

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）の「臨床成績」 等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）	エンハーツ点滴静注用 100 mg （第一三共株式会社）
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 ○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	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本剤を投与した臨床試験（DESTINY-Breast02 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本剤を投与した臨床試験成績より、本剤の臨床的有用性が示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する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20達第8号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】エンハーツ点滴静注用 100 mg [副作用、臨床成績、主要文献（一部抜粋）]

下線は該当箇所

改訂前				改訂後			
11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (10.1%) 重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照] 11.1.2 骨髄抑制 (58.0%) 好中球数減少 (38.5%)、貧血 (30.9%)、白血球数減少 (26.0%)、血小板数減少 (24.0%)、リンパ球数減少 (10.1%)、発熱性好中球減少症 (1.2%) 等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]				11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (10.2%) 重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照] 11.1.2 骨髄抑制 (56.6%) 好中球数減少 (37.0%)、貧血 (29.5%)、白血球数減少 (24.1%)、血小板数減少 (23.0%)、リンパ球数減少 (10.3%)、発熱性好中球減少症 (0.8%)、汎血球減少症 (0.1%) があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	30%以上	10%～ 30%以上	10%未満		30%以上	10%～ 30%以上	10%未満
皮膚	脱毛症 (35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症	皮膚	脱毛症 (35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠	精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠

改訂前				改訂後			
消化器	悪心 (70.3%)、 嘔吐 (35.3%)	下痢、便秘、 口内炎	腹痛、味覚障 害、消化不 良、腹部膨 満、鼓腸、 <u>胃 炎</u>	消化器	悪心 (69.8%)、 嘔吐 (34.5%)	下痢、便秘、 口内炎、 <u>腹痛</u>	味覚障害、消 化不良、腹部 膨満、 <u>胃炎</u> 、 鼓腸
肝臓		AST 増加、 ALT 増加	血中ビリル ビン増加、血 中 ALP 増 加、 <u>γ-GTP 増 加</u> 、肝機能異 常、肝機能検 査異常、 <u>トラ ンスアミナ ーゼ上昇</u>	肝臓		AST 増加、 ALT 増加	血中ビリル ビン増加、血 中 ALP 増 加、 <u>γ-GTP 増 加</u> 、肝機能異 常、 <u>トランス アミナーゼ 上昇</u> 、肝機能 検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳 嗽、上気道感 染、肺炎	呼吸器			呼吸困難、咳 嗽、上気道感 染、肺炎
循環器			心電図 QT 延 長、 <u>駆出率減 少</u> 、心不全	循環器			<u>駆出率減 少</u> 、心電図 QT 延長、心 不全

改訂前				改訂後			
その他	疲労 (46.9%)、 <u>食欲減退</u> (30.8%)	<u>体重減少</u>	筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、末梢性浮腫、 <u>ドライアイ</u> 、脱水、霧視、血中クレアチニン増加	その他	疲労 (48.2%)	<u>食欲減退</u>	<u>体重減少</u> 、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、 <u>ドライアイ</u> 、末梢性浮腫、脱水、霧視、血中クレアチニン増加
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 (略) 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (略) (新設)				17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 (略) 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 <u>(DESTINY-Breast01)</u> (略) <u>17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (DESTINY-Breast02)</u> <u>トラスツズマブ エムタンシンによる治療歴のある HER2 陽性</u> <u>注 3) の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当</u> <u>医師が選択した治療薬 (トラスツズマブとカペシタビン又はラパ</u> <u>チニブとカペシタビン) を比較する非盲検無作為化試験を実施し</u> <u>た¹⁴⁾。本剤群では本剤 5.4mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。</u> <u>被験者 608 例 (日本人 70 例を含む。本剤群 406 例、医師選択治</u> <u>療群 202 例) において、主要評価項目である独立効果判定機関で</u> <u>の評価に基づく無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間] は本剤</u> <u>群で 17.8 [14.3~20.8] カ月、医師選択治療群で 6.9 [5.5~8.4]</u> <u>カ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード</u> <u>比 [95%信頼区間] : 0.36 [0.28~0.45]、層別ログランク検定 :</u> <u>P<0.000001、有意水準 [両側] =0.05)。</u> また、主要評価項目に 続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項			

改訂前

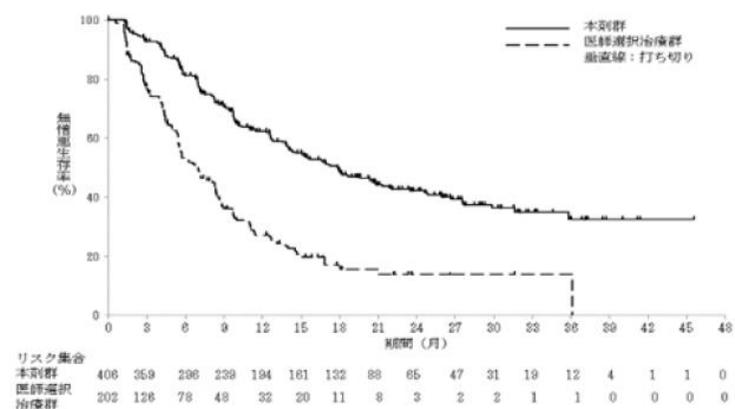
改訂後

目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値 [95%信頼区間]：本剤群 39.2 [32.7～推定不能] カ月、医師選択治療群 26.5 [21.0～推定不能] カ月、ハザード比 [95%信頼区間]：0.66 [0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準 [両側] =0.0040）。

本剤群 404 例（日本人 45 例を含む）において、副作用が 394 例（97.5%）に認められた。主な副作用は、悪心 277 例（68.6%）、疲労 209 例（51.7%）、脱毛症 142 例（35.1%）、好中球数減少 134 例（33.2%）、嘔吐 131 例（32.4%）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は 45 例中 6 例（13.3%）に認められた。

注 3) IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

改訂前

改訂後

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある注3)HER2陽性注4)の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した14)。

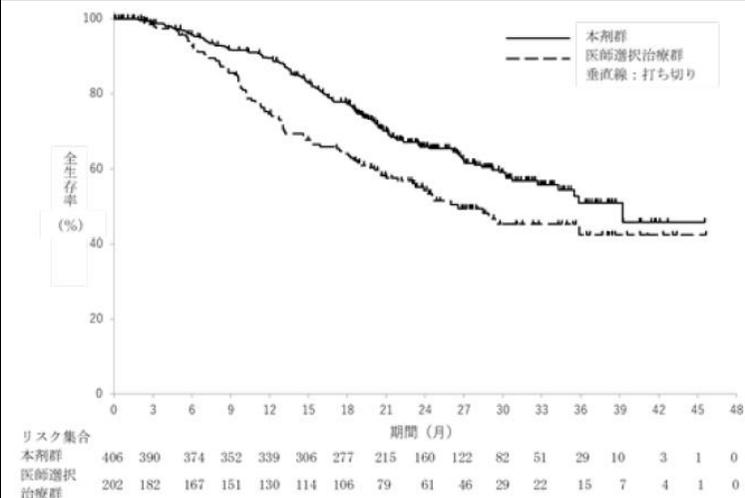
(略)

注3) 次のいずれかの患者を対象とした。

- ・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
- ・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6カ月以内に疾患進行が認められた患者。

注4) IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

(略)



17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (DESTINY-Breast03)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある注4) HER2陽性注5)の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した15)。

(略)

注4) 次のいずれかの患者を対象とした。

- ・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
- ・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6カ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5) IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

(略)

改訂前	改訂後
<p>17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>化学療法歴のある^{注 5)}HER2 低発現^{注 6)}の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル〔アルブミン懸濁型〕）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した¹⁵⁾。</p> <p>（略）</p> <p>注 5) 手術不能又は再発乳癌に対して、1 又は 2 つの化学療法歴のある患者を対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1 つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者を対象とされた。</p> <p>注 6) IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者が組み入れられた。</p> <p>（略）</p> <p>17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験</p> <p>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある 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て、無作為化試験を実施した¹⁶⁾。被験者 151 例（日本人 52 例を含む）に、本剤 5.4mg/kg 又は 6.4mg/kg^{注 7)}を 3 週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤 5.4mg/kg が投与された 52 例（日本人 23 例を含む）^{注 8)}において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率〔95%信頼区間〕は 53.8〔39.5～67.8〕%であった。</p> <p>（略）</p> <p>注 7) がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽</p>	<p>17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 <u>(DESTINY-Breast04)</u></p> <p>化学療法歴のある^{注 6)}HER2 低発現^{注 7)}の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル〔アルブミン懸濁型〕）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した¹⁶⁾。</p> <p>（略）</p> <p>注 6) 手術不能又は再発乳癌に対して、1 又は 2 つの化学療法歴のある患者を対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1 つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者を対象とされた。</p> <p>注 7) IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者が組み入れられた。</p> <p>（略）</p> <p>17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験 <u>(DESTINY-Lung02)</u></p> <p>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある 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て、無作為化試験を実施した¹⁷⁾。被験者 151 例（日本人 52 例を含む）に、本剤 5.4mg/kg 又は 6.4mg/kg^{注 8)}を 3 週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤 5.4mg/kg が投与された 52 例（日本人 23 例を含む）^{注 9)}において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率〔95%信頼区間〕は 53.8〔39.5～67.8〕%であった。</p> <p>（略）</p> <p>注 8) がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽</p>

改訂前	改訂後
<p>性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は 5.4mg/kg（体重）を 3 週間間隔投与である。</p> <p>注 8) 本剤 5.4mg/kg 群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から 4.5 カ月以上経過した患者。</p> <p>(略)</p> <p>17.1.5 国際共同第 II 相試験 トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性^{注 2)} の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）を比較する非盲検無作為化試験を実施した^{4)、17)}。</p> <p>(略)</p> <p>注 9) IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた。</p>	<p>性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は 5.4mg/kg（体重）を 3 週間間隔投与である。</p> <p>注 9) 本剤 5.4mg/kg 群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から 4.5 カ月以上経過した患者。</p> <p>(略)</p> <p>17.1.6 国際共同第 II 相試験 (DESTINY-Gastric01) トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性^{注 10)} の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）を比較する非盲検無作為化試験を実施した^{4)、18)}。</p> <p>(略)</p> <p>注 10) IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた。</p>
<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序 トラスツズマブ デルクステカンは、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体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を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ デルクステカンは、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、遊離したカンプトテシン誘導体が 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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁸⁾。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果 トラスツズマブ デルクステカンは、<i>in vitro</i> において、HER2 陽</p>	<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序 トラスツズマブ デルクステカンは、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体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を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ デルクステカンは、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、遊離したカンプトテシン誘導体が 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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁹⁾。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果 トラスツズマブ デルクステカンは、<i>in vitro</i> において、HER2 陽</p>

改訂前	改訂後
<p>性のヒト乳癌由来 KPL-4 及び SK-BR-3 細胞株、並びにヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁹⁾。また、トラスツズマブ デルクステカンは、<i>in vivo</i>において、HER2 陽性の KPL-4 細胞株、乳癌患者由来 CTG-0708 腫瘍組織片、NCI-N87 細胞株、胃癌患者由来 NIBIO G016 腫瘍組織片、HER2 低発現の乳癌患者由来 CTG-2308 腫瘍組織片、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H1781 細胞株、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (点突然変異又はエクソン 20 挿入変異) を導入したヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H322 細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{20) 21)}。</p>	<p>性のヒト乳癌由来 KPL-4 及び SK-BR-3 細胞株、並びにヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株に対して増殖抑制作用を示した²⁰⁾。また、トラスツズマブ デルクステカンは、<i>in vivo</i>において、HER2 陽性の KPL-4 細胞株、乳癌患者由来 CTG-0708 腫瘍組織片、NCI-N87 細胞株、胃癌患者由来 NIBIO G016 腫瘍組織片、HER2 低発現の乳癌患者由来 CTG-2308 腫瘍組織片、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H1781 細胞株、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (点突然変異又はエクソン 20 挿入変異) を導入したヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H322 細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{21) 22)}。</p>
<p>23.主要文献 1) ～3) (略) 4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-J202 試験) 5) ～12) (略) 13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-U201 試験) (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5) 14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U302 試験) (2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1) 15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U303 試験) (2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1) 16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-U206 試験) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1) 17) ～21) (略)</p>	<p>23.主要文献 1) ～3) (略) 4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-J202 試験、<u>DESTINY-Gastric01</u>) 5) ～12) (略) 13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-U201 試験、<u>DESTINY-Breast01</u>) (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5) 14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U301 試験、<u>DESTINY-Breast02</u>) 15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U302 試験、<u>DESTINY-Breast03</u>) (2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1) 16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U303 試験、<u>DESTINY-Breast04</u>) (2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1) 17) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (DS8201-A-U206 試験、<u>DESTINY-Lung02</u>) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1) 18) ～22) (略)</p>