

## 審査報告書

令和 8 年 7 月 31 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] エンハーツ点滴静注用 100 mg  
[一 般 名] トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 10 月 7 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[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 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。

### [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

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

（取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 8 年 3 月 23 日付けで変更）

### [用法及び用量]

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン

（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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は、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

胃癌の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

胃癌以外の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 8 年 3 月 23 日付けで変更）

#### [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 8 年 6 月 2 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] | エンハーツ点滴静注用 100 mg                              |
| [一 般 名] | トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）                        |
| [申 請 者] | 第一三共株式会社                                       |
| [申請年月日] | 令和 7 年 10 月 7 日                                |
| [剤形・含量] | 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg を含有する注射剤 |

## [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~~

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

（取消線部削除）

## [申請時の用法・用量]

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対しては、ペルツズマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

~~〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉~~

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

（下線部追加、取消線部削除）

#### [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 .....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 3  |
| 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 .....                  | 4  |
| 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 .....                | 5  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 5  |
| 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 ..... | 5  |
| 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 .....          | 6  |
| 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 .....         | 25 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                          | 25 |

#### [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

本薬は、申請者により創製された ADC であり、HER2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である MAAL-9001 とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である MAAA-1181a がペプチドリンカーを介して結合している。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

| 承認年月        | 効能・効果                                             |
|-------------|---------------------------------------------------|
| 2020 年 3 月  | 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限り）      |
| 2020 年 9 月  | がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌              |
| 2022 年 11 月 | 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌*                      |
| 2023 年 3 月  | 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌                      |
| 2023 年 8 月  | がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| 2025 年 8 月  | ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌             |
| 2026 年 3 月  | HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限り）                |

\*：「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限り）」から変更された

### 1.2 開発の経緯等

申請者及び英国 AstraZeneca 社により、化学療法歴のない 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Ⅲ相試験（09 試験）が 2021 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、09 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2025 年 7 月及び 2026 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 12 月に「ENHERTU, in combination with pertuzumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) breast cancer, as determined by an FDA-approved test.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。なお、2026 年 4 月時点において、本薬は、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、4 カ国・地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、09 試験への患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、09 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ペルツズマブ投与に係る本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

### 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

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 本薬の内在化に対するペルツズマブの作用 (CTD 4.2.1.1-1)

HER2 を発現する<sup>1)</sup> ヒト乳癌由来 BT-474 細胞株を用いて、ペルツズマブ併用時の本薬の内在化が、蛍光標識した本薬又はペルツズマブ<sup>2)</sup> の経時的な画像解析により検討された。その結果、本薬単独、ペルツズマブ単独及び本薬/ペルツズマブ処理約 60 時間後の正規化した統合蛍光強度<sup>3)</sup>は、それぞれ 20,480、25,325 及び 35,377 であり、本薬単独処理と比較して、本薬/ペルツズマブ処理により、統計学的に有意な本薬の内在化が認められた ( $p < 0.001$ 、一元配置分散分析)。

##### 3.1.2 乳癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

###### 3.1.2.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-2)

HER2 を発現する<sup>1)</sup> ヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬/ペルツズマブ投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 15 日目を試験開始日 (第 0 日目) とし、下表の用法・用量にて本薬単独、ペルツズマブ単独又は本薬/ペルツズマブが投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照 (無処置) 群と比較して、本薬及びペルツズマブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、本薬及びペルツズマブの各単独群と比較して、本薬/ペルツズマブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

|        | 用法・用量                                        |
|--------|----------------------------------------------|
| 本薬     | 第 0 日目に 7.5 mg/kg を静脈内投与                     |
| ペルツズマブ | 第 0 日目に 30 mg/kg、第 7 日目に 15 mg/kg をそれぞれ静脈内投与 |

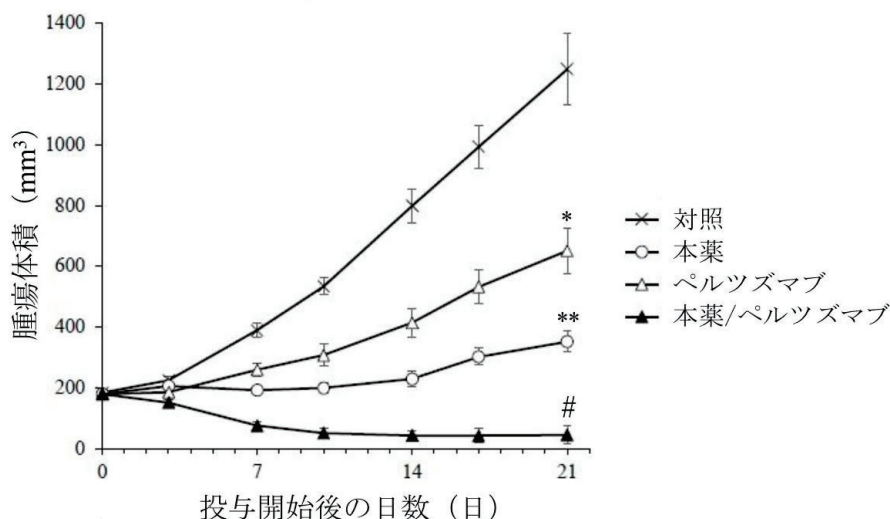


図 1 KPL-4 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用

n=6、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して  $p=0.0003$  (Dunnett 検定)、\*\*：対照群に対して  $p < 0.0001$  (Dunnett 検定)、#：本薬単独群に対して  $p=0.0013$ 、ペルツズマブ単独群に対して  $p < 0.0001$  (いずれも Dunnett 検定)

<sup>1)</sup> HER2 過剰発現 (IHC 法 3+) かつ HER2 (ERBB2) 遺伝子増幅を有する (Am J Cancer Res 2016; 6: 2661-78 及び J Cancer 2017; 8: 3131-41)

<sup>2)</sup> 本薬/ペルツズマブ処理の検討においては、本薬のみ蛍光標識した。

<sup>3)</sup> 正規化した統合蛍光強度 = (各測定時点の統合蛍光強度) / (各薬剤処理 0 時間後の統合蛍光強度) / (各測定時点の細胞の被覆率)

統合蛍光強度 = (平均蛍光強度) × (蛍光が検出される面積 ( $\mu\text{m}^2$ ))

申請者は、①本薬の抗体部分であるトラスツズマブと②ペルツズマブの HER2 への結合部位は、それぞれ HER2 の細胞外領域の①ドメインⅣ及び②ドメインⅡである旨が報告されており（Cancer Cell 2002; 2: 127-37 等）、本薬とペルツズマブは競合することなく HER2 に結合しキナーゼ活性を阻害すると考えることに加えて、上記の検討結果も踏まえると、HER2 陽性の乳癌に対して、本薬/ペルツズマブ投与は、本薬単独投与と比較して高い抗腫瘍効果が期待できると考える旨を説明している。

### 3.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/ペルツズマブ投与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。

### 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

### 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 6.1 臨床薬理試験

##### 6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：09 試験＜2021 年 4 月～実施中 [データカットオフ日：2025 年 2 月 26 日]＞）

化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 1,157 例（PK 解析対象は 756 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした無作為化部分盲検比較試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目にプラセボ又はペルツズマブ<sup>4)</sup> の併用下で本薬 5.4 mg/kg を静脈内投与することとされた。

血清中本薬、MAAA-1181a 及び総抗 HER2 抗体<sup>5)</sup> 濃度並びに血清中ペルツズマブ濃度は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった。

<sup>4)</sup> 初回は 840 mg、2 回目以降は 420 mg を静脈内投与

<sup>5)</sup> 本薬の抗体部分（MAAL-9001）の総量（MAAA-1181a 結合の有無を問わない）

表1 血清中本薬、MAAA-1181a 及び総抗 HER2 抗体濃度

| 測定時点              | 投与群        | n   | 本薬<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | n   | MAAA-1181a<br>( $\text{ng/mL}$ ) | n   | 総抗 HER2 抗体<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|-------------------|------------|-----|----------------------------|-----|----------------------------------|-----|------------------------------------|
| 第2サイクル<br>第1日目投与前 | 本薬/プラセボ群   | 336 | 2.8 (83.2)                 | 357 | 0.155 (78.7)                     | 316 | 3.3 (97.9)                         |
|                   | 本薬/ペルツズマブ群 |     |                            |     |                                  |     |                                    |
| 第4サイクル<br>第1日目投与前 | 本薬/プラセボ群   | 332 | 6.1 (80.2)                 | 335 | 0.267 (70.2)                     | 328 | 8.2 (94.5)                         |
|                   | 本薬/ペルツズマブ群 |     |                            |     |                                  |     |                                    |
| 第6サイクル<br>第1日目投与前 | 本薬/プラセボ群   | 317 | 7.5 (90.3)                 | 319 | 0.296 (90.1)                     | 309 | 10.1 (95.7)                        |
|                   | 本薬/ペルツズマブ群 |     |                            |     |                                  |     |                                    |

幾何平均値 (幾何変動係数%)

表2 血清中ペルツズマブ濃度

| 測定時点          | n   | ペルツズマブ<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|---------------|-----|--------------------------------|
| 第2サイクル第1日目投与前 | 71  | 65.2 (44.7)                    |
| 第4サイクル第1日目投与前 | 82  | 71.6 (62.5)                    |
| 第6サイクル第1日目投与前 | 101 | 77.9 (117.1)                   |

幾何平均値 (幾何変動係数%)

申請者は、以下の点を踏まえ、本薬とペルツズマブとの間に薬物動態学的相互作用は認められていない旨を説明している。

- [REDACTED]
- 本薬/ペルツズマブ群における血清中ペルツズマブ濃度は、過去に報告されているトラスツズマブ併用投与時における血清中ペルツズマブ濃度 (16~97  $\mu\text{g/mL}$ ) (Cancer Chemother Pharmacol 2014; 74: 819-29) の範囲内であったこと (表2)。なお、トラスツズマブの併用はペルツズマブの PK に明確な影響を及ぼさない旨が報告されている (Anticancer Drugs 2013; 24: 1084-92 等)。

## 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、受入れ可能と判断した。

## 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として、表3に示す試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

| 資料区分 | 実施地域     | 試験名<br>(jRCT 番号等)             | 相   | 対象患者                          | 登録<br>例数                | 用法・用量の概略                                                                                                                                                      | 主な<br>評価項目 |
|------|----------|-------------------------------|-----|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価   | 国際<br>共同 | 09 試験<br>(jRCT20312<br>10130) | III | 化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 | ① 383<br>② 383<br>③ 387 | ①本薬/プラセボ群：<br>本薬 5.4 mg/kg 及びプラセボを Q3W で静脈内投与<br>②本薬/ペルツズマブ群：<br>本薬 5.4 mg/kg 及びペルツズマブ*1 を Q3W で静脈内投与<br>③THP 群：<br>ペルツズマブ*1、トラスツズマブ*2 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤*3 を静脈内投与 | 有効性<br>安全性 |

\*1：初回は 840 mg、2 回目以降は 420 mg を Q3W で静脈内投与、\*2：初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与、\*3：無作為化後に DTX 又は PTX のいずれかを治験担当医師が選択することとされた（用法・用量は表 4 参照）

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 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 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：09 試験＜2021 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 2 月 26 日〕＞）

化学療法歴のない<sup>6)</sup> HER2 陽性<sup>7)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：1,134 例<sup>8)</sup>）を対象に、本薬/プラセボ投与又は本薬/ペルツズマブ投与と THP 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部分盲検<sup>9)</sup> 比較試験が、本邦を含む 27 の国又は地域、279 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/プラセボ群及び本薬/ペルツズマブ群では、それぞれプラセボ及びペルツズマブの併用下で本薬 5.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与、THP 群ではペルツズマブ及びトラスツズマブの併用下で、無作為化後に治験担当医師が表 4 のいずれかのタキサン系抗悪性腫瘍剤を選択することとされ、疾

<sup>6)</sup> 手術不能又は再発乳癌に対する HER2 標的療法を含む化学療法歴のない患者が対象とされた。なお、以下のいずれかに該当する患者も対象とされた。

- 手術不能又は再発乳癌に対して 1 つの内分泌療法が施行された後に疾患進行が認められた患者
- 術前又は術後薬物療法として HER2 標的療法を含む化学療法を受けた患者は、HER2 標的療法を含む化学療法の完了から進行又は転移の診断までの無病期間が 183 日超であった患者

<sup>7)</sup> 中央検査機関判定により、転移が判明した後に採取された腫瘍検体を用いて、ASCO/CAP ガイドラインに基づき、IHC 法 3+ 又は ISH 法陽性が確認された患者が対象とされた。

<sup>8)</sup> 主要評価項目とされた PFS について、化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ及び DTX の併用投与の PFS の中央値が 18.7 カ月であったこと（N Engl J Med 2015; 372: 724-34）から THP 群における中央値を 18.7 カ月、THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群及び本薬/プラセボ群のハザード比をいずれも 0.7 と仮定し、本薬/ペルツズマブ群、本薬/プラセボ群及び THP 群への割付け比を 1：1：1、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較及び THP 群と本薬/プラセボ群との比較における有意水準（両側）をそれぞれ 0.03 及び 0.02、イベント数を 3 群の合計で 570 件（各比較において少なくとも 395 件）とした場合に、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較及び THP 群と本薬/プラセボ群との比較における検出力はそれぞれ 91.4%及び 88.7%であったことから、登録期間等を考慮して設定された。

<sup>9)</sup> 本薬/プラセボ群及び本薬/ペルツズマブ群ではペルツズマブに対して二重盲検化され、THP 群は非盲検として実施された。

患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。ペルツズマブ及びトラスツズマブの用法・用量は表 5 のとおりとされた<sup>10)</sup>。

表 4 09 試験の THP 群のタキサン系抗悪性腫瘍剤として選択可能とされた各薬剤の用法・用量

| 薬剤名 | 用法・用量                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------------|
| DTX | 75 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与                               |
| PTX | 80 mg/m <sup>2</sup> を QW 又は 175 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与 |

表 5 09 試験で選択された各薬剤の用法・用量

| 薬剤名     | 用法・用量                                    |
|---------|------------------------------------------|
| ペルツズマブ  | 初回は 840 mg、2 回目以降は 420 mg を Q3W で静脈内投与   |
| トラスツズマブ | 初回は 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与 |

本試験に登録され、無作為化<sup>11)</sup>された ■■■ 例（本薬/プラセボ群 ■■■ 例、本薬/ペルツズマブ群 383 例、THP 群 387 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/プラセボ群 ■■■ 例、本薬/ペルツズマブ群 39 例、THP 群 31 例）。また、治験薬が投与されなかった ■ 例（本薬/プラセボ群 ■ 例、本薬/ペルツズマブ群 2 例、THP 群 5 例）を除く ■■■ 例（本薬/プラセボ群 ■■■ 例、本薬/ペルツズマブ群 381 例、THP 群 382 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/プラセボ群 ■■■ 例、本薬/ペルツズマブ群 39 例、THP 群 31 例）。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS<sup>12)</sup> とされ、①THP 群と本薬/プラセボ群との BICR 判定による PFS の比較、又は②THP 群と本薬/ペルツズマブ群との BICR 判定による PFS の比較のいずれか一方で統計学的に有意であった場合には、それぞれ①本薬又は②本薬/ペルツズマブ投与の有効性が示されたと判断することとされた。複数の比較について検定を実施することに伴う多重性の調整について、それぞれ①有意水準（両側）0.02 及び②有意水準（両側）0.03 を割り当て、いずれか一方で統計学的に有意であった場合にはもう一方の検定を有意水準（両側）0.05 で検定することとされ、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御された。また、3 群の合計で約 399 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②について少なくとも 277 件の PFS イベントが観察された時点で PFS の中間解析を実施することとされた。本試験の統計解析計画の主な変更内容は、表 6 のとおりであった。

<sup>10)</sup> 本薬/プラセボ群及び本薬/ペルツズマブ群では、有害事象により疾患進行前に本薬を中止した場合には、それぞれトラスツズマブ/プラセボ投与及びトラスツズマブ/ペルツズマブ投与に切り替えて治療を継続することが可能とされた。

<sup>11)</sup> 過去の治療状況（*de novo*、再発）、HR の発現状況（陽性、陰性）、及び *PIK3CA* 遺伝子変異検出の有無（あり、なし）が層別因子とされ、1:1:1 の割付け比で無作為化された。なお、*PIK3CA* 遺伝子変異は、エクソン 7、9 若しくは 20 に変異（C420R、E542K、E545A、E545D [1635G>T のみ]、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、H1047Y）があることが、実施医療機関の既存の検査結果、又は事前の中央検査機関判定により確認されていることとされた。

<sup>12)</sup> 疾患進行が認められる前に行われた試験治療の中止及び後治療の開始にかかわらず、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。RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、無作為化から 48 週間は 6 週ごと、それ以降は 9 週ごとに実施することとされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ 評価可能な画像がない患者（無作為化から 2 回目の画像評価予定時点までに死亡していない場合）：無作為化日
- ・ 画像評価が 2 回以上連続で実施されなかった後に疾患進行又は死亡が認められた患者：画像評価が 2 回以上連続で実施されなかった前の最終画像評価日

表 6 統計解析計画の主な変更内容 (09 試験)

|                              | 治験実施計画書第 1 版<br>(2021 年 1 月 5 日付け)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 治験実施計画書第 3 版<br>(2022 年 7 月 18 日付け)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 治験実施計画書第 4 版<br>(2023 年 5 月 24 日付け)                          |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 変更理由                         | 該当しない                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 03 試験*において、PFS のハザード比が 0.28 であったことを踏まえた PFS のハザード比の仮定の変更並びに当該変更に伴う必要イベント数及び解析時期の変更                                                                                                                                                                                                                                                    | 早期有効中止となった場合における結果の頑健性を高めるため、PFS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御方法の変更 |
| 主要評価項目                       | ①THP 群に対する本薬/プラセボ群の BICR 判定による PFS<br>②THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群の BICR 判定による PFS                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                              |
| PFS のハザード比に関する仮定             | THP 群に対する本薬/プラセボ群 : 0.75<br>THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群 : 0.75                                                                                                                                                                                                                                                                                | THP 群に対する本薬/プラセボ群 : 0.70<br>THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群 : 0.70                                                                                                                                                                                                                                                                                | (変更なし)                                                       |
| PFS の解析時期                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 回目の中間解析 (無益性) : 3 群の合計で約 282 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②において少なくとも 195 件の PFS イベントが観察された時点</li> <li>2 回目の中間解析 (有効性) : 3 群の合計で約 498 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②について少なくとも 343 件の PFS イベントが観察された時点</li> <li>PFS の最終解析 : 3 群の合計で約 718 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②について少なくとも 491 件の PFS イベントが観察された時点</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 回目の中間解析 (無益性) : 3 群の合計で約 228 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②において少なくとも 158 件の PFS イベントが観察された時点</li> <li>2 回目の中間解析 (有効性) : 3 群の合計で約 399 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②について少なくとも 277 件の PFS イベントが観察された時点</li> <li>PFS の最終解析 : 3 群の合計で約 570 件の PFS イベントが観察され、かつ①及び②について少なくとも 395 件の PFS イベントが観察された時点</li> </ul> | (変更なし)                                                       |
| PFS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御方法 | Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の $\alpha$ 消費関数                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (変更なし)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 中間解析における有意水準 (両側) を 0.00043 とした Haybittle-Peto 法             |

\* : 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に、本薬と T-DM1 の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

有効性について、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS の中間解析 (2025 年 2 月 26 日データカットオフ) 結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 7 及び図 2 のとおりであり、  
、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較において統計学的に有意であった。

表 7 PFS の中間解析結果 (BICR 判定、FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)

|                           | 本薬/プラセボ群 | 本薬/ペルツズマブ群           | THP 群             |
|---------------------------|----------|----------------------|-------------------|
| 例数                        |          | 383                  | 387               |
| イベント数 (%)                 |          | 118 (30.8)           | 172 (44.4)        |
| 中央値 [95%CI] (カ月)          |          | 40.7 [36.5, 推定不能]    | 26.9 [21.8, 推定不能] |
| THP 群に対するハザード比 [95%CI] *1 |          | 0.56 [0.44, 0.71] *3 | —                 |
| p 値 (両側) *4               |          | <0.00001*5           | —                 |

—: 該当なし、\*1: 過去の治療状況 (*denovo*、再発)、HR の発現状況 (陽性、陰性) 及び *PIK3CA* 遺伝子変異検出の有無 (あり、なし) 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 99.957%CI は [ ]、\*3 有意水準に対応した 99.957%CI は [0.362, 0.850] \*4: 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)、\*5: 有意水準 (両側) 0.00043

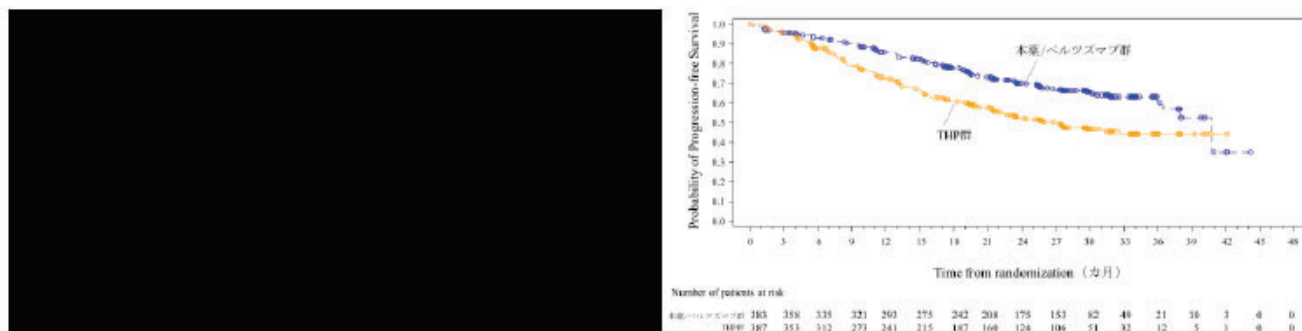


図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)  
(左図: 本薬/プラセボ群及び THP 群、右図: 本薬/ペルツズマブ群及び THP 群)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、本薬/プラセボ群で 例

本薬/ペルツズマブ群で 15/383 例 (肺炎 4 例、疾患進行 2 例、敗血症、発熱性好中球減少症/肺炎、呼吸困難、腸管虚血、敗血症/肺炎、急性腎障害/体重減少、敗血症性ショック、肺塞栓症及び肺臓炎/疾患進行各 1 例)、THP 群で 8/387 例 (疾患進行 3 例、転倒、肝炎、貧血/出血性消化性潰瘍、脊髄硬膜下血腫及び敗血症性ショック/疾患進行各 1 例) に認められた。

死亡に至った有害事象のうち、本薬/プラセボ群の、本薬/ペルツズマブ群の敗血症、発熱性好中球減少症/肺炎、呼吸困難、肺臓炎、体重減少及び敗血症性ショック各 1 例、THP 群の貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

## 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、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬/ペルツズマブ投与の有効性及び安全性については 09 試験の結果に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザイン

に関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、09 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ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、09 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。

09 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.5.2020)、国内診療ガイドライン (2018 年版) 等) において、09 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして THP 投与が推奨されていた。なお、THP 投与におけるタキサン系抗悪性腫瘍剤の種類及び用法・用量は、国内外のガイドラインにおいて、DTX 75 mg/m<sup>2</sup>を Q3W 又は PTX 80 mg/m<sup>2</sup>を QW 若しくは 175 mg/m<sup>2</sup>を Q3W で静脈内投与することが推奨されていたことから、09 試験では、これらの中から治験担当医師がいずれかを選択することとした。

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、09 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

09 試験の対象患者において PFS が延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、09 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

09 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上記の申請者の説明は理解可能であるものの、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることを考慮し、審査時点における 09 試験の OS の結果も確認し、本薬/ペルツズマブ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、09 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

09 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、  
、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較において統計学的に有意であった (7.1.1.1 参照)。以下では、本一変申請の対象とした本薬/ペルツズマブ群の有効性の評価結果を中心に説明する。

09 試験において、THP 群における無作為化後に選択されたタキサン系抗悪性腫瘍剤の用法・用量別の部分集団と本薬/ペルツズマブ群の全体集団の PFS を比較した結果は表 8 のとおりであり、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> Q3W が選択された集団と本薬/ペルツズマブ群の比較結果は、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> Q3W 以外が選

択された各集団と本薬/ペルツズマブ群の比較結果と異なる傾向が認められた。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬/ペルツズマブ投与の有効性が否定されるものではないと考える。

- THP 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験において、PTX Q3W 投与と DTX Q3W 投与の有効性に明確な差異は認められなかったことが報告されており（Ann Oncol 2019; 30: 766-73）、09 試験の DTX Q3W が選択された集団に対する本薬/ペルツズマブ群のハザード比は 1 を下回っていること
- 部分集団において十分なイベント数が確保されていないことを考慮し、非層別 Cox 比例ハザードモデルによる PFS の解析を実施したところ、PTX 175 mg/m<sup>2</sup> Q3W が選択された集団に対する本薬/ペルツズマブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.99 [0.52, 2.20] であったこと

表 8 無作為化後に選択された THP 群のタキサン系抗悪性腫瘍剤の用法・用量別の部分集団における PFS の中間解析結果（BICR 判定、FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ）

|       | 投与群・薬剤                        | 例数  | イベント数 (%)  | 中央値 [95%CI] (カ月)  | ハザード比 [95%CI] *1,2 |
|-------|-------------------------------|-----|------------|-------------------|--------------------|
| THP 群 | 本薬/ペルツズマブ群                    | 383 | 118 (30.8) | 40.7 [36.5, 推定不能] | —                  |
|       | DTX 75 mg/m <sup>2</sup> Q3W  | 250 | 120 (48.0) | 22.6 [19.4, 32.7] | 0.51 [0.39, 0.65]  |
|       | PTX 80 mg/m <sup>2</sup> QW   | 107 | 44 (41.1)  | 29.8 [20.2, 推定不能] | 0.57 [0.40, 0.83]  |
|       | PTX 175 mg/m <sup>2</sup> Q3W | 26  | 8 (30.8)   | 未達 [20.2, 推定不能]   | 1.16 [0.59, 2.62]  |

—：該当なし、\*1：過去の治療状況（*de novo*、再発）、HR の発現状況（陽性、陰性）及び *PIK3CA* 遺伝子変異検出の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群のハザード比

また、①09 試験の治験実施計画書第 3 版（2022 年 7 月 18 日付け）において、主要評価項目である BICR 判定による PFS におけるハザード比の仮定及びそれに伴う必要イベント数が変更されたこと、及び②治験実施計画書第 4 版（2023 年 5 月 24 日付け）において、主要評価項目である BICR 判定による PFS における中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御方法が変更されたこと（表 6 参照）が有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性について、それぞれ下記のように考える。

① 治験実施計画書第 3 版（2022 年 7 月 18 日付け）における変更が有効性の結果に及ぼした影響：

以下の点等を踏まえると、当該変更が PFS の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

- 当該変更前の治験実施計画書第 2 版（2021 年 3 月 12 日付け）の解析計画に基づき、本薬/ペルツズマブ群及び THP 群における PFS イベント数が 290 件の時点で中間解析を実施した場合に、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づく有意水準（両側）は 0.007 であり、PFS の中間解析（2025 年 2 月 26 日データカットオフ）時点における p 値は当該水準を下回ったこと（表 7 参照）
- ハザード比の仮定変更は外部試験である 03 試験<sup>14)</sup> の結果に基づく変更であること

② 治験実施計画書第 4 版（2023 年 5 月 24 日付け）における変更が有効性の結果に及ぼした影響：

治験実施計画書第 2 版（2021 年 3 月 12 日付け）及び治験実施計画書第 3 版（2022 年 7 月 18 日付け）の解析計画に基づき、本薬/ペルツズマブ群及び THP 群における PFS イベントが 290 件の時点で中間解析を実施した場合に、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づく有意水準（両側）はそれぞれ 0.0031 及び 0.0091 であり、PFS の中間解析（2025 年 2 月 26 日データカットオフ）時点にお

<sup>14)</sup> 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に、本薬と T-DM1 の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

ける p 値は当該水準を下回ったこと（表 7 参照）から、当該変更が PFS の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、09 試験では、副次評価項目とされた THP 群に対する本薬/ペルツズマブ群の OS 及び THP 群に対する本薬/プラセボ群の OS について、4 回の中間解析の後に最終解析を実施することとされた<sup>15)</sup>。PFS の中間解析時点で実施された OS の 1 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 9 及び図 3 のとおりであった。

表 9 OS の 1 回目の中間解析結果（FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ）

|                              | 本薬/プラセボ群 | 本薬/ペルツズマブ群        | THP 群             |
|------------------------------|----------|-------------------|-------------------|
| 例数                           |          | 383               | 387               |
| イベント数 (%)                    |          | 58 (15.1)         | 68 (17.6)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月)             |          | 未達 [推定不能, 推定不能]   | 未達 [推定不能, 推定不能]   |
| 2 年 OS 率 [95%CI] (%)         |          | 87.9 [84.1, 90.9] | 87.1 [83.1, 90.1] |
| THP 群に対する<br>ハザード比 [95%CI] * |          | 0.84 [0.59, 1.19] | —                 |

—：該当なし、\*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

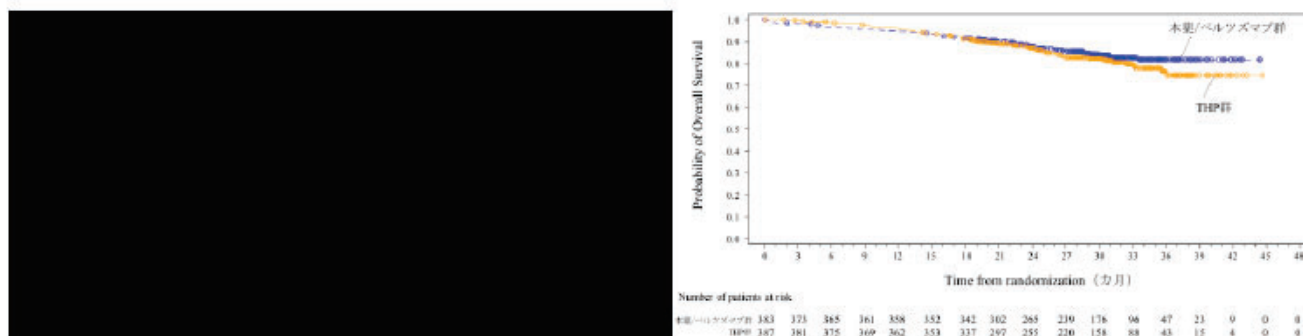


図 3 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ）  
（左図：本薬/プラセボ群及び THP 群、右図：本薬/ペルツズマブ群及び THP 群）

さらに、日本人集団における BICR 判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 10 及び図 4 のとおりであった。

表 10 日本人集団における PFS の中間解析結果（BICR 判定、FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ）

|                              | 本薬/プラセボ群 | 本薬/ペルツズマブ群        | THP 群           |
|------------------------------|----------|-------------------|-----------------|
| 例数                           |          | 39                | 31              |
| イベント数 (%)                    |          | 9 (23.1)          | 9 (29.0)        |
| 中央値 [95%CI] (カ月)             |          | 36.5 [36.5, 推定不能] | 未達 [推定不能, 推定不能] |
| THP 群に対する<br>ハザード比 [95%CI] * |          | 0.72 [0.27, 1.88] | —               |

—：該当なし、\*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

<sup>15)</sup> 2 回目の中間解析は PFS の最終解析時点で実施することとされた。①3 回目の中間解析、②4 回目の中間解析及び③最終解析については、3 群の合計 OS イベント数及び各比較における OS イベント数が、それぞれ①約 488 件及び少なくとも 333 件、②約 571 件及び少なくとも 390 件並びに③約 634 件及び少なくとも 433 件観察された時点で実施することとされた。

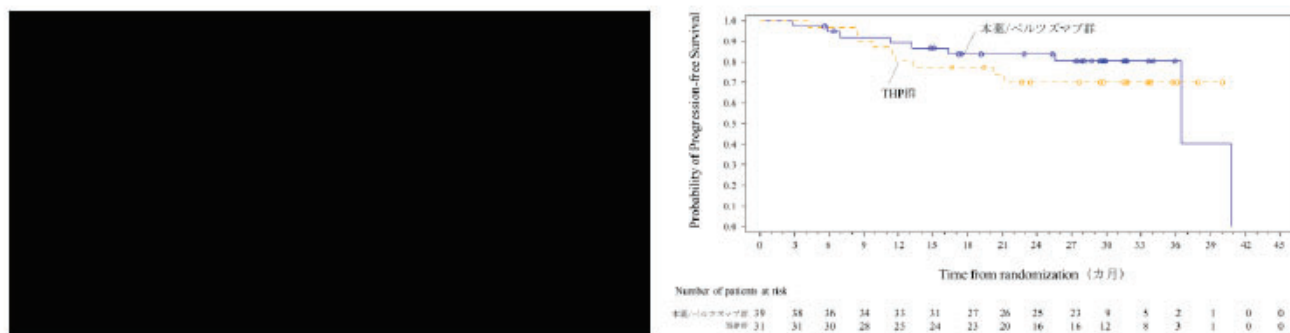


図4 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、FAS、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)  
(左図：本薬/プラセボ群及び THP 群、右図：本薬/ペルツズマブ群及び THP 群)

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、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与の有効性は示されたと判断した。

- 09 試験の主要評価項目とされた PFS について、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較において統計学的に有意であり、かつ認められた延長効果の大きさには臨床的意義があると考えること
- 09 試験の副次評価項目とされた OS について、現時点では THP 群と比較して本薬/ペルツズマブ群で短縮する傾向は認められなかったこと
- 09 試験において本薬/ペルツズマブが投与された日本人の患者数は限られており、09 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する本薬/ペルツズマブ投与の有効性を評価することには限界があるものの、09 試験における主要評価項目とされた PFS について、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったことに加え、以下の点を考慮すると、日本人の化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬/ペルツズマブ投与の有効性は期待できると考えること
  - 本薬及びペルツズマブの既承認の効能・効果である HER2 陽性の乳癌に係る審査において、本薬及びペルツズマブの有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 4 年 10 月 5 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」、「平成 25 年 4 月 9 日付け審査報告書 パーージェタ点滴静注 420 mg/14 mL」等参照）
  - 本薬とペルツズマブとの間に薬物動態学的相互作用は認められていないこと（6.1.1 参照）

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象<sup>16)</sup> であると判断した。

また、機構は、本薬/ペルツズマブ投与にあたっては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、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬/ペルツズマブ投与は忍容可能と判断した。

<sup>16)</sup> ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害（「令和 8 年 2 月 10 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」等参照）

### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、09 試験における安全性情報を基に、本薬/ペルツズマブ投与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。

09 試験における安全性の概要は表 11 のとおりであった。また、本薬/プラセボ群及び本薬/ペルツズマブ群において一定以上<sup>17)</sup> の発現割合で認められた有害事象は表 12 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (09 試験、安全性解析対象集団、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)

|                            | 例数 (%)        |                     |                |
|----------------------------|---------------|---------------------|----------------|
|                            | 本薬/プラセボ群<br>例 | 本薬/ペルツズマブ群<br>381 例 | THP 群<br>382 例 |
| 全有害事象                      |               | 380 (99.7)          | 378 (99.0)     |
| Grade 3 以上の有害事象            |               | 242 (63.5)          | 238 (62.3)     |
| 死亡に至った有害事象                 |               | 13 (3.4)            | 3 (0.8)        |
| 重篤な有害事象                    |               | 103 (27.0)          | 96 (25.1)      |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup> |               | 79 (20.7)           | 108 (28.3)     |
| 本薬                         |               | 78 (20.5)           | —              |
| ペルツズマブ又はプラセボ               |               | 49 (12.9)           | —              |
| 休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>   |               | 262 (68.8)          | 187 (49.0)     |
| 本薬                         |               | 232 (60.9)          | —              |
| ペルツズマブ又はプラセボ               |               | 258 (67.7)          | —              |
| 減量に至った有害事象 <sup>*1,2</sup> |               | 175 (45.9)          | 76 (19.9)      |
| 本薬                         |               | 175 (45.9)          | —              |

—：該当なし、\*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、\*2：ペルツズマブの減量は許容されなかった

<sup>17)</sup> 全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 2%以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上

表 12 本薬/プラセボ群及び本薬/ペルツズマブ群において一定以上<sup>\*1</sup>の発現割合で認められた有害事象  
(09 試験、安全性解析対象集団、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.1)    | 例数 (%)        |                    |                |
|----------------------------|---------------|--------------------|----------------|
|                            | 本薬/プラセボ群<br>例 | 本薬/ペルツズマブ群<br>381例 | THP 群<br>382 例 |
| 全有害事象                      |               |                    |                |
| 悪心                         |               | 286 (75.1)         | 129 (33.8)     |
| 下痢                         |               | 243 (63.8)         | 235 (61.5)     |
| 脱毛症                        |               | 183 (48.0)         | 201 (52.6)     |
| 嘔吐                         |               | 176 (46.2)         | 69 (18.1)      |
| 貧血                         |               | 152 (39.9)         | 178 (46.6)     |
| AST増加                      |               | 126 (33.1)         | 65 (17.0)      |
| 便秘                         |               | 124 (32.5)         | 45 (11.8)      |
| 食欲減退                       |               | 123 (32.3)         | 68 (17.8)      |
| ALT増加                      |               | 114 (29.9)         | 79 (20.7)      |
| 体重減少                       |               | 114 (29.9)         | 43 (11.3)      |
| 疲労                         |               | 113 (29.7)         | 81 (21.2)      |
| 低カリウム血症                    |               | 106 (27.8)         | 46 (12.0)      |
| 好中球数減少                     |               | 105 (27.6)         | 101 (26.4)     |
| COVID-19                   |               | 105 (27.6)         | 83 (21.7)      |
| 好中球減少症                     |               | 103 (27.0)         | 90 (23.6)      |
| 白血球数減少                     |               | 91 (23.9)          | 90 (23.6)      |
| 無力症                        |               | 80 (21.0)          | 68 (17.8)      |
| Grade 3以上の有害事象             |               |                    |                |
| 好中球減少症                     |               | 58 (15.2)          | 65 (17.0)      |
| 低カリウム血症                    |               | 54 (14.2)          | 10 (2.6)       |
| 好中球数減少                     |               | 43 (11.3)          | 72 (18.8)      |
| 貧血                         |               | 39 (10.2)          | 17 (4.5)       |
| 下痢                         |               | 29 (7.6)           | 22 (5.8)       |
| 悪心                         |               | 20 (5.2)           | 1 (0.3)        |
| 死亡に至った有害事象                 |               |                    |                |
| 肺炎                         |               | 4 (1.0)            | 0              |
| 敗血症                        |               | 2 (0.5)            | 0              |
| 肺臓炎                        |               | 1 (0.3)            | 0              |
| 重篤な有害事象                    |               |                    |                |
| 下痢                         |               | 8 (2.1)            | 7 (1.8)        |
| 肺炎                         |               | 7 (1.8)            | 5 (1.3)        |
| 肺臓炎                        |               | 3 (0.8)            | 0              |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>*2</sup> |               |                    |                |
| 肺臓炎                        |               | 14 (3.7)           | 0              |
| ILD                        |               | 11 (2.9)           | 1 (0.3)        |
| 休薬に至った有害事象 <sup>*2</sup>   |               |                    |                |
| COVID-19                   |               | 75 (19.7)          | 51 (13.4)      |
| 好中球減少症                     |               | 42 (11.0)          | 13 (3.4)       |
| ILD                        |               | 25 (6.6)           | 4 (1.0)        |
| 貧血                         |               | 25 (6.6)           | 10 (2.6)       |
| 低カリウム血症                    |               | 24 (6.3)           | 5 (1.3)        |
| 好中球数減少                     |               | 21 (5.5)           | 6 (1.6)        |
| 肺炎                         |               | 17 (4.5)           | 15 (3.9)       |
| 血小板数減少                     |               | 12 (3.1)           | 0              |
| 減量に至った有害事象 <sup>*2,3</sup> |               |                    |                |
| 疲労                         |               | 30 (7.9)           | 6 (1.6)        |
| 悪心                         |               | 27 (7.1)           | 1 (0.3)        |
| 下痢                         |               | 25 (6.6)           | 7 (1.8)        |

\*1：全有害事象は20%以上、Grade 3以上の有害事象は5%以上、死亡に至った有害事象は0.5%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は2%以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は5%以上、\*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、\*3：ペルツズマブの減量は許容されなかった

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

09 試験の本薬/ペルツズマブ群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬/ペルツズマブ群において一定以上の発現割合で認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象のうち、因果関係が否定できない事象については、いずれも本薬又はペルツズマブで既知又は既知の事象に基づき予測可能なものである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、本薬又はペルツズマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者において本薬/ペルツズマブ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、09 試験における安全性情報を基に、本薬/ペルツズマブ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。

09 試験の本薬/ペルツズマブ群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 13 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上<sup>18)</sup> 高かった有害事象は表 14 のとおりであった。

表 13 安全性の概要 (09 試験の本薬/ペルツズマブ群、安全性解析対象集団、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)

|                            | 例数 (%)        |                |
|----------------------------|---------------|----------------|
|                            | 日本人患者<br>39 例 | 外国人患者<br>342 例 |
| 全有害事象                      | 39 (100)      | 341 (99.7)     |
| Grade 3 以上の有害事象            | 24 (61.5)     | 218 (63.7)     |
| 死亡に至った有害事象                 | 0             | 13 (3.8)       |
| 重篤な有害事象                    | 4 (10.3)      | 99 (28.9)      |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup> | 11 (28.2)     | 68 (19.9)      |
| 本薬                         | 11 (28.2)     | 67 (19.6)      |
| ペルツズマブ                     | 9 (23.1)      | 40 (11.7)      |
| 休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>   | 32 (82.1)     | 230 (67.3)     |
| 本薬                         | 30 (76.9)     | 202 (59.1)     |
| ペルツズマブ                     | 32 (82.1)     | 226 (66.1)     |
| 減量に至った有害事象 <sup>*1,2</sup> | 18 (46.2)     | 157 (45.9)     |
| 本薬                         | 18 (46.2)     | 157 (45.9)     |

\*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、\*2：ペルツズマブの減量は許容されなかった

<sup>18)</sup> 全有害事象は 20%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 3%以上

表 14 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上<sup>\*1</sup>高かった有害事象  
(09 試験の本薬/ペルツズマブ群、安全性解析対象集団、2025 年 2 月 26 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.27.1)    | 例数 (%)        |                |
|----------------------------|---------------|----------------|
|                            | 日本人患者<br>39 例 | 外国人患者<br>342 例 |
| 全有害事象                      |               |                |
| 脱毛症                        | 31 (79.5)     | 152 (44.4)     |
| 便秘                         | 26 (66.7)     | 98 (28.7)      |
| 好中球数減少                     | 19 (48.7)     | 86 (25.1)      |
| 口内炎                        | 19 (48.7)     | 43 (12.6)      |
| 白血球数減少                     | 18 (46.2)     | 73 (21.3)      |
| 味覚不全                       | 17 (43.6)     | 31 (9.1)       |
| 倦怠感                        | 15 (38.5)     | 18 (5.3)       |
| 上咽頭炎                       | 15 (38.5)     | 16 (4.7)       |
| Grade 3 以上の有害事象            |               |                |
| 好中球数減少                     | 10 (25.6)     | 33 (9.6)       |
| 貧血                         | 6 (15.4)      | 33 (9.6)       |
| リンパ球数減少                    | 3 (7.7)       | 9 (2.6)        |
| 食欲減退                       | 3 (7.7)       | 6 (1.8)        |
| 投与中止に至った有害事象 <sup>*2</sup> |               |                |
| 肺臓炎                        | 4 (10.3)      | 10 (2.9)       |
| 休薬に至った有害事象 <sup>*2</sup>   |               |                |
| COVID-19                   | 11 (28.2)     | 64 (18.7)      |
| ILD                        | 7 (17.9)      | 18 (5.3)       |
| 上咽頭炎                       | 7 (17.9)      | 4 (1.2)        |
| 好中球数減少                     | 6 (15.4)      | 15 (4.4)       |
| 倦怠感                        | 5 (12.8)      | 7 (2.0)        |
| 味覚不全                       | 2 (5.1)       | 0              |
| 減量に至った有害事象 <sup>*2,3</sup> |               |                |
| 好中球数減少                     | 4 (10.3)      | 9 (2.6)        |
| 倦怠感                        | 4 (10.3)      | 4 (1.2)        |

\*1：全有害事象は 20%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 3%以上（死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は該当する事象なし）、\*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象、\*3：ペルツズマブの減量は許容されなかった

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

09 試験において本薬/ペルツズマブが投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、09 試験において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、日本人の化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与時に注意する必要がある。しかしながら、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、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、本薬又はペルツズマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても本薬/ペルツズマブ投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定されていた（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る部分を抜粋、既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

| 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 | <p>〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</u></li> <li>• <u>トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</u></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、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>19)</sup>における、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）、ESMO ガイドライン（v.1.2-2025）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）において、本薬/ペルツズマブ投与に関する記載はなかった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.3.2026）：
  - HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者の一次治療として、本薬/ペルツズマブ投与は治療選択肢の一つとして推奨される（カテゴリー2A<sup>20)</sup>）。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした 09 試験の結果、本薬/ペルツズマブ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/ペルツズマブ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、09 試験では、IHC 法 3+又は ISH 法陽性の患者を「HER2 陽性」と定義し、当該集団に対する本薬/ペルツズマブ投与の臨床的有用性が示されたことから、添付文書の臨床成績の項に 09 試験における HER2 陽性の定義の内容を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、HER2 陽性の検査は十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施する旨を注意喚起する。加えて、術前・術後薬物療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない旨を引き続き注意喚起する。

以上より、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した。

<sup>19)</sup> NCCN ガイドライン（v.3.2026）、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）、ESMO ガイドライン（v.1.2-2025）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）

<sup>20)</sup> 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

| 効能・効果              | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                       |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 | <p>〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</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> |

また、申請者は、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬に加えてペルツズマブを併用する意義について、以下のように説明している。

09 試験において、本薬単独投与に対するペルツズマブの上乗せ効果を評価するため、本薬/プラセボ群と本薬/ペルツズマブ群の [ ] が探索的に評価された。その結果、 [ ] ことに加えて、下記の点も考慮すると、本薬とペルツズマブを併用投与することで [ ] が期待できると考える。

- HER2 タンパクにおけるペルツズマブの結合部位は、本薬の抗体部分であるトラスツズマブの結合部位とは異なるため、ペルツズマブは本薬と競合することなく HER2 の二量体形成を阻害し下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することから、本薬とペルツズマブとの併用によって本薬単独投与と比較して高い抗腫瘍効果が期待できること（3.1.2.1 参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は下表のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本一変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（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る部分を抜粋、既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

| 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                      | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p><u>化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対しては、ペルツズマブ（遺伝子組換え）と併用すること。</u></p> | <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul> <p>〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単独投与の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li><u>ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、本薬投与 30 分後に、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 3 週間間隔で点滴静注すること。</u></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、本一変申請に係る本薬の用法・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（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る部分を抜粋、既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

| 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                   | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>〈化学療法歴のあるHER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回 5.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。<u>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は、本剤を単独投与することもできる。</u>なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> | <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul> <p>〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には840 mgを、2回目以降は420 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注すること。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u></li> </ul> |

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

乳癌に係る既承認の効能・効果に対する承認時に評価された臨床試験（06 試験<sup>21)</sup> 等）と同一の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準で 09 試験が実施され、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ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、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対しても乳癌に係る既承認の内容と同一の本薬の申請用法・用量を設定した。加えて、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して本薬を投与する場合には、ペルツズマブと併用する旨を申請用法・用量に設定した上で、本薬と併用する際のペルツズマブの用法・用量については、「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、09 試験における設定を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項に設定する。

また、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していないことから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回 5.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対しては、ペルツズマブ（遺伝子組換え）と併用すること。」と設定した。

- 副作用発現時の用量調節基準について（現行の内容と同一）
- 本薬単独投与の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、本薬投与30分後に、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には840 mgを、2回目以降は420 mgを3週間間隔で点滴静注すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

09 試験の結果に基づき、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して、本薬/ペルツズマブ投与の臨床的有用性が示されたことに加え、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」から「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」に変更すること（7.R.4.1 参照）を踏

<sup>21)</sup> 内分泌療法歴があり化学療法歴のない HR 陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬と治験担当医師により選択された治療薬の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

まえ、用法・用量において、本薬はペルツズマブを併用する旨を設定することが適切と判断した。その上で、現時点では、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する [REDACTED] [REDACTED] 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患者に対しては単独投与も可能である旨を設定することが適切と判断した。当該設定により、用法・用量に関連する注意の項において化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

以上より、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下記のように設定することが適切と判断した。

#### <用法・用量>

ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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は、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）
- ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注すること。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

### 7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 15）を変更する必要はないと判断した。

表 15 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>ILD</li> <li>骨髄抑制</li> <li>infusion reaction</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>心機能障害（心不全、左室駆出率低下）</li> <li>肝機能障害</li> <li>胚・胎児毒性</li> </ul> | なし      |
| 有効性に関する検討事項                                                                                    |                                                                                                     |         |
| HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は HER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の肺癌等に対する有効性                                     |                                                                                                     |         |

波線部：今般の一変申請後に変更

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 09 試験の結果から、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬/ペルツズマブ投与による新たな安全性の懸念は示唆されていないと考えること
- 09 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査<sup>22)</sup> 及び製造販売後の使用経験において、本薬の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 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」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。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（09 試験）

有害事象は、本薬/プラセボ群で █████ 例（████%）、本薬/ペルツズマブ群で 380/381 例（99.7%）、THP 群で 378/382 例（99.0%）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/プラセボ群で █████ 例（████%）、本薬/ペルツズマブ群で 373/381 例（97.9%）、THP 群で 369/382 例（96.6%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

---

<sup>22)</sup> ①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使用成績調査、及び②がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査については調査が終了し、有効性及び安全性に問題なく全例調査の承認条件解除が行われている。また、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査が実施されており、令和 7 年 12 月時点で、123 例の調査票が回収されている。

表 16 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.27.1) | 例数 (%)        |            |                     |            |                |            |
|--------------------------------|---------------|------------|---------------------|------------|----------------|------------|
|                                | 本薬/プラセボ群<br>例 |            | 本薬/ペルツズマブ群<br>381 例 |            | THP 群<br>382 例 |            |
|                                | 全 Grade       | Grade 3 以上 | 全 Grade             | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                          |               |            | 380 (99.7)          | 242 (63.5) | 378 (99.0)     | 238 (62.3) |
| 感染症および寄生虫症                     |               |            |                     |            |                |            |
| COVID-19                       |               |            | 105 (27.6)          | 1 (0.3)    | 83 (21.7)      | 1 (0.3)    |
| 血液およびリンパ系障害                    |               |            |                     |            |                |            |
| 貧血                             |               |            | 152 (39.9)          | 39 (10.2)  | 178 (46.6)     | 17 (4.5)   |
| 好中球減少症                         |               |            | 103 (27.0)          | 58 (15.2)  | 90 (23.6)      | 65 (17.0)  |
| 代謝および栄養障害                      |               |            |                     |            |                |            |
| 食欲減退                           |               |            | 123 (32.3)          | 9 (2.4)    | 68 (17.8)      | 3 (0.8)    |
| 低カリウム血症                        |               |            | 106 (27.8)          | 54 (14.2)  | 46 (12.0)      | 10 (2.6)   |
| 胃腸障害                           |               |            |                     |            |                |            |
| 悪心                             |               |            | 286 (75.1)          | 20 (5.2)   | 129 (33.8)     | 1 (0.3)    |
| 下痢                             |               |            | 243 (63.8)          | 29 (7.6)   | 235 (61.5)     | 22 (5.8)   |
| 嘔吐                             |               |            | 176 (46.2)          | 9 (2.4)    | 69 (18.1)      | 2 (0.5)    |
| 便秘                             |               |            | 124 (32.5)          | 1 (0.3)    | 45 (11.8)      | 0          |
| 皮膚および皮下組織障害                    |               |            |                     |            |                |            |
| 脱毛症                            |               |            | 183 (48.0)          | 0          | 201 (52.6)     | 2 (0.5)    |
| 一般・全身障害および投与部位の状態              |               |            |                     |            |                |            |
| 疲労                             |               |            | 113 (29.7)          | 17 (4.5)   | 81 (21.2)      | 6 (1.6)    |
| 無力症                            |               |            | 80 (21.0)           | 7 (1.8)    | 68 (17.8)      | 2 (0.5)    |
| 末梢性浮腫                          |               |            | 22 (5.8)            | 0          | 79 (20.7)      | 4 (1.0)    |
| 臨床検査                           |               |            |                     |            |                |            |
| AST 増加                         |               |            | 126 (33.1)          | 6 (1.6)    | 65 (17.0)      | 5 (1.3)    |
| 体重減少                           |               |            | 114 (29.9)          | 12 (3.1)   | 43 (11.3)      | 3 (0.8)    |
| ALT 増加                         |               |            | 114 (29.9)          | 9 (2.4)    | 79 (20.7)      | 6 (1.6)    |
| 好中球数減少                         |               |            | 105 (27.6)          | 43 (11.3)  | 101 (26.4)     | 72 (18.8)  |
| 白血球数減少                         |               |            | 91 (23.9)           | 14 (3.7)   | 90 (23.6)      | 48 (12.6)  |

重篤な有害事象は、本薬/プラセボ群で 例 ( %)、本薬/ペルツズマブ群で 103/381 例 (27.0%)、THP 群で 96/382 例 (25.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

| PT<br>(MedDRA ver.27.1) | 例数 (%)        |                        |                     |                        |                |                        |
|-------------------------|---------------|------------------------|---------------------|------------------------|----------------|------------------------|
|                         | 本薬/プラセボ群<br>例 |                        | 本薬/ペルツズマブ群<br>381 例 |                        | THP 群<br>382 例 |                        |
|                         | 全有害事象         | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 | 全有害事象               | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 | 全有害事象          | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 |
| 重篤な有害事象                 |               |                        | 103 (27.0)          | 58 (15.2)              | 96 (25.1)      | 54 (14.1)              |
| 下痢                      |               |                        | 8 (2.1)             | 7 (1.8)                | 7 (1.8)        | 6 (1.6)                |
| 発熱性好中球減少症               |               |                        | 7 (1.8)             | 7 (1.8)                | 11 (2.9)       | 11 (2.9)               |
| 肺炎                      |               |                        | 7 (1.8)             | 0                      | 5 (1.3)        | 1 (0.3)                |
| 肺臓炎                     |               |                        | 3 (0.8)             | 3 (0.8)                | 0              | 0                      |

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/プラセボ群で 例 ( %)、本薬/ペルツズマブ群で 79/381 例 (20.7%)、THP 群で 108/382 例 (28.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

| PT<br>(MedDRA ver.27.1) | 例数 (%)        |                        |                     |                        |                |                        |
|-------------------------|---------------|------------------------|---------------------|------------------------|----------------|------------------------|
|                         | 本薬/プラセボ群<br>例 |                        | 本薬/ペルツズマブ群<br>381 例 |                        | THP 群<br>382 例 |                        |
|                         | 全有害事象         | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 | 全有害事象               | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 | 全有害事象          | 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 |
| 投与中止に至った有害事象*           |               |                        | 79 (20.7)           | 73 (19.2)              | 108 (28.3)     | 104 (27.2)             |
| 肺臓炎                     |               |                        | 14 (3.7)            | 14 (3.7)               | 0              | 0                      |
| ILD                     |               |                        | 11 (2.9)            | 11 (2.9)               | 1 (0.3)        | 1 (0.3)                |
| 末梢性ニューロパチー              |               |                        | 0                   | 0                      | 22 (5.8)       | 22 (5.8)               |
| 末梢性浮腫                   |               |                        | 0                   | 0                      | 11 (2.9)       | 11 (2.9)               |
| 末梢性感覚ニューロパチー            |               |                        | 0                   | 0                      | 10 (2.6)       | 10 (2.6)               |

\* : いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

## 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 5.3.5.1-1-1) 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 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考える。本薬は、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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 7 月 30 日

### 申請品目

[販 売 名] エンハーツ点滴静注用 100 mg  
[一 般 名] トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 7 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、化学療法歴のない 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Ⅲ相試験（09 試験）における以下の結果等から、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与の有効性は示されたと判断した。

- 09 試験の主要評価項目とされた PFS について、THP 群と本薬/ペルツズマブ群との比較において統計学的に有意であり、かつ認められた延長効果の大きさには臨床的意義があると考えること
- 09 試験の副次評価項目とされた OS について、現時点では THP 群と比較して本薬/ペルツズマブ群で短縮する傾向は認められなかったこと

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上で、以下の意見が出された。

- 現時点における 09 試験の OS の結果は未成熟であることから、本薬/ペルツズマブ投与の延命効果については追跡を継続した OS の追加解析結果を確認することが重要である。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、OS の追加解析結果が得られた場合には、医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 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、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/ペルツズマブ投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象<sup>23)</sup>であると判断した。

また、機構は、本薬/ペルツズマブ投与にあたっては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、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬/ペルツズマブ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、申請どおり下表のように設定することが適切と判断した（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る部分を抜粋、既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

| 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 | <p>〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</u></li><li>• <u>トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</u></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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 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、下表のように設定することが適切と判断した（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る部分を抜粋、既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

| 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                               | 用法・用量に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。<u>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は、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u></p> | <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）</li></ul> <p>〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注すること。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u></li></ul> |

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。

<sup>23)</sup> ILD、骨髄抑制、infusion reaction、肝機能障害及び心臓障害（「令和 8 年 2 月 10 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」等参照）

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、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 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、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 19）を変更する必要はないと判断した。

表 19 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>ILD</li> <li>骨髄抑制</li> <li>infusion reaction</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>心機能障害（心不全、左室駆出率低下）</li> <li>肝機能障害</li> <li>胚・胎児毒性</li> </ul> | なし      |
| 有効性に関する検討事項                                                                                    |                                                                                                     |         |
| HER2 過剰発現（IHC 法 3+）又は HER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の肺癌等に対する有効性                                     |                                                                                                     |         |
| 波線部：今般の一変申請後に変更                                                                                |                                                                                                     |         |

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、現時点では、化学療法歴のない HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 20 に示す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 20 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>がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない HER2（ERBB2）遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HERALD 試験）の拡張コホート</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ILD の最新の発現状況に関する迅速な情報提供</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> |

下線部：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、波線部：今般の一変申請後に追加された活動

## 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果] (取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 3 月 23 日付けで変更)

~~化学療法歴のある~~HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 3 月 23 日付けで変更)

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

ペルツズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 5.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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は、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

~~〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉~~

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 5.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 6.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

胃癌の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 6.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

胃癌以外の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) として 1 回 5.4 mg/kg (体重) を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

[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] (変更なし)

1. 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁 忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 3 月 23 日付けで変更)

〈~~化学療法歴のある~~ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

1. HER2 陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
1. ~~トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

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。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

3. 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、適応患者の選択を行うこと。
4. 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。
5. HER2 低発現及び超低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

〈化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌〉

6. 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、適応患者の選択を行うこと。
7. 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。
8. HER2 低発現の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

9. 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
10. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
11. 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
12. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**HER2 (ERBB2)** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

〈がん化学療法後に増悪した **HER2** 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

~~13. 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

~~14~~13. **トラスツズマブ**（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

~~15~~14. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

~~16~~15. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈**HER2** 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

16. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

17. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

18. **HER2** 陽性の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**HER2** 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

〔用法・用量に関連する注意〕（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和8年3月23日付けで変更）

〈効能共通〉

21. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

#### 減量・中止する場合の投与量

| 効能又は効果 | 右記胃癌以外                          | 以下の胃癌患者                                                                                     |
|--------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                 | ○がん化学療法後に増悪した <b>HER2</b> 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌<br>○ <b>HER2</b> 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） |
| 通常投与量  | 5.4 mg/kg                       | 6.4 mg/kg                                                                                   |
| 一次減量   | 4.4 mg/kg                       | 5.4 mg/kg                                                                                   |
| 二次減量   | 3.2 mg/kg                       | 4.4 mg/kg                                                                                   |
| 中止     | 3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。 | 4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。                                                             |

**副作用に対する休薬、減量及び中止基準**

| 副作用               | 程度 <sup>注)</sup>                          | 処置                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 間質性肺疾患            | Grade 1 の場合                               | 投与を中止し、原則として再開しない。<br>ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1 用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。 |
|                   | Grade 2～4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                     |
| 左室駆出率 (LVEF) 低下   | 40% ≤ ベースラインからの絶対値の低下 < 10%<br>LVEF ≤ 45% | 休薬を考慮する。3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認する。                                                                            |
|                   | ベースラインからの絶対値の低下 ≥ 10%<br>かつ ≤ 20%         | 休薬し、3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の低下 < 10% に回復しない場合は、投与を中止する。                                             |
|                   | LVEF < 40% 又はベースラインからの絶対値の低下 > 20%        | 休薬し、3 週間以内に再測定を行い、再度 LVEF < 40% 又はベースラインからの絶対値の低下 > 20% が認められた場合は、投与を中止する。                                   |
| 症候性うっ血性心不全        |                                           | 投与を中止する。                                                                                                     |
| QT 間隔延長           | Grade 3 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                  |
|                   | Grade 4 の場合                               | 投与を中止する。                                                                                                     |
| Infusion reaction | Grade 1 の場合                               | 投与速度を 50% 減速する。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。                                                                 |
|                   | Grade 2 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を 50% 減速する。次回以降も減速した速度で投与する。                                             |
|                   | Grade 3 又は 4 の場合                          | 投与を中止する。                                                                                                     |
| 好中球数減少            | Grade 3 の場合                               | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。                                                             |
|                   | Grade 4 の場合                               | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                  |
| 発熱性好中球減少症         |                                           | 回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                             |
| 貧血                | Grade 3 の場合                               | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。                                                                        |
|                   | Grade 4 の場合                               | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                  |
| 血小板数減少            | Grade 3 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。                  |
|                   | Grade 4 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                  |
| 総ビリルビン増加          | Grade 2 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。                  |
|                   | Grade 3 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。<br>7 日以内に回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。<br>7 日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。                      |
|                   | Grade 4 の場合                               | 投与を中止する。                                                                                                     |
| 下痢又は大腸炎           | Grade 3 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。<br>3 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>3 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。                  |
|                   | Grade 4 の場合                               | 投与を中止する。                                                                                                     |
| 上記以外の副作用          | Grade 3 の場合                               | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。<br>7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。<br>7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。                  |
|                   | Grade 4 の場合                               | 投与を中止する。                                                                                                     |

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

2. ペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用に際しては、通常、成人に対して 1 日 1 回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には 840 mg を、2 回目以降は 420 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注すること。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

43. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

| 略語              | 英語                                                                                                                                                                                   | 日本語                                             |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ADC             | antibody-drug conjugate                                                                                                                                                              | 抗体薬物複合体                                         |
| ALT             | alanine aminotransferase                                                                                                                                                             | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                |
| 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                             |
| BICR            | blinded independent central review                                                                                                                                                   | 盲検下独立効果判定機関                                     |
| CI              | confidence interval                                                                                                                                                                  | 信頼区間                                            |
| DNA             | deoxyribonucleic acid                                                                                                                                                                | デオキシリボ核酸                                        |
| DTX             | docetaxel                                                                                                                                                                            | ドセタキセル水和物                                       |
| ERBB2           | erb-b2 receptor tyrosine kinase 2                                                                                                                                                    |                                                 |
| ESMO ガイドライン     | ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline                                                                                                                                       |                                                 |
| FAS             | full analysis set                                                                                                                                                                    | 最大の解析対象集団                                       |
| HER2            | human epidermal growth factor receptor type 2                                                                                                                                        | ヒト上皮増殖因子受容体 2 型                                 |
| HR              | hormone receptor                                                                                                                                                                     | ホルモン受容体（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体）                  |
| Ig              | immunoglobulin                                                                                                                                                                       | 免疫グロブリン                                         |
| IHC             | immunohistochemistry                                                                                                                                                                 | 免疫組織化学染色                                        |
| ILD             | interstitial lung disease                                                                                                                                                            | 間質性肺疾患                                          |
| ISH             | <i>in situ</i> hybridization                                                                                                                                                         | <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション                      |
| MedDRA          | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                                                                                                         | ICH 国際医薬用語集                                     |
| NCCN            | National Comprehensive Cancer Network                                                                                                                                                |                                                 |
| NCCN ガイドライン     | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer                                                                                        |                                                 |
| NCI-PDQ         | National Cancer Institute Physician Data Query                                                                                                                                       |                                                 |
| OS              | overall survival                                                                                                                                                                     | 全生存期間                                           |
| PFS             | progression free survival                                                                                                                                                            | 無増悪生存期間                                         |
| PIK3CA          | phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha                                                                                                               | ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸 3-キナーゼ触媒サブユニット $\alpha$ |
| PK              | pharmacokinetics                                                                                                                                                                     | 薬物動態                                            |
| PT              | preferred term                                                                                                                                                                       | 基本語                                             |
| PTX             | paclitaxel                                                                                                                                                                           | パクリタキセル                                         |
| QW              | quaque 1 week                                                                                                                                                                        | 1 週間間隔                                          |
| Q3W             | quaque 3 weeks                                                                                                                                                                       | 3 週間間隔                                          |
| 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                                      |

| 略語             | 英語                                              | 日本語                                   |
|----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| SOC            | system organ class                              | 器官別大分類                                |
| T-DM1          | trastuzumab emtansine (genetical recombination) | トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）                |
| THP            |                                                 | タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ及びペルツズマブの併用        |
| 一変申請           |                                                 | 製造販売承認事項一部変更承認申請                      |
| 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 日本乳癌学会編                    |
| 03 試験          |                                                 | DS8201-A-U302 試験（DESTINY-Breast03 試験） |
| 06 試験          |                                                 | D9670C00001 試験（DESTINY-Breast06 試験）   |
| 09 試験          |                                                 | D967UC00001 試験（DESTINY-Breast09 試験）   |
| トラスツズマブ        |                                                 | トラスツズマブ（遺伝子組換え）                       |
| トラスツズマブ/プラセボ   |                                                 | トラスツズマブとプラセボとの併用                      |
| トラスツズマブ/ペルツズマブ |                                                 | トラスツズマブとペルツズマブとの併用                    |
| ペルツズマブ         |                                                 | ペルツズマブ（遺伝子組換え）                        |
| 本薬             |                                                 | トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）               |
| 本薬/プラセボ        |                                                 | 本薬とプラセボとの併用                           |
| 本薬/ペルツズマブ      |                                                 | 本薬とペルツズマブとの併用                         |