サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 5
1　添付文書（案） 6
2　効能・効果の設定根拠 12
2.1　効能・効果 12
2.2　効能・効果の設定根拠 12
2.2.1 海外第 3 相試験（IMMU-132-05 試験、ASCENT）の成績 12
2.2.2 国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02）の第 2 相パート 転移・再発 TNBC コホートの成績 14
3　用法・用量の設定根拠 16
3.1　用法・用量 16
3.2　用法・用量の設定根拠 16
4　使用上の注意及びその設定根拠 17

表目次

頁
表 1　IMMU-132-05 試験（ASCENT）の有効性成績.....13
表 2　使用上の注意及びその設定根拠.....18

図目次

頁
図 1　IMMU-132-05 試験（ASCENT）: 盲検下独立中央判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....14
図 2　IMMU-132-05 試験（ASCENT）: OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....14

略号一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the concentration versus time curve from 0 to 168 hours after the first dose	初回投与後 0 時間から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積
BRCA1/2	breast cancer susceptibility gene 1 or 2	乳癌感受性遺伝子 1 又は 2
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly adenosine diphosphate ribose polymerase	ポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ
PD-1	programmed cell death-1	－
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
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
SN-38G	SN-38 glucuronide	SN-38 のグルクロン酸抱合体
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	time of C_{max}	最高薬物濃度到達時間
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP-2	trophoblast cell-surface antigen-2	－
UGT1A1	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1	ウリジン二リン酸（UDP）グルクロン酸転移酵素 1A1

1　　添付文書（案）

以下に、トロデルビ®点滴静注用 200mg の添付文書（案）を示す。

○○○○年○○月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始

抗悪性腫瘍剤／抗TROP-2抗体トポイソメラーゼI阻害剤複合体
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

生物由来製品
処方箋医薬品注）

トロデルビ®点滴静注用200mg

TRODELVY® for Injection

GILEAD

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル中サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）注) 200mg
添加剤	1バイアル中2-(*N*-モルホリノ)エタンスルホン酸79.6mg、トレハロース水和物 189.2mg、ポリソルベート80 2mg

注）本剤を構成する抗体部分は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤（バイアル）
外観	微黄白色～帯黄色の塊
pH	6.3～6.7（10mg/mL日局注射用水）
浸透圧比	1.16～1.25（生理食塩液対比）

4. 効能又は効果

化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.3 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人には、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）として1回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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH_2受容体拮抗剤の前投与を考慮すること。[8.2、11.1.3参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。副作用により本剤を減量した場合には、再増量しないこと。[8.1、8.2、11.1.1-11.1.3参照]

減量の目安

	1回用量
1段階減量	7.5mg/kg
2段階減量	5mg/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/mm³以上、第8日目は1,000/mm³以上 各サイクルの第8日目の投与予定日に1,000/mm³未満であり、1週間を超えても1,000/mm³以上に回復しない場合には、次回投与は1,500/mm³以上に回復してから再開する。

休薬、減量、中止の目安

副作用	程度*	処置
好中球減少症	以下のいずれかの場合 • Grade 4が7日間以上継続 • Grade 4かつ臨床的に必要 • 発熱性好中球減少症 • 投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する	投与基準に回復後、同一用量で又は1段階減量して再開できる。 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 • 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。

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

*：GradeはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、感染症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮すること。[1.2、7.3、11.1.1、11.1.4参照]

8.2 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.2、7.3、11.1.3参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者

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

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

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 重度の下痢（11.6%）、腸炎（3.4%）

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

11.1.3 Infusion reaction（32.3%）

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

11.1.4 感染症（51.7%）

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

11.1.5 間質性肺疾患（0.7%）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 溶解方法

(1)滅菌シリンジを用いて1バイアルに20mLの生理食塩液をゆっくり加え、本剤10mg/mLの溶解液を調製する。

(2)バイアルをゆっくりと回して混和し、最長15分間かけて溶解する。振とうはしないこと。

(3)目視で溶解後の液に微粒子がなく、澄明かつ黄色であることを確認すること。溶解後の液に濁り又は変色が認められる場合は使用しないこと。

(4)溶解後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈方法

(1)必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、本剤の濃度が1.1～3.4mg/mLとなるように算出された量の生理食塩液が入った輸液バッグ（ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン［ポリプロピレン及び／若しくはポリエチレン］又はエチレン酢酸ビニル製）に、泡立ちを最小限に抑えるためゆっくり注入する。内容物を振とうしないこと。バイアルに残った溶解液は廃棄すること。

(2)直ちに使用しない場合、本剤の入った輸液バッグは遮光下2～8℃で冷蔵保存し、24時間以内に使用すること。冷蔵保存した場合は、常温に戻した後、8時間以内に投与を完了すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[1)]。

15.1.2 乳癌患者を対象とした海外臨床試験の統合解析において、*UGT1A1*遺伝子多型別の有害事象の発現状況は下表のとおりであった[2)]。［9.1.2参照］

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

*1：*UGT1A1*28*をホモ接合体で有する患者

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

*3：*UGT1A1*1*をホモ接合体で有する患者

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 カニクイザルを用いた本剤の反復投与毒性試験において、60mg/kg（体重に基づくヒト推奨用量10mg/kgの6倍）以上の用量で子宮内膜萎縮、子宮出血、卵巣の閉鎖卵胞の増加及び腟上皮細胞の萎縮が認められた[3)]。

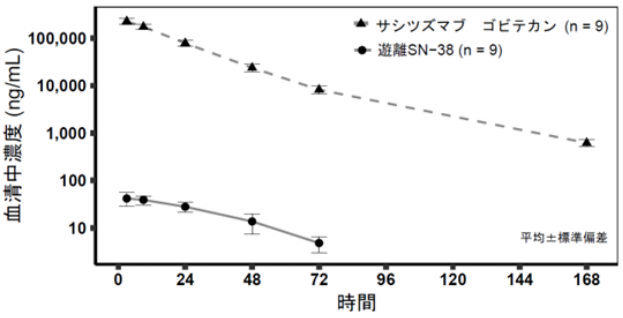
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人進行固形癌患者に、21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを1日目及び8日目に点滴静注したときの、初回投与後のサシツズマブ　ゴビテカン及び遊離SN-38の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった。なお、反復投与によるサシツズマブ　ゴビテカン及び遊離SN-38の蓄積は認められなかった[4)]。

日本人進行固形癌患者に本剤10mg/kgを点滴静注したときの初回投与後のサシツズマブ　ゴビテカン及び遊離SN-38の血清中濃度推移



日本人進行固形癌患者に本剤10mg/kgを点滴静注したときの初回投与後のサシツズマブ　ゴビテカン及び遊離SN-38の薬物動態パラメータ

	サシツズマブ　ゴビテカン (9例)	遊離SN-38 (9例)
t_{max} (h)	3.30 (3.05～3.45)	3.43 (3.05～8.93)
C_{max} (ng/mL)	226,000 (14)	42.9 (28)
AUC_{0-168h} (ng・h/mL)	5,327,000 (12)	1,610 (25)
$t_{1/2}$ (h)	19.6 (24)	19.3 (16)

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

16.3 分布

SN-38の血漿タンパク結合率は99%であるとの報告がある[5)]。

16.4 代謝

SN-38は主にUGT1A1を介して代謝される。SN-38のグルクロン酸抱合体（SN-38G）が、患者の血清中で検出された[6)]。［10.参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GS-US-569-6172試験、ASCENT-J02）

2つ以上の化学療法歴のある[注1)]ホルモン受容体陰性かつHER2陰性[注2)]の手術不能又は再発乳癌患者36例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験の第Ⅱ相パートTNBCコホートを実施した。21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注した。主要評価項目であるRECISTガイドライン1.1版に基づく独立判定による奏効率は25.0%（95%信頼区間：12.1、42.2）であった。生存状況に関する追跡調査期間の中央値は、6.1ヵ月であった[7)]。

本剤が投与された36例において、副作用が35例（97.2%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（好中球数減少を含む）31例（86.1%）、白血球減少症（白血球数減少を含む）23例（63.9%）、悪心22例（61.1%）、脱毛症及び下痢各16例（44.4%）、便秘11例（30.6%）、倦怠感10例（27.8%）、貧血（ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）及び口内炎各9例（25.0%）であった。

注1）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ヵ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。

注2）HER2陰性はIHC法0、IHC法1＋、又はIHC法2＋かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（IMMU-132-05試験、ASCENT）

2つ以上の化学療法歴のある[注3)]ホルモン受容体陰性かつHER2陰性[注4)]の手術不能又は再発乳癌患者529例を対象に、本剤（267例）と医師選択治療（262例）（エリブリン［139例］、カペシタビン［33例］、ゲムシタビン［38例］又はビノレルビン［52例］の単独投与）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。本剤群では、21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注した。

主要評価項目であるベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団におけるRECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）について、本剤は医師選択治療に対して統計学的に有意な延長を示した。さらに、検定手順に従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた脳転移が認められなかった集団における全生存期

間（OS）並びにITT集団におけるPFS及びOSについても、本剤は医師選択治療に対して統計学的に有意な延長を示した。本剤群の生存状況に関する追跡期間の中央値は、脳転移が認められなかった集団で11.2ヵ月、ITT集団で10.6ヵ月であった[8),9)]。

本剤群258例において、副作用が252例（97.7%）に認められた。主な副作用（発現割合が20%以上）は、好中球減少症（好中球数減少を含む）163例（63.2%）、下痢153例（59.3%）、悪心147例（57.0%）、脱毛症119例（46.1%）、疲労115例（44.6%）、貧血（ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）90例（34.9%）及び嘔吐76例（29.5%）であった。

注3）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ヵ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。

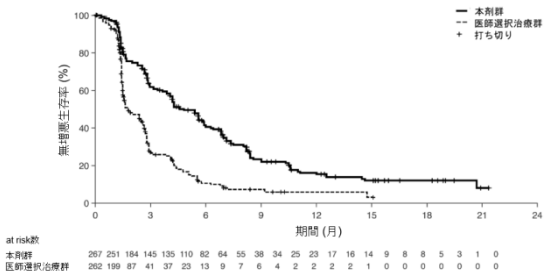
注4）HER2陰性はIHC法0、IHC法1＋、又はIHC法2＋かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

ASCENT試験の有効性成績

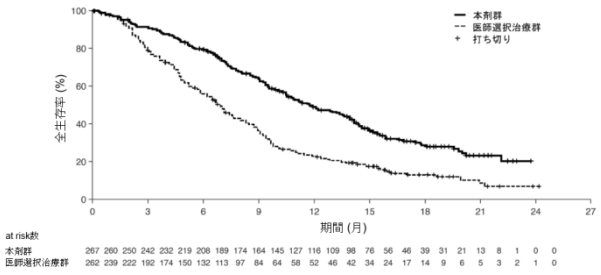
	ベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団		ITT集団	
	本剤群 N=235	医師選択治療群 N=233	本剤群 N=267	医師選択治療群 N=262
PFS[a)]				
中央値[月] (95%信頼区間)	5.6 (4.3, 6.3)	1.7 (1.5, 2.6)	4.8 (4.1, 5.8)	1.7 (1.5, 2.5)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.41 (0.32, 0.52)		0.43 (0.35, 0.54)	
P値	<0.0001[b)]		<0.0001[c)]	
OS				
中央値[月] (95%信頼区間)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)	11.8 (10.5, 13.8)	6.9 (5.9, 7.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.48 (0.38, 0.59)		0.51 (0.41, 0.62)	
P値	<0.0001[b)]		<0.0001[c)]	

a) PFSは、無作為化から画像診断に基づく最初の疾患進行又は理由を問わない死亡のいずれか早い方までの期間とした。
b) 化学療法の前治療数及び地域を層別因子とした層別log-rank検定。
c) 化学療法の前治療数、試験組入れ時の脳転移の有無及び地域を層別因子とした層別log-rank検定。

ASCENT試験のPFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団）



ASCENT試験のOSのKaplan-Meier曲線（ITT集団）



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サシツズマブ　ゴビテカンは、抗trophoblast cell surface antigen-2（TROP-2）ヒト化IgG1モノクローナル抗体と、トポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体であるSN-38（イリノテカンの活性代謝物）を、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である。サシツズマブ　ゴビテカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するTROP-2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、SN-38が細胞内に遊離する。遊離したSN-38は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。

18.2 抗腫瘍作用

サシツズマブ　ゴビテカンは、TROP-2を発現するヒト乳癌由来MDA-MB-468及びHCC1806細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

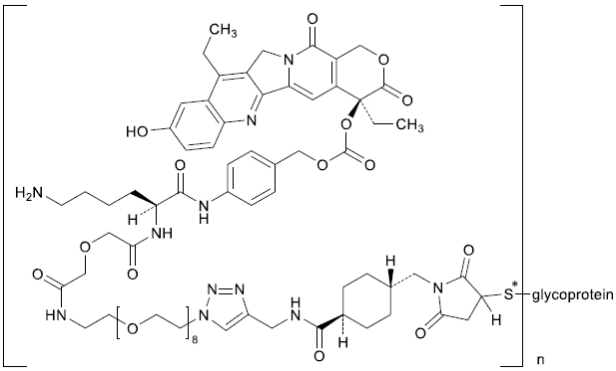
一般名：サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）
（Sacituzumab Govitecan (Genetical Recombination)）

分子式：ゴビテカン
$C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$
抗体部分
$C_{6496}H_{9986}N_{1702}O_{2016}S_{42}$（タンパク部分、4本鎖）
H 鎖 $C_{2215}H_{3394}N_{578}O_{675}S_{16}$
L 鎖 $C_{1033}H_{1603}N_{273}O_{333}S_5$

分子量：ゴビテカン 1481.62
抗体部分 約148,000
サシツズマブ　ゴビテカン 約159,000

本　質：サシツズマブ　ゴビテカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のシステイン残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるゴビテカン（(3*RS*)-1-[(*trans*-4-{[(1-{(3*S*)-3-アミノ-3-[(4-{[({[(4*S*)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1*H*-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-4-イル]オキシ}カルボニル)オキシ]メチル}フェニル)カルバモイル]-2,8,32-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,30-ノナオキサ-27,33-ジアザオクタトリアコンタン-1-イル}-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキシル)メチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基が結合している。抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質TROP-2モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、マウス骨髄腫細胞により産生される。タンパク質部分は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

ゴビテカン部位の構造式：



nは平均8である
＊：抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

20. 取扱い上の注意

外箱開封後はバイアルを遮光して保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：免疫原性試験（●年●月●日承認、CTD 2.7.2.4.2）
2) 社内資料：特別な患者集団及び状況下における安全性－UGT1A1遺伝子型（●年●月●日承認、CTD 2.7.4.5.1.6）
3) 社内資料：カニクイザルにおける反復投与毒性試験（●年●月●日承認、CTD 2.6.6.3.2.1）
4) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GS-US-569-6172試験、ASCENT-J02）－薬物動態の結果（●年●月●日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）
5) 社内資料：分布（●年●月●日承認、CTD 2.6.4.5）

6) 社内資料：代謝（●年●月●日承認、CTD 2.7.2.3.1.3）
7) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GS-US-569-6172試験、ASCENT-J02）－有効性の結果（●年●月●日承認、CTD 2.7.3.3.3.3）
8) Bardia A. et al: N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541.
9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（IMMU-132-05試験、ASCENT)－有効性の結果（●年●月●日承認、CTD 2.7.3.3.3.1, 2.7.3.3.4.1）
10) 社内資料：非臨床薬理（●年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

Ⓡ：登録商標

2　効能・効果の設定根拠

2.1　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

2.2　効能・効果の設定根拠

サシツズマブ　ゴビテカンの効能・効果は、2 つ以上の化学療法レジメン（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性乳癌（転移・再発 TNBC）患者を対象に実施した海外第 3 相試験（IMMU-132-05 試験、ASCENT）及び国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02）の第 2 相パート 転移・再発 TNBC コホートの成績に基づき設定した。

2.2.1　海外第 3 相試験（IMMU-132-05 試験、ASCENT）の成績

IMMU-132-05 試験では、乳癌に対する 2 つ以上の標準化学療法レジメンによる前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた局所進行又は転移・再発 TNBC 患者 529 例を対象として、サシツズマブ　ゴビテカンと医師選択治療の有効性及び安全性を比較した。対象患者はいずれもタキサン系薬剤による前治療歴（術前若しくは術後薬物療法としての前治療歴又は進行癌に対する前治療歴のいずれも可）を有する患者とした。タキサン系薬剤に対して禁忌又は不耐容であった患者については、いずれかのタキサン系薬剤を少なくとも 1 サイクル投与され、当該初回サイクル中又は終了時に禁忌又は不耐容が認められた場合には組入れ可能とした。生殖細胞系列 BRCA1/2 変異陽性の患者におけるポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤による前治療歴については、標準化学療法による前治療歴 2 つのうちの 1 つとして許容された。脳転移が確認されている又は疑われる患者については、登録前に、脳転移を判定する磁気共鳴画像法（MRI）を実施することとした。脳転移を有する患者は、事前に規定した患者数の最大 15%まで登録可能とした。ジルベール病が確認されている患者又は骨病変のみを有する患者は除外した。

被験者（529 例）は本剤群（267 例）又は医師選択治療群（262 例、（エリブリン［139 例］、カペシタビン［33 例］、ゲムシタビン［38 例］又はビノレルビン［52 例］の単剤療法）のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けされた。ITT 集団 529 例のうち、主要評価項目の解析対象としたベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団には、本剤群の 235 例及び医師選択治療群の 233 例が含まれた。

ITT 集団（529 例）における患者の年齢の中央値は 54 歳（範囲：27 歳～82 歳）であった。患者の 99.6%が女性、79%が白人、12%が黒人であった。患者の 81%が 65 歳未満であった。患者が過去に受けた全身療法による前治療数の中央値は 4 であり、患者の 69%が 2 つ又は 3 つの化学療法歴を、患者の 31%が 4 つ以上の化学療法歴を有していた。ベースライン評価時に患者の 42%に肝転移、患者の 12%に脳転移が認められた。患者の 8%は BRCA1/BRCA2 変異陽性であった。全ての患者で米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスは 0（43%）又

は 1（57%）であった。全体として、患者の 29%が programmed cell death-1（PD-1）/programmed cell death-ligand 1（PD-L1）による前治療歴を、患者の 81%が放射線（脳以外）による前治療歴を有していた。本剤群の 13%は、転移・再発乳癌に対する全身療法歴が 1 つのみであった。

本剤群では、21 日間を 1 サイクルとして、本剤 10mg/kg を各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注した。本剤の投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。

有効性の結果を表 1、図 1 及び図 2 に示す。主要評価項目は、ベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団を対象とした無増悪生存期間（PFS）とし、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下独立中央判定により評価した。ベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団において、本剤群の PFS は、医師選択治療群と比較して統計学的に有意な改善を示した。また、ITT 集団（脳転移の有無を問わない）を対象とした PFS、全生存期間（OS）、盲検下独立中央判定による客観的奏効率（ORR）は副次評価項目として設定した。本剤群の ITT 集団を対象とした PFS、OS、ORR は、医師選択治療群と比較して統計学的に有意な改善を示した。転移・再発乳癌に対する全身療法歴が 1 つのみであった患者からなるサブグループの有効性の結果は、ITT 集団と一致していた。本剤群の生存状況に関する追跡期間の中央値は、ベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団で 11.2 ヵ月、ITT 集団で 10.6 ヵ月であった。

本剤群 258 例において、副作用が 252 例（97.7%）に認められた。主な副作用（発現割合が 20%以上）は、好中球減少症（好中球数減少を含む）163 例（63.2%）、下痢 153 例（59.3%）、悪心 147 例（57.0%）、脱毛症 119 例（46.1%）、疲労 115 例（44.6%）、貧血（ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）90 例（34.9%）及び嘔吐 76 例（29.5%）であった。

表 1　IMMU-132-05 試験（ASCENT）の有効性成績

	ベースライン評価時に 脳転移が認められなかった集団		ITT 集団	
	本剤群 N=235	医師選択治療群 N=233	本剤群 N=267	医師選択治療群 N=262
PFS[a)]				
中央値[月] (95%信頼区間)	5.6 (4.3, 6.3)	1.7 (1.5, 2.6)	4.8 (4.1, 5.8)	1.7 (1.5, 2.5)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.41 (0.32, 0.52)		0.43 (0.35, 0.54)	
P 値	<0.0001[b)]		<0.0001[c)]	
OS				
中央値[月] (95%信頼区間)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)	11.8 (10.5, 13.8)	6.9 (5.9, 7.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.48 (0.38, 0.59)		0.51 (0.41, 0.62)	
P 値	<0.0001[b)]		<0.0001[c)]	
ORR				
奏効例数(%)	82 (35%)	11 (5%)	83 (31%)	11 (4%)
オッズ比 (95%信頼区間)	10.86 (5.59, 21.10)		10.99 (5.66, 21.36)	
P 値[d)]	<0.0001		<0.0001	

a) PFSは、無作為化から画像診断に基づく最初の疾患進行又は理由を問わない死亡のいずれか早い方までの期間とした。
b) 化学療法の前治療数及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。
c) 化学療法の前治療数、試験組入れ時の脳転移の有無及び地域を層別因子とした層別 log-rank 検定。
d) Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

図 1　IMMU-132-05 試験（ASCENT）: 盲検下独立中央判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

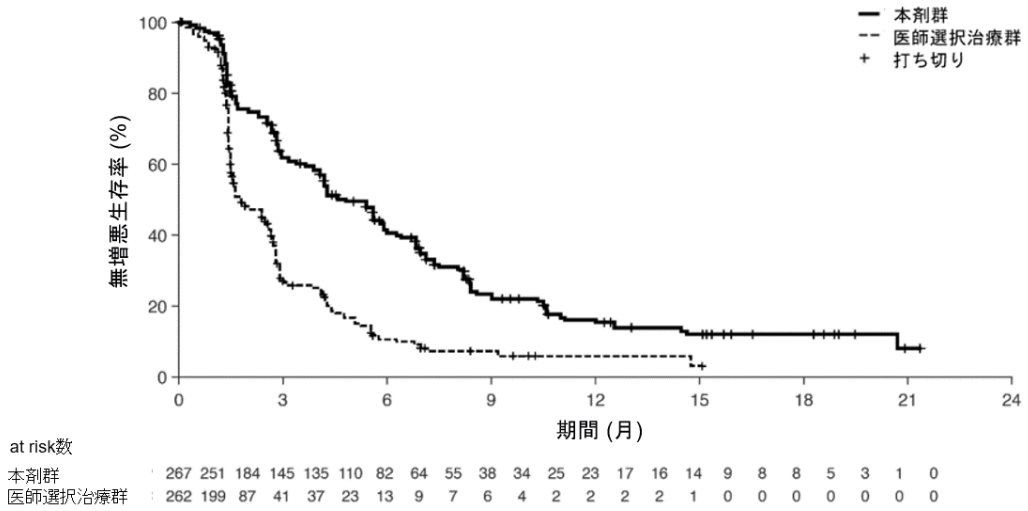
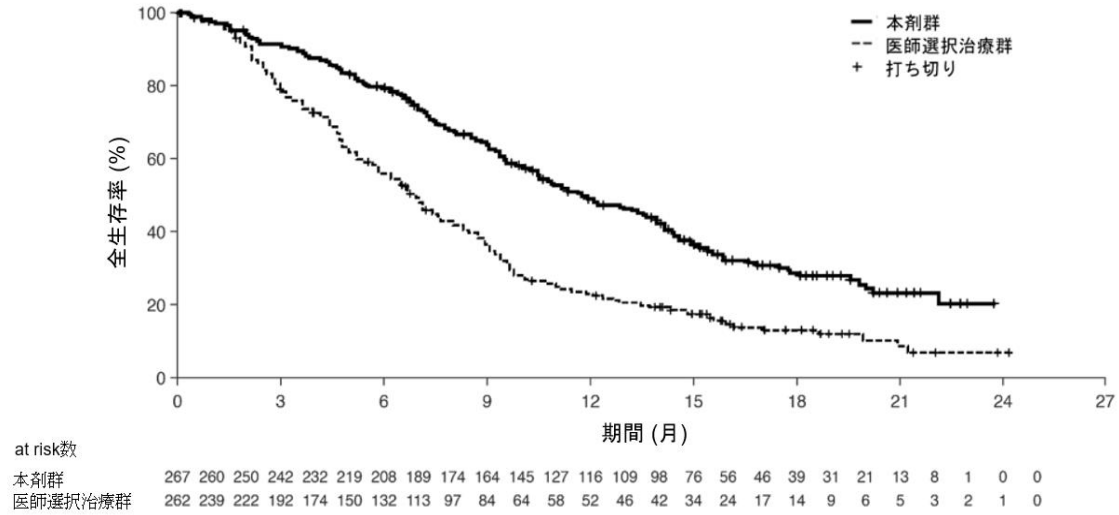


図 2　IMMU-132-05 試験（ASCENT）: OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



2.2.2　国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02）の第 2 相パート 転移・再発 TNBC コホートの成績

第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートにおいて、切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の化学療法レジメン（このうち 1 つは術後又は術前薬物療法も可とした。ただ

し、当該療法から 12 ヵ月以内に進行を認めた場合に限る）による前治療後に再発した切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者 36 例を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価した。

全体として、患者の年齢の中央値は 50 歳（範囲:29～73 歳）であった。全ての患者が女性（100%）であり、日本人（100%）であった。患者が過去に受けた抗悪性腫瘍に対する全身療法レジメンによる前治療数の中央値は 5（範囲：2～12）であった。転移・再発乳癌に対する抗悪性腫瘍に対する全身療法レジメンによる前治療数は、患者の 64%では 2～3 つ、患者の 25%では 4 つ以上であった。患者の 11%ではベースライン評価時に転移・再発乳癌に対する抗癌療法レジメンによる前治療歴が 1 つのみであった。肝転移を有する患者は 33%、脳転移を有する患者は 8%であった。全ての患者で ECOG パフォーマンスステータスは 0（72%）又は 1（28%）であった。

主要評価項目は ORR とし、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき独立判定により評価した。ORR は 25.0%（95%信頼区間：12.1，42.2）であった。また、独立判定による PFS を副次評価項目として設定した。PFS の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：3.9，未達）であった。生存状況に関する追跡期間の中央値は、6.1 ヵ月であった。

本剤が投与された 36 例において、副作用が 35 例（97.2%）に認められた。主な副作用（発現割合が 20%以上）は、好中球減少症（好中球数減少を含む）31 例（86.1%）、白血球減少症（白血球数減少を含む）23 例（63.9%）、悪心 22 例（61.1%）、脱毛症及び下痢各 16 例（44.4%）、便秘 11 例（30.6%）、倦怠感 10 例（27.8%）、貧血（ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）及び口内炎各 9 例（25.0%）であった。

以上より、2 つ以上の化学療法レジメン（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象とした IMMU-132-05 試験において、本剤は医師選択治療の単剤化学療法と比較して統計学的に有意な PFS 及び OS の改善を示した。本剤投与による安全性・忍容性も良好であった。また、GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートにおいて本剤の投与を受けた日本人患者における有効性は、主要評価項目である ORR、及び PFS を含む副次有効性評価項目について、IMMU-132-05 試験と同様であった。GS-US-569-6172 試験で示された本剤の安全性プロファイルも IMMU-132-05 試験と同様であり、日本人患者において新たな安全性シグナルは認められなかった。これらのことから、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」と設定した。

3　用法・用量の設定根拠

3.1　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 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。

3.2　用法・用量の設定根拠

サシツズマブ　ゴビテカンの用法・用量は、2 つ以上の化学療法レジメン（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC に対する有効性及び安全性を評価した海外第 3 相試験（IMMU-132-05 試験、ASCENT）及び国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172 試験、ASCENT-J02）の第 2 相パート 転移・再発 TNBC コホートの成績に基づいて設定した。これらの試験での用法・用量は同一であり、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 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 日目に点滴静注した。また、有害事象の発現状況等の患者の状態に応じて本剤を適宜減量する旨及び投与時間を、IMMU-132-05 試験等における設定に基づき設定した。2 項に記載したとおり、IMMU-132-05 試験では、転移・再発 TNBC 患者において、本剤の有効性及び安全性が確認されている。また、GS-US-569-6172 試験 転移・再発 TNBC コホートの日本人被験者における本剤の有効性及び安全性プロファイルは、IMMU-132-05 試験と同様であることが確認されている。全体として、GS-US-569-6172 試験 転移・再発 TNBC コホートの日本人被験者におけるサシツズマブ　ゴビテカン及び総抗体の曝露量は、IMMU-132-05 試験の非日本人被験者における曝露量と同程度であった。日本人被験者における遊離 SN-38 の曝露量は、IMMU-132-05 試験の非日本人被験者と比較して平均すると低かったものの、非日本人被験者における曝露量の範囲内であった。

以上より、サシツズマブ　ゴビテカンの用法・用量は、「通常、成人には、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 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。」と設定した。

4　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意及びその設定根拠を、表 2 に示す。

表 2　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 投与に際しては、骨髄抑制、感染症等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査等を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	1.1：類薬の国内添付文書を参考に設定した。 1.2：本剤の投与により致命的な経過をたどることがある重篤な副作用について設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者	2：本剤の CCDS を基に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 5.2 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 5.3 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。	5.1：IMMU-132-05 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から設定した。 5.2：本剤の対象患者の前治療歴等について、臨床試験の結果を踏まえ設定した。 5.3：本剤の対象患者への適正な使用を図るために設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び H_2 受容体拮抗剤の前投与を考慮すること。 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止する	7.1：本剤の対象患者に対して本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用を評価する臨床試験成績は得られていないことから設定した。 7.2、7.3：IMMU-132-05 試験等における設定及び本剤の CCDS を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

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	7.5mg/kg
2段階減量	5mg/kg
3段階減量	投与中止

投与基準

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

休薬、減量、中止の目安

副作用	程度*	処置
好中球減少症	以下のいずれかの場合 • Grade 4が7日間以上継続 • Grade 4かつ臨床的に必要 • 発熱性好中球減少症 • 投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する	投与基準に回復後、同一用量で又は1段階減量して再開できる。 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 • 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	以下のいずれかの場合 • Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>非血液毒性</td><td>• 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</td><td>階減量して再開できる。</td></tr>
<tr><td></td><td>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</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
*：Grade は NCI-CTCAE に準じる。
</td><td></td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄抑制、感染症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。
8.2 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。
8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。</td><td>8.1～8.3：IMMU-132-05 試験等で認められた重大な副作用に係わる注意として、投与に際して必要な措置、検査等を設定した。</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者
Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤を構成する SN-38 の代謝が遅延することにより骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。
9.1.2 UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者</td><td>9.1.1、9.1.2： IMMU-132-05 試験等で認められた重大な副作用を踏まえて、主に UGT1A1 により代謝される類薬の国内添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤を構成する SN-38 の主な代謝酵素である UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）による SN-38 の代謝が減少することにより、骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意すること。	
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者 本剤を構成する SN-38 は主に肝代謝により消失することから、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度又は重度[注)]の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類	9.3.1：中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした試験は実施しておらず、当該患者では SN-38 の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。	9.4.1：反復投与毒性試験で認められた毒性所見に基づき設定した。 9.4.2：反復投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験で認められた毒性所見に基づき設定した。 9.5：本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験で認められた毒性所見に基づき設定した。 9.6：本剤を構成する SN-38 のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験で乳汁移行が認められていることから設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7：本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。
10. 相互作用 本剤を構成する SN-38 は主に UGT1A1 により代謝される。	10.：本剤と UGT1A1 阻害剤又は UGT1A1 誘導剤との相互作用の可能性があることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>UGT1A1 阻害剤
アタザナビル等</td><td>副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>UGT1A1 阻害剤との併用により、SN-38 の代謝が阻害され、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>UGT1A1 誘導剤
カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン等</td><td>有効性が減弱するおそれがあるので、UGT1A1 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td><td>UGT1A1 誘導剤との併用により、SN-38 の代謝が誘導され、SN-38 の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>10.2：本剤の CCDS 等を基に設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
好中球減少症（66.7%）、貧血（38.8%）、白血球減少症（22.4%）、リンパ球減少症（10.2%）、血小板減少症（6.8%）、発熱性好中球減少症（5.4%）があらわれることがある。
11.1.2 重度の下痢（11.6%）、腸炎（3.4%）
重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害に至った症例も報告されている。止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 Infusion reaction（32.3%）
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
11.1.4 感染症（51.7%）
肺炎（4.4%）、敗血症（0.7%）等の感染症があらわれることがある。
11.1.5 間質性肺疾患（0.7%）</td><td>11.、11.1.1～11.1.5、11.2：本剤の IMMU-132-05 試験、GS-US-569-6172 試験等の結果を踏まえ設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>肺臓炎（0.3%）、肺浸潤（0.3%）等の間質性肺疾患があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上　10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心（62.6%）、便秘（38.1%）、嘔吐（31.3%）、腹痛、口内炎</td><td>上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、消化不良</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労（無力症を含む）（59.5%）</td><td>疼痛、悪寒</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>体重減少、血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>食欲減退、低カリウム血症、低マグネシウム血症</td><td>高血糖、低カルシウム血症、低リン血症、脱水、低ナトリウム血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>関節痛</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚不全</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td>不眠症</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td>呼吸困難（労作性呼吸困難を含む）、咳嗽</td><td>鼻出血、鼻漏、鼻閉</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>脱毛症（46.6%）、発疹</td><td>そう痒症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤の調製には生理食塩液のみを使用すること。他の輸液を使用した場合の希釈後の安定</td><td>14.1、14.1.1、14.1.2、14.2.1、14.2.2：本剤の CCDS を基に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
性は確認されていない。 14.1.2 溶解方法 (1) 滅菌シリンジを用いて 1 バイアルに 20mL の生理食塩液をゆっくり加え、本剤 10mg/mL の溶解液を調製する。 (2) バイアルをゆっくりと回して混和し、最長 15 分間かけて溶解する。振とうはしないこと。 (3) 目視で溶解後の液に微粒子がなく、澄明かつ黄色であることを確認すること。溶解後の液に濁り又は変色が認められる場合は使用しないこと。 (4) 溶解後は、速やかに使用すること。 14.1.3 希釈方法 (1) 必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、本剤の濃度が 1.1～3.4mg/mL となるように算出された量の生理食塩液が入った輸液バッグ（ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン［ポリプロピレン及び／若しくはポリエチレン］又はエチレン酢酸ビニル製）に、泡立ちを最小限に抑えるためゆっくり注入する。内容物を振とうしないこと。バイアルに残った溶解液は廃棄すること。 (2) 直ちに使用しない場合、本剤の入った輸液バッグは遮光下 2～8℃で冷蔵保存し、24 時間以内に使用すること。冷蔵保存した場合は、常温に戻した後、8 時間以内に投与を完了すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤の入った輸液バッグは遮光すること。本剤投与中は、投与が完了するまで輸液バッグを覆うこと。点滴中に点滴チューブを覆ったり、遮光チューブを使用する必要はない。 14.2.2 他剤との混注はしないこと。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 15.1.2 乳癌患者を対象とした海外臨床試験の統合解析において、*UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事	15.1.1、15.1.2：本剤の CCDS を基に臨床試験成績を踏まえ設定した。 15.2.1、15.2.2：本剤の CCDS を基に非臨床試験成績を踏まえ設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

象の発現状況は下表のとおりであった。

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　国内の一般的名称（JAN）.....3
2　国際一般的名称（INN）.....4

1　　国内の一般的名称（JAN）

令和 5 年 9 月 15 日付医薬薬審発 0915 第 1 号により、登録番号 304-7-B3 で通知された。

JAN：

（日本名）サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

（英　名）Sacituzumab Govitecan (Genetical Recombination)

本質：

（日本名）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（(3*RS*)-1-[(*trans*-4-{[(1-{(34*S*)-38-アミノ-34-[(4-{[({[(4*S*)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1*H*-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-4-イル]オキシ}カルボニル)オキシ]メチル}フェニル)カルバモイル]-28,32-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,30-ノナオキサ-27,33-ジアザオクタトリアコンタン-1-イル}-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキシル)メチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$；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．

（英　名）Sacituzumab Govitecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 159,000) consisting of Govitecan ((3*RS*)-1-[(*trans*-4-{[(1-{(34*S*)-38-amino-34-[(4-{[({[(4*S*)-4,11-diethyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-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}-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$; 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 (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

2　　国際一般的名称（INN）

r-INN WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016 年 List75, 151-153 頁に、sacituzumab govitecan として掲載されている。

医薬薬審発 0915 第１号
令 和 ５ 年 ９ 月 １５ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-7-B3

JAN（日本名）：サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Sacituzumab Govitecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

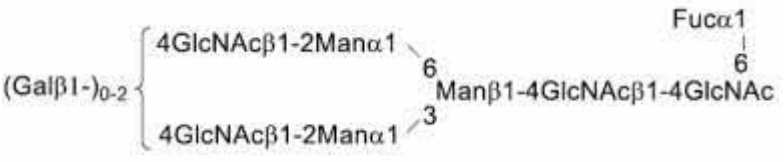
```
QVQLQQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGQGLKWMGW    50
INTYTGEPTY TDDFKGRFAF SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCARGG   100
FGSSYWYFDV WGQGSLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV   150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ   200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK   250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY   300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP   350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP   400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG   450
K                                                         451
```

L 鎖

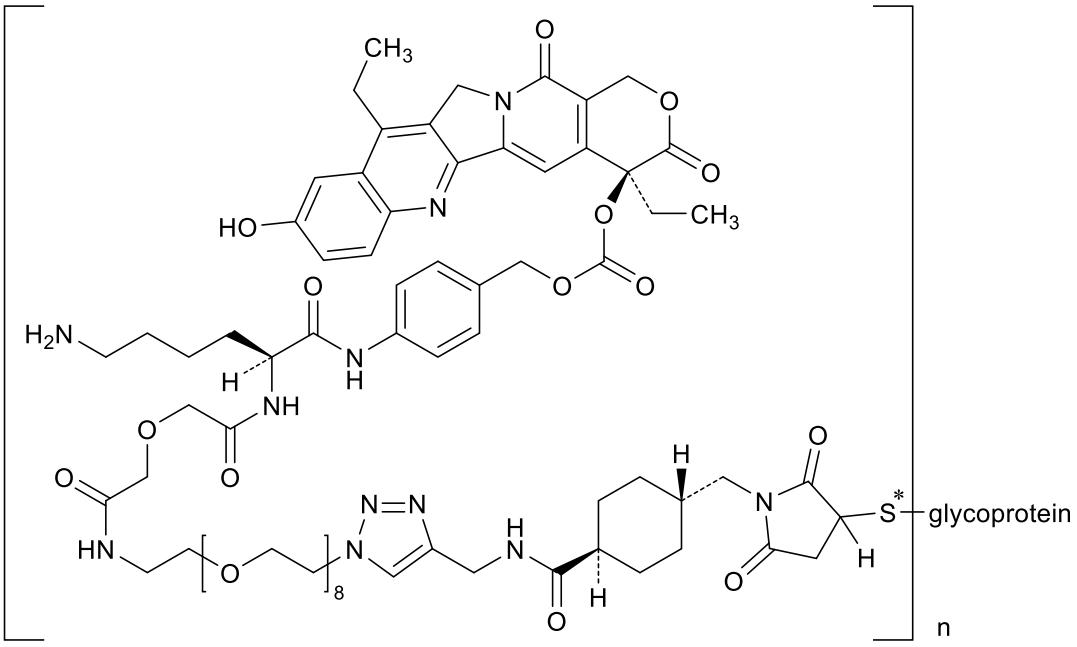
```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVS ITCKASQDVS IAVAWYQQKP GKAPKLLIYS    50
ASYRYTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGA   100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV   150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG   200
LSSPVTKSFN RGEC                                          214
```

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

主な糖鎖の推定構造



ゴビテカン部位の構造式



n は平均 8 である
*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6496}H_{9986}N_{1702}O_{2016}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2215}H_{3394}N_{578}O_{675}S_{16}$
L 鎖 $C_{1033}H_{1603}N_{273}O_{333}S_5$

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（(3*RS*)-1-[(*trans*-4-{[(1-{(34*S*)-38-アミノ-34-[(4-{[({[(4*S*)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1*H*-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-4-イル]オキシ}カルボニル)オキシ]メチル}フェニル)カルバモイル]-28,32-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,30-ノナオキサ-27,33-ジアザオクタトリアコンタン-1-イル}-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキシル)メチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$；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 ((3*RS*)-1-[(*trans*-4-{[(1-{(34*S*)-38-amino-34-[(4-{[({[(4*S*)-4,11-diethyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-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}-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$; 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 (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

1　　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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-ジアザ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（$C_{73}H_{98}N_{11}O_{22}$；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。

別名：サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）
製剤：トロデルビ®点滴静注用 200mg
（1 バイアル中、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）200 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性：
　急性毒性は、短期間反復投与試験で評価できるため、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠して、単回投与毒性試験は実施していない。

亜急性毒性、慢性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 日間
（試験 1 及び 4 日</td><td>静脈内</td><td>60、120</td><td>消化管、骨髄及び雌生殖器に対する毒性がみられた。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>に各 1 回）</td><td></td><td></td><td>120 mg/kg/日の雄 1 例が試験 6 日に、赤血球パラメータ、白血球数及び血小板数の減少、血清中のアルブミン及びカルシウム濃度の減少を示し、試験 7 日に死亡した。HNSTD は 60 mg/kg/日であった。NOAEL を求めることはできなかった。</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>71 日間（試験 1、8、22、29、43、50、64 及び 71 日に各 1 回）</td><td>静脈内</td><td>12.5、25、50</td><td>いずれの投与量でも毒性所見はみられず、NOAEL は 50 mg/kg/日であった。</td></tr>
</table>
HNSTD（highest non-severely toxic dose）= 重篤な毒性が発現しない最大用量
NOAEL（no observed adverse effect level）= 無毒性量</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>第 2 相／第 3 相試験併合安全性解析対象集団
副作用発現率：97.5%（671/688 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>462</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>397</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>391</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>304</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>297</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>252</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>200</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>140</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>131</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>115</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>90</td></tr>
<tr><td>腹痛</td><td>82</td></tr>
<tr><td>リンパ球減少症</td><td>70</td></tr>
<tr><td></td><td>等</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ギリアド・サイエンシズ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QVQLQQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGQGLKWMGW    50
INTYTGEPTY TDDFKGRFAF SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCARGG   100
FGSSYWYFDV WGQGSLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV   150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ   200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK   250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY   300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP   350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP   400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG   450
K                                                        451
```

L 鎖

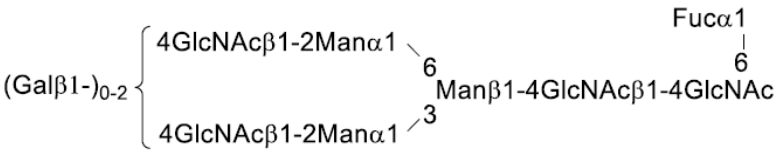
```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVS ITCKASQDVS IAVAWYQQKP GKAPKLLIYS    50
ASYRYTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGA   100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV   150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG   200
LSSPVTKSFN RGEC                                          214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 C224，H 鎖 C230，H 鎖 C233，L 鎖 C214：薬物結合可能部位；

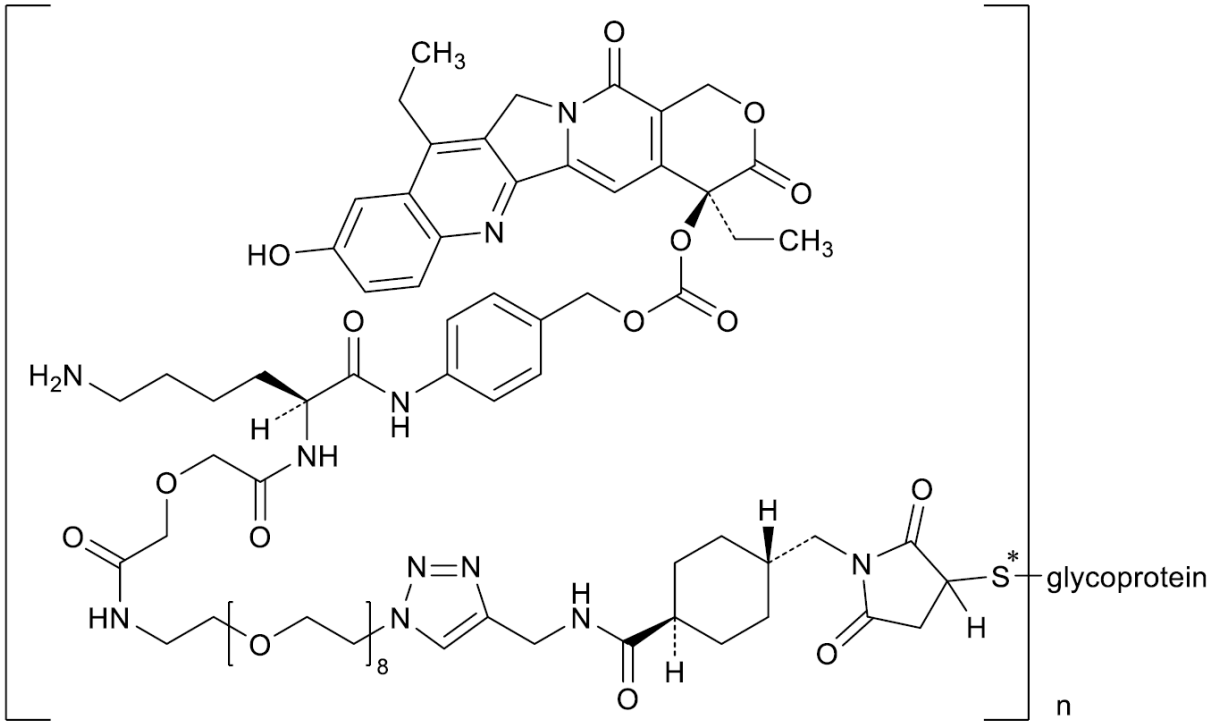
H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造



ゴビテカン部位の構造式



n は平均 8 である

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）
販売名：	トロデルビ®点滴静注用 200mg
申請者：	ギリアド・サイエンシズ株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名； マウス骨髄腫細胞株
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容：	「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）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」について（医薬審 第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日）に基づく。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	添付資料 2（CTD Module 2.3.A.2.1 からの抜粋）参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	添付資料 3（CTD Module 2.3.S.2.2（hRS7IgG1κ）からの抜粋）参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	マウス骨髄腫細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容：	無血清培地に馴化し、浮遊培養可能なマウス骨髄腫細胞株である。「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）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」について（医薬審 第 873 号、平成 12 年 7 月 14 日）に基づき、セル・バンク（MCB、WCB）及び LIVCA 細胞の試験を実施している。添付資料 1 （CTD Module 2.3.S.2.3（hRS7IgG1κ）からの抜粋）参照。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。 なお、宿主細胞である SpESFX-10 細胞株は、hRS7IgG1κ 産生細胞株の樹立過程において使用されている。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	添付資料 2（CTD Module 2.3.A.2.1 からの抜粋）参照
製造工程の概要(フローチャート)： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	添付資料 3（CTD Module 2.3.S.2.2（hRS7IgG1κ）からの抜粋）参照

添付資料 1

SpESFX-10 細胞株の管理の内容

セル・バンク（MCB、WCB）及び LIVCA 細胞の試験結果を Table 1-1～Table 1-4 に示す。

Table 1-1 MCB（Lot [redacted]）の特性解析及び純度試験の結果

試験項目	規格	試験結果
マイコプラズマ否定試験（培養法）[1]	陰性	陰性
バルクに対する無菌試験（メンブランフィルター法）[1]	無菌	無菌
ウイルス粒子の超微細構造評価，レトロウイルス様粒子の特性解析と集計（透過型電子顕微鏡観察）	結果の報告	Type A 及び C のレトロウイルス様粒子のみ
組織培養安全性試験（[redacted]，[redacted]，[redacted]）	陰性	陰性
In Vitro [redacted] ウイルス試験（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）[2]	陰性	陰性
[redacted] 及び [redacted] 細胞を用いた汚染物質検出のための In Vitro [redacted] ウイルス試験[3]	陰性	陰性
MMV 検出用 qPCR 法	陰性	陰性
モルモット，マウス及び発育鶏卵中の不顕性ウイルスの検出	陰性	陰性
細胞株の同定（核型分析）	マウス由来	マウス由来
マウス抗体産生試験	陰性	陰性
マウス白血病ウイルスの拡張 XC プラークアッセイ	結果の報告 陽性の場合，IgG で再試験	陰性
異種指向性マウス白血病ウイルスに対する In Vitro 拡張フォーカス形成アッセイ	結果の報告 陽性の場合，IgG で再試験	陽性（続く 3 ロットの IgG による再試験は陰性）

[1] 手順 = USP-NF, EP
[2] 手順 = 9 CFR – Nine Virus Assay
[3] 手順 = 9 CFR – Nine Virus Assay EMA CHMP Guidelines

Table 1-2　WCB の安全性試験結果

試験項目	判定基準	試験結果
マイコプラズマ否定試験（ヘキスト染色法及び 培養法，USP/EP/JP）	ヘキスト染色　：陰性 培地　：検出されない	ヘキスト染色　：陰性 培地：検出されなかった
マイコプラズマ発育阻止因子（USP/EP/PTC/JP）	適格性評価成功	適格性評価成功
無菌試験（直接法）（EP/JP/USP）	無菌	無菌
無菌試験（直接法）の適格性試験（EP/JP/USP）	適格性評価成功	適格性評価成功
不顕性ウイルスの検出（指標動物：モルモット、成熟マウス、乳飲みマウス及び発育鶏卵）	陰性	陰性
種の同定試験-DNA フィンガープリント法	マウス由来	マウス由来
In Vitro ウイルス試験（3 種の細胞株: [redacted], [redacted], [redacted]）	検出されない	検出されなかった
MMV 検出用 qPCR 法	陰性	陰性
9 CFR Requirements – Nine Virus Assay に従った In Vitro [redacted] ウイルス試験（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）	陰性	陰性
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)ガイドラインに従った [redacted] 及び [redacted] 細胞を用いた汚染物質検出のための In Vitro [redacted] ウイルス試験	陰性	陰性

Table 1-3 MCB 由来の拡大生産終了時のセル・バンク（EEPCB※）の試験結果

試験項目	試験 #[redacted]（LIVCA）
マイコプラズマ否定試験 （培養法及びヘキスト染色法，USP/EP/JP）	適合
微生物 （無菌試験，USP）	陰性
微生物 （無菌試験の分析法バリデーション，USP）	適合
透過型電子顕微鏡（TEM）	[redacted] 細胞の TEM 検査では、レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は確認できず、他の微生物も確認できなかった。 レトロウイルス様粒子は細胞膜からの出芽が見られた。
In vitro ウイルス試験（28 日）（指標細胞：[redacted], [redacted] 及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
In vivo 不顕性ウイルス試験（指標動物：発育鶏卵、マウス（成熟及び乳飲み）及びモルモット）	検出されなかった
マウス抗体産生試験	検出されなかった
[redacted] ウイルス試験（9 CFR）（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
[redacted] ウイルス試験 （9 CFR）（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
拡張ミンク S^+L^- アッセイ （S^+L^- と Mus Dunni 細胞との共培養アッセイ及び qPCR エンドポイント）	検出された
拡張 XC プラークエンドポイントアッセイ	検出されなかった
骨髄腫細胞タイプを確認するための EEPCB の遺伝子同定検査	細胞株はマウス細胞株（Mus musculus）と近縁であった
コピー数（TaqMan プローブを用いた定量的 PCR）	HC = [redacted] LC = [redacted] EEPCB Mean = [redacted] MCB mean = [redacted]
サザンブロット	プラスミド試料及び宿主細胞ゲノムに組み込まれた発現構成体から B6A 重鎖及び軽鎖標的配列が検出された。 SpESFX-10 ヌル宿主細胞（宿主細胞ゲノム DNA の陰性対照）では、B6A 重鎖又は軽鎖に特異的なバンドは検出されなかった。 MCB と同様のバンドパターン

※ extended end-of-production cell bank（拡大生産終了時のセル・バンク）の略で、*in vitro* 細胞齢の上限（LIVCA）を代表する

Table 1-4　　WCB [redacted] 由来の EEPCB※試験結果

試験項目	試験 #[redacted]（LIVCA）
マイコプラズマ否定試験 （培養法及びヘキスト染色法，USP/EP/JP）	マイコプラズマ：検出されなかった マイコプラズマ発育阻止因子はなかった
微生物 （無菌試験，USP）	陰性
微生物 （無菌試験の分析法バリデーション，USP）	適合
透過型電子顕微鏡（TEM）	レトロウイルス様粒子が検出された
In vitro ウイルス試験（28 日）（指標細胞：[redacted]，[redacted] 及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
In vivo 不顕性ウイルス試験（指標動物：発育鶏卵、マウス（成熟及び乳飲み）及びモルモット）	検出されなかった
[redacted] ウイルス試験（9 CFR）（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
[redacted] ウイルス試験（9 CFR）（指標細胞：[redacted] 細胞及び [redacted] 細胞）	検出されなかった
骨髄腫細胞タイプを確認するための EEPCB の遺伝子同定検査	細胞株はマウス細胞株（Mus musculus）と近縁であった
コピー数（TaqMan プローブを用いた定量的 PCR）	HC = [redacted] LC = [redacted]
シーケンシング	配列が参照配列と一致した。不一致なし。
サザンブロット	予想されるバンドパターンと一致した

※ extended end-of-production cell bank（拡大生産終了時のセル・バンク）の略で、*in vitro* 細胞齢の上限（LIVCA）を代表する

添付資料 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

各精製工程及び精製工程全体でのウイルスクリアランス指数を Table 2-1 に示す。

Table 2-1　hRS7 IgG1κ精製工程における SBL ウイルスクリアランス試験結果の要約

工程	モデルウイルスに対するウイルスクリアランス指数（±95%信頼区間）							
	X-MuLV		MVM		PRV		Reo-3	
	Run #1	Run #2	Run #1	Run #2	Run #1	Run #2	Run #1	Run #2
[redacted]ウイルス不活化[1]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理[2]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー（[redacted]）[3]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過[4]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
工程全体	≥ 18.74	≥ 18.59	≥ 13.08	≥ 12.82	≥ 18.85	≥ 19.29	≥ 10.59	≥ 10.13

X-MuLV：マウス白血病ウイルス，MVM：マウス微小ウイルス，PRV：仮性狂犬病ウイルス，Reo-3：レオウイルス 3 型

1 [redacted]

2 [redacted]

3 [redacted]

4 [redacted]

[redacted]

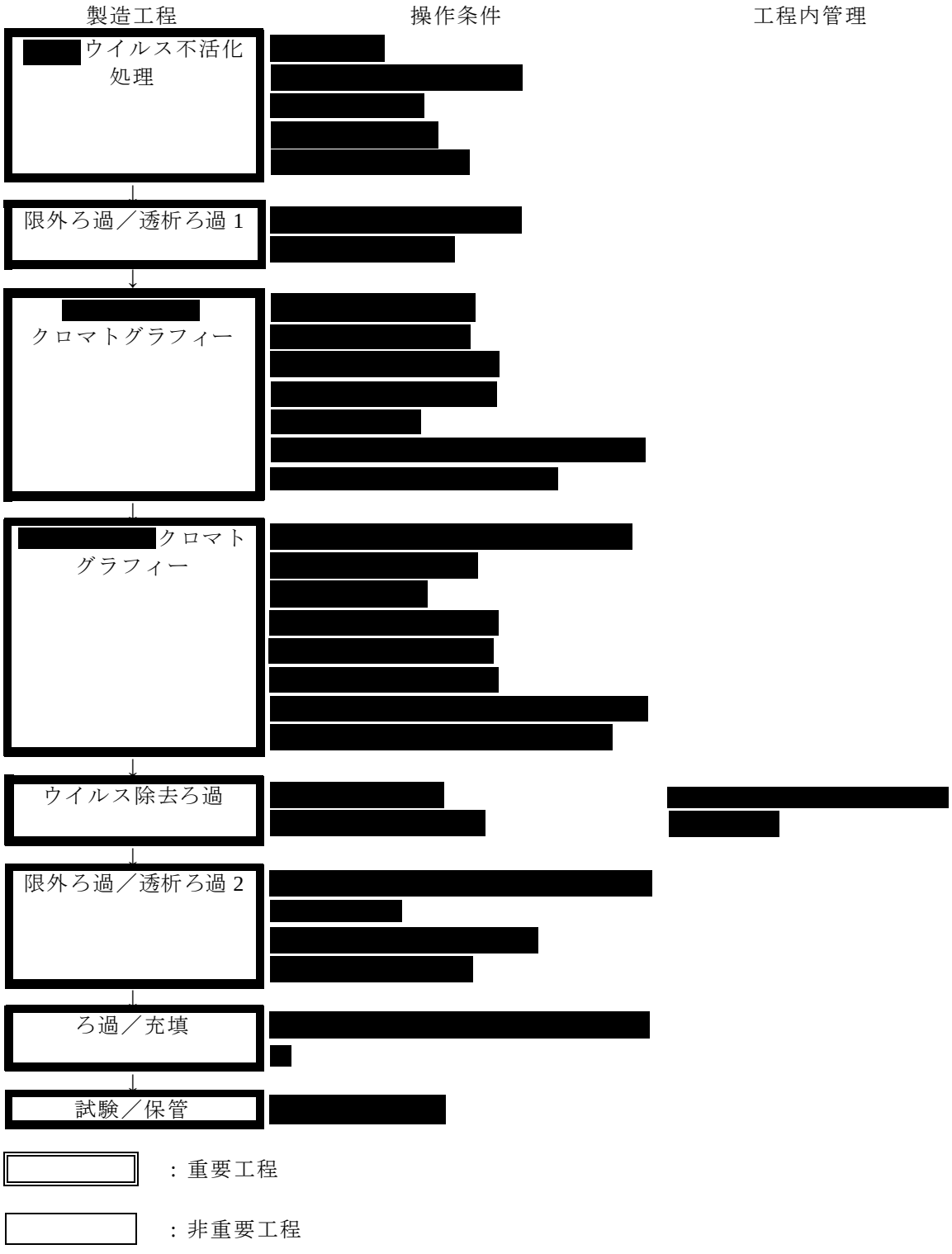
添付資料 3

製造工程の概要

培養工程及びハーベスト工程並びに精製工程の流れ図を Figure 1 に示す。

Figure 1　製造工程の流れ図




製造工程
操作条件
工程内管理
[redacted]ウイルス不活化処理
限外ろ過／透析ろ過 1
[redacted]
クロマトグラフィー
[redacted]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
試験／保管
：重要工程
：非重要工程

ウイルスの不活化及び除去に関わる工程の操作管理条件を以下に示す。

6） [redacted]ウイルス不活化（[redacted]）

[redacted]

8） [redacted]ウイルス不活化 [redacted]

[redacted]

10）[redacted]クロマトグラフィー

[redacted]

12）ウイルス除去ろ過

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第１部（モジュール１）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

ギリアド・サイエンシズ株式会社

1.12 添付資料一覧

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 第3部

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 第4部

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 第5部

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1　　第3部（モジュール3）目次
3.2.S　　原薬中間体(CL2A-SN38)
3.2.S.1　　一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	ー	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	ー	Structure	評価
3.2.S.1.3	ー	General Properties	評価

3.2.S.2　　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	ー	Manufacturers	評価
3.2.S.2.2	ー	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.3	ー	Control of Materials	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	ー	[redacted]	評価

3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	－	Manufacturing Process Development	評価

3.2.S.3　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	－	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	－	Impurities	評価

3.2.S.4　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	－	Specification	評価
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.4	－	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	－	Justification of Specification	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	－	Reference Standards or Materials	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	－	Container Closure System	評価

3.2.S.7　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	－	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	－	Stability Data	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	－	[redacted]	評価

3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.7.3	―	[redacted]	評価

3.2.S　原薬中間体（hRS7IgG1κ）

3.2.S.1　一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	―	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	―	Structure	評価
3.2.S.1.3	―	General Properties	評価

3.2.S.2　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	―	Manufacturers	評価
3.2.S.2.2	―	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.3	―	Control of Materials	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.2.4	―	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.5	―	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	―	Manufacturing Process Development	評価

3.2.S.3　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	―	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	―	Impurities	評価

3.2.S.4　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	―	Specification	評価
3.2.S.4.2	―	Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	―	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	―	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	―	[redacted]	評価

3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価

3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.4	－	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	－	Justification of Specification	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	－	Reference Standards or Materials	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	－	Container Closure System	評価

3.2.S.7　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	－	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	－	Stability Data	評価

3.2.S　原薬(IMMU-132)

3.2.S.1　一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.1.1	－	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	－	Structure	評価
3.2.S.1.3	－	General Properties	評価

3.2.S.2　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.2.1	－	Manufacturers	評価
3.2.S.2.2	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.3	－	Control of Materials	評価
3.2.S.2.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.S.2.6	ー	Manufacturing Process Development	評価

3.2.S.3　特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.3.1	ー	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	ー	Impurities	評価

3.2.S.4　原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.4.1	ー	Specification	評価
3.2.S.4.2	ー	Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.2	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.2	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	ー	[redacted]	評価

3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.3	－	[redacted]	評価
3.2.S.4.4	－	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	－	Justification of Specification	評価

3.2.S.5　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.5	－	Reference Standards or Materials	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.6	－	Container Closure System	評価

3.2.S.7　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.S.7.1	－	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	－	Stability Data	評価

3.2.P　製剤(トロデルビ点滴静注用200mg)

3.2.P.1　製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.1	－	Description and Composition of the Drug Product	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.2	－	Pharmaceutical Development	評価

3.2.P.3　製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.3.1	－	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	－	Batch Formula	評価

3.2.P.3.3	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	－	Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.4.1	－	Specifications	評価
3.2.P.4.2	－	Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	－	Justification of Specifications	評価
3.2.P.4.5	－	Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.6	－	Novel Excipients	評価

3.2.P.5　製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.5.1	－	Specifications	評価
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価

3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.3	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.4	－	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5	－	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	－	Justification of Specifications	評価
3.2.P.5.6	－	[redacted]	評価
3.2.P.5.6	－	[redacted]	評価

3.2.P.6　標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.6	－	Reference Standards or Materials	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.7	－	Container Closure System	評価

3.2.P.8　安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.P.8.1	－	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	－	Stability Data	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.1	－	Facilities and Equipment	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価

3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価

3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価
3.2.A.1	－	[redacted]	評価

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
3.2.A.2	－	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価
3.2.A.2	－	[redacted]	評価

3.2.A.3　添加剤

提出資料なし

3.2.R　　各極の要求資料
提出資料なし

3.3　　参考文献
提出資料なし

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.1.1	[redacted]-281	Therapeutic Efficacy of the Anti-Trop2 Antibody-Drug Conjugate, IMMU-132, in Mice Bearing Human Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Xenografts (MDA-MB-468)	評価
4.2.1.1.2	120415-337	IMMU-132 Comparability in Mice Bearing Human TNBC Xenografts (HCC1806)	評価
4.2.1.1.3	DMP 04_11	Report for Cross-Reactivity Study of HRS7 with Normal Human Tissue	評価
4.2.1.1.4	IM1735	Cross-Reactivity Study of hRS7 IgG-biotin with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	評価
4.2.1.1.5	RR [redacted]	Comparison of hRS7 IgG and hRS7-CL2A-SN-38 Binding to the Recombinant Human TROP2/TACSTD2 (rhTROP2/TSCSTD2) via Surface Plasmon Resonance (BIACORE) Analysis	評価
4.2.1.1.6	RR [redacted]	Comparison of hRS7 IgG and hRS7-CL2A-SN-38 Binding to the Human Neonatal Receptor (FcRn) via Surface Plasmon Resonance (BIACORE) Analysis	評価
4.2.1.1.7	RR [redacted]	Cross-Reactivity of hRS7 IgG for Murine TROP-2	評価
4.2.1.1.8	TR-PD-IMMU-132-[redacted]-017	Comparability of hRS7 Antibodies (hRS7-[redacted] and hRS7-[redacted]) Derived from Two Different Clones and Their Corresponding Antibody-Drug Conjugates (IMMU-132-[redacted] and IMMU-132-[redacted]) via Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)	評価
4.2.1.1.9	TR-PD-IMMU-132-[redacted]-018	Comparability of hRS7 Antibodies (hRS7-[redacted] and hRS7-[redacted]) Derived from Two Different Source Clones and Their Corresponding Antibody-Drug Conjugates (IMMU-132-[redacted] and IMMU-132-[redacted]) via Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC)	評価
4.2.1.1.10	RR [redacted]-20[redacted]	Cross-Reactivity of hRS7 IgG and Sacituzumab Govitecan (SG) on Human vs. Rhesus Monkey Trop-2/TACSTD2 Protein	評価
4.2.1.1.11	RR [redacted]-20[redacted]	Cross-Reactivity of hRS7 IgG on Human vs. Rat Trop-2 / TACSTD2 Protein	評価
4.2.1.1.12	RR [redacted]	In Vitro Potency Assay Development for hRS7-$CL2_A$-SN38: Binding and Cytotoxicity	評価

4.2.1.2　副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.1.2.1	RR [redacted]	In Vitro Growth Inhibition of Anti-CEACAM6 (hMN15) and Anti-Trop-2 (hRS7) Monoclonal Antibodies Against Renal Cell Carcinoma (ACHN, CAL-54, Caki-2, A-704), Colorectal Adenocarcinoma (HT-29), and Breast Adenocarcinoma (MDA-MB-468)	評価

4.2.1.3　安全性薬理試験

提出資料なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

提出資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.1.1	Q931	ELISA to Quantify hRS7 lgG/ hRS7-SN38 in Biological Samples Validation Report Amedment 1	参考
4.2.2.1.2	Q933A	Assay for Antibodies Specific to Intact hRS7-SN38 Conjugate Method Validation Report	参考
4.2.2.1.3	Q973	Quantitative Analysis of Free and Total SN-38 AND SN-38G in Human Serum using Reversed-phase High Performance Liquid Chromatography with Inline Fluorescence Detection (SOP Q973) Analytical Method Validation Report	参考
4.2.2.1.4	VIMME1702E1	The Determination of Free SN-38 and SN-38 Glucuronide in Monkey Serum, by LC-MS/MS Bioanalytical Method Validation Report	評価
4.2.2.1.5	VIMME1703E1	The Determination of Total SN-38 in Monkey Serum by LC-MS/MS Bioanalytical Method Validation Report	評価
4.2.2.1.6	VIMME1707E1	The Quantification of HRS7-IGG and HRS7-SN38 in Cynomolgus Monkey Serum, by Electrochemiluminescence Bioanalytical Method Validation Report	評価
4.2.2.1.7	VIMME1713E1	Bioanalytical Method Validation for the Detection of Anti-HRS7-SN38 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence (ECL) Bioanalytical Method Validation Report	評価
4.2.2.1.8	Q779	Quantification ELISA Specific to Intact hRS7-SN38 Conjugate	参考

4.2.2.2　吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.2.1	[redacted].160.24	A Pharmacokinetic Assessment Study of hRS7-[redacted], hRS7-[redacted] (IMMU), and hRS7-[redacted] ([redacted]) in New Zealand White Rabbits Following a Single Intravenous Dose Administration	参考
4.2.2.2.2	RD-CH-[redacted]-[redacted]-01	Stability of hRS7-CL2A-SN-38 in Human Serum and Monkey Serum in vitro	評価

4.2.2.3　分布

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.3.1	031210-156	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of hRS7-CL2A-SN38 in Mice Bearing Squamous Cell Lung Carcinoma Xenografts (SK-MES-1)	評価

4.2.2.4　代謝

提出資料なし

4.2.2.5　排泄

提出資料なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

提出資料なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.2.7.1	012014-275	Pharmacokinetics of hRS7-CL2A-SN-38 and Irinotecan in Capan-1 Tumor-Bearing Mice	参考
4.2.2.7.2	062714-291	Pharmacokinetics of hRS7-CL2A-SN-38 and Irinotecan in NCI-N87 Human Gastric Tumor-Bearing Mice	参考
4.2.2.7.3	BBIA-0002-DV-TB	In Vitro Characterization of 2-(N-Morpholino)Ethanesulfonic Acid (MES) as a Potential Inhibitor of Cytochrom P450 Enzymes In Human Liver Microsomes	参考
4.2.2.7.4	BBIA-0003-DV-DA	In Vitro Characterization of 2-(N-Morpholino)Ethanesulfonic Acid (MES) for Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 Using Human Hepatocytes	参考
4.2.2.7.5	BBIA-0004-DV-CB BBIA-0005-DV-CB	2-(N-Morpholino)Ethanesulfonic Acid (MES): Human Cytochrome P450 Enzyme Reaction Phenotyping	参考
4.2.2.7.6	3277-002	Pharmacokinetics and Mass Balance of Radioactivity in Male Rats Administered a Single Intravenous Dose of [^{14}C]MES, Monohydrate	参考

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

提出資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.2.1	100209-143	Toxicity of High Doses of the hRS7-CL2A-SN38 Immunoconjugate in Naïve Male Swiss-Webster Mice	参考
4.2.3.2.2	122109-151	Toxicity of High Doses of the hRS7-CL2A-SN38 Immunoconjugate in Naïve Male Swiss-Webster Mice	参考
4.2.3.2.3	[redacted].160.03	A Repeat Dose Toxicity Study of hRS7-SN38 Administered via a 1-hour Infusion in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period	評価
4.2.3.2.4	[redacted].160.25	A Toxicity Study of IMMU-132 in Cynomolgus Monkeys	評価

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.3.1.1	[redacted]1595_R1b	Assessment of Genotoxicity of SN-38 Using the In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test (OECD 487)	評価
4.2.3.3.1.2	[redacted]1595_R1a	Assessment of Genotoxicity of SN-38 Using the Bacterial Reverse Mutation Test (OECD 471)	評価

4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験

提出資料なし

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3　その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6　局所刺激性試験
提出資料なし

4.2.3.7　その他の毒性試験
4.2.3.7.1　抗原性試験
提出資料なし

4.2.3.7.2　免疫毒性試験
提出資料なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
提出資料なし

4.2.3.7.4　依存性試験
提出資料なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
提出資料なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
提出資料なし

4.2.3.7.7　その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
4.2.3.7.7.1	RR [redacted]-[redacted]-20[redacted]	Evaluation of the Possible Changes to in vitro Cytotoxic Dose-response of Sacituzumab Govitecan (SG) when Combined with 2-(N-morpholino)ethanesulfonic Acid Hydrate (MES) in Human Breast and Urinary Bladder Carcinoma Cell Lines	参考
4.2.3.7.7.2	RR [redacted]-[redacted]-20[redacted]	Cytotoxic Effect of 2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid hydrate (MES) on Human Breast and Urinary Bladder Carcinoma Cell Lines	参考
4.2.3.7.7.3	01551001	MES Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.7.7.4	01551002	MES In Vitro Chromosome Aberration Test in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	評価
4.2.3.7.7.5	3277-001	A 1-Month Study of MES by Intravenous Injection in Sprague Dawley Rats with a 1- and a 7-Day Post Dose Observation Periods	評価
4.2.3.7.7.6	3277-003	An In Vivo Micronucleus Study of MES in Sprague Dawley Rats by IV Administration	評価
4.2.3.7.7.7	RR[redacted]20[redacted]	Absorbance spectrum of 2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid (MES) & its implication	参考

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	_	Baker, 2007
4.3.2	_	Camptosar Prescribing Information 2020
4.3.3	_	Cardillo, 2011
4.3.4	_	Cardillo, 2015
4.3.5	_	Chang, 2010
4.3.6	_	Cusack, 2001
4.3.7	_	de Bruijn, 1997
4.3.8	_	Fishelson, 2003
4.3.9	_	Furman, 1999
4.3.10	_	Goldenberg, 2009
4.3.11	_	Goldenberg, 2015
4.3.12	_	Govindan, 2009
4.3.13	_	Hanioka, 2010
4.3.14	_	Lagadec, 2008
4.3.15	_	Liu, 2009
4.3.16	_	Mathijssen, 2001
4.3.17	_	Moon, 2008
4.3.18	_	Morton, 2000
4.3.19	_	Schafer, 1982
4.3.20	_	Sharkey, 2015
4.3.21	_	Sharkey, 2018
4.3.22	_	Suzuki, 2010
4.3.23	_	Thompson, 1997
4.3.24	_	Wang, 2011
4.3.25	_	Whitacre, 1999
4.3.26	_	Zamboni, 1998

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次
5.2 全臨床試験一覧表
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
提出資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
提出資料なし

5.3.1.3 *In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書
提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.1.4.1	VIMME1701E1	The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS Bioanalytical Method Validation Report Amendment 2	参考
5.3.1.4.2	VIMME1700E2	The Determination of Free SN-38 and SN-38 Glucuronide in Human Serum by LC-MS/MS Bioanalytical Method Validation Report Amendment 2	参考
5.3.1.4.3	VIMME1706E1	The Quantification of HRS7-IGG and HRS7-SN38 in Human Serum by Electrochemiluminescent Immunoassay Bioanalytical Method Validation Report Addendum 01	参考
5.3.1.4.4	V1101906E1	Validation of an Electrochemiluminescent Assay Method TP70641 for the Screening, Confirmation, Titration and Assessment of hRS7 Domain Specificity of Anti-hRS7-SN8 (Anti-GS-0132) Antibodies in Human Serum Bioanalytical Method Validation Report Amendment 01	参考
5.3.1.4.5	[redacted] RSYP2	Validation of an Electrochemiluminescent Ligand Binding Assay Method for the Detection of Anti-GS-0132 Neutralizing Antibodies in Human Serum	参考
5.3.1.4.6	BIMME1704E1 BIMME1802E1	The Determination of Free SN-38 and SN-38 Glucuronide in Human Serum by LC-MS/MS IMMU-132-01 Bioanalytical Study Report, Revision 1	―
5.3.1.4.7	BIMME1704E2 BIMME1802E2	The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS IMMU-132-01 Bioanalytical Study Report, Revision 1	―
5.3.1.4.8	BIMME1708E1 BIMME1801E1	The Quantification of HRS7-IGG and HRS7-SN38 in Human Serum by Electrochemiluminescence IMMU-132-01 Bioanalytical Study Report, Revision 1	―

5.3.1.4.9	[redacted]B1102008E1	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-hRS7-SN38 (Anti-GS-0132) Antibodies in Human Serum in Support of IMMU-132-01 ADA Bioanalytical Study Report	—
5.3.1.4.10	[redacted]RVBF	Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Neutralizing Antibodies Against GS-0132 in Human Serum in Support of IMMU-132-01	—
5.3.1.4.11	BIMME1803E1	The Determination of Free SN-38 and SN-38 Glucuronide in Human Serum by LC-MS/MS IMMU-132-05 Bioanalytical Study Report	—
5.3.1.4.12	BIMME1803E2	The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS IMMU-132-05 Bioanalytical Study Report	—
5.3.1.4.13	BIMME1804E1	The Quantification of hRS7-IgG and hRS7-SN38 in Human Serum by Electrochemiluminescent Immunoassay IMMU-132-05 Bioanalytical Study Report	—
5.3.1.4.14	[redacted]B1102009E1	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-hRS7-SN38 (Anti-GS-0132) Antibodies in Human Serum in Support of IMMU-132-05 ADA Bioanalytical Study Report	—
5.3.1.4.15	[redacted]RVBG	Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Neutralizing Antibodies Against GS-0132 in Human Serum in Support of IMMU-132-05	—
5.3.1.4.16	[redacted]B1101809E1	The Determination of Free SN-38 And SN-38G in Human Serum By LC-MS/MS in Support of IMMU-132-09	—
5.3.1.4.17	[redacted]B1101809E2	The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS in Support of IMMU-132-09	—
5.3.1.4.18	[redacted]B1101809E3	Quantification of hRS7-SN38 Total Antibody (hRS7 IgG & hRS7-SN38) by Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum in Support of IMMU-132-09 Interim Bioanalytical Study Report 01	—
5.3.1.4.19	[redacted]B1101809E4	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-hRS7-SN38 (Anti-GS-0132) Antibodies in Human Serum in Support of IMMU-132-09 Interim ADA Bioanalytical Study Report 01	—
5.3.1.4.20	[redacted]B1102110E1	The Determination of Free SN-38 and SN-38G in Human Serum by LC-MS/MS in Support of GS-US-569-6172 Interim Bioanalytical Study Report 01	—
5.3.1.4.21	[redacted]B1102110E2	The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS in Support of GS-US-569-6172 Interim Bioanalytical Study Report 01	—

5.3.1.4.22	[redacted]B1102110E3	Quantification of hRS7-SN38 Total Antibody (hRS7 IgG and hRS7-SN38) by Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum in Support of GS-US-569-6172 Interim Bioanalytical Study Report 01	―
5.3.1.4.23	[redacted]B1102110E4	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-hRS7-SN38 (Anti-GS-0132) Antibodies in Human Serum in Support of GS-US-569-6172 Interim ADA Bioanalytical Study Report 01	―
5.3.1.4.24	Trop2-IHC	Validation Summary for Trop-2 (17B4) Immunohistochemistry Assay in Triple Negative Breast Carcinoma (TNBC)	参考
5.3.1.4.25	VMS-101894100	TROP 2 IHC Assay Validation Report (1168)	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

提出資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

提出資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.3.5.1	PopPK 20[redacted]-01	Population Pharmacokinetics of Sacituzumab Govitecan in Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer or Other Solid Tumors	参考
5.3.3.5.2	PopPK 20[redacted]-02	Population Pharmacokinetics of Sacituzumab Govitecan in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer or Other Solid Tumors: Updated Analyses With Study IMMU-132-09	参考
5.3.3.5.3	PopPK and E-R 20[redacted]-01	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Sacituzumab Govitecan Efficacy and Safety in Japanese Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Other Solid Tumors (Study GS-US-569-6172)	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

提出資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.4.2.1	E-R 20[redacted]-01	Exposure-Response Analyses of Sacituzumab Govitecan Efficacy and Safety in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	参考
5.3.4.2.2	E-R 20[redacted]-03	Exposure-Response Analyses of Sacituzumab Govitecan Efficacy in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer From Study IMMU-132-09 and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer From Studies IMMU-132-01, IMMU-132-05, and IMMU-132-09	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.1.1	IMMU-132-05	An International, Multi-center, Open-label, Randomized, Phase 3 trial of Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician Choice in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer who Received at least Two Prior Treatments	評価
5.3.5.1.2	IMMU-132-09	Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens	参考
5.3.5.1.3	GS-US-569-6172	A Phase 1/2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors (ASCENT-J02)	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.2.1	IMMU-132-01	A Phase 1/2 Study of IMMU-132 (hRS7-SN38 Antibody Drug Conjugate) in Patients with Epithelial Cancer	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.3.1	ISS	Integrated Summary of Safety	－

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.5.4.1	IMMX-PMX-SN38-2457	Serum concentration-QTc analysis of Sacituzumab govitecan using data from subjects with metastatic triple negative breast cancer who received at least two prior treatments	参考
5.3.5.4.2	ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－

5.3.5.4.3	ISI-20[redacted]-01	Assessment of Impact of Immunogenicity on Pharmacokinetics of Sacituzumab Govitecan in Patients With Solid Tumors	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

提出資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.7.1	―	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	参考
5.3.7.2	―	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.3	―	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.4	―	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	参考
5.3.7.5	―	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	参考

5.4 参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	–	allison-2020-archpathollabmed
5.4.2	–	al-mahayri-2020-frontpharmacol
5.4.3	–	ambrogi-2014-plosone
5.4.4	–	americancancersociety-2019-breastcancerfactfigures-report
5.4.5	–	Anders, 2013
5.4.6	–	andre-2021-annoncol
5.4.7	–	bardia-2021-nengljmed
5.4.8	–	bardia-2021-annoncol
5.4.9	–	Brufsky, 2012
5.4.10	–	burstein-2020-nengljmed
5.4.11	–	camptosar-2022-uspi
5.4.12	–	cardillo-2015-bioconjugchem
5.4.13	–	Cardillo, 2011
5.4.14	–	Cardoso, 2020
5.4.15	–	carey-2021-sabcs-poster
5.4.16	–	cockcroft-1976-nephron
5.4.17	–	condorelli-2018-annoncol
5.4.18	–	cortes-2011-lancet

5.4.19	–	coussy-2020-scitranslmed
5.4.20	–	curtit-2013-oncologist
5.4.21	–	davie-2020-bmccancer
5.4.22	–	delaurentiis-2018-annalsofonco
5.4.23	–	dear-2013-cochranedbsystrev
5.4.24	–	desantis-2019-cacancerjclin
5.4.25	–	dieci-2013
5.4.26	–	dunnwald-2007-breastcancer
5.4.27	–	ema-2016-appendix2totheguideline-report
5.4.28	–	ferlay-2022-webpage
5.4.29	–	Foundation for promotion of cancer Research, Cancer statistics in Japan 2023
5.4.30	–	galipeau-2019-jpatientrepo
5.4.31	–	gao-2020-lancetoncol
5.4.32	–	gennari-2021-annoncol
5.4.33	–	giuliano-2019-lancetoncol
5.4.34	–	Goldenberg, 2015
5.4.35	–	grinda-2021-esmoopen
5.4.36	–	halaven-2022-packageinsert
5.4.37	–	harbeck-2019-natrevdisprimers
5.4.38	–	hortobagyi-1983-jclinoncol
5.4.39	–	hortobagyi-2021-esmocongress-presentation
5.4.40	–	howlader-2014-jnatlcancerinst
5.4.41	–	ibrance-2021-smpc
5.4.42	–	ibrance-2021-jpi
5.4.43	–	ibrance-2015-uspi
5.4.44	–	kalinsky-2020-annoncol
5.4.45	–	Kassam, 2009
5.4.46	–	kaufman-2015-jclinoncol
5.4.47	–	kazmi-2020-breastcancerres
5.4.48	–	kisqali-2017-uspi
5.4.49	–	Kohler, 2015
5.4.50	–	kong-2020-jamanetwopen
5.4.51	–	kornblum-2018-jclinoncol

5.4.52	–	li-2020-jamanetwopen
5.4.53	–	litton-2018-nengljmed
5.4.54	–	loibl-2023-eurjcancer
5.4.55	–	Lopez, 2020
5.4.56	–	lower-2005-breastcancerrestreat
5.4.57	–	lower-2017-breastcancerdovemedpress
5.4.58	–	malorni-2016-oncotarget
5.4.59	–	Mathijssen, 2001
5.4.60	–	matutino-2018-currentoncol
5.4.61	–	maurer-2013-statbiopharmres
5.4.62	–	Miles, 2013
5.4.63	–	modi-2022-nengljmed
5.4.64	–	musolino-2022-jimmunocancer
5.4.65	–	nccn-2023
5.4.66	–	Ocean, 2017
5.4.67	–	oleary-2016-natrevclinoncol
5.4.68	–	oshaughnessy-2020-breastcancer
5.4.69	–	oshaughnessy-2018-cancerrestreat
5.4.70	–	oshaughnessy-2014
5.4.71	–	paclitaxel-2021-uspi
5.4.72	–	Park, 2019
5.4.73	–	park-2015-clinbreastcancer
5.4.74	–	perez-2010-breastcancrestreat
5.4.75	–	Perrone, 2020
5.4.76	–	planchat-2011-breast
5.4.77	–	Plasilova, 2016
5.4.78	–	preusser-2018-esmoopen
5.4.79	–	rha-2005-breastcancerres
5.4.80	–	robson-2017-nengljmed
5.4.81	–	robson-2019-annalsofoncol
5.4.82	–	rugo-2023-lancet
5.4.83	–	rugo-2022-sabcs
5.4.84	–	Rugo, 2015

5.4.85	–	Sharkey, 2015
5.4.86	–	Shih, 1994
5.4.87	–	siegel-2023-cacancerjclin
5.4.88	–	Slatter, 2000
5.4.89	–	Stein, 1995
5.4.90	–	swenerton-1979-cancerres
5.4.91	–	Trivers, 2009
5.4.92	–	trodelvy-2022-smpc
5.4.93	–	trodelvy-uspi
5.4.94	–	Tutt, 2018
5.4.95	–	Twelves, 2016
5.4.96	–	twelves-2014-breastcancerrestreat
5.4.97	–	usdhhs-2018-guidanceforindustry-report
5.4.98	–	verzenio-2021-jpi
5.4.99	–	verzenio-2017-uspi
5.4.100	–	vidula-2017-trop2geneexpression
5.4.101	–	wolff-2018-jclinoncol
5.4.102	–	wood-2016-journalofclin
5.4.103	–	wood-2017-esmoopen
5.4.104	–	xeloda-2021-upsi
5.4.105	–	Xu-2023
5.4.106	–	yang-2020-oncollett
5.4.107	–	yuan-2019-eurjcancer
5.4.108	–	Zeichner, 2016
5.4.109	–	Zeybek, 2020
5.4.110	–	grinda-2023-eurjcancer