1. ツカチニブの特徴

ツカチニブは、ヒト上皮増殖因子受容体-2（HER2；ErbB2）に対する強力かつ選択性の高い低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。細胞内シグナル伝達アッセイでは EGFR に比較すると HER2 に対する選択性は 1000 倍超であり、EGFR 阻害に関連する毒性が低下する可能性がある。

2. HER2 陽性乳癌

日本において乳癌は女性で最も高頻度に発生する癌であり、2020 年では約 9.2 万人が新規診断され、2022 年の死亡数は約 1.6 万人（女性における癌死亡数では第 4 位）、2009 年～2011 年の 5 年相対生存率は 92.3%である。乳癌の罹患数及び死亡数は年々増加している。

HER2 は膜貫通性のチロシンキナーゼ受容体で、細胞の増殖、分化及び生存に関係している。HER2 の過剰発現又は増幅は、HER2 陽性悪性腫瘍における重要な因子である。HER2 陽性乳癌は全乳癌の 15%～20%を占めており、早期から疾患ステージが進行している場合が多く、HER2 陰性乳癌と比較して、若年者が多く、進行が早く、転移や再発のリスクが高い傾向がある。近年、新たな抗 HER2 療法の開発が進み予後の改善が認められているものの、大部分の患者は抗 HER2 療法後に疾患進行を来し、その後の標準治療は確立されていない。

3. ツカチニブの HER2 陽性乳癌に対する有用性

前治療歴のある HER2 陽性乳癌患者を対象とした海外第 2 相 ONT-380-206 試験（HER2CLIMB 試験）において主要評価項目を達成し、比較対照群に対して疾患進行又は死亡のリスクが 46%減少した。また、アジア第 2 相 MK-7119-001 試験における日本人集団の確定奏効率は事前に設定していた 90%信頼区間の下限を上回り、帰無仮説が棄却された。これらの試験で認められた有害事象は治験薬の用量調節及び（又は）標準的な支持療法により管理可能であった。

以上より、推奨用法・用量のツカチニブをトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、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使用するベネフィット・リスク評価から良好なベネフィットが期待できると考えられた。

4. 本邦にて承認申請する効能又は効果（案）および用法及び用量（案）

4.1. 効能又は効果（案）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

4.2. 用法及び用量（案）

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 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。