

2024 年 11 月作成（第 2 版）

市販直後調査
販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

抗TROP-2※抗体トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

薬価基準収載

トロデルビ®点滴静注用 200mg

TRODELVY® for Injection サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

※TROP-2:trophoblast cell surface antigen-2

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）200 mgを含有
一般名	和名：サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sacituzumab Govitecan (Genetical Recombination) (JAN) 、 sacituzumab govitecan (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：0120-506-295 FAX：03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus.com/ta/onc-breast/trodelvy

本 IF は 2024 年 9 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
 II. 名称に関する項目	 4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
 III. 有効成分に関する項目	 7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
 IV. 製剤に関する項目	 8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
 V. 治療に関する項目	 11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15
 VI. 薬効薬理に関する項目	 43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	43
2. 薬理作用	43
 VII. 薬物動態に関する項目	 48
1. 血中濃度の推移	48
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	50
4. 吸収	51
5. 分布	51
6. 代謝	52

7. 排泄	52
8. トランスポーターに関する情報	52
9. 透析等による除去率	52
10. 特定の背景を有する患者	52
11. その他	53
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	54
1. 警告内容とその理由	54
2. 禁忌内容とその理由	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
7. 相互作用	57
8. 副作用	58
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	68
10. 過量投与	68
11. 適用上の注意	69
12. その他の注意	69
IX. 非臨床試験に関する項目	73
1. 薬理試験	73
2. 毒性試験	73
X. 管理的事項に関する項目	76
1. 規制区分	76
2. 有効期間	76
3. 包装状態での貯法	76
4. 取扱い上の注意	76
5. 患者向け資材	76
6. 同一成分・同効薬	76
7. 国際誕生年月日	76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	76
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	76
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	76
11. 再審査期間	77
12. 投薬期間制限に関する情報	77
13. 各種コード	77
14. 保険給付上の注意	77
XI. 文献	78
1. 引用文献	78
2. その他の参考文献	79
XII. 参考資料	80
1. 主な外国での発売状況	80
2. 海外における臨床支援情報	84
XIII. 備考	87
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	87
2. その他の関連資料	87

略 語 表

略語	略語内容
5-HT3	セロトニン 3
ADA	抗薬物抗体
ADC	抗体薬物複合体
ADCC	抗体依存性細胞傷害性
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO	米国臨床腫瘍学会
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-168h}	0 時間から 168 時間までの濃度－時間曲線下面積
BM-ve	脳転移のない
BRCA1/2	乳癌感受性遺伝子 1 又は 2
CAP	米国病理学会
CBR	臨床的有用率
CDC	補体依存性傷害性
CINV	がん薬物療法に伴う悪心・嘔吐
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CLcr	クレアチニン・クリアランス
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CR	完全奏効
CT	コンピューター断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
DLT	用量制限毒性
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DOR	奏効期間
dsDNA	二本鎖 DNA
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
ER	エストロゲン受容体
FACS	蛍光活性化セルソーティング
FAS	最大の解析対象集団
FcRn	新生児 Fc 受容体
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GI	消化管

略語	略語内容
HED	ヒト等価用量
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HMW	高分子量
HR	ホルモン受容体
hRS7	ヒト化抗 TROP-2 モノクローナル抗体
IC ₅₀	50%阻害濃度
IgG	免疫グロブリン G
IHC	免疫組織化学染色
IRC	独立判定委員会
ISH	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intent-to-treat
IWRS	自動ウェブ応答システム
MAD	最大許容量
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRI	磁気共鳴画像
MTD	最大耐量
mTNBC	転移・再発トリプルネガティブ乳癌
NCI	米国国立がん研究所
NE	評価不能
NEM	N-エチルマレイミド
NK ₁	ニューロキニン 1
Non-TNBC	非トリプルネガティブ乳癌
NR	未到達
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PARP	ポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ
PD	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PgR	プロゲステロン受容体
PR	部分奏効
PS	パフォーマンスステータス
PT	基本語
Q	コンパートメント間のクリアランス
QTc	補正 QT 間隔

略語	略語内容
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	医薬品リスク管理計画書
RP2D	第 2 相推奨用量
SD	安定
SG	サシツズマブ ゴビテカン
SMQ	MedDRA 標準検索式
SN-38G	SN-38 のグルクロン酸抱合体
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
TPC	医師選択治療
TROP-2	trophoblast cell surface antigen-2
TTR	奏効までの期間
UC	尿路上皮癌
UGT1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
ULN	基準値上限
V_c	中央コンパートメントの分布容積
V_p	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	定常状態での分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トロデルビ®点滴静注用 200 mg [サシヅマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）、以下、本剤又は SG] は、ギリアド・サイエンシズ社により開発された、細胞表面抗原 TROP-2 を標的とした ADC である¹⁾。抗 TROP-2 ヒト化モノクローナル抗体に、pH 応答性・加水分解性のリンカーを介して、ペイロードとしてトポイソメラーゼ I 阻害剤イリノテカンの活性代謝物 SN-38 を結合させている¹⁾。

TNBC は、腫瘍細胞において HR (ER 及び PgR) の発現がみられず (IHC 法で ER 及び/又は PgR の発現が 1%未満)、かつ HER2 の発現が低い又は欠如している (IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性) ことで定義される*。TNBC は早期に再発しやすく²⁾、内臓転移を来していることが多い³⁾、侵襲性の乳癌である。転移・再発 TNBC の標準的な治療選択肢は化学療法であり、OS は他のサブタイプの乳癌と比較して短く⁴⁾、また長年大きな改善が認められていなかった^{5,6)}。TROP-2 は乳癌を含む多くの癌種において過剰発現しており、細胞の遊走や増殖などの腫瘍の進行過程への関わりや、予後不良との関連が報告されており^{1,7,8,9)}、HR や HER2 とは異なる新しい治療標的として見出された^{1,8)}。本剤は TROP-2 を発現している標的腫瘍細胞に結合し、ペイロード SN-38 が細胞内に遊離してトポイソメラーゼ I を阻害することにより抗腫瘍活性を示す^{1,7,8)}。

本剤は、標準治療歴のある転移性上皮癌 (TNBC を含む) 患者を対象とした海外第 1/2 相試験 (IMMU-132-01 試験) において安全性及び有効性が検討された後、2 つ以上の化学療法歴のある**手術不能又は再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] において臨床的有用性が確認された。また、国内第 1/2 相試験 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)] において、2 つ以上の化学療法歴のある**日本人の手術不能又は再発 TNBC 患者においても臨床的有用性が示されている。

これらの試験を主要な試験成績として、本邦では 2024 年 9 月に「化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

* ASCO/CAP ガイドラインに基づく

** 手術不能又は再発乳癌に対して 2 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療 (術前又は術後薬物療法) 終了後 12 ヶ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなすこととされた。また、IMMU-132-05 試験 (ASCENT) では周術期又は進行乳癌に対してタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が対象とされた。

注：本剤の国内で承認されている効能又は効果
化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、細胞表面抗原 TROP-2 を標的とする ADC である。抗 TROP-2 ヒト化モノクローナル抗体に、pH 応答性・加水分解性のリンカーを介して、ペイロードとしてトポイソメラーゼ I 阻害剤イリノテカンの活性代謝物 SN-38 が結合した構造を有している。 (「VI-2-(1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 2 つ以上の化学療法歴のある*手術不能又は再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] において、本剤は単剤化学療法 (TPC) **と比較して PFS***及び OS を統計学的に有意に延長した (検証的解析結果)。 (「V-5-(4)-1) 有効性検証試験①」の項参照)

- ・ 主要有効性解析対象集団 (BM-ve 集団) ****の PFS 中央値 (95%CI) は本剤群 5.6 ヶ月 (4.3, 6.3)、TPC 群**1.7 ヶ月 (1.5, 2.6)、層別 log-rank 検定 $p < 0.0001$ (主要評価項目)
- ・ ITT 集団*****の PFS 中央値 (95%CI) は本剤群 4.8 ヶ月 (4.1, 5.8)、TPC 群**1.7 ヶ月

- (1.5, 2.5)、層別 log-rank 検定 $p < 0.0001$ (副次評価項目)
- ・ 主要有効性解析対象集団 (BM-ve 集団) ****の OS 中央値 (95%CI) は本剤群 12.1 ヶ月 (10.7, 14.0)、TPC 群**6.7 ヶ月 (5.8, 7.7)、層別 log-rank 検定 $p < 0.0001$ (副次評価項目)
- ・ ITT 集団*****の OS 中央値 (95%CI) は本剤群 11.8 ヶ月 (10.5, 13.8)、TPC 群**6.9 ヶ月 (5.9, 7.7)、層別 log-rank 検定 $p < 0.0001$ (副次評価項目)

- (3) 本剤の重大な副作用として、骨髄抑制、重度の下痢、腸炎、infusion reaction、感染症、間質性肺疾患が報告されている。
- その他の主な副作用は、悪心 62.6%、疲労（無力症を含む）59.5%、脱毛症 46.6%、便秘 38.1%、嘔吐 31.3%等であった。（「Ⅷ－8 副作用」の項参照）
- 電子添文の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照。

- * 手術不能又は再発乳癌に対して 2 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療（術前又は術後薬物療法）終了後 12 ヶ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなすこととされた。また、周術期又は進行乳癌に対してタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が対象とされた。
- ** TPC：医師選択治療（カペシタビン、エリブリン、ビンORELビン又はゲムシタビンのうちのいずれか 1 つによる単剤療法。なお、プラチナ製剤は本対象集団では TNBC の治療として既に使用されており、また、単剤としても投与されないことから TPC としなかった）
- *** RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による評価
- **** 主要有効性解析対象集団（ITT 集団のうちベースライン時点で脳転移のない患者）
- ***** ITT 集団（無作為割付けされた全ての患者）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は微黄白色～帯黄色の粉末の塊である。（「Ⅳ－1 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「Ⅰ－6 RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「XⅢ－2 その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	「X－14 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 重度の下痢、腸炎 ・ Infusion reaction ・ 間質性肺疾患	・ 肝機能障害 ・ 心臓障害 ・ 腎機能障害 ・ 血栓塞栓症 ・ 腸閉塞、消化管穿孔、消化管出血 ・ アナフィラキシー ・ 胚・胎児毒性	・ 肝機能障害を有する患者への使用
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ mTNBC 患者を対象とした特定使用成績調査（GS-JP-569-6813）
有効性に関する調査・試験の計画
・ 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トロデルビ®点滴静注用 200 mg

(2) 洋名

TRODELVY® for Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sacituzumab Govitecan (Genetical Recombination) (JAN)

sacituzumab govitecan (INN)

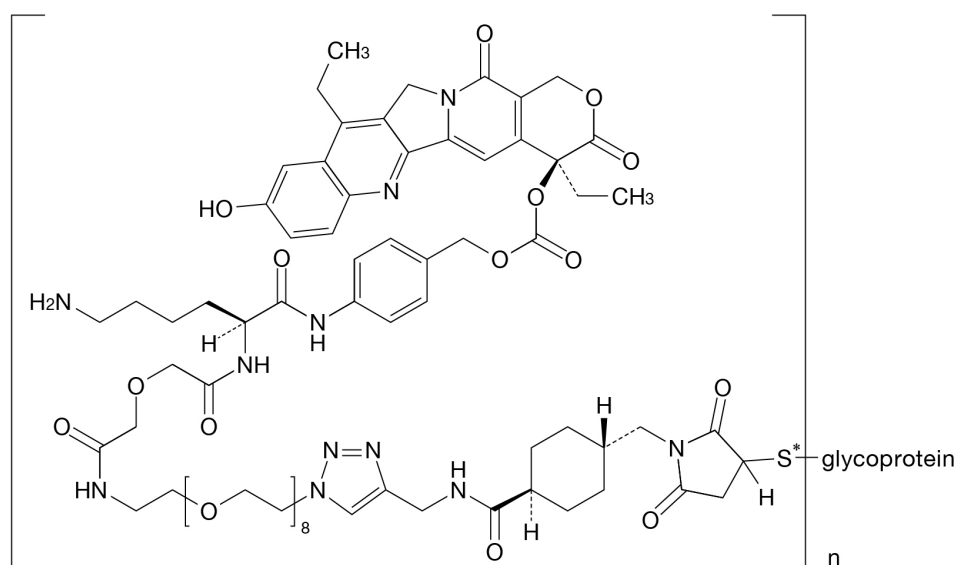
(3) ステム（stem）

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

抗悪性腫瘍剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤：-tecan

3. 構造式又は示性式

ゴビテカン部位の構造式：



n は平均 8 である

*：抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H 鎖

QVQLQQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGQGLKWMGW
INTYTGEPTY TDDFKGRFAF SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCARGG
FGSSYWYFDV WGQGSLVTVS 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
VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

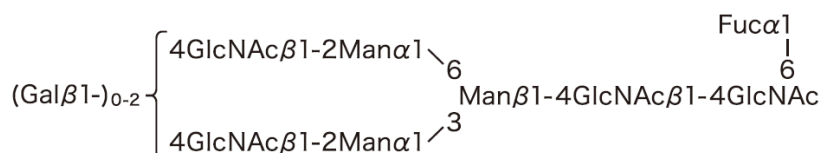
L 鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVS ITCKASQDVS IAWAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASYRYTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGA
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 C224，H 鎖 C230，H 鎖 C233，L 鎖 C214：薬物結合可能部位；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

分子式：ゴビテカン

$\text{C}_{73}\text{H}_{98}\text{N}_{11}\text{O}_{22}$

抗体部分

$\text{C}_{6496}\text{H}_{9986}\text{N}_{1702}\text{O}_{2016}\text{S}_{42}$ （タンパク部分、4本鎖）

H 鎖 $\text{C}_{2215}\text{H}_{3394}\text{N}_{578}\text{O}_{675}\text{S}_{16}$

L 鎖 $\text{C}_{1033}\text{H}_{1603}\text{N}_{273}\text{O}_{333}\text{S}_5$

分子量：ゴビテカン 1481.62

抗体部分 約 148,000

サシツズマブ ゴビテカン 約 159,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：サシツズマブ ゴビテカン は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 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ゴビテカン ((3*RS*)-1-[(*trans*-4-[(1-[(34*S*)-38-アミノ-34-[(4-[(4*S*)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1*H*-ピラノ [3',4':6,7]インドリジノ [1,2-*b*]キノリン-4-イル]オキシ}カルボニル)オキシ]メチル}フェニル)カルバモイル]-28,32-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,30-ノナオキサ-27,33-ジアザオクタトリアコンタン-1-イル}-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキシル)メチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)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、マウス骨髄腫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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：SG

その他（治験番号、開発記号）：GS-0132、IMMU-132

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯緑黄色の溶液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.5

等電点 (pI) : 8.5~9.2

モル吸光係数 : $3.35 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		$-80 \pm 10^\circ\text{C}$	36ヵ月	ポリカーボネート製容器 (20mL 容量)	規格内
加速試験		$-20 \pm 5^\circ\text{C}$	6ヵ月		細胞結合試験では6ヵ月において一部のロットで規格外となった
苛酷試験	温度	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	14日		純度試験では遊離 SN-38が7日において一部のロットで、14日においてすべてのロットで規格外となった

試験項目：性状、pH、純度、薬物抗体比、細胞結合、細胞毒性、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：画像キャピラリー等電点電気泳動、SDS キャピラリー電気泳動（非還元条件）

定量法：紫外可視吸光光度計、吸光度

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

微黄白色～帯黄色の粉末の塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～6.7（10 mg/mL 日局注射用水）

浸透圧比：1.16～1.25（生理食塩液対比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量：

1 バイアル中サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）^{注）} 200 mg

注）本剤を構成する抗体部分は、マウス骨髓腫由来細胞を用いて製造される。

添加剤：

1 バイアル中 2-（*N*-モルホリノ）エタンスルホン酸 79.6 mg、トレハロース水和物 189.2 mg、ポリソルベート 80 2 mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来不純物、目的物質由来不純物及び元素不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		5±3℃	36ヵ月	透明ガラスバイアル	規格内
加速試験		25±2℃/60±5%RH	6ヵ月	透明ガラスバイアル	規格内
苛 酷 試 験	温度	40±2℃/75±5%RH	6ヵ月	透明ガラスバイアル	純度試験では%HMW及び遊離 SN-38が1ヵ月において一部のロットで規格外となった
	光※	総照度120万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 照射		透明ガラスバイアル+紙箱	規格内

試験項目：性状、pH、純度、再溶解性、水分、薬物抗体比、細胞結合、細胞毒性、定量

※苛酷試験（光）については再溶解前後の外観並びに純度、薬物抗体比及び細胞毒性。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ－11 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラス

ストッパー：エラストマーブチルゴム製

オーバーシール：プラスチック製ボタン及びアルミニウム

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

(解説)

本剤の効能又は効果は、2 つ以上の化学療法歴（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌（手術不能又は再発 TNBC）患者を対象に実施した海外第 3 相試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] 及び国内第 1/2 相試験 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)] の第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）の成績に基づき設定した。（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1、17.1.2 参照]

5.3 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。

(解説)

5.1 海外第 3 相試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] ではタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が対象とされていたことから設定した。

5.2 本剤の対象患者の前治療歴等について、臨床試験の結果を踏まえ設定した。海外第 3 相試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] 及び国内第 1/2 相試験 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)] の第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）における前治療歴の規定を以下に示す^{10,11)}。主な組み入れ基準は「V-5-(4) 検証的試験」の項参照。

[共通]

- ・手術不能又は再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法による前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた患者。当該前化学療法が TNBC に対する治療として使用されたか否かは問わないこととした。

- ・早期乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、当該療法から 12 ヶ月以内に手術不能又は再発を認めた場合には、必要な化学療法による前治療歴の 1 つとみなした。

[IMMU-132-05 試験 (ASCENT) のみ]

- ・全ての患者がタキサン系薬剤による前治療歴（投与時の病期を問わない。術前若しくは術後薬物療法としての前治療歴又は進行癌に対する前治療歴のいずれも可）を有することとした。タキサン系薬剤に対して禁忌又は不耐容であった患者については、当該レジメンを少なくとも 1 サイクル投与され、当該サイクル中又は終了時に禁忌又は不耐容が認められた場合には組み入れ可能とした。

- ・生殖細胞系列 BRCA1/2 変異陽性の患者における PARP 阻害剤による前治療歴については、化学療法による前治療歴 2 つのうちの 1 つとして許容された。

5.3 本剤の対象患者への適正な使用を図るために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を、21日間を1サイクルとし、各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注する。投与時間は3時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は1～2時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、2つ以上の化学療法歴（少なくとも1つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、手術不能又は再発TNBCに対する有効性及び安全性を評価した海外第3相試験[IMMU-132-05試験（ASCENT）]及び国内第1/2相試験[GS-US-569-6172試験（ASCENT-J02）]の第2相パート（転移・再発TNBCコホート）の成績に基づき設定した。これらの試験での用法・用量は同一であり、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を、21日間を1サイクルとし、各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注した。また、有害事象の発現状況等の患者の状態に応じて本剤を適宜減量する旨及び投与時間を、IMMU-132-05試験等における設定に基づき設定した。IMMU-132-05試験では、手術不能又は再発TNBC患者において、本剤の有効性及び安全性が確認されている。また、GS-US-569-6172試験の第2相パート（転移・再発TNBCコホート）の日本人患者における本剤の有効性及び安全性プロファイルは、IMMU-132-05試験と同様であることが確認されている。全体として、GS-US-569-6172試験の第2相パート（転移・再発TNBCコホート）の日本人患者におけるSG及び総抗体の曝露量は、IMMU-132-05試験の非日本人患者における曝露量と同程度であった。日本人患者における遊離SN-38の曝露量は、IMMU-132-05試験の非日本人患者と比較して平均すると低かったものの、非日本人患者における曝露量の範囲内であった。以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を、21日間を1サイクルとし、各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注する。投与時間は3時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は1～2時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与時にあらわれることがある **infusion reaction** を軽減させるために、本剤の投与前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び H₂ 受容体拮抗剤の前投与を考慮すること。[8.2、11.1.3 参照]
- 7.3 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。副作用により本剤を減量した場合には、再増量しないこと。[8.1、8.2、11.1.1-11.1.3 参照]

減量の目安

	1 回用量
1 段階減量	7.5 mg/kg
2 段階減量	5 mg/kg
3 段階減量	投与中止

投与基準

好中球数	各サイクルの第 1 日目は 1,500/mm ³ 以上、第 8 日目は 1,000/mm ³ 以上 各サイクルの第 8 日目の投与予定日に 1,000/mm ³ 未満であり、1 週間を超えても 1,000/mm ³ 以上に回復しない場合には、次回投与は 1,500/mm ³ 以上に回復してから再開する。
------	--

休薬、減量、中止の目安

副作用	程度*	処置
好中球減少症	以下のいずれかの場合 - Grade 4 が 7 日間以上継続 - Grade 4 かつ臨床的に必要 - 発熱性好中球減少症 - 投与予定日に Grade 3～4 であり、Grade 1 以下に回復するまで 2～3 週間の投与延期を要する	投与基準に回復後、同一用量で又は 1 段階減量して再開できる。
	投与予定日に Grade 3～4 であり、Grade 1 以下に回復するまで 3 週間を超える投与延期を要する場合	副作用が再発した場合は、投与基準に回復後、1 段階減量して再開できる。
上記以外の血液毒性	投与予定日に Grade 3～4 であり、Grade 1 以下に回復するまで 2～3 週間の投与延期を要する場合	投与を中止する。
	投与予定日に Grade 3～4 であり、Grade 1 以下に回復するまで 3 週間を超える投与延期を要する場合	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。
Infusion reaction	Grade 1～2	減速又は投与中断する。
	以下のいずれかの場合 - Grade 4 - Grade 2～3 かつ適切な治療にもかかわらず 6 時間以内に回復しない infusion reaction が複数回認められる	投与を中止する。

上記以外の非血液毒性	以下のいずれかの場合 • Grade 4 • Grade 3かつコントロール困難な悪心、嘔吐又は下痢 • Grade 3かつ適切な医学的管理にもかかわらず48時間を超えて持続する • 投与予定日にGrade 3であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する	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。
	投与予定日に Grade 3～4 であり、Grade 1 以下に回復するまで3週間を超える投与延期を要する場合	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE に準じる。

(解説)

- 7.1 本剤の対象患者に対して本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用を評価する臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 7.2 臨床試験及び海外製造販売後の使用において **infusion reaction** が認められている。臨床試験の設定に基づき、副作用の軽減のための前投薬について設定した。海外第3相試験[IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] 及び国内第1/2相試験[GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)] の第2相パート (転移・再発 TNBC コホート) では、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び H₂ 受容体拮抗剤の前投与を行うことが推奨された^{10,11)}。
- 7.3 臨床試験の設定等に基づき、副作用を管理するために、本剤の減量の目安、投与基準、休薬、減量、投与中止の目安を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	試験デザイン	対象*	概要
<u>海外第 3 相試験（評価資料）</u>			
IMMU-132-05 (ASCENT)	無作為化、多施設共同、オープンラベル	2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者：482 例	本剤：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に 10 mg/kg を点滴静注 TPC：以下の 4 つの単剤療法レジメンのいずれか 1 つ ・エリブリン：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に静脈内投与（北米の施設では 1.4 mg/m ² 、欧州の施設では 1.23 mg/m ² ） ・カペシタビン：21 日間を 1 サイクルとし、1 日 2 回、Day 1～14 に経口投与（1000～1250 mg/m ² ）後、1 週間休薬 ・ゲムシタビン：28 日間を 1 サイクルとし、Day 1、8 及び 15 に点滴静注（800～1200 mg/m ² ） ・ビンOREルビン：1 週間を 1 サイクルとし、Day 1 に静脈内投与（25 mg/m ² ） 有効性、安全性、薬物動態
<u>国内第 1/2 相試験（評価資料）</u>			
GS-US-569-6172 (ASCENT-J02) **	第 1 相パート：多施設共同、オープンラベル、群逐次用量漸増 第 2 相パート：多施設共同、オープンラベル、用量拡大	第 1 相パート（進行固形癌）：15 例 第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）：36 例	本剤：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に 6～10 mg/kg を点滴静注 第 1 相パート：RP2D、安全性、忍容性、薬物動態 第 2 相パート：有効性、安全性、薬物動態
<u>海外第 1/2 相試験（評価資料）</u>			
IMMU-132-01	シングルアーム、バスケット、オープンラベル	上皮癌患者：495 例 転移・再発 TNBC 患者：108 例	第 1 相パート 本剤：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に 8、10、12 及び 18 mg/kg を点滴静注 安全性、忍容性、MAD、薬物動態 第 2 相パート 本剤：21 日間を 1 サイクルとし、8 及び 10 mg/kg を点滴静注 安全性、有効性、薬物動態

TNBC：トリプルネガティブ乳癌 TPC：医師選択治療 RP2D：第 2 相推奨用量 MAD：最大許容量

* 安全性解析対象集団の症例数として記載

** 進行中

注 1：本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2：本剤の国内で承認されている用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1～2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①上皮癌患者を対象とした海外第 1/2 相試験 (IMMU-132-01 試験)¹²⁾

標準治療歴のある転移性上皮癌 (TNBC を含む) 患者を対象に、第 1 相パートでは 21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤を 8、10、12 及び 18 mg/kg の 4 つの用量コホートで点滴静注した結果、18 mg/kg は MTD を超過したと判断し、12 mg/kg を MTD とした。8 mg/kg 用量では DLT の発現は認められず、10 mg/kg 用量では 1 例で DLT が発現した (Grade 4 の貧血)。MAD を決定するため、第 2 相パートでは本剤を 8 mg/kg 及び 10 mg/kg の 2 つの用量コホートで点滴静注した結果、安全性に明らかな差は認められず、ORR 及び CBR は、用量レベル 10 mg/kg の方が 8 mg/kg と比較してやや良好であったため、10 mg/kg を MAD と判断した。

②日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 1/2 相試験 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)] (第 1 相パート)¹¹⁾

日本人進行固形癌患者 15 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤 6～10 mg/kg を点滴静注した結果、有害事象は 15/15 例 (100%)、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は 11/15 例 (73.3%) に認められた。重篤な有害事象は 10 mg/kg 群で 1 例 (発熱) に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。死亡に至った有害事象は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は 10 mg/kg 群で 1 例 (Grade 3 の貧血) に認められた。10 mg/kg 群の 1 例で Day 8 に Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められ、本剤の減量に至った。本事象は Day 18 に消失し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものの、治験手順とは関連なしと判断された。本剤の忍容性は良好であり、安全性の結果は、本剤単剤を投与したときの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

2) QT/QTc に及ぼす影響

2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT)] の QT サブスタディ¹³⁾

2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者 17 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤 10 mg/kg を点滴静注した結果、SG 又は遊離 SN-38 の濃度と QT 延長との関連性を示す明確な傾向は認められなかった。

注 1：本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2：本剤の国内で承認されている用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ[®] ゴビテカン (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg (体重) を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1～2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

「V-5-(4) 検証的試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験
[IMMU-132-05 試験 (ASCENT)]^{10, 14, 15, 16)}

主要目的	2 つ以上の化学療法の前治療歴を有し*、ベースライン時点で脳転移のない手術不能又は再発 TNBC**患者における本剤の有効性を IRC 判定による PFS を指標として TPC と比較評価する。 * 手術不能又は再発乳癌に対して 2 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療（術前又は術後薬物療法）終了後 12 ヶ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなすこととされた。また、周術期又は進行乳癌に対してタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が対象とされた。 **HER2 陰性は IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者が組み入れられた。
試験デザイン	第 3 相、国際共同、無作為化、多施設共同、オープンラベル試験
対象	乳癌に対する 2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者
主な選択基準	・ 18 歳以上の女性及び男性 ・ RECIST 第 1.1 版に基づく、CT 又は MRI で測定可能な病変を有する。ただし、骨病変のみを有する患者は組み入れ不可。 ・ TNBC であることが、治験実施医療機関の判定により ASCO/CAP の基準に従って組織学的又は細胞学的に確認され、CT 又は MRI 画像に基づき手術不能又は再発乳癌と診断された患者 ・ 脳転移のある患者については、治療後かつ無作為割付け前の少なくとも 4 週間にわたって安定しており（MRI 画像に基づく）、少なくとも 2 週間にわたって高用量ステロイド（プレドニゾン換算で 20 mg 超）を使用していない場合に限り組み入れ可能とした（20 mg/日以下の低用量ステロイドは、4 週間にわたって一定用量で使用されていた場合には組み入れ可能とした）。 ・ 手術不能又は再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法による前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた患者。当該前化学療法が TNBC に対する治療として使用されたか否かは問わないこととした。手術不能又は再発乳癌に対する化学療法による前治療数に上限は設けなかった。 ・ 早期乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、当該療法から 12 ヶ月以内に手術不能又は再発を認めた場合には、必要な化学療法による前治療歴の 1 つとみなした。 ・ 全ての患者がタキサン系薬剤による前治療歴（投与時の病期を問わない。術前若しくは術後薬物療法としての前治療歴又は進行癌に対する前治療歴のいずれも可）を有することとした。タキサン系薬剤に対して禁忌又は不耐容であった患者については、当該レジメンを少なくとも 1 サイクル投与され、当該サイクル中又は終了時に禁忌又は不耐容が認められた場合には組み入れ可能とした。 ・ 生殖細胞系列 BRCA1/2 変異陽性の患者における PARP 阻害剤による前治療歴については、化学療法による前治療歴 2 つのうちの 1 つとして許容された。 ・ ECOG PS が 0 又は 1 であること ・ TROP-2 発現状況の評価は選択基準に含まない
主な除外基準	・ ジルベール病が確認されている ・ 重大な心疾患の既往歴 ・ 臨床的に重要な活動性の慢性閉塞性肺疾患又はその他の中等度から重度の慢性呼吸器疾患の既往歴 ・ 臨床的に重要な GI 出血の既往歴があり、活動性の慢性炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）又は GI 穿孔が認められる ・ イリノテカンの治療歴がある
試験方法	2 つの投与群のいずれかに無作為割付け（1：1）し、以下のとおり投与した。 ・ 本剤群：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤 10 mg/kg を点滴静注 ・ TPC 群：以下のいずれか 1 つによる単剤療法とし、無作為化前に決定

	－エリブリン： 21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に静脈内投与（北米の施設では 1.4 mg/m²、欧州の施設では 1.23 mg/m²） －カペシタビン： 21 日間を 1 サイクルとし、1 日 2 回、Day 1～14 に経口投与（1000～1250 mg/m²）後、1 週間休薬 －ゲムシタビン： 28 日間を 1 サイクルとし、Day 1、8 及び 15 に点滴静注（800～1200 mg/m²） －ビノレリビン（Grade 2 以上のニューロパチーを有する患者を除く）： 1 週間を 1 サイクルとし、Day 1 に静脈内投与（25 mg/m²） 無作為化に際し、進行癌に対する前治療数（2～3 つ又は 3 つ超）、地域（北米又は北米以外）、組み入れ時点での脳転移（あり又はなし）を層別因子とした。脳転移が確認されている又は疑われる患者については、登録前に、脳転移を判定する MRI を実施することとした。脳転移のある患者の組み入れは 15% までとした。
投与期間	疾患進行、許容できない毒性、同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで治験薬を投与した。治験薬の投与を中止した後は、4 週間ごとに生存状況に関する追跡調査を実施した。
主要評価項目	<u>有効性</u> 試験への組み入れ時点で脳転移のない患者（BM-ve 集団）における IRC 判定による PFS [無作為割付けから客観的 PD (RECIST 第 1.1 版に基づく) 又は死亡のいずれか早い日までの期間]
副次評価項目	<u>有効性</u> ITT 集団における IRC 判定による PFS (RECIST 第 1.1 版に基づく)、BM-ve 集団及び ITT 集団における OS (治験薬の投与開始から理由を問わない死亡までの期間)、IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR (RECIST 第 1.1 版に基づき、最良総合効果として CR 又は PR のいずれかが確定された患者の割合)、IRC 判定及び治験責任医師判定による DOR、IRC 判定及び治験責任医師判定による CBR (CR、PR 又は少なくとも 6 ヶ月間の SD が確認された患者の割合) 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、投与延期及び減量の発生並びに有害事象による投与中止 等
解析方法	主要有効性解析対象集団（BM-ve 集団）：468 例（本剤群 235 例、TPC 群 233 例） 有効性解析対象集団（ITT 集団）：529 例（本剤群 267 例、TPC 群 262 例） 安全性解析対象集団：482 例（本剤群 258 例、TPC 群 224 例） <u>有効性</u> ・データカットオフ日は 2020 年 3 月 11 日とした。 ・有効性の画像評価では、RECIST 第 1.1 版の基準に基づき、CT 又は MRI 検査画像を用いて腫瘍縮小効果、TTR、DOR 及び PD までの期間を検討した。 ・階層的検定の手順により全体での第一種の過誤確率を厳格に制御した。最初に、主要評価項目とした BM-ve 集団における IRC 判定による PFS を解析及び検定し、本主要解析の結果が有意であった場合に主な副次評価項目（BM-ve 集団における OS、ITT 集団における IRC 判定による PFS、ITT 集団における OS）について逐次的に検定を行った。本階層的手順で当該仮説が統計学的に有意とみなされるためには、上位の仮説全てで統計学的有意性が示される必要があった。 ・主要解析である BM-ve 集団における PFS に関する本剤群と TPC 群の比較には、無作為割付け時と同様の層別因子による層別 log-rank 検定を用いた。ハザード比及びその 95%CI の推定には、投与群を唯一の共変量とし、無作為割付け時と同様の層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。 ・PFS は Kaplan-Meier 曲線を用いて経時的にプロットし、PFS 中央値及びその 95%CI は二重対数変換による Brookmeyer-Crowley 法により算出した。 ・OS 及び DOR の解析には、PFS に関する主要解析と同様の手法を用いた。 ・ORR 及び CBR の解析及び群間比較には、無作為割付け時と同様の層別因子による層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた。両側 95%CI は、Clopper-Pearson 正確法により算出した。

	・有効性のサブグループ解析として、BM-ve 集団及び ITT 集団における PFS、OS 及び ORR の有効性評価項目について、サブグループ解析 [年齢群 (65 歳未満、65 歳以上)、人種 (白人、黒人、アジア人)、化学療法の前治療数 (2~3、4 以上)、地域 (北米、北米以外)、最初の診断が転移・再発 TNBC (あり、なし)、BRCA1・BRCA2 変異 (あり、なし)、肝転移 (あり、なし)] を実施し、フォレストプロットを作成した。また、化学療法の前治療数 (1 つ、2 つ以上) 別の有効性のサブグループ解析については審査の過程で照会事項に対する回答として了承された。 <u>安全性</u> ・本剤又は TPC を少なくとも 1 回投与された全ての患者を安全性の評価対象として、最終データベースロック日 (2021 年 2 月 25 日) までに得られたデータを評価した。 ・注目すべき有害事象は、下痢、好中球減少症^注、発熱性好中球減少症、感染症^注、ニューロパチー^注、過敏症^注及び肺関連事象^注とした (「注」付きは特定の有害事象の一群の総称を示す)。
--	--

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

スクリーニングを受けた 730 例の患者のうち、529 例が無作為割り付けされ [ITT 集団：本剤群：267 例、TPC 群：262 例 (エリブリン 139 例、カペシタビン 33 例、ゲムシタビン 38 例又はビノレルビン 52 例の単剤投与)]、治験薬を投与された。このうち、治験責任医師により脳転移を有すると判定された (無作為化時に脳転移又はその既往歴を有する) 患者は 61 例 (11.5%) であった。脳転移のない患者 468 例 (本剤群 235 例、TPC 群 233 例) は、BM-ve 集団に含まれた。本集団を主要有効性解析対象集団とした。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性 (BM-ve 集団)

	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)	全体 (N=468)
年齢			
中央値 (範囲)	54.0 歳 (29-82)	53.0 歳 (27-81)	54.0 歳 (27-82)
年齢層			
50 歳未満	84 例 (35.7%)	78 例 (33.5%)	162 例 (34.6%)
50~64 歳	107 例 (45.5%)	109 例 (46.8%)	216 例 (46.2%)
65 歳以上	44 例 (18.7%)	46 例 (19.7%)	90 例 (19.2%)
性別			
女性	233 例 (99.1%)	233 例 (100.0%)	466 例 (99.6%)
地域 ^{a)}			
北米	149 例 (63.4%)	149 例 (63.9%)	298 例 (63.7%)
北米以外	86 例 (36.6%)	84 例 (36.1%)	170 例 (36.3%)
人種			
アジア人	9 例 (3.8%)	9 例 (3.9%)	18 例 (3.8%)
黒人	28 例 (11.9%)	28 例 (12.0%)	56 例 (12.0%)
白人	188 例 (80.0%)	181 例 (77.7%)	369 例 (88.8%)
その他	10 例 (4.3%)	15 例 (6.4%)	25 例 (5.3%)
UGT1A1 遺伝子型 (本剤群のみ) ^{b)}			
*1/*1	99 例 (42.1%)	—	—
*1/*28	84 例 (35.7%)	—	—
*28/*28	30 例 (12.8%)	—	—
その他	7 例 (3.0%)	—	—
不明	15 例 (6.4%)	—	—
最初の診断が手術不能又は再発 TNBC			
はい	165 例 (70.2%)	157 例 (67.4%)	322 例 (68.8%)
いいえ	70 例 (29.8%)	76 例 (32.6%)	146 例 (31.2%)

	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)	全体 (N=468)
BRCA1/2 変異状態 ^{c)}			
陰性	133 例 (56.6%)	125 例 (53.6%)	258 例 (55.1%)
陽性	16 例 (6.8%)	18 例 (7.7%)	34 例 (7.3%)
スクリーニング時点の ECOG PS			
0	108 例 (46.0%)	98 例 (42.1%)	206 例 (44.0%)
1	127 例 (54.0%)	135 例 (57.9%)	262 例 (56.0%)
肝転移			
あり	98 例 (41.7%)	101 例 (43.3%)	199 例 (42.5%)
無作為化時の層別因子としての前治療数 ^{a)}			
2～3	166 例 (70.6%)	164 例 (70.4%)	330 例 (70.5%)
3 超	69 例 (29.4%)	69 例 (29.6%)	138 例 (29.5%)
化学療法による前治療数			
中央値	4.0	4.0	4.0
最小値	2	2	2
最大値	17	14	17
PD-1/PD-L1 による前治療歴			
あり	67 例 (28.5%)	60 例 (25.8%)	127 例 (27.1%)
放射線（脳以外）による前治療歴			
あり	196 例 (83.4%)	185 例 (79.4%)	381 例 (81.4%)
主な前化学療法歴（全体の 30%以上が使用）			
シクロホスファミド	192 例 (81.7%)	192 例 (82.4%)	384 例 (82.1%)
パクリタキセル	177 例 (75.3%)	187 例 (80.3%)	364 例 (77.8%)
カルボプラチン	147 例 (62.6%)	160 例 (68.7%)	307 例 (65.6%)
カペシタビン	147 例 (62.6%)	159 例 (68.2%)	306 例 (65.4%)
ドキシソルビシン	121 例 (51.5%)	122 例 (52.4%)	243 例 (51.9%)
ゲムシタビン	70 例 (29.8%)	99 例 (42.5%)	169 例 (36.1%)
ドセタキセル	88 例 (37.4%)	75 例 (32.2%)	163 例 (34.8%)
エリブリン	77 例 (32.8%)	72 例 (30.9%)	149 例 (31.8%)

a) 無作為化の層別データは自動ウェブ応答システム（IWRS）に基づく。

b) 割合の分母は、各治療群の ITT 集団における脳転移陰性の患者数とした。

c) 陽性は、BRCA1 陽性又は BRCA2 陽性であることを示し、陰性は、BRCA1 陰性かつ BRCA2 陰性であることを示す。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（ITT 集団）

	本剤群 (N=267)	TPC 群 (N=262)	全体 (N=529)
年齢			
中央値（範囲）	54.0 歳 (27-82)	53.0 歳 (27-81)	54.0 歳 (27-82)
年齢層			
50 歳未満	96 例 (36.0%)	89 例 (34.0%)	185 例 (35.0%)
50～64 歳	122 例 (45.7%)	121 例 (46.2%)	243 例 (45.9%)
65 歳以上	49 例 (18.4%)	52 例 (19.8%)	101 例 (19.1%)
性別			
女性	265 例 (99.3%)	262 例 (100.0%)	527 例 (99.6%)
地域 ^{a)}			
北米	175 例 (65.5%)	172 例 (65.6%)	347 例 (65.6%)
北米以外	92 例 (34.5%)	90 例 (34.4%)	182 例 (34.4%)

	本剤群 (N=267)	TPC 群 (N=262)	全体 (N=529)
人種			
アジア人	13 例 (4.9%)	9 例 (3.4%)	22 例 (4.2%)
黒人	28 例 (10.5%)	34 例 (13.0%)	62 例 (11.7%)
白人	215 例 (80.5%)	203 例 (77.5%)	418 例 (79.0%)
その他	11 例 (4.1%)	16 例 (6.1%)	27 例 (5.1%)
UGT1A1 遺伝子型 (本剤群のみ) ^{b)}			
*1/*1	113 例 (42.3%)	—	—
*1/*28	96 例 (36.0%)	—	—
*28/*28	34 例 (12.7%)	—	—
その他	7 例 (2.6%)	—	—
不明	17 例 (6.4%)	—	—
最初の診断が手術不能又は再発 TNBC			
はい	192 例 (71.9%)	180 例 (68.7%)	372 例 (70.3%)
いいえ	75 例 (28.1%)	82 例 (31.3%)	157 例 (29.7%)
BRCA1/2 変異状態 ^{c)}			
陰性	150 例 (56.2%)	146 例 (55.7%)	296 例 (56.0%)
陽性	20 例 (7.5%)	23 例 (8.8%)	43 例 (8.1%)
スクリーニング時点の ECOG PS			
0	121 例 (45.3%)	108 例 (41.2%)	229 例 (43.3%)
1	146 例 (54.7%)	154 例 (58.8%)	300 例 (56.7%)
肝転移			
あり	107 例 (40.1%)	114 例 (43.5%)	221 例 (41.8%)
無作為化時の層別因子としての前治療数 ^{a)}			
2～3	184 例 (68.9%)	181 例 (69.1%)	365 例 (69.0%)
3 超	83 例 (31.1%)	81 例 (30.9%)	164 例 (31.0%)
化学療法による前治療数			
中央値	4.0	4.0	4.0
最小値	2	2	2
最大値	17	14	17
PD-1/PD-L1 による前治療歴			
あり	79 例 (29.6%)	74 例 (28.2%)	153 例 (28.9%)
放射線 (脳以外) による前治療歴			
あり	223 例 (83.5%)	206 例 (78.6%)	429 例 (81.1%)
主な前化学療法歴 (全体の 30%以上が使用)			
シクロホスファミド	221 例 (82.8%)	216 例 (82.4%)	437 例 (82.6%)
パクリタキセル	204 例 (76.4%)	210 例 (80.2%)	414 例 (78.3%)
カルボプラチン	164 例 (61.4%)	179 例 (68.3%)	343 例 (64.8%)
カペシタビン	171 例 (64.0%)	183 例 (69.8%)	354 例 (66.9%)
ドキソルビシン	142 例 (53.2%)	141 例 (53.8%)	283 例 (53.5%)
ゲムシタビン	85 例 (31.8%)	106 例 (40.5%)	191 例 (36.1%)
ドセタキセル	101 例 (37.8%)	83 例 (31.7%)	184 例 (34.8%)
エリブリン	88 例 (33.0%)	85 例 (32.4%)	173 例 (32.7%)

a) 無作為化の層別データは IWRS に基づく。

b) 割合の分母は、各治療群の ITT 集団における脳転移陰性の患者数とした。

c) 陽性は、BRCA1 陽性又は BRCA2 陽性であることを示し、陰性は、BRCA1 陰性かつ BRCA2 陰性であることを示す。

<有効性>

BM-ve 集団における追跡調査期間の中央値は、本剤群で 11.17 カ月、TPC 群で 6.21 カ月、ITT 集団における追跡調査期間の中央値は、本剤群で 10.55 カ月、TPC 群で 6.28 カ月であった。

BM-ve 集団における IRC 判定による PFS（主要評価項目）

BM-ve 集団における IRC 判定による PFS 中央値は、本剤群で 5.6 カ月（95%CI：4.3, 6.3）、TPC 群で 1.7 カ月（95%CI：1.5, 2.6）であり、本剤群では TPC 群と比較して統計学的に有意に延長した（ $p<0.0001$ ）。疾患進行又は死亡のハザード比は 0.41（95%CI：0.323, 0.519）であった。

BM-ve 集団において、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、本剤群と TPC 群の間で明確かつ早期に乖離し、その乖離は持続した。

IRC 判定による PFS（BM-ve 集団）

	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)
イベント数 (%)	166 (70.6)	150 (64.4)
PFS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	5.6 (4.3, 6.3)	1.7 (1.5, 2.6)
ハザード比 (95%CI)	0.409 (0.323, 0.519)	
p 値 ^{b)}	<0.0001	
3 カ月時点の無増悪生存率 (%) (95%CI) ^{c)}	64.6 (57.9, 70.5)	27.0 (20.3, 34.1)
6 カ月時点の無増悪生存率 (%) (95%CI)	44.2 (37.3, 50.9)	11.0 (6.4, 17.1)
9 カ月時点の無増悪生存率 (%) (95%CI)	24.6 (18.5, 31.2)	8.0 (4.0, 13.8)
12 カ月時点の無増悪生存率 (%) (95%CI)	17.2 (11.8, 23.5)	6.7 (3.0, 12.5)

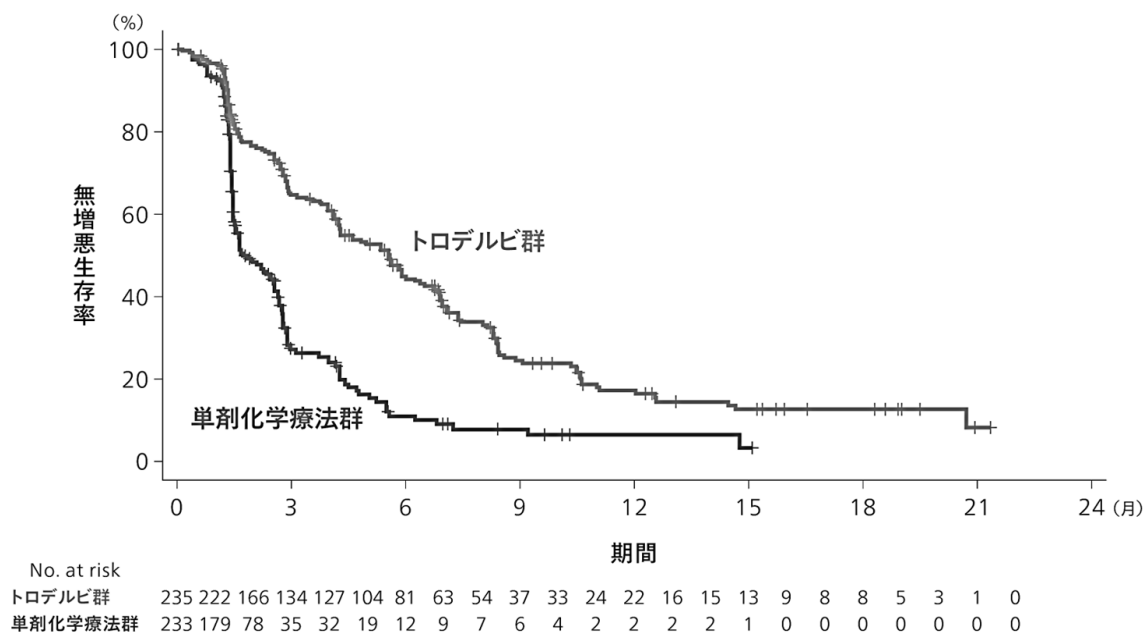
PFS は、無作為割付けから客観的 PD（RECIST 第 1.1 版に基づく）又は死亡のいずれか早い日までの期間とした。

a) PFS 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、中央値の CI は Brookmeyer-Crowley 法より算出した。

b) 化学療法の前治療数及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。

c) 各時点の無増悪生存率の推定値及び CI は Kaplan-Meier 推定値より算出した。

IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）



単剤化学療法群=TPC 群

ITT 集団における IRC 判定による PFS（副次評価項目）

ITT 集団における IRC 判定による PFS 中央値は、本剤群で 4.8 カ月（95%CI：4.1, 5.8）、TPC 群で 1.7 カ月（95%CI：1.5, 2.5）であり、本剤群では TPC 群と比較して統計学的に有意に延長した（ $p<0.0001$ ）。疾患進行又は死亡のハザード比は 0.43（95%CI：0.347, 0.541）であった。

IRC 判定による PFS（ITT 集団）

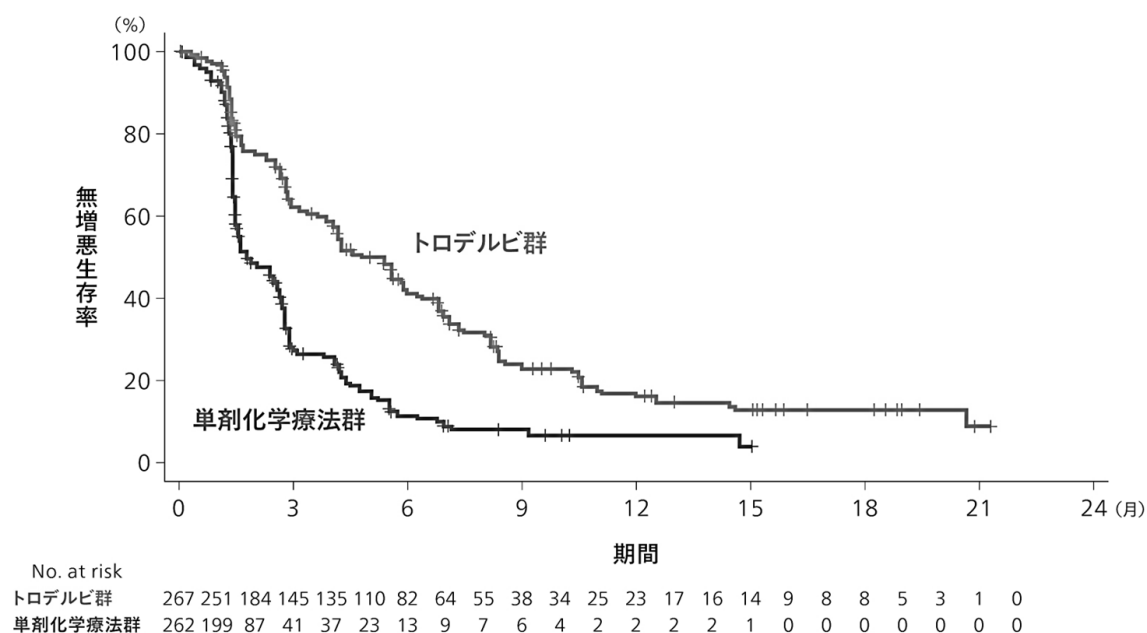
	本剤群 (N=267)	TPC 群 (N=262)
イベント数 (%)	190 (71.2)	171 (65.3)
PFS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	4.8 (4.1, 5.8)	1.7 (1.5, 2.5)
ハザード比 (95%CI)	0.43 (0.347, 0.541)	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

PFS は、無作為割付けから客観的 PD（RECIST 第 1.1 版に基づく）又は死亡のいずれか早い日までの期間とした。

a) PFS 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、中央値の CI は Brookmeyer-Crowley 法より算出した。

b) 化学療法の前治療数、試験組み入れ時の脳転移の有無及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。

IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



単剤化学療法群=TPC 群

BM-ve 集団及び ITT 集団における OS（副次評価項目）

BM-ve 集団における OS 中央値は、本剤群で 12.1 カ月（95%CI：10.7, 14.0）、TPC 群で 6.7 カ月（95%CI：5.8, 7.7）、ITT 集団における OS 中央値は、本剤群で 11.8 カ月（95%CI：10.5, 13.8）、TPC 群で 6.9 カ月（95%CI：5.9, 7.7）であり、いずれの集団においても本剤群では TPC 群と比較して統計学的に有意な OS の延長が認められた（両集団ともに $p<0.0001$ ）。死亡のハザード比は、BM-ve 集団では 0.48（95%CI：0.383, 0.592）、ITT 集団では 0.51（95%CI：0.414, 0.624）であった。

OS (BM-ve 集団及び ITT 集団)

	BM-ve 集団		ITT 集団	
	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)	本剤群 (N=267)	TPC 群 (N=262)
イベント数 (%)	155 (66.0)	185 (79.4)	179 (67.0)	206 (78.6)
OS 中央値 (月) (95%CI)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)	11.8 (10.5, 13.8)	6.9 (5.9, 7.7)
ハザード比 (95%CI)	0.476 (0.383, 0.592)		0.508 (0.414, 0.624)	
p 値	<0.0001 ^{a)}		<0.0001 ^{b)}	
6 ヶ月時点の全生存率 (%) (95%CI) ^{c)}	82.4 (76.9, 86.7)	54.9 (48.0, 61.2)	79.3 (73.9, 83.7)	55.4 (48.9, 61.4)
12 ヶ月時点の全生存率 (%) (95%CI)	50.7 (43.9, 57.0)	22.2 (16.8, 28.0)	48.8 (42.5, 54.8)	23.0 (17.8, 28.5)
18 ヶ月時点の全生存率 (%) (95%CI)	30.5 (24.1, 37.1)	12.3 (7.9, 17.7)	28.6 (22.6, 34.8)	12.9 (8.7, 18.0)
24 ヶ月時点の全生存率 (%) (95%CI)	—	6.6 (2.4, 13.6)	—	6.8 (2.8, 13.1)

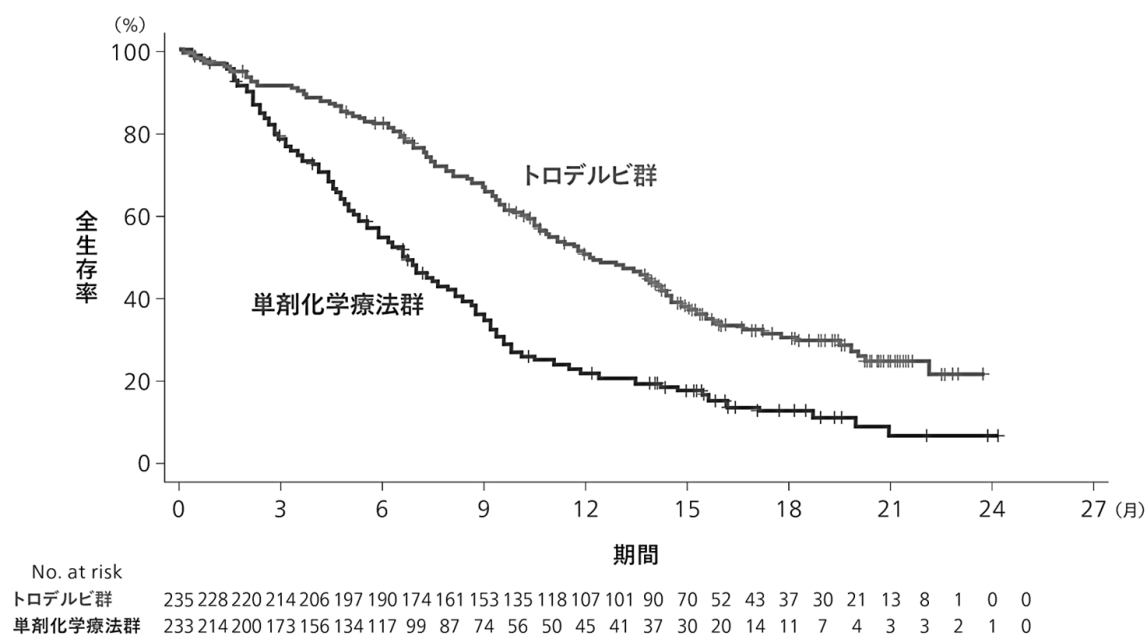
OS は、無作為化から理由を問わない死亡までの期間とした。

a) 化学療法の前治療数及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。

b) 化学療法の前治療数、試験組み入れ時の脳転移の有無及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。

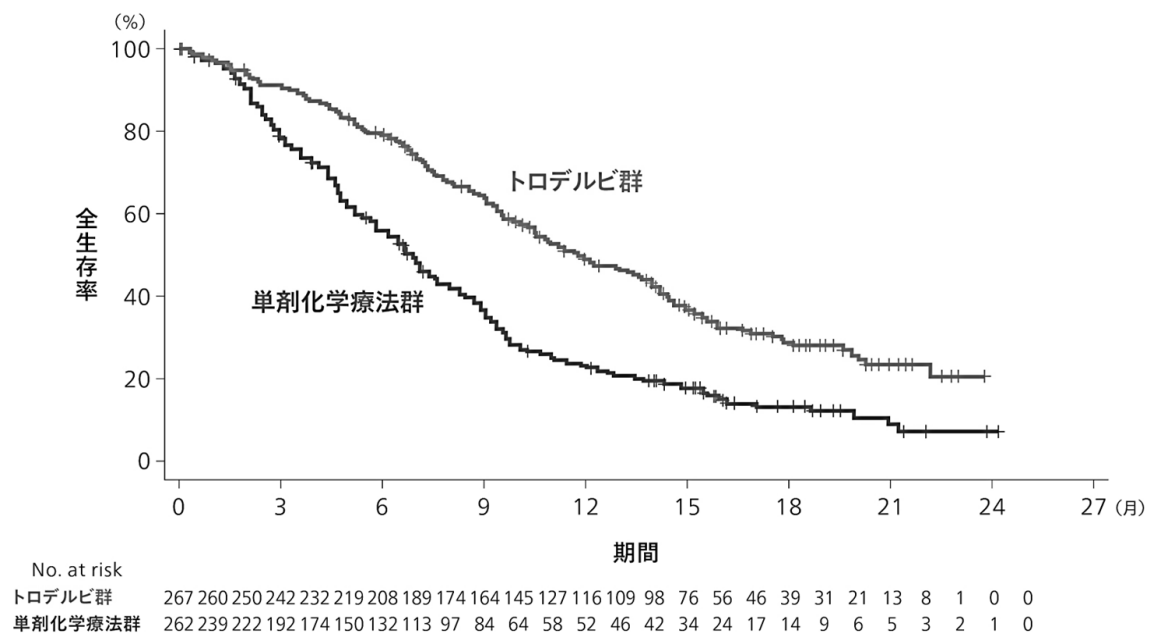
c) 各時点の全生存率の推定値及び CI は Kaplan-Meier 推定値より算出した。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (BM-ve 集団)



単剤化学療法群=TPC 群

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



単剤化学療法群=TPC 群

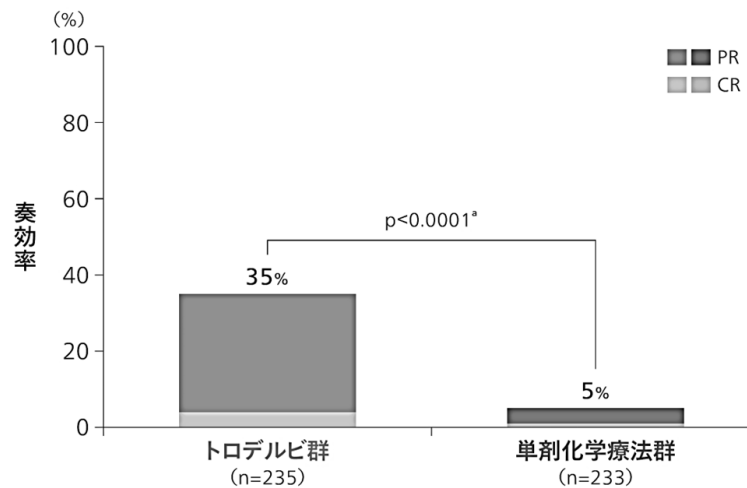
BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR (副次評価項目)
 BM-ve 集団における IRC 判定による ORR は、本剤群で 34.9% (95%CI : 28.8, 41.4)、TPC 群で 4.7% (95%CI : 2.4, 8.3)、ITT 集団における IRC 判定による ORR は、本剤群で 31.1% (95%CI : 25.6, 37.0)、TPC 群で 4.2% (95%CI : 2.1, 7.4) であり、いずれの集団においても本剤群では TPC 群と比較して統計学的に有意な ORR の改善が認められた (両集団ともに $p < 0.0001$)。BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による ORR についても同様の結果が認められた。

IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR (BM-ve 集団及び ITT 集団)

	BM-ve 集団		ITT 集団	
	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)	本剤群 (N=267)	TPC 群 (N=262)
IRC 判定				
奏効例数 (%) (95%CI)	82 (34.9) (28.8, 41.4)	11 (4.7) (2.4, 8.3)	83 (31.1) (25.6, 37.0)	11 (4.2) (2.1, 7.4)
CR, 例数 (%)	10 (4.3)	2 (0.9)	10 (3.7)	2 (0.8)
PR, 例数 (%)	72 (30.6)	9 (3.9)	73 (27.3)	9 (3.4)
SD (6 ヶ月以上), 例数 (%)	23 (9.8)	9 (3.9)	25 (9.4)	10 (3.8)
PD, 例数 (%)	54 (23.0)	89 (38.2)	65 (24.3)	100 (38.2)
オッズ比 (95%CI)	10.859 (5.590, 21.095)		10.994 (5.659, 21.358)	
p 値 ^{a)}	<0.0001		<0.0001	
治験責任医師判定				
奏効例数 (%) (95%CI)	80 (34.0) (28.0, 40.5)	15 (6.4) (3.6, 10.4)	83 (31.1) (25.6, 37.0)	16 (6.1) (3.5, 9.7)
オッズ比 (95%CI)	7.656 (4.228, 13.864)		7.156 (4.037, 12.685)	
p 値 ^{a)}	<0.0001		<0.0001	

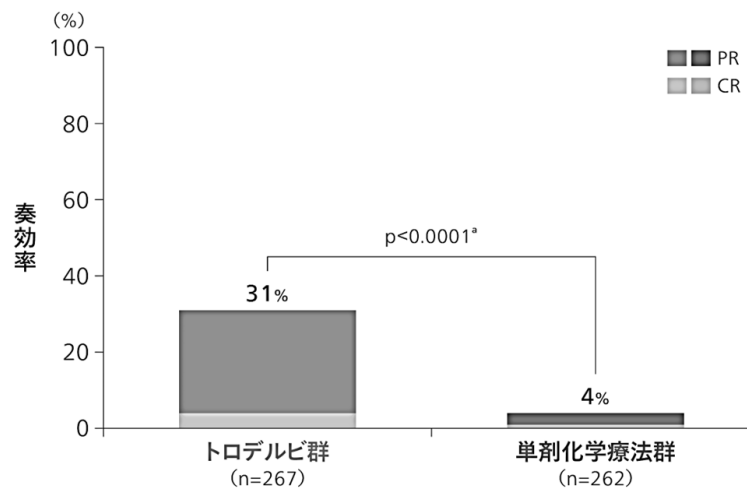
a) Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

IRC 判定による ORR (BM-ve 集団)



単剤化学療法群=TPC 群

IRC 判定による ORR (ITT 集団)



単剤化学療法群=TPC 群

BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定及び治験責任医師判定による CBR (副次評価項目)
 BM-ve 集団における IRC 判定による CBR は、本剤群で 44.7% (95%CI : 38.2, 51.3)、TPC 群で 8.6% (95%CI : 5.3, 12.9)、ITT 集団における IRC 判定による CBR は、本剤群で 40.4% (95%CI : 34.5, 46.6)、TPC 群で 8.0% (95%CI : 5.0, 12.0) であり、いずれの集団においても本剤群では TPC 群と比較して統計学的に有意な CBR の改善が認められた (両集団ともに $p<0.0001$)。BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による CBR についても同様の結果が認められた。

BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定による DOR (副次評価項目)

BM-ve 集団における IRC 判定による DOR 中央値は、本剤群で 6.3 カ月 (95%CI : 5.5, 9.0)、TPC 群で 3.6 カ月 (95%CI : 2.8, 推定不能)、ITT 集団における DOR 中央値は、本剤群で 6.3 カ月 (95%CI : 5.5, 9.0)、TPC 群で 3.6 カ月 (95%CI : 2.8, 推定不能) であった。

＜サブグループ解析＞

PFS のサブグループ解析

PFS のサブグループ解析の結果、本剤は TPC との比較で一貫した治療効果を示すことが確認された。

手術不能又は再発乳癌に対する前治療数（1 又は 1 超）にかかわらず、本剤は TPC と比較して PFS 中央値の有意な延長を示した。

IRC 判定による PFS

（手術不能又は再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）

	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)
手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1		
例数	34	33
イベント数 (%)	21 (61.8)	24 (72.7)
PFS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	5.7 (2.6, 8.1)	1.5 (1.4, 2.6)
ハザード比 (95%CI) ^{b)}	0.400 (0.215, 0.745)	
p 値	0.0039 ^{c)}	
手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1 超		
例数	192	198
イベント数 (%)	140 (72.9)	124 (62.6)
PFS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	5.6 (4.2, 6.9)	2.0 (1.6, 2.7)
ハザード比 (95%CI) ^{b)}	0.405 (0.313, 0.524)	
p 値	<0.0001 ^{c)}	

PFS は、無作為割付けから客観的 PD (RECIST 第 1.1 版に基づく) 又は死亡のいずれか早い日までの期間とした。

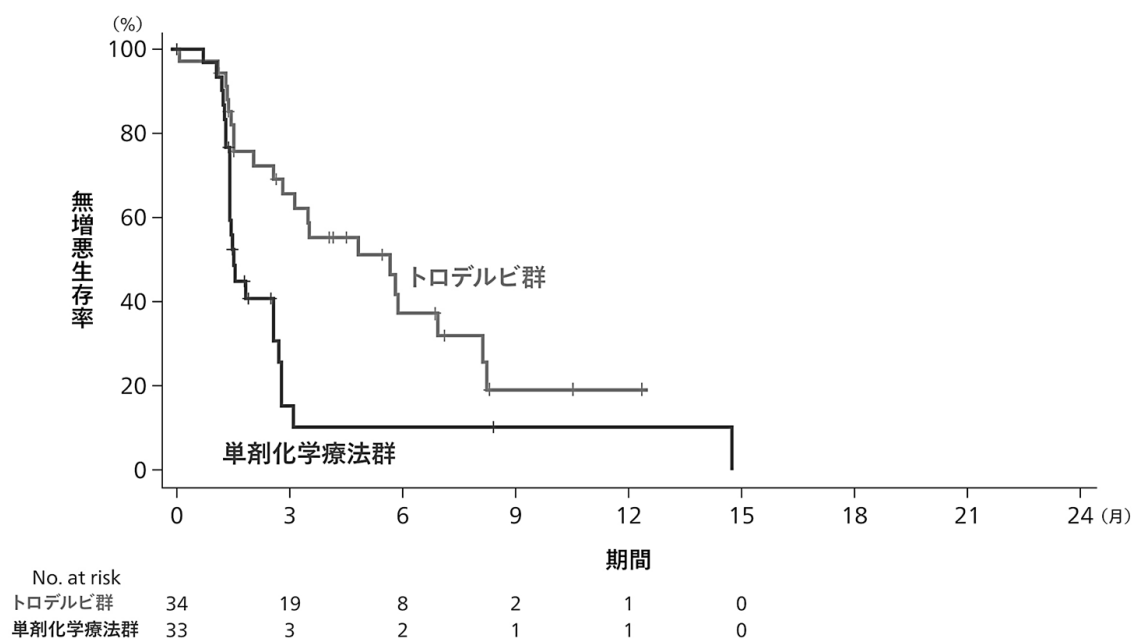
a) PFS 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、中央値の CI は Brookmeyer-Crowley 法より算出した。

b) ハザード比と p 値は、層別化されていない Cox 比例ハザードモデルにより算出した。

c) 名目上の p 値

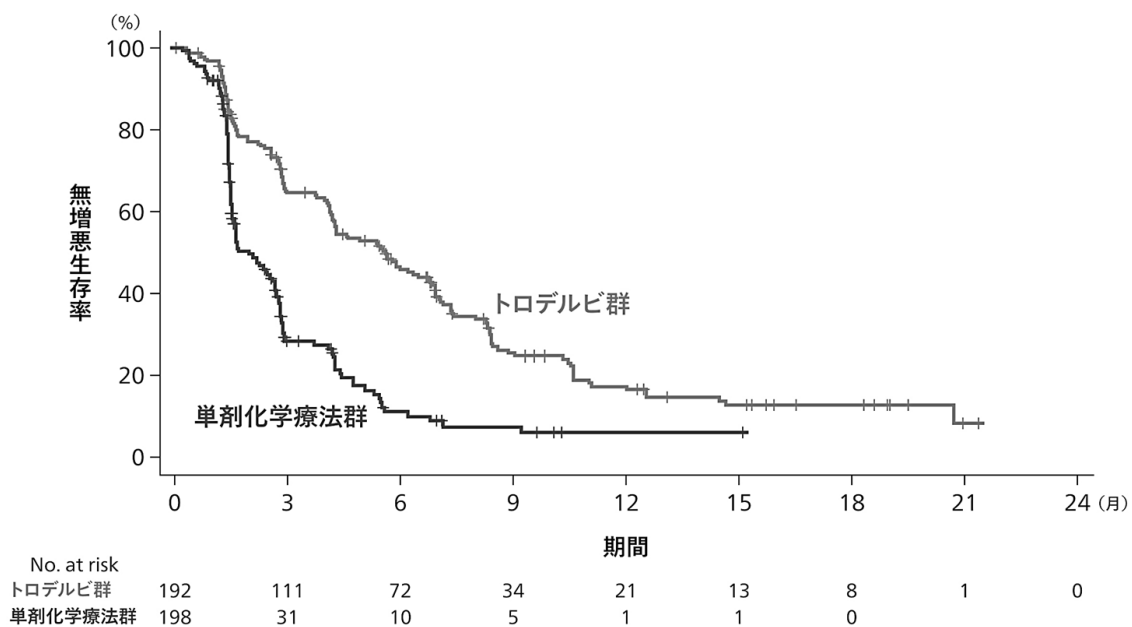
IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
(手術不能又は再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団)

手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1



単剤化学療法群=TPC 群

手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1 超



単剤化学療法群=TPC 群

PFS のフォレストプロット (サブグループ別、BM-ve 集団)



a) Kaplan-Meier 推定値 (Brookmeyer-Crowley 法に基づく 95%CI)

b) 名目上の p 値

c) 無作為化の層別因子

単剤化学療法群=TPC 群

IRC 判定による PFS 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれのサブグループにおいても本剤群の方が TPC 群よりも長かった。これは、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無、化学療法による前治療数 (2 又は 2 超)、化学療法による前治療歴に加えて PARP 阻害剤による前治療歴あり (化学療法及び PARP 阻害剤による前治療数 2 又は 2 超)、化学療法による前治療の設定 (術前又は術後薬物療法としての使用あり又はなし)、高齢者 (65 歳以上 74 歳以下又は 75 歳以上) のいずれのサブグループでも同様の結果であった。患者数が少ないサブグループ (アジア系、乳癌に対する手術歴なし、BRCA 変異陽性) では 95%CI の幅が広がった。

また、BM-ve 集団及び ITT 集団において、治験責任医師判定による PFS 中央値は、いずれのサブグループでも本剤群の方が TPC 群よりも長かった。

OS 及び ORR のサブグループ解析

OS のサブグループ解析の結果、OS の結果の一貫性が確認された。手術不能又は再発乳癌に対する前治療数（1 又は 1 超）にかかわらず、本剤は TPC と比較して OS 中央値の有意な延長を示した。

OS（手術不能又は再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）

	本剤群 (N=235)	TPC 群 (N=233)
手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1		
例数	34	33
イベント数 (%)	23 (67.6)	25 (75.8)
OS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	10.5 (6.7, 19.5)	5.0 (3.1, 8.0)
ハザード比 (95%CI) ^{b)}	0.537 (0.303, 0.952)	
p 値	0.0332 ^{c)}	
手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1 超		
例数	192	198
イベント数 (%)	127 (66.1)	159 (80.3)
OS 中央値 (月) (95%CI) ^{a)}	12.2 (10.7, 14.2)	6.9 (5.9, 8.2)
ハザード比 (95%CI) ^{b)}	0.461 (0.364, 0.584)	
p 値	<0.0001 ^{c)}	

OS は、無作為化から理由を問わない死亡までの期間とした。

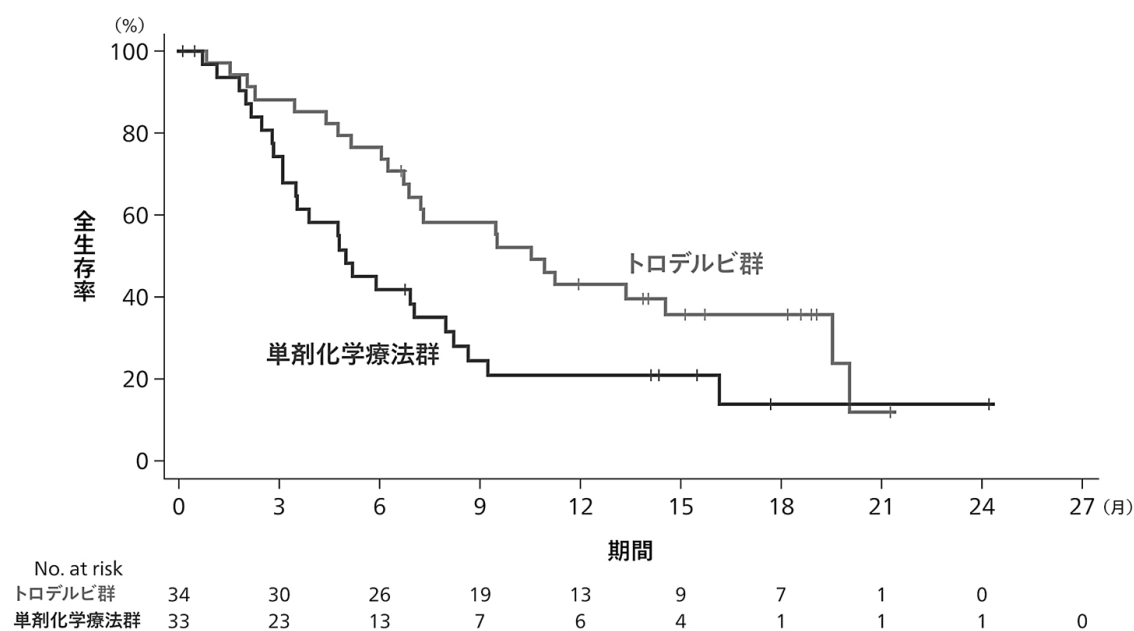
a) OS 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、中央値の CI は Brookmeyer-Crowley 法より算出した。

b) ハザード比と p 値は、層別化されていない Cox 比例ハザードモデルにより算出した。

c) 名目上の p 値

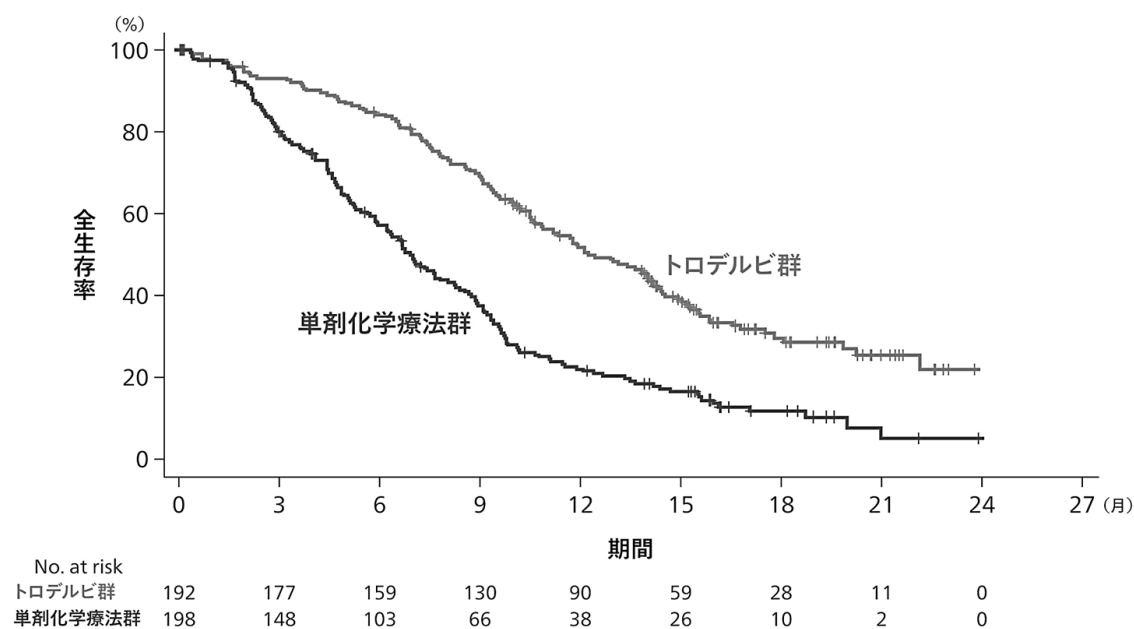
OS の Kaplan-Meier 曲線
(手術不能又は再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団)

手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1



単剤化学療法群=TPC 群

手術不能又は再発乳癌に対する前治療数が 1 超



単剤化学療法群=TPC 群

OS のフォレストプロット (サブグループ別、BM-ve 集団)



a) Kaplan-Meier 推定値 (Brookmeyer-Crowley 法に基づく 95%CI)

b) 名目上の p 値

c) 無作為化の層別因子

単剤化学療法群=TPC 群

OS 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれのサブグループにおいても本剤群の方が TPC 群よりも長かった。これは、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無、化学療法による前治療数 (2 又は 2 超)、化学療法による前治療歴に加えて PARP 阻害剤による前治療歴あり (化学療法及び PARP 阻害剤による前治療数 2 又は 2 超)、化学療法による前治療の設定 (術前又は術後薬物療法としての使用あり又はなし)、高齢者 (65 歳以上 74 歳以下又は 75 歳以上) のいずれのサブグループでも同様の結果であった。患者数が少ないサブグループ (アジア系、乳癌に対する手術歴なし、BRCA 変異陽性) では 95%CI の幅が広がった。本試験のサブグループ解析の結果、年齢、化学療法による前治療数及び化学療法による前治療の設定にかかわらず、ORR の結果の一貫性も確認された。

<安全性>

投与期間の中央値は、本剤群で 4.39 カ月、TPC 群で 1.26 カ月であった。

有害事象は、本剤群で 257/258 例 (99.6%)、TPC 群で 219/224 例 (97.8%) に少なくとも 1 件認められた。主な有害事象は、本剤群では下痢 168 例 (65.1%)、好中球減少症*165 例 (64.0%) 及び悪心 161 例 (62.4%)、TPC 群では好中球減少症*98 例 (43.8%)、疲労 89 例 (39.7%) 及び悪心 68 例 (30.4%) であった。

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群で 252/258 例 (97.7%)、TPC 群で 192/224 例 (85.7%)

に認められた。主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合が 20%以上）は、本剤群では好中球減少症*163 例（63.2%）、下痢 153 例（59.3%）、悪心 147 例（57.0%）、脱毛症 119 例（46.1%）、疲労 115 例（44.6%）、貧血**90 例（34.9%）及び嘔吐 76 例（29.5%）、TPC 群では好中球減少症*96 例（42.9%）、疲労 68 例（30.4%）、悪心 59 例（26.3%）及び貧血**54 例（24.1%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、本剤群で 188/258 例（72.9%）、TPC 群で 145/224 例（64.7%）に認められた。主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、本剤群では好中球減少症*135 例（52.3%）、下痢 30 例（11.6%）、白血球減少症***27 例（10.5%）、貧血**24 例（9.3%）及び発熱性好中球減少症 15 例（5.8%）、TPC 群では好中球減少症*76 例（33.9%）、疲労 19 例（8.5%）、白血球減少症***及び貧血**各 13 例（5.8%）並びに呼吸困難 12 例（5.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 12/258 例（4.7%）、TPC 群で 12/224 例（5.4%）に認められた。患者の 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、本剤群では疲労及び肺炎各 2 例（0.8%）、TPC 群では好中球減少症*、呼吸困難及びリンパ節痛各 2 例（0.9%）であった。

重篤な有害事象は、本剤群で 69/258 例（26.7%）、TPC 群で 64/224 例（28.6%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、本剤群では発熱性好中球減少症 13 例（5.0%）、下痢 9 例（3.5%）、並びに好中球減少症*及び肺炎各 7 例（2.7%）、TPC 群では呼吸困難 7 例（3.1%）、胸水 6 例（2.7%）及び発熱 5 例（2.2%）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群で 1/258 例（0.4%；呼吸不全）、TPC 群で 3/224 例（1.3%；全身健康状態低下、敗血症及び好中球減少性敗血症）に認められた。このうち、TPC 群の 1 例で報告された死亡に至った有害事象（好中球減少性敗血症）は、治験薬と関連ありと判断された。

注目すべき有害事象****は下表のとおりであった。

注目すべき有害事象一覧

	本剤群 (N=258)			TPC 群 (N=224)		
	全 Grade		Grade 3 以上	全 Grade		Grade 3 以上
	例数 (%)	初回発現 までの期間 (中央値)	例数 (%)	例数 (%)	初回発現 までの期間 (中央値)	例数 (%)
下痢	168 (65.1)	12 日	30 (11.6)	38 (17.0)	14 日	2 (0.9)
好中球減少症 ^注	168 (65.1)	16 日	139 (53.9)	99 (44.2)	11 日	80 (35.7)
発熱性好中球減少症	15 (5.8)	14 日	15 (5.8)	6 (2.7)	34 日	6 (2.7)
感染症 ^注	139 (53.9)	58 日	25 (9.7)	81 (36.2)	29 日	19 (8.5)
ニューロパチー ^注	37 (14.3)	49 日	0 (0.0)	49 (21.9)	30 日	6 (2.7)
過敏症 ^注	88 (34.1)	39 日	3 (1.2)	49 (21.9)	22 日	3 (1.3)
肺関連事象 ^注	2* (0.8)	152 日	1 (0.4)	1 (0.4)	27 日	0 (0.0)

MedDRA Version 25.0

Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じた

※：Grade 3 の肺臓炎及び Grade 1 の肺浸潤

注目すべき有害事象の定義：SN-38(本剤の細胞傷害性ペイロード)、対照薬として使用された単剤化学療法、並びに手術不能又は再発乳癌の治療薬として承認されているその他の ADC との関連が知られている毒性。

「^注」は特定の有害事象用語の一群から構成される。

事象名 [定義 (MedDRA Version 25.0)]：下痢 [基本語：下痢]、好中球減少症^注 [基本語：好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症]、発熱性好中球減少症 [基本語：発熱性好中球減少症]、感染症^注 [器官別大分類：感染症および寄生虫症]、ニューロパチー^注 [基本語：歩行障害、感覚鈍麻、筋力低下、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー]、過敏症^注 [MedDRA 標準検索式 (狭域及び広域) の過敏症及びアナフィラキシー反応 (治験薬投与日又はその翌日の事象のみ)]、肺関連事象^注 [MedDRA 標準検索式 (狭域) の間質性肺疾患]

* 好中球数減少を含む

** ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む

*** 白血球数減少を含む

**** 治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までの期間に発現又は悪化した全ての有害事象

相対用量強度（中央値）は 99.65%であった。有害事象による投与量減量、投与一時中断、投与中止に至った有害事象は下表のとおりであった。

Grade 3 以上の全有害事象、相対用量強度、投与量減量、投与一時中断、投与中止

			本剤群 (N=258)	TPC 群 (N=224)
Grade 3 以上の全有害事象*、例数 (%)			188 (72.9)	145 (64.7)
相対用量強度**、中央値 (%)			99.65	
投与量減量	有害事象*による投与量減量、例数 (%)		57 (22.1)	59 (26.3)
	本剤群で1%以上に認められた投与量減量に至った有害事象*、例数 (%)	好中球減少症***	23 (8.9)	43 (19.2)
		下痢	13 (5.0)	1 (0.4)
		発熱性好中球減少症	7 (2.7)	0 (0.0)
		悪心	5 (1.9)	0 (0.0)
		疲労	5 (1.9)	6 (2.7)
		無力症	5 (1.9)	3 (1.3)
		貧血****	3 (1.2)	1 (0.4)
	最初の投与量減量までの期間、中央値(範囲) (日)		52 (15-570)	22 (7-133)
	投与量減量の回数、例数 (%)	1 回	52 (20.2)	35 (15.6)
		2 回	14 (5.4)	15 (6.7)
		3 回	0 (0.0)	5 (2.2)
		4 回以上	3 (1.2)	1 (0.4)
投与一時中断	有害事象*による投与一時中断、例数 (%)		162 (62.8)	87 (38.8)
	本剤群で1%以上に認められた投与一時中断に至った有害事象*、例数 (%)	好中球減少症***	120 (46.5)	47 (21.0)
		下痢	14 (5.4)	1 (0.4)
		白血球減少症*****	13 (5.0)	4 (1.8)
		貧血****	11 (4.3)	6 (2.7)
		発熱	8 (3.1)	3 (1.3)
		悪心	5 (1.9)	0 (0.0)
		上気道感染	5 (1.9)	2 (0.9)
		発熱性好中球減少症	4 (1.6)	1 (0.4)
		肺炎	4 (1.6)	4 (1.8)
		呼吸困難	4 (1.6)	1 (0.4)
		血小板減少症*****	3 (1.2)	6 (2.7)
		嘔吐	3 (1.2)	0 (0.0)
		疲労	3 (1.2)	4 (1.8)
		無力症	3 (1.2)	2 (0.9)
投与中止	有害事象*による投与中止、例数 (%)		12 (4.7)	12 (5.4)
	いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象*、例数 (%)	疲労	2 (0.8)	1 (0.4)
		肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)
		下痢	1 (0.4)	0 (0.0)
		呼吸困難	1 (0.4)	2 (0.9)

MedDRA Version 25.0

Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じた

- * 治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までの期間に発現又は悪化した全ての有害事象
- ** 累積投与量（治験中の投与量の合計）と総投与量（10mg/kg×治験中に受ける予定であった投与回数）から相対用量強度を算出。
- *** 好中球数減少を含む
- **** ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む
- ***** 白血球数減少を含む
- ***** 血小板数減少を含む

<免疫原性>

ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ 258 例及び 242 例で評価可能であった。試験全体で、ベースラインで SG に対する ADA が検出された患者は認められず、SG に対する試験治療下での ADA が 242 例中 4 例（1.7%）で認められた。試験治療下での ADA の出現が認められた患者 4 例中 3 例では、中和抗体評価でも陽性であった。

②日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 1/2 相試験 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02)]
[第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート)]^{11, 17, 18)}

主要目的	2 つ以上の化学療法歴のある*日本人手術不能又は再発 TNBC**患者における本剤の有効性を評価する。 * 手術不能又は再発乳癌に対して 2 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療（術前又は術後薬物療法）終了後 12 ヶ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の 1 つとみなすこととされた。 **HER2 陰性は IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の患者が組み入れられた。
試験デザイン	第 2 相、多施設共同、オープンラベル、用量拡大試験
対象	2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者
主な選択基準	・ 18 歳以上の女性及び男性 ・ RECIST 第 1.1 版に基づく、CT 又は MRI で測定可能な病変を有する。 ・ TNBC であることが、直近の生検検体又はその他の病理検体を用いて、また、ASCO/CAP の基準に従って組織学的又は細胞学的に確認されていること。また、手術不能又は再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法による前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた患者（当該前化学療法が TNBC に対する治療として使用されたか否かは問わないこととした。手術不能又は再発乳癌に対する化学療法による前治療数に上限は設けなかった。より限局的な乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、当該療法から 12 ヶ月以内に手術不能又は再発を認めた場合には、必要な化学療法による前治療歴の 1 つとみなした。） ・ ECOG PS が 0 又は 1 であること
主な除外基準	・ ジルベール病が確認されている ・ SN-38 を含む遊離型トポイソメラーゼ I 阻害剤又は ADC 含有トポイソメラーゼ I 阻害剤による治療歴がある ・ 重大な心疾患の既往歴 ・ 臨床的に重要な活動性の慢性閉塞性肺疾患又はその他の中等度から重度の慢性呼吸器疾患の既往歴 ・ 間質性肺疾患の既往歴 ・ 臨床的に重要な GI 出血の既往歴があり、活動性の慢性炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）又は GI 穿孔が認められる ・ イリノテカンに対するアナフィラキシー反応の既往歴
試験方法	21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤 10 mg/kg を点滴静注した。
投与期間	投与は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続した。 データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日 本試験：進行中（2024 年 11 月時点）
主要評価項目	<u>有効性</u> IRC 判定により確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に CR 又は PR のいずれかが確定された患者の割合）
副次評価項目	<u>有効性</u> 治験責任医師判定により確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に CR 又は PR のいずれかが確定された患者の割合）、IRC 判定及び治験責任医師判定による PFS [本剤の投与開始から客観的 PD 又は理由を問わない死亡が確認された日のいずれか早い日までの期間]、OS、IRC 判定及び治験責任医師判定による DOR、IRC 判定及び治験責任医師判定による TTR <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等
解析方法	有効性解析対象集団、安全性解析対象集団：36 例（転移・再発 TNBC コホート） <u>有効性</u> ・ 腫瘍縮小効果及び PD は、RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。第 2 相パートでは IRC 判定を用いた。

	・ ORR は手術不能又は再発 TNBC 患者の最大の解析対象集団（FAS）を対象として評価した。 ・ ベースライン時点又は治験薬の投与開始後の腫瘍評価が奏効の有無を判定するには不十分であった患者については、ノンレスポnderとして集計した。 ・ IRC 判定により確定された ORR の検定は、閾値 10%に対して、正確二項検定を用いて片側有意水準 0.025 で実施した。IRC 判定により確定された ORR はその両側 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）及び片側 p 値とともに示し、治験責任医師判定により確定された ORR はその両側 95%CI（Clopper-Pearson 法に基づく）とともに示した。 ・ PFS（IRC 判定及び治験責任医師判定）、OS 及び DOR（IRC 判定及び治験責任医師判定）などのイベント発生までの期間に関する評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、奏効までの期間（IRC 判定及び治験責任医師判定）は記述統計量を用いて要約した。 <u>安全性</u> ・ 治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての患者を安全性の評価対象とした。 ・ 注目すべき有害事象は、下痢、好中球減少症^注、発熱性好中球減少症、感染症^注、ニューロパチー^注、過敏症^注及び肺関連事象^注とした（「^注」付きは特定の有害事象の一群の総称を示す）。
--	--

《結果》

＜患者の内訳及び背景＞

転移・再発 TNBC コホートに組み入れられた 36 例の全患者が本剤を少なくとも 1 回投与された。計 14 例（38.9%）が治験薬の投与を継続中であり、22 例（61.1%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止に至った理由は、いずれも疾患進行〔22 例（61.1%）〕であった。計 32 例（88.9%）が試験を継続中であり、4 例（11.1%）が試験を中止していた。試験中止に至った理由は、いずれも死亡〔4 例（11.1%）〕であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（転移・再発 TNBC コホート、FAS）

	全体 (N=36)
年齢	
中央値	50 歳
最小値	29 歳
最大値	73 歳
年齢層	
50 歳未満	17 例（47.2%）
50～64 歳	17 例（47.2%）
65 歳以上	2 例（5.6%）
性別	
女性	36 例（100.0%）
UGT1A1 遺伝子型	
*1/*1 及び G/G	32 例（88.9%）
*1/*1 及び G/*6	2 例（5.6%）
*1/*28 及び G/G	1 例（2.8%）
*28/*28 及び G/G	1 例（2.8%）
ECOG PS	
0	26 例（72.2%）
1	10 例（27.8%）
脳転移 ^{a)}	
あり	3 例（8.3%）
なし	33 例（91.7%）

	全体 (N=36)
肝転移 a)	
あり	12 例 (33.3%)
なし	24 例 (66.7%)
最初の診断時点での癌のサブタイプ分類	
TNBC	28 例 (77.8%)
Non-TNBC	8 例 (22.2%)
化学療法による前治療数	
中央値	5.0
最小値	2.0
最大値	12.0
手術不能又は再発乳癌に対する化学療法による前治療数	
1	4 例 (11.1%)
2～3	23 例 (63.9%)
3 超	9 例 (25.0%)
HER2 の状態	
IHC 法 0	21 例 (58.3%)
IHC 法 1+	12 例 (33.3%)
IHC 法 2+及び ISH 法陰性	3 例 (8.3%)
試験組み入れ前に最もよく使用されていた直近の前治療	
エリブリン	13 例 (36.1%)
カルボプラチン	9 例 (25.0%)
ゲムシタビン b)	9 例 (25.0%)
パクリタキセル c)	7 例 (19.4%)
ペムブロリズマブ	7 例 (19.4%)
ベバシズマブ	5 例 (13.9%)
ビノレルビン d)	3 例 (8.3%)
アテゾリズマブ	2 例 (5.6%)
カペシタビン	2 例 (5.6%)
シクロホスファミド	1 例 (2.8%)
ドキシソルビシン	1 例 (2.8%)
ペメトレキセド	1 例 (2.8%)

a) スクリーニング時の症例報告書における標的病変/非標的病変当たり。

b) ゲムシタビン及びゲムシタビン塩酸塩が含まれる。

c) パクリタキセル及びパクリタキセル アルブミン結合性ナノ粒子が含まれる。

d) ビノレルビン及びビノレルビン酒石酸塩が含まれる。

<有効性>

主要解析の時点で、追跡調査期間の中央値は 6.1 ヶ月であった。

IRC 判定により確定された ORR (主要評価項目)

IRC 判定により確定された ORR は 25.0% (95%CI : 12.1, 42.2、p=0.0077) であり、レスポンドーは 9 例、ノンレスポンドーは 27 例であった。IRC 判定により確定された ORR の結果は、治験責任医師判定により確定された ORR の結果と概ね一貫しており、これら結果の一致性が示された。全体として、9 例の患者 (25.0%) で IRC 判定による最良総合効果が PR であった。CR であった患者はいなかった。

IRC 判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC コホート、FAS）

	全体 (N=36)
最良総合効果	
CR, 例数 (%)	0
PR, 例数 (%)	9 (25.0)
SD, 例数 (%)	20 (55.6)
PD, 例数 (%)	6 (16.7)
NE, 例数 (%)	1 (2.8)
確定された ORR (95%CI) ^{a)} (%)	25.0 (12.1, 42.2)
レスポnder (CR+PR), 例数	9
ノンレスポnder (SD+PD+NE), 例数	27
p 値 ^{b)}	0.0077

a) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

b) 名目上の p 値、閾値 10% に対して、正確二項検定を用いて片側有意水準 0.025 で実施

治験責任医師判定により確定された ORR（副次評価項目）

治験責任医師判定により確定された ORR は 27.8% (95%CI : 14.2, 45.2) であった。

治験責任医師判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC コホート、FAS）

	全体 (N=36)
最良総合効果	
CR, 例数 (%)	1 (2.8)
PR, 例数 (%)	9 (25.0)
SD, 例数 (%)	20 (55.6)
PD, 例数 (%)	6 (16.7)
NE, 例数 (%)	0
確定された ORR (95%CI) ^{a)} (%)	27.8 (14.2, 45.2)
レスポnder (CR+PR), 例数	10
ノンレスポnder (SD+PD+NE), 例数	26

a) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づいた。

IRC 判定による PFS（副次評価項目）

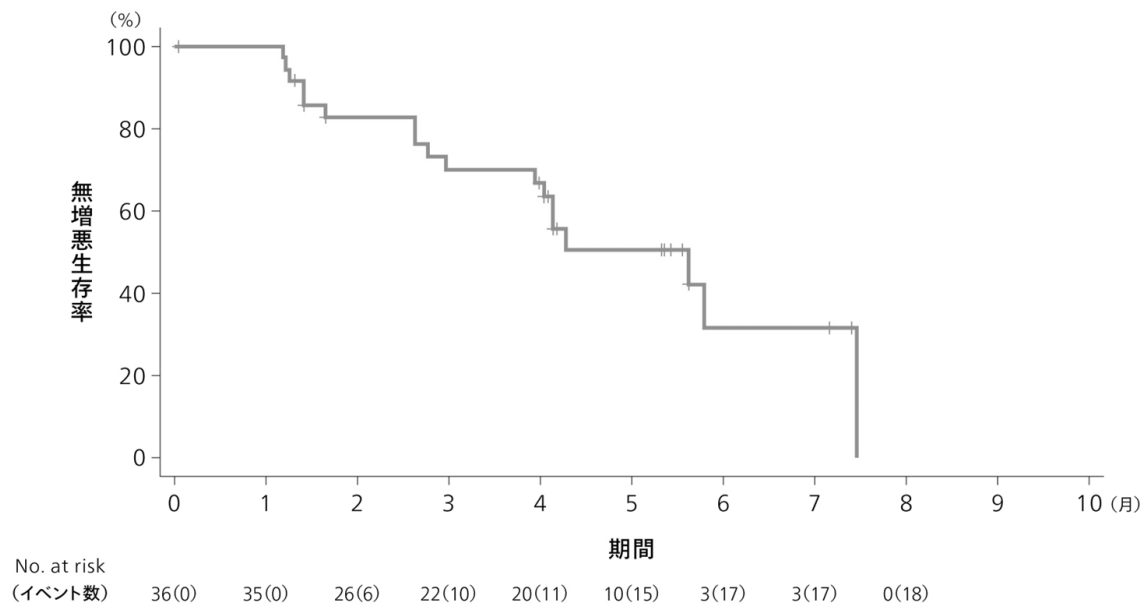
IRC 判定による PFS 中央値は 5.6 カ月 (95%CI : 3.9, NR) であった。

IRC 判定による PFS（転移・再発 TNBC コホート、FAS）

	全体 (N=36)
イベント数 (%)	18 (50.0)
PFS の Kaplan-Meier 推定値 (月) (95%CI)	
Q1	2.8 (1.4, 4.1)
中央値	5.6 (3.9, NR)
Q3	7.5 (5.6, NR)
無増悪生存率の Kaplan-Meier 推定値 (95%CI)	
3 カ月時点	0.698 (0.510, 0.825)
6 カ月時点	0.315 (0.106, 0.551)

PFS (月) = (イベント又は打ち切りの日付 - 初回投与日 + 1) / 30.4375。95%CI は二重対数変換に基づいた。

IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（転移・再発 TNBC コホート、FAS）



IRC 判定による DOR（副次評価項目）

IRC 判定による DOR 中央値は 6.2 カ月（95%CI：3.1, NR）であった。

IRC 判定による TTR（副次評価項目）

IRC 判定による TTR 中央値は 1.6 カ月（最小値 1.2 カ月，最大値 3.0 カ月）であった。

<安全性>

投与期間の中央値は 5.1 カ月であった。

有害事象は、全患者に少なくとも 1 件認められた。主な有害事象は、好中球減少症*31 例（86.1%）、白血球減少症**及び悪心各 23 例（63.9%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は、35/36 例（97.2%）に認められた。主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合が 20%以上）は、好中球減少症*31 例（86.1%）、白血球減少症**23 例（63.9%）、悪心 22 例（61.1%）、脱毛症及び下痢各 16 例（44.4%）、便秘 11 例（30.6%）、倦怠感 10 例（27.8%）、貧血***及び口内炎各 9 例（25.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、26/36 例（72.2%）に認められた。その内訳は、好中球減少症*21 例（58.3%）、白血球減少症**13 例（36.1%）、下痢 4 例（11.1%）、貧血***2 例（5.6%）並びに COVID-19、大腸炎、発熱性好中球減少症、痔核、好中球減少性大腸炎、発熱、小腸穿孔及び口内炎各 1 例（2.8%）であった。

治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、26/36 例（72.2%）に認められた。主な治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症*21 例（58.3%）、白血球減少症**13 例（36.1%）及び下痢 3 例（8.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、5/36 例（13.9%：COVID-19、痔核、好中球減少性大腸炎、小腸穿孔、腫瘍疼痛、各 1 例）に認められた。このうち、好中球減少性大腸炎は治験薬と関連ありと判断された。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象****は下表のとおりであった。

注目すべき有害事象一覧

	全体 (N=36)	
	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)
下痢	17 (47.2)	4 (11.1)
好中球減少症 ^注	31 (86.1)	22 (61.1)
発熱性好中球減少症	1 (2.8)	1 (2.8)
感染症 ^注	13 (36.1)	1 (2.8)
ニューロパチー ^注	4 (11.1)	0 (0.0)
過敏症 ^注	7 (19.4)	0 (0.0)
肺関連事象 ^注	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 26.0

Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じた

注目すべき有害事象の定義: SN-38(本剤の細胞傷害性ペイロード)、対照薬として使用された単剤化学療法、並びに手術不能又は再発乳癌の治療薬として承認されているその他の ADC との関連が知られている毒性。

「注」は特定の有害事象用語の一群から構成される。

事象名 [定義 (MedDRA Version 25.0)]: 下痢 [基本語: 下痢]、好中球減少症^注 [基本語: 好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症]、発熱性好中球減少症 [基本語: 発熱性好中球減少症]、感染症^注 [器官別大分類: 感染症および寄生虫症]、ニューロパチー^注 [基本語: 歩行障害、感覚鈍麻、筋力低下、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー]、過敏症^注 [MedDRA 標準検索式 (狭域及び広域) の過敏症及びアナフィラキシー反応 (治験薬投与日又はその翌日の事象のみ)]、肺関連事象^注 [MedDRA 標準検索式 (狭域) の間質性肺疾患]

* 好中球数減少を含む

** 白血球数減少を含む

*** ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む

**** 治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日以内又は次の抗癌剤治療開始前のいずれか早い日まで
に発現した全ての有害事象

<免疫原性>

第 1 相パート*及び第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート) の 50 例において、ベースライン又は試験治療下で SG に対する ADA が検出された患者はいなかった。

* 日本人進行固形癌患者 15 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に本剤 6~10 mg/kg を点滴静注

注 1: 本剤の国内で承認されている効能又は効果

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

注 2: 本剤の国内で承認されている用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg (体重) を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1~2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容
mTNBC 患者を対象とした特定使用成績調査（策定中）
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トポイソメラーゼⅠ阻害剤：トラスツズマブ デルクスステカン（遺伝子組換え）、イリノテカン塩酸塩水和物、ノギテカン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

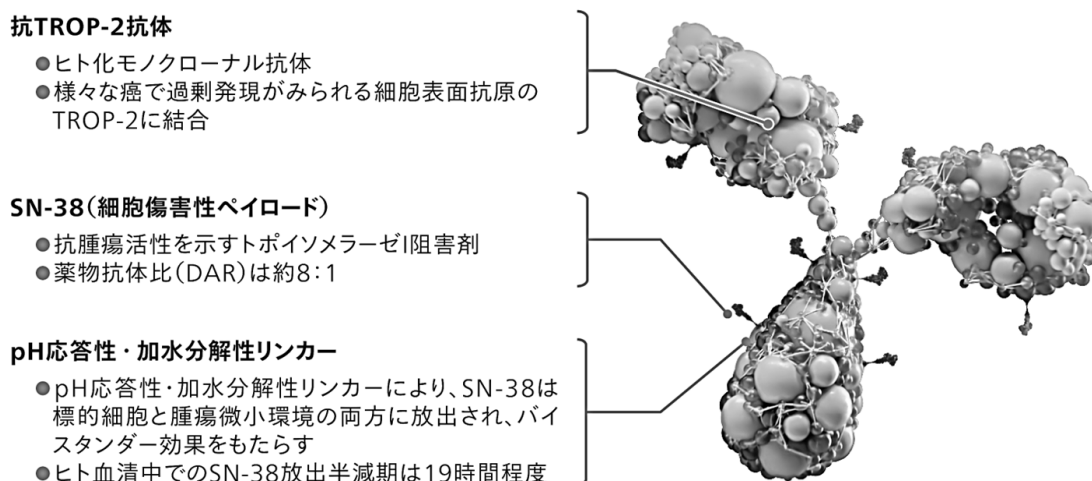
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1, 7, 19, 20)}

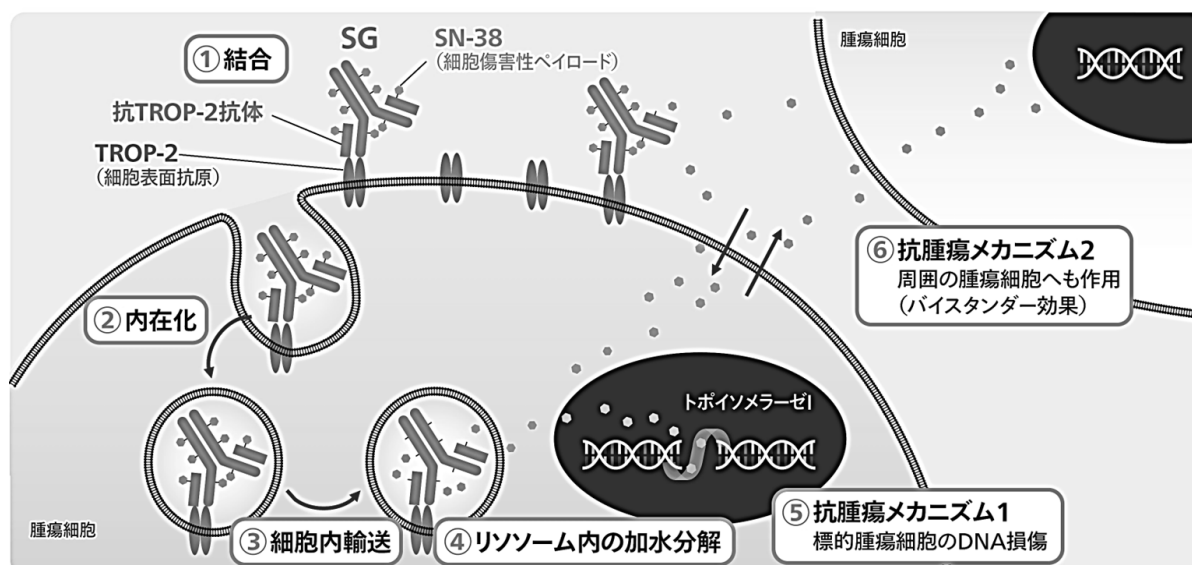
SGは抗TROP-2ヒト化モノクローナル抗体に、pH応答性・加水分解性のリンカーを介して、ペイロードとしてトポイソメラーゼⅠ阻害剤イリノテカンの活性代謝物SN-38を結合させたADCである。

TROP-2を発現している標的腫瘍細胞に結合すると、細胞内に取り込まれ、リソソーム内腔等の酸性条件下でリンカーの加水分解により抗体からペイロードであるSN-38が遊離し、トポイソメラーゼⅠを阻害することで抗腫瘍活性を示す。また、SN-38は腫瘍微小環境へも放出され、周囲の腫瘍細胞にも抗腫瘍活性を示すバイスタンダー効果を発揮する。

SGの構造



SG の作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 細胞毒性及び SG を介した DNA 損傷 (*in vitro*)²¹⁾

細胞毒性試験では、非結合 hRS7 IgG 及び別の非標的抗体 (hMN-14 IgG) を陰性対照とした。増殖阻害は、無処理細胞を対照とした増殖率で求めた。SG の *in vitro* 細胞毒性を、代表的な上皮性腫瘍である PC-3 (前立腺癌)、Calu-3 (非小細胞肺癌)、COLO 205 (結腸癌)、Capan-1 (膵癌)、SK-MES-1 (肺扁平上皮癌) 及び BxPC-3 (膵癌) の 6 種類の異なる TROP-2 発現細胞株を用いて評価した。IC₅₀ 値は 1.95~23.14 nmol/L の範囲であった。また、非結合 hRS7 には *in vitro* の細胞毒性がないことも確認された。

各種細胞株に対する感受性

細胞株	IC ₅₀ (nmol/L)
PC-3	4.24
Calu-3	9.97
COLO 205	1.95
Capan-1	6.99
SK-MES-1	23.14
BxPC-3	4.03

細胞毒性が dsDNA 損傷を介し、TROP-2 発現細胞に特異的であることを明らかにするために、マウス抗 γ H2AX-AF488 で染色し、フローサイトメトリー解析により、 γ H2AX レベルの増加を指標とする dsDNA 切断を検出した。TROP-2 陽性細胞株 (HCC1806) では SG による処理により、細胞単独又は対照 ADC (hA20-CL2A-SN-38) と比較して、平均蛍光強度が 2 倍以上増加した。TROP-2 陰性細胞株 (HCC1395) では、dsDNA の増加はみられなかった。TROP-2 陽性細胞では TROP-2 陰性細胞と比較して、30 分間のインキュベーションにより、dsDNA 切断が増加した。

リン酸化-H2AX（抗ヒストン）染色細胞を用いたフローサイトメトリーによる
SG の抗腫瘍活性の *in vitro* での特異性の検討

処理	蛍光強度の中央値	
	HCC1806 (TROP-2 陽性)	HCC1395 (TROP-2 陰性)
細胞単独	4	6
細胞+anti- γ H2AX-AF488	168	122
細胞+hA20-CL2A-SN-38+anti- γ H2AX-AF488	167	123
細胞+SG+anti- γ H2AX-AF488	546	123

2) SG 及び hRS7 の TROP-2 に対する結合性 (*in vitro*)²²⁾

hRS7 及び SG のヒト TROP-2 に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴分析により評価した。組換えヒト TROP-2 低密度チップ（密度=1110RU）において、hRS7 の結合親和性は SG と比較して有意差が認められ (K_D 値は hRS7 で $0.51 \pm 0.04 \text{ nmol/L}$ 、SG で $0.26 \pm 0.14 \text{ nmol/L}$ 、 $p=0.0398$ 、対応のある両側 t 検定)、SN-38 と複合体を形成することにより結合親和性が向上することが示された。

3) SG 及び hRS7 のヒト FcRn に対する結合性 (*in vitro*)²³⁾

hRS7 及び SG のヒト FcRn に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴分析により評価した。hRS7 及び SG のヒト FcRn 低密度チップ（密度=1302RU）に対する結合親和性は、有意差は認められなかったが (K_D 値は hRS7 で $92.4 \pm 5.7 \text{ nmol/L}$ 、SG で $191.9 \pm 47.6 \text{ nmol/L}$ 、 $p=0.067$ 、対応のある両側 t 検定)、SN-38 と複合体を形成することにより軽度な低下傾向がみられた。

4) ADCC 活性 (*in vitro*)²⁴⁾

SN-38 の抗体への結合が hRS7 IgG の ADCC 活性に影響するかどうかを明らかにするために、hRS7 IgG 及び SG について、非結合 IgG 及び対照 ADC との比較により、複数の癌細胞株に対する ADCC 活性の媒介能を評価した。SG の標的細胞に対する ADCC 活性は、hRS7 IgG と比較して、60%以上減少した。SG による ADCC 活性の低下は、CL2A リンカーがなく、代わりに NEM でシステインをブロックした hRS7-NEM でも明らかであったことから、この ADCC 活性の低下は、複合体作製過程において抗体に加えられた変化によるものと考えられた。

5) CDC 活性 (*in vitro*)²⁵⁾

2 種類の TROP-2 陽性標的細胞株（MDA-MB-468 及び PC-3）における hRS7 抗体（オリジナル抗体クローン由来及び市販用製剤のクローン由来）及び、それらに対応する ADC (SG) の CDC 活性を、4 時間の比色測定で評価した。これらのアッセイでは、これらの被験薬物を介した CDC 活性は認められなかった。

6) 各種ヒト癌細胞株及び腫瘍異種移植部位における TROP-2 の発現状況 (*in vitro*)²⁶⁾

種々のヒト固形腫瘍細胞株の細胞表面における TROP-2 の発現を FACS 分析により評価した。細胞表面の TROP-2 発現は、胃、脾臓、乳房、結腸及び肺を含む種々のヒト固形腫瘍細胞株で認められ、極端に発現が高い腫瘍細胞はなく、個々の腫瘍細胞でも変動がみられた。

FACS 分析による各種固形腫瘍細胞株における細胞表面 TROP-2 発現数

細胞株	細胞当たりの表面 TROP-2 分子数 (平均値±標準偏差)
胃癌	NCI-N87
	246,857±64,651
	AGS
	53,756±23,527
膵癌	Hs 746T
	494±19
	BxPC-3
	493,773±97,779
TNBC	CFPAC-1
	162,871±28,161
	Capan-1
	157,376±36,976
乳癌	HPAF-II
	115,533±28,627
	MDA-MB-468
	301,603±29,470
結腸癌	HCC38
	181,488±69,351
	HCC1806
	91,403±20,817
非小細胞肺癌	MDA-MB-231
	32,380±5,460
	SK-BR-3 (HER2+)
	328,281±47,996
肺扁平上皮癌	MCF-7 (ER2+)
	110,646±17,233
	COLO 205
	58,179±6,909
急性 T 細胞白血病	HT-29
	68±17
	Calu-3
	128,201±50,708
	SK-MES-1
	29,488±5,824
	Jurkat
	0

種々のヒト癌細胞株を移植したヌードマウスの異種移植腫瘍の組織切片における TROP-2 発現を免疫組織化学的に評価した。TROP-2 発現を染色した消化管腫瘍異種移植片では、細胞質と細胞膜の両方に染色性が認められた。染色性は、FACS 分析で評価した細胞表面の TROP-2 発現と良好な相関性がみられた。膵癌 (BxPC-3、CFPAC-1、Capan-1)、胃癌 (NCI-N87) 及び結腸癌 (COLO 205、HT-29) では、いずれも種々のレベルで TROP-2 による染色が認められた。

7) マウス、ラット及びカニクイザルにおける TROP-2 に対する hRS7 の交差反応性 (*in vitro*)²²⁾

マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの組換え TROP-2 への hRS7 抗体の結合の種交差反応性を ELISA で評価した。陽性及び陰性対照として、それぞれポリクローナルヤギ抗ヒト TROP-2 抗体及び非特異的な h679 IgG 抗体を使用した。マウス及びラットはヒト TROP-2 との配列相同性が約 81% で、カニクイザルはヒトタンパク質との配列相同性が約 98% である。hRS7 IgG はヒト TROP-2 と $K_D=40$ ng/mL 及び 56 ng/mL で結合し、マウス又はラット TROP-2 には結合しなかった。hRS7 及び SG は、ヒト及びサル両方の TROP-2 にほぼ同様に結合し、両者の結合曲線に有意差はなかった (SG のヒト及びサル TROP-2 に対する K_D 値は、それぞれ 2.4 ng/mL 及び 2.7 ng/mL)。hRS7 がカニクイザル TROP-2 への結合性を示すことは、カニクイザルを薬理学的外挿性を有する種として選択したことを支持する。

8) ヒトとカニクイザルにおける hRS7 の組織交差反応性 (*in vitro*)²⁷⁾

カニクイザル及びヒトの組織パネルの凍結切片を用いて、ビオチン化 hRS7 の組織発現及び結合性を明らかにする GLP 適合試験を実施した。サル及びヒトの種々の上皮組織において、ビオチン化 hRS7 による細胞質及び細胞膜の染色が認められた。カニクイザルとヒトでは、染色パターンが類似していた。

サルにおける細胞膜 TROP-2 の発現は、乳房／乳腺、眼、消化管、腎臓、肺、卵巣、卵管、膵臓、副甲状腺、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、膀胱、子宮-体部（内膜）及び子宮頸部の上皮細胞並びに消化管（食道と胃）、腎臓、卵巣、前立腺及び尿管の中皮細胞及び脱落膜細胞で確認された。

ヒトでは、膀胱、膵臓、肺気管支及び乳房の少なくとも 1 検体で細胞膜 TROP-2 の染色が観察された。脳、血液細胞、血管及び間葉系細胞では染色は認められなかった。

9) 異種移植モデルにおける SG の有効性 (*in vivo*)²⁸⁾

TROP-2 を発現する種々のヒト癌細胞株を用いてヌードマウス・ヒト癌異種移植モデルにおける SG の有効性を評価した。Calu-3（非小細胞肺癌）、Capan-1（膵癌）、BxPC-3（膵癌）、COLO 205（結腸癌）移植マウスにおいて腫瘍増殖の有意な阻害が示された（それぞれ $p \leq 0.05$ 、 $p < 0.018$ 、 $p < 0.005$ 、 $p < 0.033$ 、両側 t 検定）。SK-MES-1 細胞における SG の阻害活性は、生理食塩水又は非結合 hRS7 よりも強かったものの、最大耐量（MTD）においては非特異的抗体又はイリノテカンより強くなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人進行固形癌患者

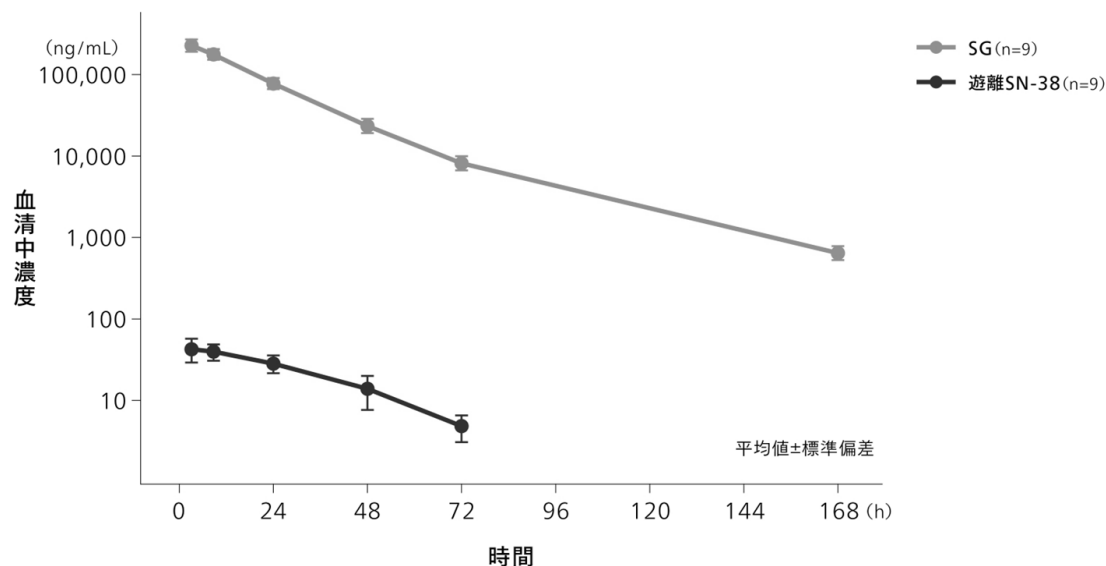
日本人進行固形癌患者に、21 日間を 1 サイクルとして、本剤 10 mg/kg を 1 日目及び 8 日目に点滴静注したときの、初回投与後の SG 及び遊離 SN-38 の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった。なお、反復投与による SG 及び遊離 SN-38 の蓄積は認められなかった²⁹⁾。

日本人進行固形癌患者に本剤 10 mg/kg を点滴静注したときの
初回投与後の SG 及び遊離 SN-38 の薬物動態パラメータ

	SG (9 例)	遊離 SN-38 (9 例)
$t_{\max}$ (h)	3.30 (3.05~3.45)	3.43 (3.05~8.93)
$C_{\max}$ (ng/mL)	226,000 (14)	42.9 (28)
AUC_{0-168h} (ng · h/mL)	5,327,000 (12)	1,610 (25)
$t_{1/2}$ (h)	19.6 (24)	19.3 (16)

$C_{\max}$ 、 AUC_{0-168h} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値 (%CV)、 $t_{\max}$ は中央値 (最小値~最大値) を示す。

日本人進行固形癌患者に本剤 10 mg/kg を点滴静注したときの
初回投与後の SG 及び遊離 SN-38 の血清中濃度推移



対象・方法: 本剤 10 mg/kg を投与された日本人進行固形癌患者 9 例が、SG 及び遊離 SN-38 のノンコンパートメント解析に組み入れられた。

2) 外国人 TNBC 患者

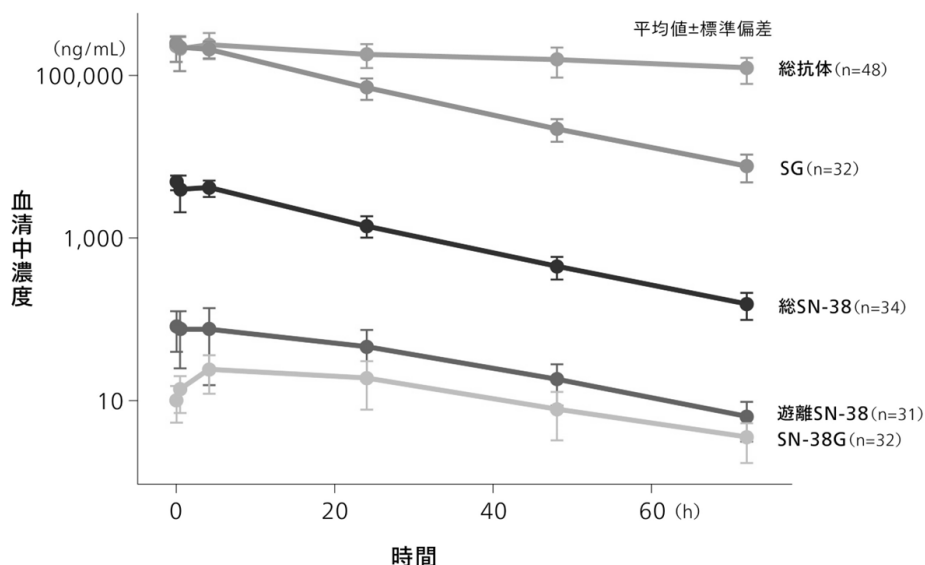
外国人 TNBC 患者に、21 日間を 1 サイクルとして、本剤 10 mg/kg を 1 日目及び 8 日目に点滴静注したときの、初回投与後の SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった³⁰⁾。

外国人 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を点滴静注したときの初回投与後の SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体の薬物動態パラメータ

	SG (29 例)	総 SN-38 (29 例)	遊離 SN-38 (27 例)	SN-38G (15 例)	総抗体 (7 例)
$t_{\max}$ (h)	3.10 (1.23-5.40)	3.10 (1.23-5.40)	3.25 (1.23-6.30)	6.00 (4.87-7.00)	3.07 (2.60-6.07)
$C_{\max}$ (ng/mL)	242,000 (21.8)	4800 (21.8)	90.6 (65.0)	28.3 (46.5)	281,000 (39.1)
AUC_{0-168h} (ng · h/mL)	5,560,000 (23.5)	111,000 (23.5)	2730 (41.1)	1090 (49.0)	18,100,000 (20.5)
$t_{1/2}$ (h)	23.4 (11.3-31.1)	23.2 (11.3-28.0)	17.6 (11.1-44.0)	20.9 (15.6-50.6)	60.1 (9.05-97.6)

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-168h} は平均値 (%CV)、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は中央値 (最小値～最大値) を示す。

外国人 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を点滴静注したときの平均血清中濃度の推移



対象・方法：本剤 10 mg/kg を投与された 258 例の外国人 TNBC 患者のうち、薬物動態試料を少なくとも 1 回採取され、計 32、31、34、32 及び 48 例の患者が、それぞれ SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体のノンコンパートメント解析に組み入れられた。

注：本剤の国内で承認されている効能又は効果
化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響（外国人）³¹⁾

本剤に関する薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。

本剤投与中に UGT1A1 阻害剤（16 例）又は UGT1A1 誘導剤（5 例）を併用した患者から得られた限られたデータを用いて実施した母集団薬物動態解析結果に基づくと、UGT1A1 阻害剤又は UGT1A1 誘導剤を併用した患者における遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 阻害剤又は UGT1A1 誘導剤を併用しなかった患者と同程度であった。（「Ⅷ－7 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³²⁾

非日本人患者の母集団薬物動態解析では、2-コンパートメントモデルにより、CL、Q、V_c 及び V_p に対してアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込み、指数値を推定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³³⁾

母集団薬物動態解析で推定された SG の平均 CL は 0.128 L/h であった。日本人患者と非日本人患者の間で、SG の CL に差はなかった。

(5) 分布容積³⁴⁾

母集団薬物動態解析で推定された SG の V_c 及び V_p は、それぞれ 2.65 及び 0.929 L であり、対応する V_{ss} は、3.58 L であった。日本人患者と非日本人患者の間で、SG の V_c 及び V_p に差はなかった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法³²⁾

初回の母集団薬物動態解析は、手術不能又は再発乳癌患者が登録された IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の併合データを用いて実施した。その後、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験に加え、IMMU-132-09 試験を併合したデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。さらに、GS-US-569-6172 試験を併合したデータを用いて母集団薬物動態解析を更新した。この最新の解析モデルより推定した個体別の薬物動態パラメータ値に基づき、人種、民族（日本人、非日本人）及び UGT1A1 遺伝子型などの注目すべき共変量の影響を検討した。

(2) パラメータ変動要因³⁵⁾

母集団薬物動態解析において内因性要因の影響を検討した結果、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、年齢、人種及び *UGT1A1* 遺伝子型を含む内因性要因は、非日本人又は日本人患者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>³⁶⁾

雌の担癌無胸腺 NCr ノードマウス (*nu/nu*) に SG (hRS7-CL2A-SN-38) 20 μ Ci、250 μ g を静脈内持続注入後の放射性標識 (^{111}In) した SG (ADC) 及び放射性標識 (^{111}In) した非結合 hRS7 IgG (抗体) の腫瘍標的能及び生体分布を検討した。投与後 24 時間及び 48 時間の時点では有意差がみられたが、72 時間（取り込みのピーク）までの腫瘍内取り込み量は同程度であった。正常組織では、hRS7-CL2A-SN-38 と hRS7 IgG の取り込み量の差は肝臓と脾臓で最も大きかった。肝臓では、投与後 24 時間に SG は hRS7 IgG の 2 倍を超える量に達した。逆に脾臓では、取り込みのピーク時（48 時間後）に存在する hRS7 IgG は SG の 3 倍以上であった。その他の組織における取り込み量とクリアランスは、概ね血液中濃度の違いを反映していた。

SK-MES-1 担癌マウス（2 群構成）の 1 つの群には、 ^{111}In 標識 SG 投与の 3 日前に SG 0.2 mg/kg (250 μ g protein) を前投与し、もう一方の群には生理食塩水を投与し、腫瘍標的能及び生体分布を検討した。前投与したマウスにおける ^{111}In 標識 SG の腫瘍取り込み量は、前投与しなかった動物よりすべての時点において低値を示した。前投与による、血液クリアランスや組織取り込みへの顕著な影響は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞³⁷⁾

SN-38 の血漿蛋白結合率は 99% であるとの報告がある。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{38, 39, 40)}

本剤の代謝は、内因性の IgG と同様に、hRS7 IgG1 κ の異化経路を介した低分子ペプチド及びアミノ酸への異化によって行われると推察される。SN-38 は主に肝臓の UGT1A1 を介して活性のない代謝物 SN-38G へ代謝される。SN-38 のグルクロン酸抱合体 (SN-38G) が、患者の血清中で検出された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

SG の排泄を評価する試験は実施していない。SN-38 及び SN-38G は、主に肝胆道系を介して排泄され、尿中への排泄量は僅かであることが報告されている^{39, 41, 42)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者⁴³⁾

母集団薬物動態解析の結果、軽度又は中等度の腎機能障害 (CLcr 30～89 mL/min) は、SG 又は遊離 SN-38 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。本剤の低分子部分である SN-38 の消失において、腎排泄の寄与はわずかであることが知られている。重度の腎機能障害患者 (CLcr 15～29 mL/min) 及び末期腎不全患者 (CLcr 15 mL/min 未満) における本剤の薬物動態は検討されていない。

(2) 肝機能障害患者⁴³⁾

母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害（ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又はビリルビンが ULN 超～ULN の 1.5 倍以下かつ AST 値は問わない）を有する患者における SG 又は遊離 SN-38 の曝露量は、肝機能が正常な患者（ビリルビン又は AST が ULN 未満）と同程度であった。中等度（ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）又は重度（ビリルビンが ULN の 3 倍超）の肝機能障害を有する患者における本剤及び遊離 SN-38 の薬物動態は検討されていない。

(3) 高齢者⁴³⁾

母集団薬物動態解析の結果、SG 又は遊離 SN-38 の薬物動態に年齢（27～88 歳）の影響は認められなかった。

(4) UGT1A1 の活性が低下している患者⁴³⁾

母集団薬物動態解析の結果、野生型アレルをホモ接合体としてもつ患者と比較して、*UGT1A1**28 アレルをホモ接合体としてもつ患者、*UGT1A1**6 アレル又は *UGT1A1**28 アレルをヘテロ接合体としてもつ患者の SG 及び遊離 SN-38 の曝露量に有意な差はみられなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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、本剤の使用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。
- 1.2 投与に際しては、骨髄抑制、感染症等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査等を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
[8.1、11.1.1、11.1.4 参照]

（解説）

- 1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
- 1.2 本剤の臨床試験において、骨髄抑制、感染症等の重篤な副作用が認められており、ときに致命的な経過をたどることが報告されているため、頻回に血液検査等を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤を用いた臨床試験において、重度の過敏症が報告されている。本剤の成分に対して重度の過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用が発現する可能性があることから、注意喚起として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制、感染症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。[1.2、7.3、11.1.1、11.1.4 参照]
- 8.2 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.2、7.3、11.1.3 参照]
- 8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

（解説）

- 8.1 本剤を用いた臨床試験において、骨髄抑制、感染症が報告されていることから設定した。本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。
- 8.2 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction が報告されていることから設定した。本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。
- 8.3 本剤を用いた臨床試験において、間質性肺疾患が報告されていることから設定した。本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤を構成する SN-38 の代謝が遅延することにより骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。

9.1.2 UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者

本剤を構成する SN-38 の主な代謝酵素である UDP グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) による SN-38 の代謝が減少することにより、骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。[15.1.2 参照]

（解説）

9.1.1

本剤を構成する SN-38 は、肝臓の UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け、活性のない代謝物 SN-38G に変換され排泄される^{39,40)}。したがって、Gilbert 症候群のような UGT の活性低下が認められるグルクロン酸抱合能の低い患者では、本剤を構成する SN-38 の代謝が遅延することにより骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。

9.1.2

本剤を構成する SN-38 の主な代謝酵素は UGT1A1 であることから、UGT1A1 遺伝子多型別に本剤の安全性プロファイルが異なる可能性がある。UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者では、UGT1A1 による SN-38 の代謝が減少することにより、骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。

なお、臨床試験では、UGT1A1 遺伝子多型に関わらず同一の用法・用量、定期的な血液検査によるモニタリング、副作用発現時の管理方法で実施し、UGT1A1 遺伝子多型別の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が明確に異なる傾向は認められなかったため、UGT1A1 遺伝子検査の実施は不要である。（「Ⅷ-12-(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

なお、母集団薬物動態解析の結果、*UGT1A1**28/*28 遺伝子型の患者と *UGT1A1**1/*1 又は *UGT1A1**1/*28 遺伝子型の患者との間で、SG 又は遊離 SN-38 の曝露量に有意な差は認められなかった⁴³⁾。「Ⅶ-10-(4) *UGT1A1* の活性が低下している患者」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

本剤を構成する SN-38 は主に肝代謝により消失することから、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度又は重度^{注)}の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

注) NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

(解説)

本剤を構成する SN-38 の消失には主に肝代謝が寄与することから、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。また、中等度の肝機能障害患者における本剤の使用経験は少なく、安全性についての十分なデータが蓄積されていないこと、及び中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

なお、母集団薬物動態解析の結果、軽度肝機能障害は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった⁴³⁾。「Ⅶ-10-(2) 肝機能障害患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照]

(解説)

本剤を用いた受胎能試験は実施していない。また、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験での所見に基づく、本剤は妊娠可能な女性の受胎能を低下させる可能性がある。本剤投与中に加え、妊娠可能な女性患者には、本剤の最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること、妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者には、本剤の最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について指導する必要があることから設定した。「Ⅷ-12-(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験 (ラット、ウサギ) において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

(解説)

妊婦を対象とした本剤の適切かつ十分に管理された臨床試験は実施していない。また、本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。本剤の作用機序から、本剤を妊娠中に投与すると催奇形性及び／又は胚・胎児死亡を引き起こす可能性がある⁴⁴⁾。本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験 (ラット、ウサギ) において、催奇形性が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。

（解説）

本剤及び本剤を構成する SN-38 のヒト乳汁中への移行、授乳児に対する影響又は乳汁産生に対する影響に関する情報は得られていない。ヒトにおいて IgG 抗体は乳汁に排泄されることから、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本剤についても、乳汁中に排泄される可能性がある⁴⁵⁾。SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤を構成する SN-38 は主に UGT1A1 により代謝される。[16.4 参照]

（解説）

本剤と UGT1A1 阻害剤又は UGT1A1 誘導剤との相互作用の可能性があることから設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
UGT1A1 阻害剤 アタザナビル等	副作用の発現頻度及び重症度が增加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	UGT1A1 阻害剤との併用により、SN-38 の代謝が阻害され、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT1A1 誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン等	有効性が減弱するおそれがあるので、UGT1A1 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	UGT1A1 誘導剤との併用により、SN-38 の代謝が誘導され、SN-38 の血中濃度が低下する可能性がある。

（解説）

・ UGT1A1 阻害剤

SN-38 は、UGT1A1 を介して代謝される。したがって、本剤を UGT1A1 阻害剤と併用投与すると、SN-38 の代謝が阻害され、SN-38 の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が增加するおそれがあることから設定した。患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

なお、既存の母集団薬物動態解析※で評価した患者 789 例では、16 例の患者が本剤投与中に UGT1A1 阻害剤を併用していた。UGT1A1 阻害剤を併用した患者におけるモデル推定された個体別の SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 阻害剤を併用しなかった患者における曝露量と同程度であり、その範囲内であった³¹⁾。

・ UGT1A1 誘導剤

本剤と UGT1A1 誘導剤を併用している患者では SN-38 の代謝が誘導され、SN-38 の血中濃度が低下する可能性があることから設定した。有効性が減弱するおそれがあるので、UGT1A1 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。

なお、既存の母集団薬物動態解析※で評価した患者 789 例では、5 例の患者が本剤投与中に UGT1A1 誘導剤を併用していた。UGT1A1 誘導剤を併用した患者におけるモデル推定された個体別の SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 誘導剤を併用しなかった患者における曝露量と同程度であり、その範囲内であった。GS-US-569-6172 試験の薬物動態解析対象集団では日本人患者 1 例のみが UGT1A1 阻害剤を併用しており、UGT1A1 誘導剤を併用する患者は認められなかったことから、追加の解析は行わなかった³¹⁾。

※：海外で実施された IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験を併合したデータからなる

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

好中球減少症 (66.7%)、貧血 (38.8%)、白血球減少症 (22.4%)、リンパ球減少症 (10.2%)、血小板減少症 (6.8%)、発熱性好中球減少症 (5.4%) があらわれることがある。[1.2、7.3、8.1 参照]

11.1.2 重度の下痢 (11.6%)、腸炎 (3.4%)

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害に至った症例も報告されている。止瀉薬 (ロペラミド等) の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction (32.3%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、7.3、8.2 参照]

11.1.4 感染症 (51.7%)

肺炎 (4.4%)、敗血症 (0.7%) 等の感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]

11.1.5 間質性肺疾患 (0.7%)

肺臓炎 (0.3%)、肺浸潤 (0.3%) 等の間質性肺疾患があらわれることがある。[8.3 参照]

(解説)

11.1.1

本剤の投与により、骨髄抑制があらわれることがある。IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における好中球減少症、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症の全 Grade 及び Grade 3 以上の発現頻度は下表のとおりであった^{16,18)}。

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート) (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
好中球減少症	165 (64.0)	135 (52.3)	31 (86.1)	21 (58.3)	196 (66.7)	156 (53.1)
貧血	103 (39.9)	24 (9.3)	11 (30.6)	2 (5.6)	114 (38.8)	26 (8.8)
白血球減少症	43 (16.7)	27 (10.5)	23 (63.9)	13 (36.1)	66 (22.4)	40 (13.6)
リンパ球減少症	26 (10.1)	5 (1.9)	4 (11.1)	0	30 (10.2)	5 (1.7)
血小板減少症	17 (6.6)	4 (1.6)	3 (8.3)	0	20 (6.8)	4 (1.4)
発熱性好中球減少症	15 (5.8)	15 (5.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	16 (5.4)	16 (5.4)

11.1.2

本剤の投与により、重度の下痢、腸炎*があらわれることがある。IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における下痢、腸炎*の全 Grade 及び Grade 3 以上の発現頻度は下表のとおりであった^{16,18)}。

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート) (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
下痢	168 (65.1)	30 (11.6)	17 (47.2)	4 (11.1)	185 (62.9)	34 (11.6)
腸炎*	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (8.3)	2 (5.6)	10 (3.4)	4 (1.4)

* 大腸炎、小腸炎、好中球減少性大腸炎を含む

11.1.3

本剤の投与により、infusion reaction があらわれることがある。IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における infusion reaction (いずれかの群又はコホートで 2 例以上) の全 Grade 及び Grade 3 以上の発現頻度は下表のとおりであった^{16,18)}。

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート) (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
Infusion reaction*	88 (34.1)	3 (1.2)	7 (19.4)	0	95 (32.3)	3 (1.0)
呼吸困難	20 (7.8)	2 (0.8)	1 (2.8)	0	21 (7.1)	2 (0.7)
咳嗽	20 (7.8)	0	0	0	20 (6.8)	0
口内炎	12 (4.7)	1 (0.4)	5 (13.9)	0	17 (5.8)	1 (0.3)
発疹	16 (6.2)	0	0	0	16 (5.4)	0
そう痒症	12 (4.7)	0	1 (2.8)	0	13 (4.4)	0
低血圧	6 (2.3)	0	0	0	6 (2.0)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.9)	0	0	0	5 (1.7)	0
潮紅	4 (1.6)	0	0	0	4 (1.4)	0
アレルギー性鼻炎	4 (1.6)	0	0	0	4 (1.4)	0
結膜炎	3 (1.2)	0	0	0	3 (1.0)	0

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート） (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
紅斑	3 (1.2)	0	0	0	3 (1.0)	0
過敏症	3 (1.2)	0	0	0	3 (1.0)	0
胸部不快感	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.7)	0
注入に伴う反応	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.7)	0
斑状皮疹	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.7)	0
膿疱性皮疹	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.7)	0

* SMQ「過敏症（広域及び狭域）」及び SMQ「アナフィラキシー反応（広域及び狭域）」の PT を用いて特定し、発現日が治験薬投与日又はその翌日の事象を含む。

11.1.4

本剤の投与により、肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における感染症、肺炎、敗血症の全 Grade 及び Grade 3 以上の発現頻度は下表のとおりであった^{16,18)}。

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート） (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症	139 (53.9)	25 (9.7)	13 (36.1)	1 (2.8)	152 (51.7)	26 (8.8)
肺炎	13 (5.0)	9 (3.5)	0	0	13 (4.4)	9 (3.1)
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)

11.1.5

本剤の投与により、肺臓炎、肺浸潤等の間質性肺疾患があらわれることがある。IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における間質性肺疾患、肺臓炎、肺浸潤の全 Grade 及び Grade 3 以上の発現頻度は下表のとおりであった^{16,18)}。

	IMMU-132-05 試験 本剤群 (N=258)		GS-US-569-6172 試験 第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート） (N=36)		全体 (N=294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
間質性肺疾患	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
肺臓炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肺浸潤	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心 (62.6%)、便秘 (38.1%)、嘔吐 (31.3%)、腹痛、口内炎	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、消化不良		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (無力症を含む) (59.5%)	疼痛、悪寒		
臨床検査		体重減少、血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
代謝および栄養障害	食欲減退、低カリウム血症、低マグネシウム血症	高血糖、低カルシウム血症、低リン血症、脱水、低ナトリウム血症		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛			
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚不全		
精神障害	不眠症			
腎および尿路障害			蛋白尿	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 (労作性呼吸困難を含む)、咳嗽	鼻出血、鼻漏、鼻閉		
皮膚および皮下組織障害	脱毛症 (46.6%)、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎		
血管障害		低血圧		

(解説)

本剤の臨床試験 4 試験 (IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験) の安全性併合解析※で特定した副作用を記載した。また、発現頻度は、IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートにおいて、手術不能又は再発 TNBC 患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における副作用の発現頻度を記載した。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、異常が認められた場合には、本剤を用量調節、投与延期、又は中止するなど適切な処置を行うこと。

※：海外で実施された IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験で本剤 10 mg/kg 又は TPC のいずれかを投与された患者のデータからなる

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- ・2 つ以上の化学療法歴のある手術不能又は再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験における副作用発現状況 [IMMU-132-05 試験 (ASCENT) ¹⁰⁾]

	本剤 10 mg/kg
安全性評価対象例数	258 例
副作用発現症例数	252 例
副作用発現症例率	97.7%
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数
血液およびリンパ系障害	157 (60.9%)
好中球減少症	108 (41.9%)
貧血	89 (34.5%)
発熱性好中球減少症	15 (5.8%)
血小板減少症	9 (3.5%)
白血球減少症	8 (3.1%)
リンパ球減少症	6 (2.3%)
好中球増加症	1 (0.4%)
心臓障害	10 (3.9%)
動悸	4 (1.6%)
頻脈	1 (0.4%)
徐脈	1 (0.4%)
心粗動	1 (0.4%)
心拡大	1 (0.4%)
洞性徐脈	1 (0.4%)
洞性頻脈	1 (0.4%)
耳および迷路障害	4 (1.6%)
耳痛	2 (0.8%)
回転性めまい	2 (0.8%)
耳不快感	1 (0.4%)
眼障害	13 (5.0%)
ドライアイ	5 (1.9%)
霧視	3 (1.2%)
流涙増加	2 (0.8%)
眼球乾燥症	2 (0.8%)
眼瞼そう痒症	1 (0.4%)
羞明	1 (0.4%)
胃腸障害	216 (83.7%)
下痢	153 (59.3%)
悪心	147 (57.0%)
嘔吐	76 (29.5%)
便秘	45 (17.4%)
腹痛	30 (11.6%)
口内炎	25 (9.7%)
上腹部痛	14 (5.4%)
胃食道逆流性疾患	8 (3.1%)
消化不良	8 (3.1%)
腹部膨満	5 (1.9%)
口内乾燥	4 (1.6%)
口腔内痛	3 (1.2%)
下腹部痛	3 (1.2%)
大腸炎	3 (1.2%)
流涎過多	3 (1.2%)
痔核	2 (0.8%)
レッチング	2 (0.8%)
鼓腸	1 (0.4%)

	本剤 10 mg/kg
口腔内潰瘍形成	1 (0.4%)
舌痛	1 (0.4%)
口腔知覚不全	1 (0.4%)
舌変色	1 (0.4%)
腹部硬直	1 (0.4%)
肛門失禁	1 (0.4%)
小腸炎	1 (0.4%)
歯肉痛	1 (0.4%)
舌炎	1 (0.4%)
胃排出不全	1 (0.4%)
好中球減少性大腸炎	1 (0.4%)
食道痛	1 (0.4%)
直腸出血	1 (0.4%)
唾液管の炎症	1 (0.4%)
舌色素沈着	1 (0.4%)
舌潰瘍	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	164 (63.6%)
疲労	115 (44.6%)
無力症	31 (12.0%)
発熱	23 (8.9%)
粘膜の炎症	17 (6.6%)
悪寒	7 (2.7%)
疼痛	6 (2.3%)
末梢性浮腫	5 (1.9%)
粘膜乾燥	4 (1.6%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.8%)
非心臓性胸痛	2 (0.8%)
胸痛	2 (0.8%)
乾燥症	2 (0.8%)
胸部不快感	1 (0.4%)
異常感	1 (0.4%)
炎症	1 (0.4%)
注射部位反応	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
分泌物分泌	1 (0.4%)
顔面腫脹	1 (0.4%)
肝胆道系障害	2 (0.8%)
肝細胞融解	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
過敏症	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	32 (12.4%)
尿路感染	7 (2.7%)
肺炎	4 (1.6%)
上咽頭炎	3 (1.2%)
憩室炎	3 (1.2%)
膿疱性皮疹	3 (1.2%)
カンジダ感染	2 (0.8%)
気管支炎	2 (0.8%)
蜂巣炎	2 (0.8%)
陰部ヘルペス	2 (0.8%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)
上気道感染	2 (0.8%)
口腔カンジダ症	1 (0.4%)
敗血症	1 (0.4%)
皮膚糸状菌症	1 (0.4%)

	本剤 10 mg/kg
医療機器関連感染	1 (0.4%)
毛包炎	1 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)
口唇感染	1 (0.4%)
爪真菌症	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)
鼻炎	1 (0.4%)
皮下組織膿瘍	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2%)
注入に伴う反応	2 (0.8%)
転倒	1 (0.4%)
臨床検査	107 (41.5%)
好中球数減少	71 (27.5%)
白血球数減少	33 (12.8%)
リンパ球数減少	16 (6.2%)
体重減少	14 (5.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.7%)
心電図 QT 延長	6 (2.3%)
血小板数減少	5 (1.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.9%)
血中クレアチニン増加	4 (1.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)
赤血球数減少	2 (0.8%)
体重増加	2 (0.8%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)
総蛋白減少	1 (0.4%)
杆状核好中球数増加	1 (0.4%)
血中アルブミン増加	1 (0.4%)
血中ビリルビン増加	1 (0.4%)
血中カルシウム減少	1 (0.4%)
血中コレステロール増加	1 (0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)
血中尿素増加	1 (0.4%)
肝酵素上昇	1 (0.4%)
未熟顆粒球数増加	1 (0.4%)
国際標準比増加	1 (0.4%)
肝機能検査値上昇	1 (0.4%)
リンパ球数増加	1 (0.4%)
リンパ球形態異常	1 (0.4%)
単球数増加	1 (0.4%)
好中球数増加	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	86 (33.3%)
食欲減退	51 (19.8%)
低カリウム血症	22 (8.5%)
低マグネシウム血症	15 (5.8%)
低リン血症	7 (2.7%)
高血糖	5 (1.9%)
脱水	4 (1.6%)
低カルシウム血症	4 (1.6%)
低アルブミン血症	3 (1.2%)
低ナトリウム血症	3 (1.2%)
食欲障害	2 (0.8%)
高カリウム血症	1 (0.4%)
過食	1 (0.4%)

	本剤 10 mg/kg
高リン血症	1 (0.4%)
血液量増加症	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	31 (12.0%)
関節痛	7 (2.7%)
筋肉痛	6 (2.3%)
筋痙縮	6 (2.3%)
筋骨格系胸痛	3 (1.2%)
背部痛	3 (1.2%)
骨痛	3 (1.2%)
四肢痛	3 (1.2%)
筋力低下	2 (0.8%)
筋肉疲労	2 (0.8%)
筋骨格痛	2 (0.8%)
頸部痛	2 (0.8%)
頸部腫瘍	1 (0.4%)
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）	1 (0.4%)
乳癌	1 (0.4%)
神経系障害	64 (24.8%)
味覚不全	20 (7.8%)
頭痛	17 (6.6%)
錯感覚	7 (2.7%)
末梢性ニューロパチー	6 (2.3%)
浮動性めまい	6 (2.3%)
感覚鈍麻	5 (1.9%)
味覚障害	4 (1.6%)
嗅覚錯誤	4 (1.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.2%)
振戦	3 (1.2%)
平衡障害	1 (0.4%)
嗜眠	1 (0.4%)
記憶障害	1 (0.4%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)
健忘	1 (0.4%)
脳虚血	1 (0.4%)
注意力障害	1 (0.4%)
知覚過敏	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)
神経痛	1 (0.4%)
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)
傾眠	1 (0.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)
自然流産	1 (0.4%)
精神障害	7 (2.7%)
不眠症	5 (1.9%)
不安	2 (0.8%)
腎および尿路障害	2 (0.8%)
排尿困難	2 (0.8%)
生殖系および乳房障害	4 (1.6%)
外陰腔乾燥	2 (0.8%)
乳房炎症	1 (0.4%)
腔出血	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (15.9%)
咳嗽	13 (5.0%)
呼吸困難	11 (4.3%)

	本剤 10 mg/kg
鼻出血	6 (2.3%)
口腔咽頭痛	4 (1.6%)
労作性呼吸困難	4 (1.6%)
鼻乾燥	3 (1.2%)
低酸素症	2 (0.8%)
鼻閉	2 (0.8%)
鼻漏	2 (0.8%)
胸水	1 (0.4%)
気管支分泌物貯留	1 (0.4%)
発声障害	1 (0.4%)
喀血	1 (0.4%)
喉頭の炎症	1 (0.4%)
夜間呼吸困難	1 (0.4%)
肺臓炎	1 (0.4%)
湿性咳嗽	1 (0.4%)
肺塞栓症	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
副鼻腔痛	1 (0.4%)
咽喉刺激感	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	147 (57.0%)
脱毛症	119 (46.1%)
発疹	22 (8.5%)
そう痒症	16 (6.2%)
斑状丘疹状皮疹	14 (5.4%)
皮膚乾燥	12 (4.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (1.9%)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.2%)
爪変色	3 (1.2%)
紅斑	2 (0.8%)
皮膚炎	2 (0.8%)
皮膚変色	2 (0.8%)
皮膚色素過剰	2 (0.8%)
湿疹	2 (0.8%)
寝汗	2 (0.8%)
斑状皮疹	2 (0.8%)
丘疹性皮疹	2 (0.8%)
蕁麻疹	2 (0.8%)
多汗症	1 (0.4%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4%)
薬疹	1 (0.4%)
斑状出血	1 (0.4%)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.4%)
爪色素沈着	1 (0.4%)
爪破損	1 (0.4%)
爪甲剥離症	1 (0.4%)
点状出血	1 (0.4%)
光線過敏性反応	1 (0.4%)
色素沈着障害	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)
酒さ	1 (0.4%)
皮膚剥脱	1 (0.4%)
皮膚亀裂	1 (0.4%)
皮膚病変	1 (0.4%)
血管障害	17 (6.6%)
低血圧	5 (1.9%)

	本剤 10 mg/kg
ほてり	4 (1.6%)
潮紅	3 (1.2%)
高血圧	2 (0.8%)
起立性低血圧	1 (0.4%)
血腫	1 (0.4%)
静脈炎	1 (0.4%)
四肢静脈血栓症	1 (0.4%)

MedDRA Version 25.0

- ・日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 1/2 相試験における副作用発現状況 [GS-US-569-6172 試験 (ASCENT-J02) ¹¹⁾] [第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート)]

	転移・再発 TNBC コホート 本剤 10 mg/kg
安全性評価対象例数	36 例
副作用発現症例数	35 例
副作用発現症例率	97.2%
副作用 器官別大分類 基本語	副作用発現例数
血液およびリンパ系障害	31 (86.1%)
好中球減少症	31 (86.1%)
白血球減少症	23 (63.9%)
貧血	9 (25.0%)
リンパ球減少症	4 (11.1%)
血小板減少症	3 (8.3%)
発熱性好中球減少症	1 (2.8%)
胃腸障害	31 (86.1%)
悪心	22 (61.1%)
下痢	16 (44.4%)
便秘	11 (30.6%)
口内炎	9 (25.0%)
口唇炎	2 (5.6%)
大腸炎	2 (5.6%)
嘔吐	2 (5.6%)
腹痛	1 (2.8%)
肛門の炎症	1 (2.8%)
胃炎	1 (2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (2.8%)
歯周病	1 (2.8%)
肛門周囲痛	1 (2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (52.8%)
倦怠感	10 (27.8%)
疲労	7 (19.4%)
発熱	3 (8.3%)
末梢性浮腫	1 (2.8%)
末梢腫脹	1 (2.8%)
感染症および寄生虫症	3 (8.3%)
COVID-19	1 (2.8%)
胃腸炎	1 (2.8%)
口腔ヘルペス	1 (2.8%)
皮膚感染	1 (2.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.8%)
放射線皮膚損傷	1 (2.8%)
臨床検査	6 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6%)

	転移・再発 TNBC コホート 本剤 10 mg/kg
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8%)
血中クレアチニン増加	1 (2.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.8%)
総蛋白減少	1 (2.8%)
体重減少	1 (2.8%)
代謝および栄養障害	9 (25.0%)
食欲減退	5 (13.9%)
脱水	1 (2.8%)
低アルブミン血症	1 (2.8%)
低カリウム血症	1 (2.8%)
低リン血症	1 (2.8%)
神経系障害	7 (19.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (8.3%)
味覚不全	2 (5.6%)
頭痛	2 (5.6%)
末梢性ニューロパチー	1 (2.8%)
腎および尿路障害	1 (2.8%)
腎機能障害	1 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.3%)
呼吸困難	1 (2.8%)
喉頭痛	1 (2.8%)
鼻漏	1 (2.8%)
皮膚および皮下組織障害	20 (55.6%)
脱毛症	16 (44.4%)
爪変色	4 (11.1%)
皮膚乾燥	3 (8.3%)
そう痒症	2 (5.6%)
発疹	2 (5.6%)
皮膚色素過剰	2 (5.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8%)
爪の障害	1 (2.8%)
爪色素沈着	1 (2.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.8%)

MedDRA Version 26.0

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製には生理食塩液のみを使用すること。他の輸液を使用した場合の希釈後の安定性は確認されていない。

14.1.2 溶解方法

- (1) 滅菌シリンジを用いて1バイアルに20 mLの生理食塩液をゆっくり加え、本剤10 mg/mLの溶解液を調製する。
- (2) バイアルをゆっくりと回して混和し、最長15分間かけて溶解する。振とうはしないこと。
- (3) 目視で溶解後の液に微粒子がなく、澄明かつ黄色であることを確認すること。溶解後の液に濁り又は変色が認められる場合は使用しないこと。
- (4) 溶解後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈方法

- (1) 必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、本剤の濃度が1.1～3.4 mg/mLとなるように算出された量の生理食塩液が入った輸液バッグ（ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン〔ポリプロピレン及び/若しくはポリエチレン〕又はエチレン酢酸ビニル製）に、泡立ちを最小限に抑えるためゆっくり注入する。内容物を振とうしないこと。バイアルに残った溶解液は廃棄すること。
- (2) 直ちに使用しない場合、本剤の入った輸液バッグは遮光下2～8℃で冷蔵保存し、24時間以内に使用すること。冷蔵保存した場合は、常温に戻した後、8時間以内に投与を完了すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の入った輸液バッグは遮光すること。本剤投与中は、投与が完了するまで輸液バッグを覆うこと。点滴中に点滴チューブを覆ったり、遮光チューブを使用する必要はない。

14.2.2 他剤との混注はしないこと。

（解説）

本剤の用法及び用量、組成・性状に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている⁴⁶⁾。

15.1.2 乳癌患者を対象とした海外臨床試験の統合解析において、*UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事象の発現状況は下表のとおりであった⁴⁷⁾。[9.1.2 参照]

	<i>UGT1A1</i> *28/*28 集団*1	<i>UGT1A1</i> *1/*28 集団*2	<i>UGT1A1</i> *1/*1 (野生型) 集団*3
Grade 3以上の好中球減少症	60.6% (43/71 例)	52.9% (144/272 例)	49.1% (140/285 例)
Grade 3以上の発熱性好中球減少症	14.1% (10/71 例)	5.9% (16/272 例)	4.6% (13/285 例)
Grade 3以上の貧血	15.5% (11/71 例)	7.4% (20/272 例)	8.1% (23/285 例)
Grade 3以上の下痢	18.3% (13/71 例)	12.5% (34/272 例)	6.7% (19/285 例)

*1: *UGT1A1**28をホモ接合体で有する患者

*2: *UGT1A1**1と*UGT1A1**28をヘテロ接合体で有する患者

*3: *UGT1A1**1をホモ接合体で有する患者

(解説)

15.1.1

本剤の臨床試験 5 試験 (IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験) の抗薬物抗体反応併合解析の結果、ADA 出現率が評価可能であった患者 829 例中 9 例 (1.1%) において本剤に対する抗体の産生が認められた。国内 GS-US-569-6172 試験では本剤に対する抗体の産生は認められなかった。抗体の産生による安全性及び有効性への明らかな影響は認められなかった⁴⁶⁾。

15.1.2

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、手術不能又は再発 TNBC 患者及び転移・再発 HR+/HER2-乳癌患者に本剤 10 mg/kg を投与した安全性解析対象集団における *UGT1A1* 遺伝子型の解析を実施した。

なお、GS-US-569-6172 試験では、第 2 相パート (転移・再発 TNBC コホート) に組み入れられた患者の大部分 (88.9%) が *UGT1A1* 遺伝子型として *1/*1 及び G/G を有していた。したがって、日本人患者 *UGT1A1* 遺伝子型に基づく有害事象及び注目すべき有害事象に関する意味のある差を評価することはできなかった¹¹⁾。

<参考: *UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事象①>^{48,49)}

*UGT1A1**6 アレル又は *UGT1A1**28 アレルをホモ接合体としてもつ患者など、*UGT1A1* 活性が低下している患者では、好中球減少症を含む有害事象の発現率が上昇する可能性がある。

*UGT1A1**6 多型はアフリカ系 (0.1%) やヨーロッパ系 (1%) よりも東アジア系 (15%) に、*UGT1A1**28 多型は東アジア系 (16%) よりアフリカ系 (43%) およびヨーロッパ系 (39%) に多く見られる。

乳癌患者を対象とした海外臨床試験において、*UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事象^{a)}の概要を以下に示す。

UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象^{a)}の発現状況 (海外 3 試験の併合安全性解析対象集団^{b)}*)

	例数 (%)		
	<i>UGT1A1</i> *28/*28 集団 (N=71)	<i>UGT1A1</i> *1/*28 集団 (N=272)	<i>UGT1A1</i> *1/*1 (野生型) 集団 (N=285)
全有害事象	71 (100)	271 (99.6)	285 (100)
Grade 3 以上の有害事象	62 (87.3)	204 (75.0)	195 (68.4)
死亡に至った有害事象	1 (1.4)	6 (2.2)	1 (0.4)
重篤な有害事象	32 (45.1)	78 (28.7)	70 (24.6)
投与中止に至った有害事象	5 (7.0)	14 (5.1)	13 (4.6)
休薬に至った有害事象	46 (64.8)	161 (59.2)	176 (61.8)
減量に至った有害事象**	22 (37.3)	68 (31.6)	46 (21.3)

Grade は NCI-CTCAE に準じた

a) 治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日以内に発現した全ての有害事象 (因果関係の有無は問わない)

b) 併合安全性解析対象集団: IMMU-132-01 試験で本剤 10 mg/kg を投与された転移・再発 HR+/HER2-乳癌患者及び転移・再発 TNBC 患者、並びに IMMU-132-09 試験及び IMMU-132-05 試験で本剤 10 mg/kg を投与された全ての患者が含まれる。

・IMMU-132-01 試験: 標準治療歴のある転移性上皮性癌を有する患者を対象とした第 1/2 相、単群、非盲検、バスケット試験

・IMMU-132-09 試験: 化学療法後の手術不能又は再発の HR+/HER2-乳癌患者を対象とした第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同、実薬対照試験

・IMMU-132-05 試験: 化学療法後の手術不能又は再発の TNBC 患者を対象とした第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同、実薬対照試験

* 当該集団において、*UGT1A1**6 アレルの有無は検討されていない。

** IMMU-132-01 試験では減量に至った有害事象の情報が収集されなかったため、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において本剤 10 mg/kg が投与された患者 (*UGT1A1**28/*28 集団 59 例、*UGT1A1**1/*28 集団 215 例、*UGT1A1**1/*1 集団 216 例) における発現割合が集計された。

<参考：UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象②>⁴⁹⁾

野生型アレルをホモ接合体としてもつ患者と比較して、発現割合が高かった UGT1A1 遺伝子多型別全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現頻度を以下に示す。

また、好中球減少症が初回発現するまでの期間（中央値）は、野生型アレルをホモ接合体としてもつ患者と比較して、UGT1A1*28 アレルをホモ接合体としてもつ患者及び UGT1A1*28 アレルをヘテロ接合体としてもつ患者で短いことが報告されている。

*28ヘテロ接合体（*1/*28）又は*28ホモ接合体（*28/*28）のいずれかにおいて、野生型（*1/*1）と比較して発現割合が高かった有害事象^{a)}（海外3試験の併合安全性解析対象集団^{b)}）

	例数（%）		
	UGT1A1*28/*28集団 (N=71)	UGT1A1*1/*28集団 (N=272)	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団 (N=285)
全有害事象*			
下痢	52 (73.2)	171 (62.9)	169 (59.3)
貧血	36 (50.7)	106 (39.0)	112 (39.3)
血小板減少症	12 (16.9)	22 (8.1)	19 (6.7)
Grade 3 以上の有害事象**			
好中球減少症	43 (60.6)	144 (52.9)	140 (49.1)
下痢	13 (18.3)	34 (12.5)	19 (6.7)
貧血	11 (15.5)	20 (7.4)	23 (8.1)
白血球減少症	10 (14.1)	33 (12.1)	25 (8.8)
発熱性好中球減少症	10 (14.1)	16 (5.9)	13 (4.6)
重篤な有害事象***			
発熱性好中球減少症	8 (11.3)	12 (4.4)	11 (3.9)
下痢	5 (7.0)	13 (4.8)	8 (2.8)
好中球減少症	5 (7.0)	9 (3.3)	4 (1.4)
貧血	5 (7.0)	0	2 (0.7)
好中球減少性大腸炎	3 (4.2)	3 (1.1)	0
血小板減少症	3 (4.2)	1 (0.4)	0
休薬に至った有害事象**			
好中球減少症	35 (49.3)	121 (44.5)	126 (44.2)
貧血	6 (8.5)	8 (2.9)	9 (3.2)
減量に至った有害事象**			
好中球減少症	10 (14.1)	29 (10.7)	22 (7.7)
下痢	8 (11.3)	16 (5.9)	8 (2.8)

MedDRA Version 25.0

Grade は NCI-CTCAE に準じた

- a) 治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日以内に発現した全ての有害事象（因果関係の有無は問わない）
- b) 併合安全性解析対象集団：IMMU-132-01 試験で本剤 10 mg/kg を投与された転移・再発 HR+/HER2-乳癌患者及び転移・再発 TNBC 患者、並びに IMMU-132-09 試験及び IMMU-132-05 試験で本剤 10 mg/kg を投与された全ての患者が含まれる。
- ・IMMU-132-01 試験：標準治療歴のある転移性上皮性癌を有する患者を対象とした第 1/2 相、単群、非盲検、バスケット試験
 - ・IMMU-132-09 試験：化学療法後の手術不能又は再発の HR+/HER2-乳癌患者を対象とした第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同、実薬対照試験
 - ・IMMU-132-05 試験：化学療法後の手術不能又は再発の TNBC 患者を対象とした第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同、実薬対照試験
- * UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 患者で発現割合が 10%以上高かった事象
- ** UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 患者で発現割合が 5%以上高かった事象
- *** UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 集団患者で発現割合が 3%以上高かった事象

MedDRA Version 25.0 を用いてコーディングを行い、以下のとおり事象のマッピングを行った：

好中球数減少→好中球減少症、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、ヘモグロビン減少→貧血、赤血球数減少→貧血、血小板数減少→血小板減少症

注：本剤の国内で承認されている効能又は効果
化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤を構成する SN-38 は、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いた *in vitro* 哺乳類細胞小核試験で染色体異常誘発性を示した。[9.4.1、9.4.2 参照]

15.2.2 カニクイザルを用いた本剤の反復投与毒性試験において、60 mg/kg（体重に基づくヒト推奨用量 10 mg/kg の 6 倍）以上の用量で子宮内膜萎縮、子宮出血、卵巢の閉鎖卵胞の増加及び腔上皮細胞の萎縮が認められた⁵⁰⁾。

（解説）

15.2.1

「IX-2-(3) 遺伝毒性試験」の項参照

15.2.2

「IX-2-(2) 反復投与毒性試験」の項参照

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

＜参考：サル＞⁵¹⁾

SG のカニクイザルにおける反復投与毒性試験で一般状態、体温、呼吸数、心電図、心拍数及び血圧の評価を行った結果、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化はみられなかった。また、呼吸数、心電図、血圧及び心拍数にも変化は認められなかった。カニクイザルを用いた 2 つの毒性試験で測定した心電図のデータは、定性的にも定量的にも、霊長類として正常範囲内にあると考えられた。さらに、QT 及び QTc 間隔に SG 投与による影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験（参考情報）⁵²⁾

非結合 hRS7 抗体の直接的な細胞毒性を、リンカーを添加した場合と添加しない場合とで評価した。ヒト腎細胞癌、ヒト結腸癌及びヒト乳癌の細胞株について検討した結果、試験したすべての細胞株は、CEACAM6、TROP-2 のいずれか、あるいは両方を発現していることが明らかになった。hMN15 及び hRS7 のいずれも、*in vitro* で試験したいずれの細胞株に対しても、増殖阻害兆候を示すことはなかった。リンカーの添加も、同様にこれらの細胞株において増殖阻害を誘発しなかった。さらに、ME-180（子宮頸癌）、T-47D（乳癌）及び DU-145（前立腺癌）の細胞株を用いた *in vitro* 細胞毒性試験において、非結合 hRS7 IgG は、腫瘍増殖阻害を示さなかったとしている。また、*in vivo* では hRS7 IgG は Calu-3 細胞株に対して治療効果がないことが報告されている。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵³⁾

単回投与毒性試験は実施していない。SG の急性毒性に関する情報は、カニクイザルにおける短期試験から得ることができ、SG を 2 回投与した際に MTD が確認された。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	投与期間（投与日）	投与 経路	投与量（mg/kg/日）、 性別及び動物数/群	無毒性量
マウス (Swiss-Webster)	3日間（0及び3日目） 観察期間：1又は2週間	腹腔内	0、250、500、750：雄各 14	750 mg/kg (HED：61 mg/kg)
マウス (Swiss-Webster)	3日間（0日及び3日目） 観察期間：1、2又は5週間	腹腔内	0、750：雄各 21	750 mg/kg (HED：61 mg/kg)
サル (カニクイザル)	4日間（1及び4日目） 回復性試験：7又は28日間	静脈内	0、60、120：雌雄各 3	算出不能
サル (カニクイザル)	71日間（1、8、22、29、 43、50、64及び71日目） 回復性試験：6週間	静脈内	SG（第 3 相臨床試験用） 0、12.5、25、50：雌雄各 5 ^{a)} SG（第 1/2 相臨床試験用） 25：雌雄各 5	SG（第 3 相臨床試験用） 50 mg/kg SG（第 1/2 相臨床試験用） 25 mg/kg

a) 0 mg/kg は雄 2、雌 3

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

〈Swiss-Webster マウス〉⁵⁴⁾

SG はマウスの TROP-2 には結合しないことから、以下の試験は、SG 及びペイロードである SN-38 について、TROP-2 によらない(オフターゲット)毒性を評価することを目的として実施した。

- ・マウス 3 日間投与試験 (NaOAc 緩衝液、観察期間：1 又は 2 週間) では、いずれの動物においても急性毒性所見は認められなかった。軽微な体重減少 (約-7%) がみられたが、試験終了時にはすべてのマウスで回復が認められた。ALT 及び AST の一過性の増加が 500 及び 750 mg/kg 群で認められたが、試験終了時までには正常値に回復した。血液学的検査及び病理組織学的検査では被験物質による毒性学的意義のある所見は認められなかった。SG は 750 mg/kg (HED: 61 mg/kg) の高用量でもマウスにおいて毒性学的意義のある所見は認められなかった。
- ・マウス 3 日間投与試験 (MES 緩衝液、観察期間：1、2 又は 5 週間) では、いずれの動物においても急性毒性所見は認められなかった。体重減少 (約-9%) が認められたが、観察期間中に回復した。ALT 及び AST の一過性の増加が認められたが (7 例中 5 例)、1 例を除き試験終了時までには正常値に回復した。血液学的検査及び病理組織学的検査では被験物質による毒性学的意義のある所見は認められなかった。SG は 750 mg/kg (HED: 61 mg/kg) の高用量でもマウスにおいて毒性学的意義のある所見は認められなかった。

〈カニクイザル〉^{50, 55)}

- ・カニクイザル 4 日間投与試験 (試験 1 及び 4 日目に各 1 回) において 120 mg/kg 群の雄 1 例が、2 回目の投与から 3 日後の 7 日目に死亡した。投与期間終了まで生存した動物では、SG 投与による 2 種類の変化が顕著であった。すなわち、全種類の血球の減少を伴うすべての造血器官における細胞密度の減少、及び消化管における種々の構造及び部位での炎症、出血及び変性であった。これらの所見は、雌雄の動物で同程度にみられた。さらに、雌の生殖器における所見として、60 及び 120 mg/kg 群で、卵巣における閉鎖卵胞の増加及び成熟卵胞の減少、子宮内膜の軽度から中等度の出血、子宮内膜腺の萎縮及び腔上皮細胞の萎縮がみられた。これらの所見は、いずれも試験終了時までには回復又は回復傾向がみられた。

赤血球数、白血球数 (全系統) 及び血小板数の減少が認められた。白血球数及び血小板数の減少は、120 mg/kg 群の動物の症状に影響を及ぼし、二次的な皮下出血及び液状便又は血便が認められた。剖検及び病理組織学的所見としては、胸腺及び脾臓の重量減少、胸腺におけるリンパ球の細胞密度の軽度から中等度の減少、脾臓、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節の胚中心の軽度から中等度の低形成、骨髓における赤血球系細胞及び骨髓系細胞の細胞密度減少がみられた。

円背位 (120 mg/kg 群のみ)、体重の減少、摂餌量の減少 (120 mg/kg 群のみ) が認められた。剖検では、ガスが充満した結腸の中等度の膨満と糞便量の減少、及び固有層の軽度出血に関連する様々な所見 (十二指腸と結腸の粘膜の赤色化、十二指腸の軽度淡赤色化、胃幽門部の中等度赤色化) がみられた。病理組織学的には、軽微から中等度の出血と、固有層への単核細胞又は多形核細胞の浸潤が認められた。また、粘膜の変性、細胞浸潤による腺上皮の剥離、及び腺膿瘍がみられた。120 mg/kg 群では、十二指腸及び結腸にびらん及び潰瘍がみられ、十二指腸、空腸及び結腸では固有層の軽微から軽度の線維化が認められた。60 及び 120 mg/kg 群で、消化管病変に関連すると思われる急性期の炎症反応を示唆する所見 [血清アルブミンの減少及びフィブリノゲンの増加 (120 mg/kg 群)] が認められた。

- ・カニクイザル 71 日間投与試験 (試験 1、8、22、29、43、50、64 及び 71 日目に各 1 回) において、試験期間中に死亡例はみられず、いずれの検査項目においても被験物質による毒性変化は認められなかった。

すべての被験物質投与群で皮膚の異常な変色がみられ、その発生頻度は投与の反復により増加し、回復期間中も持続した。全身の臓器、組織、注射部位における剖検所見、器官重量、病理組織学的所見に被験物質による明らかな影響は認められなかった。また、腎臓の軽度な動脈周囲炎及び／又は胸腺のリンパ球減少が、1 例以上の被験物質投与動物で認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁶⁾

SN-38 は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験、*in vitro*）において変異原性を示さなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 哺乳類細胞小核試験において染色体異常誘発性を示した。低二倍性の一貫した増加がみられないことから、SN-38 は異数性誘発物質ではなく構造異常誘発物質であることが示唆された。

遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績
<i>in vitro</i>	Ames試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-	0*、0.5、1.58、5、15.8、50、158 µg/plate	陰性
			S9+	0*、0.5、1.58、5、15.8、50、158 µg/plate	
	小核試験	チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞株 (CHO-K1細胞)	S9- (3時間)	0*、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性
			S9- (20時間)	0*、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性
			S9+ (3時間)	0*、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性

* DMSO

(4) がん原性試験⁵⁷⁾

がん原性試験は実施していないが、SN-38 はカンプトテシンであることから、放出ペイロードである SN-38 はがん原性を有する可能性がある（イリノテカン添付文書の使用上の注意に基づく）。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁸⁾

胚・胎児発生に関する試験及び生殖毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験⁵⁹⁾

カニクイザルの反復投与毒性試験（*in vivo*）において、注射部位の所見がみられたが、カニクイザルにおける SG の局所刺激性は許容される範囲内であり、進行癌患者への使用が懸念されるような所見はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験⁶⁰⁾

遊離 SN-38 は可視領域（約 380 nm）における光吸収能を有するが、SN-38 は反応性代謝物には代謝されないことから、SN-38 は光毒性評価の対象とはならない。さらに、イリノテカンの添付文書には、光毒性は、発症の可能性のある副作用として記載されていない。従って、SG の光毒性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え） 生物由来成分、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後はバイアルを遮光して保存すること。

(「IV－6 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：エリブリンメシル酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、カペシタビン、
トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）、イリノテカン塩酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

2020 年 4 月 22 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
トロデルビ®点滴 静注用 200 mg	2024 年 9 月 24 日	30600AMX00258000	2024 年 11 月 20 日	2024 年 11 月 20 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2024年9月24日～2032年9月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (13桁)	レセプト電算処理 システム用コード
トロデルビ®点滴静注用 200 mg	4291472D1026	4291472D1026	1993134010101	629931301

14. 保険給付上の注意

保医発 1119 第 11 号（令和 6 年 11 月 19 日）より：

（1）本製剤の効能又は効果は「化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌」であることから、ホルモン受容体陰性及び **HER2** 陰性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

（2）本剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、過去に実施したタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Goldenberg DM, et al.: Oncotarget. 2015; 6(26): 22496-22512., 2020;11(10): 942(Correction). (PMID : 26101915, 32206190)
- 2) Dent R, et al.: Clin Cancer Res. 2007; 13(15 Pt 1): 4429-4434. (PMID : 17671126)
- 3) Kassam F, et al.: Clin Breast Cancer. 2009; 9(1): 29-33. (PMID : 19299237)
- 4) Seah DS, et al.: J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12(1): 71-80. (PMID : 24453294)
- 5) Grinda T, et al.: ESMO Open. 2021; 6(3): 100114. (PMID : 33895695)
- 6) Iwamoto T, et al.: Breast Cancer. 2024; 31(2): 185-194. (PMID : 38319565)
- 7) Bardia A, et al.: Ann Oncol. 2021; 32(9): 1148-1156. (PMID : 34116144)
- 8) Rugo HS et al.: Future Oncol. 2020; 16(12): 705-715. (PMID : 32223649)
- 9) Liu X, et al.: Pharmacol Ther. 2022; 239: 108296. (PMID : 36208791)
- 10) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IMMU-132-05 試験、ASCENT) (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2.1.1, 2.7.6.2.1.3)
- 11) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02) (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2.3.1, 2.7.6.2.3.3)
- 12) 社内資料: 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (IMMU-132-01 試験) (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2.4)
- 13) 社内資料: QT サブスタディ (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.4.1)
- 14) Bardia A. et al: N Engl J Med. 2021; 384(16): 1529-1541. (PMID : 33882206)
- 15) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IMMU-132-05 試験、ASCENT) -有効性の結果 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.3.1, 2.7.3.3.2.1, 2.7.3.3.3.1, 2.7.3.3.4.1, 2.7.3.5)
- 16) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IMMU-132-05 試験、ASCENT) -ISS 集団における有害事象の解析 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.4.2.1.2, 2.7.4.2.1.3.1, 2.7.4.2.1.4, 2.7.4.2.1.5.1)
- 17) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02) -有効性の結果 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.3.3.2.3, 2.7.3.3.3.3, 2.7.3.5)
- 18) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02) -日本人患者で認められた有害事象の解析 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.4.2.2.1, 2.7.4.2.2.2, 2.7.4.2.2.3.1, 2.7.4.2.2.4, 2.7.4.2.2.5)
- 19) Cardillo TM, et al.: Bioconjug Chem. 2015; 26(5): 919-931. (PMID : 25915780)
- 20) Kopp A, et al.: Mol Cancer Ther. 2023; 22(1): 102-111. (PMID : 36190986)
- 21) 社内資料: *In vitro* 細胞毒性及び SG を介した DNA 損傷 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.1, 2.6.2.2.1.1, 2.6.2.2.1.2, 2.7.2.1.3.1.1)
- 22) 社内資料: SG 及び hRS7 の TROP-2 に対する結合性 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.2)
- 23) 社内資料: SG 及び hRS7 のヒト FcRn に対する結合性 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.3, 2.6.2.2.2.1)
- 24) 社内資料: 抗体依存性細胞傷害性 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.4, 2.6.2.2.3)
- 25) 社内資料: 補体依存性傷害性 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.5)
- 26) 社内資料: 各種ヒト癌細胞株及び腫瘍異種移植部位における TROP-2 の発現状況 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.6, 2.6.2.2.5.1, 2.6.2.2.5.2)
- 27) 社内資料: ヒトとカンクイザルにおける hRS7 の組織交差反応性 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.1.7)
- 28) 社内資料: *In vivo* 薬理試験 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.4.2.1.2)
- 29) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02) -薬物動態の結果 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.4)
- 30) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IMMU-132-05 試験、ASCENT) -薬物動態の結果 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2, 2.7.6.2.1.1)
- 31) 社内資料: 母集団薬物動態解析-外因性要因の影響 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.2.4)
- 32) 社内資料: 母集団薬物動態解析 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.2, 2.7.2.3.2.1.1)
- 33) 社内資料: 消失 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.1.4)
- 34) 社内資料: 分布 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2)
- 35) 社内資料: 臨床薬理の要約 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.5)
- 36) 社内資料: 生体内分布試験 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 37) 社内資料: 分布 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.6.4.5)
- 38) 社内資料: 代謝 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.1.3)
- 39) Mathijssen RH, et al.: Clin Cancer Res. 2001; 7(8): 2182-2194. (PMID : 11489791)
- 40) Sharkey RM, et al.: Clin Cancer Res. 2015; 21(22): 5131-5138. (PMID : 26106073)
- 41) CAMPTOSAR®, U.S. Prescribing Information. Revised January. 2022.
- 42) Slatyer JG, et al.: Drug Metab Dispos. 2000; 28(4): 423-433. (PMID : 10725311)
- 43) 社内資料: 母集団薬物動態解析-内因性要因の影響 (2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3.2.3)

- 44) 社内資料：妊娠時及び授乳時の使用（2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.5.4）
- 45) Ben-Horin S, et al.: Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(5): 475-476. (PMID : 20005982)
- 46) 社内資料：免疫原性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.4.2）
- 47) 社内資料：特別な患者集団及び状況下における安全性－UGT1A1 遺伝子型（2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.5.1.6）
- 48) Karas S, et al.: JCO Oncol Pract. 2022; 18(4): 270-277. (PMID : 34860573)
- 49) 社内資料：SG試験の転移・再発乳癌患者における併合安全性解析（2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.5.1.6）
- 50) 社内資料：カニクイザルにおける反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.2.1）
- 51) 社内資料：カニクイザルにおける反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.4）
- 52) 社内資料：副次的薬理試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.3）
- 53) 社内資料：単回投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.2）
- 54) 社内資料：マウスにおける反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.1, 2.6.7.6）
- 55) 社内資料：カニクイザルにおけるSGの毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.3.2.2, 2.6.7.8）
- 56) 社内資料：遺伝毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.1, 2.6.6.4, 2.6.7.9, 2.6.7.10）
- 57) 社内資料：がん原性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.5）
- 58) 社内資料：生殖発生毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6）
- 59) 社内資料：局所刺激性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.7）
- 60) 社内資料：光毒性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024 年 11 月 20 日現在、手術不能又は転移・再発 TNBC の治療薬として米国、欧州連合及びアジアを含む 52 の国・地域（日本を含む）で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1～2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

米国及び欧州における承認状況（2024 年 11 月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2020 年 4 月	TRODELVY	警告：好中球減少症及び下痢 ・ 重度又は生命を脅かす好中球減少症が発現する可能性がある。好中球絶対数が 1500/mm³ 未満又は発熱性好中球減少症の場合は本剤を休薬すること。本剤投与中は定期的に血球数を観察すること。二次予防として G-CSF の投与を考慮すること [用法・用量 (2.3) 参照]。発熱性好中球減少症が認められた患者には、感染症治療薬を速やかに開始すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。 ・ 重度の下痢が発現する場合がある。下痢がみられる患者の状態を観察し、必要に応じて水分及び電解質の補充を行うこと。下痢の発現時に感染性・非感染性の鑑別を行い、非感染症の場合は直ちにロペラミドの投与を開始すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。重度の下痢が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、以降の投与量を減量すること [用法・用量 (2.3) 参照]。 効能・効果 局所進行又は転移・再発乳癌 ・ 本剤は、2 つ以上の化学療法による前治療歴（少なくとも 1 つの転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する手術不能な局所進行又は転移・再発 TNBC の成人患者に対する治療を適応とする。 ・ 本剤は、内分泌療法による前治療歴に加え、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法による前治療歴を有する手術不能な局所進行又は転移・再発 HR 陽性かつ HER2 陰性（IHC 法 0、IHC 法 1+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）乳癌患者に対する治療を適応とする。 局所進行又は転移性 UC ・ 本剤は、プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴に加え、抗 programmed cell death-1（PD-1）抗体又は抗 programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体による前治療歴を有する局所進行又は転移性 UC 患者に対する治療を適応とする。 この適応症は、ORR 及び DOR に基づき迅速承認のもとで承認されている [臨床試験 (14.3) 参照]。この適応症に対する継続的な承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び記述を条件とする場合がある。 用法・用量 重要な基本的情報 本剤をイリノテカン又はその活性代謝物 SN-38 を含有する薬剤の代替として使用しないこと。また、イリノテカン又はその活性代謝物 SN-38 を含有する薬剤と併用投与しないこと。 推奨用量 通常、1 回 10 mg/kg（体重）を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。本剤の投与は疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続すること。本剤を 10 mg/kg を超える用量で投与しないこと。 本剤は点滴静注し、静脈内プッシュ投与又はボーラス投与は行わないこと。 初回投与：本剤の初回投与は 3 時間かけて行うこと。点滴静注中及び点滴静注後少なくとも 30 分間は、Infusion reaction の徴候又は症状がないか患者の状態を観察すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。 2 回目以降の投与：前回の投与で忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 1～2 時間かけて行うこと。点滴静注中及び点滴静注後少なくとも 30 分間は、患者の状態を

		観察すること。 <u>前投与</u> Infusion reaction 及びがん薬物療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）を予防するために、前投与を行うことが望ましい。 ・本剤の投与前に解熱薬、H1 及び H2 拮抗薬の前投与を行うことが望ましい。過去に Infusion reaction が認められた患者にはコルチコステロイドを使用してもよい。 ・2 剤又は 3 剤併用療法（デキサメタゾンと 5-HT₃ 受容体拮抗薬又は NK₁ 受容体拮抗薬のいずれかと併用、及び必要に応じて他の薬剤など）による前投与を行うことが望ましい。 肝機能障害 軽度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する際、開始用量の調節は不要である〔臨床薬理（12.3）参照〕。 中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）の肝機能障害を有する患者における安全性は確立されていない。AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超で肝転移のない患者又は AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超で肝転移のある患者に対して、本剤は検討されていない。したがって、これらの患者に対して推奨可能な開始用量はない。
--	--	--

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
欧州 2021 年 11 月	Trodelvy	効能・効果 単剤療法としての本剤は、2 つ以上の化学療法による前治療歴（少なくとも 1 つの転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する手術不能又は転移・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC）の成人患者の治療を適応とする（5.1 項参照）。 単剤療法としての本剤は、内分泌療法による前治療歴に加え、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法による前治療歴を有する手術不能又は転移・再発ホルモン受容体（HR）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性乳癌の成人患者の治療を適応とする（5.1 項参照）。 用法・用量 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、化学療法の使用経験のある医療従事者によってのみ処方及び投与されなければならない。 用量 本剤の推奨用量は 10 mg/kg（体重）とし、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。本剤の投与は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続すること。 予防投与 本剤の投与前に、Infusion reaction の予防及びがん薬物療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防のための投与を行うことが望ましい（4.4 項参照）。 Infusion reaction に対する用量調節 Infusion reaction が認められた場合、本剤の注入速度を遅くするか投与を中断すること。生命を脅かす Infusion reaction が認められた場合は、本剤の投与を中止すること（4.4 項参照）。 高齢者 65 歳以上の患者に対する用量調節は不要である。75 歳以上の患者における本剤のデータは限られている。 肝機能障害 軽度の肝機能障害（ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 3 倍未満）を有する患者に本剤を投与する場合、開始用量の調節は不要である。 中等度又は重度の肝機能障害を有する患者における本剤の安全性は確立されていない。血清ビリルビンが ULN の 1.5 倍超、AST 又は ALT が ULN の 3 倍超の肝転移のない患者、AST 又は ALT が ULN の 5 倍超の肝転移のある患者を対象とした本剤の試験は実施していない。これらの患者への本剤の投与は避けること。 腎機能障害 軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合、開始用量の調節は不要である。重度の腎機能障害又は末期腎不全（CLcr が 15 mL/min 未満）を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していない。 小児集団 0 歳から 18 歳の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。 投与方法 本剤は点滴静注でのみ投与すること。化学療法の取扱いに精通した医療従事者が溶

		解・希釈すること。静脈内プッシュ投与又はボラス投与は行わないこと。 本剤の初回投与は3時間かけて行うこと。 前回の投与で忍容性が良好であれば、それ以降の投与は1～2時間かけて行うこと。 点滴静注中及び点滴静注後少なくとも30分間は、Infusion reactionの徴候又は症状がないか患者の状態を観察すること（4.4項参照）。 投与前の本剤の溶解及び希釈に関する指示については、6.6項を参照のこと。
--	--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を構成するSN-38のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するSN-38のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 4 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action, TRODELVY can cause teratogenicity and/or embryo-fetal lethality when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. TRODELVY contains a genotoxic component, SN-38, and is toxic to rapidly dividing cells [<i>see Clinical Pharmacology (12.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 – 4% and 15 – 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal data</i> There were no reproductive and developmental toxicology studies conducted with sacituzumab govitecan-hziy. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of sacituzumab govitecan-hziy or SN-38 in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment and for 1 month after the last dose of TRODELVY. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of TRODELVY. <u>Contraception</u> <i>Females</i> TRODELVY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRODELVY and for 6 months after the last dose. <i>Males</i> Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRODELVY and for 3 months after the last dose. <u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on findings in animals, TRODELVY may impair fertility in females of reproductive potential [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].

欧州の添付文書 (2023 年 8 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose. Male patients with female partners of childbearing potential have to use effective contraception during treatment with sacituzumab govitecan and for 3 months after the last dose. <u>Pregnancy</u> There are no available data on the use of sacituzumab govitecan in pregnant women. However, based on its mechanism of action, sacituzumab govitecan can cause teratogenicity and/or embryo-foetal lethality when administered during pregnancy. Sacituzumab govitecan contains a genotoxic component, SN-38, and targets rapidly dividing cells. Sacituzumab govitecan should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with sacituzumab govitecan. The pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to the initiation of sacituzumab govitecan. Women who become pregnant must immediately contact their doctor. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether sacituzumab govitecan or its metabolites are excreted in human milk. A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with sacituzumab govitecan and for 1 month after the last dose. <u>Fertility</u> Based on findings in animals, sacituzumab govitecan may impair fertility in females of reproductive potential (see section 5.3). No human data on the effect of sacituzumab govitecan on fertility are available.
-------------------------	--

出典	記載内容
オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2024 年 6 月)	Category D Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 4 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of TRODELVY have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2023 年 8 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of sacituzumab govitecan in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/ta/onc-breast/trodelvy>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

SGB24EP00721F
2024 年 11 月作成