

ゴセレリン酢酸塩の

「効能又は効果に関連する注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ゴセレリン酢酸塩	ゾラデックス 3.6 mg デポ（アストラゼネカ株式会社）
効能・効果	○前立腺癌 ○閉経前乳癌	
改訂の概要	「5. 効能又は効果に関連する注意」の項について、アンドロゲン受容体（以下、「AR」）陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対してダロルタミドと併用する際の用法及び用量は、ダロルタミドの電子添文を参照する旨を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌を対象に、ダロルタミドとゴセレリン酢酸塩を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が認められたことから、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線部は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈閉経前乳癌〉 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈閉経前乳癌〉 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。 <u>〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉</u> <u>ダロルタミドと併用する際の用法及び用量は、ダロルタミドの電子添文を参照すること。</u></p>

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）の
「使用上の注意」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）
効能・効果	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）
改訂の概要	○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 1. 「効能又は効果に関連する注意」の項について、「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旨の記載を削除する。また、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・再発の胃癌に対する本剤の二次治療における有効性及び安全性は確立していない旨を削除する。 2. 「臨床成績」の項に、トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む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に本剤を投与した臨床試験（DS8201-A-U306 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（遺伝子組換え）を含む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】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.12 (略) 〈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〉 <u>5.13 「17. 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。[17.1.7 参照]</u> 5.14 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。 5.15 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。 5.16 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。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.12 (略) 〈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〉 (削除) 5.13 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。 5.14 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。 5.15 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。</p>
<p>11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (10.4%) 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 (56.1%) 好中球数減少 (37.2%)、貧血 (29.2%)、白血球数減少 (23.9%)、</p>	<p>11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (10.8%) 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 (38.4%)、貧血 (29.4%)、白血球数減少 (24.2%)、</p>

血小板数減少 (21.8%)、リンパ球数減少 (10.1%)、発熱性好中球減少症 (0.9%)、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]

11.1.3 Infusion reaction (1.4%)

重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症 (37.5%)		発疹、そう痒症、皮膚色素過剰
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
消化器	悪心 (68.9%)、 嘔吐 (32.8%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST 増加、ALT 増加	血中ビリルビン増加、血中ALP 増加、 γ -GTP 増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎

血小板数減少 (22.4%)、リンパ球数減少 (10.1%)、発熱性好中球減少症 (1.1%)、汎血球減少症 (0.2%) があらわれることがある。
[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction (1.2%)

重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

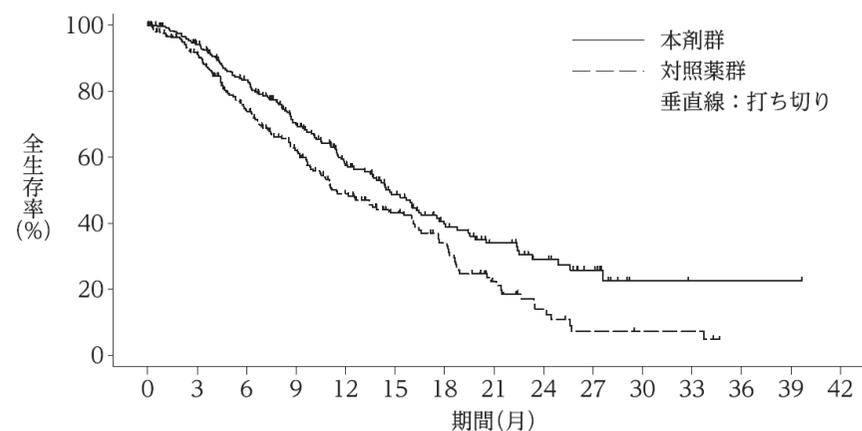
	30%以上	10~30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症 (36.0%)		発疹、そう痒症、皮膚色素過剰
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
消化器	悪心 (66.1%)、 嘔吐 (31.3%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST 増加、ALT 増加	血中ビリルビン増加、血中ALP 増加、 γ -GTP 増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎

循環器			駆出率減少、 心電図 QT 延 長、心不全	循環器			駆出率減少、 心電図 QT 延 長、心不全
その他	疲労 (47.8%)	食欲減退	体重減少、筋 骨格痛、低カ リウム血症、 鼻出血、発熱、 ドライアイ、 末梢性浮腫、 霧視、脱水、血 中クレアチニ ン増加	その他	疲労 (47.8%)	食欲減退	体重減少、筋 骨格痛、低カ リウム血症、 鼻出血、発熱、 ドライアイ、 末梢性浮腫、 霧視、脱水、血 中クレアチニ ン増加
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.6 (略)</p> <p>〈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〉 (新設)</p>				<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.6 (略)</p> <p>〈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〉</p> <p><u>17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 (DESTINY-Gastric04)</u></p> <p><u>トラスツズマブを含む化学療法で増悪が認められた HER2 陽性</u> <u>注 13) 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</u> <u>癌患者を対象として、ラムシルマブとパクリタキセルとの併用</u> <u>を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した^{19)、20)}。本剤群</u> <u>では本剤 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。被験者 494 例</u> <u>(日本人 50 例を含む。本剤群 246 例、対照薬群 248 例)におい</u> <u>て、主要評価項目である全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は</u> <u>本剤群で 14.7 [12.1～16.6] カ月、対照薬群で 11.4 [9.9～15.5]</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] : 0.702 [0.550～0.896]、層別ログランク検</u> <u>定 : P=0.0044、有意水準 [両側] =0.0228)。</u></p> <p><u>本剤群 244 例 (日本人 26 例を含む)において、副作用が 93.0%</u> <u>(227/244 例)に認められた。主な副作用は、疲労及び好中球数</u></p>			

減少各 48.0% (117/244 例)、悪心 44.3% (108/244 例)、貧血 31.1% (76/244 例)、食欲減退 29.1% (71/244 例)、白血球数減少及び血小板数減少各 26.6% (65/244 例)、下痢 25.8% (63/244 例)、脱毛症 24.2% (59/244 例)、トランスアミナーゼ上昇 21.7% (53/244 例)、嘔吐 20.1% (49/244 例) 等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は 30.8% (8/26 例) に認められた。

注 13) トラスツズマブを含む一次治療中又は治療後に増悪が確認された後に、IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性が認められた患者が組み入れられた。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本剤群	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
対照薬群	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

17.1.7 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

17.1.8 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 14)} の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道

<p>HER2 陽性^{注 13)} 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)、19)}。(略)</p> <p>本剤群 125 例（日本人 99 例を含む）において、副作用が 97.6%（122/125 例）に認められた。主な副作用は、好中球数減少 62.4%（78/125 例）、悪心 57.6%（72/125 例）、食欲減退 52.8%（66/125 例）、貧血 40.8%（51/125 例）、血小板数減少 38.4%（48/125 例）、白血球数減少 37.6%（47/125 例）、倦怠感 34.4%（43/125 例）、下痢 24.8%（31/125 例）、脱毛症 22.4%（28/125 例）、リンパ球数減少 21.6%（27/125 例）、嘔吐 20.8%（26/125 例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は 11.1%（11/99 例）に認められた。<u>[5.13 参照]</u></p> <p>注 13) 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)</p>	<p>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)、21)}。(略)</p> <p>本剤群 125 例（日本人 99 例を含む）において、副作用が 97.6%（122/125 例）に認められた。主な副作用は、好中球数減少 62.4%（78/125 例）、悪心 57.6%（72/125 例）、食欲減退 52.8%（66/125 例）、貧血 40.8%（51/125 例）、血小板数減少 38.4%（48/125 例）、白血球数減少 37.6%（47/125 例）、倦怠感 34.4%（43/125 例）、下痢 24.8%（31/125 例）、脱毛症 22.4%（28/125 例）、リンパ球数減少 21.6%（27/125 例）、嘔吐 20.8%（26/125 例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は 11.1%（11/99 例）に認められた。</p> <p>注 14) 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)</p>
<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>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²⁰⁾。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>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²¹⁾。また、<i>in vivo</i> において、HER2 陽性の KPL-4 細胞株、乳癌患者由来 CTG-</p>	<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>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²²⁾。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>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²³⁾。また、<i>in vivo</i> において、HER2 陽性の KPL-4 細胞株、乳癌患者由来 CTG-</p>

<p>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 ²²⁾、²³⁾。</p>	<p>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 ²⁴⁾、²⁵⁾。</p>
<p>23.主要文献 1) ~18) (略) (新設) 19) ~23) (略)</p>	<p>23.主要文献 1) ~18) (略) 19) <u>Shitara K, et al. : N Engl J Med. 2025 ; 393 (4) : 336-348</u> 20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U306 試験、<u>DESTINY-Gastric04</u>) 21) ~25) (略)</p>