

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ダトロウェイ点滴静注用100mg
[一 般 名] ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月14日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和 6 年 11 月 25 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] ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ダトポタマブ 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 6 年 3 月 14 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）108 mg を含有する
用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] ダトポタマブ デルクステカンは、抗体薬物複合体（分子量：約 152,000）であり、
遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個のシステイン残基に、カンプトテシン
誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-
9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒ
ドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミ
ノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イ
ル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（C₅₂H₅₇FN₉O₁₃；分子量：1,035.06））が結合し
ている。抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質 Trop-2 モノクローナル抗体であり、そ
の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、CHO 細胞により産
生される。タンパク質部分は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及
び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分
子量：約 148,000）である。

Datopotamab Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group (C₅₂H₅₇FN₉O₁₃; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of four cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is an anti-cell surface glycoprotein Trop-2 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells.

The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

H 鎖

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT TAGMQWVRQA PGQGLEWMGW
INTHSGVPKY AEDFKGRVTI SADTSTSTAY LQLSSLKSED TAVYYCARSG
FGSSYWYFDV WGQGTLLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKHTTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSDGSEFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

```

L 鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

```

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

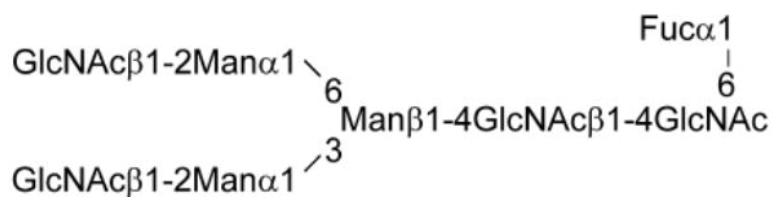
薬物結合可能部位：H 鎖 C224、H 鎖 C230、H 鎖 C233、L 鎖 C214

糖鎖結合：H 鎖 N301

部分的プロセシング：H 鎖 K451

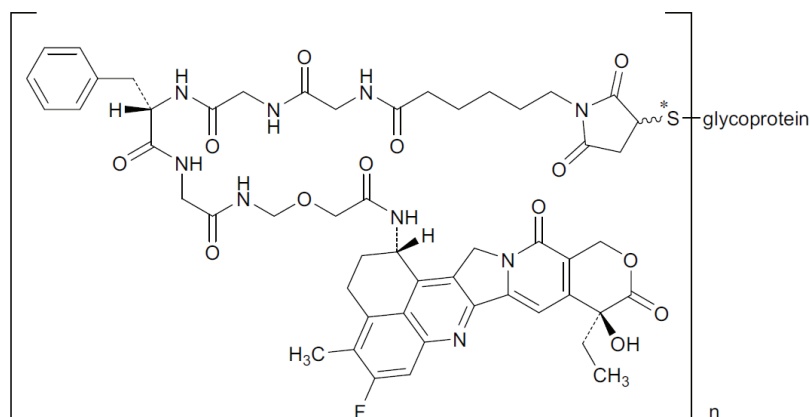
ジスルフィド結合：H 鎖 C224－L 鎖 C214、H 鎖 C230－H 鎖 C230、H 鎖 C233－H 鎖 C233

主な糖鎖の推定構造



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

デルクステカン部位の構造式：



n=平均 4

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

分子式： $C_{6464}H_{9984}N_{1708}O_{2016}S_{44}$ （タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 152,000

[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、本品目の化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰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、下記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]

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法及び用量]

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

審査報告（1）

令和 6 年 10 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〕	ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
〔一 般 名〕	ダトポタマブ 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 6 年 3 月 14 日
〔剤形・含量〕	1 パイアル中にダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）108 mg を含有する用時溶解注射剤

〔申請時の効能・効果〕

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.0 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。

〔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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	8
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	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
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	21
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	29
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	66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	67

〔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、TROP-2 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 Dato 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 DXd 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 TROP-2 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 DXd 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。

1.2 開発の経緯等

申請者により、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象とした国際共同第 I 相試験 (TP01 試験) が 2018 年 1 月から実施された。その後、申請者及び AstraZeneca 社により、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰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 (TB01 試験) が 2021 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、TB01 試験を主要な試験成績として、それぞれ 20 年 月及び 20 年 月に申請が行われ、現在審査中である。

なお、2024 年 8 月時点において、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、TP01 試験及び TB01 試験への患者の組入れが、それぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、TB01 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は TROP-2 に対するヒト化モノクローナル抗体である Dato に、カンプトテシン誘導体である DXd とペプチドリンカーからなる MAAA-1162a を結合させた ADC である。

2.1 原薬

及び が原薬の重要中間体として管理されている。

2.1.1 Dato

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

に を免疫して作製されたモノクローナル抗体のアミノ酸配列を基に、ヒト化 IgG1 抗体への遺伝子改変等を経て Dato の遺伝子発現構成体が構築された。当該構成体を CHO 細胞株に導入し、得られた細胞株から Dato の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA まで培養した細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は 以下で保管される。MCB 、WCB 。

2.1.1.2 製造方法

Dato の製造工程は、WCB バイアル融解・拡大培養、前培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化（ 処理）、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、及び最終ろ過・充填・試験検査・凍結・保管工程からなる。

重要工程は、 工程とされている。

Dato の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

Dato の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA について純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対して実施された試験のうち透過型電子顕微鏡観察以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
ウイルス不活化（ 処理）				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥16.15	≥7.16	≥10.23	≥16.16

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

Dato の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の Dato の同等性/同質性が確認されている。なお、国際共同第Ⅲ相試験（TB01 試験）では、申請製法以前の製法で製造された Dato を用いた製剤及び申請製法で製造された Dato を用いた製剤が使用された。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。なお、生物学的性質に関する主な検討結果については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項に記載する。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾 ()、ジスルフィド結合、 、 、二次構造、 、熱安定性
物理的・化学的性質	電荷バリエーション、サイズバリエーション、タンパク質含量、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖プロファイル、 、 、O-結合型糖鎖
生物学的性質	TROP-2 結合活性
	FcγRIIIa 結合親和性、FcRn 結合親和性、C1q 結合親和性
	細胞増殖抑制活性
	ADCC 活性、CDC 活性

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、化合物 A* が目的物質関連物質とされた。不純物 A* 及び不純物 B* が目的物質由来不純物とされ、いずれも Dato、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 C*、不純物 D*、不純物 E*、不純物 F*、不純物 G*、不純物 H*、不純物 I*、不純物 J*、元素不純物及び抽出物/溶出物が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物のうち、 はリスクアセスメントの結果、Dato への混入リスク又は安全性のリスクは低いと判断され、 は製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.1.6 Dato の管理

Dato の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (CEX-HPLC)、pH、純度試験 (CEX-HPLC、SE-HPLC 及び CE-SDS (非還元))、エンドトキシン、微生物限度、 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.1.7 安定性

Dato の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 Dato の主要な安定性試験の概略

	Dato 製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	℃	カ月	
	申請製法	3		カ月*	
加速試験	申請製法	3	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	

*: カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、 における の増加、 の増加傾向及び の減少、 における の増加傾向、 の増加及び の減少、 における の減少傾向、 の増加が認められた。

以上より、Dato の有効期間は、 を用いて、℃以下で保存するとき、 カ月とされた。

2.1.2 MAAA-1162a

薬物リンカー中間体である MAAA-1162a は、申請者が製造販売している「エンハーツ点滴静注用 100 mg」の製造に使用されている薬物リンカー中間体（ ）と同一である。

2.1.3 ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、 、 、 、 、 、 、 、 充填・凍結・保管及び試験検査工程からなる。

重要工程は、 、 、 及び 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、国際共同第Ⅲ相試験（TB01 試験）では、申請製法以前の製法で製造された原薬を用いた製剤及び申請製法で製造された原薬を用いた製剤が使用された。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

表 4 に示す特性解析が実施された。

表 4 特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（ ）、ジスルフィド結合、 、薬物抗体比、 、二次構造、 、熱安定性
物理的・化学的性質	電荷バリエーション、サイズバリエーション、タンパク質含量
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	TROP-2 結合活性
	FcγRIIIa 結合親和性、FcRn 結合親和性、C1q 結合親和性
	細胞増殖抑制活性
	ADCC 活性、CDC 活性

原薬及び同時に評価された Dato の生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 細胞増殖抑制活性は、ヒト膵腺癌由来 BxPC-3 細胞株を用いた *in vitro* 試験、及びヒト NSCLC 由来 NCI-H292 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた *in vivo* 試験により評価された。いずれの試験においても、Dato では細胞増殖抑制活性は認められず、原薬では細胞増殖抑制活性が認められた。
- としての測定により、Dato 及び原薬の ADCC 活性が認められた。申請者は、異種移植マウスを用いた *in vivo* 試験において Dato の ことを考慮すると、*in vivo* においては原薬の ADCC 活性の 、また、ADCC 活性に影響を及ぼす可能性のある に関連する で管理しており、当該 の恒常性は担保されていると考える旨を説明している。
- を用いた測定において、Dato 及び原薬の CDC 活性は認められなかった。

2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、化合物B* が目的物質関連物質とされた。不純物K*、不純物L* 及び 不純物M* が目的物質由来不純物とされ、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

不純物N*、不純物O*、不純物P*、不純物Q*、元素不純物及び抽出物/溶出物が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物のうち、[REDACTED] はリスクアセスメントの結果、原薬への混入リスク又は安全性のリスクは低いと判断されており、[REDACTED] 以外は①製造工程で十分に除去されることが確認されている、又は②MAAA-1162a、原薬若しくは製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.4 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HI-HPLC 及びペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（キャピラリーゾーン電気泳動、SE-HPLC、CE-SDS（還元）及び RP-HPLC）、薬物抗体比、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	[REDACTED]℃	[REDACTED]カ月*	[REDACTED]
	申請製法	6		[REDACTED]カ月*	
加速試験	申請製法	6	5±3℃	6カ月	[REDACTED]
苛酷試験	申請製法	6	25±2℃/60±5%RH	6カ月	

*：[REDACTED]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の増加傾向及び[REDACTED]の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の増加、[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の減少、[REDACTED]における[REDACTED]の増加及び[REDACTED]の減少傾向、[REDACTED]における[REDACTED]の増加及び[REDACTED]の増加、[REDACTED]の増加、[REDACTED]の上昇傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]を用いて、[REDACTED]℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 褐色ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 108 mg（タンパク質量）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポリソルベート 80 が添

* 新薬承認情報提供時に置換

加剤として含まれる。なお、注射用水 5 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク質濃度は 20 mg/mL）した際に本薬 100 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解・混合、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻締、検査、包装・表示及び製品試験・保管工程からなる。

重要工程は、[]及び[]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、国際共同第Ⅲ相試験（TB01 試験）では、申請製法以前の製法で製造された製剤及び申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[]及びキャピラリーゾーン電気泳動）、浸透圧、pH、純度試験（キャピラリーゾーン電気泳動、SE-HPLC、CE-SDS（還元）及び RP-HPLC）、薬物抗体比、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、生物活性（[]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	■ヵ月 ^{*2}	フッ素樹脂ラミネートブチルゴム栓及び褐色ガラスバイアル
加速試験	3	25±2℃/60%±5%RH	6 ヵ月	
苛酷試験	3	40±2℃/75±5%RH	6 ヵ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

*1：[]製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤、*2：[]ヵ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[]における[]の増加傾向、[]における[]の増加傾向及び[]の増加傾向、[]の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてフッ素樹脂ラミネートブチルゴム栓及び褐色ガラスバイアルを用いて、2～8℃で保存するとき、36 ヵ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物の管理については 2.1.1.5.2 及び 2.1.3.3.2、製造工程由来不純物の管理については 2.1.1.5.3 及び 2.1.3.3.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、表 7 に示す CQA が特定された。

表 7 特定された CQA 一覧

Dato の CQA	、HCP、宿主細胞由来 DNA、 、タンパク質含量、同一性、pH、 、外観、純度（ ）、外来性ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、バイオバーデン
MAAA-1162a の CQA	「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照
原薬の CQA	外観（色、澄明性）、pH、浸透圧、 、タンパク質濃度、 、不純物、
製剤の CQA	性状（外観）、確認試験、浸透圧、pH、純度（ 不純物）、 水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、タンパク質濃度、 、容器完全性

- 工程の特性解析：

工程のリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、工程パラメータが CQA 又は工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの重要度の判定及び許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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 TROP-2 に対する結合性（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

TROP ファミリータンパクであるヒト TROP-1（組換えタンパク）及びヒト TROP-2（組換えタンパク）に対する本薬、及びヒト IgG1 モノクローナル抗体と DXd を本薬と同一のリンカーを介して結合させた ADC である IgG-DXd の結合活性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び IgG-DXd の結合活性は、表 8 のとおりであった。

表 8 TROP-1 及び TROP-2 に対する本薬及び IgG-DXd の結合活性

	結合活性*	
	本薬	IgG-DXd
TROP-1	-0.037 ± 0.016	0.030 ± 0.036
TROP-2	3.183 ± 0.049	0.032 ± 0.034

平均値±標準偏差、n=3、*：波長 450 nm における吸光度

ヒト、カニクイザル、マウス及びラット TROP-2 を発現させた CHO-K1 細胞株に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル TROP-2 を発現させた CHO-K1 細胞株に対する本薬の EC₅₀ 値（平均値 [95%CI]、n=3）は、それぞれ 110.42 [80.32, 151.79] ng/mL 及び 97.65 [77.70, 122.72] ng/mL であった。一方、本薬はマウス及びラット TROP-2 には結合しなかった。

3.1.2 DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1-5）

ヒト膀胱癌由来 CFPAC-1 細胞株を用いて、本薬、IgG-DXd、Dato 及び DXd の①DNA 傷害作用及び②アポトーシス誘導作用が、それぞれ①CHK1 のリン酸化及び②切断型 PARP の発現量を指標に、ウエスタ

ンプロット法により検討された。その結果、DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用は本薬及び DXd では認められたが、IgG-DXd 及び Dato では認められなかった。

3.1.3 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-6)

3 例の健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、TROP-2 を内在性に発現する NCI-H322 細胞株に対する本薬及び IgG-DXd の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、本薬及び IgG-DXd の EC₅₀ 値及び最大 ADCC 活性¹⁾ は、表 9 のとおりであった。

表 9 本薬及び IgG-DXd の EC₅₀ 値及び最大 ADCC 活性

		被験者 1	被験者 2	被験者 3
本薬	EC ₅₀ 値* (ng/mL)	206 [9.09, 4,660]	10.8 [6.97, 16.8]	5.27 [4.26, 6.52]
	最大 ADCC 活性 (%)	25.1	32.9	64.1
IgG-DXd	EC ₅₀ 値* (ng/mL)	1,060 [0.00390, 291,000,000]	329 [77.0, 1,400]	38.3 [8.09, 182]
	最大 ADCC 活性 (%)	3.13	2.20	3.69

n=3、*：平均値 [95%CI]

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

TROP-2 を内在性に発現する CFPAC-1 及び BxPC-3 細胞株、並びに TROP-2 を発現していないヒト NSCLC 由来 Calu-6 細胞株に対する本薬、IgG-DXd、Dato 及び DXd の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬、IgG-DXd、Dato 及び DXd の IC₅₀ 値は、表 10 のとおりであった。

表 10 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬、IgG-DXd、Dato 及び DXd の増殖抑制作用

細胞株	TROP-2 発現量*	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		本薬	IgG-DXd	Dato	DXd
CFPAC-1	22.1	706 [485, 1,030]	≥20,000	≥20,000	2.82 [2.36, 3.37]
BxPC-3	47.9	74.6 [69.0, 80.7]	≥20,000	≥20,000	1.58 [1.35, 1.85]
Calu-6	1.1	≥20,000	≥20,000	≥20,000	1.15 [1.07, 1.24]

平均値 [95%CI]、n=3、*：フローサイトメトリー法を用いて算出された平均蛍光強度

3.1.4.2 *in vivo*

3.1.4.2.1 乳癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-10)

TROP-2 を内在性に発現するヒト乳癌由来 HCC1806 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、IgG-DXd 及び Dato の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 170 mm³ に達した日 (第 0 日目) に、本薬、IgG-DXd 又は Dato 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 18 日目において、対照 (溶媒²⁾)、IgG-DXd 群及び Dato 群と比較して、本薬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)。

¹⁾ ADCC 活性による細胞傷害作用が認められた細胞の割合

²⁾ 5%ソルビトール含有 10 mmol/L 酢酸緩衝液 (pH5.5)

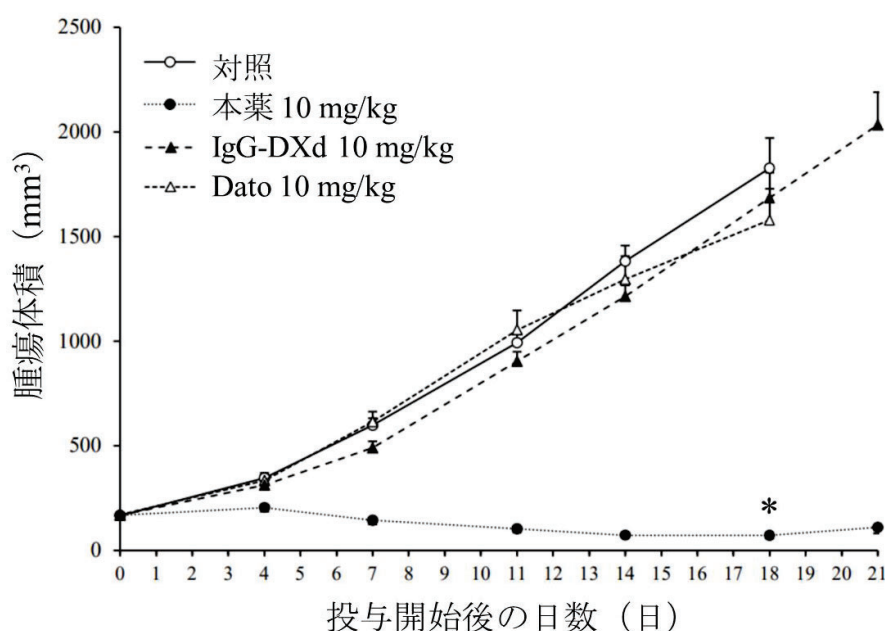


図1 HCC1806細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n=6、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p<0.0001$ （Dunnett検定）、
IgG-DXd群及びDato群に対していずれも $p<0.0001$ （Student's t検定）

3.1.4.2.2 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9）

CFPAC-1細胞株を皮下移植したヌードマウス（6例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 170 mm^3 に達した日（第0日目）に、本薬0.125、0.25、0.5、1、2又は 4 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第21日目において、対照（溶媒³⁾）群と比較して、本薬0.5、1、2及び 4 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p<0.0001$ 、Dunnett検定）。

TROP-2を内在性に発現するNCI-H292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、IgG-DXd及びDatoの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 160 mm^3 に達した日（第0日目）に、本薬、IgG-DXd又はDato 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第14日目において、①対照（溶媒²⁾）群並びに②IgG-DXd群及びDato群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（① $p<0.0001$ 、Dunnett検定及び②いずれも $p<0.0001$ 、Student's t検定）。

TROP-2を内在性に発現するヒトNSCLC由来HCC827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、IgG-DXd及びDatoの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 200 mm^3 に達した日（第0日目）に、本薬、IgG-DXd又はDato 10 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第21日目において、①対照（溶媒²⁾）群並びに②IgG-DXd群及びDato群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（① $p<0.0001$ 、Dunnett検定及び②いずれも $p<0.0001$ 、Student's t検定）。

³⁾ 0.02%ポリソルベート80及び9%スクロース含有 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH6.0）

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-1)

86 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する DXd 10 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用、放射性標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、上記のいずれに対しても、50%以上の阻害作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

カニクイザル (5 例/群) に本薬 10 又は 80 mg/kg が単回静脈内投与され、中枢神経系に及ぼす本薬の影響が、機能観察総合評価法等により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす DXd の影響が検討された。その結果、DXd 1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ による hERG カリウム電流の阻害率 (%) ($n=5$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ -4.24 ± 2.59 、 0.42 ± 2.95 及び -0.74 ± 4.18 であり、本薬による影響は認められなかった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

カニクイザル (5 例/群) に本薬 10 又は 80 mg/kg が単回静脈内投与され、心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) 並びに心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

カニクイザル (5 例/群) に本薬 10 又は 80 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数及び血液ガス (動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度) に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬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。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び乳癌に対する有効性について、以下のように説明している。

TROP-2 は、1 回膜貫通型タンパクであり、乳癌等の腫瘍細胞の細胞膜上に高発現している (Genes Cancer 2015; 6: 84-105、Exp Mol Pathol 2013; 94: 73-8 等)。

本薬は、TROP-2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である Dato 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 DXd をペプチドリンカーにて結合させた ADC であり、腫瘍細胞の細胞膜上の TROP-2 に結合し (3.1.1 参照)、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 DXd がトポイソメラーゼ I を阻害し、DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと (3.1.2 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、下記の点を考慮すると、乳癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- HR 陽性かつ HER2 陰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（TB01 試験）において、TROP-2 の発現状況が確認可能な腫瘍組織検体を有する患者の 95%で TROP-2 の発現が認められたこと
- 本薬は、TROP-2 を内在性に発現するヒト乳癌由来細胞株を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こと（3.1.4.2.1 参照）
- TROP-2 を発現していない腫瘍細胞に対しては、本薬が TROP-2 を発現する細胞に取り込まれた後、遊離した DXd が細胞外に拡散し、作用することで、増殖抑制作用を示す可能性があること（Gynecol Oncol 2024; 8: 16-23 等）。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における本薬の PK は、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬の構成成分である DXd の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。なお、本項及び 6 項では、薬物部分（DXd）との結合の有無を問わない抗 TROP-2 抗体（Dato）を纏めて「総抗体」と記載する。

ラット及びサル血漿中の本薬及び総抗体の定量は、リガンド結合法により行われた（定量下限：10 ng/mL）。ラット及びサル血漿中の DXd の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.1 ng/mL）。ラット及びサル血漿中の抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の検出は、ECL 法により行われた。サル組織中の放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：6.64 ng Eq./g）

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 0.2、0.6、2 又は 6 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表 11）。検討された用量範囲において、本薬及び総抗体の AUC_{inf} は用量比を上回って増加した。申請者は、当該結果が得られた理由について、用量の増加に伴い、TROP-2 への結合を介した本薬及び総抗体の抗原依存的な消失が飽和した可能性が考えられる旨を説明している。なお、各測定時点における DXd は概ね定量下限未満であった。

抗ダトポタマブ デルクステカン抗体は 9/12 例に検出された。

表 11 本薬及び総抗体の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与）

測定対象	投与量 (mg/kg)	AUC _{inf} (µg・day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本薬	0.2	9.05±0.61	1.48±0.11	22.2±1.6	38.4±1.9
	0.6	27.5±0.8	1.65±0.16	21.8±0.7	42.2±3.2
	2	118±21	1.96±0.33	17.3±2.8	41.6±2.9
	6	392±41	1.48±0.32	15.4±1.5	43.4±0.4
総抗体	0.2	9.91±0.80	1.67±0.10	—	—
	0.6	30.8±1.4	1.60±0.26	—	—
	2	125±26	1.50±0.23	—	—
	6	423±52	1.47±0.18	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、n=3

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 20、60 又は 200 mg/kg を Q3W で 3 カ月間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表 12）。検討された用量範囲において、本薬、総抗体及び DXd の C_0 及び $AUC_{21\text{day}}$ は概ね用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。

抗ダトポタマブ デルクステカン抗体は 1/24 例で検出された。

表 12 本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータ（雌雄ラット、3 カ月間反復静脈内投与）

測定 対象	投与量 (mg/kg)	投与日 (日)	C ₀ (μg/mL)		AUC _{21day} (μg・day/mL)		t _{1/2} (day)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	20	1	445±21.2	459±32.7	1,830±126	1,950±145	7.45±2.99	9.71±0.252
		64	681±44.8	635±55.5	2,720±968	2,430±844	10.1±6.09	9.55±4.17
	60	1	1,580±43.2	1,610±88.6	6,000±332	6,260±434	6.91±0.807	6.87±2.66
		64	2,400±92.7	2,130±303	10,200±2,470	7,290±965	12.9±4.31	10.7±1.14
	200	1	4,830±230	4,600±336	18,800±897	18,600±423	8.86±0.204	7.69±0.877
		64	6,660±376	5,510±375*	28,400±5,470	20,600±5,460*	11.3±1.90	11.8±4.13*
総抗体	20	1	412±29.8	422±30.6	2,100±147	2,140±117	8.67±2.68	11.6±0.295
		64	657±75.0	617±65.4	3,230±1,170	2,920±1,070	12.9±7.02	11.1±5.48
	60	1	1,600±50.2	1,720±97.0	6,990±444	7,380±472	8.09±0.818	8.18±2.60
		64	2,550±107	2,110±185	12,000±3,010	8,690±1,060	15.8±5.93	12.7±1.65
	200	1	4,870±74.6	4,800±262	22,800±1,250	22,800±816	9.30±0.391	8.63±1.45
		64	6,840±583	5,090±683*	33,400±6,070	24,600±7,230*	13.8±3.83	14.7±5.67*
			C _{max} (ng/mL)		AUC _{21day} (ng・day/mL)		t _{1/2} (day)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
DXd	20	1	0.163±0.0219	0.128±0.0150	0.631±0.0575	0.523±0.112	—	—
		64	0.327±0.102	0.278±0.0771	2.40±0.395	0.826±0.0494	14.4±16.8	—
	60	1	0.466±0.0318	0.403±0.0947	3.41±0.392	3.03±0.726	5.82、5.85	3.43
		64	1.08±0.422	0.901±0.106	5.97±1.49	4.28±0.783	3.43±0.608*	3.35±0.508*
	200	1	2.44±0.221	1.49±0.198	10.8±0.411	8.86±0.729	3.22±0.217	4.08±1.63
		64	4.06±0.809	3.25±1.25*	19.9±3.37	13.0±0.269*	5.84±0.879	5.41±2.59*

平均値±標準偏差、—：算出せず、n=4（n=1 又は 2 の場合は個別値）、*：n=3

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性サルに ^{14}C 標識した DXd 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値に達した。血漿中放射能濃度の最大値 (65.7 ng Eq./g) と比較して特に高値を示した組織は、大腸壁（組織中放射能濃度の最大値 (ng Eq./g)：42,357、以下同様）、小腸壁 (31,436)、盲腸粘膜 (11,441)、胆嚢 (4,714)、膀胱壁 (1,247)、腎皮質 (875)、腎臓 (799)、肝臓 (497)、腎髄質 (471)、褐色脂肪 (346)、有色皮膚 (296)、白色脂肪（鼠径部） (235)、毛様体 (227)、精嚢 (201)、強膜 (179) 及び大動脈 (146) であった。一方、脳、前房、角膜、水晶体、硝子体液、下垂体及び脊髄については、いずれの測定時点においても放射能は定量下限未満であった。また、投与 96 時間後までに、ほとんどの組織で放射能は消失したが、腎皮質、腎臓、肝臓、腎髄質、小腸壁、食道壁、胃壁腺及び脾臓においては放射能が検出された（それぞれ 104、74.8、20.2、11.9、10.4、7.85、7.60 及び 7.49 ng Eq./g）。なお、本薬及び Dato の組織分布試験は実施されていない。

4.2.2 血漿タンパク結合・血球移行性

DXd の血漿タンパク結合及び血球移行性について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。

申請者は、ヒト IgG 抗体が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること（医学検査 2021; 70: 525-8）から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 血漿中安定性

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿又は 1%BSA 含有リン酸緩衝生理食塩水と本薬(10 又は 100 µg/mL) を 37℃で 21 日間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。その結果、本薬から遊離した DXd の割合は、マウス、ラット、サル及びヒトの血漿並びに 1%BSA 含有リン酸緩衝生理食塩水において、それぞれ 1.4～1.5、1.7～1.8、5.5～6.5、3.8～5.0 及び 0.2%⁵⁾であった。以上より、申請者は、血漿中における本薬からの DXd の遊離は限定的であり、血漿中において本薬は安定に存在していることが示唆された旨を説明している。

4.3.2 *in vitro*

DXd の *in vitro* 代謝について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績に加えて、以下の試験成績が提出された。T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績については記載を省略する⁴⁾。

申請者は、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績及び以下の検討結果に基づき、DXd の酸化的代謝には主に CYP3A が関与し、UGT による DXd の代謝は限定的と考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ラット、サル、ヒト（野生型）及びヒト（変異型：UGT1A1*28/*28⁶⁾）の肝ミクロソームと DXd (10、100 又は 1,000 ng/mL) を UDPGA 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、UGT による DXd の代謝が検討された。その結果、いずれの動物種の肝ミクロソームにおいても、DXd の残存率は 92.0%以上であった。

4.3.3 *in vivo*

DXd の *in vivo* 代謝について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績に加えて、胆管カニユーレ未挿入及び挿入施術後の雄性サルに ¹⁴C 標識した DXd 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の尿、糞及び胆汁中代謝物に関する試験成績が提出され、以下の結果が得られた。なお、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績については記載を省略する⁴⁾。

⁴⁾ 「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」等参照

⁵⁾ 1%BSA 含有リン酸緩衝生理食塩水における本薬 10 又は 100 µg/mL から遊離した DXd の割合は、いずれの濃度においても 0.2%であった。

⁶⁾ UGT1A1*28 をホモ接合体で有する。

- 胆管カニューレ未挿入のサルから採取した投与 6 時間後までの尿中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は 4.8%であった。
- 胆管カニューレ未挿入のサルから採取した投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は 34.2%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後のサルから採取した投与 6 時間後までの胆汁中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は 54.9%であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

DXd の排泄について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績に加えて、以下の試験成績が提出された。T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績については記載を省略する⁴⁾。

申請者は、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績及び以下の検討結果から、DXd 及び DXd の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 雄性サルに ¹⁴C 標識した DXd 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 4 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 5.4 及び 61.8%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性サルに ¹⁴C 標識した DXd 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 4 日後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 4.8、0.1 及び 70.7%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬及び DXd の乳汁中排泄については検討されていない。

申請者は、ヒト IgG 抗体が乳汁中に排泄される旨が報告されていること（Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e769）から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

DXd による代謝酵素の阻害作用について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

申請者は、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績及び本薬を申請用法・用量で投与した際の DXd の C_{max} (5 nmol/L⁷⁾) を考慮すると、臨床使用時において、DXd による CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.2 酵素誘導

DXd による代謝酵素の誘導作用について、T-DXd の初回承認時等に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

⁷⁾ 国際共同第 I 相試験（TP01 試験）において、本薬 6.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の第 43 日目の C_{max}

申請者は、T-DXd の初回承認時等に評価済みの試験成績及び本薬を申請用法・用量で投与した際の DXd の $C_{\max}$ (5 nmol/L^7) を考慮すると、臨床使用時において、DXd による CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

DXd によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

申請者は、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績に基づき、以下のように説明している。

- DXd は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び MRP1 の基質であることが示されているものの、DXd の消失における腎排泄の寄与は小さいこと (4.4.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において本薬と MATE2-K 及び MRP1 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。
- DXd は OAT1 及び OATP1B1 の基質の輸送を阻害することが示されているものの、本薬を申請用法・用量で投与した際の DXd の $C_{\max}$ (5 nmol/L^7) を考慮すると、臨床使用時において、DXd による OAT1 及び OATP1B1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

なお、本薬と P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.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、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、ラット (CTD 4.2.3.2-1) 及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) で評価された (表 13)。その結果、ラット及びカニクイザルのいずれにおいても最高用量で死亡例及び急性症状は認められなかったことから、本薬の概略の致死量は、ラット及びカニクイザルでそれぞれ 200 mg/kg 超及び 80 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験が実施された (表 13)。その結果、主な毒性又は異常所見として、ラット及びカニクイザルにおいて、体重低値、小腸陰窩上皮単細胞壊死、腎臓尿管変性、肺出血・炎症性細胞浸潤・泡沫状マクロファージ集簇、胸腺萎縮、皮膚表皮・付属器壊死/びらんが認められた。また、ラットのみで腎機能パラメータ異常、大腸陰窩上皮単細胞壊死、精細管上皮変性・壊死、骨髓造血系細胞減少、脾臓 PALS 萎縮、白血球系パラメータ低値、雄の乳腺上皮萎縮、膣粘膜上皮単細胞壊死及び閉鎖卵胞増加、カニクイザルのみで角膜上皮変性・壊死、皮膚炎症、赤血球系パラメータ低値、血小板数減少、フィブリノーゲン高値、肺水腫、血中 SP-D 高値、血中酸素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度低下が認められた。

申請者は、ラット又はカニクイザルの免疫系、切歯及び赤血球系・白血球系パラメータ、凝固系、関節で認められた毒性又は異常所見について、以下のように説明している。

- ラット及びカニクイザルで認められた腎傷害に関連するパラメータ異常及び免疫系パラメータ低下について、TB01 試験の本薬群において関連する有害事象が認められたものの、その発現割合及び重症度は低いことから、ヒトにおける安全性のリスクは低いと考える。
- ラットで認められた切歯の壊死及び変性について、切歯伸長が生涯を通じて生じるラット特有の変化であり歯形成が終了した成人への外挿性は低いと考える。
- カニクイザルで認められた赤血球パラメータ及び血中アルブミン低値、白血球系パラメータ及びフィブリノーゲン高値について、試験施設の背景値内であることから毒性学的意義は低いと考える。
- カニクイザルの歩行異常に関連した股関節面組織変性・滑膜細胞過形成について、現時点で、関節における TROP-2 発現を示す報告はないことから、本薬の直接的な影響の可能性は低いと考える。

なお、角膜、肺、造血系及び消化管における毒性所見に関して、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、それぞれ「7.R.3.3 眼障害」、「7.R.3.4 ILD」、「7.R.3.6 骨髄抑制」及び「7.R.3.7 消化管障害」の項に記載する。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	STD ₁₀ 又は HNSTD (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	3 カ月間 (Q3W) ＋ 回復 2 カ月間	0* ¹ 、20、60、 200	≥20：胸腺可染小体マクロファージ増加（雄） ≥60：切歯過成長*²、直腸陰窩上皮単細胞壊死、切歯エナメル芽細胞壊死（雌雄）、切歯破断*²・白色化*²、腎臓尿管硝子円柱・上皮再生、十二指腸陰窩上皮単細胞壊死（雄）、体重・摂餌量低値、胸腺可染小体マクロファージ増加、空腸陰窩上皮単細胞壊死（雌） 200：脱毛*²、尿蛋白高値、網状赤血球数低値、血中尿素窒素高値、胸腺小型化、胸腺・精巢上体重量低値、腎臓糸球体足細胞変性、肺出血・肺胞内好中球浸潤・肺胞上皮再生、骨髓赤芽球系・顆粒球系細胞減少、回腸・盲腸陰窩上皮単細胞壊死、皮膚毛包単細胞壊死、切歯象牙質形成異常・エナメル器単細胞壊死（雌雄）、摂餌量低値、好中球数低値、血中アルブミン・A/G 比低値、肺斑、空腸陰窩上皮単細胞壊死、皮膚表皮壊死、精巢精上皮変性・精細管萎縮、精巢上体細胞残渣・精子数減少・管上皮単細胞壊死、乳腺腺上皮萎縮（雄）、切歯破断*²・白色化*²、眼窩周囲汚れ、白血球数・リンパ球数低値、盲腸黒色内容物、腎臓尿管硝子円柱・上皮再生、肺泡沫状肺マクロファージ集簇、胸腺皮質萎縮、脾臓 PALS 萎縮、十二指腸陰窩上皮単細胞壊死、卵巣閉鎖卵胞数増加、膣粘膜上皮単細胞壊死、切歯歯根出血・壊死（雌） 60：歯肉炎（雄） 回復期間終了後*³ 200：精巢小型化、精巢・精巢上体重量低値、精巢精上皮変性・精細管萎縮（雄）	>200 (STD ₁₀)	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	3 カ月間 (Q3W) ＋ 回復 2 カ月間	0* ¹ 、10、30、 80	≥10：十二指腸陰窩上皮単細胞壊死（雌雄） ≥30：皮膚黒色化*²、体重低値、空腸陰窩上皮単細胞壊死、胸腺萎縮*⁴（雌雄）、肺陰影、血中酸素分圧低値、尿中 pH 低値・ケトン体高値、肺茶色斑、回腸陰窩上皮単細胞壊死、肺泡沫状肺マクロファージ集簇・浮腫・間質炎症（雄）、角膜褐色素沈着*⁵、フィブリノーゲン高値、皮膚表皮褐色色素沈着、角膜上皮単細胞壊死（雌） 80：血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン高値、角膜上皮萎縮（雌雄）、頸部・腹部・大腿部皮膚発疹、角膜褐色素沈着*⁵、角膜上皮単細胞壊死、角膜上皮空胞化、腎臓近位尿管核大小不同（雄）、膝表皮剥離、鼠径部・腓腹部皮膚びらん・痂皮、半閉眼、歩行異常、尿中 pH 低値・ケトン体高値、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、白血球数・好中球数高値、皮膚赤色化*²、右股関節擦過傷・痂皮*²、右関節包肥厚*²、右腋窩リンパ節腫大*²・髓質形質細胞浸潤、回腸陰窩上皮単細胞壊死、皮膚表皮褐色色素沈着、皮膚びらん*⁵、皮膚表皮/真皮炎症性細胞浸潤・痂皮・真皮線維化・真皮単核細胞浸潤、右股関節関節面線維化軟骨形成・関節面びらん・滑膜細胞過形成・関節包線維性肥厚（雌） 30：血中 SP-D 高値、ヘモグロビン酸素飽和度低値、肺赤色斑、肺重量高値、肺胞出血・肺胞炎症（雄） 10：血小板数低値（雌雄） 回復期間終了後*³ ≥30：皮膚表皮褐色色素沈着（雌雄） 80：角膜褐色色素沈着（雌雄）	10 (HNSTD)	4.2.3.2-3

*1：9%ショ糖及び 0.02%ポリソルベート 80 含有 10 mmol/L-ヒスチジン緩衝液（pH6.0）、*2：一般状態観察又は剖検所見、*3：回復性の乏しい所見、*4：80 mg/kg 群の雌を除く、*5：一般状態観察、眼科的検査又は病理組織学的検査所見を含む

5.3 遺伝毒性試験

DXd の遺伝毒性について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において、精子形成異常及び閉鎖卵胞の増加が認められた（表 13）。また、DXd は遺伝毒性を有することが確認されており⁴⁾、DXd と類似する構造を有し、DXd と同様にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するイリノテカンを用いた毒性試験（ラット及びウサギ）においても催奇形性が報告されている。

申請者は、以上の内容を踏まえると、本薬が精子形成及び胎児発育に対して悪影響を及ぼす可能性があると考えことから、以下の内容を注意喚起する旨を説明している。

- 妊娠可能な女性には本薬投与中及び投与終了後 7 カ月間、パートナーが妊娠する可能性のある男性には本薬投与中及び投与終了後 4 カ月間⁸⁾ は適切な避妊を行うよう指導する。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性が、ラット（CTD 4.2.3.2-1）及びカニクイザル（CTD 4.2.3.2-3）を用いた 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験で評価された。その結果、臨床使用時の最大濃度を超える濃度（20 mg/mL）で、本薬投与に関連した刺激性は認められなかったことから、申請者は、本薬による局所刺激性の懸念は低いと考える旨を説明している。

5.6.2 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された。その結果、複数組織の細胞膜で本薬の結合が認められた（表 14）。申請者は、細胞質成分又は細胞質顆粒のみに陽性反応が認められた器官・組織については、本薬が到達しない細胞質における陽性反応であることから毒性学的意義は低いと考える旨、及びヒト組織細胞膜のみに陽性反応が認められた組織のうち角膜以外については、TB01 試験の本薬群において有害事象の発現割合は低く、安全性上の懸念は低いと考える旨を説明している。

⁸⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬及び DXd のヒトでの $t_{1/2}$ （それぞれ 4.93 日及び 5.83 日）（6.2.1.2 参照）を考慮し、女性については 7 カ月、男性については 4 カ月と設定された。

表 14 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒト凍結切片に本薬（2 及び 10 µg/mL）を反応させた後、免疫組織化学染色（間接法）で評価	【細胞膜陽性】 膀胱粘膜、乳腺*/乳管*、眼結膜/角膜*、卵管粘膜、食道・胃粘膜、腎臓尿細管*/ボーマン嚢*、肝臓胆管、肺肺胞、脾臓脾管/腺房、胎盤羊膜*、唾液腺導管、皮膚表皮/付属器、胸腺細網組織*/胸腺小体*、甲状腺濾胞、扁桃粘膜/陰窩、尿管粘膜、子宮頸部粘膜/腺、子宮内膜腺/筋層*、卵管中皮*、胎盤脱落膜細胞*	4.2.3.7.7-1
カニクイザル正常組織	カニクイザル凍結切片に本薬(2 及び 10 µg/mL) を反応させた後、免疫組織化学染色（間接法）で評価	【細胞膜陽性】 膀胱粘膜、眼結膜、卵管粘膜、食道・胃粘膜、小腸粘膜、肝臓胆管、肺胞、脾臓脾管/腺房、唾液腺導管/腺房、皮膚表皮/付属器、精巣精管、甲状腺濾胞、扁桃粘膜/陰窩、尿管粘膜、子宮頸部粘膜/腺、子宮内膜粘膜/腺	4.2.3.7.7-2
		【細胞質成分のみ陽性】 肺細気管支、卵巣表層、上皮小体腺、下垂体内分泌腺/ラトケ嚢胞、胎盤栄養膜、前立腺腺/管組織、唾液腺腺房、末梢神経・脊髄シュワン細胞	

*：ヒト組織細胞膜のみに陽性反応が認められた組織

5.6.3 サイトカイン放出試験

本薬のサイトカイン放出能がヒト PBMC 及び全血を用いて評価された。その結果、本薬は、ヒト PBMC に対して TNF- α 及び MIP-1 β 産生を促進した（表 15）。申請者は、TB01 試験の本薬群において、サイトカイン放出に関連する有害事象として infusion reaction が一定の発現割合で認められたことから、本薬投与による infusion reaction について注意喚起する旨を説明している。

なお、臨床試験における発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.5 infusion reaction」の項に記載する。

表 15 サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト PBMC	0*、0.15、1.5、15 及び 150 µg/mL の本薬又は Dato とヒト PBMC を 48 時間培養し、サイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-10、MIP-1 β 、IP-10）濃度を測定	【本薬】 TNF- α 及び MIP-1 β 濃度の上昇	4.2.3.7.7-7 (参考)
ヒト全血	0*、0.15、1.5、15 及び 150 µg/mL の本薬又は Dato とヒト全血を 24 時間培養し、サイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-10、MIP-1 β 、IP-10）濃度を測定	【Dato】 TNF- α 、IL-6、IL-10 及び MIP-1 β 濃度の上昇	
		【本薬及び Dato】 サイトカイン濃度の上昇なし	4.2.3.7.7-8 (参考)

*：リン酸緩衝生理食塩液

5.6.4 DXd の反復投与毒性試験及び光毒性試験

DXd の一般毒性及び光毒性について、T-DXd の初回承認時に評価済みの試験成績が提出されたことから、当該試験成績の記載を省略する⁴⁾。

5.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、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中の本薬及び総抗体の定量はリガンド結合法により行われた（定量下限：いずれも 20 又は 100 ng/mL⁹⁾）。ヒト血漿中の DXd の定量は LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：10 pg/mL）。また、ヒト血漿中の抗ダトポタマブ デルクステカン抗体及び抗ダトポタマブ デルクステカン中和抗体の検出は、それぞれ ECL 法及びセルベース分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：TP01 試験＜NSCLC コホート：2018 年 2 月～実施中〔データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日〕＞）

標準的治療のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 210 例（PK 解析対象は 210 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 0.27～10.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血漿中本薬、総抗体及び DXd 濃度が検討された。

本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータは表 16 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬、総抗体及び DXd の曝露量は概ね用量に比例して増加した。また、本薬の曝露量は第 3 サイクルまでに定常状態に到達し、本薬の蓄積率¹⁰⁾ は 1.29 であった。

⁹⁾ ①TP01 試験並びに②TL01 試験、TL05 試験及び TB01 試験において、それぞれ①20 ng/mL 及び②100 ng/mL であった。

¹⁰⁾ 第 1 サイクルの第 1 日目に対する第 3 サイクルの第 1 日目における AUC_{21day} の比

表 16 本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータ

投与日	測定対象	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL ^{*1})	AUC _{21day} (μg・day/mL ^{*2})	t _{max} ^{*3} (h)	t _{1/2} (day)
第 1 サイクル 第 1 日目	本薬	0.27 ^{*4}	4	6.17±1.52	12.6±4.72	1.83 (1.65, 2.00)	1.57±0.330
		0.5	5	11.8±2.48	27.8±8.24	1.78 (1.77, 6.97)	1.98±0.488
		1.0	6	25.4±4.14	88.4±26.0	1.87 (1.67, 5.03)	3.06±0.758
		2.0	6	51.6±10.4	155±49.6	1.77 (1.67, 2.12)	2.96±0.777
		4.0	49	103±22.4	436±129	2.02 (1.55, 7.08)	4.72±1.11 ^{*5}
		6.0	50	148±29.9	677±279 ^{*6}	2.03 (1.65, 192)	4.82±0.975 ^{*7}
		8.0	74	194±39.7	882±229 ^{*8}	1.97 (0.800, 7.13)	5.54±1.34 ^{*8}
		10.0 ^{*4}	8	271±36.4	1,280±187	3.08 (1.83, 6.92)	5.19±1.35
	総抗体	0.27 ^{*4}	4	6.40±1.48	13.6±4.71	2.56 (1.75, 3.25)	1.56±0.360
		0.5	5	12.5±2.28	30.5±7.51	1.78 (1.77, 6.97)	2.21±0.543
		1.0	6	28.9±2.78	98.3±27.3	1.90 (1.67, 5.02)	3.16±0.767
		2.0	6	51.7±7.51	162±41.7	1.78 (1.67, 3.22)	3.12±0.836
		4.0	49	106±24.7	445±112 ^{*7}	2.02 (1.55, 7.08)	4.90±0.893 ^{*7}
		6.0	50	150±31.3	699±289	2.00 (1.65, 192)	5.06±1.15 ^{*6}
		8.0	74	198±41.6	948±237 ^{*8}	1.97 (0.800, 7.03)	6.02±1.56 ^{*8}
		10.0 ^{*4}	8	268±41.0	1,300±229	2.01 (1.83, 4.92)	5.73±1.82
	DXd	0.27 ^{*4}	4	0.190±0.0760	0.834±0.364 ^{*9}	23.3 (5.00, 23.8)	2.54
		0.5	5	0.261±0.127	1.17, 2.62	24.3 (23.7, 30.5)	2.89, 4.70
		1.0	6	0.506±0.152	2.73±0.835	23.3 (3.08, 24.1)	4.40±1.01
		2.0	6	2.77±4.38	12.6±17.2	23.0 (4.98, 25.7)	4.22±0.836
		4.0	49	1.79±0.770	11.6±4.04 ^{*5}	7.17 (2.95, 49.0)	5.47±0.817 ^{*10}
		6.0	50	3.13±2.23	19.2±6.74 ^{*11}	23.2 (3.05, 94.5)	5.50±0.851 ^{*12}
		8.0	76	3.62±1.81	25.5±11.9 ^{*8}	23.6 (3.05, 98.7)	6.25±1.29 ^{*13}
		10.0 ^{*4}	8	4.48±2.66	32.6±10.5	15.5 (4.92, 94.5)	6.82±2.46
第 3 サイクル 第 1 日目	本薬	0.5	1	9.69	24.1	0.783	2.18
		1.0	5	27.0±3.35	91.8±36.0	2.98 (0.717, 5.03)	2.87±0.877
		2.0	4	56.6±11.0	189±82.7	0.875 (0.817, 5.13)	3.20±1.00
		4.0	31	108±32.9	518±129	1.83 (0.667, 7.20)	5.37±1.25 ^{*14}
		6.0	31	160±34.4	861±251	0.900 (0.633, 7.07)	5.55±1.15
		8.0	32	215±53.2	1,270±338 ^{*14}	1.44 (0.0333, 6.88)	6.90±1.71 ^{*15}
		10.0	32	215±53.2	1,270±338 ^{*14}	1.44 (0.0333, 6.88)	6.90±1.71 ^{*15}
	総抗体	0.5	1	10.3	28.1	0.783	2.38
		1.0	5	28.2±3.12	103±35.5	0.733 (0.667, 5.03)	3.09±0.949
		2.0	4	77.3±38.6	199±81.8	1.93 (0.833, 3.17)	3.38±1.10
		4.0	31	107±17.5	539±144	1.73 (0.600, 7.00)	5.60±1.22 ^{*14}
		6.0	31	165±36.4	928±264	0.900 (0.633, 6.92)	5.91±1.21
		8.0	32	215±55.0	1,380±409 ^{*16}	1.57 (0.650, 6.85)	7.42±1.66 ^{*16}
		10.0	32	215±55.0	1,380±409 ^{*16}	1.57 (0.650, 6.85)	7.42±1.66 ^{*16}
	DXd	0.5	1	0.164	—	47.2	—
		1.0	5	0.575±0.176	3.70±1.54	23.5 (22.2, 47.5)	4.60±0.983
		2.0	4	2.37±2.81	13.1±12.7	24.3 (23.1, 52.1)	5.04±1.15
		4.0	31	1.69±0.686	12.4±4.80 ^{*14}	7.08 (2.95, 74.9)	6.15±1.01 ^{*17}
		6.0	31	2.63±0.918	19.2±6.51 ^{*15}	7.23 (4.83, 51.2)	6.88±1.55 ^{*15}
		8.0	32	3.41±1.49	25.9±10.3 ^{*14}	7.08 (2.83, 67.2)	7.49±1.90 ^{*18}
		10.0	32	3.41±1.49	25.9±10.3 ^{*14}	7.08 (2.83, 67.2)	7.49±1.90 ^{*18}

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、—：算出せず、*1：DXd では ng/mL、*2：DXd では ng・day/mL、*3：中央値（最小値，最大値）、*4：第 3 サイクル第 1 日目の PK パラメータは算出されなかった、*5：47 例、*6：49 例、*7：48 例、*8：73 例、*9：3 例、*10：43 例、*11：45 例、*12：44 例、*13：72 例、*14：30 例、*15：29 例、*16：31 例、*17：24 例、*18：27 例

6.2.1.2 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：TP01 試験＜乳癌コホート：20■年■月～実施中〔データ カットオフ日：20■年■月■日〕＞）

標準的治療のない①HR 陰性かつ HER2 陰性又は②HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 85 例（PK 解析対象は 85 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、上記①及び②の患者でそれぞれ①本薬 6.0 又

は 8.0 mg/kg、及び②本薬 6.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血漿中本薬、総抗体及び DXd 濃度が検討された。

上記①及び②の患者における本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータは、それぞれ表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータ (①HR 陰性かつ HER2 陰性患者)

投与日	測定対象	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL ^{*1})	AUC _{21day} (µg・day/mL ^{*2})	t _{max} ^{*3} (h)	t _{1/2} (day)
第 1 サイクル 第 1 日目	本薬	6.0	41	166±32.4	765±177 ^{*4}	2.00 (1.50, 22.1)	5.04±0.845 ^{*4}
		8.0	2	182, 242	431, 991	3.12, 4.80	3.06, 4.42
	総抗体	6.0	41	168±29.0	787±179 ^{*4}	1.98 (1.50, 22.1)	5.62±1.10 ^{*4}
		8.0	2	174, 220	435, 1,010	3.12, 4.80	3.26, 4.85
	DXd	6.0	42	3.06±2.99	21.1±17.3 ^{*4}	22.1 (3.13, 94.8)	5.97±1.14 ^{*4}
		8.0	2	3.75, 5.02	21.3, 31.4	6.87, 6.88	4.25, 4.97
第 3 サイクル 第 1 日目	本薬	6.0	17	176±24.7	957±178	2.93 (0.567, 7.17)	5.66±0.692
		8.0	2	136, 265	461, 1,370	3.07, 3.12	3.50, 5.56
	総抗体	6.0	17	178±26.8	1,030±208	1.70 (0.500, 7.17)	6.12±0.997
		8.0	2	150, 244	527, 1,350	3.07, 3.12	3.91, 6.32
	DXd	6.0	17	2.73±1.13	20.0±6.02 ^{*5}	7.08 (4.32, 69.6)	7.41±1.41 ^{*5}
		8.0	2	3.07, 4.63	20.7, 31.5	7.10, 48.5	7.60

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、*1 : DXd では ng/mL、*2 : DXd では ng・day/mL、*3 : 中央値 (最小値, 最大値)、*4 : 40 例、*5 : 15 例

表 18 本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータ (②HR 陽性かつ HER2 陰性患者)

投与日 ^{*1}	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL ^{*2})	AUC _{21day} (µg・day/mL ^{*3})	t _{max} ^{*4} (h)	t _{1/2} (day)
第 1 サイクル 第 1 日目	本薬	41	172±28.6	796±203	1.97 (1.62, 5.02)	4.93±1.35
	総抗体	41	172±29.5	821±220	1.92 (1.50, 5.03)	5.26±1.62
	DXd	41	4.71±9.97	22.3±10.1 ^{*5}	22.1 (2.83, 193)	5.83±1.15 ^{*6}

平均値±標準偏差、*1 : 第 3 サイクル第 1 日目の PK パラメータは算出されなかった、*2 : DXd では ng/mL、*3 : DXd では ng・day/mL、*4 : 中央値 (最小値, 最大値)、*5 : 37 例、*6 : 36 例

6.2.2 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I 相試験 (TP01 試験) において心電図測定時点の血漿中本薬及び DXd 濃度が測定可能であった 195 例を対象に、血漿中本薬及び DXd 濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬及び DXd 濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 8.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の、第 1 又は 3 サイクルの本薬及び DXd の C_{max} (201 µg/mL 及び 3.51 ng/mL) における ΔQTcF の 90%CI の上限値は、それぞれ 2.18 及び 1.12 ms と推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.3 PPK 解析

国際共同第 I 相試験 (TP01 試験)、国際共同第 II 相試験 (TL05 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (TL01 試験及び TB01 試験) で得られた本薬及び DXd の PK データ (1,081 例、本薬 : 11,735 測定時点、DXd :

11,723 測定時点)¹¹⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、①本薬及び②DXd の PK は、それぞれ①線形及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル並びに②本薬からの経時的な生成及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 19 のとおりであった。

表 19 検討された共変量

測定対象	PK パラメータ	共変量
本薬	CL _{lin}	体重、アルブミン、CrCL、年齢、性別、実施国（日本、その他）、製剤、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体発現の有無、がん種（NSCLC、HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌、HR 陽性かつ HER2 陰性乳癌、その他）及び地域（東アジア、東アジア以外のアジア、その他）
	V _c	体重及び性別
	V _p	体重
	V _{max}	腫瘍サイズ
DXd	CL	体重、アルブミン、総ビリルビン、AST、CrCL、実施国（日本、米国、欧州、その他）、製剤、がん種（NSCLC、HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌、HR 陽性かつ HER2 陰性乳癌、その他）及び地域（東アジア、東アジア以外のアジア、その他）
	V _c	体重及び性別

本薬の①CL_{lin}、②V_c、③V_p 及び④V_{max} に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、年齢、性別及び実施国（日本、その他）、②体重及び性別、③体重並びに④腫瘍サイズが選択された。また、DXd の①CL 及び②V_c に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、総ビリルビン、AST 及び実施国（日本、米国、欧州、その他）並びに②体重及び性別が選択された。申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 体重が中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者における①本薬及び②DXd の定常状態の AUC の比はそれぞれ①0.79 及び 1.25、並びに②0.77 及び 1.39 と推定され、体重の増加に伴い本薬及び DXd の曝露量は増加したものの、体重区分間で本薬及び DXd の曝露量の範囲は概ね重なっていたこと等を考慮すると、体重が本薬及び DXd の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- アルブミン、腫瘍サイズ、年齢、性別及び実施国が本薬の曝露量に及ぼす影響、並びにアルブミン、総ビリルビン、AST、性別及び実施国が DXd の曝露量に及ぼす影響は限定的であった¹²⁾ ことから、本薬及び DXd の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

¹¹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
 体重：64.2 (35.6, 156) kg、アルブミン：39.0 (19.0, 75.4) g/L、総ビリルビン：0.400 (0.0900, 3.32) mg/dL、AST：25.0 (5.00, 239) U/L、CrCL：85.4 (24.6, 150) mL/min、腫瘍サイズ：60.0 (10.0, 341) mm、年齢：60 (26, 86) 歳、性別：男性 355 例、女性 726 例、実施国：日本 192 例、米国 321 例、欧州 301 例、その他 267 例、製剤：臨床試験用製剤（液剤）295 例、臨床試験用製剤（凍結乾燥製剤）446 例、市販予定製剤 145 例、臨床試験用製剤（凍結乾燥製剤）及び市販予定製剤 194 例、不明 1 例、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体：陽性 163 例、陰性 908 例、不明 10 例、がん種：NSCLC 643 例、HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌 44 例、HR 陽性かつ HER2 陰性乳癌 393 例、その他 1 例、地域：東アジア 384 例、東アジア以外のアジア 7 例、その他 690 例

¹²⁾ 定常状態における①本薬及び②DXd の AUC の比は以下のとおりであった。
 • アルブミンが中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者：①0.85 及び 1.10 並びに②1.16 及び 0.92
 • 腫瘍サイズが中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者：①1.05 及び 0.96
 • 年齢が中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者：①0.88 及び 1.07
 • 女性患者に対する男性患者：①0.84 及び②1.01
 • 実施国が米国の患者に対する（i）日本、（ii）欧州及び（iii）その他の地域の患者：（i）①1.20 及び②0.98、（ii）②0.79、（iii）②0.89
 • 総ビリルビンが中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者：②0.90 及び 1.16
 • AST が中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者：②0.90 及び 1.23

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（TB01 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量¹³⁾（第 1 サイクルにおける AUC）と OS との関連、並びに本薬の曝露量¹³⁾（ C_{avg} ¹⁴⁾ 及び第 1 サイクルにおける AUC）と PFS 及び奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い OS が延長する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と PFS 及び奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅰ相試験（TP01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（TL05 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TL01 試験及び TB01 試験）の結果に基づき、本薬及び DXd の曝露量¹³⁾（ C_{avg} ¹⁴⁾ 並びに第 1 サイクルにおける AUC 及び C_{max} ）と Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中断に至った有害事象、本薬の減量に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、口内炎に関連する全 Grade 及び Grade 2 以上の有害事象、眼障害に関連する全 Grade 及び Grade 2 以上の有害事象、並びに ILD 独立判定委員会において本薬に関連した ILD と判定された事象との関連について検討された。その結果、本薬又は DXd の曝露量と有害事象との間に以下の関連が認められた。

- 第 1 サイクルにおける本薬の AUC の増加に伴い、本薬の投与中断に至った有害事象、本薬の減量に至った有害事象及び口内炎に関連する Grade 2 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。
- 本薬の C_{avg} の増加に伴い、口内炎に関連する全 Grade の有害事象、並びに眼障害に関連する全 Grade 及び Grade 2 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。
- DXd の C_{avg} の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。

なお、本薬の投与中止に至った有害事象及び ILD 独立判定委員会において本薬に関連した ILD と判定された事象の発現割合については、本薬及び DXd のいずれの曝露量との間にも明確な関連は認められなかった。

6.2.5 腎機能の低下が PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬及び DXd の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した分解経路及び非特異的なタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること
- PPK 解析において、CrCL は本薬及び DXd の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.3 参照）

¹³⁾ PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

¹⁴⁾ イベント発現日を含むサイクル終了時点までの C_{avg}

- PPK 解析（6.2.3 参照）により DXd の曝露量を腎機能¹⁵⁾ の程度別に推定した結果、腎機能が正常な患者（464 例）に対する軽度（439 例）、中等度（176 例）及び重度（2 例）の腎機能障害を有する患者における、投与量で補正した第 3 サイクルにおける DXd の AUC の比はそれぞれ 0.87、0.90 及び 0.76 であったこと

6.2.6 PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬及び DXd の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験（TP01 試験）、国際共同第 II 相試験（TL05 試験）及び国際共同第 III 相試験（TL01 試験）において、本薬 6.0 mg/kg を静脈内投与した際の第 1 サイクルにおける本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータは表 20 のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと
- PPK 解析の結果、本薬の CL_{lin} 及び DXd の CL に対する有意な共変量として実施国が選択された（6.2.3 参照）ものの、日本人患者に対する外国人患者における①本薬及び②DXd の定常状態における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ①1.11 及び 0.96 並びに②1.06 及び 1.00 であり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められないと推定されたこと

表 20 本薬、総抗体及び DXd の PK パラメータ

測定対象	対象患者	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}^*$)	例数	t_{max}^{*1} (h)	例数	AUC _{21day} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}^{*3}$)	例数	$t_{1/2}$ (day)
本薬	日本人	47	158±26	47	2.02 (1.55, 22.1)	45	709±164	45	4.89±0.960
	外国人	150	156±33.4	150	2.02 (1.50, 192)	148	700±237	147	4.85±1.10
総抗体	日本人	47	157±28.2	47	2.02 (1.55, 22.1)	46	735±184	46	5.29±1.25
	外国人	150	157±33.4	150	2.00 (1.50, 192)	149	737±242	148	5.24±1.30
DXd	日本人	47	3.35±2.63	47	7.00 (3.00, 70.3)	45	21.4±17.5	45	5.73±0.98
	外国人	151	3.58±5.61	151	22.4 (2.78, 193)	138	20.2±11.8	134	5.52±1.06

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：DXd では ng/mL、*3：DXd では ng·day/mL

6.2.7 抗ダトポタマブ デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響

抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の発現状況は、国際共同第 I 相試験（TP01 試験）の乳癌コホート及び国際共同第 III 相試験（TB01 試験）において検討された。上記の試験で本薬 6.0 mg/kg が静脈内投与され、①抗ダトポタマブ デルクステカン抗体及び②抗ダトポタマブ デルクステカン中和抗体が評価された患者において、①及び②はそれぞれ 60¹⁶⁾/435 例（13.8%）及び 9/435 例（2.1%）に検出された。

申請者は、検体中の本薬が抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

TP01 試験及び TB01 試験で使用された抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の測定法（6.1 参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限值は、それぞれ 50 及び 25 $\mu\text{g/mL}$ であった。当該 2 試験において抗ダトポタマブ デルクステカン抗体が測定された時点における検体中本薬濃度は、

¹⁵⁾ CrCL (mL/min) が 90 以上の場合には正常、60 以上 90 未満の場合には軽度、30 以上 60 未満の場合には中等度、15 以上 30 未満の場合には重度の腎機能障害と分類された。

¹⁶⁾ ベースライン時に抗ダトポタマブ デルクステカン抗体が陽性、かつ本薬投与後に抗ダトポタマブ デルクステカン抗体価がベースライン時から 4 倍以上上昇した 4 例を含む。

1,181 検体のうち 1,168 検体で上記の上限値以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のよう説明している。

TP01 試験の乳癌コホート及び TB01 試験において、本薬 6.0 mg/kg が静脈内投与され、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった患者のうち、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体陽性患者及び陰性患者における血漿中本薬濃度は表 21 のとおりであり、陽性患者と陰性患者との間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 21 抗ダトポタマブ デルクステカン抗体陽性患者及び陰性患者における血漿中本薬濃度

試験名	投与日	抗ダトポタマブ デルクステカン抗体陽性患者		抗ダトポタマブ デルクステカン抗体陰性患者	
		例数	投与前濃度 (µg/mL)	例数	投与前濃度 (µg/mL)
TP01	第 2 サイクル第 1 日目	6	3.5 (150)	74	4.4 (113)
	第 4 サイクル第 1 日目	5	5.1 (87.2)	58	7.9 (94.2)
	第 6 サイクル第 1 日目	3	3.9 (567)	46	7.9 (105)
	第 8 サイクル第 1 日目	1	15.8	32	7.6 (84.0)
TB01	第 2 サイクル第 1 日目	36	2.09 (134)	166	2.60 (127)
	第 4 サイクル第 1 日目	27	4.48 (132)	128	4.61 (99.7)
	第 6 サイクル第 1 日目	21	6.56 (208)	99	5.41 (146)
	第 8 サイクル第 1 日目	12	8.04 (77.0)	58	5.41 (98.6)

幾何平均値（幾何変動係数%）（1 例の場合は個別値）

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、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- PPK 解析（6.2.3 参照）により、DXd の曝露量を肝機能¹⁷⁾ の程度別に推定した結果、肝機能が正常な患者（779 例）に対する軽度（295 例）及び中等度（6 例）の肝機能障害を有する患者における、投与量で補正した第 3 サイクルにおける DXd の①C_{max} 及び②AUC の比は、それぞれ①1.19 及び 2.51 並びに②1.14 及び 2.40 であり、（i）軽度の肝機能障害を有する患者において DXd の曝露量の増加は認められなかったこと及び（ii）中等度の肝機能障害を有する患者において DXd の曝露量の増加が認められたものの患者数は限られており、中等度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難と考えること
- 国際共同第 I 相試験（TP01 試験）における乳癌コホート及び国際共同第 III 相試験（TB01 試験）の

¹⁷⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

結果、肝機能¹⁷⁾が正常の患者（234例）、軽度（202例）及び中等度（6例）の肝機能障害を有する患者における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象、④本薬の休薬に至った有害事象及び⑤本薬の減量に至った有害事象の発現割合はそれぞれ①0.4、0及び0%、②12.8、18.3及び0%、③3.4、4.0及び16.7%、④24.4、23.3及び0%、並びに⑤21.8、20.3及び16.7%であり、肝機能が正常な患者と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったこと

一方、重度の肝機能障害を有する患者については、TB01試験で除外されていたものの、DXdの消失には胆汁中排泄又は肝代謝が寄与すること（4.3.2及び4.4.1参照）を考慮し、肝機能障害はDXdの血中濃度を上昇させる可能性がある旨及び重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

一方、本薬が投与された中等度の肝機能障害を有する患者数は限られているものの、肝機能が正常な患者と比較してDXdの曝露量の増加が認められていることを考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者ではDXdの血中濃度が上昇する可能性がある旨を添付文書に記載することが適切と判断した。

また、肝機能障害を有する患者における本薬及びDXdのPKに関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とCYP3A、P-gp、BCRP及びOATP1B阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

DXdはCYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質であること（4.3.2及び4.5.3参照）から、PBPKモデル¹⁸⁾を用いて、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害作用並びにP-gp及びBCRP阻害作用を有する薬剤）（J Pharm Sci 2007; 96: 3226-35）及びリトナビル（強いCYP3A阻害作用並びにP-gp、BCRP¹⁹⁾及びOATP1B阻害作用を有する薬剤）（J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 334-41）がDXdのPKに及ぼす影響を検討した。なお、上記の検討に用いたPBPKモデルについて、PBPKモデルから得られた推定値と下記の結果が概ね一致したことから、適切と考える。

- HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象としたT-DXdの国際共同第I相試験（J101試験）において得られたDXdの曝露量及び血漿中濃度推移（「令和2年2月17日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用100mg」参照）
- 国際共同第I相試験（TP01試験）において得られたDXdの曝露量及び血漿中濃度推移

¹⁸⁾ PBPKモデル解析には、Simcyp version 21が使用された。本薬及びDXdのモデルには、それぞれminimal PBPKモデル及びfull PBPKモデルが選択された。DXdの代謝におけるCYP3Aの寄与率は、*in vitro*試験の結果（4.3.2参照）に基づき94.9%と設定された。また、*in vitro*試験の結果に基づき、OATP1B1及びOATP1B3がDXdの肝取込みに及ぼす影響並びにP-gp及びBCRPがDXdの消失に及ぼす影響が組み込まれた。生理学的パラメータ及びイトラコナゾールに関連するパラメータはSimcypの初期設定値を用い、リトナビルのOATP1B1及びOATP1B3阻害に関連するパラメータは公表論文（Drug Metab Dispos 2017; 45: 755-764）の値に基づき設定された。

¹⁹⁾ 予備的なPBPKモデル解析において、リトナビルのBCRP阻害作用は限定的であることが示唆されたことから、リトナビルのBCRP阻害に関連するパラメータは設定されなかった。

- T-DXd 単独投与時に対するイトラコナゾール及びリトナビルとの併用投与時における DXd の曝露量の比の実測値（「令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）

その結果、日本人の健康成人における、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②リトナビル併用投与時における DXd の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ①1.20 及び 1.20 並びに②1.26 及び 1.24 であった。また、白人の癌患者における、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②リトナビル併用投与時における DXd の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ①1.21 及び 1.21 並びに②1.34 及び 1.32 であった。以上より、T-DXd と同様に本薬についても、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との併用が DXd の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低く、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本薬の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す試験が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	TP01	I	<用量漸増パート> NSCLC コホート： 標準的治療のない切除不能な 進行・再発の NSCLC 患者 乳癌コホート： 標準的治療のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発 乳癌患者	173	NSCLC コホート： 本薬 0.27、0.5、1、2、4、6、8 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与 乳癌コホート： 本薬 6 又は 8 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
				<展開用量パート> NSCLC コホート： 標準的治療のない切除不能な 進行・再発の NSCLC 患者 乳癌コホート： 標準的治療のない HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発 乳癌患者	122	NSCLC コホート： 本薬 4、6 又は 8 mg/kg を Q3W で静脈内投与 乳癌コホート： 本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与	
		TB01	III	化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発 乳癌患者	①365 ②367	①本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②ICC*	有効性 安全性

*：治験担当医師がエリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン又はビノレルビンのいずれかを選択することとされた（用法・用量は表 23 参照）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において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 I 相試験（①CTD 5.3.3.2-1、②CTD5.3.3.2-2：TP01 試験＜①NSCLC コホート：2018 年 2 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕、②乳癌コホート：20 年 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

下表の患者を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦及び米国（NSCLC コホートは 13 施設、乳癌コホートは 12 施設）で実施された。用法・用量は下表のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

		NSCLC コホート	乳癌コホート
用量漸増 パート	対象患者	標準的治療のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	標準的治療のない HR 陰性かつ HER2 陰性*2 の手術不能又は再発乳癌患者
	目標症例数	MTD 以下の各用量群の合計で最大 40 例	MTD 以下の各用量群の合計で最大 40 例
	用法・用量	本薬 0.27、0.5、1、2、4、6、8 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与*1	本薬 6 又は 8 mg/kg を Q3W で静脈内投与*1
展開用量 パート	対象患者	標準的治療のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	• 標準的治療のない HR 陰性かつ HER2 陰性*2 の手術不能又は再発乳癌患者 • 標準的治療のない*3 HR 陽性かつ HER2 陰性*2 の手術不能又は再発乳癌患者
	目標症例数	用量群ごとに 40 例	対象患者ごとに 40 例
	用法・用量	本薬 4、6 又は 8 mg/kg を Q3W で静脈内投与*1	本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与*1

*1：投与時間について、初回投与時は約 90 分間とされ、忍容性が良好な場合には 2 回目以降の投与時は約 30 分間とされた、*2：HR 陽性及び陰性はエストロゲン受容又はプロゲステロン受容体の陽性率がそれぞれ 1%以上及び 1%未満、HER2 陰性は IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた、*3：内分泌療法抵抗性（1 つ以上の内分泌療法後に進行し、治験担当医師により内分泌療法の有効性は期待できないと判断された）かつ手術不能又は再発乳癌に対して 1～3 つの化学療法歴のある患者が対象とされた

本試験の NSCLC コホートに登録された 210 例（用量漸増パート：129 例、展開用量パート：81 例）全例及び乳癌コホートに登録された 85 例（用量漸増パート：44 例、展開用量パート：41 例²⁰⁾）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は、NSCLC コホート 59 例（用量漸増パート：29 例、展開用量パート：30 例）及び乳癌コホート 19 例（用量漸増パート：13 例、展開用量パート：6 例））。

本試験の NSCLC コホートの用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。MTD 決定前に組み入れられた患者のうち、用量漸増パートの 10 mg 群 1 例を除く 51 例が DLT 評価対象とされ、6 mg/kg 群の 1/8 例（Grade 3 の斑状丘疹状皮疹）及び 10 mg/kg 群の 2/7 例（Grade 3 の口内炎及び Grade 3 の粘膜の炎症各 1 例）に DLT が認められたことから、本薬の MTD は 8 mg/kg Q3W 投与と決定された。その後、本試験の用量漸増パート及び展開用量パートにおいて得られた本薬の安全性、有効性に関する結果等に基づき、本薬の RP2D は 6 mg/kg Q3W 投与と決定された。

安全性について、本試験の①用量漸増パート及び②展開用量パートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後 35 日以内の死亡はそれぞれ以下のとおりであった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

²⁰⁾ HR 陰性患者については用量漸増パートにおいて評価が完了したことから、展開用量パートには HR 陽性患者のみが組み入れられた。

① 用量漸増パート：

NSCLC コホートの 0.27 mg/kg 群で 1/4 例 (25.0%)、0.5 mg/kg 群で 1/5 例 (20.0%)、1 mg/kg 群で 0/7 例、2 mg/kg 群で 1/6 例 (16.7%)、4 mg/kg 群で 3/29 例 (10.3%)、6 mg/kg 群で 4/34 例 (11.8%)、8 mg/kg 群で 4/36 例 (11.1%)、10 mg/kg 群で 1/8 例 (12.5%) であり、乳癌コホートでは認められなかった。NSCLC コホートにおいて、疾患進行による死亡例 (0.27 mg/kg 群 1 例、0.5 mg/kg 群 1 例、2 mg/kg 群 1 例、4 mg/kg 群 1 例、6 mg/kg 群 2 例、8 mg/kg 群 1 例、10 mg/kg 群 1 例) を除く患者の死因は、4 mg 群で肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例、6 mg 群で呼吸不全及び心筋症/肺臓炎各 1 例、8 mg 群で気道感染、敗血症及び肺臓炎各 1 例であった。このうち、4 mg 群の呼吸不全 1 例、6 mg 群の肺臓炎 1 例、8 mg 群の肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

② 展開用量パート：

NSCLC コホートの 4 mg/kg 群で 0/21 例、6 mg/kg 群で 3/16 例 (18.8%)、8 mg/kg 群で 4/44 例 (9.1%)、乳癌コホートで 2/41 例 (4.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (NSCLC コホートの 8 mg/kg 群 3 例、乳癌コホートの 1 例) を除く患者の死因は、NSCLC コホートの 6 mg 群で頸部痛、不明及びその他 (死亡) 各 1 例、8 mg 群で呼吸困難/肺臓炎 1 例、乳癌コホートで呼吸困難 1 例であった。このうち、有害事象による死因²¹⁾ について、NSCLC コホートの 8 mg 群の呼吸困難/肺臓炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : TB01 試験<2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 7 月 17 日] >)

化学療法歴のある²²⁾ HR 陽性かつ HER2 陰性²³⁾ の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 約 700 例²⁴⁾) を対象に、本薬と ICC 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非盲検比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、166 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬群では本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与²⁵⁾、ICC 群では治験担当医師が表 23 のいずれかの薬剤を選択することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 23 TB01 試験の ICC 群において選択可能とされた各薬剤の用法・用量

薬剤名	用法・用量
エリブリン	第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m ² を静脈内投与
カペシタビン	第 1～14 日目に 1,000 又は 1,250 mg/m ² を BID 経口投与
ゲムシタビン	第 1 及び 8 日目に 1,000 mg/m ² を静脈内投与
ビノレルビン	第 1 及び 8 日目に 25 mg/m ² を静脈内投与

²¹⁾ 死因は「有害事象」、「疾患進行」、「その他」又は「不明」に分類され、「有害事象」に分類された死因については本薬との因果関係が評価された。

²²⁾ 以下のいずれにも該当する患者が対象とされた。

- ・ 治験担当医師により、内分泌療法後に疾患進行した、又は内分泌療法の適応とならないと判断された患者
- ・ 手術不能又は再発乳癌に対して 1 又は 2 つの化学療法歴がある患者

²³⁾ HR 陽性はエストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体の陽性率が 1%以上、HER2 陰性は IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

²⁴⁾ 主要評価項目とされた①BICR 判定による PFS 及び②OS について、本薬群及び ICC 群の割付比を 1 : 1、ICC 群に対する本薬群のハザード比を①0.55 及び②0.75、有意水準 (両側) を①0.01 及び②0.04 と仮定し、イベント数を①419 件及び②444 件とした場合に、検出力が①99%超及び②83%と算出されたことから、観察期間等を考慮して約 700 例と設定された。なお、手術不能又は再発乳癌に対して 2 つの化学療法歴のある患者及び CDK4/6 阻害剤の治療歴がない患者の上限は、それぞれ 50%及び 49%と設定された。

²⁵⁾ 投与時間について、初回投与時は約 90 分間とされ、忍容性が良好な場合には 2 回目以降の投与時は約 30 分間とされた。

本試験に登録され無作為化された 732 例（本薬群 365 例、ICC 群 367 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 32 例、ICC 群 38 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 21 例を除く 711 例（本薬群：360 例、ICC 群：351 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 31 例、ICC 群 38 例）。

本試験の主要評価項目について、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS が設定され、いずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合に本薬の有効性が示されたと判断することとされた。複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、有意水準（両側）を PFS 及び OS の検定にそれぞれ 0.01 及び 0.04 を割り当てた上で、PFS について統計学的に有意な延長が認められた場合には OS の検定を有意水準（両側）0.05 で実施することとし、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された。

PFS について、約 419 件の PFS イベントが発生した時点で主要解析を行うこととされた。また、OS について、①PFS の主要解析時点で 1 回目の中間解析、②約 355 件の OS イベントが発生した時点で 2 回目の中間解析及び③約 444 件の OS イベントが発生した時点で最終解析を実施することとされた。OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS の主要解析（2023 年 7 月 17 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 24 及び図 2 のとおりであり、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 24 PFS の主要解析結果（FAS、BICR 判定、2023 年 7 月 17 日データカットオフ）

	本薬群	ICC 群
例数	365	367
イベント数 (%)	212 (58.1)	235 (64.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.9 [5.7, 7.4]	4.9 [4.2, 5.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.52, 0.76] *2	
p 値 (両側) *3	<0.0001	

*1：化学療法の前治療数（1、2）、地域（米国/カナダ/欧州、その他の地域）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%CI は [0.49, 0.80]、*3：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）、有意水準（両側）0.01

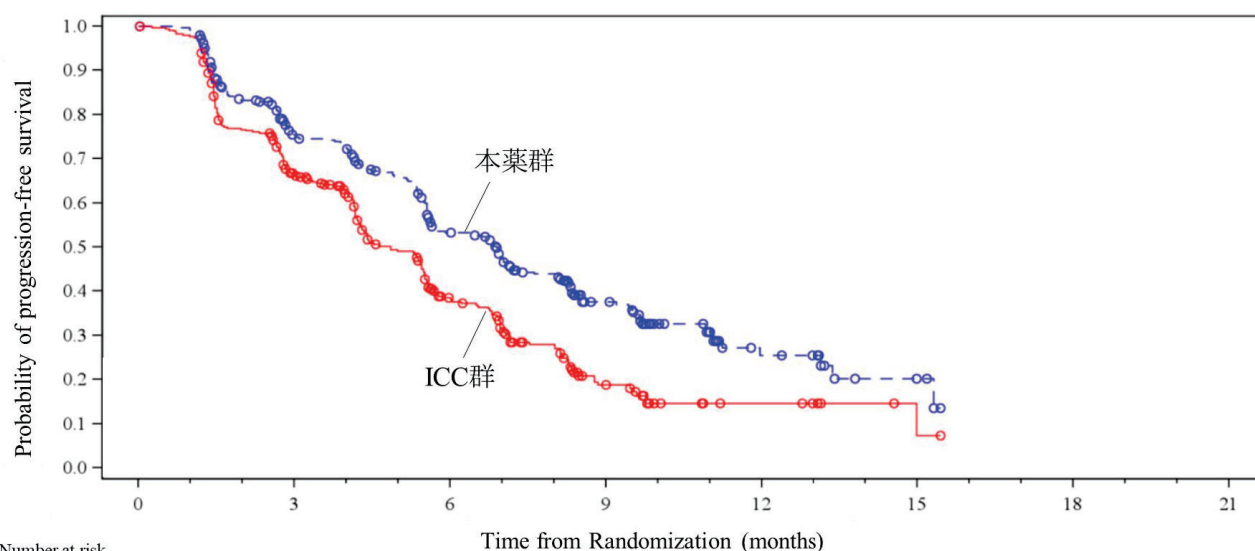


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、BICR判定、2023年7月17日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされたOSの1回目の中間解析（2023年7月17日データカットオフ）及び2回目の中間解析（2023年12月15日データカットオフ）の結果並びにKaplan-Meier曲線は表25及び表26並びに図3及び図4のとおりであり、ICC群に対する本薬群の優越性は示されなかった。

表25 OSの1回目の中間解析結果（FAS、2023年7月17日データカットオフ）

	本薬群	ICC群
例数	365	367
イベント数 (%)	80 (21.9)	91 (24.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.1 [16.1, -]	- [16.5, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.84 [0.62, 1.14] *2	
p値 (両側) *3	0.2615	

－：推定不能、*1：化学療法の前治療数（1、2）、地域（米国/カナダ/欧州、その他の地域）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99.94%CIは[0.49, 1.43]、*3：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）、有意水準（両側）0.000608

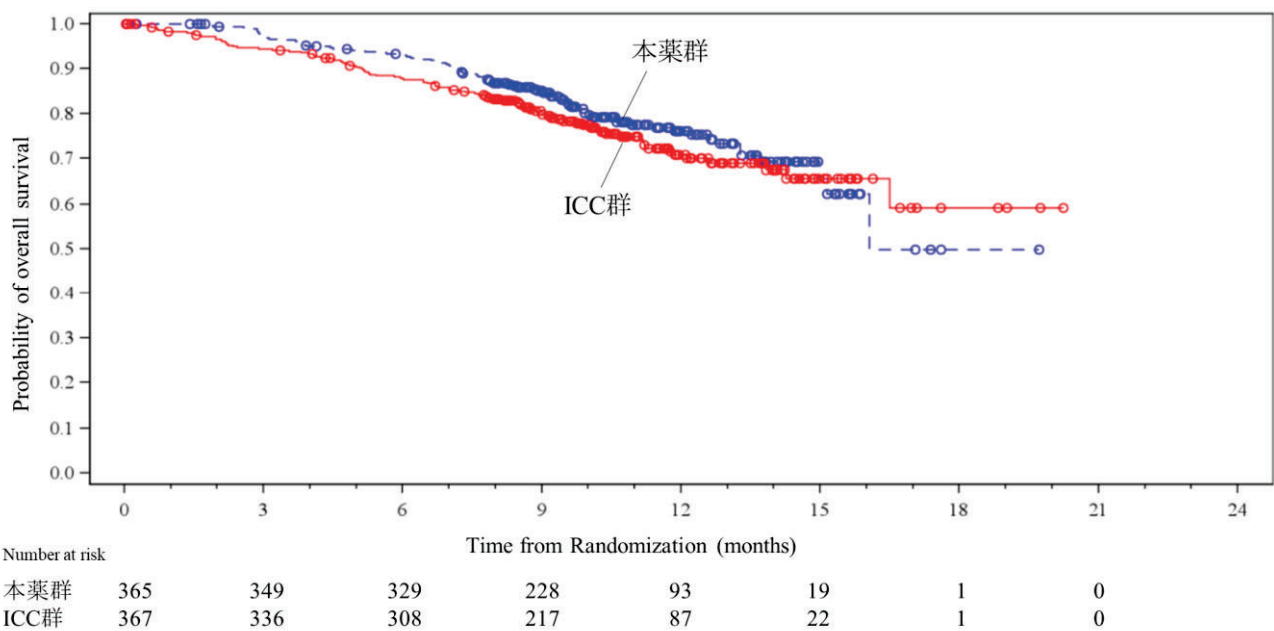


図3 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2023年7月17日データカットオフ)

表26 OSの2回目の中間解析結果 (FAS、2023年7月17日データカットオフ)

	本薬群	ICC群
例数	365	367
イベント数 (%)	195 (53.4)	200 (54.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.0 [17.4, 20.2]	18.2 [17.3, 19.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.93 [0.76, 1.13] *2	
p値 (両側) *3	0.4712	

ー：推定不能、*1：化学療法の前治療数 (1、2)、地域 (米国/カナダ/欧州、その他の地域)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (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 96.52%CI は [0.75, 1.15]、*3：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)、有意水準 (両側) 0.0348

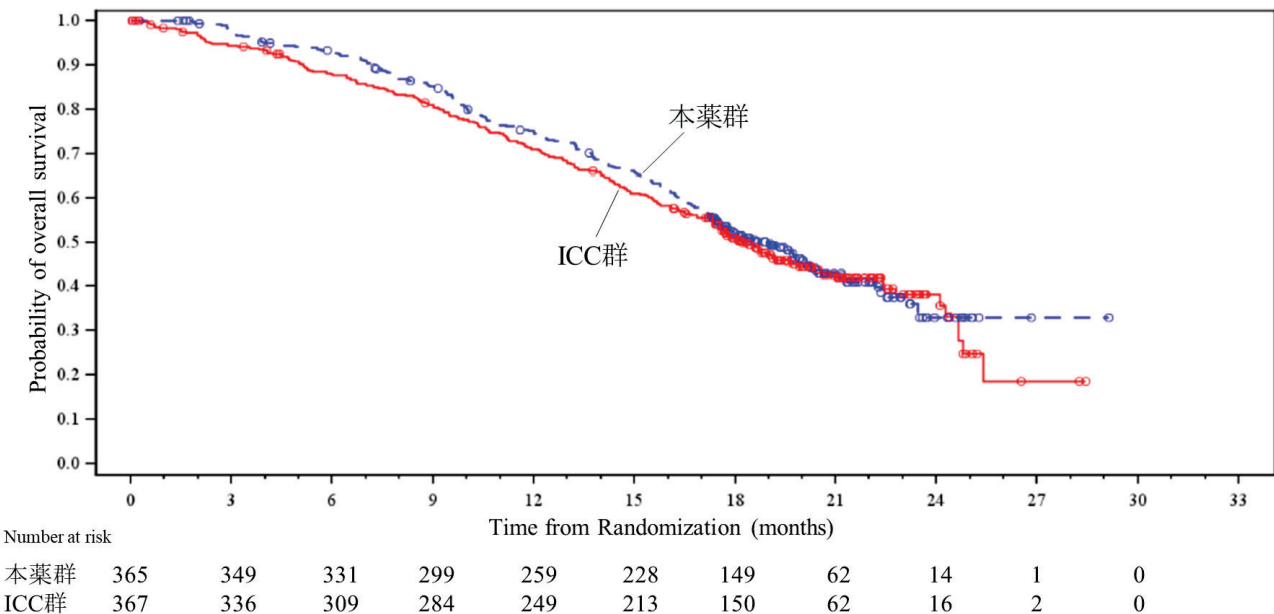


図4 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2023年7月17日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 35 日以内の死亡は、本薬群の 5/365 例（1.4%）、ICC 群の 14/367 例（3.8%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（本薬群 5 例、ICC 群 11 例）を除く患者の死因は、ICC 群で発熱性好中球減少症、呼吸窮迫及び敗血症各 1 例であり、うち、発熱性好中球減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本薬の有効性及び安全性については、TB01 試験を中心に評価する方針とし、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）」について」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、TB01 試験等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、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬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、TB01 試験における対照群について、以下のように説明している。

TB01 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン²⁶⁾において、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して推奨される薬物治療に関する記載状況は下記のとおりであった。

- ① 周術期にタキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が使用されていない場合には、手術不能又は再発乳癌に対する一次又は二次治療として上記の薬剤のうち周術期に使用されていない薬剤の投与が強く推奨されていた。
- ② タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち少なくとも一方の治療歴がある患者に対する薬物治療として、エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン等が推奨され、単一の薬剤が推奨されている状況ではなかった。

上記①の内容を踏まえると、TB01 試験の対象とされた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は、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち少なくとも一方の治療歴があると考えられたこと等から、上記②の内容を踏まえ、TB01 試験の対照群としてエリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン及びビノレルビンを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、TB01 試験に組み入れられた患者の前治療歴を踏まえ、推奨される本薬の投与対象については、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項において検討する。

²⁶⁾ 国内診療ガイドライン（2018 年版）、ESMO（ABC 5）ガイドライン（2020 年版）等

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、TB01 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。

手術不能又は再発乳癌患者において 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、TB01 試験の主要評価項目として、OS に加えて 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。

TB01 試験の対象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等を考慮すると、TB01 試験の主要評価項目としては OS のみを設定することが望ましかった。しかしながら、当該患者における PFS の延長に一定の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り、TB01 試験における OS の結果も確認し、本薬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、TB01 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。

主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.2 参照）。また、もう一つの主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性は示されなかったものの、ICC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかった（7.1.1.2 参照）。なお、投与群間で治験薬が投与されなかった患者の割合に差異が認められた（本薬群 1.4% (5/365 例)、ICC 群 4.4% (16/367 例)）²⁷⁾ もの、治験薬が投与されなかった患者の影響を考慮した解析の結果²⁸⁾ と、PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果（7.1.1.2 参照）との間で明確な差異は認められなかった。

①無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団、②TROP-2 の発現状況別の部分集団、及び③日本人集団における有効性の結果は、それぞれ下記のとおりであった。

① 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団：

上記の部分集団における有効性の結果は表 27 のとおりであった。OS の結果について、カペシタビンが選択された集団ではその他の薬剤が選択された集団と異なる傾向が認められたものの、カペシタビンが選択された患者数は限られていること、打ち切りとされた患者が多かったこと、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験においてカペシタビンとエリブリンとの間で OS に明確な差異は認められなかった旨が報告されている（J Clin Oncol 2015; 33: 594-601）こと等を考慮すると、当該結果はカペシタビンが選択された集団における本薬の有効性を否定するものではないと考える。

²⁷⁾ 治験薬が投与されなかった理由の内訳は、本薬群で死亡及び同意撤回各 2 例、有害事象 1 例、ICC 群で同意撤回 11 例、死亡及び不明各 2 例、医師判断 1 例であった。

²⁸⁾ 治験薬が投与されずに打ち切りとなった患者について、データカットオフ時点で打ち切りとした解析の結果、ICC 群に対する本薬群の①BICR 判定による PFS 及び②OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.71 [0.59, 0.85] 及び②0.86 [0.63, 1.16] であった。

なお、カペシタビンが選択された集団における後治療の影響を考慮した解析²⁹⁾における OS のハザード比 [95%CI] は 1.37 [0.66, 2.89] であった。

表 27 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団における BICR 判定による PFS 及び OS の解析結果 (FAS、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PFS	エリブリン	本薬群	210	129 (61.4)	6.8 [5.6, 8.1]	0.62 [0.48, 0.79]
		ICC 群	220	143 (65.0)	4.4 [4.2, 5.5]	
	カペシタビン	本薬群	68	35 (51.5)	7.2 [5.6, 13.4]	0.83 [0.53, 1.31]
		ICC 群	76	42 (55.3)	7.2 [6.7, 8.3]	
	ゲムシタビン	本薬群	33	18 (54.5)	5.6 [2.7, 12.0]	0.51 [0.26, 0.98]
		ICC 群	33	21 (63.6)	3.9 [1.7, 5.5]	
	ビノレルビン	本薬群	54	30 (55.6)	6.6 [4.9, —]	0.39 [0.23, 0.66]
		ICC 群	38	29 (76.3)	3.5 [1.5, 5.3]	
OS	エリブリン	本薬群	210	44 (21.0)	16.1 [15.0, —]	0.75 [0.50, 1.11]
		ICC 群	220	55 (25.0)	16.5 [14.3, —]	
	カペシタビン	本薬群	68	17 (25.0)	— [—, —]	1.48 [0.72, 3.12]
		ICC 群	76	13 (17.1)	— [—, —]	
	ゲムシタビン	本薬群	33	10 (30.3)	12.6 [9.6, —]	— [—, —]
		ICC 群	33	9 (27.3)	— [10.4, —]	
	ビノレルビン	本薬群	54	9 (16.7)	— [—, —]	0.38 [0.16, 0.87]
		ICC 群	38	14 (36.8)	— [9.2, —]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

② TROP-2 の発現状況別の部分集団：

TB01 試験において探索的な解析として事前に計画されていた、腫瘍組織検体中の TROP-2 の発現状況が測定可能であった患者集団（本薬群 277 例（75.9%）、ICC 群 268 例（73.0%））における TROP-2 の発現状況別の有効性の結果は表 28 のとおりであった。OS の結果について、TROP-2 発現が Low の集団では、Medium 及び High の集団と異なる傾向が認められたものの、PFS に加えて奏効率の結果³⁰⁾は TROP-2 の発現状況によらず同様であったこと等を考慮すると、TROP-2 の発現状況にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

²⁹⁾ ICC 群に割り付けられた場合の薬剤として無作為化前にカペシタビンが選択された集団において、ADC (T-DXd 又は SG) による後治療が実施された患者の割合が本薬群 (4.4%) と比較して ICC 群 (9.2%) で高かったことから、ADC (T-DXd 又は SG) による後治療が実施された患者について当該治療が実施された時点で打ち切りとした解析を実施した。

³⁰⁾ TB01 試験の本薬群における奏効率の結果は、Low、Medium 及び High の集団でそれぞれ 32.5%、39.7%及び 37.0%であった。

表 28 TROP-2 の発現状況 (H スコア^{*1}) 別の PFS 及び OS の解析結果 (2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	TROP-2 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
PFS	Low (H スコア 0～99)	本薬群	80	52 (65.0)	5.6 [4.9, 8.3]	0.78 [0.52, 1.17]	0.4845
		ICC 群	78	51 (65.4)	5.3 [4.0, 5.6]		
	Medium (H スコア 100～199)	本薬群	151	82 (54.3)	7.1 [6.6, 8.4]	0.53 [0.40, 0.72]	
		ICC 群	150	101 (67.3)	4.6 [4.2, 5.6]		
	High (H スコア 200～300)	本薬群	46	26 (56.5)	5.7 [4.2, －]	0.71 [0.40, 1.26]	
		ICC 群	40	25 (62.5)	4.4 [2.7, 7.1]		
OS	Low (H スコア 0～99)	本薬群	80	23 (28.8)	－ [13.3, －]	1.15 [0.62, 2.14]	0.4107
		ICC 群	78	19 (24.4)	－ [16.5, －]		
	Medium (H スコア 100～199)	本薬群	151	26 (17.2)	－ [15.1, －]	0.62 [0.37, 1.02]	
		ICC 群	150	38 (25.3)	－ [14.3, －]		
	High (H スコア 200～300)	本薬群	46	12 (26.1)	16.1 [13.7, －]	0.92 [0.39, 2.22]	
		ICC 群	40	10 (25.0)	－ [11.2, －]		

—：推定不能、*1：H スコア = $[0 \times [\text{染色なしの細胞の割合}(\%)] + 1 \times [\text{染色強度が 1+の細胞の割合}(\%)] + 2 \times [\text{染色強度が 2+の細胞の割合}(\%)] + 3 \times [\text{染色強度が 3+の細胞の割合}(\%)]$ (染色強度は、1+：わずかな染色、2+：中程度の染色、3+：強い染色に分類された)、*2：Low 及び Medium 集団では化学療法の前治療数 (1、2)、地域 (米国/カナダ/欧州、その他の地域)、High 集団では地域 (米国/カナダ/欧州、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①投与群、②TROP-2 の発現状況及び③投与群と TROP-2 の発現状況との交互作用を共変量とし、地域 (米国/カナダ/欧州、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

③ 日本人集団：

日本人集団における有効性の結果について、PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 5 のとおりであった。また、OS の 1 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 30 及び図 6 のとおりであった。日本人集団と全体集団との間で OS の結果が異なる傾向が認められたものの、後治療の影響を考慮した解析³¹⁾における OS のハザード比 [95%CI] は 1.13 [0.39, 3.49] であったこと、並びに PFS 及び奏効率の結果³²⁾については全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められなかったことを考慮すると、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 29 日本人集団における PFS の主要解析結果 (FAS、BICR 判定、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	32	38
イベント数 (%)	23 (71.9)	29 (76.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.6 [4.2, 7.0]	5.4 [2.8, 7.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.79 [0.45, 1.37]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

³¹⁾ 日本人集団において、ADC (T-DXd) による後治療が実施された患者の割合が本薬群 (3.1%) と比較して ICC 群 (26.3%) で高かったことから、ADC (T-DXd) による後治療が実施された患者について当該治療が実施された時点で打ち切りとした解析を実施した。

³²⁾ TB01 試験の本薬群における奏効率の結果は、全体集団及び日本人集団でそれぞれ 36.4%及び 40.6%であった。

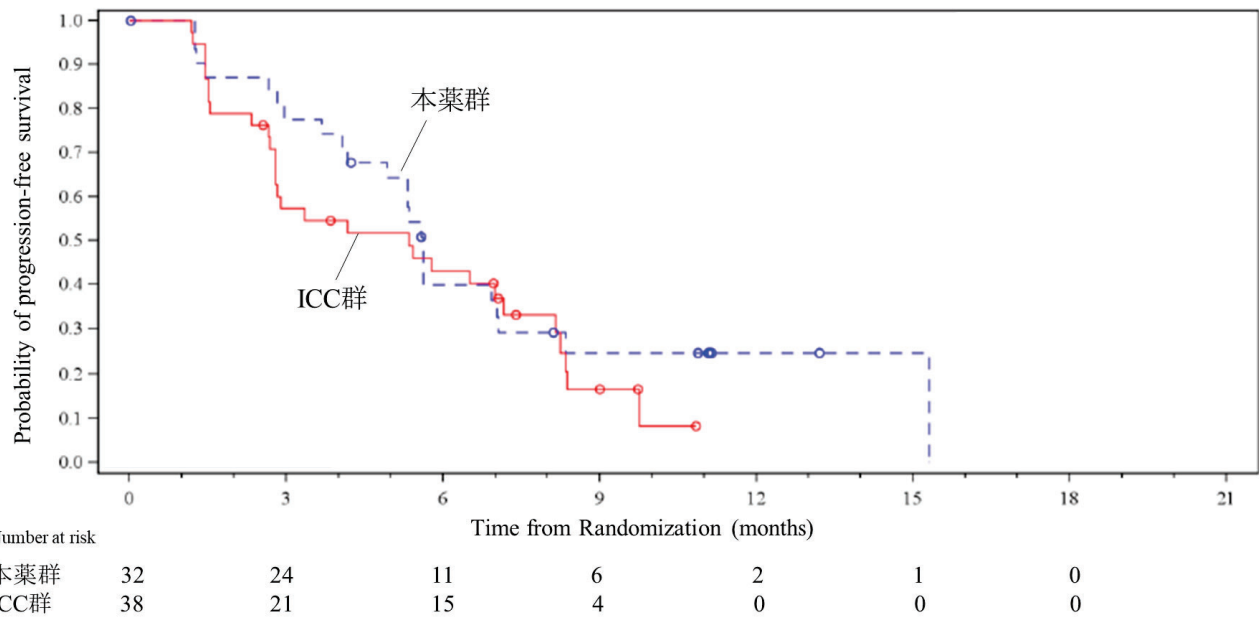


図5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、BICR 判定、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

表 30 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (FAS、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	32	38
イベント数 (%)	9 (28.1)	6 (15.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.0 [11.4, -]	13.8 [13.8, -]
ハザード比 [95%CI] *	1.49 [0.53, 4.51]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

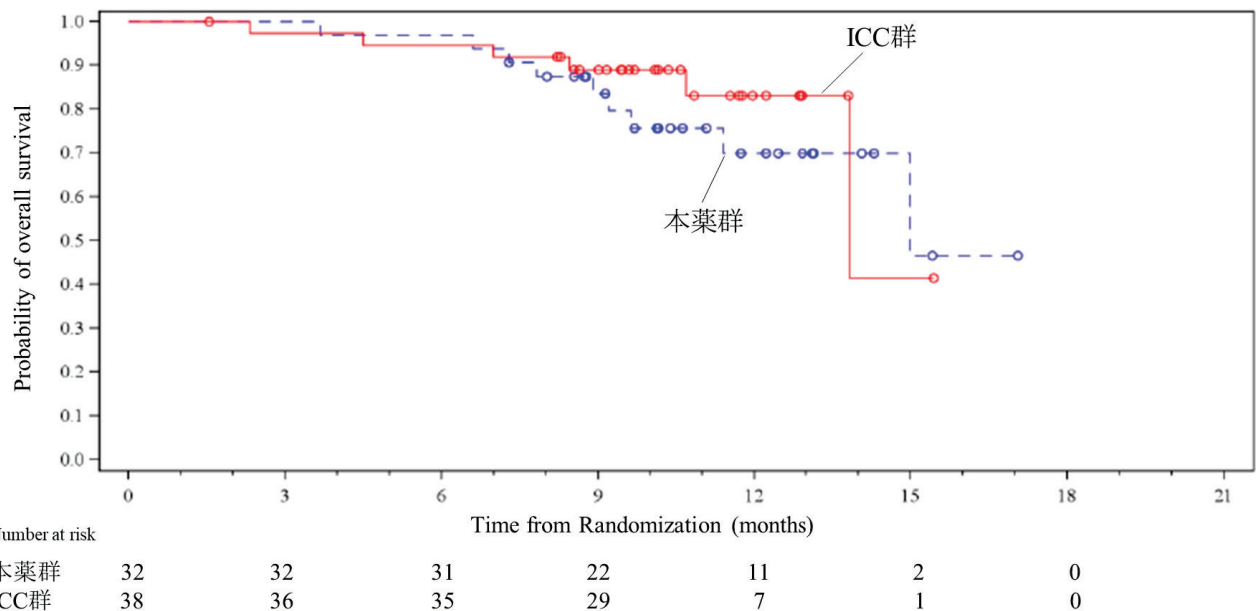


図6 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

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、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- TB01 試験における主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- TB01 試験におけるもう一つの主要評価項目とされた OS について、ICC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと
- TB01 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、TB01 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の有効性を評価することには限界があるものの、TB01 試験における主要評価項目の一つとされた BICR 判定による 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等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、角膜障害、ILD、infusion reaction 及び骨髄抑制であると判断した。

また、機構は、本薬の使用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、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TB01 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

TB01 試験における安全性の概要は表 31 のとおりであった。また、本薬群で一定以上³³⁾の発現が認められた有害事象は表 32 のとおりであった。

表 31 安全性の概要（TB01 試験、2023 年 7 月 17 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
全有害事象	350 (97.2)	337 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	117 (32.5)	190 (54.1)
死亡に至った有害事象	0	3 (0.9)
重篤な有害事象	54 (15.0)	64 (18.2)
投与中止に至った有害事象	11 (3.1)	10 (2.8)
休薬に至った有害事象	78 (21.7)	120 (34.2)
減量に至った有害事象	83 (23.1)	113 (32.2)

³³⁾ 全有害事象は発現割合が 10%以上、投与中止に至った有害事象は発現割合が 0.5%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象

表 32 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象* (TB01 試験、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
全有害事象		
悪心	201 (55.8)	95 (27.1)
口内炎	184 (51.1)	50 (14.2)
脱毛症	136 (37.8)	78 (22.2)
便秘	121 (33.6)	60 (17.1)
疲労	99 (27.5)	71 (20.2)
ドライアイ	87 (24.2)	46 (13.1)
嘔吐	86 (23.9)	41 (11.7)
食欲減退	57 (15.8)	56 (16.0)
貧血	56 (15.6)	86 (24.5)
無力症	55 (15.3)	59 (16.8)
AST 増加	55 (15.3)	59 (16.8)
COVID-19	55 (15.3)	47 (13.4)
咳嗽	48 (13.3)	32 (9.1)
下痢	38 (10.6)	66 (18.8)
点状角膜炎	38 (10.6)	23 (6.6)
ALT 増加	37 (10.3)	50 (14.2)
Grade 3 以上の有害事象		
口内炎	23 (6.4)	9 (2.6)
貧血	9 (2.5)	12 (3.4)
AST 増加	9 (2.5)	4 (1.1)
疲労	8 (2.2)	8 (2.3)
尿路感染	6 (1.7)	2 (0.6)
ALT 増加	5 (1.4)	1 (0.3)
悪心	5 (1.4)	2 (0.6)
無力症	5 (1.4)	5 (1.4)
食欲減退	5 (1.4)	3 (0.9)
高血圧	5 (1.4)	2 (0.6)
嘔吐	4 (1.1)	4 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.1)	0
肺塞栓症	4 (1.1)	4 (1.1)
失神	4 (1.1)	1 (0.3)
重篤な有害事象		
尿路感染	5 (1.4)	2 (0.6)
COVID-19	4 (1.1)	3 (0.9)
投与中止に至った有害事象		
間質性肺疾患	3 (0.8)	0
疲労	2 (0.6)	0
肺臓炎	2 (0.6)	0
休薬に至った有害事象		
COVID-19	12 (3.3)	14 (4.0)
口内炎	6 (1.7)	3 (0.9)
疲労	5 (1.4)	2 (0.6)
間質性肺疾患	5 (1.4)	0
注入に伴う反応	5 (1.4)	0
減量に至った有害事象		
口内炎	44 (12.2)	5 (1.4)
悪心	9 (2.5)	4 (1.1)
体重減少	7 (1.9)	2 (0.6)
疲労	6 (1.7)	6 (1.7)
無力症	5 (1.4)	2 (0.6)

*：全有害事象は発現割合が 10%以上、投与中止に至った有害事象は発現割合が 0.5%以上、それ以外は発現割合が 1%以上の事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験の本薬群において一定以上の発現が認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、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、本薬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、TB01 試験の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のよう説明している。

TB01 試験の本薬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 33 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高かった有害事象は表 34 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 33 国内外の安全性の概要 (TB01 試験の本薬群、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 31 例	外国人患者 329 例
全有害事象	31 (100)	319 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	10 (32.3)	107 (32.5)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (6.5)	52 (15.8)
投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	10 (3.0)
休薬に至った有害事象	6 (19.4)	72 (21.9)
減量に至った有害事象	6 (19.4)	77 (23.4)

表 34 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象*
(TB01 試験の本薬群、2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 31 例	外国人患者 329 例
全有害事象		
悪心	21 (67.7)	180 (54.7)
角膜炎	6 (19.4)	24 (7.3)
倦怠感	6 (19.4)	3 (0.9)
味覚不全	5 (16.1)	13 (4.0)
Grade 3 以上の有害事象		
倦怠感	2 (6.5)	0
休薬に至った有害事象		
間質性肺疾患	2 (6.5)	3 (0.9)
減量に至った有害事象		
咽頭の炎症	2 (6.5)	0

*：全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験において本薬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厳密に比較することには限界があるものの、TB01 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事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬はがん化学療法に

十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、TB01 試験等において本薬投与時に発現割合が高かった有害事象、本薬と同一の構成成分 (DXd) を含む T-DXd において注意が必要とされている有害事象等、本薬における注意喚起の要否に関する検討が必要と判断した事象について記載する。

7.R.3.3 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

TB01 試験における眼障害³⁴⁾ の発現状況は表 35 及び表 36 のとおりであった。TB01 試験の本薬群及び ICC 群における眼障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 65 (1、442) 及び 79 (12、253) であった。

表 35 いずれかの群で 1%以上に認められた眼障害の発現状況 (TB01 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 360 例		ICC 群 351 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	175 (48.6)	3 (0.8)	81 (23.1)	0
ドライアイ	87 (24.2)	2 (0.6)	46 (13.1)	0
点状角膜炎	38 (10.6)	1 (0.3)	23 (6.6)	0
角膜炎	30 (8.3)	0	9 (2.6)	0
眼瞼炎	27 (7.5)	0	6 (1.7)	0
流涙増加	26 (7.2)	0	3 (0.9)	0
マイボーム腺機能不全	24 (6.7)	0	6 (1.7)	0
結膜炎	15 (4.2)	0	3 (0.9)	0
霧視	13 (3.6)	0	3 (0.9)	0
眼球乾燥症	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
角膜症	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

³⁴⁾ MedDRA PT の「後天性角膜ジストロフィー」、「眼瞼炎」、「結膜上皮侵入」、「結膜炎」、「渦巻き角膜」、「角膜嚢胞」、「角膜代償不全」、「角膜欠損」、「角膜変性」、「角膜沈着物」、「角膜障害」、「角膜内皮細胞減少」、「角膜内皮炎」、「角膜上皮小嚢胞」、「角膜上皮皺襞」、「角膜上皮欠損」、「角膜びらん」、「角膜落屑」、「角膜浸潤」、「角膜刺激」、「角膜病変」、「角膜浮腫」、「角膜混濁」、「角膜穿孔」、「角膜菲薄化」、「角膜毒性」、「角膜縁凹窩」、「びまん性層状角膜炎」、「ドライアイ」、「眼潰瘍」、「眼の異物感」、「角膜炎」、「角膜実質炎」、「硬化性角膜炎」、「角膜症」、「角膜ぶどう膜炎」、「流涙増加」、「輪部幹細胞欠乏」、「輪部腫脹」、「マイボーム腺機能不全」、「眼毒性」、「羞明」、「点状角膜炎」、「上輪部角結膜炎」、「涙液層破壊時間短縮」、「角膜局所所見異常」、「潰瘍性角膜炎」、「霧視」、「視力低下」、「視力障害」及び「眼球乾燥症」に該当する事象を集計した。

表 36 重篤な眼障害等の発現状況 (TB01 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害	1 (0.3)	0
点状角膜炎	1 (0.3)	0
投与中止に至った眼障害	1 (0.3)	0
ドライアイ	1 (0.3)	0
休薬に至った眼障害	9 (2.5)	0
点状角膜炎	3 (0.8)	0
視力障害	2 (0.6)	0
角膜病変	1 (0.3)	0
ドライアイ	1 (0.3)	0
角膜炎	1 (0.3)	0
羞明	1 (0.3)	0
霧視	1 (0.3)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	0
減量に至った眼障害	4 (1.1)	1 (0.3)
ドライアイ	1 (0.3)	1 (0.3)
角膜びらん	1 (0.3)	0
角膜炎	1 (0.3)	0
点状角膜炎	1 (0.3)	0

また、TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない³⁶⁾ 重篤な眼障害³⁷⁾ が発現した患者の詳細は、表 37 のとおりであった。

表 37 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TB01	6■	女	点状角膜炎	3	63	265	減量	未回復
TP01	7■	女	潰瘍性角膜炎	3	434	121	中止	回復
TL01	6■	女	霧視	3	439	44	減量	回復
	5■	女	視力低下	3	316	56	中止	軽快
			潰瘍性角膜炎	3	330	64	休薬	回復

TB01 試験の治験実施計画書■版 (20■年 ■月 ■日付け) では、登録時、治験薬投与終了時及び臨床的に必要な場合に眼科検査 (視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査等) を実施することが規定されていた。しかしながら、TB01 試験以外の本薬の臨床試験において角膜障害等が複数例に認められたことを考慮し、治験実施計画書改訂第 ■版 (20■年 ■月 ■日付け) において、3 サイクルごとの眼科検査 (上記に加えてフルオレセイン染色検査等) の実施が追加され、また、強く考慮すべき事項として、コンタクトレンズの使用を避けること及び人工涙液を毎日使用することが追記された。

これまでに、複数の ADC において角膜障害の発現が報告されており、抗葉酸受容体 α (FR α) 抗体とメイタンシン誘導体を結合させた ADC では、栄養血管がある角膜輪部における角膜上皮のターンオーバーが阻害されることにより角膜障害が発現する可能性が示唆されている (Gynecol Oncol Rep 2023; 47: 101155)。本薬による角膜障害については、本薬と同一の構成成分 (DXd) を含む T-DXd における角膜

³⁵⁾ TB01 試験、TP01 試験、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TL01 試験)、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (TL05 試験)

³⁶⁾ 治験責任医師により、本薬によって生じた可能性が合理的に説明可能と判断された有害事象

³⁷⁾ TB01 試験は ver.26.0、TP01 試験の乳癌コホートは ver.25.0、TP01 試験の NSCLC コホートは ver.23.0、TL01 試験は ver.26.0、TL05 試験は ver.26.0 の MedDRA を用いて集計された。

障害の発現は限られていることを考慮すると、本薬の抗体部分である抗 TROP-2 抗体の関連が示唆されるものの、発現機序は明確になっていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験の本薬群において角膜障害が一定の発現割合で認められていること、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な角膜障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては角膜障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における角膜障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のよう説明している。

TB01 試験における ILD³⁸⁾ のうち、ILD 独立判定委員会による評価により本薬に関連した ILD と判定された事象³⁹⁾ の発現状況は表 38 及び表 39 のとおりであった。TB01 試験の本薬群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 60（34、166）であった。

表 38 ILD の発現状況（TB01 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 360 例		ICC 群 351 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	12 (3.3)	3 (0.8)	0	0
肺臓炎	7 (1.9)	3 (0.8)	0	0
間質性肺疾患	5 (1.4)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

³⁸⁾ MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「急性呼吸窮迫症候群」、「急性呼吸不全」、「アレルギー性好酸球増加症」、「肺胞疾患」、「肺胞蛋白症」、「胞隔炎」、「壊死性胞隔炎」、「自己免疫性肺疾患」、「細気管支炎」、「閉塞性細気管支炎症候群」、「慢性肺移植片対宿主病」、「気腫合併肺線維症」、「電子たばこあるいはペイピングによる製品使用関連肺傷害（確定）」、「びまん性肺胞障害」、「好酸球増加・筋痛症候群」、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」、「好酸球性肺炎」、「急性好酸球性肺炎」、「慢性好酸球性肺炎」、「肉芽腫性肺臓炎」、「過敏性肺臓炎」、「特発性間質性肺炎」、「特発性肺炎症候群」、「特発性肺線維症」、「免疫性肺疾患」、「間質性肺異常」、「間質性肺疾患」、「肺コンプライアンス低下」、「肺浸潤」、「肺陰影」、「壊死性細気管支炎」、「閉塞性細気管支炎」、「器質化肺炎」、「胸膜肺実質線維弾性症」、「肺臓炎」、「電子たばこあるいはペイピングによる製品使用関連肺傷害（可能性）」、「進行性塊状線維症」、「肺線維症」、「肺壊死」、「放射線による肺損傷」、「肺サルコイドーシス」、「肺毒性」、「肺血管炎」、「放射線胞隔炎」、「放射線性気管支炎」、「放射線肺線維症」、「放射線肺臓炎」、「呼吸不全」、「拘束性肺疾患」、「関節リウマチ関連間質性肺疾患」、「リウマチ肺」、「サルコイドーシス」、「末梢気道病変」及び「輸血関連急性肺障害」に該当する事象を集計した。

³⁹⁾ ILD として集計された MedDRA PT に該当する有害事象が臨床試験において認められた場合には ILD 独立判定委員会による評価が行われ、ILD と判定された場合には当該委員会により発現日、重症度及び治験薬との因果関係について評価された。

表 39 重篤な ILD 等の発現状況 (TB01 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
死亡に至った ILD	0	0
重篤な ILD	4 (1.1)	0
肺臓炎	3 (0.8)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0
投与中止に至った ILD	5 (1.4)	0
間質性肺疾患	3 (0.8)	0
肺臓炎	2 (0.6)	0
休薬に至った ILD	3 (0.8)	0
間質性肺疾患	2 (0.6)	0
肺臓炎	1 (0.3)	0
減量に至った ILD	1 (0.3)	0
肺臓炎	1 (0.3)	0

また、TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない³⁶⁾ 重篤な ILD³⁷⁾ が発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	MedDRA PT	Grade* ¹	発現時期* ¹ (日)	持続期間* ¹ (日)	本薬の 処置	転帰* ²
TB01	6■	女	外国人	乳癌	間質性肺疾患	2	84	1	中止	未回復
	5■	女	外国人	乳癌	肺臓炎	5	37	55	中止	未回復* ³
	6■	女	外国人	乳癌	肺臓炎	3	37	31	該当なし	未回復
	6■	女	外国人	乳癌	肺臓炎	3	34	191	中止	未回復
TP01	7■	女	日本人	NSCLC	肺臓炎	2	21	72	中止	未回復
	7■	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	2	41	29	休薬	回復
	5■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	4	128	7	不変	死亡
	4■	女	外国人	乳癌	肺臓炎	3	254	28	中止	未回復
TL01	6■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	5	24	25	中止	未回復
					呼吸不全	5	28	22	不変	軽快
					肺臓炎	5	49	1	該当なし	死亡
	7■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	5	34	27	中止	死亡
	7■	女	外国人	NSCLC	肺臓炎	4	24	13	中止	軽快
					肺臓炎	4	37	174	該当なし	未回復
	6■	女	外国人	NSCLC	呼吸不全	2	122	7	休薬	回復
	5■	女	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	379	84	休薬	回復
	4■	女	外国人	NSCLC	間質性肺疾患	5	36	7	中止	回復* ³
	8■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	1	266	6	中止	回復
	8■	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	5	32	3	該当なし	未回復* ³
					肺臓炎	5	35	57	該当なし	未回復* ³
					肺臓炎	3	55	2	不変	未回復
	7■	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	3	57	32	休薬	軽快
					肺臓炎	3	89	43	該当なし	軽快
					肺臓炎	2	323	430	中止	軽快
	8■	女	日本人	NSCLC	肺臓炎	5	101	27	中止	未回復* ³
	5■	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	2	67	63	中止	回復
	6■	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	5	43	9	中止	未回復
					肺臓炎	5	52	1	該当なし	死亡
	7■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	2	72	23	休薬	回復
	4■	男	外国人	NSCLC	間質性肺疾患	2	12	17	中止	軽快
					間質性肺疾患	2	29	32	該当なし	軽快
	6■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	5	238	23	中止	未回復* ³
TL05	3■	男	外国人	NSCLC	呼吸困難	5	7	4	休薬	回復
					呼吸困難	5	20	8	中止	回復* ³

*1: ILD 独立判定委員会による判定、*2: 治験担当医師による判定、*3: 治験担当医師により ILD 以外の原因による死亡と報告されたが、ILD 独立判定委員会により ILD による死亡 (Grade 5) と判定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験において ILD が ICC 群では認められていない一方で本薬群では認められていること、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が合理的に説明可能と判断された死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が複数例認められていること、本薬と同一の構成成分 (DXd) を含む T-DXd 及び DXd と同様にカンプトテシン誘導体であるイリノテカン塩酸塩等において注意喚起されている事象であること等を考慮すると、本薬の投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

TB01 試験における infusion reaction⁴⁰⁾ の発現状況は表 41 及び表 42 のとおりであった。TB01 試験の本薬群及び ICC 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 10.5（1、234）及び 32（1、176）であった。

表 41 infusion reaction の発現状況（TB01 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 360 例		ICC 群 351 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	32 (8.9)	1 (0.3)	12 (3.4)	0
そう痒症	10 (2.8)	0	0	0
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	0	0
発熱	6 (1.7)	0	8 (2.3)	0
発疹	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0
気管支痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0
低血圧	0	0	1 (0.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 42 重篤な infusion reaction 等の発現状況（TB01 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	0	0
投与中止に至った infusion reaction	1 (0.3)	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0
休薬に至った infusion reaction	5 (1.4)	0
注入に伴う反応	5 (1.4)	0
減量に至った infusion reaction	0	0

また、TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない³⁶⁾ 重篤な infusion reaction³⁷⁾ が発現した患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TP01	6	女	注入に伴う反応	3	1	3	中止	回復
TL05	5	女	過敏症	2	63	2	不変	回復

TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾では、本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投与が必須とされ、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を前投与することが規定されていた⁴¹⁾。なお、TB01 試験の本薬群のうち 45.0%（162/360 例）の患者において副腎皮質ホルモン剤が前投与された。

⁴⁰⁾ MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「血管浮腫」、「気管支痙攣」、「循環虚脱」、「潮紅」、「過敏症」、「低血圧」、「輸注関連過敏反応」、「注入に伴う反応」、「ポリマーアレルギー」、「そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「ショック」、「1 型過敏症」、「蕁麻疹」及び「喘鳴」に該当する事象のうち、治験薬投与当日に発現した事象を集計した。

⁴¹⁾ TP01 試験では、治験実施計画書改訂第 版（20 年 月 日付け）より規定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による infusion reaction を軽減させるための前投与が実施された上で、TB01 試験の本薬群において infusion reaction が一定の発現割合で認められていること、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例認められていること、本薬の構成成分に抗体が含まれること、及び本薬と同様に TROP-2 を標的とした ADC において infusion reaction の発現が報告されていることを考慮すると、本薬の投与に際しては infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

TB01 試験における骨髄抑制⁴²⁾の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。TB01 試験の本薬群及び ICC 群における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 42（1、470）及び 21（1、323）であった。

表 44 骨髄抑制の発現状況（TB01 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 360 例		ICC 群 351 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*	90 (25.0)	16 (4.4)	199 (56.7)	131 (37.3)
貧血	56 (15.6)	9 (2.5)	86 (24.5)	12 (3.4)
好中球数減少	23 (6.4)	3 (0.8)	77 (21.9)	54 (15.4)
好中球減少症	18 (5.0)	1 (0.3)	88 (25.1)	62 (17.7)
白血球数減少	17 (4.7)	2 (0.6)	41 (11.7)	16 (4.6)
白血球減少症	13 (3.6)	0	28 (8.0)	12 (3.4)
リンパ球数減少	7 (1.9)	2 (0.6)	6 (1.7)	2 (0.6)
血小板数減少	7 (1.9)	0	20 (5.7)	6 (1.7)
リンパ球減少症	7 (1.9)	0	10 (2.8)	2 (0.6)
血小板減少症	3 (0.8)	0	15 (4.3)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)
赤血球数減少	0	0	4 (1.1)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁴²⁾ MedDRA PT の「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」、「貧血」、「ヘマトクリット減少」、「好中球数減少」、「好中球減少症」、「血小板数減少」、「血小板減少症」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」、「汎血球減少症」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象を集計した。

表 45 重篤な骨髄抑制等の発現状況 (TB01 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
死亡に至った骨髄抑制	0	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)
重篤な骨髄抑制	3 (0.8)	10 (2.8)
貧血	2 (0.6)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	0	5 (1.4)
好中球減少症	0	1 (0.3)
好中球数減少	0	2 (0.6)
血小板数減少	0	2 (0.6)
血小板減少症	0	1 (0.3)
投与中止に至った骨髄抑制	0	2 (0.6)
好中球減少症	0	1 (0.3)
血小板減少症	0	1 (0.3)
休薬に至った骨髄抑制	4 (1.1)	68 (19.4)
貧血	3 (0.8)	4 (1.1)
リンパ球数減少	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	6 (1.7)
好中球減少症	0	38 (10.8)
好中球数減少	0	27 (7.7)
血小板数減少	0	2 (0.6)
血小板減少症	0	4 (1.1)
白血球数減少	0	4 (1.1)
減量に至った骨髄抑制	2 (0.6)	56 (16.0)
貧血	1 (0.3)	4 (1.1)
好中球減少症	1 (0.3)	23 (6.6)
汎血球減少症	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	0	3 (0.9)
白血球減少症	0	2 (0.6)
好中球数減少	0	23 (6.6)
血小板数減少	0	1 (0.3)
血小板減少症	0	2 (0.6)
白血球数減少	0	5 (1.4)

また、TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない³⁶⁾重篤な骨髄抑制³⁷⁾が発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TB01	4■	女	汎血球減少症	3	9	18	減量	回復
	7■	女	貧血	3	43	19	休薬	回復
	4■	男	貧血	3	21	4	減量	回復
	6■	男	貧血	3	115	93	不変	回復
TL01			好中球減少症	3	8	5	不変	回復
	6■	男	汎血球減少症	3	8	13	不変	未回復
			発熱性好中球減少症	3	9	12	不変	未回復
	7■	男	貧血	3	13	9	不変	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験の本薬群において骨髄抑制が一定の発現割合で認められていること、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例認められていること、及び本薬と同一の

構成成分（DXd）を含む T-DXd において骨髄抑制の発現が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の投与に際しては骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」及び PT の「食欲減退」に該当する事象を集計した。

TB01 試験における消化管障害の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであった。TB01 試験の本薬群及び ICC 群における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 4（1、210）及び 8（1、253）であった。

表 47 いずれかの群で 1%以上に認められた消化管障害の発現状況（TB01 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 360 例		ICC 群 351 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害*	306 (85.0)	43 (11.9)	216 (61.5)	26 (7.4)
悪心	201 (55.8)	5 (1.4)	95 (27.1)	2 (0.6)
口内炎	184 (51.1)	23 (6.4)	50 (14.2)	9 (2.6)
便秘	121 (33.6)	1 (0.3)	60 (17.1)	0
嘔吐	86 (23.9)	4 (1.1)	41 (11.7)	4 (1.1)
食欲減退	57 (15.8)	5 (1.4)	56 (16.0)	3 (0.9)
下痢	38 (10.6)	2 (0.6)	66 (18.8)	5 (1.4)
腹痛	23 (6.4)	1 (0.3)	29 (8.3)	4 (1.1)
口内乾燥	19 (5.3)	1 (0.3)	6 (1.7)	0
上腹部痛	15 (4.2)	1 (0.3)	17 (4.8)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	15 (4.2)	1 (0.3)	7 (2.0)	0
腹部膨満	10 (2.8)	1 (0.3)	10 (2.8)	1 (0.3)
消化不良	10 (2.8)	0	9 (2.6)	0
胃炎	9 (2.5)	0	4 (1.1)	0
痔核	9 (2.5)	0	2 (0.6)	0
胃食道逆流性疾患	7 (1.9)	0	9 (2.6)	0
嚥下痛	7 (1.9)	0	1 (0.3)	0
腹水	6 (1.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
嚥下障害	6 (1.7)	0	0	0
直腸出血	6 (1.7)	0	0	0
口腔内痛	5 (1.4)	0	2 (0.6)	0
歯痛	5 (1.4)	0	6 (1.7)	0
腹部不快感	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0
アフタ性潰瘍	4 (1.1)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な消化管障害等の発現状況 (TB01 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 360 例	ICC 群 351 例
死亡に至った消化管障害	0	0
重篤な消化管障害	5 (1.4)	8 (2.3)
下痢	2 (0.6)	1 (0.3)
嘔吐	2 (0.6)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	0	1 (0.3)
イレウス	0	1 (0.3)
腸閉塞	0	1 (0.3)
悪心	0	1 (0.3)
食欲減退	0	1 (0.3)
好中球減少性大腸炎	0	1 (0.3)
投与中止に至った消化管障害	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	0
肛門の炎症	1 (0.3)	0
好中球減少性大腸炎	0	1 (0.3)
休薬に至った消化管障害	16 (4.4)	11 (3.1)
口内炎	6 (1.7)	3 (0.9)
悪心	3 (0.8)	2 (0.6)
食欲減退	3 (0.8)	1 (0.3)
下痢	2 (0.6)	4 (1.1)
腹部膨満	1 (0.3)	0
腹痛	1 (0.3)	0
舌潰瘍	1 (0.3)	0
嘔吐	1 (0.3)	2 (0.6)
口腔知覚不全	1 (0.3)	0
腸閉塞	0	1 (0.3)
吐糞症	0	1 (0.3)
減量に至った消化管障害	53 (14.7)	17 (4.8)
口内炎	44 (12.2)	5 (1.4)
悪心	9 (2.5)	4 (1.1)
嘔吐	3 (0.8)	1 (0.3)
食欲減退	3 (0.8)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	2 (0.6)	0
便秘	1 (0.3)	2 (0.6)
下痢	1 (0.3)	8 (2.3)
胃炎	1 (0.3)	0
舌炎	1 (0.3)	0
食道炎	1 (0.3)	0
直腸炎	1 (0.3)	0
肛門の炎症	1 (0.3)	0
腹痛	0	1 (0.3)

また、TB01 試験を含む本薬単独投与の臨床試験³⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない³⁶⁾重篤な消化管障害³⁷⁾が発現した患者の詳細は表 49 のとおりであった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TB01	4■	女	嘔吐	3	66	21	該当なし	未回復
	6■	女	口内炎	3	63	419	減量	軽快
TP01	5■	女	嘔吐	3	220	4	不変	回復
			悪心	3	221	3	不変	回復
	3■	女	上部消化管出血	3	3	3	不変	回復
	5■	男	嘔吐	3	23	2	不変	回復
TL01	6■	男	口内炎	4	15	26	中止	回復
	5■	男	食道炎	3	47	2	不変	回復
	7■	男	直腸出血	3	155	7	不変	回復
	6■	女	口内炎	3	9	13	休薬	回復
	6■	女	口内炎	3	14	18	減量	軽快
	5■	女	嘔吐	2	6	6	不変	回復
	6■	男	嘔吐	2	11	4	不変	回復
	6■	男	上部消化管出血	3	5	1	不変	回復
	6■	女	口内炎	3	11	7	減量	軽快
	7■	女	口内炎	3	23	7	不変	軽快
	4■	女	口内炎	3	15	134	不変	未回復
	4■	女	嘔吐	2	5	2	不変	回復
TL05	4■	女	嘔吐	2	47	2	減量	回復

TB01 試験では、本薬投与による悪心・嘔吐を軽減させるために、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、副腎皮質ホルモン剤等の前投薬が強く推奨された。また、本薬投与による口内炎の軽減を目的として、口腔ケアを実施することとされ、治験実施計画書改訂第■版（20■年■月■日付け）において、強く考慮すべき事項として、副腎皮質ホルモン製剤を含有する口内洗浄液の使用が追記された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB01 試験の本薬群において消化管障害が一定の発現割合で認められており、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められているものの、当該重篤例のうち TL01 試験の口内炎 1 例（本薬の投与中止後に回復）及び TL05 試験の口内炎 1 例（本薬投与継続下で未回復）以外は本薬の投与継続下（減量及び休薬を含む）で回復又は軽快していること、複数例に認められた①嘔吐及び口内炎については重大な転帰に至る可能性は高くないと考えられる事象であること、②上部消化管出血については本薬の投与継続下で短期間で回復していることを考慮すると、臨床試験における消化管障害の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	- 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、本薬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。 - 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。

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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	• アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 • 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、本薬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。 • 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁴³⁾において、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした TB01 試験の結果、本薬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、TB01 試験では手術不能又は再発乳癌に対して 1 又は 2 つの化学療法歴がある患者が対象とされたことから、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴について情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、当該内容を熟知して本薬の適応患者を選択する旨を注意喚起する。加えて、乳癌に対する術前・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・術後薬物療法としての本薬投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。

以上より、添付文書の臨床成績の項において TB01 試験に組み入れられた患者における前治療歴等を記載した上で、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	• 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、本薬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。 • 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。

なお、本薬と下記の治療選択肢との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないこと等から不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対する T-DXd
- 化学療法歴のある生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対するオラパリブ及びタラゾパリブ

⁴³⁾ ESMO ガイドライン（2021 年）、NCCN ガイドライン（v.3.2024）、NCI-PDQ（2024 年 10 月 11 日版）、国内診療ガイドライン（2022 年版）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed., J.B.Lippencott Company, 2018, USA）、新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、南江堂）等

機構は、国内診療ガイドライン（2022 年版）において、周術期にタキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が使用されていない場合には、手術不能又は再発乳癌に対する一次又は二次治療として上記の薬剤のうち周術期に使用されていない薬剤の投与が強く推奨されていることを踏まえ、タキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の両薬剤の治療歴がない患者における本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TB01 試験に組み入れられた患者の 87.8%（643/732 例）の患者は、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち少なくとも一方の治療歴がある患者であった。タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴（周術期、手術不能又は再発乳癌の別を問わない）の有無別の有効性の結果は表 50 のとおりであり、タキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の両薬剤の治療歴がない患者に対しても本薬の有効性は期待できることから、当該患者に対しても本薬投与は推奨され则认为る。

表 50 タキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴（周術期、手術不能又は再発乳癌の別を問わない）の有無別の部分集団における BICR 判定による PFS 及び OS の解析結果（FAS、2023 年 7 月 17 日データカットオフ）

	治療歴	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
PFS	両薬剤の治療歴あり	本薬群	204	117 (57.4)	5.7 [5.5, 8.1]	0.69 [0.54, 0.89]
		ICC 群	211	129 (61.1)	4.4 [4.2, 5.5]	
	少なくとも一方の治療歴あり	本薬群	319	190 (59.6)	6.7 [5.6, 7.1]	0.66 [0.54, 0.81]
		ICC 群	324	208 (64.2)	4.5 [4.2, 5.5]	
	両薬剤の治療歴なし	本薬群	46	22 (47.8)	10.9 [7.0, -]	0.45 [0.24, 0.81]
		ICC 群	43	27 (62.8)	5.5 [4.0, 8.3]	
OS	両薬剤の治療歴あり	本薬群	204	49 (24.0)	- [16.1, -]	0.81 [0.55, 1.18]
		ICC 群	211	59 (28.0)	16.5 [16.5, -]	
	少なくとも一方の治療歴あり	本薬群	319	75 (23.5)	16.1 [15.1, -]	0.87 [0.64, 1.19]
		ICC 群	324	84 (25.9)	- [16.5, -]	
	両薬剤の治療歴なし	本薬群	46	5 (10.9)	- [-, -]	算出せず
		ICC 群	43	7 (16.3)	- [-, -]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点等を考慮すると、本薬の投与が推奨されるのはタキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち少なくとも一方の治療歴がある患者であり、両薬剤の治療歴がない患者に対する本薬投与を推奨することは困難と考える。

- 国内診療ガイドライン（2022 年版）において、周術期にタキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が使用されていない場合には、手術不能又は再発乳癌に対する一次又は二次治療として上記の薬剤のうち周術期に使用されていない薬剤の投与が、TB01 試験の ICC 群として設定された薬剤より強く推奨されていること
- ①タキサン系抗悪性腫瘍剤が周術期に使用されていない患者を対象に本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績及び②アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が周術期に使用されていない患者を対象に本薬とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、上記①及び②の患者において、それぞれタキサン系抗悪性腫瘍剤及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤より優先して本薬を使用することは推奨されないこと

- TB01 試験に組み入れられた患者の大部分は、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のうち少なくとも一方の治療歴がある患者であったこと

したがって、効能・効果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、本薬の効能・効果を申請どおり「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切と判断した。

- アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。
- 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、本薬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。
- 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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.0 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。	• 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。 • 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 • 本薬投与による悪心を軽減させるために、本薬投与前及び投与後必要に応じて、制吐剤（デキサメタゾン及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬又は NK₁ 受容体拮抗薬等）の投与を考慮すること。 • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。 • 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮して用法・用量が設定された TB01 試験において、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬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、TB01 試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- TP01 試験の NSCLC コホートの用量漸増パートにおいて、本薬の MTD は 8 mg/kg Q3W 投与と決定されたものの、その後、TP01 試験の用量漸増パート及び展開用量パートにおいて得られた以下の結果等に基づき、本薬の RP2D は 6 mg/kg Q3W 投与と決定されたこと

- TP01 試験の NSCLC コホートにおいて、8 mg/kg 群と比較して 4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群で Grade 3 以上の有害事象、本薬との因果関係が否定できない ILD 等の発現割合が低かった⁴⁴⁾
- TP01 試験の NSCLC コホートにおいて、4 mg/kg 群と比較して 6 mg/kg 群で奏効率が高い傾向が認められた⁴⁵⁾

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際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、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。加えて、TB01 試験における設定に基づき、本薬投与による infusion reaction 及び悪心を軽減させるための前投薬について注意喚起する。

以上より、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.0 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。	• 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。 • 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 • 本薬投与による悪心を軽減させるために、本薬投与前及び投与後必要に応じて、制吐剤（デキサメタゾン及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬又は NK₁ 受容体拮抗薬等）の投与を考慮すること。 • 副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について（7.R.5.2 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、TB01 試験では、有害事象の発現状況等の患者の状態により本薬を減量する旨が設定されていた（7.R.5.2 参照）ことから、当該内容についても用法・用量に記載することが適切と考える。また、本薬投与による悪心を軽減させるための前投薬に関する内容については、本薬ががん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、用法・用量に関連する注意として特記する必要性は乏しいと考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。 • 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

TB01 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、TB01 試験における設定から日常診療において行わ

⁴⁴⁾ ①4 mg/kg 群、②6 mg/kg 群及び③8 mg/kg 群において、Grade 3 以上の有害事象の発現割合はそれぞれ①30.0%、②54.0%及び③58.8%、本薬との因果関係が否定できない ILD の発現割合はそれぞれ①10.0%、②6.0%及び③13.8%であった。

⁴⁵⁾ ①4 mg/kg 群、②6 mg/kg 群及び③8 mg/kg 群において、BICR 判定による奏効率はそれぞれ①22.0%、②26.0%及び③23.8%であった。

れる一般的な治療及び検査に関する内容は削除した上で、下記の変更を加えた休薬・減量・投与中止の目安を、用法・用量に関連する注意として設定した。

- TB01 試験では、Grade 2 の口内炎が発現した場合には予防策及び対症療法（7.R.3.7 参照）を十分に実施することとし、臨床的に必要な場合には休薬又は減量を考慮する旨が設定されていたが、慎重な対応がなされるよう、Grade 1 以下に回復するまで休薬した後、初発の場合には同一の用量、再発の場合には減量して投与を再開することとした。また、TB01 試験では、Grade 3 の口内炎が発現した場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬した後、予防策及び対症療法が①十分に実施されていない場合には実施した上で同一用量で投与を再開し、②既に実施されている場合には減量して投与を再開する旨が設定されていたが、予防策及び対症療法の実施の有無にかかわらず減量して投与を再開する旨を設定する。
- TB01 試験では、Grade 1 の infusion reaction が発現した場合には投与速度を発現時の 50%に減速し、減速後に新たな infusion reaction の症状が認められない場合には次回は発現時の速度で投与可能とする旨が設定されていた。また、Grade 2 の infusion reaction が発現した場合には投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合には投与速度を発現時の 50%に減速して再開可能とする旨、及び次回は発現時の 50%の速度で投与し、新たな infusion reaction の症状が認められない場合には以降の回は発現時の速度で投与可能とする旨が設定されていた。しかしながら、Grade 1 及び 2 の infusion reaction が発現した場合の投与速度は患者の状態に応じて判断することとし、具体的な基準は設定しない。
- TB01 試験では、Grade 3 の infusion reaction が発現した場合には本薬の投与を中止する旨が設定されていた。しかしながら、TB01 試験を含む本薬の臨床試験⁴⁶⁾において Grade 3 の infusion reaction が発現した 6 例中 3 例で本薬が再投与され、うち 2 例で infusion reaction が再発したものの非重篤かつ Grade 3 未満であったこと等を考慮すると本薬の再投与は可能と考え、投与速度を減速又は投与を中断する旨を設定する。
- TB01 試験では、Grade 3 及び 4 の好中球数減少・白血球数減少、発熱性好中球減少症、貧血、血小板数減少、悪心・嘔吐及び下痢、並びに Grade 4 のリンパ球数減少が発現した場合の休薬・減量・中止基準が設定されていたが、TB01 試験において認められた上記の事象の大部分は非重篤であり⁴⁷⁾、本薬の投与継続が可能であった⁴⁸⁾ことから、日常診療における対応で管理可能と考え、当該内容は設定しない。
- TB01 試験では、主な有害事象⁴⁹⁾以外の①Grade 3 の有害事象が発現した場合には必要に応じて Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨、②Grade 4 の有害事象が発現した場合には中止する旨が設定されていたが、日常診療において行われる一般的な対応であると考え、当該内容は設定しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁴⁶⁾ TB01 試験、TP01 試験、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TL01 試験）、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅰb 相試験（TL02 試験）、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（TL05 試験）

⁴⁷⁾ TB01 試験において認められた好中球数減少・白血球数減少、発熱性好中球減少症、貧血、血小板数減少、悪心・嘔吐、下痢、及びリンパ球数減少のうち、重篤な有害事象は貧血、嘔吐及び下痢各 2 例であった。

⁴⁸⁾ TB01 試験において認められた好中球数減少・白血球数減少、発熱性好中球減少症、貧血、血小板数減少、悪心・嘔吐、下痢、及びリンパ球数減少のうち、休薬に至った有害事象は貧血及び悪心各 3 例、下痢 2 例、嘔吐及びリンパ球数減少各 1 例、減量に至った有害事象は悪心 9 例、嘔吐 3 例、好中球数減少、貧血及び下痢各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁹⁾ ILD、眼表面毒性、口内炎、infusion reaction、好中球数減少・白血球数減少、貧血、血小板数減少、発熱性好中球減少症、リンパ球数減少、悪心・嘔吐、及び下痢

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与時に特に注意を要する有害事象である infusion reaction 及び骨髄抑制（7.R.3 参照）については、TB01 試験の設定に基づく内容を設定することが適切と判断した。また、休薬・減量・中止の目安を個別に設定しない副作用についても、TB01 試験の設定に基づく内容を設定することが適切と判断した。

したがって、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以上の内容を変更し、下記のように整備した上で、用法・用量に関連する注意として設定することが適切と判断した。

- 本薬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、減量又は中止すること。

減量する場合の1回投与量

1 段階減量	4 mg/kg
2 段階減量	3 mg/kg
3 段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は1段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	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%に減速する。その後、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の 50%に減速して再開できる。 次回は発現時の 50%の速度で投与し、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」における検討、本薬の構成成分である DXd と同様にカンプトテシン誘導体であるイリノテカン塩酸塩において注意喚起されている副作用⁵⁰⁾等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 51 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
- 角膜障害 - ILD - infusion reaction - 骨髄抑制	- 胚・胎児毒性 - 重度の下痢、腸炎 - 消化管穿孔、消化管出血、腸閉塞 - アナフィラキシー - 肝機能障害 - 腎機能障害 - 血栓塞栓症 - 心臓障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬による有害事象の発現状況等を把握することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、TB01 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象と考える角膜炎及び ILD を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の TB01 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 300 例及び 18 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TROP-2 を標的とし構成成分として DXd を有する本邦既承認の ADC はないものの、下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（角膜障害、ILD、infusion reaction 及び骨髄抑制）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提とすれば、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと判断した。

- 本薬の臨床試験成績から、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
- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象について、現時点において、製造販売後調査を実施することにより積極的に情報収集する必要がある事項はないと考えること

⁵⁰⁾ 重大な副作用として、骨髄機能抑制、高度な下痢・腸炎、腸管穿孔・消化管出血・腸閉塞、間質性肺炎、ショック・アナフィラキシー、肝機能障害・黄疸、急性腎障害、血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞・狭心症発作、心室性期外収縮が注意喚起されている。

- 本薬の非臨床試験及び臨床試験の結果等からは、現時点において、本薬が TROP-2 に結合することに関連する有害事象の発現について、製造販売後調査を実施することにより明らかにする必要がある事項はないと考えること
- DXd については、本薬と同じく構成成分として DXd を含む T-DXd⁵¹⁾ において製造販売後の一定の使用実績⁵²⁾ があり、現時点において、日本人患者における DXd に関する新たな安全性上の懸念は認められていないこと

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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。なお、該当する事象がない場合には記載を省略する。

7.2.1 国際共同第 I 相試験 (TP01 試験)

7.2.1.1 用量漸増パート

7.2.1.1.1 NSCLC コホート

有害事象は①0.27 mg/kg 群で 3/4 例 (75.0%)、②0.5 mg/kg 群で 5/5 例 (100%)、③1 mg/kg 群で 6/7 例 (85.7%)、④2 mg/kg 群で 6/6 例 (100%)、⑤4 mg/kg 群で 29/29 例 (100%)、⑥6 mg/kg 群で 33/34 例 (97.1%)、⑦8 mg/kg 群で 36/36 例 (100%)、⑧10 mg/kg 群で 8/8 例 (100%) 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①1/4 例 (25.0%)、②3/5 例 (60.0%)、③4/7 例 (57.1%)、④4/6 例 (66.7%)、⑤27/29 例 (93.1%)、⑥28/34 例 (82.4%)、⑦35/36 例 (97.2%)、⑧8/8 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 52 及び表 53 のとおりであった。

⁵¹⁾ 本薬投与時に特に注意を要する有害事象のうち、ILD、infusion reaction 及び骨髄抑制については、T-DXd においても投与時に注意すべき有害事象とされている（「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 エンハーツ点滴静注用 100 mg」参照）

⁵²⁾ 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（令和 2 年 3 月 25 日及び令和 4 年 11 月 24 日）、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（令和 2 年 9 月 25 日）、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌（令和 5 年 3 月 27 日）、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（令和 5 年 8 月 23 日）に係る効能・効果が承認された。手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象として 1,767 例）及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象として 1,126 例）の調査結果報告書が提出された。

表 52 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)							
	①0.27 mg/kg 群 4 例		②0.5 mg/kg 群 5 例		③1 mg/kg 群 7 例		④2 mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (100)	4 (80.0)	6 (85.7)	2 (28.6)	6 (100)	3 (50.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
癌疼痛	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	0	0	2 (40.0)	0	2 (28.6)	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (50.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (33.3)	0
呼吸困難	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	0
胃腸障害								
悪心	1 (25.0)	0	0	0	0	0	4 (66.7)	0
便秘	0	0	2 (40.0)	0	2 (28.6)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	0	4 (80.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
倦怠感	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
臨床検査								
体重減少	0	0	2 (40.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0

表 53 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)							
	⑤4 mg/kg 群 29 例		⑥6 mg/kg 群 34 例		⑦8 mg/kg 群 36 例		⑧10 mg/kg 群 8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29 (100)	11 (37.9)	33 (97.1)	17 (50.0)	36 (100)	23 (63.9)	8 (100)	4 (50.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	5 (17.2)	0	10 (29.4)	1 (2.9)	12 (33.3)	0	4 (50.0)	0
眼障害								
ドライアイ	6 (20.7)	0	6 (17.6)	0	11 (30.6)	0	3 (37.5)	0
胃腸障害								
悪心	15 (51.7)	0	22 (64.7)	2 (5.9)	22 (61.1)	1 (2.8)	6 (75.0)	0
口内炎	12 (41.4)	0	18 (52.9)	1 (2.9)	18 (50.0)	1 (2.8)	4 (50.0)	1 (12.5)
便秘	7 (24.1)	0	11 (32.4)	0	10 (27.8)	0	1 (12.5)	0
嘔吐	4 (13.8)	0	9 (26.5)	1 (2.9)	14 (38.9)	0	4 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	11 (37.9)	0	17 (50.0)	0	16 (44.4)	0	4 (50.0)	0
発疹	6 (20.7)	0	4 (11.8)	0	11 (30.6)	0	3 (37.5)	0
皮膚色素過剰	1 (3.4)	0	2 (5.9)	0	2 (5.6)	0	3 (37.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	7 (24.1)	0	13 (38.2)	0	17 (47.2)	1 (2.8)	5 (62.5)	0
粘膜の炎症	3 (10.3)	1 (3.4)	6 (17.6)	1 (2.9)	5 (13.9)	3 (8.3)	4 (50.0)	1 (12.5)
臨床検査								
ALT 増加	1 (3.4)	0	2 (5.9)	1 (2.9)	4 (11.1)	0	3 (37.5)	0
白血球数減少	0	0	3 (8.8)	0	1 (2.8)	0	3 (37.5)	0

重篤な有害事象は①2/4 例（50.0%）、②2/5 例（40.0%）、④1/6 例（16.7%）、⑤8/29 例（27.6%）、⑥16/34 例（47.1%）、⑦18/36 例（50.0%）、⑧2/4 例（50.0%）に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑥肺炎 3 例（8.8%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は⑤4/29 例（13.8%）、⑥4/34 例（11.8%）、⑦9/36 例（25.0%）、⑧1/8 例（12.5%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は⑦肺臓炎 3 例（8.3%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.1.2 乳癌コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①6 mg/kg 群で 41/42 例（97.6%）、②8 mg/kg 群で 2/2 例（100%）に認められた。6 mg/kg 群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54 6 mg/kg 群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	①6 mg/kg 群 42 例		②8 mg/kg 群* 2 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (100)	21 (50.0)	2 (100)	2 (100)
神経系障害				
頭痛	11 (26.2)	0	0	0
胃腸障害				
口内炎	31 (73.8)	5 (11.9)	1 (50.0)	0
悪心	28 (66.7)	1 (2.4)	1 (50.0)	0
嘔吐	17 (40.5)	2 (4.8)	0	0
便秘	9 (21.4)	0	1 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	14 (33.3)	0	2 (100)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	15 (35.7)	3 (7.1)	0	0

*：8 mg/kg 群のみで発現割合が 20%以上の全 Grade の有害事象は蜂巣炎、尿路感染、憩室炎、鉄欠乏性貧血、低カリウム血症、高血糖、不安、不眠症、浮動性めまい、ミオクローヌス、ドライアイ、網膜滲出物、角膜毒性、深部静脈血栓症、塞栓症、嚥下障害、消化不良、脂肪肝、そう痒症、皮膚灼熱感、背部痛、筋骨格系胸痛、排尿困難、外陰腔不快感、外陰腔そう痒症、発熱、末梢性浮腫、リンパ球数減少、好中球数減少、体重減少、注入に伴う反応、処置による疼痛、皮膚創傷及び創合併症各 1 例（50.0%）であり、うち、Grade 3 以上の有害事象は尿路感染、鉄欠乏性貧血及び筋骨格系胸痛各 1 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は①7/42 例（16.7%）、②2/2 例（100%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/44 例（2.4%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は①肺臓炎 1 例（2.4%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 展開用量パート

7.2.1.2.1 NSCLC コホート

有害事象は①4 mg/kg 群で 20/21 例（95.2%）、②6 mg/kg 群で 16/16 例（100%）、③8 mg/kg 群で 44/44 例（100%）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①20/21 例（95.2%）、②13/16 例（81.3%）、③43/44 例（97.7%）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 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①4 mg/kg 群 21 例		②6 mg/kg 群 16 例		③8 mg/kg 群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (95.2)	4 (19.0)	16 (100)	10 (62.5)	44 (100)	24 (54.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (25.0)	0	13 (29.5)	4 (9.1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (23.8)	0	3 (18.8)	0	9 (20.5)	0
眼障害						
ドライアイ	2 (9.5)	0	2 (12.5)	0	12 (27.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	3 (14.3)	0	1 (6.3)	0	10 (22.7)	3 (6.8)
咳嗽	2 (9.5)	0	0	0	10 (22.7)	1 (2.3)
胃腸障害						
口内炎	9 (42.9)	0	12 (75.0)	0	26 (59.1)	3 (6.8)
悪心	9 (42.9)	0	10 (62.5)	0	21 (47.7)	0
嘔吐	3 (14.3)	0	0	0	15 (34.1)	0
便秘	1 (4.8)	0	1 (6.3)	0	13 (29.5)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	4 (19.0)	0	0	0	10 (22.7)	0
脱毛症	2 (9.5)	0	4 (25.0)	0	22 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
粘膜の炎症	3 (14.3)	0	0	0	11 (24.0)	1 (2.3)
疲労	1 (4.8)	0	1 (6.3)	0	21 (47.7)	1 (2.3)
臨床検査						
体重減少	0	0	0	0	9 (20.5)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	5 (23.8)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	14 (31.8)	0

重篤な有害事象は①2/21 例 (9.5%)、②8/16 例 (50.0%)、③21/44 例 (47.7%) に認められた。発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 発現割合が 3%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①4 mg/kg 群 21 例		②6 mg/kg 群 16 例		③8 mg/kg 群 44 例	
	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象
全有害事象	2 (9.5)	1 (4.8)	8 (50.0)	3 (18.8)	21 (47.7)	10 (22.7)
肺臓炎	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
筋力低下	1 (4.8)	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (4.8)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (6.3)	0	4 (9.1)	2 (4.5)
注入に伴う反応	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
死亡	0	0	1 (6.3)	0	0	0
頸部痛	0	0	1 (6.3)	0	0	0
気胸	0	0	1 (6.3)	0	0	0
化膿性血栓静脈炎	0	0	1 (6.3)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	3 (6.8)	1 (2.3)
高カルシウム血症	0	0	0	0	2 (4.5)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は①4/21 例（19.0%）、②3/16 例（18.8%）、③10/44 例（22.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①4 mg/kg 群 21 例		②6 mg/kg 群 16 例		③8 mg/kg 群 44 例	
	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象
全有害事象	4 (19.0)	4 (19.0)	3 (18.8)	2 (12.5)	10 (22.7)	9 (20.5)
肺臓炎	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0	5 (11.4)	5 (11.4)
駆出率減少	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
頸部痛	0	0	1 (6.3)	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
脳室内出血	0	0	0	0	1 (2.3)	0
肺炎	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)

7.2.1.2.2 乳癌コホート

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	17 (41.5)
神経系障害		
頭痛	12 (29.3)	0
眼障害		
ドライアイ	10 (24.4)	0
胃腸障害		
口内炎	34 (82.9)	4 (9.8)
悪心	23 (56.1)	0
便秘	11 (26.8)	0
嘔吐	10 (24.4)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	15 (36.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	19 (46.3)	1 (2.4)

重篤な有害事象は 6/41 例（14.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は表 59 のとおりであった。

表 59 認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	6 (14.6)	1 (2.4)
呼吸困難	1 (2.4)	0
転倒	1 (2.4)	0
水腎症	1 (2.4)	0
頸部痛	1 (2.4)	0
肺炎	1 (2.4)	0
肺臓炎	1 (2.4)	1 (2.4)
敗血症	1 (2.4)	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0
胆道閉塞	1 (2.4)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/41 例 (12.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	5 (12.2)	5 (12.2)
肺臓炎	2 (4.9)	2 (4.9)
角膜炎	1 (2.4)	1 (2.4)
角膜症	1 (2.4)	1 (2.4)
口内炎	1 (2.4)	1 (2.4)

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (TB01 試験)

有害事象は、本薬群の 350/360 例 (97.2%)、ICC 群の 337/351 例 (96.0%) 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群の 337/360 例 (93.6%)、ICC 群の 337/351 例 (96.0%) に認められた。重篤な有害事象は、本薬群で 54/360 例 (15.0%)、ICC 群で 64/351 例 (18.2%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 11/360 例 (3.1%)、ICC 群で 10/351 例 (2.8%) に認められた (本薬群で一定以上の発現が認められた重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 32 参照)。

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、CTD 5.3.5.3-7) 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、本品目の化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰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、腫瘍細胞の細胞膜上の TROP-2 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 DXd が DNA 傷害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る新有効成分含有医薬品であり、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰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。また、機構は、本薬の臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

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 6 年 11 月 22 日

申請品目

[販 売 名] ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ダトボタマブ 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 6 年 3 月 14 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、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰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 (TB01 試験) において、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

また、審査報告 (1) の確定以降に申請者より提示された TB01 試験における OS の最終解析 (20 年 月 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 61 及び図 7 のとおりであった。機構は、ICC 群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったことから、審査報告 (1) における判断を変更する必要はないものの、最終解析において ICC 群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められなかった理由について考察する必要があると判断した。

表 61 OS の最終解析結果 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	365	367
イベント数 (%)	223 (61.1)	213 (58.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.6 [17.3, 20.1]	18.3 [17.3, 20.5]
ハザード比 [95%CI] *1	1.01 [0.83, 1.22] *2	
p 値 (両側) *3	0.9445	

*1：化学療法の前治療数 (1、2)、地域 (米国/カナダ/欧州、その他の地域) 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 95.97%CI は [0.83, 1.23]、*3：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)、有意水準 (両側) 0.0403

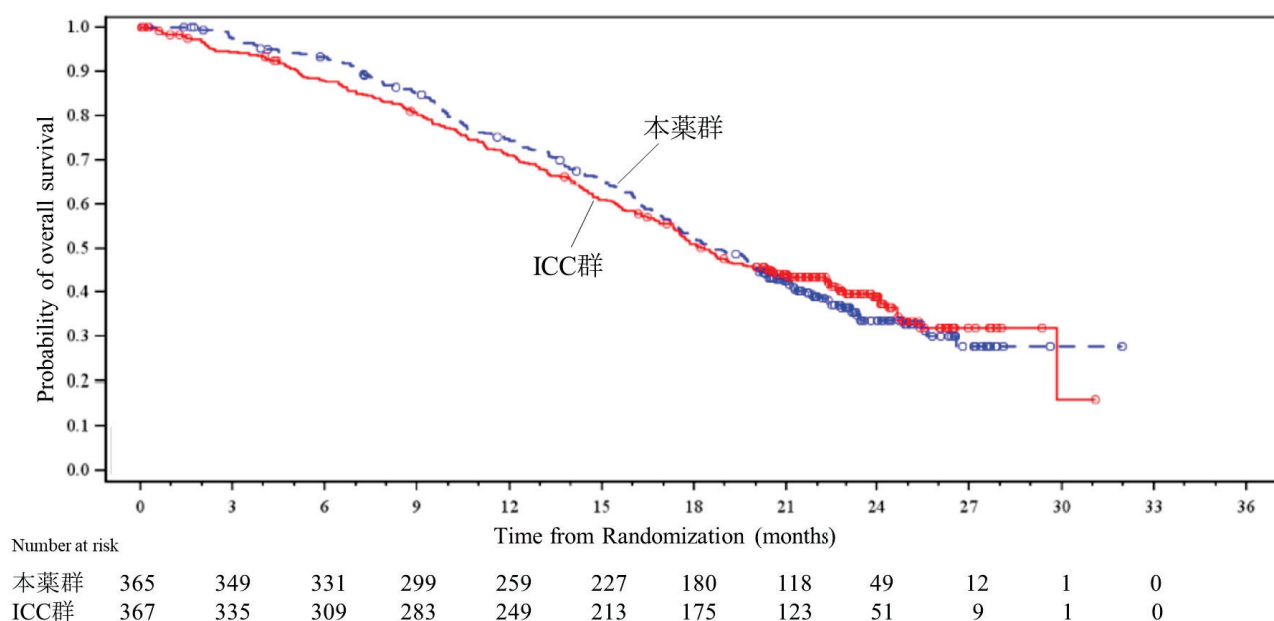


図7 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、20██年██月██日データカットオフ）

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、TB01試験における主要評価項目の一つとされたOSの最終解析においてICC群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TB01試験のFASの本薬群及びICC群において、①後治療が実施された患者の割合はそれぞれ73.7%（269/365例）及び78.7%（289/367例）並びに②ADCによる後治療が実施された患者の割合はそれぞれ12.3%（45/365例）及び24.0%（88/367例）であった。①後治療及び②ADCによる後治療が開始された時点で打ち切りとした事後的な感度解析の結果、ICC群に対する本薬群のOSのハザード比[95%CI]はそれぞれ①0.66[0.43, 1.00]及び②0.84[0.69, 1.04]であったことから、後治療がOSの結果に影響を及ぼした可能性があると考ええる。

なお、患者背景因子別の部分集団解析においてICC群に対する本薬群のハザード比が1を上回った患者背景因子⁵³⁾について、投与群間における分布の不均衡を考慮した解析を行った結果、不均衡を考慮しない解析結果と明確な差異は認められなかったことから、患者背景因子の分布の投与群間における不均衡がOSの結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁵³⁾ ①化学療法の前治療数：1、②地域：その他の地域（米国/カナダ/欧州以外）、③CDK4/6阻害剤による治療歴：あり、④前治療でのCDK4/6阻害剤の投与期間：12カ月以下、⑤タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴：タキサン系抗悪性腫瘍剤のみの治療歴あり、⑥タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のみの治療歴あり、⑦タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴：両薬剤による治療歴あり、⑧無作為化時点の年齢：65歳以上、⑨人種：アジア人、⑩事前に選択されたICCの薬剤：カペシタビン、⑪事前に選択されたICCの薬剤：ゲムシタビン、⑫脳転移：なし、⑬性別：女性、⑭HER2の発現状況：IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性、⑮ECOG performance status：1、⑯術前又は術後薬物療法終了後から手術不能又は再発乳癌に対する化学療法開始までの期間：12カ月以上

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、角膜障害、ILD、infusion reaction 及び骨髄抑制であると判断した。

また、機構は、本薬の使用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、本薬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について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	• アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 • 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、本薬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。 • 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。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意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。

1.4 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について、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本薬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、減量又は中止すること。

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4 mg/kg
2段階減量	3 mg/kg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は1段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	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%に減速する。その後、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の50%に減速して再開できる。 次回は発現時の50%の速度で投与し、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

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。

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、本薬の RMP（案）について表 62 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 62 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
- 角膜障害 - ILD - infusion reaction - 骨髄抑制	- 胚・胎児毒性 - 重度の下痢、腸炎 - 消化管穿孔、消化管出血、腸閉塞 - アナフィラキシー - 肝機能障害 - 腎機能障害 - 血栓塞栓症 - 心臓障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰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承認後直ちに実施する必要はなく、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（角膜障害、ILD、infusion reaction 及び骨髄抑制）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行う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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の特徴的な有害事象である角膜障害について、現時点では発現機序が明確でないことから、本薬投与による角膜障害の発現機序に関して引き続き情報収集を行う必要があると考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 62 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 63 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 63 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
市販直後調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

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、がん化学療法に対して十分な知識と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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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]

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（SpO₂）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]

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]

1. アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。
2. 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。
3. 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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 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。
2. 本剤投与による **Infusion reaction** を軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
3. 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、減量又は中止すること。

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4 mg/kg
2段階減量	3 mg/kg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は1段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	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%に減速する。その後、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の50%に減速して再開できる。 次回は発現時の50%の速度で投与し、新たな infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

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
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{21day}	AUC from time zero to 21 days	投与0時間後から21日後までのAUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までのAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BID	bis in die	1 日 2 回
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
C ₀	initial plasma concentration	初期血漿中濃度
Cl _q	complement component 1q	補体成分 1q
C _{avg}	average concentration	平均濃度
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CEX-HPLC	cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CHK1	checkpoint kinase 1	
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{lin}	linear clearance	線形クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
Dato		ダトポタマブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXd		MAAA-1181a
ECL	electro-chemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society of Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer	

略語	英語	日本語
ESMO (ABC 5) ガイドライン	5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fcγ Receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HI-HPLC	hydrophobic interaction high performance liquid chromatography	疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
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）
ICC	Investigator's Choice Chemotherapy	医師選択化学療法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとみなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG-DXd		ヒト IgG1 モノクローナル抗体と DXd を本薬と同一のリンカーを介して結合させた ADC
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IP-10		IFN-γ 誘導性タンパク質 10
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション

略語	英語	日本語
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LIVCA	limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIP	macrophage inflammatory protein	
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PALS	periarteriolar lymphoid sheath	動脈周囲リンパ鞘
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Δ QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
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
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験以降の推奨用量
RP-HPLC	reversed-phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SE-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SG	sacituzumab govitecan (genetical recombination)	サシズツマブ ゴビテカン (遺伝子組換え)
SOC	system organ class	器官別大分類
SP-D	surfactant protein D	サーファクタントプロテイン D

略語	英語	日本語
STD ₁₀	severely toxic dose in 10% of the animals	10%に重篤な毒性が発現する投与量
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
T-DXd	trastuzumab deruxtecan (genetical recombination)	トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
t _{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TROP	trophoblast cell surface antigen	
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c	volume of distribution of central compartment	中央コンパートメント分布容積
V _p	volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメント分布容積
V _{max}	maximum elimination rate	最大消失速度
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
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
J101 試験		DS8201-A-J101 試験
TB01 試験		TROPION-Breast01 試験
TL01 試験		TROPION-Lung01 試験
TL05 試験		TROPION-Lung05 試験
TP01 試験		TROPION-PanTumor01 試験
申請		製造販売承認申請
総抗体		本薬及びダトポタマブの合計
タラゾパリブ		タラゾパリブトシル酸塩
本薬		ダトポタマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩