TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号及び用語の定義一覧 5
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 作用機序 8
1.2. HER2 陽性乳癌 8
1.2.1. HER2 陽性乳癌における脳転移 8
1.2.2. HER2 陽性乳癌に対する治療 9
1.3. 臨床開発の経緯 13
1.3.1. 臨床データパッケージ 14
1.3.2. 科学的ガイドライン及び規制当局の助言 16
1.3.2.1. 規制当局の助言 16
1.3.3. 外国での承認・審査状況 17
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.1. 製剤開発及び各製剤の相対的 BA 18
2.2. 分析法 18
2.3. 食事の影響 18
2.4. 制酸薬の影響 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1. ツカチニブ投与時の PK 及び PD 19
3.2. 母集団 PK 解析及び内因性要因の影響 19
3.3. 曝露-反応解析 19
3.4. 肝機能障害及び腎機能障害の影響 19
3.5. DDI の影響 20
3.6. 髄液中の PK 20
4. 有効性の概括評価 21
4.1. ONT-380-206 試験 22
4.1.1. 治験参加者の組み入れ及び背景 23
4.1.2. 解析対象集団 23
4.1.3. 主要評価項目：PFS（BICR 判定） 23
4.1.4. 第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目 25

4.1.4.1. OS 25
4.1.4.2. 脳転移歴がある治験参加者の PFS（BICR 判定） 26
4.1.4.3. 確定 ORR（BICR 判定） 27
4.1.5. その他の副次評価項目 27
4.1.5.1. 奏効期間 27
4.1.5.2. クリニカルベネフィット率 28
4.1.5.3. 医療資源の利用 28
4.1.5.4. 生活の質（EQ-5D-5L 評価） 28
4.1.6. 有効性の最終解析 28
4.1.6.1. OS 29
4.1.6.2. PFS 29
4.1.7. まとめ 29
4.2. MK-7119-001 試験 29
4.2.1. 解析対象集団 30
4.2.2. 主要評価項目：確定 ORR（ICR 判定）－日本人集団 30
4.2.3. 副次評価項目 31
4.2.3.1. 確定 ORR（ICR 判定）－全集団、及び確定 ORR（治験責任医師判定） 31
4.2.3.2. 奏効期間 31
4.2.3.3. PFS 31
4.2.3.4. OS 31
4.2.4. まとめ 31
4.3. ONT-380-005 試験 31
4.3.1. ORR（治験責任医師判定） 32
4.3.2. 奏効期間 32
4.3.3. PFS（治験責任医師判定） 32
4.3.4. まとめ 32
4.4. 有効性の要約及び結論 32
5. 安全性の概括評価 34
5.1. 全般的な曝露量 34
5.2. 有害事象 34
5.2.1. 有害事象発現状況 34

5.2.2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 36
5.2.3. Grade 3 以上の有害事象 37
5.2.4. 治験薬と関連がある有害事象 38
5.2.5. 死亡に至った有害事象 40
5.2.6. その他の重篤な有害事象 40
5.2.7. 投与中止又は用量調節に至った有害事象 40
5.2.7.1. 投与中止に至った有害事象 40
5.2.7.2. 用量調節（休薬、減量）に至った有害事象 41
5.2.8. 注目すべき有害事象 41
5.2.8.1. 下痢 41
5.2.8.2. 肝毒性 42
5.2.8.3. 胚・胎児毒性 44
5.3. 特別な患者集団及び状況下における安全性 44
5.3.1. 性別 44
5.3.2. 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者 45
5.3.3. 過量投与 45
5.3.4. 妊娠及び授乳時の使用 45
5.3.5. 薬物乱用 46
5.3.6. 離脱症状及び反跳現象 46
5.3.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 46
5.4. 市販後データ 46
6. ベネフィットとリスクに関する結論 47
6.1. 疾患又は症状、及び現行の治療 47
6.2. ベネフィット 47
6.3. リスク 48
6.4. ベネフィット・リスク評価 50
7. 参考文献 52

LIST OF TABLES

Table 1. 主な臨床ガイドラインにおける HER2 陽性乳癌の治療アルゴリズム 10
Table 2. 臨床ガイドライン（Table 1）に記載されている主なレジメンの臨床試験の概要 12

Table 3. 臨床データパッケージ 14
Table 4. 乳癌患者を対象として実施中の第 2/3 相臨床試験一覧 16
Table 5. Key Efficacy Results：Study ONT-380-206 22
Table 6. Confirmed ORR per BICR (Measurable Disease Set in ITT-OS population)：Study ONT-380-206 27
Table 7. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001 30
Table 8. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events：Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set), Study MK-7119-001 (All Treated Set) 35
Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 37
Table 10. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 38
Table 11. Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 39
Table 12. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhea in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 42
Table 13. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 43
Table 14. Participants Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set) 44
Table 15. ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験の主な有効性 48

LIST OF FIGURES

Figure 1. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 24
Figure 2. Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 25
Figure 3. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 26

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
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
AR	accumulation ratio：累積係数
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from time 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BID	twice daily：1 日 2 回
Cap	capecitabine：カペシタビン
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration：最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	complete response：完全奏効
CSF	cerebrospinal fluid：脳脊髄液
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	trough concentration：トラフ濃度
CYP	cytochrome p：シトクロム
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DFS	disease free survival：無病生存期間
DILI	drug-induced liver injury：薬物性肝障害
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimention-5Level
ErbB2	Receptor Tyrosine-Protein Kinase erbB-2：erbB-2 チロシンキナーゼ受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor-2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HF syndrome	hand and foot syndrome：手足症候群
HR	hazard ratio：ハザード比
HRQoL	health-related quality of life：健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review：独立中央評価
ITT	intent-to-treat
IV	intravenously：静脈内投与

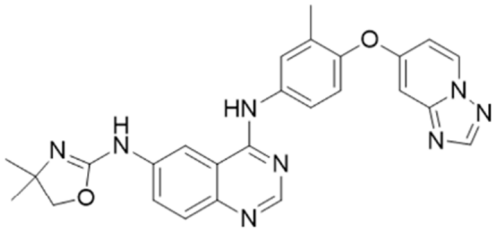
略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
M	module：モジュール
MAH	Marketing Authorization Holder：販売承認取得者
MATE	multidrug and toxin extrusion protein：有機カチオン/H^+交換輸送体
Max	maximum：最大値
mBC	metastatic breast cancer：転移性乳癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
Min	minimum：最小値
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NA	not available：該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：（米国）国立がん研究所
NE	not evaluable：評価不能
NR	not reached：未到達
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OR	objective response：客観的奏効
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存（期間）
Pbo	placebo：プラセボ
PBPK	physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamics：薬力学
PD	progressive disease：疾患進行
PET	positron emission tomography：陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival：無増悪生存（期間）
$PFS_{BrainMets}$	PFS in participants with brain metastases：脳転移歴がある治験参加者の PFS
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PIC	powder-in-capsule：原薬充填カプセル剤
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
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
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
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SC	subcutaneous：皮下投与
SD	stable disease：安定
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
STD	standard deviation：標準偏差
T-DM1	trastuzumab emtansine：トラスツズマブ　エムタンシン
T-DXd	trastuzumab deruxtecan：トラスツズマブ　デルクステカン
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験治療下での有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event：治験治療下での重篤な有害事象
$t_{½}$	terminal half-life：終末相の消失半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
T_{max}	time to maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
Tra	trastuzumab：トラスツズマブ
TTP	time to progression：無増悪期間
Tuc	tucatinib：ツカチニブ
UGT	UDP (Uridine 5'-diphospho)-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VAS	visual analogue scale：視覚的評価スケール

1. 製品開発の根拠

1.1. 作用機序

ツカチニブ（(N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) quinazoline-4,6-diamine）は、HER2（ErbB2）に対する強力かつ選択性の高い低分子 TKI である。In vitro にてツカチニブは HER2 の強力な阻害薬であり、細胞内シグナル伝達アッセイでは EGFR に比較すると HER2 に対して 1000 倍超選択的であり、EGFR 阻害に関連する毒性が低下する可能性がある[1]。ツカチニブは初めての HER2 選択的な経口剤である。



1.2. 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 年相対生存率は乳癌全体で 92.3%、転移性乳癌で 39.3%である。乳癌の罹患数及び死亡数は年々増加している[2]。

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、診断時の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。

1.2.1. HER2 陽性乳癌における脳転移

乳癌は全固形癌の中で脳転移が多い癌種の 1 つであり、すべての癌の脳転移のうち 10%～16%を占めている[3]。特に HER2 陽性乳癌は HER2 陰性乳癌に比較して脳転移の発現率が約 2 倍高く[4]、最大 55%で疾患の進行に伴い脳転移が発現する[5]。脳転移のある患者は若年者に多く、disease burden が高く、脳転移にともない認知、発話等の神経系機能の低下、脳内圧力の増加による頭痛、悪心、嘔吐など生活の質の低下が起きやすい[3,5]。脳転移が速やかに患者の生命を脅かす場合もある[3,4,5]。脳転移を有する乳癌患者の OS は、脳転移を有さない乳癌患者に比較して短いことが知られている[6]。このように脳転移の発現は患者の生活の質及び生存期間に大きな影響を来す。

脳転移の治療としては、外科的切除、放射線手術、及び／又は全脳放射線照射を行い、全身抗癌療法を実施することも多い。中枢神経系を標的とした治療は重大な神経毒性をもたらすことが多く、生活の質を損ねる場合がある。全脳放射線照射の神経毒性を避けるために、定位放射線手術が使用されることが多くなっているが、局所的な照射野以外での遠隔再発が適切に抑制

できない。また、これまでの臨床試験では、脳転移を有する患者は対象から除外されることが多く、脳転移のある HER2 陽性乳癌に対して前向きに実施された臨床試験は限られていることから、脳転移のある HER2 陽性乳癌の治療薬として承認された薬剤はない。

上記より、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（脳転移のある患者を含む）に対する治療薬は依然として重要なアンメットメディカルニーズであると考えられる。

1.2.2. HER2 陽性乳癌に対する治療

近年、抗体医薬品、ADC 及び TKI といった HER2 に対する分子標的療法（抗 HER2 療法）が早期乳癌又は転移・再発乳癌に対して用いられるようになり、HER2 陽性乳癌の治療は大きく変化している。これにともない、DFS、PFS、及び OS の改善が認められている。現行の日米欧の診療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムを Table 1 に、また、これら診療ガイドラインで記載されている主な臨床試験の結果を Table 2 に示した。

概して、1 次治療でトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法、2 次治療で T-DXd が強く推奨されていることはいずれのガイドラインでも共通している。なお、2 次治療において NCCN、ASCO 及び ESMO のガイドラインでは、活動性の脳転移を有する患者の場合はツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法も考慮可能とされている。脳転移を有さない患者の場合は、3 次治療でツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法又は T-DM1 のいずれかを選択できるアルゴリズムである。

また、NCCN の中枢神経系癌のガイドライン[7]による HER2 陽性乳癌の脳転移に対する薬物治療では、カテゴリ 1 として 1 つ以上の抗 HER2 療法後のツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法が、カテゴリ 2A として 1 つ以上の抗 HER2 療法後の T-DXd、T-DM1、カペシタビン+ラパチニブ、カペシタビン+neratinib、及びペルツズマブ+高用量トラスツズマブが、カテゴリ 2B としてパクリタキセル+neratinib が推奨されている。

一方、日本においては、トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法、T-DXd といった薬剤の使用後（3 次治療以降）の標準療法は未だに定まっていない。

このように日本では特に脳転移を有する患者に対する治療、及び脳転移の有無にかかわらず 3 次治療以降の治療選択肢が欧米に比較すると不足していると考えられ、新規治療薬の開発が不可欠である。

Table 1.　主な臨床ガイドラインにおける HER2 陽性乳癌の治療アルゴリズム

	乳癌診療ガイドライン[8]	NCCN ガイドライン[9]	ASCO ガイドライン[10,11]	ESMO ガイドライン[12]
1 次治療	● トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法が強く推奨されている（推奨の強さ：1）	● トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル（category 1, preferred） ● トラスツズマブ+ペルツズマブ+パクリタキセル（preferred）	● トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン（推奨の強さ：strong）	● トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン（I, A）
2 次治療	● T-DXd を強く推奨（推奨の強さ：1） ● T-DM1 を使うことは推奨し難いと判断されている	● T-DXd*（category 1, preferred）	● T-DXd（推奨の強さ：strong） ● 脳転移があり T-DXd が使用できない場合、ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンを考慮してもよい。	活動性の脳転移がある場合 ● ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン（II, B） ● T-DXd（III, B） 脳転移がない、不明又は安定な場合 ● T-DXd（I, A）
3 次治療（以降）	● 確立された治療の記載はない。以下の治療に関する記載がある。 ● T-DXd が使用されていない場合は、3 次治療での T-DXd の有用性が示されている。 ● 抗 HER2 薬の継続 ● その他の分子標的薬（ツカチニブ、Neratinib、Margetuximab：いずれも日本で未承認）の記載があり、日本での開発、承認が期待される旨が記載されている。	● ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン**（category 1, preferred） ● T-DM1***	● T-DM1（推奨の強さ：strong） ● ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン（推奨の強さ：strong） ● T-DXd（推奨の強さ：strong） ● Neratinib+カペシタビン（推奨の強さ：weak） ● ラパチニブ+トラスツズマブ（推奨の強さ：weak） ● ラパチニブ+カペシタビン（推奨の強さ：weak） ● トラスツズマブ+その他の化学療法（推奨の強さ：weak） ● Margetuximab+化学療法（推奨の強さ：weak）	活動性の脳転移がある場合 ● ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン（II, A） 脳転移がない、不明又は安定な場合 ● ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン（I, A） ● T-DXd（III, A） ● T-DM1（I, A）

Table 1.　主な臨床ガイドラインにおける HER2 陽性乳癌の治療アルゴリズム

	乳癌診療ガイドライン[8]	NCCN ガイドライン[9]	ASCO ガイドライン[10,11]	ESMO ガイドライン[12]
4 次治療以降	記載なし	● トラスツズマブ+ドセタキセル又はビノレルビン ● トラスツズマブ+パクリタキセル±カルボプラチン ● カペシタビン+トラスツズマブ又はラパチニブ ● トラスツズマブ+ラパチニブ ● トラスツズマブ+他の化学療法 ● Neratinib+カペシタビン ● Margetuximab+化学療法 ● アベマシクリブ+フルベストラント+トラスツズマブ（HR 陽性の場合のみ） ● 分子標的薬及び新たなバイオマーカーオプション ● ****	記載なし	4 次治療　活動性の脳転移がある場合 ● T-DXd（II, A） 5 次治療　活動性の脳転移がある場合、又は 4 次治療　脳転移がない、不明又は安定な場合 ● ラパチニブ+カペシタビン（I, C） ● ラパチニブ+トラスツズマブ（I, B） ● トラスツズマブ+化学療法（III, A） ● Margetuximab+化学療法（I, B） ● Neratinib+カペシタビン（I, C）

*）選択肢の 1 つとして、術前補助療法又は術後補助療法終了後 6 カ月以内（又はペルツズマブを含むレジメン終了後 12 カ月以内）の疾患進行の場合は、1 次治療として T-DXd を考慮してもよい。
**）全身及び中枢神経系に疾患進行が認められる場合は、3 次治療以降として、ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を推奨する。なお、2 次治療の場合もあり得る。
***）T-DM1 を 3 次治療以降に使用してもよい。3 次治療以降の治療順序は定まっていない。T-DM1 が 2 次治療の候補となる場合もある。
****）抗 HER2 療法（トラスツズマブ又は TKI）及び化学療法の併用がベネフィットとなることがあり、第 2 相又は第 3 相試験への参加もあり得る。これまでの臨床経験から、臨床試験への参加がベネフィットとなる可能性が示唆される。ペルツズマブを含んだ化学療法、T-DM1、T-DXd、又はツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンによる前治療歴のある患者では、その後の治療に関する意義のあるデータは得られていない。最適な治療の順序や真の治療ベネフィットは不明である。

Table 2.　臨床ガイドライン（Table 1）に記載されている主なレジメンの臨床試験の概要

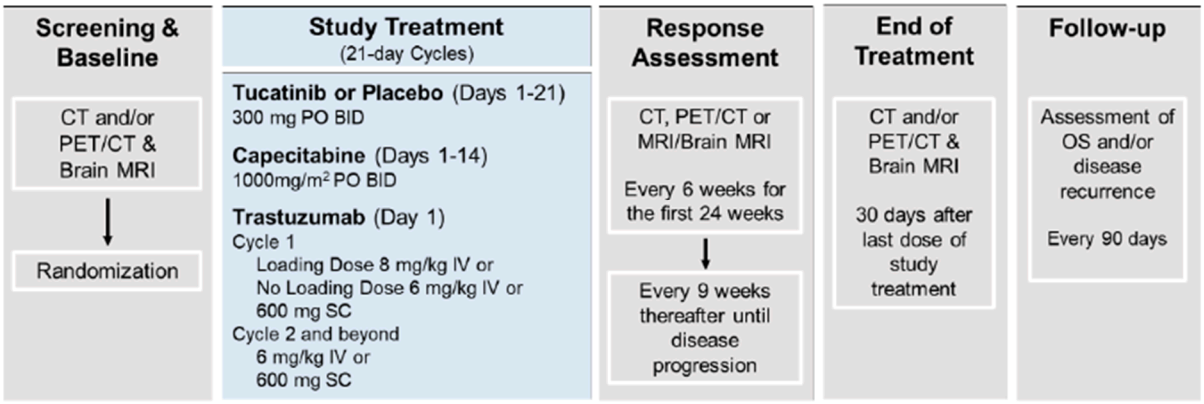
Setting	Study	Drugs	N	PFS (months)	OS (months)	ORR (%)	AE of study arm (All grades, %)
Untreated	Ph3, CLEOPATRA [13]	Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel vs trastuzumab/docetaxel	808	18.5 vs 12.4 (HR 0.62, p < .001)	HR 0.64, p = .005	80.2 vs 69.3	Diarrhea 67, alopecia 61, neutropenia 53, nausea 42, fatigue 38
Prior trastuzumab/taxane	Ph3, DESTINY-Breast03 [14]	T-DXd vs T-DM1	524	NR vs 6.8 (HR 0.28, p < .001)	NE vs NE (HR 0.55, p = .007)	79.7 vs 34.2	Nausea 73, fatigue 45, vomiting 44, neutropenia 43, alopecia 36
Prior trastuzumab/taxane	Ph3, EMILIA [15]	T-DM1 vs lapatinib/capecitabine	991	9.6 vs 6.4 (HR 0.65, p < .001)	30.9 vs 25.1 (HR 0.68, p < .001)	43.6 vs 30.8 (p < .001)	Nausea 39, fatigue 35, thrombocytopenia 28, diarrhea 23, elevated AST 22
Prior anthracycline/taxane/trastuzumab	Ph3 [16]	Lapatinib/capecitabine vs capecitabine	324	TTP, 8.4 vs 4.4 (HR 0.49, p < .001)	(HR 0.92, P = 0.72)	22 vs 14 (p = .09)	Diarrhea 60, HF syndrome 49, nausea 44, rash 27, vomiting 26
Prior trastuzumab	Ph3 [17]	Trastuzumab/lapatinib vs lapatinib	296	12.0 weeks vs 8.1 weeks (HR 0.73, p = .008)	51.6 weeks vs 39.0 weeks (HR 0.75, p = .106)	10.3 vs 6.9 (p = .46)	Diarrhea 60, nausea 28, rash 22, fatigue 21, vomiting 14, dyspnea 12
Prior anthracycline and docetaxel or vinorelbine and prior trastuzumab	Not a clinical study (prospective analysis from the real world) [18]	Capecitabine/trastuzumab	40	TTP: 8	24	20	Diarrhea 23, HF syndrome 35

NR: not reached, NE: not evaluable, TTP: time to progression

1.3. 臨床開発の経緯

HER2 陽性の進行乳癌患者を対象として 3 つの第 1 相試験を実施した。1 つ目は 2008 年 4 月に開始したツカチニブ単剤投与を評価した first in human 試験の ARRAY-380-101 試験、2 つ目は 2014 年 2 月に開始したツカチニブと T-DM1 の併用療法を評価した ONT-380-004 試験、3 つ目は 2014 年 1 月に開始したツカチニブとトラスツズマブ及び／又はカペシタビンの併用療法を評価した ONT-380-005 試験である。これらの試験でツカチニブ単剤、T-DM1 との併用療法、トラスツズマブ及び／又はカペシタビンとの併用療法の忍容性と脳転移に対する活性を含む抗腫瘍活性を評価した。これら 3 試験の結果に基づき、本承認申請の主要な試験である ONT-380-206（HER2CLIMB）試験を立案した。

ONT-380-206 試験は、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 を使用後の脳転移を有する患者も含めた切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌患者を対象として、トラスツズマブ+カペシタビンにツカチニブ又はプラセボを 2：1 で割り付けし、有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は中央判定による PFS、重要な副次的評価項目は OS、脳転移歴のある治験参加者における中央判定による PFS、及び中央判定による確定 ORR とした。



ONT-380-206 試験は目標症例数 180 例の第 2 相試験として 2016 年 2 月に開始した。本試験の実施中に試験デザインの統計的頑健性を向上させるために、症例数の上乗せを 2 回行った。1 回目は 2016 年 11 月 26 日に、ONT-380-206 試験の位置づけを承認申請の主要な試験とすることを目的として、治験実施計画書を第 6 版へ改訂し、目標症例数を 480 例に増やした。2 回目は脳転移を有する患者が全体の症例数の約半分を占めるため、重要な副次的評価項目の 1 つである脳転移を有する患者における中央判定による PFS の検出力を高めるために症例数を 480 例から 600 例に改訂した。2 回目の目標症例数の上乗せの際、主要評価項目である PFS 関しては、1 回目の症例数の上乗せの際に設定した 480 例で検出力は十分であること、及び全体集団において早期に増悪イベントが発生し、フォローアップ期間が短縮されることによるバイアスを回避するため、ONT-380-206 試験に最初に登録された 480 例を予定通り評価することとし変更は行わなかった。さらに重要な副次的評価項目である OS 及び脳転移を有する患者の PFS の統計解析手法を、階層的構造から並行構造に改訂した。なお、いずれの改訂もいかなる中間解析や盲検解除は行わず実施された。ONT-380-206 試験の登録は 2019 年 5 月に完了し、主要解析は 2019 年 9 月 4 日データカットオフのデータを基に実施した。

ONT-380-206 試験には日本人の参加がなかったことから、日本人の有効性及び安全性を主に確認する目的で 2021 年 4 月から ONT-380-206 試験と同様のレジメン及び対象患者にてアジア第 2 相 MK-7119-001 試験（目標症例数：55 例、主要評価項目：ICR 判定に基づく確定 ORR）を開始した。MK-7119-001 試験の登録は 2022 年 11 月に完了し、主要解析は 2023 年 7 月 17 日データカットオフのデータを基に実施した。

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験において、ツカチニブとトラスツズマブ及びカペシタビンを併用した時の有効性及び安全性が確認できたことから、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として、日本にて承認申請を行うこととした。

ツカチニブは米国 Seagen 社（旧 Seattle Genetics, Inc.）により主に開発が進められ、日本においては 2020 年 9 月より Seagen 社との独占的ライセンス契約のもと MSD 社にて開発が進められてきた。2023 年 12 月の米国ファイザー社による米国 Seagen 社の買収に伴い、MSD 社は製造販売業者のライセンスをファイザーに移転することに合意し、日本における開発はファイザー株式会社が引き継いだ。

1.3.1. 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを Table 3 に示す。HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験を主要な評価試験とし、患者を対象とした第 1 相試験 2 試験、健康成人を対象とした第 1 相試験 1 試験を評価資料として含めた。なお、本申請の臨床データパッケージには含めていないが、米国ファイザー社では乳癌を含む複数の癌腫を対象にツカチニブの臨床試験を実施している。このうち、2025 年 1 月時点で乳癌を対象として実施中の第 2/3 相試験の一覧を Table 4 に示す。

Table 3.　臨床データパッケージ

試験番号	試験名	被験者数	評価項目	評価／参考	実施状況（カットオフ日）
患者を対象とした第 1 相試験					
ARRAY-380-101	進行癌患者を対象にツカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相試験	50 例	安全性 PK	評価	完了
ONT-380-005	HER2 陽性乳癌患者を対象にツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ+カペシタビン+トラスツズマブの 3 つの併用療法の安全性及び忍容性を評価する第 1b 相試験	60 例	安全性 PK	評価	完了
ONT-380-004	HER2 陽性乳癌患者を対象にツカチニブ+T-DM1 併用療法の安全性及び忍容性を評価する第 1b 相試験	57 例	安全性 PK	参考	完了

Table 3.　臨床データパッケージ

試験番号	試験名	被験者数	評価項目	評価／参考	実施状況（カットオフ日）
健康成人を対象とした生物薬剤学試験及び臨床薬理試験（第 1 相試験）					
SGNTUC-015	健康成人を対象に日本人と白人の PK 及び安全性を評価する第 1 相試験	36 例（日本人 18 例、白人 18 例）	PK 安全性	評価	完了
ARRAY-380-102	製剤間の相対的 BA 試験、第 1 相試験	14 例	PK 安全性	参考	完了
ARRAY-380-103	相対的 BA、食事の影響、DDI 試験、第 1 相試験	12 例	PK 安全性	参考	完了
ONT-380-008	マスバランス試験、第 1 相試験	8 例	PK 安全性	参考	完了
ONT-380-009	肝機能低下の影響を評価する試験、第 1 相試験	37 例（健康成人 15 例、軽度 8 例、中等度 8 例、重度 6 例）	PK 安全性	参考	完了
ONT-380-011	QT 間隔に及ぼす影響を評価する試験、第 1 相試験	53 例	安全性 PK	参考	完了
ONT-380-012	DDI 試験（CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、P-gp）、第 1 相試験	116 例	PK 安全性	参考	完了
SGNTUC-020	DDI 試験（MATE）、第 1 相試験	18 例	PK 安全性	参考	完了
HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした第 2/3 相試験					
MK-7119-001 (C4251013)	治療歴のある HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象にツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を検討する第 2 相非盲検単群試験（ブリッジング試験）	66 例（うち日本人患者 53 例）	有効性 安全性 PK	評価	実施中（2023 年 7 月 17 日）
ONT-380-206 (HER2CLIMB)	治療歴のある HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象にツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法をプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法と比較する第 2 相試験	612 例（うちツカチニブ投与群 410 例）	有効性 安全性 PK	評価	完了

Table 4.　乳癌患者を対象として実施中の第 2/3 相臨床試験一覧

試験番号	試験名	治療	被験者数
HER2CLIMB-02 (C4251001/SGNTUC-016)（国際共同第 3 相試験）	HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象に、ツカチニブ＋T-DM1 併用療法をプラセボ＋T-DM1 併用療法と比較する二重盲検試験	ツカチニブ錠 300 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与 T-DM1 3.6 mg/kg を 21 日毎に静脈内投与	466 例（登録完了）
HER2CLIMB-04 (C4251006/SGNTUC-025)（海外第 2 相試験）	治療歴のある HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象に、ツカチニブ＋T-DXd 併用療法を検討する非盲検単群試験	ツカチニブ錠 300 mg を 1 日 2 回経口投与 T-DXd 5.4 mg/kg を 21 日サイクルで静脈内投与	70 例（登録完了）
HER2CLIMB-05 (C4251007/SGNTUC-028)（国際共同第 3 相試験）	HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者を対象に維持療法としてツカチニブ＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ併用療法をプラセボ＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ併用療法と比較する二重盲検試験	ツカチニブ錠 300 mg 又はプラセボを 21 日毎に 1 日 2 回経口投与 トラスツズマブを 21 日毎に 6 mg/kg 静脈内投与又は 600 mg 皮下投与 ペルツズマブ 420 mg を 21 日毎に静脈内投与 又はトラスツズマブ及びペルツズマブをそれぞれ単剤投与する代わりに、ペルツズマブ 600 mg、トラスツズマブ 600 mg 及びヒアルロニダーゼ 2 万単位の固定用量配合剤を 21 日ごとに皮下投与	654 例（登録完了）

1.3.2. 科学的ガイドライン及び規制当局の助言

本申請のデータパッケージに含めたすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施基準の原則を遵守した標準業務手順書に従って実施した。すべての試験は倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての患者の文書同意を得て、試験実施時期に適用されるヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。必要な場合、関連する規制当局から試験実施についての承認を得た。また本邦においては、上記に加え、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）」を遵守して実施した。

1.3.2.1. 規制当局の助言

海外で得られた ONT-380-206（HER2CLIMB）試験の結果に基づき、[redacted]及び[redacted]について 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談[redacted]を実施した。相談の結果、[redacted]との助言を得た。

1.3.3. 外国での承認・審査状況

米国及び欧州では、ONT-380-206（HER2CLIMB）試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 12 月及び 2020 年 1 月に承認申請を行い、米国では 2020 年 4 月に「TUKYSA is a kinase inhibitor 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」の効能・効果で迅速承認され、欧州では 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.」の効能・効果で承認された。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ツカチニブの生物薬剤学に関する全体的な結論は以下のとおりである。

2.1. 製剤開発及び各製剤の相対的 BA

- 市販用製剤のツカチニブ 50 mg 錠及び 150 mg 錠に含まれる処方成分は共通しており、素錠の含有量は比例している。本剤の in vitro 溶出プロファイルは類似し、各含量及びロットで一貫した in vitro 溶出性を示した。このため、市販用製剤のツカチニブ 50 mg 錠と 150 mg 錠は生物学的に同等である。各臨床試験で用いた錠剤と市販用製剤の処方成分は同一である。

- 粉末ツカチニブのカプセル（PIC）製剤投与時の本薬の経口 BA は、水性懸濁液より低く、PIC 製剤投与時の本薬の T_{max} は、水性懸濁液と同程度であった。微粉化ツカチニブ PIC 製剤投与時の本薬の経口 BA は、非微粉化の PIC 製剤投与時と大きな違いはなく、微粉化 PIC 投与時の本薬の T_{max} は、非微粉化の PIC 製剤投与時と同程度であった。

2.2. 分析法

- ツカチニブ投与時の血漿中濃度測定のために用いた生物学的分析法は、高い感度、選択性、真度及び再現性を示した。各種の試料調製及び長期保存条件で、分析対象物質の安定性が示された。ツカチニブ及び ONT-993 の定量に用いた複数の分析法についてクロスバリデーションを実施した結果、分析法による違いは認められなかった。

2.3. 食事の影響

- ツカチニブ PIC 製剤を絶食下及び食後に投与したときの PK を評価した結果、全体集団で食事の影響は認められなかった。ツカチニブ錠を食後投与したときの本薬の AUC は、絶食下と比べて 1.5 倍以下の増加であり、T_{max} はやや遅くなったものの変動幅は概ね重なり、C_{max} への影響は軽微であった。ツカチニブの曝露量に対する食事の影響は大きくなかったことから、ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験において、ツカチニブの用法は食事に関係なく BID 経口投与に設定した。これらの臨床試験の結果に基づき、ツカチニブ錠は食事の有無にかかわらず服用可能である。

2.4. 制酸薬の影響

- ツカチニブ錠を制酸薬オメプラゾールと併用投与したときの本薬の BA に及ぼす影響は軽微であり、T_{max} に変化は認められなかった。ツカチニブ錠は制酸薬と併用可能である。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ツカチニブの臨床薬理に関する全体的な結論は以下のとおりである。

3.1. ツカチニブ投与時の PK 及び PD

- ツカチニブ PIC 製剤を 800 mg までの用量及びツカチニブ錠 50～300 mg の用量で BID 投与したとき、ツカチニブの C_{max} 及び AUC は用量に概ね比例して増加し、T_{max}（中央値）は約 2 時間であった。ツカチニブ 300 mg 投与時の $t_{½}$（算術平均値）は、約 4～9 時間であり、BID 反復投与後、5 日目までには概ね定常状態に達し、AR_{AUC} は約 2 であった。

- ツカチニブ錠 300 mg BID 経口投与後の曝露量は、PIC 製剤 600 mg（MTD）を BID 経口投与したときと同程度であった。

- ツカチニブの代謝に主に関与する酵素は CYP2C8 であり、CYP3A 及びアルデヒドオキシダーゼによっても代謝される。ツカチニブは主に肝胆道系を介して排泄される（放射性標識ツカチニブ投与量の 86%が便中から回収された）。ツカチニブ消失における腎排泄の寄与は小さかった（放射性標識ツカチニブ投与量の 4%が尿中で回収された）。

- ツカチニブ 300 mg BID の反復投与は QT 間隔を延長しなかった。

3.2. 母集団 PK 解析及び内因性要因の影響

- 母集団 PK 解析の結果、体重及びアルブミンはツカチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。年齢、クレアチニンクリアランス及び人種はツカチニブの PK の予測因子と特定されなかった。日本人及び白人の健康成人にツカチニブを投与したときの PK に人種差は認められなかった。

3.3. 曝露-反応解析

- 曝露-反応解析の結果、ONT-380-206 試験において、ツカチニブの C_{trough} の上昇に伴って PFS が延長する傾向が示されたものの、すべての四分位範囲で信頼区間が重なり、すべての四分位範囲の治験参加者に治療効果が認められた。各四分位範囲における AESI の発現頻度は低かったものの、AESI の発現割合と Cycle 3 Day 1 のツカチニブの C_{trough} との関係に明らかな傾向は認められなかった。

- MK-7119-001 試験において全集団及び日本人集団ともに第 2～3 四分位では、他の四分位範囲よりも確定 ORR は高めの傾向であり、第 1 四分位及び第 1～2 四分位の確定 ORR は同様の傾向であった。全集団と日本人集団で各四分位の確定 ORR の傾向に明らかな違いは認められなかった。第 3～4 四分位では肝毒性発現率は高めの傾向であったものの管理可能であり、全集団と日本人集団で各四分位の肝毒性発現率の傾向に明らかな違いは認められなかった。

3.4. 肝機能障害及び腎機能障害の影響

- ツカチニブの曝露量は正常肝機能群と比べ、軽度肝機能障害群では変化はなく、中等度肝機能障害群では AUC の増加は 15%以下であり、重度肝機能障害群の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそ

れぞれ 143.0%及び 161.0%の増加が認められた。重度肝機能障害を有する患者では、ツカチニブの開始用量を減量する必要があると考えられる。

- ツカチニブは主に代謝及び胆汁中排泄を介して消失するため、腎機能障害はツカチニブの PK にほとんど影響しないと考えられる。

3.5. DDI の影響

- ツカチニブは CYP3A4 の強い阻害薬であり、DDI 試験ではミダゾラム曝露量が 5.7 倍に増加した。強い CYP3A4 誘導薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬との併用投与により、ツカチニブの曝露量は約 50%減少した。強い CYP2C8 阻害薬との併用投与により、ツカチニブの曝露量は約 3.0 倍に増加した。ツカチニブと CYP3A4 の高感受性基質との併用は避けることが推奨される。ツカチニブと強い CYP3A4 誘導薬あるいは中程度の CYP2C8 誘導薬との併用は避けることが推奨される。ツカチニブと強い CYP2C8 阻害薬との併用は避け、併用が必要な場合にはツカチニブの用量を減量することが推奨される。強い CYP3A4 阻害薬の併用投与による明らかな DDI の影響は認められなかったため併用可能である。

- ツカチニブは P-gp の弱い阻害薬である。ジゴキシン又は治療域の狭い他の P-gp 基質との併用では慎重な投与が推奨される。

- ツカチニブは CYP2C8 及び MATE1/2-K の弱い阻害薬であり、CYP2C9 の阻害薬ではなかった。ツカチニブは、MATE1/MATE2-K を介したメトホルミンの輸送及び OCT2/MATE1 を介したクレアチニンの輸送を弱く阻害する。ツカチニブの臨床試験で認められた血清クレアチニン増加は、OCT2 及び MATE1 を介したクレアチニンの尿細管分泌の阻害によるものである。

- In vitro 及び PBPK 解析の結果、臨床用量のツカチニブを投与したとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1 及び OATP1B1/3 による阻害の影響は低い。

3.6. 髄液中の PK

- ツカチニブ及び ONT-993 はツカチニブ初回投与後から CSF 中に検出され、定常状態では、CSF と血漿中濃度は同程度であることが示された。ツカチニブの CSF への移行性により、脳転移患者でツカチニブの有効性が示されたことが示唆された。

4. 有効性の概括評価

治療歴のある HER2 陽性の切除不能又は再発乳癌患者（脳転移歴がある患者を含む）に対するツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビン併用療法の有効性は、本申請資料に含めた 3 試験［ONT-380-206（HER2CLIMB）試験、ONT-380-005 試験、MK-7119-001 試験］で示された。主要な有効性データは外国で実施した ONT-380-206 試験（第 2 相、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照）から得られ、ONT-380-005 試験（第 1b 相）及び MK-7119-001 試験（第 2 相、アジア試験）により支持された。日本人患者に対する有効性は MK-7119-001 試験で示された。重要な有効性データを本項及び臨床的有効性（M2.7.3）に要約する。試験デザイン、試験実施方法及び統計手法の詳細は治験総括報告書及び統計解析計画書（M5）に詳述されている。

ONT-380-206 試験では PFS、OS、$PFS_{BrainMets}$（脳転移歴がある患者での PFS）及び確定 ORR について統計的に有意で臨床的に意味のある改善が示された（Table 5）。

ONT-380-005 試験ではツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビン併用療法を受けた治験参加者の ORR（治験責任医師判定、測定可能病変がある治験参加者）は 60.9%（95%CI: 38.5, 80.3）、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.8 カ月（95%CI: 4.1, 12.5）であり、ONT-380-206 試験の有効性の結果を支持した（4.3 項）。

MK-7119-001 試験ではツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビン併用療法を受けた日本人患者での確定 ORR（ICR 判定）が 35.4%（90%CI: 24.0, 48.3）であり、90%CI の下限が 20%を上回ったため、帰無仮説は棄却され日本人患者に対する有効性が示された（Table 7）。

Table 5.　Key Efficacy Results：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra	Pbo+Cap+Tra
Primary endpoint		
PFS per BICR (ITT-PFS), n	320	160
Participants with progression or death [a], n (%)	178 (55.6)	97 (60.6)
Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)	0.544 (0.420, 0.705)	
Stratified log-rank P value [c, d]	<0.00001	
Estimated PFS rate [f] at 6 months (95%CI) [e]	62.9% (56.9, 68.4)	46.3% (37.2, 54.9)
Estimated PFS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	33.1% (26.6, 39.7)	12.3% (6.0, 20.9)
Median PFS (months) (95%CI) [e]	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
Alpha-controlled key secondary endpoints		
OS (ITT-OS), n	410	202
Number of deaths, n (%)	130 (31.7)	85 (42.1)
Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)	0.662 (0.501, 0.875)	
Stratified log-rank P value [c, d, j]	0.00480	
Estimated OS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	75.5% (70.4, 79.9)	62.4% (54.1, 69.5)
Estimated OS rate [f] at 24 months (95%CI) [e]	44.9% (36.6, 52.8)	26.6% (15.7, 38.7)
Median OS (months) (95% CI) [e]	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
$PFS_{BrainMets}$ per BICR (ITT-$PFS_{BrainMets}$), n	198	93
Participants with progression or death [a], n (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Stratified hazard ratio [b] (95%CI) [l]	0.483 (0.339, 0.689)	
Stratified log-rank P value [g, k, l]	<0.00001	
Estimated PFS rate [f] at 6 months (95%CI) [e]	60.4% (52.4, 67.5)	33.9% (21.0, 47.2)
Estimated PFS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	24.9% (16.5, 34.3)	-
Median PFS (95%CI) [e]	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
ORR per BICR (Participants with measurable disease among ITT-OS), n	340	171
Confirmed ORR, % (95%CI) [h]	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
Stratified CMH P-value for ORR [i]	0.00008	

a　Death without either prior progression or more than 2 missed assessment visits.
b　Hazard ratio comparing Tuc+Cap+Tra to Pbo+Cap+Tra calculated from the Cox proportional hazards model. A hazard ratio <1.0 favors the Tuc+Cap+Tra arm.
c　Computed using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
d　Two-sided P-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
e　Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
f　As estimated using Kaplan-Meier methods.
g　Two-sided P-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002). Stratified log rank test controlling for ECOG and Region was performed on each of the randomization.
h　Two-sided 95% exact confidence interval computed using the Clopper-Pearson method (1934).
i　Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America / Rest of World) at randomization
j　Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0074.
k　Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance was 0.0080.
l　Computed using stratification factors (ECOG PS: 0/1, and Region of world: North America / Rest of World) at randomization.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: M2.7.3 Table 2

4.1. ONT-380-206 試験

ONT-380-206 試験の有効性については主要解析（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日）の結果を示す。最終解析（同：2021 年 2 月 8 日）の結果は 4.1.6 項に簡潔に示し、詳細を M2.7.3.2.1.4 に提示する。

4.1.1. 治験参加者の組み入れ及び背景

米国、カナダ、欧州、イスラエル及びオーストラリアの 155 施設で計 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）を無作為に割り付け、このうち 601 例（ツカチニブ群 404 例、対照群 197 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた（M2.7.3.2.1.3.1）。

主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、ツカチニブ（又はプラセボ）投与中の治験参加者はツカチニブ群 118 例（28.8%）、対照群 27 例（13.4%）であり、投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 202 例（70.6%）、対照群 134 例（78.8%）］。長期追跡調査期間中の治験参加者はツカチニブ群 148 例（36.1%）、対照群 85 例（42.1%）であった（M2.7.3.2.1.3.5.1.1）。

人口統計学的特性の分布にツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった。治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、主に白人の女性患者で、年齢の中央値は 54.0 歳、全身療法レジメン数（転移性疾患、アジュバント又はネオアジュバント療法）の中央値は 4 であった。約半数（47.5%）の治験参加者に脳転移歴があった（M5.3.5.1.1 ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2、Table 14.1.2.4）。

4.1.2. 解析対象集団

有効性解析集団は以下のとおりとした（M2.7.3.2.1.3.1）。

- ITT-PFS 集団：無作為割り付けした最初の 480 例（ツカチニブ群 320 例、対照群 160 例）。本集団を対象として主要評価項目である PFS（BICR 判定）を解析した。
- ITT-OS 集団：無作為割り付けした全 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）。本集団を対象として重要な副次評価項目である OS 及び確定 ORR（BICR 判定）並びにその他の副次評価項目である奏効期間及びクリニカルベネフィット率を解析した。
- ITT-$PFS_{BrainMets}$ 集団：無作為割り付けした全 612 例のうち、脳転移歴がある治験参加者 291 例（ツカチニブ群 198 例、対照群 93 例）［ベースライン時に脳実質内に標的病変又は非標的病変（RECIST v1.1 に基づき判定）がある治験参加者又は脳転移の既往がある治験参加者、あるいはスクリーニング時の MRI 画像で脳病変が不明確な治験参加者］。本集団を対象として重要な副次評価項目である $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）を解析した。

各解析集団の特性の詳細は主要解析総括報告書（M5.3.5.1.1 ONT-380-206 CSR Section 10.2）に示した。

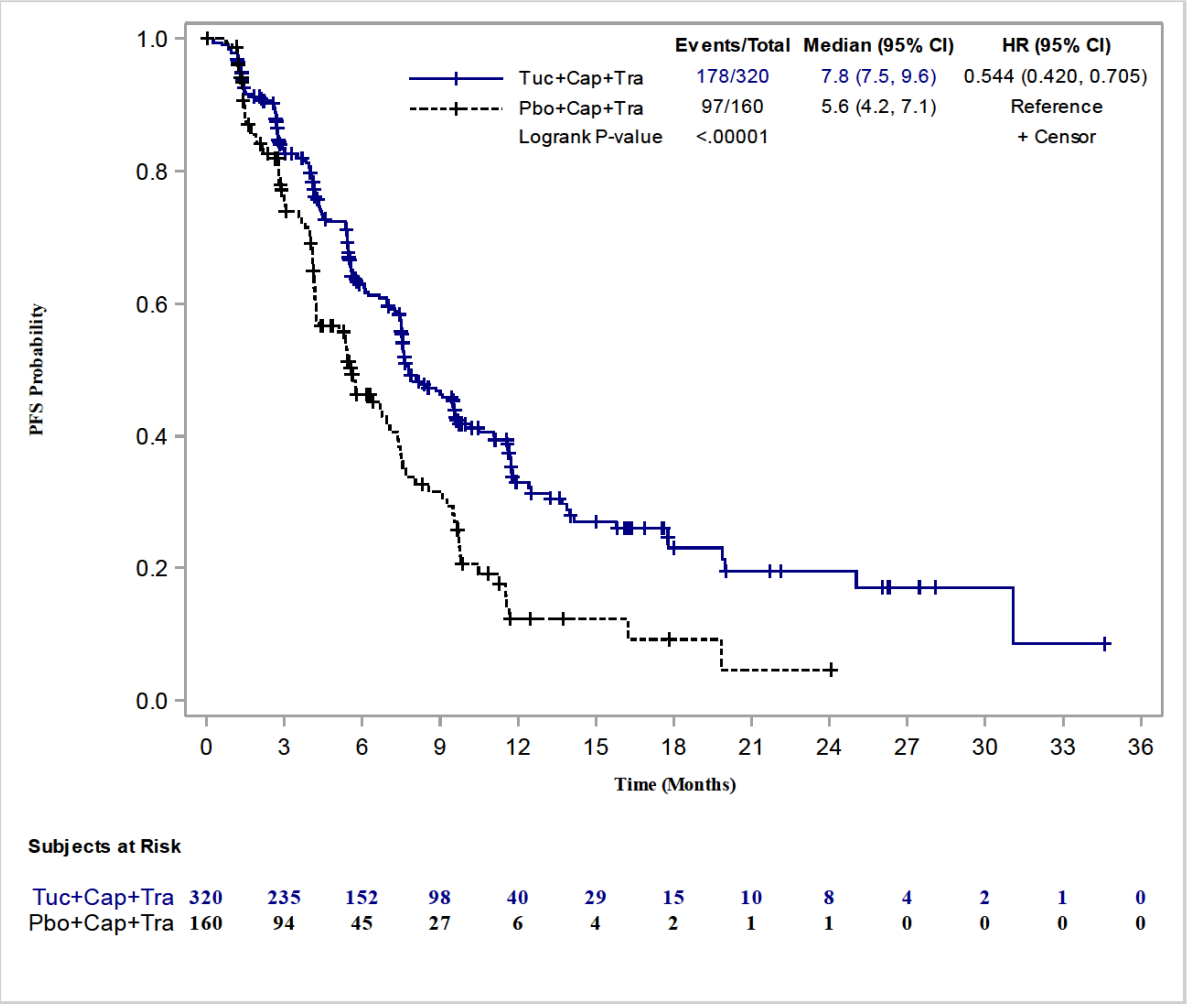
ファミリーワイズの第一種の過誤確率を 0.05 に制御するために、まず主要評価項目である PFS（BICR 判定）について ITT-PFS 集団を対象に有意水準 0.05 で検定した。次いで重要な副次的評価項目である OS 及び $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）を group sequential Holm variable procedure を用いて検定し、その後確定 ORR について検定した（M2.7.3.2.1.3.2.1）。

4.1.3. 主要評価項目：PFS（BICR 判定）

観察期間 10.4 カ月（PFS 追跡期間の中央値）において、BICR 判定に基づく PFS の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI: 7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI: 4.2, 7.1）であり、ツカチニブ

群では対照群と比べて PFS が延長し、統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI: 0.42, 0.71）、p<0.00001］（Figure 1）。6 カ月 PFS（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 62.9%（95%CI: 56.9, 68.4）及び 46.3%（95%CI: 37.2, 54.9）であり、1 年 PFS（%）はそれぞれ 33.1%（95%CI: 26.6, 39.7）及び 12.3%（95%CI: 6.0, 20.9）であった（M2.7.3.2.1.3.4.1.5）。

Figure 1.　PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206



HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: M2.7.3 Figure 2

PFS のベネフィットは、ホルモン受容体発現状況別の部分集団を含めて、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた（M2.7.3 Figure 3）。

事前に規定した ITT-PFS 集団を対象とする感度分析の結果は主解析の結果を支持した（M2.7.3 Table 16）。また、ITT-OS 集団を対象とした PFS（BICR 判定）の探索的解析ではツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI: 0.42,

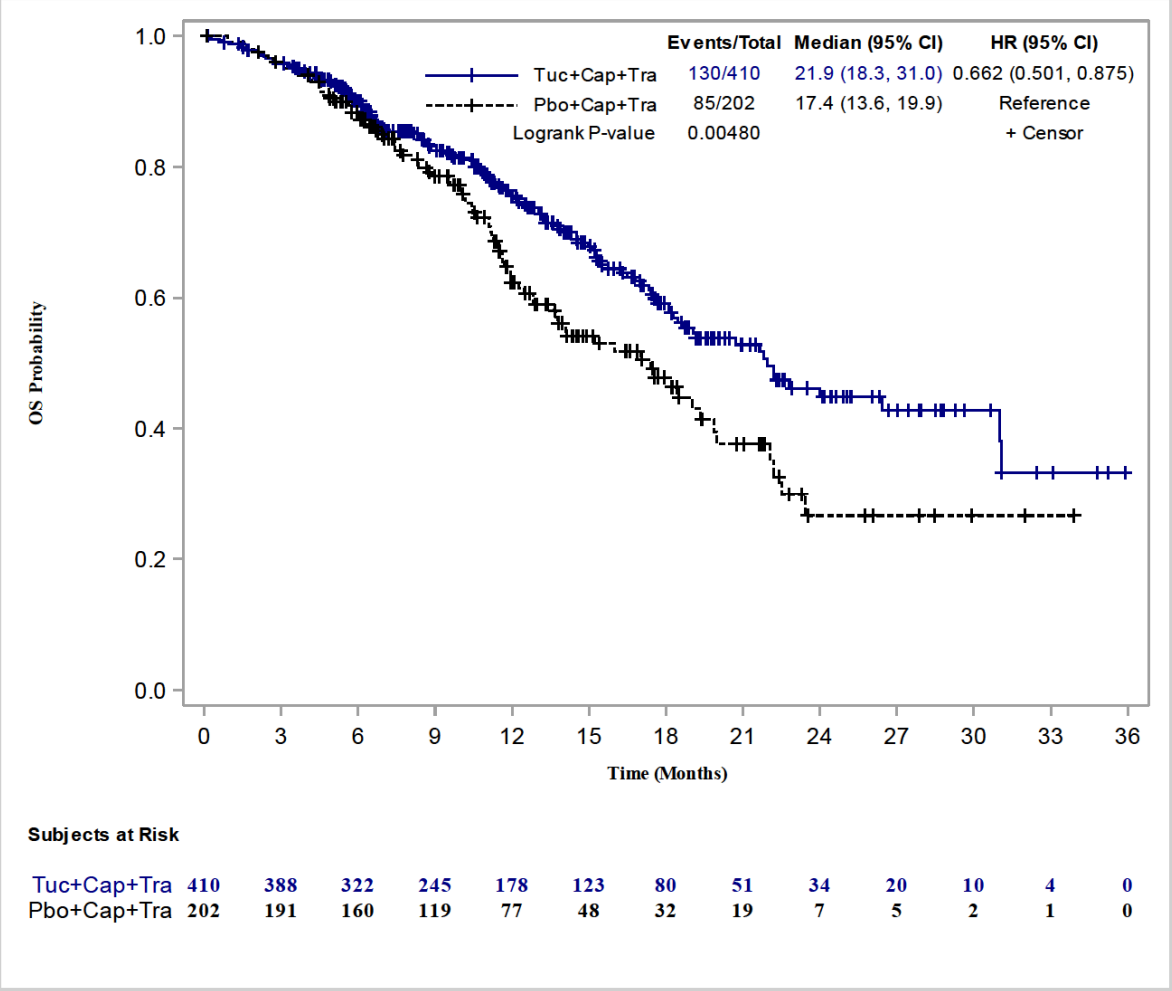
0.68）、p<0.00001（名目上）］（M2.7.3.2.1.3.7.1）。治験責任医師判定を用いた PFS の解析でも同様の結果が得られた（M2.7.3.2.1.3.7.3）。

4.1.4. 第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目

4.1.4.1. OS

観察期間 14 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI: 18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI: 13.6, 19.9）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、統計的に有意に死亡のリスクが 34%減少した［層別ハザード比 0.66（95%CI: 0.50, 0.88）、p=0.0048］（Figure 2）。ツカチニブ群及び対照群の 1 年 OS（%）はそれぞれ 75.5%（95%CI: 70.4, 79.9）及び 62.4%（95%CI: 54.1, 69.5）であり、2 年 OS（%）はそれぞれ 44.9%（95%CI: 36.6, 52.8）及び 26.6%（95%CI: 15.7, 38.7）であった（M2.7.3.2.1.3.5.1.5）。

Figure 2.　Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206



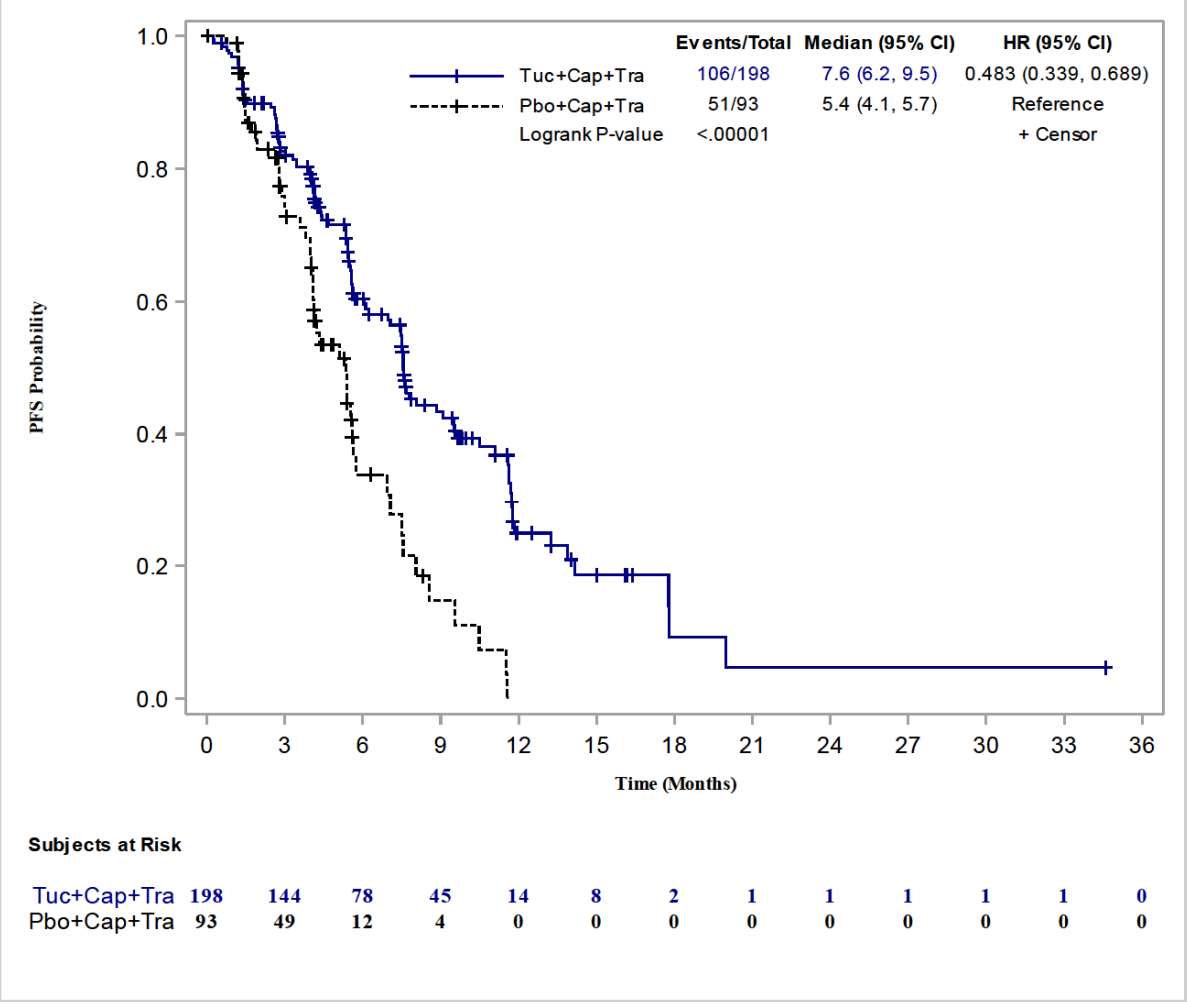
Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0074.
HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log-rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: M2.7.3 Figure 4

OS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた（M2.7.3 Figure 5）。

4.1.4.2. 脳転移歴がある治験参加者の PFS（BICR 判定）

ITT-$PFS_{BrainMets}$ 集団において、BICR 判定に基づく $PFS_{BrainMets}$ の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI: 6.2, 9.5）、対照群 5.4 カ月（95%CI: 4.1, 5.7）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 52%減少した［層別ハザード比 0.48（95%CI: 0.34, 0.69）、p<0.00001］（Figure 3）。6 カ月 $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 60.4%（95%CI: 52.4, 67.5）及び 33.9%（95%CI: 21.0, 47.2）であった。1 年 $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）（%）はツカチニブ群で 24.9%（95%CI: 16.5, 34.3）であり、対照群では at risk 者がいないため算出できなかった（M2.7.3.2.1.3.5.2.4）。

Figure 3.　PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206



Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0080.
HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: M2.7.3 Figure 6

PFS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた（M2.7.3 Figure 7）。

事前に規定した ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団を対象とする感度分析の結果は一貫しており、ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団の PFS（BICR 判定）の結果を支持した。治験責任医師判定を用いた PFS の解析でも同様の結果が得られた（M2.7.3.2.1.3.7.2）。

4.1.4.3. 確定 ORR（BICR 判定）

ITT-OS 集団を対象に BICR 判定に基づく確定 ORR を評価した。OR は最良総合効果が RECIST v1.1 に基づく確定 CR 又は PR と定義した。総合効果の判定は、最初に PD が記録されるか、新たな抗がん治療が開始されるまで実施した。ITT-OS 集団の大部分（ツカチニブ群 82.9%、対照群 84.7%）が測定可能病変（BICR 判定）を有し、これらの治験参加者での確定 ORR（BICR 判定）は対照群と比べ統計的に有意にツカチニブ群で高かった［ツカチニブ群 40.6%（95%CI: 35.3, 46.0）、対照群 22.8%（95%CI: 16.7, 29.8）、p=0.00008］（Table 6、M2.7.3.2.1.3.5.3）。

Table 6. Confirmed ORR per BICR (Measurable Disease Set in ITT-OS population) : Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=340)	Pbo+Cap+Tra (N=171)
Best overall response [a], n (%)		
Complete response (CR)	3 (0.9)	2 (1.2)
Partial response (PR)	135 (39.7)	37 (21.6)
Stable disease (SD)	155 (45.6)	100 (58.5)
Progressive disease (PD)	27 (7.9)	24 (14.0)
Not evaluable (NE)	0	1 (0.6)
Not available (NA) [b]	20 (5.9)	7 (4.1)
Participants with objective response of confirmed CR or PR, n	138	39
ORR, %	40.6	22.8
95%CI [c] for ORR	(35.3, 46.0)	(16.7, 29.8)
Stratified CMH p-value for ORR [d]	0.00008	

a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Participants with no post-baseline response assessments
c Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
d Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization
Source: M2.7.3 Table 15

ITT-OS 集団全体での最良総合効果は、ツカチニブ群（410 例）で CR 7 例（1.7%）、PR 135 例（32.9%）、SD 155 例（37.8%）であり、対照群（202 例）で CR 2 例（1.0%）、PR 37 例（18.3%）、SD 100 例（49.5%）であった（M2.7.3.2.1.3.5.3）。ツカチニブ群では測定可能病変のない治験参加者でも 4 例が CR を達成しており、ツカチニブのベネフィットは測定可能病変のない治験参加者にも認められた。

4.1.5. その他の副次評価項目

4.1.5.1. 奏効期間

ITT-OS 集団を対象に奏効期間を評価した。奏効期間の定義は、RECIST v1.1 に基づき最初に OR（CR 又は PR で後日確定されたもの）が認められた日から PD が記録された日又は死亡日（死

因は問わない）のいずれか早い方までの期間とした。ITT-OS 集団のうちベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者での奏効期間（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群 8.3 カ月（95%CI: 6.2, 9.7）、対照群 6.3 カ月（95%CI: 5.8, 8.9）であった（M2.7.3.2.1.3.6.3）。

4.1.5.2. クリニカルベネフィット率

ITT-OS 集団を対象にクリニカルベネフィット率を評価した。クリニカルベネフィット率の定義は SD 又は non-CR/non-PD が 6 カ月以上持続した者（すなわち、無作為割付日から 6 カ月以内に PD 又は死亡が記録されていない）及び最良総合効果が確定 CR 又は確定 PR（RECIST v1.1 に基づき判定）の治験参加者の割合とした。BICR 判定に基づくクリニカルベネフィット率はツカチニブ群 59.8%（95%CI: 54.8, 64.5）、対照群 38.1%（95%CI: 31.4, 45.2）であり、p<0.00001（名目上）であった。治験責任医師判定に基づくクリニカルベネフィット率も同程度であった（M2.7.3.2.1.3.6.4）。

4.1.5.3. 医療資源の利用

安全性解析集団を対象に医療資源の利用について評価した。この評価では無作為割付日から治験薬投与終了後来院の 30 日（＋7 日）後までの期間に収集したヘルスケアデータを用いた。入院は治験参加者年当たりで算出し、治験参加者年は治験薬投与終了後 37 日までの治験薬投与期間と定義した。治験参加者年当たりの入院の平均累積発生割合はツカチニブ群［0.9（範囲：0.0～37.5）］と対照群［1.1（範囲：0.0～23.1）］で同程度であった。入院した治験参加者において、1 治験参加者年当たりの総入院期間の中央値はツカチニブ群 12.3 日（範囲：1.4～178.7）、対照群 16.1 日（範囲：0.9～263.5）であった。入院理由は主に有害事象に起因するものであり、その割合はツカチニブ群 86.7%、対照群 85.3%であった。1 治験参加者年当たりの救急外来の受診回数の平均値はツカチニブ群［3.1 回（範囲：0.3～10）］と対照群［3.3 回（範囲：0.9～11.6）］で同程度であった（M2.7.3.2.1.3.6.5.1）。

4.1.5.4. 生活の質（EQ-5D-5L 評価）

HRQoL を評価するために治験実施計画書第 7 版（2017 年 8 月 30 日）から EQ-5D-5L を追加した。EQ-5D-5L は質問表（5 領域）と視覚評価（VAS）で構成されている。治験実施計画書第 7 版の同意が得られた治験参加者 330 例（ツカチニブ群 217 例、対照群 113 例）を対象として評価した。5 つの全ての領域（不安／ふさぎ込み、移動の程度、痛み／不快感、身の回りの世話、ふだんの活動）いずれにおいても両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。VAS スコアの平均値は両群間で同程度であり、両群とも治験期間を通じて安定していた。このことから、いずれの群においても HRQoL は維持されていることが示唆された（M2.7.3.2.1.3.6.5.2）。

4.1.6. 有効性の最終解析

治験実施計画書で規定した主要解析の結果が良好であったことから、治験依頼者は本治験の盲検を解除し、対照群の治験参加者にツカチニブ投与の機会を提供することを決定した。ツカチニブ群に割り付けられた治験参加者は同群でそのまま継続した。対照群に割り付けられた治験参加者（治験薬投与継続中又は長期追跡調査中）は適格性基準を満たしている場合はツカチニブ投与にクロスオーバーすることが可能であり、満たしていない場合はトラスツズマブ及びカペシタビン投与又は長期追跡調査を継続した（M2.7.3.2.1.4）。

治験実施計画書で事前に規定していた OS 及び PFS（治験責任医師判定）について、最終治験参加者の割付日の約 2 年後に全 612 例を対象に解析した（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）。これらの解析を有効性の最終解析とした。本治験は主要解析で主要評価項目及び第一種の過誤確率を制御した副次評価項目のすべてを達成したため、本項に提示する結果に基づく正式な統計学的仮説検定は実施していない（M2.7.3.2.1.4）。

4.1.6.1. OS

観察期間 29.6 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、ITT-OS 集団の OS の中央値はツカチニブ群 24.7 カ月（95%CI: 21.6, 28.9）、対照群 19.2 カ月（95%CI: 16.4, 21.4）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、死亡のリスクが 27.5%減少した［ハザード比 0.725（95%CI: 0.585, 0.898）、p=0.00390（名目上）］（M2.7.3.2.1.4.4.1）。

4.1.6.2. PFS

ITT-OS 集団の PFS（治験責任医師判定）の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI: 6.9, 8.3）、対照群 4.9 カ月（95%CI: 4.1, 5.6）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 42.8%減少した［ハザード比 0.572（95%CI: 0.470, 0.697）、p<0.00001（名目上）］（M2.7.3.2.1.4.4.2）。

4.1.7. まとめ

トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 での治療歴がある HER2 陽性 mBC の治験参加者に対してトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せしたとき、脳転移歴がある治験参加者も含め、PFS 及び OS において統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。主要評価項目及び第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目のすべてを達成した。最終解析ではこれらの改善が長期追跡調査においても持続していることが示された（長期追跡調査で 3 剤併用による臨床的ベネフィットが確認された）。長期有効性のデータは、mBC 患者に対してトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せして投与することは明確なベネフィットのある重要な治療選択肢であることを支持している。

4.2. MK-7119-001 試験

MK-7119-001 試験では、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人及び台湾人患者を対象として、トラスツズマブ、カペシタビン及びツカチニブの併用療法を評価した。本治験は日本、韓国及び台湾で実施し、各国で組み入れた治験参加者をそれぞれ日本人、韓国人及び台湾人集団と定義した。主要目的は日本人集団において ORR を評価することであることから、主要評価項目は日本人集団を対象とした ICR 判定に基づく確定 ORR とし、全集団（日本人、韓国人、台湾人）を対象とした ICR 判定に基づく確定 ORR は副次評価項目とした。その他の副次評価項目には全集団及び日本人集団を対象とした確定 ORR（治験責任医師判定）、奏効期間（ICR 判定及び治験責任医師判定）、PFS（ICR 判定及び治験責任医師判定）及び OS を設定した。本治験では、主試験への組み入れ前に safety run-in 期間を設け、日本人の治験参加者約 3～6 例を対象としてツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用療法について標準投与量及びスケジュールの安全性、忍容性を評価した（M2.7.3.2.2.1）。

日本、韓国及び台湾の 24 施設で Safety run-in 期間を含め計 66 例（日本 53 例、韓国 10 例、台湾 3 例）を組み入れ、66 例全例に少なくとも 1 回治験薬を投与した（M2.7.3.2.2.3）。

4.2.1. 解析対象集団

有効性解析集団は以下のとおりとした（M2.7.3.2.2.4）。

- ORR 解析集団：Safety run-in 期間の治験参加者を除外し、次のすべての基準に合致した治験参加者：（1）ベースライン時に測定可能病変が確認されている、（2）治験薬が投与されている（投与量は問わない）、（3）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ているか、臨床的病勢進行、毒性又は死亡のために投与を中止した。本集団を対象に ORR 及び奏効期間を解析した。
- 有効性解析集団：全投与集団（治験薬を投与した全ての治験参加者）から Safety run-in 集団（Safety run-in 期間に治験薬が投与され、安全性評価の基準に合致した全ての治験参加者）を除外した集団。本集団を対象として PFS 及び OS を解析した。

主要評価項目の主要解析では、対立仮説（ORR は 20%超）に対する帰無仮説（ORR は 20%以下）を有意水準片側 5%で検定した。確定 ORR の両側 90%CI の下限が 20%超であれば、帰無仮説が棄却され、試験は成功したと判断することとした（M2.7.3.2.2.2.1）。

4.2.2. 主要評価項目：確定 ORR（ICR 判定）－日本人集団

日本人集団の最良総合効果は CR 1 例（2.1%）、PR 16 例（33.3%）であり、ICR 判定に基づく確定 ORR は 35.4%（90%CI: 24.0, 48.3）であった。90%CI の下限が 20%を上回ったため、帰無仮説は棄却され試験は成功した（Table 7、M2.7.3.2.2.8.1）。

Table 7. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=48)	Total (N=60)
Confirmed best overall response [a], n (%)		
Complete response (CR)	1 (2.1)	2 (3.3)
Partial response (PR)	16 (33.3)	22 (36.7)
Stable disease (SD) [b]	25 (52.1)	30 (50.0)
Progressive disease (PD)	6 (12.5)	6 (10.0)
Not available (NA) [c]	0	0
Confirmed objective response rate (cORR) [d], n (%)	17 (35.4)	24 (40.0)
90%CI [e]	(24.0, 48.3)	(29.3, 51.4)

In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval of 5 weeks.
a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Include stable disease and non-CR/non-PD.
c Include participants with no post-baseline response assessment and participants whose disease assessments are not evaluable.
d Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: M2.7.3 Table 21

4.2.3. 副次評価項目

4.2.3.1. 確定 ORR（ICR 判定）－全集団、及び確定 ORR（治験責任医師判定）

ICR 判定に基づく全集団の確定 ORR は 40.0%（90%CI: 29.3, 51.4）であり、日本人集団と同程度であった（M2.7.3.2.2.8.2.1）。

治験責任医師判定に基づく確定 ORR は日本人集団で 32.7%（90%CI: 21.7, 45.3）、全集団で 38.7%（90%CI: 28.3, 49.9）であり、いずれも ICR 判定に基づく確定 ORR と同程度であった（M2.7.3.2.2.8.2.2）。

4.2.3.2. 奏効期間

ICR 判定に基づく奏効期間の中央値は、日本人集団（奏効例 17 例）で 8.3 カ月（90%CI: 6.2, 8.5）、全集団（奏効例 24 例）で 8.5 カ月（90%CI: 6.2, 12.4）であった（M2.7.3.2.2.8.2.3）。

治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、日本人集団（奏効例 16 例）で 7.2 カ月（90%CI: 6.1, 8.3）、全集団（奏効例 24 例）で 7.2 カ月（90%CI: 4.9, 10.4）であった（M2.7.3.2.2.8.2.4）。

4.2.3.3. PFS

ICR 判定に基づく PFS の中央値は日本人集団で 7.4 カ月（90%CI: 5.3, 7.6）、全集団で 6.4 カ月（90%CI: 5.3, 7.5）であった。6 カ月 PFS（%）及び 12 カ月 PFS（%）は日本人集団でそれぞれ 50.9%（90%CI: 38.2, 62.2）及び 14.7%（90%CI: 5.6, 28.1）であり、全集団でも同程度であった（M2.7.3.2.2.8.2.5）。

4.2.3.4. OS

日本人集団及び全集団のいずれにおいても OS の中央値は推定不可であった。6 カ月 OS（%）及び 12 カ月 OS（%）は日本人集団でそれぞれ 98.0%（90%CI: 89.9, 99.6）及び 80.2%（90%CI: 66.7, 88.6）であり、全集団でも同程度であった（M2.7.3.2.2.8.2.7）。

4.2.4. まとめ

タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1 による前治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人、台湾人を対象に、ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用療法を評価した結果、臨床的に意義のある持続的な奏効が認められた（M2.7.3.2.2.8.3）。

4.3. ONT-380-005 試験

ONT-380-005 試験では、転移性疾患に対してトラスツズマブ及び T-DM1 の両剤による治療歴がある HER2 陽性 mBC 患者を対象として、3 つの併用療法［ツカチニブ＋カペシタビン（併用 1 コホート）、ツカチニブ＋トラスツズマブ（併用 2 コホート）、ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン（併用 3 コホート）］を評価した。本治験の主要目的は、3 つの併用療法におけるツカチニブの MTD 及び RP2D を決定することであり、副次目的は、ツカチニブ及びカペシタビンの PK 並びに抗腫瘍効果（全身及び脳）を評価することであった（M2.7.3.2.3.1）。

本治験の組み入れは 2015 年 12 月に完了した。米国の 5 施設で計 60 例を組み入れ、治験薬を投与した。60 例中 27 例が併用 3 コホート［ツカチニブ 300 mg BID 経口投与＋トラスツズマブ＋カペシタビン（これは主要試験である ONT-380-206 試験と同じ投与量、投与スケジュール）］に組み入れられた。併用 3 コホートの人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の分布は ONT-380-206 試験と同様であった（M2.7.3.2.3.3、M2.7.3.2.3.5、M2.7.3.2.3.6）。

本治験の用量漸増コホートにおいて DLT は 1 例（ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン）に 1 件（Grade 4 の症候性脳浮腫）認められた。このほかに DLT は認められず、カペシタビン及びトラスツズマブとの併用におけるツカチニブの RP2D は 300 mg BID と判断された（M2.7.4.2.1.4.1）。

4.3.1. ORR（治験責任医師判定）

ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブの投与を受けた 27 例中 23 例（85%）が測定可能病変を有していた。測定可能病変がある 23 例において、CR は 1 例（4.3%）、PR は 13 例（56.5%）であり、ORR は 60.9%（95%CI: 38.5, 80.3）であった。ORR は脳転移歴がある 9 例で 55.6%（5/9 例、95%CI: 21.2, 86.3）、脳転移歴がない 14 例で 64.3%（9/14 例、95%CI: 35.1, 87.2）であった（M2.7.3.2.3.8.1）。

4.3.2. 奏効期間

ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブの投与を受け、測定可能病変がある 23 例において、奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95%CI: 2.9, 18.7）であり、このうち脳転移歴がある 9 例では 14.9 カ月（95%CI: 4.9, 21.4）、脳転移歴がない 14 例では 8.9 カ月（95%CI: 2.8, 19.4）であった（M2.7.3.2.3.8.2）。

4.3.3. PFS（治験責任医師判定）

ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブの投与を受けた 27 例において、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.8 カ月（95%CI: 4.1, 12.5）であり、このうち脳転移歴がある 11 例では 6.7 カ月（95%CI: 1.4, 12.5）、脳転移歴がない 16 例では 9.2 カ月（95%CI: 4.1, 19.1）であった（M2.7.3.2.3.8.3）。

4.3.4. まとめ

ONT-380-005 試験の結果は、カペシタビン、トラスツズマブ及びツカチニブの併用が HER2 陽性 mBC 患者において臨床的に有効であることを示す最初のエビデンスとなった。ORR は 60.9%（95%CI: 38.5, 80.3）、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.8 カ月（95%CI: 4.1, 12.5）であり、ONT-380-206 試験の開始を支持した。

4.4. 有効性の要約及び結論

主要な評価試験である ONT-380-206 試験（HER2CLIMB）では、ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブ併用療法を受けた治験参加者において、対照群であるプラセボ、カペシタビン及びトラスツズマブ併用療法を受けた治験参加者と比較し、統計的に有意で臨床的に意味のある有効性の改善が認められ、主要評価項目及び第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目を達成した。PFS（BICR 判定）に基づくリスクの減少は頑健で、事前に規定した部分集団を通じて一貫していた。死亡のリスクは対照群と比べてツカチニブ群で 34%減少した。

ONT-380-206 試験の結果は ONT-380-005 試験の結果からも支持され、ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブ併用療法を受けた治験参加者において PFS 及び奏効率は 2 試験間で一貫していた。また、両試験とも脳転移歴がある治験参加者と脳転移歴がない治験参加者のいずれにおいても同様な臨床効果が認められた。さらに、MK-7119-001 試験の結果から日本人患者における有効性が認められた。これらの有効性は HER2 陽性 mBC を適応症とした本申請を支持している。

5. 安全性の概括評価

本申請にはツカチニブの安全性データとして臨床試験 13 試験（癌患者対象 5 試験、癌患者以外対象 8 試験）及び外国市販後データ（PBRER 最新年次報告書：調査単位期間 2023 年 4 月 17 日～2024 年 4 月 16 日）を含めた。

臨床試験 13 試験で少なくとも 1 回ツカチニブの投与を受けた治験参加者は 927 例で、このうち日本人は 71 例であった（M2.7.4 Table 1、M2.7.4 Table 2）。外国で市販後にツカチニブの投与を受けた患者数は推定 18,569 例であった（M2.7.4.6）。

M2.5.5（安全性の概括評価）では、主要な評価試験である ONT-380-206 試験［外国試験、最終治験参加者の最終来院日（2022 年 8 月 11 日）までの安全性データ］、及び日本人データが得られた MK-7119-001 試験（アジア試験、データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日）の 2 試験の主な結果を提示する。そのほかの試験の安全性の結果は M2.7.4（臨床的安全性）及び M2.7.6（個々の試験のまとめ）に提示した。

全般的に、HER2 陽性 mBC 患者に対してツカチニブの忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルが認められた。

5.1. 全般的な曝露量

ONT-380-206 試験でツカチニブ群のツカチニブ投与期間の中央値は 7.4 カ月（範囲：<0.1～59.4）、対照群のプラセボ投与期間の中央値は 4.4 カ月（範囲：<0.1～26.9）であり、ツカチニブ群の治験薬投与期間は対照群と比較して長かった（M2.7.4.1.2.1）。

MK-7119-001 試験で日本人集団のツカチニブ投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）であった（M2.7.4.1.2.2）。

5.2. 有害事象

有害事象のコーディングには MedDRA（ONT-380-206 試験：version 24.1、MK-7119-001 試験：version 26.0）を、重症度スケールには NCI CTCAE（両試験とも version 4.03）を用いた。

5.2.1. 有害事象発現状況

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験における有害事象の発現状況を Table 8 に示す。

ONT-380-206 試験において、全有害事象（ツカチニブ群 99.3%、対照群 97.0%、以下同順）及び重篤な有害事象（30.4%、29.4%）の発現割合は両群間で同程度であり、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は対照群（51.3%）と比べてツカチニブ群（61.4%）で高かった。治験薬と関連がある有害事象（ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン、トラスツズマブのうち、少なくとも 1 つと関連があると判断された有害事象）の発現割合は、全有害事象（ツカチニブ群 97.3%、対照群 91.4%、以下同順）、Grade 3 以上の有害事象（45.8%、30.5%）及び重篤な有害事象（11.6%、7.1%）において対照群と比べてツカチニブ群で高かった（M2.7.4.2.1.1.1.1）。

MK-7119-001 試験における日本人集団の有害事象の発現割合を ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べると、全有害事象（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 99.3%、MK-7119-001 試験日本人集団 100%、以下同順）、治験薬と関連のある有害事象（97.3%、100%）、死亡に至った有害事象

（2.0%、0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（13.9%、11.3%）は同程度であり、Grade 3 以上の有害事象（61.4%、49.1%）及び重篤な有害事象（30.4%、11.3%）は日本人集団で低かった（M2.7.4.2.1.1.1.2）。

Table 8. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events：Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set), Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206			MK-7119-001	
	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)	Tuc+Cap+Tra Japanese (N=53)	Tuc+Cap+Tra Total (N=66)
Any TEAE	191 (97.0)	401 (99.3)	25 (96.2)	53 (100)	66 (100)
Treatment-related TEAE	180 (91.4)	393 (97.3)	24 (92.3)	53 (100)	66 (100)
Tucatinib/placebo-related TEAE	144 (73.1)	345 (85.4)	20 (76.9)	48 (90.6)	57 (86.4)
Capecitabine-related TEAE	176 (89.3)	389 (96.3)	20 (76.9)	51 (96.2)	64 (97.0)
Trastuzumab-related TEAE	67 (34.0)	212 (52.5)	7 (26.9)	26 (49.1)	32 (48.5)
≥Grade 3 TEAE	101 (51.3)	248 (61.4)	14 (53.8)	26 (49.1)	29 (43.9)
Treatment-related ≥Grade 3 TEAE	60 (30.5)	185 (45.8)	7 (26.9)	22 (41.5)	25 (37.9)
≥Grade 3 tucatinib/placebo-related TEAE	32 (16.2)	117 (29.0)	4 (15.4)	19 (35.8)	20 (30.3)
≥Grade 3 capecitabine-related TEAE	55 (27.9)	166 (41.1)	6 (23.1)	17 (32.1)	19 (28.8)
≥Grade 3 trastuzumab-related TEAE	6 (3.0)	32 (7.9)	1 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.0)
Any TESAE	58 (29.4)	123 (30.4)	4 (15.4)	6 (11.3)	6 (9.1)
Treatment-related TESAE	14 (7.1)	47 (11.6)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.5)
Tucatinib/placebo-related TESAE	12 (6.1)	30 (7.4)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.5)
Capecitabine-related TESAE	10 (5.1)	35 (8.7)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.5)
Trastuzumab-related TESAE	5 (2.5)	14 (3.5)	0	1 (1.9)	1 (1.5)
TEAE leading to death	6 (3.0)	8 (2.0)	0	0	0
Treatment-related TEAE leading to death	1 (0.5)	3 (0.7)	0	0	0
Tucatinib/placebo-related TEAE leading to death	1 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0
Capecitabine-related TEAE leading to death	1 (0.5)	3 (0.7)	0	0	0
Trastuzumab-related TEAE leading to death	1 (0.5)	0	0	0	0
Participants who discontinued any study treatment due to TEAE	20 (10.2)	56 (13.9)	5 (19.2)	6 (11.3)	6 (9.1)
Participants who discontinued tucatinib/placebo due to TEAE	7 (3.6)	25 (6.2)	2 (7.7)	2 (3.8)	2 (3.0)
Participants who discontinued capecitabine due to TEAE	19 (9.6)	50 (12.4)	5 (19.2)	6 (11.3)	6 (9.1)
Participants who discontinued trastuzumab due to TEAE	6 (3.0)	19 (4.7)	2 (7.7)	2 (3.8)	2 (3.0)

n (%)

Treatment-emergent AEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
Source: M2.7.4 Table 15, Table 16

5.2.2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で主な有害事象（発現割合 30%以上）は下痢（81.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.6%）、悪心（60.1%）、疲労（48.0%）及び嘔吐（38.6%）であった。対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は下痢（ツカチニブ群 81.9%、対照群 53.8%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.6%、53.3%）、悪心（60.1%、44.7%）、嘔吐（38.6%、25.9%）、口内炎（26.0%、14.2%）、AST 増加（22.8%、11.7%）、ALT 増加（21.5%、6.6%）、関節痛（20.3%、8.6%）及び血中クレアチニン増加（16.1%、1.5%）であった（M2.7.4 Table 19）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で主な有害事象（発現割合 30%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（66.0%）、下痢（60.4%）、悪心（47.2%）、好中球数減少（34.0%）、ALT 増加（32.1%）及び白血球数減少（30.2%）であった（M2.7.4 Table 20）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群と MK-7119-001 試験の日本人集団における主な有害事象（発現割合 10%以上）を Table 9 に示す。ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べて、日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は ALT 増加、爪囲炎、好中球数減少、白血球数減少、倦怠感、COVID-19 及び肝機能異常であり、10%以上低かった有害事象は下痢、悪心、疲労、嘔吐、頭痛、関節痛、低カリウム血症、咳嗽、腹痛、背部痛、呼吸困難、浮動性めまい、四肢痛、消化不良、尿路感染及び上気道感染であった。

Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)	MK-7119-001 Japanese (N=53)
Participants with any event	401 (99.3)	53 (100)
Diarrhoea	331 (81.9)**	32 (60.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	265 (65.6)	35 (66.0)
Nausea	243 (60.1)**	25 (47.2)
Fatigue	194 (48.0)**	3 (5.7)
Vomiting	156 (38.6)**	8 (15.1)
Decreased appetite	108 (26.7)	9 (17.0)
Stomatitis	105 (26.0)	15 (28.3)
Headache	99 (24.5)**	6 (11.3)
Aspartate aminotransferase increased	92 (22.8)	14 (26.4)
Anaemia	89 (22.0)	12 (22.6)
Alanine aminotransferase increased	87 (21.5)	17 (32.1)*
Arthralgia	82 (20.3)**	0
Blood bilirubin increased	81 (20.0)	12 (22.6)
Hypokalaemia	71 (17.6)**	1 (1.9)
Constipation	69 (17.1)	5 (9.4)
Cough	67 (16.6)**	3 (5.7)
Abdominal pain	66 (16.3)**	1 (1.9)
Blood creatinine increased	65 (16.1)	9 (17.0)
Weight decreased	62 (15.3)	5 (9.4)
Back pain	58 (14.4)**	1 (1.9)
Dyspnoea	55 (13.6)**	0
Dizziness	54 (13.4)**	0
Peripheral sensory neuropathy	53 (13.1)	2 (3.8)
Epistaxis	52 (12.9)	3 (5.7)
Pain in extremity	52 (12.9)**	1 (1.9)
Dyspepsia	46 (11.4)**	0
Muscle spasms	46 (11.4)	2 (3.8)
Oedema peripheral	46 (11.4)	4 (7.5)
Urinary tract infection	46 (11.4)**	0
Upper respiratory tract infection	45 (11.1)**	0
Dry skin	43 (10.6)	6 (11.3)
Abdominal pain upper	38 (9.4)	6 (11.3)
Pyrexia	26 (6.4)	8 (15.1)
Paronychia	23 (5.7)	9 (17.0)*
Neutrophil count decreased	21 (5.2)	18 (34.0)*
White blood cell count decreased	21 (5.2)	16 (30.2)*
Malaise	9 (2.2)	13 (24.5)*
COVID-19	6 (1.5)	10 (18.9)*
Hepatic function abnormal	0	6 (11.3)*

*: More than 10% higher incidence of adverse events compared to tucatinib arm of study ONT-380-206. n (%)
**: More than 10% higher incidence of adverse events compared to Japanese population of study MK-7119-001.
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.2.1, MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.1

5.2.3. Grade 3 以上の有害事象

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.1%）、下痢（13.4%）、ALT 増加（5.9%）、疲労（5.7%）及び AST 増加（5.0%）であった。対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 5%以上高かった

Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%、以下同順）及び ALT 増加（5.9%、0.5%）であった（M2.7.4 Table 23）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は ALT 増加（17.0%）、好中球数減少（11.3%）、AST 増加、貧血及び肝機能異常（各 9.4%）であった（M2.7.4 Table 24）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群と MK-7119-001 試験の日本人集団における主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 2%以上）を Table 10 に示す。ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べて、日本人集団で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加、貧血、好中球数減少及び肝機能異常であり、5%以上低かった Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び疲労であった。

Table 10. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)	MK-7119-001 Japanese (N=53)
Participants with any event	248 (61.4)	26 (49.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	57 (14.1)**	2 (3.8)
Diarrhoea	54 (13.4)**	2 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	24 (5.9)	9 (17.0)*
Fatigue	23 (5.7)**	0
Aspartate aminotransferase increased	20 (5.0)	5 (9.4)
Anaemia	17 (4.2)	5 (9.4)*
Nausea	16 (4.0)	0
Hypokalaemia	15 (3.7)	1 (1.9)
Hypophosphataemia	13 (3.2)	0
Pulmonary embolism	13 (3.2)	0
Vomiting	13 (3.2)	0
Neutropenia	12 (3.0)	0
Stomatitis	10 (2.5)	0
Pneumonia	9 (2.2)	0
Dyspnoea	8 (2.0)	0
Lymphocyte count decreased	3 (0.7)	2 (3.8)
Platelet count decreased	2 (0.5)	2 (3.8)
Neutrophil count decreased	1 (0.2)	6 (11.3)*
Hepatic function abnormal	0	5 (9.4)*

*: More than 5% higher incidence of adverse events compared to tucatinib arm of study ONT-380-206.　n (%)
**: More than 5% higher incidence of adverse events compared to Japanese population of study MK-7119-001.
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.4, MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.2

5.2.4. 治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象とは、ツカチニブ（又はプラセボ）、カペシタビン、トラスツズマブのうち、少なくとも 1 つと関連があると判断された有害事象を指す。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で主な治験薬と関連がある有害事象（発現割合 20%以上）は下痢（74.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.3%）、悪心（53.2%）、疲労（40.1%）、嘔吐（28.0%）、口内炎（24.8%）及び食欲減退（21.8%）であった。対照群と比べてツカチニブ

群で発現割合が 10%以上高かった治験薬と関連がある有害事象は下痢（ツカチニブ群 74.5%、対照群 47.7%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.3%、51.3%）、悪心（53.2%、37.1%）、嘔吐（28.0%、17.3%）、口内炎（24.8%、11.7%）、AST 増加（19.1%、7.6%）及び ALT 増加（18.3%、4.6%）であった（M2.7.4.2.1.1.4.1.1）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で主な治験薬と関連がある有害事象（発現割合 20%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（66.0%）、下痢（58.5%）、悪心（43.4%）、好中球数減少（34.0%）、ALT 増加及び白血球数減少（各 30.2%）、口内炎（28.3%）、AST 増加（24.5%）、血中ビリルビン増加及び倦怠感（各 22.6%）であった（M2.7.4.2.1.1.4.2.1）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群と MK-7119-001 試験の日本人集団における主な有害事象（発現割合 10%以上）を Table 11 に示す。ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べて、日本人集団で発現割合が 10%以上高かった治験薬と関連がある有害事象は ALT 増加、白血球数減少、好中球数減少、爪囲炎、倦怠感及び肝機能異常であり、10%以上低かった治験薬と関連がある有害事象は下痢、疲労及び嘔吐であった。

Table 11. Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants in either Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)	MK-7119-001 Japanese (N=53)
Participants with any event	393 (97.3)	53 (100)
Diarrhoea	301 (74.5)**	31 (58.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	264 (65.3)	35 (66.0)
Nausea	215 (53.2)	23 (43.4)
Fatigue	162 (40.1)**	2 (3.8)
Vomiting	113 (28.0)**	5 (9.4)
Stomatitis	100 (24.8)	15 (28.3)
Decreased appetite	88 (21.8)	7 (13.2)
Aspartate aminotransferase increased	77 (19.1)	13 (24.5)
Alanine aminotransferase increased	74 (18.3)	16 (30.2)*
Blood bilirubin increased	68 (16.8)	12 (22.6)
Anaemia	66 (16.3)	8 (15.1)
Abdominal pain	42 (10.4)	1 (1.9)
Blood creatinine increased	37 (9.2)	7 (13.2)
White blood cell count decreased	21 (5.2)	16 (30.2)*
Neutrophil count decreased	20 (5.0)	18 (34.0)*
Paronychia	19 (4.7)	8 (15.1)*
Malaise	3 (0.7)	12 (22.6)*
Hepatic function abnormal	0	6 (11.3)*

*: More than 10% higher incidence of adverse events compared to tucatinib arm of study ONT-380-206.　n (%)
**: More than 10% higher incidence of adverse events compared to Japanese population of study MK-7119-001.
Source: 安全性追加解析ONT-380-206 Table 14.3.1.2.1.rel.s, 安全性追加解析MK-7119-001 Table 14.5.4.1.rel.s

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で主な治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.1%）、下痢（11.9%）及び ALT 増加（5.2%）であった。対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 5%以上高かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%）であった（M2.7.4.2.1.1.4.1.3）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で主な治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は ALT 増加（17.0%）、好中球数減少（11.3%）、AST 増加及び肝機能異常（各 9.4%）及び貧血（7.5%）であった（M2.7.4.2.1.1.4.2.3）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べて、日本人集団で発現割合が 5%以上高かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 5.2%、日本人集団 17.0%、以下同順）、好中球数減少（0.2%、11.3%）、AST 増加（4.0%、9.4%）、肝機能異常（0%、9.4%）及び貧血（2.2%、7.5%）であり、5%以上低かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.1%、3.8%）及び下痢（11.9%、3.8%）であった（M2.7.4.2.1.1.4.2.3）。

5.2.5. 死亡に至った有害事象

ONT-380-206 試験で死亡に至った有害事象（Grade 5）は 14 例（ツカチニブ群 8 例、プラセボ群 6 例）に認められた。ツカチニブ群では突然死（2 例）、心不全、敗血症、多臓器機能不全症候群、脱水、心停止及び敗血症性ショック（各 1 例）であり、対照群では呼吸不全、心停止、全身性炎症反応症候群、心筋梗塞、敗血症及び多臓器機能不全症候群（各 1 例）であった。このうち、治験薬と関連があると判断された事象はツカチニブ群では敗血症、多臓器機能不全症候群、脱水各 1 例、対照群では敗血症 1 例であり、ツカチニブと関連があると判断された事象は敗血症及び脱水各 1 例であり、プラセボと関連があると判断された事象は敗血症 1 例であった（M2.7.4.2.1.2.1）。

MK-7119-001 試験で死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった（M2.7.4.2.1.2.2）。

5.2.6. その他の重篤な有害事象

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で認められた主な重篤な有害事象は下痢（4.2%）、痙攣発作、嘔吐（各 2.7%）、悪心（2.2%）及び肺炎（2.0%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は主に下痢（3.5%）、悪心（2.0%）、嘔吐（1.7%）及び駆出率減少（1.5%）であった（M2.7.4.2.1.3.1）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は COVID-19（2 例）のみで、治験薬と関連がある重篤な有害事象は細菌性肺炎 1 例のみであった（M2.7.4.2.1.3.2）。

5.2.7. 投与中止又は用量調節に至った有害事象

5.2.7.1. 投与中止に至った有害事象

ONT-380-206 試験で有害事象によりツカチニブ又はプラセボの投与を中止した治験参加者の割合は両群ともに低く（ツカチニブ群 6.2%、対照群 3.6%、以下同順）、ツカチニブ群で投与中止に至った有害事象は主に ALT 増加（1.0%、0.5%）、下痢（1.0%、0.5%）、AST 増加（0.7%、0.5%）、血中ビリルビン増加（0.7%、0.5%）及び嘔吐（0.7%、0%）であった（M2.7.4 Table 36）

MK-7119-001 試験で有害事象によりツカチニブの投与を中止した治験参加者は 2 例（3.0%）で、いずれも日本人であった。ツカチニブの投与中止に至った有害事象は ALT 増加及び肺炎（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.4.2.2）。

5.2.7.2. 用量調節（休薬、減量）に至った有害事象

ONT-380-206 試験で有害事象によりツカチニブ又はプラセボを休薬した治験参加者はツカチニブ群 232 例（57.4%）、対照群 84 例（42.6%）であり、休薬に至った有害事象は主に下痢（ツカチニブ群 14.4%、対照群 8.6%、以下同順）、血中ビリルビン増加（8.4%、7.1%）、ALT 増加（6.9%、0.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%、2.0%）、AST 増加（6.2%、1.0%）、悪心（5.9%、3.0%）及び嘔吐（5.9%、3.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1）。

MK-7119-001 試験で有害事象によりツカチニブを休薬した治験参加者は 38 例（57.6%）で、このうち 31 例は日本人であった。休薬に至った有害事象は主に血中ビリルビン増加（全集団 13 例、日本人集団 9 例、以下同順）、COVID-19（7 例、7 例）及び上咽頭炎（3 例、3 例）であった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1）。

ONT-380-206 試験で有害事象によりツカチニブ又はプラセボを減量した治験参加者はツカチニブ群 92 例（22.8%）、対照群 21 例（10.7%）であり、減量に至った有害事象は主に下痢（ツカチニブ群 5.9%、対照群 4.6%、以下同順）及び ALT 増加（5.0%、0.5%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1）。

MK-7119-001 試験で有害事象によりツカチニブを減量した治験参加者は 16 例（24.2%）で、このうち 15 例は日本人であった。減量に至った有害事象は主に ALT 増加（全集団 8 例、日本人集団 7 例、以下同順）、肝機能異常（5 例、5 例）及び AST 増加（4 例、3 例）であった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1）。

5.2.8. 注目すべき有害事象

本項ではツカチニブの重要な特定されたリスクである下痢及び肝毒性、重要な潜在的リスクである胚・胎児毒性について ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験のデータを要約する。

5.2.8.1. 下痢

ONT-380-206 試験において下痢の発現割合は対照群（53.8%）と比べてツカチニブ群（81.9%）で高かった。下痢の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（対照群 22.0 日）で、発現した下痢の 81.3%（対照群 84.1%）は回復し、回復までの期間の中央値は 7.5 日（対照群 6.0 日）であった。下痢によりツカチニブの投与を中止した治験参加者の割合は 1.0%（対照群 0.5%）、休薬した治験参加者の割合は 14.4%（対照群 8.6%）、減量に至った治験参加者の割合は 5.9%（対照群 4.6%）であった。下痢の多くが Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の下痢の発現割合は 13.4%（対照群 8.6%）であった。ツカチニブ群の 2 例に Grade 4 の下痢が認められ、その後 1 例は脱水、別の 1 例は多臓器機能不全症候群により死亡した。両者とも下痢は死亡時まで持続していた。重篤な有害事象として下痢は 4.2%（対照群 3.6%）に報告された（Table 12、M2.7.4.2.1.5.1.1）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で下痢の発現割合は 60.4%であった。下痢の初回発現までの期間の中央値は 9.0 日で、発現した下痢の 69.8%は回復し、回復までの期間の中央値は 42.5 日であった（Table 12）。下痢により 2 例がツカチニブを休薬したが、減量又は投与を中止した治験参加者は認められなかった。下痢の多くが Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の下痢は日本人 2 例に認められた。Grade 4 以上又は重篤な下痢は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.2）。

Table 12. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhea in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)		MK-7119-001 Japanese (N=53)	
	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Participants with any event, n (%)	331 (81.9)	54 (13.4)	32 (60.4)	2 (3.8)
Time to onset of first event (days)				
n	331	54	32	2
Mean (STD)	26.7 (47.9)	92.7 (147.0)	21.2 (35.0)	18.0 (19.8)
Median	12.0	36.5	9.0	18.0
Min, Max	1, 420	4, 858	1, 169	4, 32
Number of events	830	63	43	2
Number of events resolved, n (%)	675 (81.3)	52 (82.5)	30 (69.8)	1 (50.0)
Time to resolution (days)				
n	674	52	30	1
Mean (STD)	38.8 (72.8)	34.1 (62.5)	73.7 (103.9)	9.0 (-)
Median	7.5	8.0	42.5	9.0
Min, Max	1, 548	1, 287	2, 519	9, 9

Source: M274 Table 41, Table 42, Table 43, MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.2

5.2.8.2. 肝毒性

肝毒性に関する有害事象

ONT-380-206 試験における肝毒性に関する有害事象を MedDRA 標準検索式（SMQ）の「肝障害（Hepatic disorders）（狭域及び広域）」で抽出した。

肝毒性に関する有害事象（SMQ）の発現割合は対照群（26.9%）と比べてツカチニブ群（47.3%）で高かった。ツカチニブ群の主な事象（発現割合 10%以上）は AST 増加（22.8%）、ALT 増加（21.5%）及び血中ビリルビン増加（20.0%）であった。ツカチニブ群において肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 81.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 23.0 日であった。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）はツカチニブ群 42 例（10.4%）（Grade 3：41 例、Grade 4：1 例）、対照群 10 例（5.1%）（Grade 3：9 例、Grade 4：1 例）に認められた。Grade 4 の事象はツカチニブ群が血中ビリルビン増加、対照群が GGT 増加であった。ツカチニブ群において Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 35.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 70.7%は回復し、回復までの期間の中央値は 35.0 日であった（M2.7.4.2.1.5.2.1.1）。

MK-7119-001 試験における肝毒性に関する有害事象を SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（Drug related hepatic disorders - comprehensive search）」（狭域）で抽出した。

日本人集団では肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 33 例（62.3%）に認められた。主な事象（発現割合 10%以上）は ALT 増加（32.1%）、血中ビリルビン増加（22.6%）、AST 増加（26.4%）及び肝機能異常（11.3%）であった。大部分が Grade 3 以下であり、Grade 4 は ALT 増加 1 例のみであった。肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日であった。発現した肝毒性の大部分（90.4%）は回復し、回復までの期間の中央値は 29.0 日で

あった。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日であった。発現した Grade 3 以上の肝毒性の大部分（95.0%）は回復し、回復までの期間の中央値は 34.0 日であった（M2.7.4.2.1.5.2.1.2）。

AST/ALT/血中ビリルビン増加

ONT-380-206 試験において AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は対照群（23.9%）と比べてツカチニブ群（42.1%）で高かった。初回発現までの期間の中央値は 37.0 日（対照群 33.0 日）で、発現した AST/ALT/ビリルビン増加の 83.6%（対照群 70.1%）は回復し、回復までの期間の中央値は 22.0 日（対照群 26.5 日）であった（Table 13、M2.7.4.2.1.5.2.1.1）。

MK-7119-001 試験の日本人集団で AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は 50.9%であった。初回発現までの期間の中央値は 36.0 日であり、発現した AST/ALT/ビリルビン増加の 93.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 29.0 日であった（Table 13、M2.7.4.2.1.5.2.1.2）。

Table 13. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)		MK-7119-001 Japanese (N=53)	
	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Participants with any event, n (%)	170 (42.1)	37 (9.2)	27 (50.9)	9 (17.0)
Time to onset of first event (days)				
n	170	37	27	9
Mean (STD)	82.9 (113.4)	96.0 (148.9)	66.0 (137.8)	36.3 (7.2)
Median	37.0	35.0	36.0	36.0
Min, Max	10, 778	14, 697	8, 735	24, 50
Number of events	477	53	60	15
Number of events resolved, n (%)	399 (83.6)	38 (71.7)	56 (93.3)	15 (100)
Time to resolution (days)				
n	399	38	56	15
Mean (STD)	42.8 (49.3)	45.2 (38.2)	38.9 (41.1)	39.7 (35.1)
Median	22.0	31.5	29.0	32.0
Min, Max	1, 435	4, 197	5, 221	7, 155

Events of AST/ALT/Bilirubin increase are searched from PT of aspartate aminotransferase increased, PT of alanine aminotransferase increased, PT of blood bilirubin increased and PT of hyperbilirubinaemia.
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Source: M2.7.4 Table 46, Table 47, Table 50, Table 51

潜在的薬物性肝障害

ONT-380-206 試験のツカチニブ群では 4 例（1.0%）が Hy's Law の臨床検査値基準に合致し、このうち 1 例が治験依頼者により Hy's Law 症例と判定された。この症例については、後日、治験依頼者の要請で開催した独立肝臓学専門家評価において真の Hy's Law 症例には該当しないと結論された（M2.7.4.2.1.5.2.2.1）。AST 又は ALT が基準値上限の 20 倍を上回った治験参加者は認められなかった（Table 14）。

MK-7119-001 試験の日本人集団では 1 例（1.9%）が DILI の臨床検査値基準に合致した。この症例には説明可能な原因（肝機能異常の病歴、基礎疾患の進行及びドセタキセル投与）が認めら

れた（M2.7.4.2.1.5.2.2.2）。AST 又は ALT が基準値上限の 20 倍を上回った治験参加者は 1 例（1.9%）であった（Table 14）。

Table 14. Participants Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests in Tucatinib Arm of Study ONT-380-206 (Safety Analysis Set) or Japanese population of Study MK-7119-001 (All Treated Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=404)	MK-7119-001 Japanese (N=53)
(AST and/or ALT) >3xULN + total bilirubin>2xULN [a]	10 (2.5)	1 (1.9)
(AST and/or ALT) >3xULN + total bilirubin >2xULN + ALP <1.5xULN [b]	4 (1.0)	1 (1.9)
(AST and/or ALT)>10xULN	8 (2.0)	3 (5.7)
(AST and/or ALT)>20xULN	0	1 (1.9)

a AST/ALT elevation of >3xULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2xULN within 21 days (including the same lab draw).
b AST/ALT elevation of >3xULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2xULN plus ALP <1.5xULN within 21 days (including the same lab draw).
Post-baseline laboratory values include collections up through 30 days after the last dose of study treatment.
Source: M2.7.4 Table 53, ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.3

5.2.8.3. 胚・胎児毒性

胚・胎児毒性に関する有害事象を SMQ の「正常妊娠の状態および転帰（Normal pregnancy conditions and outcomes）」、「妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth)）」、「妊娠中絶および流産のリスク（Termination of pregnancy and risk of abortion）」、「生殖能障害（Fertility disorders）」、「胎児障害（Foetal disorders）」、「新生児障害（Neonatal disorders）」及び「乳汁分泌関連トピック（新生児の母乳を介した曝露を含む）（Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk)）」を用いて特定した。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で認められた胚・胎児毒性に関する有害事象（SMQ）は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加 2 例（Grade 1 及び Grade 2 各 1 例、対照群 0 例）、乳腺炎 2 例（Grade 2 及び Grade 3 各 1 例、対照群 0 例）、不規則月経 2 例（Grade 1 及び Grade 2 各 1 例、対照群 1 例）、人工流産 1 例（Grade 3　1 例、対照群 1 例）、無月経 1 例（Grade 1　1 例、対照群 0 例）及び月経遅延 1 例（Grade 1　1 例、対照群 0 例）であった。このうち不規則月経 1 例及び無月経 1 例は治験薬との関連があると判断されたが、ツカチニブとの因果関係は否定された（M2.7.4.2.1.5.5）。

MK-7119-001 試験で胚・胎児毒性に関する有害事象（SMQ）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.5）。

5.3. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.3.1. 性別

ONT-380-206 試験には男性 5 例（ツカチニブ群 3 例、対照群 2 例）が組み入れられ、無作為割付された。これら 5 例の男性治験参加者において未知の安全性シグナルは特定されなかった（M2.7.4.5.1.1）。

MK-7119-001 試験において、男性の治験参加者はいなかった（M2.7.4.5.1.1）。

5.3.2. 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者

ONT-380-009 試験では、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する治験参加者において、ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は良好であった。重度肝機能障害を有する治験参加者のツカチニブ曝露量（AUC）は、正常肝機能の治験参加者と比較して増加したこと、及びツカチニブ投与時の肝毒性の結果を踏まえ、重度肝機能障害を有する患者ではツカチニブ 200 mg BID を開始用量とすることが妥当と考えられた（M2.7.2.3.4.3）。

ツカチニブの消失において腎排泄の寄与は小さく（ONT-380-008 試験において尿中で回収された放射性標識ツカチニブは投与量の約 4%）、腎機能障害はツカチニブの PK にほとんど影響しないと考えられる（M2.7.2.3.4.4）。

5.3.3. 過量投与

特異的な解毒薬はなく、ツカチニブの過量投与に対する血液透析の有益性は不明である。過量投与時には、ツカチニブの投与を中止し、一般的な支持療法を行う。

5.3.4. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

非臨床試験の結果から、ツカチニブは胎児に有害な可能性がある。妊婦にツカチニブを投与したデータはない。

非臨床試験では、器官形成期の妊娠ウサギにヒトの曝露量と同程度の曝露量でツカチニブを投与したところ、胚・胎児催奇形性が認められた。妊娠する可能性がある女性にツカチニブを投与する場合は、胎児への潜在的リスクについて助言する必要がある。

避妊

胎児へのリスクについて患者に助言すること。妊娠する可能性がある女性には、ツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は効果の高い避妊を行うよう助言すること。妊娠する可能性がある女性のパートナーがいる男性には、ツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は効果の高い避妊を行うよう助言する。

授乳

ヒト又は動物の乳汁中におけるツカチニブ又はその代謝物の存在、授乳中の子供又は乳汁分泌への影響に関するデータはない。母乳栄養児にツカチニブによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性にはツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は授乳しないよう助言する。

生殖能

女性又は男性を対象とした生殖能への影響に関する試験は実施されていない。非臨床試験の結果から、ツカチニブは妊娠する可能性がある女性の生殖能を損なう可能性がある。

妊娠検査

ツカチニブの投与を開始する前に、妊娠する可能性がある女性には妊娠状態を確認する。

5.3.5. 薬物乱用

該当なし。

5.3.6. 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

5.3.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ツカチニブは運転や機械操作の能力に影響を与えない。判断力、運動能力又は認知能力を必要とする作業の遂行能力を評価する場合は、患者の臨床状態を考慮すべきである。

5.4. 市販後データ

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（M5.3.6）の最新年次報告書（調査単位期間 2023 年 4 月 17 日～2024 年 4 月 16 日）では以下のとおり結論された。

結論：

全体として、ツカチニブの乳癌患者に対するトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用は、忍容性及び管理可能な安全性プロファイルとともに、臨床的に意義のある有効性を示した。報告期間中に得られた安全性及び有効性データに基づくと、ツカチニブのベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。累積安全性データ及びベネフィット・リスク解析の評価に基づき、ツカチニブの安全性参照情報の変更又はリスク最小化活動の追加は不要である。
MAH は、引き続きすべての有害事象報告を含め、ツカチニブの安全性を監視し、安全性データベースの評価で重要な新たな情報が得られた場合には、必要な改訂を行う。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 疾患又は症状、及び現行の治療

1.2 項参照

6.2. ベネフィット

主要評価試験である海外 ONT-380-206 試験（HER2CLIMB 試験）において主要評価項目を達成した。BICR 判定に基づく PFS の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI: 7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI: 4.2, 7.1）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS が延長し、PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI: 0.42, 0.71）、$p < 0.00001$］。PFS の改善は事前に規定したすべての感度分析で一貫しており、PFS に関する主要解析の頑健性を裏付けるものであった。また、PFS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

ONT-380-206 試験では第一種の過誤確率が制御された 3 つの重要な副次評価項目を事前に設定しており、OS、脳転移歴がある治験参加者の BICR 判定に基づく $PFS_{BrainMets}$、及び BICR 判定に基づく確定 ORR であった。OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI: 18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI: 13.6, 19.9）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、死亡のリスクが 34%減少した［層別ハザード比 0.66（95%CI: 0.50, 0.88）、$p = 0.0048$］。$PFS_{BrainMets}$ の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI: 6.2, 9.5）、対照群 5.4 カ月（95%CI: 4.1, 5.7）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 52%減少した［層別ハザード比 0.48（95%CI: 0.34, 0.69）、$p < 0.00001$］。BICR 判定に基づく確定 ORR は対照群と比べツカチニブ群で高かった［ツカチニブ群 40.6%（95%CI: 35.3, 46.0）、対照群 22.8%（95%CI: 16.7, 29.8）、$p = 0.00008$］。OS 及び $PFS_{BrainMets}$ のベネフィットは事前に規定したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

その他のすべての副次評価項目においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られており、トラスツズマブ及びカペシタビン併用療法にツカチニブを追加投与した場合でも治験参加者の生活の質は維持されていた。

探索的な検討において、対照群と比べてツカチニブ群は脳転移を有する治験参加者における頭蓋内病変に対して臨床的意義のある改善が認められ、また、脳転移を有する治験参加者では生活の質が維持された期間が長いことが示された。

海外で実施された ONT-380-005 試験では治験責任医師判定に基づく ORR が 60.9%（95%CI: 38.5, 80.3）、PFS の中央値は 7.8 カ月（95%CI: 4.1, 12.5）であり、ONT-380-206 試験の有効性の結果を支持した。

ONT-380-206 試験に日本は参加しなかったことから、日本人の ONT-380-206 試験と同様の患者に対するツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンの有効性を ICR 判定に基づく確定 ORR を用いて評価するため、日本人、韓国人、台湾人を対象にアジア第 2 相 MK-7119-001 試験を実施した。

日本人集団の最良総合効果は CR1 例（2.1%）、PR16 例（33.3%）であり、ICR 判定に基づく確定 ORR は 35.4%（90%CI: 24.0, 48.3）であった。90%CI の下限が 20%を上回り、帰無仮説は棄

却された。Table 15 に ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験の主な有効性を示した。両試験の有効性データは類似しており、前向きな二重盲検比較である ONT-380-206 試験で得られた有効性が日本人においても再現できると考えられた。

Table 15.　ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験の主な有効性

	ONT-380-206 試験 (95%CI)	MK-7119-001 試験 (90%CI)	
		日本人集団	全集団
確定 ORR by ICR	40.6%（35.3, 46.0）	35.4%（24.0, 48.3）	40.0%（29.3, 51.4）
奏効期間 by ICR	8.3 カ月（6.2, 9.7）	8.3 カ月（6.2, 8.5）	8.5 カ月（6.2, 12.4）
PFS by ICR	7.8 カ月（7.5, 9.6）	7.4 カ月（5.3, 7.6）	6.4 カ月（5.3, 7.5）
OS	21.9 カ月（18.3, 31.0）	推定不可（15.7, -）	推定不可（-, -）

以上より、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して、トラスツズマブ及びカペシタビン併用下で推奨用法・用量のツカチニブを投与することのベネフィットが示されたと考える。

6.3. リスク

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験の安全性の詳細は 5 項に記載した。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群及び MK-7119-001 試験の日本人集団おける治験薬との関連を問わない有害事象は、それぞれ 99.3%及び 100%、治験薬と関連のある有害事象は 97.3%及び 100%、Grade 3 以上の治験薬との関連を問わない有害事象は 61.4%及び 49.1%、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は 45.8%及び 41.5%、治験薬との関連を問わない重篤な有害事象は 30.4%及び 11.3%、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 11.6%及び 1.9%、治験薬との関連を問わない死亡は 2.0%及び 0%、このうち治験薬と関連のある死亡は 0.7%及び 0%、治験薬の中止に至った有害事象は 13. 9%及び 11.3%で、このうちツカチニブの中止に至った有害事象は 6.2%及び 3.8%であった。大部分の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。

ツカチニブでは下痢及び肝毒性が重要な特定されたリスクである。以下に記載したとおり、下痢及び肝毒性の大部分は回復しており、添付文書で適切に医療機関に注意喚起を行うことにより管理可能と考える。

- 下痢（詳細は M2.7.4.2.1.5.1 参照）
  - ONT-380-206 試験

    下痢は主に Grade 1 又は Grade 2 であり、用量調節や止瀉薬の投与により管理可能であった。なお、治験実施計画書で止瀉薬の予防投与に関する記載はなかった。

    ツカチニブ群での下痢の発現割合は 81.9%であった。下痢の多くが Grade 1（41.8%）又は Grade 2（26.7%）であり、Grade 3 以上の下痢の発現割合は 13.4%であった。ツカチニブ群の 2 例に Grade 4 の下痢が認められ、1 例は脱水、もう 1 例は多臓器機能不全

症候群により死亡した。両者とも下痢は死亡時まで持続していた。重篤な下痢は 17 例（4.2%）で認められた。下痢の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日で、発現した下痢の 81.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 7.5 日であった。下痢によりツカチニブの投与を中止した治験参加者の割合は 1.0%、休薬した治験参加者の割合は 14.4%、減量に至った治験参加者の割合は 5.9%であった。

下痢が認められた治験参加者のうち止瀉薬の投与を受けた治験参加者の割合は 77.3%であった。また、下痢が報告された総投与サイクル数に対する止瀉薬が投与された総投与サイクル数の割合は 44.5%であった。止瀉薬の投与期間の中央値は 3.0 日であった（範囲：1.0～21.0 日）。投与サイクル別の下痢の発現状況や止瀉薬の投与状況はほぼ一貫していた。

- MK-7119-001 試験

治験実施計画書で止瀉薬の予防投与に関する記載はなかった。

下痢は 40 例（60.6%）に認められ、このうち 32 例は日本人であった。下痢の多くが Grade 1（全集団 65%、日本人集団 66%、以下同順）又は Grade 2（30%、28%）であり、Grade 3 の下痢は 6%（いずれも日本人）に認められた。Grade 4 以上又は重篤な下痢は認められなかった。

日本人集団において、下痢の初回発現までの期間の中央値は 9.0 日で、発現した下痢の 69.8%（30/43 件）は回復し、回復までの期間の中央値は 42.5 日であった。下痢により 2 例がツカチニブを休薬したが、減量又は投与を中止した治験参加者は認められなかった。

- 肝毒性（詳細は M2.7.4.2.1.5.2 参照）

- ONT-380-206 試験

肝毒性に関する有害事象（SMQ）の発現割合は 47.3%であった。主な事象（発現割合 10%以上）は AST 増加（22.8%）、ALT 増加（21.5%）及び血中ビリルビン増加（20.0%）であった。肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 81.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 23.0 日であった。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 42 例（10.4%）で認められ、Grade 4 は 1 例（血中ビリルビン増加）であった。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 35.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 70.7%は回復し、回復までの期間の中央値は 35.0 日であった。

ツカチニブの用量調節又は投与中止に至った肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 82 例（20.3%）に認められた。主な事象は血中ビリルビン増加（8.7%）、ALT 増加（7.7%）及び AST 増加（7.2%）であった。

- MK-7119-001 試験

  肝毒性に関する有害事象（SMQ）は全集団で 40 例（60.6%）、日本人集団で 33 例（62.3%）に認められた。主な事象（日本人集団で発現割合 10%以上）は ALT 増加（全集団 30.3%、日本人集団 32.1%、以下同順）、血中ビリルビン増加（27.3%、22.6%）、AST 増加（24.2%、26.4%）及び肝機能異常（9.1%、11.3%）であった。大部分が Grade 3 以下であり、Grade 4 は ALT 増加 1 例のみであった。

  肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。発現した肝毒性の大部分（全集団 88.6%、日本人集団 90.4%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 29.0 日であった。

  Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。発現した Grade 3 以上の肝毒性の大部分（全集団 90.9%、日本人集団 95.0%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団で 38.5 日、日本人集団で 34.0 日であった。

  ツカチニブの用量調節又は投与中止に至った肝毒性に関する有害事象（SMQ）は全集団で 30 例（45.5%）、日本人集団で 25 例（47.2%）に認められた。肝毒性に関する重篤な有害事象は認められなかった。

6.4. ベネフィット・リスク評価

1.2 項のとおり、HER2 陽性乳癌は再発しやすい進行性の高い疾患であり、日本において 3 次治療以降の標準療法は定まっていない。また、脳に転移する割合が高く、脳転移を有する患者は OS が短い上に局所療法は神経毒性や生活の質の低下を来しやすいことが知られている。ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法はこのような患者を対象に 6.2 項（ベネフィット）のとおり臨床的に意味のあるベネフィットを示した。さらに、本併用療法は脳転移を有する患者を組み入れた前向きな二重盲検比較試験にて、統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットを証明した唯一の治療である。本治療の安全プロファイルは 6.3 項（リスク）のとおり管理可能であった。

加えて、以下の点もツカチニブの臨床的有用性を支持していると考える。

1. ツカチニブが経口剤であり患者及び医療機関に対する利便性が良いこと
2. ツカチニブが既に多くの国で承認され使用されていること
3. Table 1 のとおり、日本の乳癌診療ガイドラインにツカチニブは日本では未承認だが承認が期待される旨が記載されていること
4. NCCN、ASCO 及び ESMO の乳癌ガイドラインにてツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法が HER2 陽性乳癌の 3 次治療で推奨されており、活動性の脳転移を有する患者の場合は、2 次治療としての使用も考慮可能と記載されていること

5. NCCN の中枢神経系癌のガイドラインでは、脳転移を有する HER2 陽性乳癌患者で 1 つ以上の抗 HER2 療法後にカテゴリ 1 としてツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法が推奨されていること

6. T-DXd 及び T-DM1 などの HER2 抗体薬物複合体（HER2 ADC）の治療後には細胞表面の HER2 の発現が減弱される可能性が示唆されており[19,20,21]、一方、ツカチニブなどの TKI は細胞表面の HER2 発現を高め、それにより抗 HER2 抗体の腫瘍細胞への結合能を高める可能性がある[22,23,24,25]。また、HER2 ADC に対する抵抗性を克服するために TKI を追加することが有効であることが示唆されている[26]。これら作用機序の点から本治療を HER2 ADC 後の患者に投与する妥当性が説明できること

以上より、推奨用法・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。」のツカチニブ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に使用するベネフィット・リスクバランスはベネフィットがリスクを上回ると考える。

7. 参考文献

[1] Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al. Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor Tucatinib as a single agent or in combination with Trastuzumab or Docetaxel in solid tumor models. Mol Cancer Ther 2020;19(4):976-87.

[2] がん情報サービス　がん統計　2025 年 1 月 6 日にアクセス
（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html）

[3] Konopka-Filippow M, Hempel D, Sierko E. Actual, personalized approaches to preserve cognitive functions in brain metastases breast cancer patients. Cancers (Basel) 2022;14:3119.

[4] Ferrano E, Seidman AD. Breast cancer brain metastases: Achilles' heel in breast cancer patients' care. Cancer Treat Res 2023;188:283-302.

[5] Warrior S, Cohen-Nowak A, Kumthekar P. Modern manegemenr and diagnostics in HER2+ breast cancer with CNS metastasis. Cancers (Basel) 2023;15(11):2908.

[6] Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. Clin Cancer Res 2011;17(14):4834-43.

[7] NCCN. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines - Central Nervous System Cancers Version 4.2024. January 21, 2025.

[8] 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版　治療編

[9] NCCN. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines - Breast Cancer Version 1.2025. January 31, 2025.

[10] Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al. Systemic therapy for advanced human epodermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2022;40:2612-35.

[11] Updated ASCO guidelines for patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2023;129(1):10

[12] HER2-positive Breast Cancer. ESMO. European Society for Medical Oncology: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines. Available from: https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer 2025 年 1 月 6 日にアクセス

[13] Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-19.

[14] Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54.

[15] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-91.

[16] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.

[17] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1124-30.

[18] Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3853-8.

[19] Mosele F, Lusque A, Dieras V, et al. Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial. Annals of Oncology. 2022;33(Suppl_7):S123.

[20] Drago JZ, Pareja F, Jhaveri KL, et al. HER2 persistence after treatment with T-DXd in breast and gastrointestinal cancers. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):1052.

[21] Saleh K, Khoury R, Khalife N, et al. Mechanisms of action and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates in breast cancer. Cancer Drug Resist 2024;7:22.

[22] Willis K, Snead K, Thurman R, et al. Disitamab vedotin, an investigational HER2-directed antibody-drug conjugate, shows potent antitumor activity as a monotherapy and in combination with tucatinib in preclinical cancer models. Cancer Research. 2023;83(7):560.

[23] Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene 2009;28(6):803-14.

[24] Maruyama T, Mimura K, Izawa S, et al. Lapatinib enhances herceptin-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by up-regulation of cell surface HER2 expression. Anticancer Res 2011;31(9):2999-3005.

[25] Kulukian A, Taylor J, Jain N, et al. Tucatinib potentiates the activity of the antibody-drug conjugate T-DM1 in preclinical models of HER2-positive breast cancer. Cancer Research. 2021;81(4):PS10-08.

[26] Guidi L, Boldrini L, Trapani D, et al. Antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer: sequencing, combinations and resistances. Curr Opin Oncol 2024;36(6):487-94.