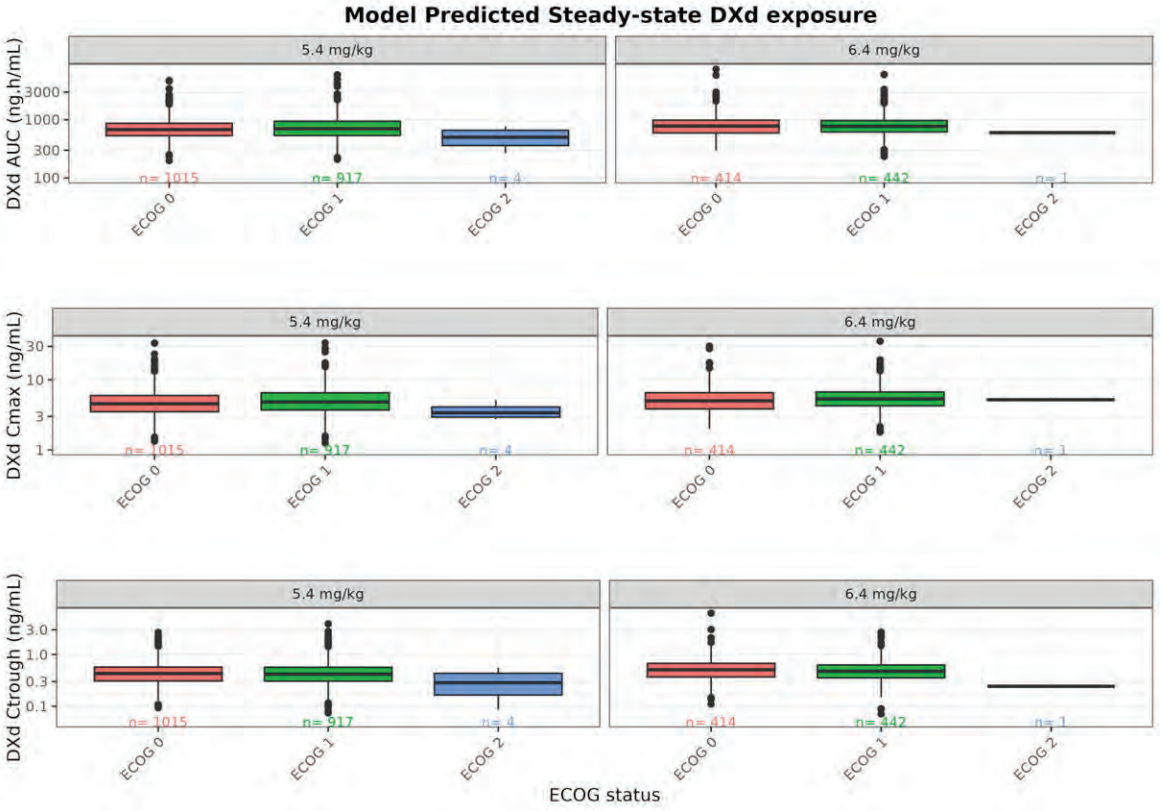
Source: Figure 31, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-18　ECOG PS の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot



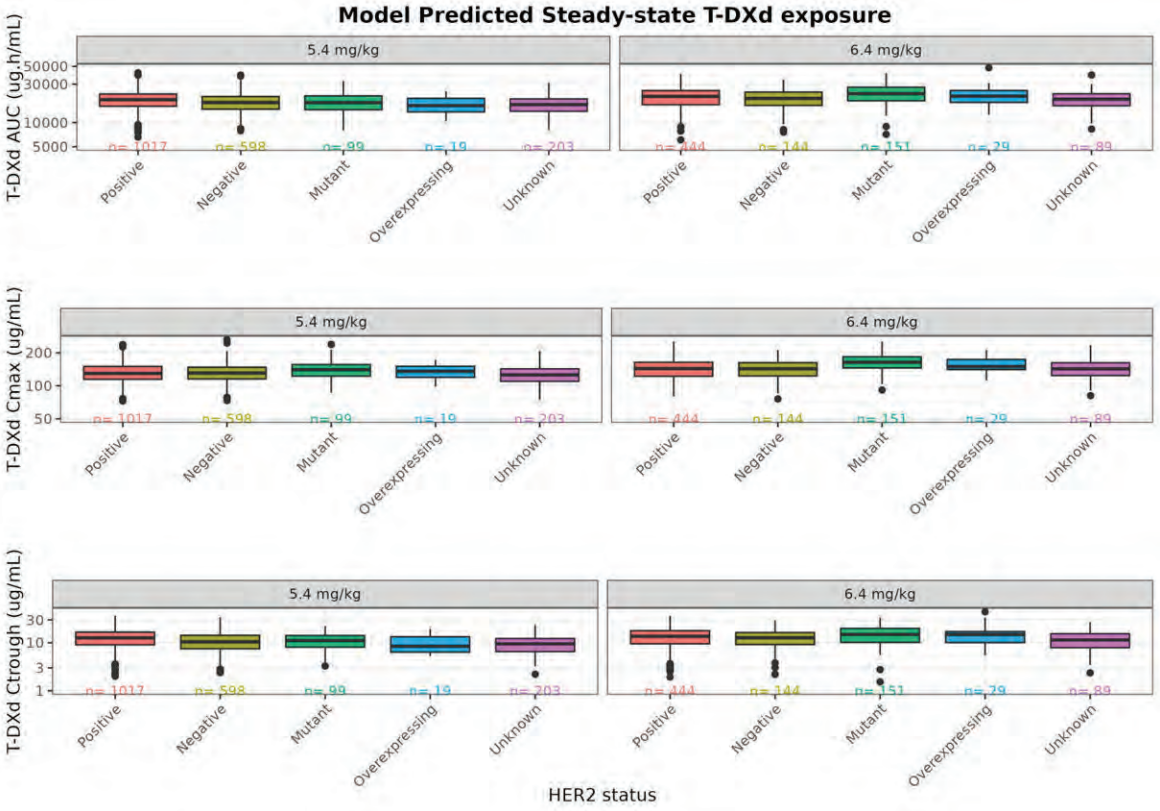
Source: Figure 36, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-19　ECOG PS の異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



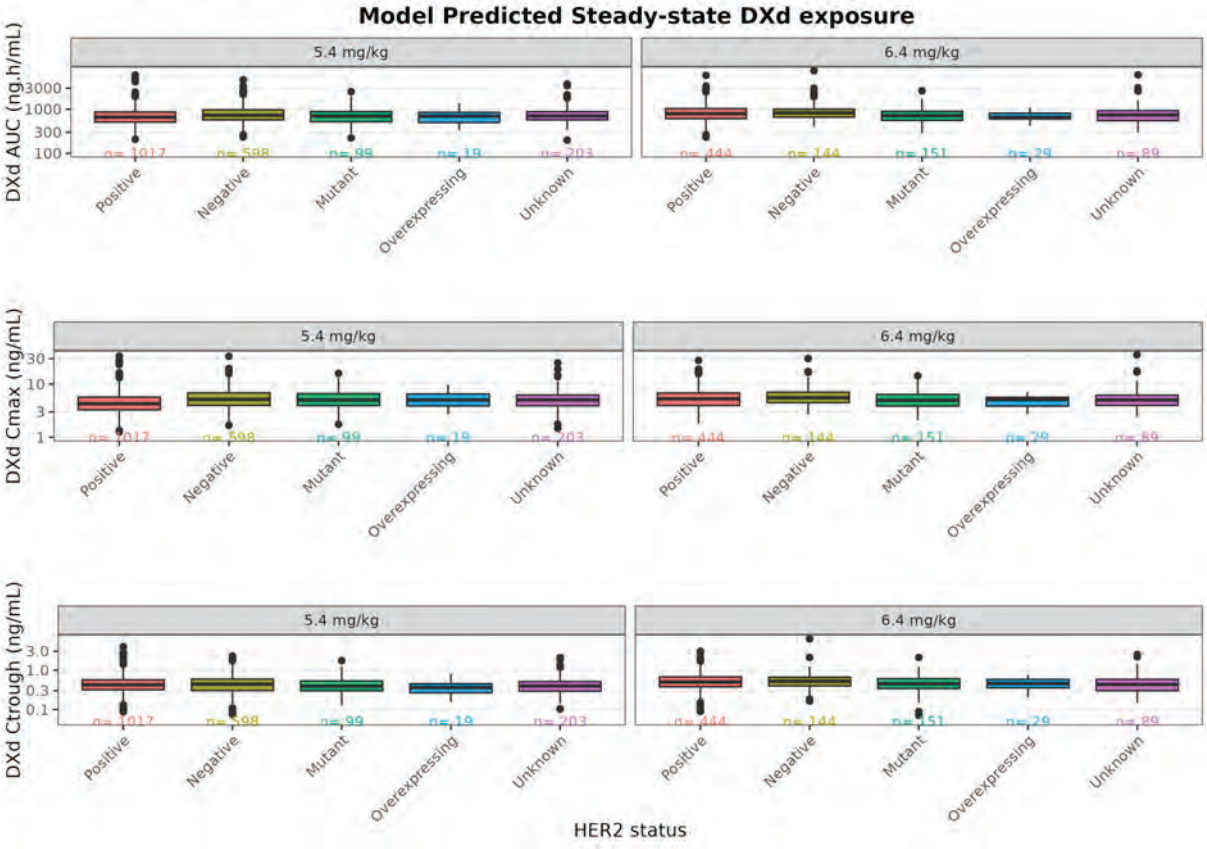
Source: Figure 37, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-20　HER2 ステータスの異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での T-DXd の曝露の box plot



Source: Figure 28, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

図 2.7.2.3-21　HER2 ステータスの異なる患者集団に T-DXd を 3 週に 1 回投与後の定常状態での DXd の曝露の box plot



Source: Figure 29, PopPK Report, Module 5.3.3.5-1

3.1.1.2　結論

T-DXd

- T-DXd の PK は、既存の PPK 解析と同様に一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述され、$CL_{T\text{-}DXd}$ は 0.45 L/d、$V_{1,T\text{-}DXd}$ は 2.88 L、$V_{2,T\text{-}DXd}$ は 5.85 L と推定された。
- PPK 解析の結果、がん種、腫瘍サイズ、アルブミン、人種／実施国、及び体重は $CL_{T\text{-}DXd}$ に対して、また、体重、がん種、及び性別は $V_{1,T\text{-}DXd}$ に対して統計学的に有意な共変量であった。
- 定常状態の T-DXd の曝露に及ぼす人種／実施国、性別、及び腫瘍サイズの影響は、典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まった。低アルブミンの患者では典型患者より曝露が減少する傾向が認められた。また、高体重の患者（95%分位群相当の >91.5 kg）の AUCss は、典型患者より 30%高いことが推定された。
- T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の曝露は、日本人／非日本人、腎機能障害別、肝機能障害別、HER2 IHC 発現状況別、及び HER2 ステータス別で類似していた。

DXd

- DXd の PK は乳癌に関する前回申請時の PPK 解析と同様、経時変化する K_{rel} と一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで適切に記述され、CL_{DXd} は 17.9 L/h と推定された。
- 共変量については、CL_{DXd} に対し、がん種（胃癌、NSCLC、CRC、及び others）が V_{DXd} に対し、がん種（CRC と others）が新たに組み込まれた。その他の共変量は、CL_{DXd} に対しては、体重、総ビリルビン、AST、イトラコナゾール併用の有無、及びリトナビル併用の有無が、V_{DXd} に対しては、体表面積、年齢、がん種（NSCLC）、人種／実施国（アジア以外）、及び製剤（FL-DP2）が有意な共変量として維持された。
- 定常状態の DXd の曝露に及ぼす人種／実施国、がん種、AST、及び総ビリルビンの影響は、典型患者の 0.8～1.25 倍の範囲内に収まった。高体重の患者（95%分位群相当の>91.5 kg）の AUCss は、典型患者より 39%高かった。
- T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の曝露は、日本人／非日本人、腎機能障害別、肝機能障害別、HER2 IHC 発現状況別、及び HER2 ステータス別で類似していた。

以上より、固形癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際の T-DXd 及び DXd の定常状態での曝露は、胃癌患者を除き、乳癌患者に 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際の曝露と類似していた。また、共変量に基づく用量調整は、既承認内容と同様にそ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

既存の PPK モデルは、12 試験（表 2.7.2.1-1）のデータを用いて作成されている。そのモデルを用いて、HERALD 試験で得られた血清中薬物濃度と、モデルから算出される HERALD 試験の post-hoc PK データを比較した。モデルの更新及びモデルパラメータの再推定は行わず、既存の PPK モデルから得られた HERLAD 試験に登録された被験者の T-DXd 及び DXd の PK データの事後予測値を、標準的な適合度プロットを用いて、対応する実測データと比較した。個別の ETA（個体間変動効果）対試験プロットを用いて、T-DXd 及び DXd の PK モデルパラメータに試験ごとの違いがあるかどうかを評価した。モデルの予測性は、prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）により確認した。さらに、Cycle 1 及び定常状態（Cycle 9）における個々の post-hoc パラメータ推定値、及び曝露指標（Cmin、Cmax、AUC）を、HERALD 試験と既存の PPK 解析に含まれる 12 試験（以下、先行解析）との間で比較した。最後に、T-DXd と DXd の曝露が、異なるがん種の適応症間で類似しているかどうかを評価するために、異なるがん種間での post-hoc 個別曝露指標を比較した。

3.1.2.1　結果

HERALD 試験の解析データセットには、62 名の被験者から合計 216 点の T-DXd 濃度及び 223 点の DXd 濃度が含まれた。なお、HERLAD 試験における血清中濃度は、投与開始前及び投与後 15 分以内に採取された時点のものであり、その T-DXd 及び DXd 濃度値は、以前の試験における同様の時点のものと概ね同等であった。HERALD 試験の T-DXd 及び DXd の曝露を予測するための既存の PPK モデルの適合性は、適合度プロット及び pcVPC（図 2.7.2.3-22）によって確認された。これらの pcVPC から、モデルの予測値と観測された分位群との間にわずかに外れる部分はあるものの、モデルは HERLAD 試験で観測された T-DXd 及び DXd のデータをよく捉えていた。したがって、試験や異なるがん種にまたがる post-hoc 曝露比較のために、モデルの更新は実施せず、既存の PPK モデルを使用した。

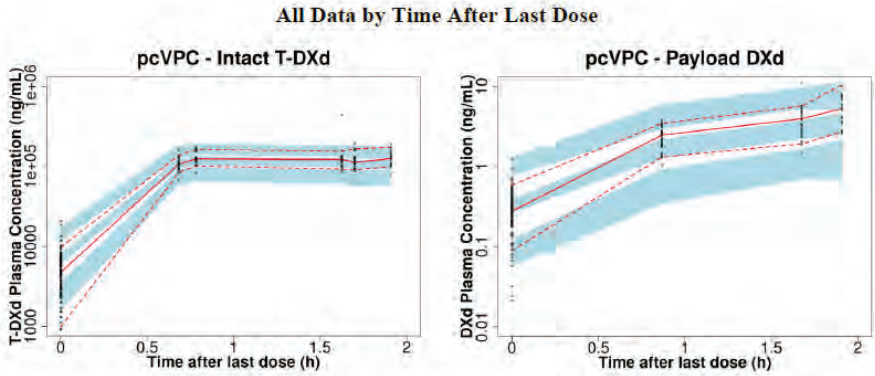
既存の PPK 解析で得られた定常状態での曝露量に対する、HERALD 試験における T-DXd と DXd の post-hoc 曝露量の幾何平均比は、0.8～1.25 倍の範囲内であり、定常状態における曝露量は概ね同等と考えられた（表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4）。また、HERLAD 試験の post-hoc 曝露量を、先行解析に含まれる日本人集団と比較した場合にも、曝露量が同等である傾向が認められた（図 2.7.2.3-23 及び図 2.7.2.3-24）。さらに、T-DXd と DXd の post-hoc 曝露量は日本人集団と非日本人集団の間で同等であった（5.3.3.5-2）。

HERALD 試験における各がん種の被験者数は限られており、異なるがん種間で T-DXd 及び DXd の post-hoc 曝露量を比較することには限界がある。しかし、HERALD 試験及び先行解析に含まれるがん種間の T-DXd 及び DXd の post-hoc 曝露量の範囲は、概ね互いに重複しており（図 2.7.2.3-25 及び図 2.7.2.3-26）、胃癌、乳癌、NSCLC で認められた曝露と同程度であった。

胃癌患者における既承認用量は 6.4 mg/kg であるが、HERALD 試験では、胃癌患者（腫瘍組織による評価で HER2 高発現が確認された者を除く）に 5.4 mg/kg が投与された。HERALD 試験におけるこれら 2 名の胃癌患者の post-hoc 曝露量（T-DXd 及び DXd）は、先行する胃癌患者試験の 5.4 mg/kg の用量で観察された曝露と概ね同じ範囲であった（図 2.7.2.3-27 及び図 2.7.2.3-28）。

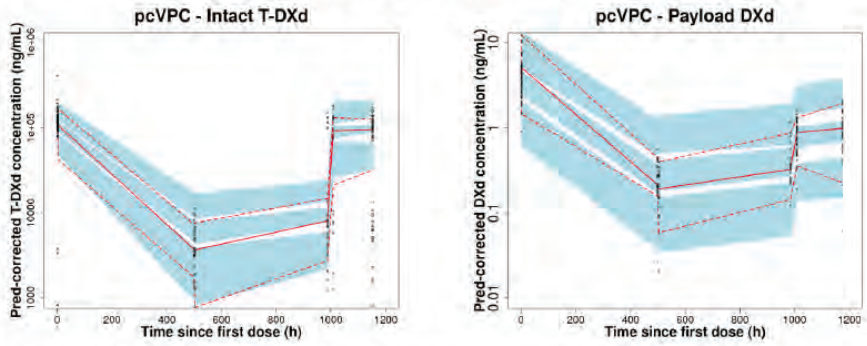
図 2.7.2.3-22　T-DXd 及び DXd の PPK モデルの prediction-corrected VPC

a)



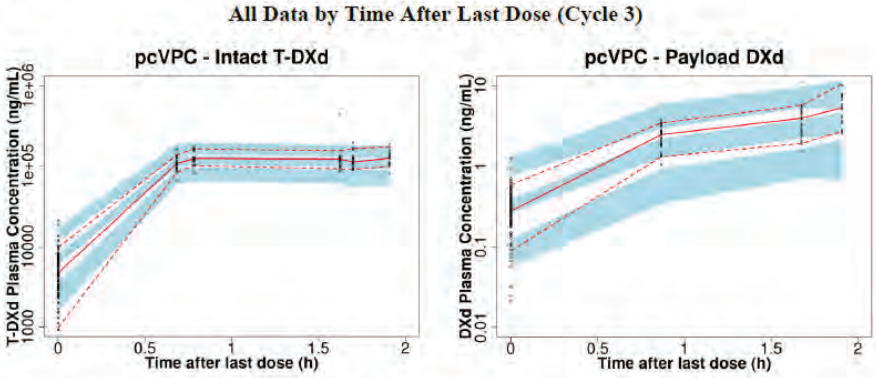
Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetic; pc = prediction corrected; VPC = visual predictive check.
Notes: Left plot is the prediction-corrected VPC for T-DXd and the right plot is the prediction-corrected VPC for DXd. Black circles are prediction-corrected observed concentrations from study 1806; red lines are 50th (solid), 5th (dashed), and 95th (dashed) percentiles of observed concentrations. Blue bands are 95% prediction intervals based on 500 simulations.
Source: HERALD Pop PK PMx Package/R programs/Figure_4-5_pcVPC.R.

b)



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetic; pc = prediction corrected; VPC = visual predictive check.
Notes: Left plot is the prediction-corrected VPC for T-DXd and the right plot is the prediction-corrected VPC for DXd. Black circles are prediction-corrected observed concentrations from study 1806; red lines are 50th (solid), 5th (dashed), and 95th (dashed) percentiles of observed concentrations. Blue bands are 95% prediction intervals based on 500 simulations.
Source: HERALD Pop PK PMx Package/R programs/Figure_4-5_pcVPC.R.

c)



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetic; pc = prediction corrected; VPC = visual predictive check.
Notes: Left plot is the prediction-corrected VPC for T-DXd and the right plot is the prediction-corrected VPC for DXd. Black circles are prediction-corrected observed concentrations from study 1806; red lines are 50th (solid), 5th (dashed), and 95th (dashed) percentiles of observed concentrations. Blue bands are 95% prediction intervals based on 500 simulations.
Source: HERALD Pop PK PMx Package/R programs/Figure_4-5_pcVPC_CYCLE3.R.

表 2.7.2.3-3　HERALD 試験の全集団と先行解析の pot-hoc 推定値（T-DXd）

Variable		Geometric mean (CV%)		Geometric mean ratio
		HERALD (N=61)	先行解析 (N=2216)	HERALD/先行解析
Cycle 1	Cmin (μg/mL)	4.07 (52.4%)	5.25 (60.0%)	0.775
	Cmax (μg/mL)	114 (17.5%)	124 (22.4%)	0.919
	AUC (μg·day/mL)	554 (19.0%)	618 (26.5%)	0.896
Steady state	Cmin (μg/mL)	10.5 (42.5%)	12.3 (51.5%)	0.854
	Cmax (μg/mL)	125 (17.7%)	137 (22.9%)	0.912
	AUC (μg·day/mL)	726 (22.9%)	817 (30.4%)	0.889

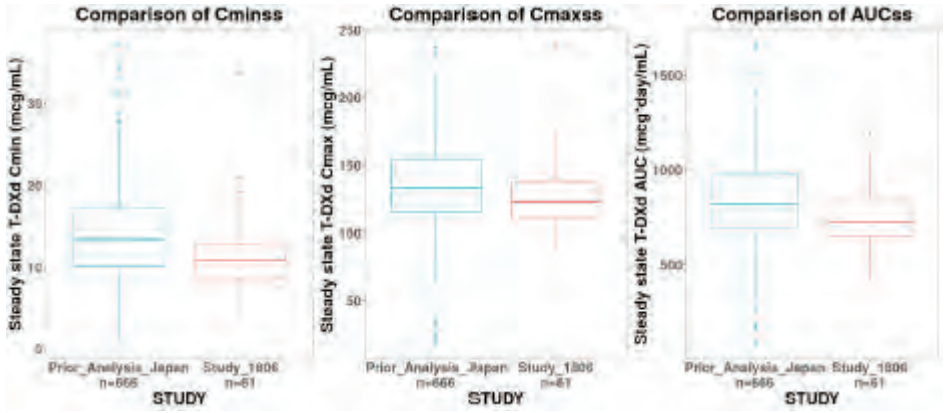
AUC = area under the serum concentration-time curve: Cmax = maximum serum concentration: Cmin = minimum serum concentration: CV = coefficient of variation: N = number of subjects.
Source: Table 4.1 HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

表 2.7.2.3-4　HERALD 試験の全集団と先行解析の pot-hoc 推定値（DXd）

Variable		Geometric mean (CV%)		Geometric mean ratio
		HERALD (N=61)	先行解析 (N=2216)	HERALD/先行解析
Cycle 1	Cmin (ng/mL)	0.275 (59.5%)	0.331 (60.0%)	0.831
	Cmax (ng/mL)	8.13 (34.2%)	8.43 (46.1%)	0.964
	AUC (ng·day/mL)	41.8 (33.8%)	44.4 (44.6%)	0.941
Steady state	Cmin (ng/mL)	0.415 (50.7%)	0.454 (52.2%)	0.914
	Cmax (ng/mL)	4.69 (36.2%)	4.77 (43.6%)	0.983
	AUC (ng·day/mL)	28.7 (37.7%)	29.9 (43.7%)	0.960

AUC = area under the serum concentration-time curve: Cmax = maximum serum concentration: Cmin = minimum serum concentration: CV = coefficient of variation: N = number of subjects.
Source: Table 4.2 HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-3

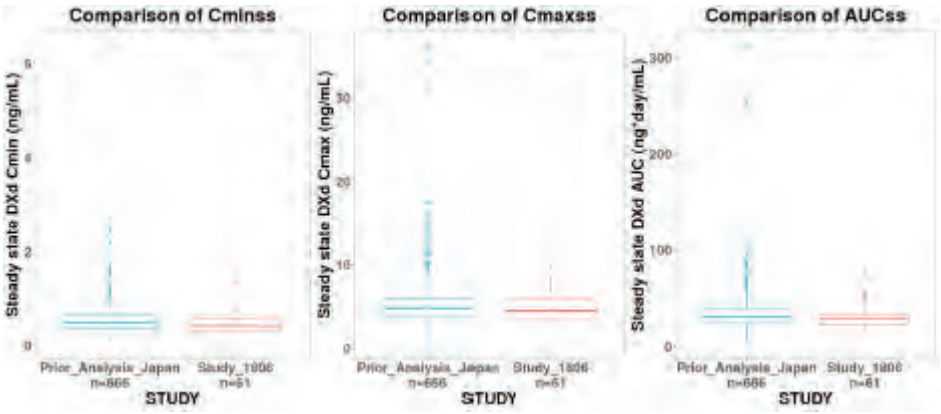
図 2.7.2.3-23　HERALD 試験と先行解析における日本人集団の定常状態における曝露比較（T-DXd）



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; Cmaxss = maximum serum concentration at steady state; Cminss = minimum serum concentration at steady state; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.

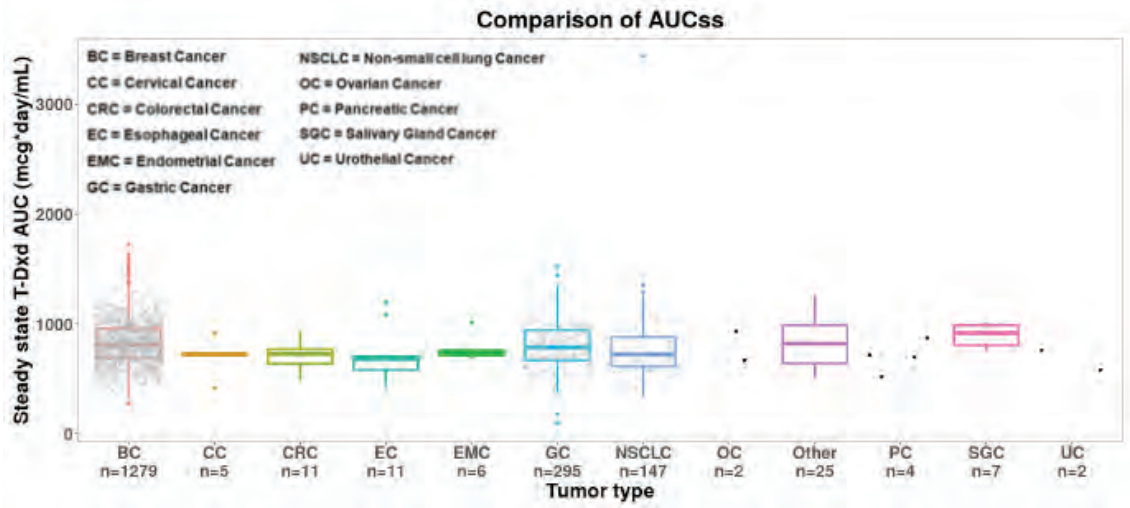
Source: Figure 4.7e HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

図 2.7.2.3-24　HERALD 試験と先行解析における日本人集団の定常状態における曝露比較（DXd）



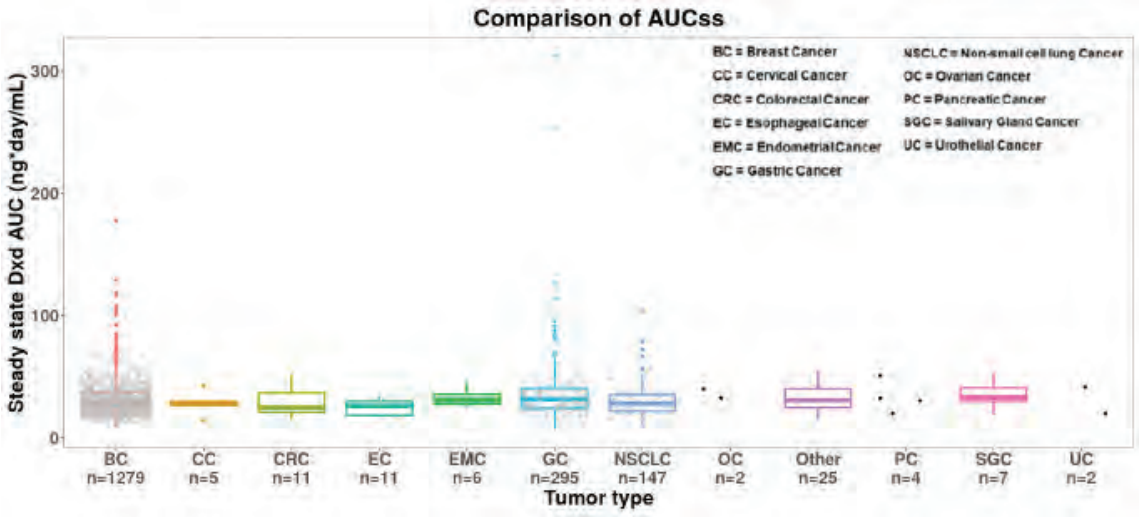
AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; Cmaxss = maximum serum concentration at steady state; Cminss = minimum serum concentration at steady state; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.
Source: Figure 4.7g HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

図 2.7.2.3-25　全体集団におけるがん種ごとの T-DXd の定常状態における AUC



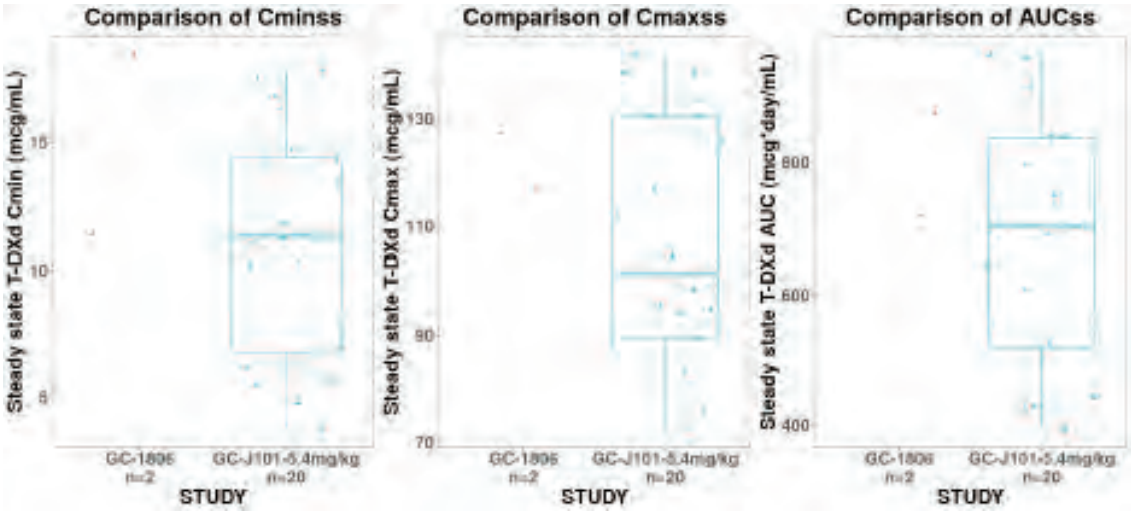
AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.
Source: Figure 4.11c HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

図 2.7.2.3-26　全体集団におけるがん種ごとの DXd の定常状態における AUC



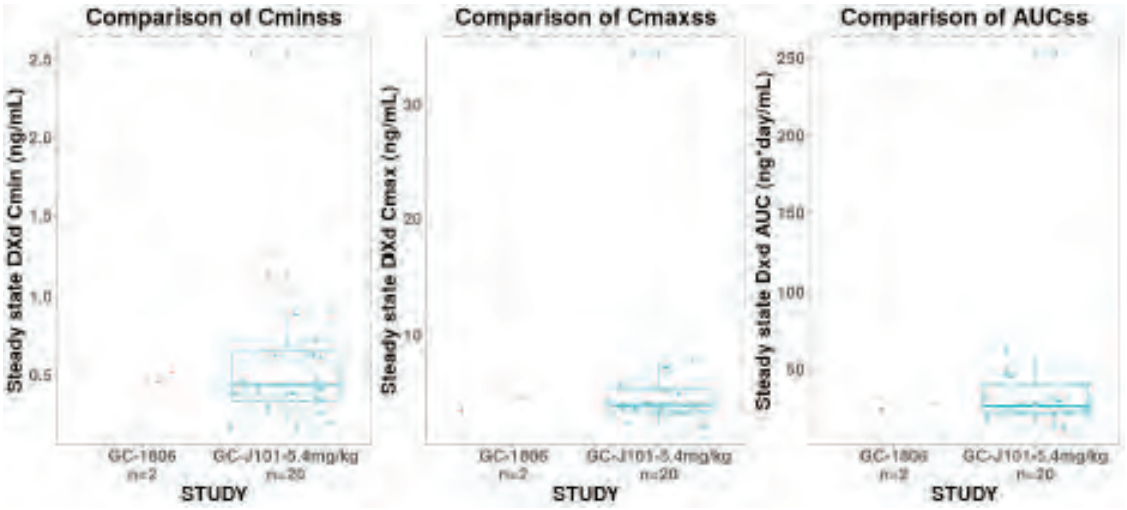
AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.
Source: Figure 4.11f HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

図 2.7.2.3-27　胃癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態における T-DXd の曝露比較（HERALD 試験 vs 先行解析）



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; Cmaxss = maximum serum concentration at steady state; Cminss = minimum serum concentration at steady state; GC = gastric cancer; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.
Source: Figure 4.9e HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

図 2.7.2.3-28　胃癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与後の定常状態における DXd の曝露比較（HERALD 試験 vs 先行解析）



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; Cmaxss = maximum serum concentration at steady state; Cminss = minimum serum concentration at steady state; GC = gastric cancer; n = number of subjects
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.
Source: Figure 4.9g HERALD Pop PK PMx report, 5.3.3.5-2

3.1.2.2　結論

HERALD 試験に登録された *HER2* 遺伝子増幅を有する切除不能又は再発固形癌患者における T-DXd 及び DXd の PK は、胃癌、乳癌、NSCLC を対象としたこれまでの試験で得られた T-DXd 及び DXd の PK と概ね同等であった。

3.2　曝露-反応解析

T-DXd の有効性と安全性について曝露-反応解析を実施した。解析の目的及び詳細は曝露-反応解析報告書に示す（5.3.5.3-1）。

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被験者のデータを、有効性及び安全性の曝露-反応解析に用いた。各解析セットには 310 名から得られたデータが含まれた。がん種の内訳は、NSCLC が 131 名（42.3%）、大腸癌が 98 名（31.6%）、及びその他の固形癌が 81 名（26.1%）（膀胱癌［17 名］、胆道癌［16 名］、希少癌［14 名］、子宮内膜癌［13 名］、卵巣癌［11 名］、子宮頸癌［8 名］、膵癌［2 名］）であった。5.4 mg/kg が 172 名（55.5%）に投与され、6.4 mg/kg（NSCLC と大腸癌患者で構成）が 138 名（44.5%）に投与された。胃癌の用法・用量は過去に検討され、6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与が最適な用法・用量として選択されている。そのため、今回の解析に胃癌は含めなかった。

年齢の中央値（範囲）は 62.0（25.0～88.0）歳であり、女性が 53.2%を占めた。ECOG PS が 1 であった被験者は 172 名（55.5%）、ECOG PS が 0 であった被験者は 138 名（44.5%）で

あった。

曝露-反応解析で使用した曝露指標は 3.1.1 項に記載した PPK モデルに基づき算出した。検討した曝露指標は T-DXd 及び DXd の Cycle 1 並びに定常状態での AUC、Cmax、及び Ctrough とした。

3.2.1　有効性に対する曝露-反応解析

3.2.1.1　確定奏効率

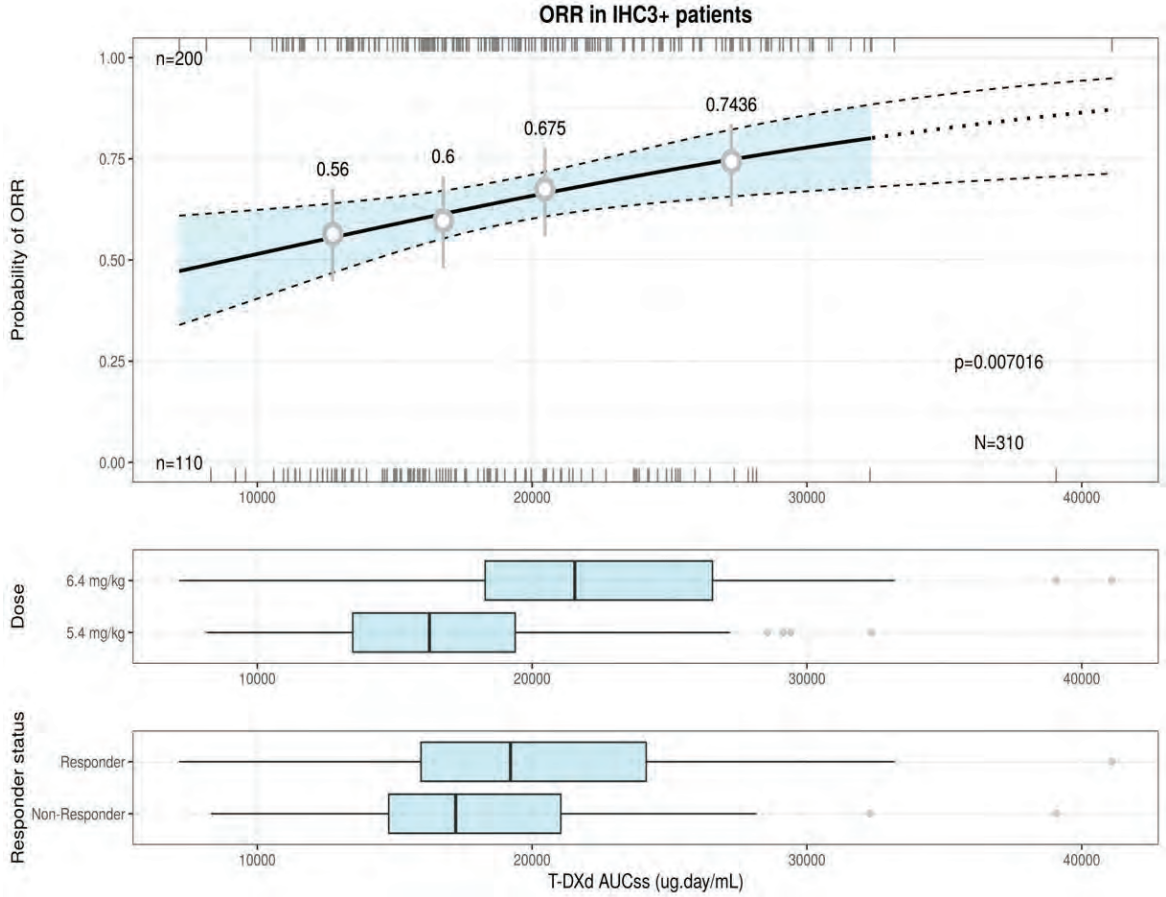
主要評価項目である奏効率は、治験責任医師により RECIST v1.1 基準で定義された最良総合効果が CR 又は PR の被験者の割合と定義された。二値変数である奏効率は線形ロジスティック回帰によって解析し、最も高感度な *P* 値（$P < 0.01$）を示す曝露指標を以降の解析に使用した。評価した共変量を曝露-反応解析報告書（5.3.5.3-1）に示す。

ロジスティック回帰により解析したときの、奏効率と T-DXd の曝露（AUCss）の関係を図 2.7.2.3-29 に示す。T-DXd の曝露が高値の HER2 IHC 法 3+ 固形癌患者ほど奏効率は高く、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた（$P < 0.01$）。

回帰モデルに対する共変量の影響を検証した。性別、体重、身長、アルブミン値、腫瘍サイズ、ビリルビン、AST、クレアチニンクリアランス、ECOG PS、HER2 IHC 発現状況を含む様々な共変量をロジスティック回帰に追加し、モデルを再実行した。有意でない共変量（$P > 0.01$）は段階的に除外し、有意な共変量（体重、アルブミン値、腫瘍サイズ）を含む最終モデルが残るまでこのプロセスを繰り返した。モデルは Akaike's information criterion（AIC）値が最も低いものを最適とみなし、$P < 0.01$ の共変量のみが有意とした。モデルに残った共変量は、次に単変量アプローチで個別に検定を行った。共変量をロジスティック回帰モデルに追加した結果、AUCss は、いずれのモデルにおいても統計学的に有意ではなくなった。最も有意水準が高く、AIC が最も低い共変量モデルは、奏効率の予測因子としてアルブミン値のみを含むものであった（$P = 0.0001369$）（図 2.7.2.3-30）。曝露指標と奏効率の関係は、アルブミン値による強い交絡が疑われたため、それ以上の曝露指標と奏効率の相関の探索は実施しなかった。奏効率については、体重、アルブミン値、及び腫瘍サイズを含むモデルが最終モデルと考えられ、以下の式で表すことができた（5.3.5.3-1）。なお、BALB はベースラインアルブミン（g/L）、BWT は被験者の体重（kg）、BTSBL はベースラインの標的病変の腫瘍径和（mm）を示す。

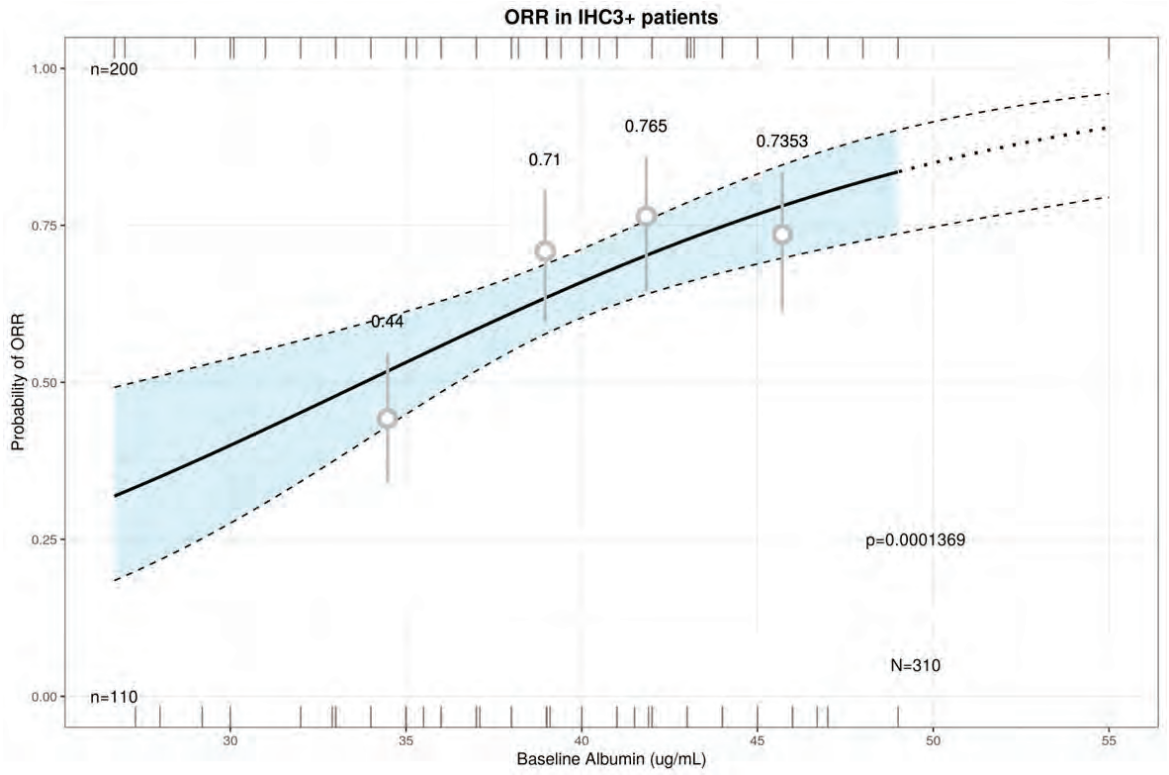
$$\text{logit(Prob ORR)} = -3.33 + (0.0172 \times \text{BWT}) + (0.0814 \times \text{BALB}) - (0.00572 \times \text{BTSBL})$$

図 2.7.2.3-29　HER2 IHC 法 3+の癌患者における定常状態の T-DXd AUC と奏効率の関係



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate
Source: Figure 1, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

図 2.7.2.3-30　HER2 IHC 法 3+癌患者におけるアルブミン値と奏効率の関係



IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate
Source: Figure 2, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

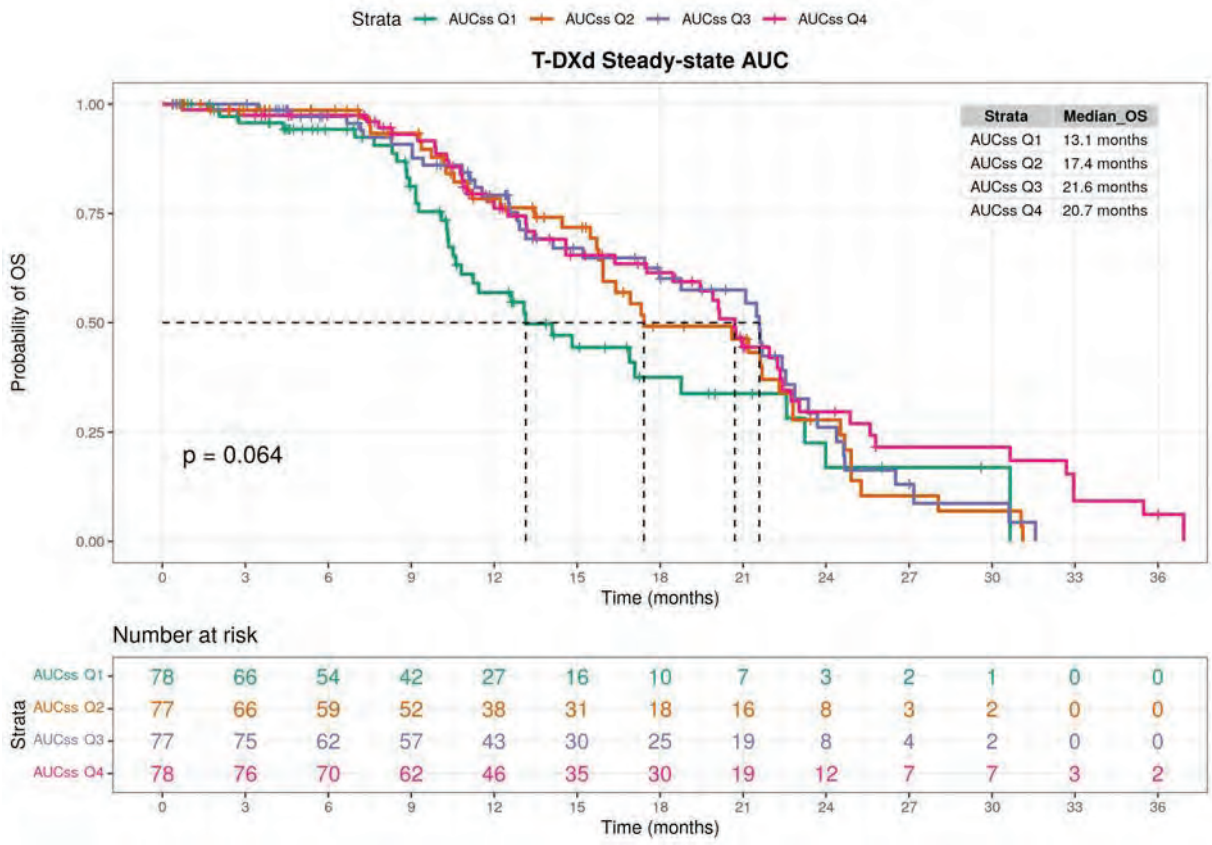
3.2.1.2　全生存期間

T-DXd の曝露（AUCss）の四分位範囲により層別した OS に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-31 に示す。曝露量の増加に伴って OS が延長する傾向が認められ、OS 中央値は最も低曝露量の四分位群では 13.1 ヵ月、最も高曝露量の四分位群では 20.7 ヵ月であった（P = 0.064）。しかし、四分位群間の生存曲線は交差しており、Q2 から Q4 の曲線間に大きな違いはなかった。

アルブミン値で見た場合、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 OS が延長する傾向が見られた。このことから、曝露指標と OS の関係は、アルブミン値による強い交絡が疑われたため、それ以上の曝露指標と OS の相関の探索は実施せず、共変量解析も実施しなかった。

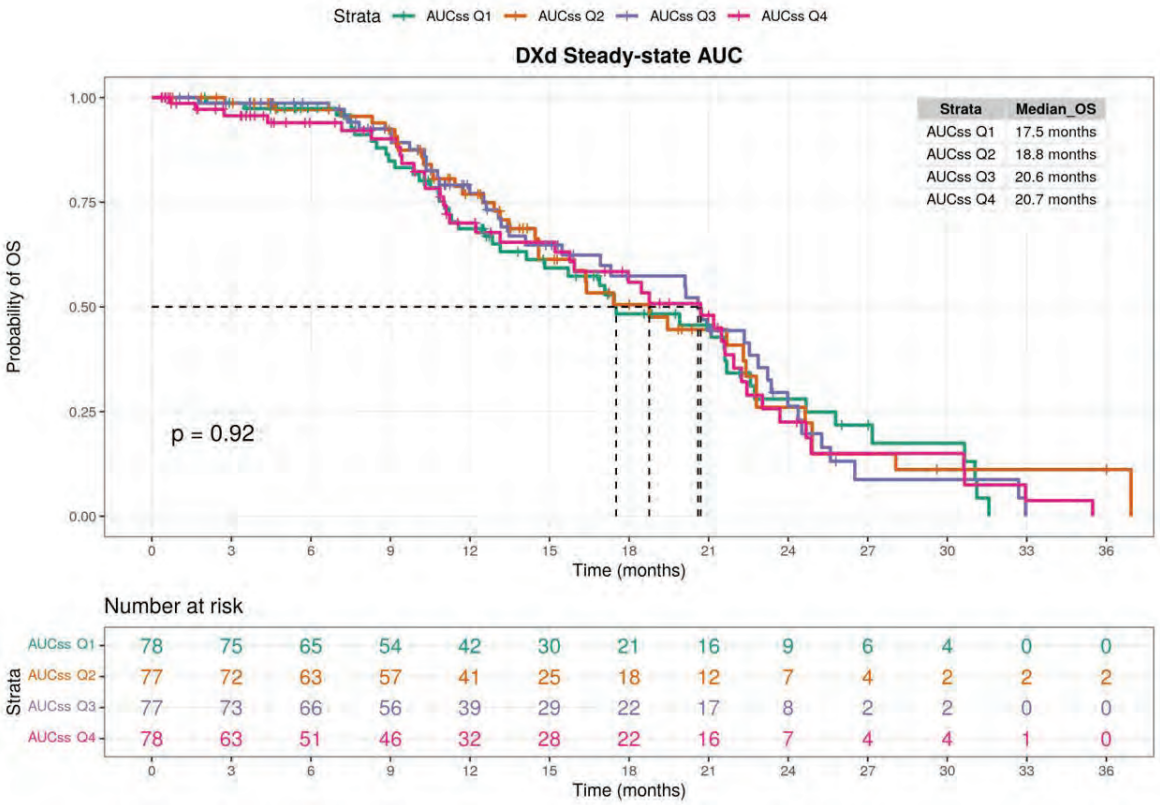
OS の中央値は DXd 曝露量の四分位すべてにおいて 17.5～20.7 ヵ月の範囲内にあり、P 値は 0.92 であったことから、群間に差がないことが示唆され、DXd の AUCss は OS と相関しないと考えられた（図 2.7.2.3-32）。

図 2.7.2.3-31　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と OS の関係



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; IHC = immunohistochemistry; OS = overall survival
Note: Curves are Kaplan-Meier curves stratified by exposure quartiles. Points are censor times. P-value is for the log-rank test.
Source: Figure 3, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

図 2.7.2.3-32　HER2 IHC 法 3+癌患者における DXd の定常状態の AUC と OS の関係



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state; IHC = immunohistochemistry; OS = overall survival
Note: Curves are Kaplan-Meier curves stratified by exposure quartiles. Points are censor times. P-value is for the log-rank test.
Source: Figure 4, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

3.2.2　安全性に関する曝露-反応解析

安全性評価項目は全 Grade の ILD 及び Grade 3 以上の ILD とし、T-DXd 及び DXd の曝露指標との相関を確認した。追跡期間終了まで（696 日）で、全 Grade の ILD 発現割合は 18.7%（58/310 名）、Grade 3 以上の ILD 発現割合は 3.9%（12/310 名）であった。

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（$P = 0.001445$）（図 2.7.2.3-33）。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（$P > 0.01$）（図 2.7.2.3-34、図 2.7.2.3-35）。全 Grade の ILD 又は Grade 3 以上の ILD 発生率に対して検討した曝露指標、及びその結果の判定基準は曝露-反応解析報告書に示した（5.3.5.3-1）。

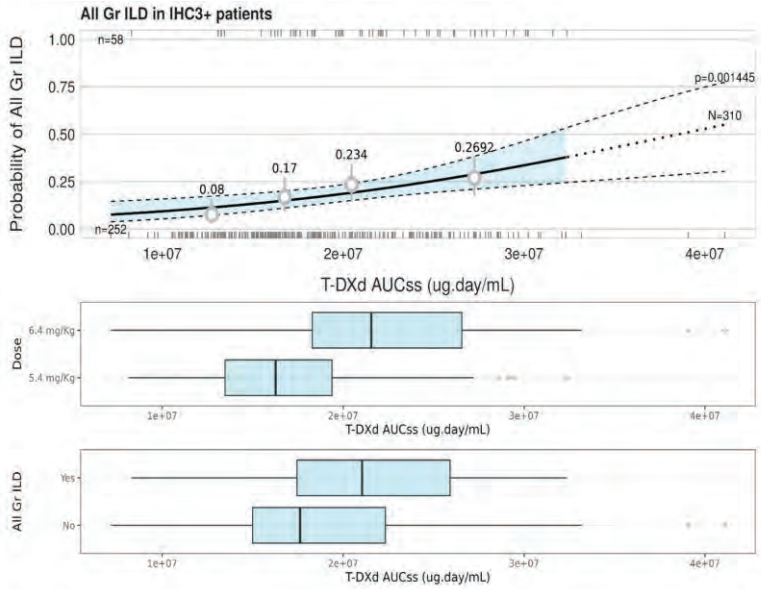
共変量は、アルブミン値が全 Grade の ILD 発生率と最も相関する傾向（$P = 0.01779$）を示したが、Grade 3 以上の ILD 発生率とは相関が認められなかった（$P > 0.01$）。また、酸素飽和度、ベースラインアルブミン、民族、地域は全 Grade の ILD の発生率に影響を与える可能性が示された。これら共変量の組み入れにより、曝露指標と ILD 発生率の相関は減弱する傾向が認められた。全 Grade の ILD に対するロジスティック・モデルの最終式を以下に示す。なお、BALB はベースラインアルブミン（g/L）、OXYSAT は酸素飽和度（%）を表

す。カテゴリー変数の地域は、アルファベット順に参照に設定された REGIONASIA と比較された。連続変数はすべて中央値で標準化した。

logit(Prob any Grade ILD) =5.3 + 2.6 × BALB/40 – 14.7 × OXYSAT / 98 – 0.7
REGIONEUROPE + 0.8 REGIONJAPAN - 0.4 REGIONUSA - 1.5 REGIONOTHER +
1.3 × AUCSS_TOTAL /18433000 (ng/mL)

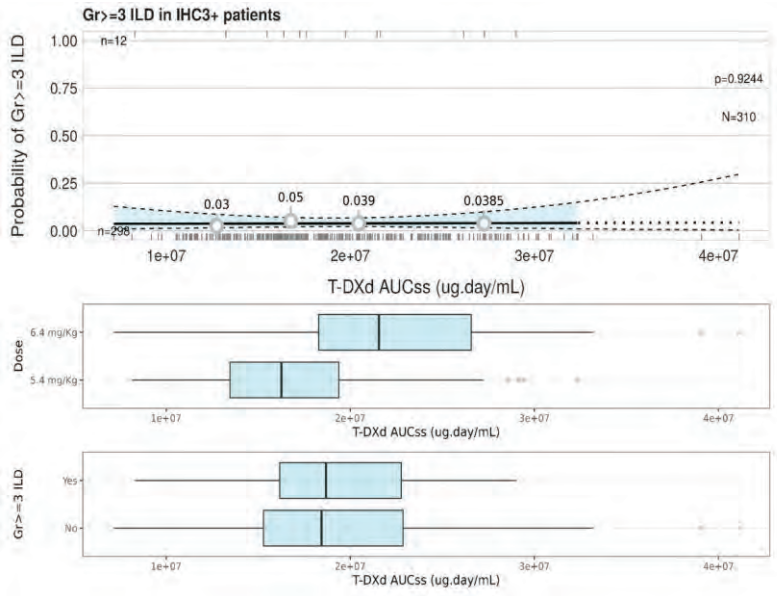
Grade 3 以上の ILD については、発生率と相関する曝露指標が認められなかったため、共変量評価は実施しなかった。

図 2.7.2.3-33　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と全 Grade ILD 発生率の関係



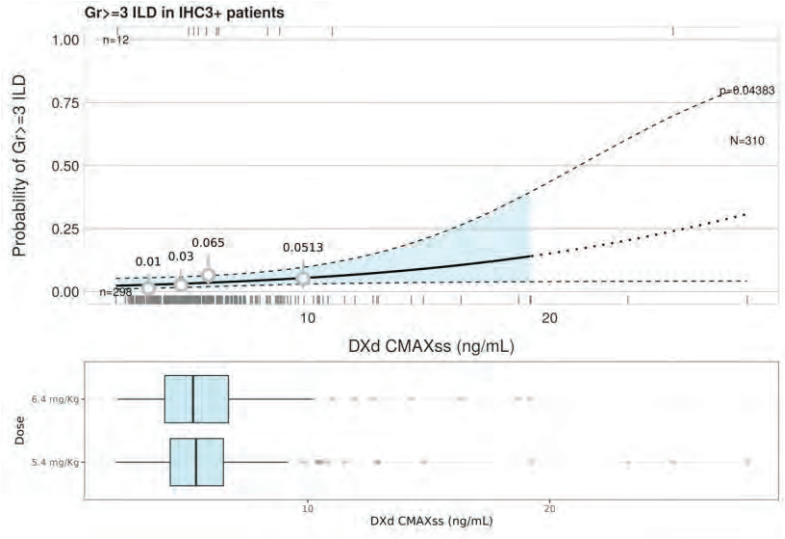
AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state, IHC = immunohistochemistry, ILD = interstitial lung disease
Source: Figure 5, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

図 2.7.2.3-34　HER2 IHC 法 3+癌患者における T-DXd の定常状態の AUC と Grade 3 以上の ILD 発生率の関係



AUCss = area under the serum concentration-time curve at steady state, IHC = immunohistochemistry, ILD = interstitial lung disease
Source: Figure 6, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

図 2.7.2.3-35　HER2 IHC 法 3+癌患者における DXd の定常状態の Cmax と Grade 3 以上の ILD 発生率の関係



Cmaxss = maximum serum concentration at steady state, IHC = immunohistochemistry, ILD = interstitial lung disease
Source: Figure 7, DP-02 ER report, 5.3.5.3-1

3.3　日本人と外国人の比較

3.3.1　母集団薬物動態解析

日本人、日本を除くアジア人、及び非アジア人の T-DXd 及び DXd の曝露を、DP-02 試験データを含めた PPK 解析で比較した。その結果、T-DXd のクリアランスと末梢の分布容積、及び V_{DXd} に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として人種／実施国が選択された。

また、固形癌患者に T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、個別 post-hoc 推定値に基づく日本人での定常状態の T-DXd の曝露（AUC、Cmax、及び Ctrough）は、日本を除くアジア人及び非アジア人と同程度であった。同様に、日本人での定常状態の DXd の曝露（AUC、Cmax、及び Ctrough）は、日本を除くアジア人及び非アジア人と同程度であった（5.3.3.5-1）。

さらに、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、個別 post-hoc 推定値に基づく T-DXd と DXd の曝露量は日本人集団と非日本人集団の間で同等であった（5.3.3.5-2）。

3.3.2　曝露-反応関係

HER2 IHC 法 3+の固形癌患者における全 Grade の ILD の曝露-反応関係において、地域（日本／アジア／欧州／米国／その他）がロジスティック回帰の最終モデルの共変量に含まれた。推定された全 Grade の ILD の発生率の中央値（95% CI）は、追跡期間終了まで（696 日）で、日本で 0.359（0.237～0.494）、日本以外のアジアで 0.208（0.068～0.376）、米国で 0.146（0.07～0.229）、及び欧州で 0.109（0.046～0.172）であった（5.3.5.3-1）。

3.4　薬物動態及び薬力学による投与レジメン設定根拠

DP-02 試験、DC-02 試験、DL-01 試験で得られた結果、並びに PPK 解析及び曝露-反応解析結果は、切除不能又は再発の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の固形癌患者において、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことを支持しており、DG-02 試験のデータは、胃癌患者に対する T-DXd 6.4 mg/kg の良好なベネフィット・リスクプロファイルを引き続き支持していた。胃癌患者を対象としたこれまでの有効性及び安全性に対する曝露-反応解析から、胃癌での至適投与量は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与であることが示されている。

PPK 解析の結果から、DP-02 試験、DC-02 試験、及び DC-01 試験の HER2 IHC 法 3+固形癌患者における T-DXd 及び DXd の曝露は、先行解析に含まれる 12 試験の被験者と同等であった。今回、追加試験のデータを組み入れた結果、T-DXd の PK に対する統計学的に有意な新たな共変量は同定されなかった。また、PPK 解析で同定された統計学的に有意な共変量は、T-DXd 及び DXd の定常状態下の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、共変量又は患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（ctDNA）を伴う切除不能又は再発の固形癌患者の曝露は、胃癌、乳癌、NSCLC 患者で認められた曝露と概ね同程度であった。

DP-02 試験、DC-02 試験、及び DL-01 試験の結果から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、HER2 過剰発現（IHC 法 3+）で標準治療が困難な進行・再発の固形癌患者に対し、臨床的に意義のある有効性を示した（2.7.3.3.2）。また、安全性の結果は、これまでの臨床試験で得られた結果と類似しており、T-DXd 投与のリスクは定期的なモニタリング、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（2.7.4）。

有効性及び安全性に関する曝露-反応解析により、T-DXd 5.4 mg/kg 群において、奏効率及び OS に対してフラットな濃度-有効性関係、及び全体的に忍容で管理可能な安全性プロファイルが確認された。これは、胃癌患者を除く HER2 IHC 法 3+の癌患者に対して T-DXd 5.4 mg/kg を投与することの妥当性を支持している。

結論として、DP-02 試験、DC-02 試験、DL-01 試験で認められた臨床的に意義のある有効性及び全般的な忍容性と管理可能な安全性プロファイル、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果は、標準的な治療が困難な切除不能又は再発の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）固形癌（胃癌を除く）の患者に対して、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことを支持している。また、胃癌患者に対しては、これまでの評価結果及び DG-02 試験の有効性及び安全性の結果を踏まえると、T-DXd 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことを引き続き支持している。

4. 特別な試験

4.1 免疫原性

13 の臨床試験結果を併合し、以下の 4 つのプールに分けて T-DXd の免疫原性を評価した。

- IHC 法 3+ Pool 5.4 mg/kg 群: HER2 過剰発現（IHC 法 3+、中央検査機関判定）の腫瘍を有し、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与された被験者
- IHC 法 3+ Pool 6.4 mg/kg 群: HER2 過剰発現（IHC 法 3+、中央検査機関判定）の腫瘍を有し、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与された被験者
- All Tumor Types 5.4 mg/kg 群: T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与されたすべての被験者
- All Tumor Types 6.4 mg/kg 群: T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与されたすべての被験者

表 2.7.2.4-1　免疫原性評価に用いた pool とその試験の内訳

Study Number (Study Name)	Pools			
	IHC 3+ 5.4 mg/kg	IHC 3+ 6.4 mg/kg	All tumor types 5.4 mg/kg	All tumor types 6.4 mg/kg
DS8201-A-U201 (DESTINY-Breast01; DB-01)	✓		✓	✓
DS8201-A-U301 (DESTINY-Breast02; DB-02)			✓	
DS8201-A-U302 (DESTINY-Breast03; DB-03)			✓	
DS8201-A-U303 (DESTINY-Breast04; DB-04)			✓	
DS8021-A-J203 (DESTINY-CRC01; DC-01)				✓
DS8201-A-U207 (DESTINY-CRC02; DC-02),	✓		✓	✓
DS8201-A-J202 (DESTINY-Gastric01; DG-01)				✓
DS8201-A-U205 (DESTINY-Gastric02; DG-02)		✓		✓
DS8201-A-U204 (DESTINY-Lung01; DL-01)	✓		✓	✓
DS8201-A-U206 (DESTINY-Lung02, DL-02)			✓	✓
D967MC00001 (DESTINY-PanTumor01; DP-01)			✓	
D967VC00001 (DESTINY-PanTumor02; DP-02)	✓		✓	
DS8201-A-J101			✓	✓

4 つのプールした免疫原性データセットにおける抗 T-DXd 抗体の陽性率は 7.1%～9.0%、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%であった。抗 T-DXd 抗体陽性被験者の大部分はベースライン時のみ陽性を示していた。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。免疫原性の併合解析及び PPK 解析のいずれでも、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（5.3.5.3-2）。

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。

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画 14
1.1.1 試験デザイン・試験治療と用法用量 14
1.1.1.1 HERALD 試験 14
1.1.1.2 DESTINY-PanTumor02 試験 15
1.1.1.3 DESTINY-Lung01 試験 15
1.1.1.4 DESTINY-CRC02 試験 16
1.1.1.5 DESTINY-Breast01 試験 17
1.1.1.6 DESTINY-Gastric02 試験 18
1.1.1.7 その他の試験 19
1.1.2 有効性評価項目 21
1.1.2.1 各試験で設定した有効性評価項目 21
1.1.2.2 有効性評価項目の算出方法 22
1.1.3 統計解析計画 22
1.1.3.1 HERALD 試験 23
1.1.3.2 DESTINY-PanTumor02 試験 23
1.1.3.3 DESTINY-Lung01 試験 23
1.1.3.4 DESTINY-CRC02 試験 24
1.2 併合解析計画 24
2. 個々の試験結果の要約 26
2.1 HERALD 試験 26
2.2 DESTINY-PanTumor02 試験 26
2.3 DESTINY-Lung01 試験 27
2.4 DESTINY-CRC02 試験 27
2.5 DESTINY-Breast01 試験 28
2.6 DESTINY-Gastric02 試験 28
2.7 その他の試験 29
2.7.1 DESTINY-Gastric01 試験 29
2.7.2 STATICE 試験 29
2.7.3 HERB 試験 30
2.7.4 レジストリデータを用いた解析 30
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1 *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者集団（HERALD 試験） 32
3.1.1 試験対象集団 32
3.1.1.1 被験者の内訳 32

3.1.1.2 人口統計学的特徴及びベースライン特性 34
3.1.2 有効性の結果 37
3.1.2.1 確定奏効率及び最良総合効果 37
3.1.2.2 病勢コントロール率 39
3.1.2.3 奏効期間 41
3.1.2.4 治療成功期間 43
3.1.2.5 無増悪生存期間 45
3.1.2.6 全生存期間 49
3.1.2.7 腫瘍径和の変化率 50
3.1.2.8 サブグループ解析 52
3.2 HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団 53
3.2.1 解析対象集団 53
3.2.1.1 被験者の内訳 53
3.2.1.2 人口統計学的特徴及びベースライン特性 55
3.2.2 有効性の結果 58
3.2.2.1 確定奏効率 58
3.2.2.2 最良総合効果 59
3.2.2.3 病勢コントロール率 61
3.2.2.4 奏効期間 63
3.2.2.5 効果発現までの期間 65
3.2.2.6 無増悪生存期間 67
3.2.2.7 全生存期間 71
3.2.2.8 腫瘍径和の変化率 74
3.2.3 サブグループ解析 74
3.2.4 日本人集団の成績 76
3.3 がん種別の有効性 77
3.4 *HER2* 遺伝子増幅を有する集団の HER2 発現状況別の有効性 81
3.4.1 HERALD 試験 81
3.4.2 DESTINY-PanTumor02 試験 81
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
5. 効果の持続、耐薬性 82
6. 参考文献 83
7. 付録 83

表一覧

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（1/5）.....9
表 2.7.3.1-2　各試験の主な有効性評価項目（1/2）.....21
表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の算出方法.....22
表 2.7.3.1-4　併合解析した HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の概要.....25
表 2.7.3.3-1　被験者及び解析対象集団の内訳: HERALD 試験.....33
表 2.7.3.3-2　コホート別の被験者の内訳: HERALD 試験.....34
表 2.7.3.3-3　人口統計学的特徴（背景因子）: HERALD 試験（FAS）.....35
表 2.7.3.3-4　前治療: HERALD 試験（FAS）.....36
表 2.7.3.3-5　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率及び最良総合効果: HERALD 試験（FAS）.....38
表 2.7.3.3-6　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: HERALD 試験（FAS）.....40
表 2.7.3.3-7　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく奏効期間: HERALD 試験（FAS）....42
表 2.7.3.3-8　治験担当医師判定に基づく治療成功期間: HERALD 試験（FAS）.....44
表 2.7.3.3-9　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間: HERALD 試験（FAS）.....46
表 2.7.3.3-10　全生存期間: HERALD 試験（FAS）.....49
表 2.7.3.3-11　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率のサブグループ解析: HERALD 試験（FAS）.....52
表 2.7.3.3-12　併合解析の対象とした各試験の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の概要及びデータカットオフ日.....53
表 2.7.3.3-13　がん種別の被験者の内訳: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）54
表 2.7.3.3-14　人口統計学的特徴及びベースライン特性: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（1/2）.....56
表 2.7.3.3-15　確定奏効率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....58
表 2.7.3.3-16　ICR 判定に基づく最良総合効果（FAS）: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....60
表 2.7.3.3-17　奏効／非奏効の ICR 判定と治験担当医師判定間のコンコーダンス: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....61
表 2.7.3.3-18　ICR 判定に基づく病勢コントロール率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....62
表 2.7.3.3-19　ICR 判定に基づく奏効期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....64
表 2.7.3.3-20　ICR 判定に基づく効果発現までの期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....66

表 2.7.3.3-21　ICR 判定に基づく無増悪生存期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（1/2）.....68
表 2.7.3.3-22　全生存期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）.....72
表 2.7.3.3-23　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）.....77
表 2.7.3.3-24　がん種別の有効性（1/2）.....79
表 2.7.3.3-25　HER2 発現状況（IHC 法）別の確定奏効率: HERALD 試験.....81
表 2.7.3.3-26　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）.....81

図一覧

図 2.7.3.1-1　HERALD 試験デザイン.....14
図 2.7.3.1-2　DESTINY-PanTumor02 試験デザイン.....15
図 2.7.3.1-3　DESTINY-Lung01 試験デザイン.....16
図 2.7.3.1-4　DESTINY-CRC02 試験デザイン.....17
図 2.7.3.1-5　DESTINY-Breast01 試験デザイン.....18
図 2.7.3.1-6　DESTINY-Gastric02 試験デザイン.....19
図 2.7.3.1-7　DESTINY-Gastric01 試験デザイン.....20
図 2.7.3.3-1　治験担当医師判定に基づく全体集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....43
図 2.7.3.3-2　ICR 判定に基づく全体集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....43
図 2.7.3.3-3　治験担当医師判定に基づく治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....45
図 2.7.3.3-4　治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....47
図 2.7.3.3-5　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....48
図 2.7.3.3-6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）.....50
図 2.7.3.3-7　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づくコホート別の腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot: HERALD 試験（FAS）.....51
図 2.7.3.3-8　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）.....70
図 2.7.3.3-9　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）.....71
図 2.7.3.3-10　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）.....73

図 2.7.3.3-11　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS） 73
図 2.7.3.3-12　ICR 判定に基づく腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS） 74
図 2.7.3.3-13　ICR 判定に基づく確定奏効率のフォレストプロット: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS） 75
図 2.7.3.3-14　ICR 判定に基づく確定奏効率のフォレストプロット: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS） 76

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
BC	breast cancer	乳癌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
CDISC	clinical data interchange standards consortium	—
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DCO	data cut-off	データカットオフ
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gastric cancer	胃癌
GEJ	gastroesophageal junction	胃食道接合部
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intent-to-treat	—
NA	not applicable	—
NE	not evaluable	評価不能
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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q1	first quartile	—
Q3	third quartile	—
Q3W	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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	病状の安定
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
TTF	time to treatment failure	治療成功期間

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
T-DXd （DS-8201a）	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（1 抗体あたりの薬物抗体比: 約 8）、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

1.　背景及び概観

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

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現又は *HER2*（*ERBB2*）遺伝子（以下、*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* 遺伝子増幅の固形癌患者を対象とした HERALD 試験、HER2 発現固形癌患者を対象とした DESTINY-PanTumor02（以下、DP-02）試験、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした DESTINY-Lung01（以下、DL-01）試験、及び HER2 過剰発現大腸癌患者を対象とした DESTINY-CRC02（以下、DC-02）試験を主要な試験として評価した。また、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（以下、DB-01）試験及び HER2 陽性胃癌患者を対象とした DESTINY-Gastric02（以下、DG-02）試験の成績を参考とした。なお、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 免疫組織化学染色（immunohistochemistry: IHC）法 3+の患者集団とした。

本申請での日本人での有効性は、上記の HERALD 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、及び DB-01 試験の日本人被験者（試験実施国が「日本」である被験者）の成績に加え、HER2 陽性胃癌患者を対象とした DESTINY-Gastric01（以下、DG-01）試験での日本人被験者の成績を中心に評価した。また、日本人の HER2 発現子宮癌肉腫患者を対象とした STATICE 試験の成績、及び日本人の HER2 陽性胆道癌患者を対象とした HERB 試験の成績も参照した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（1/5）

試験名 治験実施計画書番号 （試験略名） データカットオフ日 資料番号（評価／参考）	実施国又は地域	試験名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数 （日本人被験者 [a]数）
HERALD 試験 EPOC1806 （HERALD） 2022 年 7 月 17 日 5.3.5.2-1（評価）	日本	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	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	第 II 相、多施設共同、単群、非盲検、医師主導	主要: 治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）判定に基づく確定奏効率 副次: 病勢コントロール率、PFS、奏効期間、及び腫瘍径和の変化率（いずれも ICR 判定／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく治療成功期間、ICR 判定に基づく確定奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 62 名（日本人被験者のみが組み入れられた） 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 頭頸部癌：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
DESTINY-PanTumor02 試験 D967VC00001 （DP-02） 2023 年 6 月 8 日 5.3.5.2-2（評価: 主解析）	北米、欧州、アジア（日本は含まない）、豪州	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	切除不能・再発の HER2 発現固形癌患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、単群、非盲検	主要: 治験担当医師判定に基づく確定奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS（いずれも ICR 判定／治験担当医師判定に基づく）、ICR 判定に基づく確定奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 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

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（2/5）

試験名 治験実施計画書番号 （試験略名） データカットオフ日 資料番号（評価／参考）	実施国又は地域	試験名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数 （日本人被験者 [a]数）
DESTINY-Lung01 試験 DS8201-A-U204 （DL-01） CSR DCO: 2021 年 5 月 3 日 Update DCO: 2021 年 12 月 3 日 5.3.5.2-3（評価）	日本、米国、及び欧州	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-overexpressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)	コホート 1 及び 1a: HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）を認める NSCLC 患者 コホート 2: *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、非盲検、2 コホート	主要: ICR 判定に基づく確定奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS（いずれも ICR／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd を以下の用量で 3 週に 1 回点滴静脈内投与 コホート 1: 6.4 mg/kg コホート 1a: 5.4 mg/kg コホート 2: 6.4 mg/kg	HER2 過剰発現 NSCLC: 90 名 コホート 1: 49 名（12 名） コホート 1a: 41 名（3 名） *HER2* 遺伝子変異 NSCLC: 91 名 コホート 2: 91 名（23 名）
DESTINY-CRC02 試験 DS8201-A-U207 （DC-02） 2022 年 11 月 1 日 5.3.5.2-4（評価: 主解析）	日本、韓国、台湾、豪州、米国、及び欧州	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer	HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の切除不能進行・再発大腸癌患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、無作為化、2 群、並行群間比較	主要: BICR 判定に基づく確定奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有効率、及び PFS（いずれも BICR／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 122 名 5.4 mg/kg: 82 名（25 名） 6.4 mg/kg: 40 名（18 名）

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（3/5）

試験名 治験実施計画書番号 （試験略名） データカットオフ日 資料番号（評価／参考）	実施国又は地域	試験名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数 （日本人被験者 [a]数）
DESTINY-Breast01 試験 DS8201-A-U201 （DB-01） CSR DCO: 2019 年 3 月 21 日 既提出資料（参考）	日本、韓国、北米、及び欧州	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1	T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、非盲検	主要: ICR 判定に基づく確定奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有効率、PFS、及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率（いずれも ICR 判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd を以下の用量で 3 週に 1 回点滴静脈内投与 Part 1 PK: 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg Part 1 用量設定: 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg Parts 2a & 2b: 5.4 mg/kg	合計 253 名（56 名） Part 1（PK+用量設定） 6.4 mg/kg: 48 名（15 名） 7.4 mg/kg: 21 名（11 名） Part 1+Part 2a+Part 2b 5.4 mg/kg: 184 名（30 名）
DESTINY-Gastric02 試験 DS8201-A-U205 （DG-02） CSR DCO: 2021 年 4 月 9 日 Update DCO: 2021 年 11 月 8 日 5.3.5.2-5（参考）	米国及び欧州	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（DESTINY-Gastric02）	HER2 陽性の切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	第 II 相、国際共同、多施設共同、非対照、非盲検	主要: ICR 判定に基づく確定奏効率 重要な副次: ICR 判定に基づく PFS 副次: ICR／治験担当医師判定に基づく奏効期間、治験担当医師判定に基づく確定奏効率及び PFS、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 79 名

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（4/5）

試験名 治験実施計画書番号 （試験略名） データカットオフ日 資料番号（評価／参考）	実施国又は地域	試験名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数 （日本人被験者 [a]数）
DESTINY-Gastric01 試験 DS8201-A-J202 （DG-01） CSR DCO: 2019 年 11 月 8 日 既提出資料（参考）	日本及び韓国	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	主要コホート: トラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療において増悪が認められた HER2 陽性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 1: 抗 HER2 治療歴のない HER2 IHC 法 2+/ISH 法陰性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 2: 抗 HER2 治療歴のない HER2 IHC 法 1+の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	第 II 相、3 コホート、国際共同、多施設共同、非盲検、無作為化比較試験（主要コホート）／非無作為化試験（探索的コホート）	主要: 主要コホートの ICR 判定に基づく奏効率 副次: 奏効期間、病勢コントロール率、治療成功期間、PFS、及び探索的コホートの奏効率（いずれも ICR 判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく奏効率、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd（主要コホート、探索的コホート 1 及び 2）: 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 対照薬（主要コホート） イリノテカン: 150 mg/m^2 を 2 週に 1 回点滴静脈内投与 パクリタキセル: 80 mg/m^2 を 1 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 233 名（186 名） 主要コホート: 188 名（150 名） T-DXd 群: 126 名（100 名） 医師選択治療群: 62 名（50 名） 探索的コホート 1: 21 名（17 名） 探索的コホート 2: 24 名（19 名）
STATICE 試験 NCCH1615 （STATICE） CSR DCO: 2020 年 12 月 8 日 Update DCO: 2021 年 12 月 [redacted] 日 5.3.5.2-6（参考）	日本	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	化学療法による治療歴がある HER2 IHC 法 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者	第 II 相、多施設共同、単群、非無作為化、非盲検、医師主導	主要: ICR 判定に基づく IHC 法 2+以上の被験者での確定奏効率 副次: 施設判定に基づく IHC 法 2+以上の被験者での確定奏効率、IHC 法 1+の被験者での確定奏効率、及び PFS（いずれも ICR 判定及び施設判定に基づく）、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 6.4 mg/kg 又は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 34 名（日本人被験者のみが組み入れられた） FAS: 32 名 HER2-strong FAS: 22 名 HER2-weak FAS: 10 名

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（5/5）

試験名 治験実施計画書番号 （試験略名） データカットオフ日 資料番号（評価／参考）	実施国又は地域	試験名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数 （日本人被験者 [a]数）
HERB 試験 NCCH1805 （HERB） 2021 年 7 月 9 日 5.3.5.2-7（参考）	日本	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	ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐となった HER2 陽性の切除不能又は再発胆道癌患者	第 II 相、多施設共同、非盲検、非対照、単群、医師主導	主要: HER2 陽性被験者（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の ICR 判定に基づく確定奏効率 副次: 全 HER2 発現被験者（IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性）の ICR 判定に基づく確定奏効率、HER2 低発現被験者（IHC 法/ISH 法の各ステータスが、0/+、1+/−、1+/+、2+/−）の ICR 判定に基づく確定奏効率、施設判定に基づく確定奏効率、ICR 判定及び施設判定に基づく病勢コントロール率及び PFS、並びに OS	中止基準に該当するまで投与を継続	T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	合計 32 名（日本人被験者のみが組み入れられた） FAS: 30 名 HER2-strong FAS: 22 名 HER2-weak FAS: 8 名

BICR: 盲検下独立効果判定機関、CSR: 治験総括報告書、ctDNA: 血中循環腫瘍 DNA、DCO: データカットオフ、FAS: 最大の解析対象集団、GEJ: 胃食道接合部、HER2: ヒト上皮成長因子受容体 2、ICR: 独立効果判定機関、IHC: 免疫組織化学染色、ISH: in situ ハイブリダイゼーション、NSCLC: 非小細胞肺癌、OS: 全生存期間、PFS: 無増悪生存期間、PK: 薬物動態、Q3W: 3 週 1 回、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン
a: 試験実施国が「日本」である被験者

1.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画

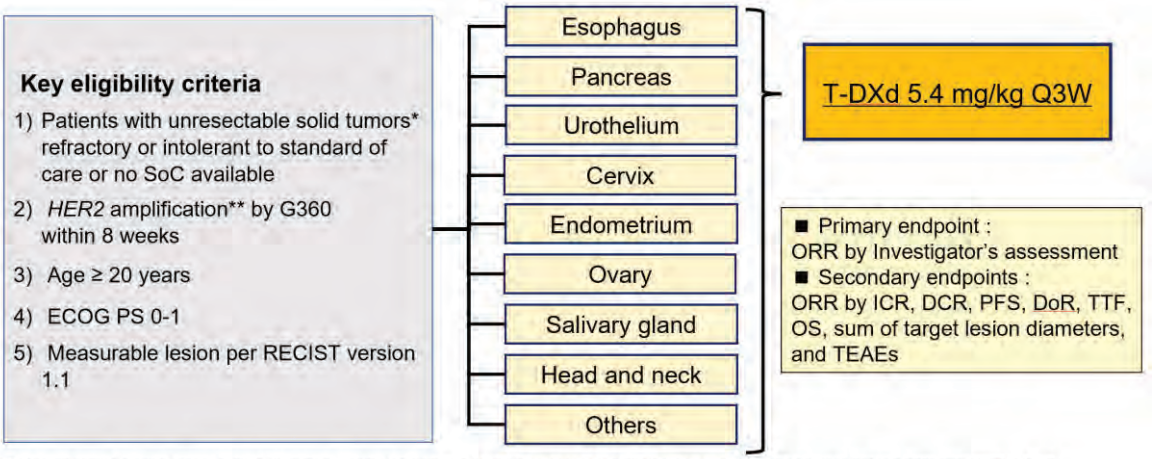
1.1.1　試験デザイン・試験治療と用法用量

1.1.1.1　HERALD 試験

HERALD 試験は、血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: 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。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、頭頚部癌、及びその他の癌）を設定した。本試験は 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 2.7.3.1-1 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投与を繰り返した。

図 2.7.3.1-1　HERALD 試験デザイン



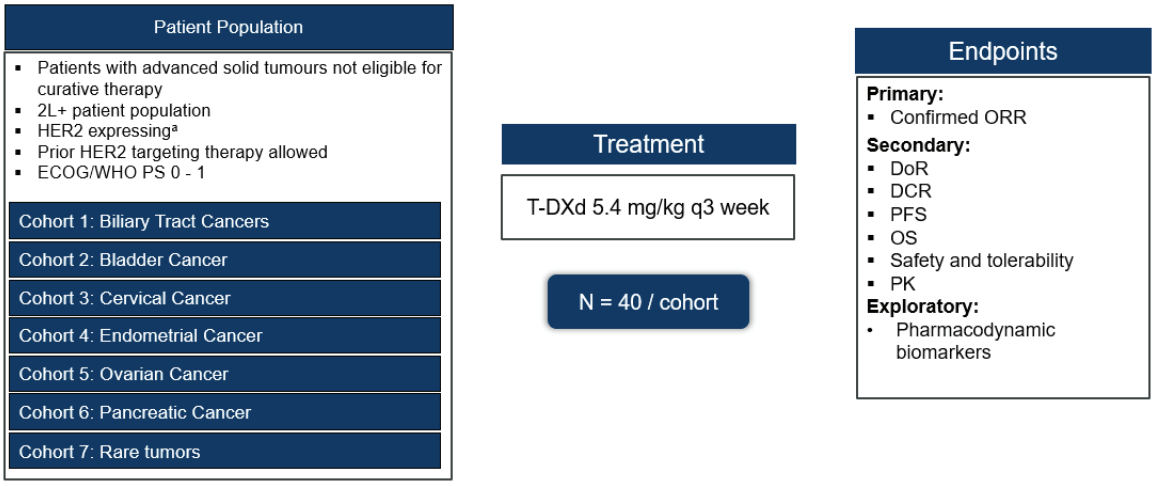
DCR = disease control rate; DoR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; G360 = Guardant360®; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free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

1.1.1.2　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。本試験は 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 2.7.3.1-2 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）。希少癌のコホート（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、コホート 7 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 2.7.3.1-2　DESTINY-PanTumor02 試験デザイン



2L = second line; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetics; PS = performance status; q3 week = every 3 weeks; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; WHO = World Health Organization
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+.

1.1.1.3　DESTINY-Lung01 試験

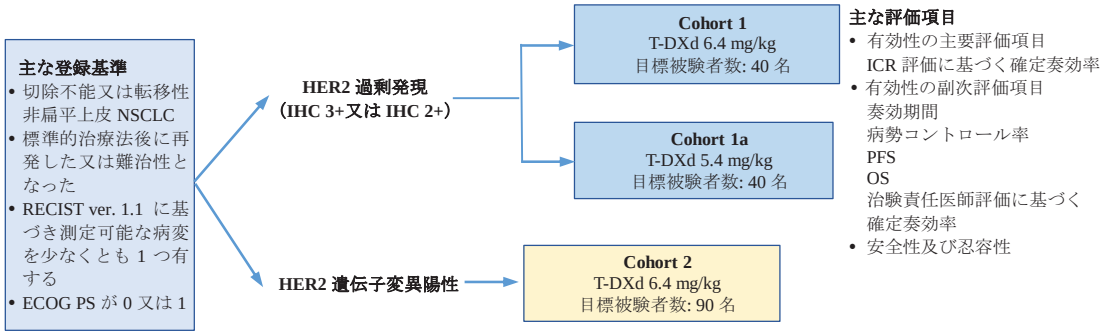
DL-01 試験は、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象とした

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。本試験の主解析は *HER2* 遺伝子変異を有する NSCLC を対象としたコホート 2 で十分な評価期間が得られた時点で実施した（データカットオフ: 2021 年 5 月 3 日）。その後、主に HER2 過剰発現の NSCLC を対象としたコホートでの有効性を評価するため、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。試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。

本試験のコホート 1 及びコホート 1a では、標準治療後に再発した又は難治性となった、あるいは標準治療がない 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、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）によって認定された検査室又はこれと同等の検査室（中央検査機関）で HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は 2+）が確定されている患者を登録した。コホート 1 及びコホート 1a ではいずれも目標被験者数を 40 名とした。コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注し、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、標準治療後に再発した又は難治性となった、あるいは標準治療がない *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。目標被験者数は 90 名とした。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 2.7.3.1-3　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

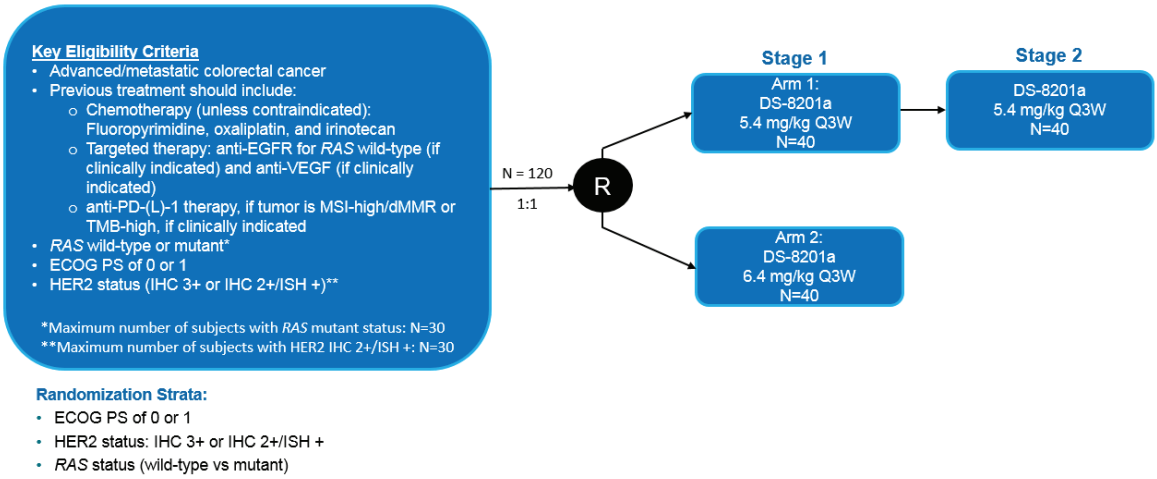
1.1.1.4　DESTINY-CRC02 試験

DC-02 試験は、HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陽性）の切除不能な進行・再発大腸癌の患者を対象として T-DXd の 2 用量（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg、いずれも 3 週に 1 回点滴静注）を検討する多施設共同、無作為化、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。本試験は 2022 年 11 月 1 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 2.7.3.1-4 に示す。

標準治療による治療歴がある v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）野生型かつ rat sarcoma viral oncogenes homologue（RAS）野生型／変異型の HER2 過剰発現大腸癌患者を最大約 120 名組み入れた。本試験は 2 つのステージで構成され、Stage 1 では、80 名の被験者を 1:1 の比で Arm 1（T-DXd 5.4 mg/kg 群）又は Arm 2（T-DXd 6.4 mg/kg 群）に無作為に割り付けた。Stage 1 での組み入れ完了後、Stage 2 で 40 名の被験者を T-DXd 5.4 mg/kg 群に登録した。少なくとも 80 名の被験者が Stage 1 で無作為化され、少なくとも 12 週間の追跡調査を受けたか、又は試験治療を中止した時点で中間解析を実施する計画とした。また、すべての被験者（約 120 名）が無作為化又は登録され、治療開始後少なくとも 6 ヵ月の追跡調査を受けたか、又は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。T-DXd 5.4 mg/kg 又は 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 2.7.3.1-4　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

1.1.1.5　DESTINY-Breast01 試験

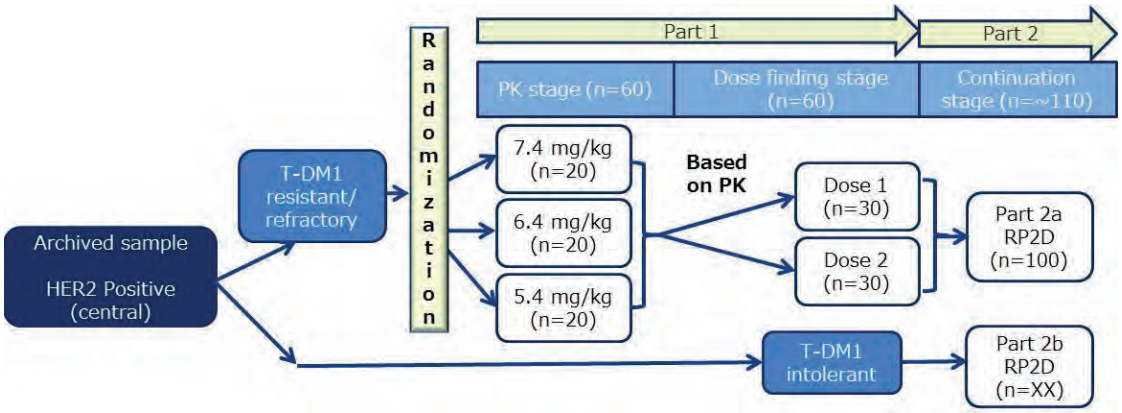
DB-01 試験は、トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者を対象として T-DXd の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、非盲検、2-part、第 II 相試験であり、日本、米国、カナダ、フランス、スペイン、韓国、ベルギー、英国、及びイタリアで実施した。Part 1（Pharmacokinetic［PK］ステージとそれに続く用量設定ステージから構成）で推奨用量を検討し、Part 2 で推奨用量の有効性及び安全性を評価する 2 段階デザインとした。本試験は 2019 年 3 月 21 日をデータカットオフ日として主解析を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1-5 に示す。

対象患者は、T-DM1 治療歴のある手術不能又は遠隔転移を有する乳癌で、中央検査機関

での直近の腫瘍組織を用いた検査で病理学的に HER2 陽性（IHC 法 3+又は ISH 法陽性）であることが確認された患者で、固形癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）v1.1 による測定可能な標的病変を 1 つ以上有する者とした（治験担当医師判定）。

T-DXd の用量は、Part 1 の PK ステージでは 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、又は 7.4 mg/kg、用量設定ステージでは 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg、Part 2 では 5.4 mg/kg とした。登録された群の規定の用量を 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 2.7.3.1-5　DESTINY-Breast01 試験デザイン



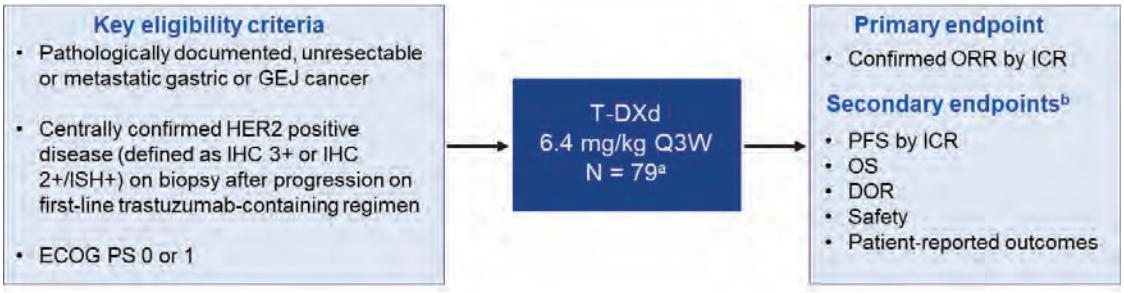
HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PK = pharmacokinetic; RP2D = recommended Phase 2 dose; T-DM1 = trastuzumab emtansine

1.1.1.6　DESTINY-Gastric02 試験

DG-02 試験は、トラスツズマブを含むレジメン施行中又は施行後に増悪が認められた HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした T-DXd の非盲検、単群、第 II 相試験であり、米国、イタリア、英国、ベルギー、及びスペインで実施した。本試験は 2021 年 4 月 9 日をデータカットオフ日として主解析を実施し、その後、2021 年 11 月 8 日をデータカットオフ日として追加解析を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1-6 に示す。

対象患者はトラスツズマブを含むレジメンによる前治療歴のある切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌で、American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists（ASCO CAP）のガイドラインに従い、中央検査機関での直近の腫瘍組織を用いた検査で HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）であることが確認された患者で、RECIST v1.1 による測定可能な標的病変を 1 つ以上有する者とした（治験担当医師判定）。T-DXd は 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 2.7.3.1-6　DESTINY-Gastric02 試験デザイン



DOR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ = gastroesophageal junction; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: Enrollment of 80 patients was planned; actual enrollment was 79 patients.
b: Other secondary endpoints were ORR, PFS, and DOR by investigator assessment, pharmacokinetics, and anti-drug antibodies.

1.1.1.7　その他の試験

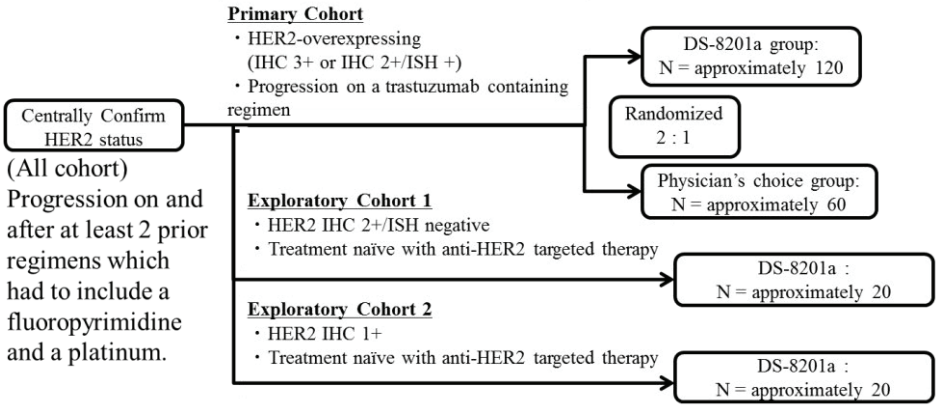
1.1.1.7.1　DESTINY-Gastric01 試験

DG-01 試験は、多施設共同、非盲検、実薬対照、第 II 相試験であり、主要コホートではトラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とし、日本及び韓国で実施した。本試験は 2019 年 11 月 8 日をデータカットオフ日として主解析を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1-7 に示す。

主要コホートでは、トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療において増悪が認められた HER2 陽性の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、医師選択治療（イリノテカン又はパクリタキセル）との比較によって T-DXd の有効性及び安全性を検討した。主要コホートの目標被験者数は 180 名とし、登録された被験者を T-DXd 群又は医師選択治療群に 2:1 の比で無作為に割り付けた。

T-DXd は 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。主要コホートの医師選択治療群では、イリノテカン塩酸塩水和物 150 mg/m^2 を 2 週に 1 回点滴静注又はパクリタキセル 80 mg/m^2 を 1 週に 1 回点滴静注した。治験薬の投与は被験者が中止基準に該当するまで繰り返した。

図 2.7.3.1-7　DESTINY-Gastric01 試験デザイン



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization

1.1.1.7.2　STATICE 試験

STATICE 試験は、根治切除不能かつ化学療法歴を有し、HER2 発現状況が IHC 法で 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者を対象に、T-DXd の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、単群、医師主導、第 II 相試験であり、日本で実施した。本試験は 2020 年 12 月 8 日にデータカットオフして主解析を実施し、その後、2021 年 12 月 [redacted] 日にデータカットオフし最終解析を実施した。

本試験では、根治切除不能かつ進行・再発の子宮癌肉腫と診断され、パクリタキセル・イホマイド（TI）療法、パクリタキセル・カルボプラチン（TC）療法、ドセタキセル・カルボプラチン（DC）療法、イホマイド・シスプラチン（IP）療法など、少なくとも 1 レジメン以上の子宮癌肉腫に対する化学療法による治療歴があり（術後補助化学療法を含む）、HER2 発現状況が IHC 法 1+以上と病理中央判定で確認されている患者を適格とした。本試験の開始時は、企業治験（第 I 相試験）の結果から T-DXd の初回投与量を 6.4 mg/kg と規定したが、その後企業治験及び本試験の安全性の結果等を踏まえて試験計画を変更し、初回投与量を 5.4 mg/kg とした（初回投与量 6.4 mg/kg のままで投与を継続していた被験者も 5.4 mg/kg に減量した）。T-DXd は規定の用量を 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。

1.1.1.7.3　HERB 試験

HERB 試験は、ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐となった HER2 陽性の切除不能又は再発胆道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、多施設共同、非盲検、非対照、単群、医師主導、第 II 相試験であり、日本で実施した。本試験は 2021 年 7 月 9 日にデータカットオフし、主解析を実施した。

本試験では、組織診で腺癌又は腺扁平上皮癌と診断され、ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐の切除不能又は再発胆道癌で、胆道癌スクリーニング研究の病理中央判定（生検検体又は手術検体）で HER2 発現（IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性）が確認されている患者を

適格とした。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投与を繰り返した。

1.1.2　有効性評価項目

1.1.2.1　各試験で設定した有効性評価項目

各試験での主な有効性の評価項目の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。腫瘍評価は、いずれの試験でも RECIST v1.1 に準じて判定した。

表 2.7.3.1-2　各試験の主な有効性評価項目（1/2）

試験略名	評価項目	
HERALD 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）判定に基づく確定奏効率 病勢コントロール率、PFS、奏効期間、及び腫瘍径和の変化率（いずれも ICR 判定／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく治療成功期間、ICR 判定に基づく確定奏効率、並びに OS
DP-02 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	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 PFS（いずれも ICR 判定／治験担当医師判定に基づく）、ICR 判定に基づく確定奏効率、並びに OS
DL-01 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	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 PFS（いずれも ICR／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS
DC-02 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	BICR 判定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、及び PFS（いずれも BICR／治験担当医師判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS
DB-01 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	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、臨床的有効率、PFS、及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率（いずれも ICR 判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく確定奏効率、並びに OS
DG-02 試験	主要評価項目: 重要な副次評価項目: 副次評価項目:	ICR 判定に基づく確定奏効率 ICR 判定に基づく PFS ICR／治験担当医師判定に基づく奏効期間、治験担当医師判定に基づく確定奏効率及び PFS、並びに OS
DG-01 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	主要コホートの ICR 判定に基づく奏効率 [a] 奏効期間、病勢コントロール率、治療成功期間、PFS、及び探索的コホートの奏効率（いずれも ICR 判定に基づく）、治験担当医師判定に基づく奏効率、並びに OS
STATICE 試験	主要評価項目: 副次評価項目:	ICR 判定に基づく IHC 法 2+以上の被験者での確定奏効率 施設判定に基づく IHC 法 2+以上の被験者での確定奏効率、IHC 法 1+の被験者での確定奏効率、及び PFS（いずれも ICR 判定及び施設判定に基づく）、並びに OS

表 2.7.3.1-2　各試験の主な有効性評価項目（2/2）

HERB 試験	主要評価項目:	HER2 陽性被験者（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の ICR 判定に基づく確定奏効率
	副次評価項目:	全 HER2 発現被験者（IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性）の ICR 判定に基づく確定奏効率、HER2 低発現被験者（IHC 法/ISH 法の各ステータスが、0/+、1+/−、1+/+、2+/−）の ICR 判定に基づく確定奏効率、施設判定に基づく確定奏効率、ICR 判定及び施設判定に基づく病勢コントロール率及び PFS、並びに OS

BICR = blinded independent central review; CR = complete response; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response
a: DG-01 試験の主要コホートは無作為化比較試験であることから、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目を未確定 CR/PR を用いて評価したが、確定 CR/PR を用いた評価も行った。

1.1.2.2　有効性評価項目の算出方法

各試験で用いた主な有効性評価項目の算出方法を表 2.7.3.1-3 に示す。

いずれの試験でも効果の確定を実施し、奏効率、病勢コントロール率、奏効期間等は確定した効果に基づき集計した。

表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の算出方法

評価項目	定義
奏効率 [a]	最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合
奏効期間 [a]	CR 又は PR が認められた被験者で、CR 又は PR が確認された日から PD が初めて確認された日、又は死亡（死因を問わず）に至った日のいずれか早い日までの期間
病勢コントロール率 [a]	最良総合効果が CR、PR、又は SD であった被験者の割合
無増悪生存期間	起算日 [c] から RECIST に基づく PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）のいずれか早い日までの期間
全生存期間	起算日 [c] から死亡（死因を問わず）に至った日までの期間
治療成功期間	起算日 [d] から増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、又は試験治療中止日のいずれか早い日までの期間
効果発現までの期間 [a,b]	CR 又は PR が認められた被験者の、登録日から CR 又は PR が初めて確認された日までの期間

腫瘍縮小効果の判定基準（CR、PR、SD、及び PD）は RECIST v1.1 に準じる。
CR: 完全奏効（complete response）、PR: 部分奏効（partial response）、SD: 病状の安定（stable disease）、PD: 病勢進行（progressive disease）、RECIST: 固形癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
a: 算出には確定 CR/PR を用いた。
b: 併合解析でのみ算出した。
c: 各試験の起算日は以下の通りとした: 登録日（HERALD 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DB-01 試験、DG-01 試験探索的コホート、STACIE 試験、HERB 試験）、治験薬初回投与日（DP-02 試験、DG-02 試験）、割付日（DG-01 試験主要コホート）。
d: 各試験の起算日は以下の通りとした: 登録日（HERALD 試験、DG-01 試験探索的コホート）、割付日（DG-01 試験主要コホート）。

1.1.3　統計解析計画

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験の主な統計解析計画を以下に示す。

1.1.3.1　HERALD 試験

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全登録集団（intent-to-treat: ITT）とし、治験薬が一度も投与されていない被験者又は登録後に 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被験者を全登録例から除いた集団を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）と定義した。

主要評価項目である治験担当医師判定に基づく確定奏効率の解析対象集団は FAS とした。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。

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、頭頚部癌 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。

1.1.3.2　DESTINY-PanTumor02 試験

有効性の主解析は FAS を対象として実施した。FAS は、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者と定義した。奏効率の 95% CI は Clopper-Pearson の方法を用いて算出した。

DP-02 試験の目標被験者数は、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。

1.1.3.3　DESTINY-Lung01 試験

有効性の主解析は FAS を対象として実施した。FAS は、同意が得られ、登録されたすべての被験者と定義した。奏効率の 95% CI は Clopper-Pearson の方法を用いて算出した。

DL-01 試験の目標被験者数は、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。

1.1.3.4　DESTINY-CRC02 試験

有効性の主解析は FAS を対象として実施した。FAS は、無作為化により試験治療が割り付けられたすべての被験者と定義した。奏効率の 95% CI は Clopper-Pearson の方法を用いて算出した。

DC-02 試験の目標被験者数は、DC-02 試験での奏効率の 95% CI 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、各投与群を 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%以上となった。Stage 2 の終了時に 5.4 mg/kg が投与された被験者を計 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%以上となった。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 ヵ月の観察期間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。

1.2　併合解析計画

併合解析した対象集団（HER2 過剰発現［IHC 法 3+］被験者集団）の概要を表 2.7.3.1-4 に示す。

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）を有する固形癌患者を対象とした有効性の評価を目的とし、T-DXd 単剤投与で確定奏効率を主要評価項目とした 5 つの第 II 相試験（DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DB-01 試験、及び DG-02 試験）に登録された HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の被験者集団を併合して解析した。。

評価に含まれたがん種は計 14 種であり、内訳は胆道癌、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（以上、DP-02 試験）、大腸癌（DC-02 試験）、NSCLC（DL-01 試験）、乳癌（DB-01 試験）、及び胃癌（DG-02 試験）であった。

HER2 過剰発現を有する被験者集団は、中央検査機関で IHC 法 3+と判定され、DP-02 試験、DC-02 試験、DL-01 試験、及び DB-01 試験で T-DXd 5.4mg/kg の投与を受けた患者、並

びに DG-02 試験で T-DXd 6.4mg/kg の投与を受けた患者を対象とした集団である。

表 2.7.3.1-4　併合解析した HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の概要

集団名	T-DXd の投与量	被験者数
3 試験併合 HER2 過剰発現集団（乳癌及び胃癌を除く集団）[a]	5.4 mg/kg	計 156 名 • DP-02 試験: 75 名 • DC-02 試験: 64 名 • DL-01 試験: 17 名
5 試験併合 HER2 過剰発現集団（乳癌及び胃癌を含む集団）[b]	5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg（DG-02 試験［胃癌］のみ）	計 378 名 • DP-02 試験: 75 名 • DC-02 試験: 64 名 • DL-01 試験: 17 名 • DB-01 試験: 154 名 • DG-02 試験: 68 名

HER2: human epidermal growth factor receptor 2
a: 図表中では「Subtotal」として記載した。
b: 図表中では「Overall total」として記載した。

併合解析での主要評価項目は確定奏効率とし、副次評価項目は最良総合効果、病勢コントロール率、奏効期間、効果発現までの期間、PFS、OS、及び腫瘍径和の変化率とした。なお、画像に基づく評価項目については、RECIST v1.1 に従い、ICR 判定及び治験担当医師判定に基づく評価結果を集計した。

2.　個々の試験結果の要約

本項では、各試験での有効性の成績の要約として主に奏効率の結果を記載した。各試験でのその他の有効性評価項目の結果については、個々の試験のまとめ（2.7.6）に記載した（DB-01 試験及び DG-01 試験は既提出［eCTD 受付番号: 310808001 及び 320406001］）。

2.1　HERALD 試験

HERALD 試験の FAS での有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2022 年 7 月 17 日）。

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、すべての被験者に T-DXd が投与され、全員が 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。

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

FAS での、主要評価項目である治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 56.5（43.3～69.0）%であった。ICR 判定に基づく確定奏効率（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。

2.2　DESTINY-PanTumor02 試験

DP-02 試験の FAS の有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2023 年 6 月 8 日）。

登録された被験者数は 268 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］41 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）であり、T-DXd が投与されなかったコホート 4 の被験者 1 名を除く 267 名が FAS に採用された。希少癌として登録された主ながん種（3 名以上の登録）は、唾液腺癌（19 名）、原発不明癌（5 名）、乳房外パジェット病（3 名）であった。

中央検査機関での判定結果に基づく 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。

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。

FAS での、主要評価項目である治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 37.1（31.3～43.2）%であった。ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 37.5（31.6～43.6）%であり、治験担当医師判定と一貫した結果であった。IHC 法 3+（N = 75）の被験者集団で

の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 61.3（49.4～72.4）%であり（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.2.2.1）、全体集団と比較して高かった。

2.3　DESTINY-Lung01 試験

DL-01 試験の 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 患者に対する、T-DXd 6.4 mg/kg 投与（コホート 1）及び 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）での有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2021 年 12 月 3 日）。

コホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）には 49 名、コホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 5.4 mg/kg 投与）には 41 名の被験者が登録され、すべての被験者が FAS に採用された。

コホート 1 では、女性が 19 名（38.8%）、男性が 30 名（61.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（37～85）歳であった。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 10 名（20.4%）、IHC 法 2+が 39 名（79.6%）であった。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。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 17 名（41.5%）、IHC 法 2+が 24 名（58.5%）であった。

FAS での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、コホート 1 で 26.5（15.0～41.1）%であり、コホート 1a で 34.1（20.1～50.6）%であった（以下同順）。治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 28.6（16.6～43.3）%及び 39.0（24.2～55.5）%であり、ICR 判定に基づく確定奏効率と一貫した結果であった。T-DXd 5.4 mg/kg が投与されたコホート 1a の IHC 法 3+の被験者集団（N = 17）での ICR 判定に基づく確定奏効率は、52.9（27.8～77.0）%であった。コホート 1a での ICR 判定に基づく確定奏効率は、全体集団と比較して IHC 法 3+の被験者集団で高かった。

2.4　DESTINY-CRC02 試験

DC-02 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群（Stage 1 の Arm 1 及び Stage 2 に含まれた被験者）及び T-DXd 6.4 mg/kg 群（Arm 2 に含まれた被験者）の有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2022 年 11 月 1 日）。

Stage 1 Arm 1 には 40 名、Arm 2 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。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 64 名（78.0%）、IHC 法 2+が 18 名（22.0%）であった。

T-DXd 6.4 mg/kg 群は女性が 21 名（52.5%）、男性が 19 名（47.5%）で、年齢の中央値（範囲）は 62.3（35～81）歳であった。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 34 名（85.0%）、IHC 法 2+が 6 名（15.0%）であった。

FAS での BICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、T-DXd 5.4 mg/kg 群で 37.8（27.3～49.2）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群で 27.5（14.6～43.9）%であった（以下同順）。治験担当医師

判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、31.7（21.9～42.9）%及び 30.0（16.6～46.5）%であり、BICR 判定に基づく確定奏効率と概ね一貫した結果であった。IHC 法 3+の被験者集団での BICR 判定に基づく確定奏効率は、T-DXd 5.4 mg/kg 群（N = 64）で 46.9（34.3～59.8）%、T-DXd 6.4 mg/kg 群（N = 34）で 29.4（15.1～47.5）%であった。IHC 法 3+の被験者集団での BICR 判定に基づく確定奏効率は、T-DXd 5.4 mg/kg 群では全体集団と比較して高く、T-DXd 6.4 mg/kg 群では全体集団と同程度であった。

2.5　DESTINY-Breast01 試験

本試験に登録された全被験者数は 253 名であり、すべての被験者が Enrolled Analysis Set に採用された。本項では、Enrolled Analysis Set に登録された被験者のうち、T-DXd 5.4 mg/kg 群（DB-01 試験の Part 1 + Part 2a + Part 2b で、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与された被験者）184 名の有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2019 年 3 月 21 日）。

T-DXd 5.4 mg/kg 群 184 名については、すべての被験者が女性であり、年齢の中央値（範囲）は 55.0（28～96）歳であった。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 154 名（83.7%）、IHC 法 2+が 28 名（15.2%）、IHC 法 1+が 2 名（1.1%）であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 群での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、60.3（52.9～67.5）%であった。治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 64.1（56.7～71.1）%であり、ICR 判定に基づく確定奏効率と一貫した結果であった。IHC 法 3+（N = 154）の被験者集団での ICR 判定に基づく確定奏効率は 62.3（54.2～70.0）%であり、全体集団と同程度であった。

2.6　DESTINY-Gastric02 試験

DG-02 試験の FAS での有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2021 年 11 月 8 日）。

本試験に登録された被験者は 79 名であり、すべての被験者が FAS に採用された。

FAS に含まれた 79 名では、女性が 22 名（27.8%）、男性が 57 名（72.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 60.7（20.3～77.8）歳であった。HER2 発現状況は、IHC 法 3+が 68 名（86.1%）、IHC 法 2+が 10 名（12.7%）、評価不能（not evaluable: NE）が 1 名（1.3%）であった。

FAS での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 41.8（30.8～53.4）%であった。治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 36.7（26.1～48.3）%であり、ICR 判定に基づく確定奏効率と一貫した結果であった。IHC 法 3+（N = 68）の被験者集団での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 47.1（34.8～59.6）%であり、全体集団と同程度であった。

2.7　その他の試験

2.7.1　DESTINY-Gastric01 試験

DG-01 試験の主要コホートの有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2019 年 11 月 8 日）。

データカットオフ時点で、主要コホートには 188 名の被験者が登録された。主要コホートの FAS には、治験薬が一度も投与されなかった 1 名を除く 187 名（T-DXd 群 125 名、医師選択治療群 62 名）が含まれた。また、主要コホートの奏効評価対象集団には、FAS のうち、ICR により標的病変が特定されなかった 12 名を除く 175 名（T-DXd 群 119 名、医師選択治療群 56 名）が含まれた。

主要コホートの奏効評価対象集団に含まれた T-DXd 群 119 名では、男性が 89 名（74.8%）、女性が 30 名（25.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 65.0（34～82）歳であった。HER2 発現状況（中央判定）は、IHC 法 3+が 91 名（76.5%）、IHC 法 2+が 28 名（23.5%）であった。

奏効評価対象集団の T-DXd 群では、ICR 判定に基づく奏効率（95% CI）は 51.3（41.9～60.5）%であり、医師選択治療群（14.3［6.4～26.2］%）と比較して統計学的に有意に高いことが示された（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$P < 0.0001$）。T-DXd 群の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 42.9（33.8～52.3）%であり、医師選択治療群の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 12.5（5.2～24.1）%であった。T-DXd 群の IHC 法 3+（N = 91）の被験者集団での ICR 判定に基づく奏効率（95% CI）は、58.2（47.4～68.5）%であり、全体集団と同程度であった。

2.7.2　STATICE 試験

STATICE 試験の有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2021 年 12 月 [redacted] 日）。

登録された被験者数は 34 名であり、1 名を除く 33 名に治験薬が投与された（初回投与量が 5.4 mg/kg の被験者は 19 名、6.4 mg/kg の被験者は 14 名）。FAS には治験薬が投与された 33 名のうち ICR 判定で不適格と判定された 1 名を除く 32 名が含まれ、HER2-strong FAS（FAS のうち、HER2 発現で IHC 法 2+以上が確認された集団）は 22 名、HER2-weak FAS（FAS のうち、HER2 発現で IHC 法 1+が確認された集団）は 10 名であった。データカットオフ時点で、すべての被験者が治験薬の投与を中止していた。

FAS に含まれた 32 名では、年齢の中央値（範囲）は 64.5（45～81）歳であった。HER2 発現状況の内訳は、HER2-strong FAS（22 名）では IHC 法 3+が 7 名（31.8%）、IHC 法 2+が 15 名（68.2%）であり、HER2-weak FAS（10 名）では、いずれの被験者も IHC 法 1+であった。

主要評価項目である HER2-strong FAS の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.5（32.2～75.6）%であった。奏効被験者は 22 名中 12 名であり、Thall & Simon[5] が提案したベイズ流デザインに基づく必要奏効者数を上回っていたため有効性が示された。T-DXd の初回投与量別（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg）の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、

5.4 mg/kg の被験者で 61.5（31.6～86.1）%、6.4 mg/kg の被験者で 44.4（13.7～78.8）%であった。ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（N = 7）の被験者集団で 57.1（18.4～90.1）%であった。

2.7.3　HERB 試験

HERB 試験の有効性の結果の要約を示す（データカットオフ: 2021 年 7 月 9 日）。

登録された被験者は 32 名であり、登録後に不適格であることが確認された 2 名を除く 30 名が FAS に含まれた。HER2-strong FAS（FAS のうち、HER2 陽性［IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性］が確認された集団）は 22 名、HER2-weak FAS（FAS のうち、HER2 低発現［IHC 法 2+/ISH 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0/ISH 法陽性］が確認された集団）は 8 名であった。データカットオフ時点で、すべての被験者が試験治療を中止していた。

FAS に含まれた 30 名の性別は、男性が 18 名（60.0%）、女性が 12 名（40.0%）であり、登録時の年齢の中央値（範囲）は 68.0（39～80）歳であった。HER2 発現状況の内訳は、HER2-strong FAS（22 名）では IHC 法 3+が 10 名（45.5%）、IHC 法 2+/ISH 法陽性が 12 名（54.5%）であり、HER2-weak FAS（8 名）では IHC 法 2+/ISH 法陰性が 6 名（75.0%）、IHC 法 1+/ISH 法陰性が 1 名（12.5%）、IHC 法 0/ISH 法陽性が 1 名（12.5%）であった（5.3.5.2-7 Table 14.1.7）。

主要評価項目である HER2-strong FAS での ICR 判定に基づく確定奏効率（90% CI）は 36.4（19.6～56.1）%であった。この結果は、無効と判断する閾値奏効率（15%）に対して有意水準片側 5%で統計学的に有意に高かった（二項検定: $P = 0.011$）。ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（N = 10）の被験者集団で 40.0（12.2～73.8）%であった。

2.7.4　レジストリデータを用いた解析

Guardant INFORM®のレジストリデータを用いた、固形癌患者（乳癌患者を除く）での *HER2* 遺伝子増幅（ctDNA）の有無別の OS（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）の解析結果を示す。

本解析は、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して解析した。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®検査実施年を考慮した。対象患者集団のがん種（*HER2* 遺伝子増幅を有する患者群での割合）は、NSCLC（27%）、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。

固形癌患者（乳癌患者を除く）での *HER2* 遺伝子増幅（ctDNA）の有無別の OS 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群を抗 HER2 治療歴の有無別でサブグループ化した結果では、OS の中央値（95% CI）は、抗 HER2 治療歴ありで 27.0（18.3～32.5）ヵ月、抗 HER2 治療歴なしで 19.4（16.4～21.6）ヵ月であり、抗 HER2 治療歴のあるサブグループで長い傾向であった（5.3.5.4-6）。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　*HER2* 遺伝子増幅を有する被験者集団（HERALD 試験）

HERALD 試験では、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として、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注したときの有効性及び安全性を評価した。

3.1.1　試験対象集団

3.1.1.1　被験者の内訳

HERALD 試験の被験者及び解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。コホート別の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

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）であり、計画されていた頭頸部癌のコホートには被験者が登録されなかった。その他の癌として登録されたがん種は、大腸癌（10 名）、胆道癌（4 名）、非小細胞肺癌、小腸癌、胃癌（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（各 1 名）であり、HERALD 試験全体で計 16 のがん種が含まれた。すべての登録された被験者に T-DXd 5.4 mg/kg が 3 週に 1 回投与され、全員が FAS に採用された。

FAS（62 名）では、投与サイクル数の中央値（範囲）は、8（1～29）回であった。データカットオフ時点（2022 年 7 月 17 日）での FAS 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。FAS に含まれた 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。主な中止理由は、RECIST v1.1 による総合効果における画像診断に基づく PD 又は画像診断検査で確認できない原病の増悪（以下、増悪）が 33 名及び有害事象が 12 名であった。

表 2.7.3.3-1　被験者及び解析対象集団の内訳: HERALD 試験

	全コホート	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	その他
目標被験者数（計画時）	55-65	12	6	6	3	6	6	9	6	6
組み入れ被験者数	62	12	4	2	5	6	2	7	0	24
試験治療継続被験者数	13	2	0	0	0	2	2	1	0	6
中止被験者数	49	10	4	2	5	4	0	6	0	18
中止理由										
増悪	33	8	4	2	4	2	0	1	0	12
被験者希望	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1
有害事象	12	0	0	0	1	2	0	5	0	4
死亡	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
その他	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
解析対象集団被験者数										
ITT	62	12	4	2	5	6	2	7	0	24
FAS [a]	62	12	4	2	5	6	2	7	0	24

FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat
a: 主解析の解析対象集団は FAS とした。
Source: 5.3.5.2-1 表 10.1-1 及び図 10.1-1

表 2.7.3.3-2　コホート別の被験者の内訳: HERALD 試験

コホート	被験者数	割合（%）
食道癌	12	19.4
膵癌	4	6.5
尿路上皮癌	2	3.2
子宮頚癌	5	8.1
子宮体癌	6	9.7
卵巣癌	2	3.2
唾液腺癌	7	11.3
頭頚部癌	0	0.0
その他	24	38.7
大腸癌	10	16.1
胆道癌	4	6.5
非小細胞肺癌	2	3.2
胃癌	2	3.2
小腸癌	2	3.2
乳房外パジェット病	1	1.6
悪性黒色腫	1	1.6
前立腺癌	1	1.6
原発不明	1	1.6
合計	62	100

HER2: human epidermal growth factor receptor 2
HER2 overexpressed gastric cancer, breast cancer, lung cancer, biliary tract cancer, uterine carcinosarcoma, colorectal cancer, and osteosarcoma are excluded in this trial because other trials were available for entry then.
However, if HER2 overexpression was not confirmed (e.g., HER2-negative gastric cancer or no available results), enrollment was possible.
Source: 5.3.5.2-1 表 11.1-1 及び表 14.1-1

3.1.1.2　人口統計学的特徴及びベースライン特性

HERALD 試験の被験者の人口統計学的特徴（背景因子）を表 2.7.3.3-3 に、前治療を表 2.7.3.3-4 に示す。

FAS（62 名）では、年齢の中央値（範囲）は 63（32～80）歳であり、70 歳以上の被験者は 17 名（27.4%）であった。性別は男性が 30 名（48.4%）、女性が 32 名（51.6%）であり、全員が日本人であった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 であった被験者は 36 名（58.1%）、1 であった被験者は 26 名（41.9%）であり、試験登録時の主な転移部位（被験者の 50%以上）は、リンパ節が 40 名（64.5%）、肝臓が 33 名（53.2%）、及び肺が 32 名（51.6%）であった。化学療法を受けていた被験者は 59 名（95.2%）であり、前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 3（0～8）であった。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特徴（背景因子）: HERALD 試験（FAS）

	全コホート[a] 62 名	食道癌 12 名	膵癌 4 名	尿路上皮癌 2 名	子宮頚癌 5 名	子宮体癌 6 名	卵巣癌 2 名	唾液腺癌 7 名	その他 24 名
年齢, years									
Median	63	60	52	57.5	49	66.5	60	68	64
Q1 - Q3	52 - 70	55 - 68.5	49 - 63	50 - 65	49 - 52	64 - 76	56 - 64	49 - 76	55 - 72.5
Min - Max	32 - 80	49 - 71	49 - 71	50 - 65	42 - 71	63 - 80	56 - 64	44 - 78	32 - 78
年齢区分, n (%)									
70 歳未満	45 (72.6)	10 (83.3)	3 (75.0)	2 (100)	4 (80.0)	4 (66.7)	2 (100)	4 (57.1)	16 (66.7)
70 歳以上	17 (27.4)	2 (16.7)	1 (25.0)	0 (0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0)	3 (42.9)	8 (33.3)
性別, n (%)									
男	30 (48.4)	10 (83.3)	1 (25.0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (100)	10 (41.7)
女	32 (51.6)	2 (16.7)	3 (75.0)	0 (0)	5 (100)	6 (100)	2 (100)	0 (0)	14 (58.3)
ECOG PS, n (%)									
0	36 (58.1)	8 (66.7)	2 (50.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	4 (66.7)	1 (50.0)	4 (57.1)	15 (62.5)
1	26 (41.9)	4 (33.3)	2 (50.0)	1 (50.0)	4 (80.0)	2 (33.3)	1 (50.0)	3 (42.9)	9 (37.5)
転移臓器, n (%)									
肝臓	33 (53.2)	8 (66.7)	4 (100)	2 (100)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	3 (42.9)	15 (62.5)
肺	32 (51.6)	5 (41.7)	1 (25.0)	0 (0)	3 (60.0)	2 (33.3)	0 (0)	5 (71.4)	16 (66.7)
腹膜	14 (22.6)	0 (0)	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (100)	0 (0)	5 (20.8)
リンパ節	40 (64.5)	9 (75.0)	2 (50.0)	2 (100)	3 (60.0)	4 (66.7)	1 (50.0)	4 (57.1)	15 (62.5)
骨	13 (21.0)	2 (16.7)	0 (0)	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (28.6)	5 (20.8)
その他	16 (25.8)	4 (33.3)	0 (0)	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (28.6)	6 (25.0)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
Source: 5.3.5.2-1 表 11.2-1～表 11.2-10

表 2.7.3.3-4　前治療: HERALD 試験（FAS）

	全コホート [a] 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	その他 24 名
前治療, n (%)									
手術療法	41 (66.1)	9 (75.0)	1 (25.0)	2 (100)	2 (40.0)	6 (100)	2 (100)	5 (71.4)	14 (58.3)
化学療法	59 (95.2)	12 (100)	4 (100)	2 (100)	5 (100)	6 (100)	2 (100)	4 (57.1)	24 (100)
放射線療法	18 (29.0)	5 (41.7)	0 (0)	1 (50.0)	3 (60.0)	1 (16.7)	0 (0)	4 (57.1)	4 (16.7)
その他	5 (8.1)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	2 (8.3)
前治療レジメン数									
Median	3	3	2	2.5	3	3	2.5	1	3
Q1 - Q3	2 - 4	2 - 3	1.5 - 2.5	2 - 3	2 - 3	2 - 4	1 - 4	0 - 3	3 - 4.5
Min - Max	0 - 8	2 - 4	1 - 3	2 - 3	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	1 - 8

Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
Source: 5.3.5.2-1 表 11.2-11

3.1.2　有効性の結果

3.1.2.1　確定奏効率及び最良総合効果

HERALD 試験の全体集団及びコホート別の治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率及び最良総合効果を表 2.7.3.3-5 に示す。

全体集団での治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、56.5（43.3～69.0）%であった。治験担当医師判定に基づく最良総合効果は、CR は認められず、PR が 56.5%（35 名）、SD が 33.9%（21 名）、PD が 8.1%（5 名）、NE が 1.6%（1 名）であった。全体集団での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、58.1（44.8～70.5）%であった。ICR 判定に基づく最良総合効果では、CR が 1.6%（1 名）、PR が 56.5%（35 名）、SD が 30.6%（19 名）、PD が 8.1%（5 名）、NE が 3.2%（2 名）であった。ICR 判定に基づく確定奏効率は、治験担当医師判定に基づく結果と概ね同様であった。

コホート別での治験担当医師判定に基づく確定奏効率は、膵癌（奏効被験者なし）を除くと、すべてのコホートで 40.0%以上であった。膵癌（N = 4）では奏効が認められず、最良総合効果は SD が 2 名、PD が 2 名であった。

コホート別での ICR 判定に基づく確定奏効率は、治験担当医師判定の結果と概ね同様であった。ICR 判定に基づく最良総合効果として、CR が唾液腺癌の 1 名（14.3%）で認められた。

表 2.7.3.3-5　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率及び最良総合効果: HERALD 試験（FAS）

	全コホート[a] 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	その他 24 名
Best overall response（治験担当医師判定）、n (%)									
CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PR	35 (56.5)	6 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (83.3)	2 (100)	7 (100)	12 (50.0)
SD	21 (33.9)	4 (33.3)	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	11 (45.8)
PD	5 (8.1)	1 (8.3)	2 (50.0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
NE	1 (1.6)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ORR[b] (%) [95% CI (%)][c]	56.5 [43.3 - 69.0]	50.0 [21.1 - 78.9]	0 [0 - 60.2]	50.0 [1.3 - 98.7]	40.0 [5.3 - 85.3]	83.3 [35.9 - 99.6]	100 [15.8 - 100]	100 [59.0 - 100]	50.0 [29.1 - 70.9]
Best overall response（ICR 判定）、n (%)									
CR	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)
PR	35 (56.5)	5 (41.7)	0 (0)	1 (50.0)	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (100)	6 (85.7)	13 (54.2)
SD	19 (30.6)	5 (41.7)	2 (50.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	9 (37.5)
PD	5 (8.1)	1 (8.3)	2 (50.0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
NE	2 (3.2)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
ORR[b] (%) [95% CI (%)][c]	58.1 [44.8 - 70.5]	41.7 [15.2 - 72.3]	0 [0 - 60.2]	50.0 [1.3 - 98.7]	60.0 [14.7 - 94.7]	83.3 [35.9 - 99.6]	100 [15.8 - 100]	100.0 [59.0 - 100]	54.2 [32.8 - 74.4]

CDISC = clinical data interchange standards consortium; CI: confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ICR = independent central review; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SAP = statistical analysis plan; SD = stable disease

Detailed data on other cancer types are not included in the current SAP and are not available now, except for ORR and DCR for colorectal and biliary tract cancers. However, eventually, all data will be available in CDISC format.

a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。

b: Confirmed CR or PR.

c: 二項分布に基づく正確な方法にて算出

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-1 及び表 11.4-4

3.1.2.2　病勢コントロール率

HERALD 試験の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を表 2.7.3.3-6 に示す。

全体集団での治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、90.3（80.1～96.4）%であった。

コホート別の治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率は、膵癌では 50.0%、子宮頸癌では 80.0%、食道癌では 83.3%、その他コホートでは 95.8%であり、尿路上皮癌、子宮体癌、卵巣癌、及び唾液腺癌では 100%であった。

全体集団での ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、88.7（78.1～95.3）%であり、治験担当医師判定に基づく結果と同程度であった。コホート別での ICR 判定に基づく病勢コントロール率は、治験担当医師判定に基づく結果と概ね同様であった。

表 2.7.3.3-6　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: HERALD 試験（FAS）

	全コホート[a] 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	その他 24 名
治験担当医師判定									
DCR[b] (%) [95% CI (%)]	90.3 [80.1 - 96.4]	83.3 [51.6 - 97.9]	50.0 [6.8 - 93.2]	100 [15.8 - 100]	80.0 [28.4 - 99.5]	100 [54.1 - 100]	100 [15.8 - 100]	100 [59.0 - 100]	95.8 [78.9 - 99.9]
ICR 判定									
DCR[b] (%) [95% CI (%)]	88.7 [78.1 - 95.3]	83.3 [51.6 - 97.9]	50.0 [6.8 - 93.2]	100 [15.8 - 100]	80.0 [28.4 - 99.5]	100 [54.1 - 100]	100 [15.8 - 100]	100 [59.0 - 100]	91.7 [73.0 - 99.0]

CDISC = clinical data interchange standards consortium; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ICR = independent central review; ORR = objective response rate; PR = partial response; SAP = statistical analysis plan; SD = stable disease
Detailed data on other cancer types are not included in the current SAP and are not available now, except for ORR and DCR for colorectal and biliary tract cancers. However, eventually, all data will be available in CDISC format.
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
b: Confirmed CR, PR, or SD.
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-5 及び表 11.4-6

3.1.2.3　奏効期間

HERALD 試験の治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-7 に、全体集団での奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1（治験担当医師判定）及び図 2.7.3.3-2（ICR 判定）に示す。

治験担当医師判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は 8.8（5.8～11.2）ヵ月であった。

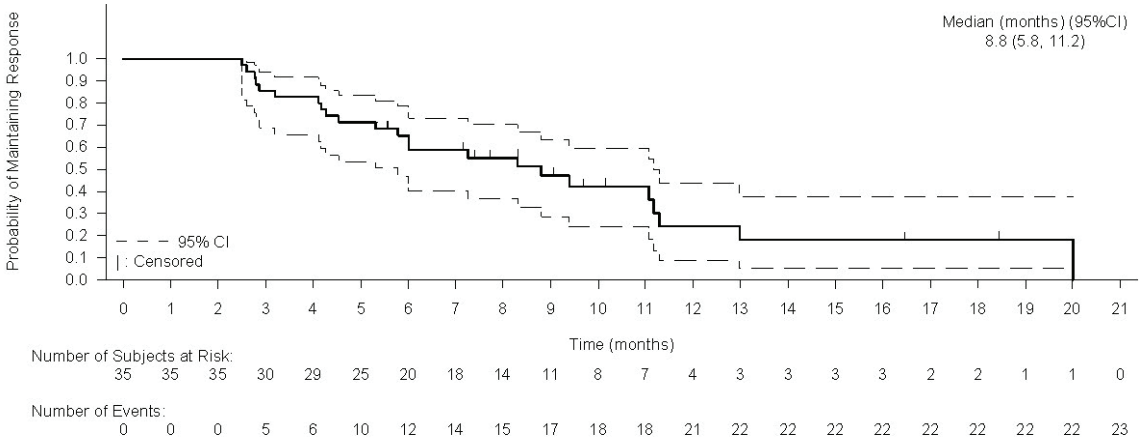
ICR 判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は 7.3（4.3～11.3）ヵ月であった。

表 2.7.3.3-7　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく奏効期間: HERALD 試験（FAS）

コホート[a]	治験担当医師判定					ICR 判定				
	n[b]	number of events	median DoR（months; 95% CI）	3-month DoR（95% CI）	6-month DoR（95% CI）	n[b]	number of events	median DoR（months; 95% CI）	3-month DoR（95% CI）	6-month DoR（95% CI）
食道癌	6	5	5.3 (2.6 - NE)	83.3% (27.3 - 97.5)	50.0% (11.1 - 80.4)	5	4	4.5 (2.5 - NE)	80.0% (20.4 - 96.9)	40.0% (5.2 - 75.3)
膵癌	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
尿路上皮癌	1	1	2.9 (NE - NE)	NE	NE	1	1	2.9 (NE - NE)	NE	NE
子宮頸癌	2	2	8.5 (5.8 - NE)	100% (100 - 100)	50.0% (0.6 - 91.0)	3	3	4.1 (3.3 - NE)	100% (100 - 100)	33.3% (0.9 - 77.4)
子宮体癌	5	3	7.3 (4.1 - NE)	100% (100 - 100)	80.0% (20.4 - 96.9)	5	3	7.3 (4.1 - NE)	100% (100 - 100)	60.0% (12.6 - 88.2)
卵巣癌	2	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)	2	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
唾液腺癌	7	3	11.3 (2.8 - NE)	85.7% (33.4 - 97.9)	85.7% (33.4 - 97.9)	7	3	11.3 (2.8 - NE)	85.7% (33.4 - 97.9)	85.7% (33.4 - 97.9)
その他	12	9	9.7 (2.8 - NE)	83.3% (48.2 - 95.6)	58.3% (27.0 - 80.1)	13	9	6.9 (2.8 - NE)	83.3% (48.2 - 95.6)	55.6% (23.7 - 78.7)
計	35	23	8.8 (5.8 - 11.2)	85.7% (69.0 - 93.8)	65.3% (47.0 - 78.6)	36	23	7.3 (4.3 - 11.3)	85.7% (69.0 - 93.8)	59.1% (40.9 - 73.4)

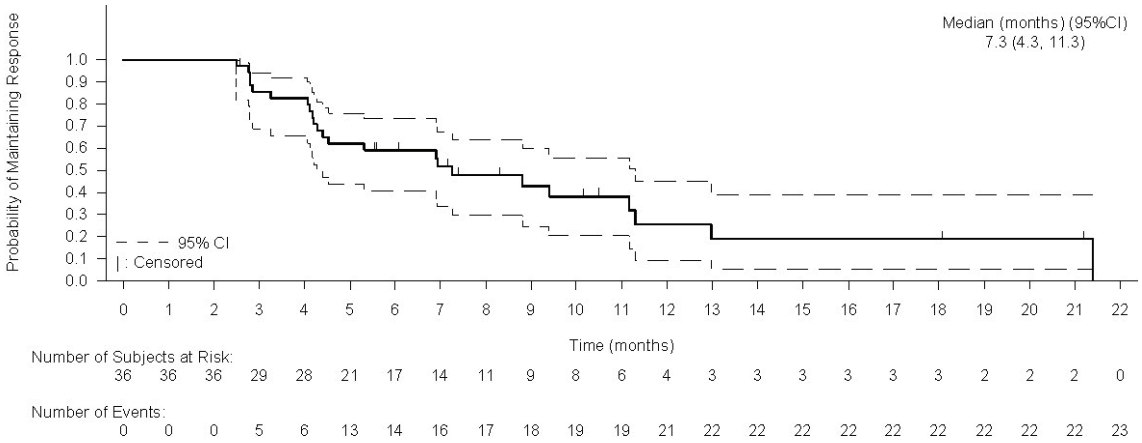
CI = confidence interval; DoR = duration of response; ICR = independent central review; NE = not evaluable
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
b: 奏効被験者数
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-9 及び表 11.4-10

図 2.7.3.3-1　治験担当医師判定に基づく全体集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）



CI = confidence interval
Source: 5.3.5.4-4 HERALD 試験追加解析 Figure 5.3.10.1.1

図 2.7.3.3-2　ICR 判定に基づく全体集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）



CI = confidence interval
Source: 5.3.5.4-4 HERALD 試験追加解析 Figure 5.3.10.1.2

3.1.2.4　治療成功期間

HERALD 試験の治験担当医師判定に基づく治療成功期間を表 2.7.3.3-8 に、治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。

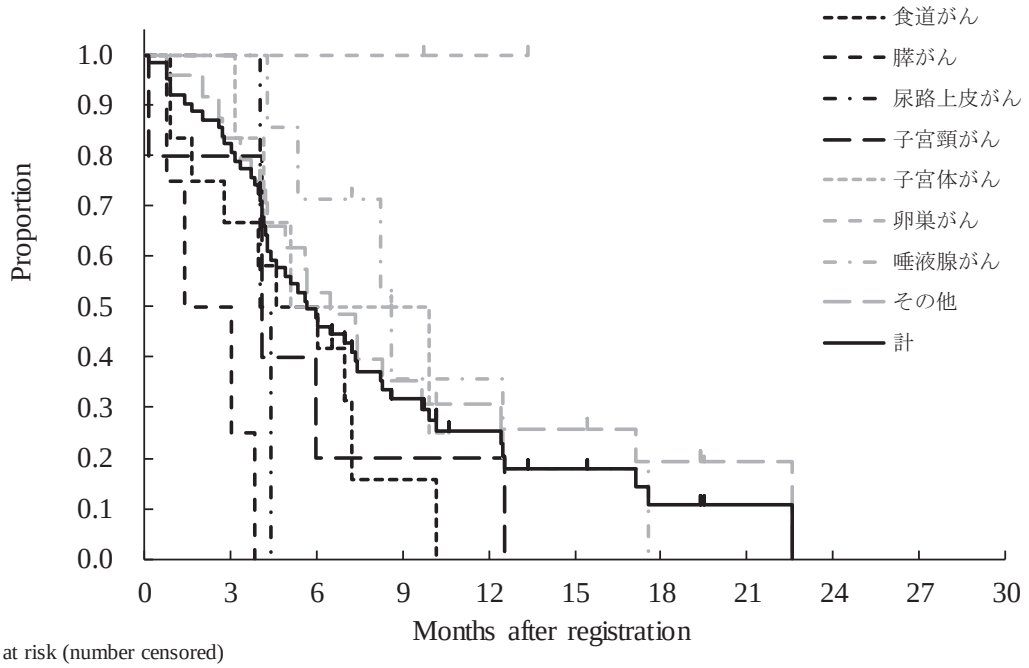
全体集団での治験担当医師判定に基づく治療成功期間の中央値（95% CI）は、5.7（4.3～7.4）ヵ月であった。

表 2.7.3.3-8　治験担当医師判定に基づく治療成功期間: HERALD 試験（FAS）

コホート[a]	n[b]	number of events	median TTF（months; 95% CI）	3-month TTF（95% CI）	6-month TTF（95% CI）
食道癌	12	10	5.3 (0.9 - 7.2)	66.7% (33.7 - 86.0)	50.0% (20.8 - 73.6)
膵癌	4	4	2.2 (0.8 - NE)	50.0% (5.8 - 84.5)	NE
尿路上皮癌	2	2	4.2 (4.0 - NE)	100% (100 - 100)	NE
子宮頸癌	5	5	4.1 (0.1 - NE)	80.0% (20.4 - 96.9)	20.0% (0.8 - 58.2)
子宮体癌	6	4	7.5 (3.2 - NE)	100% (100 - 100)	50.0% (11.1 - 80.4)
卵巣癌	2	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
唾液腺癌	7	6	8.6 (4.3 - NE)	100% (100 - 100)	71.4% (25.8 - 92.0)
その他	24	19	6.5 (4.2 - 9.7)	83.3% (61.5 - 93.4)	52.9% (31.2 - 70.6)
計	62	50	5.7 (4.3 - 7.4)	82.3% (70.3 - 89.8)	47.8% (34.9 - 59.6)

CI = confidence interval; NE = not evaluable; TTF = time to treatment failure
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
b: 被験者数
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-11

図 2.7.3.3-3　治験担当医師判定に基づく治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）



Number at risk (number censored)

食道がん	12(0)	8(0)	6(0)	1(2)	0(0)				
膵がん	4(0)	2(0)	0(0)						
尿路上皮がん	2(0)	2(0)	0(0)						
子宮頸がん	5(0)	4(0)	1(0)	1(0)	1(0)	0(0)			
子宮体がん	6(0)	6(0)	3(0)	2(1)	0(1)				
卵巣がん	2(0)	2(0)	2(0)	2(0)	1(1)	0(1)			
唾液腺がん	7(0)	7(0)	5(0)	2(1)	2(0)	1(0)	0(0)		
その他	24(0)	20(0)	12(1)	8(0)	6(1)	5(0)	3(1)	1(2)	0(0)
計	62(0)	51(0)	29(1)	16(4)	10(3)	6(1)	3(1)	1(2)	0(0)

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-5

3.1.2.5　無増悪生存期間

HERALD 試験の治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-9 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4（治験担当医師判定）及び図 2.7.3.3-5（ICR 判定）に示す。

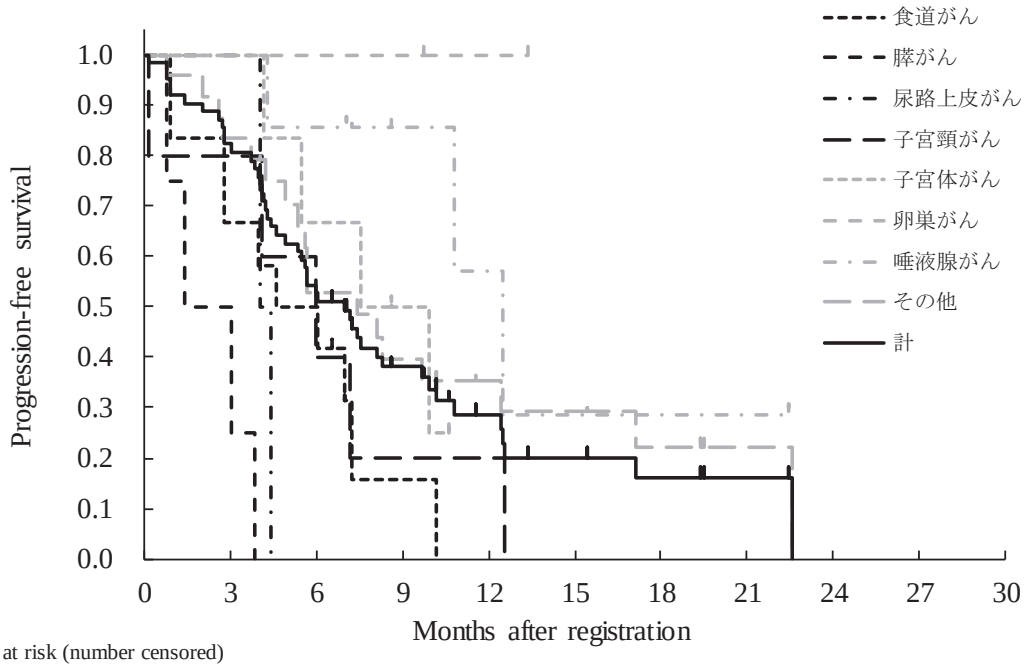
全体集団では、62 名中 46 名（74.2%）で治験担当医師判定に基づく PFS イベントが認められた。PFS イベントの内訳は、RECIST に基づく PD が 71.0%（44 名）、死亡が 3.2%（2 名）であった（5.3.5.4-4 Table 5.3.10.3.1）。治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 7.0（4.9～9.7）ヵ月であり、3 ヵ月及び 6 ヵ月時点での無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ 82.3（70.3～89.8）%及び 52.7（39.6～64.3）%であった。ICR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.7（4.9～9.7）ヵ月であり、3 ヵ月及び 6 ヵ月時点での無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ 80.3（68.0～88.3）%及び 43.6（30.9～55.6）%であった。

表 2.7.3.3-9　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく無増悪生存期間: HERALD 試験（FAS）

コホート[a]	n[b]	治験担当医師判定				ICR 判定			
		number of events	median PFS (months; 95% CI)	3-month PFS (95% CI)	6-month PFS (95% CI)	number of events	median PFS (months; 95% CI)	3-month PFS (95% CI)	6-month PFS (95% CI)
食道癌	12	10	5.3 (0.9 - 7.2)	66.7% (33.7 - 86.0)	50.0% (20.8 - 73.6)	9	5.4 (2.8 - NE)	72.7% (37.1 - 90.3)	36.4% (11.2 - 62.7)
膵癌	4	4	2.2 (0.8 - NE)	50.0% (5.8 - 84.5)	NE	4	2.1 (0.8 - NE)	25.0% (0.9 - 66.5)	NE
尿路上皮癌	2	2	4.2 (4.0 - NE)	100% (100 – 100)	NE	2	4.2 (4.0 - NE)	100% (100 - 100)	NE
子宮頸癌	5	5	5.9 (0.1 - NE)	80.0% (20.4 - 96.9)	40.0% (5.2 - 75.3)	5	5.5 (0.1 - NE)	60.0% (12.6 - 88.2)	20.0% (0.8 - 58.2)
子宮体癌	6	4	8.7 (4.2 - NE)	100% (100 - 100)	66.7% (19.5 - 90.4)	4	7.9 (4.2 - NE)	100% (100 - 100)	50.0% (11.1 - 80.4)
卵巣癌	2	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
唾液腺癌	7	3	12.5 (4.3 - NE)	100% (100 - 100)	85.7% (33.4 - 97.9)	3	12.5 (4.3 - NE)	100% (100 - 100)	85.7% (33.4 - 97.9)
その他	24	18	7.4 (4.9 - 12.5)	83.3% (61.5 - 93.4)	52.8% (31.1 - 70.5)	18	5.7 (4.4 - 9.7)	83.3% (61.5 - 93.4)	44.0% (23.7 - 62.6)
計	62	46	7.0 (4.9 - 9.7)	82.3% (70.3 - 89.8)	52.7% (39.6 - 64.3)	45	5.7 (4.9 - 9.7)	80.3% (68.0 - 88.3)	43.6% (30.9 - 55.6)

CI = confidence interval; ICR = independent central review; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
b: 被験者数
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-7 及び表 11.4-8

図 2.7.3.3-4　治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）

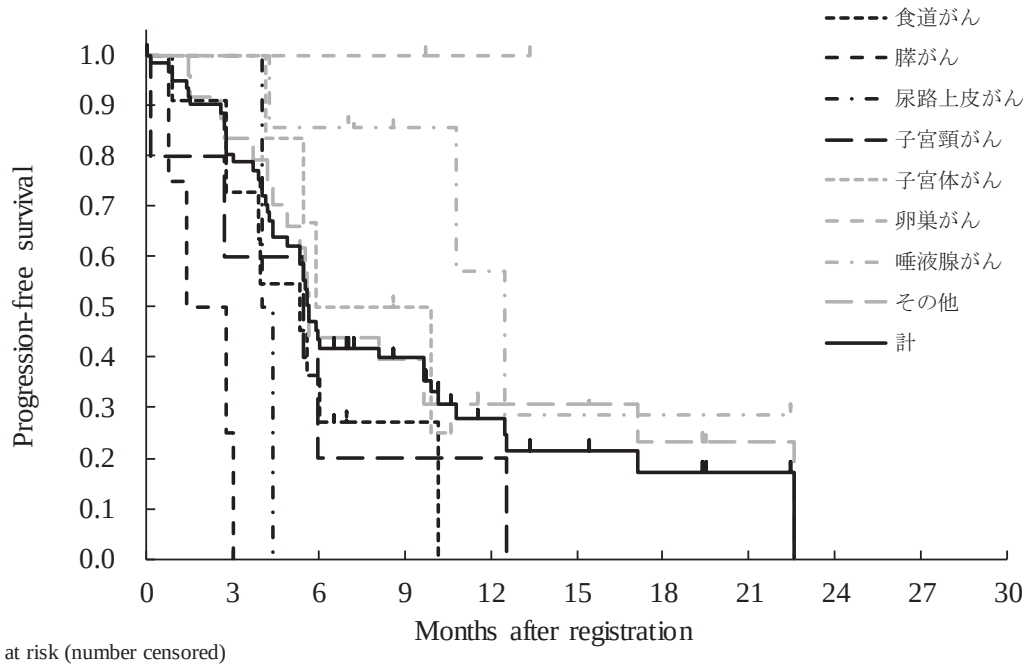


Number at risk (number censored)

食道がん	12(0)	8(0)	6(0)	1(2)	0(0)				
膵がん	4(0)	2(0)	0(0)						
尿路上皮がん	2(0)	2(0)	0(0)						
子宮頸がん	5(0)	4(0)	2(0)	1(0)	1(0)	0(0)			
子宮体がん	6(0)	6(0)	4(0)	2(1)	0(1)				
卵巣がん	2(0)	2(0)	2(0)	2(0)	1(1)	0(1)			
唾液腺がん	7(0)	7(0)	6(0)	3(3)	2(0)	1(0)	1(0)	1(0)	0(1)
その他	24(0)	20(0)	12(1)	9(0)	6(2)	5(0)	3(1)	1(2)	0(0)
計	62(0)	51(0)	32(1)	18(6)	10(4)	6(1)	4(1)	2(2)	0(1)

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-1

図 2.7.3.3-5　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）



Number at risk (number censored)

食道がん	12(0)	8(1)	4(0)	1(2)	0(0)				
膵がん	4(0)	1(0)	0(0)						
尿路上皮がん	2(0)	2(0)	0(0)						
子宮頸がん	5(0)	3(0)	1(0)	1(0)	1(0)	0(0)			
子宮体がん	6(0)	6(0)	3(0)	2(1)	0(1)				
卵巣がん	2(0)	2(0)	2(0)	2(0)	1(1)	0(1)			
唾液腺がん	7(0)	7(0)	6(0)	3(3)	2(0)	1(0)	1(0)	1(0)	0(1)
その他	24(0)	20(0)	10(1)	9(0)	5(2)	5(0)	3(1)	1(2)	0(0)
計	62(0)	49(1)	26(1)	18(6)	9(4)	6(1)	4(1)	2(2)	0(1)

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-2

3.1.2.6　全生存期間

HERALD 試験の OS を表 2.7.3.3-10 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示す。

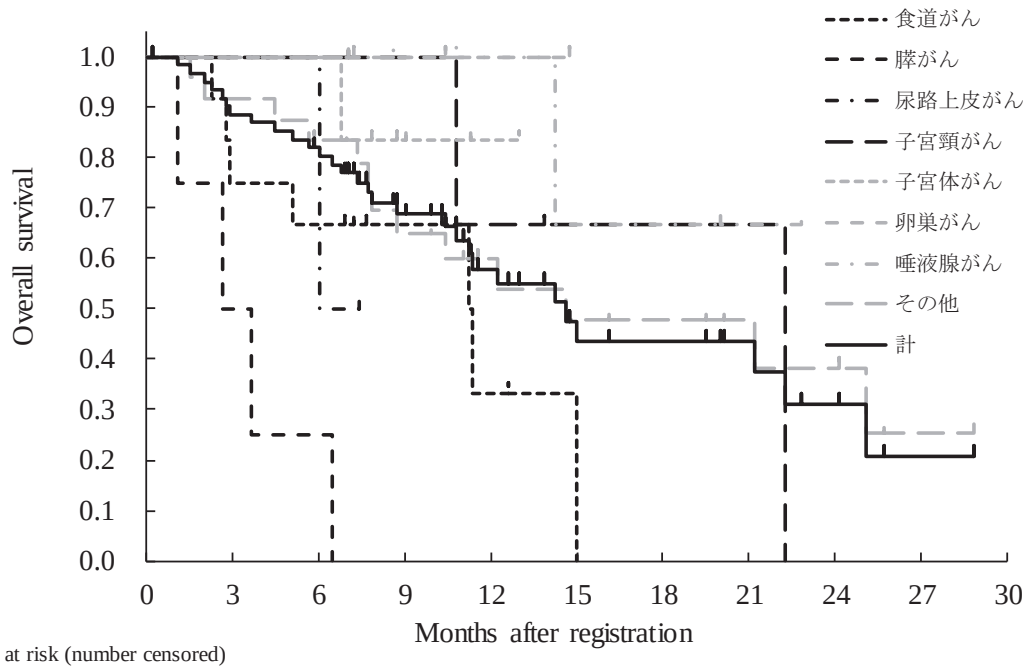
全体集団では、死亡イベントは 62 名中 29 名（46.8%）で認められた。OS の中央値（95% CI）は 14.6（10.8～22.3）ヵ月であった。3 ヵ月及び 6 ヵ月時点での生存率（95% CI）はそれぞれ 88.5（77.4～94.4）%及び 82.0（69.8～89.6）%であった。

表 2.7.3.3-10　全生存期間: HERALD 試験（FAS）

コホート[a]	n[b]	number of events	median OS (months; 95% CI)	3-month OS (95% CI)	6-month OS (95% CI)
食道癌	12	7	11.3 (2.8 - NE)	75.0% (40.8 - 91.2)	66.7% (33.7 - 86.0)
膵癌	4	4	3.2 (1.1 - NE)	50.0% (5.8 - 84.5)	25.0% (0.9 - 66.5)
尿路上皮癌	2	1	NE (6.0 - NE)	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
子宮頸癌	5	2	22.3 (10.8 - NE)	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
子宮体癌	6	1	NE (6.8 - NE)	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
卵巣癌	2	0	NE	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
唾液腺癌	7	1	NE (14.2 - NE)	100% (100 - 100)	100% (100 - 100)
その他	24	13	14.6 (7.8 - NE)	91.7% (70.6 - 97.8)	83.3% (61.5 - 93.4)
計	62	29	14.6 (10.8 - 22.3)	88.5% (77.4 - 94.4)	82.0% (69.8 - 89.6)

CI = confidence interval; NE = not evaluable; OS = overall survival
a: 頭頚部癌の被験者は 0 名のため、本表には含めなかった。
b: 被験者数
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-12

図 2.7.3.3-6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: HERALD 試験（FAS）



Number at risk (number censored)

食道がん	12(0)	9(0)	8(0)	5(3)	2(1)	1(1)	0(0)				
膵がん	4(0)	2(0)	1(0)	0(0)							
尿路上皮がん	2(0)	2(0)	2(0)	0(1)							
子宮頸がん	5(0)	4(1)	4(0)	3(1)	2(0)	1(1)	1(0)	1(0)	0(0)		
子宮体がん	6(0)	6(0)	6(0)	3(2)	1(2)	0(1)					
卵巣がん	2(0)	2(0)	2(0)	2(0)	1(1)	0(1)					
唾液腺がん	7(0)	7(0)	7(0)	4(3)	3(1)	2(0)	2(0)	1(1)	0(1)		
その他	24(0)	22(0)	19(1)	14(1)	10(3)	8(0)	7(1)	5(2)	4(0)	1(2)	0(1)
計	62(0)	54(1)	49(1)	31(11)	19(8)	12(4)	10(1)	7(3)	4(1)	1(2)	0(1)

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-6

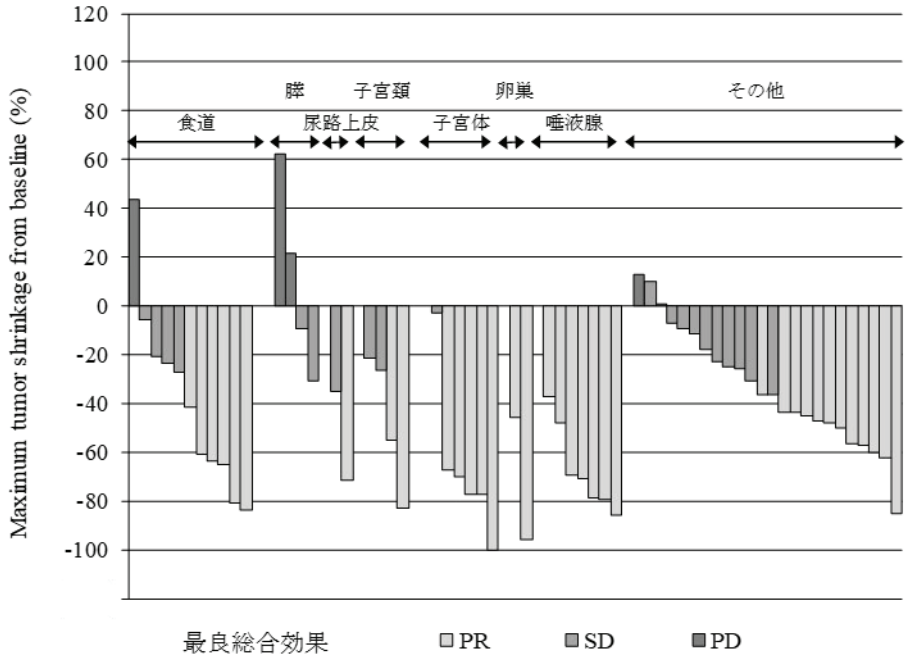
3.1.2.7　腫瘍径和の変化率

HERALD 試験のコホート別の、治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot を図 2.7.3.3-7 に示す。

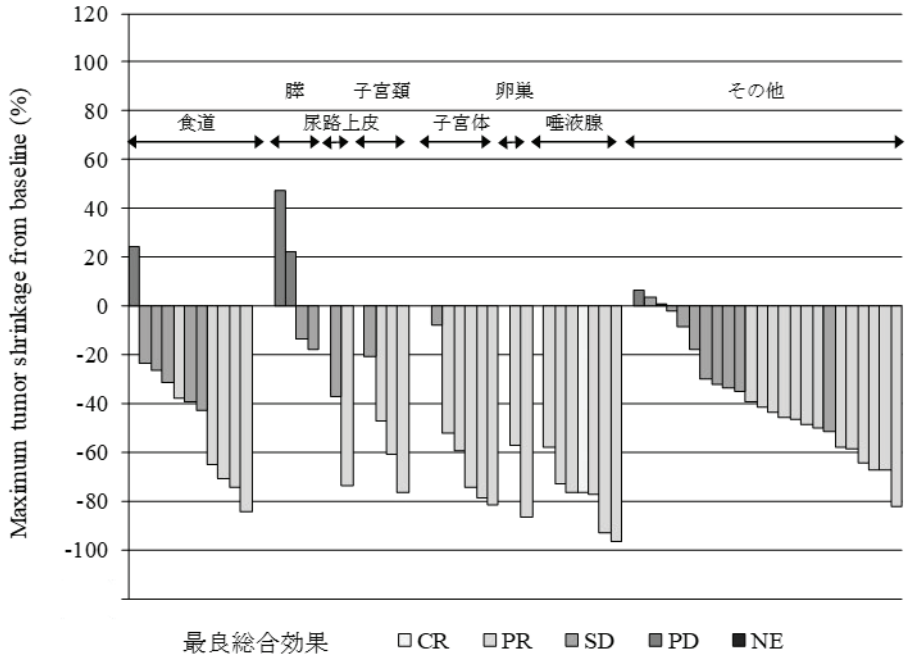
がん種にかかわらず、大部分の被験者で標的病変の縮小が観察された。

図 2.7.3.3-7　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づくコホート別の腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot: HERALD 試験（FAS）

＜治験担当医師判定＞[a]



＜ICR 判定＞[a]



a: FAS（n = 62）のうち試験治療開始後のデータがない 2 名（子宮頸癌及び食道癌各 1 名）を除く 60 名を対象とした。
Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-7 及び図 11.4-8

3.1.2.8　サブグループ解析

HERALD 試験の全体集団での治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率について、人口統計学的特徴及びベースライン特性別にサブグループ解析を実施した。結果を表 2.7.3.3-11 に示す。

いずれのサブグループでも一貫した高い確定奏効率が認められた。治験担当医師判定と ICR 判定の結果は概ね一致していた。

表 2.7.3.3-11　治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく確定奏効率のサブグループ解析: HERALD 試験（FAS）

Factor	Level	n	治験担当医師判定		ICR 判定	
			奏効被験者数	ORR, % (95% CI [a])	奏効被験者数	ORR, % (95% CI [a])
性別	男性	30	20	66.7 (47.2-82.7)	21	70.0 (50.6 - 85.3)
	女性	32	15	46.9 (29.1-65.3)	15	46.9 (29.1 - 65.3)
年齢	70 歳未満	45	23	51.1 (35.8-66.3)	24	53.3 (37.9 - 68.3)
	70 歳以上	17	12	70.6 (44.0-89.7)	12	70.6 (44.0 - 89.7)
ECOG PS	0	36	22	61.1 (43.5-76.9)	23	63.9 (46.2 - 79.2)
	1	26	13	50.0 (29.9-70.1)	13	50.0 (29.9 - 70.1)
転移臓器個数	1 以下	18	12	66.7 (41.0-86.7)	12	66.7 (41.0 - 86.7)
	2 以上	44	23	52.3 (36.7-67.5)	24	54.5 (38.8 - 69.6)
原発巣の有無	なし	38	25	65.8 (48.6-80.4)	25	65.8 (48.6 - 80.4)
	あり	24	10	41.7 (22.1-63.4)	11	45.8 (25.6 - 67.2)
前治療レジメン数	2 以下	23	12	52.2 (30.6-73.2)	12	52.2 (30.6 - 73.2)
	3 以上	39	23	59.0 (42.1-74.4)	24	61.5 (44.6 - 76.6)

CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ICR = independent central review; ORR = objective response rate
a: 二項分布に基づく正確な方法にて算出
Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-18 及び表 11.4-19

3.2　HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団

本項では、3 試験併合 HER2 過剰発現集団及び 5 試験併合 HER2 過剰発現集団の成績を中心に記載した。また、併合解析結果に加え、がん種別の結果も示した。併合解析の対象とした各試験の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の概要及び解析に用いたデータのカットオフ日を表 2.7.3.3-12 に示す。

なお、胃癌については T-DXd 6.4 mg/kg が投与された被験者を解析対象とし、胃癌以外のがん種では、いずれも T-DXd 5.4 mg/kg が投与された被験者を解析対象とした。

表 2.7.3.3-12　併合解析の対象とした各試験の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の概要及びデータカットオフ日

試験	HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団	T-DXd 投与量	データカットオフ日
DP-02 試験	固形がん患者 75 名: 胆道癌 16 名、尿路上皮癌 16 名、子宮頸癌 8 名、子宮体癌 13 名、卵巣癌 11 名、膵癌 2 名、希少癌 9 名（唾液腺癌 6 名、中咽頭癌 1 名、小腸癌 1 名、外陰部癌 1 名）	5.4 mg/kg	2023 年 6 月 8 日
DL-01 試験	NSCLC 患者 17 名	5.4 mg/kg	2021 年 12 月 3 日
DC-02 試験	大腸癌患者 64 名	5.4 mg/kg	2022 年 11 月 1 日
DB-01 試験	乳癌患者 154 名	5.4 mg/kg	2019 年 3 月 21 日
DG-02 試験	胃癌患者 68 名	6.4 mg/kg	2021 年 11 月 8 日

3.2.1　解析対象集団

3.2.1.1　被験者の内訳

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の FAS に含まれた、がん種別の被験者の内訳を表 2.7.3.3-13 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団の FAS には、胆道癌 16 名、尿路上皮癌 16 名、子宮頸癌 8 名、子宮体癌 13 名、卵巣癌 11 名、膵癌 2 名、希少癌 9 名（唾液腺癌 6 名、中咽頭癌 1 名、小腸癌 1 名、外陰部癌 1 名）、大腸癌 64 名、及び NSCLC 17 名を含む計 156 名の被験者が含まれた。5 試験併合 HER2 過剰発現集団の FAS には、3 試験併合 HER2 過剰発現集団の被験者 156 名に加えて乳癌 154 名及び胃癌 68 名の被験者が含まれ、計 378 名であった。

投与サイクル数の中央値は、3 試験併合 HER2 過剰発現集団及び 5 試験併合 HER2 過剰発現集団でいずれも 10.0 回であった（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.1.5.A）。追跡期間の中央値（範囲）は、3 試験併合 HER2 過剰発現集団では 11.14（0.4～31.0）ヵ月、5 試験併合 HER2 過剰発現集団では 8.72（0.4～31.0）ヵ月であった。3 試験併合 HER2 過剰発現集団では、被験者の 82.1%（128/156）で治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、RECIST に基づく PD が 87 名（55.8%）、有害事象が 19 名（12.2%）であった。5 試験併合 HER2 過剰発現集団では、被験者の 64.8%（245/378）で治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、RECIST に基づく PD が 157 名（41.5%）、有害事象が 42 名（11.1%）であった。

表 2.7.3.3-13　がん種別の被験者の内訳: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Number (%) of Patients												
	Biliary tract cancer	Bladder cancer	Cervical cancer	Endometrial cancer	Ovarian cancer	Pancreatic cancer	Rare	Colorectal cancer	NSCLC	BC	GC	IHC 3+ subtotal	IHC 3+ overall total
Patients in Full Analysis Set	16	16	8	13	11	2	9	64	17	154	68	156	378
Patients ongoing study treatment at data cut-off [a]	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (50.0)	6 (46.2)	3 (27.3)	0	1 (11.1)	9 (14.1)	2 (11.8)	95 (61.7)	10 (14.7)	28 (17.9)	133 (35.2)
Patients who discontinued treatment[a]	14 (87.5)	15 (93.8)	4 (50.0)	7 (53.8)	8 (72.7)	2 (100)	8 (88.9)	55 (85.9)	15 (88.2)	59 (38.3)	58 (85.3)	128 (82.1)	245 (64.8)
Objective disease progression	5 (31.3)	11 (68.8)	2 (25.0)	2 (15.4)	7 (63.6)	2 (100)	4 (44.4)	45 (70.3)	9 (52.9)	30 (19.5)	40 (58.8)	87 (55.8)	157 (41.5)
Subjective disease progression	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	3 (4.7)	3 (17.6)	0	4 (5.9)	7 (4.5)	11 (2.9)
Death	2 (12.5)	2 (12.5)	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	5 (3.2)	1 (1.5)	5 (3.2)	11 (2.9)
Adverse event	6 (37.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	2 (15.4)	0	0	2 (22.2)	5 (7.8)	2 (11.8)	14 (9.1)	9 (13.2)	19 (12.2)	42 (11.1)
Subject decision	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (15.4)	0	0	1 (11.1)	0	0	6 (3.9)	2 (2.9)	5 (3.2)	13 (3.4)
Investigator decision	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (1.5)	1 (0.6)	4 (1.1)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (3.1)	1 (5.9)	2 (1.3)	1 (1.5)	4 (2.6)	7 (1.9)
Duration of Follow-up (Months)													
n	16	16	8	13	11	2	9	64	17	154	68	156	378
Mean	11.84	13.13	18.55	20.43	17.28	12.39	21.03	9.32	10.69	7.73	10.67	12.80	10.35
Standard Deviation	9.145	7.267	8.628	5.935	9.725	5.111	5.173	3.165	4.467	2.634	5.402	7.114	5.840
Median	10.18	13.39	19.94	22.54	19.98	12.39	22.31	9.28	11.17	7.34	11.09	11.14	8.72
Min, Max	1.6, 25.6	0.4, 22.8	3.9, 31.0	4.5, 26.0	3.7, 30.6	8.8, 16.0	11.1, 28.1	0.5, 17.1	1.9, 16.0	1.9, 17.1	0.7, 22.1	0.4, 31.0	0.4, 31.0

BC = breast cancer; GC = gastric cancer; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer
a: Percentages are calculated from the number of patients in the cohort who received treatment.
Rare tumor cohort includes 6 patients with salivary, 1 with oropharyngeal, 1 with small intestine, 1 with vulvar.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.
IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test; IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test. Percentages are calculated based on FAS per tumor cohort.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.1.1.A

3.2.1.2　人口統計学的特徴及びベースライン特性

人口統計学的特徴及びベースライン特性を表 2.7.3.3-14 に示す。

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団は、アジア、北米、及び欧州の各地域からそれぞれ 20%を超える被験者が組み入れられた。被験者の年齢の中央値（範囲）は、3 試験併合 HER2 過剰発現集団で 61.0（25～85）歳、5 試験併合 HER2 過剰発現集団で 59.0（20～96）歳であった。女性の割合は 3 試験併合 HER2 過剰発現集団で 53.8%、5 試験併合 HER2 過剰発現集団で 68.5%であった。治験薬投与開始前の ECOG PS スコアは、3 試験併合 HER2 過剰発現集団で 0 が 51.9%、1 が 48.1%であり、5 試験併合 HER2 過剰発現集団で 0 が 50.5%、1 が 49.2%、その他が 0.3%であった。全身療法の前治療レジメン数の中央値（範囲）は、3 試験併合 HER2 過剰発現集団で 3.0（0～14）であり、5 試験併合 HER2 過剰発現集団で 3.0（0～19）であった。

表 2.7.3.3-14　人口統計学的特徴及びベースライン特性: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（1/2）

Demographic characteristic	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Age (years)													
N	16	16	8	13	11	2	9	64	17	154	68	156	378
Median	66.5	69.5	44.0	67.0	55.0	54.5	64.0	58.0	59.0	57.0	59.5	61.0	59.0
Min, Max	31, 80	43, 85	31 ,62	56, 79	34, 70	51, 58	48, 71	25, 78	31, 74	28, 96	20, 77	25, 85	20, 96
Age group (years) n (%)													
< 65	7 (43.8)	6 (37.5)	8 (100)	3 (23.1)	8 (72.7)	2 (100)	5 (55.6)	45 (70.3)	13 (76.5)	118 (76.6)	41 (60.3)	97 (62.2)	256 (67.7)
≥ 65	9 (56.3)	10 (62.5)	0 (0.0)	10 (76.9)	3 (27.3)	0 (0.0)	4 (44.4)	19 (29.7)	4 (23.5)	36 (23.4)	27 (39.7)	59 (37.8)	122 (32.3)
Sex n (%)													
Male	7 (43.8)	12 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)	7 (77.8)	34 (53.1)	10 (58.8)	0 (0.0)	47 (69.1)	72 (46.2)	119 (31.5)
Female	9 (56.3)	4 (25.0)	8 (100)	13 (100)	11 (100)	0 (0.0)	2 (22.2)	30 (46.9)	7 (41.2)	154 (100)	21 (30.9)	84 (53.8)	259 (68.5)
Race n (%)													
White	9 (56.3)	10 (62.5)	6 (75.0)	7 (53.8)	6 (54.5)	0 (0.0)	6 (66.7)	26 (40.6)	11 (64.7)	75 (48.7)	61 (89.7)	81 (51.9)	217 (57.4)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	4 (2.6)	1 (1.5)	5 (3.2)	10 (2.6)
Asian	7 (43.8)	6 (37.5)	1 (12.5)	2 (15.4)	5 (45.5)	1 (50.0)	2 (22.2)	35 (54.7)	3 (17.6)	67 (43.5)	2 (2.9)	62 (39.7)	131 (34.7)
American Indian or Alaska Native	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 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	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 (0.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (4.7)	1 (5.9)	3 (1.9)	3 (4.4)	6 (3.8)	12 (3.2)
Not Reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (1.3)
Ethnicity n (%)													
Hispanic or Latino	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (5.2)	5 (7.4)	5 (3.2)	18 (4.8)
Not Hispanic or Latino	15 (93.8)	16 (100)	6 (75.0)	12 (92.3)	11 (100)	2 (100)	9 (100)	60 (93.8)	15 (88.2)	118 (76.6)	60 (88.2)	146 (93.6)	324 (85.7)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (1.9)	6 (1.6)
Not Applicable	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)	27 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (7.1)
Not Reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.5)
Missing	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 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.3.3-14　人口統計学的特徴及びベースライン特性: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（2/2）

Demographic characteristic	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Region n (%)													
Asia	7 (43.8)	6 (37.5)	1 (12.5)	1 (7.7)	5 (45.5)	1 (50.0)	2 (22.2)	32 (50.0)	2 (11.8)	61 (39.6)	0 (0.0)	57 (36.5)	118 (31.2)
North America	3 (18.8)	5 (31.3)	1 (12.5)	7 (53.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (9.4)	6 (35.3)	39 (25.3)	24 (35.3)	32 (20.5)	95 (25.1)
Europe	6 (37.5)	5 (31.3)	6 (75.0)	5 (38.5)	5 (45.5)	1 (50.0)	3 (33.3)	19 (29.7)	9 (52.9)	54 (35.1)	44 (64.7)	59 (37.8)	157 (41.5)
Rest of the world	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	7 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	8 (2.1)
ECOG PS													
0	8 (50.0)	9 (56.3)	5 (62.5)	8 (61.5)	8 (72.7)	1 (50.0)	3 (33.3)	37 (57.8)	2 (11.8)	84 (54.5)	26 (38.2)	81 (51.9)	191 (50.5)
1	8 (50.0)	7 (43.8)	3 (37.5)	5 (38.5)	3 (27.3)	1 (50.0)	6 (66.7)	27 (42.2)	15 (88.2)	69 (44.8)	42 (61.8)	75 (48.1)	186 (49.2)
Other	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 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Number of prior regimens													
N	16	16	8	13	11	2	9	64	17	154	68	156	378
Median	2.0	2.5	2.5	2.0	2.0	1.0	2.0	4.0	3.0	6.0	1.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 4	0, 9	1, 4	1, 7	1, 4	1, 1	1, 6	1, 14	1, 5	2, 19	1, 2	0, 14	0, 19

BC = breast cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gastric cancer; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer
Rare tumor cohort includes 6 patients with salivary, 1 with oropharyngeal, 1 with small intestine, 1 with vulvar.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.
a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
N: Number of patients in full analysis set.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.1.3.A

3.2.2　有効性の結果

3.2.2.1　確定奏効率

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定及び治験担当医師判定に基づく確定奏効率を表 2.7.3.3-15 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、54.5（46.3～62.5）%、5 試験併合 HER2 過剰発現集団では 56.3（51.2～61.4）%であり、いずれの集団でも臨床的に意義のある確定奏効率が認められた。

治験担当医師判定に基づく確定奏効率は、いずれの集団でも ICR 判定に基づく確定奏効率と類似していた。

表 2.7.3.3-15　確定奏効率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Confirmed ORR per ICR n/N (% [95% CI])	Confirmed ORR per investigator n/N (% [95% CI])
Biliary tract cancer	9/16 (56.3 [29.9, 80.2])	9/16 (56.3 [29.9, 80.2])
Bladder cancer	8/16 (50.0 [24.7, 75.3])	9/16 (56.3 [29.9, 80.2])
Cervical cancer	5/8 (62.5 [24.5, 91.5])	6/8 (75.0 [34.9, 96.8])
Endometrial cancer	10/13 (76.9 [46.2, 95.0])	11/13 (84.6 [54.6, 98.1])
Ovarian cancer	8/11 (72.7 [39.0, 94.0])	7/11 (63.6 [30.8, 89.1])
Pancreatic cancer	0/2 (0 [0, 84.2])	0/2 (0 [0, 84.2])
Rare tumor	6/9 (66.7 [29.9, 92.5])	4/9 (44.4 [13.7, 78.8])
Colorectal cancer	30/64 (46.9 [34.3, 59.8])	23/64 (35.9 [24.3, 48.9])
Non-small cell lung cancer	9/17 (52.9 [27.8, 77.0])	9/17 (52.9 [27.8, 77.0])
Breast cancer	96/154 (62.3 [54.2, 70.0])	101/154 (65.6 [57.5, 73.0])
Gastric cancer	32/68 (47.1 [34.8, 59.6])	29/68 (42.6 [30.7, 55.2])
IHC 3+ Subtotal [a]	85/156 (54.5 [46.3, 62.5])	78/156 (50.0 [41.9, 58.1])
IHC 3+ Overall Total [b]	213/378 (56.3 [51.2, 61.4])	208/378 (55.0 [49.9, 60.1])

CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate; PR = partial response
a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
Response requires confirmation after at least 4 weeks. Exact (Clopper-Pearson) method is used for 95% CI.
Rare tumors (n responders/N) (6/9 patients) include the following tumor types: salivary (3/6), oropharyngeal (1/1), small intestine (1/1), and vulvar (1/1) cancers.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; breast cancer is from DB-01; gastric cancer is from DG-02.
n: number of confirmed responses including CR/PR in full analysis set; N: number of patients in FAS.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.1.A

3.2.2.2　最良総合効果

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく最良総合効果を表 2.7.3.3-16 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団での ICR 判定に基づく最良総合効果は、CR が 1.9%（3 名）、PR が 52.6%（82 名）、SD が 35.9%（56 名）、PD が 9.0%（14 名）、NE が 0.6%（1 名）であった。5 試験併合 HER2 過剰発現集団での ICR 判定に基づく最良総合効果は、CR が 2.9%（11 名）、PR が 53.4%（202 名）、SD が 36.2%（137 名）、PD が 6.3%（24 名）、NE が 1.1%（4 名）であった。

腫瘍評価は ICR 判定と治験担当医師判定で概ね一致していた。（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-16　ICR 判定に基づく最良総合効果（FAS）: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Number (%) of Patients												
	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Best overall response n (%)													
Complete response[c]	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	5 (3.2)	3 (4.4)	3 (1.9)	11 (2.9)
Partial response[c]	8 (50.0)	8 (50.0)	4 (50.0)	10 (76.9)	8 (72.7)	0	6 (66.7)	30 (46.9)	8 (47.1)	91 (59.1)	29 (42.6)	82 (52.6)	202 (53.4)
Stable disease[d]	4 (25.0)	5 (31.3)	3 (37.5)	3 (23.1)	2 (18.2)	1 (50.0)	3 (33.3)	30 (46.9)	5 (29.4)	54 (35.1)	27 (39.7)	56 (35.9)	137 (36.2)
Progression	3 (18.8)	3 (18.8)	0	0	1 (9.1)	1 (50.0)	0	3 (4.7)	3 (17.6)	3 (1.9)	7 (10.3)	14 (9.0)	24 (6.3)
Not evaluable	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.6)	2 (2.9)	1 (0.6)	4 (1.1)

BC = breast cancer; FAS = full analysis set; GC = gastric cancer; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.

b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.

c: Response requires confirmation after at least 4 weeks.

d: Calculated as 6 weeks minus 1 week, to allow for an early RECIST assessment within the assessment window.

Rare tumor cohort (9 patients) includes the following tumor types: salivary (6), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.

Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.

N: number of patients in FAS.

Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.2.1.A

表 2.7.3.3-17　奏効／非奏効の ICR 判定と治験担当医師判定間のコンコーダンス: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Concordance rate of responder/non-responder[a] n/N (% [95% CI])
Biliary tract cancer	16/16 (100 [79.4, 100])
Bladder cancer	13/16 (81.3 [54.4, 96.0])
Cervical cancer	7/8 (87.5 [47.3, 99.7])
Endometrial cancer	12/13 (92.3 [64.0, 99.8])
Ovarian cancer	8/11 (72.7 [39.0, 94.0])
Pancreatic cancer	2/2 (100 [15.8, 100])
Rare tumor	5/9 (55.6 [21.2, 86.3])
Colorectal cancer	53/64 (82.8 [71.3, 91.1])
Non-small cell lung cancer	15/17 (88.2 [63.6, 98.5])
Breast cancer	119/154 (77.3 [69.8, 83.6])
Gastric cancer	59/68 (86.8 [76.4, 93.8])
IHC 3+ subtotal [b]	131/156 (84.0 [77.3, 89.4])
IHC 3+ overall total [c]	309/378 (81.7 [77.5, 85.5])

CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; IHC = immunohistochemistry; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
a: Concordance is the proportion of patients with the same response status (responder or non-responder) per investigator and per ICR calculated over all patients in the full analysis set.
b: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
c: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
Stable disease ≥5 weeks; Not evaluable including SD< 5 weeks and without post-baseline tumor assessment.
Responses including CR and PR require confirmation after at least 4 weeks. Non-Responder includes SD, PD, no evidence of disease, and NE.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; breast cancer is from DB-01; gastric cancer is from DG-02.
N: number of patients in FAS.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.3.A

3.2.2.3　病勢コントロール率

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく病勢コントロール率を表 2.7.3.3-18 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団での ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 90.4（84.6～94.5）%であった。5 試験併合 HER2 過剰発現集団での ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 92.6（89.5～95.0）%であった。

治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率は、ICR 判定に基づく結果と同様であった（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.2.2.A）。

表 2.7.3.3-18　ICR 判定に基づく病勢コントロール率: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Number (%) of Patients												
	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Disease control rate [c]													
n (% [95% CI])	13 (81.3 [54.4, 96.0])	13 (81.3 [54.4, 96.0])	8 (100 [63.1, 100])	13 (100 [75.3, 100])	10 (90.9 [58.7, 99.8])	1 (50.0 [1.3, 98.7])	9 (100 [66.4, 100])	60 (93.8 [84.8, 98.3])	14 (82.4 [56.6, 96.2])	150 (97.4 [93.5, 99.3])	59 (86.8 [76.4, 93.8])	141 (90.4 [84.6, 94.5])	350 (92.6 [89.5, 95.0])

BC = breast cancer; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gastric cancer; IHC = immunohistochemistry; NSCLC = non-small cell lung cancer
a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
c: Disease control = confirmed complete response + confirmed partial response + stable disease at or after 5 weeks.
Rare tumor cohort (9 patients) includes the following tumor types: salivary (6), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; breast cancer is from DB-01; gastric cancer is from DG-02.
N: number of patients in FAS.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.2.1.A

3.2.2.4　奏効期間

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-19 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団では、85 名（54.5%）で ICR 判定に基づく確定した奏効が得られ、その奏効期間の中央値（95% CI）は 9.8（6.9～NE）ヵ月であり、18 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合は 41.2%であった。また、5 試験併合 HER2 過剰発現集団では、213 名（56.3%）で ICR 判定に基づく確定した奏効が得られ、その奏効期間の中央値（95% CI）は 11.6（8.3～NE）ヵ月であり、18 ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合は 45.9%であった。

治験担当医師判定に基づく奏効期間の中央値は、ICR 判定に基づく結果と同様であった（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.4.2.A）。

表 2.7.3.3-19　ICR 判定に基づく奏効期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Biliary tract cancer (N = 9)	Bladder cancer (N = 8)	Cervical cancer (N = 5)	Endometrial cancer (N = 10)	Ovarian cancer (N = 8)	Pancreatic cancer (N = 0)	Rare (N = 6)	Colorectal cancer (N = 30)	NSCLC (N = 9)	BC (N = 96)	GC (N = 32)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 85)	IHC 3+ overall total [b] (N = 213)
Number of responders who subsequently progressed or died, n (%)	4 (44.4)	4 (50.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	3 (37.5)	0	3 (50.0)	16 (53.3)	7 (77.8)	9 (9.4)	14 (43.8)	41 (48.2)	64 (30.0)
Duration of response from onset of response (months) [c, d]													
25th percentile	7.3	5.5	NE	11.6	5.1	NE	5.6	4.2	4.3	NE	4.1	5.1	5.8
Median	10.9	9.4	NE	NE	NE	NE	20.1	5.5	6.9	NE	8.1	9.8	11.6
75th percentile	NE	10.0	NE	NE	NE	NE	20.1	8.1	9.8	NE	NE	NE	NE
95% CI for median duration of response	2.1, NE	4.4, NE	9.3, NE	5.8, NE	4.2, NE	NE	2.6, NE	4.2, 8.1	4.0, 9.8	NE, NE	5.5, NE	6.9, NE	8.3, NE
Percentage remaining in response [c]													
3 Months	88.9	100.0	100.0	100.0	100.0	NE	83.3	88.4	100.0	96.6	85.9	93.7	93.8
6 Months	76.2	66.7	100.0	90.0	50.0	NE	66.7	46.1	55.6	86.5	70.5	63.4	72.4
9 Months	61.0	66.7	100.0	90.0	50.0	NE	66.7	19.8	27.8	79.3	42.8	53.7	59.2
12 Months	45.7	22.2	80.0	70.0	50.0	NE	66.7	NE	NE	79.3	42.8	41.2	48.6
15 Months	45.7	22.2	80.0	70.0	50.0	NE	66.7	NE	NE	NE	42.8	41.2	48.6
18 Months	45.7	22.2	80.0	70.0	50.0	NE	66.7	NE	NE	NE	28.5	41.2	45.9
21 Months	45.7	NE	80.0	70.0	NE	NE	0.0	NE	NE	NE	NE	33.0	36.7
24 Months	NE	NE	80.0	NE	NE	NE	0.0	NE	NE	NE	NE	33.0	36.7
27 Months	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.0	NE	NE	NE	NE	NE	NE
30 Months	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.0	NE	NE	NE	NE	NE	NE

BC = breast cancer; CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; GC = gastric cancer; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; PR = partial response
a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
c: Duration of response is the time from the first documentation of CR/PR (which is subsequently confirmed) until the date of progression or death in the absence of disease progression. Patients who have not progressed or died are censored at their PFS censoring date.
d: Calculated using Kaplan-Meier technique.
Rare tumor cohort responders (6 patients) include the following tumor types: salivary (3), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.
N: number of patients with objective response per ICR in FAS of IHC 3+ population. Response is determined by ICR.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.4.1.A

3.2.2.5　効果発現までの期間

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく効果発現までの期間を表 2.7.3.3-20 に示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団では、ICR 判定に基づく効果発現までの期間の中央値（25 パーセンタイル～75 パーセンタイル）は、1.6（1.4～2.8）ヵ月であり、5 試験併合 HER2 過剰発現集団では、1.5（1.4～2.9）ヵ月（乳癌及び胃癌を含む）であった。

治験担当医師判定に基づく効果発現までの期間の中央値は、ICR 判定に基づく結果と同様であった（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.4.2.A）。

表 2.7.3.3-20　ICR 判定に基づく効果発現までの期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Biliary tract cancer (N = 9)	Bladder cancer (N = 8)	Cervical cancer (N = 5)	Endometrial cancer (N = 10)	Ovarian cancer (N = 8)	Pancreatic cancer (N = 0)	Rare (N = 6)	Colorectal cancer (N = 30)	NSCLC (N = 9)	BC (N = 96)	GC (N = 32)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 85)	IHC 3+ overall total [b] (N = 213)
Number of responders who subsequently progressed or died, n (%)	4 (44.4)	4 (50.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	3 (37.5)	0	3 (50.0)	16 (53.3)	7 (77.8)	9 (9.4)	14 (43.8)	41 (48.2)	64 (30.0)
Time to initial response (patients with confirmed CR or PR)(months)													
25th percentile	1.4	1.2	1.4	1.2	1.8	NE	1.4	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
Median	1.6	1.3	1.4	1.4	2.9	NE	2.8	2.1	2.8	1.6	1.4	1.6	1.5
75th percentile	2.6	1.9	1.5	1.5	4.1	NE	2.8	3.1	3.0	2.8	3.4	2.8	2.9

BC = breast cancer; FAS = full analysis set; CR = complete response; GC = gastric cancer; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response
a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
Response is determined by ICR.
Rare tumor cohort responders (6 patients) include the following tumor types: salivary (3), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.
Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.
N: number of patients with objective response per ICR in FAS of IHC 3+ population.
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.4.1.A

3.2.2.6　無増悪生存期間

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-21 に示す。3 試験併合 HER2 過剰発現集団及び 5 試験併合 HER2 過剰発現集団の ICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 及び図 2.7.3.3-9 にそれぞれ示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団では、59.0%（92/156）で ICR 判定に基づく PFS イベントが認められ、追跡期間の中央値は 11.14 ヵ月であった。ICR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 8.2（7.1～10.1）ヵ月であり、6 ヵ月及び 12 ヵ月時点での無増悪生存率はそれぞれ 66.8%及び 36.5%であった。5 試験併合 HER2 過剰発現集団では、43.7%（165/378）で ICR 判定に基づく PFS イベントが認められ、追跡期間の中央値は 8.72 ヵ月であった。ICR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 9.8（8.3～11.5）ヵ月であり、6 ヵ月及び 12 ヵ月時点での無増悪生存率はそれぞれ 70.9%及び 42.0%であった。

治験担当医師判定に基づく PFS の結果は、ICR 判定に基づく結果と同様であった（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.8.2.A）。

表 2.7.3.3-21　ICR 判定に基づく無増悪生存期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（1/2）

	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Total events, n (%)	10 (62.5)	12 (75.0)	2 (25.0)	4 (30.8)	6 (54.5)	1 (50.0)	5 (55.6)	39 (60.9)	13 (76.5)	32 (20.8)	41 (60.3)	92 (59.0)	165 (43.7)
RECIST progression	6 (37.5)	8 (50.0)	2 (25.0)	3 (23.1)	5 (45.5)	1 (50.0)	5 (55.6)	36 (56.3)	11 (64.7)	24 (15.6)	36 (52.9)	77 (49.4)	137 (36.2)
Death in the absence of progression	4 (25.0)	4 (25.0)	0	1 (7.7)	1 (9.1)	0	0	3 (4.7)	2 (11.8)	8 (5.2)	5 (7.4)	15 (9.6)	28 (7.4)
Censored patients, n (%)	6 (37.5)	4 (25.0)	6 (75.0)	9 (69.2)	5 (45.5)	1 (50.0)	4 (44.4)	25 (39.1)	4 (23.5)	122 (79.2)	27 (39.7)	64 (41.0)	213 (56.3)
No baseline tumor assessments	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No post-baseline tumor Assessments	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missed 2 consecutive tumor assessments	2 (12.5)	3 (18.8)	0	1 (7.7)	2 (18.2)	1 (50.0)	2 (22.2)	0	1 (5.9)	0	1 (1.5)	12 (7.7)	13 (3.4)
New anti-cancer therapy [c]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14 (21.9)	2 (11.8)	3 (1.9)	15 (22.1)	16 (10.3)	34 (9.0)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawn consent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adequate assessment no longer available	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5 (7.8)	0	0	4 (5.9)	5 (3.2)	9 (2.4)
Progression-free at the time of analysis	4 (25.0)	1 (6.3)	6 (75.0)	8 (61.5)	3 (27.3)	0	2 (22.2)	6 (9.4)	1 (5.9)	119 (77.3)	7 (10.3)	31 (19.9)	157 (41.5)
25th percentile of PFS (months)[d]	2.8	3.8	10.6	13.4	6.9	1.4	8.3	4.5	5.4	7.2	3.4	5.5	5.5
95% CI for 25th percentile of PFS[d]	1.6, 6.9	0.4, 6.7	2.9, NE	3.9, NE	1.5, 7.4	1.4, NE	5.6, NE	3.9, 5.7	1.2, 7.1	5.7, NE	2.6, 4.7	4.2, 5.8	4.4, 6.3
Median PFS (months)[d]	7.4	6.8	NE	NE	7.4	NE	22.9	7.0	7.5	NE	7.1	8.2	9.8
95% CI for median PFS[d]	1.7, NE	2.0, 12.4	2.9, NE	7.3, NE	2.8, NE	1.4, NE	5.6, NE	5.7, 8.2	3.1, 11.0	NE, NE	4.7, 9.7	7.1, 10.1	8.3, 11.5
75th percentile of PFS (months)[d]	15.0	12.4	NE	NE	NE	NE	22.9	9.8	11.0	NE	11.5	22.9	22.9
95% CI for 75th percentile of PFS[d]	7.4, NE	6.7, NE	NE, NE	NE, NE	7.2, NE	1.4, NE	10.1, NE	8.2, NE	7.5, NE	NE, NE	9.7, NE	13.9, NE	21.9, NE

表 2.7.3.3-21　ICR 判定に基づく無増悪生存期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）（2/2）

	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
PFS rate at 6 months (%)[d]	60.0	60.0	87.5	91.7	81.8	50.0	77.8	58.0	63.7	82.4	55.3	66.8	70.9
95% CI for PFS rate at 6 months[d]	31.8, 79.7	31.3, 79.9	38.7, 98.1	53.9, 98.8	44.7, 95.1	0.6, 91.0	36.5, 93.9	43.9, 69.8	36.3, 81.9	74.8, 87.9	41.7, 67.0	58.5, 73.8	65.8, 75.5
PFS rate at 12 months (%)[d]	37.3	27.0	72.9	83.3	46.8	NE	55.6	0	19.4	67.9	23.4	36.5	42.0
95% CI for PFS rate at 12 months[d]	13.6, 61.5	7.1, 52.3	27.6, 92.5	48.2, 95.6	14.8, 73.9	NE, NE	20.4, 80.5	NE, NE	3.8, 44.0	52.7, 79.2	11.0, 38.5	27.9, 45.2	34.9, 48.8

BC = breast cancer; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gastric cancer; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NA = not applicable; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.

b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.

c: New anticancer therapy is not a censoring reason for DP-02, however, is a censoring reason for DC-02, DL-01, DB-01 and DG-02; 1 patient from bladder cancer cohort in the IHC 3+ population with event (progression disease per ICR or death) after starting new anticancer therapy is categorized into PFS events in DP-02.

d: Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

Response is determined by ICR.

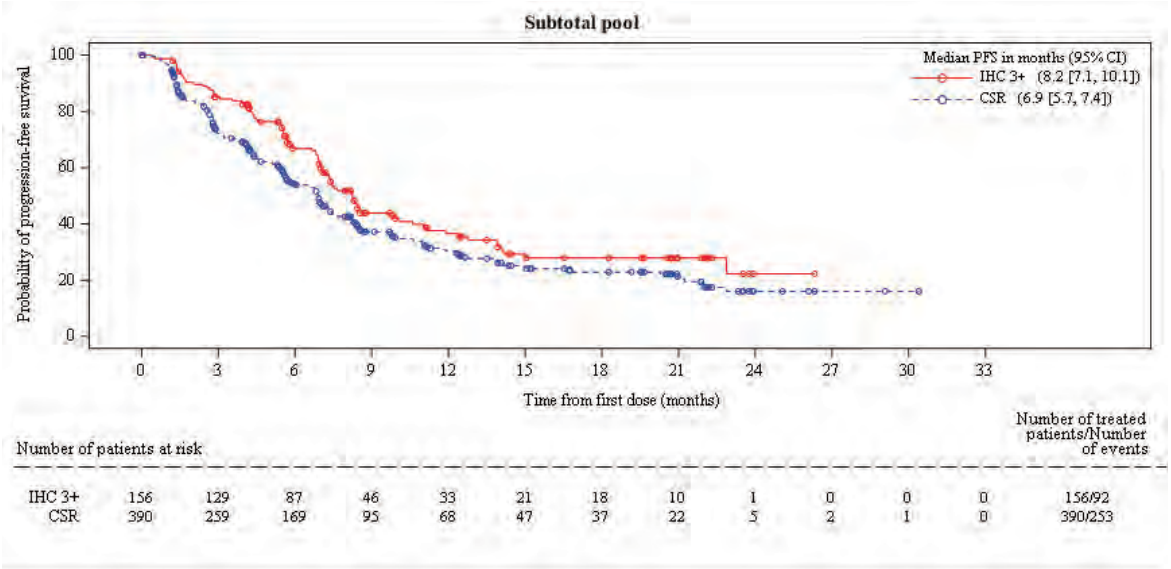
Rare tumor cohort (9 patients) includes the following tumor types: salivary (6), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.

Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.

N: number of patients in FAS.

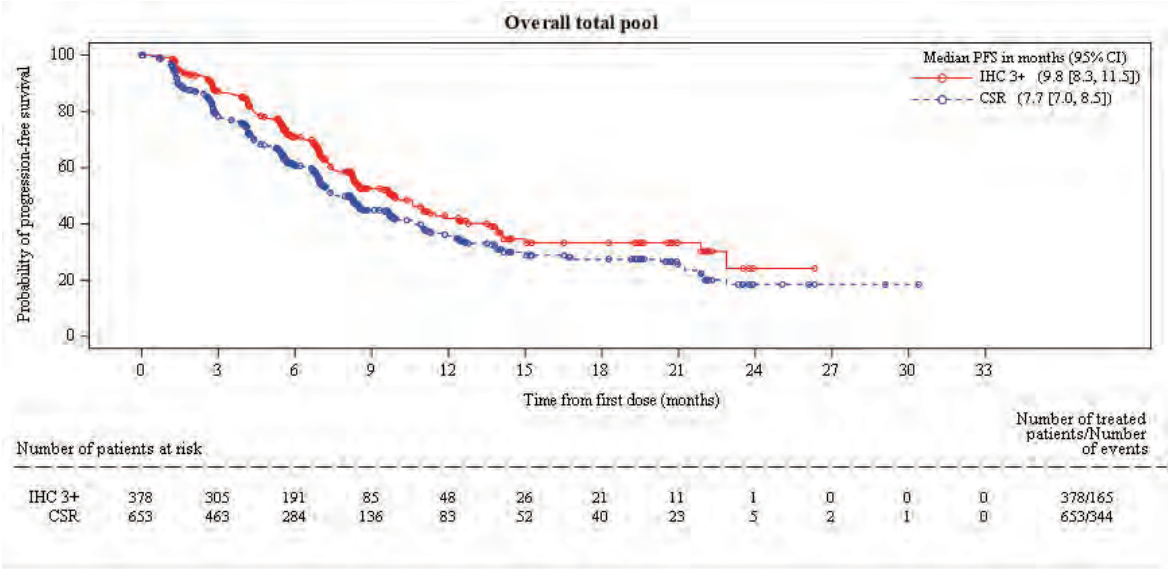
Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.8.1.A

図 2.7.3.3-8　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; PFS = progression-free survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Circle indicates a censored observation. Response is determined by ICR.
Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01.
IHC3+ population includes all patients with centrally-assessed HER2-positive IHC 3+ solid tumors who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01.
CSR population includes all patients regardless of HER2 expression who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.9.1

図 2.7.3.3-9　ICR 判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; PFS = progression-free survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Circle indicates a censored observation. Response is determined by ICR.
Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02.
IHC3+ population includes all patients with centrally-assessed HER2-positive IHC 3+ solid tumors who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01, DB-01, and T-DXd 6.4 mg/kg in Study DG-02.
CSR population includes all patients regardless of HER2 expression who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01, DB-01, and T-DXd 6.4 mg/kg in Study DG-02.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.9.1

3.2.2.7　全生存期間

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の OS を表 2.7.3.3-22 に示す。3 試験併合 HER2 過剰発現集団及び 5 試験併合 HER2 過剰発現集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-11 にそれぞれ示す。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団での OS イベントの発生率は 42.9%であり、OS の中央値（95% CI）は 19.7（15.1～24.3）ヵ月であった。Kaplan-Meier 法による解析では、12 ヵ月時点での生存率は 70.6%であった。5 試験併合 HER2 過剰発現集団での OS イベントの発生率は 31.7%であり、OS の中央値（95% CI）は 19.4（15.4～21.3）ヵ月、12 ヵ月時点での生存率は 70.6%であった。

表 2.7.3.3-22　全生存期間: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）

	Number (%) of Patients												
	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare (N = 9)	Colorectal cancer (N = 64)	NSCLC (N = 17)	BC (N = 154)	GC (N = 68)	IHC 3+ subtotal [a] (N = 156)	IHC 3+ overall total [b] (N = 378)
Death, n (%)	9 (56.3)	14 (87.5)	2 (25.0)	4 (30.8)	7 (63.6)	2 (100)	3 (33.3)	16 (25.0)	10 (58.8)	15 (9.7)	38 (55.9)	67 (42.9)	120 (31.7)
Censored patients, n (%)	7 (43.8)	2 (12.5)	6 (75.0)	9 (69.2)	4 (36.4)	0	6 (66.7)	48 (75.0)	7 (41.2)	139 (90.3)	30 (44.1)	89 (57.1)	258 (68.3)
25th percentile of OS (months)[c]	3.5	6.8	19.7	26.0	7.2	8.8	23.4	12.5	10.1	NE	7.0	10.9	10.9
95% CI for 25th percentile of OS[c]	1.7, 8.0	0.4, 12.6	3.9, NE	4.5, NE	3.7, 20.0	8.8, NE	11.1, NE	8.1, 13.4	1.9, 11.2	11.2, NE	4.6, 9.6	8.1, 12.5	9.3, 12.4
Median OS (months)[c]	12.4	13.4	NE	26.0	20.0	12.4	24.3	15.1	12.5	NE	12.8	19.7	19.4
95% CI for median OS[c]	2.8, NE	6.7, 19.8	3.9, NE	18.9, NE	3.8, NE	8.8, NE	11.1, NE	12.6, NE	9.3, NE	NE, NE	9.7, 18.1	15.1, 24.3	15.4, 21.3
75th percentile of OS (months)[c]	NE	20.5	NE	26.0	29.6	16.0	NE	16.8	NE	NE	20.5	29.6	29.6
95% CI for 75th percentile of OS[c]	12.4, NE	12.6, NE	19.7, NE	NE, NE	17.7, NE	8.8, NE	23.4, NE	13.4, NE	11.2, NE	NE, NE	15.4, NE	26.0, NE	24.3, NE
Survival rate at 6 months (%)[c]	60.0	81.3	87.5	92.3	81.8	100	100	88.9	87.8	94.7	80.5	85.7	88.4
95% CI for survival rate at 6 months[c]	31.8, 79.7	52.5, 93.5	38.7, 98.1	56.6, 98.9	44.7, 95.1	100, 100	100, 100	78.1, 94.6	59.5, 96.8	89.7, 97.3	68.8, 88.2	79.1, 90.3	84.7, 91.3
Survival rate at 12 months (%)[c]	53.3	56.3	87.5	92.3	63.6	50.0	88.9	80.3	50.2	82.4	56.6	70.6	70.6
95% CI for survival rate at 12 months[c]	26.3, 74.4	29.5, 76.2	38.7, 98.1	56.6, 98.9	29.7, 84.5	0.6, 91.0	43.3, 98.4	66.4, 88.9	24.7, 71.2	66.3, 91.3	43.5, 67.7	62.1, 77.6	64.5, 75.9
Median (range) duration of follow-up in all patients	10.18 (1.6-25.6)	13.39 (0.4-22.8)	19.94 (3.9-31.0)	22.54 (4.5-26.0)	19.98 (3.7-30.6)	12.39 (8.8-16.0)	22.31 (11.1-28.1)	9.28 (0.5-17.1)	11.17 (1.9-16.0)	7.34 (1.9-17.1)	11.09 (0.7-22.1)	11.14 (0.4-31.0)	8.72 (0.4-31.0)
Median (range) duration of follow-up in censored patients	22.87 (1.6-25.6)	22.24 (21.7-22.8)	20.91 (11.3-31.0)	22.80 (18.5-24.9)	23.61 (20.1-30.6)	NE (NE-NE)	21.45 (15.8-28.1)	9.40 (4.4-17.1)	14.46 (2.8-16.0)	7.43 (2.9-17.1)	12.57 (1.2-22.1)	12.22 (1.6-31.0)	8.82 (1.2-31.0)

BC = breast cancer; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gastric cancer; IHC = immunohistochemistry; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival

a: IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.

b: IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.

c: Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median overall survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

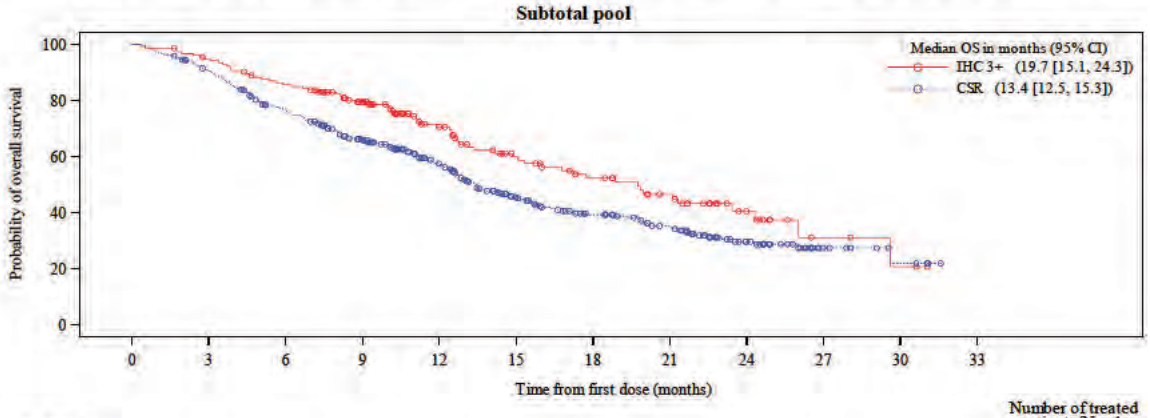
Rare tumor cohort (9 patients) includes the following tumor types: salivary (6), oropharyngeal (1), small intestine (1), and vulvar (1) cancers.

Biliary tract cancer, bladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and rare tumor are from DP-02; colorectal cancer is from DC-02; non-small cell lung cancer is from DL-01; BC is from DB-01; GC is from DG-02.

N: Number of patients in FAS.

Source: 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.10.A

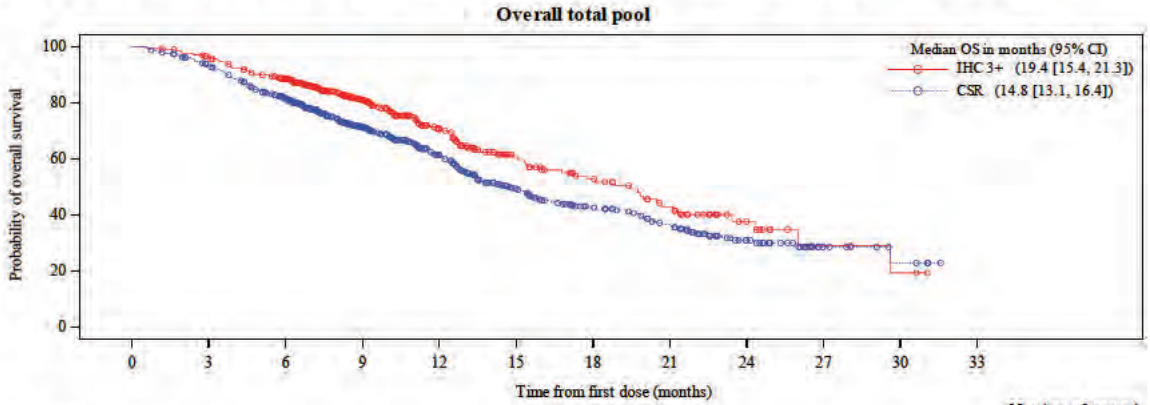
図 2.7.3.3-10　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



n at month													Number of treated patients/Number of events
IHC 3+	156	146	130	106	71	50	39	29	13	4	2	0	156/67
CSR	390	348	287	231	173	116	86	65	34	10	4	0	390/225

CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; OS = overall survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Circle indicates a censored observation.
Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01.
IHC3+ population includes all patients with centrally-assessed HER2-positive IHC 3+ solid tumors who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01.
CSR population includes all patients regardless of HER2 expression who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.11

図 2.7.3.3-11　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



n at month													Number of treated patients/Number of events
IHC 3+	378	359	312	181	109	66	48	32	13	4	2	0	378/120
CSR	653	599	498	311	211	132	95	68	34	10	4	0	653/290

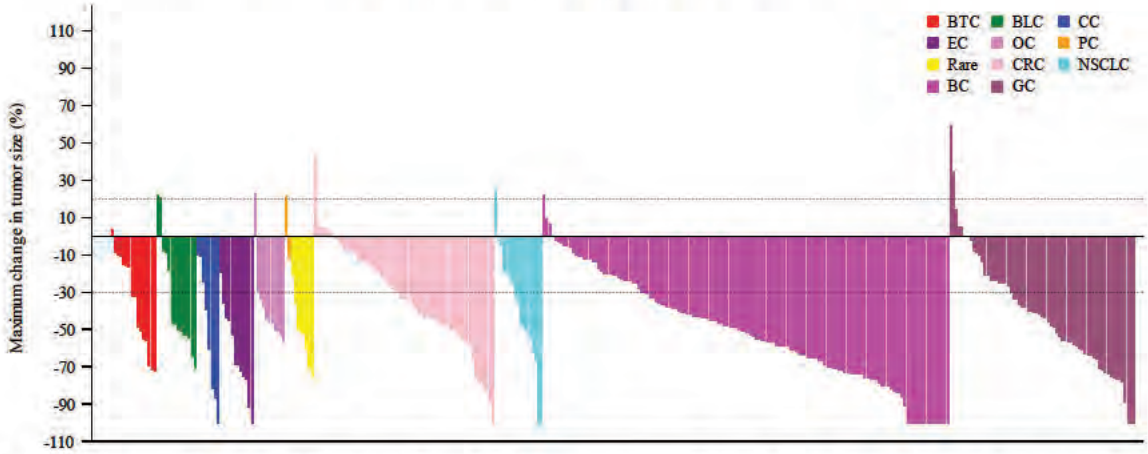
CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; OS = overall survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Circle indicates a censored observation.
Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02.
IHC3+ population includes all patients with centrally-assessed HER2-positive IHC 3+ solid tumors who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01, DB-01, and T-DXd 6.4 mg/kg in Study DG-02.
CSR population includes all patients regardless of HER2 expression who received T-DXd 5.4 mg/kg in Studies DP-02, DC-02, DL-01, DB-01, and T-DXd 6.4 mg/kg in Study DG-02.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.11

3.2.2.8　腫瘍径和の変化率

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団の ICR 判定に基づく腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot を図 2.7.3.3-12 に示す。

がん種にかかわらず、大部分の HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者で標的病変の縮小が観察された。

図 2.7.3.3-12　ICR 判定に基づく腫瘍径和の最良変化率の Waterfall Plot: HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（FAS）



BC = Breast cancer; BLC = Bladder cancer; BTC = Biliary tract cancer; CC = Cervical cancer; CRC = Colorectal cancer; EC = Endometrial cancer; GC = Gastric cancer; ICR = independent central review; NSCLC = Non-small cell lung cancer; OC = Ovarian cancer; PC = Pancreatic cancer
Response is determined by ICR.
4 patients who have missing on percentage change in the sum of diameters were not shown in the plot.
Rare tumor cohort includes 6 patients with salivary, 1 with oropharyngeal, 1 with small intestine, 1 with vulvar.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.7.1.A

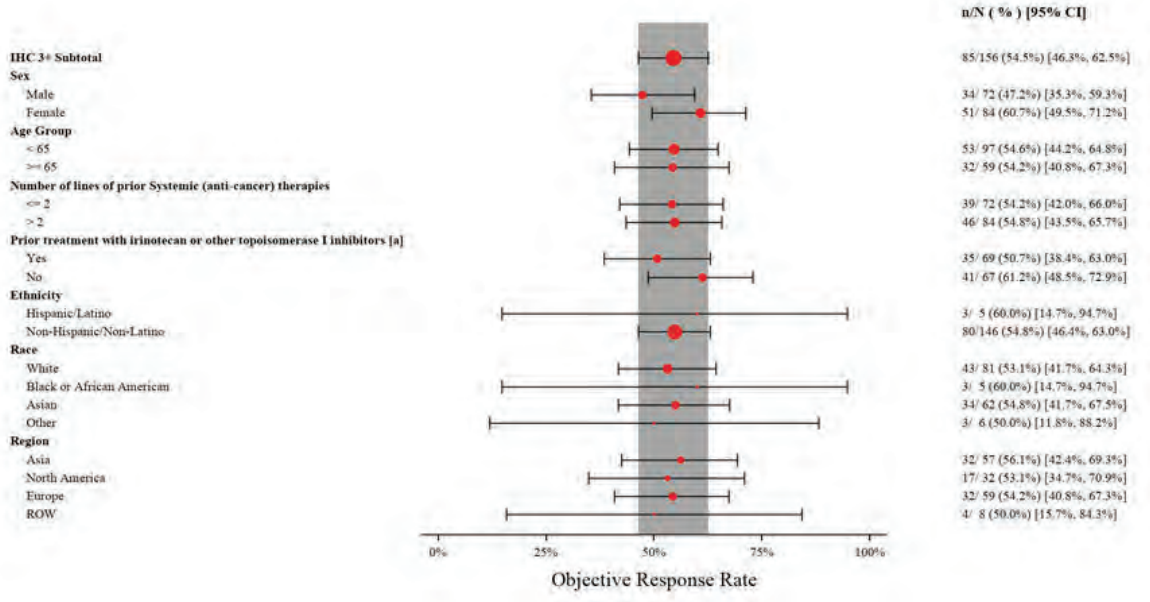
3.2.3　サブグループ解析

HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団での ICR 判定に基づく確定奏効率について、人口統計学的特徴及びベースライン特性別にサブグループ解析を実施した。

3 試験併合 HER2 過剰発現集団のフォレストプロットを図 2.7.3.3-13 に、5 試験併合 HER2 過剰発現集団のフォレストプロットを図 2.7.3.3-14 にそれぞれ示す。

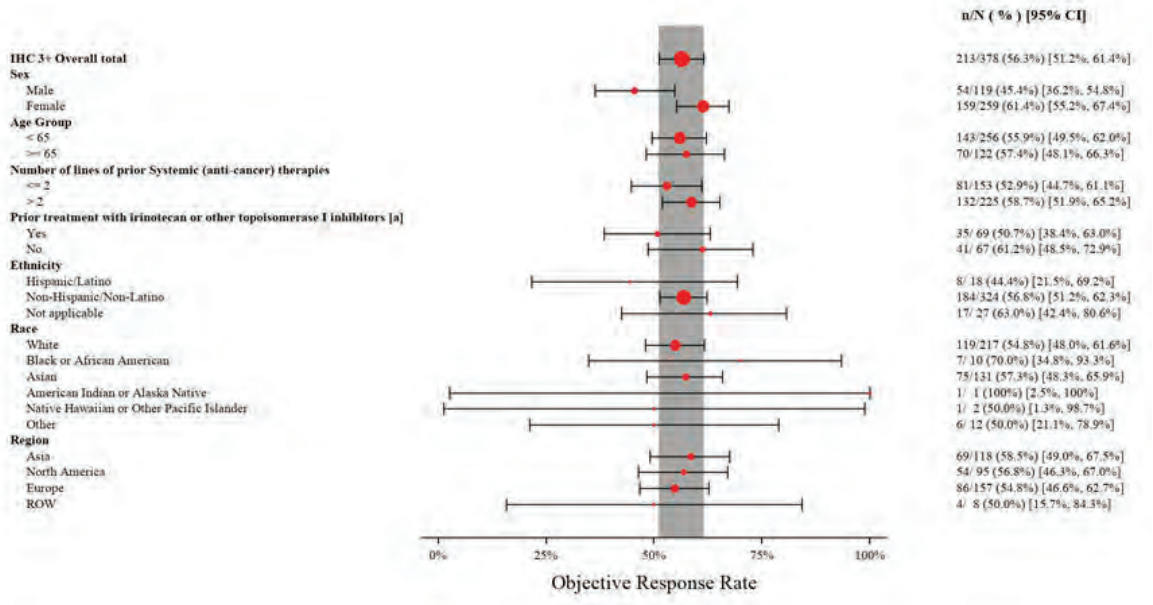
ICR 判定に基づく確定奏効率は、各サブグループで概ね一貫していた。また、治験担当医師の判定に基づく確定奏効率のサブグループ解析の結果は ICR 判定に基づく結果と類似しており、事前に設定したサブグループでの一貫した T-DXd の有効性が示された（5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.12.A、Figure 2.7.3.2.13.2.A）。

図 2.7.3.3-13　ICR 判定に基づく確定奏効率のフォレストプロット: 3 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



CI = confidence interval; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate
a: Prior treatment with irinotecan or other topoisomerase I inhibitors is only applicable in DP-02 and DC-02.
Responses determined by ICR.
Size of circle is proportional to the number of patients within a subgroup. Grey band represents the 95% confidence interval for the ORR of all patients in the pool.
Statistics presented are n/N where n=number of patients with response and N=number of patients in the specific subgroup. The objective response rate and corresponding 95% confidence interval calculated using the Clopper-Pearson method. Unknown/Not reported/Missing are not listed in plot.
IHC 3+ Subtotal pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose from Studies DP-02/DC-02/DL-01 with IHC 3+ tumors per central test.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.13.1.A

図 2.7.3.3-14　ICR 判定に基づく確定奏効率のフォレストプロット: 5 試験併合 HER2 過剰発現集団（FAS）



CI = confidence interval; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate
a: Prior treatment with irinotecan or other topoisomerase I inhibitors is only applicable in DP-02 and DC-02.
Responses determined by ICR.
Size of circle is proportional to the number of patients within a subgroup. Grey band represents the 95% confidence interval for the ORR of all patients in the pool.
Statistics presented are n/N where n=number of patients with response and N=number of patients in the specific subgroup. The objective response rate and corresponding 95% confidence interval calculated using the Clopper-Pearson method. Unknown/Not reported/Missing are not listed in plot.
IHC 3+ Overall total pool includes patients who received the 5.4 mg/kg dose (6.4 mg/kg dose in DG-02) from Studies DP-02/DC-02/DL-01/DB-01/DG-02 with IHC 3+ tumors per central test.
Source: 5.3.5.3-3 Figure 2.7.3.2.13.1.A

3.2.4　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。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 2.7.3.3-23 に示す。

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。

ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、NSCLC の日本人集団で 50.0（1.3～98.7）%、非日本人集団で 53.3（26.6～78.7）%であり（以下同順）、大腸癌では 45.0（23.1～68.5）%及び 47.7（32.5～63.3）%、乳癌では 65.5（45.7～82.1）%及び 61.6（52.5～70.2）%、胃癌では 48.7（37.0～60.4）%及び 44.3（33.7～55.3）%であった。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。

表 2.7.3.3-23　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; GC = gastric cancer; ICR = independent central review; 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

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 試験で、T-DXd 5.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の日本人集団（10 名）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 T-DXd 5.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の非日本人集団（16 名）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。

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 試験で、T-DXd 5.4 mg/kg 及び／又は 6.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の日本人集団（7 名）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 T-DXd 5.4 mg/kg が投与された HER2 過剰発現（IHC 法 3+）の非日本人集団（13 名）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。

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。

3.3　がん種別の有効性

ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者集団（HERALD 試験）及び HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団のがん種別の確定奏効率及び最良総合効果を表 2.7.3.3-24 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（3.1.2.2）、4 名のうち 2 名で腫瘍の縮小が認められた（3.1.2.7）。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく PFS 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）ヵ月であり（3.1.2.5）、OS の中央値（95% CI）は 3.2（1.1～NE）ヵ月であった（3.1.2.6）。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（3.2.2.3）。また、2 名のうち 1 名で腫瘍の縮小が認められた（3.2.2.8）。治験担当医師判定及び ICR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 5.4（2.8～NE）ヵ月及び未達（1.4～NE）であった（3.2.2.6）。OS の中央値（95% CI）は 12.4（8.8～NE）ヵ月であった（3.2.2.7）。

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（5.3.5.2-1 表 16.2-13）。ICR 判定及び治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 4.4（NE～NE）ヵ月及び 7.4（NE～NE）ヵ月であった。OS 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被験者集団を対象とした試験（HERALD 試験）と HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団を対象とした試験（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確定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（IHC 法 3+）を有する集団（DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）で確定奏効率に明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.3.3-24　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 2.7.3.3-24　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 及び Table 5.3.10.1.2; 5.3.5.4-5 Table 1-1-2 及び Table 1-2-2; 並びに 5.3.5.3-3 Table 2.7.3.2.1.A, Table 2.7.3.2.2.1.A, 及び Table 2.7.3.2.2.2.A

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

3.4.1　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、HER2 発現状況が評価された（5.3.5.4-2）。

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 2.7.3.3-25 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 2.7.3.3-25　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-IHC 3+ (N = 10)
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]

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

3.4.2　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割合を評価した。FAS に含まれる 267 名のうち、48 名に ctDNA で *HER2* 遺伝子増幅が認められた。その 48 名の腫瘍組織での HER2 発現状況（IHC 法）の内訳は、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 2.7.3.3-26 に示す。

ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者 48 名に対する 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 2.7.3.3-26　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）

	HER2 IHC status (central laboratory)						
	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; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ORR = objective response rate
Source: 5.3.5.4-1 Table 3-1-1

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

HER2 遺伝子増幅を有する固形癌患者を対象とした HERALD 試験、及び HER2 過剰発現（IHC 法 3+）被験者集団（DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）の結果から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、標準治療が困難な進行・再発の固形癌患者に対し、臨床的に意義のある有効性を示した（3.1、3.2、及び 3.3）。また、安全性の結果は、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おり、安全性は管理可能であると考えられた（2.7.4）。

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患者を対象とした試験及び大腸癌患者を対象とした試験のデータを新たに追加して検討した結果（2.7.2.3.1.1）、乳癌、大腸癌、NSCLC、及びその他のがん種（胃癌を除く）の患者間では、同一用量の T-DXd の定常状態での曝露量は類似しており、曝露にがん種（胃癌を除く）による差は認められなかった。

以上より、*HER2* 遺伝子増幅（ctDNA 陽性）固形癌患者及び HER2 過剰発現（IHC 法 3+）固形癌患者を対象とした本申請での T-DXd の用量は、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とする。ただし、胃癌患者では、過去の承認申請時に示した以下の根拠に基づき（既提出資料、eCTD 受付番号: 320406001）、胃癌患者に対する既承認の用法・用量である 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とする。

- 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの胃癌患者の曝露は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの乳癌患者と同程度であったこと
- PPK 解析で HER2 の発現状態は共変量として選択されず、乳癌患者での HER2 の発現状態によらず曝露は類似していたこと
- 胃癌承認申請時の臨床試験の有効性及び安全性データ、PPK 解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果に基づき、有効性の観点からより高い用量かつ安全性が許容可能な 6.4 mg/kg が HER2 陽性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者でベネフィット・リスクの観点から妥当であったこと
- 他の抗体薬（トラスツズマブ [6,7]、ペルツズマブ [8]、トラスツズマブ エムタンシン [9]、及びベバシズマブ [10]）でも、胃癌患者での曝露が乳癌患者よりも低い傾向が認められていること

5.　効果の持続、耐薬性

有効性の評価に用いた各試験では、奏効期間、PFS、OS など、イベント発生までの時間を指標とした項目を副次的評価項目として設定した。これらの評価項目の結果は、3.1 及び 3.2 に示した。

6. 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. Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIb clinical trials. Biometrics. 1994;50:337-49.
6. Quartino AL, Li H, Kirschbrown WP, et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin®), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;83(2):329-40.
7. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73(4):737-47.
8. Kirschbrown WP, Wang B, Nijem I, et al. Pharmacokinetic and exposure-response analysis of pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(3): 539-50.
9. Chen SC, Kagedal M, Gao Y, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in previously treated patients with HER2-positive advanced gastric cancer (AGC). Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(6):1147-59.
10. Han K, Jin J, Maia M, et al. Lower exposure and faster clearance of bevacizumab in gastric cancer and the impact of patient variables: analysis of individual data from AVAGAST phase III trial. AAPS J. 2014;16(5):1056-63.

7. 付録

該当なし。

目次

1.　医薬品への曝露.....7
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....7
1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観.....7
1.1.2　有害事象の定義及び収集方法.....15
1.1.3　判定基準.....15
1.1.4　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価.....16
1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目.....17
1.1.6　間質性肺疾患独立判定委員会.....17
1.1.7　統計解析.....18
1.1.7.1　安全性解析対象集団の定義.....18
1.1.7.2　データの取り扱い.....18
1.1.7.3　併合解析.....18
1.2　全般的な曝露状況.....20
1.2.1　安全性解析対象集団.....20
1.2.2　被験者の内訳.....20
1.2.3　曝露状況.....22
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....23
1.3.1　人口統計学的特性.....23
2.　有害事象.....27
2.1　有害事象の解析.....27
2.1.1　有害事象の要約.....27
2.1.2　比較的よく見られる有害事象.....29
2.1.2.1　有害事象.....29
2.1.2.2　副作用.....32
2.1.2.3　CTCAE Grade 別の有害事象（Grade 3 以上の有害事象）.....35
2.1.3　死亡.....37
2.1.4　その他の重篤な有害事象.....43
2.1.5　その他の重要な有害事象.....46
2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象.....46
2.1.5.2　治験薬の投与中断に至った有害事象.....47
2.1.5.3　治験薬の減量に至った有害事象.....48
2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析.....50
2.1.6.1　注目すべき有害事象.....50
2.1.6.2　その他の検討を要する有害事象.....58
2.1.6.3　注入に伴う反応（Infusion-Related Reaction）.....74

2.2　個別有害事象の文章による説明 74
2.3　日本人集団での安全性評価 74
2.3.1　有害事象の要約 74
2.3.2　比較的よく見られる有害事象 78
2.3.2.1　有害事象 78
2.3.2.2　副作用 82
2.3.2.3　CTCAE Grade 別の有害事象（Grade 3 以上の有害事象） 85
2.3.3　死亡 88
2.3.4　その他の重篤な有害事象 94
2.3.5　その他の重要な有害事象 97
2.3.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 97
2.3.5.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 97
2.3.5.3　治験薬の減量に至った有害事象 97
2.3.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 98
2.3.6.1　注目すべき有害事象 98
2.3.6.2　その他の検討を有する有害事象 103
2.3.6.3　注入に伴う反応（Infusion-Related Reaction） 106
2.3.7　日本人を対象としたその他の試験での安全性評価 106
2.3.7.1　比較的よく見られる有害事象 106
2.3.7.2　死亡 107
2.3.7.3　その他の重篤な有害事象 107
2.3.7.4　間質性肺疾患 107
2.4　胃癌患者の安全性評価 107
2.4.1　骨髄抑制に関連した有害事象 108
3.　臨床検査値の評価 111
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 111
4.1　バイタルサイン及び身体的所見 111
4.2　心電図 112
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 112
5.1　内因性要因 112
5.1.1　性別 112
5.1.2　年齢 113
5.1.3　ECOG Performance Status 113
5.1.4　腎機能 113
5.1.5　肝機能 114
5.1.6　がん種別 115
5.2　外因性要因 119

5.2.1　試験実施国 119
5.3　薬物相互作用 119
5.4　妊娠及び授乳時の使用 119
5.5　過量投与 119
5.6　薬物乱用 119
5.7　離脱症状及び反跳現象 119
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 120
6.　市販後データ 120

表一覧

表 2.7.4.1-1　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者の安全性評価（併合解析を含む）に用いた臨床試験の一覧 9
表 2.7.4.1-2　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者での安全性の併合解析に含めたその他の試験 11
表 2.7.4.1-3　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者の安全性評価に用いた臨床試験の概要 13
表 2.7.4.1-4　CTCAE での有害事象の重症度の定義 15
表 2.7.4.1-5　注目すべき有害事象 16
表 2.7.4.1-6　その他の検討を要する有害事象 16
表 2.7.4.1-7　安全性の併合解析のための併合群 19
表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4.1-9　曝露状況（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.1-10　被験者背景（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.2-2　有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-3　副作用の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 5%以上）（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-5　死亡の要約（安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳（安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現割合とその内訳　（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団） 44

表 2.7.4.2-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合　（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2-9　治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合　（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.2-10　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合　（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.4.2-11　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果　（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）.....51
表 2.7.4.2-12　「ILD」の要約（安全性解析対象集団）.....52
表 2.7.4.2-13　「左室機能不全」の要約（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.4.2-14　左室駆出率の要約統計量（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4.2-15　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4.2-16　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所.74
表 2.7.4.2-17　有害事象の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）...76
表 2.7.4.2-18　有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.4.2-19　副作用の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）.....83
表 2.7.4.2-20　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 5%以上）　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）...86
表 2.7.4.2-21　死亡の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）.....89
表 2.7.4.2-22　死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）.....90
表 2.7.4.2-23　重篤な有害事象の発現割合とその内訳（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）.....95
表 2.7.4.2-24　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）.....98
表 2.7.4.2-25　「ILD」の要約　（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）.....100
表 2.7.4.2-26　「左室機能不全」の要約（日本人集団及び非日本人集団）　（安全性解析対象集団）.....102
表 2.7.4.5-1　内因性要因の評価に用いた腎機能の基準.....114
表 2.7.4.5-2　内因性要因の評価に用いた肝機能の基準.....115
表 2.7.4.5-3　がん種別の有害事象の発現状況.....116
表 2.7.4.5-4　がん種別の副作用の発現状況.....117

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AC	adjudication committee	判定委員会
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DCO	data cut-off	データカットオフ
ECHO	echocardiography	心エコー
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
GEJ	gastroesophageal junction	胃食道接合部
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICH	the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IP	Investigational product	治験薬
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
LV	left ventricular	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Max	maximum	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	－
ms	millisecond	－
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート収集法
NA	not applicable	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Q3W	once every 3 weeks	3 週 1 回
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RDI	relative dose intensity	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SpO_2	peripheral oxygen saturation	末梢血酸素飽和度
Std Dev	standard deviation	標準偏差
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	－

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
DXd (MAAA-1181a)	T-DXd から遊離した、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（ペイロード）
T-DXd （DS-8201a）	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（1 抗体あたりの薬物抗体比: 約 8）、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

1.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に、各試験の概略を表 2.7.4.1-3 に示す。

ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法3+）又は*HER2*（*ERBB2*）遺伝子（以下、*HER2*遺伝子）増幅の進行・再発固形癌患者に対するトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）の安全性は、*HER2*遺伝子増幅を有する固形癌患者を対象とした第II相医師主導治験であるEPOC1806試験（以下、HERALD試験）、HER2発現固形癌患者を対象とした第II相試験であるDESTINY-PanTumor02試験（以下、DP-02試験）、HER2過剰発現又は遺伝子変異を認める切除不能／遠隔転移を有する非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした第II相試験であるDESTINY-Lung01試験（以下、DL-01試験）、及びHER2過剰発現が確認された進行大腸癌患者を対象とした第II相試験であるDESTINY-CRC02試験（以下、DC-02試験）を評価資料とし、これらの試験の成績に基づき評価した。また、がん種横断的な安全性評価をサポートするため、HER2陽性手術不能又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験であるDESTINY-Breast01試験（以下、DB-01試験）の成績も併せて評価することとした。

さらに、HER2 発現進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌の患者を対象とした第 II 相試験である DESTINY-Gastric01 試験（以下、DG-01 試験）、及び HER2 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する胃腺癌又は胃食道接合部腺癌の患者を対象とした第 II 相試験である DESTINY-Gastric02 試験（以下、DG-02 試験）を参考資料とした。加えて、手術不能かつ化学療法歴を有する HER2 発現状況が IHC 法で 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫に対する第 II 相医師主導治験である STATICE 試験、及び HER2 陽性の手術不能又は再発胆道癌患者を対象とした第 II 相医師主導治験である HERB 試験を参考資料とした。

本申請資料では、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のうち、中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定され、少なくとも 1 回 T-DXd 5.4 mg/kg が投与された被験者、及び HERALD 試験に登録された *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者を併合した集団（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群）の成績を用いて主な安全性の評価をした。また、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のうち、中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定され、少なくとも 1 回 T-DXd 5.4 mg/kg が投与された被験者（HER2 IHC 法 3+ 併合群）の安全性データと HERALD 試験の安全性データを比較した。

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: 5.4 mg/kg、胃癌: 6.4 mg/kg）、他のがん種とは別に集計し、胃癌患者での安全性は、DG-01 試験及び DG-02 試験で、中央検査機関により HER2 IHC 法 3+と判定された被験者を併合して評価した（胃癌 IHC 法 3+ 併合群）。

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及び HER2 IHC 法 3+ 群のうち試験実施国が「日本」である被験者の成績に基づき評価した。また、日本人の HER2 発現子宮癌肉腫患者を対象とした STATICE 試験及び日本人の HER2 陽性胆道癌患者を対象とした HERB 試験を参考資料とし、これらの試験に登録された被験者のうち、T-DXd 5.4 mg/kg を投与された被験者の安全性データを参照した。

さらに、T-DXd の安全性プロファイルを統合的に評価するため、これまでに成績が得られている全がん種の臨床試験から、T-DXd 5.4 mg/kg 及び T-DXd 6.4 mg/kg の用量別に被験者の安全性データを併合して解析した。なお、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に記載した（2.7.6）。

いずれの試験も主解析が完了しており、表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示すデータカットオフ日までに得られたデータに基づき安全性を評価した。

表 2.7.4.1-1　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者の安全性評価（併合解析を含む）に用いた臨床試験の一覧

治験実施計画書番号 資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は地域	実施状況（主解析 [a]） データカットオフ日	資料区分
EPOC1806 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 （HERALD）	血中循環腫瘍 DNA で *HER2* 遺伝子増幅を有する手術不能固形癌患者	日本	完了 2022 年 7 月 17 日	評価
D967VC00001 DESTINY-PanTumor02 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 （DP-02）	特定の HER2 発現固形癌（尿路上皮癌、胆管癌、子宮頚癌、子宮内膜癌、卵巣癌、膵癌、希少腫瘍）	欧州、北米、アジア（日本は含まない）、豪州	完了 2023 年 6 月 8 日	評価（主解析 [b]）
DS8201-A-U204 DESTINY-Lung01 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) （DL-01）	Cohort 1 及び 1a: HER2 過剰発現（IHC 法 3+又は IHC 法 2+）手術不能／遠隔転移を有する NSCLC 患者 Cohort 2: *HER2* 遺伝子変異を有する手術不能／遠隔転移を有する NSCLC 患者	北米、日本、欧州	完了 2021 年 5 月 3 日 [c] 2021 年 12 月 3 日 [d]	評価
DS8201-A-U207 DESTINY-CRC02 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 （DC-02）	HER2 過剰発現が確認された手術不能進行・再発大腸癌患者	北米、日本を含むアジア太平洋、欧州	完了 2022 年 11 月 1 日	評価（主解析 [b]）
DS8201-A-U201 DESTINY-Breast01	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 （DB-01）	Part 1 及び Part 2a: T-DM1 に抵抗性又は難治性の T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者 Part 2b: 抵抗性又は難治性以外の理由で前治療の T-DM1 の投与を中止した HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者	北米、日本、欧州、その他地域	完了 2019 年 3 月 21 日 [c] 2020 年 6 月 8 日 [d]	参考

治験実施計画書番号 資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は地域	実施状況（主解析[a]） データカットオフ日	資料区分
DS8201-A-J202 DESTINY-Gastric01	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma （DG-01）	主要コホート: フルオロピリミジン系薬剤、プラチナ製剤、及びトラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療において増悪が認められた HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 1: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 法 2+/ISH 法陰性の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 探索的コホート 2: 抗 HER2 療法歴のない HER2 IHC 法 1+の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者	日本、韓国	完了 2019 年 11 月 8 日[c] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[d]	参考
DS8201-A-U205 DESTINY-Gastric02 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 gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen （DG-02）	トラスツズマブを含むレジメン施行中又は施行後に増悪が認められた HER2 陽性の手術不能又は遠隔転移を有する再発胃腺癌又は胃食道接合部腺癌	米国、欧州	完了 2021 年 4 月 9 日[c] 2021 年 11 月 8 日[d]	参考
NCCH1615 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 （STATICE）	根治手術不能かつ化学療法歴を有し、IHC 法で HER2 が 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者	日本	完了 2020 年 12 月 8 日[c] 2021 年 12 月 [redacted] 日[e]	参考
NCCH1805 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 （HERB）	ゲムシタビンを含む治療に不応・不耐の HER2 陽性の手術不能又は再発胆道癌	日本	完了 2021 年 7 月 9 日	参考

ADC: 抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate）、GEJ: 胃食道接合部（gastroesophageal junction）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、IHC: 免疫組織化学染色（immunohistochemistry）、ISH: in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine）、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（trastuzumab deruxtecan）
a: 主解析の実施状況を指す
b: 更新情報（DP-02 の最終解析［Part 2 を追加して実施中］、DC-02 の最終解析）を含む報告書を参考資料として 5.3.5.2 に添付した。
c: 主解析のデータカットオフ日を指す
d: 安全性の併合解析に用いたデータカットオフ日を指す
e: 最終解析のデータカットオフ日を指す

表 2.7.4.1-2　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者での安全性の併合解析に含めたその他の試験

治験実施計画書番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は 地域	実施状況（主解析） データカットオフ日 [a]
DS8201-A-U301 DESTINY-Breast02	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201A), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 （DB-02）	T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者	北米、南米、欧州、日本を含むアジア	完了 2022 年 6 月 30 日
DS8201-A-U302 DESTINY-Breast03	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane （DB-03）	トラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者	北米、日本を含むアジア、欧州、その他	完了 2022 年 7 月 25 日
DS8201-A-U303 DESTINY-Breast04	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects （DB-04）	1 又は 2 レジメンの化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者	北米、欧州、日本を含むアジア	完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
DS8201-A-J203 DESTINY-CRC01	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer （DC-01）	Cohort A: HER2 発現状況が IHC 法 3+ 又は IHC 法 2+で ISH 陽性の進行大腸癌患者 Cohort B: HER2 発現状況が IHC 法 2+ かつ ISH 陰性の進行大腸癌患者 Cohort C: HER2 発現状況が IHC 法 1+ の進行大腸癌患者	日本、北米、欧州	完了 2020 年 12 月 28 日

治験実施計画書番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国又は 地域	実施状況（主解析） データカットオフ日 [a]
DS8201-A-U206 DESTINY-Lung02	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) （DL-02）	*HER2* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する NSCLC 患者で、白金製剤を含む治療歴があり（2 次治療以降）、根治手術及び放射線療法の適応とならない患者	北米、欧州、日本を含むアジア太平洋	完了 2022 年 12 月 23 日
DS8201-A-J101	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors （J101）	Part 1: 進行乳癌患者、及び胃腺癌又は胃食道接合部腺癌の患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌患者 Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2c: HER2 低発現の乳癌患者 Part 2d: HER2 発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する固形癌患者（乳癌、胃腺癌、胃食道接合部腺癌を除く） Part 2e: HER2 発現の乳癌患者	日本、米国	完了 2019 年 8 月 1 日
D967MC00001 DESTINY-PanTumor01	A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy and safety of T-DXd for the treatment of unresectable and/or metastatic solid tumors harboring HER2-activating mutations regardless of tumor histology （DP-01）	HER2 活性型変異陽性の手術不能及又は再発固形癌（組織型を問わない） 特定の *HER2* 遺伝子変異を有する進行／再発固形癌（大腸癌、尿路上皮癌、胃癌、肝胆道癌、子宮内膜癌、黒色腫、卵巣癌、子宮頚癌、唾液腺癌、膵癌、乳癌など）	北米、欧州、日本を含むアジア	完了 2023 年 1 月 25 日

ADC: 抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、IHC: 免疫組織化学染色（immunohistochemistry）、ISH: in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine）、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（trastuzumab deruxtecan）
a: 安全性の併合解析に用いたデータカットオフ日を指す

表 2.7.4.1-3　HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者の安全性評価に用いた臨床試験の概要

治験実施計画書番号（試験略名）	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	T-DXd の投与期間（中央値）	安全性解析対象集団被験者数（日本人被験者数[a]）
EPOC1806（HERALD）	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手術不能な進行・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	医師主導 多施設共同 非盲検 単アーム	T-DXd として、5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	181.5 日	62 名（62 名）
D967VC00001（DP-02）	手術不能・再発の HER2 発現固形癌患者を対象とし、T-DXd の有効性及び安全性を評価する	国際共同 多施設共同 非盲検 非対照	T-DXd として、5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	5.59 ヵ月	267 名（0 名）
DS8201-A-U204（DL-01）	HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の奏効率を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検 非無作為化	Cohort 1: T-DXd として、6.4 mg/kg Q3W、点滴静注 Cohort 1a: T-DXd として、5.4 mg/kg Q3W、点滴静注 Cohort 2: T-DXd として、6.4 mg/kg Q3W、点滴静注	Cohort 1: 4.1 ヵ月 Cohort 1a: 4.8 ヵ月 Cohort 2: 6.9 ヵ月	Cohort 1: 49 名（12 名） Cohort 1a: 41 名（3 名） Cohort 2: 91 名（23 名）
DS8201-A-U207（DC-02）	HER2 過剰発現の手術不能進行再発大腸癌患者を対象とし、T-DXd 5.4 mg/kg 又は T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの T-DXd の奏効率を検討する	国際共同 多施設共同 無作為化 用量対照	Stage 1: T-DXd として、 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg Q3W、点滴静注 Stage 2: T-DXd として、 5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	T-DXd 5.4 mg/kg 群（Stage 1 + Stage 2）: 5.49 ヵ月 T-DXd 6.4 mg/kg 群: 4.90 ヵ月	T-DXd 5.4 mg/kg 群: 83 名（26 名） T-DXd 6.4 mg/kg 群: 39 名（17 名）
DS8201-A-U201（DB-01）	T-DM1 に抵抗性又は難治性の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者を対象とし、T-DXd の奏効率を検討する	国際共同 多施設共同 非盲検	Part 1（pharmacokinetics［PK］ステージ及び用量設定ステージ）: T-DXd として、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、又は 7.4 mg/kg Q3W、点滴静注 Part 2（継続ステージ）[b]: T-DXd として、5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	Part 1: ・ T-DXd 6.4 mg/kg: 9.70 ヵ月 ・ T-DXd 7.4 mg/kg: 7.60 ヵ月 Part 1 + Part 2a: ・ T-DXd 5.4 mg/kg: 6.90 ヵ月 Part 1 + Part 2a + Part 2b: ・ T-DXd 5.4 mg/kg: 6.90 ヵ月	Part 1: 119 名（42 名） Part 2a: 130 名（14 名） Part 2b: 4 名（0 名）

治験実施計画書番号（試験略名）	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	T-DXd の投与期間（中央値）	安全性解析対象集団被験者数（日本人被験者数[a]）
DS8201-A-J202（DG-01）	HER2 発現の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とし、T-DXd と医師選択療法の有効性と安全性を比較する	多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	T-DXd 群: 6.4 mg/kg Q3W、点滴静注 医師選択治療群: ・ イリノテカン単剤療法（150 mg/m^2） ・ パクリタキセル単剤療法（80 mg/m^2）	T-DXd 群: 4.60 ヵ月 医師選択治療群: ・ イリノテカン単剤療法: 2.76 ヵ月 ・ パクリタキセル単剤療法: 4.60 ヵ月	T-DXd 群: Primary Cohort 125 名（99 名） Exploratory Cohort 1 20 名（16 名） Exploratory Cohort 2 24 名（19 名） 医師選択治療群: ・ イリノテカン単剤療法: 55 名（44 名） ・ パクリタキセル単剤療法: 7 名（6 名）
DS8201-A-U205（DG-02）	トラスツズマブを含むレジメン施行中又は施行後に増悪が認められた HER2 陽性の手術不能又は再発胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象に、T-DXd の有効性及び安全性を評価する	多施設共同 非対照 非盲検 非無作為化	T-DXd として、6.4 mg/kg Q3W、点滴静注	4.3 ヵ月	79 名（0 名）
NCCH1615（STATICE）	根治手術不能かつ化学療法歴を有し、IHC 法で HER2 が 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者を対象に、T-DXd の有効性及び安全性を評価する	多施設共同 非盲検 非無作為化	T-DXd として、6.4 mg/kg 又は 5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	167.0 日	33 名（33 名）
NCCH1805（HERB）	ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐の HER2 陽性の手術不能又は再発胆道癌患者を対象に、T-DXd の有効性及び安全性を評価する	多施設共同 非盲検 非無作為化 単アーム	T-DXd として、5.4 mg/kg Q3W、点滴静注	126.0 日	32 名（32 名）

ctDNA: 血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、IHC: 免疫組織化学染色（immunohistochemistry）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、PK: 薬物動態（pharmacokinetics）、Q3W: 3 週 1 回（once every 3 weeks）、T-DM1: トラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine）、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（trastuzumab deruxtecan）

a: 実施国が日本の被験者を日本人とした。

b: Part 2a 及び Part 2b で構成された。Part 2a は T-DM1 に抵抗性又は難治性の T-DM1 治療歴のある患者を対象とし、Part 2b は抵抗性又は難治性以外の理由で前治療の T-DM1 の投与を中止した患者を対象とした。

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

いずれの試験でも、本モジュールに示す有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は疾病と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。本モジュールに示す有害事象の解析では、治験薬投与開始時から最終投与後 47 日まで（HERALD 試験は最終投与後 30 日まで、J101 試験は最終投与後 28 日まで）に発現した有害事象、及び最終投与後 48 日以降（HERALD 試験は最終投与後 31 日以降、J101 試験は最終投与後 29 日以降）に発現した重篤な有害事象（HERALD 試験は重篤及び非重篤な有害事象）で治験薬との因果関係がありと判定された有害事象を対象とした。

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

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）（MedDRA/J）version 26.0 を用いた。

1.1.3　判定基準

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0 に基づいて分類した。なお、CTCAE では、表 2.7.4.1-4 の一般原則に従い、各有害事象について重症度ごと（Grade 1～5）の臨床的定義を記載している。

表 2.7.4.1-4　CTCAE での有害事象の重症度の定義

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

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

有害事象と治験薬との因果関係は、治験薬の薬理作用、治験薬投与と有害事象発現の時間的経緯、被験者の臨床状態及び他の要因等を勘案し、治験薬との合理的な因果関係が否定できない場合を「関連あり」、治験薬との合理的な因果関係が否定できる場合を「関連なし」として、治験担当医師が判定した。因果関係判定が「関連あり」の有害事象を副作用とした。有害事象の転帰は、治験担当医師が判定した。

1.1.4　注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の評価

T-DXd の臨床試験データ、非臨床試験成績、疫学情報、及び類薬の文献情報に基づき、表 2.7.4.1-5 に示す MedDRA（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化して集計した「間質性肺疾患／肺臓炎（interstitial lung disease: ILD）」及び「左室機能不全」を注目すべき有害事象として評価した。以下、かぎ括弧（「」）を付した事象は、関連する MedDRA 基本語をグループ化して集計した事象を示す。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、DP-02 試験、DL-01 試験、DC-02 試験、DB-01 試験、DG-01 試験、及び DG-02 試験と HERALD 試験では異なる「ILD」の定義を用いた。「ILD」の定義を表 2.7.4.1-5 に示した。HERALD 試験を除き、重症度及び発現日は、ILD 独立判定委員会が判定した。ILD 独立判定委員会での評価内容を 1.1.6 に示す。

また、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、表 2.7.4.1-6 に示す MedDRA（MedDRA/J）基本語及びグループ化して集計した事象を、その他の検討を要する有害事象として評価した。

注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の全体集団の結果は 2.1.6 に、日本人集団の結果は 2.3.6 に示した。

表 2.7.4.1-5　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語及び「ILD」の定義
「ILD」	HERALD 試験: ILD が疑われる有害事象 [a] 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
	HERALD 試験以外の試験: ILD が疑われる有害事象 [a] のうち、ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象
「左室機能不全」	急性左室不全、急性右室不全、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、慢性左室不全、慢性右室不全、駆出率減少、左室機能不全、左室不全、右室不全、心室不全

ILD: 間質性肺疾患／肺臓炎（interstitial lung disease）、MedDRA: ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）、SMQ: MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA query）
a: 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

表 2.7.4.1-6　その他の検討を要する有害事象

その他の検討を要する有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語及びグループ化した有害事象
「腹痛」	腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、消化器痛
「貧血」	貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少
「血中ビリルビン増加」	血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加
便秘	便秘
食欲減退	食欲減退
下痢	下痢
「疲労」	疲労、無力症、倦怠感、嗜眠
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症

その他の検討を要する有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語及びグループ化した有害事象
「頭痛」	頭痛、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛
「血中カリウム減少」	低カリウム血症、血中カリウム減少
「白血球数減少」	白血球数減少、白血球減少症
「リンパ球数減少」	リンパ球数減少、リンパ球減少症
「筋骨格痛」	背部痛、筋肉痛、四肢痛、筋骨格痛、筋痙縮、骨痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、四肢不快感
悪心	悪心
「好中球数減少」	好中球数減少、好中球減少症
「発疹」	発疹、膿疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹
「皮膚色素過剰」	皮膚色素過剰、皮膚変色、色素沈着障害
「口内炎」	口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜びらん、口腔粘膜水疱形成、口腔粘膜疹
「血小板数減少」	血小板数減少、血小板減少症
「トランスアミナーゼ上昇」	トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝機能異常、肝機能検査値上昇
「上気道感染」	上気道感染、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患、上咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、喉頭炎
「霧視」	霧視、視力障害
嘔吐	嘔吐

1.1.5　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査は、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査を実施した。

その他、バイタルサインの確認、12 誘導心電図検査、心エコー（echocardiography: ECHO）又はマルチゲート収集法（multigated acquisition: MUGA）を用いた左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）の測定、眼科検査（視力検査、スリットランプ検査、及び眼底検査）、肺検査（画像検査等）を実施し、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）を確認した。

1.1.6　間質性肺疾患独立判定委員会

T-DXd の臨床試験（HERALD 試験を除く）では、ILD が疑われる有害事象を網羅的に評価するため、ILD が疑われる有害事象（表 2.7.4.1-5）を ILD 独立判定委員会に報告し、当該委員会に判定を依頼した。

ILD 独立判定委員会は専門医（腫瘍内科医、呼吸器専門医、及び放射線専門医）により構成され、ILD が疑われる有害事象について、ILD に該当するか否か、さらに ILD に該当すると判定した場合は、発現日、重症度（CTCAE Grade［version 5.0］に基づく分類）、T-DXd との因果関係を、治験担当医師及び治験依頼者とは独立して判定した。また、ILD 独立判定委員会で治験薬との因果関係が否定できないと判定された ILD を発現し、転帰が未回復であった被験者が、後観察期間終了までに死亡した場合には ILD による死亡に該当するか否か

を判定した。後観察以降に死亡した場合でも、検査画像等の評価可能なデータを有する被験者は同様に評価した。

1.1.7　統計解析

1.1.7.1　安全性解析対象集団の定義

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

1.1.7.2　データの取り扱い

安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

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

1.1.7.3　併合解析

がん種横断的な安全性プロファイルを統合的に評価することを目的に、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のうち、中央検査機関で HER2 IHC 法 3+と判定された被験者の安全性データ、並びに HERALD 試験に登録された *HER2* 遺伝子増幅を有する被験者の安全性データを併合して解析した。また、他のがん種と用量の設定が異なる胃癌を対象とした DG-01 試験及び DG-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の安全性データを併合した。さらに、T-DXd の全般的な安全性プロファイルを評価するため、これまでに得られた T-DXd の全がん種の臨床試験成績から、T-DXd 5.4 mg/kg が投与された被験者の安全性データ及び T-DXd 6.4 mg/kg が投与された被験者の安全性データを用量別に併合した。

データの併合にあたっては、原疾患及び T-DXd の投与量の違いを考慮し、表 2.7.4.1-7 に示すグループ別に併合した。

表 2.7.4.1-7　安全性の併合解析のための併合群

併合群 （英語表記） T-DXd 投与量	含まれる臨床試験及び評価対象とした被験者	被験者数の合計 （日本人被験者数 [a]）
HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群 （HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg） T-DXd 5.4 mg/kg	• HERALD 試験: *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者: 62 名 • DP-02 試験: HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の固形癌患者: 75 名 • DL-01 試験: T-DXd 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: T-DXd 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: T-DXd 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 （114 名）
HER2 IHC 法 3+ 併合群 （IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg） T-DXd 5.4 mg/kg	• DP-02 試験: HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の固形癌患者: 75 名 • DL-01 試験: T-DXd 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: T-DXd 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: T-DXd 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 （52 名）
胃癌 IHC 法 3+ 併合群 （DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg） T-DXd 6.4 mg/kg	• DG-01 試験: T-DXd 6.4 mg/kg 群の HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者: 96 名 • DG-02 試験: HER2 IHC 法 3+（中央検査機関判定）の手術不能又は再発胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者: 68 名	164 名 （76 名）
全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 （All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg） T-DXd 5.4 mg/kg	HERALD 試験: 62 名 DP-02 試験: 267 名 DL-01 試験: 41 名 DC-02 試験: 83 名 DB-01 試験: 184 名 DB-02 試験: 404 名 DB-03 試験: 257 名 DB-04 試験: 371 名 DP-01 試験: 102 名 J101 試験: 91 名 DL-02 試験: 101 名	1963 名 （345 名）

併合群 （英語表記） T-DXd 投与量	含まれる臨床試験及び評価対象とした被験者	被験者数の合計 （日本人被験者数 [a]）
全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 （All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg） T-DXd 6.4 mg/kg	DL-01 試験: 140 名 DC-02 試験: 39 名 DB-01 試験: 48 名 DG-01 試験: 169 名 DG-02 試験: 79 名 J101 試験: 183 名 DL-02 試験: 50 名 DC-01 試験: 86 名	794 名 （367 名）

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

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団に採用された被験者（日本人被験者）は、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で 373 名（114 名）、HERALD 試験で 62 名（62 名）、HER2 IHC 法 3+ 併合群で 311 名（52 名）、胃癌 IHC 法 3+ 併合群で 164 名（76 名）、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で 1963 名（345 名）、全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で 794 名（367 名）であった（表 2.7.4.1-7）。

1.2.2　被験者の内訳

全体集団

各併合群及び HERALD 試験での安全性解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、データカットオフ日までに治験薬の投与が中止された被験者の割合は 81.8%（305/373）であった。主な中止理由は、疾患進行（固形癌の効果判定規準［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST］に基づく判定）（38.1%［142/373］）及び有害事象（16.1%［60/373］）であった。

HERALD 試験では、データカットオフ日までに治験薬の投与が中止された被験者の割合は 79.0%（49/62）であった。主な中止理由は、疾患進行（RECIST に基づく判定）（53.2%［33/62］）及び有害事象（19.4%［12/62］）であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、データカットオフ日までに治験薬の投与が中止された被験者の割合は 82.3%（256/311）であった。主な中止理由は、疾患進行（RECIST に基づく判定）（35.0%［109/311］）及び有害事象（15.4%［48/311］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、データカットオフ日までに治験薬の投与が中止された被験者の割合及び中止理由は類似していた。

表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Parameter	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Ongoing Study Treatment at DCO	13 (21.0)	55 (17.7)	68 (18.2)	20 (12.2)	326 (16.6)	61 (7.7)
Subjects Discontinued from Study Treatment	49 (79.0)	256 (82.3)	305 (81.8)	144 (87.8)	1637 (83.4)	733 (92.3)
Primary Reason for Discontinuation from Study Treatment						
Progressive Disease	33 (53.2)	109 (35.0)	142 (38.1)	102 (62.2)	768 (39.1)	437 (55.0)
Clinical Progression	0	17 (5.5)	17 (4.6)	7 (4.3)	75 (3.8)	56 (7.1)
Objective Disease Progression	0	33 (10.6)	33 (8.8)	0	208 (10.6)	0
Subjective Disease Progression	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	27 (1.4)	0
Adverse Event	12 (19.4)	48 (15.4)	60 (16.1)	26 (15.9)	317 (16.1)	160 (20.2)
Death	1 (1.6)	10 (3.2)	11 (2.9)	2 (1.2)	53 (2.7)	24 (3.0)
Withdrawal by Subject	0	8 (2.6)	8 (2.1)	4 (2.4)	80 (4.1)	20 (2.5)
Severe Non-Compliance to Protocol	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.1)	2 (1.2)	28 (1.4)	8 (1.0)
Subject Decision	2 (3.2)	5 (1.6)	7 (1.9)	0	17 (0.9)	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	1 (0.1)	0
Other*	0	18 (5.8)	18 (4.8)	1 (0.6)	61 (3.1)	28 (3.5)

DCO = data cut-off; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC =immunohistochemistry; IP = investigational product; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
*In case of death while on treatment with IP, patients do not specifically record a reason for discontinuation of IP. These are included under Other.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.01

日本人集団

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団の被験者の内訳を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.01 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、日本人集団に 114 名、非日本人集団に 259 名が含まれた。治験薬の投与が中止された被験者の割合は、日本人集団では 83.3%（95/114）、非日本人集団では 81.1%（210/259）であった。主な中止理由は、日本人集団では疾患進行（RECIST に基づく判定）（53.5%［61/114］）及び有害事象（22.8%［26/114］）であり、非日本人集団でも疾患進行（RECIST に基づく判定）（31.3%［81/259］）及び有害事象（13.1%［34/259］）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団と非日本人集団では、データカットオフ日までに治験薬の投与が中止された被験者の割合及び中止理由は類似していた。

1.2.3　曝露状況

全体集団

各併合群及び HERALD 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の投与期間の中央値（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）サイクル、相対用量強度の中央値（範囲）は 95.70（46.1～104.6）%であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、相対用量強度の中央値は同程度であった。投与期間の中央値（範囲）は、HERALD 試験（5.57［0.7～23.0］ヵ月）で HER2 IHC 法 3+ 併合群（8.41［0.7～29.5］ヵ月）（以下同順）であり、施行サイクル数の中央値（範囲）は、HERALD 試験で 8.0（1～29）サイクル、HER2 IHC 法 3+ 併合群で 12.0（1～40）サイクル）であった。

表 2.7.4.1-9　曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Duration of Treatment (months)[a]						
Mean	7.15	10.71	10.12	7.18	11.21	7.68
Std Dev	5.473	7.509	7.325	5.805	9.054	6.900
Median	5.57	8.41	8.05	5.37	8.34	5.52
Min, Max	0.7, 23.0	0.7, 29.5	0.7, 29.5	0.7, 29.7	0.2, 45.1	0.7, 41.0
Duration of Treatment Category, n (%)[a]						
0 to <=3 months	15 (24.2)	49 (15.8)	64 (17.2)	50 (30.5)	373 (19.0)	251 (31.6)
>3 to <=6 months	19 (30.6)	57 (18.3)	76 (20.4)	43 (26.2)	347 (17.7)	176 (22.2)
>6 to <=9 months	10 (16.1)	64 (20.6)	74 (19.8)	21 (12.8)	324 (16.5)	123 (15.5)
>9 to <=12 months	8 (12.9)	34 (10.9)	42 (11.3)	22 (13.4)	219 (11.2)	79 (9.9)
>12 to <=18 months	7 (11.3)	37 (11.9)	44 (11.8)	18 (11.0)	263 (13.4)	92 (11.6)
>18 to <=24 months	3 (4.8)	55 (17.7)	58 (15.5)	7 (4.3)	226 (11.5)	40 (5.0)
>=24 months	0	15 (4.8)	15 (4.0)	3 (1.8)	211 (10.7)	33 (4.2)
Number of Cycles						
Mean	9.7	14.6	13.7	9.7	15.3	10.3

Parameter	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Std Dev	7.44	10.18	9.94	7.92	12.31	9.18
Median	8.0	12.0	11.0	7.0	12.0	7.0
Min, Max	1, 29	1, 40	1, 40	1, 41	1, 60	1, 53
Dose Intensity[b]						
Mean	4.77	4.96	4.93	5.80	5.02	5.77
Std Dev	0.668	0.607	0.620	0.692	0.726	0.730
Median	4.98	5.20	5.15	5.97	5.22	5.97
Min, Max	2.9, 5.4	2.5, 5.7	2.5, 5.7	3.7, 6.8	2.5, 22.7	3.2, 7.0
Relative Dose Intensity[c]						
Mean	88.39	91.21	90.74	90.58	96.46	90.13
Std Dev	12.366	11.907	12.014	10.815	8.769	11.411
Median	92.31	96.10	95.70	93.29	99.64	93.26
Min, Max	54.4, 100.7	46.1, 104.6	46.1, 104.6	58.2, 106.5	46.1, 199.6	50.4, 109.3
Relative Dose Intensity (%) Category, n (%)						
>= 90%	34 (54.8)	210 (67.5)	244 (65.4)	100 (61.0)	1699 (86.6)	469 (59.1)
<90% to >=80%	15 (24.2)	53 (17.0)	68 (18.2)	37 (22.6)	138 (7.0)	183 (23.0)
<80% to >=60%	10 (16.1)	39 (12.5)	49 (13.1)	26 (15.9)	112 (5.7)	130 (16.4)
<60%	3 (4.8)	9 (2.9)	12 (3.2)	1 (0.6)	14 (0.7)	12 (1.5)

CSR = clinical study report; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Max = maximum; Min = minimum; RDI = relative dose intensity; SAP =statistical analysis plan; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a: Duration of treatment (months) = (date of the last dose - date of the first dose + 21 days)/30.44. 1 month = 365.25/12=30.44 days.
b: Dose Intensity ((mg/kg)/cycle length in weeks) = cumulative dose level (mg/kg) / (duration of treatment (days)/21 days).
c: RDI derivation/definition for each study follows the study convention specified in CSR SAPs. RDI is the percentage of the actual dose intensity delivered relative to the intended dose intensity through treatment discontinuation. Actual treatment duration = total treatment duration, excluding duration of dose delays.
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.03

日本人集団

各併合群及び HERALD 試験の日本人集団及び非日本人集団での曝露状況を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.03 に示す。

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、日本人集団（6.34［0.7～26.8］ヵ月）で非日本人集団（8.74［0.7～29.5］ヵ月）（以下同順）であった。施行サイクル数の中央値（範囲）は、日本人集団で 9.0（1～34）サイクル、非日本人集団で 12.0（1～40）サイクルであった。また、相対用量強度の中央値（範囲）は日本人集団と非日本人集団で同程度であった（94.74［46.1～103.3］%、95.90［51.7～104.6］%）。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

全体集団

各併合群及び HERALD 試験の被験者背景を表 2.7.4.1-10 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、女性の割合が高かった（男性 27.3%、女性 72.7%）。年齢の中央値（範囲）は 59.0（25～96）歳で、65 歳未満の被験者が多かった（67.0%［250/373］）。人種別では、白人が 41.8%、アジア人が 51.5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他が各 2.4%であった。ベースライン時の腎機能別では、正常腎機能 42.9%、軽度腎機能障害 39.9%、中等度腎機能障害 16.9%、重度腎機能障害 0.3%であり、ベ

ースライン時の肝機能別では、正常肝機能 63.5%、軽度肝機能障害 34.6%、中等度肝機能障害 1.1%、重度肝機能障害 0.3%、不明 0.5%であった。

HERALD 試験では、男女の割合は同程度であった（男性 48.4%、女性 51.6%）。年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～80）歳で、65 歳未満の被験者がやや多かった（54.8%［34/62］）。人種は全員がアジア人であった。ベースライン時の腎機能別では、正常腎機能 22.6%、軽度腎機能障害 48.4%、中等度腎機能障害 29.0%であり、ベースライン時の肝機能別では、正常肝機能 74.2%、軽度肝機能障害 25.8%であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、女性の割合が高かった（男性 23.2%、女性 76.8%）。年齢の中央値（範囲）は 59.0（25～96）歳で、65 歳未満の被験者が多かった（69.5%［216/311］）。人種別では、白人が 50.2%、アジア人が 41.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他が各 2.9%であった。ベースライン時の腎機能別では、正常腎機能 46.9%、軽度腎機能障害 38.3%、中等度腎機能障害 14.5%、重度腎機能障害 0.3%であり、ベースライン時の肝機能別では、正常肝機能 61.4%、軽度肝機能障害 36.3%、中等度肝機能障害 1.3%、重度肝機能障害 0.3%、不明 0.6%であった。

表 2.7.4.1-10　被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Gender - n (%)						
Female	32 (51.6)	239 (76.8)	271 (72.7)	44 (26.8)	1682 (85.7)	418 (52.6)
Male	30 (48.4)	72 (23.2)	102 (27.3)	120 (73.2)	281 (14.3)	376 (47.4)
Age (years)[a]						
Mean	61.4	57.5	58.2	62.4	57.2	59.8
Std Dev	11.00	12.13	12.02	11.12	11.78	11.60
Median	63.0	59.0	59.0	64.0	57.7	61.0
Min, Max	32, 80	25, 96	25, 96	20, 82	22, 96	20, 89
Age category (years) - n (%)						
<65	34 (54.8)	216 (69.5)	250 (67.0)	84 (51.2)	1393 (71.0)	487 (61.3)
>=65	28 (45.2)	95 (30.5)	123 (33.0)	80 (48.8)	570 (29.0)	307 (38.7)
Race - n (%)						
White	0	156 (50.2)	156 (41.8)	61 (37.2)	941 (47.9)	280 (35.3)
Black or African American	0	9 (2.9)	9 (2.4)	1 (0.6)	44 (2.2)	12 (1.5)
Asian	62 (100)	130 (41.8)	192 (51.5)	98 (59.8)	837 (42.6)	451 (56.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (0.3)	1 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.1)	2 (0.3)
Multiple	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Other	0	9 (2.9)	9 (2.4)	3 (1.8)	112 (5.7)	42 (5.3)
Not Reported	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	16 (0.8)	0
Missing	0	3 (1.0)	3 (0.8)	0	4 (0.2)	6 (0.8)
ECOG Performance Status - n (%)						
0	36 (58.1)	166 (53.4)	202 (54.2)	73 (44.5)	1029 (52.4)	380 (47.9)
1	26 (41.9)	144 (46.3)	170 (45.6)	91 (55.5)	930 (47.4)	413 (52.0)
2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (0.2)	1 (0.1)
Missing	0	0	0	0	0	0
Primary Tumor Location - n (%)						
Breast	0	154 (49.5)	154 (41.3)	0	1307 (66.6)	149 (18.8)
Lung-Nsclc	2 (3.2)	17 (5.5)	19 (5.1)	0	144 (7.3)	208 (26.2)
Gastric	2 (3.2)	0	2 (0.5)	106 (64.6)	14 (0.7)	198 (24.9)
Colorectal	10 (16.1)	65 (20.9)	75 (20.1)	0	113 (5.8)	145 (18.3)
Biliary Tract	4 (6.5)	16 (5.1)	20 (5.4)	0	64 (3.3)	0
Bladder	2 (3.2)	16 (5.1)	18 (4.8)	0	50 (2.5)	0
Cervical	5 (8.1)	8 (2.6)	13 (3.5)	0	48 (2.4)	0
Endometrial	6 (9.7)	13 (4.2)	19 (5.1)	0	48 (2.4)	0
Esophagogastric	12 (19.4)	0	12 (3.2)	0	23 (1.2)	0
Gastroesophageal Junction	0	0	0	58 (35.4)	8 (0.4)	75 (9.4)
Ovarian	2 (3.2)	11 (3.5)	13 (3.5)	0	43 (2.2)	0

Parameter	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Pancreatic	4 (6.5)	2 (0.6)	6 (1.6)	0	31 (1.6)	1 (0.1)
Prostate	1 (1.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
Rare Tumors	11 (17.7)	9 (2.9)	20 (5.4)	0	68 (3.5)	0
Other	1 (1.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	18 (2.3)
HER2 Expression (IHC) - Central - n (%)						
0	NA	0	0	0	73 (3.8)	22 (2.8)
1+	NA	0	0	0	269 (14.2)	82 (10.3)
2+	NA	0	0	0	499 (26.2)	175 (22.0)
3+	NA	311 (100)	311 (100)	164 (100)	906 (47.7)	352 (44.3)
Unknown	NA	0	0	0	154 (8.1)	163 (20.5)
Renal Function - n (%)						
Within Normal Range (Creatinine clearance >=90 mL/min)	14 (22.6)	146 (46.9)	160 (42.9)	54 (32.9)	935 (47.6)	316 (39.8)
Mild Impairment (Creatinine clearance >=60, <90 mL/min)	30 (48.4)	119 (38.3)	149 (39.9)	62 (37.8)	742 (37.8)	318 (40.1)
Moderate Impairment (Creatinine clearance >=30, <60 mL/min)	18 (29.0)	45 (14.5)	63 (16.9)	35 (21.3)	278 (14.2)	143 (18.0)
Severe Impairment (Creatinine clearance >=15, <30 mL/min)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.2)	2 (0.3)
Missing	0	0	0	13 (7.9)	5 (0.3)	15 (1.9)
Hepatic Function - n (%)						
Within Normal Range	46 (74.2)	191 (61.4)	237 (63.5)	126 (76.8)	1220 (62.1)	543 (68.4)
Mild Impairment	16 (25.8)	113 (36.3)	129 (34.6)	36 (22.0)	719 (36.6)	220 (27.7)
Moderate Impairment	0	4 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.6)	14 (0.7)	2 (0.3)
Severe Impairment	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	0
Missing	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.6)	8 (0.4)	29 (3.7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

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

The pooled analysis group is based on tumor type and first dose received for subjects in each study.

The baseline value is defined as the last non-missing value before initial administration of study treatment.

HER2 IHC scores for DL01 cohort 2 subjects are not included since HER2 expression IHC test is not required for study entry.

a: Age in years is calculated using the informed consent date and the birth date.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.02

日本人集団

各併合群及び HERALD 試験の日本人集団及び非日本人集団での被験者背景を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.1.02 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、女性の割合が高かった（男性 39.5%、女性 60.5%）。年齢の中央値（範囲）は 61.0（32～80）歳であり、65 歳未満の被験者が多かった（60.5%［69/114］）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、日本人集団と非日本人集団の被験者背景に以下の違い（10%以上の差）が認められた。

- 女性の割合は、日本人集団（60.5%［69/114］）で非日本人集団（78.0%［202/259］）と比較して低かった。
- がん種が乳癌であった被験者の割合は、日本人集団（25.4%［29/114］）で非日本人集団（48.3%［125/259］）と比較して低く、大腸癌であった被験者の割合は、日本人集団（27.2%［31/114］）で非日本人集団（17.0%［44/259］）と比較して高かった。
- 日本人集団では、非日本人集団と比較して正常腎機能被験者の割合が低く（日本人集団 28.9%［33/114］、非日本人集団 49.0%［127/259］、以下同順）、中等度腎機能障害被験者の割合が高かった（24.6%［28/114］、13.5%［35/259］）。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の要約

各併合群及び HERALD 試験での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の有害事象の発現割合は、99.2%（370/373）、副作用の発現割合は、95.2%（355/373）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、61.7%（230/373）であり、重篤な有害事象の発現割合は 32.4%（121/373）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 16.6%（62/373）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 28.2%（105/373）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 48.8%（182/373）であった。死亡に至った有害事象は 19 名に認められ、うち 8 名は副作用と判定された。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、以下の有害事象区分の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、HER2 IHC 法 3+ 併合群（46.9%［146/311］）と比較して HERALD 試験（58.1%［36/62］）で高かった。
- 治験薬の投与中断に至った副作用の発現割合は、HER2 IHC 法 3+ 併合群（30.5%［95/311］）と比較して HERALD 試験（46.8%［29/62］）で高かった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)	62 (100)	308 (99.0)	370 (99.2)	164 (100)	1950 (99.3)	794 (100)
TEAE with CTCAE Grade >= 3	39 (62.9)	191 (61.4)	230 (61.7)	120 (73.2)	1091 (55.6)	561 (70.7)
Treatment-emergent SAE	24 (38.7)	97 (31.2)	121 (32.4)	66 (40.2)	588 (30.0)	305 (38.4)
TEAE associated with an outcome of death	1 (1.6)	18 (5.8)	19 (5.1)	14 (8.5)	86 (4.4)	70 (8.8)
TEAE associated with study drug discontinuation	14 (22.6)	48 (15.4)	62 (16.6)	29 (17.7)	328 (16.7)	176 (22.2)
TEAE associated with study drug interruption	36 (58.1)	146 (46.9)	182 (48.8)	82 (50.0)	865 (44.1)	381 (48.0)
TEAE associated with dose reduction	22 (35.5)	83 (26.7)	105 (28.2)	46 (28.0)	447 (22.8)	240 (30.2)
Drug-related TEAE (Related TEAE)	59 (95.2)	296 (95.2)	355 (95.2)	159 (97.0)	1850 (94.2)	770 (97.0)
Related TEAE with CTCAE Grade >= 3	32 (51.6)	156 (50.2)	188 (50.4)	95 (57.9)	827 (42.1)	442 (55.7)
Treatment-emergent Related SAE	11 (17.7)	46 (14.8)	57 (15.3)	27 (16.5)	246 (12.5)	147 (18.5)
Related TEAE associated with an outcome of death	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.1)	3 (1.8)	24 (1.2)	15 (1.9)
Related TEAE associated with study drug discontinuation	13 (21.0)	45 (14.5)	58 (15.5)	21 (12.8)	274 (14.0)	133 (16.8)
Related TEAE associated with study drug interruption	29 (46.8)	95 (30.5)	124 (33.2)	58 (35.4)	590 (30.1)	278 (35.0)
Related TEAE associated with dose reduction	20 (32.3)	76 (24.4)	96 (25.7)	41 (25.0)	415 (21.1)	227 (28.6)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

If relationship is missing, the AE is also considered to be related to the drug.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.01.1, 2.7.4.2.1.08, 2.7.4.2.1.09

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1　有害事象

各併合群及び HERALD 試験での有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

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（発現割合が 20%以上）は、悪心（68.6%［256/373］）、食欲減退（38.1%［142/373］）、疲労（37.5%［140/373］）、貧血（33.8%［126/373］）、嘔吐（32.7%［122/373］）、脱毛症（31.9%［119/373］）、下痢（30.3%［113/373］）、便秘（29.5%［110/373］）、及び好中球数減少（24.4%［91/373］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群の間では、比較的よくみられた有害事象（HERALD 試験又は HER2 IHC 法 3+ 併合群で発現割合が 20%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が高い事象は、食欲減退（HERALD 試験 54.8%、HER2 IHC 法 3+ 併合群 34.7%、以下同順）、倦怠感（41.9%、2.6%）、白血球数減少（32.3%、14.1%）、及び発熱（24.2%、10.9%）であった。
- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が低い事象は、悪心（59.7%、70.4%）、疲労（12.9%、42.4%）、嘔吐（17.7%、35.7%）、脱毛症（14.5%、35.4%）、及び下痢（21.0%、32.2%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）の内訳とその発現割合は同様であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any TEAE	62 (100)	308 (99.0)	370 (99.2)	164 (100)	1950 (99.3)	794 (100)
悪心	37 (59.7)	219 (70.4)	256 (68.6)	102 (62.2)	1394 (71.0)	558 (70.3)
食欲減退	34 (54.8)	108 (34.7)	142 (38.1)	78 (47.6)	635 (32.3)	394 (49.6)
疲労	8 (12.9)	132 (42.4)	140 (37.5)	47 (28.7)	644 (32.8)	251 (31.6)
貧血	25 (40.3)	101 (32.5)	126 (33.8)	80 (48.8)	691 (35.2)	342 (43.1)
嘔吐	11 (17.7)	111 (35.7)	122 (32.7)	54 (32.9)	735 (37.4)	298 (37.5)
脱毛症	9 (14.5)	110 (35.4)	119 (31.9)	38 (23.2)	643 (32.8)	265 (33.4)
下痢	13 (21.0)	100 (32.2)	113 (30.3)	58 (35.4)	568 (28.9)	274 (34.5)
便秘	17 (27.4)	93 (29.9)	110 (29.5)	46 (28.0)	621 (31.6)	235 (29.6)
好中球数減少	20 (32.3)	71 (22.8)	91 (24.4)	73 (44.5)	427 (21.8)	304 (38.3)
血小板数減少	15 (24.2)	50 (16.1)	65 (17.4)	48 (29.3)	339 (17.3)	228 (28.7)
白血球数減少	20 (32.3)	44 (14.1)	64 (17.2)	45 (27.4)	325 (16.6)	204 (25.7)
咳嗽	0	60 (19.3)	60 (16.1)	13 (7.9)	256 (13.0)	94 (11.8)
口内炎	14 (22.6)	43 (13.8)	57 (15.3)	10 (6.1)	244 (12.4)	113 (14.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.3)	46 (14.8)	53 (14.2)	18 (11.0)	366 (18.6)	130 (16.4)
無力症	0	53 (17.0)	53 (14.2)	13 (7.9)	363 (18.5)	76 (9.6)
好中球減少症	0	51 (16.4)	51 (13.7)	10 (6.1)	267 (13.6)	44 (5.5)
頭痛	3 (4.8)	47 (15.1)	50 (13.4)	10 (6.1)	299 (15.2)	70 (8.8)
発熱	15 (24.2)	34 (10.9)	49 (13.1)	29 (17.7)	256 (13.0)	146 (18.4)
低カリウム血症	6 (9.7)	37 (11.9)	43 (11.5)	18 (11.0)	221 (11.3)	103 (13.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.9)	34 (10.9)	42 (11.3)	12 (7.3)	303 (15.4)	102 (12.8)
腹痛	3 (4.8)	38 (12.2)	41 (11.0)	19 (11.6)	224 (11.4)	79 (9.9)
呼吸困難	0	41 (13.2)	41 (11.0)	8 (4.9)	192 (9.8)	75 (9.4)
肺臓炎	12 (19.4)	28 (9.0)	40 (10.7)	15 (9.1)	157 (8.0)	93 (11.7)
消化不良	1 (1.6)	37 (11.9)	38 (10.2)	5 (3.0)	196 (10.0)	39 (4.9)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD,29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.03.1

2.1.2.2　副作用

各併合群及び HERALD 試験での副作用の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で比較的よくみられた副作用（発現割合が 20%以上）は、悪心（64.9%［242/373］）、疲労（33.5%［125/373］）、食欲減退（32.4%［121/373］）、脱毛症（30.0%［112/373］）、嘔吐（29.0%［108/373］）、貧血（26.8%［100/373］）、下痢（24.1%［90/373］）、及び好中球数減少（23.3%［87/373］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群の間では、比較的よくみられた副作用（HERALD 試験又は HER2 IHC 法 3+ 併合群で発現割合が 20%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が高い事象は、食欲減退（HERALD 試験 53.2%、HER2 IHC 法 3+ 併合群 28.3%、以下同順）、倦怠感（40.3%、2.6%）、貧血（38.7%、24.4%）、好中球数減少（32.3%、21.5%）、白血球数減少（32.3%、13.5%）、及び血小板数減少（24.2%、13.8%）であった。
- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が低い事象は、疲労（11.3%、37.9%）、脱毛症（14.5%、33.1%）、嘔吐（16.1%、31.5%）、及び下痢（14.5%、26.0%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、比較的よくみられた副作用（いずれかの群で発現割合が 20%以上）の内訳とその発現割合は同様であった。

表 2.7.4.2-3　副作用の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any Drug-related TEAE	59 (95.2)	296 (95.2)	355 (95.2)	159 (97.0)	1850 (94.2)	770 (97.0)
悪心	36 (58.1)	206 (66.2)	242 (64.9)	94 (57.3)	1310 (66.7)	526 (66.2)
疲労	7 (11.3)	118 (37.9)	125 (33.5)	43 (26.2)	556 (28.3)	221 (27.8)
食欲減退	33 (53.2)	88 (28.3)	121 (32.4)	67 (40.9)	535 (27.3)	346 (43.6)
脱毛症	9 (14.5)	103 (33.1)	112 (30.0)	36 (22.0)	612 (31.2)	256 (32.2)
嘔吐	10 (16.1)	98 (31.5)	108 (29.0)	42 (25.6)	625 (31.8)	251 (31.6)
貧血	24 (38.7)	76 (24.4)	100 (26.8)	55 (33.5)	559 (28.5)	261 (32.9)
下痢	9 (14.5)	81 (26.0)	90 (24.1)	48 (29.3)	443 (22.6)	217 (27.3)
好中球数減少	20 (32.3)	67 (21.5)	87 (23.3)	72 (43.9)	414 (21.1)	299 (37.7)
白血球数減少	20 (32.3)	42 (13.5)	62 (16.6)	45 (27.4)	310 (15.8)	199 (25.1)
血小板数減少	15 (24.2)	43 (13.8)	58 (15.5)	48 (29.3)	312 (15.9)	218 (27.5)
口内炎	14 (22.6)	42 (13.5)	56 (15.0)	7 (4.3)	213 (10.9)	101 (12.7)
便秘	8 (12.9)	47 (15.1)	55 (14.7)	20 (12.2)	363 (18.5)	140 (17.6)
好中球減少症	0	50 (16.1)	50 (13.4)	10 (6.1)	255 (13.0)	43 (5.4)
無力症	0	46 (14.8)	46 (12.3)	9 (5.5)	288 (14.7)	60 (7.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.1)	36 (11.6)	41 (11.0)	10 (6.1)	288 (14.7)	97 (12.2)
肺臓炎	12 (19.4)	27 (8.7)	39 (10.5)	15 (9.1)	155 (7.9)	89 (11.2)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.

If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.

If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.04

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

各併合群及び HERALD 試験での Grade 3 以上の有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 61.7%（230/373）であった。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、好中球数減少（14.2%［53/373］）、貧血（13.7%［51/373］）、好中球減少症（7.5%［28/373］）、疲労及び白血球数減少（各 6.7%［25/373］）、悪心（5.9%［22/373］）、並びに血小板数減少（5.6%［21/373］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群の間では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（HERALD 試験又は HER2 IHC 法 3+ 併合群で発現割合が 5%以上）のうち、以下の事象の発現割合に違い（5%以上の差）が認められた。

- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が高い事象は、貧血（HERALD 試験 22.6%、HER2 IHC 法 3+ 併合群 11.9%、以下同順）、好中球数減少（19.4%、13.2%）、白血球数減少（12.9%、5.5%）、及びリンパ球数減少（8.1%、2.6%）であった。
- HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が低い事象は、好中球減少症（0%、9.0%）、疲労（0%、8.0%）、及び悪心（1.6%、6.8%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）の内訳とその発現割合は同様であった。なお、比較的よくみられた Grade 3 以上の副作用（いずれかの群で発現割合が 5%以上）でも、その内訳と発現割合は、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群で同様であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.06）。

表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 5%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any TEAE >= Grade 3	39 (62.9)	191 (61.4)	230 (61.7)	120 (73.2)	1091 (55.6)	561 (70.7)
好中球数減少	12 (19.4)	41 (13.2)	53 (14.2)	55 (33.5)	220 (11.2)	203 (25.6)
貧血	14 (22.6)	37 (11.9)	51 (13.7)	46 (28.0)	223 (11.4)	171 (21.5)
好中球減少症	0	28 (9.0)	28 (7.5)	5 (3.0)	123 (6.3)	28 (3.5)
疲労	0	25 (8.0)	25 (6.7)	11 (6.7)	99 (5.0)	45 (5.7)
白血球数減少	8 (12.9)	17 (5.5)	25 (6.7)	24 (14.6)	100 (5.1)	99 (12.5)
悪心	1 (1.6)	21 (6.8)	22 (5.9)	11 (6.7)	107 (5.5)	44 (5.5)
血小板数減少	5 (8.1)	16 (5.1)	21 (5.6)	11 (6.7)	91 (4.6)	69 (8.7)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.
In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.05

2.1.3　死亡

各併合群及び HERALD 試験での死亡の要約を表 2.7.4.2-5 に示す。全死亡のうち、治験薬投与開始から最終投与後 47 日までの期間（HERALD 試験では最終投与後 30 日までの期間、J101 試験では最終投与後 28 日までの期間）に認められた死亡を治療中の死亡とした。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、治療中の死亡は 20 名（5.4%）に報告され、死因の内訳は、有害事象（7 名［1.9%］）、疾患進行（6 名［1.6%］）、Related to Disease Under Investigation（5 名［1.3%］）、及びその他（2 名［0.5%］）であった。

HERALD 試験では、治療中の死亡は 1 名（1.6%）に報告された。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治療中の死亡は 19 名（6.1%）に報告された。

表 2.7.4.2-5　死亡の要約（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
Primary Cause of Death	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Any Death	29 (46.8)	121 (38.9)	150 (40.2)	98 (59.8)	829 (42.2)	432 (54.4)
Adverse Event	0	11 (3.5)	11 (2.9)	9 (5.5)	54 (2.8)	42 (5.3)
Disease Progression	28 (45.2)	56 (18.0)	84 (22.5)	82 (50.0)	475 (24.2)	336 (42.3)
Related to Disease Under Investigation	1 (1.6)	33 (10.6)	34 (9.1)	0	207 (10.5)	0
Unknown	0	12 (3.9)	12 (3.2)	5 (3.0)	60 (3.1)	39 (4.9)
Other	0	9 (2.9)	9 (2.4)	2 (1.2)	33 (1.7)	15 (1.9)
On-treatment Death[a]	1 (1.6)	19 (6.1)	20 (5.4)	13 (7.9)	112 (5.7)	67 (8.4)
Adverse Event	0	7 (2.3)	7 (1.9)	6 (3.7)	41 (2.1)	31 (3.9)
Disease Progression	0	6 (1.9)	6 (1.6)	7 (4.3)	34 (1.7)	35 (4.4)
Related to Disease Under Investigation	1 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.3)	0	29 (1.5)	0
Unknown	0	0	0	0	3 (0.2)	1 (0.1)
Other	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	5 (0.3)	0

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on tumor type and first dose received for subjects in each study.
a: On-treatment death is defined as death occurred between first dose and 28 days following the last dose of study treatment and before the initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first) for J101, 30 days for HERALD, and 47 days following the last dose of study treatment and before the initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first) for all other studies.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.54

各併合群及び HERALD 試験で死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳を表 2.7.4.2-6 に示す。また、評価資料（HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）及び参考資料（DG-02 試験、STATICE 試験、及び HERB 試験）での死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-1 に示す。

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は 19 名（5.1%）に認められた。2 名以上に認められた死亡に至った有害事象の内訳は、肺臓炎（3 名）及び敗血症（2 名）であった。死亡に至った有害事象のうち、副作用と判定された事象は、肺臓炎（3 名）、並びに播種性血管内凝固、好中球減少性敗血症、器質化肺炎、肺炎、呼吸不全、及び敗血症（各 1 名）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.17）。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差は認められなかった（1 名［1.6%］及び 18 名［5.8%］）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差は認められなかった（19 名［5.1%］及び 86 名［4.4%］）。

なお、HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験のいずれかの試験で 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 名は副作用と判定された］、DP-02 試験）であった。

表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with any TEAE Associated with an Outcome of Death	1 (1.6)	18 (5.8)	19 (5.1)	14 (8.5)	86 (4.4)	70 (8.8)
肺臓炎	0	3 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.6)	10 (0.5)	7 (0.9)
敗血症	1 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	5 (0.3)	1 (0.1)
急性腎障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	0
急性呼吸不全	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
COVID-19	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.2)	2 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	0
死亡	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (0.3)	0
疾患進行	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.8)	12 (0.6)	25 (3.1)
播種性血管内凝固	1 (1.6)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.1)	2 (0.3)
全身健康状態悪化	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	1 (0.1)
リンパ管炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
悪性新生物	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
器質化肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	7 (0.4)	1 (0.1)
呼吸不全	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (0.3)	3 (0.4)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
急性肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.1)	0
急性肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胆道閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)
脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.1)
COVID-19 肺炎	0	0	0	0	2 (0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.1)	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)
B 型肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
水頭症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
低血圧	0	0	0	0	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.6)
腸閉塞	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (0.3)
腸管穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	2 (0.1)	0
癌性リンパ管症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.1)
悪性新生物進行	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.1)	2 (0.3)
悪性胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
機械的イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.1)
髄膜症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
新生物進行	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (0.3)
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (0.1)
突然死	0	0	0	0	1 (0.1)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血管原性脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.16

2.1.4　その他の重篤な有害事象

各併合群及び HERALD 試験での重篤な有害事象の発現割合とその内訳を表 2.7.4.2-7 に示す。また、評価資料（HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験）及び参考資料（DG-02 試験、STATICE 試験、及び HERB 試験）で重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-2 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、重篤な有害事象の発現割合は 32.4%（121/373）であった。比較的よくみられた重篤な有害事象（基本語、発現割合が 2%以上）は、敗血症（3.2%［12/373］）、肺臓炎（2.7%［10/373］）、並びに悪心及び嘔吐（各 2.1%［8/373］）であった。重篤な副作用の発現割合は 15.3%（57/373）であり、比較的よくみられた重篤な副作用（基本語、発現割合が 2%以上）は、肺臓炎（2.7%［10/373］）及び悪心（2.1%［8/373］）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.09）。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、重篤な有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった（HERALD 試験 38.7%［24/62］、HER2 IHC 法 3+ 併合群 31.2%［97/311］、以下同順）。重篤な副作用の発現割合（17.7%［11/62］、14.8%［46/311］）、並びに比較的よくみられた重篤な有害事象（HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+ 併合群のいずれかで発現割合が 2%以上）の内訳及びその発現割合も同様であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、重篤な有害事象の発現割合、並びに比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上）の内訳及びその発現割合は同様であった。

なお、HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験のいずれかの試験で 5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、病勢進行（9.4%［DL-01 試験］）及び肺臓炎（6.6%［DL-01 試験］）であった。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現割合とその内訳

（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	24 (38.7)	97 (31.2)	121 (32.4)	66 (40.2)	588 (30.0)	305 (38.4)
敗血症	1 (1.6)	11 (3.5)	12 (3.2)	1 (0.6)	24 (1.2)	9 (1.1)
肺臓炎	3 (4.8)	7 (2.3)	10 (2.7)	4 (2.4)	38 (1.9)	30 (3.8)
悪心	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.1)	4 (2.4)	23 (1.2)	14 (1.8)
嘔吐	0	8 (2.6)	8 (2.1)	2 (1.2)	32 (1.6)	13 (1.6)
肺炎	1 (1.6)	6 (1.9)	7 (1.9)	6 (3.7)	43 (2.2)	23 (2.9)
尿路感染	1 (1.6)	5 (1.6)	6 (1.6)	2 (1.2)	20 (1.0)	7 (0.9)
食欲減退	3 (4.8)	2 (0.6)	5 (1.3)	9 (5.5)	8 (0.4)	27 (3.4)
発熱性好中球減少症	2 (3.2)	3 (1.0)	5 (1.3)	0	16 (0.8)	7 (0.9)
腹痛	0	4 (1.3)	4 (1.1)	2 (1.2)	13 (0.7)	6 (0.8)
COVID-19	1 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.1)	1 (0.6)	26 (1.3)	2 (0.3)
蜂巣炎	0	4 (1.3)	4 (1.1)	0	10 (0.5)	2 (0.3)
疲労	0	4 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.6)	12 (0.6)	6 (0.8)
胸水	0	4 (1.3)	4 (1.1)	0	16 (0.8)	3 (0.4)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.

If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.

If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.08

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

各併合群及び HERALD 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-8 に示す。

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の発現割合は 16.6%（62/373）であり、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は 15.5%（58/373）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.11）。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語、発現割合が 2%以上）は、肺臓炎（8.3%［31/373］）及び間質性肺疾患（2.7%［10/373］）であり、これらの事象はいずれも副作用と判定された。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった（HERALD 試験 22.6%［14/62］、HER2 IHC 法 3+ 併合群 15.4%［48/311］、以下同順）。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+ 併合群のいずれかで発現割合が 2%以上）のうち、肺臓炎（12.9%、7.4%）の発現割合に 5%以上の差が認められた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は同様であった。

表 2.7.4.2-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合
（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any TEAEs Associated with Study Drug Discontinuation	14 (22.6)	48 (15.4)	62 (16.6)	29 (17.7)	328 (16.7)	176 (22.2)
肺臓炎	8 (12.9)	23 (7.4)	31 (8.3)	11 (6.7)	116 (5.9)	61 (7.7)
間質性肺疾患	3 (4.8)	7 (2.3)	10 (2.7)	5 (3.0)	69 (3.5)	36 (4.5)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.
In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01

(28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.10

2.1.5.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

各併合群及び HERALD 試験で治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-9 に示す。

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の発現割合は 48.8%（182/373）であった。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語、発現割合が 2%以上）は、好中球数減少（8.8%［33/373］）、貧血（6.4%［24/373］）、好中球減少症（5.1%［19/373］）、白血球数減少（3.5%［13/373］）、COVID-19（2.9%［11/373］）、疲労（2.4%［9/373］）、及び駆出率減少（2.1%［8/373］）であった。治験薬の投与中断に至った副作用の発現割合は 33.2%（124/373）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.13）。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った副作用（基本語、発現割合が 2%以上）は、好中球数減少（8.8%［33/373］）、貧血及び好中球減少症（各 5.1%［19/373］）、白血球数減少（3.5%［13/373］）、並びに駆出率減少（2.1%［8/373］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、HERALD 試験で高かった（HERALD 試験 58.1%［36/62］、HER2 IHC 法 3+ 併合群 46.9%［146/311］、以下同順）。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+ 併合群のいずれかで発現割合が 2%以上）のうち、貧血（14.5%、4.8%）及び好中球減少症（0%、6.1%）の発現割合に 5%以上の差が認められた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は同様であった。

表 2.7.4.2-9　治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合
（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any TEAEs Associated with Study Drug Interruption	36 (58.1)	146 (46.9)	182 (48.8)	82 (50.0)	865 (44.1)	381 (48.0)
好中球数減少	7 (11.3)	26 (8.4)	33 (8.8)	30 (18.3)	156 (7.9)	114 (14.4)
貧血	9 (14.5)	15 (4.8)	24 (6.4)	15 (9.1)	100 (5.1)	60 (7.6)
好中球減少症	0	19 (6.1)	19 (5.1)	1 (0.6)	84 (4.3)	16 (2.0)
白血球数減少	3 (4.8)	10 (3.2)	13 (3.5)	11 (6.7)	52 (2.6)	31 (3.9)
COVID-19	2 (3.2)	9 (2.9)	11 (2.9)	3 (1.8)	94 (4.8)	13 (1.6)
疲労	0	9 (2.9)	9 (2.4)	4 (2.4)	56 (2.9)	22 (2.8)
駆出率減少	2 (3.2)	6 (1.9)	8 (2.1)	0	23 (1.2)	4 (0.5)
間質性肺疾患	0	7 (2.3)	7 (1.9)	4 (2.4)	26 (1.3)	13 (1.6)
上気道感染	0	7 (2.3)	7 (1.9)	2 (1.2)	19 (1.0)	10 (1.3)

MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
	Number (%) of Subjects					
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	5 (1.6)	6 (1.6)	0	23 (1.2)	8 (1.0)
肺臓炎	3 (4.8)	3 (1.0)	6 (1.6)	2 (1.2)	30 (1.5)	22 (2.8)
呼吸困難	0	5 (1.6)	5 (1.3)	0	17 (0.9)	8 (1.0)
低カリウム血症	1 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.3)	2 (1.2)	15 (0.8)	8 (1.0)
悪心	0	5 (1.6)	5 (1.3)	1 (0.6)	31 (1.6)	10 (1.3)
血小板数減少	0	5 (1.6)	5 (1.3)	4 (2.4)	34 (1.7)	24 (3.0)
肺炎	2 (3.2)	3 (1.0)	5 (1.3)	4 (2.4)	38 (1.9)	26 (3.3)
敗血症	0	5 (1.6)	5 (1.3)	1 (0.6)	8 (0.4)	2 (0.3)
帯状疱疹	1 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.1)	0	7 (0.4)	1 (0.1)
倦怠感	3 (4.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (1.8)	18 (0.9)	14 (1.8)
口内炎	1 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.1)	0	9 (0.5)	2 (0.3)
嘔吐	0	4 (1.3)	4 (1.1)	2 (1.2)	13 (0.7)	7 (0.9)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.
In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.12

2.1.5.3　治験薬の減量に至った有害事象

各併合群及び HERALD 試験で治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-10 に示す。

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の発現割合は 28.2%（105/373）であった。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（基本語、発現割合が 2%以上）は、疲労及び悪心（各 4.6%［17/373］）、好中球数減少（3.8%［14/373］）、並びに食欲減退、下痢、及び血小板数減少（各 2.1%［8/373］）であった。治験薬の減量に至った副作用の発現割合は 25.7%（96/373）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.15）。比較的よくみられた治験薬の減量に至った副作用（基本語、発現割合が 2%以上）は、疲労及び悪心（各 4.6%［17/373］）、好中球数減少（3.8%［14/373］）、並びに下痢及び血小板数減少（各 2.1%［8/373］）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合

に明らかな差は認められなかった（HERALD 試験 35.5%［22/62］、HER2 IHC 法 3+ 併合群 26.7%［83/311］、以下同順）。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（HERALD 試験及び HER2 IHC 法 3+ 併合群のいずれかで発現割合が 2%以上）のうち、食欲減退（8.1%、1.0%）、倦怠感（8.1%、0%）、及び疲労（0%、5.5%）の発現割合に 5%以上の差が認められた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は同様であった。

表 2.7.4.2-10　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合
（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any TEAEs Associated with Dose Reduction	22 (35.5)	83 (26.7)	105 (28.2)	46 (28.0)	447 (22.8)	240 (30.2)
疲労	0	17 (5.5)	17 (4.6)	7 (4.3)	60 (3.1)	45 (5.7)
悪心	1 (1.6)	16 (5.1)	17 (4.6)	12 (7.3)	93 (4.7)	46 (5.8)
好中球数減少	4 (6.5)	10 (3.2)	14 (3.8)	12 (7.3)	47 (2.4)	48 (6.0)
食欲減退	5 (8.1)	3 (1.0)	8 (2.1)	10 (6.1)	25 (1.3)	38 (4.8)
下痢	2 (3.2)	6 (1.9)	8 (2.1)	2 (1.2)	30 (1.5)	11 (1.4)
血小板数減少	2 (3.2)	6 (1.9)	8 (2.1)	1 (0.6)	37 (1.9)	20 (2.5)
発熱性好中球減少症	3 (4.8)	4 (1.3)	7 (1.9)	4 (2.4)	12 (0.6)	11 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	5 (1.6)	6 (1.6)	0	13 (0.7)	3 (0.4)
肺臓炎	1 (1.6)	5 (1.6)	6 (1.6)	0	11 (0.6)	4 (0.5)
嘔吐	0	6 (1.9)	6 (1.6)	0	25 (1.3)	4 (0.5)
倦怠感	5 (8.1)	0	5 (1.3)	3 (1.8)	14 (0.7)	24 (3.0)
好中球減少症	0	5 (1.6)	5 (1.3)	1 (0.6)	24 (1.2)	3 (0.4)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.
In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.14

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき有害事象として「ILD」及び「左室機能不全」を、その他の検討を要する有害事象として表 2.7.4.1-6 に示す有害事象を評価した。以下、かぎ括弧（「」）を付した事象は、関連する MedDRA（MedDRA/J）の基本語をグループ化して集計した事象を示す。なお、「ILD」の判定方法は 1.1.6 に示した。

注目すべき有害事象である「ILD」及び「左室機能不全」、並びにその他の検討を要する有害事象のうち重症度が高い事象が認められた「貧血」、「好中球数減少」（発熱性好中球減少症を含む）、「血小板数減少」、「白血球数減少」、及び「リンパ球数減少」は、日本人集団での結果を 2.3.6 に示した。

2.1.6.1　注目すべき有害事象

2.1.6.1.1　間質性肺疾患／肺臓炎

HERALD 試験とその他の試験で「ILD」の定義が異なるため（1.1.4）、「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。

HER2 IHC 法 3+ 併合群を含む各併合群での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-11 に、「ILD」の要約を表 2.7.4.2-12 に、「ILD」の MedDRA 基本語別の発現割合を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.34 に示す。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「ILD」（ILD が疑われる有害事象のうち、ILD 独立判定委員会で治験薬と関連のある ILD と判定された事象［表 2.7.4.1-5］）の発現割合は 16.4%（51/311）であった。重症度は、Grade 1 が 10 名（3.2%）、Grade 2 が 30 名（9.6%）、Grade 3 が 2 名（0.6%）、Grade 5 が 9 名（2.9%）であり、Grade 4 は報告されなかった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.40）。死亡に至った事象は 9 名、治験薬の投与中止に至った事象は 31 名、治験薬の減量に至った事象は 8 名、治験薬の投与中断に至った事象は 11 名に認められた（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.39、Table 2.7.4.2.1.36、Table 2.7.4.2.1.37、Table 2.7.4.2.1.38）。転帰は、回復が 25 名、軽快が 2 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 15 名、継続中が 1 名、死亡が 6 名、不明が 1 名であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.43）。

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［表 2.7.4.1-5］）の発現割合は 25.8%（16/62）であった。重症度は、Grade 1 が 14 名（22.6%）、Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名（1.6%）であり、Grade 4 又は Grade 5 は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 11 名、治験薬の減量に至った事象は 1 名、治験薬の投与中断に至った事象は 2 名に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 6 名、軽快が 3 名、未回復が 7 名であった。

全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（HERALD 試験は含まない）では、「ILD」の発現割合は 11.9%（227/1901）であった。重症度は、Grade 1 が 58 名（3.1%）、Grade 2 が 135 名（7.1%）、Grade 3 が 14 名（0.7%）、Grade 5 が 20 名（1.1%）であり、Grade 4 は報告されなかった。死亡に至った事象は 20 名、治験薬の投与中止に至った事象は 162 名、治験薬の減量に至った事象は 16 名、治験薬の投与中断に至った事象は 45 名に認められた。転帰は、回

復が 126 名、軽快が 11 名、回復したが後遺症ありが 8 名、未回復が 60 名、継続中が 1 名、死亡が 15 名、不明が 6 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（HERALD 試験を含まない）の間では、「ILD」の発現状況に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-11　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果
（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）

Adjudicated Outcome/ CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1901)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Total Number of Subjects Adjudicated by ILD AC	57 (18.3)	27 (16.5)	304 (16.0)	158 (19.9)
Adjudicated as ILD				
Any Grade	53 (17.0)	20 (12.2)	234 (12.3)	137 (17.3)
Grade 1	10 (3.2)	5 (3.0)	58 (3.1)	37 (4.7)
Grade 2	32 (10.3)	11 (6.7)	139 (7.3)	70 (8.8)
Grade 3	2 (0.6)	2 (1.2)	14 (0.7)	11 (1.4)
Grade 4	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Grade 5	9 (2.9)	2 (1.2)	22 (1.2)	18 (2.3)
≥ Grade 3	11 (3.5)	4 (2.4)	37 (1.9)	30 (3.8)
Adjudicated as Drug-related ILD				
Any Grade	51 (16.4)	19 (11.6)	227 (11.9)	133 (16.8)
Grade 1	10 (3.2)	5 (3.0)	58 (3.1)	35 (4.4)
Grade 2	30 (9.6)	10 (6.1)	135 (7.1)	69 (8.7)
Grade 3	2 (0.6)	2 (1.2)	14 (0.7)	10 (1.3)
Grade 4	0	0	0	1 (0.1)
Grade 5	9 (2.9)	2 (1.2)	20 (1.1)	18 (2.3)
>= Grade 3	11 (3.5)	4 (2.4)	34 (1.8)	29 (3.7)
Adjudicated as Not Drug-related ILD				
Any Grade	2 (0.6)	1 (0.6)	7 (0.4)	4 (0.5)
Grade 1	0	0	1 (0.1)	2 (0.3)
Grade 2	2 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.2)	1 (0.1)
Grade 3	0	0	0	1 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	2 (0.1)	0
>= Grade 3	0	0	2 (0.1)	1 (0.1)
Adjudicated as not ILD	4 (1.3)	5 (3.0)	69 (3.6)	18 (2.3)
Pending Adjudication[a]				
Any Grade	0	2 (1.2)	1 (0.1)	3 (0.4)
Grade 1	0	2 (1.2)	0	3 (0.4)
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	0	0	1 (0.1)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
>= Grade 3	0	0	1 (0.1)	0

AC = adjudication committee; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = immunohistochemistry; ILD = interstitial lung disease; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator, excluding HERALD, as adjudication of ILD is not conducted in HERALD.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
This table includes all events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication.
Each subject will be counted only in one of the last four summary blocks. For subjects having ILD cases across the last four blocks, the subject will be counted in the block according to the preceding order presented in the table.
If a subject had multiple ILD events, the CTCAE grade is shown for the event with the worst grade. If a subject has both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the worst CTCAE grade is based on non-missing grade.
a: The CTCAE grade is based on investigator assessed grade.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.40

表 2.7.4.2-12　「ILD」の要約（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects				
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1901)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
The Number of Subjects with ILD Events[a]	16 (25.8)	51 (16.4)	19 (11.6)	227 (11.9)	133 (16.8)
ILD >= Grade 3	1 (1.6)	11 (3.5)	4 (2.4)	34 (1.8)	29 (3.7)
Serious ILD	3 (4.8)	15 (4.8)	6 (3.7)	66 (3.5)	45 (5.7)
ILD Associated with Study Drug Discontinuation	11 (17.7)	31 (10.0)	14 (8.5)	162 (8.5)	93 (11.7)
ILD Associated with Dose Reduction	1 (1.6)	8 (2.6)	1 (0.6)	16 (0.8)	5 (0.6)
ILD Associated with Dose Interruption	3 (4.8)	11 (3.5)	5 (3.0)	45 (2.4)	35 (4.4)
ILD associated with death	0	9 (2.9)	2 (1.2)	20 (1.1)	18 (2.3)
Time to First Onset of Adjudicated Drug-related ILD (Days)[b]					
n	—	51	19	227	133
Mean	—	184.9	156.6	207.9	161.5
Std Dev	—	149.72	149.99	168.13	129.03
Median	—	129.0	85.0	167.0	127.0
Min, Max	—	35, 678	42, 638	26, 960	-16, 638
Time to First Onset of Investigator Reported ILD for Adjudicated ILD (Days)[c]					
n	16	51	19	227	133
Mean	205.3	219.3	186.9	242.1	183.8
Std Dev	157.8	159.71	160.63	185.19	138.30
Median	169.0	190.0	91.0	207.0	135.0
Min, Max	21, 523	39, 696	70, 680	19, 1163	1, 680
Duration of First ILD Event (Days)[d,e]					
n	16	28[f]	12[f]	151[f]	75[f]
Mean	63.1	66.0	106.8	78.0	80.8
Std Dev	70.8	78.28	100.69	82.91	78.09
Median	35.5	44.0	56.5	42.0	43.0
Min, Max	8, 284	3, 395	15, 337	1, 395	3, 337
Outcome of the Worst ILD Event[g]					
Fatal	0 (0.0)	6 (11.8)	2 (10.5)	15 (6.6)	14 (10.5)
Not Recovered/Not Resolved	7 (11.3)	15 (29.4)	5 (26.3)	60 (26.4)	50 (37.6)
Ongoing	—	1 (2.0)	0	1 (0.4)	0
Recovering/Resolving	3 (4.8)	2 (3.9)	4 (21.1)	11 (4.8)	11 (8.3)
Recovered/Resolved with Sequelae	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (5.3)	8 (3.5)	3 (2.3)
Recovered/Resolved	6 (9.7)	25 (49.0)	6 (31.6)	126 (55.5)	52 (39.1)
Missing/Unknown	—	1 (2.0)	1 (5.3)	6 (2.6)	3 (2.3)

AE = adverse event; IHC = immunohistochemistry; ILD = interstitial lung disease; Max = maximum; Min = minimum; SAP = statistical analysis plan; Std Dev = standard deviation;T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; — = no data
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator, excluding HERALD, as adjudication of ILD is not conducted in HERALD.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
Adjudicated ILD events include all adjudicated and considered study drug related events by adjudication committee.
a: Subjects with any TEAE of grouped term of ILD.
b: Time to First onset of Adjudicated Drug-related ILD (Days) = onset date of first ILD adjudicated as drug-related - first dose date + 1.
c: Time to First onset of Investigator Reported ILD (Days) = onset date of first investigator reported ILD adjudicated as drug-related - first dose date + 1. For HERALD, time to first Investigator reported ILD onset date (days) are displayed.
d: Except for HERALD, data of subjects with censored duration are displayed. Duration of first ILD = investigator reported end date

- investigator reported onset date + 1. End date is censored for ongoing ILDs.
e: For HERALD, data of subjects with ILD events are displayed. Duration of first Investigator-reported ILD (days) are displayed, and the end date will be censored at the date of death, the date of last exposure to treatment+47 or the date last known alive, whichever comes first for ongoing ILDs.
f: Descriptive statistics are based on subjects with AE start and end dates. Partial date is imputed per SAP.
g: The denominator for outcome of the worst ILD event is number of subjects with adjudicated drug-related ILD.
Subject DS8201-A-J101-[redacted] had an adjudicated ILD onset date prior to first dosing date. Time to first onset of Adjudicated Drug-related ILD is calculated as date of onset of the subject's first adjudicated ILD event - date of the first dose.
IHC3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02
DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023)
Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.34, 2.7.4.2.1.35, 2.7.4.2.1.36, 2.7.4.2.1.37, 2.7.4.2.1.38, 2.7.4.2.1.39, 2.7.4.2.1.43, 5.3.5.2-1 HERALD Ad hoc Table 5.3.20.7

2.1.6.1.2　左室機能不全

各併合群及び HERALD 試験での「左室機能不全」の要約を表 2.7.4.2-13 に示す。

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）であった。重症度は、Grade 2 が 8 名（2.1%）、Grade 3 が 4 名（1.1%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）であり、Grade 1 及び Grade 5 は報告されなかった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.46）。事象の内訳は、駆出率減少が 11 名（2.9%）、並びに急性心不全及びうっ血性心不全が各 1 名（0.3%）であった。治験薬の投与中止に至った事象及び治験薬の減量に至った事象は各 1 名、治験薬の投与中断に至った事象は 8 名に認められた。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（事象名: うっ血性心不全及び急性心不全）、転帰はいずれも回復であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.47）。「左室機能不全」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 168.0（78～485）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 27.0（1～117）日であった。

HERALD 試験では、「左室機能不全」の発現割合は 4.8%（3/62）であり、事象の内訳は、いずれも駆出率減少であった。重症度は、Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 1 名であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.46）。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「左室機能不全」の発現割合は 3.2%（10/311）であり、事象の内訳は、駆出率減少が 8 名（2.6%）、並びに急性心不全及びうっ血性心不全が各 1 名（0.3%）であった。重症度は、Grade 2 が 6 名、Grade 3 が 3 名、Grade 4 が 1 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「左室機能不全」の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「左室機能不全」の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-13　「左室機能不全」の要約（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
The Number of Subjects with LV Dysfunction	3 (4.8)	10 (3.2)	13 (3.5)	1 (0.6)	76 (3.9)	12 (1.5)
LV Dysfunction >= Grade 3	1 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.3)	0	12 (0.6)	3 (0.4)
Serious LV Dysfunction	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	5 (0.3)	0
LV dysfunction Associated with Study Drug Discontinuation	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (0.4)	2 (0.3)
LV Dysfunction Associated with Dose Reduction	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
LV Dysfunction Associated with Dose Interruption	2 (3.2)	6 (1.9)	8 (2.1)	0	25 (1.3)	4 (0.5)
Median (Min, Max) Time to First LV Dysfunction (Days)	95.0 (85, 106)	179.0 (78, 485)	168.0 (78, 485)	344.0 (344, 344)	138.5 (1, 792)	132.5 (22, 344)
Duration of First LV Dysfunction (Days)[a]						
Subjects with Censored Duration	0	2	2	1	25	5
n[b]	3	8	11	0	51	7
Median (Min, Max)	15.0 (1, 106)	35.5 (11, 117)	27.0 (1, 117)	—	44.0 (1, 236)	29.0 (11, 222)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; LV = left ventricular; Max = maximum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min =minimum; NCI = National Cancer Institute; SAP = statistical analysis plan; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; — = no data

Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0 and graded per CTCAE.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term by worst NCI CTCAE grade.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
a: Duration = End date of First LV Dysfunction - Start date of First LV Dysfunction + 1. End date is censored for ongoing AEs.
b: Descriptive statistics are based on subjects with AE start and end dates. Partial date is imputed per SAP.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.46, 2.7.4.2.1.47, 2.7.4.2.1.48, 2.7.4.2.1.49, 2.7.4.2.1.50, 2.7.4.2.1.52

各併合群及び HERALD 試験での LVEF（ECHO 又は MUGA により測定）の要約統計量を表 2.7.4.2-14 に示す。

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%）に認められた。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者 27 名のうち、22 名はその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の 90%以上まで回復した。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 3 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者 2 名は、いずれもその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の 90%以上まで回復しなかった。

HERALD 試験では、治験薬投与開始後に LVEF 値が測定された 56 名のうち、Grade 2 の LVEF 低下は 3 名（5.4%）に、Grade 3 の LVEF 低下は 3 名（5.4%）に認められた。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治験薬投与開始後に LVEF 値が測定された 279 名のうち、Grade 2 の LVEF 低下は 40 名（14.3%）に、Grade 3 の LVEF 低下は 1 名（0.4%）に認められた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、LVEF の結果は同様であった。

表 2.7.4.2-14　左室駆出率の要約統計量（安全性解析対象集団）

LVEF Parameter Criteria	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Worst Grade Post Baseline LVEF						
Non-missing n[a]	56	279	335	143	1742	699
Grade 2	3 (5.4)	40 (14.3)	43 (12.8)	13 (9.1)	242 (13.9)	96 (13.7)
Subjects with LVEF Measurement since Worst Grade	3	24	27	7	174	65
>=90% Baseline since Worst Grade - n (%)[b,c]	3 (100)	19 (79.2)	22 (81.5)	4 (57.1)	132 (75.9)	48 (73.8)
Grade 3	3 (5.4)	1 (0.4)	4 (1.2)	0	15 (0.9)	9 (1.3)
Subjects with LVEF Measurement since Worst Grade	1	1	2	0	11	6
>=90% Baseline since Worst Grade - n (%)[b,c]	0	0	0	0	5 (45.5)	1 (16.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Subjects with LVEF Measurement since Worst Grade	0	0	0	0	0	0
>=90% Baseline since Worst Grade - n (%)[b,c]	0	0	0	0	0	0
LVEF Measurement at Baseline						
n	62	311	373	164	1962	793
Mean	68.3	63.6	64.4	64.2	64.1	64.9
Std Dev	6.77	6.21	6.53	5.78	6.16	6.32
Median	68.0	63.0	64.2	64.0	64.0	65.0
Min, Max	51, 82	50, 82	50, 82	50, 80	50, 86	50, 85
40% - 49%	0	0	0	0	0	0
20% - 39%	0	0	0	0	0	0
<20%	0	0	0	0	0	0
Lowest LVEF Measurement Post Baseline						
n	56	279	335	143	1742	699
Mean	64.7	60.3	61.1	62.8	60.6	61.9
Std Dev	8.45	5.99	6.65	5.94	5.94	6.58
Median	65.7	60.0	61.0	63.0	60.0	62.0
Min, Max	32, 80	41, 76	32, 80	45, 78	32, 80	22, 82
40% - 49%	2 (3.2)	6 (1.9)	8 (2.1)	1 (0.6)	44 (2.2)	10 (1.3)
20% - 39%	1 (1.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)	4 (0.5)
<20%	0	0	0	0	0	0
Maximum LVEF Decrease from Baseline						
n	56	279	335	143	1742	699
Mean	-3.5	-3.4	-3.4	-1.7	-3.6	-3.3
Std Dev	7.77	5.33	5.80	5.59	5.53	6.21
Median	-3.0	-3.0	-3.0	-1.0	-3.0	-3.0
Min, Max	-24, 23	-21, 14	-24, 23	-17, 14	-36, 23	-40, 14
10% - 19% decrease	4 (6.5)	38 (12.2)	42 (11.3)	13 (7.9)	224 (11.4)	92 (11.6)
>=20% decrease	2 (3.2)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	13 (0.7)	9 (1.1)

LVEF Parameter Criteria	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
	Number (%) of Subjects					
Highest LVEF Measurement Post-baseline						
n	56	279	335	143	1742	699
Mean	69.3	65.7	66.3	66.7	66.5	67.1
Std Dev	7.59	5.94	6.38	5.98	6.38	6.60
Median	69.5	65.0	66.0	67.0	66.0	67.0
Min, Max	40, 86	48, 84	40, 86	45, 84	40, 90	34, 85
Maximum LVEF Increase from Baseline						
n	56	279	335	143	1742	699
Mean	1.1	1.9	1.8	2.3	2.3	1.9
Std Dev	6.59	5.59	5.77	5.46	5.78	5.84
Median	0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	-24, 23	-14, 18	-24, 23	-17, 19	-24, 24	-34, 25
10% - 19% increase	2 (3.2)	29 (9.3)	31 (8.3)	13 (7.9)	178 (9.1)	64 (8.1)
>=20% increase	1 (1.6)	0	1 (0.3)	0	8 (0.4)	3 (0.4)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; LVEF = left ventricular ejection fraction; Max = maximum; Min =minimum; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

The baseline value is defined as the last non-missing value before initial administration of study treatment.

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

Per CTCAE, Grade 2 LVEF decrease is defined by a resting ejection fraction of >=40% - <50%, or a 10% - <20% drop from baseline.

Grade 3 LVEF decrease is defined by a resting ejection fraction of >=20% - <40%, or a >=20% drop from baseline. Grade 4 LVEF decrease is defined by a resting ejection fraction <20%.

a: Non-missing n is the number of subjects with both baseline and post-baseline data. Percentages are calculated using the non-missing n as denominator.

b: >=90% baseline since worst grade is defined as the highest post baseline LVEF after the measurement with worst grade that is >=90% of the baseline LVEF value.

c: Percentages are calculated using the number of subjects having worst post baseline at the specific grade. If there is no LVEF measurements after the worst grade of LVEF, the subject is not included in the denominator.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.53

2.1.6.2　その他の検討を要する有害事象

各併合群及び HERALD 試験で認められた、その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-6）の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。また、その他の検討を要する有害事象の重症度及び転帰を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.20 に示す。

表 2.7.4.2-15　その他の検討を要する有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
貧血						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	25 (40.3)	102 (32.8)	127 (34.0)	81 (49.4)	701 (35.7)	346 (43.6)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	14 (22.6)	37 (11.9)	51 (13.7)	46 (28.0)	224 (11.4)	172 (21.7)
Drug-related TEAE, n (%)	24 (38.7)	77 (24.8)	101 (27.1)	56 (34.1)	569 (29.0)	265 (33.4)
SAE, n (%)	0	3 (1.0)	3 (0.8)	2 (1.2)	25 (1.3)	14 (1.8)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	1 (1.2)	3 (0.4)	3 (0.9)
Dose Reduction	0	3 (2.9)	3 (2.4)	1 (1.2)	21 (3.0)	12 (3.5)
Study Drug Interruption	9 (36.0)	15 (14.7)	24 (18.9)	15 (18.5)	101 (14.4)	60 (17.3)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	15.0 (4, 172)	29.0 (-11, 644)	22.0 (-11, 644)	16.0 (1, 444)	42.0 (-28, 979)	21.5 (1, 863)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	36.0 (15.0, 57.0)	35.0 (27.0, 84.0)	36.0 (27.0, 60.0)	22.0 (12.0, 54.0)	70.0 (58.0, 84.0)	65.0 (43.0, 118.0)
好中球数減少						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	20 (32.3)	119 (38.3)	139 (37.3)	82 (50.0)	670 (34.1)	340 (42.8)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	12 (19.4)	67 (21.5)	79 (21.2)	60 (36.6)	336 (17.1)	225 (28.3)
Drug-related TEAE, n (%)	20 (32.3)	116 (37.3)	136 (36.5)	81 (49.4)	650 (33.1)	334 (42.1)
SAE, n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	7 (0.4)	7 (0.9)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	5 (0.7)	1 (0.3)
Dose Reduction	4 (20.0)	15 (12.6)	19 (13.7)	13 (15.9)	71 (10.6)	51 (15.0)
Study Drug Interruption	7 (35.0)	44 (37.0)	51 (36.7)	31 (37.8)	234 (34.9)	126 (37.1)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	21.5 (8, 233)	43.0 (7, 633)	23.0 (7, 633)	15.5 (8, 756)	43.0 (1, 972)	16.0 (1, 756)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	9.0 (7.0, 21.0)	18.0 (12.0, 22.0)	16.0 (11.0, 21.0)	8.0 (8.0, 11.0)	22.0 (21.0, 22.0)	9.0 (8.0, 13.0)
発熱性好中球減少症						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	3 (4.8)	6 (1.9)	9 (2.4)	5 (3.0)	22 (1.1)	21 (2.6)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	3 (4.8)	6 (1.9)	9 (2.4)	5 (3.0)	21 (1.1)	21 (2.6)
Drug-related TEAE, n (%)	3 (4.8)	6 (1.9)	9 (2.4)	4 (2.4)	16 (0.8)	19 (2.4)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
SAE, n (%)	2 (3.2)	3 (1.0)	5 (1.3)	0	16 (0.8)	7 (0.9)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Dose Reduction	3 (100.0)	4 (66.7)	7 (77.8)	4 (80.0)	12 (54.5)	11 (52.4)
Study Drug Interruption	0	0	0	0	4 (18.2)	2 (9.5)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	11.0 (5, 15)	15.5 (8, 172)	12.0 (5, 172)	18.0 (12, 57)	17.0 (5, 287)	18.0 (11, 326)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	8.0 (NA, NA)	5.0 (2.0, 11.0)	8.0 (2.0, 10.0)	5.0 (1.0, 14.0)	7.5 (5.0, 8.0)	5.0 (3.0, 8.0)
血小板数減少						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	15 (24.2)	72 (23.2)	87 (23.3)	55 (33.5)	468 (23.8)	250 (31.5)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	5 (8.1)	21 (6.8)	26 (7.0)	12 (7.3)	112 (5.7)	75 (9.4)
Drug-related TEAE, n (%)	15 (24.2)	61 (19.6)	76 (20.4)	53 (32.3)	428 (21.8)	236 (29.7)
SAE, n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.6)	12 (0.6)	17 (2.1)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	3 (4.2)	3 (3.4)	0	9 (1.9)	5 (2.0)
Dose Reduction	2 (13.3)	6 (8.3)	8 (9.2)	1 (1.8)	46 (9.8)	22 (8.8)
Study Drug Interruption	0	8 (11.1)	8 (9.2)	4 (7.3)	49 (10.5)	25 (10.0)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	8.0 (2, 168)	28.5 (1, 603)	15.0 (1, 603)	8.0 (5, 407)	45.0 (1, 885)	8.0 (1, 463)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	9.0 (8.0, 15.0)	22.0 (15.0, 43.0)	22.0 (13.0, 27.0)	8.0 (8.0, 15.0)	22.0 (19.0, 22.0)	10.0 (8.0, 13.0)
白血球数減少						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	20 (32.3)	58 (18.6)	78 (20.9)	47 (28.7)	416 (21.2)	216 (27.2)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	8 (12.9)	19 (6.1)	27 (7.2)	24 (14.6)	116 (5.9)	101 (12.7)
Drug-related TEAE, n (%)	20 (32.3)	54 (17.4)	74 (19.8)	47 (28.7)	396 (20.2)	209 (26.3)
SAE, n (%)	0	0	0	0	0	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (0.2)	1 (0.5)
Dose Reduction	2 (10.0)	1 (1.7)	3 (3.8)	1 (2.1)	10 (2.4)	8 (3.7)
Study Drug Interruption	3 (15.0)	11 (19.0)	14 (17.9)	11 (23.4)	62 (14.9)	31 (14.4)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	15.5 (7, 233)	42.5 (3, 618)	24.0 (3, 618)	16.0 (7, 575)	42.5 (1, 972)	16.0 (1, 575)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	9.0 (8.0, 50.0)	42.0 (22.0, 45.0)	22.0 (15.0, 43.0)	9.0 (8.0, 14.0)	29.0 (23.0, 42.0)	15.0 (10.0, 21.0)
リンパ球数減少						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	7 (11.3)	31 (10.0)	38 (10.2)	29 (17.7)	182 (9.3)	93 (11.7)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	5 (8.1)	14 (4.5)	19 (5.1)	17 (10.4)	82 (4.2)	50 (6.3)
Drug-related TEAE, n (%)	7 (11.3)	26 (8.4)	33 (8.8)	29 (17.7)	156 (7.9)	80 (10.1)
SAE, n (%)	0	0	0	0	0	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	1 (0.5)	0
Dose Reduction	0	1 (3.2)	1 (2.6)	0	1 (0.5)	0
Study Drug Interruption	0	0	0	4 (13.8)	7 (3.8)	4 (4.3)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	8.0 (8, 22)	117.0 (1, 730)	54.0 (1, 730)	9.0 (1, 269)	84.0 (1, 1078)	16.0 (1, 673)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	8.0 (7.0, 113.0)	44.0 (22.0, 127.0)	40.0 (21.0, 113.0)	9.0 (8.0, 21.0)	43.0 (28.0, 59.0)	21.0 (13.0, 29.0)
悪心						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	37 (59.7)	219 (70.4)	256 (68.6)	102 (62.2)	1394 (71.0)	558 (70.3)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	1 (1.6)	21 (6.8)	22 (5.9)	11 (6.7)	107 (5.5)	44 (5.5)
Drug-related TEAE, n (%)	36 (58.1)	206 (66.2)	242 (64.9)	94 (57.3)	1310 (66.7)	526 (66.2)
SAE, n (%)	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.1)	4 (2.4)	23 (1.2)	14 (1.8)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
Dose Reduction	1 (2.7)	16 (7.3)	17 (6.6)	12 (11.8)	93 (6.7)	46 (8.2)
Study Drug Interruption	0	5 (2.3)	5 (2.0)	1 (1.0)	31 (2.2)	10 (1.8)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	4.0 (2, 97)	3.0 (-6, 190)	3.0 (-6, 190)	4.0 (1, 219)	3.0 (-30, 911)	3.0 (1, 754)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	123.0 (36.0, 148.0)	17.0 (13.0, 33.0)	20.0 (14.0, 43.0)	20.5 (11.0, 35.0)	19.0 (15.0, 22.0)	38.0 (23.0, 50.0)
嘔吐						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	11 (17.7)	111 (35.7)	122 (32.7)	54 (32.9)	735 (37.4)	298 (37.5)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	12 (3.9)	12 (3.2)	1 (0.6)	49 (2.5)	17 (2.1)
Drug-related TEAE, n (%)	10 (16.1)	98 (31.5)	108 (29.0)	42 (25.6)	625 (31.8)	251 (31.6)
SAE, n (%)	0	8 (2.6)	8 (2.1)	2 (1.2)	32 (1.6)	13 (1.6)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	2 (0.3)	0
Dose Reduction	0	6 (5.4)	6 (4.9)	0	25 (3.4)	4 (1.3)
Study Drug Interruption	0	4 (3.6)	4 (3.3)	2 (3.7)	13 (1.8)	7 (2.3)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	4.0 (2, 274)	7.0 (1, 520)	7.0 (1, 520)	7.0 (1, 345)	8.0 (1, 820)	8.0 (1, 801)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	18.0 (2.0, 183.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (3.0, 7.0)	3.0 (2.0, 7.0)	4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 5.0)
下痢						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	13 (21.0)	100 (32.2)	113 (30.3)	58 (35.4)	568 (28.9)	274 (34.5)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	1 (1.6)	14 (4.5)	15 (4.0)	2 (1.2)	49 (2.5)	16 (2.0)
Drug-related TEAE, n (%)	9 (14.5)	81 (26.0)	90 (24.1)	48 (29.3)	443 (22.6)	217 (27.3)
SAE, n (%)	0	3 (1.0)	3 (0.8)	2 (1.2)	11 (0.6)	10 (1.3)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	1 (0.2)	1 (0.4)
Dose Reduction	2 (15.4)	6 (6.0)	8 (7.1)	2 (3.4)	30 (5.3)	11 (4.0)
Study Drug Interruption	0	3 (3.0)	3 (2.7)	3 (5.2)	17 (3.0)	10 (3.6)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	11.0 (1, 427)	22.5 (1, 554)	22.0 (1, 554)	9.0 (2, 395)	23.0 (1, 933)	16.0 (1, 734)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	37.0 (7.0, 216.0)	8.0 (6.0, 14.0)	9.5 (7.0, 19.0)	5.5 (3.0, 10.0)	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (6.0, 9.0)
便秘						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	17 (27.4)	93 (29.9)	110 (29.5)	46 (28.0)	621 (31.6)	235 (29.6)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	0	12 (0.6)	1 (0.1)
Drug-related TEAE, n (%)	8 (12.9)	47 (15.1)	55 (14.7)	20 (12.2)	363 (18.5)	140 (17.6)
SAE, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (0.4)	1 (0.1)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (2.2)	2 (0.3)	1 (0.4)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Study Drug Interruption	1 (5.9)	0	1 (0.9)	0	3 (0.5)	0
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	8.0 (2, 178)	23.0 (1, 425)	22.0 (1, 425)	45.0 (1, 777)	28.0 (1, 904)	23.0 (1, 777)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	198.0 (21.0, 343.0)	70.0 (22.0, 106.0)	72.0 (32.0, 168.0)	132.0 (8.0, 407.0)	71.0 (52.0, 104.0)	107.0 (52.0, 169.0)
口内炎						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	14 (22.6)	47 (15.1)	61 (16.4)	10 (6.1)	275 (14.0)	113 (14.2)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	3 (1.0)	3 (0.8)	0	11 (0.6)	5 (0.6)
Drug-related TEAE, n (%)	14 (22.6)	46 (14.8)	60 (16.1)	7 (4.3)	235 (12.0)	101 (12.7)
SAE, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	2 (0.3)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	5 (1.8)	3 (2.7)
Study Drug Interruption	1 (7.1)	3 (6.4)	4 (6.6)	0	9 (3.3)	2 (1.8)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	61.5 (7, 294)	65.0 (2, 578)	65.0 (2, 578)	57.5 (2, 512)	69.0 (1, 944)	45.0 (1, 673)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	61.0 (20.0, 128.0)	33.0 (21.0, 48.0)	44.0 (23.0, 58.0)	16.0 (4.0, NA)	33.0 (22.0, 43.0)	54.0 (28.0, 85.0)
腹痛						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	3 (4.8)	57 (18.3)	60 (16.1)	26 (15.9)	372 (19.0)	111 (14.0)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	4 (1.3)	4 (1.1)	3 (1.8)	22 (1.1)	8 (1.0)
Drug-related TEAE, n (%)	0	26 (8.4)	26 (7.0)	4 (2.4)	195 (9.9)	37 (4.7)
SAE, n (%)	0	4 (1.3)	4 (1.1)	2 (1.2)	13 (0.7)	6 (0.8)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Dose Reduction	0	0	0	0	6 (1.6)	0
Study Drug Interruption	0	3 (5.3)	3 (5.0)	0	10 (2.7)	4 (3.6)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	5.0 (3, 53)	36.0 (1, 561)	35.5 (1, 561)	91.0 (3, 354)	34.5 (1, 867)	37.0 (1, 911)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	NA (4.0, NA)	22.0 (8.0, 41.0)	23.0 (8.0, 67.0)	58.0 (4.0, NA)	22.0 (17.0, 28.0)	24.0 (14.0, 46.0)
疲労						

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	31 (50.0)	187 (60.1)	218 (58.4)	91 (55.5)	1094 (55.7)	460 (57.9)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	31 (10.0)	31 (8.3)	14 (8.5)	163 (8.3)	61 (7.7)
Drug-related TEAE, n (%)	29 (46.8)	167 (53.7)	196 (52.5)	82 (50.0)	936 (47.7)	409 (51.5)
SAE, n (%)	0	4 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.6)	20 (1.0)	12 (1.5)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	2 (2.2)	8 (0.7)	4 (0.9)
Dose Reduction	5 (16.1)	18 (9.6)	23 (10.6)	11 (12.1)	98 (9.0)	77 (16.7)
Study Drug Interruption	3 (9.7)	12 (6.4)	15 (6.9)	7 (7.7)	102 (9.3)	41 (8.9)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	6.0 (1, 170)	8.0 (1, 482)	8.0 (1, 482)	7.0 (1, 294)	9.0 (-19, 1078)	8.0 (1, 619)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	126.0 (28.0, 199.0)	139.0 (63.0, 196.0)	126.0 (63.0, 179.0)	194.0 (35.0, NA)	146.0 (107.0, 182.0)	131.0 (79.0, 194.0)
食欲減退						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	34 (54.8)	108 (34.7)	142 (38.1)	78 (47.6)	635 (32.3)	394 (49.6)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	4 (6.5)	8 (2.6)	12 (3.2)	18 (11.0)	40 (2.0)	52 (6.5)
Drug-related TEAE, n (%)	33 (53.2)	88 (28.3)	121 (32.4)	67 (40.9)	535 (27.3)	346 (43.6)
SAE, n (%)	3 (4.8)	2 (0.6)	5 (1.3)	9 (5.5)	8 (0.4)	27 (3.4)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Dose Reduction	5 (14.7)	3 (2.8)	8 (5.6)	10 (12.8)	25 (3.9)	38 (9.6)
Study Drug Interruption	3 (8.8)	0	3 (2.1)	7 (9.0)	11 (1.7)	26 (6.6)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	4.5 (2, 86)	11.5 (1, 477)	7.5 (1, 477)	6.0 (1, 520)	8.0 (-50, 1078)	7.0 (1, 632)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	144.0 (48.0, 176.0)	74.0 (22.0, 149.0)	86.0 (48.0, 145.0)	63.0 (23.0, 174.0)	96.0 (66.0, 127.0)	102.0 (62.0, 132.0)
上気道感染						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	0	65 (20.9)	65 (17.4)	18 (11.0)	299 (15.2)	119 (15.0)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.2)	2 (0.3)
Drug-related TEAE, n (%)	0	8 (2.6)	8 (2.1)	2 (1.2)	38 (1.9)	18 (2.3)
SAE, n (%)	0	0	0	0	4 (0.2)	1 (0.1)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0
Study Drug Interruption	0	15 (23.1)	15 (23.1)	5 (27.8)	51 (17.1)	24 (20.2)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	NA (NA, NA)	152.0 (1, 749)	152.0 (1, 749)	59.0 (13, 418)	147.0 (1, 975)	83.0 (1, 690)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	NA (NA, NA)	10.0 (8.0, 12.0)	10.0 (8.0, 12.0)	8.5 (7.0, 12.0)	10.0 (9.0, 11.0)	9.0 (8.0, 11.0)
発疹						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	1 (1.6)	33 (10.6)	34 (9.1)	8 (4.9)	161 (8.2)	58 (7.3)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	0
Drug-related TEAE, n (%)	1 (1.6)	19 (6.1)	20 (5.4)	3 (1.8)	91 (4.6)	38 (4.8)
SAE, n (%)	0	0	0	0	0	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Study Drug Interruption	0	1 (3.0)	1 (2.9)	0	3 (1.9)	1 (1.7)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	15.0 (15, 15)	170.0 (5, 788)	162.5 (5, 788)	66.0 (8, 618)	127.0 (2, 872)	51.5 (2, 618)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	134.0 (NA, NA)	30.0 (19.0, 111.0)	36.5 (19.0, 111.0)	19.0 (4.0, 128.0)	32.0 (25.0, 50.0)	108.0 (37.0, 203.0)
頭痛						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	3 (4.8)	49 (15.8)	52 (13.9)	10 (6.1)	308 (15.7)	72 (9.1)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	0	0	0	3 (0.2)	2 (0.3)
Drug-related TEAE, n (%)	2 (3.2)	25 (8.0)	27 (7.2)	5 (3.0)	130 (6.6)	31 (3.9)
SAE, n (%)	0	0	0	0	3 (0.2)	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	1 (10.0)	3 (1.0)	1 (1.4)
Study Drug Interruption	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (1.4)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	2.0 (2, 15)	23.0 (1, 714)	18.5 (1, 714)	24.5 (4, 151)	51.5 (1, 1184)	37.5 (1, 958)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	3.0 (2.0, 7.0)	14.0 (5.0, 56.0)	12.5 (5.0, 40.0)	7.5 (1.0, NA)	19.0 (12.0, 30.0)	38.0 (14.0, 91.0)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
トランスアミナーゼ上昇						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	9 (14.5)	59 (19.0)	68 (18.2)	32 (19.5)	465 (23.7)	184 (23.2)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	1 (1.6)	8 (2.6)	9 (2.4)	5 (3.0)	64 (3.3)	32 (4.0)
Drug-related TEAE, n (%)	6 (9.7)	45 (14.5)	51 (13.7)	23 (14.0)	353 (18.0)	131 (16.5)
SAE, n (%)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.1)	4 (0.5)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	1 (1.7)	1 (1.5)	1 (3.1)	2 (0.4)	1 (0.5)
Dose Reduction	0	1 (1.7)	1 (1.5)	1 (3.1)	13 (2.8)	5 (2.7)
Study Drug Interruption	0	3 (5.1)	3 (4.4)	4 (12.5)	29 (6.2)	11 (6.0)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	92.0 (8, 256)	64.0 (7, 680)	64.0 (7, 680)	78.0 (3, 422)	43.0 (1, 783)	35.0 (1, 528)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	546.0 (15.0, 546.0)	49.0 (29.0, 84.0)	55.0 (33.0, 85.0)	96.0 (21.0, NA)	46.0 (42.0, 64.0)	56.0 (36.0, 96.0)
血中カリウム減少						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	6 (9.7)	37 (11.9)	43 (11.5)	18 (11.0)	228 (11.6)	105 (13.2)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	4 (6.5)	14 (4.5)	18 (4.8)	4 (2.4)	73 (3.7)	38 (4.8)
Drug-related TEAE, n (%)	3 (4.8)	12 (3.9)	15 (4.0)	8 (4.9)	108 (5.5)	49 (6.2)
SAE, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	8 (0.4)	1 (0.1)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	3 (1.3)	0
Dose Reduction	0	1 (2.7)	1 (2.3)	0	4 (1.8)	0
Study Drug Interruption	1 (16.7)	4 (10.8)	5 (11.6)	2 (11.1)	16 (7.0)	8 (7.6)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	88.0 (14, 170)	42.0 (1, 871)	42.0 (1, 871)	52.0 (8, 630)	74.0 (1, 871)	43.0 (1, 632)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	14.0 (3.0, NA)	14.0 (8.0, 22.0)	14.0 (8.0, 22.0)	15.0 (7.0, 24.0)	21.0 (19.0, 22.0)	15.0 (8.0, 22.0)
筋骨格痛						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	2 (3.2)	64 (20.6)	66 (17.7)	29 (17.7)	453 (23.1)	142 (17.9)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	19 (1.0)	3 (0.4)
Drug-related TEAE, n (%)	0	24 (7.7)	24 (6.4)	3 (1.8)	150 (7.6)	26 (3.3)
SAE, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	16 (0.8)	1 (0.1)
Action taken, n (%)[a]						

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.7)
Study Drug Interruption	0	0	0	1 (3.4)	4 (0.9)	1 (0.7)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	200.5 (142, 259)	127.0 (1, 614)	127.0 (1, 614)	71.0 (1, 469)	102.0 (1, 953)	84.0 (1, 756)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	84.0 (NA, NA)	213.0 (70.0, 579.0)	177.0 (70.0, 579.0)	166.0 (29.0, NA)	86.0 (65.0, 125.0)	166.0 (63.0, NA)
皮膚色素過剰						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	0	16 (5.1)	16 (4.3)	2 (1.2)	77 (3.9)	18 (2.3)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	0	0	0	0	0
Drug-related TEAE, n (%)	0	9 (2.9)	9 (2.4)	1 (0.6)	61 (3.1)	14 (1.8)
SAE, n (%)	0	0	0	0	1 (0.1)	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	2 (2.6)	0
Dose Reduction	0	0	0	0	0	0
Study Drug Interruption	0	0	0	0	0	0
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	NA (NA, NA)	85.0 (15, 394)	85.0 (15, 394)	291.5 (140, 443)	85.0 (15, 475)	41.0 (8, 455)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	NA (NA, NA)	NA (85.0, NA)	NA (85.0, NA)	NA (NA, NA)	NA (600.0, NA)	NA (471.0, NA)
血中ビリルビン増加						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	2 (3.2)	24 (7.7)	26 (7.0)	10 (6.1)	146 (7.4)	57 (7.2)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.6)	18 (0.9)	12 (1.5)
Drug-related TEAE, n (%)	2 (3.2)	16 (5.1)	18 (4.8)	7 (4.3)	104 (5.3)	31 (3.9)
SAE, n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (0.3)	1 (0.1)
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	4 (2.7)	2 (3.5)
Dose Reduction	1 (50.0)	5 (20.8)	6 (23.1)	0	16 (11.0)	4 (7.0)
Study Drug Interruption	1 (50.0)	5 (20.8)	6 (23.1)	0	30 (20.5)	10 (17.5)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	56.5 (7, 106)	70.5 (8, 478)	70.5 (8, 478)	63.0 (7, 292)	128.5 (1, 1078)	85.0 (4, 423)

Selected TEAE (MedDRA Preferred Term or Grouped Term)	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 311)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 373)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 164)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1963)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 794)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	50.0 (8.0, 92.0)	17.0 (12.0, 43.0)	17.0 (12.0, 43.0)	11.5 (2.0, 36.0)	41.0 (22.0, 43.0)	15.0 (8.0, 28.0)
霧視						
Subjects with Any Selected TEAE, n (%)	0	14 (4.5)	14 (3.8)	1 (0.6)	72 (3.7)	20 (2.5)
CTCAE >=Grade 3, n (%)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Drug-related TEAE, n (%)	0	7 (2.3)	7 (1.9)	0	36 (1.8)	10 (1.3)
SAE, n (%)	0	0	0	0	0	0
Action taken, n (%)[a]						
Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose Reduction	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Study Drug Interruption	0	0	0	0	0	2 (10.0)
Median (Min, Max) Time to Onset of First Event (days)[b]	NA (NA, NA)	49.0 (2, 477)	49.0 (2, 477)	144.0 (144, 144)	88.5 (1, 890)	50.5 (1, 258)
Median (95% CI) Duration of First Event (days)[c,d]	NA (NA, NA)	364.0 (3.0, NA)	364.0 (3.0, NA)	114.0 (NA, NA)	364.0 (223.0, NA)	NA (74.0, NA)

AE = adverse event; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Max =maximum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min =minimum; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

a: The denominator is the number of subjects with that selected TEAE.

b: Time to first onset (Days) = date of onset of the subject's first selected TEAE - date of the first dose + 1.

c: Duration of first event (Days) = date of resolution of the subject's first selected TEAE - date of onset of the subject's first selected TEAE + 1. End date is censored for ongoing AEs.

d: Median is based on Kaplan-Meier Estimate. CIs are computed using the Brookmeyer-Crowley method.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.31

2.1.6.2.1　骨髄抑制に関連した有害事象

2.1.6.2.1.1　貧血

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「貧血」（グループ化した有害事象として集計）の発現割合は 34.0%（127/373）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 13.7%（51/373）、副作用の発現割合は 27.1%（101/373）、重篤な有害事象の発現割合は 0.8%（3/373）であった。重症度は、Grade 1 が 32 名（8.6%）、Grade 2 が 44 名（11.8%）、Grade 3 が 50 名（13.4%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の減量に至った事象は 3 名、治験薬の投与中断に至った事象は 24 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 67 名、軽快が 8 名、回復したが後遺症ありが 2 名、未回復が 50 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（−11〜644）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 24.0（1〜455）日であった。

HERALD 試験では、「貧血」の発現割合は 40.3%（25/62）であった。重症度は、Grade 1 が 1 名（1.6%）、Grade 2 が 10 名（16.1%）、Grade 3 が 14 名（21.0%）であった。治験薬の投与中断に至った事象は 9 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は減量に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 15 名、軽快が 1 名、未回復が 9 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では「貧血」の発現割合は 32.8%（102/311）であった。重症度は、Grade 1 が 31 名（10.0%）、Grade 2 が 34 名（10.9%）、Grade 3 が 36 名（11.6%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）であった。治験薬の減量に至った事象は 3 名、治験薬の投与中断に至った事象は 15 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 52 名、軽快が 7 名、回復したが後遺症ありが 2 名、未回復が 41 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群の間では、Grade 3 以上の「貧血」の発現割合に 10%以上の差が認められた（HERALD 試験［22.6%］、HER2 IHC 法 3+ 併合群［11.9%］）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「貧血」の発現状況は同様であった。

2.1.6.2.1.2　好中球数減少（発熱性好中球減少症を含む）

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「好中球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の発現割合は 37.3%（139/373）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 21.2%（79/373）、副作用の発現割合は 36.5%（136/373）、重篤な有害事象の発現割合は 0.5%（2/373）であった。重症度は、Grade 1 が 13 名（3.5%）、Grade 2 が 47 名（12.6%）、Grade 3 が 64 名（17.2%）、Grade 4 が 15 名（4.0%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名、治験薬の減量に至った事象は 19 名、治験薬の投与中断に至った事象は 51 名に認められた。転帰は、回復が 119 名、軽快及び回復したが後遺症ありが各 2 名、継続中が 1 名、未回復が 15 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 23.0（7〜633）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 14.0（1〜280）日であった。

HERALD 試験では、「好中球数減少」の有害事象の発現割合は 32.3%（20/62）であった。

重症度は、Grade 2 及び Grade 3 が各 8 名（12.9%）、Grade 4 が 4 名（6.5%）であった。治験薬の減量に至った事象は 4 名、治験薬の投与中断に至った事象は 7 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 19 名、未回復が 1 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「好中球数減少」の有害事象の発現割合は 38.3%（119/311）、重症度は、Grade 1 が 13 名（4.2%）、Grade 2 が 39 名（12.5%）、Grade 3 が 56 名（18.0%）、Grade 4 が 11 名（3.5%）であった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名、治験薬の減量に至った事象は 15 名、治験薬の投与中断に至った事象は 44 名に認められた。転帰は、回復が 100 名、軽快及び回復したが後遺症ありが各 2 名、継続中が 1 名、未回復が 14 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群の間では、「好中球数減少」の発現状況は同様であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「好中球数減少」の発現状況は同様であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、発熱性好中球減少症の発現割合は 2.4%（9/373）であった。重症度は、Grade 3 が 7 名（1.9%）、Grade 4 が 2 名（0.5%）であり、Grade 1、Grade 2、及び Grade 5 は報告されなかった。治験薬の減量に至った事象は 7 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。いずれの事象も転帰は回復であった。

HERALD 試験では、発熱性好中球減少症の発現割合は 4.8%（3/62）であった。重症度は、Grade 3 が 2 名（3.2%）、Grade 4 が 1 名（1.6%）であった。いずれの事象も治験薬の減量に至り、転帰は回復であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、発熱性好中球減少症の発現割合は 1.9%（6/311）であった。重症度は、Grade 3 が 5 名（1.6%）、Grade 4 が 1 名（0.3%）であった。治験薬の減量に至った事象は 4 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。いずれの事象も転帰は回復と報告された。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、発熱性好中球減少症の発現状況は同様であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、発熱性好中球減少症の発現状況は同様であった。

2.1.6.2.1.3　　血小板数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「血小板数減少」（グループ化した有害事象として集計）の発現割合は 23.3%（87/373）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 7.0%（26/373）、副作用の発現割合は 20.4%（76/373）、重篤な有害事象の発現割合は 0.5%（2/373）であった。重症度は、Grade 1 が 35 名（9.4%）、Grade 2 が 26 名（7.0%）、Grade 3

が 20 名（5.4%）、Grade 4 が 6 名（1.6%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 3 名（3.4%）、治験薬の減量に至った事象及び投与中断に至った事象は各 8 名（9.2%）に認められた。転帰は、回復が 55 名、軽快が 5 名、未回復が 27 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～603）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 14.0（1～606）日であった。

HERALD 試験では、「血小板数減少」の発現割合は 24.2%（15/62）であった。重症度は、Grade 1 が 4 名（6.5%）、Grade 2 が 6 名（9.7%）、Grade 3 が 3 名（4.8%）、Grade 4 が 2 名（3.2%）であった。治験薬の減量に至った事象は 2 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 13 名、未回復が 2 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「血小板数減少」の発現割合は 23.2%（72/311）であった。重症度は、Grade 1 が 31 名（10.0%）、Grade 2 が 20 名（6.4%）、Grade 3 が 17 名（5.5%）、Grade 4 が 4 名（1.3%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 3 名、治験薬の減量に至った事象は 6 名、治験薬の投与中断に至った事象は 8 名に認められた。転帰は、回復が 42 名、軽快が 5 名、未回復が 25 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「血小板数減少」の発現状況は同様であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「血小板数減少」の発現状況は同様であった。

2.1.6.2.1.4　白血球数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「白血球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の発現割合は 20.9%（78/373）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 7.2%（27/373）、副作用の発現割合は 19.8%（74/373）であった。重篤な有害事象は報告されなかった。重症度は、Grade 1 が 14 名（3.8%）、Grade 2 が 37 名（9.9%）、Grade 3 が 23 名（6.2%）、Grade 4 が 4 名（1.1%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名（1.3%）、治験薬の減量に至った事象は 3 名（3.8%）、治験薬の投与中断に至った事象は 14 名（17.9%）に認められた。転帰は、回復が 58 名、軽快が 2 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 17 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 24.0（3～618）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 21.5（3～442）日であった。

HERALD 試験では、「白血球数減少」の発現割合は 32.3%（20/62）であった。重症度は、Grade 1 が 3 名（4.8%）、Grade 2 が 9 名（14.5%）、Grade 3 が 6 名（9.7%）、Grade 4 が 2 名（3.2%）であった。治験薬の減量に至った事象は 2 名、治験薬の投与中断に至った事象は 3 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 18 名、未回復が 2 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「白血球数減少」の発現割合は 18.6%（58/311）であった。重症度は、Grade 1 は 11 名（3.5%）、Grade 2 は 28 名（9.0%）、Grade 3 が 17 名（5.5%）、

Grade 4 が 2 名（0.6%）であった。治験薬の投与中止に至った事象及び減量に至った事象は各 1 名、治験薬の投与中断に至った事象は 11 名に認められた。転帰は、回復が 40 名、軽快が 2 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 15 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、以下の違いが認められた。

- 「白血球数減少」の発現割合は、HERALD 試験（32.3%）で HER2 IHC 法 3+ 併合群（18.6%）と比較して高かった。
- Grade 3 以上の「白血球数減少」の発現割合は、HERALD 試験（12.9%）で HER2 IHC 法 3+ 併合群（6.1%）と比較して高かった。
- 副作用の発現割合は、HERALD 試験（32.3%）で HER2 IHC 法 3+ 併合群（17.4%）と比較して高かった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「白血球数減少」の発現状況は同様であった。

2.1.6.2.1.5　リンパ球数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「リンパ球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の発現割合は 10.2%（38/373）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 5.1%（19/373）、副作用の発現割合は 8.8%（33/373）であった。重篤な有害事象は報告されなかった。重症度は、Grade 1 が 5 名（1.3%）、Grade 2 が 14 名（3.8%）、Grade 3 が 17 名（4.6%）、Grade 4 が 2 名（0.5%）であり、Grade 5 は報告されなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名（2.6%）に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 21 名、軽快が 3 名、未回復が 14 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 54.0（1～730）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 23.0（4～224）日であった。

HERALD 試験では、「リンパ球数減少」の発現割合は 11.3%（7/62）であった。重症度は、Grade 2 が 2 名（3.2%）、Grade 3 が 5 名（8.1%）であった。治験薬の投与中止に至った事象、減量に至った事象、又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 6 名、未回復が 1 名であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「リンパ球数減少」の発現割合は 10.0%（31/311）、重症度は、Grade 1 が 5 名（1.6%）、Grade 2 及び Grade 3 が各 12 名（3.9%）、Grade 4 が 2 名（0.6%）であった。治験薬の減量に至った事象は 1 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 15 名、軽快が 3 名、未回復が 13 名であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、初回発現までの期間の中央値は、HERALD 試験（8.0 日）で HER2 IHC 法 3+ 併合群（117.0 日）と比較して短かった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「リンパ球数減少」の発現状況は同様であった。

2.1.6.2.2　消化器系の有害事象

その他の検討を要する有害事象のうち、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、及び「腹痛」）で、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 20%以上であった事象は、悪心（68.6%）、嘔吐（32.7%）、下痢（30.3%）、及び便秘（29.5%）であった。

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、悪心、嘔吐、下痢、及び「腹痛」の発現割合に違い（10%以上の差）が認められ、いずれも HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して低かった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、消化器系の有害事象の発現割合は同様であった。

初回発現までの期間

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、消化器系の有害事象の初回発現までの期間に明らかな差は認められなかった。HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、消化器系の有害事象の初回発現までの期間は同様であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.20）。

持続期間

HERALD 試験と HER2 IHC 法 3+ 併合群では、消化器系の有害事象の持続期間に明らかな差は認められなかった。HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群でも、消化器系の有害事象の持続期間に明らかな差は認められなかった。（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.20）。

2.1.6.2.3　その他の有害事象

その他の検討を要する有害事象のうち、骨髄抑制に関連した有害事象及び消化器系の有害事象を除いたその他の有害事象（「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」、及び「霧視」）の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 20%以上であったその他の有害事象は、「疲労」（58.4%）及び食欲減退（38.1%）であった。

HERALD 試験で HER2 IHC 法 3+ 併合群と比較して発現割合が高い事象（10%以上の差）は食欲減退であり、発現割合が低い事象（10%以上の差）は、「疲労」、「上気道感染」、「頭痛」、及び「筋骨格痛」であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、その他の有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

2.1.6.3　注入に伴う反応（Infusion-Related Reaction）

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

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、「IRR」は 5 名（1.6%）に報告され、その内訳は、注入に伴う反応が 4 名（1.3%）、過敏症が 1 名（0.3%）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.03.1）。いずれも重症度は 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（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.02、Table 2.7.4.2.1.10、Table 2.7.4.2.1.12、Table 2.7.4.2.1.14）。

HERALD 試験では、「IRR」の定義に該当する有害事象は報告されなかった（5.3.5.3-5 表 14.3-1～14.3.46）。

2.2　個別有害事象の文章による説明

各試験の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-16 に示す。

表 2.7.4.2-16　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
HERALD（主解析: 2022 年 7 月 17 日データカットオフ）	5.3.5.2-1	14.3.3 項
DP-02（主解析: 2023 年 6 月 8 日データカットオフ）	5.3.5.2-2	14.3.3 項
DL-01（主解析: 2021 年 5 月 3 日データカットオフ）	5.3.5.2-3	14.3.3 項
DC-02（主解析: 2022 年 11 月 1 日データカットオフ）	5.3.5.2-4	14.3.3 項

2.3　日本人集団での安全性評価

2.3.1　有害事象の要約

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団での有害事象の発現割合は、99.1%（113/114）、副作用の発現割合は、96.5%（110/114）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、59.6%（68/114）であり、重篤な有害事象の発現割合は 28.9%（33/114）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 25.4%（29/114）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 28.9%（33/114）、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 51.8%（59/114）であった。死亡に至った有害事象は 1 名に認められ、副作用と判定された。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団及び非日本人集団の間では、以下の有害事象区分に違い（10%以上の差）が認められた。その他に明確な違いは認められなかった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団 25.4%、非日本人集団 12.7%、以下同順）
- 治験薬の投与中止に至った副作用（24.6%、11.6%）

- 治験薬の投与中断に至った副作用（43.0%、29.0%）

表 2.7.4.2-17　有害事象の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

Parameter	Number (%) of Subjects HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with Any TEAE	62 (100)	51 (98.1)	113 (99.1)	76 (100)	343 (99.4)	367 (100)
TEAE with CTCAE Grade >= 3	39 (62.9)	29 (55.8)	68 (59.6)	64 (84.2)	202 (58.6)	282 (76.8)
Treatment-emergent SAE	24 (38.7)	9 (17.3)	33 (28.9)	28 (36.8)	86 (24.9)	121 (33.0)
TEAE Associated with an Outcome of death	1 (1.6)	0	1 (0.9)	3 (3.9)	4 (1.2)	20 (5.4)
TEAE Associated with Study Drug discontinuation	14 (22.6)	15 (28.8)	29 (25.4)	12 (15.8)	79 (22.9)	81 (22.1)
TEAE Associated with Study Drug Interruption	36 (58.1)	23 (44.2)	59 (51.8)	52 (68.4)	183 (53.0)	208 (56.7)
TEAE Associated with Dose Reduction	22 (35.5)	11 (21.2)	33 (28.9)	24 (31.6)	87 (25.2)	127 (34.6)
Drug-related TEAE (Related TEAE)	59 (95.2)	51 (98.1)	110 (96.5)	75 (98.7)	335 (97.1)	366 (99.7)
Related TEAE with CTCAE Grade >= 3	32 (51.6)	28 (53.8)	60 (52.6)	58 (76.3)	177 (51.3)	253 (68.9)
Treatment-emergent Related SAE	11 (17.7)	6 (11.5)	17 (14.9)	14 (18.4)	45 (13.0)	72 (19.6)
Related TEAE Associated with an Outcome of Death	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)	5 (1.4)
Related TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	13 (21.0)	15 (28.8)	28 (24.6)	9 (11.8)	74 (21.4)	67 (18.3)
Related TEAE Associated with Study Drug Interruption	29 (46.8)	20 (38.5)	49 (43.0)	44 (57.9)	145 (42.0)	173 (47.1)
Related TEAE Associated with Dose Reduction	20 (32.3)	11 (21.2)	31 (27.2)	23 (30.3)	82 (23.8)	125 (34.1)

Country: Non-Japan

Parameter	Number (%) of Subjects HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with any TEAE	0	257 (99.2)	257 (99.2)	88 (100)	1607 (99.3)	427 (100)
TEAE with CTCAE Grade >= 3	0	162 (62.5)	162 (62.5)	56 (63.6)	889 (54.9)	279 (65.3)
Treatment-emergent SAE	0	88 (34.0)	88 (34.0)	38 (43.2)	502 (31.0)	184 (43.1)
TEAE Associated with an Outcome of death	0	18 (6.9)	18 (6.9)	11 (12.5)	82 (5.1)	50 (11.7)
TEAE Associated with Study Drug discontinuation	0	33 (12.7)	33 (12.7)	17 (19.3)	249 (15.4)	95 (22.2)
TEAE Associated with Study Drug Interruption	0	123 (47.5)	123 (47.5)	30 (34.1)	682 (42.2)	173 (40.5)

Parameter	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
	Number (%) of Subjects					
TEAE Associated with Dose Reduction	0	72 (27.8)	72 (27.8)	22 (25.0)	360 (22.2)	113 (26.5)
Drug-related TEAE (Related TEAE)	0	245 (94.6)	245 (94.6)	84 (95.5)	1515 (93.6)	404 (94.6)
Related TEAE with CTCAE Grade >= 3	0	128 (49.4)	128 (49.4)	37 (42.0)	650 (40.2)	189 (44.3)
Treatment-emergent Related SAE	0	40 (15.4)	40 (15.4)	13 (14.8)	201 (12.4)	75 (17.6)
Related TEAE Associated with an Outcome of Death	0	7 (2.7)	7 (2.7)	3 (3.4)	23 (1.4)	10 (2.3)
Related TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	0	30 (11.6)	30 (11.6)	12 (13.6)	200 (12.4)	66 (15.5)
Related TEAE Associated with Study Drug Interruption	0	75 (29.0)	75 (29.0)	14 (15.9)	445 (27.5)	105 (24.6)
Related TEAE Associated with Dose Reduction	0	65 (25.1)	65 (25.1)	18 (20.5)	333 (20.6)	102 (23.9)

AE – adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

If relationship is missing, the AE is also considered to be related to the drug.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.01.1, 2.7.4.2.1.07, 2.7.4.2.1.09

2.3.2　比較的よく見られる有害事象

2.3.2.1　有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で、比較的よくみられた有害事象（発現割合が 30%以上）は、悪心（60.5%）、食欲減退（47.4%）、好中球数減少（43.9%）、貧血（42.1%）、白血球数減少（40.4%）、及び便秘（30.7%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、比較的よくみられた有害事象（日本人集団又は非日本人集団のいずれかで発現割合が 30%以上）のうち、日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった事象は、食欲減退（日本人集団 47.4%、非日本人集団 34.0%、以下同順）、好中球数減少（43.9%、15.8%）、貧血（42.1%、30.1%）、及び白血球数減少（40.4%、6.9%）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.03.1）。比較的よくみられた有害事象のうち、非日本人集団で日本人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった事象は、悪心（60.5%、72.2%）、疲労（17.5%、46.3%）、嘔吐（21.9%、37.5%）、脱毛症（20.2%、37.1%）、及び下痢（17.5%、35.9%）であった。

表 2.7.4.2-18　有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with any TEAE	62 (100)	51 (98.1)	113 (99.1)	76 (100)	343 (99.4)	367 (100)
悪心	37 (59.7)	32 (61.5)	69 (60.5)	47 (61.8)	237 (68.7)	252 (68.7)
食欲減退	34 (54.8)	20 (38.5)	54 (47.4)	47 (61.8)	134 (38.8)	239 (65.1)
好中球数減少	20 (32.3)	30 (57.7)	50 (43.9)	52 (68.4)	151 (43.8)	217 (59.1)
貧血	25 (40.3)	23 (44.2)	48 (42.1)	41 (53.9)	138 (40.0)	186 (50.7)
白血球数減少	20 (32.3)	26 (50.0)	46 (40.4)	37 (48.7)	141 (40.9)	174 (47.4)
便秘	17 (27.4)	18 (34.6)	35 (30.7)	21 (27.6)	124 (35.9)	117 (31.9)
倦怠感	26 (41.9)	7 (13.5)	33 (28.9)	32 (42.1)	113 (32.8)	137 (37.3)
血小板数減少	15 (24.2)	17 (32.7)	32 (28.1)	33 (43.4)	104 (30.1)	151 (41.1)
口内炎	14 (22.6)	14 (26.9)	28 (24.6)	9 (11.8)	76 (22.0)	81 (22.1)
嘔吐	11 (17.7)	14 (26.9)	25 (21.9)	18 (23.7)	102 (29.6)	112 (30.5)
脱毛症	9 (14.5)	14 (26.9)	23 (20.2)	17 (22.4)	90 (26.1)	126 (34.3)
発熱	15 (24.2)	7 (13.5)	22 (19.3)	20 (26.3)	72 (20.9)	90 (24.5)
下痢	13 (21.0)	7 (13.5)	20 (17.5)	27 (35.5)	77 (22.3)	121 (33.0)
疲労	8 (12.9)	12 (23.1)	20 (17.5)	13 (17.1)	67 (19.4)	69 (18.8)
リンパ球数減少	7 (11.3)	11 (21.2)	18 (15.8)	25 (32.9)	37 (10.7)	62 (16.9)
肺臓炎	12 (19.4)	6 (11.5)	18 (15.8)	6 (7.9)	41 (11.9)	48 (13.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.3)	10 (19.2)	17 (14.9)	4 (5.3)	50 (14.5)	63 (17.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.9)	8 (15.4)	16 (14.0)	4 (5.3)	45 (13.0)	54 (14.7)
頭痛	3 (4.8)	9 (17.3)	12 (10.5)	3 (3.9)	35 (10.1)	20 (5.4)

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with any TEAE	0	257 (99.2)	257 (99.2)	88 (100)	1607 (99.3)	427 (100)
悪心	0	187 (72.2)	187 (72.2)	55 (62.5)	1157 (71.5)	306 (71.7)
疲労	0	120 (46.3)	120 (46.3)	34 (38.6)	577 (35.7)	182 (42.6)
嘔吐	0	97 (37.5)	97 (37.5)	36 (40.9)	633 (39.1)	186 (43.6)
脱毛症	0	96 (37.1)	96 (37.1)	21 (23.9)	553 (34.2)	139 (32.6)
下痢	0	93 (35.9)	93 (35.9)	31 (35.2)	491 (30.3)	153 (35.8)
食欲減退	0	88 (34.0)	88 (34.0)	31 (35.2)	501 (31.0)	155 (36.3)
貧血	0	78 (30.1)	78 (30.1)	39 (44.3)	553 (34.2)	156 (36.5)
便秘	0	75 (29.0)	75 (29.0)	25 (28.4)	497 (30.7)	118 (27.6)
咳嗽	0	55 (21.2)	55 (21.2)	10 (11.4)	232 (14.3)	73 (17.1)
無力症	0	53 (20.5)	53 (20.5)	13 (14.8)	362 (22.4)	76 (17.8)
好中球減少症	0	51 (19.7)	51 (19.7)	9 (10.2)	263 (16.3)	39 (9.1)
好中球数減少	0	41 (15.8)	41 (15.8)	21 (23.9)	276 (17.1)	87 (20.4)
呼吸困難	0	39 (15.1)	39 (15.1)	8 (9.1)	183 (11.3)	69 (16.2)
腹痛	0	38 (14.7)	38 (14.7)	14 (15.9)	212 (13.1)	61 (14.3)
頭痛	0	38 (14.7)	38 (14.7)	7 (8.0)	264 (16.3)	50 (11.7)
低カリウム血症	0	37 (14.3)	37 (14.3)	13 (14.8)	205 (12.7)	73 (17.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	36 (13.9)	36 (13.9)	14 (15.9)	316 (19.5)	67 (15.7)
消化不良	0	36 (13.9)	36 (13.9)	4 (4.5)	189 (11.7)	30 (7.0)
血小板数減少	0	33 (12.7)	33 (12.7)	15 (17.0)	235 (14.5)	77 (18.0)
口内炎	0	29 (11.2)	29 (11.2)	1 (1.1)	168 (10.4)	32 (7.5)
体重減少	0	29 (11.2)	29 (11.2)	26 (29.5)	243 (15.0)	93 (21.8)
関節痛	0	28 (10.8)	28 (10.8)	3 (3.4)	180 (11.1)	42 (9.8)
発熱	0	27 (10.4)	27 (10.4)	9 (10.2)	184 (11.4)	56 (13.1)
尿路感染	0	27 (10.4)	27 (10.4)	4 (4.5)	148 (9.1)	35 (8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	26 (10.0)	26 (10.0)	8 (9.1)	258 (15.9)	48 (11.2)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.03.1

2.3.2.2　副作用

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での副作用の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で比較的よくみられた副作用（発現割合が 30%以上）は、悪心（59.6%）、食欲減退（46.5%）、好中球数減少（43.0%）、並びに貧血及び白血球数減少（各 40.4%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、比較的よくみられた副作用（日本人集団又は非日本人集団のいずれかで発現割合が 30%以上）のうち、日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった事象は、食欲減退（日本人集団 46.5%、非日本人集団 26.3%、以下同順）、好中球数減少（43.0%、14.7%）、貧血（40.4%、20.8%）、及び白血球数減少（40.4%、6.2%）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.04）。比較的よくみられた副作用のうち、非日本人集団で日本人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった事象は、疲労（16.7%、40.9%）、脱毛症（20.2%、34.4%）、及び嘔吐（21.1%、32.4%）であった。

表 2.7.4.2-19　副作用の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 10%以上）（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with any Drug-related TEAE	59 (95.2)	51 (98.1)	110 (96.5)	75 (98.7)	335 (97.1)	366 (99.7)
悪心	36 (58.1)	32 (61.5)	68 (59.6)	44 (57.9)	226 (65.5)	245 (66.8)
食欲減退	33 (53.2)	20 (38.5)	53 (46.5)	42 (55.3)	129 (37.4)	227 (61.9)
好中球数減少	20 (32.3)	29 (55.8)	49 (43.0)	52 (68.4)	149 (43.2)	217 (59.1)
貧血	24 (38.7)	22 (42.3)	46 (40.4)	30 (39.5)	129 (37.4)	157 (42.8)
白血球数減少	20 (32.3)	26 (50.0)	46 (40.4)	37 (48.7)	139 (40.3)	172 (46.9)
倦怠感	25 (40.3)	7 (13.5)	32 (28.1)	32 (42.1)	105 (30.4)	133 (36.2)
血小板数減少	15 (24.2)	17 (32.7)	32 (28.1)	33 (43.4)	103 (29.9)	148 (40.3)
口内炎	14 (22.6)	14 (26.9)	28 (24.6)	6 (7.9)	74 (21.4)	74 (20.2)
嘔吐	10 (16.1)	14 (26.9)	24 (21.1)	16 (21.1)	91 (26.4)	99 (27.0)
脱毛症	9 (14.5)	14 (26.9)	23 (20.2)	17 (22.4)	89 (25.8)	125 (34.1)
便秘	8 (12.9)	11 (21.2)	19 (16.7)	6 (7.9)	88 (25.5)	80 (21.8)
疲労	7 (11.3)	12 (23.1)	19 (16.7)	13 (17.1)	64 (18.6)	65 (17.7)
リンパ球数減少	7 (11.3)	11 (21.2)	18 (15.8)	25 (32.9)	37 (10.7)	59 (16.1)
肺臓炎	12 (19.4)	6 (11.5)	18 (15.8)	6 (7.9)	41 (11.9)	46 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.1)	10 (19.2)	15 (13.2)	3 (3.9)	47 (13.6)	52 (14.2)
下痢	9 (14.5)	6 (11.5)	15 (13.2)	24 (31.6)	62 (18.0)	101 (27.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.7)	8 (15.4)	14 (12.3)	2 (2.6)	41 (11.9)	44 (12.0)
発熱	7 (11.3)	5 (9.6)	12 (10.5)	8 (10.5)	31 (9.0)	31 (8.4)

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with any Drug-related TEAE	0	245 (94.6)	245 (94.6)	84 (95.5)	1515 (93.6)	404 (94.6)
悪心	0	174 (67.2)	174 (67.2)	50 (56.8)	1084 (67.0)	281 (65.8)
疲労	0	106 (40.9)	106 (40.9)	30 (34.1)	492 (30.4)	156 (36.5)
脱毛症	0	89 (34.4)	89 (34.4)	19 (21.6)	523 (32.3)	131 (30.7)
嘔吐	0	84 (32.4)	84 (32.4)	26 (29.5)	534 (33.0)	152 (35.6)
下痢	0	75 (29.0)	75 (29.0)	24 (27.3)	381 (23.5)	116 (27.2)
食欲減退	0	68 (26.3)	68 (26.3)	25 (28.4)	406 (25.1)	119 (27.9)
貧血	0	54 (20.8)	54 (20.8)	25 (28.4)	430 (26.6)	104 (24.4)
好中球減少症		50 (19.3)	50 (19.3)	9 (10.2)	251 (15.5)	38 (8.9)
無力症	0	46 (17.8)	46 (17.8)	9 (10.2)	288 (17.8)	60 (14.1)
好中球数減少	0	38 (14.7)	38 (14.7)	20 (22.7)	265 (16.4)	82 (19.2)
便秘	0	36 (13.9)	36 (13.9)	14 (15.9)	275 (17.0)	60 (14.1)
口内炎	0	28 (10.8)	28 (10.8)	1 (1.1)	139 (8.6)	27 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	26 (10.0)	26 (10.0)	7 (8.0)	241 (14.9)	45 (10.5)
血小板数減少	0	26 (10.0)	26 (10.0)	15 (17.0)	209 (12.9)	70 (16.4)

AE = adverse event; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.

If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.

If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)

Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.04

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

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での Grade 3 以上の有害事象の発現割合とその内訳の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 59.6%（68/114）であった。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、好中球数減少（24.6%）、貧血（16.7%）、白血球数減少（14.0%）、血小板数減少（8.8%）、リンパ球数減少（6.1%）、並びに食欲減退及び発熱性好中球減少症（各 5.3%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（日本人集団又は非日本人集団のいずれかで発現割合が 5%以上）のうち、日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が 5%以上高かった事象は、好中球数減少（日本人集団 24.6%、非日本人集団 9.7%、以下同順）及び白血球数減少（14.0%、3.5%）であった。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象のうち、非日本人集団で日本人集団と比較して発現割合が 5%以上高かった事象は、好中球減少症（0%、10.8%）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.05）。

表 2.7.4.2-20　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 5%以上）（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with any TEAE Grade >= 3	39 (62.9)	29 (55.8)	68 (59.6)	64 (84.2)	202 (58.6)	282 (76.8)
好中球数減少	12 (19.4)	16 (30.8)	28 (24.6)	41 (53.9)	83 (24.1)	149 (40.6)
貧血	14 (22.6)	5 (9.6)	19 (16.7)	28 (36.8)	47 (13.6)	103 (28.1)
白血球数減少	8 (12.9)	8 (15.4)	16 (14.0)	19 (25.0)	39 (11.3)	83 (22.6)
血小板数減少	5 (8.1)	5 (9.6)	10 (8.8)	8 (10.5)	19 (5.5)	49 (13.4)
リンパ球数減少	5 (8.1)	2 (3.8)	7 (6.1)	14 (18.4)	15 (4.3)	34 (9.3)
食欲減退	4 (6.5)	2 (3.8)	6 (5.3)	15 (19.7)	12 (3.5)	43 (11.7)
発熱性好中球減少症	3 (4.8)	3 (5.8)	6 (5.3)	2 (2.6)	9 (2.6)	17 (4.6)

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with any TEAE Grade >= 3	0	162 (62.5)	162 (62.5)	56 (63.6)	889 (54.9)	279 (65.3)
貧血	0	32 (12.4)	32 (12.4)	18 (20.5)	176 (10.9)	68 (15.9)
好中球減少症	0	28 (10.8)	28 (10.8)	5 (5.7)	120 (7.4)	25 (5.9)
好中球数減少	0	25 (9.7)	25 (9.7)	14 (15.9)	137 (8.5)	54 (12.6)
疲労	0	20 (7.7)	20 (7.7)	6 (6.8)	85 (5.3)	30 (7.0)
悪心	0	19 (7.3)	19 (7.3)	6 (6.8)	100 (6.2)	27 (6.3)
低カリウム血症	0	14 (5.4)	14 (5.4)	2 (2.3)	64 (4.0)	24 (5.6)
下痢	0	13 (5.0)	13 (5.0)	1 (1.1)	44 (2.7)	10 (2.3)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.05

2.3.3　死亡

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での死亡の要約を表 2.7.4.2-21 に、死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳を表 2.7.4.2-22 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、治療中の死亡は 1 名（0.9%）に報告され、死因は related to disease under investigation であった。死亡に至った有害事象は 1 名（0.9%、治療中の死亡の 1 名と同一被験者）に報告され、同一被験者に播種性血管内凝固及び敗血症が認められた。いずれも副作用と判定された（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.17、5.3.5.2-1 HERALD CSR 表 16.2-15）。

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日本人集団（0.9%）では非日本人集団（6.9%）と比較して低かった。

表 2.7.4.2-21　死亡の要約（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Any Death	29 (46.8)	20 (38.5)	49 (43.0)	47 (61.8)	145 (42.0)	197 (53.7)
Adverse Event	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	10 (2.7)
Disease Progression	28 (45.2)	18 (34.6)	46 (40.4)	45 (59.2)	131 (38.0)	183 (49.9)
Related to Disease Under Investigation	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	6 (1.7)	0
Unknown	0	0	0	1 (1.3)	2 (0.6)	4 (1.1)
Other	0	2 (3.8)	2 (1.8)	0	5 (1.4)	0
On-treatment Death[a]	1 (1.6)	0	1 (0.9)	3 (3.9)	6 (1.7)	19 (5.2)
Adverse Event	0	0	0	1 (1.3)	0	6 (1.6)
Disease Progression	0	0	0	2 (2.6)	4 (1.2)	13 (3.5)
Related to Disease Under Investigation	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.6)	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Any Death	0	101 (39.0)	101 (39.0)	51 (58.0)	684 (42.3)	235 (55.0)
Adverse Event	0	11 (4.2)	11 (4.2)	8 (9.1)	53 (3.3)	32 (7.5)
Disease Progression	0	38 (14.7)	38 (14.7)	37 (42.0)	344 (21.3)	153 (35.8)
Related to Disease Under Investigation	0	33 (12.7)	33 (12.7)	0	201 (12.4)	0
Unknown	0	12 (4.6)	12 (4.6)	4 (4.5)	58 (3.6)	35 (8.2)
Other	0	7 (2.7)	7 (2.7)	2 (2.3)	28 (1.7)	15 (3.5)
On-treatment Death[a]	0	19 (7.3)	19 (7.3)	10 (11.4)	106 (6.6)	48 (11.2)
Adverse Event	0	7 (2.7)	7 (2.7)	5 (5.7)	41 (2.5)	25 (5.9)
Disease Progression	0	6 (2.3)	6 (2.3)	5 (5.7)	30 (1.9)	22 (5.2)
Related to Disease Under Investigation	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	27 (1.7)	0
Unknown	0	0	0	0	3 (0.2)	1 (0.2)
Other	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	5 (0.3)	0

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; T-DXd = trastuzumab deruxtecan;
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on tumor type and first dose received for subjects in each study.
a: On-treatment death is defined as death occurred between first dose and 28 days following the last dose of study treatment and before the initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first) for J101, 30 days for HERALD, and 47 days following the last dose of study treatment and before the initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first) for all other

studies.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.54

表 2.7.4.2-22　死亡に至った有害事象の発現割合とその内訳（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with Any TEAE Associated with an Outcome of Death	1 (1.6)	0	1 (0.9)	3 (3.9)	4 (1.2)	20 (5.4)
播種性血管内凝固	1 (1.6)	0	1 (0.9)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
敗血症	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)	0
疾患進行	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	9 (2.5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	2 (0.5)
悪性新生物進行	0	0	0	0	2 (0.6)	0
機械的イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.3)
髄膜症	0	0	0	0	0	1 (0.3)
新生物進行	0	0	0	1 (1.3)	0	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.3)
肺臓炎	0	0	0	0	0	2 (0.5)

Country: Non-Japan

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with Any TEAE Associated with an Outcome of Death	0	18 (6.9)	18 (6.9)	11 (12.5)	82 (5.1)	50 (11.7)
肺臓炎	0	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (1.1)	10 (0.6)	5 (1.2)
急性腎障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.1)	0
急性呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
COVID-19	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	3 (0.2)	2 (0.5)
心停止	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.1)	0
死亡	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	6 (0.4)	0
疾患進行	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.3)	11 (0.7)	16 (3.7)
全身健康状態悪化	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (0.2)
リンパ管炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
悪性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
器質化肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	7 (0.4)	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (0.3)	3 (0.7)
敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.2)	1 (0.2)
出血性ショック	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
急性肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.1)	0
急性肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胆道閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2)
脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.2)
COVID-19 肺炎	0	0	0	0	2 (0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (1.1)	2 (0.1)	1 (0.2)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
播種性血管内凝固	0	0	0	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)
出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
肝不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0
B 型肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
水頭症	0	0	0	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	0	0	0	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.1)	3 (0.7)
腸閉塞	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.5)
腸管穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	2 (0.1)	0
癌性リンパ管症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)
悪性新生物進行	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.5)
悪性胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)
術後創感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (0.2)
突然死	0	0	0	0	1 (0.1)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血管原性脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.

In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.

Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.

Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.

If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.

If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.16

2.3.4　その他の重篤な有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での重篤な有害事象の発現割合とその内訳を表 2.7.4.2-23 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、重篤な有害事象の発現割合は 28.9%（33/114）であった。比較的よくみられた重篤な有害事象（基本語、発現割合が 2%以上）は、食欲減退（3.5%）、並びに発熱性好中球減少症及び肺臓炎（各 2.6%）であり、いずれの事象も副作用と判定された（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.09）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団で非日本人集団（34.0%）と比較して低かった。日本人集団と非日本人集団の間で発現割合の差が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-23　重篤な有害事象の発現割合とその内訳（HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で発現割合が 1%以上）（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	24 (38.7)	9 (17.3)	33 (28.9)	28 (36.8)	86 (24.9)	121 (33.0)
食欲減退	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	9 (11.8)	5 (1.4)	26 (7.1)
発熱性好中球減少症	2 (3.2)	1 (1.9)	3 (2.6)	0	5 (1.4)	6 (1.6)
肺臓炎	3 (4.8)	0	3 (2.6)	1 (1.3)	8 (2.3)	12 (3.3)
悪心	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.3)	3 (0.9)	3 (0.8)
細菌性肺炎	0	2 (3.8)	2 (1.8)	0	2 (0.6)	2 (0.5)

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
MedDRA Preferred Term	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with Any Treatment-emergent SAEs	0	88 (34.0)	88 (34.0)	38 (43.2)	502 (31.0)	184 (43.1)
敗血症	0	11 (4.2)	11 (4.2)	0	23 (1.4)	4 (0.9)
嘔吐	0	8 (3.1)	8 (3.1)	2 (2.3)	31 (1.9)	10 (2.3)
肺臓炎	0	7 (2.7)	7 (2.7)	3 (3.4)	30 (1.9)	18 (4.2)
悪心	0	6 (2.3)	6 (2.3)	3 (3.4)	20 (1.2)	11 (2.6)
肺炎	0	6 (2.3)	6 (2.3)	4 (4.5)	40 (2.5)	15 (3.5)
尿路感染	0	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (2.3)	18 (1.1)	4 (0.9)
腹痛	0	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (1.1)	13 (0.8)	5 (1.2)
胸水	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	14 (0.9)	2 (0.5)
貧血	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	21 (1.3)	4 (0.9)
COVID-19	0	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (1.1)	25 (1.5)	2 (0.5)
蜂巣炎	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	8 (0.5)	2 (0.5)
下痢	0	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (2.3)	11 (0.7)	7 (1.6)
呼吸困難	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	19 (1.2)	6 (1.4)
疲労	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	9 (0.6)	3 (0.7)
低酸素症	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	4 (0.2)	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (2.3)	18 (1.1)	7 (1.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; SAE = serious adverse event; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
A TEAE is defined as an AE that occurs, having been absent before the first dose of study drug, or worsens in severity or seriousness after initiating study drug up until 47 days (30 days for HERALD, 28 days for J101) after last dose of the study drug. SAEs (SAEs and non-SAEs for HERALD) with an onset or worsening 48 days (31 days for HERALD, 29 days for J101) or more after the last dose of study drug, if considered related to the study treatment, are also TEAEs.
In DP01 and DP02, the TEAE definition previously included SAEs with onset or worsening 48 days or more after the last dose of study drug if considered related to the study treatment although these SAEs were not included in summary tables. These SAEs will no longer be considered TEAEs.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 26.0.
Preferred Terms are sorted by descending frequency in HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg of DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.08

2.3.5　その他の重要な有害事象

2.3.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.10 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 25.4%（29/114）であった。比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語、発現割合が 3%以上）は、肺臓炎（12.3%）及び間質性肺疾患（6.1%）であった。

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の発現割合は、日本人集団で非日本人集団（12.7%）と比較して高かった。日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎であった（日本人集団 12.3%［14/114］、非日本人集団 6.6%［17/259］）。

2.3.5.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.12 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 51.8%（59/114）であった。比較的よくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語、発現割合が 3%以上）は、好中球数減少（14.0%）、貧血（10.5%）、白血球数減少（6.1%）、並びに倦怠感、肺炎、及び肺臓炎（各 3.5%）であった。

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の発現割合は、日本人集団と非日本人集団で同様であった。HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群で認められた治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は、好中球数減少（日本人集団 14.0%［16/114］、非日本人集団 7.3%［19/259］、以下同順）であり、非日本人集団で日本人集団と比較して発現割合が 5%以上高かった事象は、好中球減少症（0%、7.3%［19/259］）であった。

2.3.5.3　治験薬の減量に至った有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.14 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 28.9%（33/114）であった。比較的よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（基本語、発現割合が 3%以上）は、好中球数減少（6.1%）、並びに食欲減退、発熱性好中球減少症、及び倦怠感（各 4.4%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、日本人集団と非日本人集団で治験薬の減量に至った有害事象の発現状況は同様であった。

2.3.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.3.6.1　注目すべき有害事象

2.3.6.1.1　間質性肺疾患／肺臓炎

日本人集団と非日本人集団の「ILD」の発現状況は、HER2 IHC 法 3+ 併合群で評価した。

各併合群の日本人集団及び非日本人集団での ILD 独立判定委員会の判定結果を表 2.7.4.2-24 に、「ILD」の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。

HER2 IHC 法 3+ 併合群の日本人集団では、ILD が疑われる有害事象（1.1.6）は 16 名（30.8%）名に報告され、このうち 14 名（26.9%）では、当該事象が ILD 独立判定委員会により ILD と判定され、いずれの事象も治験薬と関連のある ILD（以下、「ILD」）と判定された。「ILD」の重症度は、Grade 1 が 5 名（9.6%）、Grade 2 が 9 名（17.3%）であり、Grade 3 以上の事象は報告されなかった。事象の内訳は、間質性肺疾患が 7 名（13.5%）、肺臓炎が 4 名（7.7%）、器質化肺炎が 2 名（3.8%）、放射線肺臓炎が 1 名（1.9%）であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.34）。重篤な事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 10 名（19.2%）、治験薬の減量に至った事象は 1 名（1.9%）、治験薬の投与中断に至った事象は 4 名（7.7%）に認められた。転帰は、回復が 9 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 4 名であった。「ILD」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 124.5（43～338）日であった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群での「ILD」の発現割合は、日本人集団（26.9%）で非日本人集団（14.3%）と比較して高かった。

表 2.7.4.2-24　間質性肺疾患独立判定委員会の判定結果
（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects			
Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 283)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Total Number of Subjects Adjudicated by ILD AC	16 (30.8)	13 (17.1)	73 (25.8)	92 (25.1)
Subjects with Any AE Adjudicated as ILD	14 (26.9)	10 (13.2)	58 (20.5)	81 (22.1)
Grade 1	5 (9.6)	2 (2.6)	26 (9.2)	29 (7.9)
Grade 2	9 (17.3)	6 (7.9)	31 (11.0)	39 (10.6)
Grade 3	0	2 (2.6)	1 (0.4)	7 (1.9)
Grade 4	0	0	0	1 (0.3)
Grade 5	0	0	0	5 (1.4)
>=Grade 3	0	2 (2.6)	1 (0.4)	13 (3.5)
Subjects with Any AE adjudicated as Drug-related ILD	14 (26.9)	10 (13.2)	56 (19.8)	78 (21.3)
Grade 1	5 (9.6)	2 (2.6)	26 (9.2)	27 (7.4)
Grade 2	9 (17.3)	6 (7.9)	29 (10.2)	39 (10.6)
Grade 3	0	2 (2.6)	1 (0.4)	6 (1.6)
Grade 4	0	0	0	1 (0.3)
Grade 5	0	0	0	5 (1.4)
>=Grade 3	0	2 (2.6)	1 (0.4)	12 (3.3)

Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 283)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
Subjects with Any Adjudicated AE as not Drug-related ILD	0	0	2 (0.7)	3 (0.8)
Grade 1	0	0	0	2 (0.5)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	0
Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
>=Grade 3	0	0	0	1 (0.3)

Country: Non-Japan

Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Total Number of Subjects Adjudicated by ILD AC	41 (15.8)	14 (15.9)	231 (14.3)	66 (15.5)
Subjects with Any AE Adjudicated as ILD	39 (15.1)	10 (11.4)	176 (10.9)	56 (13.1)
Grade 1	5 (1.9)	3 (3.4)	32 (2.0)	8 (1.9)
Grade 2	23 (8.9)	5 (5.7)	108 (6.7)	31 (7.3)
Grade 3	2 (0.8)	0	13 (0.8)	4 (0.9)
Grade 4	0	0	1 (0.1)	0
Grade 5	9 (3.5)	2 (2.3)	22 (1.4)	13 (3.0)
>=Grade 3	11 (4.2)	2 (2.3)	36 (2.2)	17 (4.0)
Subjects with Any AE Adjudicated as Drug-related ILD	37 (14.3)	9 (10.2)	171 (10.6)	55 (12.9)
Grade 1	5 (1.9)	3 (3.4)	32 (2.0)	8 (1.9)
Grade 2	21 (8.1)	4 (4.5)	106 (6.6)	30 (7.0)
Grade 3	2 (0.8)	0	13 (0.8)	4 (0.9)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	9 (3.5)	2 (2.3)	20 (1.2)	13 (3.0)
>=Grade 3	11 (4.2)	2 (2.3)	33 (2.0)	17 (4.0)
Subjects with Any Adjudicated AE as not Drug-related ILD	2 (0.8)	1 (1.1)	5 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.1)	0
Grade 2	2 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.1)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	2 (0.1)	0
>=Grade 3	0	0	2 (0.1)	0

AC = adjudication committee; AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = immunohistochemistry; ILD = interstitial lung disease; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event

Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator, excluding HERALD, as adjudication of ILD is not conducted in HERALD.

The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.

This table includes all events that were submitted to the ILD Adjudication Committee for adjudication.

Each subject will be counted only in one of the last four summary blocks. For subjects having ILD cases across the last four blocks, the subject will be counted in the block according to the preceding order presented in the table.

If a subject had multiple ILD events, the CTCAE grade is shown for the event with the worst grade. If a subject has both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the worst CTCAE grade is based on non-missing grade.

IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02

DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02

All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02.

All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01

(28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023)
Source: 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.40

表 2.7.4.2-25　「ILD」の要約

（日本人集団及び非日本人集団）（安全性解析対象集団: HERALD 試験を除く）

Country: Japan

Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 283)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
The Number of Subjects with ILD Events[a]	14 (26.9)	10 (13.2)	56 (19.8)	78 (21.3)
ILD >=Grade 3	0	2 (2.6)	1 (0.4)	12 (3.3)
Serious ILD	0	3 (3.9)	6 (2.1)	22 (6.0)
ILD Associated with Dose Reduction	1 (1.9)	0	3 (1.1)	2 (0.5)
ILD Associated with Study Drug Interruption	4 (7.7)	4 (5.3)	12 (4.2)	23 (6.3)
ILD Associated with Study Drug Discontinuation	10 (19.2)	7 (9.2)	46 (16.3)	53 (14.4)
ILD Associated with Death	0	0	0	5 (1.4)
Time to First Onset of Adjudicated Drug-related ILD (Days)[b]				
n	14	10	56	78
Mean	144.5	169.3	178.1	184.3
Std Dev	89.85	187.77	116.86	138.06
Median	124.5	85.0	150.0	128.5
Min, Max	43, 338	42, 638	36, 492	9, 638
Time to First Onset of Investigator Reported ILD for Adjudicated ILD (Days)[c]				
n	14	10	56	78
Mean	210.2	199.1	221.4	205.6
Std Dev	168.13	195.55	138.58	148.86
Median	128.0	105.5	210.5	150.0
Min, Max	43, 535	83, 680	36, 535	7, 680
Duration of First ILD Event (Days)[d]				
Subjects with Censored Duration	4	2	19	36
n[e]	10	8	37	42
Mean	112.4	129.0	101.9	102.7
Std Dev	113.69	113.59	97.52	81.30
Median	88.0	113.0	66.0	69.5
Min, Max	13, 395	22, 337	12, 395	15, 337
Outcome of the Worst Drug-related ILD Event[f]				
Fatal	0	0	0	4 (5.1)
Not Recovered/Not Resolved	4 (28.6)	2 (20.0)	20 (35.7)	34 (43.6)
Recovering/Resolving	0	3 (30.0)	1 (1.8)	8 (10.3)
Recovered/Resolved with Sequelae	1 (7.1)	0	5 (8.9)	1 (1.3)
Recovered/Resolved	9 (64.3)	5 (50.0)	30 (53.6)	30 (38.5)
Missing/Unknown	0	0	0	1 (1.3)

Country: Non-Japan

Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
The Number of Subjects with ILD Events[a]	37 (14.3)	9 (10.2)	171 (10.6)	55 (12.9)
ILD >=Grade 3	11 (4.2)	2 (2.3)	33 (2.0)	17 (4.0)
Serious ILD	15 (5.8)	3 (3.4)	60 (3.7)	23 (5.4)

Adjudicated Outcome/CTCAE Grade by AC	Number (%) of Subjects			
	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
ILD Associated with Dose Reduction	7 (2.7)	1 (1.1)	13 (0.8)	3 (0.7)
ILD Associated with Study Drug Interruption	7 (2.7)	1 (1.1)	33 (2.0)	12 (2.8)
ILD Associated with Study Drug Discontinuation	21 (8.1)	7 (8.0)	116 (7.2)	40 (9.4)
ILD Associated with Death	9 (3.5)	2 (2.3)	20 (1.2)	13 (3.0)
Time to First Onset of Adjudicated Drug-related ILD (Days)[b]				
n	37	9	171	55
Mean	200.2	142.6	217.6	129.2
Std Dev	165.36	102.61	181.04	108.18
Median	170.0	85.0	167.0	85.0
Min, Max	35, 678	42, 344	26, 960	-16, 461
Time to First Onset of Investigator Reported ILD for Adjudicated ILD (Days)[c]				
n	37	9	171	55
Mean	222.7	173.4	248.9	152.8
Std Dev	158.67	121.01	197.97	116.13
Median	211.0	85.0	204.0	125.0
Min, Max	39, 696	70, 351	19, 1163	1, 505
Duration of First ILD Event (Days)[d]				
Subjects with Censored Duration	19	5	57	22
n[e]	18	4	114	33
Mean	40.3	62.3	70.3	53.0
Std Dev	30.36	55.74	76.47	64.89
Median	32.5	46.0	33.5	31.0
Min, Max	3, 121	15, 142	1, 354	3, 296
Outcome of the Worst Drug-related ILD Event[f]				
Fatal	6 (16.2)	2 (22.2)	15 (8.8)	10 (18.2)
Not Recovered/Not Resolved	11 (29.7)	3 (33.3)	40 (23.4)	16 (29.1)
Ongoing	1 (2.7)	0	1 (0.6)	0
Recovering/Resolving	2 (5.4)	1 (11.1)	10 (5.8)	3 (5.5)
Recovered/Resolved with Sequelae	0	1 (11.1)	3 (1.8)	2 (3.6)
Recovered/Resolved	16 (43.2)	1 (11.1)	96 (56.1)	22 (40.0)
Missing/Unknown	1 (2.7)	1 (11.1)	6 (3.5)	2 (3.6)

AC = adjudication committee; AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = immunohistochemistry; ILD = interstitial lung disease; Max = maximum; Min = minimum; SAP = statistical analysis plan; Std Dev = standard deviation; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator, excluding HERALD, as adjudication of ILD is not conducted in HERALD.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
Adjudicated ILD events include all adjudicated and considered study drug related events by adjudication committee.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
a: Subjects with any TEAE of grouped term of ILD.
b: Time to First onset of Adjudicated Drug-related ILD (Days) = onset date of first ILD adjudicated as drug-related - first dose date +1.
Subject DS8201-A-J101-[redacted] had an adjudicated ILD onset date prior to first dosing date. Time to first onset of Adjudicated Drug-related ILD is calculated as date of onset of the subject's first adjudicated ILD event - date of the first dose.
c: Time to First onset of Investigator Reported ILD (Days) = onset date of first investigator reported ILD adjudicated as drug-related - first dose date + 1.
d: Duration of first ILD = investigator reported end date - investigator reported onset date + 1. End date is censored for ongoing ILDs.
e: Descriptive statistics are based on subjects with AE start and end dates. Partial date is imputed per SAP.
f: The denominator for outcome of the worst ILD event is number of subjects with adjudicated drug-related ILD.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02

Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023)
Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.34, 2.7.4.2.1.35, 2.7.4.2.1.36, 2.7.4.2.1.37, 2.7.4.2.1.38, 2.7.4.2.1.39, 2.7.4.2.1.43

2.3.6.1.2　左室機能不全

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団での「左室機能不全」の発現状況の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の「左室機能不全」の発現割合は、日本人集団で 3.5%（4/114）、非日本人集団で 3.5%（9/259）であった。Grade 3 以上の事象発現割合は、日本人集団で 0.9%、非日本人集団で 1.5%であった。日本人集団で認められた事象の内訳は、駆出率減少が 3 名及びうっ血性心不全が 1 名であった。このうち重篤な事象は、うっ血性心不全であり、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名（0.9%）、治験薬の投与中断に至った事象は 2 名（1.8%）に認められ、治験薬の減量に至った事象は認められなかった。転帰は、回復及び未回復が各 2 名であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.46、Table 2.7.4.2.1.47）。

日本人集団では、治験薬投与後に LVEF 値が測定された 106 名のうち、Grade 2 の LVEF 低下は 5 名（4.7%）に、Grade 3 の LVEF 低下は 3 名（2.8%）に認められた。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 2 で、かつその後に LVEF が測定された被験者 4 名は、いずれもその後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の値の 90%以上に回復した。LVEF 低下の最大 Grade が Grade 3 で、かつその後に LVEF が 1 回以上測定された被験者 1 名は、その後に測定した LVEF の最大値がベースライン時の 90%以上まで回復しなかった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.53）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団及び非日本人集団の間では、「左室機能不全」の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-26　「左室機能不全」の要約（日本人集団及び非日本人集団）
（安全性解析対象集団）

Country: Japan

	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 62)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 52)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 114)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 76)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 345)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 367)
The Number of Subjects with LV Dysfunction	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	0	10 (2.9)	5 (1.4)
LV Dysfunction >= Grade 3	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Serious LV Dysfunction	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.3)	0
LV dysfunction Associated with Study Drug Discontinuation	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
LV Dysfunction Associated with Dose Reduction	0	0	0	0	0	0
LV Dysfunction Associated with Dose Interruption	2 (3.2)	0	2 (1.8)	0	4 (1.2)	2 (0.5)

Country: Non-Japan

	Number (%) of Subjects					
	HERALD (N = 0)	IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 259)	DG-02/DG-01 IHC 3+ Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 88)	All Tumor Types Pool T-DXd 5.4 mg/kg (N = 1618)	All Tumor Types Pool T-DXd 6.4 mg/kg (N = 427)
Subjects with any TEAE of LV Dysfunction	0	9 (3.5)	9 (3.5)	1 (1.1)	66 (4.1)	7 (1.6)
LV Dysfunction >= Grade 3	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	10 (0.6)	2 (0.5)
Serious LV Dysfunction	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.2)	0
LV dysfunction Associated with Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	4 (0.2)	1 (0.2)
LV Dysfunction Associated with Dose Reduction	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0
LV Dysfunction Associated with Dose Interruption	0	6 (2.3)	6 (2.3)	0	21 (1.3)	2 (0.5)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; LV = left ventricular; NCI = National Cancer Institute; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.
The pooled analysis group is based on first dose received for subjects in each study.
Adverse Events are graded per CTCAE.
If a subject has multiple occurrences of the same preferred term, the subject is counted once for the specific preferred term by worst NCI CTCAE grade.
If a subject has multiple preferred terms, the subject is counted in each of the different preferred terms.
IHC 3+ Pool T-DXd 5.4 mg/kg: DB01, DC02, DL01 and DP02
HER2 amp + IHC 3+ Pool T-DXd 5.4mg/kg: DB01, DC02, DL01, DP02 and HERALD
DG-02/DG-01 IHC 3+ pool T-DXd 6.4mg/kg: DG01 and DG02
All Tumor Types T-DXd 5.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DB02, DB03, DB04, DC02, DL01, DL02, DP01, DP02 and HERALD.
All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pooled Data: J101, DB01, DC01, DC02, DG01, DG02, DL01, and DL02
Date of Data cut-off: J101 (01Aug2019), DB01 (08Jun2020), DB02 (30Jun2022), DB03 (25Jul2022), DB04 (11Apr2022), DC01 (28Dec2020), DC02 (01Nov2022), DG01 (08Nov2019 (CSR DCO, used for efficacy), 03Jun2020 (OS update DCO)), DG02 (08Nov2021), DL01 (03Dec2021), DL02 (23Dec2022), DP01 (25Jan2023), DP02 (08Jun2023), HERALD (17Jul2022)
Source: 5.3.5.3-5 Tables 2.7.4.2.1.46, 2.7.4.2.1.47, 2.7.4.2.1.48, 2.7.4.2.1.49, 2.7.4.2.1.50

2.3.6.2　その他の検討を有する有害事象

HERALD 試験、並びに各併合群の日本人集団及び非日本人集団で認められた、その他の検討を要する有害事象（表 2.7.4.1-6）の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.31 に示す。また、その他の検討を要する有害事象の重症度及び転帰を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.20 に、その他の検討を要する有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象、治験薬の投与中断に至った事象、治験薬の減量に至った事象をそれぞれ 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.25、Table 2.7.4.2.1.27、Table 2.7.4.2.1.26 に示す。

2.3.6.2.1　骨髄抑制に関連した有害事象

2.3.6.2.1.1　貧血

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、「貧血」（グループ化した有害事象として集計）の有害事象の発現割合は 42.1%（48/114）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 16.7%（19/114）、副作用の発現割合は 40.4%（46/114）であり、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中断に至った事象は 12 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は減量に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 27 名、軽快が 3 名、未回復が 18 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（4～442）日であり、

持続期間の中央値（範囲）は 26.0（4～351）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「貧血」の有害事象の発現割合及び副作用発現の割合が日本人集団で非日本人集団（有害事象の発現割合: 30.5%［79/259］、副作用の発現割合: 21.2%［55/259］）と比較して高かったことを除き、日本人集団及び非日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

2.3.6.2.1.2　好中球数減少（発熱性好中球減少症を含む）

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、「好中球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の有害事象の発現割合は 43.9%（50/114）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 24.6%（28/114）、副作用の発現割合は 43.0%（49/114）であり、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名、治験薬の減量に至った事象は 7 名、治験薬の投与中断に至った事象は 16 名に認められた。転帰は、回復が 41 名、未回復が 8 名、継続中が 1 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（8～259）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 16.0（6～259）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、日本人集団及び非日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、発熱性好中球減少症の有害事象の発現割合は 5.3%（6/114）であった。いずれの事象も重症度は Grade 3 以上（Grade 3 が 5 名、Grade 4 が 1 名）で、副作用と判定された。重篤な有害事象の発現割合は 2.6%（3/114）であった。治験薬の減量に至った事象は 5 名に認められ、治験薬の投与中止に至った事象又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰はいずれの被験者も回復であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 13.5（5～172）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 8.0（2～11）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、日本人集団と非日本人集団での発熱性好中球減少症の発現状況は同様であった。

2.3.6.2.1.3　血小板数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、「血小板数減少」（グループ化した有害事象として集計）の有害事象の発現割合は 28.1%（32/114）であった。いずれの事象も副作用と判定された。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 8.8%（10/114）、重篤な有害事象の発現割合は 0.9%（1/114）であった。治験薬の投与中止に至った事象は 2 名、治験薬の減量に至った事象は 3 名、治験薬の投与中断に至った事象は 1 名に認められた。転帰は、回復が 18 名、軽快が 2 名、未回復が 12 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0（2～603）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 12.0（1～159）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「血小板数減少」の副作用の発現割合が日本人集団で非日本人集団（17.0%［44/259］）と比較して高かったことを除き、日本人集団及び非

日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

2.3.6.2.1.4　白血球数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、「白血球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の有害事象の発現割合は 40.4%（46/114）であった。いずれの事象も副作用と判定された。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 14.0%（16/114）、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名、治験薬の減量に至った事象は 2 名、治験薬の投与中断に至った事象は 7 名に認められた。転帰は、回復が 33 名、回復したが後遺症ありが 1 名、未回復が 12 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（7～233）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 21.0（6～442）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「白血球数減少」の有害事象の発現割合及び副作用の発現割合が日本人集団で非日本人集団（有害事象の発現割合: 12.4%［32/259］、副作用の発現割合: 10.8%［28/259］）と比較して高かったことを除き、日本人集団及び非日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

2.3.6.2.1.5　リンパ球数減少

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では、「リンパ球数減少」（グループ化した有害事象として集計）の有害事象の発現割合は 16.7%（19/114）であった。いずれの事象も副作用と判定された。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 7.0%（8/114）、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象、減量に至った事象、又は投与中断に至った事象は認められなかった。転帰は、回復が 12 名、未回復が 7 名であった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 21.0（1～730）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 22.0（4～224）日であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「リンパ球数減少」の副作用の発現割合が日本人集団で非日本人集団（5.4%［14/259］）と比較して高かったことを除き、日本人集団及び非日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

2.3.6.2.2　消化器系の有害事象

その他の検討を要する有害事象のうち、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、便秘、「口内炎」、及び「腹痛」）で、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で発現割合が 20%以上であった消化器系の有害事象は、悪心（60.5%）、便秘（30.7%）、「口内炎」（24.6%）、及び嘔吐（21.9%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が高い消化器系の有害事象（10%以上の差）は「口内炎」であり、発現割合が低い消化器系の有害事象（10%以上の差）は、悪心、嘔吐、下痢、及び「腹痛」であった。

2.3.6.2.3　その他の有害事象

その他の検討を要する有害事象のうち、骨髄抑制に関連した有害事象及び消化器系の有害事象を除いたその他の有害事象（「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」、及び「霧視」）で、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で発現割合が 20%以上であった事象は、食欲減退（47.4%）及び「疲労」（43.9%）であった。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団で非日本人集団と比較して発現割合が高い事象（10%以上の差）は食欲減退であり、発現割合が低い事象（10%以上の差）は、「疲労」、「上気道感染」、及び「筋骨格痛」であった。

2.3.6.3　注入に伴う反応（Infusion-Related Reaction）

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の日本人集団では「IRR」の定義に該当する有害事象として、注入に伴う反応が 3 名（2.6%）に認められた。重症度は Grade 1 が 1 名、Grade 2 が 2 名であった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.02）。

2.3.7　日本人を対象としたその他の試験での安全性評価

日本人の HER2 発現子宮癌肉腫患者を対象とした医師主導治験である STATICE 試験及び日本人の HER2 陽性胆道癌患者を対象とした医師主導治験である HERB 試験での有害事象の結果を以下に示す。

2.3.7.1　比較的よく見られる有害事象

STATICE 試験では、有害事象は安全性解析対象集団に含まれた 33 名の被験者全員に発現し、副作用は 32 名（97.0%）に発現した。比較的よくみられた有害事象（発現割合が 30%以上）は、悪心（84.8%）、貧血（54.5%）、白血球数減少（51.5%）、好中球数減少（48.5%）、倦怠感及び低アルブミン血症（各 42.4%）、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 39.4%）、嘔吐（36.4%）、並びに便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びリンパ球数減少（各 33.3%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 20 名（60.6%）に発現した。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 20%以上）は、好中球数減少（27.3%）、貧血（24.2%）、及びリンパ球数減少（21.2%）であった。

HERB 試験では、有害事象及び副作用は安全性解析対象集団に含まれた 32 名の被験者全員に発現した。比較的よくみられた有害事象（発現割合が 30%以上）は、貧血（75.0%）、低アルブミン血症（59.4%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 56.3%）、食欲減退（50.0%）、悪心、発熱、及び血小板数減少（各 43.8%）、脱毛症（40.6%）、並びにリンパ球数減少（34.4%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 29 名（90.6%）に発現した。比較的よくみられた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 20%以上）は、貧血（53.1%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 31.3%）、並びに胆管炎及びリンパ球数減少（各 21.9%）であった。

2.3.7.2　死亡

STATICE 試験では、データカットオフ日までに死亡が 26 名（78.8%）に報告された。死因はいずれも原疾患によるものであり、有害事象による死亡は認められなかった。

HERB 試験では、データカットオフ日までに死亡が 26 名（81.3%）に報告され、死因の内訳は原疾患による死亡が最も多く、23 名に認められた。死亡に至った有害事象は 4 名（12.5%）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、及び肺臓炎が各 1 名（3.1%）であった。急性腎盂腎炎及び敗血症性ショックは同一被験者で認められた。

2.3.7.3　その他の重篤な有害事象

STATICE 試験では、重篤な有害事象は 10 名（30.3%）に報告された。比較的よくみられた重篤な有害事象（2 名以上に発現）は、肺臓炎（3 名［9.1%］）、並びに下痢及び肺塞栓症（各 2 名［6.1%］）であった。

HERB 試験では、重篤な有害事象は 17 名（53.1%）に報告された。比較的よくみられた重篤な有害事象（2 名以上に発現）は、胆管炎（7 名［21.9%］）、並びに胆管狭窄、胆道感染、間質性肺疾患及び肺臓炎（各 2 名［6.3%］）であった。

2.3.7.4　間質性肺疾患／肺臓炎

STATICE 試験及び HERB 試験では ILD 独立判定委員会を設置していなかったため、治験担当医師の報告に基づき間質性肺疾患／肺臓炎を評価した。

STATICE 試験で、T-DXd の初回投与量が 5.4 mg/kg の被験者では、間質性肺疾患が 1 名（3.0%）に、肺臓炎が 4 名（21.1%）に報告された。このうち間質性肺疾患の重症度は Grade 2 で副作用と判定された。転帰は「回復」であった。肺臓炎の重症度は Grade 1 及び Grade 2 が各 2 名であった。このうち 1 名で認められた事象は重篤と判断され、治験薬の投与中止に至った。転帰は「後遺症あり」であった。

HERB 試験では、間質性肺疾患が 6 名（18.8%）に、肺臓炎が 2 名（6.3%）に報告された。間質性肺疾患の重症度は、Grade 1 が 3 名、Grade 2、Grade 3 及び Grade 4 が各 1 名であり、肺臓炎の重症度は、Grade 3 及び Grade 4 が各 1 名であった。治験実施計画書に従い、間質性肺疾患又は肺臓炎が発現した被験者はすべて、治験薬の投与を中止、延期、又は減量された。3 名で認められた間質性肺疾患及び 2 名で認められた肺臓炎は重篤と判断され、このうち Grade 4 と判定された間質性肺疾患及び肺臓炎（各 1 名）の転帰は死亡であった。

STATICE 試験及び HERB 試験で共通して比較的よくみられた有害事象は、血球系及び消化器系の事象であり、これまでに得られた T-DXd の臨床試験の結果と同様であった。

2.4　胃癌患者の安全性評価

胃癌患者での安全性は、DG-01 試験及び DG-02 試験で HER2 IHC 法 3+と判定された被験

者の安全性データを併合して評価した（胃癌 IHC 法 3+ 併合群）。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群（T-DXd 6.4 mg/kg）、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（T-DXd 5.4 mg/kg）、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群、及び全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群での有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-1 に、有害事象の発現割合とその内訳の要約は表 2.7.4.2-2 に示す。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での有害事象の発現割合は 100%（164/164）、副作用の発現割合は 97.0%（159/164）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 73.2%（120/164）であり、重篤な有害事象の発現割合は 40.2%（66/164）であった。比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心（62.2%）、貧血（48.8%）、食欲減退（47.6%）、好中球数減少（44.5%）、下痢（35.4%）、嘔吐（32.9%）、血小板数減少（29.3%）、疲労（28.7%）、便秘（28.0%）、白血球数減少（27.4%）、及び脱毛症（23.2%）であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群の間では、以下の有害事象区分及び比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）の割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（73.2%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（61.7%）と比較して高かった。
- 胃癌 IHC 法 3+ 併合群で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と比較して、貧血（胃癌 IHC 法 3+ 併合群 48.8%、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群 33.8%、以下同順）、好中球数減少（44.5%、24.4%）、血小板数減少（29.3%、17.4%）、及び白血球数減少（27.4%、17.2%）、及び体重減少（24.4%、9.1%）の発現割合が高かった。

全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群及び全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群の間では、以下の有害事象区分及び比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）の発現割合に違い（10%以上の差）が認められた。

- 全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（70.7%）で全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（55.6%）と比較して、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かった。
- 全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（55.7%）で全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（42.1%）と比較して、Grade 3 以上の副作用の発現割合が高かった。
- 全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群で全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群と比較して、食欲減退（全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群 49.6%、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群 32.3%、以下同順）、好中球数減少（38.3%、21.8%）、及び血小板数減少（28.7%、17.3%）の発現割合が高かった（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.03.1）。

2.4.1　骨髄抑制に関連した有害事象

胃癌 IHC 法 3+ 併合群で認められた骨髄抑制に関連した有害事象（「貧血」、「好中球数減少」［発熱性好中球減少症を含む］、「血小板数減少」、「白血球数減少」、及び「リンパ球数減少」）の要約は表 2.7.4.2-15 に示す。

貧血

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での「貧血」の有害事象の発現割合は 49.4%（81/164）、Grade 3 以上の事象の発現割合は 28.0%（46/164）、副作用の発現割合は 34.1%（56/164）、重篤な有害事象の発現割合は 1.2%（2/164）であった。治験薬の投与中止に至った事象又は減量に至った事象は各 1 名に、治験薬の投与中断に至った事象は 15 名に認められた。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0（1～444）日、持続期間の中央値（範囲）は 22.0（12.0～54.0）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、以下の点を除き、「貧血」の発現状況は同様であった。

- 有害事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（49.4%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（34.0%）と比較して高かった。
- Grade 3 以上の事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（28.0%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（13.7%）と比較して高かった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、Grade 3 以上の「貧血」の発現割合が、全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（21.7%）で全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（11.4%）と比較して高かったことを除き、「貧血」の発現状況は同様であった。

好中球数減少（発熱性好中球減少症を含む）

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での「好中球数減少」の有害事象の発現割合は 50.0%（82/164）、Grade 3 以上の事象の発現割合は 36.6%（60/164）、副作用の発現割合は 49.4%（81/164）であり、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の減量に至った事象は 13 名に、治験薬の投与中断に至った事象は 31 名に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.5（8～756）日、持続期間の中央値（範囲）は 8.0（8.0～11.0）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、以下の点を除き、「好中球数減少」の発現状況は同様であった。

- 有害事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（50.0%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（37.3%）と比較して高かった。
- Grade 3 以上の事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（36.6%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（21.2%）と比較して高かった。
- 副作用の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（49.4%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（36.5%）と比較して高かった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、Grade 3 以上の「好中球数減少」の発現割合が、全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群（28.3%）で全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（17.1%）と比較して高かったことを除き、「好中球数減少」の発現状況は同様であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での発熱性好中球減少症の発現割合は 3.0%（5/164）であり、いずれの事象も重症度は Grade 3 以上であった。副作用の発現割合は 2.4%（4/164）であり、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の中断に至った事象は 4 名に認められた。治験薬の投与中止に至った事象又は減量に至った事象は報告されなかった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 18.0（12～57）日、持続期間の中央値（範囲）は 5.0（1.0～14.0）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、発熱性好中球減少症の発現状況は同様であった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、発熱性好中球減少症の発現状況は同様であった。

血小板数減少

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での「血小板数減少」の有害事象の発現割合は 33.5%（55/164）、Grade 3 以上の事象の発現割合は 7.3%（12/164）、副作用の発現割合は 32.3%（53/164）、重篤な有害事象の発現割合は 0.6%（1/164）であった。治験薬の減量に至った事象は 1 名に、治験薬の投与中断に至った事象は 4 名に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0（5～407）日、持続期間の中央値（範囲）は 8.0（8.0～15.0）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、以下の点を除き、「血小板数減少」の発現状況は同様であった。

- 有害事象の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（33.5%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（23.3%）と比較して高かった。
- 副作用の発現割合は、胃癌 IHC 法 3+ 併合群（32.3%）で HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群（20.4%）と比較して高かった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「血小板数減少」の発現状況は同様であった。

白血球数減少

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での「白血球数減少」の有害事象の発現割合は 28.7%（47/164）であり、いずれの事象も副作用と判定された。Grade 3 以上の事象の発現割合は 14.6%（24/164）であった。重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の減量に至った事象は 1 名に、治験薬の投与中断に至った事象は 11 名に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0（7～575）日、持続期間の中央値（範囲）は 9.0（3～117）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「白血球数減少」の発現状況は同様であった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「白血

球数減少」の発現状況は同様であった。

リンパ球数減少

胃癌 IHC 法 3+ 併合群での「リンパ球数減少」の有害事象の発現割合は 17.7%（29/164）であり、いずれの事象も副作用と判定された。Grade 3 以上の事象の発現割合は 10.4%（17/164）であった。重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中断に至った事象は 4 名に認められた。治験薬の投与中止に至った事象又は減量に至った事象は報告されなかった。初回発現までの期間の中央値（範囲）は 9.0（1～269）日、持続期間の中央値（範囲）は 9.0（8.0～21.0）日であった。

胃癌 IHC 法 3+ 併合群と HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、「リンパ球数減少」の発現状況は同様であった。

全がん種 T-DXd 6.4 mg/kg 併合群と比較して全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、「リンパ球数減少」の発現状況は同様であった。

3.　臨床検査値の評価

血液学的検査に関する Grade 3 以上の有害事象は、2.1.6.2.1 及び 2.3.6.2.1 で検討した。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、血液生化学検査に関する Grade 3 以上の有害事象のうち、3 名以上に報告された事象として、低カリウム血症が 18 名（4.8%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び低ナトリウム血症が各 4 名（1.1%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、及び低リン血症が各 3 名（0.8%）に報告された。

HER2 IHC 法 3+ 併合群での治験薬投与前後の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータの変化は 5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.1.1、Table 2.7.4.3.1.2 に示した。なお、Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン及び身体的所見

HERALD 試験では、Grade 3 の有害事象として、発熱、全身健康状態悪化、体重増加、及び高血圧が各 1 名（1.6%）に認められた。このうち、全身健康状態悪化は重篤な副作用と判定され、治験薬の減量及び投与中断に至った。Grade 4 及び Grade 5 と判定された有害事象は認められなかった。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、治験薬投与前後で、収縮期血圧又は拡張期血圧の変動、及び SpO_2 の低下が報告されたが、発現割合は概して低く、臨床的に重要な変化は認められなかった（5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2）。

HER2 IHC 法 3+ 併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（HERALD 試験を除く）では、バイタルサインに明らかな違いは認められなかった。

4.2　心電図

HERALD 試験では、Grade 3 の有害事象として、心電図 QT 延長が 1 名（1.6%）に認められ、治験薬の減量及び投与中断に至った。当該事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

HER2 IHC 法 3+ 併合群では、心電図 QT 延長（基本語）の有害事象は 11 名（3.5%）に認められた（Grade 1 が 3 名、Grade 2 が 5 名、Grade 3 が 3 名）（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.02）。治験薬投与開始後に Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula: QTcF）の最大値が 500 ms を超えた被験者は 4 名（1.3%）認められ（5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.3）、4 名中 3 名は、心電図 QT 延長の有害事象として報告された（Grade 1 が 1 名、Grade 3 が 2 名）（5.3.5.3-6）。心電図 QT 延長の有害事象として報告された 3 名中 1 名は Grade 1 の副作用と判断され、当該事象は治験薬の投与中断後に回復した。1 名は Grade 3、治験薬との因果関係は「関連なし」の事象と判定され、治験薬に対する処置はなく回復した。他の 1 名は Grade 3 の副作用と判断され、治験薬に対する処置はなく回復した。治験薬投与開始後に QTcF 間隔の最大値が 60 ms を超えた被験者は 12 名（4.0%）認められた。このうち 3 名では、心電図 QT 延長の有害事象として報告された（Grade 1 が 1 名、Grade 3 が 2 名）。

HER2 IHC 法 3+ 併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群（HERALD 試験を除く）では、結果は同様であった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量での T-DXd の安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響を評価するため、以下を検討した。

5.1　内因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量での T-DXd の安全性に及ぼす内因性要因の影響を評価するため、HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での有害事象の発現状況を、性別、年齢、ベースラインの ECOG PS、腎機能、肝機能別に比較した。また、がん種別の安全性を評価するため、HER2 IHC 法 3+以外の被験者を含む各試験別の有害事象の発現状況を比較した。

5.1.1　性別

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での性別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.63、Table 2.7.4.2.1.64 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群のサブグループ間（男性、女性）では、以下の有害事象区分の発現割合が、男性と比較して女性で高かった。

- Grade 3 以上の有害事象（男性: 50.0%、女性: 66.1%、以下同順）、Grade 3 以上の副作用（37.3%、55.4%）、治験薬の減量に至った有害事象（20.6%、31.0%）

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、性別の有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

5.1.2　年齢

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での年齢別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.63、Table 2.7.4.2.1.64 に示す。

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が、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かった（65 歳以上: 8.9%、65 歳未満: 3.2%）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、年齢別の有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

5.1.3　ECOG Performance Status

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群での ECOG PS 別の有害事象の発現割合とその内訳の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.63、Table 2.7.4.2.1.64 に示す。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群のサブグループ間（ECOG PS が 0、ECOG PS が 1）では、Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合が、ECOG PS が 1 の被験者で ECOG PS が 0 の被験者と比較して高かった（ECOG PS が 0: 21.3%、ECOG PS が 1: 33.5%）。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群と全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg 併合群では、ECOG PS 別の有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

5.1.4　腎機能

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群でのベースラインの腎機能別の有害事象の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.63、Table 2.7.4.2.1.64 に示す。腎機能の分類には表 2.7.4.5-1 に示す基準を用いた。各試験では、血清クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が 30 mL/min 以上であることを選択基準として設定したため、正常腎機能被験者、軽度腎機能障害被験者、及び中等度腎機能障害被験者のサブグループ間での有害事象の発現状況を評価した。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、正常腎機能被験者、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者（以下同順）で、60.0%、62.4%、63.5%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、12.5%、18.1%、23.8%であった。腎機能低下に伴い、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、各サブグループ間で有害事象区分の発現割合に 10%以上の差が認められたものはなかった。死亡に至った副作用の発現割合は、1.9%、0.7%、6.3%、治験薬と関連のある ILD（「ILD」）の発現割合（「ILD」の定義が異なる HERALD 試験を除いて算出）は 14.4%、16.0%、24.4%であり、中等度腎機能障害被験者で正常腎機能被験者又は軽度腎機能障害被験者と比較して発現割合が高かった。なお、中等度腎機能障害被験者で「ILD」の発現割合が高くなる傾向は、全がん種 T-DXd 5.4 mg/kg

併合群でも同様に認められた（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.73）。

表 2.7.4.5-1　内因性要因の評価に用いた腎機能の基準

分類	基準 [a]
正常腎機能	血清 CLcr が 90 mL/min 以上
軽度腎機能障害	血清 CLcr が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満
中等度腎機能障害	血清 CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満

CLcr: クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
a: 血清 CLcr は Cockcroft-Gault 式により算出したベースライン値

5.1.5　肝機能

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群でのベースラインの肝機能別の有害事象の要約を 5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.63、Table 2.7.4.2.1.64 に示す。肝機能の分類には、表 2.7.4.5-2 に示す基準を用いた。

HER2 過剰発現／遺伝子増幅併合群では、中等度肝機能障害被験者が 4 名、重度肝機能障害被験者が 1 名と少数であったため、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者のサブグループ間での有害事象の発現状況を評価した。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、正常肝機能被験者で軽度肝機能障害被験者と比較して高かった（正常肝機能被験者: 52.3%、軽度肝機能障害被験者: 41.9%、以下同順）。軽度肝機能障害被験者で正常肝機能被験者と比較して発現割合が高い有害事象区分は認められなかった。軽度肝機能障害被験者で正常肝機能被験者と比較して発現割合が高い有害事象（10%以上の差）は血小板数減少（12.7%、26.4%）であった。

肝機能低下と治験薬と関連のある ILD（「ILD」）の発現割合（「ILD」の定義が異なる HERALD 試験を除いて算出）に関連性は認められなかった（正常肝機能被験者: 19.4%、軽度肝機能障害被験者: 11.5%、以下同順）。Grade 3 以上の「ILD」は、正常肝機能被験者で軽度肝機能障害被験者と比較して発現割合が高かった（4.2%、1.8%）（5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.1.73）。

表 2.7.4.5-2　内因性要因の評価に用いた肝機能の基準

分類	基準 [a]
正常肝機能	Gilbert 症候群患者以外: TBL: ≤ 基準値上限、AST: ≤ 基準値上限 Gilbert 症候群患者: TBL: ≤ 3.0 × 基準値上限、AST: ≤ 基準値上限
軽度肝機能障害	Gilbert 症候群患者以外: TBL: > 基準値上限、≤ 1.5 × 基準値上限、AST: 問わない Gilbert 症候群患者: TBL: > 基準値上限、≤ 3.0 × 基準値上限、AST: > 基準値上限 すべての被験者: TBL: ≤ 基準値上限、AST: > 基準値上限
中等度肝機能障害	TBL: > 1.5 × 基準値上限、≤ 3.0 × 基準値上限、AST: 問わない（ただし、Gilbert 症候群患者は除く）
重度肝機能障害	TBL: > 3.0 × 基準値上限、AST: 問わない

AST = aspartate aminotransferase; NCI = National Cancer Institute; TBL = total bilirubin
a: TBL 及び AST はベースライン値、 NCI Organ Dysfunction Working Group の基準を参考に作成

5.1.6　がん種別

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）の結果（IHC 法 3+以外の被験者を含む）を評価し、日本で実施した医師主導治験である STATICE 試験及び HERB 試験の T-DXd 5.4 mg/kg 群の成績も参考とした。がん種別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-3 に、副作用の発現状況を表 2.7.4.5-4 に示す。STATICE 試験及び HERB 試験の有害事象発現状況は、2.3.7 に要約を示した。

被験者数が少数であったがん種もあるが、胃癌患者（DG-01 試験）、胆道癌患者、及び食道癌患者で他のがん種と比較して Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高く、胃癌患者（DG-01 試験）で治験薬の投与中断に至った有害事象の割合が高かった。その他の有害事象区分でがん種別の発現割合に明確な差は認められなかった。

表 2.7.4.5-3　がん種別の有害事象の発現状況

	乳癌	大腸癌	胆道癌	尿路上皮癌		子宮体癌		卵巣癌		子宮頸癌	
	DB-01[a] (N = 184)	DC-02 (N = 83)	DP-02 (N = 41)	DP-02 (N = 41)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 6)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 5)
Subjects with Any TEAE	183 (99.5)	82 (98.8)	41 (100)	41 (100)	2 (100.0)	39 (97.5)	6 (100.0)	38 (95.0)	2 (100.0)	40 (100)	5 (100.0)
TEAE with CTCAE Grade >= 3	94 (51.1)	41 (49.4)	30 (73.2)	26 (63.4)	1 (50.0)	26 (65.0)	3 (50.0)	25 (62.5)	1 (50.0)	26 (65.0)	2 (40.0)
Treatment-emergent SAE	36 (19.6)	20 (24.1)	23 (56.1)	17 (41.5)	1 (50.0)	15 (37.5)	3 (50.0)	16 (40.0)	0	15 (37.5)	1 (20.0)
TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	15 (8.2)	8 (9.6)	8 (19.5)	4 (9.8)	0	3 (7.5)	2 (33.3)	3 (7.5)	0	4 (10.0)	1 (20.0)
TEAE Associated with Study Drug Interruption	57 (31.0)	39 (47.0)	13 (31.7)	24 (58.5)	1 (50.0)	14 (35.0)	3 (50.0)	19 (47.5)	0	17 (42.5)	3 (60.0)
TEAE Associated with Study Drug Reduction	37 (20.1)	15 (18.1)	10 (24.4)	7 (17.1)	0	12 (30.0)	2 (33.3)	17 (42.5)	0	9 (22.5)	1 (20.0)
TEAE Associated with an Outcome of Death	9(4.9)	4 (4.8)	6 (14.6)	3 (7.3)	0	3 (7.5)	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0

	膵癌		唾液腺癌	胃癌		食道癌	肺癌	その他癌	
	DP-02 (N = 25)	HERALD (N = 4)	HERALD (N = 7)	DG-01[b] (N = 169)	DG-02 (N = 79)	HERALD (N = 12)	DL-01 (N = 41)	DP-01 (N = 40)	HERALD (N = 24)
Subjects with Any TEAE	24 (96.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	169 (100.0)	79 (100.0)	12 (100.0)	41 (100.0)	38 (95.0)	24 (100.0)
TEAE with CTCAE Grade >= 3	14 (56.0)	4 (100.0)	4 (57.1)	140 (82.8)	44 (55.7)	9 (75.0)	21 (51.2)	22 (55.0)	15 (62.5)
Treatment-emergent SAE	9 (36.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	72 (42.6)	33 (41.8)	7 (58.3)	16 (39.0)	19 (47.5)	9 (37.5)
TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	3 (12.0)	0	5 (71.4)	22 (13.0)	15 (19.0)	1 (8.3)	7 (17.1)	7 (17.5)	5 (20.8)
TEAE Associated with Study Drug Interruption	3 (12.0)	2 (50.0)	4 (57.1)	96 (56.8)	23 (29.1)	6 (50.0)	10 (24.4)	21 (52.5)	13 (54.2)
TEAE Associated with Study Drug Reduction	0	2 (50.0)	3 (42.9)	54 (32.0)	17 (21.5)	6 (50.0)	7 (17.1)	6 (15.0)	8 (33.3)
TEAE Associated with an Outcome of Death	2 (8.0)	0	0	10 (5.9)	11 (13.9)	0	7 (17.1)	3 (7.5)	1 (4.2)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Date of Data cut-off: 21Mar2019
b: Date of Data cut-off: 8Nov2019

表 2.7.4.5-4　がん種別の副作用の発現状況

	乳癌	大腸癌	胆道癌	尿路上皮癌		子宮体癌		卵巣癌		子宮頸癌	
	DB-01[a] (N = 184)	DC-02 (N = 83)	DP-02 (N = 41)	DP-02 (N = 41)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 6)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 2)	DP-02 (N = 40)	HERALD (N = 5)
Subjects with any drug-related TEAE (Related TEAE)	182 (98.9)	76 (91.6)	33 (80.5)	38 (92.7)	2 (100.0)	36 (90.0)	6 (100.0)	34 (85.0)	2 (100.0)	36 (90.0)	3 (60.0)
Related TEAE with CTCAE Grade >= 3	77 (41.8)	34 (41.0)	16 (39.0)	17 (41.5)	1 (50.0)	14 (35.0)	2 (33.3)	21 (52.5)	0	19 (47.5)	2 (40.0)
Treatment-emergent Related SAE	16 (8.7)	11 (13.3)	5 (12.2)	4 (9.8)	0	4 (10.0)	1 (16.7)	11 (27.5)	0	3 (7.5)	1 (20.0)
Related TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	14 (7.6)	6 (7.2)	5 (12.2)	4 (9.8)	0	3 (7.5)	2 (33.3)	1 (2.5)	0	3 (7.5)	0
Related TEAE Associated with Study Drug Interruption	48 (26.1)	22 (26.5)	7 (17.1)	12 (29.3)	1 (50.0)	5 (12.5)	1 (16.7)	13 (32.5)	0	6 (15.0)	3 (60.0)
Related TEAE Associated with Dose Reduction	34 (18.5)	15 (18.1)	9 (22.0)	6 (14.6)	0	11 (27.5)	1 (16.7)	15 (37.5)	0	9 (22.5)	1 (20.0)
Related TEAE Associated with an Outcome of Death	2 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (2.4)	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0

	膵癌		唾液腺癌	胃癌		食道癌	肺癌	その他癌	
	DP-02 (N = 25)	HERALD (N = 4)	HERALD (N = 7)	DG-01[b] (N = 169)	DG-02 (N = 79)	HERALD (N = 12)	DL-01 (N = 41)	DP-01 (N = 40)	HERALD (N = 24)
Subjects with any drug-related TEAE (Related TEAE)	15 (60.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	165 (97.6)	75 (94.9)	12 (100.0)	38 (92.7)	34 (85.0)	23 (95.8)
Related TEAE with CTCAE Grade >= 3	7 (28.0)	3 (75.0)	3 (42.9)	121 (71.6)	24 (30.4)	9 (75.0)	9 (22.0)	15 (37.5)	12 (50.0)
Treatment-emergent Related SAE	3 (12.0)	0	1 (14.3)	34 (20.1)	10 (12.7)	4 (33.3)	3 (7.3)	6 (15.0)	4 (16.7)
Related TEAE Associated with Study Drug Discontinuation	1 (4.0)	0	5 (71.4)	13 (7.7)	10 (12.7)	1 (8.3)	3 (7.3)	6 (15.0)	5 (20.8)
Related TEAE Associated with Study Drug Interruption	0	1 (25.0)	3 (42.9)	81 (47.9)	8 (10.1)	5 (41.7)	4 (9.8)	11 (27.5)	10 (41.7)

	膵癌		唾液腺癌	胃癌		食道癌	肺癌	その他癌	
	DP-02 (N = 25)	HERALD (N = 4)	HERALD (N = 7)	DG-01[b] (N = 169)	DG-02 (N = 79)	HERALD (N = 12)	DL-01 (N = 41)	DP-01 (N = 40)	HERALD (N = 24)
Related TEAE Associated with Dose Reduction	0	1 (25.0)	3 (42.9)	51 (30.2)	14 (17.7)	6 (50.0)	7 (17.1)	4 (10.0)	8 (33.3)
Related TEAE Associated with an Outcome of Death	0	0	0	1 (0.6)	2 (2.5)	0	0	1 (2.5)	1 (4.2)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Date of Data cut-off: 21Mar2019
b: Date of Data cut-off: 8Nov2019

5.2　外因性要因

5.2.1　試験実施国

各併合群での被験者を試験実施国別（日本、非日本）に分類し、有害事象の発現状況を比較した。なお、結果は 2.3 に記載した。

5.3　薬物相互作用

初回申請時から追加で実施した薬物相互作用試験はない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。現在までに、T-DXd を投与された患者での妊娠は報告されていない。

トラスツズマブの市販後の有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている。

T-DXd の遊離薬物である DXd は染色体異常誘発性があり、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験では、催奇形性が報告されている。

T-DXd の非臨床試験データ及び作用機序、並びに類薬のデータを踏まえると、T-DXd の生殖毒性及び胎児毒性の可能性は否定できない。

5.5　過量投与

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験では、T-DXd の過量投与は報告されなかった。J101 試験の Part 1（用量漸増パート）で最大 8.0 mg/kg（3 週 1 回）の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められていない。HER2 IHC 法 3+ 併合群の 1 名（0.3%）で有害事象として過量投与が報告された。当該事象は非重篤で重症度 Grade 1 と判定され、治験薬及びその他の処置なく同日に回復した。また、HERB 試験の 1 名（3.1%）で有害事象として過量投与が報告された。過量投与が生じたのは 1 サイクルのみであり、次サイクルまでに Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象は発現しなかった。当該事象は重症度の判定は行われなかった。

5.6　薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。しかし、T-DXd の作用機序、及びがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であることを踏まえると、T-DXd の薬物乱用の可能性はないと考えられる。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。しかし、T-DXd の作用機序、対象疾患の特性を踏まえると、離脱症状及び反跳現象に対する懸念はないと考えられる。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。なお、これまでに実施された臨床試験で、自動車運転及び機械操作に対する T-DXd の影響又は精神機能の障害は報告されていない。

6.　市販後データ

T-DXd は米国及び日本を始めとする 40 以上の国又は地域で承認されており、日本では、2025 年 3 月時点で、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」、「がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で承認されている。

市販後の T-DXd への曝露人年は、T-DXd が最初に承認された日（2019 年 12 月 20 日: 米国）から 2024 年 12 月 19 日までで、全体では 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）。

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

2.7.3.6 参考文献 参照

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

該当なし

目次

1. EPOC1806 試験（HERALD 試験）—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—.....11
1.1 試験方法.....11
1.2 被験者数の設定根拠.....13
1.3 用量の設定根拠.....13
1.4 被験者の内訳.....14
1.5 解析対象.....14
1.6 被験者背景.....14
1.7 有効性の結果.....14
1.7.1 主要評価項目.....14
1.7.2 副次評価項目.....15
1.8 薬物動態の結果.....16
1.9 安全性の結果.....16
1.9.1 投与状況.....16
1.9.2 有害事象の分析.....16
1.9.2.1 比較的よく見られる有害事象.....16
1.9.2.2 副作用.....17
1.9.3 死亡.....17
1.9.4 重篤な有害事象.....17
1.9.5 投与中止、中断、減量に至った有害事象.....17
1.9.6 注目すべき有害事象.....18
1.9.7 臨床検査値.....18
1.10 抗 T-DXd 抗体.....18
1.11 結論.....18
1.12 最終解析結果.....19
1.12.1 被験者の内訳.....19
1.12.2 有効性の結果.....19
1.12.3 安全性の結果.....20
2. D967VC00001 試験—A Phase II, 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—.....21
2.1 試験方法.....21
2.2 被験者数の設定根拠.....24
2.3 用量の設定根拠.....24

2.4　被験者の内訳 25
2.5　解析対象 25
2.6　被験者背景 25
2.7　有効性の結果 26
2.7.1　主要評価項目 26
2.7.2　副次評価項目 27
2.8　薬物動態の結果 29
2.9　安全性の結果 29
2.9.1　投与状況 29
2.9.2　有害事象の分析 29
2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 29
2.9.3　副作用 29
2.9.4　死亡 30
2.9.5　重篤な有害事象 30
2.9.6　投与中止、中断、減量に至った有害事象 30
2.9.7　注目すべき有害事象 31
2.9.8　臨床検査値 32
2.10　免疫原性の結果 32
2.11　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 32
2.12　結論 32
2.13　最終解析結果 32
2.13.1　被験者の内訳 33
2.13.2　有効性の結果 33
2.13.3　安全性の結果 35
3.　DS8201-A-U204 試験—A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)— 37
3.1　試験方法 37
3.2　被験者数の設定根拠 40
3.3　用量の設定根拠 40
3.4　被験者の内訳 41
3.5　解析対象 41
3.6　被験者背景 41
3.7　有効性の結果 42
3.8　薬物動態の結果 44
3.9　安全性の結果 44

3.9.1　投与状況 44
3.9.2　有害事象の分析 44
3.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 44
3.9.2.2　副作用 45
3.9.3　死亡 46
3.9.4　重篤な有害事象 46
3.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 46
3.9.6　注目すべき有害事象 47
3.9.7　臨床検査値 47
3.10　抗 T-DXd 抗体 47
3.11　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 48
3.12　結論 48
3.13　更新情報 49
3.13.1　被験者の内訳 49
3.13.2　有効性の結果 49
3.13.3　安全性の結果 50
3.13.4　結論 53
4.　DS8201-A-U207 試験—A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer— 54
4.1　試験方法 54
4.2　被験者数の設定根拠 57
4.3　用量の設定根拠 57
4.4　被験者の内訳 58
4.5　解析対象 58
4.6　被験者背景 58
4.7　有効性の結果 59
4.7.1　主要評価項目 59
4.7.2　副次評価項目 60
4.8　薬物動態の結果 61
4.9　安全性の結果 61
4.9.1　投与状況 61
4.9.2　有害事象の分析 61
4.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 62
4.9.2.2　副作用 62
4.9.3　死亡 62
4.9.4　重篤な有害事象 63

4.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 63
4.9.6　注目すべき有害事象 64
4.9.7　臨床検査値 64
4.10　免疫原性の結果 64
4.11　その他の結果 64
4.12　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 64
4.13　結論 65
4.14　最終解析結果 65
5.　DS8201-A-U205 試験—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— 67
5.1　試験方法 67
5.2　被験者数の設定根拠 70
5.3　用量の設定根拠 70
5.4　被験者の内訳 71
5.5　解析対象 71
5.6　被験者背景 71
5.7　有効性の結果 71
5.7.1　主要評価項目 71
5.7.2　重要な副次評価項目 72
5.7.3　その他の副次評価項目 72
5.7.4　探索的評価項目 73
5.8　薬物動態の結果 73
5.9　安全性の結果 73
5.9.1　投与状況 74
5.9.2　有害事象の分析 74
5.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 74
5.9.2.2　副作用 74
5.9.3　死亡 74
5.9.4　重篤な有害事象 75
5.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 75
5.9.6　注目すべき有害事象 75
5.9.7　臨床検査値 76
5.10　免疫原性の結果 76
5.11　その他の結果 76
5.12　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 76

5.13 結論 76
6. NCCH1615 試験（STATICE 試験）—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— 78
6.1 試験方法 78
6.2 被験者数の設定根拠 80
6.3 用量の設定根拠 80
6.4 被験者の内訳 81
6.5 解析対象 81
6.6 被験者背景 82
6.7 有効性の結果 82
6.7.1 主要評価項目 82
6.7.2 副次評価項目 82
6.7.3 その他の解析項目 85
6.8 薬物動態の結果 85
6.9 安全性の結果 86
6.9.1 投与状況 86
6.9.2 有害事象の分析 86
6.9.2.1 比較的よく見られる有害事象 86
6.9.2.2 副作用 86
6.9.3 死亡 87
6.9.4 重篤な有害事象 87
6.9.5 投与中止、中断、減量に至った有害事象 87
6.9.6 注目すべき有害事象 88
6.9.7 臨床検査値 88
6.10 抗 T-DXd 抗体 89
6.11 結論 89
7. NCCH1805（HERB 試験）—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— 90
7.1 試験方法 90
7.2 被験者数の設定根拠 92
7.3 用量の設定根拠 92
7.4 被験者の内訳 92
7.5 解析対象 93
7.6 被験者背景 93
7.7 有効性の結果 93
7.7.1 主要評価項目 93
7.7.2 副次評価項目 94

7.8　薬物動態の結果 95
7.9　安全性の結果 95
7.9.1　投与状況 95
7.9.2　有害事象の分析 95
7.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 95
7.9.2.2　副作用 95
7.9.3　死亡 96
7.9.4　重篤な有害事象 96
7.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 96
7.9.6　注目すべき有害事象 96
7.9.7　臨床検査 97
7.10　抗 T-DXd 抗体 97
7.11　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 97
7.12　結論 97

表一覧

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: HERALD 試験 11
表 2.7.6.1-2　治験担当医師判定に基づく確定奏効率（全体及びがん種別）: HERALD 試験（FAS） 15
表 2.7.6.1-3　有効性の最終解析結果（全体及びがん種別）: HERALD 試験（FAS） 19
表 2.7.6.1-4　有害事象発現状況: HERALD 試験（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DESTINY-PanTumor02 試験 21
表 2.7.6.2-2　治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS） 27
表 2.7.6.2-3　がん種別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS） 34
表 2.7.6.2-4　がん種別の奏効期間、PFS、OS（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS） 34
表 2.7.6.2-5　IHC 法 3+（中央検査機関）の集団でのがん種別の奏効期間、PFS、OS（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS） 35
表 2.7.6.2-6　有害事象発現状況: DESTINY-PanTumor02 試験（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験 37
表 2.7.6.3-2　データカットオフ時点別にみた有害事象の要約: DS8201-A-U204 試験（安全性解析対象集団） 52
表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DESTINY-CRC02 試験 54
表 2.7.6.4-2　BICR 判定に基づく最良総合効果及び奏効率: DESTINY-CRC02 試験（FAS） 60
表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DESTINY-Gastric02 試験 67
表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: STATICE 試験 78
表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: HERB 試験 90

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
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
CART	cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy	腹水濾過濃縮再静注療法
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	－
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	－
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HEOR	health economics and outcomes research	医療経済学／アウトカム研究
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICR	independent central review	独立効果判定機関
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death protein 1	－
PD-L1	programmed cell death ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcomes	患者報告アウトカム
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia’s formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RAS	rat sarcoma viral oncogenes homologue	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
S-1	−	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SD	stable disease	病状の安定
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TS	Thall & Simon	−

−：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
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）
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）

1. EPOC1806 試験（HERALD 試験）—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—

……添付資料番号 5.3.5.2-1

1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: HERALD 試験（1/3）

試験の目的	血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）にヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: *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・再発固形癌患者を対象として、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 [redacted]、[redacted]、他 5 施設
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2019 年 12 月 [redacted] 日 主解析のデータカットオフ日: 2022 年 7 月 17 日 最終解析のデータカットオフ日: 2024 年 3 月 31 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 自由意思により、試験の参加について文書による同意を得られている。 • 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。 • 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。 • Guardant360®を用いた解析において、登録前 8 週間以内に採取した血液検体の *HER2* 遺伝子増幅が陽性である。 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を有する。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 登録前 28 日以内に心エコー又はマルチゲート収集法のどちらかを実施し、左室駆出率が 50%以上である。 • 登録前 28 日以内の 12 誘導心電図の 3 回測定の平均値に基づき、補正 QT 間隔が 470 ms 以下（女性）又は 450 ms 以下（男性）である（Fridericia 法による補正を推奨する）。 • 臨床検査値が適格基準を満たす。 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす。 主な除外基準 • T-DXd 又はエキサテカン誘導体を構成要素とする抗体薬物複合体製剤による治療歴を有する。 • 腫瘍組織による評価にて 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、骨肉腫の患者である。 • 脊髄を圧迫する病変を有する。 • 無治療で臨床症状を伴う、あるいはステロイドや抗けいれん薬などのコントロールのための治療を必要とする活動性の中枢神経系への転移を有する。臨床的に非活動性の脳転移を有する患者は登録可能とする。また、治療中であっても無症状でステロイドあるいは抗けいれん薬による治療を必要としない患者は、放射線治療による急性毒性から回復していれば登録可能とする。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: HERALD 試験（2/3）

選択基準・除外基準（続き）	• 登録前 6 ヵ月以内の心筋梗塞又は症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）、登録前 28 日以内に心筋梗塞と診断する値に相当するトロポニン値、不安定狭心症、又は治療を要する重篤な不整脈の既往歴／合併症を有する。 • 登録前 3 年以内にその他の悪性腫瘍の既往を有する。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌は登録可能とする。 • 以下の肺疾患に該当する。 - 治療を要する非感染性の間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している、あるいは登録前検査時の画像診断にてこれらの肺疾患が否定できない。 - 重度の肺障害（例: 登録前 3 ヵ月以内の肺塞栓症、重篤な気管支喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）を有する。 - 肺に関連する自己免疫疾患や結合組織疾患又は炎症性疾患（例: 関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）など臨床的に重篤な肺のリスクを有する。 - 肺全摘術の既往を有する。 • 臨床的に問題となる角膜疾患を有すると治験責任医師等により判断される。
試験デザイン	第 II 相、医師主導、多施設共同、非盲検、単群
目標被験者数	55～65 名
治験薬	1 バイアル中に T-DXd を 100 mg 含有する注射剤
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 5.4 mg/kg を 30 分以上（初回投与は 90 分以上）かけて点滴静脈内投与した。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	主要評価項目 • 治験担当医師判定に基づく確定奏効率 副次評価項目 • 独立効果判定機関（independent central review: ICR）評価に基づく確定奏効率 • 病勢コントロール率 • 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS） • 奏効期間 • 治療成功期間 • 全生存期間（overall survival: OS） • 腫瘍径和の変化率 • 有害事象発現割合 探索的評価項目 • 薬物動態（pharmacokinetics: PK）評価、免疫原性
評価スケジュール	5.3.5.2-1 clinical study report（CSR）表 9.5-2 参照。 後観察は、治験薬の最終投与日から 30 日後又は次の治療開始前のいずれか早い期日までに実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。 • 実際に観察された奏効率とその 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。病勢コントロール率も同様に解析した。 • 主要評価項目について、EXNEX モデル（5.3.5.2-1 CSR 16.1.9 項参照）を用いた感度解析を実施した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: HERALD 試験（3/3）

主な統計解析手法（続き）	• PFS について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法に基づく）を推定した。また、Kaplan-Meier 法により生存曲線を図示するとともに、時点別の無増悪生存割合（3 及び 6 ヵ月）とその 95% CI（Greenwood の公式に基づく）を算出した。奏効期間、治療成功期間、及び OS も同様に解析した。 薬物動態解析 • 安全性解析対象集団で、血清中薬物濃度のデータが得られた被験者を解析対象とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度の要約統計量を算出した。 免疫原性解析 • 安全性解析対象集団で、Cycle 1 を完了した被験者を解析対象とした。 • 被験者ごとの T-DXd に対する抗 T-DXd 抗体の発現の有無を解析した。投与前抗 T-DXd 抗体陰性の被験者のうち投与後抗 T-DXd 抗体陽性が認められた被験者の割合、及び投与前抗 T-DXd 抗体陽性の被験者のうち投与後抗体価が投与前抗体価より高い被験者の割合を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 25.0 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 に準じた。 • 間質性肺疾患／肺臓炎の診断が確定した場合、治験実施計画書で規定した有害事象の記載項目に加え、所定の様式を用いて情報を収集した。なお、COVID-19 の診断が確定した場合も同じ書式を用いることとした。

本資料では主解析の結果を中心に記載した。最終解析結果を 1.12 に記載した。

1.2　被験者数の設定根拠

本試験の目標登録被験者数は実施可能性に配慮し、55～65 名とした。各がん種（コホート、以下同様）の目標登録被験者数は、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等を参考に設定した。各コホートの目標登録被験者数は、食道癌 6 名、膵癌 6 名、尿路上皮癌 3 名、子宮頸癌 6 名、子宮体癌 3 名、卵巣癌 3 名、唾液腺癌 6 名、頭頸部癌 3 名、その他の癌 24 名とした。

1.3　用量の設定根拠

第 I 相試験（DS8201-A-J101 試験、以下 J101 試験）の用量漸増パートで、T-DXd を 0.8～8.0 mg/kg の用量で 3 週に 1 回投与した結果、8.0 mg/kg までで用量制限毒性は発現せず、最大耐用量に達しなかった。8.0 mg/kg でも忍容性は確認されたが、3 名のうち 2 名で減量されたこと、及び曝露-反応解析の評価に基づき、展開用量パートでの用量は 5.4 及び 6.4 mg/kg に決定された。本試験での用量は、非臨床試験、J101 試験、及び DS8201-A-U201（DESTINY-Breast01）試験の中間解析で得られた有効性、忍容性、及び PK プロファイルに基づき設定することとし、さらに、J101 試験の乳癌患者では、間質性肺疾患の発現割合が高用量と比較して 5.4 mg/kg で低い傾向がみられたことを踏まえ、安全面を考慮して

5.4 mg/kg とした。

1.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 62 名であり、すべての被験者が T-DXd を投与された。がん種の内訳は、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 名であり、頭頸部癌は 0 名であった。その他の癌の内訳は、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、乳房外パジェット病、及び悪性黒色腫が各 1 名であった。

データカットオフ時点（2022 年 7 月 17 日）で、49 名（食道癌 10 名、膵癌 4 名、尿路上皮癌 2 名、子宮頸癌 5 名、子宮体癌 4 名、唾液腺癌 6 名、その他の癌 18 名）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、増悪（計 33 名: 食道癌 8 名、膵癌 4 名、尿路上皮癌 2 名、子宮頸癌 4 名、子宮体癌 2 名、唾液腺癌 1 名、その他の癌 12 名）であり、次いで有害事象（計 12 名: 子宮頸癌 1 名、子宮体癌 2 名、唾液腺癌 5 名、その他の癌 4 名）であった。死亡による投与中止が 1 名（その他の癌）に認められた。

1.5　解析対象

登録され、治験薬が少なくとも 1 回投与された 62 名が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。

1.6　被験者背景

FAS 全体（62 名）での被験者背景を以下に示す。

年齢の中央値（範囲）は 63（32～80）歳であり、男性が 30 名（48.4%）、女性が 32 名（51.6%）であった。ECOG PS は、0 が 36 名（58.1%）、1 が 26 名（41.9%）であった。転移臓器ありの被験者は、肝が 33 名（53.2%）、肺が 32 名（51.6%）、腹膜が 14 名（22.6%）、リンパ節が 40 名（64.5%）、骨が 13 名（21.0%）、その他が 16 名（25.8%）であった。

前治療は、手術療法が 41 名（66.1%）、化学療法が 59 名（95.2%）、放射線療法が 18 名（29.0%）、その他の治療が 5 名（8.1%）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 3（0～8）であった。

1.7　有効性の結果

有効性の結果は、FAS 全体（62 名）での結果を示す。

1.7.1　主要評価項目

治験担当医師判定に基づく確定奏効率（全体及びがん種別）を表 2.7.6.1-2 に示す。

治験担当医師判定に基づく確定奏効を達成した被験者は 35 名で、確定奏効率（95% CI）は 56.5（43.3～69.0）%であり、95% CI の下限（43.3%）は閾値 5%（統計学的に有意とみなす値）を上回った。

また、がん種別（2 名以上登録されたがん種）では、膵癌、非小細胞肺癌を除くいずれのがん種でも奏効被験者が認められた。

以上より、T-DXd（5.4 mg/kg、3 週に 1 回）は、ctDNA に *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者に対する有効性を示した。

EXNEX モデルによる感度解析の結果（3 名未満のコホートを除外、又はその他の癌に併合して解析を実施）、膵癌を除くがん種で確定奏効率がその閾値を上回る事後確率は 95%以上であった。

表 2.7.6.1-2　治験担当医師判定に基づく確定奏効率（全体及びがん種別）：HERALD 試験（FAS）

	CR	PR	SD	PD	NE	CR/PR 被験者数	奏効率（%）（95% CI）[a]
食道癌（n = 12）	0	6	4	1	1	6	50.0 (21.1, 78.9)
膵癌（n = 4）	0	0	2	2	0	0	0 (0, 60.2)
尿路上皮癌（n = 2）	0	1	1	0	0	1	50.0 (1.3, 98.7)
子宮頸癌（n = 5）	0	2	2	1	0	2	40.0 (5.3, 85.3)
子宮体癌（n = 6）	0	5	1	0	0	5	83.3 (35.9, 99.6)
卵巣癌（n = 2）	0	2	0	0	0	2	100 (15.8, 100)
唾液腺癌（n = 7）	0	7	0	0	0	7	100 (59.0, 100)
頭頸部癌（n = 0）	-	-	-	-	-	-	-
その他（n = 24）	0	12	11	1	0	12	50.0 (29.1, 70.9)
計（n = 62）	0	35	21	5	1	35	56.5 (43.3, 69.0)

-: not applicable, CR: complete response, NE: not evaluable, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease
a: 二項分布に基づく正確な方法にて算出
Source: 5.3.5.2-1 CSR 表 11.4-1

1.7.2　副次評価項目

- ICR 評価に基づく確定奏効を達成した被験者は 36 名であり、確定奏効率（95% CI）は、58.1（44.8～70.5）%であった。
- 病勢コントロールを達成した被験者は、治験担当医師判定で 56 名、ICR 評価で 55 名であり、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）%であった。
- PFS のイベントは、治験担当医師判定で 46 名、ICR 評価で 45 名に認められ、PFS 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）ヵ月であった。3 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、治験担当医師判定では 82.3（70.3～89.8）%、ICR 評価では 80.3（68.0～88.3）%であり、6 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 52.7（39.6～64.3）%及び 43.6（30.9～55.6）%であった。
- 奏効期間のイベントは、治験担当医師判定で 35 名中 23 名、ICR 評価で 36 名中 23 名に認められ、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）ヵ月であった。3 ヵ月時点での奏効持続割合（95% CI）は、治験担

当医師判定では 85.7（69.0～93.8）%、ICR 評価では 85.7（69.0～93.8）%であり、6 ヵ月時点での奏効持続割合（95% CI）は、それぞれ 65.3（47.0～78.6）%及び 59.1（40.9～73.4）%であった。

- 治療成功期間のイベント（治験担当医師判定）は 50 名に認められ、治療成功期間の中央値（95% CI）は、5.7（4.3～7.4）ヵ月であった。3 及び 6 ヵ月時点の治療成功持続割合（95% CI）は、それぞれ 82.3（70.3～89.8）%及び 47.8（34.9～59.6）%であった。
- OS のイベントは 29 名に認められ、OS の中央値（95% CI）は 14.6（10.8～22.3）ヵ月であった。3 及び 6 ヵ月時点の生存率（95% CI）は、それぞれ 88.5（77.4～94.4）%及び 82.0（69.8～89.6）%であった。

1.8　薬物動態の結果

安全性解析対象集団全体（62 名）のうち血清中薬物濃度のデータが得られた被験者を対象とした T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度の要約統計量を 5.3.5.2-1 CSR 表 11.4-16 に示した。T-DXd と総抗 HER2 抗体の血清中濃度は同程度であり、DXd の血清中濃度は T-DXd よりも低かった。

1.9　安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団全体（62 名）での結果を示す。

1.9.1　投与状況

サイクル数の中央値（範囲）は、8（1～29）であった。治療期間の中央値（範囲）は、181.5（6～700）日であった。治験薬を減量した被験者は 23 名（37.1%）、治験薬の投与を中断した被験者は 37 名（59.7%）であった。

治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、92.3（54.4～100.7）%であった。

1.9.2　有害事象の分析

1.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は 62 名すべてに発現した。主な有害事象は、悪心（37 名［59.7%］）、食欲減退（34 名［54.8%］）、倦怠感（26 名［41.9%］）、貧血（25 名［40.3%］）、好中球数減少（20 名［32.3%］）、白血球数減少（20 名［32.3%］）、便秘（17 名［27.4%］）、発熱（15 名［24.2%］）、血小板数減少（15 名［24.2%］）、口内炎（14 名［22.6%］）、及び下痢（13 名［21.0%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、39 名（62.9%）に発現した。Grade 3 以上の主な有害事象は、貧血（14 名［22.6%］）、好中球数減少（12 名［19.4%］）、及び白血球数減少（8 名［12.9%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.1-1（全体）及び表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-9

（がん種別）に示す。

1.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は、59 名（95.2%）に発現した。主な副作用は、悪心（36 名［58.1%］）、食欲減退（33 名［53.2%］）、倦怠感（25 名［40.3%］）、貧血（24 名［38.7%］）、好中球数減少（20 名［32.3%］）、白血球数減少（20 名［32.3%］）、血小板数減少（15 名［24.2%］）、及び口内炎（14 名［22.6%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は、32 名（51.6%）に発現した。Grade 3 以上の主な副作用は、貧血（13 名［21.0%］）、好中球数減少（12 名［19.4%］）、及び白血球数減少（8 名［12.9%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.1-10（全体）及び表 2.7.6.1-11～表 2.7.6.1-18（がん種別）に示す。

1.9.3　死亡

死亡が 29 名に確認され、1 名が治療関連死であった。その他の被験者は、いずれも原疾患による死亡であった。

死亡に至った有害事象は、1 名（1.6%）に 2 件（播種性血管内凝固及び敗血症）発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

死亡に至った有害事象を発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-1 CSR 12.3.2 項に示す。

1.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 24 名（38.7%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、食欲減退及び肺臓炎（各 3 名［4.8%］）並びに発熱性好中球減少症（2 名［3.2%］）であった。これらの事象は、いずれの被験者でも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-1 CSR 12.3.2 項に示す。

1.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 14 名（22.6%）に発現した。発現した事象は、肺臓炎（8 名［12.9%］）、間質性肺疾患（3 名［4.8%］）、播種性血管内凝固、十二指腸穿孔、敗血症、及び COVID-19（各 1 名［1.6%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 32 名（51.6%）に発現した。2 名以上に発現した事象は、貧血（7 名［11.3%］）、好中球数減少（6 名［9.7%］）、肺臓炎（3 名［4.8%］）、倦怠感、白血球数減少、駆出率減少、高血糖、及び食欲減退（各 2 名［3.2%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 22 名（35.5%）に発現した。2 名以上に発現した事象は、倦怠感及び食欲減退（各 5 名［8.1%］）、好中球数減少（4 名［6.5%］）、発熱性好中球減少症（3 名［4.8%］）、下痢、血小板数減少、及び白血球数減少（各 2 名［3.2%］）であっ

た。

1.9.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、間質性肺疾患、肺臓炎、及び左室機能不全を設定した。なお、本試験では間質性肺疾患の独立判定委員会を設置しておらず、治験責任医師の報告に基づいて間質性肺疾患及び肺臓炎の事象を評価した。

間質性肺疾患が 3 名（4.8%）、肺臓炎が 12 名（19.4%）に発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。このうち治験薬の投与中止に至った被験者はそれぞれ 3 名及び 8 名であった。肺臓炎の 2 名（Grade 2 及び 3 が各 1 名）を除き、いずれの事象も Grade 1 であった。重篤な有害事象は肺臓炎の 3 名（Grade 1、2、及び 3 が各 1 名）に認められ、いずれも治験薬の投与中止に至った。

左室機能不全を発現した被験者はいなかったが、左室機能不全に関連する有害事象として、駆出率減少が 3 名（4.8%）に発現した（Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 1 名）。Grade 3 の 1 名は、治験薬最終投与の約 1.5 ヵ月後に発現し、転帰は未回復であった。

1.9.7　臨床検査値

Grade 3 以上の臨床検査値に関する有害事象は、好中球数減少（12 名［19.4%］、Grade 3: 8 名、Grade 4: 4 名）、白血球数減少（8 名［12.9%］、Grade 3: 6 名、Grade 4: 2 名）、血小板数減少（5 名［8.1%］、Grade 3: 3 名、Grade 4: 2 名）、発熱性好中球減少症（3 名［4.8%］、Grade 3: 2 名、Grade 4: 1 名）、貧血（14 名［22.6%］、いずれも Grade 3）、リンパ球数減少（5 名［8.1%］、いずれも Grade 3）、低カリウム血症（4 名［6.5%］、いずれも Grade 3）、低ナトリウム血症（2 名［3.2%］、いずれも Grade 3）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高血糖、及び低アルブミン血症（各 1 名［1.6%］、Grade 3）であった。

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータについては、試験期間中に顕著なベースラインからの変動は認められなかった。Grade 1 又は 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告されたが、重篤なものはなかった。

1.10 抗 T-DXd 抗体

安全性解析対象集団で Cycle 1 を完了した被験者 59 名のうち 2 名で Cycle 1 開始前の抗 T-DXd 抗体が陽性であった。当該 2 名のうち 1 名は T-DXd 投与後の検査でも抗 T-DXd 抗体が陽性であったが、T-DXd 投与後に抗体価の上昇は認められなかった。Cycle 1 開始前の抗 T-DXd 抗体が陰性で、T-DXd 投与後の検査で抗 T-DXd 抗体が陽性になった被験者はいなかった。

1.11 結論

リキッドバイオプシーにて *HER2* 遺伝子増幅が認められた固形癌患者に対する T-DXd 投与により、主要評価項目を達成し、臓器横断的に有効性が期待できる結果が得られた。安全

性評価では既報の安全性プロファイルと大きく異なることはなく、適切な有害事象管理やT-DXd 投与の減量・延期といった処置により対応可能であると考えられた。

1.12 最終解析結果

最終解析の結果（データカットオフ日: 2024 年 3 月 31 日）、T-DXd の有効性及び安全性は主解析の結果と一貫しており、T-DXd は臓器横断的に有効性が期待でき、安全性は適切な有害事象管理や T-DXd 投与の減量・延期といった処置により管理可能であった。

1.12.1 被験者の内訳

FAS 62 名のうち 60 名は治験治療を中止し、2 名は治療継続中であった。主な中止理由は、増悪（41 名）及び有害事象（15 名）であった。

治験薬の施行サイクル数の中央値（範囲）は、8（1～49）、治療期間の中央値（範囲）は 182.5（6～1071）日であった。

最終解析時点で、観察期間の中央値は 13.9 ヵ月であった。

1.12.2 有効性の結果

主要評価項目である確定奏効率の結果は主解析時と同様であった（表 2.7.6.1-2）。その他の有効性評価項目について、最終解析結果を表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-3　有効性の最終解析結果（全体及びがん種別）: HERALD 試験（FAS）

	医師判定 DoR		医師判定 PFS		中央判定 DoR		中央判定 PFS		OS	
	イベント数	中央値, ヵ月 (95% CI)	イベント数	中央値, ヵ月 (95% CI)	イベント数	中央値, ヵ月 (95% CI)	イベント数	中央値, ヵ月 (95% CI)	イベント数	中央値, ヵ月 (95% CI)
全体 （N = 62）	31	9.4 (5.8, 11.9)	58	6.5 (4.9, 8.3)	27	7.3 (4.4, 11.3)	50	5.7 (4.9, 9.7)	48	14.2 (10.8, 21.2)
食道癌 （N = 12）	5	5.3 (2.6, NE)	11	5.3 (0.9, 8.0)	4	4.5 (2.5, NE)	10	5.4 (2.8, 10.2)	11	11.1 (2.8, 15.0)
膵癌 （N = 4）	-	-	4	2.2 (0.8, NE)	-	-	4	2.1 (0.8, NE)	4	3.2 (1.1, NE)
尿路上皮癌 （N = 2）	1	2.9 (NE, NE)	2	4.2 (4.0, NE)	1	2.9 (NE, NE)	2	4.2 (4.0, NE)	2	7.3 (6.0, NE)
子宮頸癌 （N = 5）	2	8.5 (5.8, NE)	5	5.9 (0.1, NE)	3	4.1 (3.3, NE)	5	5.5 (0.1, NE)	4	16.5 (10.4, NE)
子宮体癌 （N = 6）	5	7.3 (4.1, NE)	6	8.7 (4.2, NE)	3	7.3 (4.1, NE)	4	7.9 (4.2, NE)	2	NE (6.8, NE)
卵巣癌 （N = 2）	2	19.7 (11.9, NE)	2	23.3 (17.5, NE)	1	22.3 (NE, NE)	1	25.2 (NE, NE)	1	NE (25.2, NE)
唾液腺癌 （N = 7）	6	11.3 (2.8, NE)	6	13.0 (4.3, NE)	4	11.3 (2.8, NE)	4	12.5 (4.3, NE)	4	22.6 (14.2, NE)
その他 （N = 24）	10	9.7 (2.8, 20)	22	6.7 (4.9, 12.5)	11	6.9 (4.2, 21.4)	20	5.7 (4.4, 9.7)	20	13.4 (7.8, 26.1)

CI: confidence interval, DoR: duration of response, NE: not estimable, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

1.12.3 安全性の結果

最終解析の結果から新たな安全性のリスクは認められなかった。

表 2.7.6.1-4　有害事象発現状況: HERALD 試験（安全性解析対象集団）

	N = 62	
	主解析（データカットオフ日:2022 年 7 月 17 日）	最終解析（データカットオフ日: 2024 年 3 月 31 日）
全ての有害事象	62 (100.0)	62 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	39 (62.9)	40 (64.5)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)
重篤有害事象	24 (38.7)	25 (40.3)
中止に至った有害事象	14 (22.6)	17 (27.4)
投与中断に至った有害事象	32 (51.6)	34 (54.8)
減量に至った有害事象	22 (35.5)	22 (35.5)
全ての副作用	59 (95.2)	59 (95.2)
Grade 3 以上の副作用	32 (51.6)	32 (51.6)
死亡に至った副作用	1 (1.6)	1 (1.6)
重篤副作用	11 (17.7)	11 (17.7)
中止に至った副作用	13 (21.0)	15 (24.2)
投与中断に至った副作用	24 (38.7)	26 (41.9)
減量に至った副作用	20 (32.3)	20 (32.3)

比較的よく見られた有害事象は、主解析時と同様に消化器系又は血球系の有害事象であった。

主解析データカットオフ後に肺臓炎及び間質性肺疾患がそれぞれ 1 名（いずれも Grade 1）に発現し、試験全体では肺臓炎が 13 名（21.0%）に 15 件、間質性肺疾患が 4 名（6.5%）に 4 件に認められた。T-DXd との関連が疑われる薬剤性肺炎（1 名 1 件）と合わせて、T-DXd 関連の肺関連有害事象は全体で 17 名（27.4%）に認められ、そのうち Grade 3 以上に該当したのは 1 名のみであった。肺臓炎及び間質性肺疾患については、治験実施計画書で定めた肺毒性の管理ガイダンスに従った適切なモニタリングと迅速な対応が肝要であると考えられた。

主解析データカットオフ後に重篤な有害事象としてアナフィラキシー反応が 1 名に報告された（Grade 3、転帰は回復）。当該事象は治験担当医師により T-DXd との因果関係は「関連なし」と判定された（造影剤の影響によるものと考え因果関係はなし）。

2. D967VC00001 試験—A Phase II, 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—

……添付資料番号 5.3.5.2-2

2.1　試験方法

D967VC00001（DESTINY-PanTumor02、DP-02）試験の試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DESTINY-PanTumor02 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）発現の切除不能又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象として、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性を Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 を用いた治験担当医師判定に基づく奏効率（効果の確定を実施、以下、確定奏効率）により評価する。 副次目的 • HER2 発現の切除不能又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象として、T-DXd の有効性を治験担当医師判定に基づく奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存割合により評価する。 • HER2 発現の切除不能又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象として、T-DXd の有効性を全生存期間（overall survival: OS）により評価する。 • T-DXd の安全性及び忍容性を評価する。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 • T-DXd の免疫原性を評価する。 探索的目的 HER2 低発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 1+）の患者を対象とした T-DXd の有効性（可能な場合）、及びバイオマーカーを評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 [redacted] [redacted]、他　欧米及びアジア（日本を含まない）の 77 施設
試験実施期間	最初の被験者の組み入れ日: 2020 年 8 月 [redacted] 日 主解析のデータカットオフ日: 2023 年 6 月 8 日 更新情報（Cohort 1～7 の最終解析）のデータカットオフ日: 2024 年 10 月 10 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 同意取得時点で年齢が 18 歳以上（各国の規制要件で年齢制限が異なる場合はそれに従う）の男女である。 • 直近の画像診断に基づき局所進行性、切除不能、又は遠隔転移を有する固形癌と診断され、遠隔転移又は進行性の腫瘍に対する薬物療法後に進行した、又は他に十分な治療選択肢がない患者。抗 HER2 治療薬の治療歴を有する場合も組み入れ可能とした。がん種別に以下の該当するコホートに組み入れた。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DESTINY-PanTumor02 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	- Cohort 1（胆道癌）: 胆道癌（肝内又は肝外胆管癌、ファーター膨大部又は胆嚢に発生した腫瘍を含む） - Cohort 2（尿路上皮癌）: 尿路上皮癌（腎盂、尿管、膀胱、又は尿道の移行上皮癌あるいは大部分が移行上皮癌を含む） - Cohort 3（子宮頸癌）: 子宮頸癌 - Cohort 4（子宮体癌）: 子宮体癌 - Cohort 5（卵巣癌）: 上皮性卵巣癌 - Cohort 6（膵癌）: 膵癌 - Cohort 7（希少癌）: HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+の腫瘍（ただし、他コホートに含めた癌、並びに乳癌、非小細胞肺癌［non-small cell lung cancer: NSCLC］、胃癌、及び大腸癌を除く） • 実施医療機関又は中央判定で HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+と確認された。実施医療機関又は中央検査機関では、胃癌の HER2 検査に関する American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists ガイドラインに基づき判定した。 - Cohort 1～6 の各コホートでは、中央判定により HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+と確認された最初の 15 名のうち 3 名以上で奏効が認められた場合、IHC 法 1+の患者を最大 10 名まで組み入れ可能とした。 - Cohort 7（希少癌）には、HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+の患者のみを組み入れた。 • HER2 発現及びその他の関連項目の評価に適した腫瘍検体を有する。 • 治験担当医師により、RECIST version 1.1 に基づく測定可能な標的病変が確認された。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 左室駆出率が 50%以上である。 主な除外基準 • HER2（*ERBB2*）遺伝子変異のみを有し、選択基準に該当する HER2 発現がない。 • 乳癌、大腸癌、直腸癌、胃癌、胃食道接合部癌、又は NSCLC と診断された。 • 脊髄圧迫又は臨床症状を伴う中枢神経系転移を有する。 • 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する、又は症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往を有する。 • スクリーニング時の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula: QTcF）が女性で 470 ms、男性で 450 ms を超える。 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患／肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患／肺臓炎を合併している、あるいはスクリーニング時の画像診断にて間質性肺疾患／肺臓炎が否定できない。 • 臨床的に重要な併発肺疾患を有する。これには、何らかの基礎肺疾患（治験薬割付前 3 ヵ月以内の肺動脈塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水）、自己免疫疾患、結合組織疾患、及び炎症性疾患（関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）、肺全摘術を含むがこれらに限定されるものではない。
試験デザイン	第 II 相、国際共同（主解析のデータカットオフ時点で日本を含まない）、多施設共同、非盲検、非対照 本試験は、7 つのコホートで構成され、いずれのコホートでも T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DESTINY-PanTumor02 試験（3/4）

試験デザイン（続き）	Cohort 1～6 の各コホートでは、中央判定で HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+の最初の 15 名のうち 3 名以上で奏効が認められた場合は、IHC 法 1+の患者を最大 10 名まで組み入れ可能とし、1 名又は 2 名に奏効が認められた場合は HER2 の発現基準を変更せずに組み入れを継続した。Cohort 7（希少癌）では、中央判定で HER2 発現状況が IHC 法 3+又は 2+の患者のみを組み入れ、最初の 15 名のうち 1 名以上で奏効が認められた場合は、HER2 の発現基準を変更せずに組み入れを継続した。いずれのコホートでも、最初の 15 名で奏効が認められた被験者がいなかった場合は、当該コホートの組み入れを終了することとした。
目標被験者数	各コホート: 40 名
治験薬	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
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 5.4 mg/kg を点滴静脈内投与した。点滴時間は、初回は 90 分以上とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は 30 分以上とした。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • 治験担当医師判定に基づく確定奏効率 副次評価項目 • 治験担当医師判定に基づく奏効期間 • 治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率 • 治験担当医師判定に基づく PFS、並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存割合 • OS、並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率 探索的評価項目 • HER2 低発現（IHC 法 1+）の被験者での治験担当医師判定に基づく確定奏効率、奏効期間、PFS、及び OS • サブグループ解析 • 独立効果判定機関（independent central review: 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、PFS、並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存割合 薬物動態評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度 安全性評価項目 • 有害事象 • 重篤な有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図 • 心エコー／マルチゲート収集法スキャン 免疫原性評価項目 • 抗 T-DXd 抗体
評価スケジュール	5.3.5.2-2 clinical study report（CSR）Appendix 16.1.1 治験実施計画書の Table 5 及び Table 6 参照。 後観察は、治験薬の最終投与日から 40 日後に実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。また、奏効評価対象集団（少なくとも 1 回治験薬が投与され、ICR でベースライン時に測定可能病変を有すると判定された被験者集団）を対象とした解析も行った。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DESTINY-PanTumor02 試験（4/4）

主な統計解析手法（続き）	• 確定奏効率の主解析は、FAS を対象に実施し、確定奏効率と正確な 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。6 週及び 12 週時点の病勢コントロール率も同様に解析した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。奏効期間、PFS、及び OS では、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度の要約統計量を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 26.0 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE）version 5.0 に準じた。 • 注目すべき有害事象は、間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）及び左室機能不全とした。ILD は、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した（ILD 独立判定委員会に付議される事象名は 5.3.5.2-2 CSR 12.2.4.1 項参照）。左室機能不全として集計する事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-2 CSR Table 14.3.2.9.4 に示した。

本項は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日付けの治験総括報告書（2023 年 6 月 8 日データカットオフ）に基づき主解析の結果を記載した。また、Cohort 1～7 の最終解析結果（データカットオフ日: 2024 年 10 月 10 日）を 2.13 項に記載する。

2.2　被験者数の設定根拠

各がん種での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の被験者数を 40 名と設定した。

本試験では、各コホートの最初の 15 名で奏効を評価することとした。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 0.06、奏効が認められる被験者がいない確率は 0.0016 であった。

2.3　用量の設定根拠

T-DXd を単独投与する臨床試験では、T-DXd の投与量として 5.4 又は 6.4 mg/kg が検討されている。DS8201-A-J101 試験の用量漸増パートでは、8.0 mg/kg まで検討し、最大耐用量に達しなかった。これまでに実施された臨床試験で、5.4 又は 6.4 mg/kg の投与量で T-DXd は様々ながん種で有効性を示した。安全性の観点からは、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、6.4 mg/kg で 5.4 mg/kg と比べて高い傾向を示した。以上から、本試験での T-DXd の投与量は 5.4 mg/kg とした。

2.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 268 名であり、1 名を除く 267 名が T-DXd を投与された。T-DXd を投与された 267 名の内訳は、Cohort 1（胆道癌）41 名、Cohort 2（尿路上皮癌）41 名、Cohort 3（子宮頸癌）40 名、Cohort 4（子宮体癌）40 名、Cohort 5（卵巣癌）40 名、Cohort 6（膵癌）25 名、Cohort 7（希少癌）40 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（19 名［47.5%］）、原発巣不明（5 名［12.5%］）、乳房外パジェット病（3 名［7.5%］）、黒色腫及び中咽頭癌（各 2 名［5.0%］）、並びに虫垂アデノカルチノイド、腺様嚢胞癌、頭頸部癌、腸管腺癌、口唇／口腔癌、食道腺癌、食道扁平上皮癌、精巣癌、及び外陰部癌（各 1 名［2.5%］）であった。膵癌以外のコホートはいずれも IHC 法 1+の組み入れ基準を満たしたが、子宮頸癌コホートを除き、IHC 法 1+の組み入れ開始時点で 40 名の登録が完了していた。子宮頸癌コホートでは、IHC 法 1+の被験者 5 名が組み入れられた。

データカットオフ時点（2023 年 6 月 8 日）で、T-DXd が投与された 267 名のうち 32 名（12.0%）が投与を継続しており、235 名（88.0%）が投与を中止していた。がん種別で、治験薬の投与を中止した被験者数は、胆道癌コホートで 39 名（95.1%）、尿路上皮癌コホートで 37 名（90.2%）、子宮頸癌コホートで 33 名（82.5%）、子宮体癌コホートで 30 名（75.0%）、卵巣癌コホートで 35 名（87.5%）、膵癌コホートで 25 名（100%）、希少癌コホートで 36 名（90.0%）であった。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれのコホートでも RECIST version 1.1 に基づく病勢進行（progressive disease: PD）であった（全体では治験薬投与を受けた 267 名中 145 名［54.3%］）。

追跡期間の中央値（範囲）は、12.75（0.4～31.6）ヵ月であった。

2.5　解析対象

治験薬が少なくとも 1 回投与された 267 名が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。奏効評価対象集団には 258 名が含まれた。薬物動態解析対象集団には、治験薬が少なくとも 1 回投与され、投与後に 1 時点以上で評価可能な PK データを有していた 267 名が含まれた。抗 T-DXd 抗体評価可能集団には、安全性解析対象集団のうち、ベースライン及びベースライン後の 1 時点以上で抗 T-DXd 抗体の結果を有していた 253 名が含まれた。

2.6　被験者背景

FAS（267 名）全体では、年齢の中央値（範囲）は 62.0（23～85）歳であった。全体では女性が多く（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。子宮頸癌コホートは年齢の中央値（範囲）が最も若く、48.5（範囲: 28～78）歳であった。

中央検査機関での判定結果に基づくと、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。中央判定での *HER2* 遺伝子増幅状況は、in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization: ISH）法陽性が 78 名（29.2%）、ISH 法陰性が 145 名（54.3%）、不明が 44 名

（16.5%）であった。なお、適格性判定時の HER2 発現状況（IHC 法: 実施医療機関の結果［有する場合］又は中央検査機関の結果）は、IHC 法 3+が 111 名（41.6%）、IHC 法 2+が 151 名（56.6%）、IHC 法 1+が 5 名（1.9%）であった。

前治療レジメン数の中央値は全体で 2.0 であり、がん種別でも卵巣癌コホート（中央値: 3.0）を除くといずれも 2.0 であった。3 レジメン以上の前治療を受けていた被験者の割合は全体で 40.8%であった。

2.7　有効性の結果

有効性の結果は、FAS（267 名）での結果を示す。

2.7.1　主要評価項目

治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率をがん種別に表 2.7.6.2-2 に示す。

主要評価項目である治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、全体で 37.1（31.3～43.2）%であった。完全奏効（complete response: CR）を達成した被験者は計 16 名（6.0%）であり、膵癌及び希少癌を除くすべてのコホートで認められた（胆道癌及び尿路上皮癌で各 1 名、子宮頸癌で 2 名、子宮体癌で 8 名、卵巣癌で 4 名）。

希少癌コホートに含まれたがん種のうち、奏効が認められたがん種の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、頭頸部癌 100（2.5～100.0）%、乳房外パジェット病 66.7（9.4～99.2）%、中咽頭癌 50.0（1.3～98.7）%、及び唾液腺癌 42.1（20.3～66.5）%であった。奏効が認められた 12 名はいずれも部分奏効で、唾液腺癌で 8 名、乳房外パジェット病で 2 名、頭頸部癌及び中咽頭癌で各 1 名であった。

ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は全体で 37.5（31.6～43.6）%であり、治験担当医師判定の結果と同様であった。

希少癌コホートに含まれたがん種のうち、奏効が認められたがん種の ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、頭頸部癌、腸管腺癌、食道腺癌、及び外陰部癌でいずれも 100（2.5～100.0）%、乳房外パジェット病 66.7（9.4～99.2）%、中咽頭癌 50.0（1.3～98.7）%、唾液腺癌 31.6（12.6～56.6）%、及び原発巣不明 20.0（0.5～71.6）%であった。奏効が認められた 14 名はいずれも部分奏効で、唾液腺癌で 6 名、乳房外パジェット病で 2 名、並びに頭頸部癌、腸管腺癌、原発巣不明、食道腺癌、中咽頭癌、及び外陰部癌で各 1 名であった。

奏効評価対象集団（258 名）での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 38.8（32.8～45.0）%で、FAS での治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率と同様であった。

HER2 発現状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（75 名）で 61.3（49.4～72.4）%、IHC 法 2+（125 名）で 27.2（19.6～35.9）%、IHC 法 1+（25 名）で 24.0（9.4～45.1）%、IHC 法 0（30 名）で 30.0（14.7～49.4）%、不明（12 名）で 33.3（9.9～65.1）%であった。

適格性判定時の HER2 発現状況（IHC 法: 実施医療機関の結果［有する場合］又は中央検

査機関の結果）別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（111 名）で 51.4（41.7～61.0）%、IHC 法 3+又は 2+（262 名）で 37.0（31.2～43.2）%であった。

HER2 遺伝子増幅状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、ISH 法陽性（78 名）で 53.8（42.2～65.2）%、ISH 法陰性（145 名）で 28.3（21.1～36.3）%、不明（44 名）で 36.4（22.4～52.2）%であった。

事前に規定したサブグループ（年齢、性別、ECOG PS、地域、人種、前治療レジメン数、抗 HER2 治療薬の治療歴、トポイソメラーゼ I 阻害剤の治療歴）でも、確定奏効率は概ね全体集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.2-2　治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS）

Cohort	N	Investigator Assessment [a]		ICR Assessment [b]	
		Confirmed ORR n (%)	95% CI for ORR (%)	Confirmed ORR n (%)	95% CI for ORR (%)
All patients	267	99 (37.1)	31.3, 43.2	100 (37.5)	31.6, 43.6
Cohort 1 biliary tract cancer	41	9 (22.0)	10.6, 37.6	11 (26.8)	14.2, 42.9
Cohort 2 bladder cancer	41	16 (39.0)	24.2, 55.5	17 (41.5)	26.3, 57.9
Cohort 3 cervical cancer	40	20 (50.0)	33.8, 66.2	15 (37.5)	22.7, 54.2
Cohort 4 endometrial cancer	40	23 (57.5)	40.9, 73.0	23 (57.5)	40.9, 73.0
Cohort 5 ovarian cancer	40	18 (45.0)	29.3, 61.5	17 (42.5)	27.0, 59.1
Cohort 6 pancreatic cancer	25	1 (4.0)	0.1, 20.4	3 (12.0)	2.5, 31.2
Cohort 7 rare tumors	40	12 (30.0)	16.6, 46.5	14 (35.0)	20.6, 51.7

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, ICR: independent central review, ORR: objective response rate, RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.
a: Response is determined by Investigator assessment according to RECIST v1.1.
b: Response is determined by ICR assessment according to RECIST v1.1.
CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Response requires confirmation after at least 4 weeks.
Source: 5.3.5.2-2 CSR Table 12

2.7.2　副次評価項目

- 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 99 名中 60 名（60.6%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は 11.3（9.6～17.8）ヵ月であった。がん種別の奏効期間の中央値（95% CI）は、胆道癌コホート（奏効被験者［以下同様］9 名）で 8.6（2.1～推定不能）ヵ月、尿路上皮癌コホート（16 名）で 8.7（4.3～11.8）ヵ月、子宮頸癌コホート（20 名）で 14.2（4.1～推定不能）ヵ月、子宮体癌コホート（23 名）で未達（9.9～推定不能）ヵ月、卵巣癌コホート（18 名）で 11.3（4.1～22.1）ヵ月、膵癌コホート（1 名）で 5.7（推定不能～推定不能）ヵ月、希

少癌コホート（12 名）で 22.1（4.1～推定不能）ヵ月であった。子宮体癌コホートでは、奏効被験者 23 名のうち 18 ヵ月時点では 12 名、24 ヵ月時点では 1 名で奏効が持続していた。

- HER2 発現状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は、IHC 法 3+（奏効被験者［以下同様］46 名）で 22.1（9.6～推定不能）ヵ月、IHC 法 2+（34 名）で 9.8（4.3～12.6）ヵ月、IHC 法 1+（6 名）で 14.2（8.3～推定不能）ヵ月、IHC 法 0（9 名）で 9.9（2.6～推定不能）ヵ月、不明（4 名）で未達（10.9～推定不能）ヵ月であった。
- *HER2* 遺伝子増幅状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は、ISH 法陽性（奏効被験者［以下同様］42 名）で 22.1（10.3～推定不能）ヵ月、ISH 法陰性（41 名）で 7.8（4.3～14.1）ヵ月、不明（16 名）で 10.9（8.3～17.8）ヵ月であった。

- 治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、6 週時点で 83.1（78.1～87.4）%、12 週時点で 68.2（62.2～73.7）%であった。がん種別の 12 週時点での病勢コントロール率（95% CI）は、胆道癌コホートで 65.9（49.4～79.9）%、尿路上皮癌コホートで 70.7（54.5～83.9）%、子宮頸癌コホートで 67.5（50.9～81.4）%、子宮体癌コホートで 80.0（64.4～90.9）%、卵巣癌コホートで 70.0（53.5～83.4）%、膵癌コホートで 36.0（18.0～57.5）%、希少癌コホートで 75.0（58.8～87.3）%であった。
- 治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、203 名（76.0%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は、6.9（5.6～8.0）ヵ月であった。がん種別の PFS の中央値（95% CI）は、胆道癌コホートで 4.6（3.1～6.0）ヵ月、尿路上皮癌コホートで 7.0（4.2～9.7）ヵ月、子宮頸癌コホートで 7.0（4.2～11.1）ヵ月、子宮体癌コホートで 11.1（7.1～推定不能）ヵ月、卵巣癌コホートで 5.9（4.0～8.3）ヵ月、膵癌コホートで 3.2（1.8～7.2）ヵ月、希少癌コホートで 8.8（5.5～12.5）ヵ月であった。
  - HER2 発現状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、IHC 法 3+で 11.9（8.2～13.0）ヵ月、IHC 法 2+で 5.4（4.2～6.0）ヵ月、IHC 法 1+で 6.9（1.4～9.7）ヵ月、IHC 法 0 で 4.2（3.0～7.1）ヵ月、不明で 12.3（0.7～21.0）ヵ月であった。
  - *HER2* 遺伝子増幅状況（中央判定）別の治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、ISH 法陽性で 9.7（7.4～13.0）ヵ月、ISH 法陰性で 5.3（4.2～6.6）ヵ月、不明で 9.3（4.6～11.4）ヵ月であった。
- ICR 判定に基づく奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS は、治験担当医師判定に基づく結果と概ね同様であった。
- データカットオフ時点で、OS のイベントは 176 名（65.9%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 13.4（11.9～15.5）ヵ月であった。がん種別の OS の中央値（95% CI）は、尿路上皮癌、子宮頸癌、及び卵巣癌のコホート（それぞれ 12.8［11.2～15.1］ヵ月、13.6［11.1～推定不能］ヵ月、及び 13.2［8.0～17.7］ヵ月）では全体と

同様であり、膵癌コホートでは 5.0（3.8～14.2）ヵ月、胆道癌コホートでは 7.0（4.6～10.2）ヵ月、希少癌コホートでは 21.0（12.9～24.3）ヵ月、子宮体癌コホートでは 26.0（12.8～推定不能）ヵ月であった。

2.8　薬物動態の結果

血清中濃度推移は、T-DXd と総抗 HER2 抗体で同様であった。DXd の曝露量は、T-DXd 及び総抗 HER2 抗体と比較して低かった。これらの濃度は、他の適応症で T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの濃度と同程度であった。

2.9　安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団（267 名）での結果を示す。

2.9.1　投与状況

治療期間の中央値（範囲）は 5.59（0.4～31.1）ヵ月であり、がん種別の中央値は 2.07 ヵ月（膵癌コホート）～8.97 ヵ月（子宮体癌コホート）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、98.36（55.2～199.6）%であり、がん種別の中央値は 95.35%（卵巣癌コホート）～100.0%（膵癌コホート）であった。

2.9.2　有害事象の分析

2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は、261 名（97.8%）に発現した。全体として、有害事象の多くは、器官別大分類の胃腸障害（226 名［84.6%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（167 名［62.5%］）、血液およびリンパ系障害（149 名［55.8%］）に含まれる事象であった。よく見られた有害事象は、悪心（173 名［64.8%］）、貧血（120 名［44.9%］）、下痢（90 名［33.7%］）、嘔吐（83 名［31.1%］）、及び疲労（81 名［30.3%］）であった。各がん種でよく見られた有害事象は同様であり、主に血球系及び消化器系の有害事象、並びに疲労であった。

Grade 3 以上の有害事象は 169 名（63.3%）に発現した。よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（47 名［17.6%］）及び好中球減少症（30 名［11.2%］）であった。がん種別では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、55.0%（希少癌コホート）～73.2%（胆道癌コホート）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.2-1 に示す。

2.9.3　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は、226 名（84.6%）に発現した。よく見られた副作用は、悪心（147 名［55.1%］）、貧血（74 名［27.7%］）、下痢（69 名［25.8%］）、嘔吐及び疲労（各 66 名［24.7%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は、109 名（40.8%）に発現した。よく見られた Grade 3 以上の副作用は、貧血及び好中球減少症（各 29 名［10.9%］）、好中球数減少（22 名［8.2%］）、疲労（16 名［6.0%］）であった。がん種別では、Grade 3 以上の副作用の発現割合は、28.0%（膵癌コホート）～52.5%（卵巣癌コホート）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.2-2 に示す。

2.9.4　死亡

死亡に至った有害事象は、19 名（7.1%）に認められた。がん種別では、死亡に至った有害事象の発現割合は、胆道癌コホートで 14.6%であり、他のコホートでは 2.5%～8.0%であった。

死亡に至った副作用は、4 名（1.5%）に発現した。事象別には、好中球減少性敗血症（尿路上皮癌コホート）、肺炎及び器質化肺炎（いずれも子宮体癌コホート）、並びに肺臓炎（希少癌コホート）が各 1 名であった。胆道癌、子宮頸癌、卵巣癌、及び膵癌のコホートでは死亡に至った副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-2 CSR 14.4 項に示す。

2.9.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、114 名（42.7%）に発現した。最もよく見られた重篤な有害事象は、肺炎及び敗血症（各 10 名［3.7%］）であった。がん種別では、重篤な有害事象の発現割合は、36.0%（膵癌コホート）～56.1%（胆道癌コホート）であった。全体（42.7%）と比較して、胆道癌コホートでは重篤な有害事象の発現割合（56.1%）が 5%以上高かった。胆道癌コホートで 3 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（5 名［12.2%］）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された。

重篤な副作用は、36 名（13.5%）に発現した。3 名以上に発現した重篤な副作用は、嘔吐（5 名［1.9%］）、疲労及び肺臓炎（各 4 名［1.5%］）、並びに貧血、血小板数減少、及び肺炎（各 3 名［1.1%］）であった。がん種別では、重篤な副作用の発現割合は、7.5%（子宮頸癌コホート）～27.5%（卵巣癌コホート）であった。全体（13.5%）と比較して、卵巣癌コホートで重篤な副作用の発現割合（27.5%）が 10%以上高かったが、3 名以上に発現した事象はなく、2 名に発現した事象は発熱性好中球減少症、嘔吐、及び血小板数減少（各 5.0%）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-2 CSR 14.4 項に示す。

2.9.6　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、32 名（12.0%）に発現した。3 名以上に発現した事象は、肺臓炎（14 名［5.2%］）及び間質性肺疾患（5 名［1.9%］）であった。がん種別では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、7.5%（子宮体癌及び卵巣癌コホート）～19.5%（胆道癌コホート）であった。全体（12.0%）と比較して、胆道癌及び希少癌

コホートでは治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（それぞれ 19.5%及び 17.5%）が 5%以上高かった。これらのコホートのいずれかで 2 名以上に発現した事象は、肺臓炎（胆道癌コホート: 5 名［12.2%］、希少癌コホート: 2 名［5.0%］）及び間質性肺疾患（希少癌コホート: 2 名［5.0%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、111 名（41.6%）に発現した。よく見られた事象は、COVID-19（16 名［6.0%］）及び貧血（14 名［5.2%］）であった。がん種別では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、12.0%（膵癌コホート）～58.5%（尿路上皮癌コホート）であった。全体（41.6%）と比較して、尿路上皮癌及び希少癌コホートでは治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（それぞれ 58.5%及び 52.5%）が 10%以上高かった。これらのコホートのいずれかで 5 名以上に発現した事象は、貧血（尿路上皮癌コホート: 6 名［14.6%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、61 名（22.8%）に発現した。いずれの事象も発現割合は 5%未満であった。がん種別では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、15.0%（希少癌コホート）～42.5%（卵巣癌コホート）であり、膵癌コホートでは認められなかった。全体（22.8%）と比較して、卵巣癌コホートでは治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（42.5%）が 10%以上高かった。当該コホートで 5 名以上に発現した事象は、疲労（5 名［12.5%］）であった。

2.9.7　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ILD 及び左室機能不全（関連する事象名を併合して集計、以下同様）とした。

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 は、28 名（10.5%）に発現し、事象（MedDRA 基本語）の内訳は、肺臓炎が 16 名、間質性肺疾患が 7 名、肺炎が 2 名、肺陰影、器質化肺炎、及び細菌性肺炎が各 1 名であった。がん種別の発現割合は、胆道癌コホートで 17.1%、子宮頸癌コホートで 12.5%、子宮体癌及び卵巣癌コホートで各 10.0%、尿路上皮癌コホートで 9.8%、希少癌コホートで 7.5%、膵癌コホートで 4.0%であった。多くの事象は、Grade 1（7 名［2.6%］）又は Grade 2（17 名［6.4%］）であり、Grade 3 は 1 名（0.4%）、Grade 5 が 3 名（1.1%）であった。Grade 5 の事象の内訳は、肺臓炎が 2 名（胆道癌及び希少癌のコホートで各 1 名）、器質化肺炎が 1 名（子宮体癌コホート）であった。ILD は T-DXd の特定されたリスクであり、定期的なモニタリング及び有害事象発現後の適切な処置により概ね管理可能であった。

左室機能不全は、11 名（4.1%）に発現した。がん種別の発現割合は、膵癌コホートで 8.0%、子宮体癌コホートで 7.5%、胆道癌コホートで 7.3%、子宮頸癌コホートで 5.0%、尿路上皮癌コホートで 2.4%であった。卵巣癌及び希少癌コホートでは左室機能不全は発現しなかった。Grade 3 以上の左室機能不全は 4 名（1.5%）に認められ、内訳は Grade 3 が 3 名（膵癌コホート: 2 名、胆道癌コホート: 1 名）、Grade 4 が 1 名（胆道癌コホート）であった。このうち 2 名は心毒性作用を有する可能性のある薬剤の投与歴があり、またこの 4 名は

いずれも既存の心血管疾患があった。4 名のうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたのは 2 名であり、MedDRA 基本語別では心不全（Grade 3）が 1 名（膵癌コホート）、駆出率減少（Grade 3）が 1 名（胆道癌コホート）であった。

2.9.8　臨床検査値

臨床検査値に関して予期しないベースラインからの変化や傾向は、いずれのがん種でも認められなかった。

Potential Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍以上）に該当した被験者は、13 名（4.9%）であった。がん種別では、胆道癌コホートで 5 名（12.2%）、その他のコホート（該当 0 名の子宮体癌コホートを除く）では 1 名～2 名が該当した。いずれの被験者でも、別の原因（基礎疾患及び他の因子［例: 肝転移］）があったことから、Hy's Law とは確定されなかった。

2.10 免疫原性の結果

いずれかの時点で抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者の割合は、7.5%（19/253 名）であった。投与後に抗 T-DXd 抗体が陰性から陽性となった被験者の割合は、0.8%（2/253 名）であり、内訳は子宮頸癌及び希少癌のコホートで各 1 名であった。

中和抗体が陽性の被験者は、膵癌コホートの 1 名（全体の 0.4%）であった。

2.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

2.12 結論

薬物治療歴のある HER2 発現の切除不能、局所進行性、又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象として、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、様々ながん種で臨床的に意義のある有効性及び奏効の持続が認められ、忍容性は許容可能であった。

本試験で検討したがん種での T-DXd の安全性プロファイルは、これまでに認められたものと概ね類似していた。T-DXd の特定されたリスクである ILD について、本試験では Grade 5 の ILD が 3 名に認められたものの、報告された事象の多くは Grade 1 又は 2 であり、定期的なモニタリング及び有害事象発現後の適切な処置により概ね管理可能であった。いずれのがん種でも、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って概ね管理可能であった。

本試験の安全性データから新たな安全性の懸念は特定されず、T-DXd 投与の全般的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.13 最終解析結果

Cohort 1～7 の最終解析の結果（データカットオフ日: 2024 年 10 月 10 日）、T-DXd の有効性及び安全性は主解析の結果と一貫しており、薬物治療歴のある HER2 発現の切除不能、局

所進行性、又は遠隔転移を有する固形癌患者に対し、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

Cohort 1～7 の最終解析結果を以下に示す。

2.13.1 被験者の内訳

データカットオフ時点で T-DXd が投与された 267 名のうち 257 名（96.3%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由で最も多かったのは、RECIST version 1.1 に基づく PD（57.3%［153/267］）であり、次いで有害事象（14.2%［38/267］）であった。追跡期間の中央値（範囲）は、12.98（0.4～47.7）ヵ月であった。

治療期間の中央値（範囲）は 5.59（0.4～41.9）ヵ月であり、投与サイクル数が 17 以上（治療期間約 1 年以上）の被験者は 60 名（22.5%）であった。

2.13.2 有効性の結果

FAS 全体では、治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、いずれも 37.5（31.6～43.6）%であった。

HER2 発現状況が IHC 法 3+（中央検査機関）の集団では、治験担当医師及び 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）%であった。

適格性判定時の HER2 発現状況（IHC 法: 実施医療機関の結果［有する場合］又は中央検査機関の結果）別の治験担当医師及び ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（111 名）で 52.3（42.6～61.8）%及び 51.4（41.7～61.0）%、IHC 法 2+（151 名）で 26.5（19.6～34.3）%及び 27.2（20.2～35.0）%であった。

表 2.7.6.2-3　がん種別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS）

Cohort	FAS			IHC 3+ by central testing		
	N	Confirmed ORR n (%)	95% CI for ORR (%)	N	Confirmed ORR n (%)	95% CI for ORR (%)
All patients	267	100 (37.5)	31.6, 43.6	75	46 (61.3)	49.4, 72.4
Cohort 1 biliary tract cancer	41	9 (22.0)	10.6, 37.6	16	9 (56.3)	29.9, 80.2
Cohort 2 bladder cancer	41	17 (41.5)	26.3, 57.9	16	9 (56.3)	29.9, 80.2
Cohort 3 cervical cancer	40	20 (50.0)	33.8, 66.2	8	6 (75.0)	34.9, 96.8
Cohort 4 endometrial cancer	40	23 (57.5)	40.9, 73.0	13	11 (84.6)	54.6, 98.1
Cohort 5 ovarian cancer	40	18 (45.0)	29.3, 61.5	11	7 (63.6)	30.8, 89.1
Cohort 6 pancreatic cancer	25	1 (4.0)	0.1, 20.4	2	0 (0)	0.0, 84.2
Cohort 7 rare tumors	40	12 (30.0)	16.6, 46.5	9	4 (44.4)	13.7, 78.8

治験担当医師判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は、FAS で 11.3（9.8～17.8）ヵ月、IHC 法 3+（中央検査機関）の集団で 21.1（9.6～29.9）ヵ月であった。ICR 判定に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は、FAS で 14.8（9.9～19.6）ヵ月、IHC 法 3+（中央検査機関）の集団で 20.1（9.9～推定不能）ヵ月であった。

治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、FAS で 6.9（5.6～8.0）ヵ月、IHC 法 3+（中央検査機関）の集団で 11.9（8.2～13.0）ヵ月であった。ICR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、FAS で 7.0（6.0～8.5）ヵ月、IHC 法 3+（中央検査機関）の集団で 12.8（7.4～22.3）ヵ月であった。

OS の中央値（95% CI）は、FAS で 13.4（11.9～15.3）ヵ月、IHC 法 3+（中央検査機関）の集団で 21.1（16.0～26.0）ヵ月であった。

表 2.7.6.2-4　がん種別の奏効期間、PFS、OS（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS）

	Biliary tract cancer (N = 41)	Bladder cancer (N = 41)	Cervical cancer (N = 40)	Endometrial cancer (N = 40)	Ovarian cancer (N = 40)	Pancreatic cancer (N = 25)	Rare cancer (N = 40)
DoR by Investigator							
Median	8.6	9.5	13.1	27.7	11.3	5.7	21.1
95% CI	2.1, NE	4.3, 11.8	4.1, NE	9.9, NE	4.1, 25.0	NE, NE	4.1, 23.6
DoR by ICR							
Median	10.9	5.7	16.0	24.4	11.3	NE	19.4
95% CI	5.5, NE	4.4, 10.0	8.5, NE	9.9, NE	4.2, NE	5.8, NE	5.4, 21.1
PFS by Investigator							
Median	4.6	7.0	7.0	11.1	5.9	3.2	8.8
95% CI	3.1, 6.0	4.2, 9.7	4.2, 11.1	7.1, 25.8	4.0, 8.3	1.8, 7.2	5.5, 12.5

	Biliary tract cancer (N = 41)	Bladder cancer (N = 41)	Cervical cancer (N = 40)	Endometrial cancer (N = 40)	Ovarian cancer (N = 40)	Pancreatic cancer (N = 25)	Rare cancer (N = 40)
PFS by ICR							
Median	4.1	6.9	9.7	14.1	7.3	3.2	12.5
95% CI	2.8, 5.3	5.6, 8.6	4.4, 17.4	7.3, 31.0	4.4, 12.6	1.4, 7.0	6.6, 22.0
OS							
Median	7.0	12.8	13.6	24.2	13.2	5.0	21.0
95% CI	4.6, 10.2	11.2, 15.1	11.1, 19.7	12.8, 33.7	8.0, 17.7	3.8, 14.2	12.9, 25.1

表 2.7.6.2-5　IHC 法 3+（中央検査機関）の集団でのがん種別の奏効期間、PFS、OS（最終解析）: DESTINY-PanTumor02 試験（FAS）

	Biliary tract cancer (N = 16)	Bladder cancer (N = 16)	Cervical cancer (N = 8)	Endometrial cancer (N = 13)	Ovarian cancer (N = 11)	Pancreatic cancer (N = 2)	Rare cancer (N = 9)
DoR by Investigator							
Median	8.6	8.7	NE	27.7	NE	－	21.1
95% CI	2.1, NE	2.8, 10.6	9.3, NE	9.6, NE	4.2, NE	－	4.1, NE
DoR by ICR							
Median	10.9	9.4	NE	29.9	12.7	－	20.1
95% CI	2.1, NE	4.4, NE	9.3, NE	5.8, NE	4.2, NE	－	2.6, NE
PFS by Investigator							
Median	7.4	7.4	NE	28.1	12.5	5.4	22.3
95% CI	2.8, 12.5	3.0, 11.9	3.9, NE	7.3, NE	3.1, NE	2.8, NE	5.6, NE
PFS by ICR							
Median	7.4	6.8	NE	31.0	7.4	NE	22.3
95% CI	1.7, NE	2.0, 12.4	2.9, NE	7.3, NE	2.8, NE	1.4, NE	5.6, NE
OS							
Median	12.4	13.4	35.8	33.7	20.0	12.4	25.1
95% CI	2.8, 26.3	6.7, 19.8	3.9, NE	18.9, NE	3.8, NE	8.8, NE	11.1, NE

2.13.3 安全性の結果

主解析時と同様に比較的よく見られた有害事象は消化器系又は血球系の有害事象であり、用量調節及び通常の臨床診療で管理可能であった。最終解析の結果から、新たな安全性のリスクは認められなかった。

表 2.7.6.2-6　有害事象発現状況: DESTINY-PanTumor02 試験（安全性解析対象集団）

	N = 267	
	主解析（データカットオフ日: 2023/6/8）	Cohort 1～7 最終解析（データカットオフ日: 2024/10/10）
TEAE	261 (97.8)	261 (97.8)
TEAE with CTCAE Grade ≥ 3	169 (63.3)	170 (63.7)
TEAE associated with an outcome of death	19 (7.1)	19 (7.1)
Treatment-emergent SAE	114 (42.7)	115 (43.1)
TEAE associated with study drug discontinuation	32 (12.0)	38 (14.2)
TEAE associated with study drug interruption	111 (41.6)	114 (42.7)

	N = 267	
	主解析（データカットオフ日: 2023/6/8）	Cohort 1～7 最終解析（データカットオフ日: 2024/10/10）
TEAE associated with dose reduction	61 (22.8)	63 (23.6)
Drug-related TEAE (Related TEAE)	226 (84.6)	226 (84.6)
TEAE with CTCAE Grade ≥ 3	109 (40.8)	111 (41.6)
TEAE associated with an outcome of death	4 (1.5)	4 (1.5)
Treatment-emergent SAE	36 (13.5)	36 (13.5)
TEAE associated with study drug discontinuation	23 (8.6)	27 (10.1)
TEAE associated with study drug interruption	54 (20.2)	55 (20.6)
TEAE associated with dose reduction	54 (20.2)	56 (21.0)

主解析のデータカットオフ日以降に、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は新たに報告されなかった。

主解析のデータカットオフ日以降で、新たに Grade 1 の ILD が 1 名、Grade 2 の ILD が 2 名に報告され、新たな Grade 3 以上の ILD は報告されなかった。

3. DS8201-A-U204 試験—A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)—

……5.3.5.2-3

3.1　試験方法

表 2.7.6.3-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（1/4）

試験の目的	主目的 ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現又は HER2 遺伝子変異陽性の進行性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象としてトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の奏効率を評価する。 副次目的 • 奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、及び全生存期間（overall survival: OS）を評価する。 • T-DXd の安全性を評価する。 • T-DXd の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 探索的目的 • 効果発現までの期間及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率を評価する。 • 潜在的なバイオマーカーを評価する。 • 曝露-反応解析を実施し、有効性及び安全性と曝露との相関を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 [redacted]、[redacted]、他（米国9 施設、日本4 施設、フランス4 施設、スペイン2 施設、オランダ1 施設）
試験実施期間	最初の被験者の治験薬投与開始日: 2018 年 5 月 [redacted] 日 主解析のデータカットオフ日: 2021 年 5 月 3 日 更新情報のデータカットオフ日: 2021 年 12 月 3 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 20 歳以上（日本）、18 歳以上（日本以外）である。 • 病理診断により切除不能又は転移性の非扁平上皮 NSCLC であることが確認されている。 • 標準治療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存在しない。 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version1.1 に基づく治験責任医師の判定による測定可能病変を 1 つ以上有する。 • 十分な量の腫瘍組織保存検体を提供する意思と能力を有する（穿刺吸引法による検体は許容されない）。 • 直近の治療レジメン完了後に生検を受ける意思がある。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 臓器機能（臨床検査値）が適格基準を満たす。 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	コホート 1 及び 1a のみの選択基準 • 腫瘍組織保存検体から、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）によって認定される検査室又はこれと同等の検査室で HER2 過剰発現が確認されている。 コホート 2 のみの選択基準 • CLIA によって認定される検査室又はこれと同等の検査室が分析した腫瘍組織保存検体から、活性型 HER2 遺伝子変異を既に有することが報告されている。 主な除外基準 • 抗 HER2 療法（pan-HER クラスのチロシンキナーゼ阻害剤を除く）の治療歴を有する。 • HER2 遺伝子変異を既に有することが確認されている（コホート 1 及び 1a のみ）。 • 心筋梗塞の既往歴（登録前 6 ヵ月以内）を有する。 • 症候性のうっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往歴（登録前 28 日以内）を有する。 • 心筋梗塞と診断する値に相当するトロポニン値の既往歴（登録前 28 日以内）を有する。 • 不安定狭心症又は治療を要する重篤な不整脈の既往歴を有する。 • 登録前 28 日以内に左室駆出率が 50%未満である。 • スクリーニング時の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula: QTcF）が、男性で 450 ms、女性で 470 ms を超える。 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）の既往歴／合併症を有する者、又はスクリーニング期間中に画像診断にて ILD が否定できない。 ※ILD には肺臓炎が含まれる • 脊髄圧迫又は、無治療かつ症候性、又はステロイドや抗痙攣薬などの症状のコントロールのための治療を必要とする活動性の中枢神経系への転移を有する。 • 過去 3 年以内に原発性重複癌を有する。 • 呼吸器疾患の合併（登録前 3 ヵ月以内の肺塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）による臨床的に重度の肺障害を有する。 • 肺病変の合併がある自己免疫性疾患、膠原病や炎症性疾患（関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）を有する。 • 肺全摘術の既往歴を有する。
試験デザイン	第 II 相、国際共同、多施設共同、非盲検試験 • コホート 1 及びコホート 1a では、HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］3+又は IHC 2+）の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。コホート 1 では T-DXd 6.4 mg/kg、コホート 1a では T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。 • コホート 2 では、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象とし、T-DXd の有効性と安全性を評価した。T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。
目標被験者数	コホート 1: 40 名 コホート 1a: 40 名 コホート 2: 90 名
治験薬	Lyo-DP 製剤: 1 バイアル中に凍結乾燥した T-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアルで、使用時に注射用水で 100 mg/5 mL に調製した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（3/4）

用法・用量 投与期間	登録されたコホートでの規定の用量を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した（21 日サイクル、Day 1 に投与）。点滴時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は約 30 分とした。 投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • 独立効果判定機関（independent central review: ICR）評価に基づく確定奏効率（RECIST version 1.1 に基づく） ※以下、本項では特に言及しない限り ICR 評価に基づく効果確定後のデータを記載する。 副次評価項目 • ICR／治験責任医師評価に基づく奏効期間、病勢コントロール率、及び PFS • 治験責任医師評価に基づく確定奏効率 • OS 探索的評価項目 • 効果発現までの期間 薬物動態評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd（遊離薬物）の血清中濃度と PK パラメータ 安全性評価項目 • 有害事象 • 死亡、重篤な有害事象 • 投与中止、中断、減量に至った有害事象 • 注目すべき有害事象（ILD、左室機能不全） なお、ILD については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した。 • 臨床検査値（トロポニンを含む）、バイタルサイン、心電図パラメータ • 眼科的検査所見、心エコー又はマルチゲートスキャン検査所見 • 身体検査所見（ECOG PS 評価を含む） • 抗 T-DXd 抗体
評価スケジュール	5.3.5.2-3 clinical study report（CSR）Table 6.2 参照。 後観察日は最終投与 40 日後又は次の治療開始前のいずれか早い方とした（抗 T-DXd 抗体が陽性の場合、追加のフォローアップを実施）。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。主要評価項目については、感度分析として、奏効評価対象集団を対象とした解析も行った。 • 奏効率、病勢コントロール率について、点推定値と 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。加えて、Kaplan-Meier 法により時点ごとの点推定値及び 95% CI を算出した。 • 効果発現までの期間、測定病変の径和のベースラインからの最大縮小率について、要約統計量を算出した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略: DS8201-A-U204 試験（4/4）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度、PK パラメータの要約統計量を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 23.0 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 に準じた。 • グループ化した有害事象（「腹痛」、「貧血」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「口内炎」、「白血球数減少」、「上気道感染」、「頭痛」、「発疹」、及び「疲労」）の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-3 CSR Table 10.17 のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。 • 注目すべき有害事象（ILD、左室機能不全）の集計事象名は 5.3.5.2-3 CSR 6.5.4.1.6 項参照。

3.2　被験者数の設定根拠

化学療法歴のある切除不能又は転移性 NSCLC に対する試験計画時の標準治療であるドセタキセルでは、奏効率の 95% CI の上限は 0.2（20%）以下であることが報告されている。この上限の 20%をベンチマークとし、現状では利用可能なデータが限られていることを考慮して 10%の増加を加味し、0.3（30%）を期待奏効率の閾値として決定した。

コホート 1 及びコホート 1a では、期待奏効率が 0.3 であると仮定すると、観察された奏効率の点推定値とその 95% CI の限界値との差を約 0.14 とするためには、各コホート 40 名の奏効評価可能な被験者が必要であった。

コホート 2 で被験者数を 90 名とし、期待奏効率が 0.3 であると仮定すると、観察された奏効率の点推定値とその 95% CI の限界値との差が約 0.09 となる。この被験者数では、真の奏効率が 0.4 であるとき 95% CI の下限が 0.3 を上回る確率は 49%よりも高く、真の奏効率が 0.5 であるときは 96%よりも高くなる。

3.3　用量の設定根拠

本試験の用量は、乳癌、NSCLC、及びその他の固形癌を対象とした T-DXd の臨床試験での有効性、安全性、忍容性、及び PK データに基づき設定した。

T-DXd の有効性、忍容性、及び PK プロファイルに基づき、進行性の固形癌（NSCLC を含む）患者を対象とした第 I 相試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）の展開用量パートでは、T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg の用量が評価された。これらの用量では、有効性が認められ、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。

以上のデータに基づき、本試験では 5.4 及び 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与とした。

本項は 20■ 年■ 月■ 日付けの治験総括報告書（2021 年 5 月 3 日データカットオフ）のデータに基づいた主解析の結果に基づき記載する。更新情報（2021 年 12 月 3 日データカットオフ）については、3.13 項に記載する。

3.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 181 名（コホート 1: 49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）であり、すべての被験者が T-DXd を投与された。

データカットオフ時点（2021 年 5 月 3 日）で、150 名（コホート 1: 47 名［95.9%］、コホート 1a: 27 名［65.9%］、コホート 2: 76 名［83.5%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれのコホートでも RECIST version 1.1 に基づく病勢進行（progressive disease: PD）であった（コホート 1: 22 名［44.9%］、コホート 1a: 9 名［22.0%］、コホート 2: 34 名［37.4%］）。

データカットオフ時点で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、コホート 1 で 12.0（0.4～29.9）ヵ月、コホート 1a で 6.3（0.6～10.0）ヵ月、コホート 2 で 13.1（0.7～29.1）ヵ月であった。

3.5　解析対象

登録され、治験薬が少なくとも 1 回投与された 181 名（コホート 1: 49 名、コホート 1a: 41 名、コホート 2: 91 名）が FAS、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。奏効評価対象集団は、登録され、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者のうち、ICR にてベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された 6 名を除く 175 名（コホート 1: 47 名、コホート 1a: 39 名、コホート 2: 89 名）であった。

3.6　被験者背景

コホート 2（FAS）では、女性が 60 名（65.9%）、男性が 31 名（34.1%）であり、年齢の中央値（範囲）は 60.0（29～88）歳であった。日本人（試験実施国が「日本」である被験者、以下同様）は 23 名（25.3%）であった。HER2 遺伝子の変異部位は、チロシンキナーゼ領域が 85 名（93.4%）、細胞外領域が 6 名（6.6%）であった。1 名を除きすべての被験者が進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、56 名（61.5%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴を有する被験者は 86 名（94.5%）、programmed cell death protein 1（PD-1）又は programmed cell death ligand 1（PD-L1）阻害剤による治療歴を有する被験者は 60 名（65.9%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 33 名（36.3%）、肝転移が 21 名（23.1%）、胸水貯留が 7 名（7.7%）に認められ、肺切除術歴を有する被験者は 20 名（22.0%）であった。

コホート 1（FAS）では、女性が 19 名（38.8%）、男性が 30 名（61.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（37～85）歳であった。日本人は 12 名（24.5%）であった。HER2 発現状況は、IHC 3+が 10 名（20.4%）、IHC 2+が 39 名（79.6%）であった。すべての被験者が

進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、40 名（81.6%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴を有する被験者は 45 名（91.8%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴を有する被験者は 36 名（73.5%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 17 名（34.7%）、肝転移が 12 名（24.5%）、胸水貯留が 6 名（12.2%）に認められ、肺切除術歴を有する被験者は 12 名（24.5%）であった。

コホート 1a（FAS）では、女性が 19 名（46.3%）、男性が 22 名（53.7%）であり、年齢の中央値（範囲）は 62.0（31～76）歳であった。日本人は 3 名（7.3%）であった。HER2 発現状況は、IHC 3+が 17 名（41.5%）、IHC 2+が 24 名（58.5%）であった。すべての被験者が進行性又は転移性癌に対して前治療を受けており、34 名（82.9%）が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。白金製剤による治療歴を有する被験者は 40 名（97.6%）、PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴を有する被験者は 33 名（80.5%）であった。ベースライン時に中枢神経系転移が 12 名（29.3%）、肝転移が 10 名（24.4%）、胸水貯留が 2 名（4.9%）に認められ、肺切除術歴を有する被験者は 7 名（17.1%）であった。

3.7　有効性の結果

1)　コホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）

FAS（91 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.9（44.2～65.4）%であり、最良総合効果は完全奏効（complete response: CR）が 1 名、部分奏効（partial response: PR）が 49 名であった。奏効評価対象集団（89 名）での奏効率（95% CI）は 56.2（45.3～66.7）%であった。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 9.3（5.7～14.7）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 23 名（そのうち 9 名はイベント発現なく継続中）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 92.3（84.8～96.9）%であった。PFS イベントは 56 名（61.5%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 8.2（6.0～11.9）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 1.54 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 47 名（51.6%）に発現した。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 17.8（13.8～22.1）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での推定生存率は、83%及び 68%であった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。

2)　コホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）

FAS（49 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 26.5（15.0～41.1）%であり、最良総合効果は PR が 13 名であり、CR に到達した被験者はいなかった。奏効評価対象集団（47 名）での奏効率（95% CI）は 27.7（15.6～42.6）%であっ

た。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 5.8（4.3～推定不能）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 5 名（イベント発現なく継続中の被験者はなし）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 69.4（54.6～81.8）%であった。PFS イベントは 31 名（63.3%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 5.7（2.8～7.2）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 1.45 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 35 名（71.4%）に発現した。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 12.4（7.8～17.2）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での推定生存率は、71%及び 50%であった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。HER2 発現別の ICR 評価に基づく結果は、確定奏効率（95% CI）が IHC 3+（10 名）で 20.0（2.5～55.6）%、IHC 2+（39 名）で 28.2（15.0～44.9）%であり、最良総合効果はいずれも PR で IHC 3+が 2 名、IHC 2+が 11 名であった。

3)　コホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 5.4 mg/kg 投与）

FAS（41 名）では、主要評価項目である ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 29.3（16.1～45.5）%であり、最良総合効果は CR が 2 名、PR が 10 名であった。奏効評価対象集団（39 名）での奏効率（95% CI）は 30.8（17.0～47.6）%であった。

副次評価項目及び探索的評価項目の ICR 評価に基づく結果を示す。奏効期間の中央値（95% CI）は 4.7（4.0～推定不能）ヵ月であり、この結果は打ち切り（censored）となった被験者 8 名（そのうち 7 名はイベント発現なく継続中）のデータを含んだものである。病勢コントロール率（95% CI）は 78.0（62.4～89.4）%であった。PFS イベントは 20 名（48.8%）に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 6.7（4.5～推定不能）ヵ月であった。効果発現までの期間の中央値は 2.79 ヵ月であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、奏効期間及び PFS も、ICR 評価に基づく結果と同様であった。

OS イベントは 11 名（26.8%）に発現した。Kaplan-Meier 法で OS の中央値は推定できなかった（95% CI: 6.7 ヵ月～推定不能）。6 ヵ月時点での推定生存率は 78%であり、12 ヵ月時点の生存率は推定できなかった。

いずれのサブグループでも、一貫した有効性の結果が認められた。HER2 発現別の ICR 評価に基づく結果は、確定奏効率（95% CI）が IHC 3+（17 名）で 52.9（27.8～77.0）%、IHC 2+（24 名）で 12.5（2.7～32.4）%であった。最良総合効果は IHC 3+で CR が 1 名、PR が 8 名であり、IHC 2+で CR が 1 名、PR が 2 名であった。

3.8　薬物動態の結果

いずれのコホートでも T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは類似していた。DXd の曝露量は T-DXd の曝露量より低かった。

T-DXd 6.4 mg/kg を投与したときの T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の曝露量は、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1）と HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）で同程度であった。

T-DXd 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）と 6.4 mg/kg 投与（コホート 1 及び 2）を比較したとき、PK パラメータ（Cmax 及び AUC21d）の平均値は用量に依存して増加したが、曝露範囲は 2 用量間で重なっていた。

3.9　安全性の結果

3.9.1　投与状況

コホート 2 では、投与期間の中央値（範囲）は 6.9（0.7～26.4）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 90.5（64.4～102.4）%であった。

コホート 1 では、投与期間の中央値（範囲）は 4.1（0.7～20.7）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 94.5（55.3～109.3）%であった。

コホート 1a では、投与期間の中央値（範囲）は 4.8（0.7～9.6）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 98.6（52.0～103.9）%であった。

3.9.2　有害事象の分析

いずれのコホートでも、すべての被験者に有害事象が発現した。

T-DXd 6.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）と HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1）で類似しており、T-DXd 5.4 mg/kg 投与（コホート 1a）の安全性プロファイルは 6.4 mg/kg 投与（コホート 1 及び 2）と比較して良好であった。

3.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

比較的高頻度に認められた有害事象は、同種同効薬でも比較的多く見られる、消化器系の有害事象や血球系の有害事象であった。消化器系又は血球系の有害事象の多くは投与 2 サイクル目までに発現した。また、消化器系又は血球系の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は少なく、多くが必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。

コホート 2 で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（69 名［75.8%］）、嘔吐（42 名［46.2%］）、及び下痢（37 名［40.7%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（33 名［36.3%］）、「好中球数減少」（32 名［35.2%］）、及び「白血球数減少」（21 名［23.1%］）であった。「貧血」及び「白血球数減少」の多くは Grade 1 又は Grade

2 であり、「好中球数減少」の多くは Grade 3 以上であった。

コホート 1 で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（29 名［59.2%］）、食欲減退（22 名［44.9%］）、及び便秘（15 名［30.6%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（14 名［28.6%］）、「好中球数減少」（14 名［28.6%］）、及び「血小板数減少」（9 名［18.4%］）であった。「貧血」及び「血小板数減少」の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、「好中球数減少」の多くは Grade 3 以上であった。

コホート 1a で報告された消化器系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、悪心（30 名［73.2%］）、食欲減退（19 名［46.3%］）、及び下痢（14 名［34.1%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。血球系の有害事象で、特に発現割合が高かった事象は、「貧血」（10 名［24.4%］）及び「好中球数減少」（4 名［9.8%］）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。

コホート 2 では、Grade 3 以上の有害事象が 63 名（69.2%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は「好中球数減少」（17 名［18.7%］）であった。

コホート 1 では、Grade 3 以上の有害事象が 40 名（81.6%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は「好中球数減少」（12 名［24.5%］）であった。

コホート 1a では、Grade 3 以上の有害事象が 20 名（48.8%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は疾患進行及び「疲労」（各 3 名［7.3%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を 5.3.5.2-3 CSR Table 14.3.1.2.1 に示す。

3.9.2.2　副作用

コホート 2 では、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）が 88 名（96.7%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（66 名［72.5%］）、「疲労」（48 名［52.7%］）、及び脱毛（42 名［46.2%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 42 名（46.2%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「好中球数減少」（17 名［18.7%］）であった。

コホート 1 では、副作用が 44 名（89.8%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（27 名［55.1%］）、「疲労」（25 名［51.0%］）、及び食欲減退（19 名［38.8%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 26 名（53.1%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「好中球数減少」（12 名［24.5%］）であった。

コホート 1a では、副作用が 38 名（92.7%）に発現し、発現割合が高かった副作用は、悪心（30 名［73.2%］）及び「疲労」（17 名［41.5%］）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 9 名（22.0%）に発現し、最も発現割合が高かった Grade 3 以上の副作用は「疲労」（3 名［7.3%］）であった。

すべての副作用の発現割合を 5.3.5.2-3 CSR Table 14.3.1.4.1 に示す。

3.9.3　死亡

コホート 2 では、死亡に至った有害事象が 13 名（14.3%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 7 名、肺臓炎、急性肺水腫、呼吸困難、腸管穿孔、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び痙攣発作が各 1 名であった。肺臓炎（1 名）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

コホート 1 では、死亡に至った有害事象が 10 名（20.4%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 6 名、肺臓炎、気管支痙攣、水頭症、及び呼吸不全が各 1 名であった。肺臓炎（1 名）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

コホート 1a では、死亡に至った有害事象が 5 名（12.2%）に認められ、その内訳は、疾患進行が 3 名、悪性新生物及び敗血症が各 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-3 CSR 14.3.3 項に示す。

3.9.4　重篤な有害事象

コホート 2 では、重篤な有害事象が 39 名（42.9%）に発現した。重篤な副作用は 18 名（19.8%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行及び肺臓炎（各 7 名［7.7%］）であった。

コホート 1 では、重篤な有害事象が 27 名（55.1%）に発現した。重篤な副作用は 10 名（20.4%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行（6 名［12.2%］）、肺臓炎、肺炎、及び呼吸困難（各 4 名［8.2%］）であった。

コホート 1a では、重篤な有害事象が 14 名（34.1%）に発現した。重篤な副作用は 3 名（7.3%）に発現した。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、疾患進行（3 名［7.3%］）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-3 CSR 14.3.3 項に示す。

3.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

コホート 2 で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 34 名（37.4%）であり、主な事象は肺臓炎（13 名［14.3%］）であった。コホート 1 で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 14 名（28.6%）であり、主な事象は肺臓炎（7 名［14.3%］）であった。コホート 1a で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 6 名（14.6%）であり、主な事象は肺臓炎及び疾患進行（各 2 名［4.9%］）であった。

コホート 2 で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 44 名（48.4%）であり、発現割合が高かった事象は好中球数減少（13 名［14.3%］）及び肺炎（6 名［6.6%］）であった。コホート 1 で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 24 名（49.0%）であり、発現割合が高かった事象は好中球数減少（5 名［10.2%］）、肺炎及び呼吸困難（各 3 名［6.1%］）であった。コホート 1a で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 10 名（24.4%）であり、発現割合が高かった事象は疲労（2 名［4.9%］）で

あった。

コホート 2 で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 32 名（35.2%）であり、発現割合が高かった事象は悪心（10 名［11.0%］）及び疲労（8 名［8.8%］）であった。コホート 1 で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 18 名（36.7%）であり、発現割合が高かった事象は疲労及び好中球数減少（各 5 名［10.2%］）、悪心（3 名［6.1%］）であった。コホート 1a で治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 7 名（17.1%）であり、発現割合が高かった事象は疲労及び悪心（各 2 名［4.9%］）であった。

3.9.6　注目すべき有害事象

ILD 及び左室機能不全を注目すべき有害事象として評価した。

コホート 2 では、ILD が疑われる有害事象が 26 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 24 名（26.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 1 が 3 名（3.3%）、Grade 2 が 15 名（16.5%）、Grade 3 が 4 名（4.4%）、Grade 5 が 2 名（2.2%）であった。コホート 1 では、ILD が疑われる有害事象が 11 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 10 名（20.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 1 が 2 名（4.1%）、Grade 2 が 5 名（10.2%）、Grade 5 が 3 名（6.1%）であった。コホート 1a では、ILD が疑われる有害事象が 3 名に認められた。ILD 独立判定委員会により ILD と判定されたのは 2 名（4.9%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。Grade 別の内訳は、Grade 2 及び Grade 5 が各 1 名（2.4%）であった。

コホート 2 では、左室機能不全（定義に基づきグループ化）が 2 名（2.2%）に発現し、Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名であった。コホート 1 及びコホート 1a では、各 1 名（2.0%及び 2.4%）に発現し、いずれも Grade 3 であった。

3.9.7　臨床検査値

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータについては、試験期間中に顕著なベースラインからの変動は認められなかった。Grade 1 又は Grade 2 の ALT 及び AST の上昇が報告されたが、そのほとんどは無症候性で一過性の上昇であり、T-DXd 投与中に回復した。

3.10 抗 T-DXd 抗体

ベースラインで抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 180 名中 15 名（8.3%）、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は 170 名中 9 名（5.3%）であった。T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性となった又は力価の上昇が認められた被験者は 170 名中 6 名（3.5%）であった。6 名はいずれもベースラインで抗 T-DXd 抗体が陰性又は欠測で、T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者であり、力価の上昇が認められた被験者はい

なかった。

T-DXd 投与後に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者 9 名のうち、1 名で注入に伴う反応が発現した。この被験者では、抗 T-DXd 抗体がベースラインから Cycle 2 Day 1 まで陰性であり、Cycle 4 Day 1（注入に伴う反応の発現日）に陽性であった。

3.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 の血清学的検査が 14 名で実施され、そのうち 3 名（コホート 2 の 2 名、コホート 1a の 1 名）は PCR 検査で陽性であった。これら 3 名では有害事象として COVID-19 が報告され、事象名（MedDRA 基本語）は COVID-19、SARS-CoV-2 検査陽性、及び COVID-19 肺炎であった。

COVID-19 のパンデミックのために治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった。画像検査又は投与サイクルの欠測又は遅延が 8 名（コホート 2 の 7 名、コホート 1a の 1 名）に認められた。

全体として、COVID-19 関連の疾患及びパンデミックによる混乱は、本試験には重大な影響を与えなかった。

3.12 結論

本試験では、標準治療後に再発した又は難治性となった、あるいは標準的治療法がない HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者を対象に、T-DXd の有効性、安全性、及び薬物動態を評価した。主要な解析は、すべてのコホート（T-DXd 6.4 mg/kg を投与された HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 又は 5.4 mg/kg を投与された HER2 過剰発現の NSCLC 患者）のデータカットオフ時点で利用可能なすべてのデータを対象として実施した。

本試験の登録被験者は HER2 遺伝子変異陽性又は過剰発現の NSCLC 患者の母集団を適切に反映しているものと考えた。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した結果、臨床的に意義のある高い奏効率（54.9%）が示された。奏効期間の中央値は 9.3 ヵ月であり、臨床的に意義のある効果が長期に認められたことから、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する T-DXd のベネフィットが支持された。

HER2 過剰発現の NSCLC 患者でも、予備的な有効性の結果から、T-DXd 6.4 及び 5.4 mg/kg のいずれの投与量でも臨床的に意義のある効果が認められ、その効果は用量に関わらず同程度であった。

T-DXd の安全性プロファイルは、これまでに認められた T-DXd の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の知見は認められなかった。比較的高頻度に認められた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの多くは、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。ILD は T-DXd の特定されたリスクであるものの、本試験で認められた ILD の多

くは、Grade 1 又は Grade 2 であり、ILD 管理ガイドラインに従った対応により管理可能であった。T-DXd 6.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、Grade 5 の ILD の発現割合が HER2 過剰発現の NSCLC 患者で高かったものの、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者と HER2 過剰発現の NSCLC 患者で概ね同様であった。ただし、HER2 過剰発現の NSCLC 患者（コホート 1 及び 1a）では HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（コホート 2）と比較して投与期間が短かったことを考慮する必要がある。HER2 過剰発現の NSCLC 患者での T-DXd 5.4 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、6.4 mg/kg 投与と比較して良好であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対する T-DXd の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

3.13 更新情報

2021 年 12 月 3 日をデータカットオフ日として有効性及び安全性データを更新した。更新された各コホートの結果を以下に示す。

3.13.1 被験者の内訳

- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、163 名（コホート 1: 47 名［95.9%］、コホート 1a: 36 名［87.8%］、コホート 2: 80 名［87.9%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれのコホートでも RECIST version 1.1 に基づく PD であった（コホート 1: 22 名［44.9%］、コホート 1a: 13 名［31.7%］、コホート 2: 37 名［40.7%］）。
- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、試験期間（追跡期間を含む）の中央値（範囲）は、コホート 1 で 12.0（0.4～36.0）ヵ月、コホート 1a で 10.6（0.6～16.9）ヵ月、コホート 2 で 16.7（0.7～36.9）ヵ月であった。

3.13.2 有効性の結果

- コホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）の FAS（91 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.9（44.2～65.4）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 92.3（84.8～96.9）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 10.6（5.8～17.7）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 8.2（6.0～11.9）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 18.6（13.8～25.8）ヵ月であった。
- コホート 1（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 6.4 mg/kg 投与）の FAS（49 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 26.5（15.0～41.1）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 69.4（54.6～81.8）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 5.8（4.3～推定不能）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 5.7（2.8～7.2）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 12.4（7.8～17.2）ヵ月であった。
    - HER2 発現別の ICR 評価に基づく結果は、確定奏効率（95% CI）が IHC 3+（10

名）で 20.0（2.5～55.6）%、IHC 2+（39 名）で 28.2（15.0～44.9）%であり、最良総合効果はいずれも PR で IHC 3+が 2 名、IHC 2+が 11 名であった。

- コホート 1a（HER2 過剰発現の NSCLC 患者、T-DXd 5.4 mg/kg 投与）の FAS（41 名）で、ICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 34.1（20.1～50.6）%、ICR 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 78.0（62.4～89.4）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 6.2（4.2～9.8）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 6.7（4.2～8.4）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 11.2（8.4～推定不能）ヵ月であった。
  - HER2 発現別の ICR 評価に基づく結果は、確定奏効率（95% CI）が IHC 3+（17 名）で 52.9（27.8～77.0）%、IHC 2+（24 名）で 20.8（7.1～42.2）%であった。最良総合効果は IHC 3+で CR が 1 名、PR が 8 名であり、IHC 2+で CR が 1 名、PR が 4 名であった。

3.13.3 安全性の結果

- 主解析のデータカットオフ日（2021 年 5 月 3 日）以降に、新規に T-DXd が投与された被験者はいなかった。
- 更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、コホート 2 では、投与期間の中央値（範囲）は 6.9（0.7～33.8）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 89.1（64.4～102.4）%であった。コホート 1 では、投与期間の中央値（範囲）は 4.1（0.7～27.8）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 94.5（55.3～109.3）%であった。コホート 1a では、投与期間の中央値（範囲）は 5.5（0.7～16.5）ヵ月であり、相対用量強度の中央値（範囲）は 98.6（52.0～103.9）%であった。
- 主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）時点と比較し、更新データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点で明らかに有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.6.3-2）。また、更新データカットオフ時点で比較的高頻度に認められた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は、主解析データカットオフ時点と同様に消化器系又は血球系の有害事象であり、これらの多くは、必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。
- コホート 2 では、主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）時点から新たに T-DXd と関連のある ILD と判定された有害事象は、1 名（非日本人被験者、Grade 2）に認められた。
  更新データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で、コホート 2 で ILD が疑われる有害事象は 27 名に認められた。このうち、ILD 独立判定委員会により当該事象が T-DXd と関連のある ILD と判定された有害事象は、25 名（27.5%）に認められた。2 名（2.2%）で発現した事象は、ILD と判定されなかった。T-DXd と関連のある ILD と判定された有害事象の重症度（ILD 独立判定委員会による判定）は、Grade 1 が 3 名（3.3%）、Grade 2 が 16 名（17.6%）、Grade 3 が 4 名（4.4%）、Grade 5 が 2 名（2.2%）であった。

- コホート 1 及びコホート 1a では、主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）から ILD が疑われる有害事象が認められた被験者数に変化はなかった。
- 主解析のデータカットオフ（2021 年 5 月 3 日）以降、本剤の全般的な安全性プロファイルに特筆すべき新たな懸念は認められなかった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.3-1 に、副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2　データカットオフ時点別にみた有害事象の要約: DS8201-A-U204 試験（安全性解析対象集団）

	Cohort 1 HER2-overexpressing NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg		Cohort 1a HER2-overexpressing NSCLC T-DXd 5.4 mg/kg		Cohort 2 HER2-mutant NSCLC T-DXd 6.4 mg/kg	
	2021 年 5 月 3 日データカットオフ時点（N = 49）	2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点（N = 49）	2021 年 5 月 3 日データカットオフ時点（N = 41）	2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点（N = 41）	2021 年 5 月 3 日データカットオフ時点（N = 91）	2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点（N = 91）
すべての有害事象	49 (100.0)	49 (100.0)	41 (100.0)	41 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	40 (81.6)	40 (81.6)	20 (48.8)	21 (51.2)	63 (69.2)	63 (69.2)
重篤な有害事象	27 (55.1)	27 (55.1)	14 (34.1)	16 (39.0)	39 (42.9)	39 (42.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (28.6)	13 (26.5)	6 (14.6)	7 (17.1)	34 (37.4)	35 (38.5)
治験薬の減量に至った有害事象	18 (36.7)	18 (36.7)	7 (17.1)	7 (17.1)	32 (35.2)	34 (37.4)
治験薬の投与中断に至った有害事象	24 (49.0)	24 (49.0)	10 (24.4)	10 (24.4)	44 (48.4)	46 (50.5)
死亡に至った有害事象	10 (20.4)	10 (20.4)	5 (12.2)	7 (17.1)	13 (14.3)	13 (14.3)
すべての副作用	44 (89.8)	44 (89.8)	38 (92.7)	38 (92.7)	88 (96.7)	88 (96.7)
Grade 3 以上の副作用	26 (53.1)	26 (53.1)	9 (22.0)	9 (22.0)	42 (46.2)	42 (46.2)
重篤な副作用	10 (20.4)	10 (20.4)	3 (7.3)	3 (7.3)	18 (19.8)	18 (19.8)
治験薬の投与中止に至った副作用	9 (18.4)	8 (16.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	23 (25.3)	24 (26.4)
治験薬の減量に至った副作用	17 (34.7)	17 (34.7)	7 (17.1)	7 (17.1)	31 (34.1)	33 (36.3)
治験薬の投与中断に至った副作用	17 (34.7)	17 (34.7)	4 (9.8)	4 (9.8)	29 (31.9)	31 (34.1)
死亡に至った副作用	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)

n (%)
Source: 5.3.5.2-3 CSR Table 14.3.1.1.1、5.3.5.2-3 CSR 補遺 Table 14.3.1.1.1

3.13.4 結論

更新データカットオフ時点の有効性及び安全性の結果からも、HER2 過剰発現又は遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対する T-DXd の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

4. DS8201-A-U207 試験—A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer—

……添付資料番号 5.3.5.2-4

4.1　試験方法

DS8201-A-U207（DESTINY-CRC02、DC-02）試験の試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DESTINY-CRC02 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 3+、又は IHC 法 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陽性と定義）が確認された切除不能進行再発大腸癌患者を対象として、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）を 5.4 又は 6.4 mg/kg の投与量で 3 週に 1 回投与したときの有効性を盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: BICR）判定に基づく奏効率（効果の確定を実施、以下、確定奏効率）を用いて評価する。 副次目的 • T-DXd の有効性を治験担当医師判定に基づく確定奏効率を用いて評価する。 • T-DXd の有効性を BICR 及び治験担当医師判定に基づく奏効期間を用いて評価する。 • T-DXd の有効性を BICR 及び治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率、臨床的有効率、及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、並びに全生存期間（overall survival: OS）を用いて評価する。 • T-DXd の安全性及び忍容性を評価する。 • 患者報告に基づき健康関連生活の質、症状、及び身体機能を含む医療経済学／アウトカム研究（health economics and outcomes research: HEOR）関連の評価項目を評価する。 • 入院に関連する項目を評価する。 • T-DXd の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 • T-DXd の免疫原性を評価する。 探索的目的 効果発現までの期間、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）の悪化までの期間、バイオマーカーの評価、曝露-反応関係等を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 [redacted]、[redacted]、他 52 施設 （日本: 10 施設）
試験実施期間	最初の被験者の初回来院日: 2021 年 3 月[redacted]日 主解析のデータカットオフ日: 2022 年 11 月 1 日 最後の被験者の最終観察日: 2024 年 10 月[redacted]日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 同意取得時の年齢が日本、台湾、及び韓国では 20 歳以上、その他の国では 18 歳以上である。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DESTINY-CRC02 試験（2/4）

選択基準・除外基準（続き）	• 病理診断により切除不能進行再発大腸腺癌と確認されている。認定検査機関で、原発又は転移部位に、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1: BRAF）野生型が確認され、ラット肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ（rat sarcoma viral oncogenes homologue: RAS）の状態（野生型又は変異型）が特定されている。 • 治療歴に以下の治療が含まれている。 - フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、及びイリノテカン（禁忌ではない場合） - 抗上皮細胞増殖因子受容体療法（RAS 野生型で臨床的に必要と判断される場合） - 抗血管内皮増殖因子療法（臨床的に必要と判断される場合） - 抗 programmed cell death ligand 1 療法（腫瘍が高頻度マイクロサテライト不安定性／ミスマッチ修復機能欠損腫瘍又は腫瘍遺伝子変異量が高レベルであり臨床的に必要と判断される場合） • 中央判定で HER2 過剰発現（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）が確認されている。 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく治験担当医師判定による測定可能病変を 1 つ以上有する。 • ECOG PS が 0 又は 1 である。 • 左室駆出率が 50%以上である。 • 3 ヵ月以上の生存が見込める。 主な除外基準 • 無作為化／登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）を有する。 • スクリーニング時の Fridericia 法により補正した QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula: QTcF）が女性で 470 ms、男性で 450 ms を超えている。 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患／肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患／肺臓炎を合併している、あるいはスクリーニング時の画像診断にて間質性肺疾患／肺臓炎が否定できない。 • 臨床的に重要な肺疾患を併発している。何らかの肺障害（例: 無作為化／登録前 3 ヵ月以内の肺動脈塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）を含むがこれらに限定されるものではない。 • スクリーニング時に肺に関連する自己免疫疾患、結合組織疾患、又は炎症性疾患（例: 関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）を有する又は疑われる。 • 肺全摘術の既往を有する。 • 脊髄圧迫又は臨床症状を伴う中枢神経系転移を有する。 • 髄膜癌腫症を有する。 • 3 年以内の重複癌既往歴を有する。
試験デザイン	第 II 相、国際共同、多施設共同、無作為化、用量対照 • T-DXd の 2 用量（5.4 及び 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与）を 2 つの Stage で検討した。 • Stage 1 では、被験者を 5.4 又は 6.4 mg/kg（いずれも 3 週に 1 回投与）に 1:1 の比で割り付けた。層別割付けとし、層別因子は ECOG PS（0 又は 1）、HER2 発現状況（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）、及び RAS の状態（野生型又は変異型）とした。 • Stage 1 の登録完了後に、Stage 2 に被験者を登録し、5.4 mg/kg を投与した。 • 治療の割付内容は、被験者、治験担当医師、治験実施医療機関の関係者（一部を除く）、中央画像診断者、及び間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）独立判定委員会に対して盲検化された。
目標被験者数	約 120 名（Stage 1: 80 名、Stage 2: 40 名）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DESTINY-CRC02 試験（3/4）

治験薬	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
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg を点滴静脈内投与した。点滴時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は 30 分以上とした。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • BICR 判定に基づく確定奏効率 副次評価項目 • 治験担当医師判定に基づく確定奏効率 • 奏効期間（BICR 及び治験担当医師判定） • 病勢コントロール率（BICR 及び治験担当医師判定） • 臨床的有効率（BICR 及び治験担当医師判定） • PFS（BICR 及び治験担当医師判定） • OS 薬物動態評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度 • PK パラメータ 安全性評価項目 • 有害事象（重篤な有害事象及び注目すべき有害事象［ILD 及び左室機能不全］を含む） • 死亡に至った有害事象 • 治験薬の減量に至った有害事象 • 治験薬の投与中断に至った有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象 免疫原性評価項目 • 抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者の割合及び中和抗体の有無 その他の評価項目 • 患者報告アウトカム及び入院関連評価項目
評価スケジュール	5.3.5.2-4 clinical study report（CSR）Appendix 16.1.1 治験実施計画書の Table 1.2 及び Table 1.3）参照。 後観察は、治験薬の最終投与日から 40 日後又は次の治療開始前のいずれか早い期日に実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。また、一部の有効性評価項目では、奏効評価対象集団（登録被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、BICR でベースライン時点に測定可能病変を有すると判定された被験者集団）を対象とした解析も行った。 • 主解析は FAS を対象に実施した。5.4 mg/kg 群全体（Stage 1 及び 2）、及び各 Stage の投与群別の確定奏効率と両側 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。病勢コントロール率及び臨床的有効率も同様に解析した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、5.4 mg/kg 群全体（Stage 1 及び 2）、及び各 Stage の投与群別の中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。奏効期間、PFS、及び OS では、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度、並びに PK パラメータの要約統計量を投与量別に算出した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略: DESTINY-CRC02 試験（4/4）

主な統計解析手法（続き）	安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 25.1 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE）version 5.0 に準じた。 • グループ化した有害事象の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-4 CSR Table 6.5 のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。 • 注目すべき有害事象は、ILD 及び左室機能不全とした。ILD については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した（ILD 独立判定委員会に付議される事象名は 5.3.5.2-4 CSR 10.4.7.1 項参照）。左室機能不全として集計する事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-4 CSR 6.7.3.14.3 項に示した。

本項は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの治験総括報告書（2022 年 11 月 1 日データカットオフ）に基づき主解析の結果を記載した。また、安全性情報の最終解析結果（最後の被験者の最終観察日: 2024 年 10 月[redacted] 日）を 4.14 項に記載した。

4.2　被験者数の設定根拠

本試験の目標被験者数は、本試験での奏効率の 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）がベンチマークの 20.0%（MyPathway 試験で報告されたペルツズマブとトラスツズマブ併用時の奏効率の 95% CI 下限値より設定）を超える確率に基づき決定した。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。

4.3　用量の設定根拠

本試験で用いた 5.4 又は 6.4 mg/kg の投与量は、乳癌、大腸癌、及びその他の固形癌患者を対象とした臨床試験から得られた T-DXd の有効性、安全性、忍容性、及び PK データに基づき設定した。

HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験等の結果から、5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は高い有効性を示し、安全性の観点からも 6.4 mg/kg 以上の投与量と比較して 5.4 mg/kg の投与量でより良好な安全性プロファイルを示すことが確認されている。切除不能・進行大腸癌患者を対象として実施した臨床試験（DS8201-A-J101 試験及び DS8201-A-J203［DC-01］試験）では、T-DXd 6.4 mg/kg 投与時の有効性及び安全性を評価し、T-DXd の良好な抗腫瘍効果を確認した。しかし、これまでに切除不能・進行大腸癌患者に対する T-DXd 5.4 mg/kg 投与時の有効性及び安全性は検討されていなかった。

以上から、5.4 及び 6.4 mg/kg の投与量を設定し、HER2 過剰発現が確認された大腸癌患者での T-DXd のベネフィット・リスクプロファイルを明らかにすることとした。

4.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 122 名（5.4 mg/kg 群: 82 名、6.4 mg/kg 群: 40 名）であり、すべての被験者が T-DXd を投与された。

データカットオフ時点（2022 年 11 月 1 日）で、108 名（5.4 mg/kg 群: 74 名［89.2%］、6.4 mg/kg 群: 34 名［87.2%］）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、いずれの投与群でも RECIST version 1.1 に基づく病勢進行（progressive disease: PD）であった（5.4 mg/kg 群: 59 名［71.1%］、6.4 mg/kg 群: 24 名［61.5%］）。

試験期間（追跡期間も含む）の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群で 8.9（0.5～17.1）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 10.3（0.7～16.4）ヵ月であった。

被験者の内訳は投与群間で同様であった。

4.5　解析対象

登録された 122 名（5.4 mg/kg 群: 82 名、6.4 mg/kg 群: 40 名）が FAS に含まれた。登録されたすべての被験者（122 名）に治験薬が投与されたものの、6.4 mg/kg 群の 1 名に誤って 5.4 mg/kg が投与されたため、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団では、当該 1 名を 5.4 mg/kg 群に含めることとした（5.4 mg/kg 群: 83 名、6.4 mg/kg 群: 39 名）。

4.6　被験者背景

FAS では、年齢の中央値（範囲）は 5.4 mg/kg 群で 59.1（26～84）歳、6.4 mg/kg 群で 62.3（35～81）歳（以下同順）であり、男性が 45 名（54.9%）及び 19 名（47.5%）、女性が 37 名（45.1%）及び 21 名（52.5%）であった。被験者の多くは、白人（35 名［42.7%］及び 15 名［37.5%］）又はアジア人（42 名［51.2%］及び 24 名［60.0%］）であった。人口統計学的特性は、日本人の割合が 6.4 mg/kg 群で高かった（5.4 mg/kg 群: 30.5%、6.4 mg/kg 群: 45.0%）ことを除くと、投与群間で類似していた。

HER2 の発現状況は、IHC 法 3+が 64 名（78.0%）及び 34 名（85.0%）、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性が 18 名（22.0%）及び 6 名（15.0%）であった。ECOG PS は、0 が 46 名（56.1%）及び 22 名（55.0%）、1 が 36 名（43.9%）及び 18 名（45.0%）であった。RAS の状態は、野生型が 68 名※（82.9%）及び 34 名（85.0%）、変異型が 14 名（17.1%）及び 6 名（15.0%）であった。5.4 mg/kg 群の 1 名で、Cycle 1 Day 1 に高度の肝機能異常が報告されたが、当該被験者はスクリーニング時の評価に基づき適格基準を満たしていた（試験期間中、関連する安全性事象は認められなかった）。ベースラインの疾患特性は、投与群間で類似していた。

すべての被験者が大腸癌に対する前治療を受けており、局所進行性転移巣に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群で 3.0（1～12）、6.4 mg/kg 群で 4.0（1～8）であった。

※EDC で野生型と報告されたものの、実際には変異型であった 1 名を含む。

4.7　有効性の結果

有効性の結果は、FAS（5.4 mg/kg 群: 82 名、6.4 mg/kg 群: 40 名）での結果を示す。

4.7.1　主要評価項目

BICR 判定に基づく最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.4-2 に示す。

5.4 mg/kg 群では、BICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 37.8（27.3～49.2）%であり、奏効が認められた被験者 31 名はいずれも部分奏効（partial response: PR）であった。6.4 mg/kg 群では、BICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 27.5（14.6～43.9）%であり、奏効が認められた被験者 11 名はいずれも PR であった。BICR 判定に基づく確定奏効率は、5.4 mg/kg 群で 6.4 mg/kg 群と比較して数値的に高かった。

いずれのサブグループでも一貫した抗腫瘍効果が認められ、全体として、確定奏効率は 5.4 mg/kg 群で 6.4 mg/kg 群と比較して数値的に高かった。

HER2 の発現状況別では、5.4 及び 6.4 mg/kg 群の BICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+の被験者（5.4 mg/kg 群: 64 名、6.4 mg/kg 群: 34 名）でそれぞれ 46.9（34.3～59.8）%（奏効被験者: 30 名）及び 29.4（15.1～47.5）%（奏効被験者: 10 名）、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の被験者（5.4 mg/kg 群: 18 名、6.4 mg/kg 群: 6 名）でそれぞれ 5.6（0.1～27.3）%（奏効被験者: 1 名）及び 16.7%（奏効被験者: 1 名）であり（10 名以下の場合、95% CI は算出せず）、いずれの投与群でも IHC 法 3+の被験者で、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の被験者と比較して高かった。

表 2.7.6.4-2　BICR 判定に基づく最良総合効果及び奏効率: DESTINY-CRC02 試験（FAS）

Parameter	T-DXd 5.4 mg/kg Q3W			T-DXd 6.4 mg/kg Q3W
	Stage 1 (N = 40)	Stage 2 (N = 42)	Total (N = 82)	Stage 1 (N = 40)
Best overall response (confirmed), n (%)				
PR	18 (45.0)	13 (31.0)	31 (37.8)	11 (27.5)
SD	20 (50.0)	20 (47.6)	40 (48.8)	23 (57.5)
PD	2 (5.0)	6 (14.3)	8 (9.8)	4 (10.0)
NE	0	3 (7.1)	3 (3.7)	2 (5.0)
Confirmed ORR (CR + PR)				
n (%)	18 (45.0)	13 (31.0)	31 (37.8)	11 (27.5)
95% CI[a]	(29.3, 61.5)	(17.6, 47.1)	(27.3, 49.2)	(14.6, 43.9)
Best overall response (unconfirmed), n (%)				
PR	20 (50.0)	16 (38.1)	36 (43.9)	14 (35.0)
SD	18 (45.0)	17 (40.5)	35 (42.7)	20 (50.0)
PD	2 (5.0)	6 (14.3)	8 (9.8)	4 (10.0)
NE	0	3 (7.1)	3 (3.7)	2 (5.0)
Unconfirmed ORR (CR + PR)				
n (%)	20 (50.0)	16 (38.1)	36 (43.9)	14 (35.0)
95% CI[a]	(33.8, 66.2)	(23.6, 54.4)	(33.0, 55.3)	(20.6, 51.7)

CI: confidence interval, CR: complete response, NE: not evaluable, ORR: objective response rate, PD: progressive disease, PR: partial response, Q3W: once every 3 weeks, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stable disease, T-DXd: trastuzumab deruxtecan
a: Based on Clopper-Pearson method for single proportion.
Note: Overall response was determined by Blinded Independent Central Review based on RECIST, version 1.1.　To derive best overall response, time point response of non-CR/non-PD was considered as SD.　"Unconfirmed" means confirmation is not required.
Data cut-off: 01 Nov 2022
Source: 5.3.5.2-4 CSR Table 8.1

4.7.2　副次評価項目

- 治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 31.7（21.9～42.9）%であり（奏効被験者 26 名はいずれも PR）、6.4 mg/kg 群で 30.0（16.6～46.5）%であった（奏効被験者 12 名はいずれも PR）。
- BICR 判定では、奏効期間のイベントは、5.4 mg/kg 群で 31 名中 16 名（51.6%）、6.4 mg/kg 群で 11 名中 6 名（54.5%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 5.5（4.2～8.1）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 5.5（3.7～推定不能）ヵ月であった。治験担当医師判定では、奏効期間のイベントは、5.4 mg/kg 群で 26 名中 19 名（73.1%）、6.4 mg/kg 群で 12 名中 8 名（66.7%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 5.6（4.2～8.0）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 6.9（4.0～9.9）ヵ月であった。
- 病勢コントロール率（95% CI）は、BICR 判定では、5.4 mg/kg 群で 86.6（77.3～93.1）%、6.4 mg/kg 群で 85.0（70.2～94.3）%であり、治験担当医師判定では、5.4 mg/kg 群で 89.0（80.2～94.9）%、6.4 mg/kg 群で 85.0（70.2～94.3）%であった。
- 臨床的有効率（95% CI）は、BICR 判定では、5.4 mg/kg 群で 45.1（34.1～56.5）%、

6.4 mg/kg 群で 32.5（18.6～49.1）%であり、治験担当医師判定では、5.4 mg/kg 群で 51.2（39.9～62.4）%、6.4 mg/kg 群で 42.5（27.0～59.1）%であった。

- PFS のイベントは、BICR 判定では、5.4 mg/kg 群で 54 名（65.9%）、6.4 mg/kg 群で 27 名（67.5%）に認められ、治験担当医師判定では、5.4 mg/kg 群で 69 名（84.1%）、6.4 mg/kg 群で 31 名（77.5%）に認められた。PFS の中央値（95% CI）は、BICR 判定では、5.4 mg/kg 群で 5.8（4.6～7.0）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 5.5（4.2～7.0）ヵ月であり、治験担当医師判定では、5.4 mg/kg 群で 5.8（4.7～7.0）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 5.7（4.2～8.3）ヵ月であった。
- OS のイベントは、5.4 mg/kg 群で 26 名（31.7%）、6.4 mg/kg 群で 13 名（32.5%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 13.4（12.5～16.8）ヵ月、6.4 mg/kg 群で未達（9.9～推定不能）ヵ月であった。
- 観察期間がより長い Stage 1 では、5.4 mg/kg 群での BICR 判定に基づく奏効期間及び PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 8.1（4.2～推定不能）ヵ月及び 7.0（5.4～9.8）ヵ月であった。なお、Stage 2 では、5.4 mg/kg 群での BICR 判定に基づく奏効期間及び PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 4.6（4.1～7.0）ヵ月及び 5.5（2.9～6.9）ヵ月であった。
- 奏効期間、PFS、及び OS に関しては、データカットオフ時点でイベントが発現しなかった被験者が多数存在することから、これらの評価項目の結果の解釈には留意する必要がある。

4.8　薬物動態の結果

5.4 mg/kg（Stage 1 及び 2）及び 6.4 mg/kg 投与時の T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは同程度であり、DXd の曝露は T-DXd と比較して低かった。T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の Cmax、AUC21d、AUClast、及び AUCinf の平均値は投与量に応じて増加した。

4.9　安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団（5.4 mg/kg 群: 83 名、6.4 mg/kg 群: 39 名）での結果を示す。

4.9.1　投与状況

治療期間の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群で 5.49（0.7～13.2）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 4.90（0.7～13.8）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群で 96.77（56.4～105.0）%、6.4 mg/kg 群で 95.23（72.5～103.6）%であった。

4.9.2　有害事象の分析

グループ化した有害事象名には「」を付与して記載する。

4.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は、5.4 mg/kg 群では 82 名（98.8%）、6.4 mg/kg 群では 39 名すべて（100%）に発現した。比較的よく見られた有害事象は、消化器系又は血球系の有害事象に分類されるものであり、これまでに確認された T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。比較的よく見られた有害事象は、悪心（5.4 mg/kg 群: 48 名［57.8%］、6.4 mg/kg 群: 22 名［56.4%］、以下同順）、「疲労」（38 名［45.8%］及び 18 名［46.2%］）、及び「好中球減少症」（25 名［30.1%］及び 18 名［46.2%］）であった。発現割合の群間差が 10%以上であった有害事象は、「好中球減少症」（30.1%及び 46.2%）、食欲減退（30.1%及び 15.4%）、「貧血」（26.5%及び 41.0%）、「血小板減少症」（25.3%及び 35.9%）、便秘（24.1%及び 12.8%）、嘔吐（20.5%及び 7.7%）、及び末梢性浮腫（4.8%及び 15.4%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、5.4 mg/kg 群で 41 名（49.4%）、6.4 mg/kg 群で 23 名（59.0%）に発現した。最もよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球減少症」（5.4 mg/kg 群: 14 名［16.9%］、6.4 mg/kg 群: 11 名［28.2%］）であった。発現割合の群間差が 5%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、「好中球減少症」（16.9%及び 28.2%）、「貧血」（9.6%及び 23.1%）、悪心（8.4%及び 0%）、「血小板減少症」（6.0%及び 12.8%）、「低カリウム血症」（2.4%及び 7.7%）、及び「リンパ球減少症」（0%及び 5.1%）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.4-1 に示す。

4.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は、5.4 mg/kg 群で 76 名（91.6%）、6.4 mg/kg 群で 37 名（94.9%）に発現した。最もよく見られた副作用は、悪心（5.4 mg/kg 群: 45 名［54.2%］、6.4 mg/kg 群: 22 名［56.4%］）であった。発現割合の群間差が 10%以上であった副作用は、「好中球減少症」（30.1%及び 43.6%）、「血小板減少症」（21.7%及び 33.3%）、及び「貧血」（20.5%及び 35.9%）であった。

Grade 3 以上の副作用は、5.4 mg/kg 群で 34 名（41.0%）、6.4 mg/kg 群で 19 名（48.7%）に発現した。最もよく見られた Grade 3 以上の副作用は、「好中球減少症」（5.4 mg/kg 群: 14 名［16.9%］、6.4 mg/kg 群: 11 名［28.2%］）であった。発現割合の群間差が 5%以上であった Grade 3 以上の副作用は、「好中球減少症」（16.9%及び 28.2%）、「貧血」（7.2%及び 20.5%）、悪心（7.2%及び 0%）、「血小板減少症」（4.8%及び 12.8%）、「低カリウム血症」及び「リンパ球減少症」（各 0%及び 5.1%）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.4-2 に示す。

4.9.3　死亡

死亡に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 4 名（4.8%）、6.4 mg/kg 群で 3 名（7.7%）に認められた。内訳は、5.4 mg/kg 群では呼吸不全、急性腎障害、消化管穿孔、及び肝不全が各 1 名、6.4 mg/kg 群では呼吸不全、疾患進行、及び腸閉塞が各 1 名であった。このうち、治

験薬との因果関係が否定されなかった事象は、肝不全（5.4 mg/kg 群）であった。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-4 CSR 14.3.3 項に示す。

4.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、5.4 mg/kg 群で 20 名（24.1%）、6.4 mg/kg 群で 12 名（30.8%）に発現した。5.4 mg/kg 群で最もよく見られた重篤な有害事象は、悪心（3 名［3.6%］）であった。6.4 mg/kg 群で最もよく見られた重篤な有害事象は、「疲労」、「血小板減少症」、及び「好中球減少症」（各 2 名［5.1%］）であった。発現割合の群間差が 3%以上であった重篤な有害事象は、悪心（3.6%及び 0%）、「血小板減少症」（1.2%及び 5.1%）、及び「好中球減少症」（0%及び 5.1%）であった。

重篤な副作用は、5.4 mg/kg 群で 11 名（13.3%）、6.4 mg/kg 群で 6 名（15.4%）に発現した。各投与群で 2 名以上に発現した重篤な副作用は、5.4 mg/kg 群で悪心（3 名［3.6%］）及び「疲労」（2 名［2.4%］）、6.4 mg/kg 群で「疲労」、「血小板減少症」、及び「好中球減少症」（各 2 名［5.1%］）であった。発現割合の群間差が 3%以上であった重篤な副作用は、悪心（3.6%及び 0%）、「血小板減少症」（1.2%及び 5.1%）、及び「好中球減少症」（0%及び 5.1%）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-4 CSR 14.3.3 項に示す。

4.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 8 名（9.6%）、6.4 mg/kg 群で 3 名（7.7%）に発現した。5.4 mg/kg 群で最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD（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、以下同様）（4 名［4.8%］）であり、その他の事象（呼吸困難、消化管穿孔、肝不全、及び汎血球減少症）は各 1 名（1.2%）に発現した。6.4 mg/kg 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD、「腹痛」、肝性脳症、及び小腸閉塞（各 1 名［2.6%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 39 名（47.0%）、6.4 mg/kg 群で 19 名（48.7%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は、「好中球減少症」（5.4 mg/kg 群: 6 名［7.2%］、6.4 mg/kg 群: 6 名［15.4%］）、「貧血」及び COVID-19（5.4 mg/kg 群: 各 5 名［6.0%］、6.4 mg/kg 群: 各 3 名［7.7%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 15 名（18.1%）、6.4 mg/kg 群で 10 名（25.6%）に発現した。5.4 mg/kg 群で比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は、「好中球減少症」及び悪心（各 4 名［4.8%］）、「疲労」（3 名［3.6%］）であった。6.4 mg/kg 群で比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は、「好中球減少症」（3 名［7.7%］）、「疲労」及び ILD（各 2 名［5.1%］）であった。

4.9.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ILD 及び左室機能不全（関連する事象名を併合して集計、以下同様）とした。

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 は、5.4 mg/kg 群で 7 名（8.4%）、6.4 mg/kg 群で 5 名（12.8%）に発現した。重症度は、Grade 5 であった 6.4 mg/kg 群の 1 名（2.6%）を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であった。転帰は、5.4 mg/kg 群では、6 名が回復又は軽快、1 名が不明であり、6.4 mg/kg 群では、1 名が死亡、4 名が回復であった。事象発現までの期間の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群で 83.0（43～124）日、6.4 mg/kg 群で 44.0（1～103）日であった。

データカットオフ時点で、6.4 mg/kg 群の 1 名は ILD 独立判定委員会の判定が未完了であった。データカットオフ後に判定が完了し、Grade 2 の ILD で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

本試験では、左室機能不全は報告されなかった。

4.9.7　臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの変化及び Grade の変化は、報告された有害事象と一致していた。

T-DXd と重篤な肝毒性の関連は認められなかった。投与期間中に見られた肝機能検査値の上昇は、概ね無症候性、一過性、及び可逆性であった。Potential Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍以上）に 1 名（5.4 mg/kg 群）が該当したが、他の原因があることから、治験薬との因果関係は否定された。

4.10 免疫原性の結果

ベースライン時に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者は、全体の 1.7%（2/121 名）に認められ、いずれも 5.4 mg/kg 群であった。1 名（5.4 mg/kg 群）は、抗 T-DXd 抗体がベースライン時に陰性、Cycle 4 で陽性になったが、注入に伴う反応は認められなかった。

中和抗体が陽性の被験者はいなかった。

4.11 その他の結果

健康関連 QOL は、ベースラインからの意味のある変化は認められず、経時的に維持されていた。

4.12 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 関連の有害事象は、5.4 mg/kg 群で 14 名（16.9%）、6.4 mg/kg 群で 5 名（12.8%）に発現した（集計した事象名［MedDRA 基本語］は 5.3.5.2-4 CSR Appendix 16.1.9 統計解析計画書の 11.2.3 項に示した）。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。

COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

4.13 結論

本試験では、HER2 過剰発現（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）が確認された切除不能進行再発大腸癌患者を対象に T-DXd 5.4 又は 6.4 mg/kg を投与したときの有効性、安全性、PK、及び免疫原性を評価した。

T-DXd 5.4 及び 6.4 mg/kg のいずれの投与量でも、HER2 過剰発現が確認された切除不能進行再発大腸癌患者で、良好な抗腫瘍効果が認められた。BICR 判定に基づく確定奏効率は 5.4 mg/kg 群で数値的に高かった（5.4 mg/kg 群: 37.8%、6.4 mg/kg 群: 27.5%）。また、いずれの投与量でも HER2 の発現状況が IHC 法 2+かつ ISH 法陽性と比較して、IHC 法 3+で高い抗腫瘍効果（確定奏効率）が認められた。さらに、両投与群とも臨床的に意義のある奏効期間を示し、効果の持続が認められたことから、HER2 過剰発現が確認された切除不能進行再発大腸癌患者に対する T-DXd の有効性が確認された。

いずれの投与量でも T-DXd と総抗 HER2 抗体の PK パラメータは同程度であり、DXd の曝露は T-DXd と比較して低かった。曝露パラメータ（Cmax 及び AUC21d）の平均値は投与量に応じて増加した。

全体として、安全性は許容可能で、安全性プロファイルは T-DXd の既知のものと類似しており、5.4 mg/kg 群でより良好であった。主な有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は、消化器系や血球系の事象であった。有害事象の多くは用量調節及び通常の臨床診療で管理可能であった。本試験で認められた ILD の大半は Grade 1 又は 2 であったものの、Grade 5 の ILD が 1 名に認められた。ILD は T-DXd の特定されたリスクであり、定期的なモニタリング及び有害事象発現後の適切な処置により概ね管理可能であった。

本試験の結果から、T-DXd のいずれの投与量でも臨床的に意義のある奏効率が確認された。T-DXd 投与のベネフィット・リスクプロファイルは、6.4 mg/kg 群と比較して 5.4 mg/kg 群でより良好であった。

4.14 最終解析結果

登録された被験者 122 名はいずれも治験薬の投与を中止した。治験薬投与を中止した理由は、多くの被験者で RECIST version 1.1 に基づく PD（92 名［75.4%］）であり、有害事象による中止及び臨床的な増悪は各 10 名（8.2%）であった。治験薬投与を中止した理由は、投与群間で同様の傾向が認められた。

最終解析の結果、主解析時と同様に比較的よく見られた有害事象は消化器系又は血球系の有害事象であり、用量調節及び通常の臨床診療で管理可能であった。最終解析の結果から、新たな安全性のリスクは認められなかった。

- 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 30%以上）は、悪心（5.4 mg/kg 群: 59.0%［49/83］、6.4 mg/kg 群: 56.4%［22/39］、以下同順）、貧血（26.5%［22/83］、41.0%［16/39］）、好中球数減少（21.7%［18/83］、41.0%

［16/39］）、血小板数減少（21.7%［18/83］、30.8%［12/39］）、及び食欲減退（30.1%［25/83］、15.4%［6/39］）であった。

- 比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 15%以上）は、好中球数減少（15.7%［13/83］、25.6%［10/39］）及び貧血（9.6%［8/83］、23.1%［9/39］）であった。
- 主解析のデータカットオフ日から最終解析時点までに、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は新たに報告されなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、5.4 mg/kg 群で 9 名（10.8%）、6.4 mg/kg 群で 4 名（10.3%）に報告された。2 名以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（5.4 mg/kg 群: 3 名、6.4 mg/kg 群: 1 名）であった。
- 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 は、5.4 mg/kg 群で 8 名（9.6%）、6.4 mg/kg 群で 7 名（17.9%）に発現した。重症度は、Grade 5 であった 6.4 mg/kg 群の 1 名（2.6%）を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

5. DS8201-A-U205 試験—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 —

……添付資料番号 5.3.5.2-5

5.1　試験方法

DS8201-A-U205（DESTINY-Gastric02、DG-02）試験の試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DESTINY-Gastric02 試験（1/4）

試験の目的	主目的 • トラスツズマブを含むレジメンを用いた治療の施行中又は施行後に進行した、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性の切除不能又は遠隔転移を有する胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性を Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 を用いた独立効果判定機関（independent central review: ICR）判定に基づく奏効率（効果の確定を実施、以下、確定奏効率）により評価する。 副次目的 重要な副次目的 • T-DXd の有効性を RECIST version 1.1 を用いた ICR 判定に基づく無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）により評価する。 その他の副次目的 • T-DXd の有効性を以下の評価項目により評価する。 - 全生存期間（overall survival: OS） - RECIST version 1.1 を用いた治験担当医師判定に基づく PFS - RECIST version 1.1 を用いた治験担当医師判定に基づく奏効率 - RECIST version 1.1 を用いた ICR 及び治験担当医師判定に基づく奏効期間 • T-DXd の血清中薬物動態（pharmacokinetics: PK）を明らかにする。 • T-DXd の安全性を有害事象及び抗 T-DXd 抗体に基づき評価する。 • 患者報告アウトカム（patient reported outcomes: PRO）に基づき、医療経済学／アウトカム研究（health economics and outcomes research: HEOR）関連の評価項目を評価する。 探索的目的 病勢コントロール率、効果発現までの期間、標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率、組織中及び血中バイオマーカー等を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）[redacted]、他 [redacted]、他 欧米の 33 施設
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2019 年 11 月 [redacted] 日 主解析データカットオフ日: 2021 年 4 月 9 日 更新データカットオフ日: 2021 年 11 月 8 日

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DESTINY-Gastric02 試験（2/4）

選択基準・除外基準	主な選択基準 • 年齢が 18 歳以上（各国の規制要件で試験参加の同意の法定年齢が 18 歳超の場合はそれに従う）の男女である。 • 病理学的に HER2 陽性と判定された（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 3+又は IHC 法 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陽性）切除不能又は遠隔転移を有する胃癌又は胃食道接合部癌がある。 • トラスツズマブを含むレジメンを用いた一次治療の施行中又は施行後に RECIST version 1.1 に基づき病勢進行（progressive disease: PD）と判定されたことがある。 • RECIST version 1.1 に基づく治験担当医師判定による測定可能病変を 1 つ以上有する。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 左室駆出率が 50%以上である。 主な除外基準 • トラスツズマブを含むレジメンを用いた一次治療後に抗癌剤治療を受けた。 • コントロール不良又は重大な心血管疾患を有する（以下のいずれかを含む）。 - 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する。 - 症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往を有する。 - 治験薬初回投与前 28 日以内に心筋梗塞に相当するトロポニン値を有する。 - スクリーニング時の補正 QT 間隔（corrected QT interval: QTc）が女性で 470 ms、男性で 450 ms を超える。 • ステロイド治療を必要とする非感染性の間質性肺疾患／肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患／肺臓炎を合併している、あるいはスクリーニング時の画像診断にて間質性肺疾患／肺臓炎が否定できない。 • 併発肺疾患に起因する臨床的に重度の肺障害を有する。これには、何らかの基礎肺疾患（治験薬初回投与前 3 ヵ月以内の肺動脈塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）、肺に関連する自己免疫疾患、結合組織疾患、及び炎症性疾患（関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）、肺全摘術の既往を含むがこれらに限定されるものではない。 • ドレナージ、腹腔シャント、又は腹水濾過濃縮再静注療法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy: CART）を必要とする胸水、腹水、又は心外膜液を有する（ドレナージ及び CART は、スクリーニング前 2 週間以内は不可とした）。 • 脊髄圧迫又は臨床症状を伴う中枢神経系転移を有する。 • 3 年以内の重複癌既往歴を有する。 • 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を含む抗体薬物複合体による治療歴を有する。 • 癌化学療法（免疫療法［非抗体型］、レチノイド治療）を 3 週間以内（低分子標的薬の場合は 2 週間又は 5 半減期以上のいずれか長い方、ニトロソウレア系薬剤及びマイトマイシン C の場合は 6 週間以上）に受けた。 • 抗体による癌治療を Cycle 1 Day 1 の 4 週間以内に受けた。
試験デザイン	第 II 相、国際共同（日本を含まない）、多施設共同、非対照、非盲検 トラスツズマブを含むレジメンによる治療歴のある、切除不能又は遠隔転移を有する胃腺癌又は胃食道接合部腺癌の被験者に、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。
目標被験者数	約 80 名

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DESTINY-Gastric02 試験（3/4）

治験薬	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
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 6.4 mg/kg を点滴静脈内投与した。点滴時間は、初回は 90 分以上とし、初回投与時の忍容性に問題がなければ 2 回目以降は 30 分以上とした。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目 • ICR 判定に基づく確定奏効率 重要な副次評価項目 • ICR 判定に基づく PFS その他の副次評価項目 • OS • 治験担当医師判定に基づく PFS • 治験担当医師判定に基づく奏効率 • 奏効期間（ICR 及び治験担当医師判定） 探索的評価項目 • 病勢コントロール率（ICR 及び治験担当医師判定） • 効果発現までの期間（ICR 及び治験担当医師判定） 薬物動態評価項目 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度 • PK パラメータ 安全性評価項目 • 重篤な有害事象 • 有害事象 • 治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用） • 治験薬の投与中止に至った有害事象 • 注目すべき有害事象（間質性肺疾患［interstitial lung disease: ILD］及び左室機能不全） • 診察所見 • ECOG PS • バイタルサイン • 臨床検査値 • 心電図 • 心エコー／マルチゲート収集法スキャン 免疫原性評価項目 • 抗 T-DXd 抗体及び中和抗体 HEOR 関連評価項目 • EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels（EQ-5D-5L） • Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric（FACT-Ga） • 入院関連評価項目
評価スケジュール	5.3.5.2-5 clinical study report（CSR）Table 6.1 参照。 後観察は、治験薬の最終投与日から 40 日後又は次の治療開始前のいずれか早い期日に実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。また、主要評価項目では、奏効評価対象集団（少なくとも 1 回治験薬が投与され、ICR でベースライン時に測定可能病変を有すると判定された被験者集団）を対象とした解析も行った。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略: DESTINY-Gastric02 試験（4/4）

主な統計解析手法（続き）	• 確定奏効率の主解析は、FAS を対象に実施し、確定奏効率と正確な 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。病勢コントロール率も同様に解析した。 • PFS、奏効期間、OS、及び効果発現までの期間について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。PFS、奏効期間、及び OS では、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度、並びに PK パラメータの要約統計量を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 24.0 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE）version 5.0 に準じた。 • グループ化した有害事象の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-5 CSR Appendix 16.1.9 統計解析計画書の 11.1 項のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。 • 注目すべき有害事象は、ILD 及び左室機能不全とした。ILD は、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した（ILD 独立判定委員会に付議される事象名は 5.3.5.2-5 CSR 10.4.7.1 項参照）。左室機能不全として集計する事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.2-5 CSR 6.5.4.1.6 項に示した。

5.2　被験者数の設定根拠

胃腺癌又は胃食道接合部腺癌に対する標準的な二次治療であるラムシルマブ + パクリタキセルの欧米人患者での奏効率は約 27%と報告されている（RAINBOW 試験結果）。期待奏効率を 45%としたとき、72 名の被験者を集積した場合に奏効率の 95% CI の下限値が 27%（閾値）を超える確率は 90%となる。被験者の脱落を考慮し、目標被験者数を約 80 名と設定した。

5.3　用量の設定根拠

本試験で用いた 6.4 mg/kg の投与量は、第 I 相試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）から得られた T-DXd の有効性、忍容性、及び PK プロファイル、並びにその後に実施された曝露-反応解析の結果に基づき設定した。J101 試験では、第 II 相試験以降の T-DXd の推奨用量として 5.4 及び 6.4 mg/kg を設定し、展開用量パートでこれらの投与量での PK、有効性、及び安全性を評価した。その結果、HER2 陽性の進行性胃癌患者（トラスツズマブを含むレジメンによる前治療歴あり）を対象としたコホートで、いずれの投与量でも良好な有効性が確認され、6.4 mg/kg 群で追加の安全性の懸念が認められなかったことから、第 II 相以降の試験では 6.4 mg/kg が選択された。

本項では主解析（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）に基づく有効性及び PK の結果、並びに追加解析（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）に基づく有効性（更新情報）及び安全性の結果を記載する。

5.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 79 名であり、すべての被験者が T-DXd を投与された。

主解析データカットオフ時点（2021 年 4 月 9 日）で、56 名（70.9%）が T-DXd の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、RECIST version 1.1 に基づく PD（39 名［49.4%］）であった。

更新データカットオフ時点（2021 年 11 月 8 日）で、69 名（87.3%）が T-DXd の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、RECIST version 1.1 に基づく PD（48 名［60.8%］）であった。

5.5　解析対象

登録され、T-DXd が少なくとも 1 回投与された 79 名が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。奏効評価対象集団には 78 名が含まれた。薬物動態解析対象集団には、T-DXd、総抗 HER2 抗体、又は DXd の測定可能な血清中濃度を有していた 78 名が含まれた。

5.6　被験者背景

年齢の中央値（範囲）は 60.7（20.3～77.8）歳であった。被験者の多くは、男性（57 名［72.2%］）で、白人（69 名［87.3%］）であった。アジア人は 4 名（5.1%）であった。

原発部位の内訳は、胃食道接合部癌が 52 名（65.8%）、胃癌が 27 名（34.2%）であった。HER2 の発現状況は、多くが IHC 法 3+（68 名［86.1%］）であった。

前治療のレジメン数は、1 レジメンが 76 名（96.2%）、2 レジメンが 3 名（3.8%）であった。治験実施計画書に従い、すべての被験者がトラスツズマブを含むレジメンによる前治療を受けていた。

5.7　有効性の結果

有効性の結果は、FAS（79 名）での結果を示す。

5.7.1　主要評価項目

1)　主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）

ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 38.0（27.3～49.6）%であり、奏効が認められた被験者 30 名の内訳は、完全奏効（complete response: CR）が 3 名（3.8%）、部分奏効（partial response: PR）が 27 名（34.2%）であった。奏効評価対象集団を対象に実施した感度分析の結果も同様であった。

サブグループ解析の結果、いずれのサブグループでも奏効被験者が認められ、サブグループ間で有効性に明確な違いがあると考えられる因子はなかった。HER2 の発現状況が IHC 法 3+の被験者（68 名）での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 42.6（30.7～55.2）%であり、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の被験者（10 名）では 10.0（0.3～44.5）%であった。

2)　更新情報データ（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）

ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 41.8（30.8～53.4）%であり、奏効が認められた被験者 33 名の内訳は、CR が 4 名（5.1%）、PR が 29 名（36.7%）であった。奏効評価対象集団を対象に実施した感度分析の結果も同様であった。

サブグループ解析の結果、いずれのサブグループでも奏効被験者が認められ、サブグループ間で有効性に明確な違いがあると考えられる因子はなかった。HER2 の発現状況が IHC 法 3+の被験者（68 名）での ICR 判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 47.1（34.8～59.6）%であり、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の被験者（10 名）では 10.0（0.3～44.5）%であった。

5.7.2　重要な副次評価項目

1)　主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）

ICR 判定に基づく PFS のイベントは、44 名（55.7%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は、5.5（4.2～7.2）ヵ月であった。6 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、45.7（32.8～57.6）%であった。

2)　更新情報データ（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）

ICR 判定に基づく PFS のイベントは、51 名（64.6%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は、5.6（4.2～8.3）ヵ月であった。6 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、48.9（36.6～60.2）%であった。

5.7.3　その他の副次評価項目

1)　主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）

- OS の追跡期間の中央値（範囲）は、5.9（0.7～15.4）ヵ月であった。OS のイベントは 26 名（32.9%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 12.1（8.6～推定不能）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は、それぞれ 75.9（63.9～84.4）%及び 52.3（35.1～67.0）%であった。
- 治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、47 名（59.5%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は、5.5（4.1～6.9）ヵ月であった。6 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、39.0（26.8～51.0）%であった。
- 治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 34.2（23.9～45.7）%であり、奏効が認められた被験者 27 名の内訳は、CR が 1 名（1.3%）、PR が 26 名（32.9%）であった。
- ICR 判定に基づく奏効期間のイベントは、30 名中 10 名（33.3%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、8.1（4.1～推定不能）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、27 名中 10 名（37.0%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、8.1（4.2～推定不能）ヵ月であった。

2)　更新情報データ（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）

- OS の追跡期間の中央値（範囲）は、10.2（0.7～22.1）ヵ月であった。OS のイベントは 46 名（58.2%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 12.1（9.4～15.4）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は、それぞれ 77.8（66.8～85.6）%及び 50.6（38.4～61.5）%であった。
- 治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 36.7（26.1～48.3）%であり、奏効が認められた被験者 29 名の内訳は、CR が 1 名（1.3%）、PR が 28 名（35.4%）であった。
- ICR 判定に基づく奏効期間のイベントは、33 名中 15 名（45.5%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、8.1（5.9～推定不能）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、29 名中 16 名（55.2%）に認められ、奏効期間の中央値（95% CI）は、8.3（4.3～18.2）ヵ月であった。

5.7.4　探索的評価項目

1)　主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）

- ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 81.0（70.6～89.0）%であり、奏効（CR 又は PR）が認められた 30 名の他に、病状の安定（stable disease: SD）が 34 名であった。
- ICR 判定に基づく効果発現までの期間の中央値（95% CI）は、1.4（1.4～2.6）ヵ月で、これは投与後の初回評価時点（6 週）と一致しており、早期に効果が得られた。

2)　更新情報データ（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）

- ICR 判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 81.0（70.6～89.0）%であり、奏効（CR 又は PR）が認められた 33 名の他に、SD が 31 名であった。
- ICR 判定に基づく効果発現までの期間の中央値（95% CI）は、1.4（1.4～2.7）ヵ月であった。

5.8　薬物動態の結果

血清中濃度推移は、T-DXd と総抗 HER2 抗体で同様であった。DXd の曝露は T-DXd 及び総抗 HER2 抗体と比較して低かった。

PK パラメータは、T-DXd と総抗 HER2 抗体で同程度であった。Cmax、AUClast、AUC21d は、DXd で T-DXd 及び総抗 HER2 抗体と比較して低かった。t1/2 は、T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd で同程度であった。

5.9　安全性の結果

安全性の結果は、更新データカットオフ時点（2021 年 11 月 8 日）の安全性解析対象集団

（79 名）での結果を示す。

5.9.1　投与状況

治療期間の中央値（範囲）は、4.3（0.7～22.1）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、96.6（60.3～104.1）%であった。

5.9.2　有害事象の分析

グループ化した有害事象名には「」を付与して記載する。

5.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象を発現した被験者は 79 名（100.0%）であった。比較的よく見られた有害事象は、消化器系、血球系、又は全身障害系の有害事象に分類されるものであった。

- 消化器系の有害事象のうち、最もよく見られた事象は悪心（53 名［67.1%］）であった。多くの事象は、Grade 1 又は 2 で、最初の 2 サイクルで最もよく見られ、通常の臨床診療で管理可能であった。
- 血球系の有害事象のうち、よく見られた事象は「貧血」（30 名［38.0%］）及び「好中球減少症」（21 名［26.6%］）であった。多くの事象は、Grade 1 又は 2 で、最初の 2 サイクルで最もよく見られ、通常の臨床診療で管理可能であった。
- 全身障害の有害事象のうち、最もよく見られた事象は「疲労」（45 名［57.0%］）であった。多くの事象は、Grade 1 又は 2 で、初回サイクルで最もよく見られ、通常の臨床診療で管理可能であった。

Grade 3 以上の有害事象は 44 名（55.7%）に発現した。よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「貧血」（11 名［13.9%］）、「好中球減少症」（10 名［12.7%］）、及び悪心（6 名［7.6%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.5-1 に示す。

5.9.2.2　副作用

副作用は 75 名（94.9%）に発現した。よく見られた副作用は、悪心（47 名［59.5%］）、「疲労」（37 名［46.8%］）、及び嘔吐（26 名［32.9%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は、24 名（30.4%）に発現した。よく見られた Grade 3 以上の副作用は、「好中球減少症」（10 名［12.7%］）、「貧血」（6 名［7.6%］）、「白血球減少症」（5 名［6.3%］）、及び「疲労」（4 名［5.1%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.5-2 に示す。

5.9.3　死亡

死亡に至った有害事象は、11 名（13.9%）に発現した。2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は、COVID-19、疾患進行、及び悪性新生物進行（各 2 名［2.5%］）であった。死

亡に至った副作用は 2 名（2.5%）に発現し、内訳は間質性肺疾患及び肺臓炎（各 1 名）であった。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-5 CSR 14.3.3 項（主解析時）及び 5.3.5.2-5 CSR 補遺 7.4.9 項（更新情報）に示す。

5.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、33 名（41.8%）に発現した。3 名以上に発現した重篤な有害事象は、悪心（4 名［5.1%］）、肺臓炎及び嘔吐（各 3 名［3.8%］）であった。

重篤な副作用は、10 名（12.7%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な副作用は、肺臓炎（3 名［3.8%］）、間質性肺疾患及び悪心（各 2 名［2.5%］）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-5 CSR 14.3.3 項（主解析時）及び 5.3.5.2-5 CSR 補遺 7.4.9 項（更新情報）に示す。

5.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 名（19.0%）に発現した。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（6 名［7.6%］）及び間質性肺疾患（2 名［2.5%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、23 名（29.1%）に発現した。2 名以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象は、「貧血」及び嘔吐（各 3 名［3.8%］）、COVID-19 及び「白血球減少症」（各 2 名［2.5%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、17 名（21.5%）に発現した。2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、悪心（7 名［8.9%］）、「好中球減少症」（4 名［5.1%］）、「疲労」（3 名［3.8%］）、発熱性好中球減少症、食欲減退、及び体重減少（各 2 名［2.5%］）であった。

5.9.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ILD 及び左室機能不全（関連する事象名を併合して集計、以下同様）とした。

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 は、8 名（10.1%）に発現した。重症度は、Grade 5 であった 2 名（2.5%）を除き、いずれも Grade 1（2 名［2.5%］）又は Grade 2（4 名［5.1%］）であった。重篤な事象は 3 名（3.8%）に発現した。事象の転帰は、死亡が 2 名、回復が 2 名、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、及び不明が各 1 名であった。事象発現までの期間の中央値（範囲）は、80.5（42～344）日であった。

左室機能不全は、1 名（1.3%）に発現した。発現した事象は、Grade 2 の駆出率減少（MedDRA 基本語）であり、治験薬の投与は変更されなかった。

5.9.7　臨床検査値

T-DXd と重篤な肝毒性の関連は認められなかった。投与期間中に見られた肝機能検査値の上昇は、概ね無症候性、一過性、及び可逆性であった。Potential Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ同時期に TBL が基準値上限の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった。

臨床検査値のベースラインからの変化及び Grade の変化は、報告された有害事象と一致していた（主解析データ［2021 年 4 月 9 日データカットオフ］に基づく）。

5.10 免疫原性の結果

免疫原性は主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）に基づき評価した。

ベースライン時に抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者の割合は、6.6%（5/76 名）であった。ベースライン時及び投与後のいずれも抗 T-DXd 抗体が陽性であった被験者はいなかった。ベースライン時に抗 T-DXd 抗体が陰性又は欠測で、投与後に陽性となった被験者は、73 名中 2 名（2.7%）であった。これら 2 名に注入に伴う反応は認められなかった。

中和抗体が陽性の被験者はいなかった。

5.11 その他の結果

HEOR 関連評価項目は、主解析データ（2021 年 4 月 9 日データカットオフ）に基づき評価した。

EQ-5D-5L 及び FACT-Ga の投与後のスコアの結果から、被験者の生活の質は、ベースラインと比較して経時的に維持されていることが示された。

5.12 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 の結果は更新情報データ（2021 年 11 月 8 日データカットオフ）に基づき評価した。

COVID-19 パンデミックのために治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった。

事前に規定した COVID-19 関連の有害事象（事象名は 5.3.5.2-5 CSR 11.2 項に記載）のうち、COVID-19 が 5 名（6.3%）、無症候性 COVID-19、COVID-19 肺炎、及び SARS-CoV-2 検査陽性が各 1 名（1.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った事象は 2 名（2.5%）に発現した（COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 1 名）。治験薬の投与中断に至った事象は 4 名（5.1%）に発現し、治験薬の減量に至った事象は発現しなかった。

5.13 結論

本試験では、トラスツズマブを含む一次治療を受けた HER2 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの有効性及び安全性を評価した。

T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、確定奏効率は 41.8%、奏効期間の中央値は

8.1 ヵ月、PFS の中央値は 5.6 ヵ月であり、臨床的に意義のある抗腫瘍効果が確認された。

本試験で認められた安全性プロファイルは、これまでに確立された T-DXd の安全性プロファイルと類似していた。主な有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は、消化器系、血球系、及び全身障害の事象であり、これらの事象は用量調節及び通常の臨床診療で管理可能であった。本試験で認められた ILD の大半は Grade 1 又は 2 であったものの、Grade 5 の ILD が 2 名に認められた。ILD は T-DXd の重要な特定されたリスクであり、定期的なモニタリング及び有害事象発現後の適切な処置により概ね管理可能であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、トラスツズマブを含む一次治療を受けた HER2 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に対する T-DXd の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

6. NCCH1615 試験（STATICE 試験）—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—

……添付資料番号 5.3.5.2-6

6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: STATICE 試験（1/3）

試験の目的	根治切除不能かつ化学療法歴を有し、免疫組織化学染色（immunohistochemistry: IHC）法でヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）が 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者を対象に、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性及び安全性を多施設共同医師主導治験により評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、[redacted]、他 5 名 [redacted]、[redacted]、[redacted]、他 5 施設
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2017 年 12 月[redacted]日 主解析データカットオフ日: 2020 年 12 月 8 日 最後の被験者の最終観察日（最終解析データカットオフ日）: 2021 年 12 月[redacted]日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。 • 原発巣もしくは転移巣の手術標本又は生検標本にて病理組織学的に子宮癌肉腫と診断されている。 • IHC 法で HER2 が 1+以上であることが病理中央判定にて確認されている。 • 根治切除不能かつ進行（International Federation of Gynecology and Obstetrics 2008 にて III 期又は IV 期）・再発に該当する子宮癌肉腫を有する。 • 子宮癌肉腫に対する 1 レジメン以上の化学療法歴（術後補助化学療法を含む）を有する患者 • 登録時点でがん性髄膜炎、症状のある脳転移、外科的処置を要する脊椎転移を有さない。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 登録前 28 日以内の造影 CT にて測定可能病変を 1 つ以上有する。 • 登録前 28 日以内に心エコー又はマルチゲート収集法にて左室駆出率が 50%以上である。 • 臨床検査値が適格基準を満たす。 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす。 主な除外基準 • 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん／多発がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん／多発がん）。 • 登録前 28 日以内の症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往歴／合併症、又は治療を要する重篤な不整脈を有する。 • 登録前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞又は不安定狭心症の既往歴／合併症を有する。 • 12 誘導心電図で QTc 間隔が 470 ms を超える。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: STATICE 試験（2/3）

選択基準・除外基準（続き）	• 臨床的に問題となる肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、及び高度の放射線肺炎など）の既往歴／合併症を有する、あるいはスクリーニング期間中に画像診断にてこれらの肺疾患が疑われる抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬の点滴静注を要する、コントロール不良な感染を有する。 • 前治療と因果関係があると判断される、脱毛を除く有害事象が Grade 1 以下に回復していない。
試験デザイン	第 II 相、医師主導、多施設共同、非盲検、単群
目標被験者数	15～35 名
治験薬	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
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 6.4 mg/kg 又は 5.4 mg/kg を点滴静脈内投与した。点滴時間は、初回は 90 分以上、2 回目以降は 30 分以上とした。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 登録被験者のうち治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団から、事後に適格基準を満たさないことが判明した被験者、又は中央判定で測定可能病変なしと判定された被験者を除く集団を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）と定義した。FAS のうち、IHC 法で HER2 2+以上が確認された集団を HER2-strong FAS、IHC 法で HER2 1+が確認された集団を HER2-weak FAS と定義した。 主要評価項目 • 中央判定に基づく HER2-strong FAS の確定奏効率 HER2-strong FAS のうち、追跡終了時判定による最良総合効果が完全奏効（complete response: CR）、部分奏効（partial response: PR）のいずれかの患者の割合とした。 副次評価項目 • 治験担当医師判定に基づく HER2-strong FAS の確定奏効率 • HER2-weak FAS の確定奏効率（中央判定及び治験担当医師判定） • HER2-strong FAS 及び HER2-weak FAS の無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）（中央判定及び治験担当医師判定） • 全生存期間（overall survival: OS） • 有害事象発現割合及び副作用発現割合 その他の解析項目 • サブグループ解析 • 奏効期間 • 奏効までの期間 探索的評価項目 • 薬物動態（pharmacokinetics: PK）評価 • 免疫原性
評価スケジュール	5.3.5.2-6 clinical study report（CSR）表 9-4 及び表 9-5 参照。 追跡調査は、治験治療中止となった被験者を対象に、最初に治験治療中止となった被験者の登録開始日を起算日として 6 ヵ月ごとを目安に一斉に実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 主解析の時点でベイズ流デザイン（Thall & Simon: TS デザイン）に基づく有効性評価（閾値奏効率を 5%と設定した）を実施することとした（5.3.5.2-6 CSR 16.1.9 項参照）。すなわち、TS デザインに基づき、解析時点の解析対象被験者数に対し、必要奏効被験者数が得られた場合に、試験治療を有効と判定することとした。 • 主要評価項目の解析対象は HER2-strong FAS とし、補足的に HER2-weak FAS 及び FAS を対象に解析を実施した。副次評価項目の解析対象は FAS、HER2-strong FAS、HER2-weak FAS とした。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略: STATICE 試験（3/3）

主な統計解析手法（続き）	• 確定奏効率とその 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。感度分析として、奏効率の事後分布を算出し、閾値奏効率 5%を超える事後確率を求めた。 • PFS の中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法に基づく）を推定した。また、Kaplan-Meier 法により生存曲線を図示した。時点別の無増悪生存割合（6 及び 12 ヵ月）とその 95% CI（Greenwood の公式に基づく）を算出した。奏効期間、奏効までの期間、及び OS も同様に解析した。 薬物動態解析 • Cycle 1 を完了した被験者を解析対象とした（特定の実施医療機関で最低 6 名を集積した）。 • ノンコンパートメントモデルを用いて、T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度の要約統計量を算出した。 免疫原性解析 • Cycle 1 を完了した被験者を解析対象とした。 • 被験者ごとの T-DXd に対する抗 T-DXd 抗体の発現の有無を解析した。投与前 T-DXd 抗体陰性の被験者のうち投与後抗 T-DXd 抗体陽性が認められた被験者の割合、及び投与前抗 T-DXd 抗体陽性の被験者のうち投与後抗体価が投与前抗体価より高い被験者の割合を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 23.1 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0 に準じた。 • 間質性肺疾患／肺臓炎の診断が確定した場合、治験実施計画書で規定した有害事象の記載項目に加え、所定の様式を用いて情報を収集した。

6.2　被験者数の設定根拠

本試験では、試験の実施可能性、対象疾患の希少性、及び統計学的な評価可能性を踏まえて登録被験者数を設定した。子宮癌肉腫は希少疾患であり、日本国内での発症数は年間約 450 名と推測された。推定年間発症数及び参加施設数を考慮すると登録期間（約 2.5 年）内に 15～25 名の集積は可能と考えられたことから、予定登録数を 15～25 名と設定した。なお、HER2 の発現状況が中央判定で IHC 法 1+の被験者は、別途登録数 10 名を上限として本試験に組み入れることとし、試験全体の予定登録被験者数は 15～35 名と設定した。

6.3　用量の設定根拠

本試験計画時、第 I 相試験（DS8201-A-J101 試験）の用量漸増パートの結果、第 II 相試験での T-DXd の推奨用量は 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg と決定されたことを踏まえて、試験開始時には初回投与量を 6.4 mg/kg とした。その後、本試験で T-DXd を投与された 13 名中 5 名に肺臓炎が認められ、そのうち 2 名が重篤な有害事象として報告された。また、並行して実施されていた企業治験での肺臓炎の発現状況も踏まえて、乳癌患者での推奨用量は 5.4 mg/kg と決定された。本試験で T-DXd 6.4 mg/kg の投与を受けた子宮癌肉腫患者 8 名のデータを用いて予備的な PK 解析を実施し、企業治験で得られたがん種別・用量別の PK 解析の結果と比較したところ、HER2 陽性乳癌患者の 6.4 mg/kg 投与群と同程度であった。この

結果を踏まえて、初回投与量を 6.4 mg/kg から 5.4 mg/kg に変更した。初回投与量 6.4 mg/kg のままで投与を継続していた被験者も 5.4 mg/kg に減量した。

本項では、主解析（2020 年 12 月 8 日データカットオフ）に基づく有効性及び PK の結果、並びに最終解析（2021 年 12 月 ■ 日データカットオフ）に基づく有効性（更新情報）及び安全性の結果を記載する。

6.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 34 名であり、1 名を除く 33 名が T-DXd を投与された。T-DXd を与された 33 名のうち、初回投与量が 5.4 mg/kg は 19 名、6.4 mg/kg は 14 名であった。以降、初回投与量が 5.4 mg/kg であったサブグループを 5.4 mg/kg 群、初回投与量が 6.4 mg/kg であったサブグループを 6.4 mg/kg 群と表記する。

主解析（2020 年 12 月 8 日データカットオフ）時点では、29 名（5.4 mg/kg 群: 16 名、6.4 mg/kg 群: 13 名）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、病勢進行（17 名［5.4 mg/kg 群: 11 名、6.4 mg/kg 群: 6 名］）であった。FAS（32 名）の試験期間の範囲（最小値～最大値）は 108～995 日であった。HER2-strong FAS（22 名）の初回投与量別の試験期間の範囲（最小値～最大値）は、5.4 mg/kg 群（13 名）が 190～543 日、6.4 mg/kg 群（9 名）が 108～672 日であった。HER2-weak FAS（10 名）では、5.4 mg/kg 群（5 名）が 184～461 日、6.4 mg/kg 群（5 名）が 481～995 日であった。

最終解析（2021 年 12 月 ■ 日データカットオフ）時点では、T-DXd を投与されたすべての被験者（33 名）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、病勢進行（20 名［5.4 mg/kg 群: 13 名、6.4 mg/kg 群: 7 名］）であった。FAS（32 名）の試験期間の範囲（最小値～最大値）は 108～1360 日であった。HER2-strong FAS（22 名）の初回投与量別の試験期間の範囲（最小値～最大値）は、5.4 mg/kg 群（13 名）が 190～907 日、6.4 mg/kg 群（9 名）が 108～1031 日であった。HER2-weak FAS（10 名）では、5.4 mg/kg 群（5 名）が 203～814 日、6.4 mg/kg 群（5 名）が 481～1360 日であった。

6.5　解析対象

登録され、治験薬が 1 回以上投与された 33 名が安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団のうち、中央判定での登録時判定により測定可能病変なしと判定された 1 名を除く 32 名が FAS に含まれた。FAS のうち、HER2-strong FAS は 22 名、HER2-weak FAS は 10 名であった。薬物動態解析対象集団には 14 名が含まれた。

HER2-strong FAS（22 名）の初回投与量別の被験者数は、5.4 mg/kg 群が 13 名、6.4 mg/kg 群が 9 名であった。HER2-weak FAS（10 名）の初回投与量別の被験者数は、それぞれ 5 名であった。

6.6　被験者背景

FAS（32 名）での被験者背景を以下に示す。

年齢の中央値（範囲）は 64.5（45～81）歳であった。ECOG PS は、0 が 24 名（75.0%）、1 が 8 名（25.0%）であった。いずれの被験者も転移を有し、転移部位で最も多かったのはリンパ節（18 名［56.3%］）、次いで多かったのは肺（11 名［34.4%］）であり、その他（23 名［71.9%］）の内訳では腹膜播種（10 名）が多かった。

子宮癌肉腫の前治療は、手術及び薬物療法がそれぞれ 32 名（100.0%）、放射線療法が 3 名（9.4%）であった。薬物治療歴（レジメン）の内訳は、パクリタキセル・カルボプラチン療法 20 名、ドセタキセル・カルボプラチン療法 9 名、パクリタキセル・イホマイド療法 8 名、イホマイド・シスプラチン療法 2 名、その他 9 名であった（重複あり）。組織型（がん種）で最も多かったのは混合癌（10 名［31.3%］）であり、組織型（肉腫）は同所性が 11 名（34.4%）、異所性が 21 名（65.6%）であった。

HER2 の発現状況は、HER2-strong FAS の 22 名では、IHC 法 3+が 7 名（31.8%）、IHC 法 2+が 15 名（68.2%）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization: FISH）法陽性が 7 名（31.8%）、陰性が 15 名（68.2%）であった。HER2-weak FAS の 10 名では、IHC 法はいずれの被験者も 1+、FISH 法は 1 名を除く 9 名が陰性であった。

FAS の初回投与量別で被験者背景に明確な違いはなかった。

6.7　有効性の結果

6.7.1　主要評価項目

1)　主解析データ（2020 年 12 月 8 日データカットオフ）

HER2-strong FAS（22 名）で、TS デザインに基づく必要奏効被験者数が得られた。中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.5（32.2～75.6）%であり、奏効が認められた被験者 12 名の内訳は CR が 1 名（4.5%）、PR が 11 名（50.0%）であった。

初回投与量別の中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 61.5（31.6～86.1）%、6.4 mg/kg 群で 44.4（13.7～78.8）%であった。CR が認められたのは 6.4 mg/kg 群の 1 名で、その他は PR（5.4 mg/kg 群: 8 名、6.4 mg/kg 群: 3 名）であった。

感度解析の結果、確定奏効率が閾値（5%）を上回る事後確率は 100.0%であった。初回投与量別の事後確率もいずれも 100.0%であった。

2)　最終解析データ（2021 年 12 月■日データカットオフ）

主解析と同じ結果であった。

6.7.2　副次評価項目

1)　主解析データ（2020 年 12 月 8 日データカットオフ）

- HER2-strong FAS（22 名）で、治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 68.2（45.1～86.1）%であり、奏効が認められた被験者 15 名の内訳は、CR が 1 名、

PR が 14 名であった。初回投与量別の治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 69.2（38.6～90.9）%、6.4 mg/kg 群で 66.7（29.9～92.5）%であった。

- HER2-weak FAS（10 名）で、中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 70.0（34.8～93.3）%であり、奏効が認められた被験者 7 名はすべて PR であった。治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 60.0（26.2～87.8）%であり、奏効が認められた被験者 6 名はすべて PR であった。初回投与量別の中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 60.0（14.7～94.7）%、6.4 mg/kg 群で 80.0（28.4～99.5）%であり、治験担当医師判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 60.0（14.7～94.7）%、6.4 mg/kg 群で 60.0（14.7～94.7）%であった。
- HER2-strong FAS（22 名）で、中央判定に基づく PFS のイベントは、17 名（77.3%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.2（4.0～8.8）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 54.2（31.6～72.2）%及び 19.9（5.5～40.9）%であった。治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、19 名（86.4%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.5（4.0～8.8）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 54.5（32.1～72.4）%及び 6.1（0.4～23.7）%であった。初回投与量別の中央判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 7.2（5.4～10.5）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 4.1（2.0～14.0）ヵ月であり、治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.4 mg/kg 群で 6.2（4.0～10.0）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 6.7（2.0～11.1）ヵ月であった。
- HER2-weak FAS（10 名）で、中央判定に基づく PFS のイベントは、7 名（70.0%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.7（2.6～13.8）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 66.7（28.2～87.8）%及び 33.3（7.8～62.3）%であった。治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、9 名（90.0%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 7.5（1.2～22.3）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 70.0（32.9～89.2）%及び 30.0（7.1～57.8）%であった。初回投与量別の中央判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 7.5（4.0～推定不能）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 6.2（2.6～13.8）ヵ月であり、治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.4 mg/kg 群で 6.7（1.2～推定不能）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 12.0（2.6～28.4）ヵ月であった。
- HER2-strong FAS（22 名）で、OS の追跡期間の中央値（範囲）は 10.0（4～22）ヵ月であった。OS のイベントは、13 名（59.1%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 13.3（8.8～推定不能）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での生存割合（95% CI）は、それぞれ 81.8（58.5～92.8）%及び 54.2（29.8～73.4）%であった。初回投与量別の OS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 11.9（8.8～推定不能）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 13.3（3.5～16.2）ヵ月であった。
- HER2-weak FAS（10 名）で、OS の追跡期間の中央値（範囲）は 15.5（6～33）ヵ月

であった。OS のイベントは、3 名（30.0%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は推定不能であった。6 及び 12 ヵ月時点での生存割合（95% CI）はいずれも 100.0（100.0～100.0）%であった。初回投与量別の OS の中央値（95% CI）はいずれも推定不能であった。

2)　最終解析データ（2021 年 12 月■日データカットオフ）

- HER2-strong FAS（22 名）の治験担当医師判定に基づく確定奏効率及び HER2-weak FAS（10 名）の中央判定に基づく確定奏効率は主解析と同じ結果であった。
- HER2-strong FAS（22 名）で、中央判定に基づく PFS のイベントは、21 名（95.5%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.7（4.0～10.5）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 54.5（32.1～72.4）%及び 27.3（11.1～46.4）%であった。治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、すべての被験者に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.5（4.0～8.8）ヵ月で主解析と同じ結果であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 54.5（32.1～72.4）%及び 9.1（1.6～25.1）%であった。初回投与量別の中央判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 7.2（5.4～12.3）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 4.1（2.0～14.0）ヵ月であり、治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は主解析と同じ結果であった。
- HER2-weak FAS（10 名）で、中央判定に基づく PFS のイベントは、9 名（90.0%）に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 6.7（2.6～13.8）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 70.0（32.9～89.2）%及び 30.0（7.1～57.8）%であった。治験担当医師判定に基づく PFS のイベントは、すべての被験者に認められ、PFS の中央値（95% CI）は 7.5（1.2～22.3）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ 70.0（32.9～89.2）%及び 30.0（7.1～57.8）%であった。初回投与量別の中央判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 6.7（4.0～推定不能）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 6.2（2.6～33.6）ヵ月であり、治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.4 mg/kg 群で 6.7（1.2～20.4）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 12.0（2.6～28.4）ヵ月であった。
- HER2-strong FAS（22 名）で、OS の追跡期間の中央値（範囲）は 13.5（4～34）ヵ月であった。OS のイベントは、19 名（86.4%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 13.5（8.8～17.7）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での生存割合（95% CI）は、それぞれ 81.8（58.5～92.8）%及び 59.1（36.1～76.2）%であった。初回投与量別の OS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 17.3（9.0～20.2）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 13.3（3.5～16.2）ヵ月であった。
- HER2-weak FAS（10 名）で、OS の追跡期間の中央値（範囲）は 20.4（7～45）ヵ月であった。OS のイベントは、7 名（70.0%）に認められ、OS の中央値（95% CI）は 20.4（6.7～推定不能）ヵ月であった。6 及び 12 ヵ月時点での生存割合（95% CI）

は、それぞれ 100.0（100.0～100.0）%及び 80.0（40.9～94.6）%であった。初回投与量別の OS の中央値（95% CI）は、5.4 mg/kg 群で 15.0（6.7～推定不能）ヵ月、6.4 mg/kg 群で 33.6（15.8～推定不能）ヵ月であった。

6.7.3　その他の解析項目

1)　主解析データ（2020 年 12 月 8 日データカットオフ）

- HER2 strong FAS（22 名）のうち 5.4 mg/kg 群（13 名）の HER2 発現状況別の被験者数は、IHC 法 3+が 5 名、IHC 法 2+が 8 名で、FISH 法陽性が 4 名、陰性が 9 名であった。6.4 mg/kg 群（9 名）では、IHC 法 3+が 2 名、IHC 法 2+が 7 名で、FISH 法陽性が 3 名、陰性が 6 名であった。5.4 mg/kg 群の HER2 発現状況別の中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は、IHC 法 3+（奏効被験者数［以下同様］3 名）で 60.0（14.7～94.7）%、IHC 法 2+（5 名）で 62.5（24.5～91.5）%であり、FISH 法陽性（3 名）で 75.0（19.4～99.4）%、陰性（5 名）で 55.6（21.2～86.3）%であった。6.4 mg/kg 群では、IHC 法 3+（1 名）で 50.0（1.3～98.7）%、IHC 法 2+（3 名）で 42.9（9.9～81.6）%であり、FISH 法陽性（2 名）で 66.7（9.4～99.2）%、陰性（2 名）で 33.3（4.3～77.7）%であった。
- HER2-strong FAS（22 名）のうち、中央判定に基づく奏効が確定した 12 名での奏効期間の中央値（範囲）は 6.9（4.1～12.6）ヵ月、奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.4（1.2～2.9）ヵ月であった。初回投与量別の奏効期間の中央値（範囲）及び奏効までの期間の中央値（範囲）は、5.4 mg/kg 群でそれぞれ 5.9（2.5～9.3）ヵ月及び 2.7（1.3～3.0）ヵ月、6.4 mg/kg 群でそれぞれ 9.8（6.9～推定不能）ヵ月及び 1.3（1.2～1.4）ヵ月であった。

2)　最終解析データ（2021 年 12 月■日データカットオフ）

- HER2 strong FAS の初回投与量別で、HER2 発現状況別の中央判定に基づく確定奏効率は、主解析と同じ結果であった。
- HER2-strong FAS（22 名）のうち、中央判定に基づく奏効が確定した 12 名での奏効期間の中央値（範囲）は 9.6（4.1～14.9）ヵ月、奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.4（1.2～2.9）ヵ月であった。初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の奏効期間の中央値（範囲）が 9.6（2.5～14.9）ヵ月で、これ以外は主解析と同じ結果であった。

6.8　薬物動態の結果

T-DXd の曝露（Cmax 及び AUC）は、5.4 mg/kg 群と比較して 6.4 mg/kg 群で高かった。

血清中濃度推移は、T-DXd と総抗 HER2 抗体で同様であった。DXd の曝露量は T-DXd と比較して低かった。t1/2 は、T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd で同程度であった。血清中 DXd 濃度は徐々に増加し、Tmax は約 7 時間であった。DXd の Tmax は、T-DXd（約 4 時間）と比較して長かった。

6.9　安全性の結果

安全性の結果は、最終解析（2021 年 12 月[redacted]日データカットオフ）の安全性解析対象集団（33 名［5.4 mg/kg 群: 19 名、6.4 mg/kg 群: 14 名］）での結果を示す。

6.9.1　投与状況

サイクル数の中央値（最小値～最大値）は、7.0（2～36）であった。治療期間の中央値（範囲）は 167.0（42～761）日であり、累積投与量の中央値（範囲）は 37.8（11～198） mg/kg であった。

初回投与量別のサイクル数の中央値（最小値～最大値）は、5.4 mg/kg 群で 7.0（2～24）、6.4 mg/kg 群で 6.5（2～36）であった。治療期間の中央値（範囲）は 5.4 mg/kg 群で 167.0（42～525）日、6.4 mg/kg 群で 143.0（42～761）日であり、累積投与量の中央値（範囲）は 5.4 mg/kg 群で 37.8（11～130）mg/kg、6.4 mg/kg 群で 40.8（13～198）mg/kg であった。

6.9.2　有害事象の分析

6.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は 33 名すべてに発現した。主な有害事象は、悪心（28 名［84.8%］）、貧血（18 名［54.5%］）、白血球数減少（17 名［51.5%］）、好中球数減少（16 名［48.5%］）、倦怠感及び低アルブミン血症（各 14 名［42.4%］）、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 13 名［39.4%］）、嘔吐（12 名［36.4%］）、並びに便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びリンパ球数減少（各 11 名［33.3%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 20 名（60.6%）に発現した。Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球数減少（9 名［27.3%］）、貧血（8 名［24.2%］）、及びリンパ球数減少（7 名［21.2%］）であった。

初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の 7 名（36.8%）、6.4 mg/kg 群の 13 名（92.9%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。

HER2-strong SAF の 22 名中 12 名（54.5%）、及び HER2-weak SAF の 11 名中 8 名（72.7%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.6-1 に示す。

6.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は 32 名（97.0%）に発現した。主な副作用は、悪心（27 名［81.8%］）、白血球数減少（17 名［51.5%］）、貧血及び好中球数減少（各 16 名［48.5%］）、倦怠感（14 名［42.4%］）、下痢（13 名［39.4%］）、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び低アルブミン血症（各 12 名［36.4%］）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少（各 11 名［33.3%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は 19 名（57.6%）に発現した。Grade 3 以上の主な副作用は、好中球数減少（9 名［27.3%］）及びリンパ球数減少（7 名［21.2%］）であった。

初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の 18 名（94.7%）に副作用が発現し、Grade 3 以上の副作用は 6 名（31.6%）に認められた。6.4 mg/kg 群では、すべての被験者に副作用が発現し、Grade 3 以上の副作用は 13 名（92.9%）に認められた。

HER2-strong SAF の 22 名中 21 名（95.5%）に副作用が発現し、Grade 3 以上の副作用は 11 名（50.0%）に認められた。HER2-weak SAF の 11 名ではすべての被験者に副作用が発現し、Grade 3 以上の副作用は 8 名（72.7%）に認められた。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.6-2 に示す。

6.9.3　死亡

FAS（32 名）のうち 26 名が死亡した。いずれも原病死であり、有害事象による死亡はなかった。

6.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 10 名（30.3%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺臓炎（3 名［9.1%］）、下痢及び肺塞栓症（各 2 名［6.1%］）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の 5 名（26.3%）に重篤な有害事象が発現し、最も多く見られた事象は肺塞栓症（2 名［10.5%］）であった。6.4 mg/kg 群の 5 名（35.7%）に重篤な有害事象が発現し、最も多く見られた事象は肺臓炎（2 名［14.3%］）であった。

6.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 名（36.4%）に発現した。最も多く見られた事象は肺臓炎（7 名［21.2%］）であり、次いで倦怠感（2 名［6.1%］）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の 5 名（26.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、肺臓炎（3 名［15.8%］）、並びに低マグネシウム血症及び間質性肺疾患（各 1 名［5.3%］）であった。6.4 mg/kg 群の 7 名（50.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、肺臓炎（4 名［28.6%］）、倦怠感（2 名［14.3%］）、並びに下痢、悪心、嘔吐、薬物性肝障害、及び食欲減退（各 1 名［7.1%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 13 名（39.4%）に発現した。最も多く見られた事象は好中球数減少（4 名［12.1%］）であり、次いで肺塞栓症（2 名［6.1%］）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。初回投与量別では、5.4 mg/kg 群の 9 名（47.4%）に治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した。最も多く見られた事象は、好中球数減少及び肺塞栓症（各 2 名［10.5%］）であった。6.4 mg/kg 群の 4

名（28.6%）に治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した。その内訳は、好中球数減少（2 名［14.3%］）、並びに貧血及び血中ビリルビン増加（各 1 名［7.1%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 3 名（9.1%）に発現した。その内訳は、倦怠感、血小板数減少、及び肺臓炎（各 1 名［3.0%］）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。治験薬の減量に至った有害事象を発現した被験者は、いずれも初回投与量が 6.4 mg/kg であった。

6.9.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、間質性肺疾患／肺臓炎、potential Hy's Law に該当する薬剤性肝障害、過量投与、並びに左室駆出率低下を設定した。なお、本試験では間質性肺疾患の独立判定委員会を設置しておらず、治験責任医師の報告に基づいて間質性肺疾患及び肺臓炎の事象を評価した。

肺臓炎が 9 名（27.3%）に、間質性肺疾患が 1 名（3.0%）に発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。初回投与量を 5.4 mg/kg とする治験実施計画の変更後（6.3）、データカットオフ時点までに重篤な肺臓炎は 1 名に認められた。以下に初回投与量別の結果を示す。

- 5.4 mg/kg 群では、肺臓炎は 4 名（21.1%）に発現し、重症度別では Grade 1 及び Grade 2 が各 2 名（10.5%）であった。Grade 2 の重篤な事象が 1 名（5.3%）に認められ、当該被験者は治験薬の投与を中止した。本事象を含めて治験薬の投与中止に至った事象は 3 名（15.8%）に認められた。転帰は回復が 2 名、軽快が 1 名、及び後遺症ありが 1 名[i]であった。間質性肺疾患は 1 名（5.3%）に発現し、当該被験者は治験薬の投与を中止した。本事象は Grade 2 の非重篤な事象であり、転帰は回復であった。
- 6.4 mg/kg 群では、肺臓炎は 5 名（35.7%）に発現し、重症度別では Grade 1 及び Grade 2 が各 2 名（14.3%）、Grade 3 が 1 名（7.1%）であった。Grade 2 及び Grade 3 の重篤な事象が 2 名（14.3%）に認められ、いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。これらの事象を含めて治験薬の投与中止に至った事象は 4 名（28.6%）に発現した。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

Potential Hy's Law に該当する薬剤性肝障害、過量投与、及び左室駆出率低下に関連する有害事象は報告されなかった。

6.9.7　臨床検査値

Grade 3 以上の臨床検査値に関する有害事象は 15 名（45.5%）に発現した。最も多く見られた事象は好中球数減少（9 名［27.3%］、Grade 3: 7 名、Grade 4: 2 名）であり、次いでリンパ球数減少（7 名［21.2%］、Grade 3: 5 名、Grade 4: 2 名）であった。初回投与量別では、

[i] 当該被験者は治験薬の投与を中止し、治療により症状は軽快したが在宅酸素導入となったため、転帰としては「後遺症あり」と報告された。

5.4 mg/kg 群の 5 名（26.3%）に Grade 3 の臨床検査値に関する有害事象が発現した。その内訳は、リンパ球数減少（3 名［15.8%］）及び好中球数減少（2 名［10.5%］）であった。
6.4 mg/kg 群の 10 名（71.4%）に Grade 3 以上の臨床検査値に関する有害事象が発現した。その内訳は、好中球数減少（7 名［50.0%］、Grade 3: 5 名、Grade 4: 2 名）、リンパ球数減少（4 名［28.6%］、Grade 3: 2 名、Grade 4: 2 名）、白血球数減少（3 名［21.4%］、いずれも Grade 3）、及び血小板数減少（2 名［14.3%］、いずれも Grade 3）であった。

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータは、試験期間中に顕著なベースラインからの変動は認められなかった。Grade 1 又は 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中ビリルビン増加が報告されたが、重篤なものはなかった。

6.10 抗 T-DXd 抗体

Cycle 1 完了後に免疫原性評価のための採血を実施した 14 名のうち 1 名が、Cycle 1 開始前の抗 T-DXd 抗体が陽性で、T-DXd 投与後に陰性となった。Cycle 1 開始前の抗 T-DXd 抗体が陰性の 13 名で、T-DXd 投与後の検査で抗 T-DXd 抗体が陽性になった被験者はいなかった。

6.11 結論

本試験では、根治切除不能かつ化学療法歴を有し、IHC 法で HER2 が 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫患者を対象に、T-DXd の有効性、安全性及び PK を評価した。

主要評価項目の HER2-strong FAS での中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 54.5（32.2～75.6）%であった。奏効被験者は 22 名中 12 名であり、TS デザインに基づく必要最小奏効被験者数を上回る被験者で奏効が認められた。副次評価項目の HER2-strong FAS での治験担当医師判定に基づく確定奏効率、HER2-weak FAS での確定奏効率（中央判定及び治験担当医師判定）、PFS、及び OS でも良好な結果が得られた。また、T-DXd の初回投与量別（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg）でも、いずれも良好な結果が得られた。

T-DXd の曝露は初回投与量 5.4 mg/kg と比較して 6.4 mg/kg で高く、T-DXd の PK プロファイルは既知のものと類似していた。

全体として、安全性は許容可能で、安全性プロファイルは T-DXd の既知のものと類似していた。間質性肺疾患は T-DXd の特定されたリスクであり、重篤な間質性肺疾患／肺臓炎が 6.4 mg/kg 群で 2 名、5.4 mg/kg 群で 1 名に認められたものの、治験薬の投与中止及び適切な処置により概ね管理可能であった。

本試験の結果から、T-DXd（5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg、3 週に 1 回）は HER2 陽性の子宮癌肉腫に対する治療選択肢の 1 つとして期待できると考える。

7. NCCH1805（HERB 試験）—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—

……添付資料番号 5.3.5.2-7

7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: HERB 試験（1/3）

試験の目的	ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性の切除不能又は再発胆道癌患者を対象にトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）の有効性及び安全性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]、他 3 名 [redacted] [redacted]、他 3 施設
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2019 年 6 月 [redacted] 日 データカットオフ日: 2021 年 7 月 9 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 登録日の年齢が 20 歳以上である。 • 組織診で腺癌又は腺扁平上皮癌と診断されている。 • HER2 発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法で 1+以上又は in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法で陽性）が病理中央判定にて確認されている。 • 胸部 CT 及び腹部・骨盤造影 CT 又は腹部・骨盤造影 MRI で、切除不能胆道癌又は再発胆道癌である。 • 腹部・骨盤造影 CT 又は腹部・骨盤造影 MRI で、中等度以上（目安: 骨盤腔を超える場合）の腹水が認められない。 • 登録時点でがん性髄膜炎、症状のある脳転移、外科的処置を要する脊椎転移を有さない。 • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である。 • 胸部 CT 及び腹部・骨盤造影 CT 又は腹部・骨盤造影 MRI で、測定可能病変を有する。 • ゲムシタビンを含む治療を無効のため中止もしくは毒性により中止した既往がある（治療ラインは問わない。本試験による治療が 2 次治療以降となる）。 • 登録前 28 日以内に心エコー又はマルチゲート収集法のどちらかを実施し、左室駆出率が 50%以上である。 • 臨床検査値が適格基準を満たす。 • 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす。 主な除外基準 • 活動性の重複がんを有する。 • 登録前 6 ヵ月以内の症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）の既往歴／合併症、又は治療を要する Grade 2 以上の不整脈を有する。 • 登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往歴／合併症を有する。 • 12 誘導心電図で補正 QT 間隔が女性で 470 ms、男性で 450 ms を超える。 • ステロイドによる治療を要する非感染性の間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している、あるいはスクリーニング期間中の画像診断にてこれらの肺疾患が否定できない。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: HERB 試験（2/3）

選択基準・除外基準（続き）	• 以下の肺疾患に該当する。 - 呼吸器疾患の合併による臨床的に重度の肺障害（例: 登録前 3 ヵ月以内の肺塞栓、重度の喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、胸水など）を有する。 - 肺病変のある自己免疫疾患、膠原病又は炎症性疾患（例: 関節リウマチ、シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど）を有する。 - 肺全摘術の既往を有する。 • 前治療と因果関係があると判断される、脱毛を除く有害事象が Grade 1 以下に回復していない。
試験デザイン	第 II 相、医師主導、多施設共同、非盲検、単群
目標被験者数	最大 32 名
治験薬	1 バイアル中に T-DXd を 100 mg 含有する注射剤
用法・用量 投与期間	1 サイクルを 21 日とし、各サイクルの Day 1 に、T-DXd 5.4 mg/kg を 30 分以上（初回投与は 90 分以上）かけて点滴静脈内投与した。投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。
評価項目	有効性評価項目 登録被験者のうち治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団から、事後に適格基準を満たさないことが判明した被験者、又は中央判定で測定可能病変なしと判定された被験者を除く集団を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）と定義した。FAS のうち、HER2 発現状況が IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性が確認された集団を HER2-strong FAS と定義した。また、FAS のうち、HER2 発現状況が IHC 法 0/ISH 法陽性、IHC 法 1+/ISH 法陰性、IHC 法 1+/ISH 法陽性、又は IHC 法 2+/ISH 法陰性が確認された集団を HER2-weak FAS と定義した。 主要評価項目 • HER2-strong FAS での中央判定に基づく確定奏効率 副次評価項目 • HER2 発現（IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性）が確認された被験者での中央判定に基づく確定奏効率 • HER2-weak FAS での中央判定に基づく確定奏効率 • 治験担当医師判定による確定奏効率 • 病勢コントロール率（中央判定及び治験担当医師判定） • 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）（中央判定及び治験担当医師判定） • 全生存期間（overall survival: OS） • 有害事象発生割合 探索的評価項目 • 薬物動態（pharmacokinetics: PK）評価* • 免疫原性* * PK 及び免疫原性測定用の採血は、特定の実施医療機関の原則 6 名を対象に実施した。
評価スケジュール	5.3.5.2-7 clinical study report（CSR）Table 9.5-1 及び Table 9.5-2 参照。 追跡調査は、治験治療中止となった被験者を対象に、最初に治験治療中止となった被験者の登録開始日を起算日として 6 ヵ月ごとを目安に一斉に実施した。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は HER2-strong FAS、HER2-weak FAS、及び FAS とした。 • 実際に観察された奏効率とその 90% CI 又は 95% CI（いずれも Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。病勢コントロール率も同様に解析した。 • PFS について、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法に基づく）を推定した。また、Kaplan-Meier 法により生存曲線を図示するとともに、時点別の無増悪生存割合（6 ヵ月及び 1 年）とその 95% CI（Greenwood の公式に基づく）を算出した。OS も同様に解析した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略: HERB 試験（3/3）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態解析 • 解析対象は、血清中薬物濃度のデータが得られた被験者とした。 • T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度の要約統計量を算出した。ノンコンパートメントモデルを用いて、T-DXd、総抗 HER2 抗体、及び DXd の血清中濃度から PK パラメータを算出した。 免疫原性解析 • 解析対象は、サイクル 1 の Day 1 に T-DXd に対する抗 T-DXd 抗体測定用の採血が実施された被験者とした。 • 測定時点ごとの T-DXd に対する抗 T-DXd 抗体の発現の有無とその割合を算出した。サイクル 1 投与前に抗 T-DXd 抗体が陰性の被験者を対象に、投与後抗 T-DXd 抗体陽性が認められた被験者の割合を算出した。 安全性解析 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は MedDRA version 21.1 で読み替えた。重症度分類は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 に準じた。ただし、治験関連死の場合の重症度は Grade 4 とした。

7.2　被験者数の設定根拠

これまでに胆道癌 2 次治療にテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）を用いた 3 つの試験で、奏効率は 7.5%～22.7%と報告されており、これらの奏効率を各試験の被験者数で重み付け平均すると 14.1%となった。T-DXd を用いたときの奏効率が 14.1%を十分に上回ることを確認するために、本試験の閾値奏効率を 15%、期待奏効率を 40%と設定した。当該閾値及び期待奏効率を踏まえて、試験全体での有意水準を片側 $\alpha = 0.05$、$\beta = 0.2$（検出力 80%）としたときの必要解析対象被験者数は 22 名であった。22 名のうち 7 名（31.8%）以上で確定奏効が認められれば、T-DXd が HER2 陽性（IHC 法 3+又は IHC 法 2+/ISH 法陽性）が確認された切除不能又は再発胆道癌に対し有用と判断することとした。数名の脱落を見込み、HER2-strong FAS の予定登録被験者数は 24 名とした。また、HER2 発現状況が IHC 法 0/ISH 法陽性、IHC 法 1+/ISH 法陰性、IHC 法 1+/ISH 法陽性、又は IHC 法 2+/ISH 法陰性が確認された被験者を探索的に最大 8 名（最小 6 名）登録することとし、試験全体としての予定登録被験者数は最大 32 名とした。

7.3　用量の設定根拠

本試験の用法・用量は、第 I 相試験（DS8201-A-J101 試験）で決定された第 II 相試験の推奨用法・用量である 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回静脈内投与とした。

7.4　被験者の内訳

登録された被験者数は 32 名であり、すべての被験者が T-DXd を投与された。

試験終了時点ではすべての被験者が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、病勢進行（20 名）であった。

7.5　解析対象

登録され、治験薬が 1 回以上投与された 32 名が安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団のうち、事後に適格基準を満たさないことが判明した 2 名を除く 30 名が FAS に含まれた。FAS のうち、HER2-strong FAS は 22 名、HER2-weak FAS は 8 名であった。薬物動態解析対象集団及び免疫原性解析対象集団には各 7 名が含まれた。

7.6　被験者背景

登録被験者（32 名）での被験者背景を以下に示す。

年齢の中央値（範囲）は 68.0（39～80）歳であり、男性が 19 名（59.4%）、女性が 13 名（40.6%）であった。ECOG PS は、0 が 22 名（68.8%）、1 が 10 名（31.3%）であった。

原発癌は、肝内胆管癌が 7 名、肝外胆管癌が 9 名、胆嚢癌が 13 名、Vater 膨大部癌が 3 名であった。初発が 19 名（59.4%）、再発が 13 名（40.6%）であった。いずれの被験者も転移を有し、転移部位で最も多かったのは肝（25 名［78.1%］）、次いで多かったのはリンパ節（22 名［68.8%］）であった。すべての被験者が胆道癌の薬物治療歴を有し、ゲムシタビンを含む治療を 1 回以上受けていた。約半数（15 名［46.9%］）が胆道癌の手術歴を有し、6 名（18.8%）が胆道癌の放射線治療歴を有していた。

HER2 発現状況別の内訳は、IHC 法 3+が 11 名（34.4%）、IHC 法 2+/ISH 法陽性が 13 名（40.6%）、IHC 法 2+/ISH 法陰性が 6 名（18.8%）、IHC 法 1+/ISH 法陰性及び IHC 法 0/ISH 法陽性が各 1 名（3.1%）であり、IHC 法 1+/ISH 法陽性はいなかった。

HER2-strong FAS 及び HER2-weak FAS の結果、並びに原発癌別の結果も、登録被験者の結果と概ね同様であり、明確な違いはなかった。

7.7　有効性の結果

7.7.1　主要評価項目

HER2-strong FAS（22 名）の中央判定に基づく最良総合効果は、完全奏効（complete response: CR）が 2 名（9.1%）、部分奏効（partial response: PR）が 6 名（27.3%）で、確定奏効率（90% CI）は 36.4（19.6～56.1）%であった。HER2-strong FAS の中央判定に基づく確定奏効率は、無効と判断する閾値奏効率（15%）に対して有意水準片側 5%で統計学的に有意に高かった（二項検定、$P = 0.011$）。

事前に規定したサブグループ別に中央判定に基づく確定奏効率を算出した。サブグループ内の被験者数が 6 名以上で、かつ、サブグループ間で確定奏効率の差が 10%以上であったのは、性別（男性: 3/13 名［23.1%］、女性: 5/9 名［55.6%］）及びベースラインの ECOG PS（1: 2/7 名［28.6%］、0: 6/15 名［40.0%］）であった。

HER2 発現状況別では、IHC 法 2+/ISH 法陽性（4/12 名［33.3%］、いずれも PR）と IHC 法 3+（4/10 名［40.0%］、内訳は CR が 2 名、PR が 2 名）であった。また、原発部位別、初発／再発別でも確定奏効率は同程度であり、肝外胆管癌（2/6 名［33.3%］）と胆嚢癌（4/11 名［36.4%］）、初発（5/13 名［38.5%］）と再発（3/9 名［33.3%］）であった。

7.7.2　副次評価項目

- FAS（30 名）での中央判定に基づく最良総合効果は、CR が 2 名（6.7%）、PR が 7 名（23.3%）で、中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 30.0（14.7～49.4）%であった。
  - サブグループ内で被験者数が 6 名以上、かつ、サブグループ間で確定奏効率の差が 10%以上であったのは、性別（男性: 4/18 名［22.2%］、女性: 5/12 名［41.7%］）、ベースラインの ECOG PS（1: 2/9 名［22.2%］、0: 7/21 名［33.3%］）、原発部位（肝内胆管癌: 1/6 名［16.7%］、胆嚢癌: 4/13 名［30.8%］、肝外胆管癌: 3/8 名［37.5%］）、組織型（乳頭腺癌: 0/6 名［0.0%］、腺癌［肝内胆管癌］: 1/6 名［16.7%］、管状腺癌: 8/18 名［44.4%］）、IHC 法による HER2 発現状況（2+: 5/18 名［27.8%］、3+: 4/10 名［40.0%］）、及び ISH 法による HER2 発現状況（陰性: 1/7 名［14.3%］、陽性: 8/23 名［34.8%］）であった。
- HER2-weak FAS（8 名）での中央判定に基づく最良総合効果は、PR が 1 名（12.5%）で、確定奏効率（95% CI）は 12.5%（0.3%～52.7%）であった。
- HER2-strong FAS（22 名）での治験担当医師判定に基づく最良総合効果は PR が 8 名（36.4%）で、確定奏効率（95% CI）は 36.4%（17.2%～59.3%）であり、中央判定と同様の結果であった。HER2-weak FAS（8 名）及び FAS（30 名）での治験担当医師判定に基づく確定奏効率は、いずれも中央判定の結果と同様であった。
- 中央判定及び治験担当医師判定に基づく病勢コントロール率（95% CI）は、HER2-strong FAS（22 名）ではそれぞれ 81.8（59.7～94.8）%及び 86.4（65.1～97.1）%であった。HER2-weak FAS（8 名）ではそれぞれ 75.0（34.9～96.8）%及び 62.5（24.5～91.5）%であり、FAS（30 名）ではいずれも 80.0（61.4～92.3）%であった。
- HER2-strong FAS（22 名）での中央判定及び治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は、それぞれ 4.4（2.8～8.3）ヵ月及び 5.1（3.0～7.3）ヵ月であった。6 ヵ月時点及び 1 年時点での無増悪生存割合（95% CI）は、中央判定がそれぞれ 36.4（17.4～55.7）%及び 9.1（1.6～25.1）%、治験担当医師判定がそれぞれ 40.9（20.9～60.1）%及び 18.2（5.7～36.3）%であった。

  HER2-weak FAS（8 名）での中央判定及び治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）はそれぞれ 4.2（1.3～6.2）ヵ月及び 3.5（1.2～5.5）ヵ月であり、FAS（30 名）ではそれぞれ 4.3（3.4～6.2）ヵ月及び 4.4（3.0～5.8）ヵ月であった。
- HER2-strong FAS（22 名）での OS の中央値（95% CI）は 7.1（4.7～14.6）ヵ月であった。6 ヵ月時点及び 1 年時点での生存割合（95% CI）はそれぞれ 63.6（40.3～79.9）%及び 31.8（14.2～51.1）%であった。生存期間の観察期間の中央値（範囲）は 7.1（2～22）ヵ月であった。

  HER2-weak FAS（8 名）での OS の中央値（95% CI）は 8.9（3.0～12.8）ヵ月であ

り、FAS（30 名）では 8.0（5.7～12.6）ヵ月であった。

7.8　薬物動態の結果

血清中濃度推移は、T-DXd と総抗 HER2 抗体で同様であった。DXd の曝露量は、T-DXd 及び総抗 HER2 抗体と比較して低かった。

7.9　安全性の結果

7.9.1　投与状況

サイクル数の中央値（最小値～最大値）は、6.0（1～20）であった。治療期間の中央値（範囲）は 126.0（21～419）日であり、累積投与量の中央値（範囲）は 1621.5（199～4820）mg であった。

7.9.2　有害事象の分析

7.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象はすべての被験者（32 名）に発現した。主な有害事象は、貧血（24 名［75.0%］）、低アルブミン血症（19 名［59.4%］）、好中球数減少及び白血球数減少（各 18 名［56.3%］）、食欲減退（16 名［50.0%］）、悪心、発熱、及び血小板数減少（各 14 名［43.8%］）、脱毛症（13 名［40.6%］）、及びリンパ球数減少（11 名［34.4%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 29 名（90.6%）に発現した。主な Grade 3 以上の有害事象は、貧血（17 名［53.1%］）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各 10 名［31.3%］）であった。

HER2 発現状況別では、HER2-strong（24 名）に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、貧血（14 名［58.3%］）、好中球数減少（8 名［33.3%］）、白血球数減少（7 名［29.2%］）、胆管炎及びリンパ球数減少（各 5 名［20.8%］）であった。HER2-weak（8 名）に認められた主な有害事象は、貧血及び白血球数減少（各 3 名［37.5%］）、並びに胆管炎、リンパ球数減少、及び好中球数減少（各 2 名［25.0%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.7-1 に示す。

7.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は 32 名すべてに発現した。主な副作用は、貧血（22 名［68.8%］）、好中球数減少及び白血球数減少（各 18 名［56.3%］）、悪心及び血小板数減少（各 14 名［43.8%］）、脱毛症（13 名［40.6%］）、食欲減退（12 名［37.5%］）、リンパ球数減少（11 名［34.4%］）、並びに低アルブミン血症及び嘔吐（各 7 名［21.9%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は 26 名（90.6%）に発現した。Grade 3 以上の主な副作用は、貧血（17 名［53.1%］）、好中球数減少及び白血球数減少（各 10 名［31.3%］）、及びリンパ球数減少（7 名［21.9%］）であった。

HER2-strong（24 名）に認められた主な Grade 3 以上の副作用は、貧血（14 名［58.3%］）、好中球数減少（8 名［33.3%］）、白血球数減少（7 名［29.2%］）、及びリンパ球数減少（5 名［20.8%］）であった。HER2-weak（8 名）に認められた主な副作用は、貧血及び白血球数減少（各 3 名［37.5%］）、並びにリンパ球数減少及び好中球数減少（各 2 名［25.0%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.7-2 に示す。

7.9.3　死亡

FAS（30 名）のうち 26 名が死亡した。死因別の内訳は、治験関連死が 2 名（肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1 名）、急性腎盂腎炎による敗血症性ショックによる他病死が 1 名で、残りの 23 名は原病死であった。

死亡に至った有害事象は 4 名（12.5%）に 5 件（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、及び肺臓炎）発現した。なお、急性腎盂腎炎及び敗血症性ショックは同じ被験者で発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象は、間質性肺疾患（1 名）及び肺臓炎（1 名）であった。

7.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 19 名に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、胆管炎（7 名）、間質性肺疾患（3 名）、並びに胆管狭窄、胆道感染、肺臓炎、食欲減退、及び敗血症性ショック（各 2 名）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象は、間質性肺疾患（3 名）、肺臓炎（2 名）、及び食欲減退（1 名）であった。

7.9.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 名（28.1%）に発現した。発現した事象は間質性肺疾患（5 名［15.6%］）、肺臓炎（2 名［6.3%］）、並びに急性腎盂腎炎、敗血症性ショック、及び脱水（1 名［3.1%］）であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 16 名（50.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象は、胆管炎（6 名［18.8%］）、間質性肺疾患（4 名［12.5%］）、貧血、リンパ球数減少、及び好中球数減少（各 3 名［9.4%］）、並びに疲労及び食欲減退（各 2 名［6.3%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 6 名（18.8%）に発現した。発熱性好中球減少症（2 名［6.3%］）以外はすべて 1 名に発現した。

7.9.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、間質性肺疾患／肺臓炎、過量投与、potential Hy’s Law、並びに左室駆出率低下を設定した。なお、本試験では間質性肺疾患の独立判定委員会を設置しておらず、治験責任医師の報告に基づいて間質性肺疾患及び肺臓炎の事象を評価した。

間質性肺疾患が 6 名（18.8%）に、肺臓炎が 2 名（6.3%）に発現し、いずれの事象も治験

薬との因果関係が「関連あり」と判定された。これらのうち Grade 3 以上の間質性肺疾患は 2 名（6.3%）に発現し、肺臓炎はいずれも Grade 3 以上であった。死亡以外の重篤な事象は、間質性肺疾患が 2 名（Grade 2 及び Grade 3 が各 1 名）、肺臓炎が 1 名（Grade 3）であった。

治験実施計画書に従って、間質性肺疾患又は肺臓炎を発現した被験者はすべて治験薬の投与を中止、中断、又は減量した。なお、肺臓炎を発現した 2 名のうち 1 名（Grade 3）は、肺線維症の合併があり、登録後に除外基準に該当していたことが確認された。

過量投与は 1 名に認められた。過量投与が生じたのは 1 サイクルのみであり、次サイクルまでに Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象は発現しなかった。

臨床検査値が Hy's Law が疑われる規準に合致する被験者は認められたが、いずれも胆汁うっ滞による事象と判断され、potential Hy's Law には該当しないと判断された。左室駆出率低下に関連する有害事象は報告されなかった。

7.9.7　臨床検査

Grade 3 以上の臨床検査値に関する有害事象は 15 名（62.5%）に発現した。最も多く見られた事象は、好中球数減少（10 名［31.3%］、内訳は Grade 3 が 7 名、Grade 4 が 3 名）及び白血球数減少（10 名［31.3%］、いずれも Grade 3）、次いでリンパ球数減少（7 名［21.9%］、内訳は Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 3 名）であり、これらはすべて治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。

血液学的パラメータの変動は、報告された血球系の有害事象と一致していた。

肝機能パラメータは、試験期間中に顕著なベースラインからの変動は認められなかった。肝機能関連の臨床検査値に関する有害事象は、Grade 3 が γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 名［8.3%］）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 名［4.2%］）であり、Grade 4 の事象は報告されなかった。

7.10 抗 T-DXd 抗体

免疫原性解析対象集団（7 名）で、T-DXd 投与前及び投与後のいずれの測定時点でも抗 T-DXd 抗体が陽性になった被験者はいなかった。

7.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 拡大の影響によるスケジュール不遵守が 1 名で 3 件報告されたが、本試験の結果に影響を及ぼすと考えられるものではなかった。

7.12 結論

本試験では、ゲムシタビンを含む治療に不応又は不耐で、HER2 発現（IHC 法 1+以上又は ISH 法陽性）が確認されている切除不能又は再発胆道癌患者を対象に、T-DXd の有効

性、安全性、及び PK を評価した。

主要評価項目の HER2-strong FAS での中央判定に基づく確定奏効率（95% CI）は 36.4（19.6～56.1）%であり、無効と判断する閾値奏効率（15%）に対して有意水準片側 5%で統計学的に有意に高かった（二項検定、$P = 0.011$）。副次評価項目でも、HER2-strong FAS での治験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）が 5.1（3.0～7.3）ヵ月、OS の中央値（95% CI）が 7.1（4.7～14.6）ヵ月と良好な結果が得られた。なお、HER2-weak FAS では HER2-strong FAS と比較して、確定奏効率、病勢コントロール率、PFS、及び OS は低い傾向であったものの、HER2-weak FAS の被験者数は 8 名と少数であった。

T-DXd の PK プロファイルは既知のものと類似していた。

全体として、安全性は許容可能で、安全性プロファイルは T-DXd の既知のものと類似していた。本試験では間質性肺疾患が 18.8%（6/32 名）、肺臓炎が 6.3%（2/32 名）に認められ、このうち 2 名は転帰が死亡であった。間質性肺疾患は T-DXd の特定されたリスクであり、間質性肺疾患は T-DXd の特定されたリスクであり、T-DXd の副作用として間質性肺疾患の可能性に注意して適正使用する必要がある。

本試験の結果から、T-DXd（5.4 mg/kg、3 週に 1 回）は HER2 陽性が確認されている切除不能又は再発胆道癌に対する治療選択肢の 1 つとして期待できると考える。