

審議結果報告書

令和6年9月13日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] トロデルビ点滴静注用200mg
[一般名] サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）
[申請者名] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和6年1月30日

[審議結果]

令和6年9月12日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年9月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] トロデルビ点滴静注用 200 mg
- [一 般 名] サシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和6年1月30日
- [剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にサシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え) 200 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本 質] サシツズマブ ゴビテカンは、抗体薬物複合体 (分子量: 約 159,000) 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 ((3RS)-1-[(trans-4-[[[1-[(34S)-38-アミノ-34-[(4-[[[(4S)-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-1H-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-ジアオクタトリアコンタン-1-イル]-1H-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 (C₇₃H₉₈N₁₁O₂₂; 分子量: 1,481.62)) 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 (SpESFX-10) 細胞により産生される。タンパク質部分は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。
- Sacituzumab Govitecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 159,000) consisting of Govitecan ((3RS)-1-[(trans-4-[[[1-[(34S)-38-amino-34-[(4-[[[(4S)-4,11-diethyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-yl]oxy}carbonyl]oxy]methyl}phenyl]carbamoyl]-28,32-dioxo-3,6,9,12,15,18,21,24,30-nonaoxa-27,33-diazaoctatriacontan-1-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group (C₇₃H₉₈N₁₁O₂₂; molecular weight: 1,481.62)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of eight cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is an anti-cell surface glycoprotein Trop-2 monoclonal antibody, the

complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in mouse myeloma (SpESFX-10) cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

H鎖

```

QVQLQQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGQGLKWMGW
INTYTGEPTY TDDFKGRFAF SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCARGG
FGSSYWYFDV WGQGSLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

```

L鎖

```

DIQLTQSPSS LSASVGDRVS ITCKASQDVS IAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASYRYTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGA
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

```

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

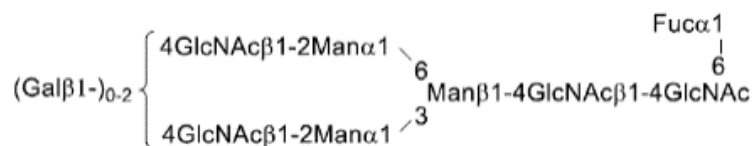
薬物結合可能部位：H鎖 C224、H鎖 C230、H鎖 C233、L鎖 C214

糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセッシング：H鎖 K451

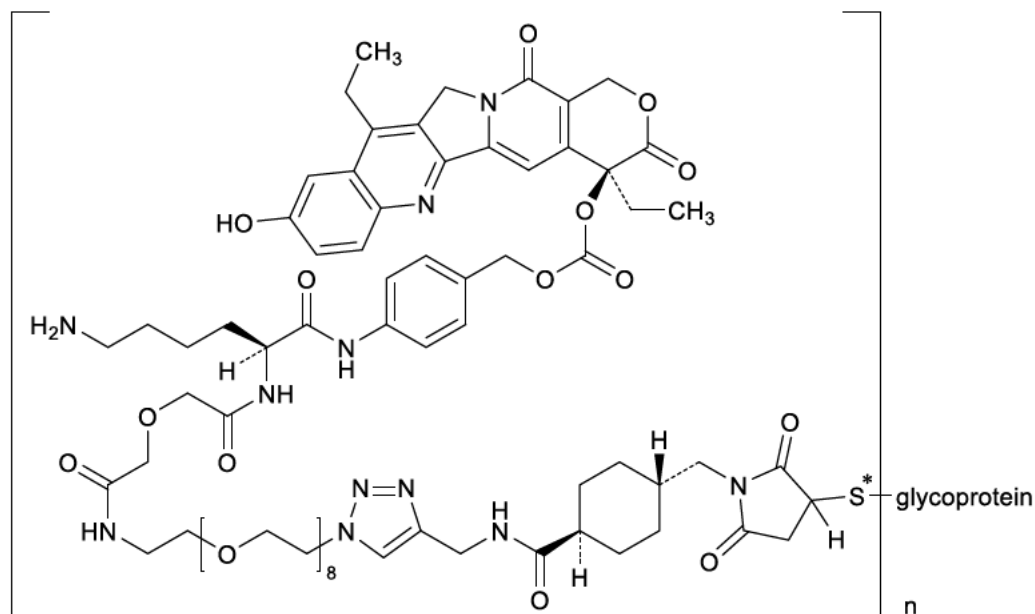
ジスルフィド結合：H鎖 C224-L鎖 C214、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

主な糖鎖の推定構造



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

ゴビテカン部位の構造式：



n=平均 8

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

分子式： $C_{6596}H_{10140}N_{1698}O_{2092}S_{42}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：約 159,000

[特記事項] 優先審査 (令和 6 年 2 月 1 日付け医薬薬審発 0201 第 2 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、G-CSF 製剤の予防投与の有無別の骨髄抑制の発現状況等について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[用法及び用量]

通常、成人には、サシズマブ 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年7月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	トロデルビ点滴静注用 200 mg
[一般名]	サシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え)
[申請者]	ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日]	令和6年1月30日
[剤形・含量]	1バイアル中にサシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え) 200 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

全身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

[申請時の用法・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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	81
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	81

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Immunomedics 社（現 Gilead Sciences 社）により創製された ADC であり、TROP-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である hRS7 と、イリノテカンの活性代謝物であり、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である SN-38 が、ペプチドリンカーを介して共有結合している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する TROP-2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した SN-38 が DNA 合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Immunomedics 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I / II 相試験（01 試験）が 2012 年 12 月から実施された。その後、同社により、2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした第 III 相試験（ASCENT 試験）が 2017 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、ASCENT 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2020 年 11 月及び 2021 年 3 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 4 月に「TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease.」を効能・効果として¹⁾、EU では 2021 年 11 月に「Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 5 月時点において、本薬は HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、48 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者等を対象とした国内第 I / II 相試験（ASCENT-J02 試験）が 2021 年 10 月から実施された。

今般、ASCENT-J02 試験及び ASCENT 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は TROP-2 に対するヒト化モノクローナル抗体である hRS7 と、カンプトテシン誘導体である SN-38 をペプチドリンカーにて結合させた ADC である。

2.1 原薬

hRS7 及び CL2A-SN38 が原薬の重要中間体として管理されている。

¹⁾ 米国では、01 試験を主要な試験成績として 2020 年 4 月に迅速承認され、ASCENT 試験に基づき通常承認に切り替えられた。

2.1.1 hRS7

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト肺原発性扁平上皮癌由来の膜調製物をマウスに免疫することで得られた脾臓細胞とマウス骨髄腫細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、腫瘍膜調製物に特異的なクローンが選択された。当該クローンから得た抗体の定常領域をヒトの配列に置換した抗体を基に重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片が作製され、これらを発現プラスミドに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を Sp2/0 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2 製造方法

hRS7 の製造工程は、セルバンク融解、種培養、拡大培養、生産培養、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX ウイルス不活化、限外ろ過・透析ろ過 1、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過・透析ろ過 2、ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX とされている。

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

2.1.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

hRS7 の製造工程では、宿主細胞である Sp2/0 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

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

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

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3型	仮性狂犬病 ウイルス
ウイルス不活化	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	≥18.59	≥12.82	≥10.13	≥18.85

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

hRS7 の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の hRS7 の同等性/同質性が確認されている。なお、ASCENT 試験には申請製法以前の製法で製造された hRS7 を用いた製剤が使用された。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	TROP-2 結合活性
	FcRn 結合親和性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項に記載する。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき *物質A、*物質B、*物質C、*物質D 及び *物質E が目的物質関連物質とされた。*不純物A (*不純物B、*不純物C 及び *不純物D) が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は hRS7、原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

培地成分、*化合物A、*化合物B、*化合物C、*化合物D、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び *原材料A が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は hRS7 の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.6 管理

hRS7 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (icIEF 及び細胞結合活性)、pH、純度試験 (CE-SDS (還元及び非還元)、SE-UPLC、icIEF 及び HCP)、エンドトキシン、微生物限度、細胞結合活性及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.1.7 安定性

hRS7 の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 hRS7 の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	■±■℃	24 カ月	■
加速試験	4	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	■
苛酷試験	4	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	■ バッグ

*：申請製法で製造された hRS7

長期保存試験では、■における■の増加及び■の増加傾向、■における■の増加傾向、■及び■の減少傾向並びに■における■の減少傾向が認められた。

加速試験では、■における■及び■の増加、■における■の増加、■及び■の減少、■における■の減少、■における■の増加傾向並びに■含量の増加が認められた。

苛酷試験では、■における■及び■の増加、■における■の増加、■及び■の減少、■における■の減少、■における■の増加、■の低下、並びに■含量の増加傾向が認められた。

以上より、hRS7 の有効期間は、■ バッグを用いて、■±■℃で保存するとき、■カ月とされた。

2.1.2 CL2A-SN38

2.1.2.1 特性

SN-38²⁾ 及びリンカーからなる CL2A-SN38 は微黄白色～黄色の固体であり、性状、融点、溶解性、比旋光度について検討された。

CL2A-SN38 の化学構造は、NMR (¹H-及び¹³C-NMR)、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル及び元素分析により確認された。

2.1.2.2 製造方法

CL2A-SN38 は■、■³⁾ の■及び■⁴⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 4)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討

2) ■

3) ■

4) ■

■

表 4 CL2A-SN38 の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法

重要工程として、██████████が設定されている。

2.1.2.3 管理

CL2A-SN38 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（¹H-NMR 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（HPLC 及び GC））、水分、強熱残分、██████████（HPLC）及び定量法（UPLC）が設定されている。

2.1.2.4 安定性

CL2A-SN38 の主な安定性試験は表 5 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、CL2A-SN38 は光に不安定であった。

表 5 CL2A-SN38 の主な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	██████℃	██████ 瓶 + ████████ 製キャップ + ████████ ██████ 袋 + ████████ 製ドラム缶	████ 月
	実生産 3 ロット	██████℃	██████ 袋 + ████████ 袋 + ████████ ██████ 製ドラム缶	████ 月
	パイロット* 5 ロット	██████℃	██████ 瓶 + ████████ 製キャップ + ████████ ██████ 袋 + ████████ 製ドラム缶	████ 月

*：市販用の CL2A-SN38 と製造所等が異なるロット

以上より、CL2A-SN38 のリテスト期間は、① ████████ 瓶に充填後、██████████ 製キャップで施栓し ██████████ 袋に入れて、これを ██████████ 製ドラム缶に入れ、遮光下、██████℃で保存するとき、及び② ██████████ 袋及び ██████████ 袋に入れて、これを ██████████ 製ドラム缶に入れ、遮光下、██████℃で保存するとき、それぞれ① █████ 月及び② █████ 月と設定された。なお、長期保存試験は、いずれの包装形態についても █████ 月まで継続予定である。

2.1.3 サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）

2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、融解・小分け、プール・還元 ██████████、コンジュゲーション、停止、精製・██████████、██████████、██████████及び保管・試験工程からなる。

重要工程は ██████████。

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

2.1.3.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

表 6 に示す特性解析が実施された。

表 6 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、薬物結合部位、薬物抗体比
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	TROP-2 結合活性
	FcRn 結合親和性
	細胞毒性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。なお、hRS7 についても同時に評価された。

- バイオレイヤー干渉法を用いた試験系及びヒト前立腺癌細胞由来 PC-3 細胞を用いた試験系により、hRS7 及び原薬の TROP-2 結合活性が確認された。
- PC-3 細胞を用いた試験系により、原薬の細胞毒性が確認された。
- ヒト乳癌由来 MDA-MB-468 細胞を標的細胞、ヒト PBMC をエフェクター細胞とした測定により、hRS7 及び原薬の ADCC 活性が確認された。
- ヒト補体存在下で MDA-MB-468 細胞及び PC-3 細胞を用いた測定により、hRS7 及び原薬は CDC 活性を示さないことが確認された。

2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき *物質F、*物質G、*物質H、*物質I 及び *物質J が目的物質関連物質とされた。*不純物E（*不純物F、*不純物G 及び *不純物H）、*不純物I 及び遊離 SN-38 が目的物質由来不純物とされた。遊離 SN-38 は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

CL2A-SN38 由来不純物、XXXXXXXXXX、原薬の製造工程で使用される試薬及び hRS7 の製造工程由来不純物（2.1.1.5.3 参照）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.3.4 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（icIEF 及び CE-SDS（XXXXXXXXXX））、pH、純度試験（CE-SDS（XXXXXXXXXX）、遊離 SN-38 及び SE-UPLC）、エンドトキシン、微生物限度、薬物抗体比、細胞結合活性、細胞毒性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1	-80±10℃	36 カ月	製栓付き 製容器
	3		24 カ月 ^{*2}	
	2		18 カ月 ^{*2}	
加速試験	9	-20±5℃	6 カ月	
苛酷試験	12	5±3℃	14 日	

*1：申請製法により製造した原薬、*2：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、██████████における██████████の増加傾向が認められた。
苛酷試験では、██████████の増加、██████████の低下傾向及び██████████の増加傾向が認められた。
以上より、原薬の有効期間は、██████████製栓付き██████████製容器を用いて、遮光下、
-80±10℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (50 mL) あたり本薬 200 mg (タンパク量) を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には MES、トレハロース水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、生理食塩液 20 mL を用いて溶解する (溶解後のタンパク質濃度は 10 mg/mL)。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、混合・攪拌、██████████・無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻き締め、目視検査及び表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、██████████とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (icIEF、CE-SDS (██████████) 及びペプチドマップ)、pH、浸透圧、純度試験 (CE-SDS (██████████)、遊離 SN-38 及び SE-UPLC)、製剤均一性、再溶解性 (再溶解時間、色調、██████████、不溶性異物及び不溶性微粒子)、水分、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、薬物抗体比、細胞結合活性、細胞毒性、██████████及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

なお、確認試験 (ペプチドマップ) は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 8 のとおりである。

表 8 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	5±3℃	36 カ月	ガラスバイアル及び ブチルゴム栓
加速試験	2	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	
	1		9 カ月	
	3		6 カ月	
苛酷試験	3	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、2~8℃		

*1：申請製法により製造した原薬を用いて、申請製法により製造された製剤

長期保存試験では、におけるの増加傾向が認められた。

加速試験では、におけるの増加、の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、におけるの増加、における及びの低下傾向、の増加傾向、の増加傾向、の低下傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、遮光下、2~8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

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

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、表 9 に示す CQA が特定された。

表 9 特定された CQA 一覧

hRS7 の CQA	抗原結合活性、濃度、外観、色調及び澄明性、pH、確認試験、バイオバーデン、エンドトキシン、ウイルス安全性、アミノ酸配列、二次構造、二量体及び凝集体、*不純物A、*物質C、*物質D、O 結合型糖鎖、N 結合型糖鎖、シアル酸、薬物結合分布、HCP、*化合物D、宿主細胞由来 DNA、*化合物B、*化合物C、
CL2A-SN38 の CQA	含量、性状、確認試験、類縁物質、残留溶媒、水分、強熱残分、
原薬の CQA	生物活性（細胞毒性）、抗原結合活性、薬物抗体比、濃度、外観、色調及び澄明性、pH、確認試験、バイオバーデン、エンドトキシン、アミノ酸配列、二次構造、二量体及び凝集体、*不純物E、*物質H、*物質I、O 結合型糖鎖、N 結合型糖鎖、シアル酸、薬物結合分布、薬物非結合抗体、
製剤の CQA	生物活性（細胞毒性）、抗原結合活性、薬物抗体比、濃度、外観、色調及び澄明性（再溶解液）、pH（再溶解液）、浸透圧（再溶解液）、再溶解時間、水分、製剤均一性、確認試験、不溶性異物（再溶解液）、バイオバーデン、エンドトキシン、無菌性、二次構造、二量体及び凝集体、*不純物E、*物質H、*物質I、薬物結合分布、薬物非結合抗体、

- 工程の特性解析：

工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は以下の項に示す内容を除き、適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 CL2A-SN38 中の有機不純物の管理について

申請者は、以下の点等を踏まえると、CL2A-SN38 中の有機不純物について、個々の有機不純物の規格値は設定せず、不純物の総量を■%以下と設定することにより適切に管理可能と考える旨を説明している。

- 本薬及び CL2A-SN38 の分子量並びに本薬の薬物抗体比を考慮すると、本薬中の CL2A-SN38 が占める質量は■%以下であり、有機不純物が本薬の品質に及ぼす影響は軽微であると考えること
- 非臨床安全性試験及び臨床試験に用いられた原薬の製造に用いられた CL2A-SN38 中に■%以上認められたことのある有機不純物について、実生産を反映する製造ロット■ロットの分析結果においていずれも■%未満であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有機不純物と hRS7 が結合した複合体の分子量は原薬に近似すると考えられることを考慮すると、本薬中の CL2A-SN38 が占める質量に基づき、CL2A-SN38 中のコンジュゲーション可能な有機不純物の影響を考察することには限界があると考えられる。したがって、臨床試験に用いられた製剤の製造に用いられたロットに含まれていた有機不純物の含量等に基づき、個々の有機不純物の限度値を適切に設定した上で、有機不純物に関する管理戦略を再検討する必要がある。

上記の機構の考察を踏まえた申請者の対応については、審査報告 (2) に記載する。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、使用前例がない新添加剤として MES が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料に基づき、MES の規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

申請者は、MES について、進行癌患者への使用を想定して非臨床安全性評価を実施した結果、いずれの毒性試験においても毒性所見は認められなかったこと (5.8 参照) 等から、安全性が確認されたと説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MES が対照群として設定された本薬の毒性試験及び MES の毒性試験の成績等を踏まえると、申請された製剤において、添加剤として MES を使用することは許容可能と考える。一方、MES の生殖発生毒性に関する情報は限られていること、並びに本薬の臨床試験及び海外における臨床使用は特定の患者集団及び使用条件下に限られていることを考慮すると、添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TROP-2 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

①ヒト TROP-2 (組換えタンパク) 及び②ヒト FcRn (組換えタンパク) に対する本薬及び hRS7 の結合親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、本薬及び hRS7 の K_D 値 (平均値±標準偏差、 $n=3$) は、それぞれ① 0.26 ± 0.14 及び 0.51 ± 0.04 nmol/L 並びに② 191.9 ± 47.6 及び 92.4 ± 5.7 nmol/L であった。

ヒト、マウス及びラット TROP-2 (組換えタンパク) に対する hRS7 の結合親和性が、ELISA 法により検討された。その結果、ヒト TROP-2 に対する hRS7 の K_D 値 ($n=2$ 、個別値) は、40 及び 56 ng/mL であった一方、マウス及びラット TROP-2 に対する hRS7 の結合は認められなかった⁵⁾。

ヒト及びカニクイザル TROP-2 (組換えタンパク) に対する本薬及び hRS7 の結合親和性が、ELISA 法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル TROP-2 に対する本薬及び hRS7 の K_D 値は、表 10 のとおりであった⁶⁾。

表 10 TROP-2 に対する本薬及び hRS7 の結合性

動物種	K_D 値 (ng/mL)	
	本薬	hRS7
ヒト	2.404	0.599
カニクイザル	2.736	0.587

$n=1$

3.1.2 DNA 傷害作用 (CTD 4.3.11; Oncotarget 2015; 6: 22496-512)

TROP-2 を内在性に発現するヒト乳癌由来 HCC1806 細胞株及び TROP-2 を発現していないヒト乳癌由来 HCC1395 細胞株を用いて、本薬の DNA 傷害作用がヒストン H2AX のリン酸化を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の MFI は表 11 のとおりであった。

表 11 本薬の DNA 傷害作用

	MFI	
	HCC1806	HCC1395
細胞株のみ	4.25	5.54
細胞株+抗 γ H2AX 抗体	168	122
細胞株+抗 γ H2AX 抗体+hA20-CL2A-SN-38*	167	123
細胞株+抗 γ H2AX 抗体+本薬	546	123

*: 抗 CD20 抗体と SN-38 を本薬と同じペプチドリンカーである、CL2A を介して結合させた ADC

3.1.3 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.8)

3 例の健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、TROP-2 を内在性に発現する MDA-MB-468 細胞株に対する本薬及び hRS7 の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬及び hRS7 の ADCC 活性 (細胞溶解率⁷⁾) は、表 12 のとおりであった。

⁵⁾ ヒトとマウス及びラットの TROP-2 のアミノ酸配列の相同性はいずれも 81% であった。

⁶⁾ ヒトとカニクイザルの TROP-2 のアミノ酸配列の相同性は 98.3% であった。

⁷⁾ 細胞溶解率 (%) = { (エフェクター細胞+細胞株+被験物質の LDH 放出量) - (エフェクター細胞+細胞株の LDH 放出量) } / { (細胞株+TritonX-100 群の LDH 放出量) - (細胞株のみの LDH 放出量) } × 100

表 12 本薬及び hRS7 の ADCC 活性

	細胞溶解率 (%)		
	被験者 1	被験者 2	被験者 3
対照 (h679 ^{*1})	1.45 ± 1.87	-0.76 ± 0.62 ^{*3}	0.36 ± 1.23
対照 (h679-CL2A-SN-38 ^{*2})	-0.90 ± 1.34	-0.03 ± 0.72	1.60 ± 1.31
hRS7	11.74 ± 1.12 ^{*4}	-2.16 ± 0.11 ^{*3}	5.83 ± 1.95 ^{*4}
本薬	3.84 ± 1.49	-0.37 ± 1.23	-0.53 ± 3.16

平均値 ± 標準偏差、n=8、*1: ヒト抗 HSG 抗体、*2: h679 と SN-38 を本薬と同じペプチドリンカーである、CL2A を介して結合させた ADC、*3: n=7、*4: 対照 (h679) と比較して p<0.0001 (両側 t 検定)

3.1.4 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.9)

ヒト補体存在下で、TROP-2 を内在性に発現する MDA-MB-468 細胞株及び PC-3 細胞株に対する本薬及び hRS7 の CDC 活性が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬及び hRS7 の CDC 活性は認められなかった。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.12、4.3.3; Clin Cancer Res 2011; 17: 3157-69)

PC-3 細胞株に対する本薬及び SN-38 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬及び SN-38 の EC₅₀ 値 (平均値 [95%CI]、n=5 及び 3) はそれぞれ 4.328 ± 0.744 及び 1.882 ± 0.657 nmol/L であった。

また、TROP-2 を内在性に発現する 6 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及び SN-38 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬及び SN-38 の IC₅₀ 値は表 13 のとおりであった。

表 13 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及び SN-38 の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ (nmol/L)	
		本薬	SN-38
Calu-3	NSCLC	9.97 [8.12, 12.25]	7.19 [5.77, 8.95]
COLO-205	結腸・直腸癌	1.95 [1.26, 3.01]	1.02 [0.66, 1.57]
Capan-1	膵癌	6.99 [5.02, 9.72]	3.50 [2.17, 5.65]
BxPC3		4.03 [3.25, 4.98]	1.44 [1.04, 2.00]
PC-3	前立腺癌	4.24 [2.99, 6.01]	1.86 [1.16, 2.99]
SK-MES-1	肺扁平上皮癌	23.14 [17.98, 29.78]	8.61 [6.30, 11.76]

n=3、平均値 [95%CI]

3.1.5.2 *in vivo*

3.1.5.2.1 乳癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

TROP-2 を内在性に発現する MDA-MB-468 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 0.25 cm³ に達した日 (移植後 22 日目) から、①本薬、②hA20-CL2A-SN-38⁸⁾ 又は③イリノテカンが以下の用法・用量で投与され、腫瘍体積が算出された。

①及び②: 150 又は 250 µg を週 2 回、2 週間静脈内投与

③: 10 mg/kg を週 3 回、計 5 回静脈内投与

その結果、移植後 71 日目において、対照 (生理食塩液) 群、すべての hA20-CL2A-SN-38 群及びイリノテカン群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

⁸⁾ 抗 CD20 抗体と SN-38 を本薬と同じペプチドリンカーである、CL2A を介して結合させた ADC

また、hA20-CL2A-SN-38 150 μg 群について、移植後 78 日目から本薬 250 μg が週 2 回、2 週間静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、移植後 169 日目において、移植後 78 日目と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

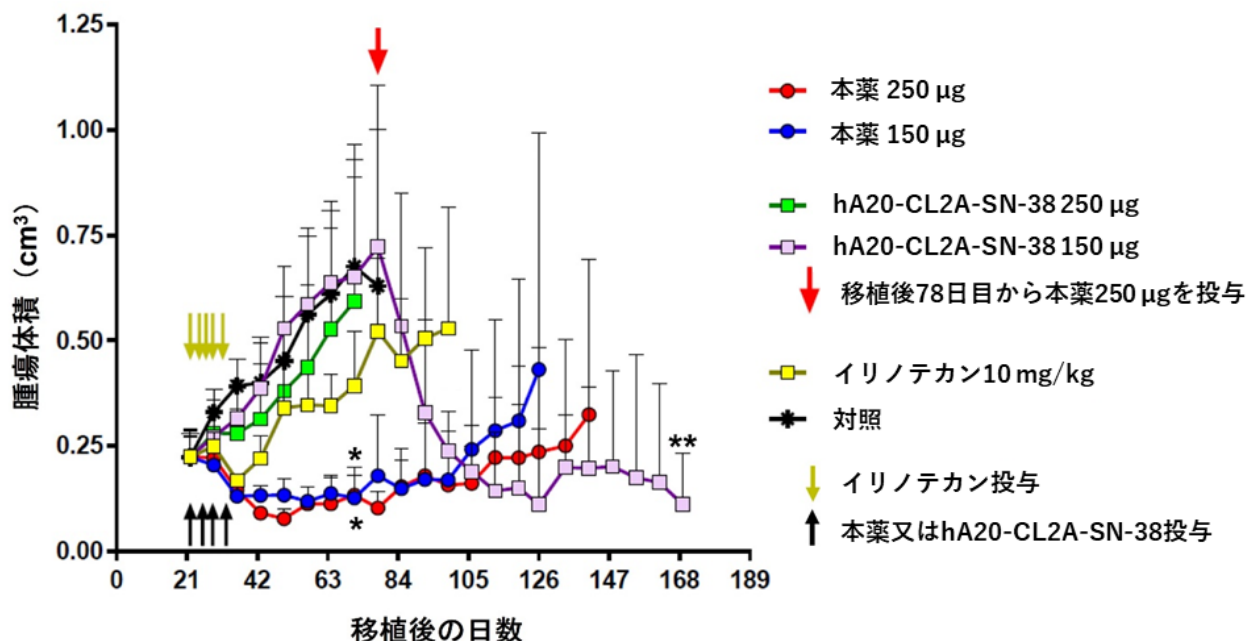


図 1 MDA-MB-468 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
 $n=8$ 、平均値±標準偏差、*：対照群、hA20-CL2A-SN-38 150 及び 250 μg 群、並びにイリノテカン群に対して $p<0.0017$ 、**：hA20-CL2A-SN-38 150 μg 群の移植後 78 日目に対して $p=0.0031$ (両側 t 検定)

TROP-2 を内在性に発現するヒト乳癌由来 HCC1806 細胞株を皮下移植したヌードマウス (9 又は 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 0.3 cm^3 に達した時点から、本薬 250 又は 500 μg が週 2 回、4 週間静脈内投与され、腫瘍体積及び生存期間が算出された。その結果、対照 (生理食塩液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p<0.0001$ 、両側 t 検定)。また、生存期間の中央値は①本薬 250 μg 群及び②本薬 500 μg 群でそれぞれ①38.5 及び②115 日であった。

3.1.5.2.2 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.3.3; Clin Cancer Res 2011; 17: 3157-69、4.3.4; Bioconjug Chem 2015; 26: 919-31)

TROP-2 を内在性に発現する①BxPC-3 又は②SK-MES 細胞株を皮下移植したヌードマウス (①10 例/群及び②8 例/群) を用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果は表 14 のとおりであった⁹⁾。

⁹⁾ 本薬、hLL2-CL2-SN-38、hA20-CL2-SN-38 及びイリノテカンの投与量は、SN-38 換算量として記載

表 14 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	本薬群*	比較対照*	結果
①	0.4 mg/kg、週 2 回 4 週間 腹腔内投与	<ul style="list-style-type: none"> • 対照 (生理食塩液) • hA20-CL2A-SN-38 (0.04 mg/kg、週 2 回 4 週間腹腔内投与) • イリノテカン (4 mg/kg、週 2 回 4 週間静脈内投与) 	以下の比較において、本薬 0.4mg/kg 投与による統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> • 対照群との比較：p<0.005、片側 t 検定 • hA20-CL2A-SN38 群との比較：p<0.005、両側 t 検定 • イリノテカン群との比較：p<0.004、両側 t 検定
②	0.4 mg/kg、週 2 回 4 週間 腹腔内投与	<ul style="list-style-type: none"> • 対照 (生理食塩液) • hA20-CL2A-SN-38 (0.04 mg/kg、週 2 回 4 週間腹腔内投与) • hRS7 (25 mg/kg、週 2 回 4 週間腹腔内投与) • イリノテカン (24 mg/kg、2 日ごとに計 5 回静脈内投与) 	以下の比較において、本薬 0.4mg/kg 投与による統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> • 対照群との比較：p<0.043、片側 t 検定 • hRS7 群との比較：p<0.043、両側 t 検定

*：いずれも腫瘍体積が約 0.2 cm³に達した時点から投与された

さらに、TROP-2 を内在性に発現する①ヒト胃癌由来 NCI-N87、②BxPC-3、③NCI-N87 又は④NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウス (①7 例/群、②8~10 例/群、③8~10 例/群及び④10 例/群) を用いて投与スケジュール別の本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果は表 15 のとおりであった。なお、②及び③の検討において、本薬のいずれの用量群間においても、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長は認められなかった。

表 15 肺癌以外の悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける
投与スケジュール別の本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	本薬群*	比較対照*	結果
①	350 µg、週 2 回 4 週間腹腔内投与	<ul style="list-style-type: none"> 対照（生理食塩液） hA20-CL2A-SN-38（350 µg、週 2 回 4 週間腹腔内投与） 	以下の比較において、本薬による統計学的に有意な（i）腫瘍増殖抑制作用及び（ii）生存期間の延長が認められた。 （i） <ul style="list-style-type: none"> 対照群との比較：p<0.001、片側 t 検定 • hA20-CL2A-SN38 群との比較：p<0.001、両側 t 検定 （ii） <ul style="list-style-type: none"> 対照群との比較：p=0.0001、片側 t 検定 • hA20-CL2A-SN38 群との比較：p=0.0001、両側 t 検定
②	<ul style="list-style-type: none"> 0.25 mg を週 2 回（第 1 及び 4 日目）4 週間腹腔内投与 0.5 mg を週 1 回 4 週間腹腔内投与 1 mg を Q2W で腹腔内投与 	<ul style="list-style-type: none"> 対照（無処置） 	以下の比較において、いずれの本薬群においても統計学的に有意な（i）腫瘍増殖抑制作用及び（ii）生存期間の延長が認められた。 （i）対照群との比較：p<0.0009、両側 t 検定 （ii）対照群との比較：p<0.0001、両側 t 検定
③	<ul style="list-style-type: none"> 0.25 mg を週 2 回（第 1 及び 4 日目）4 週間腹腔内投与 0.5 mg を週 1 回 4 週間腹腔内投与 1 mg を Q2W で腹腔内投与 	<ul style="list-style-type: none"> 対照（無処置） 	以下の比較において、いずれの本薬群においても統計学的に有意な（i）腫瘍増殖抑制作用及び（ii）生存期間の延長が認められた。 （i）対照群との比較：p<0.0001、両側 t 検定 （ii）対照群との比較：p<0.0001、両側 t 検定
④	3 週間を 1 サイクルとして、0.5 mg を QW で 2 週間腹腔内投与後、1 週間休薬を計 4 サイクル	<ul style="list-style-type: none"> 対照（生理食塩液） hA20-CL2A-SN-38（本薬と同一の投与スケジュール） hRS7（本薬と同一の投与スケジュール） 	以下の比較において、本薬による統計学的に有意な生存期間の延長が認められた。 • hA20-CL2A-SN-38 との比較：p=0.0001、両側 t 検定

*：いずれも腫瘍体積が約 0.25 cm³ に達した時点から投与された

3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2.1）

TROP-2 を内在性に発現するヒト腎細胞由来 ACHN、CAL-54、Caki-2 及び A-704 細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株、並びに MDA-MB-468 細胞株に対する、リンカー（ヤギ抗ヒト IgG 抗体 F(ab')₂ 断片）添加時又は非添加時での hRS7 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても、hRS7 の増殖抑制作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた①11 日間及び②11 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬① 60 及び 120 mg/kg、並びに②12.5、25 及び 50 mg/kg 投与による一般状態、体温、心電図、心拍数、血圧、呼吸機能等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

TROP-2 は、1 回膜貫通型タンパクであり、乳癌等の腫瘍細胞の細胞膜上に高発現している (PLoS ONE 2014; 9: e96993、Bioconj Chem 2015; 26: 919-31 等)。

本薬は、TROP-2 に対するヒトモノクローナル抗体である hRS7 と、イリノテカンの活性代謝物であり、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である SN-38 をペプチドリンカーにて結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上の TROP-2 に結合し (3.1.1 参照)、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した SN-38 が DNA 傷害作用を示すこと (3.1.2 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

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

- HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ASCENT 試験) において、腫瘍組織検体の 97% で TROP-2 の発現が認められたこと
- 本薬は、TROP-2 を内在性に発現するヒト乳癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.2.1 参照)
- TROP-2 を発現していない腫瘍細胞に対しては、本薬が TROP-2 を発現する細胞に取り込まれた後、遊離した SN-38 が細胞外に拡散し、作用することで、増殖抑制作用を示す可能性があること (Front Oncol 2020;10: 118、Sci Rep 2020;10: 973 等)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

なお、本項及び 6 項では、薬物部分 (SN-38) と結合している抗 TROP-2 抗体 (hRS7) 及び SN-38 と結合していない hRS7 を纏めて「総抗体」と記載する。また、本薬から遊離した薬物 (カンプトテシン誘導体) を「遊離 SN-38」、抗体部分 (hRS7) と結合している SN-38 を「結合 SN-38」、hRS7 と結合している SN-38 及び hRS7 と結合していない SN-38 を纏めて「総 SN-38」と記載する。

サル血清中の①総 SN-38、②遊離 SN-38 及び③総抗体の定量は、それぞれ①HPLC 法¹⁰⁾及び LC-MS/MS 法¹¹⁾、②LC-MS/MS 法、並びに③ELISA 法により行われた (定量下限: それぞれ①5 及び 50.0 ng/mL¹²⁾、②5 ng/mL、並びに③0.5 µg/mL)。なお、サル血清中の結合 SN-38 濃度については、総 SN-38 濃度と遊離 SN-38 濃度の差より算出された。

サル血清中の抗サシツズマブ ゴビテカン抗体の検出は ELISA 法¹⁰⁾又は ECL 法¹¹⁾により行われた。

マウス組織中の①放射能並びに②総 SN-38 及び遊離 SN-38 の定量は、それぞれ①ガンマカウンター及び②HPLC 法により行われた。

¹⁰⁾ サル 11 日間反復静脈内投与試験で用いられた。

¹¹⁾ サル 11 週間反復静脈内投与試験で用いられた。

¹²⁾ サル 11 日間反復静脈内投与試験における定量下限: 5 ng/mL、サル 11 週間反復静脈内投与試験における定量下限: 50.0 ng/mL

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄サルに本薬 60 又は 120 mg/kg を第 1 及び 4 日目に反復静脈内投与し、結合 SN-38、総 SN-38、総抗体等の血清中濃度が検討された (表 16)。結合 SN-38 と総 SN-38 の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

抗サシツズマブ ゴビテカン抗体は全例で検出されなかった。

表 16 結合 SN-38、総 SN-38 及び総抗体の PK パラメータ* (雌雄サル、11 日間反復静脈内投与)

測定対象	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)		AUC _{inf} (µg·h/mL)		t _{1/2} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
結合 SN-38	60	2	36.1、41.3	35.1、48.9	1,375、1,368	1,147、1,194	10.7、14.6	13.7、13.4
	120	2	59.9、67.1	61.4、67.0	2,300、2,342	3,321、2,625	14.1、12.6	13.7、14.3
総 SN-38	60	2	37.1、42.5	36.4、50.3	1,299、1,424	1,136、1,246	11.1、15.1	14.1、13.9
	120	2	64.6、70.5	65.0、91.6	2,345、2,312	2,164、3,152	14.8、13.3	14.4、10.7
総抗体	60	3	1,613±84.0	1,599±29.0	226,539±76,737	260,092±54,596	118±42.3	132±29.4
	120	3	2,991±363	2,819±255	534,585±216,037	440,878±96,432	141±74.4	110±26.0

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、* : C_{max} 及び AUC_{inf} は第 1 及び 4 日目投与後の血清中濃度に基づき算出、t_{1/2} は第 4 日目投与後の血清中濃度に基づき算出

雌雄サルに、21 日間を 1 サイクルとし、本薬 12.5、25 又は 50 mg/kg を各サイクルの第 1 及び 8 日目に反復静脈内投与し、総 SN-38、遊離 SN-38 等の血清中濃度が検討された (表 17)。総 SN-38 及び遊離 SN-38 の曝露量に明確な性差は認められなかった。低用量群では反復投与により総 SN-38 及び遊離 SN-38 の曝露量の低下が認められた一方で、高用量群では反復投与による総 SN-38 及び遊離 SN-38 の曝露量への明確な影響は認められなかった。

抗サシツズマブ ゴビテカン抗体は全例で検出された。

表 17 総 SN-38 及び遊離 SN-38 の PK パラメータ (雌雄サル、11 週間反復静脈内投与)

測定対象	測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		AUC _{168h} (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
総 SN-38	1	12.5	5	6,300±171	6,350±394	122,000±5,210	115,000±11,300
		25	5	13,300±1,360	13,500±891	243,000±17,900	255,000±14,900
		50	5	26,600±2,440	24,900±1,900	533,000±65,200	488,000±14,900
	71	12.5	5	4,930±1,190	4,430±1,220	46,700±37,900	42,200±39,200
		25	5	13,100±792	13,400±498	254,000±26,400	266,000±23,900
		50	5	28,000±1,490	25,100±1,550	571,000±16,600	495,000±33,100
遊離 SN-38	1	12.5	5	95.0±19.6	103±25.8	2,360±584	2,910±610
		25	5	231±41.1	201±21.9	5,670±767	6,030±1,580
		50	5	337±69.2	313±38.2	8,860±2,440	8,140±889
	71	12.5	5	85.2±18.9	64.6±13.4	1,260±580	1,300±992
		25	5	238±56.1	251±39.8	5,870±1,330	8,200±1,930
		50	5	341±151	331±52.0	10,000±2,960	8,550±975

平均値±標準偏差

4.2 分布

申請者は、本薬の分布について、以下のように説明している。

- SK-MES-1 細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウスに、¹¹¹In 標識した hRS7 を含む本薬 250 µg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 24 時間後までに最高値に達した。放射能濃度の最高値が特に

高値を示した組織は、腫瘍、肝臓、肺、腎臓及び脾臓（それぞれ 25.4、21.8、17.1、14.3 及び 13.9% ID/g¹³⁾）であった。なお、血液中放射能濃度の最高値は 62.3% ID/g¹⁶⁾ であった。

- ヒト血液中の SN-38 は 99% が血漿タンパクに結合して存在しており、主にアルブミン及びリンパ球に結合する旨が報告されている（Clin Cancer Res 2001; 7: 2182-94）。
- ヒトにおいて IgG 抗体は FcRn を介して胎盤を通過すること（CMAJ 2021; 193: E1129-36）から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

- 本薬の構成成分である IgG1 サブクラスのヒト化抗体は異化作用によりアミノ酸に分解されると考える。
- 本薬の構成成分である SN-38 は、本薬から遊離した後、主に UGT1A1 により SN-38G（グルクロン酸抱合体）に代謝される（Clin Cancer Res 2001; 7: 2182-94、Clin Cancer Res 2015; 21: 5131-8）。
- サル及びヒトの血清と本薬（0.3 mg/mL）を 37°C で 240 時間インキュベートした結果、いずれの血清においても遊離 SN-38 の量は経時的に増加したことから、サル及びヒトの血清中において本薬から SN-38 が遊離することが示された。
- ヒトにおいて IgG 抗体は乳汁に排泄されること（Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 475-6）から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の構成成分である SN-38 は主に UGT1A1 により代謝される旨が報告されていること（4.3 参照）を踏まえ、本薬と UGT1A1 阻害剤及び誘導剤との併用について、それぞれ以下のように説明している。

① UGT1A1 阻害剤との併用について：

本薬と UGT1A1 阻害剤との併用により SN-38 の曝露量が増加する可能性があることから、UGT1A1 阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。なお、海外第 I / II 相試験（01 試験）、海外第 II 相試験（IMMU-132-06 試験）及び海外第 III 相試験（ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験）の統合解析の結果、本薬 10 mg/kg が投与された UGT1A1 阻害剤併用例及び非併用例（それぞれ 21 及び 1,042 例）における、①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象及び④投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①85.7 及び 75.8%、②0 及び 2.0%、③52.4 及び 34.1%、並びに④0 及び 7.5%であった。

② UGT1A1 誘導剤との併用について：

¹³⁾ 投与放射能に対する血液又は組織中放射能の割合を血液又は組織重量で標準化した値

本薬と UGT1A1 誘導剤との併用により SN-38 の曝露量が低下する可能性があることから、UGT1A1 誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。なお、海外第Ⅲ相試験（ASCENT 試験）の本薬群において、UGT1A1 誘導剤が併用された患者は 1 例のみであったことから、UGT1A1 誘導剤との併用が本薬の有効性に及ぼす影響については評価できなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬と UGT1A1 阻害剤又は誘導剤を併用した際の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、マウスを用いた 10 日間反復腹腔内投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 11 日間反復静脈内投与毒性試験(5.2 参照)における初回投与後の結果に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。マウスにおいて急性毒性は認められなかった。カニクイザルにおいて、60 mg/kg 群の雄 1 例で投与 2 日後に嘔吐が認められ、また、120 mg/kg 群の雄 1 例が投与 7 日後に死亡し、死因は骨髄抑制及び消化管粘膜傷害に起因すると判断された。概略の致死量は、マウスへの腹腔内投与で 750 mg/kg 超、カニクイザルへの静脈内投与で 120 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 10 日間反復腹腔内投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 11 日間及び 11 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 18）。主な毒性所見として、赤血球系パラメータ、白血球数及び血小板数低値、骨髄造血細胞密度低下、リンパ節及び脾臓の胚中心低形成、胸腺リンパ球細胞密度低下、胃・小腸・大腸における出血・粘膜びらん・潰瘍・炎症等の消化管傷害、卵巣の閉鎖卵胞増加、子宮内膜・膈上皮の萎縮が認められた。カニクイザルを用いた 11 週間反復静脈内投与毒性試験における無毒性量は 50 mg/kg と判断され、当該用量を投与した際の総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量（AUC_{168h}）はそれぞれ 116,500 µg・h/mL 及び 8.5 µg・h/mL であり、臨床曝露量¹⁴⁾と比較してそれぞれ 6.4 倍及び 3.1 倍であった。申請者は、本薬投与による全身毒性所見のうち、造血系、リンパ系及び消化管への影響について、イリノテカンで既知の毒性であり、本薬の臨床試験において関連する有害事象が認められていることから、添付文書において注意喚起する旨を説明している。

¹⁴⁾ 化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした ASCENT 試験において、3 週間を 1 サイクルとして第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与した際の第 1 日目における総抗体及び遊離 SN-38 の AUC_{168h} は、それぞれ 18,100 µg・h/mL 及び 2.73 µg・h/mL であった。

表 18 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雄マウス (Swiss-Webster)	腹腔内	3日間隔2回投与 (投与 10、18、39 日後に剖検)	0*1、750	血中 ALT・AST 高値	—	4.2.3.2.2 (参考)
雌雄カニクイザル	静脈内	3日間隔2回投与 (投与 11 日後に剖検) + 回復 4 週間	0*2、60、120	<p>死亡例 120：雄 1 例 血中カルシウム低値、腸重積、盲腸・胃膨張、食道粘膜びらん・壊死・多形核細胞浸潤・出血・浮腫</p> <p>生存例 ≥60：体重低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・血小板数低値、血中アルブミン低値、血中クレアチンキナーゼ高値、胸腺重量低値、骨髄・胸腺細胞密度低下、脾臓胚中心低形成、胃・腎臓単核細胞浸潤 (雌雄)、十二指腸出血、投与部位血管周囲出血 (雄)、直腸出血、卵巣閉鎖卵胞数増加、子宮出血・内膜萎縮、膈上皮萎縮、胃幽門部腺腫瘍 (雌)</p> <p>120：円背位、摂餌量低値、液状便、血中フィブリノゲン高値、結腸出血、空腸出血・線維化、リンパ節胚中心低形成 (雌雄)、血便、結腸粘膜びらん・線維化・腺腫瘍、十二指腸潰瘍、空腸単核細胞浸潤、腎臓出血 (雄)、盲腸粘膜びらん、十二指腸出血・腺腫瘍・変性・線維化、空腸粘膜空胞化・腺腫瘍・混合細胞性炎症、腎臓糸球体硬化症、乳腺萎縮、胃幽門部出血、投与部位血管周囲壊死・出血、投与部位単核細胞浸潤・混合細胞浸潤 (雌)</p> <p>回復期間終了後 卵巣成熟卵胞数減少</p>	< 60	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	静脈内	1、8、22、29、43、50、64 及び 71 日目 (投与 78 日後に剖検) + 回復 6 週間	0*3、12.5、25、50	<p>≥12.5：胸腺リンパ球細胞密度低下*4 (雌雄)、皮膚変色*4 (雌)</p> <p>≥25：皮膚変色*4 (雄)</p> <p>50：脱毛*4、皮膚毛包・皮脂腺変性*4 (雌雄)</p> <p>回復期間終了後 なし</p>	50	4.2.3.2.4

*1：MES 緩衝液 (mmol/L MES、 mmol/L トレハロース、 %ポリソルベート 80)、*2：MES 緩衝液 (mmol/L MES)、*3：MES 緩衝液 (mmol/L MES、 mmol/L トレハロース、 %ポリソルベート 80)、*4：所見の重症度が低いこと、他に関連する所見が認められないこと等から毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

SN-38 について、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及び CHO-K1 細胞を用いた *in vitro* 小核試験が実施された (表 19)。申請者は、CHO-K1 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において小核誘発性が認められたことから、SN-38 は染色体異常誘発性を有する、と説明している。

表 19 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	添付資料 CTD	
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	0*1、0.5、1.58、5、15.8、50、158 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
		S9+	0*1、0.5、1.58、5、15.8、50、158 µg/plate			
	小核試験	チャイニーズハムス ター卵巢由来細胞株 (CHO-K1 細胞)	S9- (3 時間)	0*1、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1.1
			S9- (20 時間)	0*1、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性	
			S9+ (3 時間)	0*1、0.02、0.06、0.2、0.6、2 µg/mL	陽性	

*1：DMSO

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能に対する影響について、カニクイザルを用いた 11 日間反復投与毒性試験において卵巢の閉鎖卵胞数増加及び成熟卵胞数減少、子宮内膜の出血、子宮内膜腺萎縮及び膈上皮萎縮が認められた (5.2 参照)。また、SN-38 は染色体異常誘発性を有することが示された (5.3 参照)。

申請者は、本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施していないものの、本薬の構成成分である SN-38 は遺伝毒性を有し分裂の速い細胞を標的とすること、及び SN-38 は催奇形性を有することが知られているイリノテカンの活性代謝物であることを踏まえ、本薬の妊婦への投与及び避妊に関する注意喚起について、以下のように説明している。

- 本薬の投与対象は予後不良な進行癌患者であること、及び当該患者の治療選択肢は限られていることを踏まえ、添付文書において、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旨の注意喚起を行う。
- 添付文書において、妊娠可能な女性は本薬投与中及び投与終了後 6 カ月間、並びに男性は本薬投与中及び投与終了後 3 カ月間¹⁵⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されておらず、カニクイザルを用いた 11 日間及び 11 週間反復静脈内投与毒性試験 (表 18) における投与部位の病理組織学的検査に基づき、局所刺激性が評価された。申請者は、本薬を投与した際に認められた投与部位の所見は投与手技に伴う機械的損傷によるものであり、本薬による局所刺激性の懸念は低い、と説明している。

¹⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) 及び本薬の遺伝毒性を踏まえ、本薬のヒトでの $t_{1/2}$ (21.8 時間) (6.2.2.1 参照) を考慮し、女性については 6 カ月、男性については 3 カ月と設定された。

5.7 組織交差反応性試験

hRS7 のヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施され（表 20）、ヒトとカニクイザルとの間で同様の組織交差反応性を示すと判断された。

表 20 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性組織	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒト凍結標本及びビオチンで標識した本薬 (0.625 又は 1.875 µg/mL) を用いて組織結合性を評価	卵管・腎臓・下垂体・前立腺・子宮の細胞質、肝臓・肺・膵臓・膀胱・尿管・乳房の細胞質及び細胞膜	4.2.1.1.3
カニクイザル正常組織	カニクイザル凍結標本及びビオチンで標識した本薬 (2 又は 40 µg/mL) を用いて組織結合性を評価	卵管・腎臓・前立腺・子宮・肺・膵臓・膀胱・尿管・乳房・眼・食道・胃・卵巣・胎盤・唾液腺・皮膚・胸腺・扁桃・甲状腺・副甲状腺の細胞質及び/又は細胞膜	4.2.1.1.4

5.8 MES の毒性試験

5.8.1 ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験

ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験が実施され（表 21）、最高用量である 1,000 mg/kg まで毒性所見は認められなかった。また、マウスを用いた 10 日間反復腹腔内投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 11 日間及び 11 週間反復静脈内投与毒性試験において、MES の投与量に換算した場合の反復投与毒性が評価され、マウス及びカニクイザルではそれぞれ 326 mg/kg 及び 24.4 mg/kg まで毒性所見は認められなかった。

表 21 MES の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	1 カ月間 (1、8、22 及び 29 日目)	0*1、250、500、1,000	なし	1,000	4.2.3.7.7.5

*1 : 0.9% 塩化ナトリウム溶液

5.8.2 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され（表 22）、MES の遺伝毒性は陰性と判断された。

表 22 MES の遺伝毒性試験

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	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	S9-	0*1、100、250、500、1,000、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.7.3
		S9+	0*1、100、250、500、1,000、2,500、5,000 µg/plate		
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0*1、49.5、99.0、198 µg/mL	陰性
S9- (22 時間)			0*1、49.5、99.0、198 µg/mL	陰性	
S9+ (3 時間)			0*1、49.5、99.0、198 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	0*1、250、500、1,000 mg/kg (1 日 1 回 2 日間、静脈内)	陰性	4.2.3.7.7.6

*1 : 0.9% 塩化ナトリウム溶液

5.8.3 光安全性試験

290～700 nm の波長における光吸収性は認められなかったことから、光安全性試験は実施されていない。

5.8.4 *in vitro* 細胞毒性試験

ヒト癌細胞株を用いた *in vitro* 細胞毒性試験が実施され（表 23）、細胞毒性は認められなかった。

表 23 MES の *in vitro* 細胞毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	ヒト乳癌由来細胞株 (HCC1806) ヒト膀胱癌由来細胞株 (T24)	$3.07 \times 10^{-6} \sim 1.2 \text{ mol/L}$ の MES の存在下で 96 時間インキュベート	IC ₅₀ : $4.3 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ (HCC1806)、 $3.4 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ (T24)	4.2.3.7.7.2
	ヒト乳癌由来細胞株 (HCC1806) ヒト膀胱癌由来細胞株 (T24)	本薬の細胞毒性を 0.6 又は 6 mmol/L の MES の存在下と非存在下で比較	MES の存在下と非存在下で本薬の細胞毒性に差は認められなかった	4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の①総抗体並びに②遊離 SN-38 及び総 SN-38 の定量は、それぞれ①ECL 法及び②LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：①374 並びに②1.00 及び 5.00 ng/mL）。なお、ヒト血清中の本薬濃度は、総 SN-38 濃度及び遊離 SN-38 濃度を用いて算出された¹⁶⁾。

また、ヒト血清中の抗サシツズマブ ゴビテカン抗体及び抗サシツズマブ ゴビテカン中和抗体の検出は、ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.1.3 : ASCENT-J02 試験 第 I 相パート <2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日] >）

進行固形癌患者 16 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 6 又は 10 mg/kg を静脈内投与することとされ、本薬、総抗体、遊離 SN-38 等の血清中濃度が検討された。

初回投与時における本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

¹⁶⁾ 本薬濃度 = 本薬の分子量 / (平均薬物抗体比 × SN-38 の分子量) × (総 SN-38 濃度 - 遊離 SN-38 濃度)

表 24 本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL ^{*2})	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{168h} (µg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)
6	本薬	6	135 (10.1)	3.19 (2.95, 3.40)	3,435 (13.1)	24.0 (4.7)
	総抗体	6	118 (13.9)	3.28 (3.03, 8.67)	11,919 (15.0)	114 (14.3)
	遊離 SN-38	6	28.8 (19.0)	3.32 (3.03, 8.77)	1,031 (22.4)	20.7 (13.3)
10	本薬	9	226 (14.3)	3.30 (3.05, 3.45)	5,327 (12.1)	19.6 (24.0)
	総抗体	9	226 (26.3)	8.50 (3.20, 9.07)	19,220 (22.7)	97.1 (24.8)
	遊離 SN-38	9	42.9 (27.8)	3.43 (3.05, 8.93)	1,610 (24.6)	19.3 (16.2)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 遊離 SN-38 では ng/mL、*3: 遊離 SN-38 では ng·h/mL

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : ASCENT 試験<2017年11月~20■■年■■月>)

2つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 529 例 (PK 部分解析対象は、本薬、総抗体及び遊離 SN-38 でそれぞれ 29、7 及び 27 例) を対象に、本薬と TPC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検試験が実施された。本薬群の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与することとされ、本薬、総抗体、遊離 SN-38 等の血清中濃度が検討された。

初回投与時における本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (µg/mL ^{*2})	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{168h} (µg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)
本薬	29	237 (21.8)	3.10 (1.23, 5.40)	5,410 (23.5)	21.8 (19.5)
総抗体	7	266 (39.1)	3.07 (2.60, 6.07)	17,800 (20.5)	45.6 (49.2)
遊離 SN-38	27	81.8 (65.0)	3.25 (1.23, 6.30)	2,550 (41.1)	18.7 (36.3)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 遊離 SN-38 では ng/mL、*3: 遊離 SN-38 では ng·h/mL

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第Ⅲ相試験 (ASCENT 試験) の PK/QTc サブスタディにおいて、心電図測定時点の本薬、遊離 SN-38 等の血清中濃度が測定可能であった 17 例のデータに基づき、本薬、遊離 SN-38 等の血清中濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び遊離 SN-38 の血清中濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4 PPK 解析

国内第 I / II 相試験 (ASCENT-J02 試験)、海外第 I / II 相試験 (01 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験) で得られた①本薬、②総抗体及び③遊離 SN-38 の PK データ (それぞれ① 835 例、6,652 測定時点、②837 例、6,708 測定時点及び③821 例、6,561 測定時点)¹⁷⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。なお、①本薬、②総抗体及び③遊離 SN-38 の PK は、それぞれ①一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、②時間依存的な CL の低下及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、並びに③本薬からの一次放出過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

¹⁷⁾ 解析対象とされた患者の背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
 体重: 67.0 (31.2, 140) kg、アルブミン: 39.0 (19.0, 51.0) g/L、がん種: HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌 319 例、HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌 294 例、尿路上皮癌 36 例、その他 191 例、性別: 男性 121 例、女性 719 例、民族: 外国人 789 例、日本人 51 例

本解析では、①本薬の CL、②総抗体の CL、③総抗体の V_c 、④本薬の Q、 V_c 及び V_p 、⑤総抗体の Q 及び V_p 、並びに⑥遊離 SN-38 の CL/F 及び Q/F に対する共変量として、それぞれ①体重及びアルブミン、②体重、アルブミン及びがん種、③体重及び性別、④体重、⑤体重並びに⑥体重を組み込んだモデル¹⁸⁾ を用いて、(i) 本薬の CL 及び V_c 、(ii) 遊離 SN-38 の K_{rel} 並びに (iii) 総抗体の CL に対する民族の影響が検討された。その結果、遊離 SN-38 の K_{rel} 及び総抗体の CL に対する共変量として民族が選択された。なお、PK の国内外差については、「6.2.8 PK の国内外差」の項に記載する。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

海外第 I / II 相試験 (01 試験) 及び海外第 III 相試験 (ASCENT 試験) の結果に基づき、本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量¹⁹⁾ (C_{avg} ²⁰⁾ 等) と奏効率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の C_{avg} 等の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められた。

海外第 I / II 相試験 (01 試験) 及び海外第 III 相試験 (ASCENT 試験) の結果に基づき、本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量¹⁹⁾ (C_{avg} ²¹⁾ 等) と PFS 及び OS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、①本薬及び総抗体の C_{avg} 等、並びに②総抗体の C_{avg} 等の増加に伴い、それぞれ①OS 及び②PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I / II 相試験 (01 試験) 及び海外第 III 相試験 (ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験) の結果に基づき、本薬、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量¹⁹⁾ (C_{avg} ²²⁾ 等) と嘔吐、悪心、下痢、過敏症、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び遊離 SN-38 の C_{avg} 等の増加に伴い、上記のすべての有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められた。

6.2.6 腎機能の低下が PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者を対象に、本薬及び遊離 SN-38 の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能の低下が本薬及び遊離 SN-38 の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬の構成成分である IgG1 サブクラスのヒト化抗体は、異化作用により低分子のペプチド及びアミノ酸に分解され、消失すると考えること

¹⁸⁾ 脚注 19 の PPK 解析で構築された PPK モデルに対して、TROPiCS-02 試験で得られた①本薬、②総抗体及び③遊離 SN-38 の PK データ (それぞれ①259 例、2,218 測定時点、②260 例、2,202 測定時点及び③259 例、2,203 測定時点) に基づき外部バリデーションを実施し、構築された PPK モデル (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)

¹⁹⁾ 01 試験及び ASCENT 試験で得られた①本薬、②総抗体及び③遊離 SN-38 の PK データ (それぞれ①528 例、4,074 測定時点、②526 例、4,055 測定時点及び③528 例、4,081 測定時点) に基づき実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0) により推定された。

²⁰⁾ 最初に奏効が得られた日までの C_{avg} 、又は最初に奏効が得られた日が本薬最終投与後 21 日目以降の場合若しくは奏効が得られなかった場合は本薬最終投与後 21 日目までの C_{avg}

²¹⁾ イベントが発現した日までの C_{avg} 、又はイベントが発現しなかった場合は本薬最終投与後 21 日目までの C_{avg}

²²⁾ 該当する事象が最初に発現した日までの C_{avg} 、又は本薬最終投与後 21 日目までに該当する事象が発現しなかった場合は本薬最終投与後 21 日目までの C_{avg}

- 本薬の構成成分である SN-38 の消失における腎排泄の寄与は小さい旨が報告されていること (Drug Metab Dispos 2000; 28: 423-33)
- PPK 解析 (6.2.4 参照) により、第 1 サイクルにおける本薬及び遊離 SN-38 の曝露量を腎機能²³⁾ の程度別に推定した結果、腎機能が正常な患者²⁴⁾ に対する①軽度及び②中等度の腎機能障害を有する患者²⁵⁾ における本薬及び遊離 SN-38 の AUC の比は、それぞれ①0.920 及び 0.949、並びに②0.876 及び 0.837 であり、軽度及び中等度の腎機能障害は本薬及び遊離 SN-38 の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと
- 海外第 I / II 相試験 (01 試験)、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (IMMU-132-06 試験) 及び海外第 III 相試験 (ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験) の統合解析の結果、本薬 10 mg/kg が投与された腎機能²³⁾ が正常な患者 (517 例) 並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 381 及び 156 例) における、①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③投与中止に至った有害事象、④休薬に至った有害事象及び⑤減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①1.7、1.8 及び 1.9%、②32.3、32.3 及び 44.2%、③6.8、5.0 及び 12.8%、④61.5、54.3 及び 54.5%、並びに⑤28.2、30.5 及び 44.3%であり、腎機能の低下に伴い有害事象の発現割合が一貫して上昇する傾向は認められなかったこと

6.2.7 UGT1A1 の遺伝子多型が遊離 SN-38 の PK に及ぼす影響

申請者は、UGT1A1 の遺伝子多型が PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 国内第 I / II 相試験 (ASCENT-J02 試験) の第 I 相パートにおいて、UGT1A1*28 と UGT1A1*6 をいずれも有しない患者と、UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体として有する患者との間で、本薬 10 mg/kg 初回投与時の遊離 SN-38 の PK パラメータに明確な差異は認められなかった (表 26)。

表 26 遊離 SN-38 の PK パラメータ

UGT1A1 の遺伝子多型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{168h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
UGT1A1*28 と UGT1A1*6 をいずれも有しない患者	6	38.4 (25.0)	3.38 (3.05, 8.93)	1,424 (20.7)	19.0 (13.4)
UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体として有する患者	3	53.7 (21.8)	3.43 (3.20, 8.67)	2,057 (11.7)	19.8 (23.4)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (最小値, 最大値)

- 海外第 III 相試験 (ASCENT 試験) の本薬群において、UGT1A1 の遺伝子多型別で初回投与時の遊離 SN-38 の PK パラメータに明確な差異は認められなかった (表 27)。

表 27 遊離 SN-38 の PK パラメータ

UGT1A1 の遺伝子多型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{168h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
UGT1A1*1/*1 (野生型)	9	79.7 (29)	3.15 (2.60, 5.95)	2,670 (30)	17.1 (27)
UGT1A1*1/*28	10	90.7 (86)	3.70 (1.23, 5.75)	2,560 (53)	21.8 (40)
UGT1A1*28/*28	5	64.6 (19)	3.20 (3.00, 6.30)	1,990 (21)	16.6 (9)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (最小値, 最大値)

²³⁾ CrCL (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

²⁴⁾ 本薬及び遊離 SN-38 でそれぞれ 435 及び 428 例

²⁵⁾ 軽度：本薬及び遊離 SN-38 でそれぞれ 316 及び 310 例、中等度：本薬及び遊離 SN-38 でそれぞれ 83 及び 81 例

6.2.8 PKの国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬投与後のPKに明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第I/II相試験（ASCENT-J02試験）の第I相パートと海外第III相試験（ASCENT試験）との間で、本薬10 mg/kg投与時における本薬及び総抗体の曝露量に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1及び6.2.2.1参照）
- 海外第III相試験（ASCENT試験）と比較して、国内第I/II相試験（ASCENT-J02試験）の第I相パートにおいて、本薬10 mg/kg投与時における遊離SN-38の曝露量が低値を示す傾向が認められた（6.2.1.1及び6.2.2.1参照）ものの、試験間で異なる検体保存手順を用いた²⁶⁾ことにより、*ex vivo*におけるSN-38の遊離量に差異が生じたためと考えられること

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

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

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方、①中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験は限られていること、及び②SN-38の消失には主に肝代謝が寄与すること（4.3参照）を考慮すると、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

- PPK解析（6.2.4参照）により、第1サイクルにおける本薬及び遊離SN-38の曝露量を肝機能²⁷⁾の程度別に推定した結果、肝機能が正常な患者²⁸⁾に対する軽度の肝機能障害を有する患者²⁹⁾における本薬及び遊離SN-38のAUCの比はそれぞれ0.978及び0.947であり、軽度の肝機能障害は本薬及び遊離SN-38の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと
- 海外第I/II相試験（01試験）、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第II相試験（IMMU-132-06試験）及び海外第III相試験（ASCENT試験及びTROPiCS-02試験）の統合解析の結果、本薬10 mg/kgが投与された肝機能²⁷⁾が正常な患者（743例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（316例）における、①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③投与中止に至った有害事象、④休薬に至った有害事象及び⑤減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①2.0及び1.6%、②34.6及び33.5%、③7.5及び6.6%、④55.7及び62.7%、並びに⑤29.1及び34.8%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと

²⁶⁾ 海外第III相試験（ASCENT試験）では遠心分離後30分以内に検体を -80°C で保存（ -80°C で保存するまでは氷上で一時保存）することとされた一方、国内第I/II相試験（ASCENT-J02試験）では遠心分離後5～10分以内に検体を -80°C で保存することとされた。

²⁷⁾ NCI-ODWG基準に基づき分類された。

²⁸⁾ 本薬及び遊離SN-38でそれぞれ568及び557例

²⁹⁾ 本薬及び遊離SN-38でそれぞれ265及び261例

なお、中等度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした臨床試験が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、中等度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、検体中の本薬が抗サシツズマブ ゴビテカン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のよう

に説明している。
抗サシツズマブ ゴビテカン抗体の測定法（6.1 参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 200 µg/mL であった。当該測定法が使用された臨床試験において、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が測定された時点における検体中本薬濃度は 200 µg/mL 未満であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗サシツズマブ ゴビテカン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のよう

に説明している。
抗サシツズマブ ゴビテカン抗体の発現状況は、国内第 I / II 相試験（ASCENT-J02 試験）、海外第 I / II 相試験（01 試験）、海外第 II 相試験（IMMU-132-06 試験³⁰⁾）及び海外第 III 相試験（ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験）において検討された。上記の試験で本薬 10 mg/kg 投与後に抗サシツズマブ ゴビテカン抗体及び抗サシツズマブ ゴビテカン中和抗体が評価された患者（829 例）のうち、それぞれ 9 例（1.1%）及び 6 例（0.7%）で、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体及び抗サシツズマブ ゴビテカン中和抗体が検出された³¹⁾。

海外第 I / II 相試験（01 試験）、海外第 II 相試験（IMMU-132-06 試験）及び海外第 III 相試験（ASCENT 試験）において、血清中本薬濃度が測定された時点で抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が陽性の患者は 4 例であり、いずれも本薬最終投与 4 週間以上後に採取された検体であった。当該 4 例における上記の時点での血清中本薬濃度は定量下限未満であったものの、上記の時点で抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が陰性の患者 59 例中 57 例においても血清中本薬濃度は定量下限未満であったことに加え、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

³⁰⁾ 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験

³¹⁾ 国内第 I / II 相試験（ASCENT-J02 試験）及び海外第 III 相試験（TROPiCS-02 試験）において、抗サシツズマブ ゴビテカン抗体は検出されなかった。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本薬の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す試験が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ASCENT-J02	I / II	①第 I 相パート： 進行固形癌患者 ②第 II 相パート (TNBC コホート) *1： 2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	①16 ②36	3 週間を 1 サイクルとして、 ①第 1 及び 8 日目に本薬 6 又は 10 mg/kg を静脈内投与 ②第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与	忍容性 安全性 有効性
	海外	01	I / II	進行固形癌患者	514 <第 I 相パート> ①25 <第 II 相パート> ②489	3 週間を 1 サイクルとして、 ①第 1 及び 8 日目に本薬 8、10、12 又は 18 mg/kg を静脈内投与 ②第 1 及び 8 日目に本薬 8 又は 10 mg/kg を静脈内投与	忍容性 安全性 PK
		ASCENT	III	2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	529 ①267 ②262	①3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与 ②エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン又はビノレルビンから治験担当医師が選択	有効性 安全性
参考	海外	TROPICS-02	III	2 つ以上の化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	543 ①272 ②271	①3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与 ②エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン又はビノレルビンから治験担当医師が選択	有効性 安全性

*1：本申請において、第 II 相パートについては TNBC コホートの結果のみが提出された。以下、本審査報告書では、TNBC コホートについてのみ記載する。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた、本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 29 のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 29 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
エリブリン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m ² (北米) 又は 1.23 mg/m ² (欧州) を静脈内投与
カペシタビン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1~14 日目に 1,000~1,250 mg/m ² を BID 経口投与
ゲムシタビン	4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 800~1,200 mg/m ² を静脈内投与
ビノレルビン	25 mg/m ² を QW 静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : ASCENT-J02 試験<2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 5 月 12 日] >)

手術不能又は再発乳癌患者等 (目標症例数は、第 I 相パート : 最大 26 例、第 II 相パートの TNBC コホート : 35 例³²⁾) を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 22 施設で実施された。

対象患者について、パート・コホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。

<第 I 相パート>

- コホート A : *UGT1A1* 野生型の進行固形癌患者
- コホート B : *UGT1A1**28 又は *UGT1A1**6 をヘテロ接合体又はホモ接合体として有する進行固形癌患者

<第 II 相パート>

- TNBC コホート : 2 つ以上の化学療法歴のある³³⁾ HR 陰性かつ HER2 陰性³⁴⁾ の手術不能又は再発乳癌患者³⁵⁾

用法・用量は、パートごとに以下のように設定され、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

<第 I 相パート>

- 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 6 又は 10 mg/kg を静脈内投与

<第 II 相パート>

- 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与

本試験に登録された 52 例 (第 I 相パート : 16 例、第 II 相パートの TNBC コホート : 36 例) のうち、本薬が投与されなかった第 I 相パートの 1 例を除く 51 例 (第 I 相パート : 15 例、第 II 相パートの TNBC コホート : 36 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性解析対象のうち、第 II 相パートに登録された 36 例が有効性の解析対象とされた。

第 I 相パートのコホート A において、本薬投与開始日から第 21 日目までが DLT 評価期間とされた。10 mg/kg 群の 1/6 例 (Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇) に DLT が認められ、日本人患者において 10 mg/kg 投与の忍容性が確認された。また、コホート B においては、診療ガイドラインに従った G-CSF 製剤の予防投与の推奨下で、本薬投与の安全性が評価された。

³²⁾ 主要評価項目である奏効率の閾値を 10% (脚注 36 参照)、期待値を 30% と仮定し、有意水準片側 0.025、症例数を 35 例とした場合における検出力は 85% 以上であることから設定された。

³³⁾ 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 カ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。

³⁴⁾ HR 陰性はエストロゲン受容体の陽性率 1% 未満かつプロゲステロン受容体の陽性率 1% 未満、HER2 陰性は IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+ かつ ISH 法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

³⁵⁾ 脳転移を有しない患者が対象とされた。ただし、治療済みで、4 週間以上増大が認められず、4 週間以上 prednisone (本邦未承認) 20 mg 超又は相当量の副腎皮質ホルモン剤の投与を要しない場合には、脳転移を有する患者も登録可能とされた。

本試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果（2023 年 5 月 12 日データカットオフ）は表 30 のとおりであり、95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（10%³⁶⁾）を上回った。

表 30 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、IRC 判定、第Ⅱ相パートの TNBC コホート、2023 年 5 月 12 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	36 例
CR	0
PR	9 (25.0)
SD	20 (55.6)
PD	6 (16.7)
NE	1 (2.8)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*1] (%))	9 (25.0 [12.1, 42.2])
p 値 (片側) *2	0.0077

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 正確二項検定、有意水準片側 0.025

安全性について、第Ⅰ相パートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/36 例 (2.8%) に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 01 試験<2012 年 12 月~20■■年■■月>)

進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設において実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、パートごとに以下のように設定され、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 第Ⅰ相パート：第 1 及び 8 日目に本薬 8、10、12 又は 18 mg/kg を静脈内投与
- 第Ⅱ相パート：第 1 及び 8 日目に本薬 8 又は 10 mg/kg を静脈内投与

本試験に登録された 514 例（第Ⅰ相パート：8 mg/kg 群 8 例、10 mg/kg 群 5 例、12 mg/kg 群 9 例、18 mg/kg 群 3 例、第Ⅱ相パート：8 mg/kg 群 75 例、10 mg/kg 群 414 例）のうち、本薬が投与されなかった 19 例（第Ⅱ相パート：8 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 17 例）を除く 495 例（第Ⅰ相パート：8 mg/kg 群 8 例、10 mg/kg 群 5 例、12 mg/kg 群 9 例、18 mg/kg 群 3 例、第Ⅱ相パート：8 mg/kg 群 73 例、10 mg/kg 群 397 例）が安全性の解析対象とされた。

第Ⅰ相パートにおいて、第 1 サイクルの本薬の投与開始日から第 21 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、10 mg/kg 群で 1/5 例 (Grade 4 の貧血)、18 mg/kg 群で 2/3 例 (Grade 4 の好中球減少症及び 12 週間の休薬を要する Grade 2 の好中球減少症各 1 例) に DLT が認められた。12 mg/kg 群では DLT は認められず当該用量が MTD と決定されたものの、12 mg/kg 群の 9 例中 3 例では第

³⁶⁾ 化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験におけるエリブリン、カペシタビン及びビノレリンの奏効率が 11~13%であったこと (Lancet 2011; 377: 914-23、J Clin Oncol 2015; 33: 594-601、J Clin Oncol 1995; 13: 2567-74 等) 並びに ASCENT 試験の TPC 群の脳転移を有しない集団における奏効率が 4.7%であったことを参考に設定された。

2 サイクルの投与延期、4 例では第 2 サイクルの投与延期及び第 2 サイクルの第 1 日目までに 9 mg/kg への減量を要した。以上を踏まえ、第 II 相パートの用量として 8 mg/kg 又は 10 mg/kg が選択された。

第 I 相パートにおいて、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。また、第 II 相パートにおいて、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、8 mg/kg 群で 6/73 例 (8.2%)、10 mg/kg 群で 33/397 例 (8.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (8 mg/kg 群の 2 例、10 mg/kg 群の 19 例) を除く患者の死因は、8 mg/kg 群の塞栓症、全身性炎症反応症候群、心肺停止及び呼吸不全各 1 例、10 mg/kg 群の不明 3 例、呼吸不全 2 例、中枢神経系転移、肺炎、肺感染、脊椎転移、肺塞栓症、呼吸窮迫、誤嚥性肺炎、低酸素症及び感染性小腸結腸炎各 1 例であった。このうち、10 mg/kg 群の誤嚥性肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : ASCENT 試験 <2017 年 11 月 ~ 20 年 月 >)

2 つ以上の化学療法歴のある³⁷⁾ HR 陰性かつ HER2 陰性³⁴⁾ の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 488 例³⁸⁾、うち脳転移を有する患者は最大 74 例 (15%)) を対象に、本薬と TPC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 85 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 10 mg/kg を静脈内投与、TPC 群ではエリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン又はビノレルビンのいずれかを投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 529 例 (本薬群 267 例、TPC 群 262 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、無作為化後に治験薬が投与されなかった 47 例 (本薬群 9 例、TPC 群 38 例) を除く 482 例 (本薬群 258 例、TPC 群 224 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、脳転移を有しない集団における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS とされた。また、PFS の主要解析時点で OS の中間解析を実施し、主要解析対象とされた脳転移を有しない集団における PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次解析として以下の評価項目について階層的に仮説検定を実施することとされた。

- 脳転移を有しない集団における OS
- ITT 集団における IRC 判定による PFS
- ITT 集団における OS

本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表 31 のとおりであった。OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

³⁷⁾ 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 カ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。

³⁸⁾ 主要評価項目とされた①脳転移を有しない集団における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS、及び副次評価項目とされた②脳転移を有しない集団における OS について一定の検出力を確保することを目的に設定された。本薬群及び TPC 群への割付比を 1 : 1、ハザード比を PFS : 0.667、OS : 0.70 と仮定し、有意水準 (両側) を 0.05、イベント数を PFS : 315 件、OS : 330 件とした場合の検出力は PFS : 95%、OS : 89.5% であることから、脳転移を有する患者が全体集団の最大 15% であること等を考慮して、全体集団の目標症例数は 488 例と設定された。

表 31 ASCENT 試験の統計解析計画及び主な変更内容

	治験実施計画書 版 ^{*1} (20 年 月 日付 け)	治験実施計画書 版 (20 年 月 日付 け)	治験実施計画書 版 (20 年 月 日付 け)	治験実施計画書 版 ^{*2} (20 年 月 日付 け)
主要 評価項目	・ITT 集団における PFS	・ITT 集団における PFS ・脳転移を有しない集団 における PFS	・脳転移を有しない集団 における PFS	(変更なし)
副次 評価項目	・ITT 集団における OS	・ITT 集団における OS	・脳転移を有しない集団 における OS ・ITT 集団における PFS ・ITT 集団における OS	(変更なし)
目標 症例数	328 例 ・PFS: イベント数 件、 ハザード比、有意水 準(両側) 0.05 と設定し た場合の検出力は % ・OS: イベント数 件、 ハザード比、有意水 準(両側) 0.05 と設定し た場合の検出力は %	488 例、うち脳転移を有す る患者は最大 例 (%) ・ITT 集団の PFS: イベント 数 件、ハザード比、 有意水準(両側) 0.05 と設定した場合の検出 力は % ・ITT 集団の OS: イベント 数 件、ハザード比、 有意水準(両側) 0.05 と設定した場合の 検出力は %	488 例、うち脳転移を有す る患者は最大 例 (%) ・脳転移を有しない集団 の PFS: イベント数 件、 ハザード比、 有意水準(両側) 0.05 と 設定した場合の検出力 は % ・脳転移を有しない集団 の OS: イベント数 件、 ハザード比、 有意水準(両側) 0.05 と 設定した場合の検出力は %	(変更なし)
解析時点	・PFS の中間解析: 無益性 評価を目的とし、% (約 件) の IRC 判 定による PFS イベント が観察された時点で解 析予定 ・PFS の最終解析: ITT 集 団において 件の IRC 判定による PFS イ ベントが観察された時 点 ・OS の解析: ITT 集団に おいて 件の OS イベ ントが観察された時点	・PFS の中間解析: 無益性 評価を目的とし、% (約 件) の IRC 判 定による PFS イベント が観察された時点で解 析予定 ・PFS の最終解析: ITT 集 団において 件の IRC 判定による PFS イ ベントが観察された時 点 ・OS の解析: ITT 集団に おいて 件の OS イベ ントが観察された時点	・PFS の中間解析: (変更 なし) ・PFS の最終解析及び OS の中間解析: ITT 集団に おいて 件の治験責 任医師判定による PFS イベント及び脳転移を 有しない患者集団にお いて 件の IRC 判 定による PFS イベントが 観察された時点 ・OS の最終解析: (変更 なし)	・PFS の中間解析: 実施し ない ・その他: (変更なし)
改訂理由	(該当しない)	本薬の効果の大きさを保 守的に見積もることが適 切と判断されたため	脳転移を有する集団に対 して本薬の効果が期待で きるか不明であったため	患者登録が想定よりも早 く進んだため

*1: 最初の患者の組入れ時点 (20 年 月 日) における版、*2: 主要解析に用いられた 版と同様の計画が設定された版

有効性について、主要評価項目とされた脳転移を有しない集団における IRC 判定による PFS の主要解析 (2020 年 3 月 11 日データカットオフ)³⁹⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 32 及び図 2 のとおりであり、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

³⁹⁾ データモニタリング委員会のデータレビュー会議 (20 年 月 日付) において、事前に規定された脳転移を有しない患者集団における PFS イベント数 315 件及び ITT 集団における OS イベント数 330 件に到達しない懸念等から、目標イベント数に達する前に最終解析を実施することが決定されたため、SAP を改訂し、最終解析時点の PFS イベント数に基づき、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることが規定された。しかしながら、データベースクリーニングの段階で PFS 及び OS イベントが新たに発生したことにより、PFS 及び OS のいずれについても当初の目標イベント数に到達したことから、当該規定は適用されなかった。

表 32 PFS の主要解析結果（脳転移を有しない集団、IRC 判定、2020 年 3 月 11 日データカットオフ）

	本薬群	TPC 群
例数	235	233
イベント数 (%)	166 (70.6)	150 (64.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.6 [4.3, 6.3]	1.7 [1.5, 2.6]
ハザード比 [95%CI] *1		0.41 [0.32, 0.52]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1：化学療法の前治療数（2～3、4 以上）、地域（北米、北米以外）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

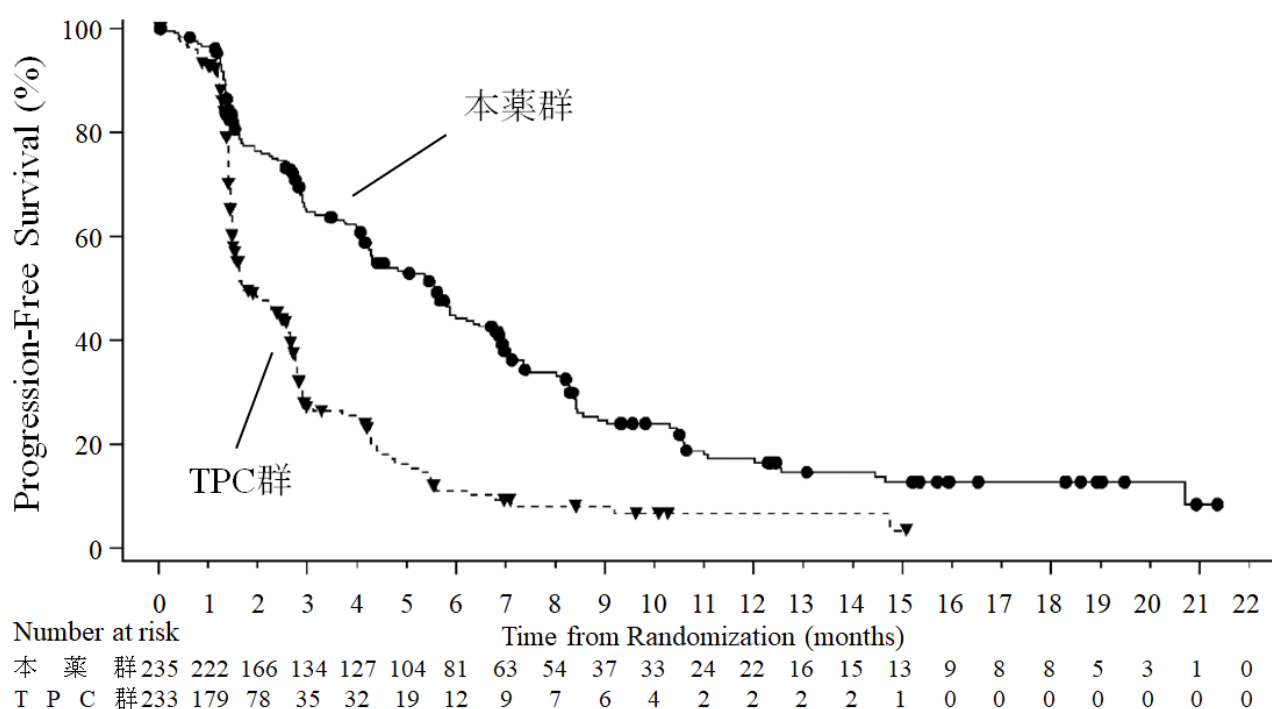


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
（脳転移を有しない集団、IRC 判定、2020 年 3 月 11 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群の 14/258 例（5.4%）、TPC 群の 16/224 例（7.1%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 13 例、TPC 群 14 例）を除く患者の死因は、本薬群で呼吸不全 1 例、TPC 群で好中球減少性敗血症及び敗血症各 1 例であり、このうち TPC 群の好中球減少性敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：TROPICS-02 試験<2019 年 5 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日] >）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬群の 18/268 例（6.7%）、TPC 群の 8/249 例（3.2%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 12 例、TPC 群 8 例）を除く患者の死因は、本薬群で敗血症性ショック、神経系障害、肺塞栓症、COVID-19 肺炎、不整脈及び肺炎各 1 例であり、このうち本薬群の敗血症性ショック 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海外第Ⅲ相試験 (ASCENT 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、ASCENT 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ASCENT-J02 試験) の第Ⅱ相パートの TNBC コホートを中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、ASCENT 試験における対照群について、以下のように説明している。

ASCENT 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (乳癌) (v.2.2017) 等において、ASCENT 試験の対象患者である、2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢として、エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン等が推奨されており、単一の薬剤が推奨されている状況ではなかったことから、対照群としてエリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン及びビノレルビンを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、ASCENT 試験の主要評価項目として、脳転移を有しない集団における IRC 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者において PFS が延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられることから、ASCENT 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

また、治験実施計画書 [] 版 (20 [] 年 [] 月 [] 日付け) において、脳転移を有する集団に対して本薬の効果が期待できるか不明であったこと、脳転移は既知の予後不良因子であることから ASCENT 試験の層別因子に設定していたものの、脳転移を有する患者が一定数登録されることによって本薬の有効性評価が困難になる懸念があったため、主要評価項目の解析対象集団を ITT 集団から脳転移を有しない集団に変更した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ASCENT 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、ASCENT 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における PFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、ASCENT 試験における OS の結果も確認し、本薬の有効性評価を行うこととした。

また、ASCENT 試験開始後に主要解析対象集団が ITT 集団から脳転移を有しない集団に変更されたことを踏まえると、脳転移を有する集団を含む ITT 集団における結果も重要と考える。したがって、ASCENT 試験の対象患者における本薬の有効性については、脳転移を有しない集団における結果に加えて、ITT 集団における結果についても確認した上で検討する必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

ASCENT 試験において、主要評価項目とされた脳転移を有しない集団における IRC 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.2.2 参照)。また、PFS の最終解析時点において、OS の最終解析に必要なイベント数が認められたため³⁹⁾、OS について最終解析が実施された。

検定手順に従って実施された①脳転移を有しない集団における OS、②ITT 集団における IRC 判定による PFS 及び③ITT 集団における OS (2020 年 3 月 11 日データカットオフ) の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ①表 33 及び図 3、②表 34 及び図 4、並びに③表 35 及び図 5 のとおりであり、いずれも TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

表 33 OS の最終解析結果 (脳転移を有しない集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	235	233
イベント数 (%)	155 (66.0)	185 (79.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.1 [10.7, 14.0]	6.7 [5.8, 7.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.48 [0.38, 0.59]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1: 化学療法の前治療数 (2~3、4 以上)、地域 (北米、北米以外) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、
*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

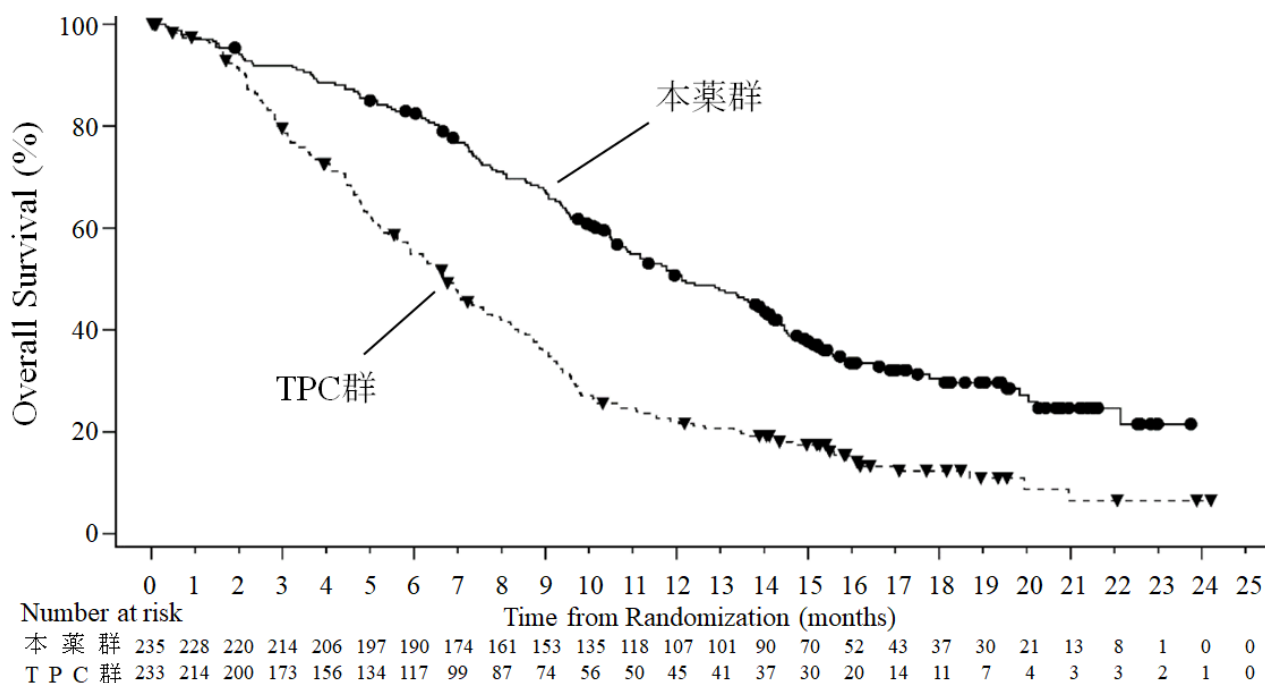


図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (脳転移を有しない集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

表 34 PFS の副次解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	267	262
イベント数 (%)	190 (71.2)	171 (65.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.8 [4.1, 5.8]	1.7 [1.5, 2.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.43 [0.35, 0.54]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1: 化学療法の前治療数 (2~3、4 以上)、組入れ時の脳転移の有無 (あり、なし)、地域 (北米、北米以外) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

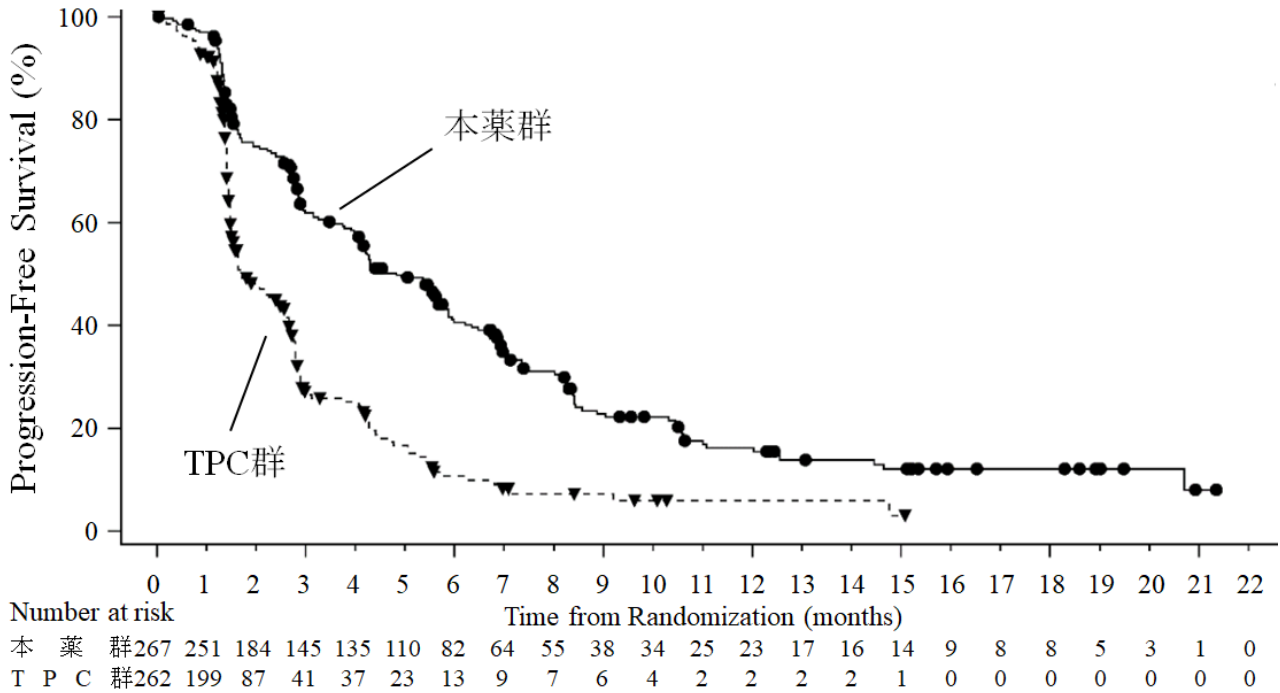


図 4 PFS の副次解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

表 35 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

	本薬群	TPC 群
例数	267	262
イベント数 (%)	179 (67.0)	206 (78.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.8 [10.5, 13.8]	6.9 [5.9, 7.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.51 [0.41, 0.62]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1: 化学療法の前治療数 (2~3、4 以上)、組入れ時の脳転移の有無 (あり、なし)、地域 (北米、北米以外) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

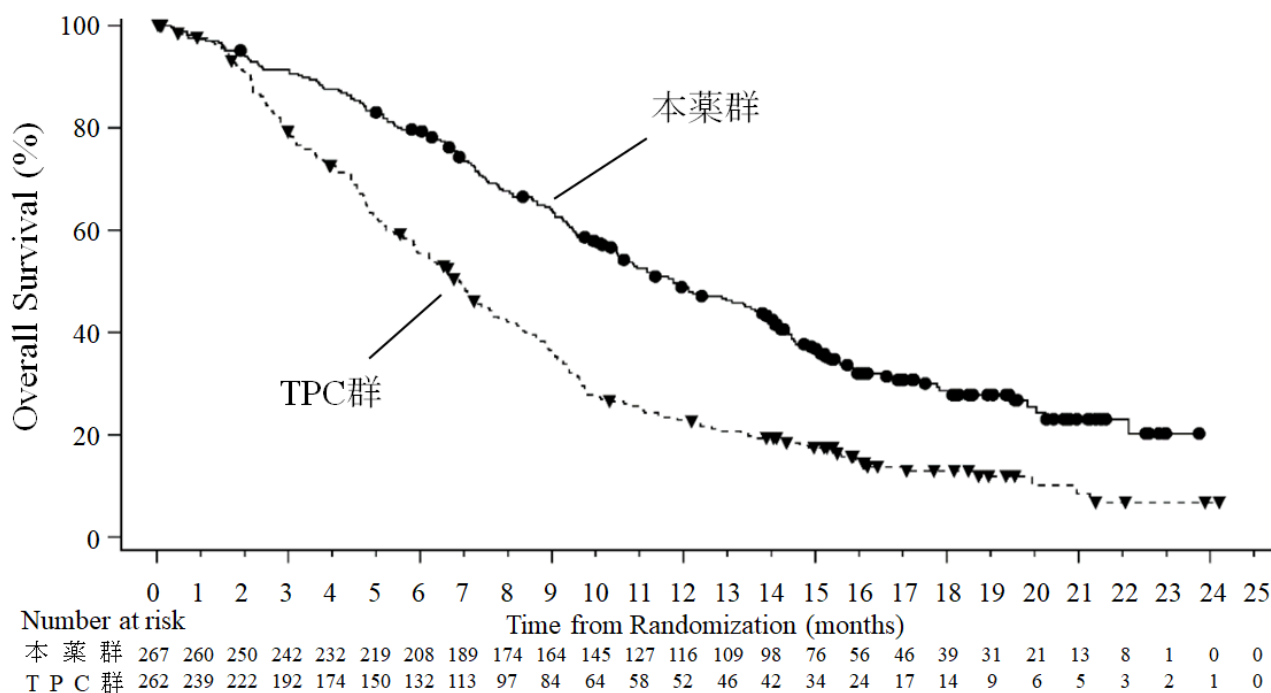


図5 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年3月11日データカットオフ)

ASCENT試験において、主要解析対象集団に含まれなかった脳転移を有する集団⁴⁰⁾におけるIRC判定によるPFS及びOSの解析結果は表36及び図6のとおりであった。また、事後的に、IRCにより組入れ時に脳転移を有すると判定された集団(本薬群14例、TPC群18例)におけるTPC群に対する本薬群のPFS及びOSのハザード比[95%CI]を検討した結果、それぞれ0.59 [0.27, 1.30]及び0.81 [0.37, 1.78]であったことも踏まえると、脳転移を有する患者に対しても本薬の投与は許容され则认为る。

表36 脳転移を有する患者集団におけるIRC判定によるPFS及びOSの解析結果 (2020年3月11日データカットオフ)

評価項目	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PFS	本薬群	32	24 (75.0)	2.8 [1.5, 3.9]	0.65 [0.35, 1.22]
	TPC群	29	21 (72.4)	1.6 [1.3, 2.9]	
OS	本薬群	32	24 (75.0)	6.8 [4.7, 14.1]	0.87 [0.47, 1.63]
	TPC群	29	21 (72.4)	7.5 [4.7, 11.1]	

*: 化学療法の前治療数 (2~3、4以上)、地域 (北米、北米以外) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

⁴⁰⁾ 組入れ時に治験担当医師により脳転移又は脳転移の既往を有すると判定された集団

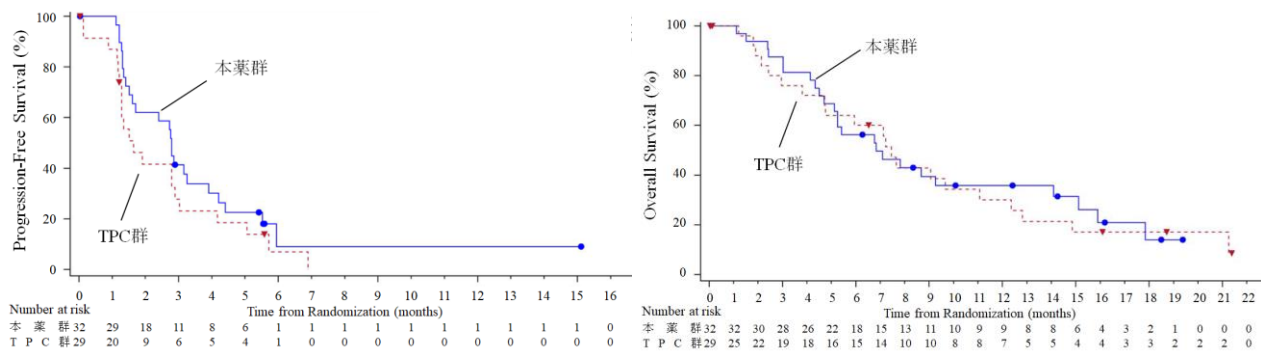


図6 脳転移を有する集団における IRC 判定による PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線 (2020年3月11日データカットオフ、左図:PFS、右図:OS)

ASCENT 試験においては、1 回目のデータカットオフ (20██年██月██日) 後に有効性に係る統計解析計画が変更された (20██年██月██日付け、治験実施計画書██版)。治験実施計画書の各版の計画に基づく有効性の結果は表 37 のとおりであり、██版の計画に基づく結果 (表 35 参照) と明確な差異は認められなかったことから、当該計画変更が ASCENT 試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 37 治験実施計画書の各版の計画に基づく OS^{*1} の解析結果 (ITT 集団)

治験実施計画書の版	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]
██版 ^{*3} (最初の患者の組入れ時点の計画)	本薬群	163	83 (50.9)	11.9 [10.1, 14.5]	0.44 [0.33, 0.58]
	TPC 群	165	121 (73.3)	6.7 [5.2, 8.2]	
██版	本薬群	267	143 (53.6)	11.9 [10.5, 14.3]	0.47 [0.38, 0.59]
	TPC 群	262	187 (71.4)	7.0 [5.9, 7.7]	
██版 (主要解析に用いられた██版と同様の計画)	本薬群	267	179 (67.0)	11.8 [10.5, 13.8]	0.51 [0.41, 0.62]
	TPC 群	262	206 (78.6)	6.9 [5.9, 7.7]	

*1: PFS について、治験実施計画書██版及び██版に規定されたイベント数に到達しなかったことから、当該治験実施計画書に基づく解析は実施できなかった、*2: 化学療法の前治療数 (2~3、4 以上)、組入れ時の脳転移の有無 (あり、なし)、地域 (北米、北米以外) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 無作為割付けされた最初の 328 例における解析

また、ASCENT 試験の ITT 集団のうち、本薬群の 9 例 (3.4%)、TPC 群の 38 例 (14.5%) において治験薬が投与されなかった。当該患者のうち、本薬群の 1 例及び TPC 群の 7 例は追跡不能となり、OS のデータは得られなかった。感度解析として、治験薬が投与されなかった患者のうち、本薬群ではイベントが発生しやすく、TPC 群ではイベントが発生しにくい保守的な仮定に基づく解析を実施し、当該解析においても結果の頑健性が確認されたことから、治験薬が投与されなかった患者の群間差が ASCENT 試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

無作為化前に選択された TPC 群の薬剤別の部分集団における有効性について、ITT 集団における IRC 判定による PFS 及び OS の解析結果はそれぞれ表 38 及び表 39 のとおりであった。

表 38 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における PFS の解析結果
(ITT 集団、IRC 判定、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
エリブリン	本薬群	115	78 (67.8)	4.8 [3.7, 5.9]	0.42 [0.31, 0.58]
	TPC 群	139	95 (68.3)	2.1 [1.5, 2.8]	
カペシタビン	本薬群	48	30 (62.5)	5.9 [3.5, 10.6]	0.36 [0.20, 0.64]
	TPC 群	33	20 (60.6)	1.6 [1.4, 2.4]	
ゲムシタビン	本薬群	46	33 (71.7)	5.7 [3.0, 7.4]	0.41 [0.23, 0.72]
	TPC 群	38	23 (60.5)	2.4 [1.4, 2.9]	
ビノレルビン	本薬群	58	49 (84.5)	4.0 [1.7, 5.6]	0.47 [0.29, 0.75]
	TPC 群	52	33 (63.5)	1.5 [1.4, 2.5]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 39 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における OS の解析結果
(ITT 集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
エリブリン	本薬群	115	76 (66.1)	11.2 [10.0, 14.3]	0.53 [0.40, 0.72]
	TPC 群	139	112 (80.6)	7.1 [6.2, 8.2]	
カペシタビン	本薬群	48	29 (60.4)	12.9 [8.8, 20.0]	0.43 [0.25, 0.76]
	TPC 群	33	24 (72.7)	5.2 [3.5, 8.6]	
ゲムシタビン	本薬群	46	32 (69.6)	11.8 [9.3, 15.1]	0.49 [0.30, 0.81]
	TPC 群	38	31 (81.6)	8.4 [5.0, 9.4]	
ビノレルビン	本薬群	58	42 (72.4)	12.1 [7.8, 14.2]	0.55 [0.35, 0.86]
	TPC 群	52	39 (75.0)	5.6 [3.5, 6.7]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

ASCENT 試験において、探索的な解析として事前に規定されていた TROP-2 発現状況別の有効性について検討した結果、TROP-2 発現状況別の IRC 判定による PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 40 及び表 41 のとおりであり、いずれの部分集団においても本薬群において臨床的に意義のある延長効果が認められたと考える。

表 40 TROP-2 の発現状況 (I2+I3*) 別の有効性の解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

	TROP-2 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
PFS	I2+I3<85%	本薬群	93	4.8 [2.8, 7.0]	0.48 [0.33, 0.69]	0.343
		TPC 群	88	2.0 [1.5, 2.7]		
	I2+I3≥85%	本薬群	75	6.5 [5.6, 7.0]	0.28 [0.18, 0.44]	
		TPC 群	62	1.6 [1.4, 2.8]		
OS	I2+I3<85%	本薬群	93	11.8 [8.5, 15.8]	0.60 [0.42, 0.85]	0.098
		TPC 群	88	7.4 [5.8, 8.9]		
	I2+I3≥85%	本薬群	75	14.3 [11.9, 17.5]	0.34 [0.23, 0.52]	
		TPC 群	62	6.5 [5.2, 8.9]		

*1: IHC 法により、細胞膜に 2+又は 3+の染色が認められた腫瘍細胞の割合 (細胞膜における TROP2 の染色強度に基づき、1+: わずかな染色、2+: 中程度の染色、3+: 強い染色に分類された)、*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: ①投与群、②TROP-2 の発現状況及び③投与群と TROP-2 の発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、TypeIII検定

表 41 TROP-2 の発現状況 (H スコア*1) 別の有効性の解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 11 日データカットオフ)

	TROP-2 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
PFS	H スコア	本薬群	81	3.5 [2.7, 5.7]	0.56 [0.38, 0.82]	0.055
	<220	TPC 群	77	2.0 [1.5, 2.8]		
	H スコア	本薬群	87	6.8 [5.8, 7.4]	0.25 [0.16, 0.38]	
	≥220	TPC 群	73	1.6 [1.5, 2.7]		
OS	H スコア	本薬群	81	10.9 [8.1, 15.8]	0.67 [0.46, 0.98]	0.016
	<220	TPC 群	77	7.6 [5.9, 9.6]		
	H スコア	本薬群	87	14.3 [11.9, 17.5]	0.32 [0.22, 0.47]	
	≥220	TPC 群	73	6.5 [5.2, 8.3]		

*1: H スコア = $[0 \times [\text{染色なしの細胞の割合} (\%)] + 1 \times [\text{染色強度が 1+ の細胞の割合} (\%)] + 2 \times [\text{染色強度が 2+ の細胞の割合} (\%)] + 3 \times [\text{染色強度が 3+ の細胞の割合} (\%)]$ (細胞膜及び細胞質における TROP2 の染色強度に基づき、1+: わずかな染色、2+: 中程度の染色、3+: 強い染色に分類された)、
*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: ①投与群、②TROP-2 の発現状況及び③投与群と TROP-2 の発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、Type III 検定

また、申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

ASCENT 試験と同様の患者を対象とした ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 25.0 [12.1, 42.2] であり、95%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率 (10%) を上回った (7.1.1.1 参照) ことから、日本人の 2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- ASCENT 試験の主要評価項目とされた脳転移を有しない集団における IRC 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- ASCENT 試験において、検定手順に従い実施された解析の結果、副次評価項目とされた脳転移を有しない集団における OS、ITT 集団における IRC 判定による PFS 及び ITT 集団における OS について、いずれも TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が示されたこと
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者に対する本薬の有効性の評価には限界があるものの、ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 25.0 [12.1, 42.2] であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

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

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ASCENT 試験において認められた安全性情報（20■■年■■月■■日データカットオフ）を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ASCENT 試験における安全性の概要は、表 42 のとおりであった。

表 42 安全性の概要（ASCENT 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例
全有害事象	257 (99.6)	219 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	188 (72.9)	145 (64.7)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	3 (1.3)
重篤な有害事象	69 (26.7)	64 (28.6)
投与中止に至った有害事象	12 (4.7)	12 (5.4)
休薬に至った有害事象	162 (62.8)	87 (38.8)
減量に至った有害事象	57 (22.1)	59 (26.3)

ASCENT 試験において、TPC 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 43 のとおりであった。TPC 群と比較して本薬群で発現割合が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 43 本薬群において発現割合が高かった有害事象⁴¹⁾ (ASCENT 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
下痢	168 (65.1)	38 (17.0)
好中球減少症	165 (64.0)	98 (43.8)
悪心	161 (62.4)	68 (30.4)
疲労	133 (51.6)	89 (39.7)
脱毛症	121 (46.9)	36 (16.1)
貧血	103 (39.9)	62 (27.7)
便秘	96 (37.2)	52 (23.2)
嘔吐	87 (33.7)	36 (16.1)
腹痛	54 (20.9)	18 (8.0)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
好中球減少症	135 (52.3)	76 (33.9)
下痢	30 (11.6)	2 (0.9)
白血球減少症	27 (10.5)	13 (5.8)
貧血	24 (9.3)	13 (5.8)
発熱性好中球減少症	15 (5.8)	6 (2.7)
重篤な有害事象 ^{*2}		
発熱性好中球減少症	13 (5.0)	4 (1.8)
下痢	9 (3.5)	0
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
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)
減量に至った有害事象 ^{*2}		
下痢	13 (5.0)	1 (0.4)

*1：本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：本薬群で発現割合が 3%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TPC 群と比較して本薬群で発現割合が高かった全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬、減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、ASCENT-J02 試験及び ASCENT 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート及び ASCENT 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 44 のとおりであった。

⁴¹⁾ MedDRA PT の「好中球数減少」は「好中球減少症」、MedDRA PT の「白血球数減少」は「白血球減少症」、MedDRA PT の「リンパ球数減少」は「リンパ球減少症」、MedDRA PT の「ヘモグロビン減少」及び「赤血球数減少」は「貧血」、MedDRA PT の「血小板数減少」は「血小板減少症」に読み替えて集計された。

表 44 安全性の概要 (ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホート及び ASCENT 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	ASCENT-J02 試験 第II相パートの TNBC コホート	ASCENT 試験 本薬群
	日本人患者 36 例	外国人患者 258 例
全有害事象	36 (100)	257 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	26 (72.2)	188 (72.9)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	5 (13.9)	69 (26.7)
投与中止に至った有害事象	0	12 (4.7)
休薬に至った有害事象	27 (75.0)	162 (62.8)
減量に至った有害事象	10 (27.8)	57 (22.1)

ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホートと ASCENT 試験の本薬群の比較において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 45 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 45 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象⁴²⁾
(ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホート及び ASCENT 試験の本薬群)

PT*1	例数 (%)	
	ASCENT-J02 試験 第II相パートの TNBC コホート	ASCENT 試験 本薬群
	日本人患者 36 例	外国人患者 258 例
全有害事象*2		
好中球減少症	31 (86.1)	165 (64.0)
白血球減少症	23 (63.9)	43 (16.7)
口内炎	12 (33.3)	27 (10.5)
倦怠感	10 (27.8)	4 (1.6)
COVID-19	4 (11.1)	2 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象*3		
好中球減少症	21 (58.3)	135 (52.3)
白血球減少症	13 (36.1)	27 (10.5)
休薬に至った有害事象*3		
好中球減少症	22 (61.1)	120 (46.5)
白血球減少症	7 (19.4)	13 (5.0)
減量に至った有害事象		
好中球減少症	9 (25.0)	23 (8.9)

*1 : ASCENT-J02 試験 : MedDRA ver.26.0、ASCENT 試験 : MedDRA ver.25.0、*2 : 日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*3 : 日本人患者で発現割合が 3%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い事象として好中球減少症、白血球減少症等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、発熱性好中球減少症を含む死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象について、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.3 UGT1A1 遺伝子多型別の安全性について

本薬の構成成分である SN-38 の主な代謝酵素は UGT1A1 であり、UGT1A1 遺伝子多型別で本薬初回投与時の遊離 SN-38 の PK パラメータに明確な差異は認められていないものの (6.2.7 参照)、イリノテカンで UGT1A1 遺伝子多型により安全性プロファイルが異なることが知られていることから (「カンプト点滴静注 40 mg、同 100 mg」添付文書参照)、UGT1A1 遺伝子多型別の本薬の安全性プロファイルについて確認することとした。申請者は、ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団において認められた安全性情報を基に、UGT1A1 遺伝子多型別の本薬の安全性について、以下のように説明している。

UGT1A1 遺伝子多型別の安全性の概要は、表 46 のとおりであった。

表 46 UGT1A1 遺伝子多型別の安全性の概要
(ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における
本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団^{*1})

	例数 (%)		
	UGT1A1*28/*28 集団 71 例	UGT1A1*1/*28 集団 272 例	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団 285 例
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 ^{*2}	22 (37.3)	68 (31.6)	46 (21.3)

*1：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、*2：01 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、ASCENT 試験及び TROPiCS-02 試験において本薬 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。

ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団において、UGT1A1*1/*1 集団と比較して、UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 集団で発現割合が高かった有害事象は、表 47 のとおりであった。UGT1A1*1/*1 患者と比較して、UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 集団で発現割合が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象及び 3% 以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 47 UGT1A1*1/*1 集団と比較して UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 集団で発現割合が高かった有害事象⁴²⁾
(ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)		
	UGT1A1*28/*28 集団 71 例	UGT1A1*1/*28 集団 272 例	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団 285 例
全有害事象 ^{*1}			
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 ^{*2}			
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 ^{*3}			
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 ^{*2}			
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 ^{*2}			
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)

*1: 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、*2: 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、*3: 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

ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団において、UGT1A1 遺伝子多型別の発熱性好中球減少症、好中球減少症、貧血及び下痢の発現時期は表 48 のとおりであり、好中球減少症及び貧血の初回発現時期の中央値は、UGT1A1*1/*1 集団と比較して UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*1/*28 集団で短かった。

表 48 UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象⁴²⁾ の初回発現時期
(ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団)

PT (MedDRA ver.25.0)	発現日 (中央値 [最小値、最大値])		
	UGT1A1*28/*28 集団 71 例	UGT1A1*1/*28 集団 272 例	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団 285 例
全 Grade の発熱性好中球減少症	16 [7, 183]	14 [10, 471]	16 [9, 162]
Grade 3 以上の好中球減少症	15 [7, 91]	19 [6, 603]	21 [6, 309]
Grade 3 以上の貧血	16 [8, 230]	46 [4, 533]	64 [8, 494]
全 Grade の下痢	9 [1, 149]	13 [1, 630]	14 [1, 364]
Grade 3 以上の下痢	14 [6, 183]	35 [10, 550]	14 [4, 458]

また、ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団のうち、UGT1A1*28/*28 集団における G-CSF 製剤の一次予防投与の有無別の好中球減少症等の発現状況は表 49 のとおりであった。

表 49 G-CSF 製剤の一次予防投与の有無別の好中球減少症等^{*1}の発現状況
(ASCENT 試験、TROPiCS-02 試験及び 01 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団のうち、UGT1A1*28/*28 集団)

	例数 (%)	
	G-CSF 製剤の一次予防投与あり 8 例	G-CSF 製剤の一次予防投与なし 63 例
好中球減少症 ^{*2}		
全 Grade の有害事象	4 (50.0)	48 (76.2)
Grade 3 以上の有害事象	3 (37.5)	40 (63.5)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	5 (7.9)
発熱性好中球減少症		
全 Grade の有害事象	2 (25.0)	8 (12.7)
Grade 3 以上の有害事象	2 (25.0)	8 (12.7)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (25.0)	6 (9.5)
感染症 ^{*3}		
全 Grade の有害事象	0	8 (12.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	4 (6.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	4 (6.3)

*1 : MedDRA ver.25.0、*2 : MedDRA PT の「好中球減少症」及び「好中球数減少」、*3 : MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象のうち、MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」及び「発熱性好中球減少症」の発現から 11 日以内に発現した事象

さらに、日本等の東アジア地域で実施された、ASCENT-J02 試験、EVER-132-001 試験⁴²⁾ 及び EVER-132-002 試験⁴³⁾ の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団において、UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。

表 50 UGT1A1 遺伝子多型別の安全性の概要 (ASCENT-J02 試験、EVER-132-001 試験及び EVER-132-002 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団)

	例数 (%)		
	UGT1A1*28/*28、 UGT1A1*28/*6 又は UGT1A1*6/*6 集団 ^{*1}	UGT1A1*1/*28 又は UGT1A1*1/*6 集団 ^{*2}	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団
	18 例	98 例	147 例
全有害事象	18 (100)	98 (100)	147 (100)
Grade 3 以上の有害事象	16 (88.9)	84 (85.7)	108 (73.5)
死亡に至った有害事象	1 (5.6)	3 (3.1)	4 (2.7)
重篤な有害事象	4 (22.2)	25 (25.5)	30 (20.4)
投与中止に至った有害事象	0	4 (4.1)	7 (4.8)
休薬に至った有害事象	15 (83.3)	64 (65.3)	86 (58.5)
減量に至った有害事象 ^{*2}	8 (44.4)	30 (30.6)	27 (18.4)

*1 : *6/*27/*28 及び*27/*28 の患者が含まれる、*2 : *1/*27 の患者が含まれる

⁴²⁾ HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、中国で実施された海外第 II b 相試験

⁴³⁾ HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、中国、韓国及び台湾で実施された海外第 III 相試験

表 51 UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象⁴²⁾の発現状況 (ASCENT-J02 試験、EVER-132-001 試験及び EVER-132-002 試験の統合解析における本薬 10 mg/kg が投与された手術不能又は再発乳癌患者集団)

PT ^{*1}	例数 (%)		
	UGT1A1*28/*28、 UGT1A1*28/*6 又は UGT1A1*6/*6 集団 ^{*2}	UGT1A1*1/*28 又は UGT1A1*1/*6 集団 ^{*3}	UGT1A1*1/*1 (野生型) 集団
	18 例	98 例	147 例
発熱性好中球減少症	2 (11.1)	4 (4.1)	4 (2.7)
Grade 3 以上の好中球減少症	15 (83.3)	71 (72.4)	90 (61.2)
Grade 3 以上の貧血	4 (22.2)	24 (24.5)	19 (12.9)
Grade 3 以上の血小板減少症	1 (5.6)	4 (4.1)	6 (4.1)
下痢	12 (66.7)	55 (56.1)	61 (41.5)
Grade 3 以上の下痢	1 (5.6)	9 (9.2)	6 (4.1)

*1 : ASCENT-J02 試験及び EVER-132-002 試験は MedDRA ver.26.0、EVER-132-001 試験は MedDRA ver.25.0、*2 : *6/*27/*28 及び*27/*28 の患者が含まれる、*3 : *1/*27 の患者が含まれる

以上より、UGT1A1*28/*28 患者において、本薬投与による Grade 3 以上及び重篤な好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、下痢等の発現割合が高かった。また、UGT1A1*6 アレルを有する患者においても、上記の有害事象の発現割合が UGT1A1*1/*1 患者と比較して高くなる可能性があるが、検討された例数が限られることから評価には限界がある。しかしながら、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を設定した ASCENT 試験等の臨床試験において、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ていないことを考慮すると、本薬の投与開始前における UGT1A1 遺伝子多型の検査を必須とはせず、有害事象の慎重なモニタリング、副作用発現時の休薬、減量等の適切な対応によって本薬は管理可能と考える。なお、臨床試験において認められた UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提示された UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬の投与開始前に UGT1A1 遺伝子多型の検査を必須とはしない旨の申請者の説明は理解可能であり、臨床試験において認められた UGT1A1 遺伝子多型別の有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供することが適切と判断した。ただし、東アジア地域で頻度の高い UGT1A1*6 アレルを有する患者における検討は限られていることから、当該患者を含めた UGT1A1 遺伝子多型別の安全性については現在実施中の臨床試験等を含めて引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要があると考えられる。

機構は、以下の項では、ASCENT 試験、ASCENT-J02 試験等における安全性の結果を基に、本薬投与時に発現割合が高かった有害事象、本薬の構成成分としてイリノテカンの活性代謝物である SN-38 が含まれていることから、イリノテカンで注意喚起されている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける骨髄抑制の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群、並びに③ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける骨髄抑制の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、それぞれ①15 (1、286)、②10 (1、134) 及び③10 (7、274) であった。

表 52 いずれかの群又はコホートで 3 例以上に認められた骨髄抑制の発現状況
(ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホート)

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*2	197 (76.4)	145 (56.2)	130 (58.0)	91 (40.6)	31 (86.1)	23 (63.9)
好中球減少症	110 (42.6)	90 (34.9)	57 (25.4)	45 (20.1)	5 (13.9)	3 (8.3)
貧血	102 (39.5)	24 (9.3)	61 (27.2)	13 (5.8)	11 (30.6)	2 (5.6)
好中球数減少	71 (27.5)	54 (20.9)	46 (20.5)	34 (15.2)	27 (75.0)	19 (52.8)
白血球数減少	33 (12.8)	20 (7.8)	23 (10.3)	11 (4.9)	23 (63.9)	13 (36.1)
リンパ球数減少	20 (7.8)	3 (1.2)	13 (5.8)	5 (2.2)	4 (11.1)	0
発熱性好中球減少症	15 (5.8)	15 (5.8)	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (2.8)	1 (2.8)
白血球減少症	10 (3.9)	7 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.3)	0	0
血小板減少症	10 (3.9)	3 (1.2)	14 (6.3)	1 (0.4)	1 (2.8)	0
リンパ球減少症	7 (2.7)	2 (0.8)	0	0	0	0
血小板数減少	7 (2.7)	1 (0.4)	15 (6.7)	4 (1.8)	2 (5.6)	0

*1: ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2: 集計対象とされた事象の合計

表 53 重篤な骨髄抑制等の発現状況 (ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホート)

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った骨髄抑制	0	1 (0.4)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	0
重篤な骨髄抑制	23 (8.9)	9 (4.0)	0
発熱性好中球減少症	13 (5.0)	4 (1.8)	0
好中球減少症	5 (1.9)	1 (0.4)	0
貧血	3 (1.2)	2 (0.9)	0
好中球数減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	1 (0.4)	0	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制	22 (8.5)	7 (3.1)	0
発熱性好中球減少症	13 (5.0)	4 (1.8)	0
好中球減少症	5 (1.9)	1 (0.4)	0
貧血	2 (0.8)	1 (0.4)	0
好中球数減少	2 (0.8)	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	1 (0.4)	0	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った骨髄抑制	1 (0.4)	4 (1.8)	0
休薬に至った骨髄抑制	125 (48.4)	51 (22.8)	25 (69.4)
減量に至った骨髄抑制	30 (11.6)	46 (20.5)	9 (25.0)

*: ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける G-CSF 製剤の一次予防投与の有無別の好中球減少症等の発現状況は表 54 のとおりであった。国内外の診療ガイドライン（ASCO ガイドライン等）では、発熱性好中球減少症の発症リスクが 20%を超える場合及び発症リスクが 10~20%かつ患者がリスク因子を有する場合に G-CSF 製剤の一次予防投与が推奨されていること、好中球減少症等が発現した場合には G-CSF 製剤の二次予防投与等を考慮する旨が記載されていることから、ASCENT 試験の本薬群における発熱性好中球減少症の発現割合が 5.8%であったことを踏まえると、患者のリスク因子や本薬投与後の好中球減少症等の発現状況を考慮して G-CSF 製剤の予防投与の要否が判断されるものとする。

表 54 G-CSF 製剤の一次予防投与の有無別の好中球減少症等^{*1}の発現状況
(ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート)

	例数 (%)			
	ASCENT 試験 本薬群		ASCENT-J02 試験 第 II 相パートの TNBC コホート	
	G-CSF 製剤の 一次予防投与 あり 26 例	G-CSF 製剤の 一次予防投与 なし 232 例	G-CSF 製剤の 一次予防投与 あり 1 例	G-CSF 製剤の 一次予防投与 なし 35 例
好中球減少症 ^{*2}				
全 Grade の有害事象	10 (38.5)	155 (66.8)	0	31 (88.6)
Grade 3 以上の有害事象	8 (30.8)	127 (54.7)	0	21 (60.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (3.8)	6 (2.6)	0	0
発熱性好中球減少症				
全 Grade の有害事象	2 (7.7)	13 (5.6)	0	1 (2.9)
Grade 3 以上の有害事象	2 (7.7)	13 (5.6)	0	1 (2.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (7.7)	11 (4.7)	0	0
感染症 ^{*3}				
全 Grade の有害事象	0	28 (12.1)	0	5 (14.3)
Grade 3 以上の有害事象	0	11 (4.7)	0	1 (2.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	7 (3.0)	0	1 (2.9)

*1 : ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2 : MedDRA PT の「好中球減少症」及び「好中球数減少」、*3 : MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象のうち、MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」及び「発熱性好中球減少症」の発現から 11 日以内に発現した事象

上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った骨髄抑制は 14 例（発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症各 6 例、好中球減少症及び白血球減少症各 1 例）、本薬との因果関係の否定できない Grade 4 の骨髄抑制は 175 例（発熱性好中球減少症 63 例、好中球減少症 51 例、好中球数減少 38 例、白血球数減少 15 例、白血球減少症 10 例、好中球減少性敗血症 6 例、骨髄抑制 5 例、血小板減少症及び汎血球減少症各 3 例、血小板数減少、リンパ球減少症、貧血及び有熱性骨髄無形性各 2 例、顆粒球減少症 1 例（重複あり））に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な骨髄抑制が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況（G-CSF 製剤の一次予防投与の有無別及び UGT1A1 遺伝子多型別

の発現状況（7.R.3.3 参照）を含む）及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA SMQ の「非感染性下痢（広域）」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける下痢の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群、並びに③ASCENT-J02 試験における下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①12（1、274）、②14（1、190）及び③10（1、135）であった。

表 55 下痢の発現状況（ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート）

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第 II 相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢*2	168 (65.1)	30 (11.6)	38 (17.0)	2 (0.9)	19 (52.8)	6 (16.7)
下痢	168 (65.1)	30 (11.6)	38 (17.0)	2 (0.9)	17 (47.2)	4 (11.1)
大腸炎	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)
小腸炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.8)	0
肛門失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0

*1：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2：集計対象とされた事象の合計

表 56 重篤な下痢等の発現状況（ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート）

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第 II 相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った下痢	0	0	0
重篤な下痢	12 (4.7)	0	1 (2.8)
下痢	9 (3.5)	0	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (2.8)
大腸炎	1 (0.4)	0	0
小腸炎	1 (0.4)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な下痢	11 (4.3)	0	1 (2.8)
下痢	9 (3.5)	0	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.4)	0	1 (2.8)
小腸炎	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った下痢	1 (0.4)	0	0
休薬に至った下痢	16 (6.2)	1 (0.4)	1 (2.8)
減量に至った下痢	14 (5.4)	1 (0.4)	1 (2.8)

*：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

また、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の下痢の発現が認められた患者の詳細は、表 57 のとおりであった。

表 57 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の下痢を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	UGT1A1 遺伝子多型	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ASCENT	4	女	UGT1A1*1/*37*2	下痢	3	13	7	減量	後遺症あり
	6	女	UGT1A1*28/*28	下痢	3	183	4	減量	回復
	4	女	UGT1A1*1/*1	下痢	3	102	3	不変	回復
	7	女	UGT1A1*1/*28	下痢	3	17	3	減量	回復
	5	女	UGT1A1*1/*1	下痢	3	14	3	休薬	回復
	6	男	UGT1A1*1/*28	下痢	3	32	3	休薬	回復
	4	女	UGT1A1*1/*1	下痢	3	14	3	不変	回復
	6	女	UGT1A1*1/*1	小腸炎	3	15	17	減量	回復
	4	女	UGT1A1*1/*28	好中球減少性大腸炎	3	35	6	不変	回復
	ASCENT-J02	5	女	UGT1A1*1/*1	好中球減少性大腸炎	3	16	13	不変

*1：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2：UGT1A1*1 と UGT1A1*37 をヘテロ接合体で有する

上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った下痢は 2 例（好中球減少性大腸炎 2 例）に認められた。また、重篤な下痢は 184 例（下痢 121 例、好中球減少性大腸炎 28 例、大腸炎 26 例、小腸炎 6 例、腸炎 3 例、胃腸毒性 2 例、血性下痢、胃腸の炎症及び胃腸炎各 1 例（重複あり））認められ、このうち、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢は 166 例（下痢 111 例、好中球減少性大腸炎 28 例、大腸炎 23 例、小腸炎 5 例、胃腸毒性 2 例、腸炎及び胃腸の炎症各 1 例（重複あり））に認められた。加えて、重篤な下痢が認められた 122 例のうち、4 例では下痢に伴う重篤な脱水が認められ、3 例では重篤な急性腎障害が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な下痢が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与に際して下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況（UGT1A1 遺伝子多型別の発現状況（7.R.3.3 参照）を含む）及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 Infusion reaction

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

Infusion reaction として、MedDRA SMQ の「過敏症（広域）」及び「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する事象のうち、本薬投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験においては、本薬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行う事が推奨されていた。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける infusion reaction の発現状況は、表 58 及び表 59 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群、②TPC 群、及び③ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①39（1、505）、②22（1、246）及び③86（1、232）であった。

表 58 いずれかの群又はコホートで2例以上に認められた infusion reaction の発現状況
(ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験)

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction*2	88 (34.1)	3 (1.2)	49 (21.9)	3 (1.3)	7 (19.4)	0
咳嗽	20 (7.8)	0	15 (6.7)	0	0	0
呼吸困難	20 (7.8)	2 (0.8)	15 (6.7)	2 (0.9)	1 (2.8)	0
発疹	16 (6.2)	0	4 (1.8)	0	0	0
口内炎	12 (4.7)	1 (0.4)	6 (2.7)	0	5 (13.9)	0
そう痒症	12 (4.7)	0	4 (1.8)	0	1 (2.8)	0
低血圧	6 (2.3)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	4 (1.6)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	3 (1.2)	0	0	0	0	0
紅斑	3 (1.2)	0	3 (1.3)	0	0	0
過敏症	3 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	0
胸部不快感	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	2 (0.8)	0	2 (0.9)	0	0	0
斑状皮疹	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.8)	0	0	0	0	0

*1：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2：集計対象とされた事象の合計

表 59 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験)

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った infusion reaction	0	0	0
重篤な infusion reaction	1 (0.4)	3 (1.3)	0
投与中止に至った infusion reaction	0	0	0
休薬に至った infusion reaction	3 (1.2)	1 (0.4)	0
減量に至った infusion reaction	0	0	0

*：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction の発現が認められた患者の詳細は、表 60 のとおりであった。

表 60 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された 抗悪性腫瘍剤	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
01	4■	女	なし	アナフィラキシー 反応	3	85	不明	中止	回復
IMMU-132-06	6■	男	なし	心停止	4	127	37	休薬	回復
	不明	男	ペムブロリズマブ	注入に伴う反応	2	126	2	中止	回復
IMMU-132-13	不明	男	なし	注入に伴う反応	2	1	1	休薬	回復
	7■	女	なし	過敏症	3	78	1	休薬	回復
GS-US-577-6153	不明	男	なし	注入に伴う反応	不明	8	2	中止	回復
GS-US-576-6220	不明	男	カルボプラチン、 ペムブロリズマブ	アナフィラキシー 反応	4	1	不明	非該当	回復
	不明	男	ペムブロリズマブ	注入に伴う反応	不明	92	不明	中止	回復
海外製造販売後	不明	男	なし	胸部不快感	不明	1	不明	不明	未回復
	4■	女	なし	過敏症	不明	1	8	休薬	回復
	5■	女	なし	注入に伴う反応	不明	1	不明	中止	回復
	6■	女	なし	輸注関連過敏反応	不明	1	1	中止	回復
	5■	女	なし	注入に伴う反応	2	1	不明	不明	未回復
				そう痒性皮疹	2	1	不明	不明	未回復
	5■	女	なし	低血圧	不明	1	1	中止	回復
	4■	女	なし	心肺停止	5	2	不明	不明	死亡
	6■	女	なし	呼吸困難	不明	1	1	不変	回復
				咳嗽	不明	1	1	不変	回復
				気管支痙攣	不明	1	1	不変	回復
	5■	女	なし	胸部不快感	不明	1	1	休薬	回復
				呼吸困難	不明	1	1	休薬	回復
				咳嗽	不明	1	1	休薬	回復
	3■	女	なし	輸注関連過敏反応	不明	1	1	休薬	回復
注入に伴う反応				4	22	1	減量	回復	
不明	女	なし	呼吸困難	4	22	1	減量	回復	
不明	女	なし	過敏症	不明	不明	不明	中止	回復	
4■	女	なし	薬物過敏症	不明	不明	不明	中止	回復	
不明	女	なし	なし	アナフィラキシー 反応	不明	不明	不明	中止	不明

* : MedDRA ver.26.1、IMMU-132-13 試験：根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、GS-US-576-6220 試験：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与に際して infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける感染症の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群、並びに③ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①58（1、563）、②29（1、205）及び③60（17、163）であった。

表 61 いずれかの群又はコホートにおいて 3 例以上に認められた感染症の発現状況
(ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホート)

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象*2	139 (53.9)	25 (9.7)	81 (36.2)	19 (8.5)	13 (36.1)	1 (2.8)
尿路感染	35 (13.6)	1 (0.4)	18 (8.0)	4 (1.8)	0	0
上気道感染	32 (12.4)	0	7 (3.1)	0	0	0
上咽頭炎	18 (7.0)	0	5 (2.2)	0	6 (16.7)	0
肺炎	13 (5.0)	9 (3.5)	11 (4.9)	6 (2.7)	0	0
気管支炎	13 (5.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	10 (3.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻炎	8 (3.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
蜂巣炎	6 (2.3)	3 (1.2)	7 (3.1)	2 (0.9)	1 (2.8)	0
インフルエンザ	6 (2.3)	2 (0.8)	0	0	1 (2.8)	0
口腔ヘルペス	6 (2.3)	0	1 (0.4)	0	1 (2.8)	0
帯状疱疹	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0
血管デバイス感染	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
皮膚感染	4 (1.6)	0	2 (0.9)	0	1 (2.8)	0
結膜炎	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
医療機器関連感染	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	0	0
下気道感染	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
憩室炎	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
気道感染	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
膿疱性皮疹	3 (1.2)	0	0	0	0	0
歯感染	3 (1.2)	0	0	0	0	0
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (2.2)	5 (2.2)	0	0
カンジダ感染	2 (0.8)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.8)	0	5 (2.2)	0	0	0
膀胱炎	2 (0.8)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0
COVID-19	2 (0.8)	0	0	0	4 (11.1)	1 (2.8)
創傷感染	1 (0.4)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0

*1: ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2: 集計対象とされた事象の合計

表 62 重篤な感染症等の発現状況 (ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホート)

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った感染症	0	2 (0.9)	0
重篤な感染症	7 (2.7)	3 (1.3)	1 (2.8)
肺炎	3 (1.2)	1 (0.4)	0
敗血症	2 (0.8)	1 (0.4)	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4)	0	0
憩室炎	1 (0.4)	0	0
コリネバクテリウム感染	0	1 (0.4)	0
COVID-19	0	0	1 (2.8)
投与中止に至った感染症	3 (1.2)	2 (0.9)	0
休薬に至った感染症	28 (10.9)	14 (6.3)	5 (13.9)
減量に至った感染症	2 (0.8)	0	0

*: ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

また、ASCENT 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現が認められた患者の詳細は、表 63 のとおりであった。

表 63 本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症を発現した患者一覧 (ASCENT 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA ver.25.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
5	女	蜂巣炎	3	13	9	不変	回復
4	女	肺炎	3	39	6	中止	回復
5	女	肺炎	3	254	4	休薬	回復
3	女	敗血症	4	15	14	中止	回復
8	女	憩室炎	3	14	6	不変	回復
5	女	尿路感染	3	11	9	不変	回復
		肺炎	3	30	5	減量	回復
5	女	蜂巣炎	3	743	7	休薬	回復

上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症は 37 例 (敗血症 14 例、敗血症性ショック 7 例、好中球減少性敗血症 6 例、肺炎 2 例、クレブシエラ性敗血症、シュードモナス性敗血症、誤嚥性肺炎、細菌性敗血症、尿路感染、肺炎球菌性敗血症、肺敗血症及び腹部感染各 1 例) に認められた。また、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症は 165 例 (うち、2 例以上に認められた事象は、敗血症 35 例、肺炎 32 例、尿路感染 22 例、敗血症性ショック 19 例、好中球減少性敗血症 17 例、感染性小腸結腸炎及び尿路性敗血症各 5 例、感染 4 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染 3 例、菌血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、丹毒、帯状疱疹、クレブシエラ性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び細菌性肺炎各 2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な感染症が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与に際して感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験における ILD の発現状況は、表 64 及び表 65 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群における ILD の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ①152 (99、204) 及び②27 であった。

ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおいて、ILD は認められなかった。

表 64 ILD の発現状況 (ASCENT 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*1	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺臓炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺浸潤	1 (0.4)	0	0	0

*1: 集計対象とされた事象の合計

表 65 重篤なILD等の発現状況 (ASCENT試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例
死亡に至ったILD	0	0
重篤なILD	1 (0.4)	0
肺臓炎	1 (0.4)	0
投与中止に至ったILD	1 (0.4)	0
休薬に至ったILD	0	0
減量に至ったILD	0	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDの発現が認められた患者の詳細は、表66のとおりであった。

表 66 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDを発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	併用された抗悪性腫瘍剤	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
ASCENT	5	女	外国人	乳癌	なし	肺臓炎	3	204	49	中止	回復
01	6	女	外国人	乳癌	なし	放射線肺臓炎	2	300	3	休薬	回復
EVER-132-002	5	女	外国人	乳癌	なし	ILD	3	386	不明	中止	未回復
GS-US-576-6220	不明	女	外国人	NSCLC	ペムプロリズマブ	肺臓炎	3	45	7	中止	回復
GS-US-577-6153	不明	女	外国人	NSCLC	なし	肺臓炎	2	231	2 カ月 24 日	中止	後遺症あり
	不明	男	日本人	NSCLC	なし	肺臓炎	4	39	不明	中止	未回復
GS-US-592-6173	不明	女	外国人	乳癌	ペムプロリズマブ	細気管支炎	3	92	不明	中止	回復
IMMU-132-06	7	女	外国人	尿路上皮癌	なし	ILD	2	19	8	休薬	回復
	8	女	外国人	尿路上皮癌	なし	肺臓炎	3	374	2	中止	回復
	6	男	外国人	尿路上皮癌	なし	肺臓炎	4	61	10	休薬	後遺症あり

*: ASCENT試験はMedDRA ver.25.0、その他の試験はMedDRA ver.26.1、EVER-132-002試験: 2つ以上の化学療法歴のあるHR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、GS-US-576-6220試験: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、GS-US-577-6153試験: 白金系抗悪性腫瘍剤及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、GS-US-592-6173試験: 化学療法歴のないPD-L1陽性、HR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、IMMU-132-06: 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが複数例認められていること、イリノテカンにおいてILDは既知の有害事象であることを考慮すると、本薬投与に際してILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 その他

①過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として、MedDRA SMQの「過敏症 (広域)」及び「アナフィラキシー反応 (広域)」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける過敏症の発現状況は、表 67 及び表 68 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群、並びに③ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける過敏症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①22（1、499）、②21（1、246）及び③26（1、227）であった。

表 67 いずれかの群又はコホートにおいて 3 例以上に認められた過敏症の発現状況
（ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート）

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第 II 相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症*2	155 (60.1)	14 (5.4)	117 (52.2)	18 (8.0)	20 (55.6)	1 (2.8)
咳嗽	61 (23.6)	0	40 (17.9)	1 (0.4)	3 (8.3)	0
呼吸困難	45 (17.4)	10 (3.9)	47 (21.0)	12 (5.4)	1 (2.8)	0
発疹	32 (12.4)	1 (0.4)	12 (5.4)	1 (0.4)	2 (5.6)	0
口内炎	27 (10.5)	2 (0.8)	14 (6.3)	0	12 (33.3)	1 (2.8)
そう痒症	25 (9.7)	0	7 (3.1)	0	3 (8.3)	0
斑状丘疹状皮疹	18 (7.0)	0	3 (1.3)	0	1 (2.8)	0
低血圧	10 (3.9)	0	9 (4.0)	2 (0.9)	0	0
紅斑	7 (2.7)	0	6 (2.7)	0	0	0
胸部不快感	4 (1.6)	0	2 (0.9)	0	0	0
皮膚炎	4 (1.6)	0	2 (0.9)	0	1 (2.8)	0
過敏症	4 (1.6)	0	2 (0.9)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4 (1.6)	0	2 (0.9)	0	0	0
結膜炎	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	4 (1.6)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	4 (1.6)	0	0	0	1 (2.8)	0
限局性浮腫	3 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	0
浮腫	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.2)	0	0	0	1 (2.8)	0
膿疱性皮疹	3 (1.2)	0	0	0	0	0
喘鳴	3 (1.2)	0	0	0	0	0

*1：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2：集計対象とされた事象の合計

表 68 重篤な過敏症等の発現状況 (ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホート)

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第Ⅱ相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った過敏症	1 (0.4)	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	0	0
重篤な過敏症	6 (2.3)	12 (5.4)	0
呼吸困難	2 (0.8)	7 (3.1)	0
呼吸不全	2 (0.8)	2 (0.9)	0
肺臓炎	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0	0
咳嗽	0	1 (0.4)	0
低血圧	0	1 (0.4)	0
呼吸窮迫	0	1 (0.4)	0
腫脹	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った過敏症	2 (0.8)	3 (1.3)	0
休薬に至った過敏症	8 (3.1)	6 (2.7)	0
減量に至った過敏症	2 (0.8)	1 (0.4)	0

* : ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症は 36 例（呼吸困難 9 例、低血圧、注入に伴う反応及び肺臓炎各 5 例、口内炎及び呼吸不全各 3 例、アナフィラキシー反応及び間質性肺疾患各 2 例、心停止、過敏症、急性呼吸不全及びショック各 1 例（重複あり））に認められた。

また、本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症の発現（表 60 で記載した本薬投与の当日又は翌日に発現した事象並びに表 66 で記載した ILD に該当する MedDRA PT「間質性肺疾患」及び「肺臓炎」を除く）が認められた患者の詳細は、表 69 のとおりであった。

表 69 本薬との因果関係の否定できない重篤な過敏症*1を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*2	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ASCENT	7	女	呼吸不全	5	23	1	非該当	死亡
	5	女	斑状丘疹状皮疹	1	5	3	不変	回復
01	6	女	呼吸困難	2	19	3	減量	回復
	7	男	呼吸困難	3	88	1	不変	回復
	7	女	急性呼吸不全	3	13	52	減量	回復
TROPiCS-02	5	女	口内炎	3	41	不明	中止	未回復
EVER-132-001	5	女	ショック	5	不明	2	中止	死亡
IMMU-132-06	5	男	口内炎	3	15	4	休薬	回復
GS-US-577-6153	不明	女	呼吸困難	3	36	不明	非該当	未回復
	不明	男	注入に伴う反応	2	72	6	不変	回復
IMMU-132-11	7	女	呼吸不全	3	181	4	非該当	後遺症あり
	7	男	呼吸困難	2	11	5	不変	後遺症あり
	7	男	呼吸困難	3	15	4	不変	回復
	不明	女	呼吸困難	3	100	7	不明	後遺症あり
	5	男	呼吸困難	3	6	4	不変	回復
	不明	男	低血圧	3	126	6	不変	回復
	不明	男	低血圧	3	215	5	中止	回復
	不明	男	呼吸困難	3	223	6	中止	回復
	不明	男	低血圧	3	17	5	不明	回復
	不明	女	口内炎	2	31	5	不変	回復
IMMU-132-13	不明	男	呼吸困難	4	21	不明	非該当	死亡
	不明	男	低血圧	4	6	8	不明	回復
	6	男	呼吸不全	5	3	不明	中止	死亡
	不明	男	低血圧	4	17	不明	中止	後遺症あり
	不明	男	低血圧	3	28	5	減量	回復
	不明	男	低血圧	1	92	不明	中止	後遺症あり

*1：本薬投与の当日又は翌日に発現した事象並びに MedDRA PT の「間質性肺疾患」及び「肺臓炎」を除く、*2：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、その他の試験は MedDRA ver.26.1、EVER-132-001 試験：2つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能・再発乳癌患者を対象とした海外第 II b 相試験、IMMU-132-06 試験：根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験、GS-US-577-6153 試験：白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験、IMMU-132-11 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第 II 相試験、IMMU-132-13 試験：根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 III 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められているものの、原疾患や併存症等の影響が考えられる患者が含まれること、ASCENT 試験において TPC 群と比較して本薬群において重篤な過敏症の発現割合が明らかに高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、本薬投与による重篤な過敏症の発現リスクについて、臨床試験における過敏症の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

②消化管障害（下痢、腸閉塞を除く）

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA PT の「悪心」、「便秘」、「嘔吐」、「腹痛」、「口内炎」、「上腹部痛」、「胃食道逆流症」及び「消化不良及び腹部膨満」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける消化管障害の発現状況は、表 70 及び表 71 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群及び②TPC 群、並びに③ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホートにおける消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①8（1、347）、②8（1、140）及び③3（1、227）であった。

表 70 消化管障害の発現状況（ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート）

PT ^{*1}	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第 II 相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害 ^{*2}	217 (84.1)	17 (6.6)	122 (54.5)	6 (2.7)	33 (91.7)	1 (2.8)
悪心	161 (62.4)	8 (3.1)	68 (30.4)	1 (0.4)	23 (63.9)	0
便秘	96 (37.2)	1 (0.4)	52 (23.2)	0	16 (44.4)	0
嘔吐	87 (33.7)	5 (1.9)	36 (16.1)	3 (1.3)	5 (13.9)	0
腹痛	54 (20.9)	7 (2.7)	18 (8.0)	3 (1.3)	2 (5.6)	0
口内炎	27 (10.5)	2 (0.8)	14 (6.3)	0	12 (33.3)	1 (2.8)
上腹部痛	24 (9.3)	1 (0.4)	8 (3.6)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	14 (5.4)	0	7 (3.1)	0	0	0
腹部膨満	12 (4.7)	0	7 (3.1)	0	0	0
消化不良	11 (4.3)	0	8 (3.6)	1 (0.4)	0	0

*1：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2：集計対象とされた事象の合計

表 71 重篤な消化管障害等の発現状況（ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第 II 相パートの TNBC コホート）

PT [*]	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第 II 相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った消化管障害	0	0	0
重篤な消化管障害	6 (2.3)	4 (1.8)	0
腹痛	3 (1.2)	3 (1.3)	0
悪心	2 (0.8)	0	0
嘔吐	2 (0.8)	0	0
上腹部痛	1 (0.4)	0	0
便秘	0	1 (0.4)	0
消化不良	0	1 (0.4)	0
治験薬の因果関係が否定できない重篤な消化管障害	2 (0.8)	2 (0.9)	0
悪心	2 (0.8)	0	0
嘔吐	2 (0.8)	0	0
腹痛	0	1 (0.4)	0
便秘	0	1 (0.4)	0
消化不良	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った消化管障害	0	0	0
休薬に至った消化管障害	7 (2.7)	0	0
減量に至った消化管障害	6 (2.3)	2 (0.9)	0

*：ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

また、ASCENT 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の消化管障害の発現が認められた患者の詳細は、表 72 のとおりであった。

表 72 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の消化管障害を発現した患者一覧 (ASCENT 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA ver.25.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
6■	女	悪心	3	7	6	休薬	回復
4■	女	嘔吐	3	102	3	不変	回復
		悪心	3	102	3	不変	回復

上記以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害は 90 例（嘔吐 45 例、悪心 41 例、腹痛 19 例、口内炎 6 例、上腹部痛 4 例、腹部膨満 3 例、胃食道逆流性疾患及び便秘各 2 例（重複あり））に認められた。死亡に至った消化管障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められているものの、大部分は短期間で回復していること、ASCENT 試験において TPC 群と比較して本薬群において重篤な消化管障害の発現割合が明らかに高い傾向は認められていないことを考慮すると、本薬投与による消化管障害の発現リスクについて、臨床試験における消化管障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

③肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」に該当する事象を集計した。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける肝機能障害の発現状況は、表 73 及び表 74 のとおりであった。ASCENT 試験の①本薬群、②TPC 群、及び③ASCENT-J02 試験の第Ⅱ相パートの TNBC コホートにおける肝機能障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、それぞれ①29 (1、785)、②16 (1、255) 及び③29 (7、159) であった。

表 73 いずれかの群又はコホートで3例以上に認められた肝機能障害の発現状況
(ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホート)

PT*1	例数 (%)					
	ASCENT 試験				ASCENT-J02 試験	
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例		第II相パートの TNBC コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*2	64 (24.8)	14 (5.4)	51 (22.8)	13 (5.8)	7 (19.4)	0
AST 増加	30 (11.6)	7 (2.7)	27 (12.1)	6 (2.7)	5 (13.9)	0
ALT 増加	28 (10.9)	3 (1.2)	22 (9.8)	3 (1.3)	4 (11.1)	0
血中 ALP 増加	17 (6.6)	3 (1.2)	12 (5.4)	2 (0.9)	0	0
低アルブミン血症	11 (4.3)	0	9 (4.0)	0	0	0
GGT 増加	7 (2.7)	1 (0.4)	6 (2.7)	4 (1.8)	1 (2.8)	0
血中ビリルビン増加	7 (2.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
血中 ALP 異常	3 (1.2)	0	0	0	0	0
肝細胞融解	2 (0.8)	0	3 (1.3)	0	0	0
腹水	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0

*1 : ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 74 重篤な肝機能障害等の発現状況 (ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホート)

PT*	例数 (%)		
	ASCENT 試験		ASCENT-J02 試験
	本薬群 258 例	TPC 群 224 例	第II相パートの TNBC コホート 36 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
食道静脈瘤出血	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った肝機能障害	0	0	0

* : ASCENT 試験は MedDRA ver.25.0、ASCENT-J02 試験は MedDRA ver.26.0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 75 のとおりであった。

表 75 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用された抗悪性腫瘍剤	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
TROPiCS-02	5■	女	なし	高ビリルビン血症	3	18	11	中止	回復
				血中ビリルビン増加	3	110	不明	中止	未回復
EVER-132-001	4■	女	なし	AST 増加	3	89	1 カ月 10 日	中止	回復
				ALT 増加	3	89	23	中止	回復
IMMU-132-13	不明	女	なし	腹水	3	163	不明	休薬	未回復
				肝胆道系疾患	5	15	不明	中止	死亡
				ALT 増加	3	341	5	休薬	回復
				AST 増加	3	341	2	休薬	回復
EVER-132-002	5■	女	なし	ALT 増加	3	244	2 カ月 2 日	休薬	回復
				ALT 増加	3	244	2 カ月 2 日	休薬	回復
				ALT 増加	3	244	2 カ月 2 日	休薬	回復
GS-US-576-6220	不明	男	ペムプロリズマブ、カルボプラチン	AST 増加	4	25	不明	不明	回復
GS-US-592-6173	不明	女	ペムプロリズマブ	ALT 増加	3	58	11	非該当	回復
海外製造販売後	5■	女	不明	高ビリルビン血症	3	7	8	休薬	回復
				肝毒性	3	1	不明	中止	未回復
				高ビリルビン血症	3	不明	不明	中止	不明

* : MedDRA ver.26.1、EVER-132-001 試験：2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能・再発乳癌患者を対象とした海外第 II b 相試験、IMMU-132-13 試験：根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 III 相試験、EVER-132-002 試験：2 つ以上の化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第 III 相試験、GS-US-576-6220 試験：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験、GS-US-592-6173 試験：化学療法歴のない PD-L1 陽性、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験

なお、本薬の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害は 18 例に認められたものの、すべての患者において肝転移、併用薬等の肝機能障害の原因となり得る他の要因が認められており、Hy's law の薬剤性肝障害の基準を満たす患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本薬投与により重篤な肝機能障害が認められているものの、肝転移や併用薬等の影響と考えられる患者が含まれること、ASCENT 試験において TPC 群と比較して本薬群において重篤な肝機能障害の発現割合が明らかに高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、本薬投与による肝機能障害の発現リスクについて、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、本申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
全身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	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与は、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性（HER2 発現が IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）が確認された乳癌患者を対象とすること。 本薬の投与を行う場合には、2 つ以上の全身療法による前治療歴（転移・再発に対する少なくとも 1 つの前治療歴を含む）を有する患者を対象とすること。 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（乳癌）（v.2.2024）
HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する二次治療として、本薬投与は強く推奨される。
- NCI-PDQ（乳癌）（2024 年 5 月 28 日版）
本薬は、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つである。
- ESMO ガイドライン（v.1.1.2023）
HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する二次治療として、本薬投与は強く推奨される。
- ABC ガイドライン（第 6 及び 7 版、2024 年）
2 つ以上の化学療法歴（そのうち少なくとも 1 つは手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴）を有する HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して、本薬投与は推奨される治療選択肢である。

申請者は、本薬投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

ASCENT 試験の結果、2 つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。ASCENT 試験の対象患者は、原則として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であったものの、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 カ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 つとみなすこととしていたことに加え、下記の点を考慮すると、乳癌に対して 2 つ以上の化学療法歴を有し、そのうち少なくとも 1 つは手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢になると考える。

- 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 カ月を超えて疾患進行が認められた患者に対しても、有効性及び安全性の観点から周術期に投与された薬剤の再投与が適切でないと判断される場合には、本薬が治療選択肢になると考えること

また、ASCENT 試験の対象患者はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者であり（7.1.2.2 参照）、組み入れられた全例がタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有していた。ただし、下記の点を考慮すると、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者に対しても、本薬を投与することは許容されると考える。

- 本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の作用機序は異なることから、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無に関わらず本薬の有効性は期待できると考えること
- 末梢神経障害等の有害事象のためにタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が適切ではない患者に対して、本薬を投与する意義があると考えられること

加えて、国内外の診療ガイドラインにおいて、HER2 陰性（IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 陰性）のうち、HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 陰性）の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療が別途推奨されていることから、本薬の投与対象は HER2 陰性（HER2 低発現を含む）であることを注意喚起することが適切と考える。さらに、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。

以上より、添付文書の臨床成績の項において ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の対象患者の前治療歴を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「全身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」と設定した。

- 本薬の投与は、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性（HER2 発現が IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）が確認された乳癌患者を対象とすること。
- 本薬の投与を行う場合には、2 つ以上の全身療法による前治療歴（転移・再発に対する少なくとも 1 つの前治療歴を含む）を有する患者を対象とすること。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

- HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者に対するトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
- 生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対するオラパリブ及びタラゾパリブ

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ASCENT 試験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に加えて、本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと、HR

陰性かつ HER2 陰性の乳癌の治療体系におけるタキサン系抗悪性腫瘍剤の臨床的位置付けを踏まえると、本薬の投与を行う場合には、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旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

また、ASCENT 試験では、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 HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者が対象とされ、本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、ASCENT 試験では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 カ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 1 つの化学療法歴とみなした上で、2 つ以上の化学療法歴のある患者も組み入れ可能とされていたこと等から、当該患者に対する本薬投与も許容されると考える。したがって、ASCENT 試験の対象患者の前治療歴について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を含む臨床試験の項の内容を熟知し、適応患者を選択することが適切と判断した。

さらに、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験における対象患者の HER2 陰性の定義については、添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と判断した。

以上より、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験における対象患者の前治療歴及び HER2 陰性の定義について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と整備して設定することが適切と判断した。

- タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

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

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬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。本薬を 10 mg/kg を超える用量で投与しないこと。 • 本薬は点滴静注し、静脈内プッシュ投与又はボラス投与は行わないこと。 • 本薬の初回投与は 3 時間かけて行い、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。Infusion reaction が認められた場合、本薬の注入速度を遅くするか投与を中断すること。Grade 4 の Infusion reaction が認められた場合は、本薬の投与を中止すること。 • 本薬投与時にあらわれることがある Infusion reaction を予防するために、本薬の投与前に解熱剤、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。 • 本薬投与時にあらわれることがあるがん薬物療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）を予防するために、本薬の投与前に 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）の投与を行うことが望ましい。 • 副作用発現時の用量調節基準について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、サシヅマブ 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。	<ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本薬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。 • 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第II相パートの TNBC コホートが実施され、2つ以上の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.1.1.1 及び 7.1.2.2 参照）ことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 01 試験の第I相パートにおいて、本薬 12 mg/kg 投与（3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に静脈内投与）が MTD と決定されたものの、12 mg/kg 群の9例中5例では第2サイクルの第1日目までに投与延期、4例では第2サイクルの第1日目までに本薬の投与延期又は減量が必要となったこと
- 01 試験の第II相パートにおいて、本薬 8 mg/kg 群と 10 mg/kg 群（いずれも3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に静脈内投与）との間で安全性に明確な差異は認められなかった一方、8 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群で奏効率等の有効性が高い傾向が認められた⁴⁴⁾ こと
- ASCENT-J02 試験の第I相パートにおいて、日本人患者における本薬 10 mg/kg 投与（3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に静脈内投与）の忍容性が確認されたこと

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。

加えて、ASCENT 試験、ASCENT-J02 試験等の設定に基づき、本薬の点滴時間等の投与方法の詳細、有害事象の軽減のための前投薬等について注意喚起することが適切と考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のとおり設定した。

⁴⁴⁾ 治験担当医師判定による奏効率の結果は、8 mg/kg 群で 10%（5/50 例）、10 mg/kg 群で 22%（15/68 例）であった。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	<ul style="list-style-type: none"> 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。 本薬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。本薬を10 mg/kg を超える用量で投与しないこと。 本薬は点滴静注し、静脈内プッシュ投与又はボラス投与は行わないこと。 本薬の初回投与は3時間かけて行い、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。Infusion reaction が認められた場合、本薬の注入速度を遅くするか投与を中断すること。Grade 4 の Infusion reaction が認められた場合は、本薬の投与を中止すること。 本薬投与時にあらわれることがある Infusion reaction を予防するために、本薬の投与前に解熱剤、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。 本薬投与時にあらわれることがあるがん薬物療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）を予防するために、本薬の投与前に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）の投与を行うことが望ましい。 副作用発現時の用量調節基準について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量について、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の第II相パートのTNBCコホートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した旨の申請者の説明を了承した。ただし、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験では本薬の点滴時間及び有害事象の発現状況等の患者の状態に応じて本薬を減量する旨が具体的に設定され、当該設定に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、ASCENT 試験等において設定されていた上記の内容についても用法・用量に明記することが適切と考える。

また、用法・用量に関連する注意の項について、本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与及び infusion reaction に対する前投薬に関する注意喚起を設定する旨の申請者の説明を了承した。その他の注意喚起については、用法・用量において明確に設定されていること、がん化学療法において一般的な内容であること、添付文書のその他の項に設定することが適切な内容であること等から、用法・用量に関連する注意として設定する必要はないと考える。以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように整備して設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、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。	<ul style="list-style-type: none"> 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本薬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。

7.R.5.2 休薬・減量・投与中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・投与中止の目安について、以下のように説明している。

ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験では本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験の設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定した。

- ASCENT 試験では Grade 3 の infusion reaction が発現した場合に、ASCENT-J02 試験では最適な管理にもかかわらず6時間以内に回復しない Grade 2 又は Grade 3 の infusion reaction が複数回発現した

場合に、本薬を中止する旨が設定されていたものの、当該試験で認められた MedDRA PT の「注入に伴う反応」は ASCENT 試験の 2 例のみであったこと等から、Grade 4 の infusion reaction が発現した場合にのみ本薬の投与を中止する旨を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Infusion reaction 発現時の用量調節基準について、最適な管理にもかかわらず 6 時間以内に回復しない Grade 2 又は Grade 3 の infusion reaction が複数回発現後に本薬投与を再開した患者は限られていること、本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、MedDRA PT の「注入に伴う反応」以外にも本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められていること (7.R.3.6 参照) 等から、ASCENT-J02 試験の設定を踏まえ、適切な管理にもかかわらず 6 時間以内に回復しない Grade 2 又は 3 の infusion reaction が複数回発現した場合には本薬を中止することが適切と考える。

また、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験では、下記のいずれかに該当する好中球減少症が発現した場合又は臨床的に必要な場合に G-CSF 製剤を投与する旨が規定されていたものの、本薬の減量については設定されていなかった。しかしながら、G-CSF 製剤を投与せずに本薬を同一用量で再開した患者は極めて限られていること、診療ガイドラインにおいて、G-CSF 製剤が投与された上で発熱性好中球減少症等が発現した場合には化学療法の減量も推奨されていること (NCCN ガイドライン (造血因子製剤) (v.3.2024) 等)、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症が複数例認められていること等を考慮すると、G-CSF 製剤を投与した上で同一用量で再開できる旨に加えて、1 段階減量して再開できる旨も設定することが適切と考える。

- Grade 4 が 7 日以上継続
- Grade 4 かつ臨床的に必要な場合
- 発熱性好中球減少症
- 投与予定日に Grade 3 又は 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

さらに、ASCENT 試験及び ASCENT-J02 試験では、各サイクルの第 8 日目の投与予定日に好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満であり、1 週間を超えても好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復しない場合には本薬の投与は行わないこととし、次サイクルの第 1 日目の投与予定日に好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復した場合に本薬の投与を再開可能とされていたことから、当該内容を本薬の投与基準として記載することが適切と考える。

以上より、本薬の休薬・減量・投与中止の目安を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。副作用により本薬を減量した場合には、再増量しないこと。

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 <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
	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。
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	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。
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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、01 試験及び ASCENT 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である好中球減少症に伴う重篤な感染症、重度の下痢及び過敏症を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の 01 試験及び ASCENT 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 160 例及び 18 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は新規作用機序を有する薬剤であり、日本人の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、骨髄抑制、重度の下痢、infusion reaction、感染症及びILDを設定することが適切と判断した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、該当がない場合は記載を省略する。

7.3.1 国内第 I / II 相試験 (ASCENT-J02 試験)

7.3.1.1 第 I 相パート

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。コホート A 及び B のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、それぞれ表 76 及び表 77 のとおりであった。

表 76 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (ASCENT-J02 試験、第 I 相パート、コホート A) ⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	6 mg/kg 群 2 例		10 mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2 (100)	0	6 (100)	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	1 (50.0)	0	4 (66.7)	4 (66.7)
白血球減少症	1 (50.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
貧血	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)
胃腸障害				
悪心	2 (100)	0	5 (83.3)	0
下痢	0	0	4 (66.7)	0
便秘	0	0	2 (33.3)	0
上腹部痛	0	0	2 (33.3)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (50.0)	0	2 (33.3)	0
神経系障害				
頭痛	0	0	2 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (100)	0	5 (83.3)	0
そう痒症	0	0	2 (33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (33.3)	0

表 77 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (ASCENT-J02 試験、第 I 相パート、コホート B) ⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	6 mg/kg 群 4 例		10 mg/kg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	1 (25.0)	3 (100)	2 (66.7)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (100)	2 (66.7)
白血球減少症	1 (25.0)	0	3 (100)	2 (66.7)
胃腸障害				
悪心	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0
下痢	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0
便秘	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0
免疫系障害				
季節性アレルギー	2 (50.0)	0	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0
神経系障害				
浮動性めまい	2 (50.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	3 (75.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、コホート A で 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート A 10 mg/kg 群で発熱 1 例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート A 10 mg/kg 群で貧血 1 例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 第 II 相パートの TNBC コホート

有害事象は、36/36 例 (100.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認められた。発現割合が 30% 以上の有害事象は表 78 のとおりであった。

表 78 発現割合が 30% 以上の有害事象 ⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	26 (72.2)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	31 (86.1)	21 (58.3)
白血球減少症	23 (63.9)	13 (36.1)
貧血	11 (30.6)	2 (5.6)
胃腸障害		
悪心	23 (63.9)	0
下痢	17 (47.2)	4 (11.1)
便秘	16 (44.4)	0
口内炎	12 (33.3)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	16 (44.4)	0

重篤な有害事象は、5/36 例 (13.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は表 79 のとおりであった。

表 79 認められた重篤な有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	36 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	5 (13.9)	1 (2.8)
COVID-19	1 (2.8)	0
痔核	1 (2.8)	0
好中球減少性大腸炎	1 (2.8)	1 (2.8)
小腸穿孔	1 (2.8)	0
腫瘍疼痛	1 (2.8)	0

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。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (01 試験)

7.3.2.1 第 I 相パート

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で発現割合が 50%以上の有害事象は表 80 のとおりであった。

表 80 いずれかの群で発現割合が 50%以上の有害事象⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	①8 mg/kg 群 8 例		②10 mg/kg 群 5 例		③12 mg/kg 群 9 例		④18 mg/kg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	5 (62.5)	5 (100)	3 (60.0)	9 (100)	8 (88.9)	3 (100)	2 (66.7)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	8 (88.9)	5 (55.6)	3 (100)	2 (66.7)
胃腸障害								
悪心	7 (87.5)	1 (12.5)	3 (60.0)	0	5 (55.6)	0	3 (100)	0
下痢	5 (62.5)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	2 (66.7)	0
嘔吐	3 (37.5)	0	3 (60.0)	0	4 (44.4)	0	2 (66.7)	0
腹痛	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (40.0)	0	3 (33.3)	0	2 (66.7)	0
便秘	5 (62.5)	0	1 (20.0)	0	2 (22.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	7 (87.5)	2 (25.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	8 (88.9)	2 (22.2)	2 (66.7)	0
発熱	6 (75.0)	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	4 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (22.2)	0	1 (33.3)	0
低マグネシウム血症	2 (25.0)	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0
精神障害								
不眠症	1 (12.5)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	4 (50.0)	0	4 (80.0)	0	4 (44.4)	0	1 (33.3)	0

重篤な有害事象は、①4/8 例 (50.0%)、②1/5 例 (20.0%)、③3/9 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は表 81 のとおりであった。

表 81 認められた重篤な有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	①8 mg/kg 群 8 例		②10 mg/kg 群 5 例		③12 mg/kg 群 9 例		④18 mg/kg 群 3 例	
	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象
全有害事象	4 (50.0)	0	1 (20.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0
腹痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
胆管狭窄	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
低血圧	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
肝膿瘍	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
末梢血管塞栓症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①3/8 例 (37.5%)、②1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82 認められた治験薬の投与中止に至った有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	①8 mg/kg 群 8 例		②10 mg/kg 群 5 例		③12 mg/kg 群 9 例		④18 mg/kg 群 3 例	
	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象	全有害事象	治験薬との 因果関係が 否定できな い有害事象
全有害事象	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
胆管狭窄	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
胃穿孔	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0

7.3.2.2 第Ⅱ相パート

有害事象は、8 mg/kg 群で 72/73 例 (98.6%)、10 mg/kg 群で 397/397 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 mg/kg 群で 70/73 例 (95.9%)、10 mg/kg 群で 388/397 例 (97.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 30% 以上の有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	8 mg/kg 群 73 例		10 mg/kg 群 397 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	72 (98.6)	48 (65.8)	397 (100)	304 (76.6)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	34 (46.6)	27 (37.0)	234 (58.9)	164 (41.3)
貧血	31 (42.5)	8 (11.0)	168 (42.3)	52 (13.1)
胃腸障害				
悪心	48 (65.8)	3 (4.1)	276 (69.5)	21 (5.3)
下痢	42 (57.5)	5 (6.8)	248 (62.5)	38 (9.6)
嘔吐	33 (45.2)	3 (4.1)	175 (44.1)	15 (3.8)
便秘	23 (31.5)	0	154 (38.8)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	44 (60.3)	6 (8.2)	217 (54.7)	33 (8.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	22 (30.1)	1 (1.4)	140 (35.3)	4 (1.0)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	40 (54.8)	0	163 (41.1)	0

重篤な有害事象は、8 mg/kg 群で 25/73 例 (34.2%)、10 mg/kg 群で 159/397 例 (40.1 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 73 例		TPC 群 397 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	25 (34.2)	7 (9.6)	159 (40.1)	67 (16.9)
発熱性好中球減少症	2 (2.7)	2 (2.7)	17 (4.3)	17 (4.3)
下痢	2 (2.7)	2 (2.7)	16 (4.0)	13 (3.3)
肺炎	1 (1.4)	1 (1.4)	13 (3.3)	2 (0.5)
呼吸困難	0	0	12 (3.0)	2 (0.5)
嘔吐	1 (1.4)	0	10 (2.5)	7 (1.8)
悪心	0	0	10 (2.5)	6 (1.5)
好中球減少症	0	0	9 (2.3)	9 (2.3)
胸痛	2 (2.7)	0	2 (0.5)	0
心房細動	2 (2.7)	0	1 (0.3)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8 mg/kg 群で 5/73 例 (6.8%)、10 mg/kg 群で 33/397 例 (8.3 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85 いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 73 例		TPC 群 397 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	5 (6.8)	3 (4.1)	33 (8.3)	15 (3.8)
下痢	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
疲労	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (1.0)	2 (0.5)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
咳嗽	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
鼻閉	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
嘔吐	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
喘鳴	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腺癌	1 (1.4)	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (1.4)	0	0	0

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (ASCENT 試験)

有害事象は本薬群の 257/258 例 (99.6%)、TPC 群の 219/224 例 (97.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 252/258 例 (97.7%)、TPC 群の 192/224 例 (85.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	257 (99.6)	188 (72.9)	219 (97.8)	145 (64.7)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	165 (64.0)	135 (52.3)	98 (43.8)	76 (33.9)
貧血	103 (39.9)	24 (9.3)	62 (27.7)	13 (5.8)
白血球減少症	43 (16.7)	27 (10.5)	27 (12.1)	13 (5.8)
リンパ球減少症	26 (10.1)	5 (1.9)	13 (5.8)	5 (2.2)
血小板減少症	17 (6.6)	4 (1.6)	28 (12.5)	5 (2.2)
胃腸障害				
悪心	161 (62.4)	8 (3.1)	68 (30.4)	1 (0.4)
下痢	168 (65.1)	30 (11.6)	38 (17.0)	2 (0.9)
便秘	96 (37.2)	1 (0.4)	52 (23.2)	0
嘔吐	87 (33.7)	5 (1.9)	36 (16.1)	3 (1.3)
腹痛	54 (20.9)	7 (2.7)	18 (8.0)	3 (1.3)
口内炎	27 (10.5)	2 (0.8)	14 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	133 (51.6)	11 (4.3)	89 (39.7)	19 (8.5)
発熱	39 (15.1)	1 (0.4)	32 (14.3)	5 (2.2)
無力症	40 (15.5)	4 (1.6)	29 (12.9)	3 (1.3)
末梢性浮腫	25 (9.7)	0	24 (10.7)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	35 (13.6)	1 (0.4)	18 (8.0)	1 (0.4)
上気道感染	32 (12.4)	0	7 (3.1)	0
臨床検査				
AST 増加	30 (11.6)	7 (2.7)	27 (12.1)	6 (2.7)
ALT 増加	28 (10.9)	3 (1.2)	22 (9.8)	3 (1.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	71 (27.5)	4 (1.6)	46 (20.5)	2 (0.9)
低カリウム血症	46 (17.8)	7 (2.7)	29 (12.9)	1 (0.4)
低マグネシウム血症	32 (12.4)	0	13 (5.8)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	45 (17.4)	3 (1.2)	30 (13.4)	4 (1.8)
関節痛	40 (15.5)	2 (0.8)	21 (9.4)	0
神経系障害				
頭痛	47 (18.2)	2 (0.8)	28 (12.5)	1 (0.4)
浮動性めまい	27 (10.5)	0	16 (7.1)	0
末梢性ニューロパチー	9 (3.5)	0	24 (10.7)	3 (1.3)
精神障害				
不眠症	30 (11.6)	0	11 (4.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	61 (23.6)	0	40 (17.9)	1 (0.4)
呼吸困難	45 (17.4)	10 (3.9)	47 (21.0)	12 (5.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	121 (46.9)	0	36 (16.1)	0
発疹	32 (12.4)	1 (0.4)	12 (5.4)	1 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 69/258 例 (26.7%)、TPC 群で 64/224 例 (28.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 87 のとおりであった。

表 87 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	69 (26.7)	40 (15.5)	64 (28.6)	19 (8.5)
下痢	9 (3.5)	9 (3.5)	0	0
好中球減少症	7 (2.7)	7 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.4)
肺炎	7 (2.7)	3 (1.2)	4 (1.8)	3 (1.3)
呼吸困難	2 (0.8)	0	7 (3.1)	0
発熱	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (2.2)	2 (0.9)
胸水	2 (0.8)	0	6 (2.7)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 12/258 例 (4.7%)、TPC 群で 12/224 例 (5.4%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 88 のとおりであった。

表 88 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 258 例		TPC 群 224 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	12 (4.7)	5 (1.9)	12 (5.4)	6 (2.7)
疲労	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
呼吸困難	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
リンパ節痛	0	0	2 (0.9)	0

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (TROPiCS-02 試験)

有害事象は、本薬群の 268/268 例 (100%)、TPC 群の 239/249 例 (96.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 260/268 例 (97.0%)、TPC 群の 217/249 例 (87.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 89 のとおりであった。

表 89 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象⁴²⁾

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		TPC 群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	268 (100)	198 (73.9)	239 (96.0)	150 (60.2)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	189 (70.5)	138 (51.5)	136 (54.6)	97 (39.0)
貧血	98 (36.6)	20 (7.5)	69 (27.7)	9 (3.6)
白血球減少症	38 (14.2)	23 (8.6)	25 (10.0)	15 (6.0)
リンパ球減少症	32 (11.9)	10 (3.7)	29 (11.6)	9 (3.6)
血小板減少症	17 (6.3)	1 (0.4)	41 (16.5)	9 (3.6)
胃腸障害				
悪心	157 (58.6)	3 (1.1)	87 (34.9)	7 (2.8)
下痢	166 (61.9)	27 (10.1)	57 (22.9)	3 (1.2)
便秘	93 (34.7)	1 (0.4)	61 (24.5)	0
嘔吐	64 (23.9)	3 (1.1)	39 (15.7)	4 (1.6)
腹痛	53 (19.8)	10 (3.7)	34 (13.7)	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	105 (39.2)	16 (6.0)	82 (32.9)	9 (3.6)
無力症	62 (23.1)	6 (2.2)	50 (20.1)	5 (2.0)
発熱	39 (14.6)	2 (0.7)	45 (18.1)	0
臨床検査				
AST 増加	33 (12.3)	4 (1.5)	44 (17.7)	8 (3.2)
ALT 増加	30 (11.2)	3 (1.1)	37 (14.9)	8 (3.2)
血中 ALP 増加	25 (9.3)	1 (0.4)	27 (10.8)	2 (0.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	57 (21.3)	4 (1.5)	52 (20.9)	2 (0.8)
低カリウム血症	29 (10.8)	6 (2.2)	9 (3.6)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	40 (14.9)	1 (0.4)	30 (12.0)	1 (0.4)
背部痛	35 (13.1)	4 (1.5)	32 (12.9)	5 (2.0)
神経系障害				
頭痛	44 (16.4)	1 (0.4)	36 (14.5)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	49 (18.3)	5 (1.9)	39 (15.7)	11 (4.4)
咳嗽	33 (12.3)	0	18 (7.2)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	128 (47.8)	0	46 (18.5)	0
そう痒症	32 (11.9)	1 (0.4)	6 (2.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 74/268 例 (27.6%)、TPC 群で 48/249 例 (19.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 90 のとおりであった。

表 90 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		TPC 群 249 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	74 (27.6)	36 (13.4)	48 (19.3)	25 (10.0)
発熱性好中球減少症	11 (4.1)	11 (4.1)	10 (4.0)	10 (4.0)
下痢	13 (4.9)	12 (4.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球減少症	8 (3.0)	8 (3.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
腹痛	6 (2.2)	0	0	0
肺炎	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)
悪心	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (2.0)	5 (2.0)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/268 例 (6.3%)、TPC 群で 11/249 例 (4.4%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 91 のとおりであった。

表 91 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象⁴²⁾

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		TPC 群 249 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	17 (6.3)	7 (2.6)	11 (4.4)	9 (3.6)
好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
無力症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.7)	0	0	0
血小板減少症	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
多発ニューロパチー	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上の TROP-2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した SN-38 が DNA 傷害作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる新有効成分含有医薬品であり、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 30 日

申請品目

[販 売 名]	トロデルビ点滴静注用 200 mg
[一 般 名]	サシツズマブ ゴビテカン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ASCENT 試験において以下の成績が得られたこと等から、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた、脳転移を有しない集団における IRC 判定による PFS について、TPC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められた。
- 検定手順に従い実施された解析の結果、副次評価項目とされた脳転移を有しない集団における OS、ITT 集団における IRC 判定による PFS 及び ITT 集団における OS について、いずれも TPC 群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、下痢、infusion reaction、感染症及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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10mg/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。」と設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本薬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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。副作用により本薬を減量した場合には、再増量しないこと。

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 <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
	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。
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	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。
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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、安全性検討事項を好中球減少症に伴う重篤な感染症、重度の下痢及び過敏症、調査予定症例数を 160 例、観察期間を 18 カ月とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、重度の下痢、infusion reaction、感染症及び ILD を設定することが適切である。また、本薬の構成成分としてイリノテカンの活性代謝物である SN-38 が含まれていることから、イリノテカンで注意喚起されている事象を安全性検討事項に設定することについても、検討すべきである。

- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 製造販売後調査の目的について、リサーチクエスチョン等を用いて明確に設定すべきである。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査について以下のように判断し、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示した。

- 本薬との因果関係が否定できない死亡に至った発熱性好中球減少症等が複数例に認められていること、製造販売後には骨髄抑制のリスクが高い患者にも使用されること等から、本調査の主な目的はG-CSF製剤の予防投与の有無別の骨髄抑制の発現状況の検討と設定した上で、当該検討が可能となるよう、本調査の調査予定症例数及び観察期間を再検討する必要がある。また、本薬は新規作用機序を有する薬剤であること等を踏まえると、骨髄抑制を含むすべての安全性検討事項について、使用実態下における発現状況を検討すべきである。
- 安全性検討事項については、イリノテカンで注意喚起されている事象も含め、骨髄抑制、重度の下痢・腸炎、infusion reaction、感染症、ILD、腸閉塞・消化管穿孔・消化管出血⁴⁵⁾、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害⁴⁶⁾、血栓塞栓症⁴⁷⁾及び心臓障害⁴⁸⁾を設定することが適切である。

申請者は、製造販売後調査において上記の目的及び安全性検討事項を設定し、調査予定症例数及び観察期間については、それぞれ220例及び18カ月間と設定する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表92に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表93及び表94に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

⁴⁵⁾ ASCENT試験及びASCENT-J02試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腸閉塞・消化管穿孔・消化管出血は認められなかった。上記以外の本薬の臨床試験における本薬との因果関係が否定できない事象として、重篤な腸閉塞は3例、重篤な消化管穿孔は1例、重篤な消化管出血は3例に認められたものの、本薬以外の影響（原疾患又は併用薬）が疑われる事象が大半であった。

⁴⁶⁾ ASCENT試験及びASCENT-J02試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害は認められなかった。上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤かつGrade 3以上の腎機能障害は23例に認められたものの、本薬による下痢又は本薬以外の影響（併用薬又は合併症）が疑われる事象が大半であった。

⁴⁷⁾ ASCENT試験及びASCENT-J02試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が1例（肺塞栓症1例）に認められた。上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症は9例に認められたものの、本薬以外の影響（原疾患又は既往歴）が疑われる事象が大半であった。

⁴⁸⁾ ASCENT試験及びASCENT-J02試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害は認められなかった。上記以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤かつGrade 3以上の心臓障害は8例に認められたものの、本薬以外の影響（合併症）が疑われる事象が大半であった。

表 92 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 重度の下痢、腸炎 infusion reaction 感染症 ILD 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 腸閉塞、消化管穿孔、消化管出血 アナフィラキシー 肝機能障害 腎機能障害 血栓塞栓症 心臓障害 	<ul style="list-style-type: none"> 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		

表 93 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 94 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び G-CSF 製剤の予防投与の有無別の骨髄抑制の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された化学療法歴のある HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者
観察期間	18 カ月
調査予定症例数	220 例
主な調査項目	G-CSF 製剤の予防投与の有無別の骨髄抑制の発現状況 安全性検討事項：骨髄抑制、重度の下痢・腸炎、infusion reaction、感染症、ILD、腸閉塞・消化管穿孔・消化管出血、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害、血栓塞栓症、心臓障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

1.6 その他

1.6.1 CL2A-SN38 中の有機不純物の管理について

機構は、審査報告（1）の「2.R.1 CL2A-SN38 中の有機不純物の管理について」における検討を踏まえ、CL2A-SN38 中の有機不純物に関する管理戦略について再検討を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験に用いられた製剤の製造に用いられたロットに含まれていた有機不純物の含量等に基づき、個別規格を設定する不純物については各不純物の規格値、個別規格を設定しない不純物についてはその他個々の不純物としての規格値を新たに設定した。また、当該不純物の規格値の設定を踏まえ、CL2A-SN38 の出発物質及び中間体に含まれる有機不純物の管理値についても、ロット分析結果及び添加試験結果に基づき再設定した。

以上の対応により、CL2A-SN38 中の有機不純物について、適切に管理可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

1.6.2 原薬の有効期間について

審査報告(1)の作成時点において継続中であった原薬の長期保存試験について、36カ月までの試験成績が提出され、申請者は、当該試験成績を基に、原薬の有効期間について、以下のように説明している。

原薬3ロットにおいて、いずれの試験項目についても規格値の範囲内であったことから、原薬の有効期間を、XXXXXXXXXX製栓付きXXXXXXXXXX製容器を用いて、遮光下、 $-80\pm 10^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、36カ月と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.3)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

通常、成人には、サシズマブ ゴビテカン(遺伝子組換え)として1回10mg/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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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。
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。

[禁忌]

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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。
2. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与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。
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。

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 <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
	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。
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	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。
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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO ガイドライン	Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
C _{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害性
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EEPCB	extended end-of-production cell bank	拡大生産終了時のセルバンク
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ETFE	ethylene tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
ESMO	European Society of Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline	
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	γ -glutamyltransferase	グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
HSG	Histamine-succinyl-glycine	

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとまなう同等性/同質性評価について」（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	イメージ・キャピラリー等電点電気泳動法
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立判定委員会
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
K _{rel}	first-order release rate	一次放出率
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MES	2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid hydrate	2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸水和物
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
*化合物C		
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NCCN ガイドライン (造血因子製剤)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Growth Factors	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン (乳癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NEM	N-ethyl maleimide	N-エチルマレイミド
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球細胞
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	inter-compartment clearance	コンパートメント間クリアランス
QD	quaque die	1日1回
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
QW	quaque a week	1週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SE-UPLC	size exclusion ultra performance liquid chromatography	サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SN-38	7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin, active metabolite of irinotecan	イリノテカンの活性代謝物
SOC	system organ class	器官別大分類
TCEP	tris (2-carboxyethyl) phosphine	トリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TPC	treatment of physician's choice	医師選択治療
TROP-2	trophoblast cell surface antigen 2	
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
<i>UGT1A1</i> *1/*1		<i>UGT1A1</i> *1 をホモ接合体で有する
<i>UGT1A1</i> *1/*6		<i>UGT1A1</i> *1 と <i>UGT1A1</i> *6 をヘテロ接合体で有する
<i>UGT1A1</i> *1/*28		<i>UGT1A1</i> *1 と <i>UGT1A1</i> *28 をヘテロ接合体で有する
<i>UGT1A1</i> *6/*6		<i>UGT1A1</i> *6 をホモ接合体で有する
<i>UGT1A1</i> *28/*6		<i>UGT1A1</i> *28 と <i>UGT1A1</i> *6 をヘテロ接合体で有する
<i>UGT1A1</i> *28/*28		<i>UGT1A1</i> *28 をホモ接合体で有する
UPLC	ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
V _c	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V _p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
エリブリン		エリブリンメシル酸塩

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
結合 SN-38		hRS7 と結合している SN-38
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015年版 日本乳癌学会編
01 試験		IMMU-132-01 試験
ASCENT 試験		IMMU-132-05 試験
ASCENT-J02 試験		GS-US-569-6172 試験
TROPiCS-02 試験		IMMU-132-09 試験
申請		製造販売承認申請
総 SN-38		hRS7 と結合している SN-38 及び hRS7 と結合していない SN-38 の総量
総抗体		SN-38 と結合している hRS7 及び SN-38 と結合していない hRS7 の総量
タラゾパリブ		タラゾパリブトシル酸塩
本薬		サシツズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
遊離 SN-38		hRS7 と結合していない SN-38