サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 7
1 製品開発の根拠 10
1.1 科学的根拠 10
1.1.1 乳癌 10
1.1.1.1 トリプルネガティブ乳癌 11
1.1.2 局所進行又は転移・再発乳癌に対する現行の治療 11
1.1.2.1 転移・再発トリプルネガティブ乳癌 11
1.1.2.1.1 海外の治療法 11
1.1.2.1.2 国内の治療法 12
1.1.3 局所進行又は転移･再発乳癌に対するサシツズマブ　ゴビテカン開発の根拠 12
1.2 転移・再発トリプルネガティブ乳癌に対する臨床開発プログラムの概要 13
1.2.1 試験デザインの根拠 18
1.2.1.1 IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌） 18
1.2.1.2 GS-US-569-6172 試験 19
1.2.2 用量の選択 20
1.2.3 規制当局のガイドライン及び助言 21
2 生物薬剤学に関する概括評価 22
3 臨床薬理に関する概括評価 23
3.1 臨床薬理プログラム 23
3.2 臨床薬物動態 23
3.2.1 吸収、分布、代謝及び排泄 23
3.2.2 内因性要因の影響 23
3.2.3 外因性要因の影響 24
3.2.4 臨床薬物動態／薬力学 24
3.2.4.1 母集団薬物動態解析 24
3.2.4.2 曝露-反応関係 24
3.2.4.3 QT 間隔延長 25
3.2.4.4 臨床免疫原性 25
4 有効性の概括評価 27
4.1 試験対象集団 27
4.1.1 有効性評価：IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌） 27
4.1.2 日本人患者における有効性評価：GS-US-569-6172 試験 28
4.2 臨床的有効性データを提供する臨床試験の概要 28
4.2.1 転移・再発トリプルネガティブ乳癌 28
4.3 有効性評価項目 28
4.3.1 IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌） 28
4.3.2 GS-US-569-6172 試験 30

4.4 有効性の結果 31
4.4.1 転移・再発トリプルネガティブ乳癌 31
4.4.1.1 IMMU-132-05 試験の有効性の結果 31
4.4.1.1.1 無増悪生存期間 31
4.4.1.1.2 全生存期間 34
4.4.1.1.3 その他の副次有効性評価項目 38
4.4.1.1.4 サブグループにおける有効性の結果 39
4.4.1.2 GS-US-569-6172 試験の有効性の結果 40
4.4.1.2.1 主要有効性評価項目（IRC 判定により確定された ORR） 40
4.4.1.2.2 IRC 判定による無増悪生存期間 41
4.4.1.2.3 その他の副次有効性評価項目 42
4.4.1.2.4 サブグループにおける有効性の結果 43
4.4.1.3 有効性の結果に関する試験間での比較検討 43
4.5 有効性に関する考察及び結論 44
4.5.1 非日本人集団 44
4.5.2 日本人集団 45
5 安全性の概括評価 46
5.1 緒言 46
5.2 臨床試験における安全性データの概要 48
5.2.1 曝露状況 48
5.2.2 人口統計学的特性 49
5.2.3 有害事象 50
5.2.3.1 全体的な有害事象の概要 50
5.2.3.2 最もよくみられた有害事象の概要 53
5.2.4 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止 54
5.2.4.1 死亡 54
5.2.4.2 重篤な有害事象 57
5.2.4.3 有害事象による治験薬の投与中止 58
5.2.5 注目すべき有害事象 59
5.2.6 GS-US-569-6172 試験の被験者で認められた有害事象 61
5.2.6.1 有害事象の概要 61
5.2.6.2 よくみられた有害事象の概要 61
5.2.6.3 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象 62
5.2.6.3.1 死亡 62
5.2.6.3.2 重篤な有害事象 63
5.2.6.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 63
5.2.6.4 注目すべき有害事象 63
5.2.7 臨床検査値異常 65
5.2.7.1 臨床検査値異常 65
5.2.7.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で認められた臨床検査値異常 66

5.3 特別な患者集団における安全性 66
5.3.1 65 歳以上の被験者における安全性 66
5.3.2 人種及び民族別の安全性 66
5.3.3 腎機能障害及び肝機能障害における安全性 66
5.3.4 UGT1A1 遺伝子型別の安全性 66
5.3.5 ADA 発現状況別の安全性 67
5.3.6 その他の外因性要因別の安全性 67
5.3.6.1 地域 67
5.3.6.2 薬物相互作用 68
5.4 市販後の使用経験 68
5.5 安全性に関する考察及び結論 68
5.5.1 非日本人集団 68
5.5.2 日本人集団 68
6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
6.1 治療の背景 70
6.2 ベネフィット 70
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 74
7 参考文献 75

表目次

頁
表 1　本申請資料に含まれる主要な臨床試験の概要 15
表 2　IMMU-132-05 試験：有効性評価項目 29
表 3　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：有効性評価項目 30
表 4　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS（BM-ve 集団） 32
表 5　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による転移・再発乳癌に対する前治療数別 PFS （BM-ve 集団） 33
表 6　IMMU-132-05 試験：OS（BM-ve 集団及び ITT 集団） 36
表 7　IMMU-132-05 試験：転移・再発乳癌に対する前治療数別 OS（BM-ve 集団） 38
表 8　IMMU-132-05 試験：ORR 及び DOR（BM-ve 集団及び ITT 集団） 39
表 9　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定により確定された ORR （転移・再発 TNBC、FAS） 41
表 10　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による PFS （転移・再発 TNBC、FAS） 42
表 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による DOR 及び TTR （転移・再発 TNBC、FAS のうち確定 CR 又は PR を達成した被験者） 43
表 12　併合安全性解析の概要 47
表 13　有害事象の概要（mTNBC ISS 集団 [a]） 52
表 14　有害事象の概要（HR+/HER2− mBC ISS 集団 [a]） 53
表 15　死亡に至った試験治療下での有害事象（器官別大分類及び基本語別） （mTNBC ISS 集団 [a]） 56
表 16　死亡に至った試験治療下での有害事象（器官別大分類及び基本語別） （HR+/HER2− mBC ISS 集団 [a]） 57
表 17　注目すべき有害事象の発現率（mTNBC ISS 集団 [a]） 60
表 18　注目すべき有害事象の発現率（HR+/HER2− mBC ISS 集団 [a]） 60
表 19　GS-US-569-6172 試験：有害事象の概要 – 第 2 相 mTNBC コホート （安全性解析対象集団） 61
表 20　GS-US-569-6172 試験：被験者の 10%以上に報告された有害事象（PT 別）– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団 62
表 21　GS-US-569-6172 試験：重篤な有害事象（PT 別）– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団） 63
表 22　GS-US-569-6172 試験：注目すべき有害事象の要約（カテゴリ―別）– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団） 64

図目次

頁
図 1　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）.....32
図 2　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....34
図 3　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）.....37
図 4　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....37

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event(s) of special interest	注目すべき有害事象
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立判定委員会
BM-ve	brain metastasis negative	脳転移のない
BRCA	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
$CAVG_{SG}$	sacituzumab govitecan average concentration	サシツズマブ　ゴビテカンの平均濃度
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
EAIR	exposure-adjusted incidence rate (per 100 patient-years of exposure)	曝露量で調整した発現率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30	欧州がん研究・治療機構（EORTC）による 30 項目の QOL 質問票
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略号	英語	日本語
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HER2−	human epidermal growth factor receptor 2-negative	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
HR+	hormone receptor-positive	ホルモン受容体陽性
HRQOL	health-related quality of life	健康関連 QOL
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IND	Investigational New Drug	新薬（許可申請）
IRC	independent review committee	独立判定委員会
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	併合免疫原性解析の概要
ISS	Integrated Summary of Safety	併合安全性解析の概要
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous/intravenously	静脈内
JNDA	Japan New Drug Application	国内承認申請
LSM	least-squares mean	最小二乗平均
mBC	metastatic breast cancer	転移・再発乳癌
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale	－
MMRM	mixed-effects model for repeated measures	反復測定データの混合効果モデル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
mTNBC	metastatic triple-negative breast cancer	転移・再発トリプルネガティブ乳癌
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NR	not reached	未達
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	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	－

略号	英語	日本語
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PYE	patient-years of exposure	患者年
Q1	first quartile	第 1 四分位
Q3	third quartile	第 3 四分位
QOL	quality of life	生活の質
QT (interval)	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave, representing the time for both ventricular depolarization and repolarization to occur	QT 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
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SG	sacituzumab govitecan; GS-0132; IMMU-132	サシツズマブ　ゴビテカン
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
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下での有害事象
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	－
TTR	time to response	奏効までの期間
UC	urothelial cancer	尿路上皮癌
UGT1A1	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_d	volume of distribution	分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

1　製品開発の根拠

ギリアド・サイエンシズ株式会社は、今般、サシツズマブ　ゴビテカン（SG、識別記号：GS-0132、IMMU-132）について、化学療法歴のあるホルモン受容体（HR）陰性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性の手術不能又は再発乳癌患者の治療薬としての効能について製造販売承認申請を行うこととし、本臨床概括評価資料を提出する。

SG は抗体薬物複合体（ADC）であり、転移・再発トリプルネガティブ乳癌（転移・再発 TNBC）及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を含む様々な上皮性腫瘍を有する患者を対象に評価が進行中である。SG は、第 3 相、多施設共同、非盲検、ランダム化試験である IMMU-132-05 試験（ASCENT）における有効性及び安全性評価に基づき、2 つ以上の全身療法による前治療歴（少なくとも 1 つの進行乳癌に対する前治療歴を含む）を有する成人の切除不能又は転移・再発 TNBC 患者の治療薬として米国（2021 年 4 月 7 日）及び欧州連合（EU）（2021 年 11 月 22 日）から販売承認を取得した。SG は中国、韓国、台湾を含むその他の地域でも同様の適応症で承認されている。さらに、SG は、米国（2023 年 2 月 3 日）、EU（2023 年 7 月 26 日）、及びオーストラリア、イスラエル、アラブ首長国連邦、及びブラジルを含むその他の地域で、第 3 相、多施設共同、非盲検、ランダム化試験である IMMU-132-09 試験（TROPiCS-02）における有効性及び安全性評価に基づき、内分泌療法による前治療歴に加え、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の全身療法による前治療歴を有する成人の切除不能な局所進行又は転移・再発 HR 陽性かつ HER2 陰性（HR 陽性の定義はエストロゲン受容体［ER］及び／又はプロゲステロン受容体［PgR］の発現が 1%以上とする。HER2 陰性の定義は免疫組織化学染色［IHC］スコア 0 若しくは IHC スコア 1+又は IHC スコア 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［ISH］陰性とする）乳癌に対する適応症について承認された。また、米国では、プラチナ製剤を含む化学療法による前治療歴に加え、抗 programmed cell death-1（PD-1）／programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体薬による前治療歴のある成人の局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）患者の治療を適応症とした迅速承認を取得している。

今般申請する SG の適応症は、化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌（転移・再発 TNBC）とする。通常、SG 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。

本臨床概括評価では、SG の製品開発に関する臨床的根拠を示すとともに、化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌（転移・再発 TNBC）患者の治療薬として SG を投与したときのベネフィット・リスク評価に関連する情報について考察する。また、本申請適応症での SG の製造販売承認申請を支持する、生物薬剤学、臨床薬理、有効性及び安全性データを提示する。

1.1　科学的根拠

1.1.1　乳癌

乳癌は最も多く診断される癌種であり、世界の全ての癌診断例の 11.7%を占める。2020 年の世界の乳癌の新規症例は約 230 万人、死亡数は 68 万 5000 人であった[11]。乳癌は、女性の癌死の約

15%を占めており、肺癌及び気管支癌に次ぐ癌死の主要な原因である[11, 36]。2023 年の米国での乳癌の新規症例は 30 万 590 人、死亡数は 4 万 3700 人と推定されている[36]。日本においては、2022 年の乳癌の新規症例は 9 万 5000 人、死亡数は 1 万 5600 人と推定されている[12]。

早期乳癌は、病変の乳房組織に限局した癌又は腋窩リンパ節のみに転移した癌と定義され、治癒可能と考えられる。集学的治療の進歩により、早期乳癌患者における治癒率は約 70%～80%まで上昇した[17]。一方、局所進行又は転移・再発乳癌の予後は不良であり、5 年生存率は約 25%である[7]。進行乳癌に対する根治的治療の選択肢が存在しないことから、治療の本質は緩和療法である。主な治療目標は、生存期間の延長と治療転帰の改善に加え、治療関連毒性を最小限に抑える治療を用いて症状をコントロールすることで QOL の最大化を図ることである。

1.1.1.1　トリプルネガティブ乳癌

TNBC は、腫瘍細胞において ER、PgR の発現がみられず（IHC 法で ER 及び／又は PgR の発現が 1%未満）、かつ HER2 の発現がみられない（IHC スコア 0 若しくは 1+又は IHC スコア 2+かつ ISH 陰性）ことで定義される[1, 3, 43]。TNBC は浸潤性乳癌の約 15%を占め[9, 21, 32]、腫瘍生物学的に悪性度が高く、予後不良である。TNBC は、高齢の女性に比べ若い女性で、人種・民族別では黒人でより多くみられる。他のリスク因子としては、乳癌感受性遺伝子（BRCA）の変異、閉経前、肥満のほか、経産回数や初回妊娠年齢等の母体関連因子なども挙げられる[32, 38]。TNBC の多くは内臓転移を来し、転移例は治癒不能とされる[19]。

1.1.2　局所進行又は転移・再発乳癌に対する現行の治療

1.1.2.1　転移・再発トリプルネガティブ乳癌

1.1.2.1.1　海外の治療法

転移・再発 TNBC 患者に対しては、依然として単剤化学療法による逐次的な治療が標準的に行われている[7]。推奨される又は標準的な治療レジメンは存在せず、一般的に、一次治療ではタキサン系及び／又はアントラサイクリン系薬剤を含む標準的な化学療法レジメンが使用されている。しかしながら、大多数の患者は一次治療後に疾患進行を来し、標準的な治療選択肢は化学療法（カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン又は nab-パクリタキセル、急速進行性で生命を脅かす内臓転移を有する場合は併用レジメンなど）に限られている。

治療歴のある転移・再発 TNBC 患者では、標準化学療法による奏効率は低く（10%～15%）、無増悪生存期間（PFS）は短い（2～3 ヵ月）[5,29,30,40]。過去 20 年間、治療歴のある転移・再発 TNBC 患者における全生存期間（OS）に変化はみられておらず、他の転移・再発乳癌と比較して、転移・再発 TNBC 患者での OS は依然として大幅に劣っている[46]。なお、PD-L1 陽性の転移・再発 TNBC 患者に対してはアテゾリズマブと nab-パクリタキセルとの併用療法及びペムブロリズマブと化学療法（nab-パクリタキセル、パクリタキセル、又はゲムシタビン及びカルボプラチン）の併用療法が、生殖細胞系列 BRCA 1 又は BRCA 2 の遺伝子変異を有し化学療法による前治療歴のある TNBC 患者に対してはポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤のオラパリブ及びタラゾパリブが承認されている。全米総合癌情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network；NCCN）ガイドライン[25]では、SG は転移・再発 TNBC 患者の二次治療として推

奨されている（カテゴリー1）。転移・再発 TNBC の二次治療で使用しない場合、以降のラインで SG の使用を検討してもよい。また、近年、生殖細胞系列 BRCA 1 又は BRCA 2 の遺伝子変異を有さず、かつ HER2 IHC スコア 1+又は 2+/ISH 陰性の患者に対して、二次治療としてトラスツズマブ　デルクステカンを使用する推奨が NCCN ガイドラインに追加された。欧州臨床腫瘍学会（ESMO）転移・再発乳癌リビングガイドライン 1.1 版（2023 年 5 月）では、SG は、TNBC に対する前治療の化学療法後に推奨される望ましい治療選択肢とされており（ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale［MCBS］v1.1 スコア：4）、SG 療法が無効であった場合は、トラスツズマブ デルクステカン（適格な場合）又は化学療法の使用が推奨されている。

1.1.2.1.2　国内の治療法

日本では、Hortobagyi が提唱した転移・再発乳癌の治療アルゴリズムや NCCN ガイドライン [25] が一般的に使用されている [18]。

乳癌全身療法に関する日本乳癌学会診療ガイドライン [18] では、PD-L1 陽性の腫瘍又は生殖細胞系列 BRCA 変異を有する患者に対する推奨は、PD-L1 陽性腫瘍を有する患者に対してペムブロリズマブとの併用療法で使用する化学療法の選択肢（nab-パクリタキセル、パクリタキセル、又はゲムシタビン及びカルボプラチン）を含め、NCCN ガイドラインと同様である。PD-L1 陰性の腫瘍を有し生殖細胞系列 BRCA 変異を有する患者には、PARP 阻害剤による治療が推奨される。PD-L1 陰性の腫瘍を有し生殖細胞系列 BRCA 変異のない患者では、単剤化学療法が推奨される。

単剤化学療法の選択肢には、一次又は二次治療としてのアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤がある。加えて、カペシタビン、S-1、ベバシズマブ（パクリタキセルとの併用）、エリブリン（アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による治療後）が使用可能である。ゲムシタビン単剤療法及びビノレルビン単剤療法は、HER2 陰性転移・再発乳癌に対する治療選択肢として、日本乳癌学会診療ガイドラインに記載されている。

トラスツズマブ　デルクステカンは、化学療法歴を有する HER2 低発現（IHC スコア 1+又は 2+/ISH 陰性）の転移・再発乳癌患者に対する治療薬として、本邦において 2023 年 3 月に承認された。承認は、HR 陰性乳癌患者 63 例を含む 557 例の患者を対象とした DESTINY-Breast04 試験に基づいている。2023 年 6 月に、化学療法歴を有する HER2 低発現の転移・再発乳癌患者に対するトラスツズマブ　デルクステカンの使用に関する推奨が日本乳癌学会診療ガイドライン [18] に追加された。これらの治療が無効となった後の治療について、日本乳癌学会診療ガイドラインでは、転移・再発乳癌に対して有効性が示されている化学療法を三次治療以降で用いることが適切であると記載されている。すなわち、残る治療選択肢は、各患者に適用可能な薬剤による逐次化学療法である。

以上より、転移・再発 TNBC 患者の治療体系及び治療選択肢は、国内外で概ね同様である。

1.1.3　局所進行又は転移・再発乳癌に対するサシツズマブ　ゴビテカン開発の根拠

SG はファースト・イン・クラスの ADC であり、転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を含む様々な上皮性腫瘍の患者を対象に現在評価が進行中である。SG は、以下の 3 つの成分より構成される。

1）ヒト化モノクローナル抗体 hRS7 IgG1κ：細胞表面受容体である trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）に結合する
2）カンプトテシン誘導体 SN-38：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
3）加水分解性リンカーCL2A：SN-38 と hRS7 IgG1κ を結合させる

親抗体が Trop-2 に結合することにより、抗体が標的細胞内に内在化し、プロセシングを受けることが示されている[35,37]。加水分解性リンカーが切断されると、SG のペイロード（SN-38）が腫瘍微小環境の細胞内外へと放出される[6,14,34]。SG から細胞外へ放出される SN-38 により、複合体が結合しなかった腫瘍細胞に対してもバイスタンダー殺傷効果を示す[23,31,47]。こうした機序により、SG は従来の標準的な化学療法と比較して高濃度の細胞傷害性化学療法薬を隣接する癌細胞を含む腫瘍部位へ送達可能であり、一方で標的非発現の正常組織に対する毒性を低減できる可能性がある。TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性の両サブタイプを含め、乳癌細胞では Trop-2 タンパク質が高発現していることがポリクローナル抗体 IHC 検査で示されている[2]。Trop-2 タンパク質は TNBC で高発現（90%超）していることがモノクローナル抗体のデータから示されており、腫瘍の進行及び予後不良との関連が報告されている[4]。また、近年の研究では、全ての乳癌サブタイプで *TROP2* 遺伝子が高発現しており、発現の様相も類似していることが示された[42]。

1.2　転移・再発トリプルネガティブ乳癌に対する臨床開発プログラムの概要

SG は現在、TNBC、HR 陽性 HER2 陰性乳癌、UC、及び非小細胞肺癌を含む複数の適応症に対して開発が進行中である。本承認申請に含まれる SG の有効性及び安全性データ並びに薬物動態（PK）プロファイル及び潜在的な免疫原性の影響に関する情報は、表 1 に概要を示す 4 つの臨床試験から提供された。

転移・再発 TNBC に対する本臨床概括評価では、IMMU-132-05 試験（ピボタル試験）及び IMMU-132-01 試験（補足的なデータを提供した試験）のデータを中心に評価する。日本人被験者における SG の PK、有効性及び安全性は、GS-US-569-6172 試験のデータを用いて評価する。

治療歴のある転移・再発 TNBC に対する臨床開発プログラムは、海外国際共同試験として実施した以下の 2 つの臨床試験で構成される。

- IMMU-132-05 試験（ピボタル試験、評価資料）
- IMMU-132-01 試験（補足的なデータを提供した試験、評価資料）

また、日本において以下の臨床試験を実施している。

- GS-US-569-6172 試験（評価資料）

IMMU-132-09 試験は転移・再発 TNBC 患者を対象とした試験ではないことから、本患者集団の有効性解析に当該試験のデータは含まれていない。しかしながら、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-01 試験、及び IMMU-132-09 試験に登録された被験者（表 1）により、SG の安全性プロファイルを特徴付けるための大規模な患者集団が構成される。表 12 に、併合安全性解析（ISS）対象集団、すなわち、Overall Targeted mTNBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団の概要を示した。

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験は、SG の PK プロファイルを評価するための臨床薬理データを提供した。IMMU-

132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験は、本申請を支持する SG の潜在的な免疫原性データ（各試験の免疫原性データのカットオフ日までに得られた利用可能な全てのデータ）を提供した。

表 1　本申請資料に含まれる主要な臨床試験の概要

Study Region	Description of Study	Data Included in This Submission	Study Population/ Number of Participants	Location of Study Summary and CSR
Metastatic Triple-Negative Breast Cancer				
IMMU-132-05 (ASCENT) Overseas For Evaluation	Phase 3, randomized, open-label, controlled, multicenter study to compare the efficacy of SG to TPC as measured by independently reviewed PFS in participants who were BM-negative at baseline.	Efficacy Safety[a] PK Immunogenicity	Participants with locally advanced or metastatic TNBC who were either refractory or had relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens. Total: 529 randomized (482 treated) SG[b]: 267 randomized (258 treated) TPC[c]: 262 randomized (224 treated)	m2.7.3, Section 2.1, IMMU-132-05 Final, IMMX-PMX-SN38-188 (Report Revision 2), and m2.7.6
GS-US-569-6172 (ASCENT-J02) Japan For Evaluation	A Phase 1/2 open-label study of SG in Japanese participants with advanced solid tumors. Phase 1: to evaluate the safety and tolerability of SG in Japanese participants with advanced solid tumors and to determine the recommended Phase 2 dose of SG in Japanese participants with advanced solid tumors. Phase 2 (metastatic TNBC cohort): To evaluate the efficacy and safety of SG.	Efficacy Safety PK Immunogenicity	Phase 1 part: Participants with advanced solid tumor that was refractory to or intolerant of all standard therapy or for which no standard therapy was available. Phase 2 part (metastatic TNBC cohort): Participants with metastatic TNBC who were refractory to or relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens for unresectable, locally advanced or metastatic BC. Phase 1 part (advanced solid tumor): 16 enrolled (15 treated) Phase 2 part (metastatic TNBC cohort): 36 enrolled and treated	m2.7.3, Section 2.3, GS-US-569-6172 Primary TNBC, and m2.7.6
IMMU-132-01 Overseas For Evaluation	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket study. Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent and to determine a maximum acceptable dose[d] and select cancer types for a continued expanded study in Phase 2. Phase 2: To evaluate the safety and efficacy of SG administered at a dose selected in Phase 1.	Efficacy Safety[a] PK Immunogenicity	Participants with metastatic epithelial cancer (except for GBM) that was relapsed or refractory to at least 1 standard therapy for their tumor type. Participants with metastatic TNBC were either refractory to or relapsed after at least 2 prior therapies, including a taxane in any setting. Total: 514 enrolled (402 treated)[e] SG: 144 with mTNBC treated (108 treated)[f]	m2.7.3, Section 2.2, IMMU-132-01 Interim, IMMU-132-01 Final, and m2.7.6

Study Region	Description of Study	Data Included in This Submission	Study Population/ Number of Participants	Location of Study Summary and CSR
HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer				
IMMU-132-09 (TROPiCS-02) Overseas For Reference	Phase 3, ongoing, open-label, randomized, multicenter, international study to assess and compare the efficacy of SG to TPC as measured by PFS as determined by BICR using RECIST v1.1.	Safety[a] PK Immunogenicity	Participants with metastatic or locally recurrent inoperable HR+/HER2− BC who have been treated with a CDK 4/6 inhibitor, endocrine therapy, taxane, and at least 2 but no more than 4 prior chemotherapy regimens for metastatic disease (1 of which could be in the neoadjuvant or adjuvant setting if development of unresectable, locally advanced, or metastatic disease occurred within 12 months). Total: 543 randomized (517 treated) SG[b]: 272 randomized (268 treated) TPC[c]: 271 randomized (249 treated)	IMMU-132-09 Primary, IMMU-132-09 Interim 2, and m2.7.6
IMMU-132-01 Overseas For Evaluation	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket study. Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent and to determine a maximum acceptable dose[d] and select cancer types for a continued expanded study in Phase 2. Phase 2: To evaluate the safety and efficacy of SG administered at a dose selected in Phase 1.	Safety[a] PK Immunogenicity	Participants with metastatic epithelial cancer (except for GBM) that was relapsed or refractory to at least 1 standard therapy for their tumor type. Participants with HR+/HER2− metastatic BC who had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting. Total: 514 enrolled (402 treated)[e] SG[b]: 54 with confirmed HR+/HER2− (54 treated)[g]	IMMU-132-01 Interim, IMMU-132-01 Final, and m2.7.6

BC= breast cancer; BICR = blinded independent central review; BM = brain metastasis; CDK = cyclin-dependent kinase; CSR = clinical study report; GBM = glioblastoma multiforme; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; IV = intravenous; NSCLC = non–small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetic(s); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC = small cell lung cancer; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UC = urothelial cancer

a The integrated safety dataset includes all available data up to the data cutoff date from Study IMMU-132-09 (01 July 2022) and final safety data from Studies IMMU-132-01 ([redacted] 20[redacted]) and IMMU-132-05 ([redacted] 20[redacted]).

b Participants received SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle.

c TPC was eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine administered per standard of care.

d Starting doses of 8, 10, 12, and 18 mg/kg were evaluated during the dose-escalation phase (Phase 1) of Study IMMU-132-01.

e Of the 514 participants enrolled in Study IMMU-132-01, 495 participants were included in the Overall Safety Population. Of these, 402 participants received SG 10 mg/kg, 81 participants received SG 8 mg/kg, 9 participants received SG 12 mg/kg, and 3 participants received SG 18 mg/kg. The population included the following tumor types: ovarian, endometrial, cervical, TNBC, HR+/HER2− metastatic breast cancer, castration-resistant prostate cancer, colorectal cancer, NSCLC, SCLC, head and neck squamous cell cancer, esophageal, gastric, pancreatic, hepatocellular, renal (clear cell), thyroid (papillary), and metastatic UC. Participants with GBM were also eligible, but were not required to have metastatic disease.

f A total of 144 participants with TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 144 participants, 108 participants were treated with SG at a starting dose of 10 mg/kg; these participants were included in the efficacy analyses and are referred to throughout as the TNBC Target Population.

g Overall, 68 participants with non-TNBC were enrolled in Study IMMU-132-01 and received at least 1 dose of SG. Of these 68 participants, 54 were confirmed as HR+/HER2− who had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting, and had received at least 1 dose of SG 10 mg/kg.

Source: m2.7.6, Section 1 and m2.7.3, Sections 2.1, 2.2, and 2.3

本申請を支持する上記の臨床試験に加えて、海外及び日本で、転移・再発 TNBC 患者を対象とした以下の第 3 相国際共同試験（ピボタル試験）が実施されている。

- GS-US-592-6238 試験（ASCENT-03）: [第 3 相] PD-L1 陰性で未治療の手術不能な局所進行又は転移・再発 TNBC を有する患者、若しくは PD-L1 陽性で早期段階での抗 PD-L1 抗体薬の前治療歴を有する TNBC 患者を対象として SG を医師選択治療と比較する試験

- GS-US-592-6173 試験（ASCENT-04）: [第 3 相] PD-L1 陽性で未治療の手術不能な局所進行又は転移・再発 TNBC を有する患者を対象として SG 及びペムブロリズマブを医師選択治療及びペムブロリズマブと比較する試験

- GS-US-595-6184 試験（ASCENT-05/OptimICE-RD）: [第 3 相] 外科手術及び術前薬物療法後に浸潤性病変が残存する TNBC を有する患者を対象として SG 及びペムブロリズマブによる術後薬物療法を医師選択治療と比較する試験

1.2.1　　試験デザインの根拠

1.2.1.1　　IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌）

既承認又は選択可能な治療が無効であった TNBC 患者において、さらなる治療アプローチが依然として強く必要とされている。多くの治療歴を有する、TNBC を含む様々な固形癌患者を対象とした第 1/2 相試験（IMMU-132-01）では、SG は 21 日間の反復サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与した際に治療効果を示し、主な毒性は好中球減少症であり、重度の下痢の発現率は低かった。10 mg/kg は許容可能な毒性の範囲内で複数サイクルの反復投与が可能な最大用量であったため、本投与スケジュールによる 10 mg/kg 用量の SG が、更なる臨床開発のため選択された。これらのデータを踏まえ、IMMU-132-05 試験を開始した。

IMMU-132-05 試験は、切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の標準化学療法（これらのレジメンは投与時のトリプルネガティブの状態にかかわらず適格とみなした）後に難治性又は再発を認めた局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象とした SG の第 3 相、ランダム化、非盲検、多施設共同（最大 100 施設）試験である。試験デザインを、臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3）図 1 に要約する。

ランダム化に際し、以下の層別因子に基づき層別化を行った。

- 進行癌に対する前治療数（2～3 つ又は 3 つ超）
    - 設定根拠：前治療数が増加するごとに患者の有効性転帰（PFS 及び OS を含む）が不良となる
- 地域（北米又は北米以外）
    - 設定根拠：地域別の各群への一貫した組入れ

- 組入れ時点での脳転移（あり又はなし）
    - 設定根拠：脳転移の存在は既知の予後不良因子である

約 488 例を SG 10 mg/kg 又は医師選択治療（TPC：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 2 つの投与群に 1:1 の割合でランダムに割り付ける計画であった。これら TPC の治療は、現在の診療ガイドラインに記載されており[13, 25]、本試験で対象とする患者集団への使用は適切と考えられる。乳癌全身療法に関する日本乳癌学会診療ガイドラインにおいて、これら TPC は転移・再発 HER2 陰性乳癌の治療選択肢である。

本試験の主要目的は、2 つ以上の全身化学療法の前治療歴があり、ベースライン時に脳転移のない（BM-ve）転移・再発 TNBC 患者を対象に、独立判定委員会（IRC）判定による PFS を指標として SG の有効性を TPC と比較することであった。本試験の副次目的は、intent-to-treat（ITT）集団における PFS、ITT 集団及び BM-ve 集団における OS、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に基づく IRC 判定による客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、QOL 及び安全性について、2 投与群間で比較することであった。

集団間並びに IRC 判定による PFS 及び OS の 2 つの重要な評価項目の解析に際し、全体での第一種の過誤確率を強力に制御するため階層的検定手順を実施し、1）BM-ve 集団における IRC 判定による PFS、2）BM-ve 集団における OS、3）ITT 集団における IRC 判定による PFS、4）ITT 集団における OS の順で仮説を検定した。本階層的手順で当該仮説が統計学的に有意とみなされるためには、上位の仮説全てで統計学的有意性が示される必要があった。安全性及び忍容性も本試験の副次評価項目として評価された。主要評価項目及び副次評価項目は、抗悪性腫瘍薬及び生物学的製剤の承認のための臨床試験評価項目に関する米国食品医薬品局（FDA）の業界向けガイダンス[41]及びヒトにおける抗悪性腫瘍薬の評価に関する欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[10]に従い選択した。IMMU-132-05 試験で用いた有効性、安全性及び PK の評価は、いずれも広く使用され、信頼性、精度及び重要性が一般的に認識されており、本試験対象集団に用いる評価項目として標準的なものであった。腫瘍評価に基づく評価項目は、評価バイアスを最小限に抑えるため IRC が評価した。

1.2.1.2　GS-US-569-6172 試験

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、SG の単剤療法は、2 つ以上の前治療歴（少なくとも 1 つの転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者において、単剤化学療法と比較して OS 及び PFS を統計学的に有意に改善することを示した。さらに、IMMU-132-06 試験で示されたように、SG は転移性 UC に対しても強力な活性を有する。IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び IMMU-132-06 試験は本邦で実施されなかったため、日本人患者集団における安全性及び有効性データは得られていない。日本人患者における SG の臨床的ベネフィット及び忍容性を確認するため、GS-US-569-6172 試験を実施している。

本試験は、進行固形癌の日本人患者を対象として SG の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、逐次用量漸増及び用量拡大試験である。本試験は、日本人進行固形癌患者を対象とした第 1 相パートと、その後の日本人転移・再発 TNBC 患者、HR 陽性 HER2 陰性

転移・再発乳癌患者、又は転移性 UC 患者を対象としたマルチコホートから成る第 2 相パートの 2 つのパートで構成される。第 1 相パート及び第 2 相転移・再発 TNBC コホートの結果が得られており、申請資料に含めている。試験デザインを CTD 2.7.3 図 3 に要約する。

第 1 相のコホート A では、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）野生型の被験者を対象に標準的な 3＋3 デザインを用いて用量漸増を行った。開始用量を 6 mg/kg（コホート A1）、次の用量を 10 mg/kg（コホート A2）とし、用量制限毒性（DLT）評価期間を 21 日間とした。コホート A で第 2 相推奨用量（RP2D）が決定された後、コホート B において、UGT1A1*28 アレル、UGT1A1*6 アレルがヘテロ接合体又はホモ接合体である UGT1A1 の代謝活性が低い被験者の先行組入れを開始した。

SN-38 の代謝活性は、SN-38 の主要代謝酵素である UGT1A1 の代謝活性が低い患者において異なることが知られている。そのため、UGT1A1 の代謝活性が低い被験者について、UGT1A1 先行組入れのコホート B において、6 mg/kg（コホート B1）で開始し次に 10 mg/kg（コホート B2）の用量で、別途評価を行った。コホート B の全ての被験者がサイクル 1 を終了した時点で、データモニタリング委員会（DMC）が安全性及び関連する臨床データ（入手可能な PK 及び／又は薬力学データを含むがこれらに限定されない）を審査し、UGT1A1 遺伝子型に関わりなく第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートへの患者の登録開始を決定した。

第 1 相（用量漸増）には、最大 26 例を組み入れる予定であった。第 2 相（用量拡大）では、転移・再発 TNBC 患者約 35 例を登録する予定であった。

第 1 相の主要目的は、日本人進行固形癌患者を対象に、単剤投与したときの SG の安全性及び忍容性を評価すること、及び日本人進行固形癌患者における SG の RP2D を決定することであった。副次目的は、日本人進行固形癌患者における SG 及び遊離 SN-38 の PK を評価すること、及び日本人進行固形癌患者における SG の免疫原性を評価することであった。

第 2 相転移・再発 TNBC コホートの主要目的は、日本人 TNBC 患者における SG の有効性を、RECIST 第 1.1 版に基づく IRC の判定により確定された ORR を用い評価することであった。

1.2.2　用量の選択

転移・再発 TNBC 患者に対する SG の用量は、IMMU-132-01 試験で得られた有効性及び安全性データに基づき選択された。IMMU-132-01 試験の第 1 相パートでは、標準的な 3＋3 デザインに従い、事前に規定した用量レベルの 8、12 及び 18 mg/kg の予定開始用量に基づいて用量漸増を実施した（21 日間を 1 サイクルとし Day 1 及び Day 8 に投与）。その結果、SG 12 mg/kg の用量を最大耐量（MTD）と決定したが、当該用量で数例の被験者が投与延期及び減量に至った。最大許容量を決定するため、IMMU-132-01 試験の第 2 相パートでは、被験者を 8 mg/kg 用量に、次いで 10 mg/kg 用量に逐次的に登録した。これら 2 用量について、癌種を問わずそれぞれ 81 例及び 97 例が投与を受けた時点で中間解析を実施した。いずれの用量も、MTD である 12 mg/kg と比較して初回サイクルでの忍容性が良好であることが示され、より良好な安全性プロファイルで投与サイクルを継続することが可能であった。また、2 用量の投与期間は同程度であり、安全性に重要な差は認められなかった。一方で、様々な癌種を有する患者において、10 mg/kg の用量は 8 mg/kg の用量と比較して有効性が高かった（ORR 及び臨床的有用率［CBR］が高かった）[28]。したがって、以上のエビデンス全体から、2 つ以上の全身療法による前治療歴（少なくとも 1 つの進行又は転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC

の治療において、SG の用量を 10 mg/kg とすることの妥当性が支持された。

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートの日本人被験者における SG の用量は、本試験の第 1 相パートで得られた安全性、忍容性及び PK データに基づき選択された。GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートでは、UGT1A1 野生型の被験者を対象にコホート A で標準的な 3+3 デザインに従って用量漸増を行い、UGT1A1 の代謝活性が低い患者を対象にコホート B で予定用量レベル 6 mg/kg 及び 10 mg/kg に基づき安全性評価を行った。コホート A1 では、3 例に SG 6 mg/kg を投与した。コホート A2 では、最初の 3 例中 1 例で DLT（Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇）が認められたため、計 6 例に SG 10 mg/kg を投与した。DMC によるレビューの結果、DLT の評価対象であった 9 例において、SG の用量で標準化した曝露量は IMMU-132-05 試験（10 mg/kg）の被験者と同程度であり、かつ新たな安全性シグナルは認められなかった。UGT1A1 野生型の日本人被験者において、SG は 10 mg/kg までの用量で忍容性が認められた。コホート B1 及びコホート B2 において、各コホートで UGT1A1 の代謝活性が低い被験者 3 例にそれぞれ SG 6 mg/kg 及び 10 mg/kg を投与した。DMC による UGT1A1 の代謝活性が低い被験者 6 例の安全性評価のレビューに基づき、UGT1A1 の代謝活性が低い日本人被験者において SG は 10 mg/kg の用量まで忍容性が認められた。そのため、本試験の第 2 相パートのため、SG 10 mg/kg の用量が選択された。

1.2.3　規制当局のガイドライン及び助言

SG 開発プログラムで実施された試験は、いずれも医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインの要件を満たして実施され、得られたデータは地域間で相互に利用可能と考えられる。米国における新薬許可申請（IND）下で実施された試験では、治験責任医師は、連邦規則集、21 CFR part 312、Subpart D の規定に沿って「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の基本原則を遵守することが求められた。国内第 1/2 相試験である GS-US-569-6172 試験についても、GCP を遵守して実施した。

本申請に関連し、20■ 年 ■月に医薬品第 2 相試験終了後相談を実施し、[redacted]について助言を得た。[redacted]についても確認した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

SG は点滴静注により投与されることから、in vitro 溶出試験、in vivo 相対的バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験及び食事の影響を検討する試験は該当しない。SG に関する生物薬剤学試験は実施していない。

ヒト血清中での遊離 SN-38、SN-38 のグルクロン酸抱合体（SN-38G）、総 SN-38（遊離 SN-38 及び hRS7-SN-38）並びに総抗体（hRS7-IgG 及び hRS7-SN-38）濃度の定量に用いた各分析法がバリデートされ、許容可能な精度を示した。Trop-2 の免疫組織化学的アッセイは、検討された全ての分析上の特性に関して許容可能な精度を示し、ホルマリン固定パラフィン包埋 TNBC 組織検体中の Trop-2 タンパク質の検出及び評価で使用するにあたって適切であることが立証された。PK 評価のための生体試料分析法及び Trop-2 発現の IHC アッセイについては、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（CTD 2.7.1）の 1.3 項及び 1.4 項にそれぞれ記載した。SG 又はその成分の免疫原性の評価（抗薬物抗体［ADA］反応及び中和抗体［NAb］出現の評価）に用いた生体試料分析法は、CTD 5.3.5.4.2、併合免疫原性解析の概要（ISI）、Section 3 に記載した。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　臨床薬理プログラム

臨床薬理プログラムの概要、並びに SG の臨床薬理及び免疫原性について検討した臨床試験について、臨床薬理の概要（CTD 2.7.2）の 1.3 項に示した。SG の臨床薬理データを CTD 2.7.2 の 3 項（PK）及び 4 項（QT 及び免疫原性）に示した。QT データ解析を CTD 2.7.2 の 4.1 項に示した。臨床免疫原性データ解析を CTD 2.7.2 の 4.2 項及び CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5 に示した。有効性及び安全性に関する曝露-反応解析を CTD 2.7.2、3.3 項に示した。

3.2　臨床薬物動態

3.2.1　吸収、分布、代謝及び排泄

GS-US-569-6172 試験及び IMMU-132-05 試験のノンコンパートメント解析に基づくと、GS-US-569-6172 試験（SG 10 mg/kg）の日本人被験者における SG、遊離 SN-38、及び総抗体の血清中曝露量は、IMMU-132-05 試験（SG 10 mg/kg）の非日本人被験者におけるそれら血清中曝露量と同程度、又は概ねその範囲内であった。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験のデータを用いた SG の母集団薬物動態（PopPK）解析によって推定された SG の定常状態での分布容積（V_{ss}）及びクリアランス（CL）は、それぞれ 3.58 L 及び 0.128 L/h であった。SG の CL について日本人被験者と非日本人被験者の間で差はなかった。

非日本人被験者における IMMU-132-05 試験のノンコンパートメント解析に基づく SG 及び遊離 SN-38 の $t_{1/2}$ の中央値は、それぞれ 23.4 及び 17.6 時間であった（CTD 2.7.2、3.1.4 項）。GS-US-569-6172 試験において日本人被験者に SG 10 mg/kg を投与したときの SG 及び遊離 SN-38 の $t_{1/2}$ の中央値は、それぞれ 22.6 及び 19.4 時間であった（CTD 2.7.2、3.1.4 項）。

3.2.2　内因性要因の影響

軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、年齢、人種、及び UGT1A1 遺伝子型を含む内因性要因は、非日本人又は日本人被験者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。内因性要因の影響の詳細は CTD 2.7.2、3.2.3 項に示した。

非日本人被験者を対象として先に構築した PopPK 解析と同様に、SG、総抗体、及び遊離 SN-38 の CL パラメーターは体重と相関していた。GS-US-569-6172 試験の日本人被験者では、SG の AUC は、体重が中央値の約 55 kg である日本人被験者と比較して、体重が最も重い（約 91 kg）日本人被験者では約 25%高値となり、体重が最も軽い（約 40 kg）日本人被験者では約 10%低値となると推定された。同様に、体重が中央値である日本人被験者と比較して、体重が最も重い日本人被験者及び体重が最も軽い日本人被験者では、遊離 SN-38 の AUC はそれぞれ約 35%高値及び約 15%低値となり、総抗体の AUC はそれぞれ約 31%高値及び約 13%低値となると推定された。

全体として、日本人被験者の SG 及び総抗体の曝露量は、同じ用量レベルの非日本人被験者の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、非日本人被験者と比較して平均すると低かったものの、これまでに観察された非日本人被験者での曝露量の範囲内であった（CTD 2.7.2、3.2.3.2.4 項）。

非日本人の転移・再発 TNBC 患者と HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者の間で、内因性要因の影響に臨床的に重要な差は認められなかった。

3.2.3　外因性要因の影響

評価可能なデータは限られているものの、UGT1A1 の阻害剤又は誘導剤を SG 投与中に併用した海外の被験者における SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 の阻害剤又は誘導剤を併用しなかった海外の被験者（IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、及び IMMU-132-09 試験）と同程度であった。GS-US-569-6172 試験の PK 解析対象集団では日本人被験者 1 例のみが UGT1A1 阻害剤を併用しており、UGT1A1 誘導剤を併用する被験者は認められなかったことから、追加の解析は行わなかった。外因性要因の影響については、CTD 2.7.2、3.2.4 項に示した。

3.2.4　臨床薬物動態／薬力学

3.2.4.1　母集団薬物動態解析

GS-US-569-6172 試験の日本人の進行固形癌又は転移・再発 TNBC 被験者 51 例における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中濃度を予測するために、非日本人被験者を対象として先に構築した PopPK 解析の性能を評価し、必要に応じて日本人被験者用にモデルを更新した。SG の CL 及び分布容積（V_d）は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であり、この集団間で曝露量が同程度であったことと一致していた。日本人被験者では、非日本人被験者と比較して総抗体の CL が僅かに速いと推定され、日本人被験者では総抗体の曝露量が約 20%低かった。この僅かな曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられ、試験間のばらつきの範囲内であった。日本人被験者における遊離 SN-38 の曝露量は、非日本人被験者と比較して平均すると低かった。これは、SG からの遊離 SN-38 の放出速度を経験的に遅く見積もることにより PopPK モデルで説明可能であり、日本人では非日本人と比較して遊離 SN-38 の曝露量が約 50%低下した。遊離 SN-38 の曝露量でみられたこの差は、試験間での PK 試料の処理方法が変更されたことに起因すると考えられ、そのため GS-US-569-6172 試験では PK 試料処理中の ex-vivo における遊離 SN-38 の放出率が低かった可能性があり、真の母集団効果ではないと考えられる（CTD 2.7.2、3.2.2 項）。

日本人被験者を含む最新 PopPK 解析を使用することにより、先の解析で有意性を認めなかった共変量は、SG 関連の曝露量に対して重要な影響を及ぼさないことが確認された。PopPK 解析の結果については CTD 2.7.2、3.2.2 項で詳細に考察する。

3.2.4.2　曝露-反応関係

評価対象とした評価項目が認められる時点までの投与期間全体での SG 又は総抗体の平均曝露量が、評価対象とした有効性評価項目と統計学的に最も有意な相関を示す曝露の指標として一貫して特定された。また、評価対象とした評価項目が認められる時点までの投与期間全体での SG の平均曝露量が、評価対象とした有害事象と統計学的に最も有意な相関を示す曝露の指標として一貫して特定された。遊離 SN-38 は一貫して SG の有効性又は安全性との相関の低い曝露の指標であった。

IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の転移・再発 TNBC 被験者における SG の全ての有効性及び安全性評価項目において曝露-反応関係が認められ、SG 10 mg/kg の投与レジメンによる

曝露量で達成された高い有効性（ORR、OS 及び PFS により評価）は、転移・再発 TNBC 患者に対する当該投与レジメンの妥当性を裏付けていた。

日本人の転移・再発 TNBC 被験者において評価された曝露量の範囲内では、SG の平均濃度（$CAVG_{SG}$）の高値と ORR の高値との相関が示唆された。GS-US-569-6172 試験の日本人の転移・再発 TNBC 被験者で観察されたこれらの曝露-有効性関係は、IMMU-132-05 試験の非日本人の転移・再発 TNBC 被験者を対象とした先の曝露-有効性解析の結果と一致していた。

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で SG 10 mg/kg の投与レジメンにより達成された曝露量の範囲内で、悪心、嘔吐、下痢、過敏症+、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球減少症+の全 Grade の有害事象の予測確率は、$CAVG_{SG}$ の上昇に伴い統計学的に有意に増加することが示された。さらに、$CAVG_{SG}$ と Grade 3 以上及び Grade 4 の好中球減少症の予測確率との間に統計学的に有意な相関がみられた。

GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で評価された各有害事象（悪心、嘔吐、下痢、過敏症+、好中球減少症及び好中球減少症+）について、血清中 $CAVG_{SG}$ の高値は、これらの全 Grade の有害事象の日本人被験者における発現割合の増加と関連していた。GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で観察されたこれらの曝露-安全性関係は、先の非日本人固形癌被験者における曝露-安全性解析の結果と一致していた。

SG 10 mg/kg は安全性を損なうことなく有効性を最大化できる用量レベルである。非日本人の転移・再発 TNBC 被験者において立証された SG の有用性と同様に、21 日間を 1 サイクルとして Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を投与することにより、臨床的に望ましい有効性と管理可能な安全性プロファイルが達成されたことから、日本人の転移・再発 TNBC 患者に対する本用法及び用量の妥当性が裏付けられた。SG の追加的な用量調節は不要である。曝露-反応解析の結果については、CTD 2.7.2、3.3 項で詳細に考察する。

3.2.4.3　　QT 間隔延長

QT サブスタディの結果を CTD 2.7.2、4.1 項に示す。IMMU-132-05 試験の QT サブスタディの結果では、データにみられたばらつき及びプラセボ対照を設定しなかったことによる限界を考慮するべきであるが、SG 又は遊離 SN-38 の濃度と QT 延長との関連性を示す明確な傾向はなかった。

3.2.4.4　　臨床免疫原性

臨床免疫原性に関するデータについては、CTD 2.7.2、4.2 項及び ISI で詳しく考察する。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験（切除不能な局所進行又は転移性 UC 患者を対象とした SG の第 2 相非盲検試験）及び IMMU-132-09 試験において、今回の申請を裏付ける SG の免疫原性に関するデータ（各試験での免疫原性データカットオフ日までに入手した全ての免疫原性データ）が得られ、これらのデータを CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5 に示した。

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験、IMMU-132-09 試験、及び GS-US-569-6172 試験の様々な固形癌全体で、ADA 出現率が評価可能であった被験者 829 例中 9 例（1.1%）において SG に対する試験治療下での ADA の出現が認められた（CTD 2.7.2、4.2.1 項）。試験全体を通じて最大 ADA 抗体価は低く、10～30 の範囲であった。試験治療下での ADA が認められた被験者 9 例中 6 例において NAb が陽性であった。

全体として、評価した臨床免疫原性データから、局所進行又は転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC の被験者に、21 日間を 1 サイクルとして Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を投与したとき、SG の有効性、安全性又は PK に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。これまでに得られた結果では、試験治療下での ADA 出現率は非常に低く（1.1%）、ADA 抗体価も低かった（最大 ADA 抗体価：10～30）ことから、固形癌患者における SG に対する免疫原性のリスクは低いと考えられる。

4　有効性の概括評価

本項では有効性の解析結果を概括する。本申請に臨床的有効性データを提供した試験の詳細を1.2 項（表 1）に示した。

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に SG を使用することの妥当性を裏付ける主要有効性データは、対照群を設定した第 3 相 IMMU-132-05 試験から得られた。また、非対照、非盲検で実施した IMMU-132-01 試験の再発／難治性の転移・再発 TNBC 患者 108 例からなるコホートから、再発／難治性の転移・再発 TNBC 患者に SG を開始用量 10 mg/kg で投与したときの補足的な有効性データが得られた。転移・再発 TNBC を有する日本人患者における SG の有効性は、国内第 1/2 相試験である GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートから得られた。

なお、CTD 2.7.3、1.1 項に示したとおり、有効性の併合解析は行わなかった。

4.1　試験対象集団

4.1.1　有効性評価：IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌）

IMMU-132-05 試験において、529 例がランダム割り付けされた（ITT 集団）。ITT 集団のうち、SG 群の 235 例及び TPC 群の 233 例は、ベースライン時点で脳転移を認めず、BM-ve 集団（468 例）に含まれた。事前に規定した主要評価項目は、BM-ve 集団において評価された。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に SG 群と TPC 群で差はみられなかった。BM-ve 集団の SG 群及び TPC 群の被験者のほとんどは、女性（それぞれ 99.1%及び 100%）、白人（それぞれ 80.0%及び 77.7%）、非ヒスパニック／ラテン系（それぞれ 87.2%及び 85.8%）及び 65 歳未満（それぞれ 81.3%及び 80.3%）であった。BM-ve 集団では、ほとんどの被験者が正常な腎及び肝機能を有していた。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験の患者集団は、多数の前治療歴を有しており、したがって、アンメットメディカルニーズが最も高い TNBC 患者集団を反映している。IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団及び ITT 集団での全身療法レジメンによる前治療数の中央値は、SG 群、TPC 群ともに 4.0 であった。

これら 2 つの試験で、被験者の地理的及び人種的背景に十分な多様性がみられ、北米（米国及びカナダ）と欧州（フランス、ドイツ、スペイン及び英国）での有効性の差の有無を検討した。

また、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験の大部分の被験者が 65 歳未満（それぞれ 80.8%及び 87.0%）であったが、65 歳以上の被験者の組入れも十分数あったため、年齢による有効性又は安全性の差の有無を検討した。

さらに、UGT1A1*28 アレルのホモ接合体を有する被験者の組入れも十分数あったため、ヘテロ接合体を有する被験者や UGT1A1*28 アレルを有していない被験者との有効性又は安全性の差の有無を検討した。

Trop-2 の発現は、ベースライン評価が可能な腫瘍検体（N＝318）の 97%で認められた。Trop-2 が発現していない腫瘍を有する被験者は 11 例のみであった。Trop-2 の膜細胞 H スコアは、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 10.4.2）。

IMMU-132-05 試験における被験者の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を CTD 2.7.3、3.2.1 項に提示した。ピボタル試験である IMMU-132-05 試験の被験者の人口統計学的特性及び他

のベースライン特性は、IMMU-132-01 試験の転移・再発 TNBC を有する被験者と同様であった（CTD 2.7.3、3.2.4 項）。

4.1.2　日本人患者における有効性評価：GS-US-569-6172 試験

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートにおいて、計 51 例の日本人被験者が SG 6 mg/kg 又は 10 mg/kg の投与を受けた（第 1 相パート：SG 6 mg/kg：6 例、SG 10 mg/kg：9 例、第 2 相パート［転移・再発 TNBC コホート］：SG 10 mg/kg：36 例）。

第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートにおいて、被験者の年齢の中央値は 50 歳（範囲：29～73 歳）であり、被験者の 47.2%は 50 歳未満であった。全被験者が女性（100%）であり、日本人（100%）であった。ベースライン時点の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（PS）は、0 の被験者（72.2%）の方が 1 の被験者（27.8%）よりも多かった。全体として、肝転移なしの被験者（66.7%）の方が肝転移ありの被験者（33.3%）よりも多く、脳転移なしの被験者（91.7%）の方が脳転移ありの被験者（8.3%）よりも多かった。被験者の大部分（88.9%）は UGT1A1 遺伝子型として*1/*1 及び G/G を有していた。Trop-2 の発現は、GS-US-569-6172 試験の被験者で認められた（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Addendum）。

抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値は 5.0（範囲：2.0～12.0）であった。転移・再発乳癌に対する抗癌療法レジメンによる前治療数は、被験者の過半数（63.9%）で 2～3 つであり、被験者の 11.1%で 1 つであった。

GS-US-569-6172 試験における被験者の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を CTD 2.7.3、3.2.3 項に提示した。

全体として、GS-US-569-6172 試験、IMMU-132-05 試験、及び IMMU-132-01 試験（転移・再発 TNBC を有する被験者）の患者集団における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、多数の前治療歴を有する転移・再発 TNBC 患者集団に想定される特性と一致していた（CTD 2.7.3、3.2.4 項）。

4.2　臨床的有効性データを提供する臨床試験の概要

4.2.1　転移・再発トリプルネガティブ乳癌

IMMU-132-05 試験の有効性の解析結果を、IMMU-132-01 試験から得られた補足的な有効性データ（転移・再発 TNBC であることが確認された被験者 108 例）とともに 4.4.1.1 項に示す。GS-US-569-6172 試験（転移・再発 TNBC コホートにおける被験者 36 例）は、日本人集団における SG の有効性評価を示す。

4.3　有効性評価項目

4.3.1　IMMU-132-05 試験（転移・再発トリプルネガティブ乳癌）

IMMU-132-05 試験における治験薬の有効性評価は、PFS、OS、ORR、TTR、DOR 及び CBR を用いて実施した。IMMU-132-05 試験では、ベースライン時点で脳転移のない被験者（BM-ve 集団）における IRC 判定による PFS を主要評価項目とした。その他の有効性評価項目は全て副次評価項

目とし、IRC 及び治験責任医師の判定に基づき解析した。IMMU-132-05 試験の全ての有効性評価項目の定義を表 2 に示す。本試験のデータは 2020 年 3 月 11 日のデータカットオフ時点のものである。

表 2　IMMU-132-05 試験：有効性評価項目

評価項目	定義
主要評価項目	
IRC 判定による PFS（ベースライン時点で脳転移のない被験者［BM-ve 集団］）	ランダム割付けから客観的腫瘍進行（RECIST 第 1.1 版に基づく）又は死亡のいずれか早い日までの期間。PFS の主要解析は、BM-ve 集団を対象に IRC 判定に基づき行った。
副次評価項目（階層的検定の手順により多重性を調整した）	
IRC 判定による PFS（ITT 集団）	ランダム割付けから客観的腫瘍進行（RECIST 第 1.1 版に基づく）又は死亡のいずれか早い日までの期間
OS（BM-ve 集団及び ITT 集団）	ランダム割付けから死亡までの期間
その他の副次評価項目	
IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR（BM-ve 集団及び ITT 集団）	CR 又は PR（RECIST 第 1.1 版に基づく）のいずれかが確定された被験者の割合
IRC 判定及び治験責任医師判定による TTR（BM-ve 集団及び ITT 集団）	ランダム割付けから客観的奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日までの期間
IRC 判定及び治験責任医師判定による DOR（BM-ve 集団及び ITT 集団）	奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日から疾患進行（PD）又は死亡までの期間
IRC 判定及び治験責任医師判定による CBR（BM-ve 集団及び ITT 集団）	CR、PR 又は少なくとも 6 ヵ月間の SD が確認された被験者の割合

BM-ve = 脳転移のない、CBR = 臨床的有用率、CR = 完全奏効、DOR = 奏効期間、IRC = 独立判定委員会、ITT = intent-to-treat、ORR = 客観的奏効率、OS = 全生存期間、PD = 疾患進行、PFS = 無増悪生存期間、PR = 部分奏効、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD = 安定、TPC = 医師選択治療、Trop-2 = trophoblast cell surface antigen-2、TTR = 奏効までの期間
Source: m2.7.3, Table 2

PFS 及び OS の有効性解析では、階層的検定の手順により全体での第一種の過誤確率を両側 5%に厳格に制御した。最初に、主要評価項目とした BM-ve 集団における IRC 判定による PFS を解析及び検定し、本主要解析の検定結果が有意であった場合に下位にある主な副次評価項目について、BM-ve 集団における OS、ITT 集団における IRC 判定による PFS、ITT 集団における OS の順序で逐次的に検定を行った。本階層的手順で当該仮説が統計学的に有意とみなされるためには、上位の仮説全てで統計学的有意性が示される必要があった（CTD 2.7.3、3.1.1 項）。

IMMU-132-05 試験のデータの最終解析の実施を決定した時点で、BM-ve 集団において観察されていた PFS イベントは ■■ 件（事前に規定したイベント数：315 件）、OS イベントは ■■ 件（事前に規定したイベント数：330 件）であった（事前に規定したイベント数に対し、それぞれ ■%に相当）（CTD 2.7.3、3.1.1 項）。事前に規定した PFS 及び OS イベント数に到達していなかったため、統計解析計画書（SAP）を改訂し、O'Brien-Fleming 型の中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づき最終解析で用いる PFS イベント数を規定した。しかし、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で当初目標としていた PFS 及び OS イベント数に到達したことから、この α の調整は適用されなかった。

4.3.2 GS-US-569-6172 試験

第 2 相パートの主要有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）における IRC 判定により確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］のいずれかが確定された被験者の割合）とした。GS-US-569-6172 試験の全ての有効性評価項目の定義を表 3 に示す。

表 3　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：有効性評価項目

評価項目 [a]	定義
主要有効性評価項目	
IRC 判定により確定された ORR	FAS において、RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に IRC 判定により CR 又は PR のいずれかが確定された被験者の割合
副次有効性評価項目	
PFS	IRC 判定：RECIST 第 1.1 版に基づき、SG の投与開始から IRC 判定による最初の客観的 PD 又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間 治験責任医師判定：RECIST 第 1.1 版に基づき、SG の投与開始から治験責任医師判定による最初の客観的 PD 又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間
治験責任医師判定により確定された ORR	FAS において、RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に治験責任医師判定により CR 又は PR のいずれかが確定された被験者の割合
OS	SG の投与開始から理由を問わない死亡までの期間
DOR	IRC 判定：IRC 判定により CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は理由を問わない死亡が確認された日のいずれか早い日までの期間 治験責任医師判定：治験責任医師判定により CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は理由を問わない死亡が確認された日のいずれか早い日までの期間
TTR	IRC 判定：SG の投与開始から IRC 判定により CR 又は PR が最初に確認された日までの期間 治験責任医師判定: SG の投与開始から治験責任医師判定により CR 又は PR が最初に確認された日までの期間

CR = 完全奏効、DOR = 奏効期間、FAS = 最大の解析対象集団、IRC = 独立判定委員会、ORR = 客観的奏効率、OS = 全生存期間、PD = 疾患進行、PFS = 無増悪生存期間、PR = 部分奏効、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SG = サシツズマブ　ゴビテカン、TTR = 奏効までの期間
a　第 2 相パートのコホートごとに定義された。
Source: m2.7.3, Table 4

腫瘍縮小効果は、RECIST 第 1.1 版に基づき、IRC が判定した。

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートでは、FAS を対象として ORR を評価した。ベースライン時点又は治験薬の投与開始後の腫瘍評価が奏効の有無を判定するには不十分であった被験者については、ノンレスポンダーとして集計した。IRC 判定により確定された ORR の検定は、閾値 10%に対して、正確二項検定を用いて片側有意水準 0.025 で実施した。IRC 判定により確定された ORR はその両側 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）及び片側 *P* 値とともに示し、治験責任医師判定により確定された ORR はその両側 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）とともに示した。

PFS、OS 及び DOR などのイベント発生までの期間に関する評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。生存関数の Kaplan-Meier 推定値を算出し、可能な場合は結果を Kaplan-Meier 曲線を用いて提示した。各評価項目の分布の中央値、第 1 四分位（Q1）、第 3 四分位（Q3）を 95% CI とともに示した。TTR は、記述統計量を用いて要約した（CTD 2.7.3、3.1.3 項）。

4.4　有効性の結果

4.4.1　転移・再発トリプルネガティブ乳癌

4.4.1.1　IMMU-132-05 試験の有効性の結果

IMMU-132-05 試験の PFS の主要解析の概要を CTD 2.7.3、3.3.1 項に、詳細を Primary 治験総括報告書（CSR）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1）に提示した。有効性の副次評価項目の概要を CTD 2.7.3、3.3.1 項に、詳細を Final CSR（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2）に提示した。

4.4.1.1.1　無増悪生存期間

IMMU-132-05 試験において、SG 群は単剤化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に重要な PFS の延長を示した。

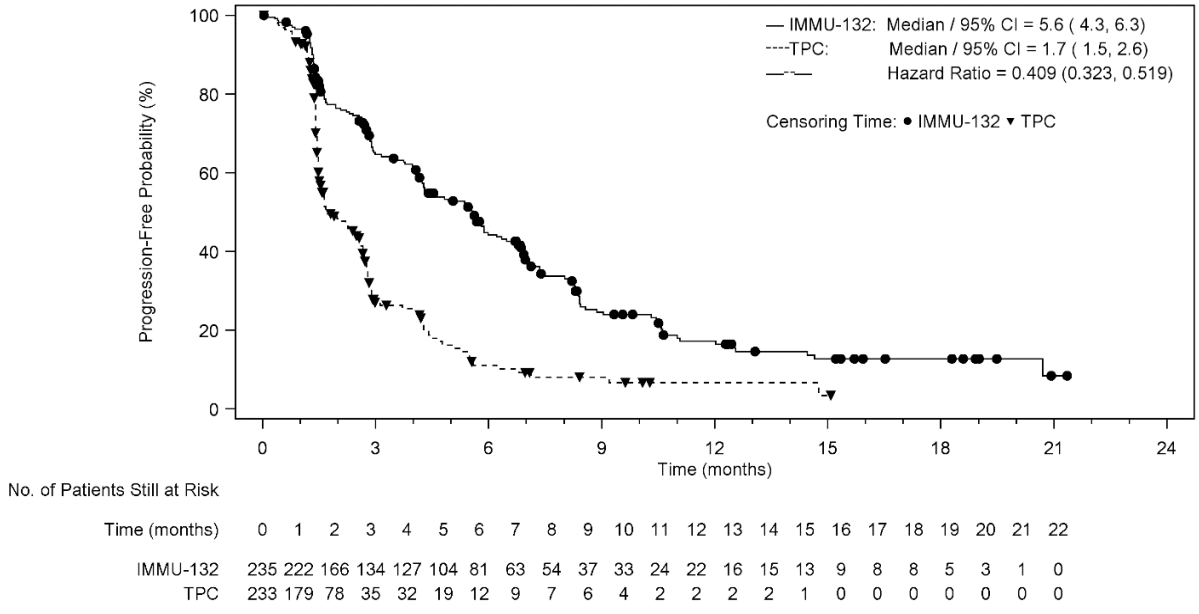
BM-ve 集団における IRC 判定による PFS 中央値は、SG 群で 5.6 ヵ月、TPC 群で 1.7 ヵ月であり、中央値で約 4 ヵ月の差を認めた（表 4 及び図 1）。疾患進行又は死亡のハザード比は 0.41（95% CI：0.323、0.519）であり、SG 群では TPC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 59%減少したことを示している。

表 4　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS（BM-ve 集団）

	SG (N = 235)	TPC (N = 233)	Treatment Comparison
Participants with Events (%)	166 (70.6)	150 (64.4)	
Participants without Events (Censored) (%)	69 (29.4)	83 (35.6)	
Median PFS (months) [a]	5.6	1.7	
95% CI	(4.3, 6.3)	(1.5, 2.6)	
Log-rank p-value (Stratified) [b]			<0.0001
Stratified Cox Regression Analysis [b]			
Hazard Ratio (Relative to TPC)			0.409
95% CI for Hazard Ratio			(0.323, 0.519)
PFS Rate (%) at 3 Months (95% CI) [c]	64.6 (57.9, 70.5)	27.0 (20.3, 34.1)	
PFS Rate (%) at 6 Months (95% CI)	44.2 (37.3, 50.9)	11.0 (6.4, 17.1)	
PFS Rate (%) at 9 Months (95% CI)	24.6 (18.5, 31.2)	8.0 (4.0, 13.8)	
PFS Rate (%) at 12 Months (95% CI)	17.2 (11.8, 23.5)	6.7 (3.0, 12.5)	

BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; IRC = independent review committee; PFS = progression-free survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Note: PFS was defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiological disease progression or death due to any cause, whichever came first. See the statistical analysis plan for the handling of censored cases and sensitivity analyses of PFS.
a Median PFS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
b Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies and region.
c Estimate and CI for PFS rate at the specified time points are from Kaplan-Meier estimate.
Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.2.1.1

図 1　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）



BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; IRC = independent review committee; TPC=treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.1

BM-ve 集団において、転移・再発乳癌に対する前治療数（1 及び 1 超）にかかわらず、SG 群では TPC 群と比較して PFS 中央値の統計学的に有意な延長がみられた（表 5）。

表 5　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による転移・再発乳癌に対する前治療数別 PFS（BM-ve 集団）

	SG (N = 235)	TPC (N = 233)	Treatment Comparison
Prior Lines of Therapy in Metastatic Setting=1			
Total Participants	34	33	
Participants with Events (%)	21 (61.8)	24 (72.7)	
Participants without Events (Censored) (%)	13 (38.2)	9 (27.3)	
Median PFS (months)[a]	5.7	1.5	
95% CI	(2.6, 8.1)	(1.4, 2.6)	
Hazard Ratio (Relative to TPC)[b]			0.400
95% CI for Hazard Ratio			(0.215, 0.745)
p-value for Hazard Ratio=1			0.0039
Prior Lines of Therapy in Metastatic Setting >1			
Total Participants	192	198	
Participants with Events (%)	140 (72.9)	124 (62.6)	
Participants without Events (Censored) (%)	52 (27.1)	74 (37.4)	
Median PFS (months)[a]	5.6	2.0	
95% CI	(4.2, 6.9)	(1.6, 2.7)	
Hazard Ratio (Relative to TPC)[b]			0.405
95% CI for Hazard Ratio			(0.313, 0.524)
p-value for Hazard Ratio=1			<0.0001

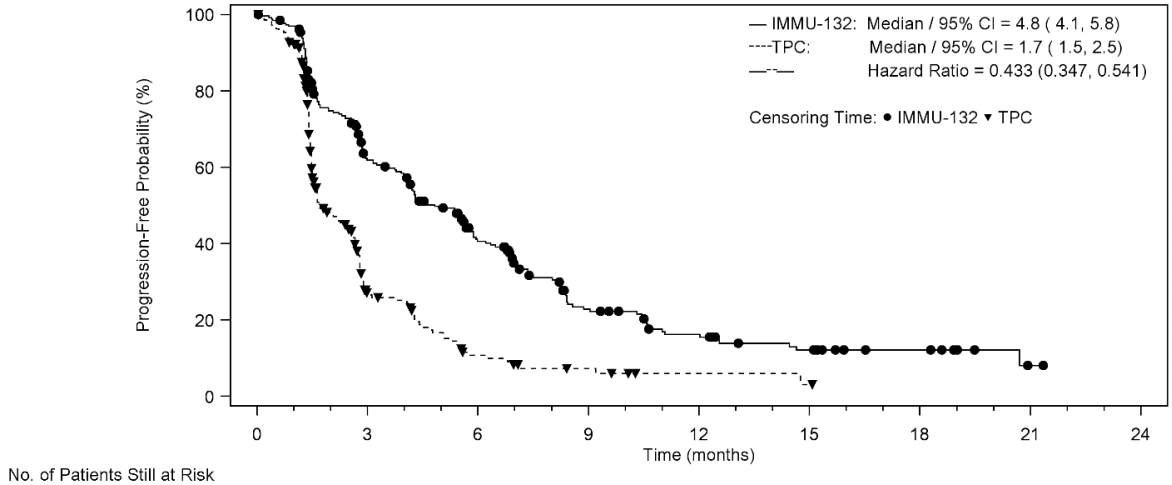
BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; IRC = independent review committee; PFS = progression-free survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

a Median PFS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
b Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis.
PFS was defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiological disease progression or death due to any cause, whichever came first. See the statistical analysis plan for the handling of censored cases and sensitivity analyses of PFS.
Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.2.1.21a

PFS に関する補足的解析として、ITT 集団における IRC 判定による PFS、並びに BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による PFS を解析したところ、PFS の結果の頑健性が確認された（CTD 2.7.3、3.3.1.1.2 項）。

ITT 集団における IRC 判定による疾患進行又は死亡までの期間の中央値は、SG 群で 4.8 ヵ月、TPC 群で 1.7 ヵ月であり、中央値で約 3 ヵ月の差を認めた（図 2）。ITT 集団における IRC 判定に基づく疾患進行又は死亡のハザード比は 0.43（95% CI：0.347、0.541）であり、SG 群では TPC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 57%減少したことを示している。

図 2　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
IMMU-132	267	251	184	145	135	110	82	64	55	38	34	25	23	17	16	14	9	8	8	5	3	1	0
TPC	262	199	87	41	37	23	13	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

CI = confidence interval; IRC = independent review committee; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.2

治験薬が投与された被験者のみで実施した解析を含め、5 つの異なる感度分析でも PFS の結果の頑健性が確認された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.2）。

サブグループ解析では、年齢、人種、Trop-2 発現状況、BRCA 及び UGT1A1 の遺伝子変異に基づき分類した各サブグループにおいて、SG は TPC との比較で一貫した治療効果を示した（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.3）。また、TNBC に対する前治療数、転移・再発乳癌に対する前治療数（1 又は 1 超）（表 5）及びアントラサイクリン系薬剤による前治療の有無にかかわらず、SG は有効性を示した（CTD 2.7.3、3.4.1 項）。これらの結果から、前治療で使用された薬剤と SG との間に交差耐性はないことが示唆された。

SG 群と TPC 群との間で、ベースライン時に脳転移を認めた患者の PFS 中央値に差はみられなかった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.4）。SG 群及び TPC 群における PFS 中央値は、IRC 判定に基づく評価では、それぞれ 2.8 ヵ月及び 1.6 ヵ月、治験責任医師判定に基づく評価では、それぞれ 2.9 ヵ月及び 2.8 ヵ月であった。

<u>IMMU-132-01 試験（補足的なデータを提供した試験）：</u>

IMMU-132-01 試験で SG が投与された被験者における Kaplan-Meier 推定による PFS 中央値は、IMMU-132-05 試験（BM-ve 集団）と同一であった（5.6 ヵ月）。

IMMU-132-01 試験で SG が投与された被験者における Kaplan-Meier 推定による 6 ヵ月無増悪率も、IMMU-132-05 試験と同程度であった（それぞれ 42.9%及び 44.2%）。

4.4.1.1.2　全生存期間

IMMU-132-05 試験において、SG 群は単剤化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に重要な生存期間の延長を示した。

BM-ve 集団及び ITT 集団における OS 中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも有意に長かった（両

集団ともに $P < 0.0001$）（表 6、図 3 及び図 4）。死亡のハザード比は BM-ve 集団で 0.48（95% CI : 0.383、0.592）、ITT 集団で 0.51（95% CI：0.414、0.624）であり、SG 群では TPC 群と比較して死亡リスクがそれぞれ 52%及び 49%減少したことを示している（CTD 2.7.3、3.3.1.2 項）。

また、BM-ve 集団において、転移・再発乳癌に対する前治療数（1 及び 1 超）にかかわらず、SG 群では TPC 群と比較して OS 中央値の統計学的に有意な延長がみられた（表 7）。

IRC 判定による OS 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれのサブグループにおいても、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.1.1）。

表 6　IMMU-132-05 試験：OS（BM-ve 集団及び ITT 集団）

	SG	TPC	Treatment Comparison
BM-ve Population	**(N = 235)**	**(N = 233)**	
Participants with Events (%)	155 (66.0)	185 (79.4)	
Participants without Events (Censored) (%)	80 (34.0)	48 (20.6)	
Median OS (months)[a]	12.1	6.7	
95% CI	(10.7, 14.0)	(5.8, 7.7)	
Log-rank p-value (Stratified)[b]			<0.0001
Stratified Cox Regression Analysis[b]			
Hazard Ratio (Relative to TPC)			0.476
95% CI for Hazard Ratio			(0.383, 0.592)
OS Rate (%) at 6 Months (95% CI)[c]	82.4 (76.9, 86.7)	54.9 (48.0, 61.2)	
OS Rate (%) at 12 Months (95% CI)	50.7 (43.9, 57.0)	22.2 (16.8, 28.0)	
OS Rate (%) at 18 Months (95% CI)	30.5 (24.1, 37.1)	12.3 (7.9, 17.7)	
OS Rate (%) at 24 Months (95% CI)	-	6.6 (2.4, 13.6)	
ITT Population	**(N = 267)**	**(N = 262)**	
Participants with Events (%)	179 (67.0)	206 (78.6)	
Participants without Events (Censored) (%)	88 (33.0)	56 (21.4)	
Median OS (months)[a]	11.8	6.9	
95% CI	(10.5, 13.8)	(5.9, 7.7)	
Log-rank p-value (Stratified)[b]			<0.0001
Stratified Cox Regression Analysis[b]			
Hazard Ratio (Relative to TPC)			0.508
95% CI for Hazard Ratio			(0.414, 0.624)
OS Rate (%) at 6 Months (95% CI)[c]	79.3 (73.9, 83.7)	55.4 (48.9, 61.4)	
OS Rate (%) at 12 Months (95% CI)	48.8 (42.5, 54.8)	23.0 (17.8, 28.5)	
OS Rate (%) at 18 Months (95% CI)	28.6 (22.6, 34.8)	12.9 (8.7, 18.0)	
OS Rate (%) at 24 Months (95% CI)	-	6.8 (2.8, 13.1)	

BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; OS = overall survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

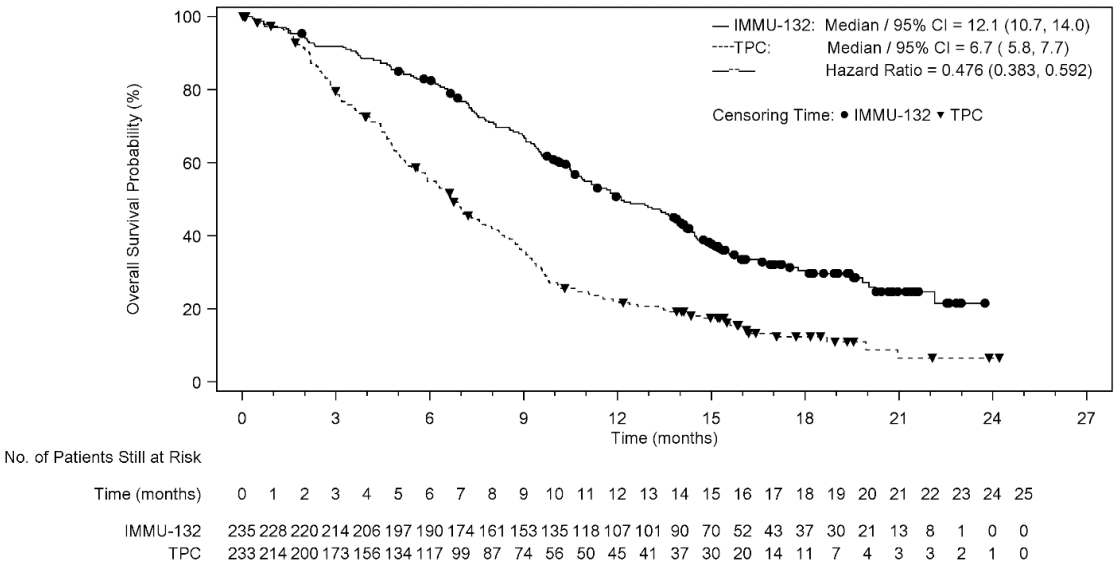
a Median OS was from Kaplan-Meier estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.

b Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies and region in the BM-ve Population; adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies, presence of known brain metastases at study entry and region in the ITT Population.

c OS was defined as the time from date of randomization to the date of death from any cause. Participants without documentation of death were censored on the date they were last known to be alive.

Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.2

図 3　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）

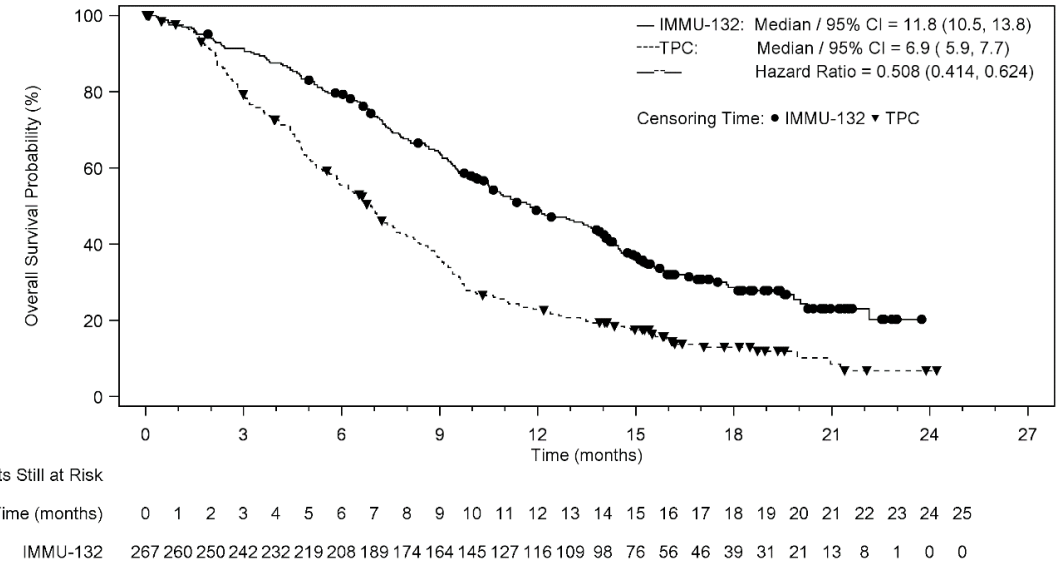


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	235	228	220	214	206	197	190	174	161	153	135	118	107	101	90	70	52	43	37	30	21	13	8	1	0	0
TPC	233	214	200	173	156	134	117	99	87	74	56	50	45	41	37	30	20	14	11	7	4	3	3	2	1	0

BM-ve = brain metastasis negative; CI=confidence interval; IMMU-132=sacituzumab govitecan; TPC=treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.2.1

図 4　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	267	260	250	242	232	219	208	189	174	164	145	127	116	109	98	76	56	46	39	31	21	13	8	1	0	0
TPC	262	239	222	192	174	150	132	113	97	84	64	58	52	46	42	34	24	17	14	9	6	5	3	2	1	0

CI=confidence interval; IMMU-132=sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; TPC=treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.2.2

表 7　IMMU-132-05 試験：転移・再発乳癌に対する前治療数別 OS（BM-ve 集団）

	SG (N = 235)	TPC (N = 233)	Treatment Comparison
Prior Lines of Therapy in Metastatic Setting=1			
Total Participants	34	33	
Participants with Events (%)	23 (67.6)	25 (75.8)	
Participants without Events (Censored) (%)	11 (32.4)	8 (24.2)	
Median OS (months)[a]	10.5	5.0	
95% CI	(6.7, 19.5)	(3.1, 8.0)	
Hazard Ratio (Relative to TPC)[b]			0.537
95% CI for Hazard Ratio			(0.303, 0.952)
p-value for Hazard Ratio=1			0.0332
Prior Lines of Therapy in Metastatic Setting >1			
Total Participants	192	198	
Participants with Events (%)	127 (66.1)	159 (80.3)	
Participants without Events (Censored) (%)	65 (33.9)	39 (19.7)	
Median OS (months)[a]	12.2	6.9	
95% CI	(10.7, 14.2)	(5.9, 8.2)	
Hazard Ratio (Relative to TPC)[b]			0.461
95% CI for Hazard Ratio			(0.364, 0.584)
p-value for Hazard Ratio=1			<0.0001

BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; OS = overall survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
a Median OS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median was computed using Brookmeyer-Crowley method.
b Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis.
OS was defined as the time from date of randomization to the date of death from any cause. Participants without documentation of death were censored on the date they were last known to be alive.
Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.2.1.21b

IMMU-132-01 試験：

SG が投与された被験者における Kaplan-Meier 推定による OS 中央値は、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験（BM-ve 集団）で同程度であった（それぞれ 13.0 ヵ月及び 12.1 ヵ月）。

4.4.1.1.3　その他の副次有効性評価項目

IRC 判定による ORR は SG 群で 35%、TPC 群で 5%であり（$P < 0.0001$）（表 8）、IRC 判定による DOR 中央値は SG 群で 6.3 ヵ月、TPC 群で 3.6 ヵ月であった（CTD 2.7.3、3.3.1.3 項）。また、BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定及び治験責任医師判定による CBR についても、SG 群の方が TPC 群よりも良好な結果を示した（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.3）。BM-ve 集団において、全体の追跡調査期間の中央値は、8.71 ヵ月（範囲：0.0～24.2 ヵ月）（SG 群：11.17 ヵ月［範囲：0.3～23.8 ヵ月］、TPC 群：6.21 ヵ月［範囲：0.0～24.2 ヵ月］）であった（CTD 2.7.3、3.2.1 項）。

表 8　IMMU-132-05 試験：ORR 及び DOR（BM-ve 集団及び ITT 集団）

	SG	TPC
BM-ve Population	235	233
ITT Population	267	262
ORR by IRC assessment in BM-ve Population		
Response rate (95% CI exact)	82 (34.9) (28.8, 41.4)	11 (4.7) (2.4, 8.3)
Odds ratio (95% CI)	10.859 (5.590, 21.095)	
p-value[a]	<0.0001	
ORR by investigator assessment in BM-ve Population		
Response rate (95% CI exact)	80 (34.0) (28.0, 40.5)	15 (6.4) (3.6, 10.4)
Odds ratio (95% CI)	7.656 (4.228, 13.864)	
p-value[a]	<0.0001	
ORR by IRC assessment in ITT Population		
Response rate (95% CI exact)	83 (31.1) (25.6, 37.0)	11 (4.2) (2.1, 7.4)
Odds ratio (95% CI)	10.994 (5.659, 21.358)	
p-value[a]	<0.0001	
ORR by investigator assessment in ITT Population		
Response rate (95% CI exact)	83 (31.1) (25.6, 37.0)	16 (6.1) (3.5, 9.7)
Odds ratio (95% CI)	7.156 (4.037, 12.685)	
p-value[a]	<0.0001	
DOR by IRC assessment in BM-ve Population		
Participants with events	49 (59.8)	5 (45.5)
Median (95% CI)[b]	6.3 (5.5, 9.0)	3.6 (2.8, -)
DOR by investigator assessment in BM-ve Population		
Participants with events	58 (72.5)	12 (80.0)
Median (95% CI)[b]	7.0 (5.7, 8.4)	2.9 (2.8, 4.2)
DOR by IRC assessment in ITT Population		
Participants with events	50 (60.2)	5 (45.5)
Median (95% CI)[b]	6.3 (5.5, 9.0)	3.6 (2.8, -)
DOR by investigator assessment in ITT Population		
Participants with events	61 (73.5)	13 (81.3)
Median (95% CI)[b]	6.9 (5.5, 8.0)	2.9 (2.8, 4.2)

BM-ve = brain metastasis negative; CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; ITT = intent-to-treat; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

a P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test.

b Median DOR is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.2.3.1, 14.2.3.2, 14.2.3.3, 14.2.3.4, 14.2.5.1, 14.2.5.2, 14.2.5.3 and 14.2.5.4

IMMU-132-01 試験（補足的なデータを提供した試験）：

ORR 及び DOR 中央値は、それぞれ 33.3%及び 7.7 ヵ月であった（CTD 2.7.3、3.3.2 項）。

4.4.1.1.4　サブグループにおける有効性の結果

IMMU-132-05 試験では、BM-ve 集団及び ITT 集団における PFS、OS 及び ORR の有効性データ

について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づくサブグループ解析を実施した（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 9.7.10.8）。BM-ve 集団及び ITT 集団における解析結果を、フォレストプロットを含む記述統計量を用いて要約する（CTD 2.7.3、3.4.1 項）。

一部のサブグループは被験者数が少なかったこと、また、本試験はサブグループ間の差を検証可能な検出力を有していなかったことから、サブグループ解析の結果の解釈には限界がある。

IRC 判定による PFS 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれにおいても SG 群の方が TPC 群よりも長かった。これは、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無、全身抗癌療法による前治療数（2 又は 2 超）、全身抗癌療法による前治療歴に加えて PARP 阻害剤による前治療歴あり（全身抗癌療法及び PARP 阻害剤による前治療数 2 又は 2 超）、全身抗癌療法による前治療の設定（術前又は術後薬物療法としての使用あり又はなし）、高齢者（65 歳以上 74 歳以下又は 75 歳以上）のいずれのサブグループでも同様の結果であった（CTD 2.7.3、3.4.1 項）。予想されたとおり、被験者数が少ないサブグループ（アジア系、乳癌に対する手術歴なし、BRCA 変異陽性）では 95% CI の幅が広かった。Trop-2 に関する PFS の探索的解析も実施し、腫瘍細胞膜の染色が 2+又は 3+を Trop-2 発現とし、その割合が 85%未満又は 85%以上のサブグループとした。Trop-2 発現が 85%未満の被験者及び 85%以上の被験者において、SG は PFS に対する頑健な作用を示した。（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR, Section 11.1.4).

OS のサブグループ解析の結果、OS の結果の一貫性が確認された。転移・再発乳癌に対する前治療数（1 又は 1 超）にかかわらず、SG は TPC と比較して OS 中央値の有意な延長を示した（表 7）。OS 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれのサブグループにおいても SG 群の方が TPC 群よりも長かった。これは、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無、全身抗癌療法による前治療数（2 又は 2 超）、全身抗癌療法による前治療歴に加えて PARP 阻害剤による前治療歴あり（全身抗癌療法及び PARP 阻害剤による前治療数 2 又は 2 超）、全身抗癌療法による前治療の設定（術前又は術後薬物療法としての使用あり又はなし）、高齢者（65 歳以上 74 歳以下又は 75 歳以上）のいずれのサブグループでも同様の結果であった。予想されたとおり、被験者数が少ないサブグループ（アジア系、乳癌に対する手術歴なし、BRCA 変異陽性）では 95% CI の幅が広かった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.1.1）。

本試験のサブグループ解析の結果、年齢、抗癌療法による前治療数及び抗癌療法による前治療の設定にかかわらず、ORR 及び CBR の結果の一貫性も確認された（CTD 2.7.3、3.4.1 項）。

4.4.1.2　GS-US-569-6172 試験の有効性の結果

GS-US-569-6172 試験の IRC 判定による ORR の主要解析及び有効性の副次評価項目の概要を CTD 2.7.3、3.3.3 項に、詳細を Primary CSR（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 9）に提示した。

4.4.1.2.1　主要有効性評価項目（IRC 判定により確定された ORR）

本試験は、主要解析時点で主要評価項目を達成した。主要評価項目は、IRC 判定により確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に CR 又は PR のいずれかが確定された被験者の割合）であった（表 9）。第 2 相転移・再発乳癌コホートでは、追跡調査期間の中央値は 6.1 ヵ月であった（CTD 2.7.3、5 項）。

IRC 判定により確定された ORR は 25.0%（95% CI：12.1、42.2、$P = 0.0077$）であり、レスポン

ダー及びノンレスポンダーは以下のとおりであった。

- レスポンダー：9 例
- ノンレスポンダー：27 例

全体として、9 例の被験者（25.0%）で IRC 判定による最良総合効果が PR であった。CR であった被験者はいなかった。

表 9　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定により確定された ORR
（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Best Overall Response	
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	9 (25.0%)
Stable Disease (SD)	20 (55.6%)
Progressive Disease (PD)	6 (16.7%)
Not Evaluable (NE)	1 (2.8%)
Confirmed ORR (95% CI)[a]	25.0% (12.1%, 42.2%)
Responders (CR+PR)	9
Non-responders (SD+PD+NE)	27
P-value[b]	0.0077

CI = confidence interval; IRC = independent review committee; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors;
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Tumor responses were assessed using RECIST Version 1.1.
CR and PR were confirmed at least 4 weeks later.
SD required a minimum duration of 6 weeks (−7 days) to be classified as SD.
A 2-sided CI based on Clopper-Pearson method.
B 1-sided P-value based on exact binomial test with hypothesis H0: confirmed ORR ≤ 10% vs H1: confirmed ORR > 10%.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.1.1.1

なお、主要解析（2023 年 5 月 12 日データカットオフ）の約 [redacted] 年後に実施された Ad-hoc 解析時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データスナップショット）で、IRC 判定により確定されたレスポンダーは 11 例（CR：4 例、PR：7 例）、ORR は 30.6%（95% CI：16.3、48.1）であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 for JNDA, Adhoc 1 Table 2.1.1）。追跡調査期間の中央値は 13.1 ヵ月（範囲：2.4～18.4 ヵ月）であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 for JNDA, Adhoc 1 Table 1）。

4.4.1.2.2　IRC 判定による無増悪生存期間

主要解析時点で、転移・再発 TNBC 被験者の IRC 判定による PFS 中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：3.9、未達［NR］）であった（表 10）。

表 10　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による PFS
（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Number (%) of Patients with Events	18 (50.0%)
Progression	18 (50.0%)
Death	0
Number (%) of Patients Censored	18 (50.0%)
Alive and Progression-free	14 (38.9%)
New Anti-cancer Therapy Started	4 (11.1%)
Missed ≥ 2 Consecutive Tumor Assessments	0
No Adequate Post-baseline Tumor Assessment and Died After Second Scheduled Assessment	0
Kaplan-Meier Estimate of PFS (Months) (95% CI)	
Q1	2.8 (1.4, 4.1)
Median	5.6 (3.9, NR)
Q3	7.5 (5.6, NR)
Kaplan-Meier Estimate of PFS Rate (95% CI)	
At 3 Months	0.698 (0.510, 0.825)
At 6 Months	0.315 (0.106, 0.551)

CI = confidence interval; IRC = independent review committee; TNBC = triple-negative breast cancer; NR = not reached; PFS = progression-free survival: Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
PFS (months) = (date of events or censoring – date of first dose + 1)/30.4375. The 95% CI was based on log-log transformation.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.2.1

4.4.1.2.3　その他の副次有効性評価項目

主要解析における転移・再発 TNBC 被験者の IRC 判定及び治験責任医師判定による DOR 中央値を以下に示す。

- IRC 判定による DOR 中央値：6.2 ヵ月（95% CI：3.1、NR）（表 11）
- 治験責任医師判定による DOR 中央値：5.5 ヵ月（95% CI：3.9、NR）

主要解析における転移・再発 TNBC 被験者の IRC 判定及び治験責任医師判定による TTR 中央値を以下に示す。

- IRC 判定による TTR 中央値（最小値、最大値）：1.6 ヵ月（1.2、3.0）（表 11）
- 治験責任医師判定による TTR 中央値（最小値、最大値）：1.6 ヵ月（1.1、4.2）

表 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による DOR 及び TTR
（転移・再発 TNBC、FAS のうち確定 CR 又は PR を達成した被験者）

	Total (N = 9)
Number (%) of Patients with Events	3 (33.3%)
Progression	3 (33.3%)
Death	0
Number (%) of Patients Censored	6 (66.7%)
Alive and Progression-free	6 (66.7%)
New Anti-cancer Therapy Started	0
Missed ≥ 2 Consecutive Tumor Assessments	0
Kaplan-Meier Estimate of DOR (Months) (95% CI)	
Q1	4.4 (3.1, NR)
Median	6.2 (3.1, NR)
Q3	6.2 (4.4, NR)
Time to Response (Months)	
N	9
Mean (StD)	1.8 (0.64)
Median	1.6
Q1, Q3	1.3, 1.7
Min, Max	1.2, 3.0

CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; NR = not reached; PR = partial response; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation
DOR (months) = (date of first event or censoring - date of first documented CR or PR + 1)/30.4375
Time to response (months) = (date of first documented CR or PR - date of first dose + 1)/30.4375
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.4.1

4.4.1.2.4　サブグループにおける有効性の結果

人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループ解析では、転移・再発乳癌に対する前治療歴、TNBC の初回診断、脳転移及び肝転移を含む、事前に規定した全てのサブグループにおいて、SG のベネフィットは概ね一貫していることが示された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 9.5）。

4.4.1.3　有効性の結果に関する試験間での比較検討

IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団における有効性の結果は、IMMU-132-01 試験の PFS、OS 及び ORR に関する解析結果と一貫していた。これら独立した 2 試験の間で認められた結果の一貫性により、転移・再発 TNBC 被験者における SG の有効性が更に裏付けられた。

日本人被験者を対象として実施した GS-US-569-6172 試験第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートから得られた結果は、海外で実施された IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験の転移・再発 TNBC 被験者における SG の既知の有効性プロファイルと概ね一貫していた。

4.5　有効性に関する考察及び結論

4.5.1　非日本人集団

全体として、IMMU-132-05 試験では、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者 529 例がランダム割り付けされ（ITT 集団）、治験薬を投与された。本 ITT 集団 529 例のうち、SG 群の 235 例及び TPC 群の 233 例は、ベースライン時点で脳転移を認めず、BM-ve 集団に含まれた。本集団を主要有効性解析対象集団とした。IMMU-132-01 試験では、TNBC 患者 144 例のうち 108 例が転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の前治療歴を有しており、SG の投与を受け、TNBC Target 集団に含まれた。これら試験に組み入れられた患者集団は、多数の前治療歴を有しており、したがって、アンメットメディカルニーズが最も高い TNBC 患者集団を反映している。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験における全身療法による前治療数の中央値は、それぞれ 4 及び 3 であった。

SG は、多数の前治療歴を有する切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者において有効な治療である。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験において、SG の投与により、PFS、OS、ORR 及び DOR について頑健で臨床的に意義のあるベネフィットが一貫して認められたことから、SG が 2 つ以上の前治療歴（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する成人の切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者に対する治療に大きな進歩をもたらすことが示された。

切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 被験者における SG の TPC に対する治療効果についての結論を以下に示す。

- IMMU-132-05 試験において、SG は、BM-ve 集団及び ITT 集団（脳転移のある 61 例を含む）のいずれにおいても単剤化学療法の TPC と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長（それぞれ $P < 0.0001$）を示した。SG 群では TPC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが BM-ve 集団で 59%（ハザード比：0.41、95% CI：0.323、0.519）及び ITT 集団で 57%（ハザード比：0.43、95% CI：0.347、0.541）減少した。
  - IRC 判定及び治験責任医師判定で認められた SG による PFS への効果は、複数の感度分析でも認められ、PFS の結果の頑健性が確認された。
  - いずれのサブグループでも、TPC 群では認められなかった臨床的に意義のある PFS の延長が示され、SG の投与による効果の一貫性が確認された。
- IMMU-132-05 試験において、SG は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれにおいても TPC と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長（それぞれ $P < 0.0001$）を示した。SG 群では TPC 群と比較して死亡リスクが BM-ve 集団で 52%（ハザード比：0.48、95% CI：0.383、0.592）及び ITT 集団で 49%（ハザード比：0.51、95% CI：0.414、0.624）減少した。
  - この生存ベネフィットは、全てのサブグループで認められ、効果の一貫性が確認された。
- その他の副次有効性評価項目（IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR、CBR、DOR 及び PD までの期間）はいずれも SG 群の方が TPC 群よりも良好な結果を示し、補足的解析及び感度分析により結果の頑健性が確認されるとともに、サブグループ解析により効果の一貫性が確認された。
- 第 3 相ピボタル試験 IMMU-132-05 試験から得られた切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 被験者における有効性データは、IMMU-132-01 試験から得られた補足的な有効性データと概ね一貫していた。IMMU-132-01 試験では、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の前治療

歴のある成人の転移・再発 TNBC 被験者に SG を投与した結果、ORR（33.3%）、PFS（5.6 ヵ月）及び OS（13.0 ヵ月）について既存治療を上回る改善が示された。

- 全体として、SG は、前治療歴を有する TNBC 患者において有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

4.5.2　日本人集団

- GS-US-569-6172 試験第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートにおいて、日本人転移・再発 TNBC 被験者計 36 例が組み入れられ、SG 10 mg/kg を少なくとも 1 回投与された。GS-US-569-6172 試験における抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値は 5.0 であり、これは日本人転移・再発 TNBC 患者における高いメディカルニーズと一致している。GS-US-569-6172 試験の人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-01 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者の特性と概ね同様であった。
- 日本人被験者を対象として実施した GS-US-569-6172 試験第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートから得られた結果は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験で示された SG の有効性プロファイルと概ね一貫していた。GS-US-569-6172 試験は、主要評価項目である IRC 判定により確定された ORR を達成した。IRC 判定により確定された ORR は 25%（95% CI：12.1、42.2、P＝0.0077）であり、この結果は治験責任医師判定により確定された ORR（27.8%［95% CI：14.2、45.2］）の結果からも裏付けられた。また、副次有効性評価項目である PFS、DOR 及び TTR（いずれも IRC 及び治験責任医師の両判定に基づく）の結果も、SG の有効性を裏付けた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本申請の臨床的安全性の概要には、海外で実施された IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験で SG 10 mg/kg 又は TPC のいずれかを投与された被験者 1536 例のデータ、並びに進行中の国内 GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 2 相 mTNBC コホートで SG を最大 10 mg/kg まで投与された日本人被験者 51 例のデータが含まれる（表 1）。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験は、本申請に際し局所進行又は転移・再発乳癌を有する被験者の安全性データを提供した主要な試験である。GS-US-569-6172 試験は日本人被験者における安全性データを提供し、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-06 試験は他の癌腫での補足的な安全性データを提供する。併合安全性データセットには、IMMU-132-09 試験（2022 年 7 月 1 日）及び IMMU-132-06 試験（20■ 年 ■ 月 ■ 日）のデータカットオフ日までに得られた全てのデータ、並びに IMMU-132-01 試験（20■ 年 ■ 月 ■ 日）及び IMMU-132-05 試験（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の最終安全性データが含まれている。GS-US-569-6172 試験の日本人被験者の安全性データは併合安全性解析には含めず、本文書で個別に提示する。

表 12 に、転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌臨床開発プログラムにおける併合安全性解析の概要を示す。5 試験から得られたデータを以下の 4 つの患者集団に併合した。

- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験において SG 10 mg/kg を投与された転移・再発 TNBC 患者（Overall Targeted mTNBC 集団）
- IMMU-132-09 試験及び IMMU-132-01 試験において SG 10 mg/kg を投与された HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者（Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団）
- IMMU-132-09 試験、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の転移・再発乳癌患者（Overall Targeted mBC 集団）
- IMMU-132-09 試験、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-06 試験において癌種を問わず SG 10 mg/kg を投与された全ての被験者（All Treated SG 10 mg/kg 集団）

さらに、転移・再発 TNBC 患者について、以下の 3 つの試験集団のデータを提示する。

- IMMU-132-01 試験において SG 10 mg/kg を投与された被験者
- IMMU-132-05 試験において SG 10 mg/kg を投与された被験者
- IMMU-132-05 試験において TPC を投与された被験者

同様に、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者について、以下の 3 つの試験集団のデータを提示する。

- IMMU-132-01 試験において SG 10 mg/kg を投与された被験者
- IMMU-132-09 試験において SG 10 mg/kg を投与された被験者
- IMMU-132-09 試験において TPC を投与された被験者

日本人被験者における SG の安全性を評価するため、GS-US-569-6172 試験から得られたデータは併合安全性解析には含めず個別に提示し、海外併合安全性解析データと比較検討することにより、海外臨床安全性データの日本人患者への外挿可能性を評価した。本セクションでは、本申請の安全性データを提供した GS-US-569-6172 試験の第 2 相転移・再発 TNBC コホートで SG 10 mg/kg が投与された日本人被験者 36 例を以下のとおり記載する。

- **GS-US-569-6172 試験 SG 群 :** 国内第 1/2 相 GS-US-569-6172 試験で SG 10 mg/kg が投与された転移・再発 TNBC を有する日本人被験者

本臨床概括評価では、上記 10 の患者集団（表 12）に基づく ISS 集団における安全性の結果として、有害事象、死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の概要を示す。本文中の概要表では、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については IMMU-132-05 試験の SG 群及び TPC 群、並びに Overall Targeted mTNBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団のデータを、局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者については IMMU-132-09 試験の SG 群及び TPC 群、並びに Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団のデータを提示する。ISS に含まれるその他の集団（IMMU-132-01 試験の mTNBC 集団及び HR+/HER2− mBC 集団、並びに All Treated SG 集団）については、本文書中の各表ではデータを提示していないが、適宜、本文中でその内容を記述するものとした。

さらに、感度分析として、リスク時間（time-at-risk）の曝露量で調整した発現率（EAIR）について探索的解析を行った。リスク時間の EAIR は、当該事象について少なくとも 1 件発現した被験者の数を、被験者全体での曝露量（患者年［PYE］）、すなわち、初回投与日から初回事象発現時まで（事象が発現した被験者）又は治験薬投与終了時まで（事象が発現しなかった被験者）の曝露量の総計で除した値と定義した。EAIR の差は、投与群間の EAIR の差（SG 群の EAIR −TPC 群の EAIR）と定義した。EAIR の差の 95% CI が 0 を含む場合、EAIR は投与群間で同程度とみなす。EAIR の差の 95% CI の上限及び下限ともに 0 を下回る場合は SG 群での好ましい結果を示し、ともに 0 を上回る場合は TPC 群での好ましい結果を示す。この感度分析に基づき曝露量で調整した各有害事象カテゴリーの発現率を 5.2.3.2 項に示す。

表 12　併合安全性解析の概要

Group Name	Description	Number of Participants	Studies
Study IMMU-132-01 mTNBC	Participants with metastatic TNBC who received SG 10 mg/kg in Study IMMU-132-01	108[a]	IMMU-132-01[3]
Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC	Participants with HR+/HER2− metastatic BC who received SG 10 mg/kg in Study IMMU-132-01	54[b]	IMMU-132-01[3]
Study IMMU-132-05 SG	Participants who received SG 10 mg/kg in Study IMMU-132-05	258	IMMU-132-05
Study IMMU-132-05 TPC	Participants who received eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine as a single agent in Study IMMU-132-05	224	IMMU-132-05
Study IMMU-132-09 SG	Participants who received SG 10 mg/kg in Study IMMU-132-09	268	IMMU-132-09
Study IMMU-132-09 TPC	Participants who received eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine as a single agent in Study IMMU-132-09	249	IMMU-132-09

Group Name	Description	Number of Participants	Studies
Overall Targeted mTNBC	Participants with metastatic TNBC from Study IMMU-132-01 who received SG 10 mg/kg and all participants from Study IMMU-132-05 who received SG 10 mg/kg	366	IMMU-132-01[3] IMMU-132-05[4]
Overall Targeted HR+/HER2− mBC	Participants with HR+/HER2− metastatic BC from Study IMMU-132-01 who received SG 10 mg/kg and all participants from Study IMMU-132-09 who received SG 10 mg/kg	322	IMMU-132-01[c] IMMU-132-09[d]
Overall Targeted mBC	Participants with HR+/HER2− metastatic BC and participants with metastatic TNBC from Study IMMU-132-01 who received SG 10 mg/kg and all participants from Studies IMMU-132-09 and IMMU-132-05 who received SG 10 mg/kg	688	IMMU-132-01[c] IMMU-132-05[d] IMMU-132-09[d]
All Treated SG 10 mg/kg	All participants who received SG 10 mg/kg regardless of tumor type	1063	IMMU-132-01[c] IMMU-132-05[d] IMMU-132-06[e] IMMU-132-09[d]

HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; mBC = metastatic breast cancer; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; SG = sacituzumab govitecan

a Overall, 144 participants with TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 144 participants, 108 participants were treated with SG at a starting dose of 10 mg/kg.

b Overall, 68 participants with non-TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 68 participants, 54 were confirmed as HR+/HER2− who had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting and had received at least 1 dose of SG 10 mg/kg.

c Only participants who received a starting dose of SG 10 mg/kg monotherapy were included.

d All SG-treated participants from the study were included in the pooled analysis.

e Safety data from Cohorts 1 and 2 were included.

Source: ISS for JNDA, Table 14.1.1.1.1; ISS IA2, Table 14.1.1.1.1

5.2 臨床試験における安全性データの概要

5.2.1 曝露状況

ISS 集団：

全体として、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験のいずれにおいても、投与期間は SG 群の方が TPC 群よりも長かった。

IMMU-132-05 試験における投与期間の中央値は、SG 群で 4.39 ヵ月、TPC 群で 1.26 ヵ月であった。投与期間の中央値は、SG 群の方が TPC 群の各単剤化学療法（エリブリン：1.64 ヵ月、カペシタビン：1.18 ヵ月、ゲムシタビン：1.41 ヵ月、ビノレルビン：0.95 ヵ月）よりも長かった。全体として、治験薬の投与期間が 6 ヵ月以上（SG 群：36.8%、TPC 群：5.8%）及び 12 ヵ月以上（SG 群：11.2%、TPC 群：0.4%）であった被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった。IMMU-132-05 試験における SG の相対用量強度の中央値は 99.65%であった（CTD 2.7.4、1.3.1 項）。

IMMU-132-09 試験における投与期間の中央値は、SG 群（4.11 ヵ月）の方が TPC 群全体（2.33

ヵ月）及びカペシタビン（4.53 ヵ月）を除く TPC 群の各単剤化学療法（エリブリン：3.37 ヵ月、ゲムシタビン：1.45 ヵ月、ビノレルビン：1.18 ヵ月）よりも長かった。初回減量までの期間の中央値は、SG 群（1.41 ヵ月）の方が TPC 群全体（0.95 ヵ月）及び TPC 群の各単剤化学療法（カペシタビン：1.18 ヵ月、エリブリン：1.15 ヵ月、ゲムシタビン：0.95 ヵ月、ビノレルビン：0.71 ヵ月）よりも長かった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-312-09 試験、Primary CSR、Section 11.1）。相対用量強度の中央値は、SG で 98.89%、エリブリンで 96.42%、カペシタビンで 90.79%、ゲムシタビンで 86.36%、ビノレルビンで 98.00%であった（CTD 2.7.4、1.3.1 項）。

SG の投与期間の中央値は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び 3 つの ISS 集団（Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団）で同程度であった（CTD 2.7.4、1.3.1 項）。

GS-US-569-6172 試験の日本人集団：

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、投与期間の中央値は全体で 5.1 ヵ月であり、相対用量強度の中央値は 97.8%であった。全体として、治験薬を減量した被験者は 10 例（27.8%）であり、初回減量までの期間の中央値は 1.4 ヵ月であった（CTD 2.7.4、1.3.2 項）。

5.2.2　人口統計学的特性

ISS 集団：

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は SG 群と TPC 群で概ね同様であり、想定される患者集団と一致していた。

IMMU-132-05 試験では、SG 群及び TPC 群の被験者のほとんど（SG 群：96.5%、TPC 群：95.1%）が正常腎機能又は軽度腎機能障害（Cockcroft-Gault 式により算出した推定クレアチニンクリアランス［CL_{cr}］が 60 mL/min 以上）を有しており、SG 群の 3.5%及び TPC 群の 4.9%が中等度腎機能障害（推定 CL_{cr} が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた。SG 群及び TPC 群の被験者のほとんど（SG 群:76.7%、TPC 群:67.4%）が正常肝機能（米国国立がん研究所［NCI］Organ Dysfunction Working Group の肝機能障害の基準に従い、ビリルビンが基準値上限［ULN］以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が ULN 以下と定義）を有していた。ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、SG 群と TPC 群で概ね同程度であった（SG 群：43.8%、TPC 群：47.3%）。SG 群の被験者のほとんどが、UGT1A1*28 アレルを有していないか、ヘテロ接合体を有していた。SG 群では、被験者の 43.8%が UGT1A1*1/*1 遺伝子型、37.2%が UGT1A1*1/*28 遺伝子型、13.2%が UGT1A1*28/*28 遺伝子型を有していた（CTD 2.7.4、1.5.1.1 項）。

IMMU-132-09 試験では、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する被験者が SG 群の 91.4%及び TPC 群の 92.0%、中等度腎機能障害を有する被験者が SG 群の 8.2%及び TPC 群の 8.0%、重度腎機能障害（推定 CL_{cr} が 30 mL/min 未満）を有する被験者が SG 群の 0.4%及び TPC 群の 0 例に認められた。SG 群及び TPC 群では、正常肝機能を有していた被験者は半数未満であった（SG 群：44.0%、TPC 群：42.6%）。ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、SG 群と TPC 群で概ね同程度であった（SG 群：84.0%、TPC 群：87.6%）。IMMU-132-09 試験でベースライン時に軽度肝機能障害（［a］ビリルビンが ULN の 1 倍超 1.5 倍以下、又は［b］ビリルビンが ULN 以下であるが AST が ULN を超える場合と定義）が認められた被験者の割合は、SG 群で 55.2%、TPC

群で 55.4%であった。IMMU-132-09 試験で中等度肝機能障害（ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下）が認められた被験者の割合は、SG 群で 0.7%、TPC 群で 2.0%であった。ベースラインの肝機能別の組入れ状況は、SG 群と TPC 群で概ね同様であった。IMMU-132-09 試験 SG 群では、被験者の 38.4%が UGT1A1*1/*1 遺伝子型、44.4%が UGT1A1*1/*28 遺伝子型、9.3%が UGT1A1*28/*28 遺伝子型を有していた（CTD 2.7.4、1.5.1.1 項）。

IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び 3 つの ISS 集団でも同様に、被験者の大部分がベースライン時に正常腎機能又は軽度腎機能障害を有していた。IMMU-132-09 試験 SG 群と同様に、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団では、ベースライン時に正常肝機能を有していた被験者は半数未満であった（CTD 2.7.4、1.5.1.1 項）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び 3 つの ISS 集団で概ね同様であった。

GS-US-569-6172 試験の日本人集団：

GS-US-569-6172 試験では、全体として、肝転移なしの被験者（66.7%）の方が肝転移ありの被験者（33.3%）よりも多く、脳転移なしの被験者（91.7%）の方が脳転移ありの被験者（8.3%）よりも多かった。被験者の大部分（88.9%）は UGT1A1 遺伝子型として*1/*1 及び G/G を有していた（CTD 2.7.4、1.5.2.1 項）。

5.2.3 有害事象

安全性評価計画を CTD 2.7.4、1.2.1 項に示す。全ての臨床的有害事象（非重篤及び重篤）について、因果関係の評価は治験実施医療機関の治験責任医師が独立して行った。本臨床概括評価に提示する有害事象は全て、別途記載しない限り試験治療下で発現したものであり、有害事象と称する。試験治療下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までの期間に発現又は悪化した全ての有害事象と定義した。

5.2.3.1 全体的な有害事象の概要

ISS 集団における有害事象の概要を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 13 に、局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者については表 14 に示す。

IMMU-132-05 試験 SG 群では、258 例中 257 例（99.6%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（表 13）。Grade 3 以上の有害事象が 72.9%、重篤な有害事象が 26.7%、死亡に至った有害事象が 0.4%の被験者で報告され、治験薬の投与中止、減量及び投与中断に至った有害事象がそれぞれ 4.7%、22.1%及び 62.8%の被験者で報告された。IMMU-132-09 試験 SG 群では、268 例（100%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（表 14）。Grade 3 以上の有害事象が 73.9%、重篤な有害事象が 27.6%、死亡に至った有害事象が 2.2%の被験者で報告され、治験薬の投与中止、減量及び投与中断に至った有害事象がそれぞれ 6.3%、33.6%及び 66.4%の被験者で報告された。

SG は局所進行又は転移・再発乳癌を有する患者集団において管理可能な安全性プロファイルを示し、SG の既知の安全性プロファイルと一致していた。

IMMU-132-05 試験では、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（表 13）、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く、治験薬の投与中断に至った有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 2.7.4、表 18）。また、重篤な有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であったが、これらの事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低かった。IMMU-132-09 試験では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（表 14）、これらの事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 2.7.4、表 19）。また、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現率では SG 群の方が TPC 群よりも低く、EAIR では SG 群と TPC 群で同程度であった。

IMMU-132-05 試験では、死亡に至った試験治療下での有害事象が SG 群の 1 例（0.4%）及び TPC 群の 3 例（1.3%）に発現した。このうち、TPC 群の 1 例で報告された死亡に至った試験治療下での有害事象（好中球減少性敗血症）は、治験薬と関連ありと判断された（CTD 2.7.4、2.1.3.1 項）。IMMU-132-09 試験では、死亡に至った試験治療下での有害事象が、SG 群では 6 例（2.2%）で 6 件発現したが（1 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された［大腸穿孔を伴う好中球減少性大腸炎による敗血症性ショック］）、TPC 群では 0 例であった（CTD 2.7.4、2.1.3.1 項）。なお、転移・再発乳癌患者を対象とした過去の試験での死亡に至った有害事象の発現率の範囲は、ビノレルビンによる単剤療法で 1.6%[45]、エリブリンによる単剤療法で 2.3%～4.8%[8, 20, 45]、カペシタビンによる単剤療法で 6.6%～9.6%[20,26] と報告されている。IMMU-132-09 試験において、死亡に至った試験治療下での有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり、SG 群と TPC 群での EAIR の差は 0.05 / PYE（95% CI：−0.01、0.10）であった。死亡に至った有害事象の詳細は、CTD 2.7.4、2.1.3.1 項に示す。

死亡に至った有害事象について詳細なレビューを実施した結果、特定の機序や病因に関するパターンは特定されなかった。死亡に至った試験治療下での有害事象及び死亡に至った非試験治療下での有害事象が報告された被験者の叙述を、CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 14.3.4 及び CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 15.2 に示した。

表 13　有害事象の概要（mTNBC ISS 集団 [a]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Participants with Any Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	257 (99.6%)	219 (97.8%)	365 (99.7%)	687 (99.9%)
Grade 3 or higher	188 (72.9%)	145 (64.7%)	266 (72.7%)	506 (73.5%)
Participants with Treatment-related TEAEs	252 (97.7%)	192 (85.7%)	357 (97.5%)	671 (97.5%)
Grade 3 or higher	167 (64.7%)	105 (46.9%)	238 (65.0%)	448 (65.1%)
Participants with Treatment-emergent Serious Adverse Events (SAEs)	69 (26.7%)	64 (28.6%)	102 (27.9%)	195 (28.3%)
Grade 3 or higher	62 (24.0%)	56 (25.0%)	92 (25.1%)	176 (25.6%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	40 (15.5%)	19 (8.5%)	59 (16.1%)	102 (14.8%)
Grade 3 or higher	36 (14.0%)	17 (7.6%)	54 (14.8%)	93 (13.5%)
Participants with TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	8 (1.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Interruption	162 (62.8%)	87 (38.8%)	213 (58.2%)	417 (60.6%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	57 (22.1%)	59 (26.3%)	57/258 (22.1%)	147/526 (27.9%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	12 (4.7%)	12 (5.4%)	16 (4.4%)	36 (5.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Interruption	143 (55.4%)	63 (28.1%)	189 (51.6%)	372 (54.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	57 (22.1%)	57 (25.4%)	57/258 (22.1%)	145/526 (27.6%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	5 (1.9%)	6 (2.7%)	7 (1.9%)	16 (2.3%)

ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool were not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.

Treatment-related was defined as events reported as 'Possibly Related', 'Related' or missing; 'Unlikely Related' or 'Not Related' is not included.

AEs Leading to Study Drug Dose Reduction were not collected in IMMU-132-01, therefore IMMU-132-01 participants were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.1.1

表 14　有害事象の概要（HR+/HER2− mBC ISS 集団 a）

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	IMMU-132-09 TPC (N = 249)	Overall Targeted HR+/HER2− mBC (N = 322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Participants with Any TEAEs	268 (100.0%)	239 (96.0%)	322 (100.0%)	687 (99.9%)
Grade 3 or higher	198 (73.9%)	150 (60.2%)	240 (74.5%)	506 (73.5%)
Participants with Treatment-related TEAEs	260 (97.0%)	217 (87.1%)	314 (97.5%)	671 (97.5%)
Grade 3 or higher	173 (64.6%)	128 (51.4%)	210 (65.2%)	448 (65.1%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	74 (27.6%)	48 (19.3%)	93 (28.9%)	195 (28.3%)
Grade 3 or higher	67 (25.0%)	44 (17.7%)	84 (26.1%)	176 (25.6%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	36 (13.4%)	25 (10.0%)	43 (13.4%)	102 (14.8%)
Grade 3 or higher	32 (11.9%)	23 (9.2%)	39 (12.1%)	93 (13.5%)
Participants with TEAEs Leading to Death	6 (2.2%)	0	6 (1.9%)	8 (1.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Interruption	178 (66.4%)	109 (43.8%)	204 (63.4%)	417 (60.6%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	90 (33.6%)	82 (32.9%)	90/268 (33.6%)	147/526 (27.9%)
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	17 (6.3%)	11 (4.4%)	20 (6.2%)	36 (5.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Interruption	161 (60.1%)	91 (36.5%)	183 (56.8%)	372 (54.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	88 (32.8%)	79 (31.7%)	88/268 (32.8%)	145/526 (27.6%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	7 (2.6%)	9 (3.6%)	9 (2.8%)	16 (2.3%)

BC = breast cancer; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group and All Treated SG pool were not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.

Treatment-related was defined as events reported as "Possibly Related," "Related," or missing; "Unlikely Related" or "Not Related" is not included.

Adverse events leading to study drug dose reduction were not collected in IMMU-132-01; therefore IMMU-132-01 participants were excluded from denominator for percentages of TEAEs leading to study drug dose reduction.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.1.1

5.2.3.2　最もよくみられた有害事象の概要

いずれかの ISS 集団で被験者の 10%以上に報告された有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者及び局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者について CTD 2.7.4、2.1.2 項に要約する。

IMMU-132-05 試験では、SG 群及び TPC 群のほとんどの被験者で少なくとも 1 件の有害事象が

発現した（SG 群：99.6%、TPC 群：97.8%）。最もよくみられた有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：下痢（65.1%）、好中球減少症（64.0%）及び悪心（62.4%）
- TPC 群：好中球減少症（43.8%）、疲労（39.7%）及び悪心（30.4%）

IMMU-132-05 試験で最もよくみられたこれらの有害事象のうち、好中球減少症及び悪心の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ−0.99 / PYE［−2.06、0.00］及び 0.65 / PYE［−0.15、1.41］）。下痢の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（EAIR の差［95% CI］：2.69 / PYE［2.00、3.39］）。

Overall Targeted mTNBC 集団と IMMU-132-05 試験 TPC 群の EAIR の差は、好中球減少症では同程度であり（Overall Targeted mTNBC 集団と IMMU-132-05 試験 TPC 群の EAIR の差［95% CI］：−0.89 / PYE［−1.93、0.05］）、下痢（2.28 / PYE［1.70、2.85］）及び悪心（0.82 / PYE［0.04、1.53］）では Overall Targeted mTNBC 集団の方が IMMU-132-05 試験 TPC 群よりも高かった（CTD 2.7.4、2.1.2 項）。

IMMU-132-09 試験では、SG 群及び TPC 群のほとんどの被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（SG 群：100%、TPC 群：96.0%）。最もよくみられた有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（70.5%）、下痢（61.9%）及び悪心（58.6%）
- TPC 群：好中球減少症（54.6%）、悪心（34.9%）及び疲労（32.9%）

IMMU-132-09 試験で最もよくみられたこれらの有害事象のうち、好中球減少症及び疲労の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ 0.66 / PYE［−0.24、1.55］及び−0.37 / PYE［−0.81、0.05］）。下痢及び悪心の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ 2.18 / PYE［1.63、2.75］及び 0.76 / PYE［0.23、1.28］）。同様に Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団と IMMU-132-09 試験 TPC 群の EAIR の差は、好中球減少症及び疲労では同程度であり（Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団と IMMU-132-09 試験 TPC 群の EAIR の差［95% CI］：それぞれ 0.70 / PYE［−0.17、1.55］及び−0.31 / PYE［−0.74、0.10］）、下痢（2.03 / PYE［1.53、2.55］）及び悪心（0.88 / PYE［0.37、1.38］）では Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団の方が IMMU-132-09 試験 TPC 群よりも高かった（CTD 2.7.4、2.1.2 項）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験における SG の有害事象プロファイルは、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団と概ね同様であった。Overall Targeted mBC 集団で最もよくみられた有害事象は、好中球減少症、悪心及び下痢であった（CTD 2.7.4、2.1.2 項）。

重症度別及び因果関係別の有害事象については、それぞれ CTD 2.7.4、2.1.2.1 項及び 2.1.2.2 項に提示する。

5.2.4　死亡、重篤な有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止

5.2.4.1　死亡

各試験で死因として最も多かったのは疾患進行であった。

IMMU-132-05 試験において、データカットオフ日時点までに SG 群では 193 例（74.8%）、TPC

群では 198 例（88.4%）が死亡した。本試験全体で死因として最も多かったのは、疾患進行（SG 群：70.5%、TPC 群：83.5%）であった。死亡の大部分は治験薬最終投与後 30 日より後に発生したものであり、非試験治療下で発現した死亡と判断された（SG 群：69.4%、TPC 群：81.3%）。IMMU-132-09 試験において、データカットオフ日時点までに SG 群では 188 例（70.1%）、TPC 群では 183 例（73.5%）が死亡した。本試験全体で死因として最も多かったのは、疾患進行（SG 群：63.4%、TPC 群：66.3%）であった。死亡の大部分は治験薬最終投与後 30 日より後に発生したものであり、非試験治療下で発現した死亡と判断された（SG 群：63.4%、TPC 群：70.3%）（CTD 2.7.4、2.1.3 項）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群の被験者における死亡に至った試験治療下での有害事象をそれぞれ表 15 及び表 16 に示した。ISS 集団における死亡に至った試験治療下での有害事象を CTD 2.7.4、2.1.3.1 項に示した。

IMMU-132-05 試験では、死亡に至った試験治療下での有害事象は、SG 群の 1 例（0.4%；呼吸不全）及び TPC 群の 3 例（1.3%；全身健康状態低下、敗血症及び好中球減少性敗血症）に発現した。このうち、TPC 群の 1 例で報告された死亡に至った有害事象（好中球減少性敗血症）は、治験薬と関連ありと判断された。これら被験者及び死亡に至った有害事象の詳細を CTD 2.7.4、2.1.3.1 項に示した。IMMU-132-05 試験では、上記の死亡に至った試験治療下での有害事象が報告された被験者 1 例に加え、SG 群の 2 例に非試験治療下で（治験薬最終投与後 30 日より後に）発現した死亡に至った有害事象が報告された（それぞれ呼吸不全及び肺炎）。両事象ともに治験責任医師により SG と関連なしと判断された（CTD 2.7.4、2.1.3.1 項）。

SG を投与され、死亡に至った有害事象が報告された被験者 3 例のうち、2 例が UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体、1 例が UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有していた（CTD 2.7.4、表 30）。

IMMU-132-09 試験では、死亡に至った試験治療下での有害事象が 6 例で 6 件報告された（SG 群：6 例［2.2%］、TPC 群：0 例）。被験者 1 例で報告された死亡に至った有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者は、3 つの全身化学療法による前治療歴を有する 7[redacted] 歳女性であり、2 回目の SG 投与後に大腸穿孔を伴う好中球減少性大腸炎による敗血症性ショックを発現した。他の 5 例で報告された死亡に至った有害事象は、治験責任医師により SG と関連なし又は関連ないらしいと判断された（CTD 2.7.4、2.1.3.1 項）。

- 2 例では、死因は不整脈及び肺塞栓症と報告されたが、裏付けとなる診断検査結果は得られなかった。
- 2 例は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎及び肺炎により死亡し、事象発現時には好中球減少症は認められていなかった。
- 1 例では「神経学的事象」（基本語［PT］：神経系障害）が報告された。

これら被験者及び死亡に至った有害事象の詳細は CTD 2.7.4、2.1.3.1 項に、各被験者に関する叙述は CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 15.2 に示した。

IMMU-132-09 試験では、上記の死亡に至った試験治療下での有害事象が報告された被験者 6 例に加え、SG 群の 2 例に非試験治療下で（治験薬最終投与後 30 日より後に）発現した死亡に至った有害事象が報告された（それぞれ敗血症［事象発現時に好中球減少なし］及び呼吸不全［治験責任医師は疾患進行が一因と判断］）。両事象ともに治験責任医師により SG と関連なしと判断された。

上記 8 例のうち、5 例は UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体を有しており、その他は、UGT1A1*1

アレルホモ接合体、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者及び UGT1A1 遺伝子型が報告されなかった被験者が各 1 例であった（CTD 2.7.4、表 30）。

死亡に至った有害事象について詳細なレビューを実施した結果、特定の機序や病因に関するパターンは特定されなかった。

表 15　死亡に至った試験治療下での有害事象（器官別大分類及び基本語別）
（mTNBC ISS 集団 [a]）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	8 (1.2%)
心臓障害	0	0	0	1 (0.1%)
不整脈	0	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4%)	0	0
全身健康状態悪化	0	1 (0.4%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
肺炎	0	0	0	1 (0.1%)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (0.1%)
敗血症	0	1 (0.4%)	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.1%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
脊椎転移	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
呼吸不全	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.1%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool were not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.

Multiple adverse events are counted only once per participant for each SOC and PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.

SOCs were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.9.4.1

表 16　死亡に至った試験治療下での有害事象（器官別大分類及び基本語別）
（HR+/HER2− mBC ISS 集団 a）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	IMMU-132-09 TPC (N = 249)	Overall Targeted HR+/HER2− mBC (N = 322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Participants with Any TEAEs Leading to Death	6 (2.2%)	0	6 (1.9%)	8 (1.2%)
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
不整脈	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
肺炎	1 (0.4%)[b]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
COVID-19 肺炎	1 (0.4%)[b]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
敗血症性ショック	1 (0.4%)[c]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.1%)
脊椎転移	0	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.1%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group and All Treated SG pool were not included in the table.

b Participants with these AEs leading to death in the infections and infestations SOC were not neutropenic at event onset.

c One participant experienced a treatment-related AE leading to death of septic shock due to neutropenic colitis with large intestine perforation.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.

Multiple adverse events were counted only once per participant for each SOC and PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.

System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.9.4.1; IMMU-132-09 Interim 2, Section 15.2

5.2.4.2　重篤な有害事象

いずれかの ISS 集団で被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者及び局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者について、CTD 2.7.4、2.1.4 項に要約する。

IMMU-132-05 試験では、重篤な有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：26.7%、TPC 群：28.6%）。重篤な有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.61 / PYE［0.47、0.77］及び 1.75 / PYE［1.35、2.23］）、EAIR の差（95% CI）は

−1.14 / PYE（−1.65、−0.71）であった。最もよくみられた重篤な有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：発熱性好中球減少症（5.0%）、下痢（3.5%）、並びに好中球減少症及び肺炎（各 2.7%）
- TPC 群：呼吸困難（3.1%）、胸水（2.7%）及び発熱（2.2%）

IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた重篤な有害事象は、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、Overall Targeted mTNBC 集団及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団と概ね同様であった。発熱性好中球減少症は、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団（6.5%）、Overall Targeted mTNBC 集団（5.5%）及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団（4.8%）においても、最もよくみられた重篤な有害事象であった（CTD 2.7.4、2.1.4 項）。

IMMU-132-09 試験では、重篤な有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（SG 群：27.6%、TPC 群：19.3%）、重篤な有害事象の EAIR は同程度であり（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.69 / PYE［0.54、0.87］及び 0.74 / PYE［0.55、0.98］）、EAIR の差（95% CI）は−0.05 / PYE（−0.33、0.21）であった。最もよくみられた重篤な有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：下痢（4.9%）、発熱性好中球減少症（4.1%）及び好中球減少症（3.0%）
- TPC 群：発熱性好中球減少症（4.0%）、肺炎及び悪心（各 2.0%）、並びに呼吸困難（1.6%）

IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた重篤な有害事象は、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団、並びにより広い集団である Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団と概ね同様であった（CTD 2.7.4、2.1.4 項）。

5.2.4.3　有害事象による治験薬の投与中止

いずれかの ISS 集団で被験者の 2 例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者及び局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者について、CTD 2.7.4、2.1.5.1 項に示す。

IMMU-132-05 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：4.7%、TPC 群：5.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.09 / PYE［0.05、0.16］及び 0.30 / PYE［0.15、0.52］）、EAIR の差（95% CI）は−0.21 / PYE（−0.44、−0.05）であった（CTD 2.7.4、2.1.5.1 項）。

IMMU-132-05 試験で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は多様であり、事象の多くは 1 例での発現であった。IMMU-132-05 試験 SG 群で、被験者の 2 例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労及び肺炎（各 0.8%）のみであった。IMMU-132-05 試験において、各投与群の 2 例以上で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す。

- SG 群：疲労及び肺炎（各 0.8%）
- TPC 群：好中球減少症、呼吸困難及びリンパ節痛（各 0.9%）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向に関して、IMMU-132-05 試験 SG 群と IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、Overall Targeted mTNBC 集団及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団との間で特に差は認められなかった（CTD 2.7.4、2.1.5.1 項）。

IMMU-132-09 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：6.3%、TPC 群：4.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR も SG

群と TPC 群で同程度であり（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.13 / PYE［0.08、0.21］及び 0.15 / PYE［0.07、0.27］）、EAIR の差（95% CI）は−0.02 / PYE（−0.15、0.09）であった。IMMU-132-09 試験において、各投与群の 2 例以上で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症、無力症及び全身健康状態悪化（各 0.7%）
- TPC 群：血小板減少症及び多発ニューロパチー（各 0.8%）

最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団で概ね同様であった（CTD 2.7.4、2.1.5.1 項）。

5.2.5　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の定義に関するカテゴリー及び基準を CTD 2.7.4、表 39 に要約し、詳細を CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA SAP、Table 3-1、CTD 5.3.5.3.1、ISS SAP、Table 3-1 及び CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、SAP、Table 4 に示した。ISS 集団における注目すべき有害事象の発現率を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 17 に、局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者については表 18 に要約する。

悪心及び嘔吐は注目すべき有害事象に含めていないが、添付文書の記載内容を裏付けるために、悪心及び嘔吐に関する情報を CTD 2.7.4、2.1.2.1 項に示す。

好中球減少症及び下痢を含む注目すべき有害事象の発現状況は、SG の全体的な安全性プロファイルと概ね一致しており、支持的薬物療法及び用量調節により管理可能であった。

IMMU-132-05 試験において、下痢、好中球減少症+、感染症+及び過敏症+の発現率は、TPC 群と比較して SG 群の方が高く、一方、ニューロパチー+の発現率は TPC 群の方が SG 群よりも高かった。発熱性好中球減少症の発現率は SG 群で 5.8%、TPC 群で 2.7%であり、肺関連事象+の発現率は SG 群で 0.8%、TPC 群で 0.4%であった（CTD 2.7.4、2.1.6 項）。

IMMU-132-09 試験において、下痢、好中球減少症+、感染症+及び過敏症+の発現率は、TPC 群と比較して SG 群の方が高く、一方でニューロパチー+の発現率は TPC 群の方が SG 群よりも高かった。発熱性好中球減少症の発現率は IMMU-132-09 試験の SG 群と TPC 群で同程度であり、肺関連事象+の発現率は SG 群で 0%、TPC 群で 0.8%であった（CTD 2.7.4、2.1.6 項）。

注目すべき有害事象の発現率は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群及び 3 つの ISS 集団で概ね同程度であった。

表 17　注目すべき有害事象の発現率（mTNBC ISS 集団 a）

AESI	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
下痢	168 (65.1%)	38 (17.0%)	236 (64.5%)	430 (62.5%)
発熱性好中球減少症	15 (5.8%)	6 (2.7%)	24 (6.6%)	42 (6.1%)
過敏症+	88 (34.1%)	49 (21.9%)	134 (36.6%)	227 (33.0%)
感染症+	139 (53.9%)	81 (36.2%)	198 (54.1%)	322 (46.8%)
ニューロパチー+	37 (14.3%)	49 (21.9%)	63 (17.2%)	123 (17.9%)
好中球減少症+	168 (65.1%)	99 (44.2%)	240 (65.6%)	476 (69.2%)
肺関連事象+	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CSR = clinical study report; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
+ Grouped adverse event terms.
a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool were not presented in the table.
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple adverse events are counted only once per participant for each category and PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
See definitions of Adverse Events of Special Interest in the Statistical Analysis Plan, CSR, and/or Summary of Clinical Safety.
Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.10.2.1

表 18　注目すべき有害事象の発現率（HR+/HER2− mBC ISS 集団 a）

AESI	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	IMMU-132-09 TPC (N = 249)	Overall Targeted mBC (N = 688)	All Treated SG (10 mg/kg) (N = 1063)
下痢	166 (61.9%)	57 (22.9%)	430 (62.5%)	681 (64.1%)
好中球減少症+	195 (72.8%)	138 (55.4%)	476 (69.2%)	675 (63.5%)
発熱性好中球減少症	16 (6.0%)	11 (4.4%)	42 (6.1%)	68 (6.4%)
感染症+	101 (37.7%)	67 (26.9%)	322 (46.8%)	495 (46.6%)
ニューロパチー+	44 (16.4%)	62 (24.9%)	123 (17.9%)	184 (17.3%)
過敏症+[b]	71 (26.5%)	48 (19.3%)	227 (33.0%)	369 (34.7%)
肺関連事象+	0	2 (0.8%)	3 (0.4%)	6 (0.6%)

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
+ Grouped adverse event terms.
a The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group and All Treated SG pool were not presented in the table.
b For the category of Hypersensitivity+, only events where onset dates are on the day of or 1 day after an infusion were included.
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple adverse events are counted only once per participant for each SOC and PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.2.1

5.2.6 GS-US-569-6172 試験の被験者で認められた有害事象

全体として、日本人被験者における SG の忍容性は良好であり、GS-US-569-6172 試験で報告された安全性の結果は、SG 単剤を投与したときの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

5.2.6.1 有害事象の概要

GS-US-569-6172 試験 SG 群における有害事象の概要を表 19 に示す。

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、全被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 72.2%、重篤な有害事象は 13.9%の被験者で報告された。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 例に発現した。死亡に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった（CTD 2.7.4、2.2.1 項）。

表 19　GS-US-569-6172 試験：有害事象の概要 – 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）

Number (%) of Patients with Any	Total (N = 36)
TEAE	36 (100.0%)
TEAE with Grade 3 or Higher	26 (72.2%)
TEAE Related to Study Drug	35 (97.2%)
TEAE Related to Study Drug with Grade 3 or Higher	26 (72.2%)
TE Serious AE	5 (13.9%)
TE Serious AE Related to Study Drug	1 (2.8%)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0
TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	27 (75.0%)
TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	10 (27.8%)
TEAEs Leading to Death	0

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as any AEs that began on or after the date of first dose of study drug up to the date of last dose of study drug plus 30 days (inclusive) or the initiation of subsequent anticancer therapy (exclusive), whichever came first.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.0.
Severity of AEs were graded according to the CTCAE, Version 4.03.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.2.1.1.2

5.2.6.2 よくみられた有害事象の概要

GS-US-569-6172 試験 SG 群で被験者の 10%以上に報告された有害事象を表 20 に要約する。

GS-US-569-6172 試験 SG 群で最もよくみられた有害事象（PT 別）の発現状況を以下に示す。

- 好中球減少症（86.1%）、白血球減少症（63.9%）及び悪心（63.9%）

表 20　GS-US-569-6172 試験：被験者の 10%以上に報告された有害事象（PT 別）– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団

Preferred Term	Total (N = 36)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent AEs	36 (100.0%)
好中球減少症	31 (86.1%)
白血球減少症	23 (63.9%)
悪心	23 (63.9%)
下痢	17 (47.2%)
脱毛症	16 (44.4%)
便秘	16 (44.4%)
口内炎	12 (33.3%)
貧血	11 (30.6%)
倦怠感	10 (27.8%)
疲労	7 (19.4%)
発熱	7 (19.4%)
食欲減退	6 (16.7%)
頭痛	6 (16.7%)
上咽頭炎	6 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.9%)
嘔吐	5 (13.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.1%)
COVID-19	4 (11.1%)
皮膚乾燥	4 (11.1%)
リンパ球減少症	4 (11.1%)
爪変色	4 (11.1%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as any AEs that began on or after the date of first dose of study drug up to the date of last dose of study drug plus 30 days (inclusive) or the initiation of subsequent anticancer therapy (exclusive), whichever came first.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.0.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. PTs were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms were mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, White blood cell count decreased -> Leukopenia, Lymphocyte count decreased -> Lymphopenia, Haemoglobin decreased -> Anaemia, Red blood cell count decreased -> Anaemia, Platelet count decreased -> Thrombocytopenia.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.2.1.3.2

5.2.6.3　死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

5.2.6.3.1　死亡

データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）の 36 例中 4 例（11.1%）で疾患進行による死亡が認められた。GS-US-569-6172 試験の第 2 相 mTNBC コホートの安全性解析対象集団において、死亡に至った有害事象が報告された被験者はいなかった（CTD 2.7.4、2.2.3 項）。

5.2.6.3.2　　重篤な有害事象

GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された重篤な有害事象を表 21 に要約する。GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された重篤な有害事象の発現率は 13.9%（36 例中 5 例）であった。1 例（2.8%）で治験薬と関連のある重篤な有害事象として好中球減少性大腸炎が報告された（CTD 2.7.4、2.2.4 項）。

重篤な有害事象は、以下の事象がそれぞれ 1 例（2.8%）で報告された。

- COVID-19、痔核、好中球減少性大腸炎、小腸穿孔及び腫瘍疼痛

表 21　GS-US-569-6172 試験：重篤な有害事象（PT 別）–
第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Total (N = 36)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent Serious AEs	5 (13.9%)
COVID-19	1 (2.8%)
痔核	1 (2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (2.8%)
小腸穿孔	1 (2.8%)
腫瘍疼痛	1 (2.8%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term;
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as any AEs that began on or after the date of first dose of study drug up to the date of last dose of study drug plus 30 days (inclusive) or the initiation of subsequent anti-cancer therapy (exclusive), whichever came first.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.0.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. PTs were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms were mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia, White blood cell count decreased->Leukopenia, Lymphocyte count decreased ->Lymphopenia, Haemoglobin decreased->Anaemia, Red blood cell count decreased->Anaemia, Platelet count decreased->Thrombocytopenia.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.4.2.2

5.2.6.3.3　　治験薬の投与中止に至った有害事象

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された被験者はいなかった（CTD 2.7.4、2.2.5 項）。

5.2.6.4　　注目すべき有害事象

GS-US-569-6172 試験の日本人被験者を対象として、ISS 集団と同一の注目すべき有害事象の定義を用いて、注目すべき有害事象を解析した（CTD 2.7.4、2.2.6 項）。GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された注目すべき有害事象の発現状況を表 22 及び CTD 2.7.4、2.2.6 項に要約する。

GS-US-569-6172 試験 SG 群での注目すべき有害事象の発現率は全体で 94.4%であった。好中球減少症+に分類された有害事象の大部分（27/31 例）は好中球数減少であり、重篤な事象は報告されなかった。発熱性好中球減少症が 1 件報告されたものの、重篤な事象ではなかった。好中球減少症+は治験薬の投与中断（61.1%）及び減量（25.0%）により管理可能であった。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した被験者は 14 例（38.9%）であり、このうち 13 例で好中球減少症+が認められた。好中球減少症+が認められ、かつ G-CSF を使用した被験者 13 例のうち、7 例は SG

の初回サイクル中に G-CSF を使用した。G-CSF を使用しなかった被験者は 22 例であり、このうち 18 例で好中球減少症+が認められた。感染症が報告された被験者のうち、1 例で好中球減少症との関連が疑われる事象が 1 件（COVID-19、好中球減少症の発現から 11 日以内）のみ認められた。肺関連事象+は認められなかった。

表 22　GS-US-569-6172 試験：注目すべき有害事象の要約（カテゴリ—別）–
第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）

Category	Phase 2 Total (N = 36)
Patients with Any Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	34 (94.4%)
好中球減少症+	
Any Grade	31 (86.1%)
Grade 3 or higher	22 (61.1%)
Serious	0
Leading to Interruption	22 (61.1%)
Leading to Dose Reduction	9 (25.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	0
発熱性好中球減少症	
Any Grade	1 (2.8%)
Grade 3 or higher	1 (2.8%)
Serious	0
Leading to Interruption	1 (2.8%)
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0
感染症+	
Any Grade	13 (36.1%)
Grade 3 or higher	1 (2.8%)
Serious	1 (2.8%)
Leading to Interruption	5 (13.9%)
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0
下痢	
Any Grade	17 (47.2%)
Grade 3 or higher	4 (11.1%)
Serious	0
Leading to Interruption	0
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0
過敏症+	
Any Grade	7 (19.4%)[a]
Grade 3 or higher	0
Serious	0
Leading to Interruption	0
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0
肺関連事象+	
Any Grade	0
Grade 3 or higher	0

Category	Phase 2 Total (N = 36)
Serious	0
Leading to Interruption	0
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0
ニューロパチー+	
Any Grade	4 (11.1%)
Grade 3 or higher	0
Serious	0
Leading to Interruption	0
Leading to Dose Reduction	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0

AE = adverse event; AESI = adverse event(s) of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = system organ class; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
a Hypersensitivity AEs: 5 participants (13.9%) had stomatitis and 1 participant (2.8%) each of contact dermatitis, dyspnea, eczema, eye pruritus, and pruritus; GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.2.5.1.2
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as any AEs that began on or after the date of first dose of study drug up to the date of last dose of study drug plus 30 days (inclusive) or the initiation of subsequent anticancer therapy (exclusive), whichever came first.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.0. Multiple AEs were counted only once per participant for each category and PT.
AESI definitions: Diarrhea: diarrhoea; Neutropenia+: neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia; Febrile neutropenia: febrile neutropenia; Infections+:infections and infestations SOC; Neuropathy+: gait disturbance, hypoaesthesia, muscular weakness, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy; Hypersensitivity+: Hypersensitivity SMQ (broad, narrow), Anaphylactic Reaction SMQ (broad, narrow), only included events with onset dates on day of or 1 day after dose; Pulmonary events+: Interstitial lung disease SMQ (narrow).
Source: m2.7.4 Table 62

5.2.7　臨床検査値異常

転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の臨床開発プログラムでは、定期的な臨床検査値のモニタリング及び評価を実施した。全ての臨床検査項目の解析に関する詳細を CTD 2.7.4、3 項に示す。別途記載しない限り、本概要に提示する臨床検査値異常は全て、試験治療下で発現したものであり、本文書全体で臨床検査値異常と称する。

5.2.7.1　臨床検査値異常

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、被験者の大部分で Grade 1 以上の臨床検査値異常が認められた。全体として、臨床検査値異常の発現率は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び 3 つの ISS 集団で同程度であった（CTD 2.7.4、3.1.2.1 項）。

IMMU-132-05 試験では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、TPC 群（49.3%）と比較して SG 群（63.0%）で高かった。両投与群で最もよくみられた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、好中球減少（SG 群：49.6%、TPC 群：36.5%）、白血球減少（SG 群：41.2%、TPC 群：26.0%）及びリンパ球減少（SG 群：24.8%、TPC 群：18.0%）であった。いずれの投与群でも、被験者の 5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常は認められなかった。

IMMU-132-09 試験では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、TPC 群（49.2%）と比較して SG 群（64.9%）で高かった。両投与群で最もよくみられた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、好中球減少（SG 群：52.5%、TPC 群：40.2%）、白血球減少（SG 群：38.1%、TPC 群：

25.7%）及びリンパ球減少（SG 群：21.1%、TPC 群：13.7%）であった。いずれの投与群でも、被験者の 5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常は認められなかった。

5.2.7.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で認められた臨床検査値異常

GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率を CTD 2.7.4、3.2.2 項に要約する。GS-US-569-6172 試験 SG 群での Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は 75.0%であった。最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、好中球減少（58.3%）、白血球減少（47.2%）及びリンパ球減少（21.9%）であった。

試験治療下での血液学的検査値異常の発現率は、GS-US-569-6172 試験 SG 群では IMMU-132-05 試験と比較してやや高かったが、これらの臨床検査値異常により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

5.3 特別な患者集団における安全性

5.3.1 65 歳以上の被験者における安全性

IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群及び 3 つの ISS 集団において、被験者のほとんどが 65 歳未満であった（CTD 2.7.4、表 9、表 10）。65 歳以上の被験者及び 65 歳未満の被験者における SG の全体的な有害事象プロファイルは同様であった。IMMU-132-05 試験 SG 群では、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、65 歳以上のサブグループの方が 65 歳未満のサブグループよりも高かった。IMMU-132-09 試験 SG 群では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、65 歳以上のサブグループの方が 65 歳未満のサブグループよりも高かった。IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群及び 3 つの ISS 集団において、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、年齢に基づくサブグループ間で同程度であった（CTD 2.7.4、5.1.1 項）。

5.3.2 人種及び民族別の安全性

全体として、SG の安全性プロファイルは、人種及び民族のサブグループ間で同様であった（CTD 2.7.4、5.1.2 項及び 5.1.3 項）。アジア系、黒人／アフリカ系アメリカ人、又はヒスパニック／ラテン系の被験者数は少なかったことから、人種及び民族に基づくサブグループ別の安全性の結果の解釈には限界がある。

5.3.3 腎機能障害及び肝機能障害における安全性

中等度腎機能障害を有する被験者における SG の安全性プロファイルは管理可能であり、正常腎機能の被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者における安全性プロファイルと一致していた（CTD 2.7.4、5.1.4 項）。

軽度肝機能障害を有する被験者における SG の安全性プロファイルは管理可能であり、正常肝機能の被験者における安全性プロファイルと一致していた（CTD 2.7.4、5.1.5 項）。

5.3.4 UGT1A1 遺伝子型別の安全性

SG を投与された被験者のみを対象として、UGT1A1 遺伝子型の解析を実施した。IMMU-132-05

試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群、IMMU-132-01 試験の mTNBC 集団及び HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted mTNBC 集団及び HR+/HER2− mBC 集団、並びにより広い集団である Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団のほとんどの被験者が、UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体又は UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有していた。UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の割合は、IMMU-132-05 試験 SG 群で 13.2%、IMMU-132-09 試験 SG 群で 9.3%、Overall Targeted mTNBC 集団で 11.2%、Overall Targeted HR+/HER2- mBC 集団で 9.3%、Overall Targeted mBC 集団で 10.3%、All Treated SG 集団で 10.5%であった（CTD 2.7.4、5.1.6 項）。

Overall Targeted mBC 集団では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*1 アレルヘテロ接合体又はホモ接合体を有する被験者よりも高かったが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、UGT1A1 遺伝子型に基づくサブグループ間で同程度であった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の UGT1A1 遺伝子型別のサブグループにおける全体的な有害事象プロファイルは、4 つの ISS 集団と同様であった。Overall Targeted mBC 集団では、Grade 3 以上の好中球減少症、貧血及び発熱性好中球減少症の発現率は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*1 アレルヘテロ接合体又はホモ接合体を有する被験者よりも高かった。

GS-US-569-6172 試験では、第 2 相 mTNBC コホートに組み入れられた被験者の大部分（88.9%）が UGT1A1 遺伝子型として*1/*1 及び G/G を有していた（CTD 2.7.4、5.1.6.6 項）。したがって、日本人被験者の UGT1A1 遺伝子型に基づく有害事象及び注目すべき有害事象に関する意味のある差を評価することはできなかった。なお、UGT1A1*6/*6 遺伝子型を有する中国人被験者 3 例が EVER-132-001 試験（転移・再発 TNBC を有する中国人被験者 80 例における第 2b 相試験）に組み入れられ、データが得られている [44]。

5.3.5 ADA 発現状況別の安全性

IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験では ADA 陽性の被験者は認められなかった。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-06 試験では、SG を投与された被験者における ADA の出現率は低かった。ADA 出現率が評価可能であった被験者 829 例中 9 例（1.1%）のみにおいて SG に対する試験治療下での ADA の出現が認められた。試験治療下で ADA が検出された被験者 9 例中 6 例において Nab も陽性であった。これらの被験者において、SG に関連ありと判断された試験治療下での重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った試験治療下での有害事象は認められなかった。全体として、個々の試験及び併合解析対象集団において、SG に対する ADA が出現した被験者と出現しなかった被験者で安全性は同様であった。免疫原性に関する安全性データを CTD 2.7.2、4.2 項に示す。

5.3.6 その他の外因性要因別の安全性

5.3.6.1 地域

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において北米及び欧州の被験者が組み入れられ、両試験において地域別の被験者の分布は SG 群と TPC 群で同様であった。全体として、2 試験において SG の安全性プロファイルは欧州の被験者と北米の被験者で同様であった（CTD 2.7.4、5.2.1

項）。

5.3.6.2　　薬物相互作用

これまでに SG 及びその成分のいずれについても薬物相互作用試験は実施されていない。UGT1A1 の阻害剤及び誘導剤が SN-38 の曝露量に及ぼす影響については CTD 2.7.2、3.2.4 項に要約した。

SG を UGT1A1 の阻害剤と併用すると、SN-38 の全身曝露量が増加する可能性があり、その結果、副作用の発現率が増加する可能性がある（CTD 2.7.4、5.3.1 項）。

UGT1A1 の誘導剤を併用中の患者では SN-38 の曝露量が減少する可能性がある（CTD 2.7.4、5.3.2 項）。

SG 投与中に UGT1A1 阻害剤又は誘導剤を併用した被験者から得られたデータは限られているが、これらの被験者での SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 阻害剤又は誘導剤を併用しなかった被験者での曝露量と同程度であった（CTD 2.7.2、3.2.4 項）。

5.4　　市販後の使用経験

20■ 年 ■ 月 ■ 日現在、市販後に SG が投与された累積患者数は ■■■■ 例と推定される。これまでに得られた市販後データにおいて、新たに特定された SG の副作用／安全性上の問題はない（CTD 2.7.4、6 項）。

5.5　　安全性に関する考察及び結論

5.5.1　　非日本人集団

SG は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、局所進行性又は転移・再発乳癌患者集団で管理可能な安全性プロファイルを示した。IMMU-132-05 試験では、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く、治験薬の投与中断に至った有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった。IMMU-132-09 試験では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが、これらの事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった。また、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の両試験で、死因として最も多かったのは疾患進行であり、死亡に至った試験治療下での有害事象の発現率は転移・再発乳癌患者を対象とした過去の試験で報告されている範囲内であった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で認められた注目すべき有害事象（好中球減少症及び下痢を含む）は、支持療法及び用量調節により管理可能であった。SG の安全性プロファイルは、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験、IMMU-132-01 試験及び 3 つの ISS 集団で同様であった。

5.5.2　　日本人集団

ISS 集団と同様に、GS-US-569-6172 試験の日本人被験者における SG の忍容性は良好で、安全

性プロファイルは管理可能であり、SG 単剤を投与したときの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。GS-US-569-6172 試験では好中球減少症及び白血球減少症の発現率が高かったが、治験薬の投与中止に至った被験者の割合、重篤な有害事象の発現率及びそれら血液系有害事象に伴う感染症の発現率は IMMU-132-05 試験と比較して低かったことからも、これらの有害事象は確立された治療ガイドライン（治験薬の投与延期及び減量）及び支持療法（G-CSF の使用等）により管理可能であることを示している。GS-US-569-6172 試験において試験治療下での血液学的検査値異常の発現率は、IMMU-132-05 試験と比較してやや高かったものの、これらの臨床検査値異常により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。GS-US-569-6172 試験で報告された死亡は全て疾患進行によるものであり、第 1 相パート及び第 2 相 mTNBC コホートのいずれにおいても、死亡に至った有害事象が報告された被験者はいなかった。GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

以下に示す考察により、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患者の治療薬として SG を投与したときの良好なベネフィット・リスクプロファイルは支持されると考える。

6.1　治療の背景

転移・再発 TNBC は、治癒不能な重篤かつ生命を脅かす疾患であり、OS 中央値は約 13 ヵ月と推定されている。転移・再発後の一次治療として化学療法を投与した大規模ランダム化試験に基づくと、転移・再発 TNBC 患者における PFS 中央値は 3～7 ヵ月であり、OS 中央値は 12～18 ヵ月と不良である[24,27,33,39]。

転移・再発 TNBC の治療目標の本質は緩和ケアであり、生存期間の延長及び癌関連症状の軽減を目的とする。転移・再発 TNBC の治療選択肢の詳細を 1.1.2.1 項に要約する。

PD-L1 陽性の転移・再発 TNBC 患者では、転移・再発後の一次治療として、アテゾリズマブと nab-パクリタキセルの併用療法、及びペムブロリズマブと化学療法（nab-パクリタキセル、パクリタキセル、又はゲムシタビン及びカルボプラチン）の併用療法が治療選択肢となる。また、転移・再発 TNBC 患者の約 15%～20%は生殖細胞系列 BRCA 1 又は BRCA 2 の遺伝子変異陽性であり、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による前治療歴のあるそれら転移・再発 TNBC 患者に対して、日本においては PARP 阻害剤が 1 剤（オラパリブ）承認されている。PD-L1 陰性で生殖細胞系列 BRCA 変異のない患者、及びアテゾリズマブ／ペムブロリズマブ又は PARP 阻害剤による治療が無効であった患者では、単剤化学療法が残された選択肢である。

現状、化学療法歴のある切除不能又は転移・再発 TNBC 成人患者では、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤は、これら薬剤の投与が適切でない患者を除き、術後薬物療法又は転移・再発乳癌に対する治療として既に使用されている。当該患者集団の治療において、最も適した治療薬はエリブリンである。転移・再発乳癌に対する 2 つの化学療法レジメンによる前治療歴を有する転移・再発乳癌患者におけるエリブリンの推定 ORR は 11%（95% CI : 8.6、14.3）、推定 DOR は 4.2 ヵ月（95% CI : 3.8、5.0）、死亡のハザード比は 0.81（死亡リスクが 19%減少）である。アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の治療歴を有する日本人進行・再発乳癌患者におけるエリブリンの奏効率は 21.3%（17/80 例）であった[16]。乳癌全身療法に関する日本乳癌学会診療ガイドライン（2022 年版）[18]は、転移・再発乳癌に対して有効性が示されている化学療法を三次治療以降で用いることが適切であるとしている。

NCCN[25]及び ESMO[13]のような国際的なガイドラインにより支持され、世界各国の SG の添付文書に示されているように、海外では、SG は、転移・再発乳癌の再発時期にかかわらず、全身療法による 2 つ以上の前治療歴があり、そのうち少なくとも 1 つが転移・再発乳癌に対する治療歴であった患者に使用されている。

6.2　ベネフィット

今般申請する SG の適応症は、化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者の治療である。これは、IMMU-132-05 試験で示された臨床的ベネフィットに裏付けられている。本試験に組み入れられた被験者は多数の前治療歴を有しており、高いアンメ

ットメディカルニーズを有すると想定される患者集団と概ね同様であった。IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団における全身療法レジメンによる前治療数の中央値は、SG 群及び TPC 群のいずれにおいても 4.0 であり、範囲は SG 群で 2～17、TPC 群で 2～14 であった。全ての被験者は、切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の標準化学療法（これらのレジメンは投与時のトリプルネガティブの状態にかかわらず適格）後に難治性又は再発している必要があった。

IMMU-132-05 試験は主要評価項目を達成した。主要評価項目は BM-ve 集団における IRC 判定による PFS であり、TPC の実薬対照と比較した。BM-ve 集団における IRC 判定による疾患進行又は死亡までの期間の中央値は、SG 群で 5.6 ヵ月、TPC 群で 1.7 ヵ月であり、中央値で約 4 ヵ月の差を認めた。疾患進行又は死亡のハザード比は 0.41（95% CI：0.323、0.519）であり、SG 群では TPC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 59%減少したことを示している。3、6、9 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった。BM-ve 集団において、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、SG 群と TPC 群の間で明確かつ早期に乖離し、その乖離は持続した。

IMMU-132-05 試験において、単剤化学療法と比較して SG で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある生存ベネフィットが認められた。BM-ve 集団及び ITT 集団における OS 中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも統計学的に有意に長かった（両集団ともに $P<0.0001$）。死亡のハザード比は、BM-ve 集団で 0.48（95% CI：0.383、0.592）、ITT 集団で 0.51（95% CI：0.414、0.624）であり、SG 群では TPC 群と比較して死亡リスクがそれぞれ 52%及び 49%減少したことを示している。BM-ve 集団及び ITT 集団における 6、12 及び 18 ヵ月時点の全生存率は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった（表 6）。

SG による PFS 及び OS に関する統計学的に有意なベネフィットは、Trop-2 が発現したレベルや BRCA 及び UGT1A1 の遺伝子型に関わりなく認められた。また、年齢及びその他の転移・再発 TNBC に対する前治療（抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による前治療歴の有無及び転移・再発乳癌に対する前治療数を含む）等に基づく事前に規定したその他全てのサブグループにおいてもベネフィットが同様に認められた。

ORR についても、SG により単剤化学療法に対する統計学的に有意な改善がみられ（35% vs 5%）、DOR は SG の方が単剤化学療法よりも長かった（6.3 ヵ月 vs 3.6 ヵ月）。サブグループ解析の結果からも、年齢、前治療の抗癌療法の数及び前治療の抗癌療法の設定に関わりなく、IMMU-132-05 試験における ORR の結果の一貫性が確認された。

また、IMMU-132-05 試験では、欧州がん研究・治療機構（EORTC）による 30 項目の QOL 質問票（EORTC QLQ-C30）第 3 版を用いて健康関連 QOL（HRQOL）に対する SG の影響を評価した。観察されたベースラインからの平均変化量は、SG 群と TPC 群で経時的に同程度であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 12.8）。追加の患者報告アウトカム解析は反復測定データの混合効果モデル（MMRM）を用いて実施し、全体の最小二乗平均（LSM）を算出して、全ての来院を通じてベースラインからの変化量を要約した[22]。MMRM 解析では、主要な HRQOL 領域（すなわち、全般的健康状態／QOL、身体機能、役割機能、疼痛及び疲労）について、SG 群で TPC 群よりも統計学的に有意及び／又は臨床的に意味のある大幅な改善が認められた。悪心／嘔吐及び下痢の症状は SG 群の方が TPC 群よりも顕著であったが、機能的又は全般的な健康状態／QOL のドメインに対する悪影響は認められなかった。追加の time-to-event 解析により、SG は身体機能、日常役割機能、疲労及び疼痛が最初に悪化するまでの時間を有意に延長し、身体機能

及び疼痛が最初に改善するまでの時間を有意に短縮することが示された[22]。

GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートは、主要解析時点で主要評価項目を達成した。主要評価項目は、IRC 判定により確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に CR 又は PR のいずれかが確定された被験者の割合）であった。IRC 判定により確定された ORR は 25.0%（95% CI：12.1、42.2、*P*＝0.0077）であった。治験責任医師判定により確定された ORR、並びに IRC 判定及び治験責任医師判定による PFS、DOR 及び TTR を含む副次有効性評価項目の結果からも、SG の有効性が裏付けられた。主要解析時点で、転移・再発 TNBC 被験者の IRC 判定による PFS 中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：3.9、NR）であった。

GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートの被験者数は 36 例と限られていたが、これらのデータは IMMU-132-05 試験の SG 群の有効性データと同等であり、転移・再発 TNBC を有する日本人被験者における SG 10 mg/kg の有効性を示している。

なお、IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験では 2 つ以上の化学療法を受けた転移・再発 TNBC 患者を登録した。化学療法による前治療歴として、術前又は術後薬物療法の化学療法のうち投与終了後 12 ヵ月以内に転移・再発乳癌の再発が認められたもの、転移・再発乳癌に対する化学療法、及び／又は生殖細胞系列の BRCA1/BRCA2　遺伝子の変異を有する患者に対する PARP 阻害剤が含まれた。両試験とも、二次治療について、術前／術後薬物療法の終了後 12 ヵ月以内に転移・再発乳癌の再発が認められた転移・再発 TNBC 患者のみを登録したが、SG の既知の作用機序に基づき、当該薬物療法から 12 ヵ月を経過した後に転移・再発乳癌の再発が認められた患者に SG 投与でのベネフィットがないとする既知の生物学的理由は得られていない。転移・再発乳癌の再発が早い患者の予後は不良であり、治療がより困難な集団である[15]。このような患者では疾病負荷が高く、全生存期間が短い。そのため、術前／術後薬物療法の 12 ヵ月後以降に転移・再発乳癌の再発が認められた転移・再発 TNBC 患者の二次治療としても、SG の臨床的ベネフィットは同等かそれを上回ると期待される。

6.3　リスク

全体として、IMMU-132-05 試験で観察された SG の安全性プロファイルは、他の SG の臨床試験で確認された安全性プロファイルと一貫していた。IMMU-132-05 試験における注目すべき有害事象の発現率は、過去に実施した SG の試験で認められた発現率と概ね一致しており、十分に確立されたガイドラインや治験実施計画書に規定した指針に基づく支持療法及び用量調節により管理可能であった。

IMMU-132-05 試験において、SG 群で最もよくみられた有害事象及び副作用は好中球減少症及び下痢であった。好中球減少症は、治験薬投与の初回サイクル中に発現し、発現後約 1 週間以内に消失した。好中球減少症のほとんどは発熱を伴わず、非重篤であり、好中球減少症又は発熱性好中球減少症により SG の投与中止に至った被験者は認められなかった。好中球減少症は、減量及び G-CSF の投与により管理された。SG の投与に伴う下痢は、治験薬投与の初回サイクル中に発現し（初回発現までの期間の中央値：13 日）、発現後約 1 週間以内に消失した。下痢の事象のほとんどは重症度が低く、非重篤であり、治験薬の投与中断又は減量に至らなかった。IMMU-132-05 試験では、1 例のみが下痢により SG の投与を中止した。下痢は、止瀉剤の投与で管理された。下痢の発現頻度は、*1/*1 及び*1/*28 の UGT1A1 遺伝子型を有する被験者と比較して、UGT1A1*28

アレルホモ接合体を有する被験者の方が高かった。

IMMU-132-05 試験では、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く、治験薬の投与中断に至った有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった。また、重篤な有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であったが、これらの事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低かった。

IMMU-132-05 試験では、死亡に至った試験治療下での有害事象が SG 群の 1 例（0.4%）及び TPC 群の 3 例（1.3%）に発現した。このうち、TPC 群の 1 例で報告された死亡に至った試験治療下での有害事象（好中球減少性敗血症）は、治験薬と関連ありと判断された。

SG の全体的な有害事象のプロファイルは、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で同様であった。ただし、SG 群では、65 歳未満のサブグループと比較して、65 歳以上のサブグループで治験薬の減量に至った有害事象の発現率が高く、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率が低かった。過去の SG の臨床試験と同様に、Overall Targeted mBC 集団において UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*1 アレルヘテロ接合体又はホモ接合体を有する被験者よりも発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、下痢、貧血、白血球減少症及び発熱性好中球減少症であった。しかしながら、治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、UGT1A1 遺伝子型に基づくサブグループ間で同程度であった。

SG を投与された被験者において SG に対する ADA の出現率は低かった（ADA 出現率が評価可能であった被験者の 1.1%）。全体として、個々の試験及び併合解析対象集団において、SG に対する ADA が出現した被験者と出現しなかった被験者で安全性は同様であった。安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

GS-US-569-6172 試験の SG 群において、全体で最もよくみられた治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（58.3%）、白血球減少症（36.1%）及び下痢（8.3%）であった。

全体として、GS-US-569-6172 試験の日本人被験者における SG の忍容性は良好で、安全性プロファイルは SG 単剤を投与したときの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。GS-US-569-6172 試験では好中球減少症及び白血球減少症の発現率が高かったが、治験薬の投与中止に至った被験者の割合、重篤な有害事象の発現率及びそれら血液系有害事象に伴う感染症の発現率は IMMU-132-05 試験と比較して低かったことからも、これらの有害事象は確立された治療ガイドライン（治験薬の投与延期及び減量）及び支持療法（G-CSF の使用等）により管理可能であることを示している。GS-US-569-6172 試験において試験治療下での血液学的検査値異常の発現率は、IMMU-132-05 試験と比較してやや高かったものの、これらの臨床検査値異常により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。GS-US-569-6172 試験で報告された死亡は全て疾患進行によるものであり、第 1 相パート及び第 2 相転移・再発 TNBC コホートのいずれにおいても、死亡に至った有害事象が報告された被験者はいなかった。GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

これらのデータから、SG の安全性プロファイルは、このような多くの前治療歴を有する転移・再発 TNBC 患者集団において忍容可能であるという結論が支持される。IMMU-132-05 試験の SG 群及び GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートにおいて治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が低かったことから、SG の毒性プロファイルは明確かつ十分に特定されており

（例：好中球減少症及び下痢）、確立されたガイドラインに従い支持療法及び用量調節により管理可能であることが示されている。

6.4　ベネフィット・リスク評価

SG の投与により、アンメットメディカルニーズの高い患者集団である、2 つ以上の前治療歴（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 成人患者において、単剤化学療法との比較で、臨床的に意味のあるかつ統計学的に有意な PFS 及び OS の延長がみられた。GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC を有する日本人患者において、主要評価項目の ORR 及び PFS を含む全ての副次評価項目の有効性データが IMMU-132-05 試験と同等であったことから、化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者において、IMMU-132-05 試験と同様の SG による OS の延長が期待できると考える。

SG は、生命を脅かす疾患状況下、すなわち、2 つ以上の前治療歴（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療歴を含む）を有する切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC での使用及び本患者集団に対する他の既存治療法との比較において、忍容可能な安全性プロファイルを示した。SG の忍容性は、IMMU-132-05 試験での有害事象による投与中止率の低さ（5%未満）から裏付けられている。SG は単剤化学療法よりも長期間にわたって投与可能であり、かつ忍容性を示した（4.4 ヵ月 vs 1.3 ヵ月、範囲：0～30 ヵ月 vs 0～15 ヵ月）。SG の投与で最も臨床的に重要な Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症及び下痢であったが、これらは綿密なモニタリングや投与中断／延期、G-CSF や止瀉剤の投与等の確立された支持療法により適切に管理可能である。また、悪心／嘔吐及び下痢が報告されたものの、5 つの主要な HRQOL サブスケール（すなわち、全般的健康状態／QOL、身体機能、役割機能、疼痛及び疲労）において、SG は TPC と比較して統計学的に有意及び／又は臨床的に意味のある改善を示した。GS-US-569-6172 試験において新たな安全性シグナルは認められず、転移・再発 TNBC を有する日本人患者における SG の安全性プロファイルは海外集団と同様であることが確認された。

以上より、これらのデータは SG の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌を有する日本人患者の治療薬として SG を使用する妥当性を支持している。

7　参考文献

1 Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med 2020;144 (5):545-63.

2 Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. PLoS ONE 2014;9 (5):e96993.

3 Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27 (4):737-49, viii.

4 Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021;32 (9):1148-56.

5 Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, Rugo HS, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2012;133 (3):1067-75.

6 Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Goldenberg DM. Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. Clin Cancer Res 2011;17 (10):3157-69.

7 Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020;31 (12):1623-49.

8 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377 (9769):914-23.

9 DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69 (6):438-51.

10 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/292464/2014. London, United Kingdom. April, 2016.

11 Ferlay J, Ervik M, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1. Accessed: 31 January. 2022:

12 Foundation for Promotion of Cancer Research, CANCER STATISTICS IN JAPAN — 2023. 2023:

13 Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021;32 (12):1475-95.

14 Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). Oncotarget 2015;6 (26):22496-512.

15 Grinda T, Antoine A, Jacot W, Cottu PH, de la Motte Rouge T, Frenel JS, et al. Real-world clinical and survival outcomes of patients with early relapsed triple-negative breast cancer from the ESME national cohort. Eur J Cancer 2023;189:112935.

16 HALAVEN, Eisai Inc. HALAVEN (eribulin mesylate) injection. Japan Prescribing Information. 2022:

17 Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5 (1):66.

18 Japan Breast Cancer Society. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer. Available at: https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/. Accessed: 23 August 2023. Last Updated: June. 2023:

19 Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. Clin Breast Cancer 2009;9 (1):29-33.

20 Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33 (6):594-601.

21 Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst 2015;107 (6):djv048.

22 Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. European Journal of Cancer 2023; 178: 23-33.

23 Lopez S, Perrone E, Bellone S, Bonazzoli E, Zeybek B, Han C, et al. Preclinical activity of sacituzumab govitecan (IMMU-132) in uterine and ovarian carcinosarcomas. Oncotarget 2020;11 (5):560-70.

24 Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol 2013;24 (11):2773-80.

25 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023 - March 23, 2023. 2023:

26 O'Shaughnessy J, DeMichele A, Ma CX, Richards P, Yardley DA, Wright GS, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with advanced HER2-negative breast cancer and elevated C-reactive protein, a marker of systemic inflammation. Breast Cancer Res Treat 2018;170 (3):547-57.

27 O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2014;32 (34):3840-7.

28 Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, Vahdat LT, Isakoff SJ, Guarino M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics. Cancer 2017;123 (19):3843-54.

29 Park IH, Im SA, Jung KH, Sohn JH, Park YH, Lee KS, et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01). Cancer Res Treat 2019;51 (1):43-52.

30 Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey Thompson E, Andorfer CA. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;120 (2):285-91.

31 Perrone E, Lopez S, Zeybek B, Bellone S, Bonazzoli E, Pelligra S, et al. Preclinical Activity of Sacituzumab Govitecan, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 (Trop-2) Linked to the Active Metabolite of Irinotecan (SN-38), in Ovarian Cancer. Front Oncol 2020;10:118.

32 Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. Medicine (Baltimore) 2016;95 (35):e4614.

33 Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33 (21):2361-9.

34 Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al. Enhanced Delivery of SN-38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). Clin Cancer Res 2015;21 (22):5131-8.

35 Shih LB, Thorpe SR, Griffiths GL, Diril H, Ong GL, Hansen HJ, et al. The processing and fate of antibodies and their radiolabels bound to the surface of tumor cells in vitro: a comparison of nine radiolabels. J Nucl Med 1994;35 (5):899-908.

36 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: Cancer Journal of Clinicians 2023;73 (1):17-48.

37 Stein R, Goldenberg DM, Thorpe SR, Basu A, Mattes MJ. Effects of radiolabeling monoclonal antibodies with a residualizing iodine radiolabel on the accretion of radioisotope in tumors. Cancer Res 1995;55 (14):3132-9.

38 Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. Cancer Causes Control 2009;20 (7):1071-82.

39 Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 2018;24 (5):628-37.

40 Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2016;10:77-84.

41 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December, 2018.

42 Vidula N, Yau C, Rugo H. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. Journal of Clinical Oncology ASCO Abstracts 2017.

43 Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36 (20):2105-22.

44 Xu B, Ma F, Wang T, Wang S, Tong Z, Li W, et al. A Phase IIb, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments. Int J Cancer 2023;152 (10):2134-44.

45 Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. Eur J Cancer 2019;112:57-65.

46 Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2016;10:25-36.

47 Zeybek B, Manzano A, Bianchi A, Bonazzoli E, Bellone S, Buza N, et al. Cervical carcinomas that overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) are highly sensitive to the antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan. Sci Rep 2020;10 (1):973.