

## 審議結果報告書

令和 8 年 2 月 2 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ツカイザ錠50mg、同錠150mg  
[一 般 名] ツカチニブ エタノール付加物  
[申 請 者 名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 13 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ツカイザ錠 50 mg、同錠 150 mg  
[一般名] ツカチニブ エタノール付加物  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和7年3月13日

令和8年1月9日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
85	10	2. 次の薬剤を投与中の患者：ベネトクラクス（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期）、	2. 次の薬剤を投与中の患者：ベネトクラクス（ <u>再発又は難治性の慢性リンパ性白血病</u> （小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期）、

（下線部変更）

以上

審査報告書

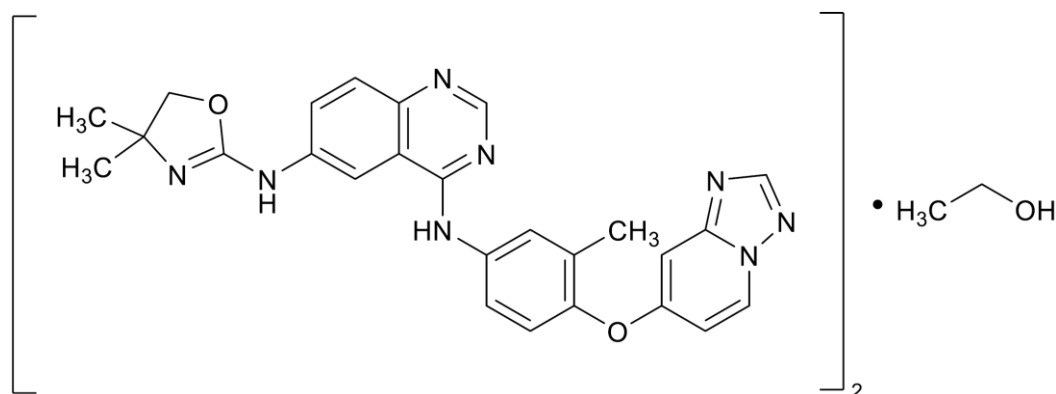
令和8年1月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ツカイザ錠 50 mg、同錠 150 mg  
[一 般 名] ツカチニブ エタノール付加物  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和7年3月13日  
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にツカチニブ エタノール付加物 52.4 又は 157.2 mg (ツカチニブとして 50 又は 150 mg) を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式：(C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

分子量：1,007.11

化学名：

(日 本 名) N<sup>6</sup>-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N<sup>4</sup>-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル]キナゾリン-4,6-ジアミン ヘミエタノール付加物

(英 名) N<sup>6</sup>-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N<sup>4</sup>-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy]phenyl]quinazoline-4,6-diamine hemiethanolate

[特 記 事 項] なし

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

[用法及び用量]

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年11月13日

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

申請品目

[販売名]	ツカイザ錠 50 mg、同錠 150 mg
[一般名]	ツカチニブ エタノール付加物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和7年3月13日
[剤形・含量]	1錠中にツカチニブ エタノール付加物 52.4 又は 157.2 mg (ツカチニブとして 50 又は 150 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

[申請時の用法・用量]

トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1回 300 mg を 1日 2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	79
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	79

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

HER2は、EGFRファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。HER2はホモ二量体又は他のEGFRファミリーとヘテロ二量体を形成し、その下流のシグナル伝達経路を活性化することにより、細胞の増殖、分化等を調節すると考えられている。また、HER2の過剰発現又は遺伝子増幅により細胞増殖が亢進すると考えられている。

本薬は、米国 Array Biopharma 社（現 Pfizer 社）により創製された低分子化合物であり、HER2のチロシンキナーゼを可逆的に阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

米国 Array BioPharma 社（現 Pfizer 社）により、2008年4月から進行固形癌患者等を対象とした海外第I相試験（101試験）が実施された。その後、米国 Seattle Genetics 社（現 Pfizer 社）により、2016年2月から化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第II相試験（HER2CLIMB試験）が、米国 Merck Sharp & Dohme 社<sup>1)</sup>により、2021年4月から化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第II相試験（HER2CLIMB-03試験）が実施された。

米国では、HER2CLIMB試験を主要な試験成績として、2019年12月に承認申請が行われ、2020年4月に「TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting.」を効能・効果として承認された。EUでは、HER2CLIMB試験を主要な試験成績として、2020年1月に承認申請が行われ、2021年2月に「TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of adult patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens.」を効能・効果として承認された。

なお、2025年9月時点において、本薬は化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、50以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、MSD 社<sup>1)</sup>により、HER2CLIMB-03試験への患者登録が2021年4月から開始された。

今般、HER2CLIMB試験及びHER2CLIMB-03試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数及び分配係数について検討された。原薬には、          、          及び          を含む、計29種類の結晶形の存在が確認されている

<sup>1)</sup> 治験実施計画書第9版（20    年    月    日付け）において、HER2CLIMB-03試験の依頼者が米国 Merck Sharp & Dohme 社から米国 Seagen 社（現 Pfizer 社）に変更された。

が、実生産における製造方法では [REDACTED] ([REDACTED]) のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

## 2.1.2 製造方法

原薬は \*出発物質<sup>A2)</sup>、 \*出発物質B 及び \*出発物質<sup>C3)</sup> を出発物質として合成される。以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす CPP の特定、及び②製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
元素不純物	製造方法
微生物限度	—*

\* : GMP 下で管理

重要工程として、 [REDACTED]<sup>4)</sup> の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、 [REDACTED] が管理されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC))、水分、強熱残分、 [REDACTED] ([REDACTED]) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリエチレンドラム	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		12 カ月

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 52.4 又は 157.2 mg (ツカチニブとして 50 又は 150 mg) を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、コポビドン、クロスポビドン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及びオパドライ II イエローが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は 1. 原料・包装・試験・保管、保管、2. 打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす CPP の特定、及び②製造工程パラメータの PAR の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
1. 原料・包装・試験・保管、保管、2. 打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・試験・保管	製造方法
微生物学的品質	—*

\* : GMP 下で管理

1. 原料・包装・試験・保管、打錠及び包装・表示・試験・保管工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 (分解生成物 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験\*

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
50 mg	長期保存試験	パイロットスケール：	25℃	60%RH	ブリスター（ポリアミド/ アルミニウム箔/ポリ塩化 ビニルの 3 層フィルム及 びアルミニウム箔）包装	48 カ月
	加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		9 カ月
150 mg	長期保存試験	パイロットスケール：	25℃	60%RH		48 カ月
	加速試験	2 ロット 実生産スケール： 1 ロット	40℃	75%RH		9 カ月

\*： ████████ について、██████ に対する識別能を有していない、申請された試験方法とは異なる試験方法が用いられた。長期保存試験の 36 及び 48 カ月時点において申請された試験方法による試験も実施され、判定基準に適合する結果が得られている。また、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いた長期保存試験及び加速試験が基準ロットと同一の試験条件で実施されており、これらの安定性試験においては申請された試験方法による溶出試験が実施され、長期保存試験 24 カ月時点及び加速試験 9 カ月時点まで安定であったことが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ブリスター（ポリアミド/アルミニウム箔/ポリ塩化ビニルの 3 層フィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である塩化カリウムが含有されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する塩化カリウムは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、塩化カリウムについて、提出された資料から、申請された製剤の使用量及び投与経路において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 HER2 等のキナーゼ活性に対する阻害作用

##### 3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.6)

HER2 陽性<sup>5)</sup> ヒト乳癌由来 BT-474 細胞株を用いて、本薬の HER2 リン酸化に対する阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 [95%CI] は 9.88 [8.14, 11.98] nmol/L であった (n=16)。

<sup>5)</sup> HER2 遺伝子のコピー数が 14.1

BT-474 細胞株を用いて、HER2、HER3 及び HER2 の下流のシグナル伝達分子 (AKT、ERK1/2 及び MEK1) のリン酸化に対する阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値は表 5 のとおりであった。

表 5 HER2 等のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	キナーゼ	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
HER2	1.6	ERK1/2	0.24
HER3	4.9	MEK1	0.63
AKT	0.68		

n=1

EGFR 陽性<sup>6)</sup> ヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 細胞株を用いて、本薬の EGFR リン酸化に対する阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 [95%CI] は 13,220 [7,220, 24,200] nmol/L であった (n=13)。

BT-474 細胞株を用いて、HER2 のリン酸化に対する本薬及び本薬の代謝物 (M1 (メチル基水酸化体)) の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び M1 の IC<sub>50</sub> 値は表 6 のとおりであった。

表 6 HER2 のリン酸化に対する本薬及び M1 の阻害作用

	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
本薬	12
(R) -M1	53
(S) -M1	55

n=1

A431 細胞株を用いて、EGFR のリン酸化に対する本薬及び本薬の代謝物 (M1) の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び M1 の EGFR のリン酸化に対する阻害作用は認められなかった。

### 3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.8)

変異型 HER2 (V664E<sup>7)</sup>) を過剰発現させたマウス胚線維芽細胞株由来 NIH/3T3 細胞株をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍体積が約 300 mm<sup>3</sup> に達した時点で本薬 25、50 又は 100 mg/kg を単回投与した。本薬投与の 1、4、12 又は 24 時間後に腫瘍組織を摘出し、当該腫瘍組織を用いて、HER2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 (平均値 ± 標準誤差) は 1,020 ± 180 nmol/L であった (n=85)。

### 3.1.2 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.3)

BT-474 細胞株を用いて、本薬単独及び本薬と Tmab との併用のアポトーシス誘導作用が、切断型カスパーゼ 3 及び 7 を指標に検討された。その結果、本薬単独及び本薬と Tmab との併用のアポトーシス誘導作用の EC<sub>50</sub> 値は表 7 のとおりであった。

<sup>6)</sup> EGFR 遺伝子のコピー数が 4.52

<sup>7)</sup> HER2 の 664 番目のバリンがグルタミン酸に置換

表 7 BT-474 細胞株に対する本薬単独及び本薬と Tmab との併用のアポトーシス誘導作用

	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
本薬単独	167.5
本薬と Tmab との併用	77.3

n=1

### 3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.3.1 乳癌

##### 3.1.3.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.4, 4.2.1.1.5, 4.2.1.1.6)

各種ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬及び T-DM1<sup>8)</sup> の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。また、各細胞株における HER2 発現量がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、各細胞株の HER2 発現量並びに本薬及び T-DM1 の EC<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表 8 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬及び T-DM1 の増殖抑制作用

細胞株	HER2 発現量*1	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)		細胞株	HER2 発現量*1	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
		本薬	T-DM1			本薬	T-DM1
HCC-1419	1,515,661	23	704	JIMT-1	123,626	15,147	1,395
SK-BR-3	1,384,157	27	13	BT-483	82,187	>25,000	>25,000
HCC-1954	1,259,398	50	7	CAMA-1	57,568	7,309	4,997
ZR-75-30	1,240,426	156	79	T47D	25,797	4,938	>25,000
AU-565	1,153,419	33	31	MCF7	20,855	10,020	>25,000
HCC-1569	938,858	249	118	MDA-MB-231	4,350	16,482	>25,000
HCC-2218	905,340	18	52	MDA-MB-436	1,702	17,601	23,878
BT-474	864,064	33	191	HS-578T	1,663	12,394	11,493
UACC-893	775,719	431	>25,000	MDA-MB-468	—*2	9,617	7,695
UACC-812	722,241	64	37	DU-4475	—*2	8,973	>25,000
HCC-202	303,584	282	40				

n=1、\*1：一細胞あたりの HER2 発現数、\*2：定量限界未満

BT-474 細胞株 (HER2 陽性) 及び A431 細胞株 (EGFR 陽性) に対する本薬及びドセタキセルの増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬及びドセタキセルの IC<sub>50</sub> 値は表 9 のとおりであった。

表 9 HER2 又は EGFR 陽性のヒト乳癌由来細胞株に対する本薬及びドセタキセルの増殖抑制作用

細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
	本薬	ドセタキセル
BT-474	15.45	4.94
A431	2,981	0.6374

n=1

BT-474 細胞株 (HER2 陽性) 及び A431 細胞株 (EGFR 陽性) に対する本薬及び M1 の増殖抑制作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び M1 の IC<sub>50</sub> 値は表 10 のとおりであった。

表 10 HER2 又は EGFR 陽性のヒト乳癌由来細胞株に対する本薬及び M1 の増殖抑制作用

細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)		
	本薬	(R) -M1	(S) -M1
BT-474	27	60	87
A431	15,214	>25,000	>25,000

n=1

<sup>8)</sup> HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤である T-DM1 を陽性対照として設定した。

### 3.1.3.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.10, 4.2.1.1.11)

BT-474 細胞株を皮下移植した SCID マウス (12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 254 mm<sup>3</sup> に達した時点 (第 1 日目) から本薬 52.7 若しくは 105.4 mg/kg<sup>9)</sup> が QD 経口投与、Tmab 20 mg/kg が QW 腹腔内投与又はドセタキセル 10 mg/kg が QW 静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。第 14 日目の腫瘍体積に基づいて統計解析が実施され、本薬、Tmab 又はドセタキセルの各単独投与及び併用投与のうち、本薬 105.4 mg/kg 単独投与群及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤 (Tmab 又はドセタキセル) との併用投与群において、対照 (30% Captisol 水溶液) 群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

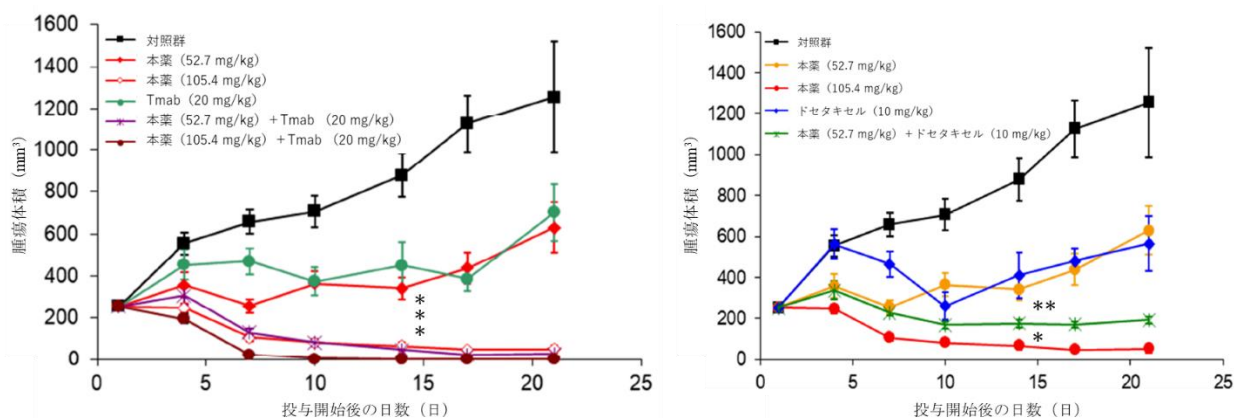


図 1 BT-474 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬、Tmab 及びドセタキセルの腫瘍増殖抑制作用

左図：本薬単独、Tmab 単独及び本薬/Tmab 投与の腫瘍増殖抑制作用、

右図：本薬単独、ドセタキセル単独及び本薬とドセタキセルとの併用投与の腫瘍増殖抑制作用

n=12、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して  $p < 0.001$  (Dunn の多重比較検定)、\*\*：対照群に対して  $p < 0.01$  (Dunn の多重比較検定)

HER2 陽性乳癌患者では、HER2 陰性乳癌患者と比較して、脳転移の発現頻度が高いことが報告されていること (Neuro Oncol 2021; 23: 894-904) を踏まえ、BT-474 細胞株を頭蓋内移植したヌードマウス (13 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。BT-474 細胞株を頭蓋内移植した日 (第 0 日目) の 2 日後から本薬 75 mg/kg が BID 経口投与された。その結果、生存曲線は図 2 のとおりであり、第 58 日目における対照 (30% Captisol 水溶液) 群及び本薬群の生存率はそれぞれ 23 及び 69% であった。

<sup>9)</sup> 塩形態が不明であり、遊離塩基換算量を算出できない。

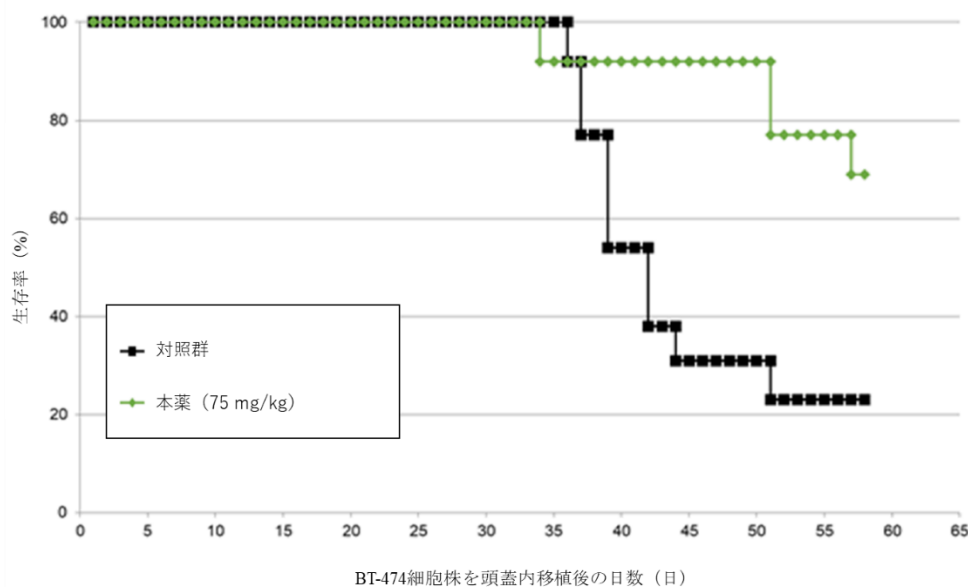


図2 BT-474細胞株を頭蓋内移植したヌードマウスに対する本薬投与時の生存曲線

### 3.1.3.2 乳癌以外

#### 3.1.3.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.12、4.2.1.1.13、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15)

HER2 陽性<sup>10)</sup> ヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬及び Tmab の各単独投与及び併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 138 mm<sup>3</sup> に達した時点 (第 0 日目) から本薬 50 mg/kg が BID 経口投与又は Tmab 20 mg/kg が QW 腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 27 日目における本薬単独、Tmab 単独及び本薬/Tmab 投与の TGI<sup>11)</sup> はそれぞれ 101、87 及び 130%であった。

HER2 陽性<sup>12)</sup> の各種癌患者 (結腸・直腸癌、食道癌、胆管癌及び胃癌) 由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬及び Tmab の各単独投与及び併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積<sup>13)</sup> に達した時点 (第 0 日目) 又はその翌日 (第 1 日目) から本薬 50 mg/kg が BID 経口投与又は Tmab 20 mg/kg が QW 腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬及び Tmab の各単独投与及び併用投与の腫瘍増殖抑制作用は表 11 のとおりであった。

<sup>10)</sup> HER2 遺伝子のコピー数が約 60

<sup>11)</sup>  $TGI (\%) = [1 - \{ (\text{各薬剤群の試験最終日における平均腫瘍体積}) - (\text{各薬剤群の試験開始日における腫瘍体積}) \} / \{ (\text{対照 (30\% Captisol 水溶液) 群の試験最終日における平均腫瘍体積}) - (\text{対照 (30\% Captisol 水溶液) 群の試験開始日における腫瘍体積}) \}] \times 100$

<sup>12)</sup> HER2 遺伝子のコピー数について、CTG-0121、CTG-0383、CTG-0784、CTG-0137、CTG-0138、CTG-0927、GXA3038、GXA3039 及び GXA3054 において、それぞれ 34、41、80、85、60、5.67、12、14 及び 14

<sup>13)</sup> 胃癌患者由来腫瘍組織片を用いた検討では約 80~130 mm<sup>3</sup>、それ以外の癌患者由来腫瘍組織片を用いた検討では約 150~300 mm<sup>3</sup>

表 11 各種癌患者由来に対する本薬及び Tmab の各単独投与及び併用投与の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	由来	n	腫瘍体積 算出日	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )			
				対照*1	本薬単独	Tmab 単独	本薬/Tmab
CTG-0121	結腸・直腸癌	10	57	1,611±230	325±39*2	135±23*2	38±9*2
CTG-0383		10	59	1,190±190	578±160*2	536±136*2	117±23*2
CTG-0784		10	42	1,377±177	1,142±185	1,019±275	340±30*2
CTG-0137	食道癌	10	15	1,530±121	861±79*2	780±55*2	373±64*2
CTG-0138		10	44	1,359±201	732±140	1,278±324	163±37*2
CTG-0927	胆管癌	10	35	1,653±228	994±77*2	624±64*2	392±57*2
GXA3038*3	胃癌	10	53	801±121	47±16	461±83	14±5
GXA3039*3		7	57	1,388±134	798±132	926±148	113±30
GXA3054*3		10	54	418±95	221±36	135±38	6±4

平均値±標準誤差、\*1: 30% Captisol 水溶液、\*2: 対照群に対して  $p < 0.01$  (Newman-Keuls の多重比較検定)、\*3: 統計検定を実施しなかった

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 キナーゼに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

223 種類のキナーゼ (HER2 を含まない) に対する本薬 1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が、ELISA 法等により検討された。その結果、本薬 1  $\mu\text{mol/L}$  により 50% 以上の阻害作用が認められたのは EGFR (野生型、L858R 変異型<sup>14)</sup>、L861Q 変異型<sup>15)</sup>、T790M 変異型<sup>16)</sup> 及び T790M/L858R 変異型<sup>17)</sup>) 並びに HER4 であった。

257 種類のキナーゼ (HER2 を含まない) に対する本薬の代謝物 (M1) 1  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が、ELISA 法等により検討された。その結果、M1 1  $\mu\text{mol/L}$  により 50% 以上の阻害作用が認められたのは EGFR (野生型、L858R 変異型、L861Q 変異型及び T790M/L858R 変異型) 並びに HER4 であった。

申請者は、上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (300 mg) 投与時における血漿中非結合型の本薬及び M1 の  $C_{\text{max}}$  がそれぞれ 24.0 及び 2.5 ng/mL<sup>18)</sup> であり、本薬及び M1 1  $\mu\text{mol/L}$  はそれぞれ 480.52 及び 496.52 ng/mL に相当することを考慮すると、本薬の臨床使用時に、EGFR 及び HER4 に対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5)

ラット (6 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する影響が Irwin 法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.3、1.0、3.0 及び 10.0  $\mu\text{mol/L}$  による hERG カリウム電流の阻害率 (n

<sup>14)</sup> EGFR の 858 番目のロイシンがアルギニンに置換

<sup>15)</sup> EGFR の 861 番目のロイシンがグルタミンに置換

<sup>16)</sup> EGFR の 790 番目のトレオニンがメチオニンに置換

<sup>17)</sup> EGFR の 790 番目のトレオニンがメチオニンに置換、かつ 858 番目のロイシンがアルギニンに置換

<sup>18)</sup> HER2CLIMB-03 試験において、日本人患者に本薬 300 mg 経口投与後のサイクル 1 第 1 日目の曝露量 (826.3 ng/mL) 及び血漿タンパク非結合型分率 (97.1%) に基づき算出された。

=3、平均値±標準誤差)は、それぞれ  $0.25 \pm 0.929$ 、 $2.85 \pm 1.147$ 、 $8.61 \pm 2.041$  及び  $42.35 \pm 1.276\%$ であった。

### 3.3.2.2 心電図、血圧及び心拍数に対する影響 (CTD 4.2.1.3.7)

カニクイザル (6 例/群) に本薬 10、30 又は 45 mg/kg が第 1、2、7 及び 12 日目に BID 経口投与され、心電図、血圧及び心拍数に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.6)

ラット (8 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能 (呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、弛緩時間、ピーク吸気流量、ピーク呼気流量及び enhanced pause (気道抵抗の指標)) に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.4 胃腸管系に及ぼす影響

#### 3.3.4.1 胃酸分泌に対する影響及び胃刺激性 (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.4)

ラット (10 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、胃酸分泌 (胃液の分泌量、pH 及び酸度) に対する影響が検討された。その結果、対照 (0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188 を含む水溶液) 群と比較して、本薬 100 mg/kg 投与群では、胃液の酸度の統計学的に有意な増加が認められた ( $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。

ラット (10 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与後、摘出した胃を用いて、胃刺激性が検討された<sup>19)</sup>。その結果、対照 (0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188 を含む水溶液) 群と比較して、本薬 100 mg/kg 投与群では、胃刺激性スコア<sup>20)</sup> の統計学的に有意な高値が認められた ( $p < 0.05$ 、Dunnett 検定)。

申請者は、本薬の臨床使用時における、胃液の酸度増加及び胃刺激性に関連する可能性があり、臨床試験においても一定の頻度で認められた悪心・嘔吐及び腹痛の注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

- 臨床試験において本薬投与により悪心・嘔吐 (7.R.3.1 参照) 及び腹痛<sup>21)</sup> が一定の頻度で認められているものの、重篤な悪心・嘔吐及び腹痛の発現割合はプラセボ群と同程度であったこと<sup>22)</sup> 等から、現時点において悪心・嘔吐に特有の注意喚起は必要ないと考える。

<sup>19)</sup> 摘出した胃を顕微鏡下で観察し、病変を 1：表面粘膜病変、2：出血性潰瘍、3：穿孔性潰瘍のスコアに分類した。胃刺激性スコアとしては、スコア 1～3 の各病変の数とその総和、各病変の長さとその総和、及びスコアの総和が検討された。

<sup>20)</sup> 2 の病変の数及び 1～3 の病変の数の総和、1 及び 2 の病変の長さ及び 1～3 の病変の長さの総和、並びにスコアの総和において統計的な有意差が認められた。

<sup>21)</sup> HER2CLIMB 試験における腹痛の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 16.3% (66/404 例) 及び 16.2% (32/197 例) であった。

<sup>22)</sup> HER2CLIMB 試験における重篤な悪心・嘔吐の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 3.2% (13/404 例) 及び 2.5% (5/197 例) であった。また、HER2CLIMB 試験における重篤な腹痛の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 1.0% (4/404 例) 及び 0% (0/197 例) であった。

### 3.3.4.2 消化管輸送能に対する影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (10 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、消化管輸送能に対する影響が、小腸における炭末輸送距離を指標に検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

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

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び HER2 陽性の乳癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、HER2 のキナーゼ活性に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、HER2 のキナーゼ活性を阻害すること (3.1.1 参照) により、HER2 陽性乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、本薬は HER2 陽性のヒト乳癌由来 BT-474 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.3.1.2 参照) を考慮すると、HER2 陽性の乳癌に対して本薬の有効性は期待できると考える。

また、本薬と本邦において HER2 陽性の乳癌に対して承認されているラパチニブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

- いずれの薬剤も HER2 のリン酸化を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示す点では同一である。
- ラパチニブは HER2 と EGFR に対して同程度の阻害作用を有する一方、本薬は EGFR より HER2 に高い阻害作用を有する点で異なる (Mol Cancer Ther 2020; 19: 976-87)。
- BT-474 細胞株を頭蓋内に移植したヌードマウスにおいて、本薬はラパチニブと比較して強い腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されている (Cancer Res Commun 2023; 3: 1927-39)。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK の検討は、サル等を用いて行われた。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

サル血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 1.00 ng/mL)。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた (定量下限: 97.3 ng Eq./g)。

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基のツカチニブとしての量で記載する。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 1.0 mg/kg<sup>23)</sup> を単回静脈内投与、又は本薬 15、30 若しくは 45 mg/kg<sup>24)</sup> を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 12)。申請者は、BA が 100%を超えた理由について、本薬の高用量投与により代謝が飽和したことに起因する可能性がある旨を説明している。また、本薬の曝露量は検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。申請者は、本薬の曝露量が用量比を下回って増加した理由について、消化管からの本薬の吸収が本薬の溶解性により制限されたことに起因すると考える旨を説明している。

表 12 本薬の PK パラメータ (雄性サル、単回静脈内又は経口投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	BA* (%)
静脈内	1.0	3	0.224±0.050	0.167±0.046	0.456±0.045	—
経口	15	3	2.75±1.40	7.31±3.99	1.95±0.32	292.0±159.3
	30	7	3.09±1.72	9.95±5.16	2.78±0.67	198.6±103.0
	45	3	3.60±1.11	14.3±5.73	3.62±0.310	190.2±76.2

平均値±標準偏差、—: 該当せず、\*: AUC<sub>0-inf</sub>から算出された

### 4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 2.5、10 又は 20 mg/kg を BID で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 13)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。反復投与による本薬の曝露量への明確な影響は認められなかった。本薬の曝露量は検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。申請者は、本薬の曝露量が用量比を上回って増加した理由について、本薬の用量の増加に伴い、消化管管腔側への本薬の排出又は本薬の代謝が飽和したことに起因すると考える旨を説明している。

表 13 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> *1 (h)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	2.5	45.6 (421)	25.3 (159)	1.00 (0.500, 4.00)	1.00 (0.500, 4.00)	199 (144)	168 (68.2)
	10	381 (413)	505 (73.8)	2.00 (0.500, 2.00)	1.50 (0.500, 4.00)	3,510 (202)	2,920 (20.3)
	20	912 (104)	1,310 (113)	4.00 (2.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	16,900 (87.1)	17,600 (65.5)
91	2.5	59.6 (213)	21.9 (169)	0.750 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 2.00)	404 (87.2)	234 (87.7)
	10*2	161 (170)	122 (338)	2.00 (1.00, 4.00)	1.00 (0.500, 2.00)	3,240 (64.3)	1,670 (210)
	20	1,150 (160)	2,930 (119)	4.00 (2.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	19,300 (71.7)	36,400 (64.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、n=6、\*1: 中央値 (最小値, 最大値)、\*2: 雄性サルでは n=5

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L の P<sub>app A→B</sub> 及び P<sub>app B→A</sub> は、それぞれ  $11.4 \times 10^{-6}$  及び  $32.2 \times 10^{-6}$  cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロール、中程度の膜透過性のスルファサラジン及び低膜透過性のエリスロマイシンの P<sub>app A→B</sub> がそれぞれ  $31.4 \times 10^{-6}$ 、 $2.5 \times 10^{-6}$  及び  $1.6 \times 10^{-6}$  cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

<sup>23)</sup> 40%PEG400、20%エタノールを含む水溶液で調製された。

<sup>24)</sup> 0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液で調製された。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雌雄有色ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 26.8 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。ぶどう膜、肝臓、副腎及び眼における組織中放射能濃度の最大値（雄性ラットでそれぞれ、50,200、24,800、10,700 及び 9,690 ng Eq./g、並びに雌性ラットでそれぞれ、99,900、75,500、24,300 及び 17,200 ng Eq./g）は、血液及び血漿中放射能濃度の最大値（雄性ラットでそれぞれ、1,010 及び 1,490 ng Eq./g、並びに雌性ラットでそれぞれ、3,180 及び 4,960 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。また、雌性ラットの唾液腺、雄性ラットの腎皮質及び腎臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 18,100、12,700 及び 11,700 ng Eq./g）も高値を示した。ぶどう膜及び眼を除くいずれの組織においても、投与 672 時間後までに定量下限未満となった。

申請者は、上記の結果から、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、有色ラットを用いた光毒性試験において皮膚及び眼に毒性を示唆する異常又は所見は認められなかったこと（5.6.1 参照）、臨床試験において皮膚及び眼に安全性上の特段の懸念は認められなかったことから、本薬の臨床使用時に、本薬のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿と本薬（0.1～50  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 94.8～98.7、97.3～100、93.5～96.5 及び 97.1～97.9%であった。

### 4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬（0.2～20  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.98～1.02 であった。以上より、申請者は、本薬は血球と血漿に概ね均等に分布すると考える旨を説明している。

### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性を含む胚・胎児毒性が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞と  $^{14}\text{C}$  標識体（10  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 30～120 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれにおいてもヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ヒト肝ミクロソームにおける代謝物として M1（メチル基水酸化体）、M5（酸化体）及び M13（構造未同定）が検出され、ヒト肝細胞における代謝物として M1、M4（M2（加水分解体）の酸化体）及び M6（水酸化体）が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C8 及び 3A が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP2C8 及び 3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.1 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び CYP2C8 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1 又は 10 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤<sup>25)</sup> 及び NADPH 存在下においてインキュベートした。その結果、本薬 1 及び 10 µmol/L では、CYP2C8 阻害剤存在下で M1 の生成はそれぞれ 6.9 及び 5.9%<sup>26)</sup> に減少し、CYP3A 阻害剤存在下で①M5、及び②M9・M10 (いずれも酸化体) の生成はそれぞれ①8.5 及び 6.7%、並びに②5.2 及び 13%<sup>27)</sup> に減少した。一方、検討されたその他の CYP 分子種の阻害剤存在下において、M1、M5、M9 及び M10 の生成の明確な減少は認められなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と <sup>14</sup>C 標識体 (10 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、CYP2C8 存在下で総放射能の 30%超<sup>28)</sup> の M1 が検出された。また、CYP1A1、1B1 及び 3A4 存在下で総放射能の 10%以上 30%以下<sup>28)</sup> の M5 が検出され、CYP3A5 存在下で総放射能の 10%以上 30%以下<sup>27)</sup> の M6 が検出された。その他の CYP 分子種によって生成した代謝物はいずれも総放射能の 10%未滿<sup>27)</sup>であった。
- ヒト肝サイトゾルと本薬 (5 µmol/L) を、アルデヒドオキシダーゼの阻害剤 (ヒドララジン及びラロキシフェン) 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、M20 (酸化体) の生成が減少した。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (5 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、M20 が検出された。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。なお、尿中代謝物は検討されなかった。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 2 時間後までの血漿中には、未変化体のみが検出された。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M1 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 62 及び 12%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M1 が検出された (投与放射能に対する割合は 3.8%)。

<sup>25)</sup> ①CYP1A2、②2C8、③2C9、④2C19、⑤2D6 及び⑥3A の阻害剤として、それぞれ①フラフィリン (10 µmol/L)、②ゲムフィブロジル (150 µmol/L) 及びモンテルカスト (0.64 µmol/L)、③スルファフェナゾール (3 µmol/L)、④ベンジルニルパノール (5 µmol/L)、⑤キニジン (1 µmol/L)、並びに⑥ケトコナゾール (0.5 µmol/L) 及びトロレアンドマイシン (50 µmol/L) が用いられた。

<sup>26)</sup> CYP2C8 阻害剤としてゲムフィブロジルを用いた際の値。なお、モンテルカストを用いた際は、それぞれ 14 及び 44% に減少した。

<sup>27)</sup> CYP3A 阻害剤としてケトコナゾールを用いた際の値。なお、トロレアンドマイシンを用いた際は、それぞれ①33 及び 26%、並びに②7.4 及び 25%に減少した。

<sup>28)</sup> ラジオクロマトグラフにおける全ピーク高さに対する各代謝物由来のピーク高さの割合

胆管カニューレ未挿入のラットに本薬 30 mg/kg を BID で 13 週間反復経口投与した後の血漿中には、主に未変化体及び M31 (脱水素体) が検出された (総曝露量に対する割合は、それぞれ 91.80 及び 7.63%)。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、尿、胆汁及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 0.5 及び 90.9% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 1.1、80.2 及び 12.3% であった。申請者は、上記の結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞及び胆汁中に排泄されると考える旨を説明している。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の膜透過性が高いこと (4.1.3 参照)、並びに本薬は P-gp 及び BCRP の基質であること (4.5.3 参照) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合型本薬の  $C_{\max}$  ( $0.0398 \mu\text{mol/L}$ <sup>29)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と CYP3A、CYP2C8 及び UGT1A1 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP2C8 基質及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (CYP2B6 以外 :  $0.1 \sim 25 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 :  $0.03 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>30)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 8.8、10.5、21.1 及び  $16.9 \mu\text{mol/L}$ <sup>31)</sup> であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (CYP2B6 及び 3A 以外 :  $1 \sim 20 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 :  $0.03 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ 、CYP3A :  $0.01 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>30)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種

<sup>29)</sup> 海外第 I 相試験 (012 試験) パート D における第 12 日目の本薬の  $C_{\max}$  ( $638 \text{ ng/mL}$ ) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.03) に基づき算出された。

<sup>30)</sup> ①CYP1A2、②2B6、③2C8、④2C9、⑤2C19、⑥2D6 及び⑦3A の基質として、それぞれ①フェナセチン、②エファビレンツ、③パクリタキセル及びアモジアキン、④トルブタミド及びジクロフェナク、⑤S-メフェニトイン、⑥デキストロメトルファン、並びに⑦テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>31)</sup> CYP2C8、2C9 及び 3A に対する  $\text{IC}_{50}$  値は、CYP2C8、2C9 及び 3A の基質としてそれぞれパクリタキセル、トルブタミド及びミダゾラムを用いた際の値。なお、CYP2C8 及び 2C9 の基質としてそれぞれアモジアキン及びジクロフェナクを用いた際の  $\text{IC}_{50}$  値は算出されず、CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の  $\text{IC}_{50}$  値は  $13.0 \mu\text{mol/L}$  であった。

に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 $K_I$  値及び  $k_{inact}$  値はそれぞれ  $0.54 \mu\text{mol/L}$  及び  $0.011 \text{min}^{-1}$ <sup>32)</sup> であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ( $0.08 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ) を UGT1A1 の基質 (SN-38) 存在下でインキュベートし、UGT1A1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は  $2.4 \mu\text{mol/L}$  であった。
- 遺伝子組換えヒト UGT1A1 分子種と本薬 ( $0.08 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ) を UGT1A1 の基質 (スコポレチン) 存在下でインキュベートし、UGT1A1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は  $4.2 \mu\text{mol/L}$  であった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の  $C_{max}$  ( $0.0398 \mu\text{mol/L}$ <sup>29)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 新鮮ヒト肝細胞と本薬 ( $0.3 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) を 2 日間インキュベートし、CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量等が検討された。その結果、本薬による CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、いずれも陽性対照<sup>33)</sup> の 20%未満であった。
- ヒト凍結肝細胞と本薬 ( $0.03 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) を 3 日間インキュベートし、CYP2B6 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬による CYP2B6 の mRNA 発現量の増加は陽性対照<sup>34)</sup> の 20%未満であった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、海外第 II 相試験 (HER2CLIMB 試験) において、本薬と P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったことを考慮すると、P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 非発現細胞株に対する P-gp 及び BCRP 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は、それぞれ 44.7 及び 10.4 であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株及び BSEP を発現させた Sf9 反転膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬 ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

<sup>32)</sup> CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の  $K_I$  値及び  $k_{inact}$  値は算出されなかった。

<sup>33)</sup> CYP1A2 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれ 3-メチルコラントレン ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) 及びリファンピシン ( $25 \mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>34)</sup> CYP2B6 の陽性対照としてフェノバルビタール ( $750 \mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

また、下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (2,497  $\mu\text{mol/L}$ )、定常状態における非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (0.0398  $\mu\text{mol/L}$ <sup>29)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性があると考えられる。本薬による BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、海外第 II 相試験 (HER2CLIMB 試験) において、本薬と BCRP 基質との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったことを考慮すると、BCRP 基質との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。なお、本薬と P-gp、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株、又はヒト BCRP、OAT2、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、若しくは BSEP を発現させた Sf9 反転膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>35)</sup> の輸送に対する本薬<sup>36)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 10~30、8.98、14.7<sup>37)</sup>、0.340<sup>38)</sup>、0.135 及び 8.48  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、その他のトランスポーターの基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシン (10  $\mu\text{mol/L}$ )) の輸送に対する本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は 3~10  $\mu\text{mol/L}$  であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基のツカチニブとしての量で記載する。

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施された (表 14)。また、カニクイザルを用いた 5 日間反復経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2.3) における初回投与後の所見、及びマウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (5.3 参照) における単回投与後の所見に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。ラット及びマウスで急性毒性は認められなかった。カニクイザルに本薬 120 mg/kg を投与したときに嘔

<sup>35)</sup> OAT2 の基質としてクレアチニン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT2 及び MATE1 の基質としてメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びクレアチニン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、MATE2-K の基質としてメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、OATP1B1 の基質としてエストラジオール (2  $\mu\text{mol/L}$ )、OATP1B3 の基質として cholecystokinin octapeptide (2  $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP の基質としてプラゾシン (2  $\mu\text{mol/L}$ )、P-gp の基質としてジゴキシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 並びに BSEP の基質としてタウロコール酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>36)</sup> ①OAT2 及び MATE2-K、②OATP1B1 及び OATP1B3、③P-gp、並びに④BCRP 及び BSEP の検討は、それぞれ①0.03~10、②0.1~30、③0.1~100 及び④0.3~100  $\mu\text{mol/L}$  で行われた。OCT2 についてはメトホルミン及びクレアチニンに対する阻害の検討が、それぞれ 0.3~100 及び 0.03~10  $\mu\text{mol/L}$  で行われた。MATE1 についてはメトホルミン及びクレアチニンに対する阻害の検討が、それぞれ 0.03~10 及び 0.003~1  $\mu\text{mol/L}$  で行われた。

<sup>37)</sup> OCT2 の基質としてメトホルミンを用いた際の  $IC_{50}$  値。なお、クレアチニンを用いた際の  $IC_{50}$  値は 0.107  $\mu\text{mol/L}$  であった。

<sup>38)</sup> MATE1 の基質としてメトホルミンを用いた際の  $IC_{50}$  値。なお、クレアチニンを用いた際の  $IC_{50}$  値は 0.0855  $\mu\text{mol/L}$  であった。

吐が認められた。経口投与における概略の致死量は、マウスで 2,000 mg/kg 超、ラットで 300 mg/kg 超、カニクイザルで 120 mg/kg 超と判断された。

表 14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0 <sup>*1</sup> 、30、100、 300	≥100：ヘマトクリット・MCV 低値、MCHC 高 値、血中コレステロール・グルコース高値、骨格 筋単核球浸潤 <sup>*2</sup> ・筋線維変性 <sup>*2</sup> ・壊死 <sup>*2</sup> 300：摂餌量高値、ヘモグロビン低値 <sup>*3</sup> 、血中カル シウム低値 <sup>*2</sup> 、血中ビリルビン高値、肝臓重量高 値 <sup>*3</sup> 、リンパ節・胸腺・脾臓リンパ球減少 <sup>*3</sup>	>300	4.2.3.1.1

\*1：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188を含む水溶液 (pH7)、\*2：雄のみで認められた、\*3：雌のみで認められた

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 28 日間及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された (表 15)。ラット及びカニクイザルに共通した主な毒性所見として、下痢及び肝機能パラメータ高値が認められ、ラットでは肝臓小葉中心性肝細胞肥大、ヒラメ筋筋線維変性及び乳腺小葉萎縮 (雄)、カニクイザルでは肝臓肝細胞腫脹及び淡明化が認められた。申請者は、上記の毒性所見について、以下のように説明している。なお、雌性生殖器に対する影響については、「5.5 生殖発生毒性試験」の項に記載する。

- 消化管への影響について、下痢は本薬の臨床試験において多く認められた有害事象であり、本薬の重要な特定されたリスクである (7.R.3.3 参照)。
- 肝臓への影響について、本薬の第 I 相試験 (101 試験) において DLT として Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められており、肝障害は本薬の重要な特定されたリスクである (7.R.3.4 参照)。
- 骨格筋への影響について、HER2 は筋芽細胞の生存及び筋紡錘の維持に重要である旨が報告されている (Mol Cell Biol 2002; 4714-22) もの、当該所見が本薬による HER2 の阻害に起因するものであるかは不明である。当該所見の程度はいずれも軽微であり回復性が認められたこと、当該所見が認められなかった用量 (60 mg/kg/日) での曝露量 (AUC<sub>0-12h</sub> : 29.6 µg·h/mL) の臨床曝露量<sup>39)</sup> に対する比は 5.0 倍であったこと、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 28 日間及び 13 週間反復投与毒性試験において骨格筋への影響は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時に当該所見に関する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- 乳腺への影響について、HER2 を介するシグナル伝達は乳腺の発達に重要であることが報告されていること (Oncogene 2005; 24: 932-7) から、本薬による HER2 の阻害が当該所見に関与している可能性がある。また、本薬による HER2 の阻害が HER2 とエストロゲン受容体とのクロストーク (NPJ Breast Cancer 2023; 9: 45) を介してエストロゲン濃度の低下を引き起こし、当該所見につながった可能性もある。しかしながら、一般的に成人の正常な乳腺上皮における HER2 の発現量は低いこと (Oncogene 1990; 5: 953-62)、臨床試験において関連する有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群との間で大きな差異は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時に当該所見に関する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 60 mg/kg/日と判断され、当該用量での曝露量 (AUC<sub>0-12h</sub>) は 41.1 µg·h/mL であり、臨床曝露量<sup>39)</sup> と比較して 7.0 倍であった。カニクイザルを

<sup>39)</sup> HER2CLIMB-03 試験において日本人患者に本薬 300 mg を BID 経口投与したときの第 1 サイクル第 1 日目における AUC<sub>0-12h</sub> (2.95 µg·h/mL) から、累積係数を 2 としたときの定常状態における AUC<sub>0-12h</sub> は 5.91 µg·h/mL と算出された。

用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 20 mg/kg/日と判断され、当該試験での曝露量 (AUC<sub>0-12h</sub>) は 0.557 µg・h/mL であり、臨床曝露量<sup>39)</sup>と比較して 0.1 倍であった。

表 15 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間 + 回復 28 日間	0 <sup>*1</sup> 、20、60、200/120 <sup>*2</sup> (BID)	<p><u>死亡例又は早期安楽死例</u> 200/120：雄 12/29 例、雌 16/29 例 正向反射喪失、十二指腸・空腸・腺胃・非腺胃びらん・潰瘍、精巣上体精子減少・細胞残屑</p> <p><u>生存例</u> ≥60：好中球数高値、血中コレステロール・カルシウム<sup>*3</sup> 高値、膈上皮萎縮</p> <p>200/120：活動性低下、円背位、冷感、呼吸困難、糞便減少、無便、軟便、水様便、衰弱、肛門周囲汚れ、削瘦、体重・摂餌量低値、赤血球数<sup>*4</sup>・ヘモグロビン<sup>*4</sup> 低値、血中 ALP<sup>*3</sup>・総ビリルビン・GGT・SDH 高値、血中カルシウム低値<sup>*4</sup>、肝臓・副腎重量高値、卵巣閉鎖卵胞増加、骨格筋線維変性<sup>*4</sup>・再生<sup>*4</sup>、精巣精細管変性<sup>*5</sup>・萎縮<sup>*5</sup>・浮腫</p> <p>回復期間終了後 特記所見なし</p>	20	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 + 回復 28 日間	0 <sup>*1</sup> 、6、20、60 (BID)	<p>≥6：血中 ALT・ALP 高値、子宮萎縮</p> <p>≥20：網状赤血球数高値、血中 AST 高値<sup>*3</sup>、肝臓重量高値<sup>*3</sup>、肝臓小葉中心性肝細胞肥大<sup>*3</sup>、卵巣黄体数減少、膈上皮粘液産生、乳腺小葉萎縮<sup>*4</sup></p> <p>60：体重<sup>*4</sup>・体重増加量<sup>*4</sup>・摂餌量<sup>*4</sup> 低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、赤血球分布幅高値、血小板数<sup>*3</sup>・好中球数<sup>*3</sup>・単球数<sup>*3</sup> 高値、血中クレアチニン・クロール・無機リン高値、子宮・子宮頸部重量低値、前立腺重量低値、卵巣黄体嚢胞・間質細胞増加</p> <p>回復期間終了後 卵巣黄体数減少・間質細胞増加</p>	60 <sup>*6</sup>	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	経口	28 日間 + 回復 28 日間	0 <sup>*7</sup> 、20、60、90 (BID)	<p><u>死亡例又は早期安楽死例</u> 60：雌 1/5 例 90：雄 5/5 例、雌 5/5 例 ≥60：体重低値</p> <p>90：円背位、皮膚緊張低下（脱水）、白血球数・好中球数高値、血中トリグリセリド高値、肝臓肝細胞腫脹・淡明化、腎臓尿細管上皮変性</p> <p><u>生存例</u> ≥20：摂餌量低値、嘔吐 ≥60：水様便、活動性低下、血中尿素窒素・アルブミン・総タンパク・A/G 比低値、血中 ALP 高値、肝臓・腎臓重量高値</p> <p>回復期間終了後 特記所見なし</p>	20	4.2.3.2.4
雌雄カニクイザル	経口	13 週間 + 回復 28 日間	0 <sup>*7</sup> 、5、20、40 (BID)	<p>≥5：液状便、心拍数高値<sup>*4</sup> ≥20：赤色便<sup>*3</sup>、粘液便、血中クレアチニン<sup>*3</sup>・総ビリルビン高値 40：体重低値<sup>*3</sup>、削瘦<sup>*3</sup>、血便<sup>*3</sup>、血中総コレステロール高値、肝臓重量高値</p> <p>回復期間終了後 特記所見なし</p>	20	4.2.3.2.5

\*1：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188を含む水溶液 (pH 7)、\*2：200 mg/kg/日で投与されたものの、忍容性が認められなかったため試験 8 日目から 120 mg/kg/日に減量された、\*3：雌のみで認められた、\*4：雄のみで認められた、\*5：所見が認められた 6 例中 5 例が死亡例又は早期安楽死例であったことから、顕著なストレスによる二次的な変化と判断された、\*6：認められた所見はいずれも程度が低かったこと等から毒性学的意義は低いと判断され、いずれの用量においても忍容性は良好であった、\*7：0.5%ポリソルベート 80 を含む水溶液 (pH 2.6)

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、及びマウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験が実施され（表 16）、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

表 16 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 <sup>*1</sup> 、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		S9＋	0 <sup>*1</sup> 、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate			
	マウスリンフォーマ 細胞を用いた遺伝子 突然変異試験	マウスリンフォーマ 細胞株 L5178Y TK+/-	S9－ (4 時間)	0 <sup>*1</sup> 、10、25、40、50 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (24 時間)	0 <sup>*1</sup> 、0.5、2.0、3.0、4.0、5.0 µg/mL	陰性	
			S9＋ (4 時間)	0 <sup>*1</sup> 、10、25、40、50 µg/mL	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (ICR)、単回、 経口、骨髄	/	0 <sup>*2</sup> 、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性

\*1：DMSO、\*2：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188を含む水溶液

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において、卵巣の閉鎖卵胞増加、黄体数減少、黄体嚢胞及び間質細胞増加、子宮萎縮、並びに膈上皮萎縮及び粘液産生が認められた（表 15）。申請者は、本薬の雌性生殖器への影響について、性周期及びホルモン作用への影響と一致しており、本薬は受胎能に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 17）、ラット及びウサギで生存胎児数低値、吸収胚数及び着床前後胚損失率高値、ウサギで催奇形性が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量は 90 mg/kg/日であり、当該用量での曝露量（AUC<sub>0-12h</sub>）は 16.4 µg・h/mL であり、臨床曝露量<sup>39)</sup>と比較して 2.8 倍であった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量は 60 mg/kg/日であり、当該用量での曝露量（AUC<sub>0-12h</sub>）は 1.64 µg・h/mL であり、臨床曝露量<sup>39)</sup>と比較して 0.3 倍であった。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、以下の内容について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。なお、男性患者における避妊の必要性については、「5.R.1 男性患者の避妊について」の項に記載する。

- 妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

表 17 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
胚・胎児発生に関する用量設定試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠7～17日	0 <sup>*1</sup> 、90、120、150 (BID)	母動物 ≥90：体重・体重増加量・摂餌量低値 ≥120：脱毛、被毛菲薄化 胚・胎児： ≥90：着床数・総胎児数・生存胎児数低値 <sup>*2</sup> 、着床前及び着床後胚損失率・吸収胚数高値 <sup>*2</sup> ≥120：胎児体重低値、後肢足根骨・指骨平均骨化数低値 <sup>*3</sup> 150：中足骨平均骨化数低値 <sup>*3</sup>	母動物： <90 胚・胎児： 90	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠7～19日	0 <sup>*1</sup> 、60、90、120、150 (BID)	母動物 ≥120：体重・体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児： ≥90：生存胎児数・雄胎児率低値、後期吸収胚数・総吸収胚数・着床後胚損失率高値、ドーム状頭部 <sup>*4</sup> 、脳室拡張 <sup>*4</sup> 90：頭頂骨孔 <sup>*3</sup> 90及び120：前頭骨・頭頂骨骨化不全 <sup>*3</sup>	母動物： 90 胚・胎児： 60	4.2.3.5.2.2

\*1：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188を含む水溶液 (pH7)、\*2：本薬の投与開始前から認められたと考えられること、及び試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、いずれの所見も毒性ではないと判断された、\*3：変異所見、\*4：奇形所見

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた本薬及び本薬の主要代謝物である M1 (メチル基水酸化体) の *in vitro* 光毒性試験並びにラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された (表 18)。マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験から本薬及び M1 の光毒性が示唆されたものの、ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験において所見は認められなかったことから、本薬は光毒性を示さないと判断された。

表 18 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬：0 <sup>*1</sup> 、2.15、3.16、4.64、6.81、10.0、14.7、21.5、31.6 µg/mL 又は M1：0 <sup>*1</sup> 、6.81、10.0、14.7、21.5、31.6、46.4、68.1、100 µg/mL で1時間処理した後、UV-A (5 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	PIF 本薬：7.3 M1：8.4 光毒性あり	4.2.3.7.7.1
<i>in vivo</i>	雌ラット (Long-Evans)	本薬 0 <sup>*2</sup> 、6、20、60 mg/kg/日で12時間ごとに6回経口投与し、最終投与 90 分後に UV-A (10 J/cm <sup>2</sup> ) 及び UV-B (141 又は 145 mJ/cm <sup>2</sup> ) を照射	変化なし	4.2.3.7.7.2

\*1：1%DMSO を含む Hanks 緩衝生理食塩液、\*2：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.1%ポロキサマー188を含む水溶液 (pH 7)

### 5.6.2 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドライン又は ICH Q3B ガイドラインに示される安全性確認の必要な閾値 (0.15%又は0.2%) を超える規格値が設定されている原薬 ( ) 及び ( ) 又は製剤 ( ) の不純物、並びに本薬の ( ) 不純物 ( ) の一般毒性について、ラットを用いた各不純物の 28 日間反復投与毒性試験 (表 19) 又はカニクイザルを用いた本薬の 28 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照) に

より評価され、安全性は確認されたと判断された。また、これらの不純物の遺伝毒性について、*in silico* 解析及び本薬の遺伝毒性試験 (5.3 参照) により評価され、陰性と判断された。

表 19 不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間	0 <sup>*1</sup> 、0.62、1.86、6.20 (BID)	なし	6.20	4.2.3.7.6.1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間	0 <sup>*2</sup> 、0.186、0.558、1.86 (BID)	なし	1.86	4.2.3.7.6.2
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間	0 <sup>*3</sup> 、0.247、0.741、2.47 (BID)	なし	2.47	4.2.3.7.6.3

\*1: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1%ポロキサマー188 を含む水溶液 (pH 6)、\*2: 0.475%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.095%ポロキサマー188、5%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含む水溶液 (pH 6)、\*3: 5%DMSO、45%プロピレングリコールを含む水溶液 (pH 4)

## 5.R 機構における審査の概略

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

### 5.R.1 男性患者の避妊について

申請者は、男性患者における避妊について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で男性患者に投与した場合の精液を介した女性パートナーへの本薬の移行に関する情報は得られていないものの、精液中の薬物のすべてが女性パートナーに移行すると仮定した場合の女性パートナーにおける推定血中濃度は 1.12 ng/mL<sup>40)</sup> であり、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量での C<sub>max</sub> (ラット: 2,420 ng/mL 及びウサギ: 706 ng/mL) のそれぞれ 1/2,156 及び 1/629 である。しかしながら、精液を介した女性パートナーへの曝露に関する臨床データが存在しないこと、毒性所見の重篤性、個体差及び曝露経路の不確実性を踏まえ、精液を介する曝露による胎児への影響を否定することはできない。したがって、男性患者には本薬投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間はバリア法を用いて避妊する必要性を説明する旨を添付文書において注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は遺伝毒性を示さないこと (5.3 参照)、及び精液を介して本薬が女性パートナーへ移行した場合の本薬の女性パートナーにおける推定血中濃度と、ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量での曝露量との間に十分な安全域があると考えられることを踏まえると、男性患者に対して避妊する必要性を説明する旨の注意喚起を行う意義は低いと判断した。

<sup>40)</sup> 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A)」の一部改正等について」(令和 5 年 2 月 16 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) を参考に、HER2CLIMB-03 試験において、本薬 300 mg を BID 経口投与したときの定常状態における推定 C<sub>max</sub> (1,122.4 ng/mL、第 1 サイクル第 1 日目における C<sub>max</sub> から累積係数を 2 として算出) を精液中本薬濃度、精液量を 5 mL とそれぞれ仮定し、精液中の本薬がすべて女性パートナーの全血量 5,000 mL に移行した場合における女性パートナーにおける血中本薬濃度が推定された。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基のツカチニブとしての量で記載する。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 20)。なお、市販予定製剤は 50 mg 錠及び 150 mg 錠であり、両製剤間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
<sup>14</sup> C 標識体を含有する液剤	海外第 I 相試験 (008 試験)
カプセル剤 (25 及び 100 mg)	海外第 I 相試験 (101 試験、102 試験、103 試験)
錠剤 (50 及び 150 mg)	海外第 I b 相試験 (004 試験、005 試験)、海外第 I 相試験 (009 試験、011 試験、012 試験、015 試験、020 試験、103 試験)、海外第 II 相試験 (HER2CLIMB 試験)、国際共同第 II 相試験 (HER2CLIMB-03 試験)

ヒト血漿中における本薬及び M1 (メチル基水酸化体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: いずれも 1.00 ng/mL)。

#### 6.1.1 海外試験

##### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 103 試験<2011 年 9 月~2011 年 11 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例<sup>41)</sup>) を対象に、食事又はオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響、並びに製剤間の相対的 BA を検討することを目的とした 4 期の試験が実施された。各投与期の用法・用量は以下のとおりであり、各投与期間の休薬期間は 7 日間とされた。

- 本薬 (カプセル剤) 300 mg を空腹時<sup>42)</sup> に単回経口投与
- 本薬 (錠剤) 300 mg を空腹時<sup>42)</sup> に単回経口投与
- 本薬 (錠剤) 300 mg を高脂肪食<sup>43)</sup> の摂取後に単回経口投与
- 第 1~4 日目にオメプラゾール 40 mg を空腹時<sup>44)</sup> に QD 経口投与した後に、第 5 日目にオメプラゾール 40 mg 及び本薬 (錠剤) 300 mg を空腹時<sup>44)</sup> に単回経口投与

その結果は以下のとおりであった。

- 本薬 (カプセル剤) 空腹時投与に対する本薬 (錠剤) 空腹時投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0 [0.81, 1.24] 及び 1.1 [0.91, 1.33] であった。
- 本薬 (錠剤) 空腹時投与に対する本薬 (錠剤) 高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.85, 1.36] 及び 1.49 [1.26, 1.75] であった。

41) 食事の影響に関する PK 解析対象は 11 例

42) 8 時間の絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

43) 総カロリー 800~1,000 kcal のうち、脂質 500~600 kcal を含む。

44) 8 時間の絶食後に投与する。

- 空腹時の本薬（錠剤）単独投与に対するオメプラゾール併用投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.87 [0.67, 1.13] 及び 0.88 [0.74, 1.04] であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、食事及び胃内 pH の上昇が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で本薬の曝露量が増加したものの、食事と本薬投与のタイミングを規定していない HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を考慮すると、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える。

また、オメプラゾールとの併用は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国際共同試験

#### 6.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：HER2CLIMB-03 試験<2021年4月～実施中 [データカットオフ日：2023年7月17日]>）

HER2 陽性乳癌患者 66 例（PK 解析対象は 65 例（safety run-in コホート<sup>45)</sup> の日本人 4 例を含む）を対象に、本薬及び M1 の PK を検討すること等を目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 300 mg を BID 経口投与、Cape 1,000 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの第 1～14 日目に BID 経口投与及び Tmab 8 mg/kg（第 1 サイクル）又は 6 mg/kg（第 2 サイクル以降）を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされ、本薬及び M1 の血漿中濃度が検討された。

safety run-in コホートの日本人患者における本薬及び M1 の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 safety run-in コホートの日本人患者における本薬及び M1 の PK パラメータ

測定時点	PK パラメータ	例数	測定対象	
			本薬	M1
第 1 サイクル第 1 日目	$C_{max}$ (ng/mL)	4	826.3±741.0	86.4±61.0
	$t_{max}$ (h) *	4	2.9 (1, 6)	2.9 (2, 8)
	$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	4	3,649±2,407	423.3±228.5
	$t_{1/2}$ (h)	3	3.7±0.4	5.4±1.7
第 1 サイクル第 8 日目	$C_{trough}$ (ng/mL)	4	334.5±151.2	46.7±19.1
第 1 サイクル第 15 日目		4	262.3±126.0	49.0±23.0
第 2 サイクル第 8 日目		4	372.0±124.9	50.5±13.1

平均値±標準偏差、\*：中央値（最小値，最大値）

### 6.2.2 海外試験

#### 6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3.2：015 試験<2019年5月～2019年8月>）

海外在住の日本人及び白人の健康成人 36 例（PK 解析対象は 36 例）を対象に、本薬の PK を検討すること等を目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 50、150 又は 300 mg を第 1～13 日目に BID 経口投与した後、第 14 日目に QD 経口投与することとされ<sup>46)</sup>、本薬の血漿中濃度が検討された。

<sup>45)</sup> 本試験では主試験に患者を登録する前に日本人患者（目標症例数：3～6 例）を対象として、Tmab 及び Cape 併用下での本薬の安全性及び忍容性を評価するために safety run-in コホートが設定された。

<sup>46)</sup> 初回及び第 14 日目のみ空腹時投与（8 時間以上の絶食後に投与し、投与後 2 時間絶食）とされた。

本薬の PK パラメータは表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 第 1 日目における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	人種	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)
50	日本人	6	99.33 (22.8)	1.50 (0.98, 2.02)	471.3 (23.4) <sup>*2</sup>
	白人	6	54.81 (61.1)	2.00 (1.00, 3.07)	290.0 (40.4) <sup>*2</sup>
	全体	12	73.79 (54.9)	2.00 (0.98, 3.07)	369.7 (41.2) <sup>*3</sup>
150	日本人	6	182.3 (32.0)	2.00 (1.00, 3.00)	1,016 (6.8) <sup>*4</sup>
	白人	6	216.2 (52.8)	2.00 (0.98, 3.00)	1,223 (42.0) <sup>*2</sup>
	全体	12	198.6 (42.2)	2.00 (0.98, 3.00)	1,126 (31.1) <sup>*5</sup>
300	日本人	6	441.6 (37.6)	1.02 (0.98, 3.00)	1,995 (17.8) <sup>*6</sup>
	白人	6	429.9 (32.3)	2.00 (1.00, 2.03)	2,339 (29.6) <sup>*2</sup>
	全体	12	435.7 (33.4)	1.49 (0.98, 3.00)	2,203 (25.6) <sup>*7</sup>

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\*1: 中央値 (最小値, 最大値)、\*2: 5 例、\*3: 10 例、\*4: 4 例、\*5: 9 例、\*6: 3 例、\*7: 8 例

表 23 第 14 日目における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	人種	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
50	日本人	6	150.3 (22.6)	1.12 (1.00, 2.00)	766.1 (17.6)	980.6 (19.3)	27.75 (21.8)
	白人	6	52.50 (73.6)	2.00 (1.07, 4.02)	367.6 (77.2)	494.0 (87.0)	16.51 (58.4)
	全体	12	88.82 (82.7)	1.98 (1.00, 4.02)	530.7 (67.3)	696.0 (70.2)	21.41 (50.6)
150	日本人	6	318.3 (21.5)	2.00 (1.00, 3.02)	1,930 (21.9)	2,487 (25.7)	94.67 (34.4)
	白人	6	349.1 (25.9)	1.01 (1.00, 2.02)	1,944 (25.6)	2,596 (24.7)	88.34 (30.6)
	全体	12	333.3 (23.2)	2.00 (1.00, 3.02)	1,937 (22.7)	2,541 (24.1)	91.45 (31.2)
300	日本人	6	646.1 (17.2)	2.00 (1.00, 3.03)	3,513 (30.4)	4,536 (31.6)	200.9 (41.2)
	白人	6	504.6 (41.3)	2.00 (1.00, 3.02)	3,161 (30.8)	4,522 (27.6)	168.4 (27.6)
	全体	12	571.0 (32.7)	2.00 (1.00, 3.03)	3,332 (29.7)	4,529 (28.2)	183.9 (34.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\*: 中央値 (最小値, 最大値)

### 6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 008 試験<2017 年 12 月~2018 年 1 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 317 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M1 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 75.6 及び 9.16%)。

投与 312 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は、それぞれ 4.09 及び 85.8% であった。投与 312 時間後までの尿及び糞中における未変化体の割合は、それぞれ 0.714 及び 15.9% であり、尿及び糞中における主な代謝物として M1 が検出された (それぞれ 1.47 及び 36.8%)。

### 6.2.3 薬物相互作用 (CTD 5.3.3.4.1 : 012 試験<2018 年 9 月~2019 年 1 月>、CTD 5.3.3.4.2 : 020 試験<2019 年 2 月~2019 年 3 月>、CTD5.3.3.4.3 : PBPK モデル解析)

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験 (表 24 及び表 25) が実施された。

表 24 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
012 試験 パート B	第 1 及び 10 日目に 300 mg を単回投与	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤及び 中程度の CYP2C8 誘導剤)	第 3～11 日目に 600 mg を QD 投与	28/28	0.632 [0.531, 0.753]	0.520 [0.452, 0.597]
012 試験 パート A	第 1 及び 6 日目に 300 mg を単回投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 3 日目に 200 mg を BID 投与し、第 4～7 日 目に 200 mg を QD 投 与	27/28	1.32 [1.23, 1.42]	1.34 [1.26, 1.43]
012 試験 パート C	第 1 及び 7 日目に 300 mg を単回投与	ゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤)	第 3～8 日目に 600 mg を BID 投与	26/28	1.62 [1.47, 1.79]	3.04 [2.66, 3.46]

\*1: 併用/非併用時、\*2: 非併用時に対する併用時の比

表 25 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
012 試験 パート D	第 4～13 日目に 300 mg を BID 投与	レパグリニド (CYP2C8 基質)	第 1 及び 11 日目に 0.5 mg を単回投与	16/17*3	1.69 [1.37, 2.10]	1.69 [1.51, 1.90]
		ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 2 及び 12 日目に 2 mg を単回投与	16/17	3.01 [2.63, 3.45]	5.74 [5.05, 6.53]
		トルブタミド (CYP2C9 基質)	第 2 及び 12 日目に 500 mg を単回投与	16/17	0.961 [0.904, 1.02]	1.05 [1.01, 1.09]
012 試験 パート E	第 8～21 日目に 300 mg を BID 投与	ジゴキシン (P-gp 基質)	第 1 及び 15 日目に 0.5 mg を単回投与	13/13	2.35 [1.90, 2.90]	1.46 [1.29, 1.66]
020 試験	第 2～8 日目に 300 mg を BID 投与	メトホルミン (MATE1/MATE2-K 及 び OCT2 基質)	第 1 及び 8 日目に 850 mg を単回投与	17/17	1.08 [0.95, 1.23]	1.39 [1.25, 1.54]

\*1: 併用/非併用時、\*2: 非併用時に対する併用時の比、\*3: AUC<sub>0-inf</sub> では 15/16

PBPK モデル<sup>47)</sup> を用いて、本薬 300 mg BID 投与がラルテグラビル (UGT1A1 基質) に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: Simcyp version17)。UGT1A1 に対する本薬の K<sub>i</sub> 値を保守的に設定した (*in vitro* 試験 (4.5.1 参照) で得られた K<sub>i</sub> 値を 1/10 倍した値 (0.181 μmol/L) を用いた) 感度分析の結果、ラルテグラビル単独投与時に対する本薬併用投与時におけるラルテグラビルの C<sub>max</sub> 及び AUC の幾何平均比は、それぞれ 1.40 及び 1.36 であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と強い CYP3A 誘導剤及び中程度の CYP2C8 誘導剤との併用により、本薬の曝露量の低下が認められたこと、並びに本薬が主に CYP2C8 により代謝されることを踏まえると、中程度の CYP2C8 誘導作用のみを有する薬剤との併用においても本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度の CYP2C8 誘導剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。
- 本薬と CYP2C9 基質との併用により、CYP2C9 基質の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、CYP2C9 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 本薬と P-gp 基質との併用により、P-gp 基質の曝露量の増加が認められたことから、P-gp 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

<sup>47)</sup> 本薬の吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには full PBPK モデルが選択された。生理学的パラメータ及びラルテグラビルに関するパラメータは、Simcyp の初期設定値が用いられた。なお、本薬の PBPK モデルの適切性は、012 試験のパート A で得られた本薬単独投与時の曝露量の実測値と PBPK モデルから得られた推定値が概ね一致したこと等に基づき確認されている。

- 本薬と MATE1/2-K 及び OCT2 基質との併用により、MATE1/2-K 及び OCT2 基質の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、MATE1/2-K 基質又は OCT2 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 本薬と UGT1A1 基質との併用により、UGT1A1 基質の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、UGT1A1 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

なお、本薬と CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び CYP2C8 阻害剤との併用については、「6.R.1 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び CYP2C8 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。また、本薬と CYP2C8 及び CYP3A 基質との併用については、「6.R.2 CYP2C8 基質及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

#### 6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (008 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.2.2 参照)
- PPK 解析の結果、クレアチニンクリアランスは本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.7 参照)

#### 6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 009 試験 < 2018 年 10 月 ~ 2019 年 5 月 >)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 15 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 (それぞれ 8、8 及び 6 例、PK 解析対象はそれぞれ 8、8 及び 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 肝機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
正常	15	436 (36.3)	2,760 (25.7)	—	—
軽度	8	423 (78.2)	2,510 (26.9)	1.04 [0.62, 1.75]	0.99 [0.76, 1.28]
中程度	8	374 (104)	3,140 (77.7)	0.89 [0.42, 1.86]	1.15 [0.65, 2.02]
重度	6	471 (240)	4,770 (102) *	1.17 [0.37, 3.77]	1.61 [0.67, 3.85]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\* : 5 例

なお、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

### 6.2.6 QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 011 試験<2018 年 12 月~2019 年 4 月>)

健康成人 55 例 (PK 解析対象は 51 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした無作為化二重盲検<sup>48)</sup> 3 期クロスオーバー試験が実施された。各投与期の用法・用量は以下のとおりであり、各投与期の間の休薬期間は 6 日間とされた。

- 第 1~4 日目に本薬 300 mg を BID 経口投与し、第 5 日目午前に本薬 300 mg を単回経口投与
- 第 1~4 日目にプラセボを BID 経口投与し、第 5 日目午前にプラセボを単回経口投与
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

本薬投与期の第 4 日目における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の幾何平均値並びに  $t_{max}$  の中央値は、それぞれ 519 ng/mL、3,520 ng・h/mL 及び 3 時間であった。また、本薬投与期の第 5 日目における  $\Delta\Delta QTcF$  の 90%CI の上限は、いずれの測定時点においても 5 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 1~3 時間後において、 $\Delta\Delta QTcF$  の 90%CI の下限は 5 ms 超であった。

また、本試験のデータに基づき、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta QTcF$  との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta QTcF$  との間に明確な関連は認められず、健康成人に本薬 300 mg を BID 経口投与した際の定常状態での  $C_{max}$  (幾何平均値: 519 ng/mL) における  $\Delta\Delta QTcF$  の 90%CI の上限は 5 ms 未満と予測された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

### 6.2.7 PPK 解析

海外第 I 相試験 (103 試験、012 試験、015 試験、020 試験、004 試験及び 005 試験) 及び海外第 II 相試験 (017 試験<sup>49)</sup>) で得られた本薬の PK データ (283 例、3,942 測定時点)<sup>50)</sup> に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 次吸収過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、② $V_d/F$ 、③ka 及び④相対 BA に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、人種、対象集団、クレアチニンクリアランス、年齢、肝機能<sup>51)</sup>、アルブミン及び ECOG PS、②体重、性別、人種、対象集団、年齢及びアルブミン、③性別、並びに④性別及び対象集団が検討された。その結果、CL/F 及び相対 BA に対する共変量として対象集団が選択され<sup>52)</sup>、本薬の  $V_d/F$  及び ka に対する有意な共変量は選択されなかった。

<sup>48)</sup> 陽性対照であるモキシフロキサシンの投与に関しては非盲検とされた。

<sup>49)</sup> HER2 陽性の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 II 相試験

<sup>50)</sup> 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢: 48 (18, 77) 歳、体重: 75.9 (40.7, 146) kg、性別: 男性 170 例、女性 113 例、人種: 白人 205 例、黒人 37 例、アジア人 25 例、その他 16 例、対象集団: 健康成人 151 例、乳癌患者 63 例、結腸・直腸癌患者 69 例、アルブミン: 4.30 (1.87, 5.20) g/dL、クレアチニンクリアランス: 111 (45.5, 280) mL/min、肝機能: 正常 239 例、軽度障害 42 例、不明 2 例、ECOG PS: 0 228 例、1 2 例、2 53 例

<sup>51)</sup> NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

<sup>52)</sup> 健康成人に対する①乳癌患者及び②結腸・直腸癌患者での定常状態の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ①2.10 及び②1.22 であった。

## 6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ )<sup>53)</sup> と PFS との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ ) の増加に伴い PFS が延長する傾向が認められた。

国際共同第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB-03 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ )<sup>54)</sup> と奏効率との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ )<sup>53)</sup> と有害事象 (肝障害、脳浮腫及び用量変更又は投与中止に至った左室収縮機能障害) の発現割合との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

国際共同第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB-03 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ )<sup>54)</sup> と肝障害<sup>55)</sup> の発現割合との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量の第 1～3 四分位群では肝障害の発現割合に明確な関連は認められなかったものの、第 1～3 四分位群と比較して第 4 四分位群で肝障害の発現割合が高い傾向が認められた。

## 6.2.9 PK の国内外差

申請者は、海外第Ⅰ相試験 (015 試験) の日本人集団と白人集団における本薬 300 mg 投与時の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (6.2.2.1 参照) を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び CYP2C8 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①CYP3A 阻害剤、②CYP3A 誘導剤及び③CYP2C8 阻害剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

#### ① CYP3A 阻害剤との併用投与について

下記の点から、本薬と CYP3A 阻害剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

- 海外第Ⅰ相試験 (012 試験) パート A の結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 併用投与時の本薬の  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は 1.34 であり (6.2.3 参照)、強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する傾向が認められた。一方で、国際共同第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB-03 試験) の対象となった日本人患者における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値が 1.34 倍に増加しても、海外第Ⅰ相試験 (101 試験) において MTD と判断された用法・用量で投与し

<sup>53)</sup> 第 3 サイクル第 1 日目の実測値

<sup>54)</sup> 第 2～6 サイクルの実測値

<sup>55)</sup> 申請者は、HER2CLIMB 試験の結果に基づく検討時の対象とした有害事象 (肝障害、脳浮腫及び左室収縮機能障害) のうち、本薬群と対照群での発現割合が同程度であることから本薬との関連性が低いと判断した脳浮腫及び左室収縮機能障害を除き、肝障害のみを HER2CLIMB-03 試験の結果に基づく検討時の対象とした旨を説明している。

たときの曝露量の範囲内となることを考慮すると、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加による安全性への影響は大きくないと考えること

- 海外第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB 試験) において、CYP3A 阻害剤を併用しなかった患者 (283 例)、弱い CYP3A 阻害剤を併用した患者 (81 例)、中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した患者 (38 例) 及び強い CYP3A 阻害剤を併用した患者 (2 例) に本薬 300 mg を BID 投与したときの有害事象の発現状況は以下のとおりであり、重篤な有害事象を除き、CYP3A 阻害剤との併用投与により有害事象の発現状況に明確な影響は認められなかったこと。また、重篤な有害事象は併用した CYP3A 阻害剤の阻害の程度に伴い高くなる傾向が認められたものの、本薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 6.0 (17/283 例)、4.9 (4/81 例)、7.9 (3/38 例) 及び 0 (0/2 例) %であったことを踏まえると、併用した CYP3A 阻害剤の阻害の程度と重篤な有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められないと考える。
  - ①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade3 以上の有害事象、④本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①1.8 (5/283 例)、3.7 (3/81 例)、0 (0/38 例) 及び 0 (0/2 例) %、②26.1 (74/283 例)、32.1 (26/81 例)、44.7 (17/38 例) 及び 0 (0/2 例) %、③58.3 (165/283 例)、59.3 (48/81 例)、60.5 (23/38 例) 及び 0 (0/2 例) %、並びに④3.5 (10/283 例)、8.6 (7/81 例)、5.3 (2/38 例) 及び 0 (0/2 例) %であった。

## ② CYP3A 誘導剤との併用投与について

海外第Ⅰ相試験 (012 試験) パート B において、本薬とリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤及び中程度の CYP2C8 誘導剤) との併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3 参照) から、PBPK モデル<sup>56)</sup> を用いて CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: Simcyp version17)。本薬単独投与時に対する CYP3A 誘導剤併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> の幾何平均値の比を推定した結果は表 27 のとおりであった。

表 27 CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

誘導剤	実測値 又は推定値	本薬の 投与方法	幾何平均値の比 <sup>*1</sup>	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤及び中程 度の CYP2C8 誘導剤)	実測値 <sup>*2</sup>	単回	0.63	0.52
	推定値	単回	0.61	0.55
エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤)	推定値	単回	0.84	0.78

\*1: 本薬単独投与時に対する CYP3A 誘導剤併用投与時の比、\*2: 海外第Ⅰ相試験 (012 試験) パート B

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

- 本薬と強い CYP3A 誘導剤及び中程度の CYP2C8 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことに加え、上記の PBPK モデルを用いて推定された、中程度の CYP3A 誘導剤との併用による本薬の曝露量の低下の程度を踏まえると、強い CYP3A 誘導作用のみを有する薬剤との併用においても本薬の曝露量が低下する可能性があることから、強い CYP3A 誘導剤との併用には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

<sup>56)</sup> 本薬のモデルは、本薬が UGT1A1 基質の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル (6.2.3 参照) と同一である。本薬の代謝における CYP3A 及び 2C8 の寄与率は、海外第Ⅰ相試験 (012 試験) パート A、B 及び C の結果から、それぞれ 10 及び 75% と設定された。生理学的パラメータ及び CYP3A 誘導剤に関するパラメータは、Simcyp の初期設定値が用いられた。

- 本薬の曝露量と有効性との関連 (6.2.8.1 参照) について、本薬の曝露量<sup>57)</sup> と奏効率との間に明確な関連は認められなかったこと、及び本薬の曝露量<sup>57)</sup> の増加と PFS の延長に関連が認められたものの、検討された曝露量のすべての四分位群において PFS の中央値は対照群と比較して延長していたことを考慮すると、本薬と中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

### ③ CYP2C8 阻害剤との併用投与について

海外第 I 相試験 (012 試験) パート A において、本薬とゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤) との併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたことから、PBPK モデル<sup>58)</sup> を用いて中程度の CYP2C8 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: Simcyp version17)。本検討では、仮想の典型的な CYP2C8 基質<sup>59)</sup> の AUC を約 2 倍増加させる、仮想の中程度の CYP2C8 阻害剤<sup>60)</sup> を作成し、当該阻害剤が本薬の曝露量に及ぼす影響をシミュレーションした。その結果、本薬単独投与時に対する中程度の CYP2C8 阻害剤併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.64 及び 1.98 と推定された。

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

- 本薬と強い CYP2C8 阻害剤との併用投与については、海外第 I 相試験 (012 試験) パート A の結果、本薬単独投与時に対するゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤) 併用投与時の本薬の  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は 3.04 であったこと (6.2.3 参照) を踏まえると、本薬と強い CYP2C8 阻害剤との併用には注意が必要であると考え。また、上記の結果を踏まえると、強い CYP2C8 阻害剤との併用下で本薬 100 mg BID 投与したときと、非併用下で本薬を申請用法・用量である 300 mg BID 投与したときの本薬の  $AUC_{0-inf}$  が同程度になると想定されることから、本薬と強い CYP2C8 阻害剤との併用投与時には本薬の開始用量を 100 mg BID と設定する必要があると考える。
- 中程度の CYP2C8 阻害剤との併用投与については、本薬単独投与時に対する中程度の CYP2C8 阻害剤併用投与時における本薬の  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は 1.98 であったことから、本薬と中程度の CYP2C8 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。
- 本薬と弱い CYP2C8 阻害剤との併用投与については、代謝における CYP2C8 の寄与率が本薬と同程度のピオグリタゾン<sup>61)</sup> と弱い CYP2C8 阻害剤との併用投与時にピオグリタゾンの AUC が 1.4~1.46 倍に増加したこと<sup>62)</sup> を考慮すると、本薬と弱い CYP2C8 阻害剤との併用投与時の本薬の AUC の増

<sup>57)</sup> 申請者は、海外第 I 相試験 (015 試験) の結果、本薬の  $C_{trough}$  と AUC はいずれも用量に比例して増加し、関連が認められていることから、本薬の曝露指標として  $C_{trough}$  を用いた曝露量と有効性との関連 (6.2.8.1 参照) の結果を用いて、本薬の AUC の低下の影響を説明することは可能と考える旨を説明している。

<sup>58)</sup> 本薬のモデルは、本薬が UGT1A1 基質の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル (6.2.3 参照) と同一であり、生理学的パラメータは、Simcyp の初期設定値が用いられた。

<sup>59)</sup> ロシグリタゾン (CYP2C8 基質) に関する Simcyp の初期設定値について、代謝における CYP2C8 の寄与率を約 50% から約 90% に変更した化合物ファイル

<sup>60)</sup> ゲムフィブロジル (CYP2C8 阻害剤) に関する Simcyp の初期設定値について、①CYP3A4 に対する阻害能を 0 とし、②CYP2C8 の  $K_i$  値を 9  $\mu\text{mol/L}$  から 0.09  $\mu\text{mol/L}$  に変更し、ゲムフィブロジルの主代謝物である 1-O- $\beta$ -グルクロニドの MBI を 0 とした化合物ファイル

<sup>61)</sup> ピオグリタゾンの代謝における CYP2C8 の寄与率は 67% (Clin Pharmacokinet 2023; 62: 457-80)

<sup>62)</sup> ピオグリタゾン単独投与時と比較してクロピドグレル (中程度の CYP2C8 阻害剤) とピオグリタゾンとの併用投与時のピオグリタゾンの AUC は 2.14 倍 (Drug Metab Dispos 2016; 44: 1364-71) であり、本薬と中程度の CYP2C8 阻害剤との併用投与を検討した PBPK モデルでの推定結果 (1.98 倍) と同程度であった。

加の程度も同様であると考え。弱い CYP2C8 阻害剤との併用により本薬の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP2C8 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① CYP3A 阻害剤との併用投与について

強い CYP3A 阻害剤との併用投与については、強い CYP3A 阻害剤と本薬の併用投与時に本薬の  $AUC_{0-inf}$  が 1.34 倍に増加したことに加え、本薬を申請用法・用量で投与した際に得られた曝露量を上回る場合の本薬の安全性情報が限られていることを踏まえると、強い CYP3A 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬と中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与については、申請者の説明を了承した。

② CYP3A 誘導剤との併用投与について

本薬と CYP3A 誘導剤との併用投与については、申請者の説明を了承した。

③ CYP2C8 阻害剤との併用について

本薬と強い CYP2C8 阻害剤との併用投与については、申請者の説明を了承した。

本薬と中程度の CYP2C8 阻害剤との併用投与については、PBPK モデルを用いて推定された本薬の曝露量の増加の程度等を踏まえると、中程度の CYP2C8 阻害剤と併用する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する必要があると判断した。

本薬と弱い CYP2C8 阻害剤との併用投与については、本薬の曝露量が約 1.4 倍に増加すると想定されることを踏まえると、弱い CYP2C8 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

## 6.R.2 CYP2C8 基質及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①CYP2C8 基質及び②CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

① CYP2C8 基質との併用投与について

海外第 I 相試験 (012 試験) パート D の結果、レパグリニド (CYP2C8 基質) 単独投与時に対する本薬併用投与時におけるレパグリニドの  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は 1.69 であったこと (6.2.3 参照) を踏まえると、本薬と CYP2C8 基質との併用により、CYP2C8 基質の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、CYP2C8 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

② CYP3A 基質との併用投与について

海外第 I 相試験 (012 試験) パート D の結果、本薬と CYP3A 基質との併用により、CYP3A 基質の曝露量の増加が認められたこと (6.2.3 参照) から、CYP3A 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。また、ミダゾラム (CYP3A 基質) 単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比が 5.74 であったこと (6.2.3 参照) から、本薬は強い CYP3A 阻害作用を有すると考えられるものの、本薬の CYP3A 阻害強度を踏まえると、CYP3A 基質を併

用禁忌にする必要性は低いと考える。加えて、本邦で承認されている強い CYP3A 阻害剤の添付文書において、一部の CYP3A 基質は併用禁忌とされているものの、当該基質には概ね代替薬が存在すること等を踏まえ、本薬の添付文書においては、CYP3A 基質を併用禁忌とせずに、代替薬への変更を考慮する等を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① CYP2C8 基質との併用投与について

本薬との併用投与時における CYP2C8 基質の曝露量の変化の程度 ( $AUC_{0-inf}$  が 1.69 倍) を考慮すると、当該基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

② CYP3A 基質との併用投与について

本薬は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であり、他の強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤で併用禁忌に設定されている CYP3A 基質との併用時に生じうる、CYP3A 基質の曝露量の増加に伴う重篤な副作用が発現する可能性が CYP3A 基質に期待される治療効果の臨床的有用性を上回る懸念は、本薬でも同様に生じうると考えること等から、当該基質と本薬は併用禁忌と設定する必要があると判断した。

### 6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (009 試験) の結果、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと (6.2.5 参照) から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方、当該試験において、健康成人に対する重度の肝機能障害を有する患者における本薬の  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は 1.61 であったこと (6.2.5 参照)、及び本薬の曝露量の増加により肝障害の発現割合が高い傾向が認められたこと (6.2.8.2 参照) を踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与には注意が必要である。また、上記の結果を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 200 mg を BID 投与したときと、健康成人に本薬 300 mg を BID 投与したときの本薬の  $AUC_{0-inf}$  は同程度になると想定されることから、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量を 200 mg BID と設定する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 28 に示す試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は遊離塩基のツカチニブとしての量で記載する。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国際共同	HER2 CLIMB-03 試験	II	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	66	Tmab 及び Cape との併用で本薬 300 mg を BID 経口投与	有効性 忍容性 安全性 PK
		015 試験	I	健康成人	36 ①12 ②12 ③12	本薬①50、②150 又は③300 mg を第 1～13 日目に BID 経口投与及び第 14 日目に QD 経口投与	PK
	海外	101 試験	I	HER2 陽性の進行固形癌患者	50 用量漸増期： 33 用量拡大期： 17	用量漸増期： 本薬 25、50、100、200、300、500、600、650 又は 800 mg を BID 経口投与 用量拡大期： 本薬 600 mg を BID 経口投与	忍容性 安全性 PK
		005 試験	I b	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	60 ①11 ②22 ③27	① Cape との併用で本薬 300 又は 350 mg を BID 経口投与 ② Tmab との併用で本薬 300 又は 350 mg を BID 経口投与 ③ Tmab 及び Cape との併用で本薬 300 mg を BID 経口投与	忍容性 安全性 PK 有効性
		HER2 CLIMB 試験	II	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	612 ①410 ②202	Tmab 及び Cape との併用で、①本薬 300 mg 又は②プラセボを BID 経口投与	有効性 安全性
参考	海外	102 試験	I	健康成人	14	本薬 300 mg を単回経口投与	PK
		103 試験	I	健康成人	12	単独又はオメプラゾールとの併用で本薬 300 mg を単回経口投与	PK
		008 試験	I	健康成人	8	<sup>14</sup> C 標識体 317 mg を単回経口投与	PK
		009 試験	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	37 肝機能障害なし：15 肝機能障害あり：22	本薬 300 mg を単回経口投与	PK
		011 試験	I	健康成人	55	本薬 300 mg 若しくはプラセボを第 1～4 日目に BID 経口投与及び第 5 日目に QD 経口投与、又はモキシフロキサシンを単回経口投与	QTc 間隔 PK
		012 試験	I	健康成人	116	イトラコナゾール、リファンピシン、ゲムフィブロジル、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム又はジゴキシンとの併用で本薬 300 mg を単回又は BID 経口投与	PK
		020 試験	I	健康成人	18	メトホルミンとの併用で本薬 300 mg を BID 経口投与	PK
		004 試験	I b	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者	57	T-DM1 との併用で本薬 300 mg を BID 経口投与	忍容性 安全性 PK 有効性

\*：各臨床試験で用いられた本薬の製剤は表 20 参照

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた、本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 29 のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項

に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

表 29 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
Tmab	21 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの第 1 日目に 8 mg/kg 及び第 2 サイクル以降の第 1 日目に 6 mg/kg を静脈内投与*
Cape	21 日間を 1 サイクルとして、第 1～14 日目に 1,000 mg/m <sup>2</sup> を BID 経口投与
T-DM1	3.6 mg/kg を Q3W で静脈内投与

\* : HER2CLIMB 試験では、Tmab 600 mg を Q3W 皮下投与も許容された。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 1 試験 (015 試験) において (表 28 参照)、治験薬期間中又は投与終了後 3 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 国際共同試験

#### 7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : HER2CLIMB-03 試験<2021 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 7 月 17 日] >)

化学療法歴のある<sup>63)</sup> HER2 陽性<sup>64)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 55 例) を対象に、本薬/Tmab/Cape 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本、韓国及び台湾の 24 施設において実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、Tmab 及び Cape との併用で、本薬 300 mg を BID 経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、本薬は錠剤が使用された。

試験開始時点において本試験は国内試験として計画されており、主要評価項目とされた奏効率について、閾値を 20%<sup>65)</sup>、期待値を①40%及び②45%と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、症例数を 50 例とした場合、検出力はそれぞれ①90%及び②98%であることから、目標症例数は safety run-in 集団<sup>45)</sup> の 3～6 例を含めて 53～56 例と設定されていた (治験実施計画書改訂第 4 版 (20■年■月■日付け))。その後、治験実施計画書改訂第 5 版 (20■年■月■日付け) において、参加国又は地域として韓国及び台湾が追加され、これらの国又は地域から合計約 13 例を登録することとされたものの、主要解析対象集団は日本人集団とされ、主要解析対象集団の目標症例数 (50 例) は変更されなかった。しかしながら、登録速度が想定を下回ったことから、治験実施計画書改訂第 7 版 (20■年■月■日付け) において主要解析対象集団の目標症例数が 38 例に変更された。なお、当該症例数における検出力は①約 80%及び②約 90%であることから、日本人集団の目標症例数は 20■年■月■日時点で既に安全性及び忍容性が確認されていた safety run-in 集団の 4 例を含めて 42 例、全体集団の目標症例数は韓国及び台湾から登録予定の 13 例も含めて合計 55 例と設定された。

<sup>63)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴のある患者が対象とされた。

<sup>64)</sup> ASCO/CAP ガイドラインにおける IHC 法又は ISH 法を用いた定義 (IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性) に従って HER2 陽性が確認された患者が対象とされた。

<sup>65)</sup> HER2CLIMB 試験におけるプラセボ群の奏効率及び T-DM1 を含む前治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する抗悪性腫瘍剤の奏効率が 19.3～22.8%であった (Breast Cancer 2021; 28: 581-91、BMC Cancer 2021; 21: 795) ことから設定された。

本試験に登録された 66 例<sup>66)</sup> 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 53 例）。日本人患者のうち最初の 4 例（safety run-in 集団）において本薬/Tmab/Cape 投与の忍容性が評価され、当該 4 例において DLT 評価期間とされた本薬投与開始後 2 サイクル目までに DLT は認められず、日本人患者における本薬/Tmab/Cape 投与の忍容性が確認された。また、安全性の解析対象のうち、safety run-in 集団を除く 62 例が有効性の解析対象とされ（うち、日本人患者は 49 例）、うち、ICR 判定によりベースライン時に 1 つ以上の測定可能病変を有し、ベースライン後に少なくとも 1 回の腫瘍評価が実施された、又は疾患進行、毒性若しくは死亡のために投与を中止した 60 例が奏効率の解析対象とされた（うち、日本人患者は 48 例）。

主要評価項目とされた、日本人集団における RECIST ver.1.1 に基づく ICR 判定による奏効率の主要解析時点は、日本人集団の治験薬の投与を受けた全例が①少なくとも 8 カ月間の追跡を完了した時点、又はすべての奏効例が最初に奏効が認められてから少なくとも 6 カ月間の追跡調査を完了した時点のいずれか早い時点、②治験を中止した時点、③疾患進行後の 30 日間の安全性追跡調査を完了した時点のうち、最も早い時点で実施することとされた。当該解析結果は表 30 のとおりであり（2023 年 7 月 17 日データカットオフ）、奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（20%）を上回った。

**表 30 日本人集団における最良総合効果及び奏効率  
(HER2CLIMB-03 試験、RECIST ver.1.1、ICR 判定、奏効率の解析対象、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	48 例
CR	1 (2.1)
PR	16 (33.3)
SD	25 (52.1)
PD	6 (12.5)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%) )	17 (35.4 [24.0, 48.3] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/66 例（6.7%）に認められ、死因は疾患進行であった。なお、当該期間中に日本人患者の死亡は認められなかった。

### 7.1.3 海外試験

#### 7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 101 試験<2008 年 4 月~2013 年 2 月>)

HER2 陽性<sup>67)</sup> の進行固形癌患者等<sup>68)</sup>（目標症例数は、用量漸増期：最大 50 例、用量拡大期：最大 20 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり設定され、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、本薬はいずれもカプセル剤が投与された。

- 用量漸増期：本薬 25、50、100、200、300、500、600、650 又は 800 mg を第 1 日目の空腹時に単回経口投与、第 3 日目の朝食後に経口投与、第 3 日目の夕方以降は食事にかかわらず BID 経口投与
- 用量拡大期：本薬 600 mg を BID 経口投与

<sup>66)</sup> 治験実施計画書改訂第 7 版 (20██年██月██日付け) において、主要解析対象集団の目標症例数が変更されたものの、当該変更後に登録速度が上昇し、結果的に日本から合計 53 例 (safety run-in 集団の 4 例を含む) が登録された。

<sup>67)</sup> 組織検体又は細胞診検体を用いた IHC 法 3+又は FISH 法陽性により HER2 陽性が確認された患者が対象とされた。

<sup>68)</sup> 用量漸増期は HER2 陽性の進行固形癌患者、用量拡大期は HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者が対象とされた。

本試験に登録された 50 例（用量漸増期 33 例、用量拡大期 17 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増期の 33 例全例が DLT の評価対象とされた。

本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、800 mg BID 群の 2/4 例に DLT（Grade 3 の ALT 増加/AST 増加及び Grade 3 の AST 増加各 1 例）が認められたこと等から、本薬（カプセル剤）の MTD は 600 mg BID と決定された<sup>69)</sup>。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増期の 200 mg BID 群で 1/3 例（33.3%）、用量拡大期の 600 mg BID 群で 1/17 例（5.9%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

### 7.1.3.2 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.3.2.2 : 005 試験<2014 年 1 月～2020 年 3 月>）

化学療法歴のある<sup>70)</sup> HER2 陽性<sup>71)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：最大 153 例）を対象に、Cape 併用下、Tmab 併用下、又は Tmab 及び Cape 併用下での本薬投与の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、以下のとおり設定され、いずれのコホートにおいても疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、本薬は錠剤が使用された。

- コホート 1：Cape との併用で本薬 300 又は 350 mg BID 経口投与
- コホート 2：Tmab との併用で本薬 300 又は 350 mg BID 経口投与
- コホート 3：Tmab 及び Cape との併用で本薬 300 mg BID 経口投与

本試験に登録された 60 例（コホート 1：本薬 300 mg BID 群は 7 例、本薬 350 mg BID 群は 4 例、コホート 2：本薬 300 mg BID 群は 18 例、本薬 350 mg BID 群は 4 例、コホート 3：27 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされ、安全性解析対象集団のうち、DLT 評価期間中に以下のいずれかに該当した 51 例（コホート 1：本薬 300 mg BID 群は 6 例、本薬 350 mg BID 群は 4 例、コホート 2：本薬 300 mg BID 群は 17 例、本薬 350 mg BID 群は 3 例、コホート 3：21 例）が DLT の評価対象とされた。

- 治験薬の規定用量の 75% 以上を投与された患者
- DLT のため治験薬の規定用量の 75% 以上を投与されなかった患者
- 用量調節のため治験薬を減量して投与された患者

その結果、コホート 3 において 1/21 例に DLT（Grade 4 の脳浮腫）が認められた。また、海外第 I 相試験（101 試験）（7.1.3.1 参照）において MTD と決定された本薬（カプセル剤）600 mg BID 投与時の曝露量は、海外第 I b 相試験（004 試験）（表 28）における本薬（錠剤）300 mg BID 投与時の曝露量と同程度であったこと、及び本試験のコホート 1 において本薬（錠剤）350 mg BID 投与した患者 4 例のうち 1 例に、DLT 評価期間後に Grade 3 の下痢、悪心及び嘔吐が認められたことを踏まえ、Tmab 及び Cape との併用における本薬（錠剤）の RP2D は 300 mg BID と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート 1 の本薬 300 mg BID 群で 1/7 例（14.3%）、コホート 2 の本薬 300 mg BID 群で 2/18 例（11.1%）、コホート 3 において 2/27 例（7.4%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

<sup>69)</sup> 800 mg BID 群の 2/4 例に DLT が認められたことから、MTD を決定するために、650 mg BID 群に患者を追加する予定であったものの、本薬 25 mg 含有カプセル剤の供給量が限られていたため、600 mg BID 群を追加した結果、当該投与群（7 例）で DLT が認められなかったことから、MTD は 600 mg BID と決定された。

<sup>70)</sup> Tmab 及び T-DM1 による治療歴のある患者が対象とされた。

<sup>71)</sup> IHC 法 3+ 又は FISH 法陽性により HER2 陽性が確認された患者が対象とされた。

### 7.1.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : HER2CLIMB 試験<2016年2月~2022年9月>)

化学療法歴のある<sup>72)</sup> HER2 陽性<sup>73)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 600 例) を対象に、Tmab 及び Cape 併用下での本薬投与とプラセボ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 155 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、Tmab 及び Cape との併用で、本薬 300 mg 又はプラセボを BID 経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた<sup>74)</sup>。なお、本薬又はプラセボは錠剤が使用された。

本試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

#### ① 試験対象患者

試験開始時点において、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する患者が対象とされていたが (治験実施計画書第 3 版 (2016 年 1 月 26 日付け) )、実臨床では HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対してタキサン系抗悪性腫瘍剤を他の抗悪性腫瘍剤に置き換えた治療が行われることもあることから、治験実施計画書第 7 版 (2017 年 8 月 30 日付け) において、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴のある患者を対象とする設定に変更された。

#### ② 主要評価項目

試験開始当初の計画では、主要評価項目は RECIST ver.1.1 及び RANO-BM<sup>75)</sup> に基づく BICR 判定による PFS とされ、無作為化された日から、疾患進行又は死亡の前の新たな抗悪性腫瘍剤による治療の開始にかかわらず、RECIST ver.1.1 又は RANO-BM に基づく BICR 判定による疾患進行、又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。その後、治験実施計画書第 5 版 (2016 年 7 月 6 日付け) において、主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS に変更された。また、治験実施計画書第 7 版 (2017 年 8 月 30 日付け) において、打切りの詳細は統計解析計画書において詳述することとされ、統計解析計画書第 1.0 版 (2019 年 8 月 7 日付け) において、疾患進行又は死亡が認められたものの、疾患進行又は死亡前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最終画像評価日で打切りとすることとされた<sup>76)</sup>。

<sup>72)</sup> 試験開始時点では、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する患者が対象とされ、治験実施計画書第 7 版 (2017 年 8 月 30 日付け) において、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する患者が対象とされた。

<sup>73)</sup> IHC 法 3+ 又は FISH 法陽性により HER2 陽性が確認された患者が対象とされた。なお、治験実施計画書第 7 版 (2017 年 8 月 30 日付け) において、ISH 法陽性により HER2 陽性が確認された患者も対象とされた。

<sup>74)</sup> 主要解析 (2019 年 9 月 4 日データカットオフ) が実施された後、治験実施計画書が改訂され (治験実施計画書第 11 版 (2019 年 11 月 27 日付け) )、これ以降、本試験は非盲検とされ、プラセボ群に割り付けられた患者は、疾患進行が認められる等のクロスオーバー基準を満たす場合、本薬/Tmab/Cape 投与を行うことが許容された。

<sup>75)</sup> CNS 病変は RANO-BM、非 CNS 病変は RECIST ver.1.1 に基づき評価することとされた。

<sup>76)</sup> 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打切りとすることとされた。

- ・ ベースライン後の評価が行われていない患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められたものの、疾患進行又は死亡前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最終画像評価日
- ・ 2 回以上連続して画像評価が実施されず、その後疾患進行又は死亡が認められた患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった前の最終画像評価日

### ③ 目標症例数

試験開始当初の計画では、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群における中央値を 4.5 カ月<sup>77)</sup>、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.67 と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を 2 : 1、有意水準（両側）0.20 とした場合、検出力 80% 以上を確保するために必要なイベント数は 124 件であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 180 例と設定されていた（治験実施計画書第 3 版（2016 年 1 月 26 日付け））。しかしながら、試験開始後に FDA との協議を踏まえ、治験実施計画書第 6 版（2016 年 11 月 29 日付け）において、有意水準（両側）0.05 とし、検出力 90% を確保するために必要なイベント数は 287 件であったことから、目標症例数は 480 例に変更された。さらに、治験実施計画書第 8 版（2018 年 11 月 12 日付け）において、副次的評価項目に係る統計解析計画の変更に伴い、目標症例数は 600 例に変更されたが、主要評価項目である PFS の解析対象集団は、当該変更前と変わらず最初に登録された 480 例とされた。

### ④ 解析方法

試験開始当初の計画では、主要評価項目とされた PFS 及び副次評価項目の一つとされた OS 等について、無作為化時の層別因子<sup>78)</sup>を用いた層別 log-rank 検定が実施されることとされていた（治験実施計画書第 3 版（2016 年 1 月 26 日付け））。しかしながら、FDA との協議を踏まえ、治験実施計画書第 6 版（2016 年 11 月 29 日付け）において、層別 log-rank 検定<sup>79)</sup>を用いた再ランダム化手順<sup>80)</sup>により p 値を算出することとされた。

本試験に登録され無作為化された 612 例（本薬群 410 例、プラセボ群 202 例）全例が ITT-OS 集団とされ、うち、治験薬が投与されなかった 11 例（本薬群 6 例、プラセボ群 5 例）を除く 601 例（本薬群 404 例、プラセボ群 197 例）が安全性の解析対象とされた。また、ITT-OS 集団のうち、無作為化された最初の 480 例（本薬群 320 例、プラセボ群 160 例）が ITT-PFS 集団とされ、PFS の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の解析結果（2019 年 9 月 4 日データカットオフ）は表 31 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

<sup>77)</sup> 少なくとも 2 つの HER2 標的薬による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に T-DM1 と治験担当医師選択治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、治験担当医師選択治療群の PFS 中央値が 3.3 カ月であったこと（Lancet Oncol 2014; 15: 689-99）等を考慮して、HER2CLIMB 試験のプラセボ群における PFS 中央値は 4.5 カ月と仮定された。

<sup>78)</sup> 脳転移歴（あり、なし）、ECOG PS（0、1）及び地域（米国、カナダ、その他の地域）を層別因子として、本薬群及びプラセボ群に 2 : 1 の割付比で動的割付が実施された。

<sup>79)</sup> カナダからの参加者が全体の 6.2% と少なかったことから、事前に規定された層の併合手順に従い、層別因子として設定された地域（米国、カナダ、その他の地域）のうち、米国及びカナダが「北米」として併合された。

<sup>80)</sup> ①得られたデータにおける検定統計量を算出し、②各患者における層別因子、生存時間及び打ち切りの情報を保持したまま 10,000 回の再ランダム化を実施した上で、③各ランダム化における検定統計量を算出し、①よりも大きな差が得られた回数を 10,000 で除することで p 値が算出された。

表 31 PFS の解析結果 (HER2CLIMB 試験、BICR 判定、ITT-PFS 集団、2019 年 9 月 4 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	320	160
イベント数 (%)	178 (55.6)	97 (60.6)
中央値 [95%CI] (月)	7.8 [7.5, 9.6]	5.6 [4.2, 7.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.54 [0.42, 0.71]
p 値 (両側) *2		<0.00001

\*1: 脳転移歴 (あり、なし)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (北米、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子) を用いた再ランダム化手順 (10,000 回)、有意水準 (両側) 0.05

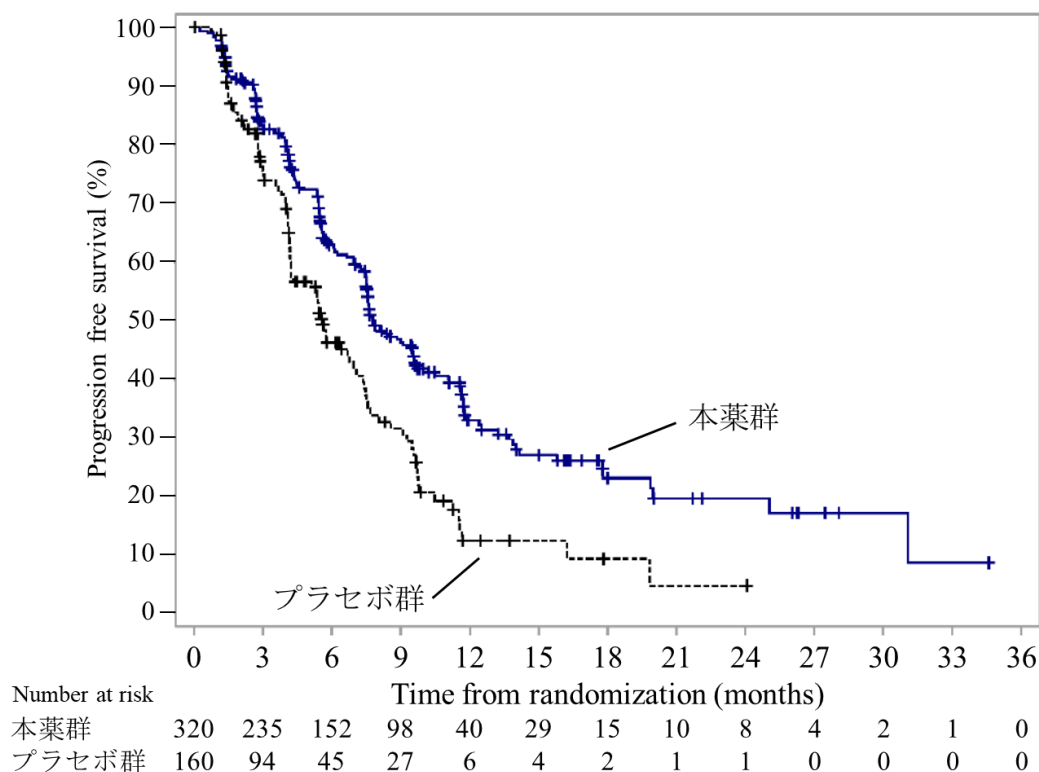


図 3 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (HER2CLIMB 試験、BICR 判定、ITT-PFS 集団、2019 年 9 月 4 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 15/404 例 (3.7%)、プラセボ群 17/197 例 (8.6%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 7 例、プラセボ群 12 例) を除く死因は、本薬群で突然死 2 例、心停止、心不全、多臓器機能不全症候群、脱水、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例であり、プラセボ群で心筋梗塞、心停止、全身性炎症反応症候群、多臓器機能不全症候群及び敗血症各 1 例であった。このうち、本薬群の多臓器機能不全症候群、脱水及び敗血症各 1 例、並びにプラセボ群の敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 7 試験 (102 試験、103 試験、008 試験、009 試験、011 試験、012 試験及び 020 試験) において (表 28 参照)、治験薬投与期間中又は追跡期間中 (投与終了後、6 日以内 (009 試験)、7 日以

内 (102 試験、103 試験、011 試験)、5 若しくは 8 日以内 (012 試験)、7～13 日以内 (008 試験)、又は 30 日以内 (020 試験) ) の死亡は認められなかった。

## 7.2.2 海外試験

### 7.2.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : 004 試験<2014 年 2 月～2020 年 9 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、3/57 例 (5.3%) に認められ、疾患進行による死亡例 (2 例) を除く死因は溺死 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性及び安全性については、海外第 II 相試験 (HER2CLIMB 試験) を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬/Tmab/Cape 投与の有効性及び安全性については、HER2CLIMB 試験と同様の患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (HER2CLIMB-03 試験) を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、HER2CLIMB 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験の計画時点の NCCN ガイドライン (v.3.2015) 等において、HER2CLIMB 試験の対象患者である、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢として、ラパチニブ/Cape 投与、Tmab/Cape 投与、Tmab/ラパチニブ投与等が推奨されていた。過去の臨床試験<sup>81)</sup>の成績に基づくと、これらの治療選択肢のうち、Tmab/Cape 投与の有効性が最も高いと考えられたことを踏まえ、HER2CLIMB 試験の対照群として Tmab/Cape 投与とプラセボとの併用を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、HER2CLIMB 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のよう

に説明している。

HER2CLIMB 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があることから、HER2CLIMB 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

<sup>81)</sup> 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした以下の海外第 III 相試験

- ・ ラパチニブ/Cape 投与と Cape 単独投与の無作為化非盲検比較試験 (N Engl J Med 2006; 355: 2733-43)
- ・ Tmab/ラパチニブ投与とラパチニブ単独投与の無作為化非盲検比較試験 (J Clin Oncol 2010; 28: 1124-30)
- ・ ラパチニブ/Cape 投与と Tmab/Cape 投与の無作為化非盲検比較試験 (J Clin Oncol 2015; 33: 1564-73)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験の対象患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であるが、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることを考慮し、OS の結果も確認した上で、本薬/Tmab/Cape 投与の有効性評価を行うこととした。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、HER2CLIMB 試験の有効性の評価結果について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.3.3 参照)<sup>82)</sup>。

また、HER2CLIMB 試験では、PFS についてプラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について 1 回目の中間解析を実施することとされ<sup>83)</sup>、当該中間解析の結果は表 32 及び図 4 のとおりであった。

表 32 OS の 1 回目の中間解析結果 (HER2CLIMB 試験、ITT-OS 集団、2019 年 9 月 4 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	410	202
イベント数 (%)	130 (31.7)	85 (42.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.9 [18.3, 31.0]	17.4 [13.6, 19.9]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>		0.66 [0.50, 0.88] <sup>*2</sup>
p 値 (両側) <sup>*3</sup>		0.00480

\*1: 脳転移歴 (あり、なし)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (北米、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 有意水準に対応した 99.26%CI は [0.45, 0.97]、\*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子) を用いた再ランダム化手順 (10,000 回)、有意水準 (両側) 0.0074

<sup>82)</sup> 主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、疾患進行又は死亡前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始したことにより打ち切りとされた患者は、本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ 23.4% (75/320 例) 及び 29.4% (47/160 例) であった。また、副次評価項目の一つとされた治験責任医師判定による PFS について、疾患進行又は死亡前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始したことにより打ち切りとされた患者は、本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ 7.5% (24/320 例) 及び 11.3% (18/160 例) であり、本薬群及びプラセボ群における中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ 7.5 [6.0, 7.9] 及び 4.3 [4.1, 5.6]、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.56 [0.45, 0.70] であった。

<sup>83)</sup> 試験全体の第一種の過誤確率を 0.05 に制御するため、主要評価項目とされた PFS について統計学的に有意な延長が認められた場合、副次評価項目の一つとされた (i) 脳転移歴を有する患者集団における PFS 及び (ii) ITT-OS 集団における OS の検定にそれぞれ有意水準 (両側) (i) 0.03 及び (ii) 0.02 を割り当て、(i) 又は (ii) のいずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合、もう一方の検定を有意水準 (両側) 0.05 で実施することとされた。(i) 脳転移歴を有する患者集団における PFS の中間解析 (2019 年 9 月 4 日データカットオフ) において統計学的に有意な延長が認められたことから、(ii) ITT-OS 集団における OS の検定は有意水準 (両側) 0.05 で実施することとされた。なお、OS については 2 回の中間解析が計画され、2 回目の中間解析は (i) 脳転移歴を有する患者集団における PFS の中間解析において、①統計学的に有意な延長が認められなかった場合、その最終解析時点 (脳転移歴を有する患者集団において 220 件の PFS イベントが観察された時点)、②統計学的に有意な延長が認められた場合、ITT-OS 集団において 271 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。OS の最終解析は ITT-OS 集団において 361 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

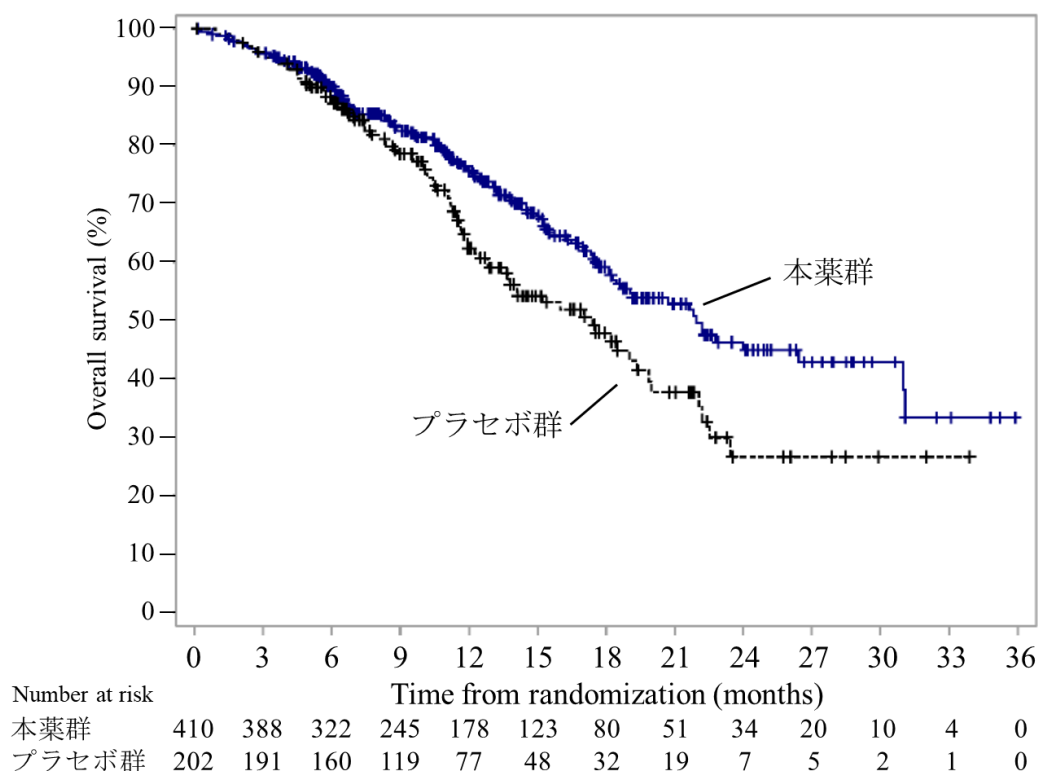


図4 OSの中間解析時点のKaplan-Meier曲線 (HER2CLIMB試験、ITT-OS集団、2019年9月4日データカットオフ)

また、申請者は、HER2CLIMB-03試験の結果に基づき、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

HER2CLIMB-03試験において、主要評価項目とされた、日本人集団におけるRECIST ver.1.1に基づくICR判定による奏効率 [90%CI] (%) は35.4 [24.0, 48.3] であり、90%CIの下限値が事前に設定された閾値奏効率 (20%) を上回ったこと (7.1.2.1参照)、HER2CLIMB試験の本薬群におけるBICR判定による奏効率 (40.6%) と明確な差異は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者に対しても本薬/Tmab/Cape投与の有効性は期待できると考える。

なお、HER2CLIMB-03試験においては、登録速度が想定を下回ったことから目標症例数を変更したものの、当該変更後に登録速度が上昇し、結果的に有効性の解析対象の例数は目標症例数38例を上回る48例となった (7.1.2.1参照)。有効性の解析対象のうち最初の38例が主要解析時点の規定 (7.1.2.1参照) を満たした時点 (2023年7月17日) における奏効率 [90%CI] (%) は28.9 [17.2, 43.3] (11/38例) であり、また、主要解析時点 (2023年7月17日データカットオフ) において、有効性の解析対象のうち①最初の38例及び②39例目以降における奏効率 [90%CI] (%) はそれぞれ①28.9 [17.2, 43.3] (11/38例) 及び②60.0 [30.4, 85.0] (6/10例) であった。一方、HER2CLIMB-03試験における目標症例数の変更は当該試験のデータに基づくものではなく、また、症例数集積に伴う奏効率及び90%CIの推移に明らかな変動はなかったことから (図5)、目標症例数の超過は有効性の評価に大きな影響を及ぼさないと考える。

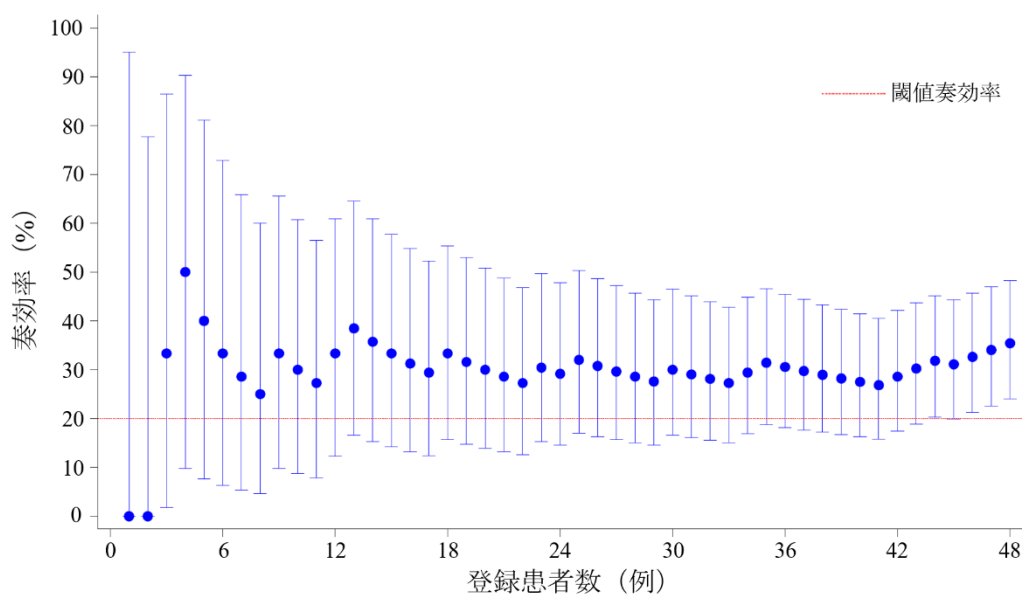


図5 症例数集積に伴う奏効率の推移（登録順）  
 (HER2CLIMB-03 試験、RECIST ver.1.1、ICR 判定、奏効率の解析対象、2023年7月17日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性は示されたと判断した。

- HER2CLIMB 試験の主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと
- HER2CLIMB 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られていること等から、日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、HER2CLIMB-03 試験の日本人集団において一定の奏効率が認められたこと、及び目標症例数の変更が奏効率の結果に及ぼした影響に関する申請者の説明は理解可能と考えること

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬/Tmab/Cape 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、下痢、肝機能障害、血球減少、心機能障害（左室駆出率低下、心不全）及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬/Tmab/Cape 投与にあたり、Tmab 及び Cape の既知の事象に加え、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Tmab/Cape 投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験 (2022 年 9 月 12 日データカットオフ) 及び HER2CLIMB-03 試験 (2023 年 7 月 17 日データカットオフ) における安全性の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験 66 例
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	
全有害事象	401 (99.3)	191 (97.0)	66 (100)
Grade 3 以上の有害事象	248 (61.4)	101 (51.3)	29 (43.9)
死亡に至った有害事象	8 (2.0)	6 (3.0)	0
重篤な有害事象	123 (30.4)	58 (29.4)	6 (9.1)
投与中止に至った有害事象*1	56 (13.9)	20 (10.2)	6 (9.1)
本薬又はプラセボ	25 (6.2)	7 (3.6)	2 (3.0)
Tmab 又は Cape	51 (12.6)	19 (9.6)	6 (9.1)
休薬に至った有害事象*1	318 (78.7)	123 (62.4)	56 (84.8)
本薬又はプラセボ	232 (57.4)	84 (42.6)	38 (57.6)
Tmab 又は Cape	293 (72.5)	117 (59.4)	53 (80.3)
減量に至った有害事象*2	266 (65.8)	83 (42.1)	31 (47.0)
本薬又はプラセボ	92 (22.8)	21 (10.7)	16 (24.2)
Cape	251 (62.1)	79 (40.1)	26 (39.4)

\*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2: 本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

HER2CLIMB 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 34 のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象並びに 2%以上高かった重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 34 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象\*1 (HER2CLIMB 試験)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例
全有害事象		
下痢	331 (81.9)	106 (53.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	265 (65.6)	105 (53.3)
悪心	243 (60.1)	88 (44.7)
嘔吐	156 (38.6)	51 (25.9)
食欲減退	108 (26.7)	41 (20.8)
口内炎	105 (26.0)	28 (14.2)
AST 増加	92 (22.8)	23 (11.7)
貧血	89 (22.0)	24 (12.2)
ALT 増加	87 (21.5)	13 (6.6)
関節痛	82 (20.3)	17 (8.6)
血中 Bil 増加	81 (20.0)	21 (10.7)
血中クレアチニン増加*2	65 (16.1)	3 (1.5)
体重減少	62 (15.3)	12 (6.1)
末梢性感覚ニューロパチー	53 (13.1)	13 (6.6)
鼻出血	52 (12.9)	10 (5.1)
筋痙縮	46 (11.4)	6 (3.0)
味覚不全	33 (8.2)	6 (3.0)
Grade 3 以上の有害事象		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	57 (14.1)	18 (9.1)
下痢	54 (13.4)	17 (8.6)
ALT 増加	24 (5.9)	1 (0.5)
AST 増加	20 (5.0)	1 (0.5)
口内炎	10 (2.5)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (35.6)	44 (22.3)
下痢	79 (19.6)	21 (10.7)
悪心	35 (8.7)	12 (6.1)
疲労	33 (8.2)	11 (5.6)
ALT 増加	30 (7.4)	2 (1.0)
嘔吐	28 (6.9)	7 (3.6)
AST 増加	25 (6.2)	3 (1.5)
高 Bil 血症	17 (4.2)	4 (2.0)
貧血	15 (3.7)	3 (1.5)
減量に至った有害事象*4		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (35.6)	49 (24.9)
下痢	74 (18.3)	13 (6.6)
疲労	22 (5.4)	5 (2.5)
ALT 増加	21 (5.2)	1 (0.5)
悪心	19 (4.7)	4 (2.0)
AST 増加	18 (4.5)	2 (1.0)
口内炎	16 (4.0)	3 (1.5)
嘔吐	12 (3.0)	1 (0.5)

\*1：全有害事象はプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 5%以上、その他の事象はプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象を記載した、\*2：本薬は腎臓の OCT2/MATE1/MATE2-K を介したクレアチニン輸送を阻害することが報告されている (4.5.3 参照)、\*3：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、\*4：本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象については、本薬投与にあたり注意する必要があるものの、プラセボ群と比較して本薬群で、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった (表 33) こと等を考慮すると、がん化

学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/Tmab/Cape 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、HER2CLIMB-03 試験及び HER2CLIMB 試験の安全性情報を基に、本薬/Tmab/Cape 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

HER2CLIMB-03 試験における日本人患者及び HER2CLIMB 試験の本薬群（外国人患者）の安全性の概要は表 35 のとおりであった。

表 35 国内外の安全性の概要（HER2CLIMB-03 試験の日本人患者及び HER2CLIMB 試験の本薬群）

	例数 (%)	
	HER2CLIMB-03 試験 日本人患者 53 例	HER2CLIMB 試験（本薬群） 外国人患者 404 例
全有害事象	53 (100)	401 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	26 (49.1)	248 (61.4)
死亡に至った有害事象	0	8 (2.0)
重篤な有害事象	6 (11.3)	123 (30.4)
投与中止に至った有害事象*1	6 (11.3)	56 (13.9)
本薬	2 (3.8)	25 (6.2)
Tmab 又は Cape	6 (11.3)	51 (12.6)
休薬に至った有害事象*1	44 (83.0)	318 (78.7)
本薬	31 (58.5)	232 (57.4)
Tmab 又は Cape	43 (81.1)	293 (72.5)
減量に至った有害事象*2	27 (50.9)	266 (65.8)
本薬	15 (28.3)	92 (22.8)
Cape	23 (43.4)	251 (62.1)

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：本薬又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象（Tmab の減量は規定されていなかった）

HER2CLIMB 試験の本薬群（外国人患者）と比較して HER2CLIMB-03 試験の日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 36 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象及び 3%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が一定以上\*1高かった有害事象  
(HER2CLIMB-03 試験の日本人患者及び HER2CLIMB 試験の本薬群)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	HER2CLIMB-03 試験	HER2CLIMB 試験 (本薬群)
	日本人患者 53 例	外国人患者 404 例
全有害事象		
好中球数減少	18 (34.0)	21 (5.2)
ALT 増加	17 (32.1)	87 (21.5)
白血球数減少	16 (30.2)	21 (5.2)
倦怠感	13 (24.5)	9 (2.2)
COVID-19	10 (18.9)	7 (1.7)
爪囲炎	9 (17.0)	23 (5.7)
肝機能異常	6 (11.3)	0
Grade 3 以上の有害事象		
ALT 増加	9 (17.0)	24 (5.9)
好中球数減少	6 (11.3)	1 (0.2)
AST 増加	5 (9.4)	20 (5.0)
貧血	5 (9.4)	17 (4.2)
肝機能異常	5 (9.4)	0
リンパ球数減少	2 (3.8)	3 (0.7)
血小板数減少	2 (3.8)	2 (0.5)
重篤な有害事象		
COVID-19	2 (3.8)	0
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	13 (24.5)	11 (2.7)
白血球数減少	10 (18.9)	2 (0.5)
血中 Bil 増加	9 (17.0)	36 (8.9)
ALT 増加	7 (13.2)	30 (7.4)
COVID-19	7 (13.2)	4 (1.0)
AST 増加	5 (9.4)	25 (6.2)
貧血	5 (9.4)	15 (3.7)
上咽頭炎	3 (5.7)	1 (0.2)
腎機能障害	3 (5.7)	0
リンパ球数減少	2 (3.8)	2 (0.5)
肝機能異常	2 (3.8)	0
減量に至った有害事象*3		
ALT 増加	7 (13.2)	21 (5.2)
好中球数減少	7 (13.2)	3 (0.7)
肝機能異常	6 (11.3)	0
白血球数減少	2 (3.8)	1 (0.2)

\*1: 全有害事象は 10%以上、その他の事象は外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 3%以上高かった事象を記載した、\*2: いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、\*3: 本薬又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB-03 試験において本薬/Tmab/Cape 投与を受けた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については、本薬/Tmab/Cape 投与時に注意する必要がある。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/Tmab/Cape 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった (表 35) こと

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象 (表 36) は、併用された抗悪性腫瘍剤においても既知の有害事象であったことを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であれば対応可能と考えること

機構は、以下の項では、HER2CLIMB 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象等の発現割合が高かった有害事象 (下痢、肝機能障害、皮膚障害) に加え、既承認の HER2 を標的とする薬剤である T-DXd、及び HER2 チロシンキナーゼに対して阻害作用を有するゾンゲルチニブ、アフアチニブ、ダコミチニブ及びラパチニブにおいて注意が必要とされている有害事象 (血球減少、QT 間隔延長、心臓障害 (QT 間隔延長を除く)、ILD) に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 下痢

申請者は、本薬投与による下痢<sup>84)</sup> について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験における下痢の発現状況は、表 37 及び表 38 のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに HER2CLIMB-03 試験における下痢の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 12 (1、420) 及び 22 (1、265)、並びに 11 (1、169) であった。

表 37 下痢<sup>\*1</sup>の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢 <sup>*2</sup>	332 (82.2)	57 (14.1)	107 (54.3)	18 (9.1)	40 (60.6)	2 (3.0)
下痢	331 (81.9)	54 (13.4)	106 (53.8)	17 (8.6)	40 (60.6)	2 (3.0)
胃腸炎	5 (1.2)	3 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.5)	0
大腸炎	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0
肛門失禁	3 (0.7)	0	0	0	0	0

\*1：個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 3 例以上で発現した事象を記載した、

\*2：集計対象とされた事象の合計

<sup>84)</sup> MedDRA SMQ 「非感染性下痢 (狭域及び広域)」 に該当する事象を集計した。

表 38 重篤な下痢\*1等の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	全体集団 66 例
死亡に至った下痢	0	0	0
重篤な下痢	19 (4.7)	9 (4.6)	0
下痢	17 (4.2)	7 (3.6)	0
胃腸炎	3 (0.7)	1 (0.5)	0
投与中止に至った下痢*2	8 (2.0)	2 (1.0)	0
下痢	8 (2.0)	2 (1.0)	0
休薬に至った下痢*2	81 (20.0)	21 (10.7)	3 (4.5)
下痢	79 (19.6)	21 (10.7)	3 (4.5)
胃腸炎	3 (0.7)	1 (0.5)	0
大腸炎	2 (0.5)	1 (0.5)	0
減量に至った下痢*3	75 (18.6)	14 (7.1)	3 (4.5)
下痢	74 (18.3)	13 (6.6)	3 (4.5)
大腸炎	2 (0.5)	0	0

\*1：個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 2 例以上で発現した事象を記載した、

\*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3：本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

また、HER2CLIMB 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者の詳細は、表 39 のとおりであった。なお、HER2CLIMB-03 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢は認められなかった。

表 39 本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.26.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
HER2 CLIMB	6■	女	Cape、Tmab	下痢	2	14	1	休薬	回復
				下痢	2	15	<1	不変	回復
	6■	女	Cape、Tmab	下痢	3	17	10	休薬	回復
	7■	女	Cape、Tmab	下痢	3	35	12	不変	回復
	6■	女	Cape、Tmab	下痢	3	38	11	休薬	回復
				下痢	3	331	6	不変	回復
				下痢	3	337	13	休薬	回復
	4■	女	Cape、Tmab	下痢	3	351	<1	減量	回復
				下痢	3	36	13	休薬	未回復*1
	6■	女	Cape、Tmab	下痢	4	49	3	中止	未回復*1
	4■	女	Cape、Tmab	下痢	3	16	10	休薬	回復
	7■	女	Cape、Tmab	胃腸炎	3	67	5	休薬	回復
	4■	女	Cape、Tmab	下痢	3	35	不明	不変	未回復*2
	6■	女	Cape、Tmab	下痢	3	21	3	減量	回復
	6■	女	Cape、Tmab	下痢	3	105	5	休薬	回復
	4■	女	Cape、Tmab	胃腸炎	3	16	3	休薬	回復
	4■	女	Cape、Tmab	下痢	3	21	4	休薬	回復
				胃腸炎	2	70	1	不変	回復

\*1：第 52 日目に脱水により死亡し、当該時点で下痢は未回復であった、\*2：第 49 日目に PD により死亡し、当該時点で下痢は未回復であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で Grade 3 以上の下痢、治験薬の休薬又は減量に至った下痢の発現割合が高い傾向が認められたこと、本薬との因果関係が否定できない入院に至った重篤な下痢が複数例認められていること、重篤な下痢により脱水を来し輸液を要する場合もあること、本薬の毒性試験において消化管への影響が認められていること (5.2 参照) 等を考慮すると、本薬投与に際しては下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害<sup>85)</sup> について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験における肝機能障害の発現状況は、表 40 及び表 41 のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに HER2CLIMB-03 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 36 (1, 778) 及び 32 (1, 335)、並びに 36 (2, 735) であった。

表 40 肝機能障害\*1 の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*2	191 (47.3)	42 (10.4)	53 (26.9)	10 (5.1)	40 (60.6)	15 (22.7)
AST 増加	92 (22.8)	20 (5.0)	23 (11.7)	1 (0.5)	16 (24.2)	6 (9.1)
ALT 増加	87 (21.5)	24 (5.9)	13 (6.6)	1 (0.5)	20 (30.3)	10 (15.2)
血中 Bil 増加	81 (20.0)	4 (1.0)	21 (10.7)	5 (2.5)	18 (27.3)	0
高 Bil 血症	29 (7.2)	3 (0.7)	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (1.5)	0
血中 ALP 増加	29 (7.2)	0	6 (3.0)	0	0	0
低アルブミン血症	8 (2.0)	0	9 (4.6)	0	1 (1.5)	0
肝細胞融解	6 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
GGT 増加	5 (1.2)	0	6 (3.0)	1 (0.5)	1 (1.5)	0
腹水	4 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.5)	0
肝毒性	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.5)	0
肝機能異常	0	0	0	0	6 (9.1)	5 (7.6)

\*1: 個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 3 例以上で発現した事象を記載した、

\*2: 集計対象とされた事象の合計

<sup>85)</sup> MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ (狭域及び広域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域及び広域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (狭域及び広域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭域)」及び「非感染性肝炎 (狭域)」に該当する事象を集計した。

表 41 重篤な肝機能障害<sup>\*1</sup>等の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	全体集団 66 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	2 (0.5)	4 (2.0)	0
血中 Bil 増加	1 (0.2)	1 (0.5)	0
高 Bil 血症	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った肝機能障害 <sup>*2</sup>	8 (2.0)	4 (2.0)	2 (3.0)
ALT 増加	5 (1.2)	1 (0.5)	2 (3.0)
血中 Bil 増加	3 (0.7)	2 (1.0)	0
AST 増加	3 (0.7)	1 (0.5)	0
高 Bil 血症	2 (0.5)	1 (0.5)	0
休薬に至った肝機能障害 <sup>*2</sup>	85 (21.0)	20 (10.2)	23 (34.8)
血中 Bil 増加	36 (8.9)	14 (7.1)	13 (19.7)
ALT 増加	30 (7.4)	2 (1.0)	7 (10.6)
AST 増加	25 (6.2)	3 (1.5)	5 (7.6)
高 Bil 血症	17 (4.2)	4 (2.0)	1 (1.5)
肝毒性	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.5)
肝細胞融解	2 (0.5)	0	0
血中 ALP 増加	2 (0.5)	0	0
抱合 Bil 増加	2 (0.5)	0	0
肝機能異常	0	0	2 (3.0)
減量に至った肝機能障害 <sup>*3</sup>	41 (10.1)	5 (2.5)	16 (24.2)
ALT 増加	21 (5.2)	1 (0.5)	8 (12.1)
AST 増加	18 (4.5)	2 (1.0)	4 (6.1)
血中 Bil 増加	11 (2.7)	2 (1.0)	2 (3.0)
高 Bil 血症	5 (1.2)	1 (0.5)	0
肝細胞融解	2 (0.5)	0	0
肝機能異常	0	0	6 (9.1)

\*1：個別事象について、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において、重篤な有害事象は 1 例以上、重篤な有害事象以外の事象は 2 例以上で発現した事象をそれぞれ記載した、\*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3：本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

また、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は認められなかった。HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
019	8	男	Tmab	肝損傷	3	37	不明	中止	回復
	6	女	Tmab、フルベストラント	ALT 増加	3	63	5	中止	回復
				AST 増加	4	63	5	中止	回復
				血中 Bil 増加	3	63	5	中止	回復
022	6	男	Tmab	肝障害	4	35	21	中止	回復
024	5	男	Tmab、ラムシルマブ、パクリタキセル	ALT 増加	3	69	8	休薬	回復
	7	男	Tmab、オキサリプラチン、Cape、ペムプロリズマブ	薬剤性肝障害	3	51	32	休薬	軽快
029	7	男	Tmab、オキサリプラチン、Cape、ペムプロリズマブ	肝機能異常	4	62	6	中止	未回復
	5	男	Tmab、mFOLFOX6	高 Bil 血症	4	9	不明	休薬	未回復
	6	男	Tmab、mFOLFOX6	ALT 増加	3	27	44	休薬	回復
IST-001	4	女	Tmab	AST 増加	3	27	44	休薬	回復
				肝毒性	4	42	不明	中止	回復
				ALT 増加	4	14	34	中止	回復
IST-005	3	女	Tmab	AST 増加	4	14	34	中止	回復
				ALT 増加	3	122	不明	中止	回復
				AST 増加	3	126	不明	中止	回復
IST-007	6	女	パルボンクリブ、レトロゾール	肝機能検査値上昇	4	126	不明	中止	回復
				ALT 増加	3	34	29	中止	回復
102255	5	女	Tmab、ペルツズマブ、パクリタキセル	薬剤性肝障害	3	34	29	中止	回復
				ALT 増加	3	50	不明	中止	不明
IST-011	6	女	Tmab	AST 増加	3	50	不明	中止	未回復
				肝細胞融解	3	35	72	中止	回復
	4	女	Tmab、ペルツズマブ	肝細胞融解	3	40	268	休薬	回復
				肝細胞融解	3	62	21	休薬	回復
				肝細胞融解	3	38	23	休薬	回復
				肝細胞融解	3	61	64	休薬	回復
102039	6	女	Tmab、Cape、ペムプロリズマブ	ALT 増加	4	55	14	中止	回復
				免疫性肝炎	4	55	14	中止	回復
	4	女	Tmab、Cape、ペムプロリズマブ	免疫性肝炎	4	21	13	中止	回復
				血中 Bil 増加	3	31	5	中止	回復
				免疫性肝炎	3	14	不明	休薬	回復
5	女	Tmab、ペムプロリズマブ	免疫性肝炎	3	62	14	休薬	回復	
			免疫性肝炎	3	32	52	休薬	回復	
7	女	Tmab、ペムプロリズマブ	肝機能異常	3	136	14	休薬	軽快	
			ALT 増加	3	37	50	中止	回復	
102756	4	女	Tmab、Cape	免疫性肝炎	4	37	60	中止	回復
				ALT 増加	4	20	不明	中止	回復
102771	6	女	Tmab、ペルツズマブ	AST 増加	3	20	不明	中止	回復
				ALT 増加	4	28	77	中止	回復
PM1	8	女	なし	AST 増加	4	28	77	中止	回復
				ALT 増加	4	54	4	中止	回復
				AST 増加	4	54	4	中止	回復
2011	4	女	Tmab、ペルツズマブ	血中 Bil 増加	2	54	7	中止	回復
				肝細胞融解	3	105	29	中止	回復
2205	6	女	Tmab、ペルツズマブ	薬剤性肝障害	4	36	26	中止	回復
				肝細胞融解	3	27	36	中止	回復
7119-002	5	女	Tmab、Cape	ALT 増加	3	27	36	中止	回復
				AST 増加	3	31	15	減量	回復
	6	女	なし	AST 増加	3	31	15	減量	回復
				血中 Bil 増加	2	31	178	減量	回復
5	女	なし	血中 Bil 増加	2	20	8	中止	回復	

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰	
021	2■	女	Tmab、Cape	肝性脳症	不明	22	不明	休薬	未回復	
	7■	女	Tmab、Cape	肝細胞融解	不明	不明	不明	休薬	不明	
	6■	女	Tmab、Cape	肝細胞融解	3	36	52	中止	回復	
	5■	女	Tmab、Cape	肝毒性	不明	21	不明	中止	軽快	
	3■	女	T-DMI、Cape	急性肝不全	5	22	<1	不変	死亡	
	5■	女	Tmab、Cape	肝細胞融解	1	18	不明	不変	未回復	
	7■	女	Tmab、Cape	肝毒性	3	23	不明	休薬	軽快	
	4■	女	Tmab、Cape	肝細胞融解	3	46	不明	休薬	軽快	
	5■	女	Tmab、Cape	肝細胞融解	2	26	29	不変	回復	
		不明	女	Tmab、Cape	高 Bil 血症	2	26	29	不変	回復
			不明	不明	肝毒性	2	不明	不明	不変	回復
		6■	女	Tmab、Cape	ALT 増加	不明	21	不明	減量	未回復
					AST 増加	不明	21	不明	減量	未回復
		4■	女	Tmab、Cape	肝毒性	2	49	不明	休薬	不明
	不明	不明	Tmab、Cape	肝酵素上昇	不明	不明	不明	中止	不明	
N21TRV	6■	女	Tmab、ベルツズマブ	ALT 増加	3	104	不明	休薬	不明	
				AST 増加	3	104	不明	休薬	不明	
	5■	女	Tmab、ベルツズマブ	ALT 増加	3	35	不明	休薬	不明	
NPP	不明	不明	不明	高 Bil 血症	2	不明	不明	不変	回復	
TRAIN-4	5■	女	Tmab、ベルツズマブ	ALT 増加	4	34	不明	中止	不明	
				AST 増加	3	34	不明	中止	不明	
	不明	6■	女	不明	不明	不明	不明	減量	回復	

019 : SGNTUC-019 試験、022 : SGNTUC-022 試験、024 : SGNTUC-024 試験、029 : SGNTUC-029 試験、IST-001 : 380-IST-001 試験、IST-005 : 380-IST-005 試験、IST-007 : 380-IST-007 試験、102255 : TUC-IST-2019-102255 試験、IST-011 : TUC-IST-011 試験、102039 : TUC-IST-2019-102039 試験、102756 : TUC-IST-2021-102756 試験、102771 : TUC-IST-2021-102771 試験、2011 : UC-BCG-2011 試験、2205 : UC-BCG-2205 試験、021 : SGNTUC-021 試験、NPP : SGNTUC-NPP 試験

なお、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB 試験以外の本薬の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に基づく薬物性肝障害を発現した疑いのある患者は、それぞれ 4 例及び 3 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で Grade 3 以上の肝機能障害、治験薬の休薬又は減量に至った肝機能障害の発現割合が高い傾向が認められたこと、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が一定数認められていること、本薬の毒性試験において肝臓への影響が認められていること (5.2 参照) 等を考慮すると、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少<sup>86)</sup> について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験における血球減少の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに HER2CLIMB-03 試験における血球減少の

<sup>86)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症 (狭域及び広域)」に該当する事象を集計した。

初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 33（1、1200）及び 22（8、436）、並びに 22（1、213）であった。

表 43 血球減少<sup>\*1</sup>の発現状況（HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少 <sup>*2</sup>	157 (38.9)	35 (8.7)	57 (28.9)	18 (9.1)	33 (50.0)	13 (19.7)
貧血	89 (22.0)	17 (4.2)	24 (12.2)	5 (2.5)	13 (19.7)	5 (7.6)
好中球減少症	37 (9.2)	12 (3.0)	17 (8.6)	9 (4.6)	1 (1.5)	0
血小板減少症	27 (6.7)	2 (0.5)	11 (5.6)	2 (1.0)	0	0
血小板数減少	22 (5.4)	2 (0.5)	5 (2.5)	0	7 (10.6)	2 (3.0)
白血球数減少	21 (5.2)	2 (0.5)	10 (5.1)	0	16 (24.2)	1 (1.5)
好中球数減少	21 (5.2)	1 (0.2)	6 (3.0)	0	19 (28.8)	7 (10.6)
リンパ球数減少	14 (3.5)	3 (0.7)	7 (3.6)	0	4 (6.1)	2 (3.0)
白血球減少症	11 (2.7)	0	7 (3.6)	1 (0.5)	0	0
リンパ球減少症	11 (2.7)	1 (0.2)	4 (2.0)	3 (1.5)	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0
ヘマトクリット減少	3 (0.7)	0	0	0	0	0

\*1：個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 3 例以上で発現した事象を記載した、

\*2：集計対象とされた事象の合計

表 44 重篤な血球減少<sup>\*1</sup>等の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	全体集団 66 例
死亡に至った血球減少	0	0	0
重篤な血球減少	4 (1.0)	0	1 (1.5)
好中球減少症	2 (0.5)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	0	1 (1.5)
血小板減少症	1 (0.2)	0	0
貧血	1 (0.2)	0	0
白血球数減少	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った血球減少 <sup>*2</sup>	3 (0.7)	2 (1.0)	3 (4.5)
好中球減少症	2 (0.5)	0	0
休薬に至った血球減少 <sup>*2</sup>	47 (11.6)	24 (12.2)	21 (31.8)
好中球減少症	15 (3.7)	14 (7.1)	0
貧血	15 (3.7)	3 (1.5)	5 (7.6)
好中球数減少	11 (2.7)	2 (1.0)	14 (21.2)
血小板減少症	6 (1.5)	4 (2.0)	0
血小板数減少	5 (1.2)	2 (1.0)	0
白血球数減少	2 (0.5)	1 (0.5)	10 (15.2)
リンパ球数減少	2 (0.5)	0	2 (3.0)
減量に至った血球減少 <sup>*3</sup>	22 (5.4)	9 (4.6)	9 (13.6)
好中球減少症	11 (2.7)	6 (3.0)	0
貧血	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.5)
血小板減少症	3 (0.7)	1 (0.5)	0
好中球数減少	3 (0.7)	0	7 (10.6)
血小板数減少	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.5)
白血球数減少	1 (0.2)	0	2 (3.0)

\*1: 個別事象について、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において、重篤な有害事象は 1 例以上、重篤な有害事象以外の事象は 2 例以上で発現した事象をそれぞれ記載した、\*2: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3: 本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

また、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少は認められなかった。HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45 本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
025	4■	女	T-DXd	発熱性好中球減少症	2	不明	6	休薬	回復
102478	6■	女	Tmab、ビノレルビン	好中球減少症	4	10	3	休薬	回復
	5■	女	Tmab、ビノレルビン	発熱性好中球減少症	4	89	6	休薬	回復
102039	不明	不明	Tmab、ペムブロリズマブ	発熱性好中球減少症	3	13	6	休薬	回復
	不明	女	Tmab、ペムブロリズマブ	発熱性好中球減少症	3	13	6	中止	回復
2020-08	6■	女	Tmab、ビノレルビン	好中球数減少	4	7	7	休薬	回復
	5■	女	Tmab、Cape	血小板数減少	4	38	不明	不変	不明
021	5■	女	Tmab、Cape	好中球減少症	不明	不明	不明	不変	不明
				血小板減少症	不明	不明	不明	不変	不明

025: SGNTUC-025 試験、102478: TUC-IST-2020-102478 試験、102039: TUC-IST-2019-102039 試験、2020-08: GEICAM/2020-08 試験、021: SGNTUC-021 試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験において、プラセボ群と比較して本薬群において貧血の発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な貧血の発現例数は限定的であり、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な貧血は認められなかった。また、HER2CLIMB 試験の本薬群と比較して HER2CLIMB-03 試験において、白血球数減少及び好中球数減少の発現割合が高い傾向が認められたものの、これらの有害事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群とプラセボ群との間で発現割合に明確な差異がなく、併用された抗悪性腫瘍剤による影響も考えられる。さらに、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な血球減少が一定数認められているものの、併用された抗悪性腫瘍剤による影響も考えられることに加え、上記の HER2CLIMB 試験における血球減少の発現状況も考慮すると、現時点において、本薬投与による血球減少の発現リスクを結論付けることは困難である。以上より、本薬/Tmab/Cape 投与に際しては血球減少の発現に注意する必要があるものの、臨床試験における血球減少の発現状況に関して添付文書等を用いて医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.3.6 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害<sup>87)</sup>について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験における皮膚障害の発現状況は、表 46 及び表 47 のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに HER2CLIMB-03 試験における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 26（1、1162）及び 27.5（1、344）、並びに 25（1、177）であった。

---

<sup>87)</sup> MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

表 46 皮膚障害\*1の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*2	315 (78.0)	61 (15.1)	144 (73.1)	19 (9.6)	54 (81.8)	3 (4.5)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	265 (65.6)	57 (14.1)	105 (53.3)	18 (9.1)	41 (62.1)	3 (4.5)
皮膚乾燥	43 (10.6)	0	18 (9.1)	0	7 (10.6)	0
そう痒症	39 (9.7)	0	15 (7.6)	0	4 (6.1)	0
皮膚色素過剰	34 (8.4)	0	11 (5.6)	0	6 (9.1)	0
斑状丘疹状皮疹	29 (7.2)	1 (0.2)	10 (5.1)	0	0	0
脱毛症	25 (6.2)	0	7 (3.6)	0	5 (7.6)	0
爪甲脱落症	17 (4.2)	0	4 (2.0)	0	1 (1.5)	0
爪破損	13 (3.2)	0	7 (3.6)	0	0	0
紅斑	12 (3.0)	2 (0.5)	5 (2.5)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)	0	3 (1.5)	0	0	0
発疹	10 (2.5)	0	5 (2.5)	1 (0.5)	3 (4.5)	0
陥入爪	10 (2.5)	0	3 (1.5)	0	1 (1.5)	0
斑状皮疹	10 (2.5)	0	3 (1.5)	0	0	0
爪甲剥離症	9 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0
水疱	8 (2.0)	1 (0.2)	5 (2.5)	0	0	0
爪変色	7 (1.7)	0	5 (2.5)	0	0	0
丘疹性皮疹	7 (1.7)	0	2 (1.0)	0	0	0
皮膚変色	6 (1.5)	0	3 (1.5)	0	0	0
皮膚亀裂	6 (1.5)	0	2 (1.0)	0	0	0
そう痒性皮疹	6 (1.5)	0	0	0	0	0
寝汗	6 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	5 (1.2)	0	0	0	0	0

\*1：個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 5 例以上で発現した事象を記載した、

\*2：集計対象とされた事象の合計

表 47 重篤な皮膚障害<sup>\*1</sup>等の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	全体集団 66 例
死亡に至った皮膚障害	0	0	0
重篤な皮膚障害	1 (0.2)	0	0
皮膚筋炎	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った皮膚障害 <sup>*2</sup>	17 (4.2)	5 (2.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (3.2)	4 (2.0)	0
休薬に至った皮膚障害 <sup>*2</sup>	158 (39.1)	51 (25.9)	13 (19.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (35.6)	44 (22.3)	12 (18.2)
斑状丘疹状皮疹	6 (1.5)	2 (1.0)	0
水疱	2 (0.5)	1 (0.5)	0
紅斑	2 (0.5)	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.5)	0	0
蕁麻疹	2 (0.5)	0	0
減量に至った皮膚障害 <sup>*3</sup>	155 (38.4)	53 (26.9)	9 (13.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (35.6)	49 (24.9)	8 (12.1)
斑状丘疹状皮疹	5 (1.2)	1 (0.5)	0
爪甲脱落症	2 (0.5)	0	0
爪変色	2 (0.5)	0	0

\*1: 個別事象について、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において、重篤な有害障害は 1 例以上、重篤な有害事象以外の事象は 2 例以上で発現した事象をそれぞれ記載した、\*2: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3: 本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は規定されていなかった)

また、本薬のすべての臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者の詳細は、表 48 のとおりであった。

表 48 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1*)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
HER2 CLIMB	6■	女	Tmab、Cape	皮膚筋炎	3	152	3	休薬	未回復
				皮膚筋炎	1	155	17	休薬	未回復
				皮膚筋炎	3	173	13	休薬	未回復
				皮膚筋炎	2	187	不明	中止	未回復
102255	不明	不明	Tmab	斑状丘疹状皮疹	3	13	36	休薬	軽快
102039	不明	不明	Tmab、ペンブ ロ リ ズ マ ブ	斑状丘疹状皮疹	3	13	2	休薬	回復
021	5■	女	Tmab、Cape	蕁麻疹	3	18	9	休薬	回復
				手掌・足底発赤知 覚不全症候群	2	14	71	不変	軽快
				皮膚色素沈着	2	14	71	不変	軽快
				発疹	2	8	102	中止	軽快
				手掌・足底発赤知 覚不全症候群	2	21	不明	不変	不明
5■	女	Tmab	湿疹	不明	7	44	減量	回復	

102255 : TUC-IST-2019-102255 試験、102039 : TUC-IST-2019-102039 試験、021 : SGNTUC-021 試験

\*: HERCLIMB 試験は MedDRA PT (ver.26.0) を用いて集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高い傾向が認められたものの、1 例を除き、併用薬である Cape の中止、休薬又は減量により対処さ

れていたことから、本薬/Tmab/Cape 投与時に当該事象が発現した場合、Cape の用量調節により管理可能と考える。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群以外にも、本薬の臨床試験において、皮膚障害が一定の発現割合で認められているものの、本薬と因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現例数は限られていること、併用薬の影響も考えられること等を踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

### 7.R.3.7 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長<sup>88)</sup> について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験における QT 間隔延長の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであり、本薬群及びプラセボ群における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 46.5（6、598）及び 42（21、138）であった。なお、HER2CLIMB-03 試験において QT 間隔延長は認められなかった。

表 49 QT 間隔延長<sup>\*1</sup>の発現状況（HER2CLIMB 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長 <sup>*2</sup>	18 (4.5)	10 (2.5)	8 (4.1)	3 (1.5)
心電図 QT 延長	8 (2.0)	0	5 (2.5)	0
失神	8 (2.0)	7 (1.7)	2 (1.0)	2 (1.0)
突然死	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0

\*1：個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群において 2 例以上で発現した事象を記載した、\*2：集計対象とされた事象の合計

表 50 重篤な QT 間隔延長<sup>\*1</sup>等の発現状況（HER2CLIMB 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例
死亡に至った QT 間隔延長	3 (0.7)	1 (0.5)
突然死 <sup>*2</sup>	2 (0.5)	0
心停止 <sup>*2</sup>	1 (0.2)	1 (0.5)
重篤な QT 間隔延長	5 (1.2)	3 (1.5)
失神	2 (0.5)	1 (0.5)
突然死	2 (0.5)	0
心停止	1 (0.2)	1 (0.5)
投与中止に至った QT 間隔延長 <sup>*3</sup>	1 (0.2)	0
休薬に至った QT 間隔延長 <sup>*3</sup>	4 (1.0)	4 (2.0)
心電図 QT 延長	3 (0.7)	2 (1.0)
減量に至った QT 間隔延長 <sup>*4</sup>	1 (0.2)	0

\*1：個別事象について、HER2CLIMB 試験の本薬群において、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は 1 例以上、これら有害事象以外の事象は 2 例以上で発現した事象をそれぞれ記載した、\*2：治験薬との因果関係は否定されている、\*3：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*4：本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象（Tmab の減量は設定されていなかった）

HER2CLIMB 試験の本薬群において、ベースラインからの QTcF 値の増加量が 60 ms を超えた患者又は本薬投与後の QTcF 値が 500 ms を超えた患者は 3 例であり、いずれも QT 間隔延長に関連する重篤な

<sup>88)</sup> MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域及び広域）」に該当する事象を集計した。

有害事象は認められなかった。また、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の臨床試験及び海外の製造販売後における安全性情報において、本薬との因果関係が否定できないトルサード・ド・ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動及び粗動は認められなかった。なお、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験以外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な失神が 3 例で認められたものの、いずれも QT 間隔延長と関連した事象ではなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験における QT 間隔延長の発現割合は、本薬群とプラセボ群で明確な差異はないこと、本薬と因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長は認められていないこと、QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討する海外第 I 相試験 (011 試験) において、本薬の申請用法・用量で投与したときの QT/QTc 間隔延長リスクは示唆されていないこと (6.2.6 参照) 等を踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

### 7.R.3.8 心臓障害 (QT 間隔延長を除く)

申請者は、本薬投与による心臓障害 (QT 間隔延長を除く)<sup>89)</sup> について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験における心臓障害 (QT 間隔延長を除く) の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに HER2CLIMB-03 試験における心臓障害 (QT 間隔延長を除く) の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 108.5 (5, 942) 及び 63 (2, 399)、並びに 60 (16, 506) であった。

表 51 心臓障害 (QT 間隔延長を除く)<sup>\*1</sup> の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404 例		プラセボ群 197 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害 (QT 間隔延長を除く) <sup>*2</sup>	66 (16.3)	4 (1.0)	29 (14.7)	3 (1.5)	9 (13.6)	0
末梢性浮腫	46 (11.4)	0	20 (10.2)	1 (0.5)	4 (6.1)	0
駆出率減少	11 (2.7)	3 (0.7)	5 (2.5)	0	2 (3.0)	0
末梢腫脹	7 (1.7)	0	2 (1.0)	0	1 (1.5)	0
心不全	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
浮腫	0	0	0	0	2 (3.0)	0

\*1: 個別事象は、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において 2 例以上で発現した事象を記載した、\*2: 集計対象とされた事象の合計

<sup>89)</sup> MedDRA SMQ 「心不全 (狭域及び広域)」及び「心筋症 (狭域)」に該当する事象を集計した。

表 52 重篤な心臓障害 (QT 間隔延長を除く) \*1等の発現状況 (HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404 例	プラセボ群 197 例	全体集団 66 例
死亡に至った心臓障害 (QT 間隔延長を除く)	1 (0.2)	0	0
心不全*2	1 (0.2)	0	0
重篤な心臓障害 (QT 間隔延長を除く)	9 (2.2)	5 (2.5)	0
駆出率減少	6 (1.5)	3 (1.5)	0
心不全	3 (0.7)	1 (0.5)	0
急性心不全	1 (0.2)	0	0
投与中止に至った心臓障害 (QT 間隔延長を除く) *3	4 (1.0)	1 (0.5)	0
心不全	2 (0.5)	1 (0.5)	0
駆出率減少	2 (0.5)	0	0
休薬に至った心臓障害 (QT 間隔延長を除く) *3	15 (3.7)	7 (3.6)	2 (3.0)
駆出率減少	10 (2.5)	4 (2.0)	1 (1.5)
末梢性浮腫	4 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.5)
減量に至った心臓障害 (QT 間隔延長を除く) *4	1 (0.2)	0	0

\*1: 個別事象について、HER2CLIMB 試験の本薬群又は HER2CLIMB-03 試験において、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は 1 例以上、これらの有害事象以外の事象は 2 例以上で発現した事象をそれぞれ記載した、\*2: 治験薬との因果関係は否定されている、\*3: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*4: 本薬、プラセボ又は Cape のいずれかの減量に至った有害事象 (Tmab の減量は設定されていなかった)

また、本薬のすべての臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害 (QT 間隔延長を除く) が発現した患者の詳細は、表 53 のとおりであった。

表 53 本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害 (QT 間隔延長を除く) が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1*)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
HER2 CLIMB	3■	女	Tmab、Cape	駆出率減少	2	273	20	休薬	回復
				駆出率減少	2	293	7	休薬	回復
	5■	女	Tmab、Cape	駆出率減少	2	511	105	休薬	回復
	4■	女	Tmab、Cape	駆出率減少	3	76	35	休薬	回復
	6■	女	Tmab、Cape	駆出率減少	3	493	32	休薬	回復
004				心不全	3	1249	不明	中止	軽快
	5■	女	T-DM1	心不全	1	82	92	中止	軽快
	4■	女	T-DM1	心不全	1	166	121	休薬	回復
102255	不明	不明	Tmab	心不全	3	72	3	中止	回復

102255: TUC-IST-2019-102255 試験

\*: HERCLIMB 試験は MedDRA PT (ver.26.0) を用いて集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2CLIMB 試験において、本薬群とプラセボ群の間で心臓障害 (QT 間隔延長を除く) の発現状況に明らかな差異は認められず、また、HER2CLIMB 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な駆出率減少及び心不全が認められているものの、併用薬の影響も考えられることから、現時点において、本薬投与による心機能障害 (左室駆出率低下、心不全) の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、HER2 を標的とする薬剤では心機能障害 (左室駆出率低下、心不全) について注意喚起されていることも踏まえると、本薬についても、臨床試験における当該事象の発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

## 7.R.3.9 ILD

申請者は、本薬投与によるILD<sup>90)</sup>について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験におけるILDの発現状況は、表54及び表55のとおりであった。HER2CLIMB 試験の本薬群におけるILDの初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、133(38、228)であった。HER2CLIMB 試験のプラセボ群及びHER2CLIMB-03 試験の日本人患者において、ILDがそれぞれ1例ずつ認められ、初回発現時期は、それぞれ390日及び226日であった。

表54 ILDの発現状況(HER2CLIMB 試験及びHER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	HER2CLIMB 試験				HER2CLIMB-03 試験	
	本薬群 404例		プラセボ群 197例		全体集団 66例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.5)	0
肺臓炎	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.5)	0

\*: 集計対象とされた事象の合計

表55 重篤なILD等の発現状況(HER2CLIMB 試験及びHER2CLIMB-03 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	HER2CLIMB 試験		HER2CLIMB-03 試験
	本薬群 404例	プラセボ群 197例	全体集団 66例
死亡に至ったILD	0	0	0
重篤なILD	0	0	0
投与中止に至ったILD*1	0	0	0
休薬に至ったILD*1	0	1 (0.5)	1 (1.5)
肺臓炎	0	1 (0.5)	1 (1.5)
減量に至ったILD*2	0	0	0

\*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2: 本薬、プラセボ又はCapeのいずれかの減量に至った有害事象 (Tmabの減量は設定されていなかった)

また、本薬のすべての臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者の詳細は表56のとおりであった。

表56 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	MedDRA PT (ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SGNTUC -019	7■	男	Tmab	肺毒性	4	113	132	中止	回復
	7■	男	Tmab	ILD	不明	132	207	不変	回復
					不明	253	21	中止	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験におけるILDの発現例数は限られていることから、現時点において、本薬投与によるILDの発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、HER2CLIMB 試験において本薬との因果関係が否定できないILDが認められていること、ILDは本薬と同様にHER2チロシンキナーゼに対する阻害作用を有するアファチニブ、ダコミチニブ及びラパチニブにおける既知のリスクであること等を考慮すると、本薬の投与によるILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試

<sup>90)</sup> MedDRA SMQ「間質性肺疾患(狭域及び広域)」に該当する事象を集計した。

験におけるILDの発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は下表のように設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に、申請者より下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗HER2抗体薬及びタキサン系抗悪性腫瘍剤に加え、抗HER2抗体薬物複合体薬による治療歴がある患者を対象とすること。ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が適切でない判断された患者に対しては、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない場合でも使用できる。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab及びペルツズマブに加え、T-DXd又はT-DM1による治療歴のある患者を対象とすること。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドラインにおける、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2022年版）
  - HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療として、本薬を含む新規分子標的薬が開発されFDAで承認されており、本邦でも開発及び承認が期待される。本薬/Tmab/Cape投与のエビデンスとしてHER2CLIMB試験の成績が記載されている。
- NCCNガイドライン（v.4.2025）
  - HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療として、本薬/Tmab/Cape投与が強く推奨される。
- ASCOガイドライン（J Clin Oncol 2022; 40: 2612-35）
  - HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療として、本薬/Tmab/Cape投与が強く推奨される。
- NCI-PDQ（2025年5月21日版）
  - 本薬はHER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する治療薬の一つとされ、本薬/Tmab/Cape投与のエビデンスとしてHER2CLIMB試験の成績が記載されている。

- ESMO ガイドライン (v1.2 - 2025)
  - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療として、本薬/Tmab/Cape 投与が強く推奨される。脳転移を有する患者に対しては、二次治療において本薬/Tmab/Cape 投与が治療選択肢の一つとされる。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬/Tmab/Cape 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、HER2CLIMB 試験の対象患者は、試験開始時点では、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する患者と設定し、試験開始後、当該治療歴のうち、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴は問わない設定に変更した (7.1.3.3 参照)。当該設定を踏まえ、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴を有する患者に対して本薬/Tmab/Cape 投与を行うことが推奨されると考える。ただし、①タキサン系抗悪性腫瘍剤及び②T-DM1 の治療歴について、それぞれ下記のように考える。

① タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴について：

以下の点を踏まえると、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者に対しても本薬を投与することが推奨できると考える。

- 最新の国内外の診療ガイドライン<sup>91)</sup>において、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する一次治療として、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及びペルツズマブの併用投与が推奨されているものの、実臨床においては、副作用や患者の希望等により、タキサン系抗悪性腫瘍剤を別の抗悪性腫瘍剤等に置き換える場合があること
- HER2CLIMB 試験に組み入れられた患者の多くはタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有しており<sup>92)</sup>、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴のない患者数は限られているため、HER2CLIMB 試験の試験結果に基づき当該患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性を結論付けることは困難であるものの、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴の有無別の PFS に明確な差異は認められなかったこと<sup>93)</sup>

② T-DM1 の治療歴について：

以下の点を踏まえると、T-DM1 の治療歴がない場合でも、Tmab 及びペルツズマブに加え、T-DXd の治療歴を有する患者であれば、本薬を投与することが推奨できると考える。

- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療として、HER2CLIMB 試験の開始時点の国内外の診療ガイドライン<sup>94)</sup>では T-DM1 投与が推奨されていたものの、最新の国内外の診療ガイド

<sup>91)</sup> 国内診療ガイドライン (2022 年版)、NCCN ガイドライン (v.1.2025)、ASCO ガイドライン (J Clin Oncol 2022; 40: 2612-35) 及び ESMO ガイドライン (v1.2 - 2025)

<sup>92)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者の割合は、ITT-PFS 集団の 97.9% (470/480 例) (本薬群 98.1% (314/320 例)、プラセボ群 97.5% (156/160 例)) であり、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者の割合は、ITT-PFS 集団の 2.1% (本薬群 1.9% (6/320 例)、プラセボ群 2.5% (4/160 例)) であった。

<sup>93)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者における本薬群及びプラセボ群の PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 7.8 [7.5, 9.6] 及び 5.7 [4.2, 7.4] であり、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者における本薬群及びプラセボ群の PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 7.6 [2.8, 未到達] 及び 4.1 [1.9, 未到達] であり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない患者において、それぞれ 0.55 [0.42, 0.72] 及び 0 [0, 推定不能] であった。

<sup>94)</sup> 国内診療ガイドライン (2015 年版)、NCCN ガイドライン (v.3.2015)

ドライン<sup>95)</sup>では T-DXd 投与が推奨されており、かつ国内の診療ガイドラインでは T-DM1 投与を推奨する記載がないこと

- 最新の海外の診療ガイドラインでは、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する三次治療以降の治療として本薬/Tmab/Cape 投与及び T-DM1 投与が推奨されており、両者の推奨度は同一又は本薬/Tmab/Cape 投与の方が高く設定されていること
- HER2CLIMB 試験において T-DXd の治療歴を有する患者は組み入れられず、HER2CLIMB-03 試験における T-DXd の治療歴を有する患者数も限定的であるものの、HER2CLIMB-03 試験における当該患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の奏効率 [90%CI] (%) は 13.6 [3.8, 31.6] (3/22 例) であったこと
- 海外市販後において、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する T-DXd 投与後に本薬/Tmab/Cape 投与を行った際の有効性が報告されていること (JAMA Netw Open 2024; 7: e244435、Cancer Control 2025; 32: 10732748251327711 等)

上記①、②等を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の投与対象は、抗 HER2 抗体薬、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴を有する患者である旨、タキサン系抗悪性腫瘍剤の投与が適切でないと判断される場合は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴のない患者も本薬の投与対象となる旨を注意喚起する。加えて、臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴については、臨床成績の項で情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を含む臨床試験の項の内容を熟知して適応患者を選択する旨を注意喚起する。なお、術前・術後薬物療法としての本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者」と設定した。

- 抗 HER2 抗体薬及びタキサン系抗悪性腫瘍剤に加え、抗 HER2 抗体薬物複合体薬による治療歴がある患者を対象とすること。ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が適切でないと判断された患者に対しては、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がない場合でも使用できる。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、申請者は、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬と同様の臨床的位置付けで使用可能な薬剤として、T-DM1、T-DXd、ラパチニブ等が承認されているが、本薬とこれら薬剤とを直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、上記①について、現時点での国内外の最新の診療ガイドラインにおいて、タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及びペルツズマブの併用投与が HER2 陽性の手術不能又

<sup>95)</sup> 国内診療ガイドライン (2022 年版)、NCCN ガイドライン (v.1.2025)、ASCO ガイドライン (J Clin Oncol 2022; 40: 2612-35) 及び ESMO ガイドライン (v1.2 - 2025)

は再発乳癌患者に対する一次治療として推奨されていること、HER2CLIMB 試験に組み入れられた患者の多く (ITT-PFS 集団の 97.9% (470/480 例)) がタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴がある患者であったこと等を踏まえると、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者に対して本薬/Tmab/Cape 投与を行うことが推奨されると考える。また、抗 HER2 抗体薬及び抗 HER2 抗体薬物複合体については、国内外の最新の診療ガイドライン等を踏まえ、具体的な薬剤名を用いて注意喚起すべきと考える。

以上より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及びペルツズマブに加え、T-DXd 又は T-DM1 による治療歴のある患者を対象とすること。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者では、本薬の開始用量は 1 回 200 mg を 1 日 2 回とすること。</li> <li>強い CYP2C8 阻害剤と併用する場合、本薬の開始用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすること。</li> <li>本薬と併用する Cape の投与の詳細は、「臨床成績」の項の内容を参照すること。</li> <li>副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について (7.R.5.2 参照)</li> </ul>

機構は、「6.R.1 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び CYP2C8 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者では、本薬の開始用量は 1 回 200 mg を 1 日 2 回とすること。</li> <li>強い CYP2C8 阻害剤と併用する場合、本薬の開始用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすること。</li> <li>Tmab 及び Cape との併用における Cape の用法及び用量は以下のとおりとすること。 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.36 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36 m<sup>2</sup> 以上 1.66 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66 m<sup>2</sup> 以上 1.96 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96 m<sup>2</sup> 以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について (7.R.5.2 参照)</li> </ul>	体表面積	1 回用量	1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg
体表面積	1 回用量										
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg										
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg										
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg										
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg										

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に、HER2CLIMB 試験における本薬の用法・用量を Tmab 及び Cape との併用で 300 mg BID 経口投与と設定した。また、当該試験において本薬/Tmab/Cape 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、当該試験の設定に基づき、本申請に係る本薬の用法・用量を「トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 海外第 I 相試験 (101 試験) において、本薬 (カプセル剤) 800 mg BID 経口投与により 2/4 例に DLT が認められたこと等から、本薬 (カプセル剤) 600 mg BID が MTD と決定された (7.1.3.1 参照)。
- 101 試験において MTD と決定された本薬 (カプセル剤) 600 mg BID 経口投与時の曝露量と、海外第 I b 相試験 (004 試験) における本薬 (錠剤) 300 mg BID 経口投与時の曝露量は同程度であった。
- 海外第 I b 相試験 (005 試験) のコホート 1 (Cape との併用で本薬 (錠剤) 300 又は 350 mg BID 経口投与) において、本薬 (錠剤) 350 mg BID 経口投与した患者 4 例のうち 1 例に、DLT 評価期間後に Grade 3 の下痢、悪心及び嘔吐が認められた。
- 005 試験のコホート 3 (Tmab/Cape との併用で本薬 (錠剤) 300 mg BID 経口投与) において、DLT の発現例数は 1/21 例であり、忍容性が確認された。

また、101 試験において本薬単独投与の十分な有効性は認められず、当該試験以降は他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬の臨床試験が実施されており、本薬を単独投与することは推奨できないことから、本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

さらに、肝機能障害の影響を検討する海外第 I 相試験 (009 試験) 及び強い CYP2C8 阻害剤の影響を検討する海外第 I 相試験 (012 試験パート C) において、重度の肝機能障害の併存又は強い CYP2C8 阻害剤との併用により本薬の曝露量の上昇が認められたことから、重度の肝機能障害を有する場合は本薬の開始用量を 1 回あたり 200 mg に減量すること、及び強い CYP2C8 阻害剤と併用する場合は本薬の開始用量を 1 回あたり 100 mg に減量することを設定した (6.R.1 及び 6.R.3 参照)。

なお、本薬/Tmab/Cape 投与における Cape の用法・用量については、HER2CLIMB 試験で設定された Cape の用法・用量 (表 29) に基づくことが推奨されるものの、当該用法・用量は、本邦では手術不能又は再発乳癌に対してラパチニブと併用する場合においてのみ承認されている。したがって、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」 (令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号) に基づき、HER2CLIMB 試験で設定された Cape の用法・用量に関して本薬の添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項において、本薬/Tmab/Cape 投与における Cape 投与の詳細は臨床成績の項の内容を参照する旨を注意喚起する。

以上より、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタピンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者では、本薬の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。</li> <li>強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本薬の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。</li> <li>本薬と併用するCapeの投与の詳細は、「臨床成績」の項の内容を参照すること。</li> <li>副作用発現時における本薬の用量調節基準について（7.R.5.2参照）</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「6.R.1 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及びCYP2C8 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」及び「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項における検討も踏まえ、上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/Tmab/Cape 投与におけるCapeの用法・用量については、HER2CLIMB試験における設定及びCapeの承認用法・用量を参考に、本薬の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において下記のように設定することが適切と判断した。

- Tmab及びCapeとの併用におけるCapeの用法及び用量は以下のとおりとすること。  
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタピンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者では、本薬の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。</li> <li>強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本薬の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。</li> <li>Tmab及びCapeとの併用におけるCapeの用法及び用量は以下のとおりとすること。 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.36 m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36 m<sup>2</sup>以上 1.66 m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66 m<sup>2</sup>以上 1.96 m<sup>2</sup>未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96 m<sup>2</sup>以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時における本薬の用量調節基準について（7.R.5.2参照）</li> </ul>	体表面積	1回用量	1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg	1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg	1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg	1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg
体表面積	1回用量										
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg										
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg										
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg										
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg										

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

HER2CLIMB 試験では、有害事象が発現した際の本薬の用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたこと、想定される製造販売後での使用状況等を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において、当該設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・減量・中止基準を設定した。

- 肝機能障害以外の Grade 4 の有害事象について、HER2CLIMB 試験では Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬した後、一段階減量して再開する旨が規定されていた。しかしながら、製造販売後には臨床試験の対象よりも幅広い患者に使用されることを考慮し、添付文書においては、Grade 4 の副作用が発現した場合、投与を中止する旨を規定した。
- Grade 3 の悪心・嘔吐又は皮疹について、HER2CLIMB 試験では、当該事象に対して適切な治療を行っていなかった場合、本薬を休薬するとともに適切な治療を開始し、Grade 1 以下又はベースラインに回復した後、同一用量で再開する旨が規定されていた。しかしながら、製造販売後には臨床試験の対象よりも幅広い患者に使用されることを考慮し、添付文書においては、適切な治療の実施の有無にかかわらず、Grade 3 の悪心・嘔吐又は皮疹が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬した後、一段階減量して再開できる旨を規定した。
- 駆出率減少について、HER2CLIMB 試験では、治験実施計画書第 11 版まで以下の用量調節基準を設定していたが、治験実施計画書第 12 版（2021 年 6 月 30 日付け）より本薬における当該基準は削除し、当該事象が発現した場合は、併用薬の Tmab の用量調節（休薬又は中止）で対処することにした。当該試験において、プラセボ群と比較して本薬群で駆出率減少の発現割合が高い傾向は認められなかったこと（表 51）、HER2CLIMB-03 試験では、駆出率減少に限定した本薬の用量調節基準（休薬又は中止）は設定されず、2 例で駆出率減少（Grade 1 及び 2 が各 1 例）が認められたものの、Tmab の用量調節（休薬又は中止）で対応可能であったことから、本薬の添付文書において駆出率減少に限定した用量調節基準を設定する必要はないと判断した。
  - ▶ 左室駆出率が施設基準値の下限未満かつベースラインから 10%以上の減少、又はベースラインから 16%以上の減少が認められた場合は休薬し、4 週以内に施設基準値の範囲内かつベースラインからの減少率が 15%以内に回復しない場合は中止する。
  - ▶ 左室駆出率が 40%未満になった場合は休薬し、4 週以内に 40%以上に回復しない場合は中止する。
  - ▶ 症候性うっ血性心不全が認められた場合は中止する。
- QT 間隔延長について、HER2CLIMB 試験では、治験実施計画書第 10 版まで QTc 間隔延長の重症度及び関連する有害事象並び発現回数に基づき用量調節基準を設定していたが、海外第 I 相試験（011 試験）において、本薬の QT/QTc 間隔延長リスクは示唆されなかったこと（6.2.6 参照）を踏まえ、治験実施計画書第 11 版（2019 年 11 月 27 日付け）より当該基準は削除し、当該事象が発現した場合は、その他の有害事象と同一の用量調節基準に基づき対処することとした。また、HER2CLIMB-03 試験では、試験開始時から同様に対処することとした。その結果、HER2CLIMB 試験及び HER2CLIMB-03 試験において QT 間隔延長は管理可能であったこと、QT 間隔延長に関連する重篤な有害事象は認められなかったことから、添付文書において QT 間隔延長に限定した用量調節基準を設定する必要はないと判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

#### 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 300 mg を 1日 2回
1段階減量	1回 250 mg を 1日 2回
2段階減量	1回 200 mg を 1日 2回
3段階減量	1回 150 mg を 1日 2回
4段階減量	投与中止

#### 副作用に対する休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置*
下痢	Grade 3 止瀉薬による治療なし	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 止瀉薬による治療あり	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2 の血中 Bil 増加 ( $>1.5 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 3 \times \text{ULN}$ )	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 の ALT 若しくは AST 増加 ( $>5 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 20 \times \text{ULN}$ ) 又は Grade 3 の血中 Bil 増加 ( $>3 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 10 \times \text{ULN}$ )	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の ALT 若しくは AST 増加 ( $>20 \times \text{ULN}$ ) 又は Grade 4 の血中 Bil 増加 ( $>10 \times \text{ULN}$ )	投与を中止する。
	ALT 又は AST 増加 ( $>3 \times \text{ULN}$ ) かつ 血中 Bil 増加 ( $>2 \times \text{ULN}$ )	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE Version 4.03 に準じる。

### 7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号) 及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」(令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号) に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 57 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 57 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の下痢</li> <li>• 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心機能障害 (左室駆出率低下、心不全)</li> <li>• ILD</li> <li>• 血球減少</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 重度の肝機能障害患者における使用</li> <li>• CYP2C8 阻害剤との薬物相互作用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本薬の安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常的安全性監視活動を行うことで情報を収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮し、市販直後調査及び通常的安全性監視活動において、本薬/Tmab/Cape 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることを前提に、申請者の説明を了承した。

- 本薬/Tmab/Cape 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象 (7.R.3 参照) のうち、下痢、肝機能障害、血球減少、心機能障害 (左室駆出率低下、心不全) 及び ILD については、HER2 のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する既承認の薬剤 (ゾンゲルチニブ、ラパチニブ、アフアチニブ及びダコミチニブ) における既知のリスクであり、現時点において、本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと
- HER2 のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する既承認の薬剤であるラパチニブ、アフアチニブ及びダコミチニブについて、本邦における製造販売後の一定の使用実績<sup>96)</sup> があること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

<sup>96)</sup> ラパチニブ: 2009 年 4 月に HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果で Cape との併用で承認され、2015 年 11 月にアロマターゼ阻害剤との併用で承認された。ラパチニブ使用患者を対象とした製造販売後調査 (全例調査方式: 安全性解析対象として 3,946 例) の調査結果報告書が提出され、2019 年 12 月に再審査結果が通知された。

アフアチニブ: 2014 年 1 月に EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に係る効能・効果で承認された。アフアチニブ使用患者を対象とした製造販売後調査 (安全性解析対象として 1,602 例) の調査結果報告書等が提出され、2023 年 3 月に再審査結果が通知された。

ダコミチニブ: 2019 年 1 月に EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に係る効能・効果で承認された。

### 7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB-03 試験)

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	日本人集団 53 例		全体集団 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	26 (49.1)	66 (100)	29 (43.9)
胃腸障害				
下痢	32 (60.4)	2 (3.8)	40 (60.6)	2 (3.0)
悪心	25 (47.2)	0	32 (48.5)	0
口内炎	15 (28.3)	0	18 (27.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	35 (66.0)	2 (3.8)	41 (62.1)	3 (4.5)
臨床検査				
ALT 増加	17 (32.1)	9 (17.0)	20 (30.3)	10 (15.2)
好中球数減少	18 (34.0)	6 (11.3)	19 (28.8)	7 (10.6)
血中ビリルビン増加	12 (22.6)	0	18 (27.3)	0
AST 増加	14 (26.4)	5 (9.4)	16 (24.2)	6 (9.1)
白血球数減少	16 (30.2)	1 (1.9)	16 (24.2)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	13 (24.5)	0	13 (19.7)	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	10 (18.9)	1 (1.9)	11 (16.7)	1 (1.5)
爪囲炎	9 (17.0)	0	10 (15.2)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (22.6)	5 (9.4)	13 (19.7)	5 (7.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	9 (17.0)	0	11 (16.7)	0

重篤な有害事象は 6/66 例 (9.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、COVID-19 2 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/66 例 (9.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 2 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅰ相試験 (101 試験)

#### 7.3.2.1 用量漸増期

有害事象は 32/33 例 (97.0%) (25 mg 群: 3/3 例 (100%)、50 mg 群: 3/3 例 (100%)、100 mg 群: 3/3 例 (100%)、200 mg 群: 3/3 例 (100%)、300 mg 群: 3/3 例 (100%)、500 mg 群: 4/4 例 (100%)、600 mg 群: 6/7 例 (85.7%)、650 mg 群: 3/3 例 (100%)、800 mg 群: 4/4 例 (100%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/33 例 (72.7%) (25 mg 群: 2/3 例 (66.7%)、50 mg 群: 2/3 例 (66.7%)、100 mg 群: 2/3 例 (66.7%)、200 mg 群: 3/3 例 (100%)、300 mg 群: 3/3 例 (100%)、500 mg 群: 3/4 例 (75.0%)、600 mg 群: 4/7 例 (57.1%)、650 mg 群: 2/3 例 (66.7%)、800 mg 群: 3/4 例 (75.0%)) に認められた。25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群又は 300 mg 群のいずれかの群で発現割合が 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 59、500 mg 群、600 mg 群、650 mg 群又

は 800 mg 群のいずれかの群で発現割合が 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 60 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で発現割合が 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.10.0)	例数 (%)									
	25 mg 群 3 例		50 mg 群 3 例		100 mg 群 3 例		200 mg 群 3 例		300 mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	0
胃腸障害										
悪心	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0
下痢	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
全身障害および投与局所様態										
疲労	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)	0
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
神経系障害										
頭痛	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
浮動性めまい	0	0	2 (66.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0

表 60 いずれかの群で発現割合が 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.10.0)	例数 (%)							
	500 mg 群 4 例		600 mg 群 7 例		650 mg 群 3 例		800 mg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	6 (85.7)	4 (57.1)	3 (100)	2 (66.7)	4 (100)	2 (50.0)
胃腸障害								
下痢	1 (25.0)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0
悪心	3 (75.0)	0	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
嘔吐	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (28.6)	0	0	0	2 (50.0)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	3 (75.0)	0	4 (57.1)	0	0	0	2 (50.0)	0
筋骨格系および結合組織障害								
四肢痛	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	0
背部痛	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	0
皮膚および皮下組織障害								
紅斑	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症								
尿路感染	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0
代謝および栄養障害								
低マグネシウム血症	1 (25.0)	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0
臨床検査								
AST 増加	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
ALT 増加	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)

重篤な有害事象は 8/33 例 (24.2%) (50 mg 群 : 1/3 例 (33.3%)、100 mg 群 : 1/3 例 (33.3%)、500 mg 群 : 1/4 例 (25.0%)、600 mg 群 : 3/7 例 (42.9%)、650 mg 群 : 1/3 例 (33.3%)、800 mg 群 : 1/4 例 (25.0%) ) に認められた。認められた重篤な有害事象は、500 mg 群で蜂巣炎 1 例 (33.3%)、100 mg 群で胸水及び肺塞栓症各 1 例 (33.3%)、500 mg 群で蜂巣炎及び敗血症各 1 例 (25.0%)、600 mg 群で大腿骨頸部骨折、尿崩症、胆石症及び急性腎不全各 1 例 (14.3%)、650 mg 群で蜂巣炎及び骨髄異形成症候群各 1 例 (33.3%)、

800 mg 群で下痢、嘔吐及び非心臓性胸痛各 1 例 (25.0%) ) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/33 例 (15.2%) (200 mg 群 : 1/3 例 (33.3%)、500 mg 群 : 1/4 例 (25.0%)、600 mg 群 : 1/7 例 (14.3%)、650 mg 群 : 2/3 例 (66.7%) ) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、200 mg 群で末梢性ニューロパチー 1 例 (33.3%)、500 mg 群で敗血症 1 例 (25.0%)、600 mg 群で無力症 1 例 (14.3%)、650 mg 群で感覚鈍麻及び骨髄異形成症候群各 1 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.2.2 用量拡大期

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14/17 例 (82.4%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 61 のとおりであった。

表 61 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.10.0)	例数 (%)	
	17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	9 (52.9)
胃腸障害		
下痢	13 (76.5)	0
悪心	11 (64.7)	0
嘔吐	8 (47.1)	0
便秘	4 (23.5)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	8 (47.1)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格系胸痛	4 (23.5)	2 (11.8)
四肢痛	4 (23.5)	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	5 (29.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	5 (29.4)	1 (5.9)
咳嗽	5 (29.4)	0

重篤な有害事象は 4/17 例 (23.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、放射線胃腸炎、腫瘍出血、呼吸困難、貧血、背部痛及び深部静脈血栓症各 1 例 (5.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 海外第 I b 相試験 (005 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 の本薬 300 mg 群で 7/7 例 (100%)、コホート 1 の本薬 350 mg 群で 4/4 例 (100%)、コホート 2 の本薬 300 mg 群で 15/18 例 (83.3%)、コホート 2 の本薬 350 mg 群で 4/4 例 (100%)、コホート 3 (本薬 300 mg 群) で 27/27 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)									
	コホート 1				コホート 2				コホート 3	
	300 mg 群 7 例		350 mg 群 4 例		300 mg 群 18 例		350 mg 群 4 例		300 mg 群 27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	4 (57.1)	4 (100)	1 (25.0)	18 (100)	4 (22.2)	4 (100)	2 (50.0)	27 (100)	18 (66.7)
胃腸障害										
悪心	5 (71.4)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (33.3)	0	1 (25.0)	0	21 (77.8)	0
下痢	5 (71.4)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	10 (55.6)	0	2 (50.0)	0	20 (74.1)	3 (11.1)
嘔吐	2 (28.6)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (25.0)	0	14 (51.9)	0
便秘	4 (57.1)	0	0	0	5 (27.8)	0	0	0	4 (14.8)	0
皮膚および皮下組織障害										
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	5 (71.4)	1 (14.3)	4 (100)	0	0	0	0	0	18 (66.7)	3 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態										
疲労	5 (71.4)	0	2 (50.0)	0	3 (16.7)	0	4 (100)	1 (25.0)	12 (44.4)	4 (14.8)
末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (50.0)	0	3 (11.1)	0
神経系障害										
浮動性めまい	2 (28.6)	0	2 (50.0)	0	4 (22.2)	0	1 (25.0)	0	3 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害										
筋痙攣	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	1 (5.6)	0	1 (25.0)	0	0	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	2 (28.6)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	9 (33.3)	0
低カリウム血症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
臨床検査										
AST 増加	4 (57.1)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	7 (25.9)	2 (7.4)
ALT 増加	4 (57.1)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	6 (22.2)	2 (7.4)
血管障害										
リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0

重篤な有害事象はコホート 1 の本薬 300 mg 群で 2/7 例 (28.6%)、コホート 1 の本薬 350 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、コホート 2 の本薬 300 mg 群で 4/18 例 (22.2%)、コホート 2 の本薬 350 mg 群で 2/4 例 (50.0%)、コホート 3 (本薬 300 mg 群) で 11/27 例 (40.7%) に認められた。試験全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 の本薬 300 mg 群で胸水 1 例 (14.3%)、コホート 1 の本薬 350 mg 群で痙攣 1 例 (25.0%)、コホート 2 の本薬 300 mg 群で疾患進行 2 例 (11.1%)、肺炎 1 例 (5.6%)、コホート 2 の 350 mg 群で脳浮腫及び痙攣各 1 例 (25.0%)、コホート 3 (本薬 300 mg 群) で脳浮腫、胸水及び肺炎各 1 例 (3.7%) であり、うち、コホート 3 (本薬 300 mg 群) の脳浮腫は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 3 (本薬 300 mg 群) で 3/27 例 (11.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労、無力症、下痢、脳浮腫及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (3.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (HER2CLIMB 試験)

有害事象は、本薬群の 401/404 例 (99.3%)、プラセボ群の 191/197 例 (97.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 393/404 例 (97.3%)、プラセボ群の 180/197 例 (91.4%) に認められた (一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

## 7.3.5 海外第 I b 相試験 (004 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬 300 mg 群の 48/50 例 (96.0%)、本薬 350 mg 群の 7/7 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 63 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬 300 mg 群 50 例		本薬 350 mg 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	50 (100)	38 (76.0)	7 (100)	6 (85.7)
胃腸障害				
悪心	36 (72.0)	2 (4.0)	7 (100)	0
下痢	30 (60.0)	2 (4.0)	4 (57.1)	0
嘔吐	23 (46.0)	2 (4.0)	5 (71.4)	1 (14.3)
便秘	21 (42.0)	0	2 (28.6)	0
口内乾燥	12 (24.0)	0	3 (42.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	29 (58.0)	6 (12.0)	5 (71.4)	2 (28.6)
発熱	10 (20.0)	0	3 (42.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	22 (44.0)	0	4 (57.1)	0
鼻閉	5 (10.0)	0	3 (42.9)	0
神経系障害				
頭痛	22 (44.0)	2 (4.0)	4 (57.1)	0
浮動性めまい	13 (26.0)	1 (2.0)	3 (42.9)	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	20 (40.0)	8 (16.0)	3 (42.9)	1 (14.3)
食欲減退	20 (40.0)	0	3 (42.9)	0
臨床検査				
AST 増加	20 (40.0)	8 (16.0)	4 (57.1)	0
ALT 増加	14 (28.0)	7 (14.0)	4 (57.1)	1 (14.3)
体重減少	10 (20.0)	1 (2.0)	5 (71.4)	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	22 (44.0)	14 (28.0)	5 (71.4)	3 (42.9)
貧血	10 (20.0)	4 (8.0)	3 (42.9)	2 (28.6)
精神障害				
不眠症	10 (20.0)	0	3 (42.9)	0

重篤な有害事象は、本薬 300 mg 群で 22/50 例 (44.0%)、本薬 350 mg 群で 2/7 例 (28.6%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬 300 mg 群で錯乱状態 3 例 (6.0%)、頭痛、嘔吐、筋力低下及び心不全各 2 例 (4.0%) であり、うち、心不全 2 例及び嘔吐 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 300 mg 群で 8/50 例 (16.0%)、本薬 350 mg 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 300 mg 群で心不全及び AST 増加各 2 例 (4.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、HER2 のチロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 9 日

## 申請品目

[販 売 名]                   ツカイザ錠 50 mg、同錠 150 mg  
[一 般 名]                   ツカチニブ エタノール付加物  
[申 請 者]                   ファイザー株式会社  
[申請年月日]                令和 7 年 3 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

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

## 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (HER2CLIMB 試験) において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/Tmab/Cape 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬/Tmab/Cape 投与時に注意を要する本薬の有害事象は、下痢、肝機能障害、血球減少、心機能障害 (左室駆出率低下、心不全) 及び ILD であると判断した。

また、機構は、本薬/Tmab/Cape 投与にあたっては、Tmab 及び Cape の既知の有害事象に加え、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/Tmab/Cape 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>タキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及びペルツズマブに加え、T-DXd 又は T-DM1 による治療歴のある患者を対象とすること。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

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

- 効能・効果に関連する注意の項における、本薬の投与対象をタキサン系抗悪性腫瘍剤、Tmab 及びペルツズマブに加え、T-DXd 又は T-DM1 による治療歴のある患者とする旨の設定について、近年の乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の開発状況等を踏まえると、今後、国内外の診療ガイドラインにおける、上記設定において前治療薬として記載された各薬剤及び本薬に関する推奨内容が変更される可能性が高く、医療現場に混乱が生じることも懸念される。医療現場においては、臨床試験の設定及び最新の診療ガイドラインを考慮して本薬が適切に使用されるものと考えられるため、本薬投与に先立って投与すべき前治療薬として具体的な薬剤名等を記載しない注意喚起とすることを検討する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の投与対象に関する注意喚起については、本薬投与に先立って投与すべき前治療薬として具体的な薬剤名等を記載せずに、添付文書の臨床成績の項において HER2CLIMB 試験における前治療歴を適切に情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、当該前治療歴を熟知するとともに国内外の最新の診療ガイドライン等も参考にして投与対象を選択する旨を注意喚起することとした。なお、投与対象の選択を含め本薬の適正使用を周知・徹底するため、添付文書のみならず資材等を用いた適切な情報提供を行うことが適切と考える。

以上より、機構は、下表のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示するとともに、本薬の投与対象について資材等を用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれらに従う旨を回答した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと</li> <li>本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

### 1.4 用法・用量について

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

## &lt;用法・用量&gt;

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## &lt;用法・用量に関連する注意&gt;

- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者では、本薬の開始用量は1回 200 mg を1日2回とすること。
- 強いCYP2C8 阻害剤と併用する場合、本薬の開始用量は1回 100 mg を1日2回とすること。
- Tmab 及び Cape との併用における Cape の用法及び用量は以下のとおりとすること。  
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

**減量・中止する場合の投与量**

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 300 mg を1日2回
1段階減量	1回 250 mg を1日2回
2段階減量	1回 200 mg を1日2回
3段階減量	1回 150 mg を1日2回
4段階減量	投与中止

## 副作用に対する休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置*
下痢	Grade 3 止瀉薬による治療なし	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 止瀉薬による治療あり	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2 の血中 Bil 増加 ( $>1.5 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 3 \times \text{ULN}$ )	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 の ALT 若しくは AST 増加 ( $>5 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 20 \times \text{ULN}$ ) 又は Grade 3 の血中 Bil 増加 ( $>3 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 10 \times \text{ULN}$ )	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の ALT 若しくは AST 増加 ( $>20 \times \text{ULN}$ ) 又は Grade 4 の血中 Bil 増加 ( $>10 \times \text{ULN}$ )	投与を中止する。
	ALT 又は AST 増加 ( $>3 \times \text{ULN}$ ) かつ 血中 Bil 増加 ( $>2 \times \text{ULN}$ )	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE Version 4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

用法・用量に関連する注意の項のうち、本薬/Tmab/Cape 投与時の Cape の用法・用量に関する注意喚起について、本薬を含む 3 剤併用投与に関する注意喚起であることがより明確となるよう、下記のように整備して設定する。その他の内容については、上記のとおり設定する。

- 本薬と Tmab 及び Cape を併用する際の Cape の用法及び用量は以下のとおりとすること。  
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

機構は、申請者の回答を了承した。

### 1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案) について表 64 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 64 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の下痢</li> <li>• 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心機能障害 (左室駆出率低下、心不全)</li> <li>• ILD</li> <li>• 血球減少</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 重度の肝機能障害患者における使用</li> <li>• CYP2C8 阻害剤との薬物相互作用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬/Tmab/Cape 投与時に注意を要する本薬の有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に行われることを前提に、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低いと判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 65 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>• 患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

### [効能・効果]

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

### [用法・用量]

トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### [警 告]

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

#### [禁 忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与中の患者:ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫の用量漸増期)、アナモレリン塩酸塩、ボクロスポリン、イバブラジン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、チカグレロル、マバカムテン、リバーロキサバン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、シンバスタチン、タダラフィル(アドシルカ)、マシテンタン・タダラフィル、フィネレノン、ロミタピドメシル酸塩、スポレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、トリアゾラム、ブロナンセリン、ボルノレキサント水和物、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ロナファルニブ、イブルチニブ
3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者

#### [効能・効果に関連する注意]

1. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### [用法・用量に関連する注意]

1. 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
2. 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者では、本剤の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。
3. 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

#### 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回300mgを1日2回
1段階減量	1回250mgを1日2回
2段階減量	1回200mgを1日2回
3段階減量	1回150mgを1日2回
4段階減量	投与中止

## 副作用に対する休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置*
下痢	Grade 3 止瀉薬による治療なし	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 止瀉薬による治療あり	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2 の血中ビリルビン増加 (>1.5×ULN かつ ≤3×ULN)	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 の ALT 若しくは AST 増加 (>5×ULN かつ ≤20×ULN) 又は Grade 3 の血中ビリルビン増加 (>3×ULN かつ ≤10×ULN)	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の ALT 若しくは AST 増加 (>20×ULN) 又は Grade 4 の血中ビリルビン増加 (>10×ULN)	投与を中止する。
	ALT 又は AST 増加 (>3×ULN) かつ 血中ビリルビン増加 (>2×ULN)	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

ULN：基準値上限

\*：Grade は NCI-CTCAE Version 4.03 に準じる。

- 強い CYP2C8 阻害剤と併用する場合、本剤の開始用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすること。
- 本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。

体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上 1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上 1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
ASCO/CAP ガイドライン	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-12h</sub>	AUC from time zero to 12 hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC <sub>0-24h</sub>	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC <sub>tau</sub>	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BID	bis in die	1 日 2 回
Bil	bilirubin	ビリルビン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したツカチニブ
CAP	College of American Pathologists	
Cape		カペシタビン
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
C <sub>trough</sub>	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ

略語	英語	日本語
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FOLFOX		フルオロフラシル、L-ロイコボリン及びオキサリプラチンの併用
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HER2CLIMB 試験		ONT-380-206 試験
HER2CLIMB-03 試験		MK-7119-001 試験
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
ICR	independent central review	独立中央評価
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ITT	intent-to-treat	
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>i</sub>	concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害剤の濃度
K <sub>i</sub>	inhibition constant	阻害定数
k <sub>inact</sub>	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MBI	mechanism-based inhibition	
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語	英語	日本語
MEK1	mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase 1	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ 1
mFOLFOX6	modified FOLFOX6	FOLFOX6 の変法
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query, Breast Cancer Treatment-Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apical-to-basolateral permeability coefficient apparent	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	basolateral-to-apical permeability coefficient apparent	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo-irritant factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta \Delta QTcF$	placebo corrected Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔

略語	英語	日本語
RANO-BM	Response Assessment in Neuro-oncology-Brain Metastases	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験以降の推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
T-DM1		トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
T-DXd		トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
TGI	tumor growth inhibition rate	腫瘍増殖抑制率
Tmab		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
Tmab/Cape		Tmab と Cape との併用
Tmab/ラパチニブ		Tmab とラパチニブとの併用
t <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジンニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V <sub>0/F</sub>	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
アフアチニブ		アフアチニブマレイン酸塩
オメプラゾール		オメプラゾールナトリウム
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン
004 試験		ONT-380-004 試験
005 試験		ONT-380-005 試験
008 試験		ONT-380-008 試験
009 試験		ONT-380-009 試験
011 試験		ONT-380-011 試験
012 試験		ONT-380-012 試験
015 試験		SGNTUC-015 試験
020 試験		SGNTUC-020 試験
101 試験		ARRAY-380-101 試験
102 試験		ARRAY-380-102 試験
103 試験		ARRAY-380-103 試験
申請		製造販売承認申請
ダコミチニブ		ダコミチニブ水和物
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
ベルツズマブ		ベルツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ツカチニブ エタノール付加物
本薬/Tmab/Cape		本薬、Tmab 及び Cape の併用

略語	英語	日本語
本薬/Tmab		本薬と Tmab との併用
メトホルミン		メトホルミン塩酸塩
モキシフロキサシン		モキシフロキサシン塩酸塩
ラパチニブ		ラパチニブトシル酸塩水和物
ラパチニブ/Cape		ラパチニブと Cape との併用
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
ラルテグラビル		ラルテグラビルカリウム