

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ダトポタマブ デルクステカン(遺伝子組換え)注

承認番号	販売開始
30600AMX00305	2025年 3月

ダトロウェイ[®]点滴静注用100mg

DATROWAY[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[1.2、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中 ^{注1)}	
ダトロウェイ点滴 静注用100mg	ダトポタマブ デルクステカン(遺伝子組換え) ^{注2)} 108mg	精製白糖484mg、L-ヒスチジン4.17mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物5.65mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1)1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注2)本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH ^{注3)}	浸透圧比 ^{注3)} (生理食塩液対比)
ダトロウェイ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.7～6.3	約1

注3)本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

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 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 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。[1.2、1.3、8.1-8.4、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4mg/kg
2段階減量	3mg/kg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28日以内の場合は同一用量で、28日超の場合は1段階減量して再開できる。
	Grade 2～4の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

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

注) GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患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、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、1.3、7.3、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認し、患者に対して、症状があらわれた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導すること。[7.3、11.1.2 参照]
- 8.3 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。[7.3、11.1.3 参照]
- 8.4 骨髄抑制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を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.3、8.1、11.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。[16.4、16.5、16.6.1 参照]
- 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7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、15.2.2 参照]
 - 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4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。[15.2.2 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬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、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット)において、乳汁への移行が報告されている。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(3.3%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、7.3、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 角膜障害(14.4%)

角膜炎等があらわれることがある。ドライアイ、流涙増加、羞明、視力低下等の症状があらわれた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.2 参照]

11.1.3 Infusion reaction(7.2%)

[7.3、8.3 参照]

11.1.4 骨髄抑制

貧血(11.4%)、好中球数減少(10.8%)、白血球数減少(7.2%)、発熱性好中球減少症(頻度不明)等があらわれることがある。[7.3、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
眼		ドライアイ	眼瞼炎、結膜炎、流涙増加、羞明、霧視、視力障害、マイボーム腺機能不全
消化器	口内炎(55.6%)、悪心(51.1%)	便秘、嘔吐	下痢、口内乾燥
皮膚	脱毛症(36.4%)	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、皮膚色素沈着、睫毛眉毛脱落症
その他	疲労(37.8%)	食欲減退	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してダトポタマブ デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。
- 14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。
- 14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤の投与には、ポリ塩化ビニル、ポリブタジエン又は低密度ポリエチレン製のチューブを用い、0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリテトラフルオロエチレン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。
- 14.2.2 他剤との混注をしないこと。

- 14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 14.2.4 点滴バッグを遮光すること。
- 14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤の動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約30倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣毒性（精上皮変性及び精細管萎縮）が認められた¹⁾。
- 15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた²⁾。[9.4.1、9.4.2 参照]

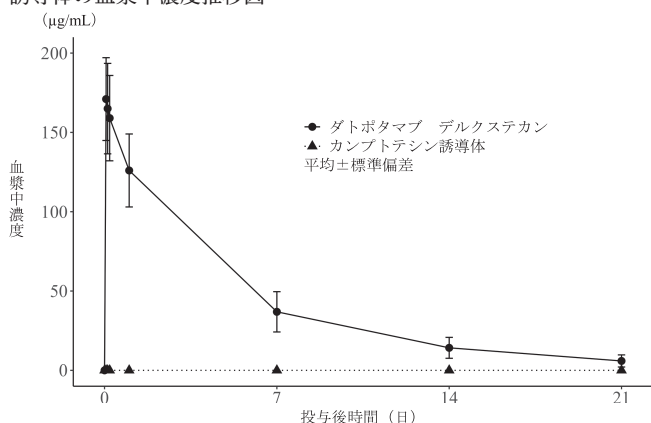
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者41例（日本人6例を含む）に本剤6mg/kgを90分間点滴静注したときのダトポタマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった³⁾。

単回投与時のダトポタマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の血漿中濃度推移図



単回投与時のダトポタマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

ダトポタマブ デルクステカン (41例)			
Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUCtau (μg・日/mL)	t _{1/2} (日)
172 (28.6)	1.97 (1.62~5.02)	796 (203)	4.93 (1.35)
カンプトテシン誘導体 (41例)			
Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCtau (ng・日/mL)	t _{1/2} (日)
4.71 (9.97)	22.1 (2.83~193)	22.3 ^{a)} (10.1)	5.83 ^{b)} (1.15)

平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（最小値～最大値）

a) 37例

b) 36例

16.1.2 反復投与

非小細胞肺癌患者50例（日本人12例を含む）に本剤6mg/kgを3週間間隔で点滴静注（3回投与）したときのダトポタマブ デルクステカンのAUCの累積係数は1.29であった³⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった⁴⁾（*in vitro*）。

16.3.2 血球移行

カンプトテシン誘導体のヒト血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった⁵⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ダトポタマブ デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aが関与することが示された⁶⁾（*in vitro*）。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

¹⁴C標識したカンプトテシン誘導体1mg/kgをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は61.8%が糞中に排泄され、5.4%が尿中に排泄された⁷⁾。同様に、胆管カニュレーション処置したカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は70.7%が胆汁に排泄され、4.8%が尿中に、0.1%が糞中に排泄された⁷⁾。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった⁸⁾。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

非小細胞肺癌患者及び乳癌患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、投与量で補正した第3サイクルのカンプトテシン誘導体のCmax及びAUCの比は、肝機能が正常な患者（779例）に対し軽度の肝機能障害を有する患者^{注1)}（295例）では、それぞれ1.19及び1.14と推定された。また、中等度の肝機能障害を有する患者^{注2)}（6例）では、それぞれ2.51及び2.40と推定された。[9.3.1 参照]

注1) 総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又はASTの値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限超かつ基準値上限の1.5倍未満

注2) ASTの値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超3倍未満

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

- 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール（強いCYP3A阻害作用並びにP-gp及びBCRP阻害作用を有する薬剤⁹⁾）又はリトナビル（強いCYP3A阻害作用並びにP-gp、BCRP及びOATP1B阻害作用を有する薬剤¹⁰⁾）併用投与時のカンプトテシン誘導体のAUCの幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.32と予測された（白人の癌患者におけるシミュレーション¹¹⁾）。
- カンプトテシン誘導体はMATE2-K及びMRP1の基質であることが示された^{12)、13)}（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（TROPION-Breast01試験）

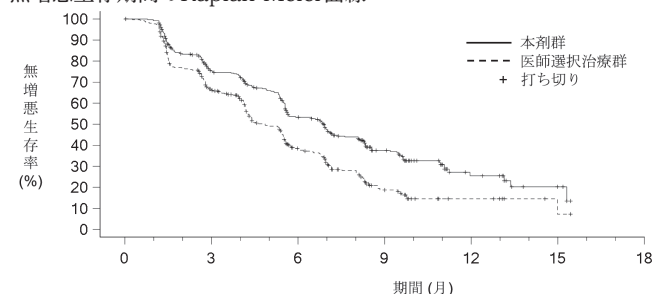
化学療法歴のある^{注1)}ホルモン受容体陽性かつHER2陰性^{注2)}の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（エリブリン、ビンOREルビン、カペシタビン又はゲムシタビン）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した¹⁴⁾。本剤群では本剤6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者732例（日本人70例を含む。本剤群365例、医師選択治療群367例）において、主要評価項目の一つである盲検下独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で6.9[5.7～7.4]ヵ月、医師選択治療群で4.9[4.2～5.5]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.63[0.52～0.76]、層別ログランク検定： $P<0.0001$ 、有意水準[両側]=0.01）。

本剤群360例（日本人31例を含む）において、副作用が93.6%（337/360例）に認められた。主な副作用は、悪心51.1%（184/360例）、口内炎50.0%（180/360例）、脱毛症36.4%（131/360例）、疲労23.6%（85/360例）、ドライアイ21.7%（78/360例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺炎は6.5%（2/31例）に認められた。[5.2 参照]

注1) 治験担当医師により、内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応とならないと判定された患者、かつ手術不能又は再発乳癌に対して1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた。

注2) HER2陰性はIHC法2+かつISH法陰性、IHC法1+、又はIHC法0と定義された。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダトボタマブ デルクステカン は、trophoblast cell surface antigen 2 (TROP-2) に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。ダトボタマブ デルクステカン は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する TROP-2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁵⁾ (*in vitro*)。

18.2 抗腫瘍効果

ダトボタマブ デルクステカン は、TROP-2 を発現するヒト乳癌由来 HCC1806 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ダトボタマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
(Datopotamab Deruxitecan (Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン $C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$

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

H鎖 $C_{2199}H_{3392}N_{580}O_{674}S_{16}$

L鎖 $C_{1033}H_{1604}N_{274}O_{334}S_6$

分子量：デルクステカン 1,035.06

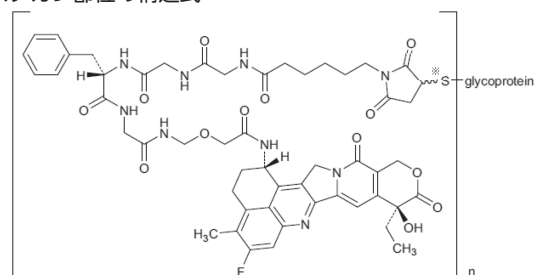
抗体部分 約148,000

ダトボタマブ デルクステカン 約152,000

本 質：ダトボタマブ デルクステカン 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4個のシステイン残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン ((3RS)-1-[(10S)-10-ベンジル-1-[(1S,9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル]アミノ)-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基) が結合している。

抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質 TROP-2 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、CHO 細胞により産生される。タンパク質部分は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 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。

デルクステカン部位の構造式：



n は平均 4 である

※抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

21. 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。

22. 包装

100mg 1 パイアル

23. 主要文献

- 社内資料：反復投与毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.3)
- 社内資料：遺伝毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.4)
- 社内資料：国際共同第 I 相試験 (TROPION-PanTumor01 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ヒト血球移行性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：CYP 分子種同定試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：排泄試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.5)
- Gupta A, et al. : J Pharm Sci. 2007 ; 96(12) : 3226-3235
- Gupta A, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2004 ; 310(1) : 334-341
- 社内資料：生理学的薬物速度論解析 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：MRP を介した輸送試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：国際共同第 III 相試験 (TROPION-Breast01 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：トポイソメラーゼ I 阻害活性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍活性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1