サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤設計 4
1.2　溶出性 4
1.3　分析法 4
1.3.1　試料の採取及び取扱い 5
1.3.2　サシツズマブ　ゴビテカン濃度の算出 6
1.3.3　ヒト血清中総 SN-38 の定量 6
1.3.4　ヒト血清中遊離 SN-38 及び SN-38 のグルクロン酸抱合体の定量 7
1.3.5　ヒト血清中総抗体の定量 7
1.3.6　ヒト血清中抗薬物抗体の定量 8
1.4　Trophoblast cell surface antigen-2 の免疫組織化学染色アッセイ 8
1.4.1　IMMU-132-05 試験 8
1.4.2　IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験 8
2　個々の試験結果の要約 10
3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
4　参考文献 12
5　付録 13
5.1　個々の試験で用いた生体試料分析法の概要及び分析法のライフサイクル情報 13
5.2　個々の試験の生体試料分析法及びその性能特性の概要 22

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DAR	drug-to-antibody ratio	薬物抗体比
FFPE	formalin-fixed, paraffin-embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	併合免疫原性解析の概要
IV	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LIMS	Laboratory Information Management System	－
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LTSS	long-term storage stability	長期保存安定性
SG	sacituzumab govitecan	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
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
Trop-2	trophoblast cell surface antigen-2	－
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限

1　背景及び概観

本概要は、サシツズマブ　ゴビテカン（SG ; GS-0132 ; IMMU-132）の製造販売承認申請を裏付けるために提出するものである。本文書には、SG の静脈内（IV）投与製剤の添付文書情報を裏付ける、臨床試験関連の分析法の概要が示されている。本文書で対象とする臨床試験を以下に示す。

- IMMU-132-01 試験：上皮癌患者を対象とした IMMU-132（hRS7-SN38 抗体薬物複合体）の第 1/2 相試験
- IMMU-132-05（ASCENT）試験：2 つ以上の前治療歴を有する転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象に、サシツズマブ　ゴビテカンを医師選択治療と比較検討する、国際共同、多施設共同、非盲検、ランダム化、第 3 相試験
- IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験：2 つ以上の化学療法レジメンによる前治療が無効であったホルモン受容体陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性の転移・再発乳癌患者を対象として、サシツズマブ　ゴビテカン（識別番号：IMMU-132）を医師選択治療と比較検討する第 3 相試験
- GS-US-569-6172（ASCENT-J02）試験：日本人進行固形癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの第 1/2 相非盲検試験

分析法のライフサイクル情報、分析法の性能特性の概要及び変法の概要を付録 表 5 に示す。
これらの試験を裏付ける分析法のバリデーション報告書を付録 表 5 に示す。

1.1　製剤設計

臨床使用を目的として、SG の 10 mg/mL IV 投与製剤を開発した。SG は 10 mg/mL 抗体薬物複合体（ADC）hRS7-SN-38 として、[redacted] mmol/L 2-[N-モルホリノ]エタンスルホン酸緩衝液（pH [redacted]）、[redacted] mmol/L トレハロース及び [redacted]%（v/v）ポリソルベート 80 で製剤化された後、凍結乾燥される。発熱性物質を含まない無菌の凍結乾燥粉末としての SG が充填されたガラスバイアルは、使用まで冷蔵保存（2℃～8℃）する。全ての臨床試験は同じ製剤を用いて実施した。この製剤は市販予定製剤でもある。製剤に関するその他の情報を CTD 3.2.P.1 に示す。

SG は、IMMU-132-01 及び GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートにおいて、それぞれ 8 mg/kg 及び 6 mg/kg の開始用量で投与された。また、SG は、IMMU-132-01 及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート、並びに第 3 相試験 IMMU-132-05 及び IMMU-132-09 において 10 mg/kg の開始用量で投与された。有害事象及び毒性による減量が許容された。

1.2　溶出性

SG は点滴静注により投与されるため、in vitro での溶出性データは不要である。

1.3　分析法

個々の臨床試験で使用した分析法、分析法バリデーション報告書及び生体試料分析報告書の概要表を付録 表 1 に示す。分析法のライフサイクル情報の概要を付録 表 2 に示す。

総 SN-38、遊離 SN-38 及び SN-38 のグルクロン酸抱合体（SN-38G）、並びに総抗体のそれぞれ

について、バリデーション及び生体試料の分析性能の概要をそれぞれ付録 表 3、付録 表 4 及び付録 表 5 に示す。

対応する治験総括報告書（CSR）で引用したバリデーション報告書及び生体試料分析報告書は、CSR の最終承認時点で有効であったものである。

臨床的試験の全ての試料について、CSR で別途明記した場合を除き、分析施設のマニュアルに従って取り扱い、長期保存安定性（LTSS）データで裏付けられた期間内に分析を完了した。より長期間の臨床試験で採取された試料は、複数回に分けて、確立された LTSS 期間内に分析を完了した。臨床試験の試料について 3 つの保存条件を評価した。−80℃、−70℃ 及び−20℃ の冷凍庫を用い、それぞれの運転温度を−90℃～−70℃、−80℃～−60℃ 及び−25℃～−10℃ とした。

1.3.1　　試料の採取及び取扱い

厳密にはヒト血清中遊離 SN-38 の定量分析法に含まれるものではないが、試料の採取及び取扱いの詳細な手順が血清中遊離 SN-38 濃度の測定値に影響を及ぼす可能性がある。薬物動態解析用試料の採取及び取扱いの手順は経時的に改良されており、その結果、最近実施された試験では、血清中遊離 SN-38 濃度が転移・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者を対象とした最初の第 1 相試験（IMMU-132-01 試験）及び第 3 相試験（IMMU-132-05 試験）の濃度と比べて低値となった可能性がある。

IMMU-132-01 試験の被験者及び IMMU-132-05 試験の最初の 1 年間に登録された被験者から採取した血清試料では、血清中遊離 SN-38 濃度は比較的高く、ばらつきが大きかった。この期間の血液試料は、凝固促進剤を含まない標準的な血清採取管を用いて採取され、室温で 30～45 分静置して血液を凝固させた後に、血清を採取する必要があった。SG からの遊離 SN-38 の放出は、室温での血液凝固時間の影響を受けやすく、室温下で試料を凝固させる際に、遊離 SN-38 濃度が上昇し、ばらつきが大きくなることが判明した。したがって、IMMU-132-05 試験の実施中に、血清試料の採取管を標準的な血清採取管から、凝固促進剤としてトロンビンを含み、冷蔵下 5～10 分以内の凝固形成を可能とする急速血清採取管へと変更し、凝固形成時の SG からの遊離 SN-38 の放出を最小限に抑えることとした。また、血清を急速血清採取管から血清保存用分注管に移した後、−80℃ の冷凍庫に移すまでの間は、クラッシュドライアイス上で一時保存することとした（遠心分離後 30 分以内）。以降の試験（IMMU-132-09［TROPiCS-02］試験を含む）においても、これらの試料の取扱い（急速血清採取管の使用、冷蔵下での凝固形成、−80℃ の冷凍庫に移すまでクラッシュドライアイス上で一時保存）に従って試料採取を行った。

GS-US-569-6172 試験では、日本国内の治験実施医療機関でドライアイスの入手や開放容器の使用に関する課題があったため、試料採取を行う治験実施医療機関に対し、処理後の血清試料を−80℃ の冷凍庫に移すまでクラッシュドライアイス上で一時保存する（遠心分離後 30 分以内）のではなく、全ての血清試料を直ちに（遠心分離後 5～10 分以内に）−80℃ の冷凍庫に移すように説明を行った。GS-US-569-6172 試験及び最近実施された他の試験でも、治験実施医療機関に対し試料採取時に当該取扱い手順を厳密に遵守するよう強く要望した。処理後の血清試料を速やかに−80℃ の冷凍庫で保存することにより、試料取扱い中の ex vivo での SG からの遊離 SN-38 の放出が更に最小限に抑えられ、GS-US-569-6172 試験の国内治験実施医療機関で採取した試料では血清中遊離 SN-38 濃度が低値となったことにも寄与した可能性がある。

1.3.2　　サシツズマブ　ゴビテカン濃度の算出

被験者に投与される時点での SG 製剤の規格は、平均薬物抗体比（DAR）が hRS7 抗体 1 個に対して SN-38 分子約 7～8 個であることであった。SG 合成における共役結合反応条件下では、抗体 1 個当たりに最大で 8 個の SN-38 分子が結合する可能性がある。被験者に投与された SG は加水分解を受けやすく、SN-38 は徐々に循環血中に放出されるため、DAR は動的であり、抗体 1 個当たりに結合する分子の数は 0～8 個の範囲となる。

未結合（未抱合；DAR 0）の hRS7-IgG と、SG の SN-38 抱合体（DAR 1～8）を判別する能力を有する、バリデートされた分析法はない。そこで、血清中 SG 濃度は、測定された総 SN-38 濃度と遊離 SN-38 濃度を用いて算出した。血清中 SG 濃度を算出するための DAR は 8 と設定した。血清中循環 SG 濃度は、以下の式を用いて推定することができる。

$$\mathrm{SG} = \frac{161\ \mathrm{kDa}}{8 \times 392\ \mathrm{Da}} \times (\mathrm{Concentration\ of\ Bound\ SN\text{-}38})$$

ここで、（8 × 392 Da）は SN-38 の分子量（392 Da）に定数 DAR 8 を乗じた値、161 kDa は 8 つの薬物が結合した ADC の分子量、結合した SN-38 濃度（ng/mL）は総 SN-38 濃度の測定値から遊離 SN-38 濃度の測定値を減算した値、SG は推定 SG 濃度（ng/mL）を意味する。

総 SN-38 が定量下限（LLOQ）以上で、遊離 SN-38 が定量下限未満（BLQ）の場合は、上記式での SG の算出にあたり、遊離 SN-38 として LLOQ/2（0.5 ng/mL）を代入する。総 SN-38 が BLQ の場合、SG 濃度は定量不能とする。総 SN-38 が遊離 SN-38 を下回る場合、その試料は SG 濃度の算出に対する信頼性がないものとみなし、SG の母集団薬物動態解析から除外する。全体として、大部分の測定可能時点で SG 投与に伴う総 SN-38 濃度は遊離 SN-38 濃度よりも顕著に高いことを考慮すると、遊離 SN-38 濃度及びそのばらつきが SG 濃度の算出値及び SG の薬物動態パラメータに及ぼす影響は無視できる程度である。

循環血中 ADC の DAR は経時変化する。また、DAR ＝8 として推定した SG 濃度は、投与後の様々な時点における実際の ADC 量の近似値である。

1.3.3　　ヒト血清中総 SN-38 の定量

ヒト血清中総 SN-38 の定量分析法は、[redacted]（[redacted] 米国）において、分析法 TP70464（[redacted] プロジェクト番号 VIMME1701E1）として開発され、バリデーションが行われた。[redacted] の分析法 TP70464 は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法であり、総 SN-38 とは試料中の遊離 SN-38（ADC［hRS7-SN-38］と未結合）と、酸解離した（加水分解された）SN-38 の量の合計と定義される。SN-38-d_3 を内部標準物質として用い、加水分解後、ヒト血清から除タンパク法により総 SN-38 を抽出し、逆相高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法により定量する。

この分析法について、ヒト血清中総 SN-38 として 5.00 ng/mL（LLOQ）～2500 ng/mL（定量上限［ULOQ］）の範囲にわたって、システム適合性、真度、精度、定量のダイナミックレンジ、選択性、特異性、直線性、マトリックス干渉及び安定性をバリデートした。

SN-38 は ADC から徐々に放出されるため、インキュベーション、凍結融解サイクル、ベンチトップ及び長期凍結保存の各条件下における総 SN-38（hRS7-SN-38 + 遊離 SN-38）濃度の安定性を評価する試験を実施した。SN-38 は、ポリプロピレンチューブ内で−80℃ で保存したとき、少な

くとも 792 日間はヒト血清中で安定であることが示された。凍結融解サイクル（−80ºC）では最大 7 回、ベンチトップ保存では最大 6 時間、加水分解条件下では最大 21 時間、前処理後の試料では室温及び冷蔵で最大 3 日間と 1 時間の安定性が確認され、分析法バリデーション報告書 VIMME1701E1 A2（CTD 5.3.1.4.1）で報告されている。この分析法を使用して試料分析を行った臨床試験の一覧を付録 表 1 に示す。分析法のライフサイクル情報を付録 表 2 に示す。また、[redacted] の分析法及びバリデーションパラメータの概要を、臨床試験の血清試料中での測定における分析法の性能特性とともに、付録 表 3 に示す。

1.3.4　ヒト血清中遊離 SN-38 及び SN-38 のグルクロン酸抱合体の定量

ヒト血清中遊離 SN-38 及び SN-38G の定量分析法は、[redacted]（[redacted] 米国）において、分析法 TP70467（[redacted] プロジェクト番号 VIMME1700E2）として開発され、バリデーションが行われた。[redacted] の分析法 TP70467 は LC-MS/MS 法であり、SN-38-d_3 及び SN-38G-$^{13}C_6$ を内部標準物質として用い、ヒト血清から黄色光下で固相抽出により遊離 SN-38 及び SN-38G（すなわち、いずれも SG 抗体未抱合）を抽出し、HPLC-MS/MS 法により定量する。

この分析法について、ヒト血清中遊離 SN-38 及び SN-38G として 1.00 ng/mL（LLOQ）～500 ng/mL（ULOQ）の範囲にわたって、システム適合性、真度、精度、定量のダイナミックレンジ、選択性、特異性、直線性、マトリックス干渉及び安定性をバリデートした。

In vitro 及び in vivo のいずれにおいても、SG は徐々に遊離 SN-38 を放出するため、試料中の遊離 SN-38 量は SG の有無によって影響を受ける可能性があることが判明している。SN-38 のグルクロン酸抱合は in vivo でのみ生じることから、試料の取扱い及び処理中には生じないと考えられる。遊離 SN-38 及び SN-38G は、ポリプロピレンチューブ内で−80ºC で保存したとき、少なくとも 832 日間はヒト血清中で安定であることが示された。凍結融解サイクル（−70ºC）では最大 4 回、凍結融解サイクル（−20ºC）では最大 3 回、ベンチトップ保存では最大 6 時間、前処理後の試料では室温及び冷蔵で最大 2 日間と 23 時間の安定性が確認され、分析法バリデーション報告書 VIMME1700E2 A2（CTD 5.3.1.4.2）で報告されている。この分析法を使用して試料分析を行った臨床試験の一覧を付録 表 1 に示す。分析法のライフサイクル情報を付録 表 2 に示す。また、[redacted] の分析法及びバリデーションパラメータの概要を、臨床試験の血清試料中での測定における分析法の性能特性とともに、付録 表 4 に示す。

1.3.5　ヒト血清中総抗体の定量

ヒト血清中 SG 総抗体（hRS7 の SN-38 未抱合体及び抱合体）の定量分析法は、[redacted]（[redacted] 米国）において、分析法 TP70463（[redacted] プロジェクト番号 VIMME1706E1）として開発され、バリデーションが行われた。[redacted] の分析法 TP70463 はサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法であり、SG 総抗体を抗 hRS7-IgG モノクローナル抗体で捕捉し、ビオチン化抗ヒト IgG-Fc 抗体、その後 Sulfo-TAG 標識ストレプトアビジンを用いて複合体を検出する。

この分析法について、ヒト血清中 hRS7-SN-38 として 374 ng/mL（LLOQ）～3049 ng/mL（ULOQ）の範囲にわたって、システム適合性、真度、精度、定量のダイナミックレンジ、選択性、特異性、直線性、マトリックス干渉及び安定性をバリデートした。

SG 総抗体の長期安定性評価では、hRS7-SN38 はポリプロピレンチューブ内で−80ºC で保存したとき、ヒト血清中で少なくとも 994 日間安定であることが示された。さらに、凍結融解サイクル

では最大 15 回、ベンチトップ保存では最大 11 時間、冷蔵保存では最大 24 時間の安定性が確認され、分析法バリデーション報告書 VIMME1706E1 A1（CTD 5.3.1.4.3）で報告されている。この分析法を使用して試料分析を行った臨床試験の一覧を付録 表 1 に示す。分析法のライフサイクル情報を付録 表 2 に示す。また、[redacted] の分析法及びバリデーションパラメータの概要を、臨床試験の血清試料中での測定における分析法の性能特性とともに、付録 表 5 に示す。VIMME1706E1 A3（CTD 5.3.1.4.3）によれば、データ解析用ソフトウェアは当初 [redacted]（[redacted]）であったが、その後、[redacted]（[redacted]）が生体試料分析施設におけるデータ解析用ソフトウェアの標準となったため、過去に収集された全てのバリデーションデータを [redacted]（[redacted]）の解析対象とした。付録 表 5 に示すバリデーションパラメータデータは、[redacted] による解析結果である。2 つのシステム間でみられた、真度及び精度の試験データのばらつきは 5.0%未満であった。評価したその他全てのパラメータ（希釈直線性、溶血及び脂血症の影響、選択性、ベンチトップでの安定性、凍結融解時の安定性及び冷蔵保存時の安定性）についても、許容範囲内であることが確認された。

1.3.6　ヒト血清中抗薬物抗体の定量

ヒト血清中の SG に対する抗薬物抗体は、ドメイン特異性試験を含む多層的アプローチに従い、電気化学発光法を用いて検出した。別のリガンド結合による電気化学発光法を用いて、SG に対する抗薬物抗体の中和活性を評価した。

分析法バリデーション及び試料分析は、実施時点で施行されていた該当する規制及び規制ガイダンスを遵守して実施した。分析法バリデーション中の分析法の性能パラメータを CTD 5.3.5.4.2、併合免疫原性解析の概要（ISI）、Section 3 に要約する。

1.4　Trophoblast cell surface antigen-2 の免疫組織化学染色アッセイ

1.4.1　IMMU-132-05 試験

本試験の trophoblast cell surface antigen-2（Trop-2）免疫組織化学染色（IHC）アッセイは、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）したヒト組織の Trop-2 タンパク質発現を特異的に検出することを目的として、[redacted]（[redacted]）によって開発された定性法である。この分析法は、FFPE 組織から得られた組織切片における Trop-2 発現細胞を識別する（CTD 5.3.1.4.24、Trop-2 [17B4] Immunohistochemistry Assay in Triple Negative Breast Carcinoma [TNBC]）。分析法の感度及び特異性の試験は、Trop-2 タンパク質を様々なレベルで発現すると考えられる 59 種類の TNBC 組織及びある程度のレベルで Trop-2 染色がみられる 96 種類の正常組織を用いて実施した。その目的は、公表文献に基づいて様々な陽性レベルを示すことが予想される組織の種類において、染色の頻度及び頑健性を検証することであった。

1.4.2　IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験

Trop-2 IHC アッセイが、FFPE ヒト組織における Trop-2 タンパク質発現を特異的に検出することを目的として、[redacted]（[redacted]米国）で開発され、バリデーションが行われた（CTD 5.3.1.4.25、101894100 – TROP-2 IHC Assay Validation Report [1168]）。分析法バリデーションは、TNBC、食道癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、

エストロゲン受容体陽性乳癌及び子宮内膜癌を含む様々な適応症について、組織マイクロアレイ及びホールスライドを用いて実施した。

2　　個々の試験結果の要約

SG の生物薬剤学試験は実施されていない。

3　　全試験を通しての結果の比較と解析

SG の生物薬剤学試験は実施されていない。

4　　参考文献

該当なし

5　付録

5.1　個々の試験で用いた生体試料分析法の概要及び分析法のライフサイクル情報

SG の臨床開発プログラムを裏付けるために実施された個々の試験で使用した生体試料分析法、分析法バリデーション報告書及び生体試料分析報告書の概要表を付録 表 1 に示す。

ヒト血清中総 SN-38、遊離 SN-38 及び SN-38G、並びに総抗体の測定について、生体試料分析法のライフサイクル情報を付録 表 2 に示す。

これまでの分析法の結果を全て反映した最新のバリデーション報告書及び生体試料分析報告書の一覧を示す。対応する各 CSR で引用されているバリデーション報告書及び生体試料分析報告書は、CSR 承認時点で有効であったものである。

付録 表 1　Summary of Bioanalytical Methods for Individual Studies

Study Number	Matrix	Analyte	Current Validation Report[a]	Calibrated Range	Sample Analysis Report
IMMU-132-01	Human Serum	Total SN-38	VIMME1701E1 A2	5-2500 ng/mL	BIMME1704E2 _revision_1 Project numbers: BIMME1704E2 BIMME1802E2
		Free SN-38 and SN-38G	VIMME1700E2 A2	1-500 ng/mL	BIMME1704E1 _revision_1 Project numbers: BIMME1704E1 BIMME1802E1
		Total Antibody	VIMME1706E1 A1	374-3049 ng/mL	BIMME1708E1 _revision_1 Project numbers: BIMME1708E1 BIMME1801E1
IMMU-132-05	Human Serum	Total SN-38	VIMME1701E1 A2	5-2500 ng/mL	BIMME1803E2
		Free SN-38 and SN-38G	VIMME1700E2 A2	1-500 ng/mL	BIMME1803E1
		Total Antibody	VIMME1706E1 A1	374-3049 ng/mL	BIMME1804E1 _revision_1
IMMU-132-09	Human Serum	Total SN-38	VIMME1701E1 A2	5-2500 ng/mL	B1101809E2
		Free SN-38 and SN-38G	VIMME1700E2 A2	1-500 ng/mL	B1101809E1
		Total Antibody	VIMME1706E1 A1	374-3049 ng/mL	B1101809E3

Study Number	Matrix	Analyte	Current Validation Report[a]	Calibrated Range	Sample Analysis Report
GS-US-569 -6172	Human Serum	Total SN-38	VIMME1701E1 A2	5-2500 ng/mL	B1102110E2
		Free SN-38 and SN-38G	VIMME1700E2 A2	1-500 ng/mL	B1102110E1
		Total Antibody	VIMME1706E1 A1	374-3049 ng/mL	B1102110E3

a The most current versions of the validation reports and sample analysis reports are listed and are cumulative for all previous versions. Validation reports and sample analysis reports cited in the corresponding clinical study reports (CSRs) were those in effect at the time of CSR approval.

付録 表 2　Bioanalytical Method Life-Cycle Information

	Method Validation	**IMMU-132-01**	**IMMU-132-05**	**IMMU-132-09**	**GS-US-569-6172**
Analyte	Total SN-38	Total SN-38	Total SN-38	Total SN-38	Total SN-38
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	NA				
Method ID (Version)	TP70464 (D02) TP70464 (00) TP70464(01) TP70464(02)	BIMME1704E2: TP70464 (00) BIMME1802E2: TP70464 (01) TP70464 (02)	TP70464 (02)	TP70464 (02)	TP70464 (02)
Duration of time method is in use	Original Validation: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] Amendment 1: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] Amendment 2: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	BIMME1704E2: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] BIMME1802E2: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] [redacted] USA	[redacted] [redacted] USA	[redacted] [redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] [redacted] USA
Matrix	Serum				
Platform	LC-MS/MS				
Format	Sample incubation at 50ºC for 15-17 hours in 6 M HCl, protein precipitation, followed by chromatographic separation and tandem MS detection using the API 5000 LC-MS/MS system with SN-38-d_3 as an internal standard				

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

	Method Validation	IMMU-132-01	IMMU-132-05	IMMU-132-09	GS-US-569-6172
Stock reference, lot number, expiration date	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Batch no: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL	5-2500 ng/mL
Matrix study population	Normal	Epithelial Cancer	Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer	HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer	Triple-Negative Breast Cancer and Advanced Solid Tumors
Link to reports and applicable amendments	VIMME1701E1 A2	BIMME1704E2_revision_1 Project numbers: BIMME1704E2 BIMME1802E2	BIMME1803E2	B1101809E2	B1102110E2
Synopsis of amendment history	Addendum 1: long-term storage stability, bladder cancer matrix effect Amendment 2: comedications effect	No report amendments	No report amendments	No report amendments	No report amendments

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

	Method Validation	**IMMU-132-01**	**IMMU-132-05**	**IMMU-132-09**	**GS-US-569-6172**
Analyte	Free SN-38 and SN-38G	Free SN-38 and SN-38G	Free SN-38 and SN-38G	Free SN-38 and SN-38G	Free SN-38 and SN-38G
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	NA				
Method ID (Version)	TP70467 (D00) TP70467 (D01) TP70467 (00) TP70467 (01) TP70467 (02) TP70467 (03)	BIMME1704E1: TP70467 (00) BIMME1802E1: TP70467 (01) TP70467 (02)	TP70467 (02)	TP70467 (02) TP70467 (03)	TP70467 (03)
Duration of time method is in use	Original Validation: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] Amendment 1: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] Amendment 2: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	BIMME1704E1: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] BIMME1802E1: [redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] [redacted] USA	[redacted] [redacted] USA	[redacted] [redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] [redacted] USA
Matrix	Serum				
Platform	LC-MS/MS				
Format	96-well solid phase extraction under yellow light, followed by chromatographic separation and tandem MS detection using the API 5000 LC-MS/MS system, using SN-38-d_3 and SN-38G-$^{13}C_6$ as internal standards				

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

	Method Validation	**IMMU-132-01**	**IMMU-132-05**	**IMMU-132-09**	**GS-US-569-6172**
Stock reference, lot number, expiration date	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Batch no: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$ (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$; Batch No: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3 (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$ (IS); Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Batch no: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}C_6$; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted]	SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38; Lot: [redacted], Expiration date: [redacted]/20[redacted] SN-38 Glucuronide; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38-d_3; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}d_6$; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] SN-38G-$^{13}d_6$; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	1-500 ng/mL	1-500 ng/mL	1-500 ng/mL	1-500 ng/mL	1-500 ng/mL
Matrix study population	Normal	Epithelial Cancer	Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer	HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer	Triple-Negative Breast Cancer and Advanced Solid Tumors

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

	Method Validation	IMMU-132-01	IMMU-132-05	IMMU-132-09	GS-US-569-6172
Link to reports and applicable amendments	VIMME1700E2 A2	BIMME1704E1_revision_1 Project numbers: BIMME1704E1 BIMME1802E1	BIMME1803E1	B1101809E1	B1102110E1
Synopsis of amendment history	Addendum 1: reports additional long-term stability data and matrix effect data in human serum, obtained from patients with bladder cancer. Also reports the modified sample processing steps. Amendment 2: comedications effect	No report amendments	No report amendments	No report amendments	No report amendments
Analyte	Total Antibody (hRS7-SN38 and hRS7-IgG)	Total Antibody (hRS7-SN38 and hRS7-IgG)	Total Antibody (hRS7-SN38 and hRS7-IgG)	Total Antibody (hRS7-SN38 and hRS7-IgG)	Total Antibody (hRS7-SN38 and hRS7-IgG)
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	NA				
Method ID (Version)	TP70463 (D00) TP70463 (D01) TP70463 (00) TP70463 (01) TP70463 (02) TP70463 (04) TP70463 (06) TP70463 (07)	BIMME1708E1: TP70463 (01) TP70463 (02) BIMME1801E1: TP70463 (04)	TP70463 (04) TP70463 (05) TP70463 (06)	TP70463 (06) TP70463 (07)	TP70463 (07) TP70463 (08) TP70463 (09) TP70463 (10)
Duration of time method is in use	Original Validation: [redacted] Amendment 1: [redacted] Amendment 2: [redacted] Amendment 4: [redacted]	BIMME1708E1: [redacted] BIMME1801E1: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Serum				

	Method Validation	IMMU-132-01	IMMU-132-05	IMMU-132-09	GS-US-569-6172
Platform	Electrochemiluminescence				
Format	A validated sandwich format using anti-hRS7-IgG antibody as capture and anti-human IgG-Fc antibody as detection				
Stock reference, lot number, expiration date	hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] hRS7-SN38; Lot [redacted], Retest date: [redacted] 20[redacted]	hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted]	hRS7-SN38; Lot: [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted] hRS7-SN38; Lot [redacted], Retest date: [redacted]/20[redacted][a]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	374-3049 ng/mL	374-3049 ng/mL	374-3049 ng/mL	374-3049 ng/mL	374-3049 ng/mL
Matrix study population	Normal	Epithelial Cancer	Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer	HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer	Triple-Negative Breast Cancer and Advanced Solid Tumors
Link to reports and applicable amendments	VIMME1706E1 A1	BIMME1708E1_revision_1 Project numbers: BIMME1708E1 BIMME1801E1	BIMME1804E1_revision_1	B1101809E3	B1102110E3
Synopsis of amendment history	Amendment 1: benchtop stability, refrigerator stability, freeze/thaw stability Amendment 2: long-term storage stability Amendment 3: transition from Meso Scale Discovery Workbench software to Watson LIMS Amendment 4: long-term storage stability, disease state selectivity	No report amendments	No report amendments	No report amendments	No report amendments

API = active pharmaceutical ingredient; eCTD = electronic Common Technical Document; HCl = hydrochloric acid; HR+/HER2− = hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative; Ig = immunoglobulin; IS = internal standard; LC MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MS = mass spectrometry; LIMS = Laboratory Information Management System; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America

a Reagents were used prior to expiration date. Reagents were rehydrated and storage condition changed to −80°C, extending the expiration date of the material. All working stock materials were qualified in accuracy and precision runs prior to use in assay.

5.2　個々の試験の生体試料分析法及びその性能特性の概要

付録 表 3　Summary Method Performance of Bioanalytical Method TP70464 to Measure Total SN-38 in Human Serum

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	VIMME1701E1 A2 The Determination of Total SN-38 in Human Serum by LC-MS/MS		
Method Description	The total SN-38 bioanalytical method VIMME1701E1 was validated at the calibrated range of 5 to 2500 ng/mL at [redacted] ([redacted] USA). The method involved acid hydrolysis followed by protein precipitation extraction of the total SN-38 and added internal standard (SN-38-d_3) from human serum, followed by LC-MS/MS.		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	SN-38 reference standard in normal human serum at 2500, 2000, 1000, 500, 250, 100, 10, 5 ng/mL concentrations		
Validated Assay Range	5-2500 ng/mL		
Material Used for QCs and Concentration	SN-38 reference standard in normal human serum at 1880, 750, 15 and 5 ng/mL concentrations		
Minimum Required Dilutions	NA		
Source and Lot of Reagents (LBA)	NA		
Regression Model and Weighting	Least-squares linear regression with weightings $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location (hyperlinked)**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrator concentrations from LLOQ to ULOQ	8	VIMME1701E1 A2, Table 26
	Number of replicates to produce a reportable value	2	
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−1.9% to 2.6%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.9%	
QC Performance During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%RE) in 4 QCs	−0.6% to 5.8%	VIMME1701E1 A2, Table 28
	Inter-batch %CV	≤ 8.8%	
Selectivity and Matrix Effect	SG spiked at 15 ng/mL and 1880 ng/mL concentrations into 6 different lots of human serum. %CV for IS Normalized MF was 1.5% for 15 ng/mL and 1.1% for 1880 ng/mL, meeting the acceptance criteria. Bladder Matrix Effect: SG spiked at 15 ng/mL and 1880 ng/mL concentrations into 6 different lots of human serum obtained from patients with bladder cancer. %CV for IS Normalized MF was 1.9% for 15 ng/mL and 1.9% for 1880 ng/mL, meeting the acceptance criteria.		VIMME1701E1 A2, Table 11, Table 12, Section 11.3.3 VIMME1701E1 A2, Table 13, Table 14, Section 11.3.4

Interference and Specificity	Interference of atezolizumab was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 650 µg/mL of atezolizumab. The percent accuracy ranged from −0.5% to 1.3%.	VIMME1701E1 A2, Table 15, Section 11.3.5
	Interference of avelumab was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 450 µg/mL of avelumab. The percent accuracy ranged from −0.5% to 2.0%.	VIMME1701E1 A2, Table 16, Section 11.3.5
	Interference of pembrolizumab was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 180 µg/mL of pembrolizumab. The percent accuracy ranged from −2.7% to 2.0%.	VIMME1701E1 A2, Table 17, Section 11.3.5
	Interference of carboplatin was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 60 µg/mL of carboplatin. The percent accuracy ranged from −1.6% to 2.7%.	VIMME1701E1 A2, Table 18, Section 11.3.5
	Interference of cisplatin was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 15 µg/mL of cisplatin. The percent accuracy ranged from −2.1% to 4.0%.	VIMME1701E1 A2, Table 19, Section 11.3.5
	Interference of paclitaxel was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 20 µg/mL of paclitaxel. The percent accuracy ranged from −7.4% to 0.7%.	VIMME1701E1 A2, Table 20, Section 11.3.5
	Interference of GS-9716 was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 13 µg/mL of GS-9716. The percent accuracy ranged from −5.9% to −1.3%.	VIMME1701E1 A2, Table 21, Section 11.3.5
	Interference of magrolimab was tested by spiking LQC (15 ng/mL) and HQC (1880 ng/mL) with 2000 µg/mL of magrolimab. The percent accuracy ranged from −8.0% to 1.3%.	VIMME1701E1 A2, Table 22, Section 11.3.5
Hemolysis Effect	SG spiked at the 15 ng/mL and 1880 ng/mL concentrations into 1 lot of blank matrix that was spiked with fully hemolyzed whole blood [hemolysis at 2%] was tested and the percent accuracy ranged from 1.3% to 5.0%. Hemolytic serum does not affect the analysis of SN-38 in serum.	VIMME1701E1 A2, Table 23, Section 11.3.6
Lipemic effect	SG spiked at 15 ng/mL and 1880 ng/mL concentrations into 1 lot of lipemic serum was tested and the percent accuracy ranged from −0.3% to 1.1%. Lipemic serum does not affect the analysis of SN-38 in serum.	VIMME1701E1 A2, Table 24, Section 11.3.6
Dilution Linearity and Hook Effect	1880 ng/mL (HQC) was tested at 2-fold dilution and 10,000 ng/mL (ARQC) was tested at 5- and 10-fold dilution, and the percent accuracy ranged from −0.9% to 5.3%. Dilution precision and accuracy using dilution factors 2×, 5×, and 10× were proven to be valid.	VIMME1701E1 A2, Table 29, Section 11.7

Benchtop/Process Stability	Benchtop stability up to 6 hours at room temperature was established. The percent accuracy ranged from −3.5% to 2.3%.	VIMME1701E1 A2, Table 31, Section 11.9
	Benchtop stability under hydrolysis conditions up to 21 hours at 50°C was established. The percent accuracy ranged from −0.7% to 3.8%.	VIMME1701E1 A2, Table 32, Section 11.10
	Processed sample stability at room temperature up to 3 days 1 hour was established. The percent accuracy ranged from 2.8% to 7.9%.	VIMME1701E1 A2, Table 38, Section 11.13
	Processed sample stability refrigerated up to 3 days 1 hour was established. The percent accuracy ranged from 3.4% to 9.0%.	VIMME1701E1 A2, Table 39, Section 11.14
Freeze-Thaw Stability	Freeze-thaw stability up to 7 cycles (frozen at −80°C and thawed in ice-water bath) was established. The percent accuracy ranged from −3.6% to −0.3%.	VIMME1701E1 A2, Table 30, Section 11.8
Long-term Storage Stability	Long-term stability up to 792 days (frozen at −80°C) was established for total SN-38. The percent accuracy ranged from 2.7% to 5.9%. Long-term stability up to 792 days (frozen at −80°C) was established for ADC-spiked human serum. The percent difference from T_0 was 2.4%.	VIMME1701E1 A2, Tables 36, 37, Section 11.11
Parallelism	NA	NA
Carry-over	Carry-over was evaluated by injecting the calibration standard at ULOQ level, and then followed immediately by a reconstitution solution in blank. The carry-over is ≤ 20% for LLOQ peak for total SN-38 and ≤ 5% for SN-38-d_3.	VIMME1701E1 A2, Table 9, Section 11.3.7
Method Performance in Study IMMU-132-01 Total SN-38 Bioanalytical Project Number BIMME1704E2_revision_1		
Assay Passing Rate	Out of 8 assay runs performed for this study, 8 of the assay runs met method acceptance criteria (100%)	BIMME1704E2_revision_1, Table 4
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −2.6% to 1.7% Cumulative precision: ≤ 6.5% CV	BIMME1704E2_revision_1, Table 8
QC Performance	Cumulative bias range: −1.4% to 7.8% Cumulative precision: ≤ 6.6% CV (without significant outlier) Cumulative precision: ≤ 21.4% CV (with significant outlier)	BIMME1704E2_revision_1, Table 10
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 51 samples (10.5% of study samples), and 96.1% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1704E2_revision_1, Table 6
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 1635 days between sample collection and analysis. 183 of the analyzed samples were not analyzed within the 792 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C. One sample had incomplete or missing recorded collection date. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 69 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1704E2_revision_1, Section 7.3.6
Method Performance in Study IMMU-132-01 Total SN-38 Bioanalytical Project Number BIMME1802E2		
Assay Passing Rate	Out of 55 assay runs performed for this study, 52 of the assay runs met method acceptance criteria (94.5%).	BIMME1704E2_revision_1, Table 5

Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −3.1% to 5.1% Cumulative precision: ≤ 5.3% CV	BIMME1704E2_revision_1, Table 9
QC Performance	Cumulative bias range: −2.9% to −0.1% Cumulative precision: ≤ 6.0% CV	BIMME1704E2_revision_1, Table 11
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 220 samples (6.8% of study samples[a]), and 95.5% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1704E2_revision_1, Table 7
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 2050 days between sample collection and analysis. 2702 of the analyzed samples were not analyzed within the 792 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C. Five samples had incomplete or missing recorded collection date. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 69 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1704E2_revision_1, Section 7.3.6
Method Performance in Study IMMU-132-05 Total SN-38 BA report BIMME1803E2		
Assay Passing Rate	Out of 21 assay runs performed for this study, 21 of the assays runs met method acceptance criteria (100%).	BIMME1803E2, Table 6
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −1% to 1% Cumulative precision: ≤ 6.2% CV	BIMME1803E2, Table 8
QC Performance	Cumulative bias range: −2.7% to 1.3% Cumulative precision: ≤ 3.9 % CV	BIMME1803E2, Table 9
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 124 samples (8.5% of study samples[a]), and 99.2% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1803E2, Table 7 Section 8.4, Section 8.3.6
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 791 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 792 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	BIMME1803E2, Section 8.3.5, Section 8.4
Method Performance in Study IMMU-132-09 Total SN-38 BA report B1101809E2		
Assay Passing Rate	Out of 36 assay runs performed for this study, 36 of the assay runs met method acceptance criteria (100%).	B1101809E2, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −0.9% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 5.7% CV	B1101809E2, Table 3, Section 9.5.1, Section 9.5.2
QC Performance	Cumulative bias range: 2.1% to 4.0% Cumulative precision: ≤ 6.3% CV	B1101809E2, Table 5, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 210 samples (8.3% of study samples[a]), and 98.6% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B1101809E2, Table 8, Section 9.5.1, Section 9.5.5
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 642 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 792 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	B1101809E2, Section 9.4
Method Performance in Study GS-US-569-6172 Total SN-38 BA report B1102110E2		
Assay Passing Rate	Out of 16 assay runs performed for this study, 15 of the assay runs met method acceptance (93.8%)	B11021102E2, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2

Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −2.4% to 1.8% Cumulative precision: ≤ 7.1% CV	B11021102E2, Table 2, Section 9.5.1
QC Performance	Cumulative bias range: −2.7% to 0.9% Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	B11021102E2, Table 6, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 50 samples (10.1% of study samples), and 98.0% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B11021102E2, Table 10, Section 9.5.1, Section 9.5.5
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 188 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 792 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	B11021102E2, Section 9.4

ARQC = above-range quality control; %CV = percentage coefficient of variation; %RE = percentage relative error; ADC = antibody drug conjugate; HQC = high quality control; IS =internal standard; ISR =incurred sample reanalysis; LBA = ligand binding assay; LC MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; LQC = low quality control; MF = matrix factor; QC = quality control; SG = sacituzumab govitecan (Trodelvy®; GS 0132; IMMU-132); SOP = standard operating procedure; T0 = Time 0; ULOQ = upper limit of quantitation

a Per [redacted] SOP, If the number of samples exceeds 1000, then minimum 5% of the number of samples above 1000 will be reanalyzed for ISR in addition to 100 ISR samples selected for the first 1000 samples as long as sample volume permits.

付録 表 4　Summary Method Performance of Bioanalytical Method TP70467 to Measure Free SN-38 and SN-38G in Human Serum

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	VIMME1700E2 A2 The Determination of Free SN-38 and SN-38 Glucuronide in Human Serum by LC-MS/MS		
Method Description	The free SN-38 and SN-38G bioanalytical method VIMME1700E2 was validated at the calibrated range of 1 to 500 ng/mL at [redacted] ([redacted] USA). The method involved solid-phase extraction of the free SN-38, SN-38G and added internal standards (SN-38-d_3 and SN-38G-$^{13}C_6$) from human serum, followed by LC-MS/MS.		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	Free SN-38: SN-38 reference standard in normal human serum at 500, 400, 200, 100, 50, 20, 2, and 1 ng/mL concentrations SN-38G: SN-38G- reference standard in normal human serum at 500, 400, 200, 100, 50, 20, 2, and 1 ng/mL concentrations		
Validated Assay Range	Free SN-38: 1-500 ng/mL SN-38G: 1-500 ng/mL		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	Free SN-38: SN-38 reference standard in normal human serum at 375, 150, and 3 ng/mL concentrations SN-38G: SN-38G- reference standard in normal human serum at 375, 150, and 3 ng/mL concentrations		
Minimum Required Dilutions	NA		
Source and Lot of Reagents (LBA)	NA		
Regression Model and Weighting	Least-squares linear regression with weightings $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location (hyperlinked)**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Free SN-38 and SN-38G: Number of standard calibrator concentrations from LLOQ to ULOQ	8	VIMME1700E2 A2, Table 40 for Free SN-38 VIMME1700E2 A2, Table 41 for SN-38G
	Free SN-38 and SN-38G: Number of replicates to produce a reportable value	2	
	Free SN-38: Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−3.9% to 2.7%	
	SN-38G: Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−2.2% to 2.0%	
	Free SN-38: Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.4%	
	SN-38G: Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.0%	
QC Performance During Accuracy and Precision Runs	Free SN-38: Cumulative accuracy (%RE) in 4 QCs	−1.1% to 6.6%	VIMME1700E2 A2, Table 44
	Free SN-38: Inter-batch %CV	≤ 5.6%	
	SN-38G: Cumulative accuracy (%RE) in 4 QCs	1.2% to 9.0%	VIMME1700E2 A2, Table 45
	SN-38G: Inter-batch %CV	≤ 5.9%	
Selectivity and Matrix Effect	Free SN-38: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 6 different lots of normal human serum. %CV for IS Normalized MF was 1.7% for 3 ng/mL and 0.6% for 375 ng/mL, meeting the acceptance criteria		VIMME1700E2 A2, Tables 10 and 12, Section 11.3.2
	SN-38G: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 6 different lots of normal human serum. %CV for IS Normalized MF was 2.2% for 3 ng/mL and 1.0% for 375 ng/mL, meeting the acceptance criteria		VIMME1700E2 A2, Tables 11 and 13, Section 11.3.2

	Free SN-38: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 6 different lots of human serum obtained from patients with bladder cancer. %CV for IS Normalized MF was 4.2% for 3 ng/mL and 4.7% for 375 ng/mL, meeting the acceptance criteria	VIMME1700E2 A2, Tables 14 and 15, Section 11.3.3
	SN-38G: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 6 different lots of human serum obtained from patients with bladder cancer. %CV for IS Normalized MF was 4.1% for 3 ng/mL and 2.5% for 375 ng/mL, meeting the acceptance criteria	VIMME1700E2 A2, Tables 16 and 17, Section 11.3.3
Interference and Specificity	**Free SN-38:**	
	Interference of atezolizumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 650 µg/mL of atezolizumab. The percent accuracy ranged from −0.8% to 5.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 18, Section 11.3.4
	Interference of avelumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 450 µg/mL of avelumab. The percent accuracy ranged from −0.8% to 1.3%.	VIMME1700E2 A2, Table 19, Section 11.3.4
	Interference of pembrolizumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 180 µg/mL of pembrolizumab. The percent accuracy ranged from 0.3% to 2.7%.	VIMME1700E2 A2, Table 20, Section 11.3.4
	Interference of carboplatin was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 60 µg/mL of carboplatin. The percent accuracy ranged from 0.3% to 5.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 21, Section 11.3.4
	Interference of cisplatin was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 15 µg/mL of cisplatin. The percent accuracy ranged from −2.9% to 5.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 22, Section 11.3.4
	Interference of paclitaxel was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 20 µg/mL of paclitaxel. The percent accuracy ranged from 6.3% to 6.9%.	VIMME1700E2 A2, Table 23, Section 11.3.4
	Interference of GS-9716 was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 13 µg/mL of GS-9716. The percent accuracy ranged from 2.9% to 7.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 24, Section 11.3.4
	Interference of magrolimab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 2000 µg/mL of magrolimab. The percent accuracy ranged from −2.7% to −1.9%.	VIMME1700E2 A2, Table 25, Section 11.3.4
	SN-38G:	
	Interference of atezolizumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 650 µg/mL of atezolizumab. The percent accuracy ranged from 2.7% to 7.3%.	VIMME1700E2 A2, Table 26, Section 11.3.4
	Interference of avelumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 450 µg/mL of avelumab. The percent accuracy ranged from 6.3% to 6.9%.	VIMME1700E2 A2, Table 27, Section 11.3.4
	Interference of pembrolizumab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 180 µg/mL of pembrolizumab. The percent accuracy ranged from 7.0% to 7.5% (without outlier).	VIMME1700E2 A2, Table 28, Section 11.3.4
	Interference of carboplatin was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 60 µg/mL of	VIMME1700E2 A2, Table 29, Section 11.3.4

	carboplatin. The percent accuracy ranged from 5.6% to 7.3%.	
	Interference of cisplatin was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 15 µg/mL of cisplatin. The percent accuracy ranged from 5.6% to 8.7%.	VIMME1700E2 A2, Table 30, Section 11.3.4
	Interference of paclitaxel was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 20 µg/mL of paclitaxel. The percent accuracy ranged from −7.5% to −6.7%.	VIMME1700E2 A2, Table 31, Section 11.3.4
	Interference of GS-9716 was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 13 µg/mL of GS-9716. The percent accuracy ranged from −10.1% to −8.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 32, Section 11.3.4
	Interference of magrolimab was tested by spiking LQC (3 ng/mL) and HQC (375 ng/mL) with 2000 µg/mL of magrolimab. The percent accuracy ranged from −12.0% to −3.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 33, Section 11.3.4
Hemolysis Effect	Free SN-38: SG spiked at the 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations 1 lot of blank matrix that was spiked with fully hemolyzed whole blood [hemolysis at 2%] was tested and the percent accuracy ranged from −1.7% to −1.2%. Hemolytic serum does not affect the analysis of free SN-38 in serum.	VIMME1700E2 A2, Table 34, Section 11.3.5
	SN-38G: SG spiked at the 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations 1 lot of blank matrix that was spiked with fully hemolyzed whole blood [hemolysis at 2%] was tested and the percent accuracy ranged from −3.7% to −2.5%. Hemolytic serum does not affect the analysis of SN-38G in serum.	VIMME1700E2 A2, Table 35, Section 11.3.5
Lipemic effect	Free SN-38: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 1 lot of lipemic serum was tested and the percent accuracy ranged from −3.7% to −0.3%. Lipemic serum does not affect the analysis of free SN-38 in serum.	VIMME1700E2 A2, Table 36, Section 11.3.5
	SN-38G: SG spiked at 3 ng/mL and 375 ng/mL concentrations into 1 lot of lipemic serum was tested and the percent accuracy ranged from −2.6% to 0.5%. Lipemic serum does not affect the analysis of SN-38G in serum.	VIMME1700E2 A2, Table 37, Section 11.3.5
Dilution Linearity and Hook Effect	Free SN-38: 375 ng/mL (HQC) was tested at 2-fold dilution and 2000 ng/mL (ARQC) was tested at 5- and 10-fold dilution, and the percent accuracy ranged from −2.6% to 2.0%. Dilution precision and accuracy using dilution factors 2×, 5×, and 10× was proven to be valid.	VIMME1700E2 A2, Tables 46 and 48, Section 11.7
	SN-38G: 375 ng/mL (HQC) was tested at 2-fold dilution and 2000 ng/mL (ARQC) was tested at 5- and 10-fold dilution, and the percent accuracy ranged from −0.8% to 7.8%. Dilution precision and accuracy using dilution factors 2×, 5×, and 10× was proven to be valid.	VIMME1700E2 A2, Tables 47 and 49, Section 11.7
Benchtop/Process Stability	Free SN-38: Benchtop stability up to 6 hours in ice-water bath was established. The percent accuracy ranged from −3.8% to −2.6%.	VIMME1700E2 A2, Table 52, Section 11.9
	SN-38G: Benchtop stability up to 6 hours in ice-water bath was established. The percent accuracy ranged from −8.9% to −6.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 53, Section 11.9
	Free SN-38: Processed sample stability at room temperature up to 2 days 23 hours was established. The percent accuracy ranged from −1.7% to 4.5%.	VIMME1700E2 A2, Table 60, Section 11.15

	Free SN-38: Processed sample stability refrigerated up to 2 days 23 hours was established. The percent accuracy ranged from −2.3% to 3.4%.	VIMME1700E2 A2, Table 62, Section 11.16
	SN-38G: Processed sample stability at room temperature up to 2 days 23 hours was established. The percent accuracy ranged from −1.7% to 1.5%.	VIMME1700E2 A2, Table 61, Section 11.15
	SN-38G: Processed sample stability refrigerated up to 2 days 23 hours was established. The percent accuracy ranged from 1.0% to 3.2%.	VIMME1700E2 A2, Table 63, Section 11.16
Freeze-Thaw Stability	Free SN-38: Freeze-thaw stability up to 4 cycles (frozen at −70°C and thawed in ice-water bath) was established. The percent accuracy ranged from −4.2% to −2.9%. Freeze-thaw stability up to 3 cycles (frozen at −20°C and thawed in ice-water bath) was established. The percent accuracy ranged from −6.0% to −5.3%.	VIMME1700E2 A2, Table 50, Section 11.8
	SN-38G: Freeze-thaw stability up to 4 cycles (frozen at −70°C and thawed in ice-water bath) was established. The percent accuracy ranged from −4.5% to −4.4%. Freeze-thaw stability up to 3 cycles (frozen at −20°C and thawed in ice-water bath) was established. The percent accuracy ranged from −7.2% to −4.3%.	VIMME1700E2 A2, Table 51, Section 11.8
Long-term Storage Stability	Free SN-38: Long-term stability up to 832 days (frozen at −80°C) was established. The percent accuracy ranged from −5.9% to −2.0%.	VIMME1700E2 A2, Table 56, Section 11.10
	SN-38G: Long-term stability up to 832 days (frozen at −80°C) was established. The percent accuracy ranged from −1.1% to 1.3%.	VIMME1700E2 A2, Table 57, Section 11.10
	Long-term stability up to 814 days (frozen at −80°C) was established for ADC-spiked human serum. The percent difference from T_0 was 5.7%.	VIMME1700E2 A2, Table 58
Parallelism	NA	NA
Carry-over	Carry-over was evaluated by injecting the calibration standard at ULOQ level, and then followed immediately by a reconstitution solution in blank. Carry-over is ≤ 20.0% of LLOQ peak area for free SN-38 and SN-38G and ≤ 5.0% for SN-38-d_3 and SN-38G-$^{13}C_6$.	VIMME1700E2 A2, Table 9, Sections 11.3.6 and 11.3.7
Method Performance in Study IMMU-132-01 Free SN-38 and SN-38G Bioanalytical Project Number BIMME1704E1		
Assay Passing Rate	Free SN-38: Out of 9 assay runs performed for this study, 9 of the assay runs met method acceptance criteria (100%).	BIMME1704E1_revison_1, Table 4
	SN-38G: Out of 9 assay runs performed for this study, 9 of the assay runs met method acceptance criteria (100%).	
Standard Curve Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −2.4% to 2.0% • Cumulative precision: ≤ 5.6% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 10
	SN-38G: • Cumulative bias range: −1.1% to 1.0% • Cumulative precision: ≤ 5.3% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 12
QC Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −2.0% to 1.2% • Cumulative precision: ≤ 3.9% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 14
	SN-38G: • Cumulative bias range: −0.4% to 1.0% • Cumulative precision: ≤ 6.3% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 16

Method Reproducibility	Free SN-38: Incurred sample reanalysis was performed in 51 samples (10.5% of study samples), and 86.3% of the samples met the prespecified criteria	BIMME1704E1_revison_1, Table 6
	SN-38G: Incurred sample reanalysis was performed in 51 samples (10.5% of study samples), and 66.7% of the samples met the prespecified criteria	BIMME1704E1_revison_1, Table 8
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 1610 days between sample collection and analysis. 182 of the analyzed samples were not analyzed within the 823 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80 ºC. One sample had incomplete or missing recorded collection date. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 69 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1704E1_revison_1, Section 8.4.6
Method Performance in Study IMMU-132-01 Free SN-38 and SN-38G Bioanalytical Project Number BIMME1802E1		
Assay Passing Rate	Free SN-38: Out of 54 assay runs performed for this study, 53 of the assay runs met method acceptance criteria (98.1%).	BIMME1704E1_revison_1, Table 5
	SN-38G: Out of 54 assay runs performed for this study, 53 of the assay runs met method acceptance criteria (98.1%).	
Standard Curve Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −2.3% to 3.1% • Cumulative precision: ≤ 6.7% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 11
	SN-38G: • Cumulative bias range: −1.6% to 1.6% • Cumulative precision: ≤ 8.2% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 13
QC Performance	Free SN-38[a]: • Cumulative bias range: −1.5% to 1.8% • Cumulative precision: ≤ 10.9% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 15
	SN-38G[a]: • Cumulative bias range: −3.6% to 0.2% • Cumulative precision: ≤ 8.2% CV	BIMME1704E1_revison_1, Table 17
Method Reproducibility	Free SN-38: Incurred sample reanalysis was performed in 216 samples (6.9% of study samples[b]), and 94.0% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1704E1_revison_1, Table 7
	SN-38G: Incurred sample reanalysis was performed in 214 samples (6.9% of study samples[b]), and 86.9% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1704E1_revison_1, Table 9
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 2044 days between sample collection and analysis. 2562 of the analyzed samples were not analyzed within the 832 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80 C. Five samples had incomplete or missing recorded collection date. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 69 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1704E1_revison_1, Section 8.4.6

Method Performance in Study IMMU-132-05 Free SN-38 and SN-38G Bioanalytical Report BIMME1803E1		
Assay Passing Rate	Free SN-38: Out of 27 assay runs performed for this study, 27 of the assays runs met method acceptance criteria (100%).	BIMME1803E1, Table 7
	SN-38G: Out of 28 assay runs performed for this study, 27 of the assays runs met method acceptance criteria (96.4%).	
Standard Curve Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −6.2% to 2.8% • Cumulative precision: ≤ 6.1% CV	BIMME1803E1, Table 10
	SN-38G: • Cumulative bias range: −2.4% to 2.0% • Cumulative precision: ≤ 6.6% CV	BIMME1803E1, Table 11
QC Performance	Free SN-38[a]: • Cumulative bias range: −1.1% to 5.3% • Cumulative precision: ≤ 23.7% CV	BIMME1803E1, Table 12
	SN-38G[a]: • Cumulative bias range: −2.0% to 1.3% • Cumulative precision: ≤ 16.6% CV	BIMME1803E1, Table 13
Method Reproducibility	Free SN-38: Incurred sample reanalysis was performed in 123 samples (8.4% of study samples[b]), and 89.4% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1803E1, Table 8, Section 8.4
	SN-38G: Incurred sample reanalysis was performed in 123 samples (8.4% of study samples[b]), and 82.1% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1803E1, Table 9, Section 8.4
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 785 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 832 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80 C.	BIMME1803E1, Section 8.4
Method Performance in Study IMMU-132-09 Free SN-38 and SN-38G Bioanalytical Report B1101809E1		
Assay Passing Rate	Free SN-38: Out of 53 assay runs performed for this study, 48 of the assays runs met method acceptance criteria (90.6%).	B1101809E1, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2
	SN-38G: Out of 53 assay runs performed for this study, 48 of the assays runs met method acceptance criteria (90.6%).	B1101809E1, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Standard Curve Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −3.8% to 2.2% • Cumulative precision: ≤ 8.3% CV SN-38G: • Cumulative bias range: −1.5% to 1.0% • Cumulative precision: ≤ 6.9% CV	B1101809E1, Table 3, Section 9.5.1 B1101809E1, Table 5, Section 9.5.1
QC Performance	Free SN-38[a]: • Cumulative bias range: −2.1% to 4.7% • Cumulative precision: ≤ 6.4% CV SN-38G[a]: • Cumulative bias range: −0.5% to 4.0% • Cumulative precision: ≤ 5.6% CV	B1101809E1, Table 11, Section 9.5.1, Section 9.5.2 B1101809E1, Table 13, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Method Reproducibility	Free SN-38: Incurred sample reanalysis was performed in 178 samples (7.0% of study samples[b]), and 88.8% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B1101809E1, Table 19, Section 9.5.1, Section 9.5.5
	SN-38G: Incurred sample reanalysis was performed in 199 samples (7.3% of study samples[b]), and 84.9% of the	B1101809E1, Table 20, Section 9.5.1, Section 9.5.5

	samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 787 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 832 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	B1101809E1, Section 9.4
Method Performance in Study GS-US-569-6172 Free SN-38 and SN-38G Bioanalytical Report B1102110E1		
Assay Passing Rate	Free SN-38: Out of 15 assay runs performed for this study, 15 of the assays runs met method acceptance criteria (100%).	B1102110E1, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2
	SN-38G: Out of 15 assay runs performed for this study, 15 of the assays runs met method acceptance criteria (100%).	B1102110E1, Table 1, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Standard Curve Performance	Free SN-38: • Cumulative bias range: −4.2% to 3.5% • Cumulative precision: ≤ 7.3% CV SN-38G: • Cumulative bias range: −2.5% to 1.5% • Cumulative precision: ≤ 5.8% CV	B1102110E1, Table 2, Section 9.5.2 B1102110E1, Table 3, Section 9.5.2
QC Performance	Free SN-38[a]: • Cumulative bias range: −2.4% to 5.3% • Cumulative precision: ≤ 5.1% CV SN-38G[a]: • Cumulative bias range: 2.7% to 4.7% • Cumulative precision: ≤ 6.1% CV	B1102110E1, Table 6, Section 9.5.1, Section 9.5.2 B1102110E1, Table 7, Section 9.5.1, Section 9.5.2
Method Reproducibility	Free SN-38: Incurred sample reanalysis was performed in 50 samples (10.1% of study samples), and 82.0% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B1102110E1, Table 12, Section 9.5.1, Section 9.5.5
	SN-38G: Incurred sample reanalysis was performed in 50 samples (10.1% of study samples), and 94% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B1102110E1, Table 13, Section 9.5.1, Section 9.5.5
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 127 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 832 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	B1102110E1, Section 9.4

ARQC = above range quality control; %CV = percentage coefficient of variation; %RE = percentage relative error; ADC = antibody-drug conjugate; HQC = high quality control; IS = internal standard; ISR = incurred sample reanalysis; LBA = ligand binding assay; LC MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; LQC = low quality control; MF = matrix factor; QC = quality control; SG = sacituzumab govitecan (Trodelvy®; GS 0132; IMMU-132); SOP = standard operating procedure; T0 = Time 0; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America

a 15 ng/mL QC was added postvalidation to adequately cover the concentrations found in unknown samples.

b Per [redacted] SOP, If the number of samples exceeds 1000, then minimum 5% of the number of samples above 1000 will be reanalyzed for ISR, in addition to 100 ISR samples selected for the first 1000 samples as long as sample volume permits.

付録 表 5　Summary Method Performance of Bioanalytical Method TP70463 to Measure SG Total Antibody in Human Serum

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	VIMME1706E1 A1 The Quantification of hRS7-IgG and hRS7-SN38 in Human Serum by Electrochemiluminescent Immunoassay		
Method Description	A quantitative sandwich electrochemiluminescence immunoassay to measure the total antibody (hRS7 unconjugated or conjugated with SN-38) concentrations in human serum. In this method, standards, controls and test samples diluted 1:50 (minimum required dilution) in 1X PBST w/ 1% BSA are incubated in a 96-well standard bind MSD plate, coated with anti-hRS7-IgG antibody. After incubation, the unbound material is washed away and bound SG total antibody is detected using a biotinylated mouse antihuman IgG-Fc antibody followed by Sulfo-TAG Streptavidin. After the incubation, the plate is washed, 2X MSD Read Buffer T is added to appropriate wells, and the plate is read on the MSD Sector Imager S600.		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	hRS7-SN38 (SG) Reference Standard in 100% normal human serum at 3049, 2575, 1854, 1442, 1236, 824, 659, 527, 374, and 258 (anchor) ng/mL concentrations		
Validated Assay Range	374-3049 ng/mL		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	hRS7-SN38 (SG) Reference Standard in 100% normal human serum at 2287, 1545, and 1030 ng/mL concentrations		
Minimum Required Dilutions	1:50 in 1X PBST w/ 1% BSA		
Source and Lot of Reagents (LBA)	hRS7-SN38 Reference Standard: Immunomedics[a], Lot # [redacted], Lot # [redacted]		
	WU-anti-hRS7-IgG Antibody: Immunomedics[a], Lot # [redacted]		
	Mouse anti-human IgG Fc-Biotin Clone JDC-10: Southern Biotech, Lot # [redacted]		
Regression Model and Weighting	4-parameter logistic (MARQUARDT) regression with $1/y^2$ weighting, where y is response signal		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location (hyperlinked)**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrator concentrations from LLOQ to ULOQ	9	Data on File
	Number of replicate wells to produce a reportable value	2	
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−10.2% to 11.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.4%	
QC Performance During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%RE) in 5 QCs	−4.3% to 15.5%	VIMME1706E1 A1, Table 22
	Inter-batch %CV	≤ 8.2%	
	TE	≤ 20.8%	
Selectivity and Matrix Effect	8 out of 10 normal individual donors spiked with 374 ng/mL (LLOQ spike) quantitated within −15.0% to 2.9% of theoretical, 8 out of 10 normal individual donors un-spiked quantitated below the limit of quantification, meeting the acceptance criteria.		VIMME1706E1 A1, Table 34
Interference and Specificity	NA		NA

Hemolysis Effect	SG spiked at 474, 1550, and 2270 ng/mL concentrations into 1 lot of commercially acquired highly hemolyzed individual matrix lot was tested, and the percent accuracy ranged from −9.5% to 1.3%.	VIMME1706E1 A1, Table 35
Lipemic effect	SG spiked at 474, 1550, and 2270 ng/mL concentrations into 1 lot of commercially acquired lipemic individual matrix lot with > 300 mg/dL triglycerides was tested, and the percent accuracy ranged from −0.6% to 3.1%.	VIMME1706E1 A1, Table 35
Dilution Linearity and Hook Effect	No apparent hook effect observed at concentrations up to 1030 µg/mL. 1030 µg/mL undiluted and diluted 10-, 100-, 500-, 1000-, 2000-, and 10,000-fold was tested, and the percent accuracy ranged from −11.8% to 7.8% for dilutions within the range of quantification (500-, 1000-, and 2000-fold dilutions).	VIMME1706E1 A1, Table 33
Benchtop/Process Stability	Benchtop stability up to 11 hours at room temperature was established. The percent accuracy ranged from −12.3% to 6.0%.	VIMME1706E1 A1, Table 28
	Refrigerated stability up to 24 hours was established. The percent accuracy ranged from 1.0% to 18.8%.	VIMME1706E1 A1, Table 39
Freeze-Thaw Stability	Freeze-thaw stability up to 15 cycles (frozen at −80°C and thawed unassisted at ambient temperature) was established. The percent accuracy ranged from −17.2% to −6.0%.	VIMME1706E1 A1, Table 26
Long-term Storage Stability	Long-term stability up to 994 days (frozen at −80°C) was established. The percent accuracy ranged from −17.0% to 16.6%.	VIMME1706E1 A1, Table 42
Parallelism	NA	NA
Carry-over	NA	NA
Method Performance in Study IMMU-132-01 BIMME1708E1_revision 1		
Assay Passing Rate	Out of 59 assay runs performed for this study, 52 of the assay runs met method acceptance criteria (88.1%).	BIMME1708E1_revison_1, Table 5
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −8.1% to 0.7% Cumulative precision: ≤ 4.7% CV	BIMME1708E1_revison_1, Table 7
QC Performance	Cumulative bias range: 1.9% to 6.9% Cumulative precision: ≤ 10.5% CV TE: ≤ 13.6%	BIMME1708E1_revison_1, Table 11
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 107 samples (21.9% of study samples), and 57.9% of the samples met the prespecified criteria. In an investigation conducted by the bioanalytical laboratory for ISR samples, the ISR failure was attributed to sample storage duration of greater than 365 days. However, the investigation did not include assessment of all possible causes for ISR failure in this subset of IMMU-132-01 study samples; hence, a definitive root cause could not be determined.	BIMME1708E1_revison_1, Tables 31, 32, and Section 9.7.2
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 1656 days between sample collection and analysis. Sixty-seven of the analyzed samples were not analyzed within the 994 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80 C. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 70 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1708E1_revison_1, Section 9.5
Method Performance in Study IMMU-132-01 BIMME1801E1_revision 1		
Assay Passing Rate	Out of 164 assay runs performed for this study, 134 of the assay runs met method acceptance criteria (81.7%).	BIMME1708E1_revision_1, Table 6

Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −1.3% to 4.1% Cumulative precision: ≤ 9.4% CV	BIMME1708E1_revision_1, Table 9
QC Performance	Cumulative bias range: 3.8% to 4.6% Cumulative precision: ≤ 11.5% CV TE: ≤ 15.4%	BIMME1708E1_revision_1, Table 13
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 212 samples (6.6% of study samples[b]), and 68.9% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1708E1_revision_1, Table 33
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 2095 days between sample collection and analysis. Two thousand four hundred seventy of the analyzed samples were not analyzed within the 994 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C. A stability program is ongoing to demonstrate the long-term stability of human serum samples up to at least 70 months, which will cover the total storage time of the IMMU-132-01 study samples.	BIMME1708E1_revision_1, Section 9.5
Method Performance in Study IMMU-132-05 BIMME1804E1_revision 1		
Assay Passing Rate	Out of 99 assay runs performed for this study, 78 of the assay runs met method acceptance criteria (78.8%).	BIMME1804E1_revision 1, Table 5
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −4.9% to 6.5% Cumulative precision: ≤ 7.6% CV	BIMME1804E1_revision_1, Table 6
QC Performance	Cumulative bias range: 0.0% to 4.8% Cumulative precision: ≤ 14.6% CV TE: ≤ 14.6%	BIMME1804E1_revision_1, Table 10
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 147 samples (10.1% of study samples), and 70.7% of the samples met the prespecified criteria.	BIMME1804E1_revision_1, Table 13
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 679 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 994 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	BIMME1804E1_revision_1, Section 9.4
Method Performance in Study IMMU-132-09 BIMME1809E3		
Assay Passing Rate	Out of 190 assay runs performed for this study, 127 of the assay runs met method acceptance criteria (66.8%).	BIMME1809E3, Section 9.5, Table 1
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −6.2% to 7.0% Cumulative precision: ≤ 4.8% CV	BIMME1809E3, Table 3
QC Performance	Cumulative bias range: 3.9% to 8.7% Cumulative precision: ≤ 11.4% CV TE: ≤ 17.3%	BIMME1809E3, Table 7
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 190 samples (7.6% of study samples[b]), and 78.4% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	BIMME1809E3, Table 11
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 672 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 994 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	BIMME1809E3, Section 9.4
Method Performance in Study GS-US-569-6172 B1102110E3		
Assay Passing Rate	Out of 38 assay runs performed for this study, 29 of the assay runs met method acceptance criteria (76.3%).	B1102110E3, Table 2, Section 9.5
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: −6.9% to 6.8% Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	B1102110E3, Table 3

QC Performance	Cumulative bias range: −3.9% to 3.9% Cumulative precision: ≤ 12.7% CV TE: ≤ 16.4%	B1102110E3, Table 7
Method Reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 53 samples (10.5% of study samples), and 92.0% of the samples met the prespecified criteria. Incurred sample reanalysis is ongoing for this study.	B1102110E3, Table 12, Section 9.5.4, Section 9.5
Study Sample Analysis/Stability	Samples were stored for a maximum of 512 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 994 days of demonstrated long-term stability in human serum at −80°C.	B1102110E3, Section 9.4

%CV = percentage coefficient of variation; %RE = percentage relative error; BSA = bovine serum albumin; Ig = immunoglobulin; IS = internal standard; ISR = incurred sample reanalysis; LBA = ligand binding assay; LLOQ = lower limit of quantitation; MF = matrix factor; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not available; QC = quality control; SG = sacituzumab govitecan (Trodelvy®; GS 0132; IMMU-132); SOP = standard operating procedure; T0 = Time 0; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation

a Immunomedics, Inc. is now part of the Gilead group of companies.

b Per [redacted] SOP, If the number of samples exceeds 1000, then minimum 5% of the number of samples above 1000 will be reanalyzed for ISR in addition to 100 ISR samples selected for the first 1000 samples as long as sample volume permits.

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 6
1　背景および概観 9
1.1　背景 9
1.2　概観 10
1.3　臨床薬理プログラム 10
1.3.1　ヒト生体試料を用いた試験 10
1.3.1.1　In vitro におけるサシツズマブ　ゴビテカンの作用機序の特性評価 10
1.3.2　抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害活性 12
1.3.3　ヒト組織結合試験 12
1.3.4　生物学的分析法 12
1.3.5　サシツズマブ　ゴビテカンの臨床薬理の概要に情報を提供した臨床試験 13
2　個々の試験結果の要約 17
2.1　薬物動態及び免疫原性データを提供する試験 17
2.1.1　IMMU-132-01 試験 17
2.1.2　IMMU-132-05 試験 19
2.1.3　IMMU-132-09 試験 22
2.1.4　GS-US-569-6172 試験 24
2.2　免疫原性データのみを提供する試験 29
2.2.1　IMMU-132-06 試験 29
3　全試験を通しての結果の比較と解析 31
3.1　薬物動態学的特性 31
3.1.1　吸収 31
3.1.2　分布 31
3.1.3　代謝 31
3.1.4　排泄 31
3.2　母集団薬物動態解析 31
3.2.1　データ及び方法 32
3.2.2　母集団薬物動態解析結果 33
3.2.2.1　非日本人被験者におけるサシツズマブ　ゴビテカン、遊離 SN-38 及び総抗体の母集団薬物動態解析 33
3.2.2.1.1　サシツズマブ　ゴビテカン 33
3.2.2.1.2　遊離 SN-38 33
3.2.2.1.3　総抗体 33
3.2.2.2　日本人被験者におけるサシツズマブ　ゴビテカン、遊離 SN-38 及び総抗体の最新の母集団薬物動態解析 34
3.2.2.2.1　サシツズマブ　ゴビテカン 34
3.2.2.2.2　遊離 SN-38 35
3.2.2.2.3　総抗体 35

3.2.2.2.4 曝露量に対する共変量の影響 37
3.2.3 内因性要因の影響 39
3.2.3.1 臓器機能障害 39
3.2.3.1.1 腎機能障害 39
3.2.3.1.2 肝機能障害 39
3.2.3.2 人口統計学的要因 39
3.2.3.2.1 年齢 39
3.2.3.2.2 体重 39
3.2.3.2.3 人種 41
3.2.3.2.4 日本人被験者と非日本人被験者の SG 関連の血清中曝露量の比較 41
3.2.3.2.5 UGT1A1 遺伝子型 43
3.2.3.2.6 ベースラインの Trop-2 発現レベル 43
3.2.4 外因性要因の影響 43
3.3 曝露-反応関係 43
3.3.1 曝露-有効性解析 44
3.3.1.1 IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験を用いた曝露-有効性解析 44
3.3.1.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者のデータを用いた曝露-有効性解析 44
3.3.2 曝露-安全性解析 45
3.3.2.1 IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験のデータを用いた曝露-安全性解析 45
3.3.2.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者のデータを用いた曝露-安全性解析 46
3.3.2.3 好中球減少症 46
3.3.2.4 下痢 47
3.3.2.5 他の注目すべき有害事象 48
3.3.3 転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者における用量の妥当性 48
4 特別な試験 51
4.1 QT サブスタディ 51
4.2 免疫原性試験 51
4.2.1 抗薬物抗体反応併合解析 51
4.2.2 SG 及び総抗体の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響 54
4.2.3 有効性に対する抗薬物抗体の影響 54
4.2.4 安全性に対する抗薬物抗体の影響 55
5 全試験を通しての臨床薬理の要約 56
6 参考文献 59
7 付録 60
7.1 臨床薬理試験の概要表 61

表目次

頁

表 1　様々な細胞株での Trop-2 発現状況及び SG に対する感受性.....11
表 2　リン酸化 H2AX（抗ヒストン）染色細胞 [a] によるフローサイトメトリーを使用した SG の in vitro 抗腫瘍活性の特異性.....11
表 3　SG の臨床薬理及び免疫原性評価に用いた臨床試験の概要.....14
表 4　NCI Organ Dysfunction Working Group の肝機能障害の分類.....32
表 5　非日本人被験者及び日本人被験者における SG の PopPK パラメータ.....34
表 6　非日本人被験者及び日本人被験者における遊離 SN-38 の PopPK モデルパラメータ.....35
表 7　非日本人被験者及び日本人被験者における総抗体の PopPK モデルパラメータ.....36
表 8　PopPK 解析：SG 10 mg/kg の開始用量で投与された被験者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中 PK パラメータの予測値.....42
表 9　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： SG に対する ADA 反応の要約（IMMU-132 ISI 対象集団）.....53

図目次

頁

図 1　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）：　初回サイクル時の SG の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響 37
図 2　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）：　初回サイクル時の遊離 SN-38 の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響..... 38
図 3　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）：　初回サイクル時の総抗体の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響 38
図 4　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と SG の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］） 40
図 5　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と遊離 SN-38 の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］）..... 40
図 6　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と総抗体の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］） 41
図 7　ORR の実測値（GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者）及び ORR の予測確率（IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者に基づく）と $CAVG_{SG}$ の関係 45
図 8　曝露量の三分位別で評価した日本人被験者における全 Grade の好中球減少症の発現割合と予測確率（非日本人被験者に基づく） 47
図 9　曝露量の三分位別で評価した日本人被験者における全 Grade の下痢の発現割合と　予測確率（非日本人被験者に基づく）（$CAVG_{SG}$ 0～50 μg/mL の範囲で示す）..... 48
図 10　IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験：　併合データに基づく ADA 反応別の最終投与後の SG 及び総抗体の血清中濃度推移..... 54

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
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AUC_{x-xx}	partial area under the concentration versus time curve from time “x” to time “xx”	x時間から xx時間までの濃度-時間曲線下面積
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
CAVG	average concentration	平均濃度
$CAVG_{SG}$	sacituzumab govitecan average concentration	サシツズマブ　ゴビテカンの平均濃度
$CAVG_{tAB}$	total antibody average concentration	総抗体の平均濃度
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
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
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CPI	checkpoint inhibitor	チェックポイント阻害剤
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
dsDNA	double-stranded DNA	二本鎖 DNA
EC	European Commission	欧州委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ

略号	英語	日本語
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30	EORTC による 30 項目の QOL 質問票
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
Fc	crystallizable fragment	結晶化可能フラグメント
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
hRS7 IgG	－	ヒト化 RS7 免疫グロブリン G
hRS7 IgG1κ	－	ヒト化 RS7 免疫グロブリン G1κ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
K_{REL}	first-order free SN-38 release rate from SG	遊離 SN-38 の SG からの一次放出率
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIR	local investigator review	治験責任医師（判定）
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
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
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	－
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 pharmacokinetic	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効

略号	英語	日本語
PS	performance status	パフォーマンスステータス
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間のクリアランス
QOL	quality of life	生活の質
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
RUV	residual unexplained variability	残差変動
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SG	sacituzumab govitecan	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
T_{max}	time (observed time point) of C_{max}	最高薬物濃度到達時間
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TPC	treatment of physician's choice	医師選択治療
Trop-2	trophoblast cell surface antigen-2	ー
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
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V_d	volume of distribution	分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_p/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

1　背景および概観

1.1　背景

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）の製造販売承認申請を行うこととし、本臨床薬理の概要を提出する。SG は trophoblast cell surface antigen-2（Trop-2）を標的とするファースト・イン・クラスの抗体薬物複合体（ADC）であり、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、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・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC：エストロゲン受容体［ER］及びプロゲステロン受容体［PgR］の発現が 1%未満、かつ、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型［HER2］陰性とする。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）患者の治療薬として、米国で最初に承認された。最新の米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）腫瘍学臨床診療ガイドラインでは、SG は切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の 1 つとして使用が推奨されており [8]、現在、米国、欧州及びアジアを含む世界各国で転移・再発 TNBC の治療薬として承認され、使用されている [11,12]。

SG の海外における転移・再発 TNBC に対する承認は、2 つ以上の前治療（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象に実施した IMMU-132-05（ASCENT）試験の結果に基づくもので、SG は医師選択治療（TPC）の単剤化学療法と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の中央値の延長を示した。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）抗体による前治療歴を有する成人の局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）患者の治療薬として迅速承認されている。

2023 年 2 月、SG は米国で、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・再発ホルモン受容体（HR）陽性かつ HER2 陰性（HR 陽性の定義は ER 及び／又は PgR の発現が 1%以上とする。HER2 陰性の定義は IHC スコア 0 若しくは IHC スコア 1+又は IHC スコア 2+かつ ISH 陰性とする）乳癌に対する適応症の追加が承認された。本承認は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害剤、内分泌療法及びタキサン系薬剤による治療を受け、かつ、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の化学療法レジメンによる治療後に進行を認めた、切除不能な転移又は局所再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験の結果に基づくもので、SG は 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 及び OS の延長を示した。欧州では、同適応症の追加に関する本剤の一部変更承認申請が 2023 年 1 月に欧州医薬品庁（EMA）に受理され、2023 年 7 月に欧州委員会（EC）より承認されている。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では日本人患者における SG の臨床使用に関する情報が得られていなかったことから、SG の国内承認申請を裏付けるデータを得ることを目的として国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172［ASCENT-J02］試験）が計画された。GS-US-569-6172 試験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象として SG の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び有効性を評価する、進行中の非盲検、多施設共同、群逐次用量漸増及び用量拡大試験である。本試

験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象とした第 1 相パートと、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC を有する日本人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 つのパートから構成される。第 2 相パートでは、客観的奏効率（ORR：独立判定委員会［IRC］による確定完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］を達成した被験者の割合）を用いて SG の有効性を評価した。現在、第 1 相パートのデータに加え、第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートからのデータが得られている。

GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートから得られたデータにより、日本人被験者における SG の有効性及び安全性プロファイルは、転移・再発 TNBC 被験者を対象として海外で実施された IMMU-132-05 試験と同様であることが示された。GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートでの ORR は 25.0%であり、これは、充足すべきアンメットメディカルニーズが残されている日本人転移・再発 TNBC 被験者での SG の高い有効性を示している。また、SG は GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で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。

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、成人には、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。

1.2　概観

本臨床薬理の概要では、SG の PK 及び免疫原性の検討に必要なデータを提供した臨床試験について記述する。これら試験の一覧を 1.3.5 項に示す。

本文書は、以下の内容から構成される。

- 本概要で記述する臨床薬理プログラムの概観を 1.3 項に示す。
- 個々の試験結果の要約を 2 項に示す。
- SG の臨床薬理学的特性を 3 項に示す。
  - SG の吸収、分布、代謝及び排泄に関する特性を 3.1 項に示す。
  - SG の母集団薬物動態（PopPK）解析並びに内因性要因及び外因性要因の影響を 3.2 項に示す。
  - SG の有効性及び安全性に関する曝露-反応関係を 3.3 項に示す。
- SG の免疫原性、並びに PK、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響を 4 項に示す。
- 臨床試験全体を通じて得られた臨床薬理学的所見の要約を 5 項に示す。

1.3　臨床薬理プログラム

1.3.1　ヒト生体試料を用いた試験

1.3.1.1　In vitro におけるサシツズマブ　ゴビテカンの作用機序の特性評価

SG の in vitro 細胞毒性を、前立腺癌（PC-3）、肺癌（Calu-3 及び SK-MES-1）、大腸癌（COLO 205）及び膵癌（Capan-1 及び BxPC-3）を含む 6 種類の上皮癌細胞株により評価した（表 1）。阻

害濃度（中央値）は、概して 1.95～23.14 nmol/L（0.765～9.08 ng/mL）の範囲内であった [3]。

表 1　様々な細胞株での Trop-2 発現状況及び SG に対する感受性

	Trop-2 Expression		Cytotoxicity Results				
Cell Line	Median Fluorescence (Background)	Percent Positive	SN-38 IC_{50} (nM)	95% CI IC_{50} (nM)	hRS7-SN-38[a] IC_{50} (nM)	95% CI IC_{50} (nM)	ADC/ Free SN-38 Ratio
Calu-3	282.2 (4.7)	99.6%	7.19	5.77-8.95	9.97	8.12-12.25	1.39
COLO 205	141.5 (4.5)	99.5%	1.02	0.66-1.57	1.95	1.26-3.01	1.91
Capan-1	100.0 (5.0)	94.2%	3.50	2.17-5.65	6.99	5.02-9.72	2.00
PC-3	46.2 (5.5)	73.6%	1.86	1.16-2.99	4.24	2.99-6.01	2.28
SK-MES-1	44.0 (3.5)	91.2%	8.61	6.30-11.76	23.14	17.98-29.78	2.69
BxPC-3	26.4 (3.1)	98.3%	1.44	1.04-2.00	4.03	3.25-4.98	2.80

ADC = antibody-drug conjugate; CI = confidence interval; IC_{50} = median inhibitory concentration; SG = sacituzumab govitecan; Trop-2 = trophoblast cell-surface antigen 2
IC_{50}-value is shown as SN-38 equivalents of SG.

Trop-2 に対する SG の特異性は、in vitro で異なる TNBC 腫瘍株（Trop-2 陽性［HCC1806］及び Trop-2 陰性［HCC1395］）を用いた評価により明らかにされた。この特異性の評価は、リン酸化ヒストン γH2AX レベルの増加を指標とする二本鎖 DNA（dsDNA）切断を検出することにより行った [5]。Trop-2 陽性細胞では Trop-2 陰性細胞と比較して、30 分間のインキュベーションにより、dsDNA 切断を有意に増加させる十分量の SN-38 が標的細胞に送達された（表 2、詳細は CTD 2.6.2、2.4 項に示した）。

表 2　リン酸化 H2AX（抗ヒストン）染色細胞 [a] によるフローサイトメトリーを使用した SG の in vitro 抗腫瘍活性の特異性

	Median Fluorescence Intensity	
Treatment	HCC1806 (Trop-2 ^{pos})	HCC1395 (Trop-2 ^{neg})
Cells alone	4	6
Cells + anti-γH2AX-AF488	168	122
Cells + hA20-SN38 + anti-γH2AX-AF488	167	123
Cells + sacituzumab govitecan + anti-γH2AX-AF488	546	123

dsDNA = double stranded deoxyribonucleic acid; HCC = hepatocellular carcinoma; SG = sacituzumab govitecan; Trop-2^{neg} = trophoblast cell-surface antigen 2 negative; Trop-2^{pos} = trophoblast cell-surface antigen 2 positive

a HCC1806 (Trop-2^{pos}) or HCC1395 (Trop-2^{neg}) were incubated at 4°C with SG or a non-binding control conjugate (anti-CD20-SN-38) for 30 minutes, washed and incubated overnight at 37°C in fresh drug-free media. Cells were harvested, fixed, and permeabilized, and then stained with the fluorescently-conjugated anti-histone antibody (γH2AX-AF488) for detection of dsDNA breaks. The median fluorescence intensity is given for (a) background staining of the cells alone (no anti-histone antibody), (b) the background level of dsDNA breaks for the cells that had no prior exposure to the conjugates, and (c) after exposure to SG or hA20-SN-38 conjugates.

1.3.2　抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害活性

非抱合のヒト化 RS7 免疫グロブリン G（hRS7 IgG）により、ある程度の抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性がみられたことから、これら活性が抗体の SN-38 抱合により影響を受けるか否かを検討する一連の試験を実施した[2]。

SG の ADCC 活性を、3 種類の細胞株（TNBC、卵巣及び膵臓細胞株）を用いて hRS7 IgG と比較した。その結果、これら 3 種類の細胞株全てにおいて、hRS7 は SG を含む他の全ての被験／対照物質と比較して細胞溶解を有意に誘発した（$P < 0.0054$）。SG で細胞標的化を行った場合、ADCC 活性は hRS7 IgG と比較して 60%超低下した。これらの結果は、ADCC に関与する受容体 FcγRIIIa（CD16a）に対する hRS7 及び SG の結合を測定する protein-based assay を使用して確認した[7]。SG 結晶化可能フラグメント（Fc）の FcγRIIIa（CD16a）への結合は、hRS7 の Fc への結合と比較して有意に低かった（$P < 0.01$）。CL2A-SN-38 リンカーのない、システイン残基を N-エチルマレイミドで処理した hRS7-NEM を用いた場合も同程度の特異的細胞溶解の減少が認められたことから、この ADCC 活性の低下は、複合体形成過程での抗体の変化によるものと考えられた。

複合体形成過程では、CL2A-SN-38 は免疫グロブリン G（IgG）分子の Fc 領域（ADCC に関与する免疫細胞上の Fc 受容体と結合する）で結合すると考えられることから、これらの結果は想定外のものではなかった。なお、SG 及び hRS7 IgG には CDC 活性はみられない。SG の主な作用機序は SN-38 の標的細胞への送達によることから、実際には、この ADCC 活性の低下が ADC としての本剤の治療活性に影響を及ぼすことはないと考えられる。

1.3.3　ヒト組織結合試験

ヒト組織結合試験は、SG の Trop-2 抗体結合成分である hRS7 IgG を用いて実施した。評価対象の組織には、乳腺、卵管、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体、前立腺、尿路上皮及び子宮を含めた。

これらの組織での多くの染色パターンは主に細胞質型であったが、膀胱、膵臓、肺気管支及び乳腺では、少なくとも一つの試料で細胞膜染色が観察された。脳、血液細胞、血管及び間葉細胞ではヒト組織への結合は観察されなかった。ただし、in vivo では ADC である SG が細胞質構造に到達する可能性はかなり低い（詳細は、CTD 2.6.2、2.7.3 項に示した）。

1.3.4　生物学的分析法

薬物動態

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験で用いた血清中総 SN-38（遊離 SN-38 及び結合した SN-38）、遊離 SN-38、SN-38 のグルクロン酸抱合体（SN-38G）及び総抗体（SN-38 と非結合の又は結合した hRS7）の定量分析法は、CTD 2.7.1、1.3 項に示した。個々の臨床試験でこれら分析対象物質の血清中濃度測定に用いたバリデートされた定量分析法の概要については、CTD 2.7.1、付録 5.1 に示した。

免疫原性

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06（TROPHY-U-01）試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験で SG の免疫原性評価に用いた分析法は、4.2 項で簡潔に要約する。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験で用いた分析法の詳細は、CTD 5.3.5.4.2、併合免疫原性解析の概要（ISI）、Section 3 に示した。

1.3.5　　サシツズマブ　ゴビテカンの臨床薬理の概要に情報を提供した臨床試験

SG の臨床薬理及び免疫原性評価のためのデータを提供した臨床試験の概要を表 3 に示す。

表 3　SG の臨床薬理及び免疫原性評価に用いた臨床試験の概要

Study Number (Location)	Study Description	Study Population	Test Treatment(s) Dose and Formulation[a] (Batch/Lot Numbers)	Test Treatment(s) n[b]	Reference Treatment(s) Dose and Formulation
Studies Providing Pharmacokinetic and Immunogenicity Data					
IMMU-132-01 (Section 2.1.1; m2.7.3, Section 2.2)	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket study to evaluate the efficacy, safety, and PK of SG	Participants with metastatic epithelial cancers[c] who had either relapsed after or were refractory to at least 1 standard therapeutic regimen for their tumor type	SG 8, 10, 12, and 18 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle ([redacted])	495	Not applicable
IMMU-132-05 (Section 2.1.2; m2.7.3, Section 2.1)	Phase 3, randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of SG vs TPC	Participants with either locally advanced or metastatic TNBC who had either relapsed after or were refractory to at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens	SG 10 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle ([redacted])	258	TPC from one of the following 4 choices: • Eribulin 1.4 mg/m^2 (North American sites) or 1.23 mg/m^2 (European sites) via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle • Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 PO BID for 2 weeks followed by a 1-week rest period given as a 21-day cycle • Gemcitabine 800-1200 mg/m^2 via IV infusion on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle • Vinorelbine 25 mg/m^2 via IV infusion on Day 1 weekly[d]

Study Number (Location)	Study Description	Study Population	Test Treatment(s) Dose and Formulation[a] (Batch/Lot Numbers)	Test Treatment(s) n[b]	Reference Treatment(s) Dose and Formulation
IMMU-132-09 (Section 2.1.3)	Ongoing Phase 3, randomized, open-label, multicenter, international study to evaluate the efficacy and safety of SG vs TPC	Participants with HR+/HER2− metastatic or locally recurrent inoperable BC who have progressed after 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)	SG 10 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted])	268	TPC from one of the following 4 choices: • Eribulin 1.4 mg/m^2 (North American sites) or 1.23 mg/m^2 (European sites or per institution) via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle • Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 PO BID for 2 weeks followed by a 1-week rest period given as a 21-day cycle • Gemcitabine 800-1200 mg/m^2 via IV infusion on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle or per institution • Vinorelbine 25 mg/m^2 via IV infusion on Day 1 of a weekly cycle or per institution[d]
GS-US-569-6172 (Section 2.1.4; m2.7.3 Section 2.3)	Ongoing Phase 1/2, open-label, multicenter, study to evaluate the safety, tolerability, PK, and efficacy of SG in Japanese patients	Phase 1: participants with advanced solid tumors who are refractory to or intolerant of all standard therapy or for which no standard therapy is available. Phase 2 mTNBC Cohort: participants with TNBC who are refractory to or relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens for unresectable, locally advanced, or mBC. Phase 2 HR+/HER2− mBC Cohort: participants with relapsed or refractory HR+/HER2− mBC that have received 2 prior systemic chemotherapy regimens for metastatic disease. Phase 2 mUC Cohort: participants with locally advanced or metastatic UC who have received a platinum-containing regimen and anti-PD-1/PD-L1 therapy for locally advanced or metastatic disease. [e]	Phase 1: SG 6 to10 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle Phase 2: SG 10 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle Batches: [redacted], [redacted]	51[e]	Not applicable

Study Number (Location)	Study Description	Study Population	Test Treatment(s) Dose and Formulation[a] (Batch/Lot Numbers)	Test Treatment(s) n[b]	Reference Treatment(s) Dose and Formulation
Studies Included for Immunogenicity Data Only					
IMMU-132-06 (Section 2.2.1)	Ongoing Phase 2, open-label, multicenter, international study to evaluate the efficacy and safety of SG	Participants with metastatic urothelial cancer who progressed after failure of a platinum-based regimen and/or anti-PD-1/PD-L1-based immunotherapy	SG 10 mg/kg via IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day cycle ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted])	135[f]	Not applicable

BC = breast cancer; BID = twice daily; CDK = cyclin-dependent kinase; EU = European Union; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IV = intravenous; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; mUC = metastatic urothelial cancer; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death-ligand 1; PK = pharmacokinetic(s); PO = orally; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; w/v = weight-to-volume ratio

a Sacituzumab govitecan was formulated as a lyophilized powder for reconstitution composed of SG 10 mg/mL in [redacted] mM 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid buffer at pH [redacted], [redacted] mM trehalose, and [redacted]% (w/v) polysorbate 80.

b Number of participants who were administered any test treatment.

c Tumor types included ovarian, endometrial, cervical, TNBC, HR+/HER2− metastatic BC castration-resistant prostate cancer, colorectal cancer, non–small-cell lung cancer, small-cell lung cancer, head and neck squamous cell cancer, esophageal, gastric, pancreatic, hepatocellular, renal (clear cell), thyroid (papillary), and metastatic urothelial cancer. Participants with glioblastoma multiforme were also eligible but were not required to have metastatic disease.

d Participants with Grade 2 neuropathy were eligible for the study but were not to receive vinorelbine as TPC.

e Phase 1 and Phase 2 metastatic TNBC cohorts only

f Cohorts 1 and 2 only.

2　個々の試験結果の要約

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 試験から得られた PK 及び／又は免疫原性の結果の簡潔な記述を、以下の項に示す。PopPK 解析及び曝露-反応解析は、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験から得られたデータを用いて実施した（それぞれ 3.2 項及び 3.3 項）。

2.1　薬物動態及び免疫原性データを提供する試験

2.1.1　IMMU-132-01 試験

添付場所：	IMMU-132-01 試験、Interim CSR（CTD 5.3.5.2.1）[a]及び IMMU-132-01 試験、Final CSR（CTD 5.3.5.2.1）[b]
試験の標題：	上皮癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカン（識別番号：GS-0132、IMMU-132、hRS7-SN-38 抗体薬物複合体）の第 1/2 相試験
目的：	**第 1 相パート** 第 1 相パートの主要目的は以下のとおりであった。 • 前治療歴を有する進行上皮癌患者に 3 週間（21 日間）を 1 サイクルとして SG 単剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 最大許容量を決定するとともに、第 2 相パート（組入れ例数を拡大して実施）で評価対象とする癌種を選択する。 第 1 相パートの副次目的は以下のとおりであった。 • 3 週間（21 日間）を 1 サイクルとして SG 単剤を投与したときの PK、免疫原性及び有効性に関する初期データを収集する。 **第 2 相パート** 第 2 相パートの主要目的は以下のとおりであった。 • 第 1 相パートで選択された用量の SG を、3 週間（21 日間）を 1 サイクルとして投与したときの安全性及び有効性を評価する。 第 2 相パートの副次目的は以下のとおりであった。 • SG の PK 及び免疫原性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	IMMU-132-01 試験の試験デザイン及び対象集団の詳細は、CTD 2.7.3 に示した。第 1 相パートは、標準的な 3＋3 群逐次用量漸増デザインにより実施し、SG 8、10、12 又は 18 mg/kg を投与した。第 1 相パートから得られたデータに基づき、第 2 相パートでは、被験者は当初 SG 8 又は 10 mg/kg の投与を受けたが、その後、SG 10 mg/kg が第 2 相パートの推奨用量として選択された。SG の投与は、21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に点滴静注した。投与は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続した。 PK 解析用の血清試料は、Cycle 1 Day 1 の点滴静注前、Day 1 の点滴静注終了後 30 分、3～4 時間、1 日（20～28 時間）、2 日（44～52 時間）及び 3 日（68～76 時間）、並びに Day 8 の点滴静注前に採取した。

	免疫原性評価用の血清試料は、ベースライン、偶数サイクルの Day 1 及び試験の最終評価時点に採取した。治験薬投与終了時に抗薬物抗体（ADA）が陽性であった場合、追加の試料採取を月 1 回、計 2 回実施した。
結果の要約：	**薬物動態の結果：** 本試験は、3.2 項に記載した最新の PopPK 解析に含まれた。 **免疫原性の結果：** ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ被験者 223 例及び 212 例で評価可能であった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.1）。 用量レベル 8 mg/kg では、免疫原性試料は被験者 2 例のみで利用可能であった。これら 2 例の被験者では SG に対するベースラインでの ADA 又は試験治療下での ADA は検出されなかった。 用量レベル 10 mg/kg では、ADA 保有の評価が可能であった 221 例中 1 例（0.5%）の被験者においてベースラインで SG に対する ADA が認められたが、それ以降の投与後の試料については全て ADA 陰性であった。試験治療下での ADA の抗体増強が確認された被験者は認められなかった。ADA 出現の評価が可能であった 210 例中 1 例（0.5%）において試験治療下での ADA の出現が認められ、最初に ADA 陽性となったのは最終来院時（Day 49）であった。当該被験者の試料の ADA 抗体価は低く、10 であった。試験治療下での ADA の出現が認められた被験者 1 例は、中和抗体（NAb）の評価でも陽性を示した。

a 治験総括報告書（CSR）（20■ 年 ▌月 ▌日付、データカットオフ日：20■ 年 ▌月 ■ 日）
b CSR（20■ 年 ▌月 ■ 日付、データカットオフ日：20■ 年 ▌月 ▌日）

2.1.2　IMMU-132-05 試験

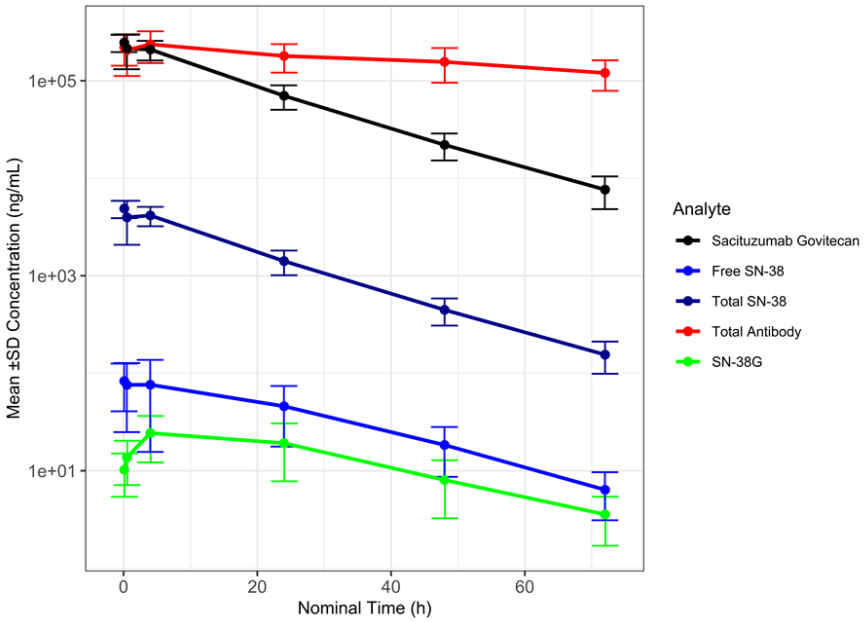
添付場所：	IMMU-132-05 試験、Final CSR（CTD 5.3.5.1.1）[a] 及び IMMX-PMX-SN38-188（Report Revision 2）（CTD 5.3.5.1.1）
試験の標題：	2 つ以上の前治療歴を有する転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象として、サシツズマブ　ゴビテカンを医師選択治療と比較検討する、国際共同、多施設共同、非盲検、ランダム化、第 3 相試験
目的：	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • 切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の全身化学療法レジメンによる前治療歴を有し、ベースライン時点で脳転移のない局所進行又は転移・再発 TNBC 患者における SG の有効性を、IRC 判定による PFS を指標とし TPC と比較評価する。 本試験の副次目的は、以下の指標について 2 群間の比較をすることであった。 • Intent-to-treat（ITT）集団における PFS • ITT 集団及び脳転移のない集団（BM-ve 集団）における OS • IRC 判定（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）による ORR、奏効期間（DOR）及び奏効までの期間 • QOL • 安全性（有害事象、臨床検査値、投与延期及び減量の発生率並びに有害事象による投与中止など） 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 • ADA 検査に基づく SG の免疫原性を評価する。 • SG の血清中濃度を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	IMMU-132-05 試験の試験デザイン及び対象集団の詳細は、CTD 2.7.3 に示した。被験者を SG 群（21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注）又は TPC 群（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 4 つのうちいずれか 1 つによる単剤療法を、治験責任医師がランダム化前に決定した）のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けした。被験者は、投与中止を要する疾患進行、許容できない毒性、同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで治験薬の投与を受けた。 PK 解析用の血清試料は、Cycle 1 Day 1 及び 8 の点滴静注前及び点滴静注終了後 30 分に、SG 群の全ての被験者から採取した。また、SG 群の一部の集団を対象として、PK 解析用の血清試料を、Cycle 1 Day 1 の点滴静注前、点滴静注終了の 1～2 分前、Cycle 1 Day 1 の点滴静注終了後 30 分、3～4 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間、並びに Cycle 1 Day 8、それ以降の偶数サイクルの Day 1 及び 8 の最高値及びトラフ値の時点で採取した。PK 試料は、最長 14 サイクルまで採取した。 免疫原性評価用の血清試料は、ベースライン（又は Cycle 1 Day 1 の点滴静注前）、偶数サイクルの Day 1 及び最終来院時に、SG 群の全ての被験者から採取した。

結果の要約：

薬物動態の結果：

本試験のノンコンパートメント解析の結果を以下に示す。SG 濃度を、総 SN-38 濃度及び遊離 SN-38 濃度から結合した SN-38 濃度を推定する式、並びに SG 濃度算出の際の定量下限未満の総 SN-38 濃度又は遊離 SN-38 濃度の取扱いに関する規定に基づいて算出した（3.2.1 項）。

SG 10 mg/kg を投与された 258 例の被験者のうち、計 255 例で PK 試料が少なくとも 1 回採取され、計 32、31、34、32 及び 48 例の被験者が、それぞれ SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体のノンコンパートメント解析に組み入れられた。平均血清中濃度の経時的推移を以下の図（片対数プロット）に示す。



SD = standard deviation

SG 10 mg/kg 投与後の血清中 PK パラメータを以下の表に要約する。全体での平均点滴静注時間は約 2 時間であり、T_{max} の中央値は、SN-38G の約 6 時間を除き、全ての分析対象物質について約 3 時間であった。SN-38G の T_{max} は、他の分析対象物質と比較して遅く、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）による SN-38（親化合物）から SN-38G（代謝物）への代謝に起因するものと考えられた。SG の $t_{1/2}$ の中央値は約 23 時間であり、総抗体の $t_{1/2}$ の中央値は最も長く、約 60 時間であった。転移・再発 TNBC 被験者における SG のクリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）の推定平均値は、それぞれ 0.134 L/h 及び 2.65 L であった。

PK Parameter	SG (n = 29)	Total SN-38 (n = 29)	Free SN-38 (n = 27)	Total Antibody (n = 7)
T_{max} (h)	3.10 (1.23-5.40)	3.10 (1.23-5.40)	3.25 (1.23-6.30)	3.07 (2.60-6.07)
C_{max} (ng/mL)	242,000 (21.8%)	4800 (21.8%)	90.6 (65.0%)	281,000 (39.1%)
AUC_{0-168h} (ng•h/mL)	5,560,000 (23.5%)	111,000 (23.5%)	2730 (41.1%)	18,100,000 (20.5%)
$t_{1/2}$ (h)	23.4 (11.3-31.1)	23.2 (11.3-28.0)	17.6 (11.1-44.0)	60.1 (9.05-97.6)

%CV = percentage coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); SG = sacituzumab govitecan
C_{max} and AUC_{0-168h} are presented as mean (%CV), and T_{max} and $t_{1/2}$ are presented as median (range).

免疫原性の結果：

ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ被験者 258 例及び 242 例で評価可能であった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.2）。試験全体で、ベースラインで SG に対する ADA が検出された被験者は認められず、SG に対する試験治療下での ADA が 242 例中 4 例（1.7%）で認められた。ADA 陽性であった被験者での ADA 抗体価は、10～30 の範囲内であった。試験治療下での ADA の出現が認められた被験者 4 例中 3 例では、NAb 評価でも陽性であった。

a CSR（20■ 年 ■ 月 ■ 日付、データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）

2.1.3　IMMU-132-09 試験

添付場所：	IMMU-132-09 試験、Primary CSR（CTD 5.3.5.1.2）[a] 及び IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR（CTD 5.3.5.1.2）[b]
試験の標題：	2 つ以上の化学療法レジメンによる前治療が無効であったホルモン受容体陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性の転移・再発乳癌患者を対象として、サシツズマブ　ゴビテカン（識別番号 : GS-0132、IMMU-132）を医師選択治療と比較検討する第 3 相試験
目的：	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • CDK 4/6 阻害剤、内分泌療法、タキサン系薬剤による前治療歴があり、かつ、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の化学療法レジメン（このうち 1 つは術前又は術後薬物療法も可とした。ただし、当該療法から 12 ヵ月以内に切除不能な局所進行又は転移・再発を認めた場合に限る）による前治療後に進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者における SG の有効性を、RECIST 第 1.1 版に基づき盲検下独立判定委員会（BICR）が判定した PFS を指標として TPC と比較評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 • CDK 4/6 阻害剤、内分泌療法、タキサン系薬剤による前治療歴があり、かつ、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の化学療法レジメン（このうち 1 つは術前又は術後薬物療法も可とした。ただし、当該療法から 12 ヵ月以内に切除不能な局所進行又は転移・再発を認めた場合に限る）による前治療後に進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者における OS を指標として SG と TPC を比較評価する。 • ORR、DOR 及び臨床的有用率（CBR）（いずれも RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任医師［LIR］判定及び BICR 判定により評価）を投与群間で比較評価する。 • 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 3.0 版の全般的健康状態／QOL、疼痛及び疲労に関する各サブスケールの悪化までの期間に治療が及ぼす影響を比較評価する。 • 全般的な安全性及び忍容性を比較評価する。 本試験の探索的目的は以下のとおりであった。 • ADA 検査に基づく SG の免疫原性及び血清中 SG 濃度を検討する。
試験デザイン及び対象集団：	IMMU-132-09 試験の試験デザイン及び対象集団の詳細は、CTD 2.7.6 に示した。被験者を SG 群（21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注）又は TPC 群（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 4 つのうちいずれか 1 つによる単剤療法を治験責任医師がランダム化前に決定）のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けした。被験者は、LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による疾患進行、許容できない毒性又はその他の投与中止基準への合致が認められるまで治験薬の投与を継続した。RECIST 第 1.1 版に基づく最初の疾患進行（PD）を認めた被験者については、

	臨床的有用性（治験責任医師の判断）が認められ、被験者が臨床的に安定しており、治験薬に対する忍容性が認められる限り、治験薬の投与継続を可能とした。更なる疾患進行及び／又は臨床的有用性の喪失が治験責任医師判定により確認された時点で治験薬の投与を中止することとした。 PK 解析用の血清試料は、Cycle 1、3、5、7、9、11 及びそれ以降は 3 サイクルごとに Day 1 の点滴静注前及び点滴静注終了後 30 分（±15 分）、治験薬投与終了時来院、並びに Cycle 1 Day 1 の点滴静注終了後 3 時間（±15 分）に、SG 群の全ての被験者から採取した。また、Day 8 に PK 解析対象集団の一部の被験者から追加の試料を採取した。 免疫原性評価用の血清試料は、Cycle 1、3、5、7、9、11 及びそれ以降は 3 サイクルごとに Day 1 の点滴静注前及び治験薬投与終了時来院に、SG 群の全ての被験者から採取した。
結果の要約：	**薬物動態の結果[c]：** 本試験において SG 投与にランダム化された被験者 272 例のうち計 260 例においてスパースサンプリングによる PK 試料が利用可能であった。各治療サイクルの点滴静注終了後 30 分（想定される C_{max}）及び点滴静注前（C_{trough}）の SG、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中濃度を CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 10 に要約した。SG、遊離 SN-38 及び総抗体の平均 C_{max} は、Cycle 1～7 でそれぞれ約 231,000～259,000 ng/mL、76.9～112 ng/mL 及び 244,000～389,000 ng/mL の範囲であった。経時的な見かけの累積は、SG 又は遊離 SN-38 については認められなかった。総抗体については、平均 C_{max} 及び平均 C_{trough} は、Cycle 3 までに定常状態に達すると考えられた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 10）。 **免疫原性の結果：** ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ被験者 257 例及び 224 例で評価可能であった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.4）。2021 年 7 月 7 日時点の免疫原性データカットでは、SG に対するベースライン又は試験治療下での ADA が検出された被験者は認められなかった。

a CSR（20■ 年 ■ 月 ■ 日付、データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）
b CSR（20■ 年 ■ 月 ■ 日付、データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）
c 20■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日とした Primary Analysis CSR の PK 結果

2.1.4 GS-US-569-6172 試験

添付場所：	GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR（CTD 5.3.5.1.3）
試験の標題：	日本人進行固形癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの第 1/2 相、非盲検試験（ASCENT-J02）
目的：	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 第 1 相パート • 日本人進行固形癌患者に 3 週間を 1 サイクルとして SG 単剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 日本人進行固形癌患者における SG の第 2 相推奨用量（RP2D）を決定する。 第 2 相パート • 日本人転移・再発 TNBC 患者における SG の有効性を評価する。 • 日本人 HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者における SG の有効性を評価する。 • 日本人転移性 UC 患者における SG の有効性を評価する。 本試験の副次目的は以下のとおりであった。 第 1 相パート • 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。 • 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。 第 2 相パート • 日本人転移・再発 TNBC 患者における SG の安全性、忍容性及び有効性を評価する。 • 日本人 HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者における SG の安全性、忍容性及び有効性を評価する。 • 日本人転移性 UC 患者における SG の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	GS-US-569-6172 試験の試験デザイン及び対象集団の詳細は、CTD 2.7.3 に示した。 第 1 相及び第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）に組み入れられた全ての被験者は、21 日間を 1 サイクルとした Day 1 及び 8 に SG の点滴静注を受け、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで投与を継続した。 本試験の第 1 相パートのコホート A は、標準的な 3＋3 群逐次用量漸増デザインにより実施した。開始用量を 6 mg/kg とし、その後 10 mg/kg に用量漸増を行った（必要に応じて、UGT1A1 が野生型の被験者は 8 mg/kg）。コホート A において RP2D を決定した後、コホート B において、UGT1A1*28 又は UGT1 A1*6 をヘテロ接合体又はホモ接合体として有する（UGT1A1 の代謝活性が低い）被験者を組み入れ、SG を 6 mg/kg の用量又はデータモニタリング委員会（DMC）による承認後に RP2D の用量で投与した。

	本試験の第 2 相パートでは、SG RP2D を投与する 3 つのコホート（組織学的に確認された難治性の転移・再発 TNBC 患者、難治性の HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者並びにプラチナベースの治療レジメン及び抗 PD-1/PD-L1 抗体による治療後に進行を認めた局所進行又は転移性 UC 患者）に被験者を登録する。本申請での PK 解析対象集団及び免疫原性解析対象集団には、第 1 相パートの被験者及び第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートの被験者のみが含まれた。 第 1 相パートでは、PK 解析用の血清試料は、Cycle 1 Day 1 の点滴静注前、点滴静注終了時、点滴静注開始後 9 時間、24 時間（Cycle 1 Day 2）、48 時間（Cycle 1 Day 3）及び 72 時間（Cycle 1 Day 4）、Cycle 1 Day 8 の点滴静注前及び点滴静注終了時、Cycle 2 Day 1 の点滴静注前及び点滴静注終了時、Cycle 2、6、10 の Day 8 の点滴静注前及び点滴静注終了時、それ以降は 8 サイクルごとの Day 8 の点滴静注前、治験薬投与終了時、並びに 30 日間の安全性追跡調査来院時に採取した。 第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートでは、PK 解析用の血清試料は、Cycle 1 及び 2 Day 1 の点滴静注前及び点滴静注終了時、Cycle 1、2、6 及び 10 の Day 8 の点滴静注前及び点滴静注終了時、それ以降は 8 サイクルごとの Day 8 の点滴静注前、治験薬投与終了時、並びに 30 日間の安全性追跡調査来院時に採取した。 第 1 相パート及び第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートでは、免疫原性評価用の血清試料は、Cycle 1 及び 2 の Day 1 の点滴静注前、Cycle 2、6、10 及びそれ以降は 8 サイクルごとの Day 8 の点滴静注前、治験薬投与終了時、並びに 30 日間の安全性追跡調査来院時に採取した。
結果の要約：	**薬物動態の結果：** **PK（インテンシブサンプリング）の結果**：本試験のノンコンパートメント解析の結果を以下の表に示す。第 1 相パートに組み入れられ、SG 6 又は 10 mg/kg を投与された全被験者 15 例が、SG、総抗体、総 SN-38、遊離 SN-38 及び SN-38G のノンコンパートメント解析に含まれた。 10 mg/kg の用量レベルでの SG 及び遊離 SN-38 の $t_{1/2}$ の中央値は、それぞれ約 23 時間及び約 19 時間であった。総抗体の $t_{1/2}$ の中央値は約 112 時間であり、最も長かった。日本人進行固形癌被験者における SG の CL 及び V_{ss}（平均値）の推定値は、それぞれ 0.108 L/h 及び 2.26 L であった。SG、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、SG 6～10 mg/kg の用量範囲で、用量に比例して増加した。

GS-US-569-6172 試験：SG 6 又は 10 mg/kg 初回投与後の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータ

PK Parameter	SG		Total Antibody		Free SN-38	
	6 mg/kg	10 mg/kg	6 mg/kg	10 mg/kg	6 mg/kg	10 mg/kg
N	6	9	6	9	6	9
T_{max} (h)	3.19 (2.95-3.40)	3.30 (3.05-3.45)	3.28 (3.03-8.67)	8.50 (3.20- 9.07)	3.32 (3.03-8.77)	3.43 (3.05-8.93)
C_{max} (ng/mL)	136,000 (10)	228,000 (14)	119,000 (14)	233,000 (26)	29.2 (19)	44.4 (28)
AUC_{0-168h} (ng•h/mL)	3,460,000 (13)	5,360,000 (12)	12,000,000 (15)	19,600,000 (23)	1050 (22)	1660 (25)
$t_{1/2}$ (h)	23.8 (22.8- 25.4)	22.6 (13.4- 24.4)	120 (84.4-131)	112 (54.4-130)	21.0 (16.5-24.1)	19.4 (14.8-25.5)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	417 (22)	402 (17)	361 (16)	406 (23)	0.09 (31)	0.077 (23)
AUC_{0-168h}/Dose (ng•h/mL/mg)	10,600 (21)	9,420 (14)	36,800 (24)	33,900 (12)	3.22 (29)	2.91 (26)

%CV = percentage coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); SG = sacituzumab govitecan
C_{max} and AUC_{0-168h} are presented as mean (%CV), and T_{max} and $t_{1/2}$ are presented as median (range).

全体として、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、SG 及び総抗体の血清中曝露量は、GS-US-569-6172 試験（SG 10 mg/kg）の日本人被験者と IMMU-132-05 試験（SG 10 mg/kg）の非日本人被験者で同程度であった。日本人被験者での遊離 SN-38 の血清中曝露量は IMMU-132-05 試験の非日本人被験者と比較して平均すると低かったが、概ね IMMU-132-05 試験でみられた遊離 SN-38 の曝露量の範囲内であった。

日本人被験者（GS-US-569-6172 試験）と非日本人被験者（IMMU-132-05 試験）における SG 10 mg/kg 初回投与後の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータの比較

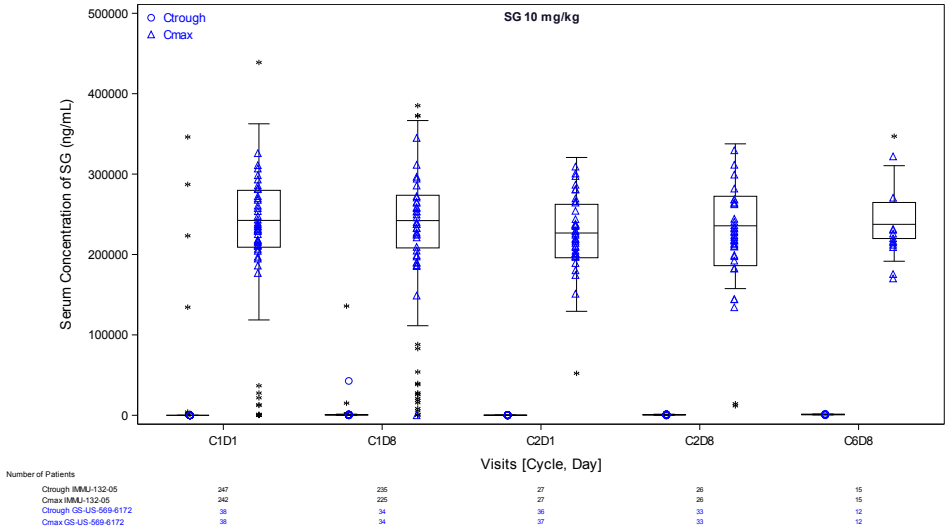
PK Parameter	SG		Total Antibody		Free SN-38	
	IMMU-132-05	GS-US-569-6172	IMMU-132-05	GS-US-569-6172	IMMU-132-05	GS-US-569-6172
N	29	9	7	9	27	9
T_{max} (h)	3.10 [1.23- 5.40]	3.30 [3.05-3.45]	3.07 [2.60- 6.07]	8.50 [3.20- 9.07]	3.25 [1.23- 6.30]	3.43 [3.05-8.93]
C_{max} (ng/mL)	242,000 (22) [151,000-346,000]	228,000 (14) [194,000-302,000]	281,000 (39) [186,000-510,000]	233,000 (26) [141,000-359,000]	90.6 (65) [35.8- 368]	44.4 (28) [25.8-68.0]
AUC_{0-168h} (ng•h/mL)	5,560,000 (24) [3,330,000-8,660,000]	5,360,000 (12) [4,540,000-6,280,000]	18,100,000 (21) [14,100,000-25,200,000]	19,600,000 (23) [15,200,000-27,800,000]	2,730 (41) [1,290-6,700]	1,660 (25) [1,000-2,320]
$t_{1/2}$ (h)	23.4 [11.3- 31.1]	22.6 [13.4- 24.4]	60.1 [9.05- 97.6]	112 [54.4-130]	17.6 [11.1- 44.0]	19.4 [14.8-25.5]

%CV = percentage coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); SG = sacituzumab govitecan
Data are presented as mean (%CV) [range] for C_{max} and AUC_{0-168h} and median [range] for T_{max} and $t_{1/2}$.

PK（スパースサンプリング）の結果：

スパースサンプリングによる PK 解析用の血清試料は、前述したように、本試験の第 1 相パート及び第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートに組み入れられた全ての被験者から採取された。Cycle 1 Day 1 の約 3 時間の点滴静注終了時及びその 1 時間後（想定される C_{max}）並びに点滴静注前（C_{trough}）の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の血清中濃度を以下の図に示す。

GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 患者（青色）と IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 患者（黒色ボックスプロット）における来院時点別の SG 濃度の比較

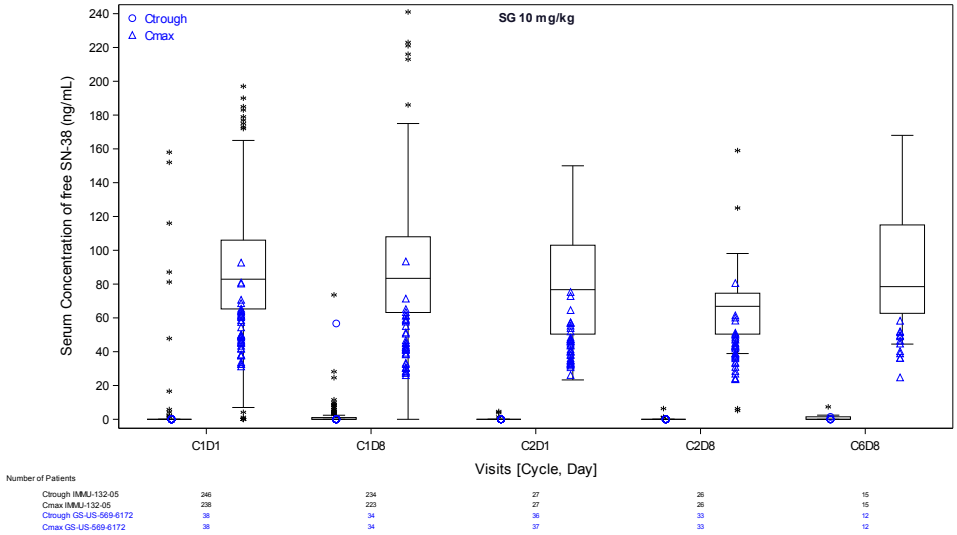


C = Cycle; D = Day; EOT = end of treatment; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetics; SG = sacituzumab govitecan
In Study GS-US-569-6172, n = 39 based on 36 participants from Phase 2 and 3 participants with metastatic TNBC from Phase 1 (SG 10 mg/kg).
LLOQ was defined as 374 ng/mL and 1 ng/mL for Total Antibody and Free SN-38, respectively.
Whiskers are maximum and minimum values within limits of 1.5 times the interquartile range above and below the upper and lower quartiles, respectively.
Data presented as median and interquartile range (black box plots) of non-Japanese (IMMU-132-05) as reference and individual observations of Japanese (GS-US-569-6172, blue symbols) participants.
Circle/triangle (blue symbols) represents the individual C_{trough}/C_{max}, respectively, from Japanese participants (GS-US-569-6172).

GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 患者（青色）と IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 患者（黒色ボックスプロット）における来院時点別の総抗体濃度の比較

C = Cycle; D = Day; EOT = end of treatment; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetics; SG = sacituzumab govitecan
In Study GS-US-569-6172, n = 39 based on 36 participants from Phase 2 and 3 participants with metastatic TNBC from Phase 1 (SG 10 mg/kg).
LLOQ was defined as 374 ng/mL and 1 ng/mL for Total Antibody and Free SN-38, respectively.
Whiskers are maximum and minimum values within limits of 1.5 times the interquartile range above and below the upper and lower quartiles, respectively.
Data presented as median and interquartile range (black box plots) of non-Japanese (IMMU-132-05) as reference and individual observations of Japanese (GS-US-569-6172, blue symbols) participants.
Circle/triangle (blue symbols) represents the individual C_{trough}/C_{max}, respectively, from Japanese participants (GS-US-569-6172).

GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 患者（青色）と IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 患者（黒色ボックスプロット）における来院時点別の遊離 SN-38 濃度の比較



C = Cycle; D = Day; EOT = end of treatment; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetics; SG = sacituzumab govitecan
In Study GS-US-569-6172, n = 39 based on 36 participants from Phase 2 and 3 participants with metastatic TNBC from Phase 1 (SG 10 mg/kg).
LLOQ was defined as 374 ng/mL and 1 ng/mL for Total Antibody and Free SN-38, respectively.
Whiskers are maximum and minimum values within limits of 1.5 times the interquartile range above and below the upper and lower quartiles, respectively.
Data presented as median and interquartile range (black box plots) of non-Japanese (IMMU-132-05) as reference and individual observations of Japanese (GS-US-569-6172, blue symbols) participants.
Circle/triangle (blue symbols) represents the individual C_{trough}/C_{max}, respectively, from Japanese participants (GS-US-569-6172).

全体として、GS-US-569-6172 試験（青色の丸／三角）及び IMMU-132-05 試験（黒色ボックスプロット）のスパースサンプリングによる PK 解析対象集団における SG 及び総抗体の血清中曝露量は、GS-US-569-6172 試験（SG 10 mg/kg）の日本人被験者と IMMU-132-05 試験（SG 10 mg/kg）の非日本人被験者で同程度であった。日本人被験者の遊離 SN-38 の濃度は IMMU-132-05 試験の非日本人被験者と比較して平均すると低かったが、概ね IMMU-132-05 試験でみられた遊離 SN-38 の曝露量の範囲内であった。

免疫原性の結果：

ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、GS-US-569-6172 試験に組み入れられた 50 例の被験者において評価可能であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 10.2）。免疫原性のデータカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点で、ベースライン又は試験治療下で SG に対する ADA が検出された被験者は認められなかった。

2.2　免疫原性データのみを提供する試験

2.2.1　IMMU-132-06 試験

添付場所：	IMMU-132-06 試験、Interim CSR[a]
試験の標題：	プラチナベース及び抗 PD-1/PD-L1 抗体ベースの前治療の施行後に疾患進行を認めた転移性尿路上皮癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカン（識別番号：GS-0132、IMMU-132）の第 2 相、非盲検試験
目的：	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • IRC 判定に基づく ORR を評価する。 本試験のコホート 1 及び 2 の副次目的は、以下のとおりであった。 • IRC 判定に基づく DOR を評価する。 • IRC 判定に基づく PFS を評価する。 • OS を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	IMMU-132-06 試験は、転移性 UC 患者を対象とした、進行中の国際共同、多施設共同、非盲検、第 2 相試験である。Interim CSR には、20■ 年 ▮ 月 ■ 日より以前に同意説明文書に署名したコホート 1 及びコホート 2 の被験者のうち、20■ 年 ▮ 月 ■ 日（データカットオフ日）時点で 6 ヵ月間の追跡調査を完了した被験者に関するデータを記載した。20■ 年 ▮ 月 ■ 日（データカットオフ日）時点でコホート 3 に組み入れられた被験者は認められなかった。 コホート 1：プラチナベース及び抗 PD-1/PD-L1 抗体ベースの前治療の施行後に疾患進行を認めた UC 患者約 100 例を対象とした、SG のシングルアーム、非盲検、2 段階デザイン、第 2 相試験 コホート 2：プラチナベースの治療に不適格で、抗 PD-1/PD-L1 抗体ベースの前治療の施行後に疾患進行を認めた UC 患者約 40 例を対象とした、SG のシングルアーム、非盲検、第 2 相試験 21 日間を 1 サイクルとして、Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注することとし、疾患進行、許容できない毒性の発現、臨床的有用性の喪失又はその他の投与中止基準への合致が認められるまで投与を継続した。 免疫原性評価用の血清試料は、Cycle 1、3、5、7、9、11 及びそれ以降は 3 サイクルごとの Day 1 の点滴静注前、治験薬投与終了時来院及び安全性追跡調査時に、全ての被験者から採取した。
結果の要約：	**免疫原性の結果：** ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ被験者 133 例及び 109 例で評価可能であった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.3）。試験全体で、ベースラインで SG に対する ADA が検出された被験者は認められず、SG に対する試験治療下での ADA が 109 例中 4 例（3.7%）で認められた。試験治療下での ADA が認められた全被験者 4 例において、SG に対する ADA は各被験者の最終来院時の試料のみで認められた。ADA 陽性であった被験者での最

	大 ADA 抗体価は 10 であった。試験治療下で ADA が認められた被験者 4 例中 2 例では、NAb 評価でも陽性であった。

a CSR（20■ 年 ■ 月 ▮ 日付、データカットオフ日：20■ 年 ▮ 月 ■ 日）

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請を裏付ける、全ての臨床試験を通じて評価された SG の臨床薬理学的特性を以下の項に示す。本申請において SG の臨床薬理を裏付ける全ての臨床試験を 1.3.5 項に示した。

3.1　薬物動態学的特性

3.1.1　吸収

SG は、点滴静注により投与される。点滴静注以外の投与経路により SG の吸収を評価した試験は実施していない。したがって、本剤の吸収に関する評価は該当しない。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験における SG の T_{max} は、概して SG の点滴静注終了時点であった。

3.1.2　分布

PopPK 解析で推定された SG の中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）は、それぞれ 2.65 及び 0.929 L であり、対応する V_{ss} は、3.58 L であった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK20[redacted]-02 Report）。日本人被験者と非日本人被験者の間で、SG の V_c 及び V_p に差はなかった（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.1.3　代謝

SG の代謝を評価する試験は実施していない。SG の代謝は、内因性 IgG と同様に、ヒト化 RS7 免疫グロブリン G1κ（hRS7 IgG1κ）から低分子ペプチド及びアミノ酸への異化、並びに肝での UGT1A1 による SN-38 から活性のない代謝物 SN-38G への代謝によって媒介されると考えられる。

3.1.4　排泄

SG の PopPK 解析で推定された SG の平均 CL は 0.128 L/h であった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）。日本人被験者と非日本人被験者の間で、SG の CL に差はなかった（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。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 5.3.5.1.1、IMMX-PMX-SN38-188 Report [Report Revision 2]）。日本人被験者における GS-US-569-6172 試験のノンコンパートメント解析に基づく 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 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 10.2.1）。

SG の排泄を評価する試験は実施していない。SN-38 及び SN-38G は、主に肝胆道系を介して排泄され、尿中への排泄量は僅かであることが報告されている [1,6,10]。

3.2　母集団薬物動態解析

初回の PopPK 解析は、転移・再発乳癌被験者が登録された IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の併合データを用いて実施した（CTD 5.3.3.5.1、SG PopPK20[redacted]-01 Report）。その後、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験に加え、IMMU-132-09 試験を併合したデータを用いて PopPK

解析を実施した。以下、この PopPK 解析を「非日本人被験者の PopPK 解析」と称する（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）。さらに、GS-US-569-6172 試験を併合したデータを用いて PopPK 解析を更新した。以下、この PopPK 解析を「日本人被験者を含む最新 PopPK 解析」と称する（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.2.1　　データ及び方法

これまでに、3 つの分析対象物質、すなわち 1）SG、2）遊離 SN-38 及び 3）総抗体の PK 特性について、IMMU-132-01 試験の転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を含む様々な進行上皮癌を有する被験者 276 例、IMMU-132-05 試験の転移・再発 TNBC 被験者 253 例、並びに IMMU-132-09 試験の HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者 260 例から成る計 789 例から得られた併合濃度-時間データを用いた解析が実施済みであった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）。今般、日本人被験者に SG を投与したときの、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の PK 特性を明らかにするため、GS-US-569-6172 試験の進行固形癌被験者 51 例（転移・再発 TNBC 被験者 42 例を含む）から得られたデータを既存のデータセットに更に併合し、解析に用いた（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

最初に、先に構築した非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）の外部検証として、GS-US-569-6172 試験の進行固形癌又は転移・再発 TNBC を有する日本人被験者 51 例における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中濃度に対する当該既存モデルの予測性能を評価した後、必要に応じて PopPK モデルの改良を行うこととした（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。先に構築したモデルの GS-US-569-6172 試験データに対する外部検証の結果、構造モデルの再構築は不要であることが確認され、構造モデルパラメータは固定したうえで、GS-US-569-6172 試験のデータを用いて民族（日本人）の影響又は別の変量効果パラメータを検討した。

SG、遊離 SN-38 及び総抗体に対する先の PopPK 解析で共変量の影響が評価されており、その詳細は PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に示した。推定クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）値（mL/min）は、Cockcroft-Gault 式：

（[140 − 年齢] × 体重）/（72 × 血清クレアチニン）（女性の場合は 0.85 を乗じる；血清クレアチニン：mg/dL、年齢：歳、体重：kg）[4]により算出した。

肝機能障害は、米国国立がん研究所（NCI）Organ Dysfunction Working Group の基準（表 4）に従って分類した。

表 4　NCI Organ Dysfunction Working Group の肝機能障害の分類

Hepatic Function	Group A Normal	Group B Mild	Group C Moderate	Group D Severe
Bilirubin	≤ ULN	B1: ≤ ULN B2: > ULN to ≤ 1.5 × ULN	> 1.5 × ULN to ≤ 3 × ULN	> 3 × ULN
AST	≤ ULN	B1: > ULN B2: any	Any	Any

AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

最新の解析モデルより推定した個体別の PK パラメータ値に基づき、人種、民族（日本人、非日本人）及び UGT1A1 遺伝子型などの注目すべき共変量の影響を検討した（CTD 5.3.3.5.3、SG

PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.2.2　母集団薬物動態解析結果

3.2.2.1　非日本人被験者におけるサシツズマブ　ゴビテカン、遊離 SN-38 及び総抗体の母集団薬物動態解析

非日本人被験者の PopPK 解析では、SG、遊離 SN-38 及び総抗体のモデルの構築のため、それぞれ計 784 例、770 例及び 786 例から得られた血清中濃度データを使用した。

3.2.2.1.1　サシツズマブ　ゴビテカン

SG の PK は、2-コンパートメントモデルにより、適切に特徴付けることができた。CL、コンパートメント間のクリアランス（Q）、V_c 及び V_p に対してアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込み、指数値を推定した。SG の CL 及び V_{ss} は、それぞれ 0.128 L/h 及び 3.58 L と推定された（表 5）。アルブミンのベースライン値は、SG の CL に対して統計学的に有意な影響を及ぼしており（アルブミンの増加により CL が低下）、最終モデルに組み込まれた。SG の PopPK モデルの更なる詳細については PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に示した。

3.2.2.1.2　遊離 SN-38

遊離 SN-38 の PK は、2-コンパートメントモデルにより、適切に特徴付けることができた。見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけのコンパートメント間のクリアランス（Q/F）に対してアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込み、指数値を推定した。遊離 SN-38 のモデルは、個体別 SG 濃度の予測値から一定した一次放出過程を介して生成される遊離 SN-38 の逐次モデルとして構築した。見かけの中央コンパートメントの分布容積（V_c/F）及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）は、モデルの識別可能性を保証するために文献で報告されている値に固定した（表 5）。遊離 SN-38 の PopPK モデルの更なる詳細については PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に示した。

3.2.2.1.3　総抗体

総抗体の PK は、2-コンパートメントモデルにより、適切に特徴付けることができた。CL、Q、V_c 及び V_p に対してアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込んで推定した指数値及び CL の時間依存的な低下を適用した。総抗体の PopPK モデルは、SG 及び遊離 SN-38 の PopPK モデルとは独立して構築した。CL に対するアルブミンのベースライン値及び癌種の影響、V_c に対する性別の影響並びに残差に対する試験の影響は、統計学的に有意な共変量と特定され、最終モデルに組み込まれた（表 5）。総抗体の PopPK モデルの更なる詳細については PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に示した。

3.2.2.2　日本人被験者におけるサシツズマブ　ゴビテカン、遊離 SN-38 及び総抗体の最新の母集団薬物動態解析

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の濃度-時間データを使用して非日本人被験者の PopPK 解析を構築し（3.2.2.1 項）、GS-US-569-6172 試験の濃度-時間データを使用して外部検証を行った後、日本人被験者を含む最新 PopPK 解析により PK パラメータを再推定した（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.2.2.2.1　サシツズマブ　ゴビテカン

血清中 SG 濃度の実測値は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった。先に構築した SG の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）を GS-US-569-6172 試験データに適用したところ、本モデルによって日本人被験者における SG の濃度-時間データの中心傾向が適切に記述された。ただし、先に構築したモデルによる推定では、SG 濃度のばらつきが日本人被験者の実測値よりもやや大きかった。CL 又は V_c パラメータについて民族（日本人）の影響を推定したが、モデル適合度の改善はみられず、不要と判断した。そのため、SG の PK パラメータ値は、先の非日本人被験者での評価による推定値に固定し、関連する変動パラメータについて日本人被験者での再解析を行った。SG の PK パラメータを表 5 に示す。SG の PopPK モデルに関する更なる詳細については PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）に示した。

表 5　非日本人被験者及び日本人被験者における SG の PopPK パラメータ

Parameter	Previous PopPK Analyses in Non-Japanese Participants[a] Estimate (%RSE)	Updated PopPK Analyses in Japanese Participants[b] Estimate (%RSE)
CL (L/h)	0.128 (0.942%)	0.128 (fixed)
V_c (L)	2.65 (0.708%)	2.65 (fixed)
Q (L/h)	0.00513 (2.95%)	0.00513 (fixed)
V_p (L)	0.929 (2.57%)	0.929 (fixed)
Weight exponent on CL and Q	0.523 (6.27%)	0.523 (fixed)
Weight exponent on V_c and V_p	0.540 (5.48%)	0.540 (fixed)
Baseline serum albumin exponent on CL	−0.395 (12.1%)	−0.395 (fixed)
Time after the last dose on residual unexplained variability SD	0.00497 (10.5%)	0.00497 (fixed)
Interindividual variability variance on CL	0.0136 (12.7%)	0.00354 (54%) (for Japanese)
Residual unexplained variability SD on logarithmic SG	0.198 (4.41%)	0.149 (7%) (for Japanese)

%RSE = percentage of the relative standard error; PopPK = population pharmacokinetic; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan
a Model based on Studies IMMU-132-01, IMMU-132-05, and IMMU-132-09
b Model based on Study GS-US-569-6172
The structure of continuous covariate on any PK parameter (CL, V_c, Q, and V_p) was as follows:
PK parameter = PK parameter$_{typical}$ × (individual covariate/typical covariate)^{exponent}, where PK parameter$_{typical}$ was the PK parameter of a typical participant and exponent was the scaling factor for the corresponding covariate. Typical covariate values used were 70 kg for body weight and 38 g/L for albumin.
The covariate effect on residual of log-transformed SG concentration was modeled as follows:
Residual unexplained variability SD × (1 + time after the last dose on residual unexplained variability × time after the last dose).
Note: fixed parameters are in gray background. Estimated parameters have associated %RSE.
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Table 19

3.2.2.2.2　遊離 SN-38

血清中遊離 SN-38 濃度の実測値は、日本人被験者の方が非日本人被験者と比較して平均すると低かった。そこで、先の非日本人被験者を対象とした遊離 SN-38 の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に GS-US-569-6172 試験データを適用すると、先に構築したモデルによる濃度予測値は、日本人被験者の実測値よりも平均的に高値となることが判明した。これらの差について説明するため、遊離 SN-38 の SG からの一次放出率（K_{REL}）に対する民族（日本人）の影響を推定し、残差変動（residual unexplained variability; RUV）の推定値を更新した。これらの改良により GS-US-569-6172 試験における遊離 SN-38 の PK は、日本人被験者を含む最新 PopPK モデルによって適切に記述された。遊離 SN-38 の CL/F 又は V/F に対する民族（日本人）の潜在的な影響を説明するためのその他パラメータは不要と判断した。

遊離 SN-38 の PopPK パラメータを表 6 に示す。遊離 SN-38 の PopPK モデルに関する更なる詳細は、PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）に示した。

表 6　非日本人被験者及び日本人被験者における遊離 SN-38 の PopPK モデルパラメータ

Parameter	Previous PopPK Analyses in Non-Japanese Participants[a] Estimate (%RSE)	Updated PopPK Analyses in Japanese Participants[b] Estimate (%RSE)
First-order free SN-38 release rate from SG (1/h)	0.0937 (2.04%)	0.0937 (fixed)
Japanese ethnicity on K_{REL}	–	−0.451 (4%)
CL/F (L/h)	401 (0.891%)	401 (fixed)
Q/F (L/h)	243 (0.473%)	243 (fixed)
V_c/F (L)	49 (fixed)	49 (fixed)
V_p/F (L)	2177 (fixed)	2177 (fixed)
Weight exponent on CL/F and Q/F	0.519 (12.1%)	0.519 (fixed)
Time after the last dose on residual unexplained variability SD	0.00898 (7.61%)	0.00898 (fixed)
Study IMMU-132-01 on residual unexplained variability SD	−0.168 (21.5%)	−0.168 (fixed)
Interindividual variability variance on first-order SG release rate	0.397 (10.5%)	0.397 (fixed)
Interindividual variability variance on CL/F	0.630 (10.2%)	0.630 (fixed)
Logarithmic residual unexplained variability SD on logarithmic SN-38	−1.07 (4.49%)	−1.71 (6%) (for Japanese)
First-order SG release rate ~ CL/F covariance	0.406 (12.8%)	0.406 (fixed)

%RSE = percentage of the relative standard error; K_{REL} = first-order free SN-38 release rate from SG; PopPK = population pharmacokinetic; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan
a　Model based on Studies IMMU-132-01, IMMU-132-05, and IMMU-132-09.
b　Model based on Study GS-US-569-6172.
The structure of continuous covariate on any PK parameter (CL/F and Q/F) was as follows:
PK parameter = $\text{PK parameter}_{typical} \times (\text{individual covariate/typical covariate})^{exponent}$, where $\text{PK parameter}_{typical}$ was the PK parameter of a typical participant and exponent was the scaling factor for the corresponding covariate. The typical covariate value was 70 kg for body weight. The covariate effect on residual of log-transformed free SN-38 concentration was as follows: Residual unexplained variability SD × (1 + time after the last dose on residual unexplained variability × time after the last dose) × (1 + Study IMMU-132-01 on residual unexplained variability).
Note: fixed parameters in updated analysis are in gray background. Estimated parameters have associated %RSE.
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Table 22

3.2.2.2.3　総抗体

血清中総抗体濃度の実測値は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった。先に構築した総抗体の PopPK モデル（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）を GS-US-569-6172 試験のデ

ータに適用したところ、全体として、日本人被験者における総抗体の濃度-時間データは本モデルによってある程度適切に記述された。CL に対する民族（日本人）の影響（日本人の CL が約 20%増加）と、GS-US-569-6172 試験における異なる RUV を推定することにより、日本人データに対するモデル適合度が改善した。総抗体の PK パラメータ値及びその変動を表 7 に示す。総抗体の PopPK 解析の更なる詳細は PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）に示した。

表 7　非日本人被験者及び日本人被験者における総抗体の PopPK モデルパラメータ

Parameter	Previous PopPK Analyses in Non-Japanese Participants[a] Estimate (%RSE)	Updated PopPK Analyses in Japanese Participants[b] Estimate (%RSE)
CL (L/h)	0.0155 (3.63%)	0.0155 (fixed)
Japanese ethnicity on CL	–	0.204 (19%)
V_c (L)	2.97 (0.889%)	2.97 (fixed)
Q (L/h)	0.0105 (11.0%)	0.0105 (fixed)
V_p (L)	1.32 (13.3%)	1.32 (fixed)
Weight exponent on CL and Q	0.422 (17.3%)	0.422 (fixed)
Weight exponent on V_c and V_p	0.458 (8.82%)	0.458 (fixed)
Baseline serum albumin exponent on CL	−0.734 (16.0%)	−0.734 (fixed)
Other tumor type on CL	−0.112 (23.5%)	−0.112 (fixed)
Male sex on V_c	0.153 (18.4%)	0.153 (fixed)
Study IMMU-132-01 on residual unexplained variability SD	−0.140 (33.8%)	−0.140 (fixed)
Maximum relative reduction of CL	16.8 (22.9%)	16.8 (fixed)
Rate constant of the time effect on CL (1/h)	0.000391 (8.57%)	0.000391 (fixed)
Interindividual variability variance on CL	0.110 (10.5%)	0.110 (fixed)
Interindividual variability variance on V_c	0.0397 (12.6%)	0.0397 (fixed)
Proportional error CV	0.191 (6.34%)	0.140 (7%) (for Japanese)
Additive error SD (μg/mL)	21.8 (13.8%)	6.57 (22%) (for Japanese)
CL ~ V_c covariance	0.0390 (14.1%)	0.0390 (fixed)

%RSE = percentage of the relative standard error; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); PopPK = population pharmacokinetic; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan

a Model based on Studies IMMU-132-01, IMMU-132-05, and IMMU-132-09.

b Model based on Study GS-US-569-6172.

Since the dose used in the model was the SG dose, the true antibody CL and V parameters values equaled the model estimates multiplied by 0.92 (ratio of the molecular weight of the naked antibody to molecular weight of SG).

The structure of time-dependent CL was as follows:

$CL = CL_{linear} \times (1 - CLT/100 \times [1 - e^{-KEFF \times time}])$, where CL_{linear} was the linear CL at baseline, CLT was the maximum relative change of CL, and KEFF was the rate constant of the time effect.

The structure of continuous covariate on any PK parameter (CL, V_c, Q, and V_p) was as follows:

PK parameter = $PK\ parameter_{typical} \times (individual\ covariate/typical\ covariate)^{exponent}$, where $PK\ parameter_{typical}$ was the PK parameter of a typical participant and exponent was the scaling effect for the corresponding covariate. The typical covariate values were 70 kg for body weight and 38 g/L for albumin.

The structure of categorical covariate on any PK parameter (CL and V_c) was as follows:

PK parameter = $PK\ parameter_{typical} \times$ (1 + specific category on PK parameter).

The covariate effect on residual of total antibody concentration was as follows:

Residual unexplained variability SD × (1 + Study IMMU-132-01 on residual unexplained variability).

Note: fixed parameters in updated analysis are in gray background. Estimated parameters have associated %RSE.

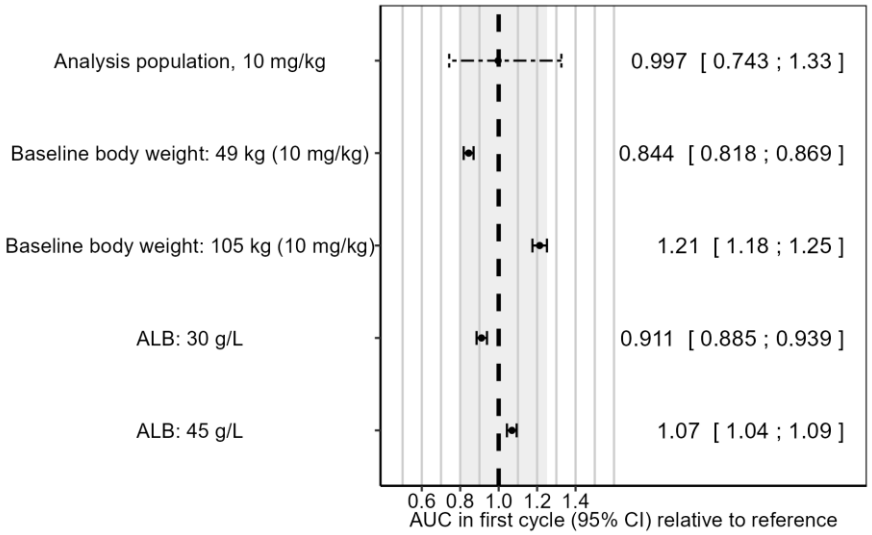
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Table 25

3.2.2.2.4　　曝露量に対する共変量の影響

先に構築した SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量の PopPK モデル（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に組み入れた、統計学的に有意な共変量の相対的影響を示したトルネード図をそれぞれ図 1、図 2 及び図 3 に示す。SG でのベースラインのアルブミン値及び体重、並びに遊離 SN-38 でのベースラインの体重のいずれも、SG 及び遊離 SN-38 の AUC に対する影響は限定的であり、相対曝露量は 80%～125%の範囲内と推定された。

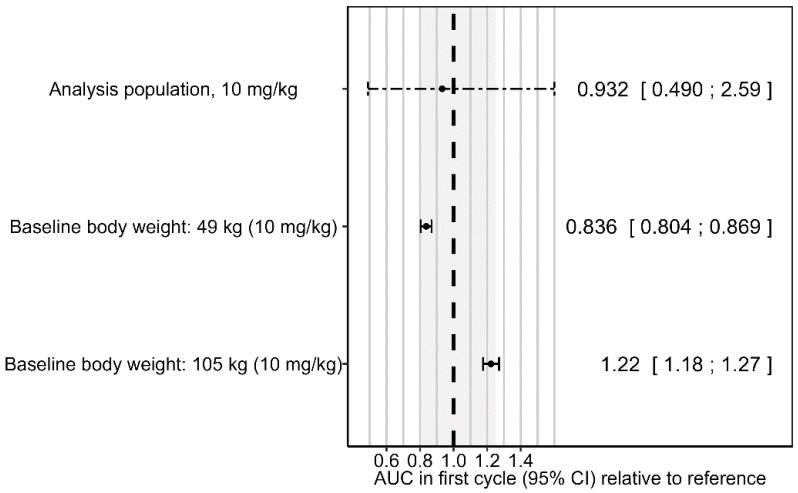
先の評価では、年齢、アルカリホスファターゼ（ALP）値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値、ビリルビン値、CL_{cr}及びベースラインの Trop-2 発現レベル等の連続共変量、並びに米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）、前治療、前治療数、UGT1A1 遺伝子型、UGT1A1 阻害剤／誘導剤の使用、肝機能障害及び腎機能障害等のカテゴリー共変量など、その他いくつかの臨床的に重要な共変量についても評価したが、これらの共変量に SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する統計学的に有意な相関又は臨床的に重要な影響は認められなかった。これらの連続及びカテゴリー共変量の評価に関する要約は、PopPK 解析報告書（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）に示した。

図 1　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）：初回サイクル時の SG の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響



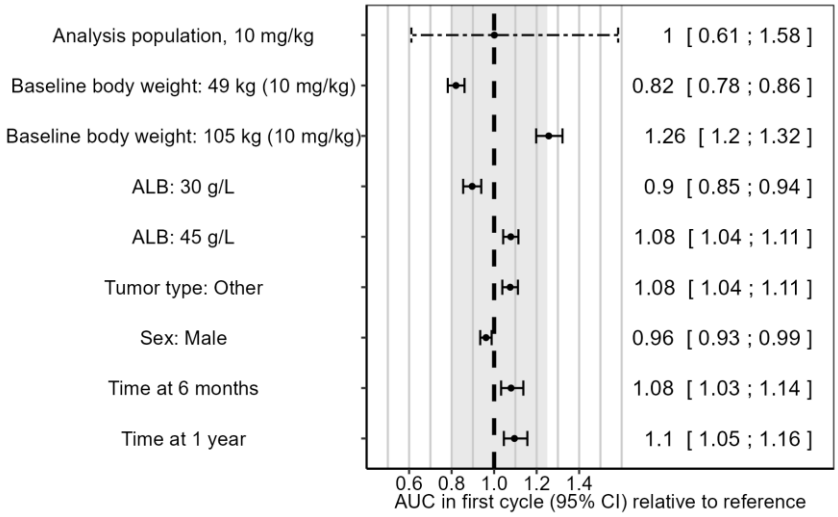
ALB = albumin; CI = confidence interval; PopPK = population pharmacokinetic; SG = sacituzumab govitecan
The AUC at the given covariate values was compared with the AUC predicted for a typical participant (defined as a participant with a body weight of 70 kg and baseline ALB of 38 g/L at the beginning of the SG study). Dots and error bars for covariates show the predicted relative AUC with 95% CI reflecting model parameter uncertainty. The dot and dashed error bar show the predicted individual AUC of the analysis population (SG 10 mg/kg) relative to reference, which accounted for interindividual variation.
Source: SG PopPK 20[redacted]-02, Figure 7

図 2　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20■-02 Report）：
初回サイクル時の遊離 SN-38 の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響



CI = confidence interval; PopPK = population pharmacokinetic; SG = sacituzumab govitecan
The AUC at the given covariate values was compared with the AUC predicted for a typical participant (defined as a participant with a body weight of 70 kg at the beginning of the SG study). Dots and error bars for covariates show the predicted relative AUC with 95% CI reflecting model parameter uncertainty. The dot and dashed error bar show the predicted individual AUC of the analysis population (SG 10 mg/kg) relative to reference, which accounted for interindividual variation.
Source: SG PopPK 20■-02, Figure 16

図 3　非日本人被験者の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20■-02 Report）：
初回サイクル時の総抗体の AUC に対する統計学的に有意な共変量の影響



ALB = albumin; CI = confidence interval; SG = sacituzumab govitecan
The AUC at the given covariate values was compared with the AUC predicted for a typical participant (defined as a female participant with metastatic BC with a body weight of 70 kg and baseline ALB of 38 g/L at the beginning of the SG study). Dots and error bars for covariates show the predicted relative AUC with 95% CI reflecting model parameter uncertainty. The dot and dashed error bar show the predicted individual AUC of the analysis population (SG 10 mg/kg) relative to reference, which accounted for interindividual variation.
Source: SG PopPK 20■-02, Figure 26

日本人被験者を含む最新 PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）において、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する民族（日本人）の影響を評価するために感度分析を行った。これらの結果は以下の 3.2.3.2.4 項に要約する。先に構築したモデル（CTD 5.3.3.5.2、

SG PopPK 20■-02 Report）で有意性を認めなかった共変量は、最新の解析でも SG 関連の血清中曝露量に対する重要な影響は示唆されなかった（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）。

3.2.3 内因性要因の影響

SG の PopPK 解析により、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、GS-US-569-6172 試験及び IMMU-132-09 試験の様々な進行上皮癌、進行固形癌、転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の被験者集団における人口統計学的因子及び疾患関連因子が共変量として PK に及ぼす潜在的な影響について、より広範な評価を行った（3.2 項）。最新の PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）による個体別の PK パラメータ推定値（GS-US-569-6172 試験の日本人被験者の PK パラメータを含む）を使用して、SG 10 mg/kg の初回サイクルの個体別の AUC 及び C_{max} を予測した。被験者の曝露量は、各被験者の共変量値（体重を含む）を使用して予測した。続いて全ての連続共変量及びカテゴリー共変量について相関性を解析するため、線形モデルを使用して、連続共変量については 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値における推定を、カテゴリー共変量については全てのカテゴリーに対して推定を行った。相対曝露量は、連続共変量については中央値の予測値で補正し、カテゴリー共変量については最もよくみられたカテゴリーの予測値で補正した。SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する内因性要因の影響を、以下の項に要約する。

3.2.3.1 臓器機能障害

3.2.3.1.1 腎機能障害

軽度又は中等度腎機能障害は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20■-02 Report、CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）。

3.2.3.1.2 肝機能障害

軽度肝機能障害は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20■-02 Report、CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）。

現在、中等度肝機能障害被験者における SG の PK 及び安全性を評価する第 1 相試験（IMMU-132-15 試験）が実施されている。

3.2.3.2 人口統計学的要因

3.2.3.2.1 年齢

年齢は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20■-02 Report 及び CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）。

3.2.3.2.2 体重

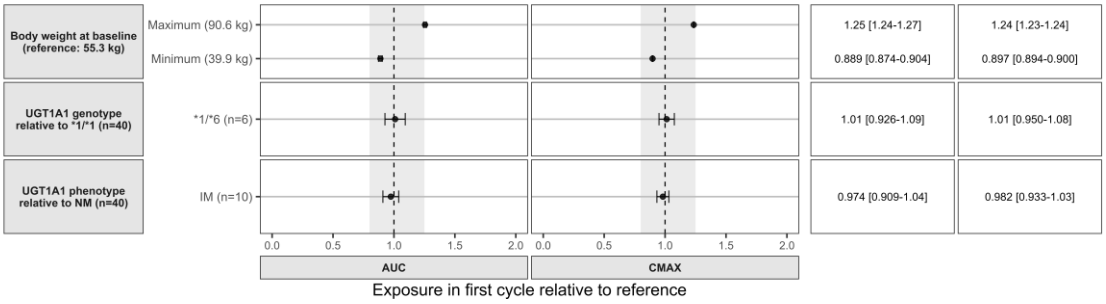
体重を SG、遊離 SN-38 及び総抗体の CL パラメータに対する共変量として組み入れた。体重 105 kg（全試験を通じた体重の 95 パーセンタイル値）の被験者では、体重が中央値の 67 kg であ

る典型的な被験者と比較して、SG の AUC は約 25%、遊離 SN-38 の AUC は約 35%、総抗体の AUC は約 31%、それぞれ増加すると推定された（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK E-R 20[redacted]-01 Report）。

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（図 4）。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（図 5 及び図 6）。

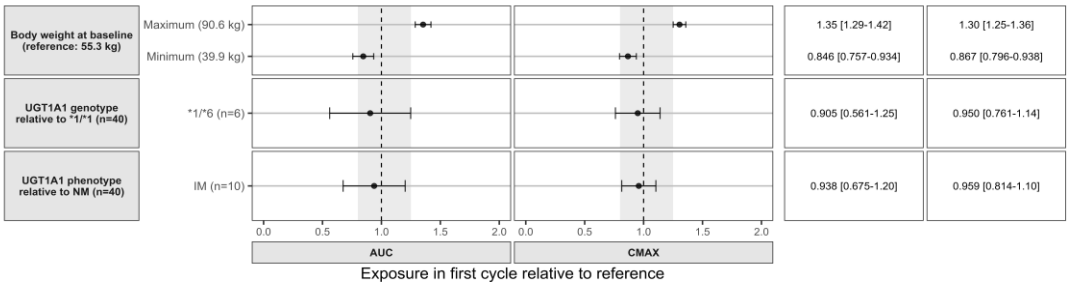
曝露量に対する体重の影響は、SG の体重に応じた投与レジメン並びに SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量の全体的な変動を考慮すると臨床的に重要ではないと考えられる。また、SG 10 mg/kg を投与された日本人被験者における推定曝露量の範囲は、非日本人被験者における推定曝露量の範囲に概ね含まれていた（表 8）。

図 4　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と SG の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］）



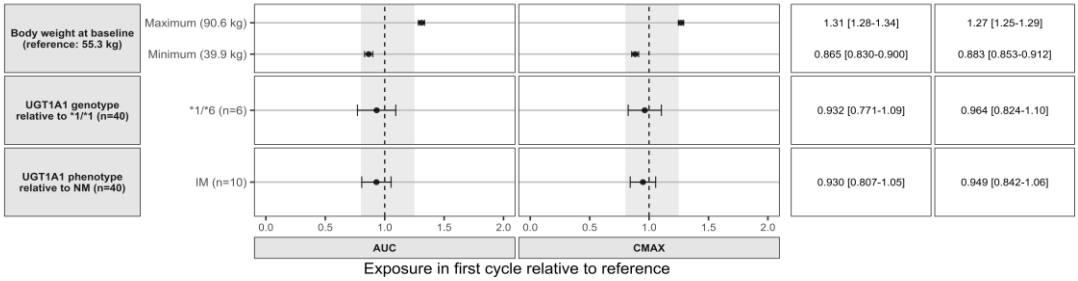
CI = confidence interval; IM = intermediate metabolizer; NM = normal metabolizer; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Categories with < 5 participants (4 participants with UGT1A1 genotype = *1/*28, 1 participant with UGT1A1 genotype = *28/*28, and 1 participant with UGT1A1 phenotype = PM) were excluded from the plot.
Source: PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 5

図 5　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と遊離 SN-38 の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］）



CI = confidence interval; IM = intermediate metabolizer; NM = normal metabolizer; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Categories with < 5 participants (4 participants with UGT1A1 genotype = *1/*28, 1 participant with UGT1A1 genotype = *28/*28, and 1 participant with UGT1A1 phenotype = PM) were excluded from the plot.
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 10

図 6　日本人被験者において典型的被験者と比較したときの体重、UGT1A1 遺伝子型及び UGT1A1 表現型と総抗体の曝露量との関係（相対曝露量［90% CI］）



CI = confidence interval; IM = intermediate metabolizer; NM = normal metabolizer; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Categories with < 5 participants (4 participants with UGT1A1 genotype = *1/*28, 1 participant with UGT1A1 genotype = *28/*28, and 1 participant with UGT1A1 phenotype = PM) were excluded from the plot.
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 15

3.2.3.2.3　　人種

人種は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report 及び CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.2.3.2.4　　日本人被験者と非日本人被験者の SG 関連の血清中曝露量の比較

日本人被験者を含む最新 PopPK 解析（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）において、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する民族（日本人）の影響を評価するために感度分析を行った。日本人被験者は非日本人被験者と比較して平均的に体重が軽く、日本人被験者での体重の中央値は 55 kg であったのに対し、非日本人被験者での体重の中央値は約 69 kg 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 試験において、SG 10 mg/kg の開始用量で投与された被験者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体のモデル推定曝露量を表 8 に要約する。

GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者に SG 10 mg/kg を投与したときの SG 及び総抗体の推定曝露量は、IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者における曝露量と同程度であった。遊離 SN-38 の曝露量は、GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者では、IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者と比較して低かった（平均して、AUC は 49%低値、C_{max} は 51%低値）。日本人被験者における遊離 SN-38 の推定曝露量は、平均してより低値であったものの、全体としては非日本人被験者における遊離 SN-38 の推定曝露量の範囲内であった（表 8）。GS-US-569-6172 試験における遊離 SN-38 の曝露量は先行の非日本人を対象とした試験と比較して見かけ上低かったが、これは試験間で PK 試料の処理方法に変更があり、GS-US-569-6172 試験では PK 試料の室温への曝露時間が短縮したことに起因する可能性がある。また、遊離 SN-38 の曝露量が日本人被験者では非日本人被験者と比較して低値となることを裏付ける潜在的な薬理学的機序は認められない。

表 8　PopPK 解析：SG 10 mg/kg の開始用量で投与された被験者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中 PK パラメータの予測値

PK Parameter Mean (%CV) [range]	IMMU-132-01			IMMU-132-05			IMMU-132-09			GS-US-569-6172		
	SG (N = 185)	Free SN-38 (N = 180)	Total Antibody (N = 186)	SG (N = 248)	Free SN-38 (N = 241)	Total Antibody (N = 246)	SG (N = 260)	Free SN-38 (N = 260)	Total Antibody (N = 260)	SG (N = 45)	Free SN-38 (N = 45)	Total Antibody (N = 45)
C_{max} from 0 to 168 hours after the first dose (ng/mL)	241,000 (11) [180,000-330,000]	105 (55) [38.5-408]	226,000 (28) [126,000-725,000]	240,000 (11) [179,000- 321,000]	97.6 (34) [48.1-264]	224,000 (22) [127,000-608,000]	237,000 (11) [82,300-378,000]	93.6 (43) [24.3-447]	235,000 (19) [87,500-470,000]	213,000 (8.0) [185,000-264,000]	47.7 (23) [30.3-83.5]	215,000 (18) [143,000-312,000]
AUC_{0-168h} after the first dose (ng•h/mL)	5,570,000 (23) [3,230,000-10,700,000]	3840 (74) [1290-27,200]	23,000,000 (28) [12,400,000-67,500,000]	5,600,000 (21) [3,690,000-12,500,000]	3700 (43) [1460-9950]	22,100,000 (23) [11,700,000-46,700,000]	5,710,000 (22) [1,630,000-11,700,000]	3600 (52) [727- 16,200]	23,300,000 (20) [8,210,000-38,800,000]	5,160,000 (21) [4,030,000-8,900,000]	1890 (42) [965-6170]	19,800,000 (18) [13,400,000-28,300,000]
AUC over the first cycle (ng•h/mL)	10,900,000 (25) [3,900,000-18,300,000]	7580 (75) [1450-56,300]	69,000,000 (35) [19,500,000-250,000,000]	10,700,000 (21) [4,150,000-17,800,000]	7160 (47) [2020-24,900]	64,100,000 (28) [25,900,000-147,000,000]	11,000,000 (23) [4,130,000-20,500,000]	7010 (62) [1880-47,600]	68,300,000 (27) [23,100,000-132,000,000]	9,690,000 (20) [4,370,000-13,300,000]	3580 (47) [1400-13,000]	55,000,000 (24) [20,500,000-86,400,000]
CAVG during treatment (ng/mL)[a]	16,100 (27) [7730-30,800]	11.4 (85) [2.87-106]	153,000 (52) [38,700-799,000]	17,400 (21) [6840-29,100]	11.7 (49) [4.01-36.8]	149,000 (42) [48,000-527,000]	17,000 (24) [7000-27,400]	10.9 (56) [3.18-59.6]	155,000 (43) [42,800-568,000]	15,000 (22) [8340-24,400]	5.58 (46) [2.95-19.4]	114,000 (30) [53,300-188,000]

%CV = percentage coefficient of variation; CAVG = average concentration; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan

a　CAVG accounted for dose reductions and dose delays during treatment.

SG 10 mg/kg represents starting doses between 9.4 and 10.5 mg/kg. All participants in Study IMMU-132-09 were included in the SG 10 mg/kg group. In Study IMMU-132-09, 1 participant's first dose was 3.212851 mg/kg, and 1 participant's first 4 doses were 7.5 mg/kg. Three other participants' first dose was less than 7.5 mg/kg.

%CV values were calculated as SD/mean × 100.

Source: SG PopPK 20[redacted]-02 Table 41, Table 42, and Table 43; SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Table 20, Table 23, and Table 26

3.2.3.2.5　　UGT1A1 遺伝子型

UGT1A1*28/*28 遺伝子型の被験者と UGT1A1*1/*1 又は UGT1A1*1/*28 遺伝子型の被験者との間で、SG 又は遊離 SN-38 の曝露量に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）。同様に、日本人被験者においても、異なる UGT1A1 遺伝子型（UGT1A1*1/*1 及び G/G ; UGT1A1*1/*28 及び G/G ; UGT1A1*28/*28 及び G/G ; UGT1A1*1/*1 及び G/*6）の被験者の間で、SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は同程度であった（図 4、図 5 及び図 6）。

3.2.3.2.6　　ベースラインの Trop-2 発現レベル

染色 H スコアに基づく Trop-2 発現レベルを示す連続共変量は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の被験者から利用可能であった。ベースラインの Trop-2 発現レベルと SG 及び総抗体の PopPK 最終モデルに基づく個体別の曝露量予測値との間に、意味のある相関は認められなかった。本解析時点において、GS-US-569-6172 試験の日本人被験者におけるベースラインの Trop-2 発現レベルに関するデータは利用できなかった。

3.2.4　　外因性要因の影響

SG の薬物相互作用に関する試験は実施していない。

SG と UGT1A1 阻害剤の併用により SN-38 の全身曝露量が増加し、副作用の発現率が高くなる可能性がある。UGT1A1 誘導剤を併用中の患者では、SN-38 の曝露量が低下する可能性がある。

既存の PopPK 解析で評価した被験者 789 例では、少数の被験者のみが SG 投与中に UGT1A1 阻害剤（16 例）又は誘導剤（5 例）を併用していた。UGT1A1 阻害剤又は誘導剤を併用した被験者におけるモデル推定された個体別の SG 及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 阻害剤又は誘導剤を併用しなかった被験者における曝露量と同程度であり、その範囲内であった（CTD 5.3.3.5.2、SG PopPK 20[redacted]-02 Report）。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（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

3.3　　曝露-反応関係

曝露-反応解析は、先に、転移・再発 TNBC 被験者計 277 例のデータを使用して実施した（CTD 5.3.4.2.1、SG E-R 20[redacted]-01 Report）。これらの解析から、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の臨床データに基づき、転移・再発 TNBC 被験者における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量と SG の有効性及び安全性との関係が特徴付けられた。この曝露-反応解析の結果、評価した有効性評価項目の奏効率（CR 及び ORR）及び生存期間（PFS 及び OS）が曝露量依存的に増加すること並びに評価した有害事象（好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐及び過敏症反応）の発現率が曝露量依存的に増加することが示された。SG 10 mg/kg の投与レジメンによる曝露量の範囲では、低用量と比較して高い有効性及び管理可能な安全性プロファイルが達成されると推定された。全体として、これらの解析結果から転移・再発 TNBC 被験者における SG 10 mg/kg の妥当性が裏付けられた。

同様のフレームワークを使用して、IMMU-132-09 試験の HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者計 260 例のデータを用いて有効性の曝露-反応解析を実施し、これまでの試験を通じて得られ

た乳癌被験者のデータを利用して安全性の曝露-反応解析を実施した（CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20■-03 Report）。HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者における曝露-反応関係は、先に評価した転移・再発 TNBC 被験者における結果と一致しており、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する治療レジメンとしての SG 10 mg/kg の妥当性が裏付けられた。

今般、GS-US-569-6172 試験の日本人被験者における曝露-反応関係を、先に評価した非日本人の固形癌被験者における解析結果と比較した（CTD 5.3.3.5.3、SG Pop-PK & E-R 20■-01 Report）。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、日本人の転移・再発 TNBC 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 を投与することにより臨床的に望ましい有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示され、日本人の転移・再発 TNBC 患者における本用法及び用量の妥当性が裏付けられた。

以下の項でこれらの重要な解析結果について要約する。

3.3.1 曝露-有効性解析

3.3.1.1 IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験を用いた曝露-有効性解析

曝露-有効性解析は、IMMU-132-01 試験（24 例）及び IMMU-132-05 試験（253 例）の転移・再発 TNBC 被験者計 277 例のデータを使用して実施した。イベント発現までの SG の平均濃度（$CAVG_{SG}$）が ORR の最も有意な曝露予測因子として、イベント発現までの総抗体の平均濃度（$CAVG_{tAB}$）が OS 及び PFS の最も有意な曝露予測因子として特定された。評価された曝露量の範囲内では、$CAVG_{SG}$ の高値は ORR の予測確率の高値と、$CAVG_{tAB}$ の高値は PFS 及び OS の延長と、それぞれ統計学的に有意に関連していた（CTD 5.3.4.2.1、SG E-R 20■-01 Report）。曝露をモデルに組み入れた場合、乳酸脱水素酵素（LDH）値及び前治療歴がそれぞれ OS 及び PFS に統計学的に有意な影響を与えることが確認されたことを除き、その他検討した共変量（例えば、年齢［連続又はカテゴリー共変量］、体重、人種、UGT1A1 遺伝子型、ベースラインの Trop-2 発現レベル、ECOG PS、癌に対する前治療歴、転移・再発乳癌に対する化学療法による前治療数）では有意な影響は認められなかった。LDH の高値は OS の短縮と関連していた。PFS はチェックポイント阻害剤（CPI）＋プラチナ製剤ベースの化学療法（CPI＋プラチナ製剤）による前治療歴のある被験者で最も短く、次いでプラチナ製剤ベースの化学療法による前治療歴のある被験者、次いで CPI による前治療歴のある被験者の順で短かった。PFS は、前治療が「Other」の被験者集団で最も長かった。

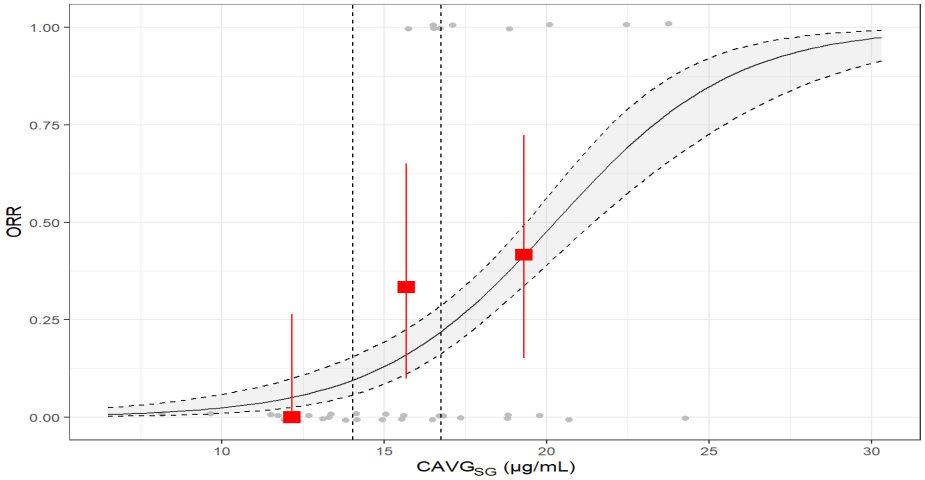
3.3.1.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者のデータを用いた曝露-有効性解析

GS-US-569-6172 試験において、21 日間を 1 サイクルとして Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を開始用量として投与された転移・再発 TNBC 被験者を対象に曝露-有効性関係を評価し（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20■-01 Report）、IMMU-132-05 試験の解析結果（CTD 5.3.4.2.1、SG E-R 20■-01 Report）と比較した。本曝露-有効性解析のデータセットには、GS-US-569-6172 試験で SG 投与による曝露の指標を評価するための PopPK パラメータ推定値及び各有効性評価項目のデータを有する計 36 例の日本人転移・再発 TNBC 被験を含めた。

有効性評価項目は ORR（CR＋PR）とした。GS-US-569-6172 試験で観察された奏効例の割合と、IMMU-132-05 試験データに基づいて先に構築されたモデルによる奏効予測確率との比較を図 7

に示す。日本人転移・再発 TNBC 被験者で評価された曝露範囲において、$CAVG_{SG}$ の高値と ORR の予測確率の高値との相関が示唆された。GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者における曝露-有効性関係は、先の非日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした曝露-有効性解析（CTD 5.3.4.2.1、SG E-R 20[redacted]-01 Report）の結果と一致していた。

図 7　ORR の実測値（GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者）及び ORR の予測確率（IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者に基づく）と $CAVG_{SG}$ の関係



$CAVG_{SG}$ = sacituzumab govitecan average concentration; CI = confidence interval; ORR = objective response rate
Gray circles indicate data from individual participants from Study GS-US-569-6172. Red closed squares (error bars) show the observed proportion of participants with the ORR (95% CI based on the Pearson-Klopper method) by exposure tertiles of Study GS-US-569-6172. Dashed vertical lines show the boundaries of the exposure tertiles of Study GS-US-569-6172. Solid (dashed and gray area) curves show the model-predicted probability of the ORR developed based on Study IMMU-132-05 (95% CI).
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 17

日本人被験者数が比較的少なく、本解析時点で PFS 及び OS データが十分に集積していないことから、OS 及び PFS の曝露-反応関係の評価は行わなかった。

3.3.2　曝露-安全性解析

3.3.2.1　IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験のデータを用いた曝露-安全性解析

曝露-安全性関係は、SG を開始用量として 8 mg/kg（IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験の 16 例）、10 mg/kg（IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の 550 例）、又は 12 mg/kg（IMMU-132-01 試験の 3 例）で 21 日間を 1 サイクルとして Day 1 及び 8 に投与された転移・再発乳癌（転移・再発 TNBC 又は HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌）の被験者を対象として評価した（CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20[redacted]-03 Report）。本曝露-安全性解析のデータセットには、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で SG 投与による曝露の指標を評価するための PopPK パラメータ推定値及び各安全性評価項目のデータを有する計 569 例の被験者（そのうち開始用量 SG 10 mg/kg 投与群は 96.7%）を含めた。

本解析での安全性の評価項目として、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+（各被験者で発現した有害事象の最も高い重症度の Grade に基づく）

を含めた。曝露-安全性解析は、ロジスティック回帰モデルを使用して実施した。様々な曝露の指標と安全性評価項目の関連性について評価し、最も統計学的に有意であった曝露の指標はモデル内に維持し、他の共変量の影響についても同モデリングフレームワーク内で評価した。

全体として、評価された有害事象と相関する最も統計学的に有意な曝露指標として、$CAVG_{SG}$ が一貫して特定された。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 の予測確率は、$CAVG_{SG}$ の上昇に伴い統計学的に有意に増加していた。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。試験と嘔吐及び地域と悪心の間の統計学的に有意な関係が特定され、それぞれの最終モデルにおいて曝露に加えて組み入れられたが、これらの共変量が関連する有害事象に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた。好中球減少症及び好中球減少症+のリスクは、UGT1A1 遺伝子型*28/*28 では、評価した他の遺伝子型と比較して高かった。

3.3.2.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者のデータを用いた曝露-安全性解析

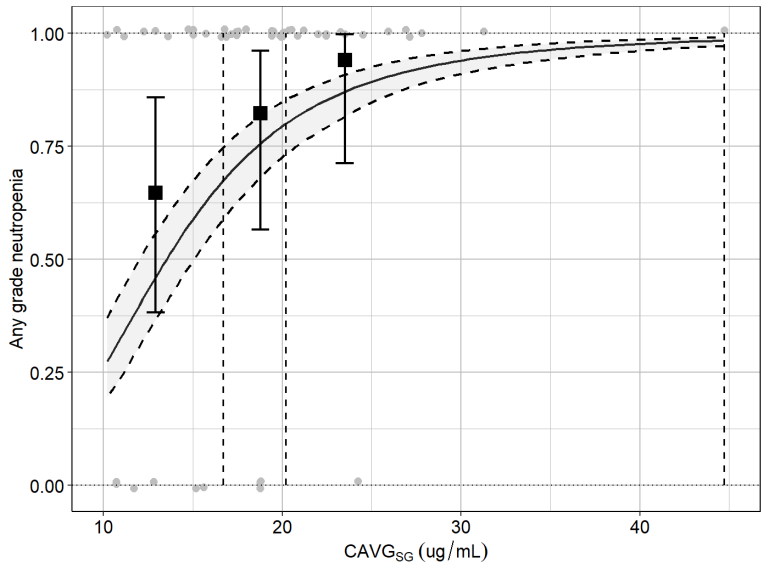
SG を開始用量として 6 mg/kg（GS-US-569-6172 試験の 6 例）又は 10 mg/kg（GS-US-569-6172 試験の 45 例）（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）で投与された日本人の進行固形癌（転移・再発 TNBC 又は HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を含む）被験者を対象として曝露-安全性関係を評価し、先に実施された試験でのデータを用いた曝露-安全性解析と比較した（CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20[redacted]-03 Report）。本曝露-安全性解析のデータセットには、GS-US-569-6172 試験で SG 投与による曝露の指標を評価するための PopPK パラメータ推定値及び各安全性評価項目のデータを有する計 51 例の日本人被験者を含めた。

日本人被験者の曝露-反応解析で評価した有害事象（悪心、嘔吐、下痢、過敏症+、好中球減少症及び好中球減少症+）において、$CAVG_{SG}$ 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（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。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（CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20[redacted]-03 Report）。発熱性好中球減少症は日本人被験者 1 例（2.0%）のみで発現したため、当該有害事象については評価対象外とした。

3.3.2.3　好中球減少症

日本人被験者における全 Grade の好中球減少症の発現割合及びモデルから推定された予測確率（非日本人被験者に基づく；CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20[redacted]-03 Report）と $CAVG_{SG}$ の関係（図 8）を評価したところ、先の非日本人被験者での結果と一致していた。同様の結果が Grade 3 以上及び Grade 4 の好中球減少症でも認められた（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。

図 8　曝露量の三分位別で評価した日本人被験者における全 Grade の好中球減少症の発現割合と予測確率（非日本人被験者に基づく）

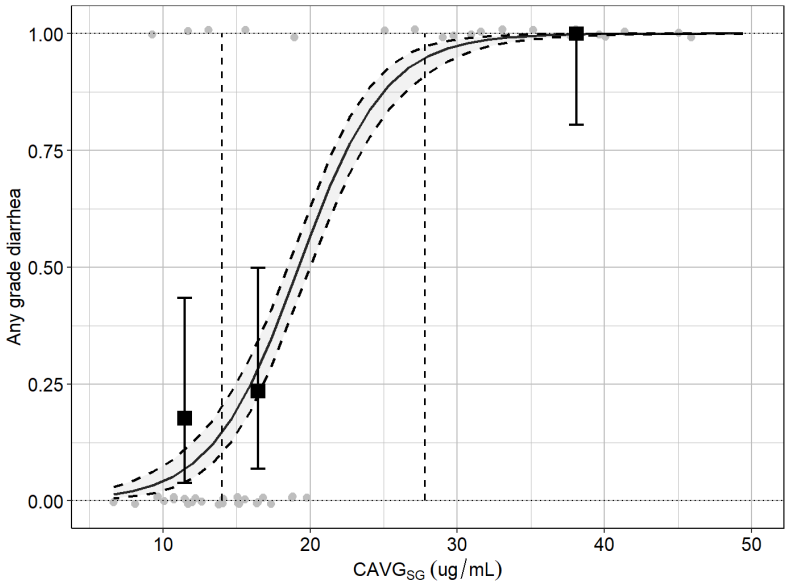


AE = adverse event; $CAVG_{SG}$ = sacituzumab govitecan average concentration; CI = confidence interval
Gray circles indicate data from individual participants. Closed squares (error bars) show the observed proportion of participants with the AE (95% CI based on the Pearson-Klopper method) by $CAVG_{SG}$ tertile and are plotted at the median $CAVG_{SG}$ of each tertile. Dashed vertical lines show the boundaries of the $CAVG_{SG}$ tertiles. Solid (dashed and gray area) curves show the model-predicted probability of the AE (95% CI).
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 23

3.3.2.4　　下痢

日本人被験者における全 Grade の下痢の発現割合及びモデルから推定された予測確率と $CAVG_{SG}$ の関係を図 9 に示す。モデルによって予測された曝露-反応関係は、GS-US-569-6172 試験の曝露量の三分位別で評価した下痢の発現割合とよく一致していた。

図 9　曝露量の三分位別で評価した日本人被験者における全 Grade の下痢の発現割合と予測確率（非日本人被験者に基づく）（$CAVG_{SG}$ 0～50 μg/mL の範囲で示す）



AE = adverse event; $CAVG_{SG}$ = Sacituzumab govitecan average concentration; CI = confidence interval
Gray circles indicate data from individual participants. Closed squares (error bars) show the observed proportion of participants with the AE (95% CI based on the Pearson-Klopper method) by $CAVG_{SG}$ tertile and are plotted at the median $CAVG_{SG}$ of each tertile. Dashed vertical lines show the boundaries of the $CAVG_{SG}$ tertiles. Solid (dashed and gray area) curves show the model-predicted probability of the AE (95% CI).
Source: SG PopPK & E-R 20[redacted]-01, Figure 20.

3.3.2.5　　他の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た曝露-反応解析で他の注目すべき有害事象（悪心、嘔吐、過敏症+、好中球減少症+）について評価したところ、先の非日本人固形癌被験者を対象とした解析と同様に、血清中 $CAVG_{SG}$ の高値とこれら全 Grade の有害事象の発現割合の増加との間に相関がみられた（CTD 5.3.3.5.3、SG PopPK & E-R 20[redacted]-01 Report）。なお、発熱性好中球減少症は日本人被験者の 1 例（2.0%）のみで報告されたため、曝露-反応関係の評価は行わなかった。全体として、GS-US-569-6172 試験の日本人被験者における曝露-安全性関係は、先の非日本人固形癌被験者を対象とした曝露-安全性解析で得られた知見と一致していた（CTD 5.3.4.2.2、SG E-R 20[redacted]-03 Report）。

3.3.3　　転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者における用量の妥当性

IMMU-132-05 試験の転移・再発 TNBC 患者に対する SG の投与レジメン（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）は、IMMU-132-01 試験の結果に基づき選択した。IMMU-132-01 試験では、標準的な 3＋3 デザインに従い、事前に規定した初回用量レベル 8、12 及び 18 mg/kg による群逐次用量漸増を行った。その結果、SG の最大耐量（MTD）は 12 mg/kg とされたが、当該用量では数例の被験者が投与延期及び減量に至った。

IMMU-132-01 試験の第 2 相パートでは、被験者を 8 mg/kg 用量に、続いて 10 mg/kg 用量に逐次的に登録した。これら 2 つの用量レベルにより、癌種を問わずそれぞれ 81 例及び 97 例の被験者に SG が投与された時点で中間解析を実施した。その結果、いずれの用量でも、正式に決定され

た MTD の 12 mg/kg と比較して、初回サイクルでの忍容性は良好であり、投与継続時の安全性プロファイルに改善がみられた。また、これら 2 つの用量レベルで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。しかし、10 mg/kg 用量では、8 mg/kg 用量と比較して、様々な癌種を含む被験者で高い ORR（それぞれ 22%及び 10%）及び CBR を達成した [9]。これらの結果に基づき、IMMU-132-05 試験を含むその後の試験で評価する用量として 10 mg/kg が選択された。IMMU-132-05 試験における SG 10 mg/kg の投与レジメンによる有効性の結果は、CTD 2.7.3、3.3.1 項及び 3.4.1 項に示した。

GS-US-569-6172 試験第 1 相用量漸増パートでは、日本人進行固形癌患者を対象とした評価用量として、最初に評価する保守的な用量レベルの SG 6 mg/kg に加え、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験で示された忍容可能な安全性プロファイルに基づき SG 10 mg/kg が選択された。

GS-US-569-6172 試験は、日本人進行固形癌患者における SG の安全性、忍容性及び PK を特徴付け、臨床的有用性を確認することを目的として実施しており、日本人進行固形癌被験者における第 1 相パート（用量設定サブスタディ）と、日本人の転移・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 相パートにより構成されている。なお、第 1 相パートでは、UGT1A1（SN-38 の主要代謝酵素）の遺伝子多型の影響についても評価した。

第 1 相パートでは、日本人被験者における SG、総抗体及び遊離 SN-38 の血清中曝露量（AUC 及び C_{max}）は、SG 6～10 mg/kg の用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。また、日本人被験者において、SG 関連の血清中曝露量への UGT1A1 遺伝子型の影響は認められなかった。全体として、GS-US-569-6172 試験の日本人進行固形癌被験者における SG 関連の血清中曝露量は、IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者で観察された曝露量と概ね同程度又はその範囲内であった。

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートにおける安全性は、SG の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、非日本人被験者での安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の懸念は特定されなかった。

第 1 相パートのこれらのデータに基づき、UGT1A1 遺伝子多型を有する被験者を含め、日本人被験者に対する第 2 相パートの推奨用量として、SG 10 mg/kg の選択が DMC により支持された。GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 患者を対象とした第 2 相パートにおける SG 10 mg/kg による有効性及び安全性データは、先行の IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 患者を対象として同用量を投与したときの結果と一致しており、日本人患者に対する SG 10 mg/kg の投与レジメンの妥当性が確認された。

選択された SG 投与レジメンの妥当性は、GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした曝露-有効性及び曝露-安全性解析で、非日本人被験者を対象とした試験で確立されていた曝露-反応関係と比較することにより更に裏付けられた。

全体として、日本人転移・再発 TNBC 被験者において SG 10 mg/kg の投与レジメンで観察された曝露量の範囲内で、血清中曝露量の高値は ORR 高値と関連していた。日本人転移・再発 TNBC 被験者におけるこれらの曝露-有効性関係は、先の非日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした曝露-有効性解析の結果と一致していた。また、評価した全ての有害事象は、SG の血清中曝露量と相関していたことから、10 mg/kg の用量レベルで投与することにより安全性を損なうことなく有効性を最大化することが可能と考えられた。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、臨床的に意味のある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。

4　特別な試験

4.1　QT サブスタディ

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。推定されたパラメータの傾き並びに 10 mg/kg の用量レベルにおける SG 及び遊離 SN-38 の曝露量に基づくと、高い濃度を有する被験者で 10 ms の閾値を超える QT 延長が生じる可能性は否定できないものの、データを総合すると、20 ms 超の QT 延長が生じる可能性は低いと考えられる（CTD 5.3.5.4.1、IMMX-PMX-SN38-2457 試験、CSR［Amended Report］）。

4.2　免疫原性試験

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験の被験者における SG 又はその成分の免疫原性を評価するために、ADA 及び NAb を検出する分析法を、実施当時の適切な規制要件及び規制当局のガイダンスに従って、開発・バリデートし、評価に用いた。

ADA の分析法では、多層的アプローチ、すなわち、抗体を検出するためのスクリーニングアッセイ、抗体の特異性を判断するための確認アッセイ、hRS7 IgG ドメインに対する抗体の特異性を判断するためのドメイン特異的確認アッセイ及び抗体反応の半定量的測定結果を得るための抗体価アッセイを用いる。バリデーションカットポイントの評価において、疾患状態集団でみられる各被験者の血清試料反応の変動の大きさを考慮して、疾患特異的試験カットポイントは実試料を用いて算出し、実試料の ADA 評価に使用した。ADA 反応を更に特徴付けるために、全ての ADA 陽性試料を対象に競合リガンドを用いた NAb 分析法により中和活性を測定した。ADA 及び NAb の分析法はいずれも、事前に規定された試料採取時点で ADA 又は NAb を検出するための十分な感度を有していた。分析法の詳細は CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 3 に示した。

ISI の免疫原性解析対象集団には IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験で SG が少なくとも 1 回投与され、免疫原性評価用の血液試料が少なくとも 1 回採取された全被験者を含めた。免疫原性データの評価のために使用した ADA 陽性の定義は、CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.2.2 に示した。臨床免疫原性データ解析法の詳細は、CTD 5.3.5.4.2、ISI 統計解析計画書（SAP）に示した。

4.2.1　抗薬物抗体反応併合解析

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 試験の被験者における SG に対する ADA 反応の要約は 2 項に示した。

SG 10 mg/kg が少なくとも 1 回投与された被験者での SG に対する ADA 反応について、全体的な要約及び試験間の比較を表 9 に示す。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 試験全体で、ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ 913 例及び 829 例の被験者において評価可能であった。

ADA 出現率が評価可能であった被験者 829 例中 9 例（1.1%）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。試験治療下での ADA が検出された被験者では、ADA は、概し

て最終来院日（範囲：最終来院日で出現した被験者での初回 SG 投与後 36～245 日）に検出された（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.5 及び Listing 1）。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 の抗体増強が確認された被験者は認められなかった。試験治療下での ADA が検出された被験者 9 例中 6 例において NAb が陽性であった。

全体として SG の臨床開発プログラムにおける ADA 出現率は非常に低かった。

表 9　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：SG に対する ADA 反応の要約（IMMU-132 ISI 対象集団）

	IMMU-132-01 SG (10 mg/kg) (N = 221)	IMMU-132-05 SG (10 mg/kg) (N = 258)	IMMU-132-06 SG (10 mg/kg) (N = 133)	IMMU-132-09 SG (10 mg/kg) (N = 257)	GS-US-569-6172 SG (10 mg/kg) N = 44	Total 01, 05, 06, 09, 6172 SG (10 mg/kg) (N = 913)
Evaluable for ADA prevalence	221	258	133	257	44	913
Any ADA positive (baseline or postbaseline)	2 (0.9%)	4 (1.6%)	4 (3.0%)	0	0	10 (1.1%)
ADA positive at baseline	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
ADA positive postbaseline	1 (0.5%)	4 (1.6%)	4 (3.0%)	0	0	9 (1.0%)
Evaluable for ADA incidence (treatment emergent)	210	242	109	224	44	829
ADA positive postbaseline and not detected at baseline (treatment-induced ADA)	1 (0.5%)	4 (1.7%)	4 (3.7%)	0	0	9 (1.1%)
Persistent positive[a]	1 (0.5%)	3 (1.2%)	4 (3.7%)	0	0	8 (1.0%)
Transient positive[b]	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.1%)
ADA positive postbaseline and positive at baseline	0	0	0	0	0	0
Treatment-boosted ADA[c]	0	0	0	0	0	0
ADA incidence (treatment emergent)[d]	1 (0.5%)	4 (1.7%)	4 (3.7%)	0	0	9 (1.1%)
ADA not detected postbaseline and positive at baseline	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
NAb incidence (treatment emergent)[e]	1 (0.5%)	3 (1.2%)	2 (1.8%)	0	0	6 (0.7%)

ADA = antidrug antibody; ISI = Integrated Summary of Immunogenicity; NAb = neutralizing antibody; SG = sacituzumab govitecan

a Persistent-positive ADA: positive at > 1 postdose assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or positive at last postdose assessment.

b Transient-positive ADA: having ≥ 1 postdose ADA-positive assessment and not fulfilling the conditions of persistent-positive ADA.

c Treatment-boosted ADA: baseline positive ADA titer that was boosted to a 9-fold (2-step dilutions) or higher level following drug administration.

d ADA incidence (treatment-emergent ADA): the sum of both treatment-induced and treatment-boosted ADA.

e NAb incidence (treatment-emergent) is defined as NAb-positive assessment on treatment-emergent ADA-positive samples.

Evaluable for ADA prevalence population includes participants who have at least 1 nonmissing reportable ADA result. Evaluable for ADA incidence population includes participants who have at least 1 nonmissing postbaseline ADA result.

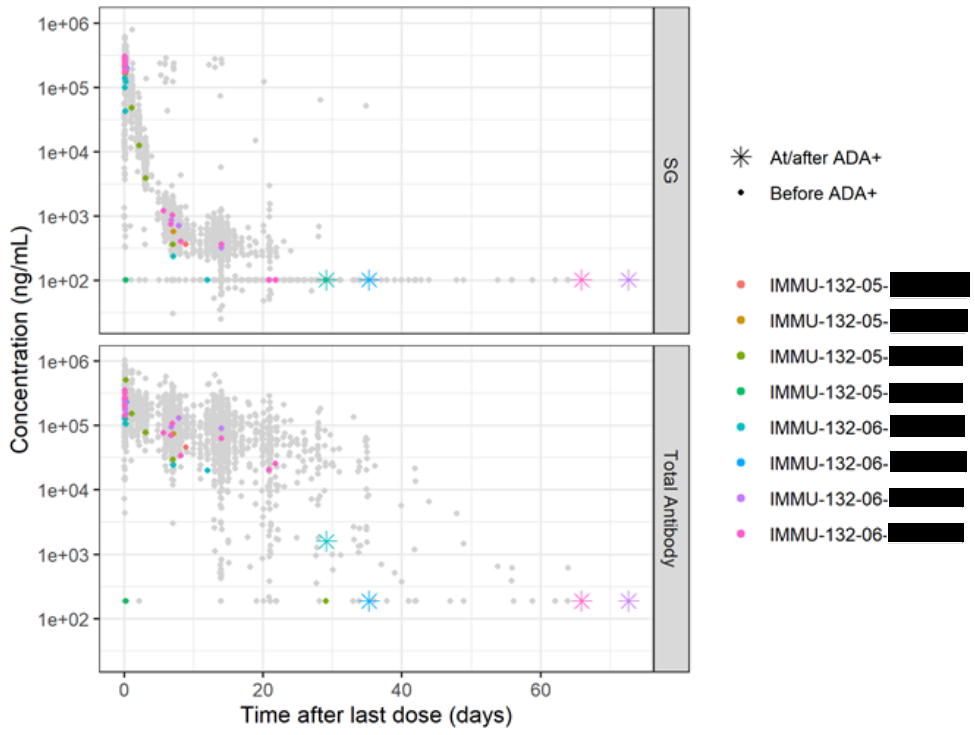
Source: ISI, Table 1,GS-US-569-6172 Primary TNBC Table 15.10.1.4.1 and Table 15.10.1.4.2

4.2.2　　SG 及び総抗体の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

SG 及び総抗体の PK に対する免疫原性の影響は、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験から得られた血清中濃度及び ADA データを使用して評価した（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.4）。試験治療下での ADA 反応が認められた被験者 9 例中 8 例で PK データが利用可能であった。ADA 陽性（色付きの記号）及び ADA 陰性（灰色の丸）の被験者における SG 及び総抗体濃度の経時的推移を図 10 に示す。全体として、ADA 陽性被験者における SG の血清中曝露量は、ADA 陰性被験者の曝露量の範囲内であった。

試験治療下での ADA 出現率は非常に低かった（1.1%）ことから、PopPK 解析による SG 又は総抗体の曝露量に対する ADA の影響の定量的評価は行わなかった。

図 10　IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験：併合データに基づく ADA 反応別の最終投与後の SG 及び総抗体の血清中濃度推移



ADA = antidrug antibody; ADA+ = antidrug antibody positivity; PK = pharmacokinetic(s); SG = sacituzumab govitecan
Gray scatter shows PK data from participant-level ADA-negative participants. Asterisks show PK samples in participant-level ADA-positive participants after their first time-matched ADA-positive PK samples.
Source: SG PK/ADA 20[redacted]-01

4.2.3　　有効性に対する抗薬物抗体の影響

IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験において SG に対する ADA 反応が陽性であった被験者は少数であったことから、SG の有効性に対する ADA の影響を評価するための正式な解析は行わなかった。全体として、有効性に対する ADA による明らかな影響は認められなかった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.5）。

4.2.4　　安全性に対する抗薬物抗体の影響

試験治療下での ADA が出現した全被験者 9 例（1.1%）において、開始用量として SG 10 mg/kg が投与されていた。これらの被験者において、SG に関連ありと判断された重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.6.5）。試験治療下での ADA が出現した被験者のうち、過敏症+の有害事象が認められた被験者は 2 例（0.2%）のみであった（IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-06 試験で各 1 例）。これらの有害事象はいずれも ADA 陽性となった評価時点での発現ではなかった。これらの被験者の NAb の測定結果は陽性であった。免疫性有害事象が発現した被験者は認められなかった。過敏症+及び免疫性有害事象は CTD 5.3.5.4.2、ISI、Table 12 に定義した。

SG を投与された被験者における ADA の出現率は低かった。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。安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

5　全試験を通しての臨床薬理の要約

吸収、代謝、分布及び排泄

全体として、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、SG 及び総抗体の血清中曝露量は、GS-US-569-6172 試験（SG 10 mg/kg）の日本人被験者と IMMU-132-05 試験（SG 10 mg/kg）の非日本人被験者で同程度であった。日本人被験者での遊離 SN-38 の血清中曝露量は IMMU-132-05 試験の非日本人被験者と比較して平均すると低かったが、概ね IMMU-132-05 試験でみられた遊離 SN-38 の曝露量の範囲内であった。

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 PopPK 解析によって推定された SG の V_{ss} 及び CL は、それぞれ 3.58 L 及び 0.128 L/h であった。SG の V_c 又は V_p に、日本人被験者と非日本人被験者の間で差はなかった。SG の CL についても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。日本人被験者における GS-US-569-6172 試験のノンコンパートメント解析に基づく 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。

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、必要に応じて感度分析により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。

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。

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。

先の PopPK 解析と同様に 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。

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。

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被験者と同程度であった。

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（CTD 5.3.4.2.1、SG E-R 20[redacted]-01 Report）。

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、$CAVG_{SG}$ 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。

臨床免疫原性

GS-US-569-6172 試験において、SG に対するベースライン又は試験治療下での ADA が検出された被験者は認められなかった。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。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。

6　参考文献

1 CAMPTOSAR®, Pfizer Inc. CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride) injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. NY, NY. Revised January. 2022.

2 Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Arrojo R, Liu D, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers. Bioconjug Chem 2015;26 (5):919-31.

3 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.

4 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

5 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.

6 Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res 2001;7 (8):2182-94.

7 Musolino A, Gradishar WJ, Rugo HS, Nordstrom JL, Rock EP, Arnaldez F, et al. Role of Fcgamma receptors in HER2- targeted breast cancer therapy. Journal for immunotherapy of cancer 2022;10 (1).

8 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in Oncology Version 4.2023 Breast Cancer. 2023:1-256.

9 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.

10 Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos 2000;28 (4):423-33.

11 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

12 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

7　付録

7.1　臨床薬理試験の概要表

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Study Reports of Controlled Clinical Studies	IMMU-132-09 (TROPiCS-02)	To assess and compare the efficacy of SG to TPC as measured by PFS as determined by BICR using RECIST v1.1	Phase 3, open-label, randomized, multicenter, international	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle or • Single-agent TPC[a]	Until PD or unacceptable toxicity	Randomized: Total: 543 SG: 272 TPC: 271 Treated: Total: 517 SG: 268 TPC: 249	Participants with metastatic or locally recurrent inoperable HR+/HER2− BC who have been treated with CDK 4/6 inhibitor, endocrine therapy, taxane, and at least 2 but no more than 4 prior chemotherapy regimens for metastatic disease.	Study ongoing; IMMU-132-09 Primary IMMU-132-09 Interim 2
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IMMU-132-01	Phase 1: to evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent and to determine a maximum acceptable dose 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	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket	SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[b]	Until PD or unacceptable toxicity	Total: 402[c] HR+/HER2−: 54[d] TNBC: 108[e]	Participants with metastatic epithelial cancer that was relapsed or refractory to at least 1 standard therapy for their tumor type. Participants with HR+/HER2− metastatic BC had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting.	Study completed; IMMU-132-01 Interim; IMMU-132-01 Final
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	IMMU-132-05 (ASCENT)	To compare the efficacy of SG to TPC as measured by independently reviewed PFS in participants who are BM-negatives	Phase 3, randomized, open-label, controlled, multicenter	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle or • Single-agent TPC[a]	Until PD or unacceptable toxicity	Randomized: Total: 529 SG: 267 TPC: 262 Treated: Total: 482 SG: 258 TPC: 224	Participants with locally advanced or metastatic TNBC who were either refractory or had relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens.	Study completed: IMMU-132-05 Final
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IMMU-132-06 (TROPHY-U-01)	To assess the ORR as centrally reviewed by an IRC (also referred to as independent review assessment)	Phase 2, open-label, multicenter, international	SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle	Until PD or unacceptable toxicity	Enrolled: Total: 182 Cohort 1: 151 Cohort 2: 31 Treated: Total: 135 Cohort 1: 113 Cohort 2: 22	Cohort 1: participants with metastatic UC who progressed after platinum-based and PD-1/PD-L1–based therapies. Cohort 2: platinum-ineligible participants with metastatic UC who progressed after PD-1/PD-L1–based therapy.	Study ongoing:

2.7.2 臨床薬理試験

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	GS-US-569-6172 (ASCENT-J02)	Phase 1: to assess the safety, tolerability, and RP2D of SG in Japanese participants Phase 2: to evaluate the efficacy of SG in Japanese participants with mTNBC, HR+/HER2− mBC, or mUC	Phase 1/2, open-label, multicenter	Phase 1: dose escalation, SG 6 and 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle Phase 2: SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle	Until PD or unacceptable toxicity	Enrolled: Total: 52 Phase 1: 16 Phase 2 mTNBC: 36 Treated: Total: 51 Phase 1: 15 Phase 2 mTNBC: 36	Phase 1: participants with advanced solid tumors who were refractory to or intolerant of all standard therapy or for who no standard of therapy is available. Phase 2 mTNBC Cohort: participants with r/r mTNBC who have received at least 2 chemotherapy regimens Phase 2 HR+/HER2− mBC Cohort: participants with r/r HR+/HER2− mBC who have received 2 prior chemotherapy regimens. Phase 2 mUC Cohort: participants with locally advanced unresectable or mUC who have received a platinum-containing regimen and anti-PD-1/PD-L1 therapy.	Study ongoing: GS-US-569-6172 Primary TNBC

BICR = blinded independent central review; BM = brain metastasis; CDK = cyclin-dependent kinase; GBM = glioblastoma multiforme; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IRC = independent review committee; IV = intravenous; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; mUC = metastatic urothelial cancer; NSCLC = non–small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death-ligand 1; PFS = progression-free survival; r/r = relapsed/refractory; RECIST v1.1= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; RP2D = recommended Phase 2 dose; SCLC = small-cell lung cancer; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UC = urothelial cancer

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

b Starting doses of 8, 10, 12, and 18 mg/kg were evaluated during the dose escalation phase (Phase 1) of this study.

c Of the 514 participants enrolled, 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 BC, 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. Patients with GBM were also eligible, but were not required to have metastatic disease.

d 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+/HER− 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.

e Overall, 144 participants with TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 144 participants, 108 had received at least 2 prior therapies for metastatic disease and were treated with SG at a starting dose of 10 mg/kg.

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 7
1　背景および概観 10
1.1　臨床的有効性の概観 11
1.1.1　IMMU-132-05 試験：転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性を裏付けるための試験 13
1.1.2　IMMU-132-01 試験：転移・再発トリプルネガティブ乳癌を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性評価に補足的データを提供する試験 15
1.1.3　GS-US-569-6172 試験：日本人の転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性を評価する試験 17
2　個々の試験結果の要約 19
2.1　IMMU-132-05 試験 19
2.2　IMMU-132-01 試験 21
2.3　GS-US-569-6172 試験 23
3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1　全般的な統計学的考察 26
3.1.1　IMMU-132-05 試験：全般的な統計学的考察 26
3.1.2　IMMU-132-01 試験：全般的な統計学的考察 27
3.1.3　GS-US-569-6172 試験：全般的な統計学的考察 27
3.2　試験対象集団 28
3.2.1　IMMU-132-05 試験：試験対象集団 28
3.2.2　IMMU-132-01 試験：試験対象集団 34
3.2.3　GS-US-569-6172 試験：試験対象集団 34
3.2.4　試験対象集団の比較 39
3.3　全有効性試験の結果の比較検討 40
3.3.1　IMMU-132-05 試験：有効性の結果 40
3.3.1.1　無増悪生存期間 40
3.3.1.1.1　主要有効性評価項目：IRC 判定による無増悪生存期間（BM-ve 集団） 40
3.3.1.1.2　無増悪生存期間に関する補足的解析 42
3.3.1.1.3　無増悪生存期間に関する感度分析 44
3.3.1.2　副次評価項目：全生存期間 45
3.3.1.3　その他の副次有効性評価項目 47
3.3.2　IMMU-132-01 試験：有効性の結果 49
3.3.3　GS-US-569-6172 試験：有効性の結果 50
3.3.3.1　主要有効性評価項目 50
3.3.3.2　副次有効性評価項目 51
3.3.3.2.1　治験責任医師判定により確定された ORR 51
3.3.3.2.2　IRC 判定による無増悪生存期間 52

3.3.3.2.3　治験責任医師判定による無増悪生存期間 54
3.3.3.2.4　その他の副次有効性評価項目 55
3.3.4　有効性の結果の比較 57
3.4　サブグループにおける有効性の結果の比較 57
3.4.1　IMMU-132-05 試験：サブグループにおける有効性の結果 57
3.4.2　IMMU-132-01 試験：サブグループにおける有効性の結果 72
3.4.3　GS-US-569-6172 試験：サブグループにおける有効性の結果 72
3.4.4　サブグループにおける有効性の結果の比較 74
3.5　有効性の要約 74
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 77
5　効果の持続、耐薬性 79
6　参考文献 82
7　付録 83
7.1　有効性に関連する試験の概要表 84

表目次

頁

表 1　SG の転移・再発トリプルネガティブ乳癌を対象とした臨床開発プログラムにおける 有効性を裏付ける臨床試験の概要 12
表 2　IMMU-132-05 試験：有効性評価項目 14
表 3　IMMU-132-01 試験：有効性評価項目 16
表 4　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：有効性評価項目 18
表 5　IMMU-132-05 試験：ランダム化層別因子別の被験者の組入れ状況（BM-ve 集団） 29
表 6　IMMU-132-05 試験：人口統計学的特性及び他のベースライン特性（BM-ve 集団） 30
表 7　IMMU-132-05 試験：ベースラインの疾患特性（BM-ve 集団） 31
表 8　IMMU-132-05 試験：全身抗癌療法による前治療歴（BM-ve 集団） 33
表 9　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：被験者の内訳 （転移・再発 TNBC、全組入れ被験者集団） 35
表 10　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：人口統計学的特性及び他のベースライン特性 （転移・再発 TNBC、FAS） 36
表 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：乳癌の病歴・ベースラインの疾患特性 （転移・再発 TNBC、FAS） 37
表 12　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：抗癌療法による前治療歴 （転移・再発 TNBC、FAS） 38
表 13　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS（BM-ve 集団） 41
表 14　IMMU-132-05 試験：OS（BM-ve 集団及び ITT 集団） 46
表 15　IMMU-132-05 試験：ORR 及び DOR（BM-ve 集団及び ITT 集団） 49
表 16　IMMU-132-01 試験：有効性の要約 50
表 17　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） 51
表 18　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師判定により確定された ORR （転移・再発 TNBC、FAS） 52
表 19　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） 53
表 20　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師判定による PFS （転移・再発 TNBC、FAS） 55
表 21　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） 56
表 22　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師判定による 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） 57
表 23　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS （転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団） 59
表 24　IMMU-132-05 試験：OS （転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団） 61
表 25　IMMU-132-05 試験：タキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定による PFS 及び OS

（ITT 集団）.....67
表 26　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：タキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC、FAS）.....73
表 27　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC、FAS）.....74
表 28　SG の効果の持続性の要約.....80

図目次

頁
図 1　IMMU-132-05 試験：試験デザイン.....14
図 2　IMMU-132-01 試験：試験デザイン.....16
図 3　GS-US-569-6172 試験：試験デザイン.....17
図 4　IMMU-132-05 試験：階層的検定の手順.....27
図 5　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）.....42
図 6　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....43
図 7　IMMU-132-05 試験：治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）..43
図 8　IMMU-132-05 試験：治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....44
図 9　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）.....47
図 10　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....47
図 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線　（転移・再発 TNBC、FAS）.....54
図 12　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線　（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）.....60
図 13　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線　（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）.....62
図 14　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS のフォレストプロット　（特定のサブグループ別、BM-ve 集団）.....63
図 15　IMMU-132-05 試験：OS のフォレストプロット　（特定のサブグループ別、BM-ve 集団）.....65
図 16　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による 前治療歴を有する被験者における IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....69
図 17　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による 前治療歴のない被験者における IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....70
図 18　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による 前治療歴を有する被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....71
図 19　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による 前治療歴のない被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....72

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
BM	brain metastasis	脳転移
BM-ve	brain metastasis negative	脳転移のない
BRCA1/2	breast cancer susceptibility gene 1 or 2	乳癌感受性遺伝子 1 又は 2
C1D1	Cycle 1 Day 1	－
C1D8	Cycle 1 Day 8	－
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
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
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
EC	European Commission	欧州委員会
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
EOT	end of treatment	治験薬投与終了時
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GBM	glioblastoma multiforme	多形性膠芽腫
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
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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
ISS	Integrated Summary of Safety	併合安全性解析の概要
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
IWRS	interactive web-based response system	自動ウェブ応答システム

略号	英語	日本語
JNDA	Japan New Drug Application	国内承認申請
LIR	local investigator review	治験責任医師（判定）
mBC	metastatic breast cancer	転移・再発乳癌
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
mUC	metastatic urothelial cancer	転移性尿路上皮癌
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
Non-TNBC	non-triple-negative breast cancer	非トリプルネガティブ乳癌
NR	not reached	未達
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
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	－
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、薬物動態学
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
Q1	first quartile	第 1 四分位
Q3	third quartile	第 3 四分位
QOL	quality of life	生活の質
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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SG	sacituzumab govitecan	サシツズマブ　ゴビテカン
SN-38	camptothecin-derived topoisomerase I inhibitor and active metabolite of SG	SN-38
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	－

略号	英語	日本語
TTR	time to response	奏効までの期間
UC	urothelial cancer	尿路上皮癌
UGT1A1	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
vs	versus	－

1　背景および概観

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）の製造販売承認申請を行うこととし、本臨床的有効性の概要を提出する。SG は trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）を標的とするファースト・イン・クラスの抗体薬物複合体（ADC）であり、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、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・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC：エストロゲン受容体［ER］及びプロゲステロン受容体［PgR］の発現が 1%未満、かつ、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型［HER2］陰性とする。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）患者の治療薬として、米国で最初に承認された。最新の米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）腫瘍学臨床診療ガイドラインでは、SG は切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の 1 つとして使用が推奨されており [6]、現在、米国、欧州及びアジアを含む世界各国で転移・再発 TNBC の治療薬として承認され、使用されている [9,10]。

SG の海外における転移・再発 TNBC に対する承認は、2 つ以上の前治療（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象に実施した IMMU-132-05（ASCENT）試験の結果に基づくもので、SG は医師選択治療（TPC）の単剤化学療法と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の中央値の延長を示した [1]。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）抗体による前治療歴を有する成人の局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）患者の治療薬として迅速承認されている。

2023 年 2 月、SG は米国で、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・再発ホルモン受容体（HR）陽性かつ HER2 陰性（HR 陽性の定義は ER 及び／又は PgR の発現が 1%以上とする。HER2 陰性の定義は IHC スコア 0 若しくは IHC スコア 1+又は IHC スコア 2+かつ ISH 陰性とする）乳癌に対する適応症の追加が承認された。本承認は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害剤、内分泌療法及びタキサン系薬剤による治療を受け、かつ、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の化学療法レジメンによる治療後に進行を認めた、切除不能な転移又は局所再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験の結果に基づくもので、SG は 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 及び OS の延長を示した [8]。欧州では、同適応症の追加に関する本剤の一部変更承認申請が 2023 年 1 月に欧州医薬品庁（EMA）に受理され、2023 年 7 月に欧州委員会（EC）より承認されている。現在、NCCN ガイドラインでは、内分泌療法、CDK 4/6 阻害剤、2 つ以上の化学療法レジメン（タキサン系薬剤を含む。また、このうち少なくとも 1 つは転移・再発乳癌に対する治療であること）を含む前治療歴を有する切除不能な再発又は転移 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対し、SG は望ましい治療選択肢の 1 つとして推奨されている [6]。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では日本人患者における SG の臨床使用に関する情報が得られていなかったことから、SG の国内承認申請を裏付けるデータを得ることを目的とし

て国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172［ASCENT-J02］試験）が計画された。GS-US-569-6172 試験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象として SG の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び有効性を評価する、進行中の非盲検、多施設共同、群逐次用量漸増及び用量拡大試験である。本試験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象とした第 1 相パートと、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC を有する日本人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 つのパートから構成される。第 2 相パートでは、客観的奏効率（ORR：独立判定委員会［IRC］による確定完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］を達成した被験者の割合）を用いて SG の有効性を評価した。現在、第 1 相パートのデータに加え、第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートからのデータが得られている。

GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートから得られたデータにより、日本人被験者における SG の有効性及び安全性プロファイルは、転移・再発 TNBC 被験者を対象として海外で実施された IMMU-132-05 試験と同様であることが示された。GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートでの ORR は 25.0%であり、これは、充足すべきアンメットメディカルニーズが残されている日本人転移・再発 TNBC 患者での SG の高い有効性を示している。また、SG は GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で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も一致していた。

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、成人には、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。

1.1　臨床的有効性の概観

本臨床的有効性の概要では、以下の 3 試験から得られた有効性データについて要約する。

- IMMU-132-05（ASCENT）試験：切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象とした、SG の海外第 3 相ピボタル試験
- IMMU-132-01 試験：進行上皮癌患者を対象とした海外第 1/2 相バスケット試験（第 2 相パートに転移・再発 TNBC コホートを含む）
- GS-US-569-6172（ASCENT-J02）試験：日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 1/2 相試験（第 2 相パートに転移・再発 TNBC コホートを含む）

IMMU-132-01 試験に組み入れられた転移・再発 TNBC 患者集団は、IMMU-132-05 試験との組入れ基準の違いに起因して前治療の種類及び範囲に差がみられた（3.2 項）ことから、IMMU-132-01 試験から得られた有効性データは、IMMU-132-05 試験と併合することなく個別に要約した。IMMU-132-01 試験の転移・再発 TNBC コホートにおける事前に規定した主要解析に基づく有効性データは、CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 11.1 に示した。IMMU-132-01 試験はシグナル探索試験として計画され、試験対象集団は IMMU-132-05 試験と異なっていたことからデータは併合せず、本試験の解析結果は本臨床的有効性の概要では補足的なデータとして取り扱うこととした。

GS-US-569-6172 試験の転移・再発 TNBC コホートは、日本人転移・再発 TNBC 被験者におけ

る有効性データを提供する。本臨床的有効性の概要では、GS-US-569-6172 試験から得られたデータは IMMU-132-05 試験とは分けて提示し、IMMU-132-05 試験のデータと比較検討することにより、海外臨床データの日本人患者への外挿可能性を評価した。

有効性を裏付ける各試験の概要（投与方法、対象集団及び被験者数）を表 1 に要約する。また、これら試験の試験デザインの概要を付録 7.1 に示す。

表 1　SG の転移・再発トリプルネガティブ乳癌を対象とした臨床開発プログラムにおける有効性を裏付ける臨床試験の概要

Regimens	Participant Population	Number of Participants
Phase 3 Study IMMU-132-05 (ASCENT)		
• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle OR • Single-agent TPC[a]	Participants with unresectable locally advanced or metastatic TNBC who were either refractory to or relapsed after at least 2 prior therapies, including a taxane in any setting OR Participants with unresectable locally advanced or metastatic TNBC who had received ≥1 prior therapy for advanced disease that had progressed within 12 months of (neo)adjuvant treatment	Total Randomized: 529 SG: 267 TPC: 262 ERI: 139 CAP: 33 GEM: 38 VIN: 52
Phase 1/2 Study IMMU-132-01		
SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[b]	Participants with metastatic epithelial cancer 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: 402[c] metastatic TNBC: 108[d]
Phase 1/2 Study GS-US-569-6172 (ASCENT-J02)		
SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[e]	Phase 1 part: Participants with advanced solid tumor that is refractory to or intolerant of all standard therapy or for which no standard therapy is 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 breast cancer. (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): Participants with HR+/HER2− metastatic breast cancer who were refractory to or relapsed after 2 prior systemic chemotherapy regimens for metastatic disease. (metastatic UC cohort): Participants with metastatic or locally advanced unresectable UC.	Phase 1 part (advanced solid tumor): 15 Phase 2 part (metastatic TNBC cohort): 36 (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): approximately 41 (planned) (metastatic UC cohort): approximately 41 (planned)

CAP = capecitabine; ERI = eribulin; GBM = glioblastoma multiforme; GEM = gemcitabine; VIN = vinorelbine; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IV = intravenous; SG = sacituzumab govitecan; NSCLC = non-small cell lung cancer; SCLC = small cell lung cancer; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UC = urothelial cancer

a TPC was capecitabine, eribulin, vinorelbine, or gemcitabine as a single agent.

b Starting doses of 8, 12, 18, and 24 mg/kg were planned during the dose escalation phase (Phase 1) of this study. Dose escalation halted after the 18 mg/kg dose, and the 10 mg/kg dose was determined as the recommended Phase 2 dose for the remainder of the study.

c Of the 514 participants enrolled, 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), and metastatic UC. Patients with GBM were also eligible but were not required to have metastatic disease.

d 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.

e Starting doses of 6 mg/kg, subsequent doses of 10 mg/kg, and de-escalation to 8 mg/kg as needed, were planned during the dose escalation phase (Phase 1) of this study. The 10 mg/kg dose was determined as the recommended Phase 2 dose for the remainder of the study.

1.1.1　IMMU-132-05 試験：転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性を裏付けるための試験

本試験の試験デザインの概要を図 1 に、投与方法及び対象集団の概要を表 1 に、臨床試験の結果の要約を 2.1 項に示す。

IMMU-132-05 試験は、2 つ以上の前治療を受けた後に難治性若しくは再発を認めた切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象とした、非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、国際共同、第 3 相試験である。被験者はいずれもタキサン系薬剤（設定を問わず）による前治療歴を有し、術前又は術後薬物療法は使用から 12 ヵ月以内に局所進行又は転移・再発を認めた場合は、前治療歴の 1 つとみなした。

被験者を SG 群又は TPC 群（カペシタビン、エリブリン、ビノレルビン又はゲムシタビンのうちのいずれか 1 つによる単剤療法とした。なお、プラチナ製剤は本対象集団では TNBC の治療として既に使用されており、また、単剤としても投与されないことから、TPC としなかった）のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けした。本試験では TPC が実薬対照として選択されたが、これは、多数の前治療歴を有する転移・再発 TNBC 患者に対して広く使用されている標準治療が現時点で存在しないためであった。

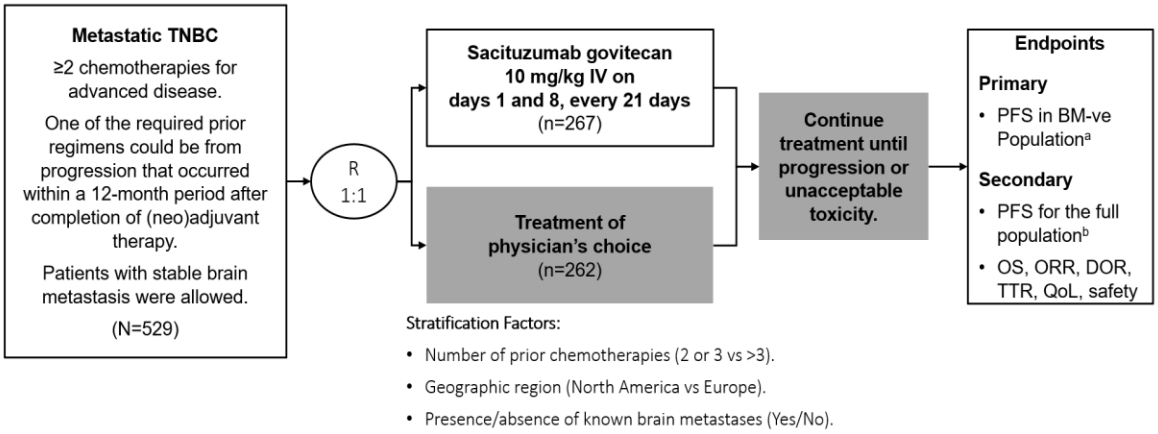
ランダム化に際し、進行癌に対する前治療数（2～3 つ又は 3 つ超）、地域（北米又は北米以外）、ベースライン時点での脳転移（あり又はなし）を層別因子とした。脳転移のある被験者の組入れは 15%までとした。

コンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）検査（胸部、腹部及び骨盤に加え、必要に応じてその他の部位）は、治験薬の投与開始から 36 週間は 6 週間ごと、その後は 9 週間ごとに実施することとした。本検査は、本試験に組み入れられた全ての被験者について、投与中止を要する疾患進行が認められるまで実施した。

奏効（PR 又は CR）が認められた場合、奏効が確認された日から 6 週間以内に、確定のための画像検査を実施することとした。追加的な CT/MRI 検査は、医学的な必要性に基づき医師の判断により実施し、疾患の状態を評価した。毒性の発現により治験薬の投与を中止した被験者は、疾患進行が認められるか、新たな治療を開始するまで、治験実施計画書に規定された日程に従い画像に基づく奏効評価を継続した。

腫瘍縮小効果は、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 版に基づき、IRC（[redacted] 社）及び治験責任医師が判定した。

図 1　IMMU-132-05 試験：試験デザイン



Treatment of physician's choice: eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine.
a　PFS measured by an independent centralized and blinded group of radiology experts who assessed tumor response using RECIST v1.1 criteria.
b　The full population includes all randomized participants (with and without brain metastases).
BM-ve = brain metastasis negative; DOR = duration of response; IV = intravenous; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QoL = quality of life; R = randomized; TNBC = triple-negative breast cancer; TTR = time to response.
Bardia 2021[1]; ClinicalTrials.gov website. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455.

転移・再発 TNBC の治療薬としての SG の有効性を確認するために計画された本試験の試験デザイン（対象集団、被験者数及び投与方法を含む）を表 1 に示した。

IMMU-132-05 試験における治験薬の有効性評価は、PFS、OS、ORR、奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）及び臨床的有用率（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。

IMMU-132-05 試験では、階層的検定の手順により全体での第一種の過誤確率を厳格に制御した。階層的検定の手順を 3.1.1 項に示す。

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

評価項目	定義
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

試験期間中、データは独立データモニタリング委員会（DMC）により評価された。DMC は独立した医師 2 名及び統計解析担当者 1 名で構成され、各 DMC 委員はいずれも DMC 委員としての経験を有していた。

DMC は、最初の [redacted] 例の被験者が本試験にランダム割り付けされた時点に加え、その後約 6 ヵ月ごとに本試験の利用可能なデータをレビューした。データは、[redacted] 社（所在地：米国[redacted]）の統計解析担当者から DMC に提供された。各レビューの後、DMC は治験依頼者に対し、試験の継続（変更なし）、変更又は中止（安全性の懸念による）のいずれかを勧告した。DMC は、試験期間中に計 4 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）開催された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の DMC 開催後、DMC は治験依頼者に対し、データの最終解析の実施のためのプロセスを開始することを勧告した。

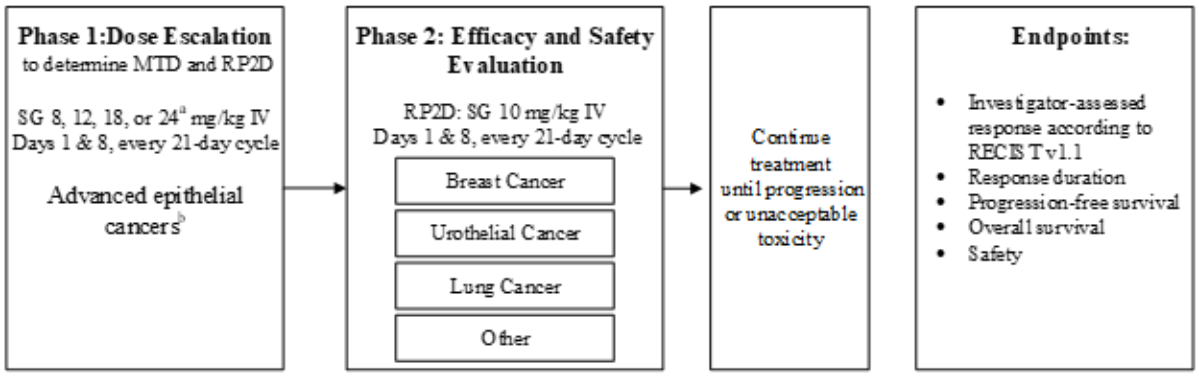
本試験のデータカットオフ日は 2020 年 3 月 11 日とした。

1.1.2 IMMU-132-01 試験：転移・再発トリプルネガティブ乳癌を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性評価に補足的データを提供する試験

本臨床的有効性の概要では、IMMU-132-01 試験の第 2 相パートにおける転移・再発 TNBC コホートから得られた、補足的な有効性データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を併せて提示する。本試験の試験デザインの概要を図 2 に、投与方法及び対象集団の概要を表 1 に、臨床試験の結果の要約を 2.2 項に示す。

IMMU-132-01 試験は、癌種に応じた 1 つ以上の標準的治療を受けた後に再発又は難治性を認めた転移性上皮癌（ただし、多形性膠芽腫［GBM］は除く）を有する成人被験者を対象として、SG の有効性、安全性及び PK を検討する、第 1/2 相、非盲検、シングルアーム、バスケット試験であった。本試験の対象となった癌種には、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頚部癌、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌、去勢抵抗性前立腺癌、大腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、頭頚部扁平上皮癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝細胞癌、腎（明細胞）癌、甲状腺（乳頭）癌及び転移性 UC が含まれた。GBM を有する患者も組入れ可能としたが、遠隔転移の有無は問わないこととした。適格性の確認に際し、Trop-2 検査は不要とした。

図 2　IMMU-132-01 試験：試験デザイン



IV = intravenous; MTD = maximum tolerated dose; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D = recommended Phase 2 dose; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; v = version

a　Starting doses of 8, 12, 18, and 24 mg/kg were planned during the dose escalation phase (Phase 1) of this study. Dose escalation halted after the 18-mg/kg dose, and the 10-mg/kg dose was determined as the recommended Phase 2 dose for the remainder of the study.

b　Advanced epithelial cancers, including ovarian, endometrial, cervical, breast (TNBC and non-TNBC), prostate (hormone refractory), colorectal, lung (non-small cell and small cell), head and neck (squamous cell), esophageal, gastric, pancreatic, hepatocellular, renal (clear cell), papillary thyroid, and urothelial cancers. Participants with glioblastoma multiforme were also eligible but were not required to have metastatic disease.

IMMU-132-01 試験では、治験責任医師（LIR）判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による ORR を主要有効性評価項目とした。主な副次有効性評価項目には、OS、PFS 及び DOR が含まれた。IMMU-132-01 試験の全ての評価項目の定義を表 3 に示す。

IMMU-132-01 試験の統計解析手法に関する詳細は、CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、統計解析計画書（SAP）に記載した。

表 3　IMMU-132-01 試験：有効性評価項目

評価項目	定義
主要評価項目	
ORR	時期を問わず CR 又は PR が確定された被験者の割合
主な副次評価項目	
DOR	CR 又は PR が確認された日から PD（標的病変の径和の治療開始以降に記録された最小の径和からの増加、非標的病変の明らかな増悪又は明らかな新病変の出現のいずれか）が最初に確認された日までの期間
TTR	治験薬の投与開始から客観的奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日までの期間
CBR	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
PFS	治験薬の投与開始から PD 又は死亡（いずれか早い日）までの期間
OS	治験薬の投与開始から理由を問わない死亡までの期間

CBR = 臨床的有用率、CR = 完全奏効、DOR = 奏効期間、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、SD = 安定、TTR = 奏効までの期間

1.1.3　GS-US-569-6172 試験：日本人の転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの有効性を評価する試験

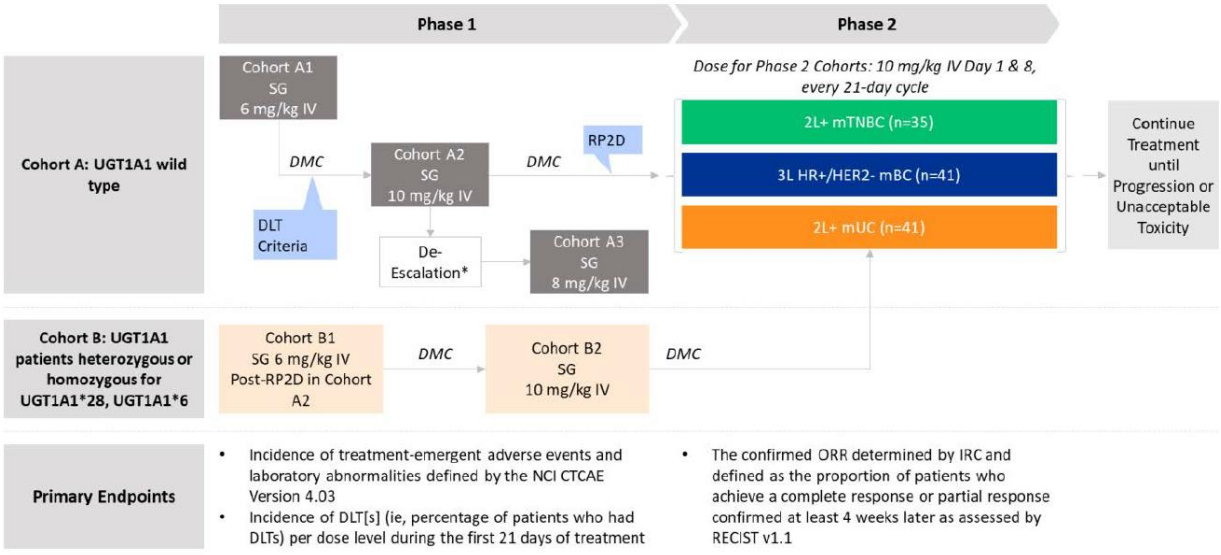
SG の国内における製造販売承認申請を裏付けるため、本臨床的有効性の概要では、GS-US-569-6172 試験の第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートから得られた有効性データの要約を提示する。本試験の試験デザインの概要を図 3 に、投与方法及び対象集団の概要を表 1 に、臨床試験の結果の要約を 2.3 項に示す。

GS-US-569-6172 試験は、進行中の非盲検、多施設共同、群逐次用量漸増及び用量拡大試験であり、日本人進行固形癌患者を対象として、SG の安全性、忍容性、PK 及び有効性を検討する試験である。本試験は、第 1 相パート及び第 2 相パートの 2 つのパートから構成されている。第 1 相パートは日本人進行固形癌患者を対象として実施し、続いて実施中のマルチコホートから成る第 2 相パートは日本人の転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC 患者を対象としている。

第 1 相パートでは、日本人の進行固形癌患者を対象として、SG の第 2 相推奨用量（RP2D）を決定することとした。GS-US-569-6172 試験における用量選択の詳細は、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 7.1 に示した。

RP2D が決定され次第、第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートへの被験者の組入れを開始した。TNBC であることが組織学的に確認された、難治性の転移・再発 TNBC 患者約 35 例を組み入れ、21 日間を 1 サイクルとした Day 1 及び 8 に SG の RP2D を点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで投与を継続することとした。第 2 相パートでは、現在、新たに 2 つのコホート（HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌コホート及び転移性 UC コホート）の評価を実施している。両コホートは現在進行中であり、それぞれ約 41 例の組入れを予定している。

図 3　GS-US-569-6172 試験：試験デザイン



DLT = dose-limiting toxicity; DMC = data monitoring committee; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IRC = independent review committee; IV = intravenous; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; mUC = metastatic urothelial cancer; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D = recommended Phase 2 dose; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1

*In the event that DLT is observed in 2 out of 6 patients, enrollment of Cohort A3 at 8 mg/kg will begin.

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 CR 又は 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 試験の統計解析手法に関する詳細は、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、SAP に記載した。

表 4　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: GS-US-569-6172, Statistical Analysis Plan v1.0 (Sections 6.1 and 6.2)

2　個々の試験結果の要約

2.1　IMMU-132-05 試験

添付場所：	IMMU-132-05 試験、Final CSR（CTD 5.3.5.1.1）[a]及び ISS JNDA（安全性データ）（CTD 5.3.5.3.1）[b]
試験の標題：	2 つ以上の前治療歴を有する転移・再発トリプルネガティブ乳癌患者を対象として、サシツズマブ　ゴビテカンを医師選択治療と比較検討する、国際共同、多施設共同、非盲検、ランダム化、第 3 相試験
主要目的：	切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の全身化学療法レジメンによる前治療歴を有し、ベースライン時点で脳転移のない局所進行又は転移・再発 TNBC 患者における SG の有効性を IRC 判定による PFS を指標として TPC と比較評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、2 つ以上の標準化学療法レジメンによる前治療を受けた後に難治性又は再発した局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象として、SG の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験であった。対象はいずれもタキサン系薬剤による前治療歴（術前若しくは術後薬物療法としての前治療歴又は進行癌に対する前治療歴のいずれも可）を有する患者とした。タキサン系薬剤に対して禁忌又は不耐容であった患者については、いずれかのタキサン系薬剤を少なくとも 1 サイクル投与され、当該初回サイクル中又は終了時に禁忌又は不耐容が認められた場合には組入れ可能とした。 約 488 例の組入れを予定した。被験者は SG 群（21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に 10 mg/kg を点滴静注）又は TPC 群（エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン又はビノレルビン）のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けされた。ランダム化に際し、進行癌に対する前治療数（2～3 つ又は 3 つ超）、地域（北米又は北米以外）、ベースライン時点での脳転移（あり又はなし）を層別因子とした。脳転移のある被験者の組入れは 15%までとした。 被験者は、投与中止を要する疾患進行、許容できない毒性、同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで治験薬の投与を受けた。毒性の発現により治験薬の投与を中止した被験者は、疾患進行が認められるか、新たな抗癌治療を開始するまで腫瘍縮小効果の評価を継続した。 CT 又は MRI 検査は、ベースライン時点に加え、最初の 36 週間は 6 週間ごと、その後は疾患進行が認められるまで 9 週間ごとに実施することとした。奏効は、RECIST 第 1.1 版に基づき、IRC 及び治験責任医師が判定した。 <u>被験者の内訳：</u> 529 例がランダム割り付けされ（intent-to-treat［ITT］集団）、このうち、468 例は脳転移のない被験者（BM-ve 集団）であった。主要有効性解析（データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）時点で、これら BM-ve 集団の 414 例（88.5%）が治験薬の投与を中止していた（SG 群：213 例［90.6%］、TPC 群：201 例［86.3%］）。データカットオフ日（2020 年 3 月 11 日）時点で、治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは、疾患進行（SG 群：199 例［84.7%］、TPC 群：166 例［71.2%］）、有害事象（SG 群：6 例［2.6%］、TPC 群：7 例［3.0%］）、同意撤回（SG 群：4 例［1.7%］、TPC 群：17 例［7.3%］）であった。 試験を中止していた被験者は 364 例（77.8%）であった（SG 群：161 例［68.5%］、TPC 群：203 例［87.1%］）。試験中止に至った理由として最も多かったのは、死亡であった（SG 群：151 例［64.3%］、TPC 群：177 例

	［76.0%］）。 被験者の人口統計学的特性： 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。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。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。SG 群の被験者のほとんどは、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）*28 アレルを持たないか、ヘテロ接合体を有していた。 ランダム化に際し、進行癌に対する前治療数（2～3 つ又は 3 つ超）、地域（北米又は北米以外）、ベースライン時点での脳転移（あり又はなし）を層別因子とした。各層別因子について、SG 群と TPC 群との間に差は認められなかった。本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いた。全体として、70.5%の被験者が 2～3 つの化学療法による前治療歴を有しており、29.5%の被験者は 3 つ超の化学療法による前治療歴を有していた。地域別では、北米（63.7%）の方が北米以外（36.3%）よりも多かった。
結果の要約及び結論：	PK 及び免疫原性解析の結果及び結論は、CTD 2.7.2、2.1.2 項に示す。 有効性： 多数の前治療歴を有する TNBC 被験者において、SG は、単剤化学療法と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。これらの治療効果は、統計学的に頑健であり、主なサブグループ間でも一貫していた。 ● 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な PFS の延長（それぞれ $P < 0.0001$）を示した（BM-ve 集団：ハザード比：0.41、95%信頼区間［CI］：0.323、0.519、ITT 集団：ハザード比：0.43、95% CI：0.347、0.541）。 ● 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な OS の延長（それぞれ $P < 0.0001$）を示した（BM-ve 集団：ハザード比：0.48、95% CI：0.383、0.592、ITT 集団：ハザード比：0.51、95% CI：0.414、0.624）。 ● BM-ve 集団及び ITT 集団において、IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR 及び CBR は SG 群の方が TPC 群よりも有意に高かった。 ● BM-ve 集団及び ITT 集団において、奏効が確認された被験者の DOR は SG 群の方が TPC 群よりも長かった。 ● 感度分析の結果、PFS、OS、ORR 及び CBR の結果の頑健性が確認された。 ● サブグループ解析の結果、PFS、OS、ORR 及び CBR の結果の一貫性が確認された。 安全性： 胃腸障害（悪心及び下痢）、血液およびリンパ系障害（主に好中球減少症及び貧血）、疲労並びに脱毛症の発現率は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった。 ● SG の投与でアナフィラキシーを発現した被験者はいなかった。 ● SG の最終投与から 30 日以内に死亡に至った有害事象の発現率は低かった。死亡に至った有害事象が報告された被験者は、SG 群では 1 例

	（0.4%）（呼吸不全［治験薬と関連なし］）のみであったのに対し、TPC 群では 3 例（1.3%）（好中球減少性敗血症［治験薬と関連あり］、敗血症及び全身健康状態悪化［治験薬と関連なし］）であった。 ● SG の投与で肝又は腎機能障害に関連する所見は認められなかった。

a　治験総括報告書（CSR）（20■年 ■月 ■日付、データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）
b　ISS JNDA（データベースロック日：20■年 ■月 ■日）

2.2　IMMU-132-01 試験

添付場所：	IMMU-132-01 試験、Interim CSR [a] 及び Final CSR[b]（CTD 5.3.5.2.1）
試験の標題：	上皮癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカン（識別番号：GS-0132、IMMU-132、hRS7-SN-38 抗体薬物複合体）の第 1/2 相試験
主要目的：	第 1 相パートの主要目的： ● 前治療歴を有する進行上皮癌患者に 3 週間（21 日間）を 1 サイクルとして SG 単剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ● 最大許容量を決定するとともに、第 2 相パート（組入れ数を拡大して実施）で評価対象とする癌種を選択する。 第 2 相パートの主要目的：第 1 相パートで選択された用量の SG を、3 週間（21 日間）を 1 サイクルとして投与したときの安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、転移・再発 TNBC を含む癌種に応じた 1 つ以上の標準的治療を受けた後に再発又は難治性を認めた転移性上皮癌を有する成人被験者を対象として、SG の有効性、安全性及び PK を検討する、第 1/2 相、非盲検、シングルアーム、バスケット試験であった。 第 1 相パートは、非臨床データに基づき選択された 8 mg/kg を開始用量とし、標準的な 3＋3 群逐次用量漸増デザインにより実施した。第 2 相パートでは、被験者は、21 日間を 1 サイクルとした Day 1 及び 8 に、第 1 相パートで決定された 10 mg/kg の用量で SG の投与を受けた。投与は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続した。 第 1 相パート及び第 2 相パートは以下から構成された。 ● 投与開始前期間：同意説明文書への署名から SG の初回点滴静注開始までの 4 週間 ● 投与期間：SG の投与（3 週間を 1 サイクルとした Day 1 及び 8）から、疾患進行又は許容できない毒性の発現までの期間 ● EOT 評価：SG の最終投与から 14 日後又は試験中止時点で実施 ● 長期追跡調査期間： 　● 疾患進行が認められなかった被験者の追跡調査は、CT 又は MRI 検査により、最長 2 年間又は疾患進行若しくは新たな抗癌治療の開始まで 3 ヵ月ごとに実施した。 　● 許容できない毒性により治験薬の投与を中止した被験者の追跡調査は、治験薬と関連のある有害事象又は継続的なモニタリングを要する異常の回復又は安定が認められるまで少なくとも 3 ヵ月ごとに実施した。 　● 生存状況に関する追跡調査は、1 ヵ月ごとに実施した。 本試験が終了した後も SG への継続的なアクセスを可能とするため、治療ベネフィットが得られている被験者はロールオーバー試験に組み入れられた。

	TNBC コホートにおける被験者の内訳： 癌腫を問わず、495 例の被験者が組み入れられ、SG が少なくとも 1 回投与された。このうち 402 例の被験者が SG 10 mg/kg を投与された。データカットオフ日時点で、ほとんどの被験者（97.3%）が SG の投与を中止していた。 組み入れられた 495 例のうち、計 144 例が TNBC 被験者であり、SG が少なくとも 1 回投与された。これら 144 例のうち、108 例が TNBC Target 集団（転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の前治療歴を有し、開始用量として SG 10 mg/kg を投与された被験者）に含まれた。
結果の要約及び結論：	PK 及び免疫原性解析の結果及び結論は、CTD 2.7.2、2.1.1 項に示す。 有効性： 転移・再発 TNBC： ● IMMU-132-01 試験において、SG は、2 つ以上の前治療歴を有する転移・再発 TNBC 被験者の治療における有効性を示した。SG の投与により、早期に客観的奏効が認められ、奏効は持続した。ORR 及び DOR 中央値は、それぞれ 33.3%及び 7.7 ヵ月であった。奏効は SG の投与開始後速やかに認められ、TTR 中央値は 2.0 ヵ月であった。 ● PFS（中央値：5.6 ヵ月）、OS（中央値：13.0 ヵ月）及び CBR（45.4%）の解析結果から、SG の臨床的有用性が確認された。 ● 年齢、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）、転移・再発乳癌に対する前治療数又は転移・再発乳癌に対する化学療法による前治療数に基づくサブグループ別の奏効率、PFS 及び OS について、意味のある差は認められなかった。 安全性： ● 全安全性解析対象集団において、99.8%の被験者で少なくとも 1 件の有害事象が報告されたものの、ほとんどの被験者で SG の投与継続が可能であった。 ● 最もよくみられた有害事象は胃腸障害（悪心、下痢及び嘔吐）並びに血液およびリンパ系障害（主に好中球減少症及び貧血）であり、これらの事象は制吐剤や増殖因子などの標準的な支持療法により管理可能であった。 　● 重度の事象はほとんど認められず、上記事象により投与中止又は中断に至った頻度は低かった。 　● 予想されたとおり、貧血、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の被験者の方が UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体又は野生型の被験者よりも高かった。 ● 治験薬投与中に発現した死亡のほとんどは疾患進行に起因すると考えられた。1 件の死亡（誤嚥性肺炎）のみ、治験責任医師及び治験依頼者により SG と関連ありと判断された。 ● SG の安全性プロファイルについて、全安全性解析対象集団と癌種別安全性解析対象集団（転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC）との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

a　CSR（20■年■月■日付、データカットオフ日：20■年■月■日）
b　CSR（20■年■月■日付、データカットオフ日：20■年■月■日）

2.3　GS-US-569-6172 試験

添付場所：	GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR[a]（CTD 5.3.5.1.3）
試験の標題：	日本人進行固形癌患者を対象としたサシツズマブ　ゴビテカンの第 1/2 相、非盲検試験（ASCENT-J02）
主要目的：	第 1 相パート： ● 日本人進行固形癌患者に 3 週間を 1 サイクルとして SG 単剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ● 日本人進行固形癌患者における SG の RP2D を決定する。 第 2 相パート： ● 日本人転移・再発 TNBC 患者における SG の有効性を評価する。 ● 日本人 HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者における SG の有効性を評価する。 ● 日本人転移性 UC 患者における SG の有効性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、日本人進行固形癌患者における SG の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する、進行中の非盲検、多施設共同、群逐次用量漸増及び用量拡大試験である。 本試験は 2 つのパートから構成される。第 1 相パートは、進行固形癌を有する 18 歳以上の日本人被験者を対象として実施され、完了している。被験者は以下の 5 つのコホートのいずれかに組み入れられた。 ● コホート A1：UGT1A1 野生型の被験者 3 例を組み入れ、SG 6 mg/kg を Cycle 1 Day 1（C1D1）及び Cycle 1 Day 8（C1D8）に投与することとした。用量制限毒性（DLT）が発現した場合は、新たに 3 例を組み入れることとした。DLT が 2 件以上認められた場合は、減量を検討することとした。 ● コホート A2：コホート A1 の DLT が消失した時点で、UGT1A1 野生型の被験者 3 例を組み入れ、SG 10 mg/kg を C1D1 及び C1D8 に投与することとした。DLT が発現した場合は、新たに 3 例を組み入れることとした。DLT が 2 件以上認められた場合は、コホート A3 への被験者の組入れを実施することとした。 ● コホート A3（任意）：コホート A2 で 6 例中 2 例に DLT が発現した場合、UGT1A1 野生型の被験者 3 例を組み入れ、SG 8 mg/kg を C1D1 及び C1D8 に投与することとした。DLT が 1 件認められた場合、新たに 3 例を組み入れることとした。DLT が 2 件以上認められた場合は、減量を検討することとした。 ● コホート B1：UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体又はホモ接合体として有する被験者 3 例を組み入れ、SG 6 mg/kg を C1D1 及び C1D8 に投与することとした。 ● コホート B2：UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体又はホモ接合体として有する被験者 3 例を組み入れ、SG の RP2D を C1D1 及び C1D8 に投与することとした。 第 1 相パートに続いて実施するマルチコホートから成る第 2 相パートは、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC を有する日本人被験者を対象として現在進行中である。 本試験では、約 143 例の被験者の組入れを予定した。 ● 第 1 相パート（用量漸増期）：最大 26 例の組入れを予定した。全体として、第 1 相パートには 16 例が組み入れられた。コホート A の用量漸増は、標準的な 3＋3 群逐次用量漸増デザインにより実施した。開始用量を 6 mg/kg とし、次の用量を 10 mg/kg としたが、必要に応じて 8 mg/kg に減量することとした。DLT 評価期間は 21 日間とした。コホート A に

	おいて RP2D が決定され次第、コホート B において、UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体又はホモ接合体として有する（UGT1 A1 の代謝活性が低い）被験者の先行組入れを開始した。 ● 第 2 相パート（用量拡大期）：転移・再発 TNBC 被験者 36 例を組み入れた。HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者及び転移性 UC 被験者については、それぞれ約 41 例の組み入れを予定している。コホート A において RP2D が決定され次第、第 2 相パートの用量拡大が開始された。UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 遺伝子多型を有しない被験者を第 2 相パートのコホートに組入れ可能とした。一方、UGT1 A1*28 又は UGT1 A1*6 遺伝子多型を有する被験者については、コホート B における安全性導入期間が完了し、DMC による承認後に第 2 相パートに参加可能とした。現時点では、転移・再発 TNBC コホートのデータのみが利用可能である。 被験者の内訳： 第 1 相パート： データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、組み入れられた 16 例の被験者のうち 15 例が治験薬の投与を受けた（SG 6 mg/kg：6 例、SG 10 mg/kg：9 例）。 計 4 例（26.7%）が治験薬の投与を継続中であり（SG 6 mg/kg：66.7%、SG 10 mg/kg：0%）、11 例（73.3%）が治験薬の投与を中止していた（SG 6 mg/kg：33.3%、SG 10 mg/kg：100%）。 計 8 例（53.3%）が試験を継続中であり（SG 6 mg/kg：66.7%、SG 10 mg/kg：44.4%）、7 例（46.7%）が試験を中止していた（SG 6 mg/kg：33.3%、SG 10 mg/kg：55.6%）。 第 2 相パート（転移・再発 TNBC）： データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、組み入れられた 36 例の全被験者が治験薬（SG 10 mg/kg）の投与を受けた。 計 14 例（38.9%）が治験薬の投与を継続中であり、22 例（61.1%）が治験薬の投与を中止していた。 計 32 例（88.9%）が試験を継続中であり、4 例（11.1%）が試験を中止していた。 被験者の人口統計学的特性： 第 1 相パート： 全体として、被験者の年齢の中央値は 49 歳（範囲：37～73 歳）であり、被験者の 60.0%は 50 歳未満であった。被験者の大部分（73.3%）が女性であり、全被験者（100%）が日本人であった。全体として、ベースライン時点の ECOG PS は、0 の被験者（53.3%）の方が 1 の被験者（46.7%）よりも多かった。また、全体として、肝転移なしの被験者（60.0%）の方が肝転移ありの被験者（40.0%）よりも多かった。 SG 6 mg/kg 群では、抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値は 5.5（範囲：2.0～11.0）であった。本用量レベルの被験者は、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が 2 つ以上であった。SG 10 mg/kg 群では、抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値は 5.0（範囲：2.0～7.0）であった。本用量レベルの被験者の大部分は、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が 2 つ以上であった。本試験への組入れ前に最もよく使用されていた直近の前治療はゲムシタビン（20.0%）、治験薬（20.0%）及びパクリタキセル（20.0%）であった。

	スクリーニング時点で、第1相パートに組み入れられた15例の全被験者に転移・再発が認められた。その内訳は、8 例（53.3%）が乳癌、2 例（13.3%）が非小細胞肺癌、1 例（6.7%）がそれぞれ大腸癌、食道癌、頭頚部癌、卵巣癌及び膵癌であった。 第 2 相パート（転移・再発 TNBC）： 全体として、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。全体として、ベースライン時点の ECOG 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。また、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。 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。本試験への組入れ前に最もよく使用されていた直近の前治療はエリブリン（36.1%）、カルボプラチン（25.0%）、ゲムシタビン（25.0%）、パクリタキセル及びペムブロリズマブ（それぞれ 19.4%）であった。 計 30 例の被験者（83.3%）が最初の診断時点でステージ I～III の乳癌であったのに対し、5 例の被験者（13.9%）は最初の診断時点でステージ IV の乳癌であった。最初の診断において、77.8%の被験者が TNBC を有しており、22.2%の被験者は TNBC を有していなかった（Non-TNBC）。本試験への組入れ時点で、全被験者（100%）がステージ IV の乳癌を有しており、TNBC であることが組織学的に確認された。
結果の要約及び結論：	進行固形癌を有する日本人被験者を対象とした第 1 相パートで SG の RP2D が決定された結果、第 2 相パートの用量として SG 10 mg/kg が選択された。 PK 及び免疫原性の結果及び結論は、CTD 2.7.2、2.1.4 項に示す。 <u>有効性</u>： 全体として、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、SG の既知の有効性プロファイルと概ね一貫していた。第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）の主要解析から得られた有効性の結果を以下に示す。 ● 本試験は主要評価項目を達成した。第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートから得られた IRC 判定により確定された ORR は 25.0%（95% CI：12.1、42.2、*P* = 0.0077）であり、この結果は、当該コホートにおける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］）の結果からも支持された。 ● 第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートから得られた有効性の副次評価項目の結果（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］）も、SG の有効性を裏付けた。 ● 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、先行の海外臨床試験において前治療歴のある転移・再発 TNBC 患者に SG を投与したときの有効性の結果と概ね一貫していた。 <u>安全性</u>： ● 全体として、SG の忍容性は良好であり、本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。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

a　CSR（20■年■月 ■日付、データカットオフ日：2023 年 5 月 12 日）

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、第 3 相ピボタル試験である IMMU-132-05 試験及び補足的なデータを提供した IMMU-132-01 試験から得られた TNBC 被験者における SG の有効性データの概要を示す。また、日本人集団における SG の有効性評価を裏付けるため、国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172 試験）の転移・再発 TNBC コホート（第 2 相パート）から得られた日本人転移・再発 TNBC 被験者の有効性データの概要を示す。

3.1　全般的な統計学的考察

3.1.1　IMMU-132-05 試験：全般的な統計学的考察

IMMU-132-05 試験における全ての有効性評価項目の定義を表 2 に示す。

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、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。また、ITT 集団を対象とした有効性解析も行った。画像検査に基づく副次評価項目はいずれも BM-ve 集団及び ITT 集団を対象として、IRC 判定及び治験責任医師判定に基づき解析した。全ての解析対象集団に関する詳細は、CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、SAP、Section 5 に示した。

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（図 4）。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以下の順序で逐次的に検定を行った。

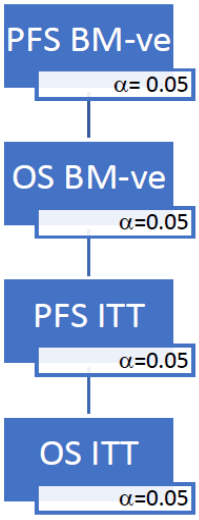
- BM-ve 集団における OS
- ITT 集団における IRC 判定による PFS
- ITT 集団における OS

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。

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 [redacted] 件（事前に規定したイベント数：315 件）、OS イベントは [redacted] 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[redacted]%に相当）（3.3.1 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、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。

多重性の調整に関する詳細は、CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、SAP、Section 5.11.1 に記載した。

図 4　IMMU-132-05 試験：階層的検定の手順



BM-ve = brain metastasis negative; ITT = intent to treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

3.1.2　IMMU-132-01 試験：全般的な統計学的考察

IMMU-132-01 試験は、TNBC を含む様々な癌種を対象として、SG の第 2 相パート推奨用量を決定し、当該用量の安全性及び予備的有効性を検討する、第 1/2 相バスケット試験であった。有効性評価項目はいずれも記述的に示し、統計学的な仮説検定は実施しなかった。解析はいずれも SAP [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に従って実施した。

シングルアームの IMMU-132-01 試験では群間比較を行っていないことを除き、IMMU-132-05 試験と同様の標準的な統計解析手法を用いて LIR 判定による ORR、DOR、CBR 及び PFS 並びに OS を含む有効性評価を実施した。

3.1.3　GS-US-569-6172 試験：全般的な統計学的考察

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。

3.2　試験対象集団

3.2.1　IMMU-132-05 試験：試験対象集団

被験者の内訳

本試験でスクリーニングを受けた730例の被験者のうち、529例がランダム割り付けされ（ITT集団：SG群：267例、TPC群：262例）、治験薬を投与された。スクリーニング不適格の理由として最も多かったのは、中枢神経系疾患が少なくとも4週間にわたって安定していないこと（12.9%）並びに腎及び肝機能が不十分であること（12.4%）であった。ランダム割り付けされたものの治験薬を投与されなかった被験者の割合は、SG群の方がTPC群よりも低かった（それぞれ3.4%及び14.5%）。施設からの情報に基づくと、TPC群の一部の被験者はSG群にランダム割り付けされなかった時点で本試験への参加を取りやめたことが示唆された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05試験、Final CSR、Section 10.1）。

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。

BM-ve集団において、414例（88.5%）が治験薬の投与を中止していた（SG群：90.6%［213例］、TPC群：86.3%［201例］）。データカットオフ日時点で15例が治験薬の投与を継続中であり、全てSG群であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05試験、Final CSR、Section 10.2）。治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは、SG群及びTPC群のいずれにおいても疾患進行であった（それぞれ84.7%及び71.2%）。治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったものを投与群別に以下に示す。

- SG群：疾患進行（84.7%［199例］）、有害事象（2.6%［6例］）及び同意撤回（1.7%［4例］）
- TPC群：疾患進行（71.2%［166例］）、同意撤回（7.3%［17例］）及び有害事象（3.0%［7例］）

BM-ve集団では、試験を継続していた被験者の割合はSG群の方がTPC群よりも高く（それぞれ31.5%及び12.9%）、試験中止に至った理由として最も多かったのは、両群ともに死亡であった（それぞれ64.3%及び76.0%）。

BM-ve集団において、生存状況に関する追跡調査に移行していた被験者の割合は、SG群とTPC群で同程度であった。しかしながら、生存が確認された被験者の割合は、SG群の方がTPC群よりも高かった（それぞれ29.4%及び14.2%）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05試験、Final CSR、Section 10.2）。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。

生存状況に関する追跡調査のデータについて、BM-ve集団とITT集団との間に差は認められなかった。

ランダム化層別因子

ランダム化に際し、進行癌に対する前治療数（2～3つ又は3つ超）、地域（北米又は北米以外）及びベースライン時点での脳転移（あり又はなし）を層別因子とした。ランダム化時点の層別因子に基づき、自動ウェブ応答システム（IWRS）を用いて、被験者をSG群又はTPC群のいずれかに1:1の比率でランダム割り付けした。

各層別因子について、SG群とTPC群との間に差は認められなかった（表5）。本試験に組み入

れられた患者集団は、多数の前治療歴を有していた。全体として、70.5%の被験者が 2～3 つの化学療法による前治療歴を有しており、29.5%の被験者は 3 つ超の化学療法による前治療歴を有していた。地域別では、北米（63.7%）の方が北米以外（36.3%）よりも多かった。

TPC 群で最も多く選択された単剤化学療法は、エリブリン（54.1%［126 例］）であり、次いでビノレルビン（20.2%［47 例］）、カペシタビン（13.3%［31 例］）及びゲムシタビン（12.4%［29 例］）であった。

表 5　IMMU-132-05 試験：ランダム化層別因子別の被験者の組入れ状況（BM-ve 集団）

	SG (N = 235)	TPC (N = 233)	Total (N = 468)
Number of Prior Chemotherapies for Randomization Stratification, n (%)[a]			
2-3 Lines	166 (70.6%)	164 (70.4%)	330 (70.5%)
> 3 Lines	69 (29.4%)	69 (29.6%)	138 (29.5%)
Presence of Known Brain Metastases at Study Entry for Randomization Stratification, n (%)[a]			
No	235 (100.0%)	233 (100.0%)	468 (100.0%)
Region for Randomization Stratification, n (%)[a]			
North America	149 (63.4%)	149 (63.9%)	298 (63.7%)
Rest of World	86 (36.6%)	84 (36.1%)	170 (36.3%)
Treatment of Physician Choice, n (%)[b]			
Eribulin	105 (44.7%)	126 (54.1%)	231 (49.4%)
Capecitabine	44 (18.7%)	31 (13.3%)	75 (16.0%)
Gemcitabine	41 (17.4%)	29 (12.4%)	70 (15.0%)
Vinorelbine	45 (19.1%)	47 (20.2%)	92 (19.7%)

BM-ve = brain metastasis negative; IWRS = interactive web-based response system; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
a The randomization strata data are based on IWRS.
b As specified by the investigator prior to randomization.
The denominator for percentages is the number of Brain Metastasis Negative participants in the ITT population for each treatment group.
Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.1.4.2

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

BM-ve 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の概要を表 6 に示す。

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%）であった。被験者の年齢の中央値は、それぞれ 54 歳（範囲：29～82 歳）及び 53 歳（範囲：27～81 歳）であり、全体として、被験者の 34.6%（それぞれ 35.7%及び 33.5%）は 50 歳未満であった。

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。SG 群の被験者のほとんどは、UGT1A1*28 アレルを持たないか、UGT1A1*28 アレルをヘテロ接合体として有していた。

表 6　IMMU-132-05 試験：人口統計学的特性及び他のベースライン特性（BM-ve 集団）

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Age at Study Entry (years)			
n	235	233	468
Mean (SD)	54.2 (11.26)	54.1 (11.60)	54.1 (11.42)
Median	54.0	53.0	54.0
Minimum	29	27	27
Maximum	82	81	82
Age Group, n (%)			
<50 years	84 (35.7)	78 (33.5)	162 (34.6)
50-64 years	107 (45.5)	109 (46.8)	216 (46.2)
≥65 years	44 (18.7)	46 (19.7)	90 (19.2)
Sex, n (%)			
Male	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Female	233 (99.1)	233 (100.0)	466 (99.6)
If Female, Childbearing Potential, n (%)			
n	233	233	466
Yes	59 (25.3)	54 (23.2)	113 (24.2)
No	174 (74.7)	179 (76.8)	353 (75.8)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	9 (3.8)	9 (3.9)	18 (3.8)
Black	28 (11.9)	28 (12.0)	56 (12.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	188 (80.0)	181 (77.7)	369 (88.8)
Other	10 (4.3)	15 (6.4)	25 (5.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	17 (7.2)	22 (9.4)	39 (8.3)
Not Hispanic or Latino	205 (87.2)	200 (85.8)	405 (86.5)
Not Reported	7 (3.0)	5 (2.1)	12 (2.6)
Unknown	6 (2.6)	6 (2.6)	12 (2.6)
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)[a]			
n	234	233	467
Mean (SD)	27.00 (6.590)	26.67 (6.104)	26.83 (6.347)
Median	25.74	25.88	25.88
Minimum	15.0	14.6	14.6
Maximum	49.3	48.2	49.3
Baseline Serum Bilirubin, n (%)[b]			
Normal (≤ULN)	224 (95.3)	196 (84.1)	420 (89.7)
>1-1.5 ULN (>1 and ≤1.5x ULN)	4 (1.7)	3 (1.3)	7 (1.5)
>1.5 ULN (> 1.5x ULN)	0	1 (0.4)	1 (0.2)

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)			
Mean (SD)	110.724 (38.7641)	109.119 (37.6954)	109.925 (38.2032)
Median	100.810	105.000	102.340
Minimum	60.17	53.00	53.00
Maximum	255.50	253.32	255.50
UGT1A1 Genotype (SG only), n (%)[b]			
*1/*1	99 (42.1)	-	-
*1/*28	84 (35.7)	-	-
*28/*28	30 (12.8)	-	-
Other	7 (3.0)	-	-
Missing	15 (6.4)	-	-

Note: Denominators for percentages are based on the number of Brain Metastasis Negative participants with non-missing data in each treatment group for the relevant variable.
a BMI is calculated as BMI (kg/m^2) = (weight in kg) / (height in m)^2.
b The denominator for percentages is the number of Brain Metastasis Negative participants in the ITT population for each treatment group.
SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1; ULN = upper limit of normal
Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.1.3.2 and 14.1.4.2

ベースラインの疾患特性

BM-ve 集団におけるベースラインの疾患特性の概要を表 7 に示す。

ベースライン時点の ECOG PS は、1 の被験者（56.0%）の方が 0 の被験者（44.0%）よりも多かった。BM-ve 集団の被験者の多くは、最初の診断が転移・再発 TNBC（68.8%）であり、また、乳癌感受性遺伝子 1 又は 2（BRCA1/2）変異は認められなかった（55.1%）。

表 7　IMMU-132-05 試験：ベースラインの疾患特性（BM-ve 集団）

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Original Diagnosis Triple Negative Breast Cancer, n (%)			
Yes	165 (70.2)	157 (67.4)	322 (68.8)
No	70 (29.8)	76 (32.6)	146 (31.2)
Time from Diagnosis of Stage 4 to Study Entry (months)[a]			
n	235	233	468
Mean (SD)	21.53 (22.025)	21.35 (19.793)	21.44 (20.921)
Median	15.80	15.15	15.29
Minimum	0.1	-0.4	-0.4
Maximum	202.9	140.1	202.9
BRCA 1/BRCA 2 Mutational Status, n (%)[b]			
Negative	133 (56.6)	125 (53.6)	258 (55.1)
Positive	16 (6.8)	18 (7.7)	34 (7.3)

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Screening ECOG PS, n (%)			
0: Normal Activity	108 (46.0)	98 (42.1)	206 (44.0)
1: Symptoms but Ambulatory	127 (54.0)	135 (57.9)	262 (56.0)

Note: The denominator for percentages is the number of Brain Metastasis Negative participants in the ITT population for each treatment group.
a Time from diagnosis was defined as number of days divided by 30.4375 from date of diagnosis to date of study entry.
b Positive denotes participant was either BRCA1 positive or BRCA2 positive. Negative denotes participant was both BRCA1 negative and BRCA2 negative.
BRCA = breast cancer susceptibility gene; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.1.3.2 and 14.1.4.2

全身抗癌療法による前治療歴

BM-ve 集団における全身抗癌療法による前治療歴の概要を表 8 に示す。

BM-ve 集団の被験者は多数の前治療歴を有していた。SG 群の 70.6%及び TPC 群の 70.4%の被験者が 2～3 つの化学療法による前治療歴を有しており、残りの被験者は 3 つ超の化学療法による前治療歴を有していた。

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。SG 群及び TPC 群の全ての被験者がタキサン系薬剤による前治療歴を有していた（CTD 5.3.5.1.1、ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2、Table 3.2.2）。SG 群及び TPC 群において、最も多く使用された全身療法による前治療は、シクロホスファミド（それぞれ 81.7%及び 82.4%）、パクリタキセル（それぞれ 75.3%及び 80.3%）及びカルボプラチン（それぞれ 62.6%及び 68.7%）であった。最も多く使用されたアントラサイクリン系薬剤による前治療は SG 群及び TPC 群のいずれにおいてもドキソルビシンであった（それぞれ 51.5%及び 52.4%）。

全体として、抗 PD-1/PD-L1 抗体による前治療歴を有する被験者の割合は、SG 群では 28.5%、TPC 群では 25.8%であった。

前治療レジメンには、当初 HR 陽性乳癌と診断された後、TNBC にサブタイプが変化した被験者が受けていた内分泌療法が含まれた（SG 群：26.0%、TPC 群：28.8%）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.1.6.2）。本試験における乳癌バイオマーカーの変化が認められた被験者の割合は、公表論文で報告されているデータと一貫していた [2,3,4,5]。

表 8　IMMU-132-05 試験：全身抗癌療法による前治療歴（BM-ve 集団）

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Number of Prior Chemotherapies for Randomization Stratification, n (%)[a]			
2-3	166 (70.6)	164 (70.4)	330 (70.5)
>3	69 (29.4)	69 (29.6)	138 (29.5)
Number of Prior Systemic Therapies			
n	235	233	468
Mean (SD)	4.4 (2.06)	4.5 (2.13)	4.5 (2.09)
Median	4.0	4.0	4.0
Minimum	2	2	2
Maximum	17	14	17
Setting of Prior Systemic Therapies, n (%)			
Adjuvant	140 (59.6)	129 (55.4)	269 (57.5)
Neo-adjuvant	113 (48.1)	111 (47.6)	224 (47.9)
Metastatic	226 (96.2)	231 (99.1)	457 (97.6)
Locally Advanced Disease	8 (3.4)	4 (1.7)	12 (2.6)
Prior Radiotherapy (Non-Brain), n (%)			
Yes	196 (83.4)	185 (79.4)	381 (81.4)
No	39 (16.6)	48 (20.6)	87 (18.6)
Prior PD-1/PD-L1 Therapy, n (%)			
Yes	67 (28.5)	60 (25.8)	127 (27.1)
No	168 (71.5)	173 (74.2)	341 (72.9)
Frequent prior systemic therapies, n (%)[b]			
Cyclophosphamide	192 (81.7)	192 (82.4)	384 (82.1)
Paclitaxel	177 (75.3)	187 (80.3)	364 (77.8)
Carboplatin	147 (62.6)	160 (68.7)	307 (65.6)
Capecitabine	147 (62.6)	159 (68.2)	306 (65.4)
Doxorubicin	121 (51.5)	122 (52.4)	243 (51.9)
Gemcitabine	70 (29.8)	99 (42.5)	169 (36.1)
Docetaxel	88 (37.4)	75 (32.2)	163 (34.8)
Eribulin	77 (32.8)	72 (30.9)	149 (31.8)

Note: The denominator for percentages is the number of Brain Metastasis Negative participants in the ITT population for each treatment group.

a The randomization strata data are based on Interactive Web Response System.

b Frequent prior systemic therapies were therapies that were used by ≥30% of total group.

PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death-ligand 1; SD = standard deviation;
SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.1.4.2 and 14.1.6.2

3.2.2　IMMU-132-01 試験：試験対象集団

被験者の内訳

本試験には、全体として TNBC 被験者 144 例が組み入れられ、SG が少なくとも 1 回投与された（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Table 13）。これら 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、開始用量として SG 10 mg/kg を投与された。これら 108 例が有効性解析の対象に含まれ、以下 TNBC Target 集団と称する。

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団におけるほとんどの被験者（97.2%）が SG の投与を中止していた。SG の投与中止に至った理由として最も多かったのは疾患進行（78.7%）であった。大部分の被験者（90.7%）が本試験を中止していた。試験中止に至った理由として最も多かったのは死亡（80.6%）であった。効果不十分（0%）又は有害事象（3.7%）により SG の投与中止に至った被験者の割合は低かった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 10.1.2）。追跡期間の中央値は 351.5 日（範囲：8.0～1569.0 日）であった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Table 47）。

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

IMMU-132-01 試験の TNBC Target 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、米国の転移・再発 TNBC 患者集団と概ね一貫していた（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 10.1）。被験者のほとんどは、女性（99.1%）及び白人（75.9%）であった。被験者の年齢の中央値は 55 歳（範囲：31～80 歳）であり、被験者の 34.3%は 50 歳未満であった。多くの被験者（71.3%）で ECOG PS は 1 であり、本試験の被験者は疾患自体及び／又は疾患に対する前治療に起因する日常生活のなんらかの制限を有していた。腎機能障害を有する被験者は少なく（3.7%）、肝機能障害を有する被験者はいなかった。TNBC Target 集団において、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の被験者は 6.5%のみであった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 10.1.4.1）。

抗癌療法レジメンによる前治療歴

TNBC Target 集団の被験者は、多数の前治療歴を有していた（抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値＝3）。最も多く使用された化学療法による前治療（40%超の被験者）は、カルボプラチン（55.6%）、ゲムシタビン（54.6%）、カペシタビン（50.9%）、エリブリン（45.4%）及びパクリタキセル（43.5%）であった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Table 14.1.6.4.1）。直近の抗癌療法レジメンによる前治療の期間（平均値）は 3.7 ヵ月であった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 10.1.4.2）。

3.2.3　GS-US-569-6172 試験：試験対象集団

被験者の内訳

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 1 相パートの被験者の内訳及び試験対象集団のデータは、2.3 項及び CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.1 及び Section 8.3 に示す。

データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点での第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート

の被験者の内訳を表 9 に示す。第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートに組み入れられた 36 例の全被験者が SG を少なくとも 1 回投与された。計 14 例（38.9%）が治験薬の投与を継続中であり、22 例（61.1%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止に至った理由は、いずれも疾患進行（22 例［61.1%］）であった。

計 32 例（88.9%）が試験を継続中であり、4 例（11.1%）が試験を中止していた。試験中止に至った理由は、いずれも死亡（4 例［11.1%］）であった。PFS 追跡期間の中央値は 4.0 ヵ月であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.9.2.1）。

表 9　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：被験者の内訳
（転移・再発 TNBC、全組入れ被験者集団）

	Total
All Enrolled Analysis Set	36
Safety Analysis Set	36
Study Drug Completion Status	
Continuing Study Drug	14 (38.9%)
Discontinued Study Drug	22 (61.1%)
Progressive Disease	22 (61.1%)
Study Completion Status	
Continuing Study	32 (88.9%)
Discontinued Study	4 (11.1%)
Death	4 (11.1%)

TNBC = triple-negative breast cancer
The All Enrolled Analysis Set included all participants who received a study participant identification number in the study after screening.
The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Percentages for completion status were calculated based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.1.3.2

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

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（表 10）。

ベースライン時点の ECOG 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。

表 10　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：人口統計学的特性及び他のベースライン特性（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Age (years)	
N	36
Mean (StD)	50 (10.2)
Median	50
Q1, Q3	44, 56
Min, Max	29, 73
Age Group	
< 65 years	34 (94.4%)
< 50 years	17 (47.2%)
50 - < 65 years	17 (47.2%)
≥ 65 years	2 (5.6%)
Sex at Birth	
Male	0
Female	36 (100.0%)
Race sub-Category	
Japanese	36 (100.0%)
Other	0
BMI (kg/m^2)	
N	36
Mean (StD)	21.9 (3.22)
Median	20.5
Q1, Q3	19.5, 24.0
Min, Max	17.9, 30.3
ECOG	
0	26 (72.2%)
1	10 (27.8%)
Brain Metastasis[a]	
Yes	3 (8.3%)
No	33 (91.7%)
Liver Metastasis[a]	
Yes	12 (33.3%)
No	24 (66.7%)
Previous Use of Checkpoint Inhibitor[b]	
Yes	19 (52.8%)
No	17 (47.2%)
UGT1A1 Genotype	
*1/*1 and G/G	32 (88.9%)
*1/*1 and G/*6	2 (5.6%)
*1/*28 and G/G	1 (2.8%)
*28/*28 and G/G	1 (2.8%)

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SG = sacituzumab govitecan; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer; UGT1A1 = uridine diphosphate-

glucuronosyl transferase 1A1
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Age collected on the date of first study drug dosing (Day 1) is presented.
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) = [Weight (kg)/Height (cm)^2]*10,000.
a Per target/non-target lesions at screening CRFs.
b Any of these inhibitors: cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremelimumab, spartalizumab.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Tables 15.8.3.1.2 and 15.8.3.2.2

第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートでは、計 30 例の被験者（83.3%）が最初の診断時点でステージ I～III の乳癌であったのに対し、5 例の被験者（13.9%）は最初の診断時点でステージ IV の乳癌であった（表 11）。

最初の診断において、77.8%の被験者が TNBC を有しており、22.2%の被験者は TNBC を有していなかった（Non-TNBC）。

本試験への組入れ時点で、全被験者（100%）がステージ IV の乳癌を有しており、TNBC であることが組織学的に確認された。

表 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：乳癌の病歴・ベースラインの疾患特性（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Breast Cancer Stage at Initial Diagnosis	
Stage I-III	30 (83.3%)
Stage IV	5 (13.9%)
Missing	1 (2.8%)
Subtype of Cancer at Initial Diagnosis	
TNBC	28 (77.8%)
NONTNBC	8 (22.2%)
Breast Cancer Stage at Study Entry	
Stage I	0
Stage II	0
Stage III	0
Stage IV	36 (100.0%)
Time from Diagnosis of Metastatic TNBC to First Dose of Study Drug (Months)	
N	36
Mean (StD)	21.6 (17.14)
Median	17.4
Q1, Q3	8.3, 30.3
Min, Max	1.7, 65.3
Estrogen Receptor Status	
Negative (<1%)	36 (100.0%)
Positive (≥ 1%)	0
Progesterone Receptor Status	
Negative (<1%)	36 (100.0%)
Positive (≥ 1%)	0

	Total (N = 36)
HER2 Status	
Negative	36 (100.0%)
Positive	0
Method of Diagnosis	
IHC	
0	21 (58.3%)
1+	12 (33.3%)
2+	1 (2.8%)
DISH	
Negative	1 (2.8%)
Positive	0
FISH	
Negative	2 (5.6%)
Positive	0

DISH = dual-color in-situ hybridization; FISH = fluorescence in-situ hybridization; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Time from diagnosis of metastatic TNBC to first dose of study drug (months) = (date of the first study drug administration - date of diagnosis) / 30.4375.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.3.4.2

<u>全身抗癌療法による前治療歴</u>

第 2 相パートにおいて、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（表 12）。

被験者の大部分（97.2%）がタキサン系薬剤による前治療歴を有していた（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 for JNDA, Adhoc 1、Table 5.2.1）。本試験への組入れ前に最もよく使用されていた直近の前治療はエリブリン（36.1%）、カルボプラチン及びゲムシタビン（各 25.0%）並びにパクリタキセル及びペムブロリズマブ（各 19.4%）であった。

表 12　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：抗癌療法による前治療歴
（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Number of Prior Anti-cancer Regimens	
N	36
Mean (StD)	5.2 (2.18)
Median	5.0
Q1, Q3	4.0, 6.0
Min, Max	2.0, 12.0

	Total (N = 36)
Number of Prior Anti-cancer Regimens by Category	
2	3 (8.3%)
3	4 (11.1%)
4	6 (16.7%)
5	12 (33.3%)
6	5 (13.9%)
7	2 (5.6%)
9	2 (5.6%)
10	1 (2.8%)
12	1 (2.8%)
Number of Prior Anti-cancer Regimens in Metastatic Setting by Category	
1	4 (11.1%)
2	16 (44.4%)
3	7 (19.4%)
4	2 (5.6%)
5	4 (11.1%)
6	1 (2.8%)
7	1 (2.8%)
11	1 (2.8%)
2 or 3	23 (63.9%)
>3	9 (25.0%)
Last Agent(s) Prior to Study Entry	
ATEZOLIZUMAB	2 (5.6%)
BEVACIZUMAB	5 (13.9%)
CAPECITABINE	2 (5.6%)
CARBOPLATIN	9 (25.0%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	1 (2.8%)
DOXORUBICIN	1 (2.8%)
ERIBULIN	13 (36.1%)
GEMCITABINE[a]	9 (25.0%)
PACLITAXEL[b]	7 (19.4%)
PEMBROLIZUMAB	7 (19.4%)
PEMETREXED	1 (2.8%)
VINORELBINE[c]	3 (8.3%)

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer
a GEMCITABINE and GEMCITABINE HYDROCHLORIDE are included.
b PACLITAXEL and PACLITAXEL NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND are included.
c VINORELBINE and VINORELBINE TARTRATE are included.
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.3.5.2

3.2.4 試験対象集団の比較

全体として、IMMU-132-05 試験の被験者の内訳は、IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団と類似していた。各試験の被験者の大部分は、治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止に

至った理由として最も多かったのは、両試験ともに疾患進行であった。GS-US-569-6172 試験では、データカットオフ日時点で、計 14 例（38.9%）が治験薬の投与を継続中であり、残りの 22 例（61.1%）は疾患進行により治験薬の投与を中止していた。

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TNBC Target集団と類似していた。IMMU-132-05試験及びIMMU-132-01 試験の被験者のほとんどは、女性、白人及び非ヒスパニック／ラテン系であった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験では、被験者の年齢の中央値はそれぞれ 54 歳及び 55 歳であり、両試験の被験者のそれぞれ 34.6%及び 34.3%は 50 歳未満であった。ECOG PS が 1 であった被験者の割合は、IMMU-132-05 試験の方が IMMU-132-01 試験よりも低かった。GS-US-569-6172 試験では、36 例の全被験者が女性であり、日本人であった。被験者の年齢の中央値は50歳であり、被験者の47.2%は50歳未満であった。IMMU-132-05試験及びIMMU-132-01試験とは異なり、ECOG PS は大部分の被験者で 0 であった。

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。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。

全体として、日本人被験者を対象とした GS-US-569-6172 試験を含む、これら試験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。

3.3　全有効性試験の結果の比較検討

3.3.1　IMMU-132-05 試験：有効性の結果

IMMU-132-05 試験では、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。副次有効性評価項目には、ITT 集団における IRC 判定による PFS に加え、BM-ve 集団及び ITT 集団における OS が含まれた。画像検査に基づくその他の副次評価項目はいずれも BM-ve 集団及び ITT 集団を対象として、IRC 判定及び治験責任医師判定に基づき解析した。

3.3.1.1　無増悪生存期間

3.3.1.1.1　主要有効性評価項目：IRC 判定による無増悪生存期間（BM-ve 集団）

主要有効性評価項目は、BM-ve集団におけるIRC判定（RECIST第1.1版に基づく）によるPFSであった（表 13）。

IMMU-132-05 試験は主要評価項目を達成した。BM-ve 集団において、SG 群は TPC 群と比較して統計学的に有意な PFS の延長（$P < 0.0001$）を示した（表 13 及び図 5）。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。

- SG 群：5.6 ヵ月、95% CI：4.3、6.3
- TPC 群：1.7 ヵ月、95% CI：1.5、2.6

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（表 13）。

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（図 5）。

表 13　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)	

Note: PFS is 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 comes first. See the SAP for the handling of censored cases and sensitivity analyses of PFS.

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

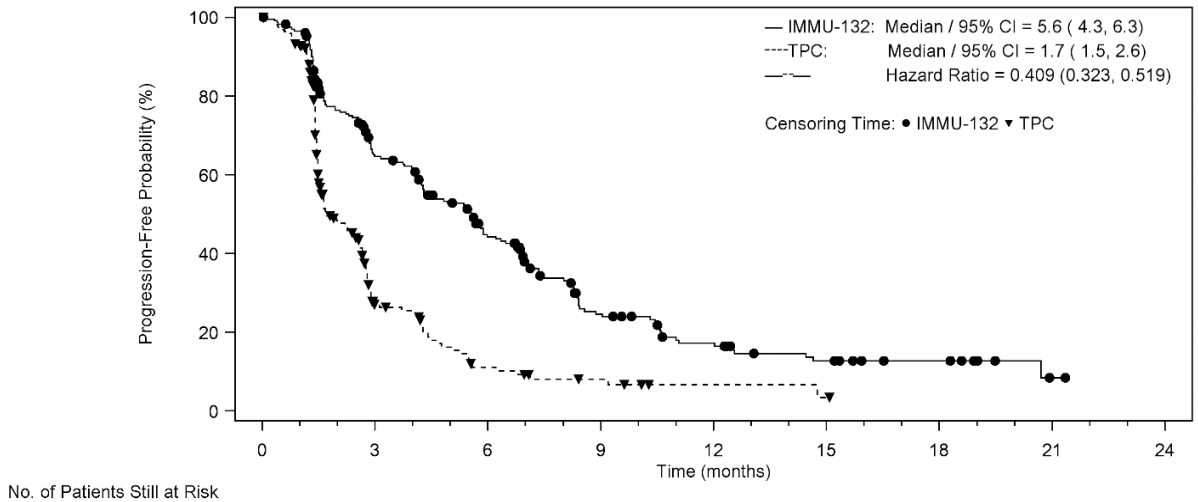
b Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies, and region.

c Estimate and CI for PFS rate at the specified time points are from Kaplan-Meier estimate.

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.2.1.1

図 5　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS 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
IMMU-132	235	222	166	134	127	104	81	63	54	37	33	24	22	16	15	13	9	8	8	5	3	1	0
TPC	233	179	78	35	32	19	12	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

IMMU-132 = SG; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.1

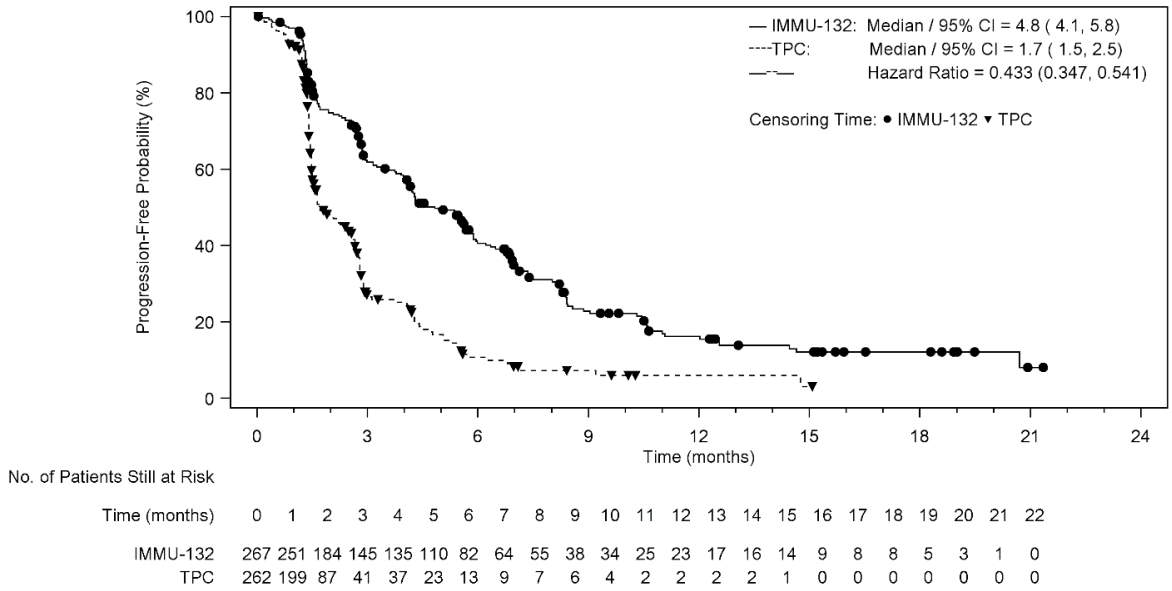
3.3.1.1.2　無増悪生存期間に関する補足的解析

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（図 6）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（それぞれ図 7 及び図 8）を解析したところ、PFS の結果の頑健性が確認された。

ITT 集団における IRC 判定による PFS は、SG 群の方が TPC 群よりも統計学的に有意に長かった（$P < 0.0001$）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 24）。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。ITT 集団における IRC 判定による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。

また、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 も、SG 群の方が TPC 群よりも有意に長かった（それぞれ $P < 0.0001$）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 25）。治験責任医師判定による疾患進行又は死亡のハザード比は、BM-ve 集団では 0.35（95% CI：0.277、0.435）、ITT 集団では 0.38（95% CI：0.311、0.475）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それぞれ 65%及び 62%減少したことを示している。

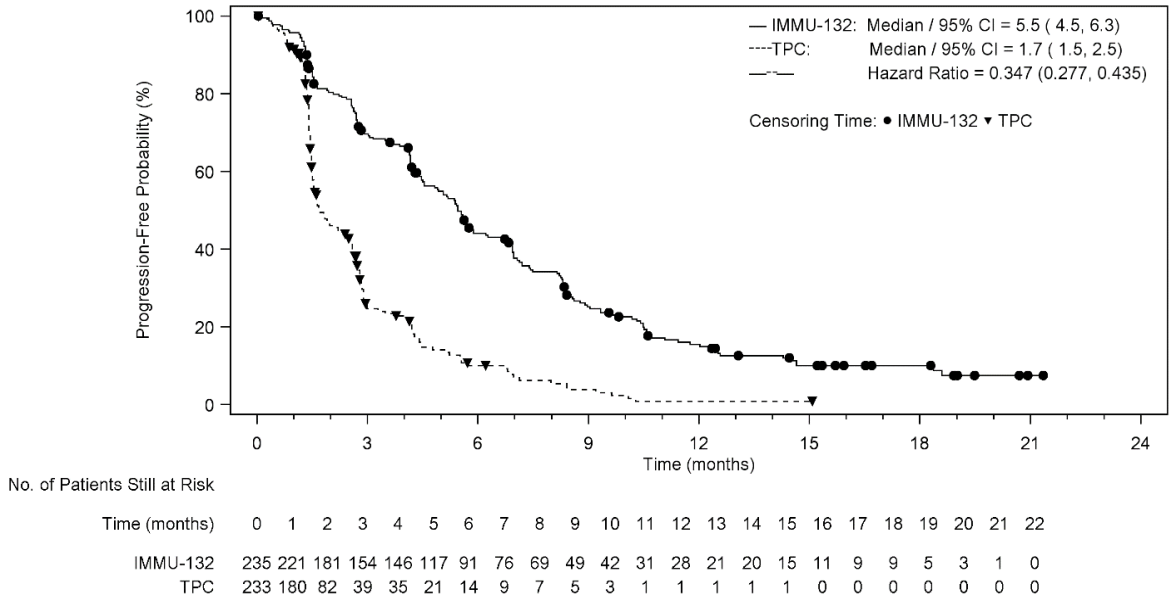
図 6　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



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

IMMU-132 = SG; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.2

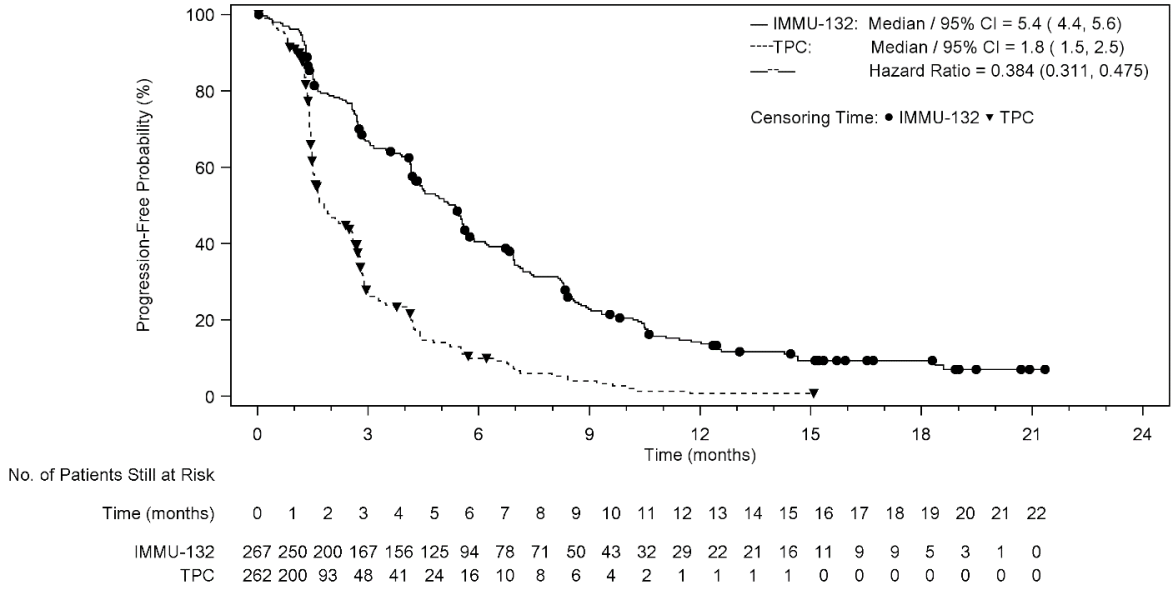
図 7　IMMU-132-05 試験：治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）



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	235	221	181	154	146	117	91	76	69	49	42	31	28	21	20	15	11	9	9	5	3	1	0
TPC	233	180	82	39	35	21	14	9	7	5	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

IMMU-132 = SG; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.3

図 8　IMMU-132-05 試験：治験責任医師判定による 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	250	200	167	156	125	94	78	71	50	43	32	29	22	21	16	11	9	9	5	3	1	0
TPC	262	200	93	48	41	24	16	10	8	6	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

CI = confidence interval; IMMU-132 = SG; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.4

ベースライン時点で脳転移を認めた被験者については、SG 群と TPC 群との間で 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 判定による評価ではそれぞれ 2.8 ヵ月及び 1.6 ヵ月であり、治験責任医師判定による評価ではそれぞれ 2.9 ヵ月及び 2.8 ヵ月であった。

3.3.1.1.3　無増悪生存期間に関する感度分析

IMMU-132-05 試験では、BM-ve 集団及び ITT 集団を対象として PFS に関する 5 つの感度分析を実施した。感度分析 1～5 の打切りルールを以下に示す。

- 感度分析 1：客観的に記録された疾患進行又は死亡は、イベント発生時期にかかわらず、打切りとしなかった。
- 感度分析 2：打切り及びイベントが発生した日として予定されていた評価日を割り当てた。
- 感度分析 3：治療の中止日若しくは変更日又は予定されていた評価が 2 回欠測となった日をイベント発生日とみなした。
- 感度分析 4：画像評価による疾患進行が記録されていない臨床的疾患進行をイベントとみなした。
- 感度分析 5：PFS に関する主要解析と同様の打切りルールを用いるが、安全性解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者）を対象とした。

IRC 判定及び治験責任医師判定による PFS の感度分析を実施したところ、PFS の結果の頑健性が確認された。

IRC 判定による PFS 中央値は、BM-ve 集団、ITT 集団及び安全性解析対象集団を対象として実施した各感度分析のいずれでも、SG 群で TPC 群に対する有意な延長がみられた（$P < 0.0001$）（BM-ve 集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.9 及び

Table 14.2.1.13、ITT 集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.6、Table 14.2.1.10 及び Table 14.2.1.14、安全性解析対象集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.19）。

治験責任医師判定による PFS 中央値も、BM-ve 集団、ITT 集団及び安全性解析対象集団を対象として実施した各感度分析のいずれでも、SG 群で TPC 群に対する有意な延長がみられた（$P < 0.0001$）（BM-ve 集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.11、Table 14.2.1.15 及び Table 14.2.1.17、ITT 集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.12、Table 14.2.1.16 及び Table 14.2.1.18、安全性解析対象集団：CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.20）。

3.3.1.2　副次評価項目：全生存期間

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 $P < 0.0001$）（表 14、図 9 及び図 10）。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 14）。

表 14　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)	

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

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

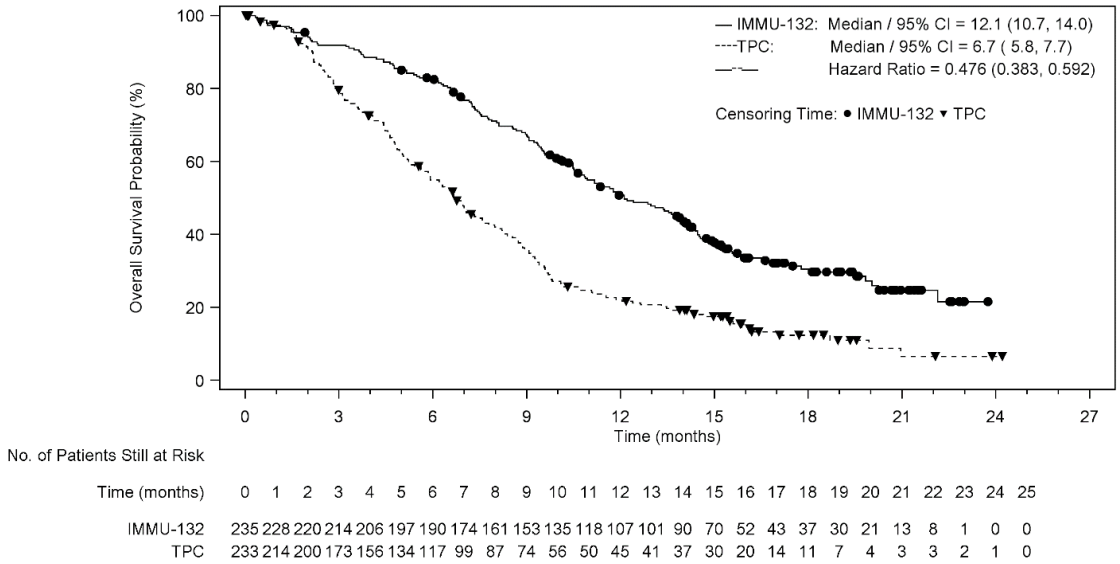
b Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies and region in BM-ve Population; adjusted for stratification factors: number of prior chemotherapies, presence of known brain metastases at study entry and region in ITT Population.

c Estimate and CI for OS rate at the specified time points are from Kaplan-Meier estimate.

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

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

図 9　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）

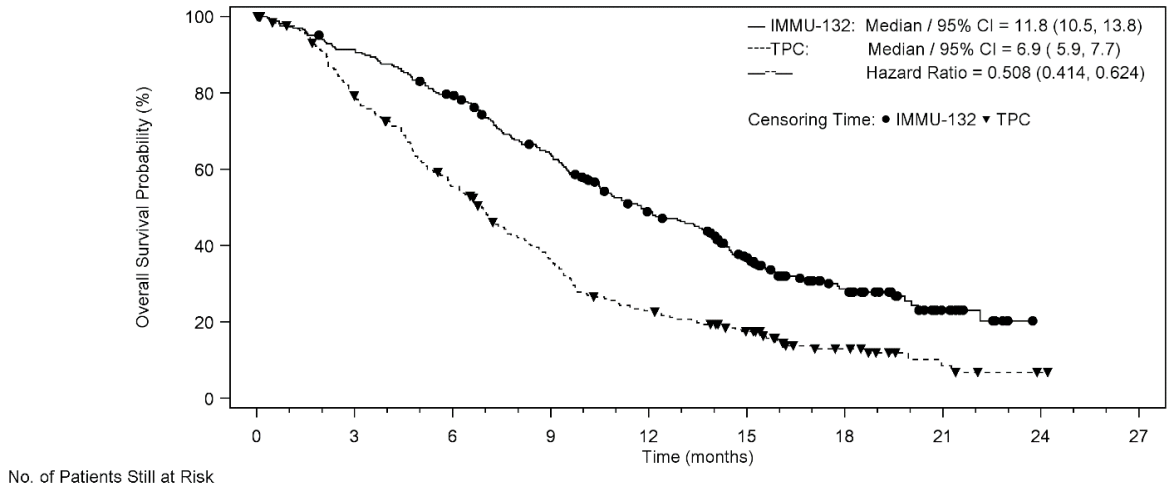


No. of Patients Still at Risk

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

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

図 10　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; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.2.2

3.3.1.3　その他の副次有効性評価項目

BM-ve 集団及び ITT 集団において、IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR 及び DOR は、SG 群の方が TPC 群よりも良好な結果を示した（表 15）。

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 集団における TPC 群の被験者について、IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR 及びCBR を、TPC の薬剤別に CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Ad Hoc Table 14.2.3.23 及び Table 14.2.3.24 に示した。

奏効が確認された被験者における IRC 判定及び治験責任医師判定による TTR 中央値は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれにおいても SG 群と TPC 群間で同程度であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.5.5～Table 14.2.5.8）。

また、ORR 及び CBR に関する感度分析は、「有効性解析対象集団」を対象に実施した。有効性解析対象集団は、ランダム割り付けされ、SG 又は TPC を少なくとも 1 サイクル投与された被験者のうち、ベースライン後の画像評価が少なくとも 2 回実施された又はベースライン後の画像評価が 1 回のみで PD と判定された被験者と定義した。IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR 及び CBR は、いずれの感度分析でも SG 群の方が TPC 群よりも有意に高く、ORR 及び CBR 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、Table 14.2.3.11～Table 14.2.3.14）。

表 15　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)

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.
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
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

3.3.2　IMMU-132-01 試験：有効性の結果

IMMU-132-01 試験において、SG は、2 つ以上の前治療歴を有する転移・再発 TNBC 被験者における有効性を示した（表 16）。

SG の投与により、早期に客観的奏効が認められ、奏効は持続した。ORR 及び DOR 中央値は、それぞれ 33.3%及び 7.7 ヵ月であった。奏効は SG の投与開始後速やかに認められ、TTR 中央値は 2.0 ヵ月であった。PFS（中央値：5.6 ヵ月）、OS（中央値：13.0 ヵ月）及び CBR（45.4%）の

解析結果から、SG の臨床的有用性が確認された。

表 16　IMMU-132-01 試験：有効性の要約

Parameter	Participants with metastatic TNBC (N = 108)
ORR by LIR	36 (33.3%)
Median DOR by LIR	7.7 months
Median TTR by LIR	2.0 months
CBR by LIR	49 (45.4%)
Median PFS by LIR	5.6 months
Median OS	13.0 months

CBR = clinical benefit rate; DOR = duration of response; LIR = local investigator review; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TNBC = triple-negative breast cancer; TTR = time to response
Source: IMMU-132-01 Final, Table 46

3.3.3　GS-US-569-6172 試験：有効性の結果

3.3.3.1　主要有効性評価項目

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 17）。

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

IRC 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による ORR の結果は、治験責任医師判定による ORR の結果と概ね一貫しており（表 18）、これら結果の一致性が示された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.9.1.1.3）。

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 17　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; ORR = objective response rate; TNBC = triple-negative breast cancer
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

3.3.3.2　副次有効性評価項目

IRC 判定及び治験責任医師判定により確定された ORR、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 OS 中央値は未達（NR）であった。

3.3.3.2.1　治験責任医師判定により確定された ORR

転移・再発 TNBC 被験者の治験責任医師判定により確定された ORR は 27.8%（95% CI：14.2、45.2）であった（表 18）。

表 18　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師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)	1 (2.8%)
Partial Response (PR)	9 (25.0%)
Stable Disease (SD)	20 (55.6%)
Progressive Disease (PD)	6 (16.7%)
Not Evaluable (NE)	0
Confirmed ORR (95% CI)[a]	27.8% (14.2%, 45.2%)
Responders (CR+PR)	10
Non-responders (SD+PD+NE)	26

ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC = triple-negative breast cancer
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 requires a minimum duration of 6 weeks (-7 days) to be classified as SD.
a 2-sided CI based on Clopper-Pearson method
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.1.1.2

3.3.3.2.2　IRC 判定による無増悪生存期間

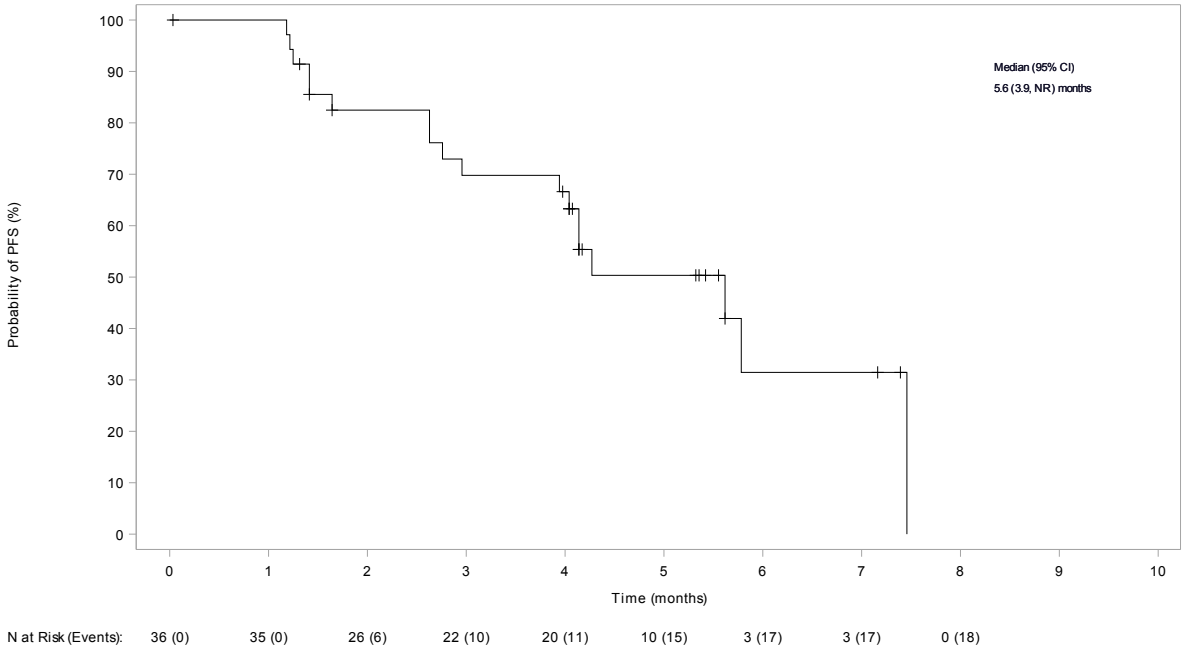
主要解析時点で、転移・再発 TNBC 被験者の IRC 判定による PFS 中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：3.9、NR）であった（表 19、図 11）。

表 19　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; NR = not reached; PFS = progression-free survival; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TNBC = triple-negative breast cancer
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 is based on log-log transformation.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.2.1

図 11　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（転移・再発 TNBC、FAS）



CI = confidence interval; IRC = independent review committee; NR = not reached; PFS = progression-free survival; TNBC = triple-negative breast cancer
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Figure 15.9.1.1

3.3.3.2.3　治験責任医師判定による無増悪生存期間

主要解析時点で、転移・再発 TNBC 被験者の治験責任医師判定による PFS 中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：4.1、7.2）であった（表 20）。

表 20　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師判定による PFS
（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)
Number (%) of Patients with Events	21 (58.3%)
Progression	21 (58.3%)
Death	0
Number (%) of Patients Censored	15 (41.7%)
Alive and Progression-free	15 (41.7%)
New Anti-cancer Therapy Started	0
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	3.4 (1.4, 4.2)
Median	5.6 (4.1, 7.2)
Q3	7.8 (5.6, NR)
Kaplan-Meier Estimate of PFS Rate (95% CI)	
At 3 Months	0.750 (0.575, 0.861)
At 6 Months	0.349 (0.163, 0.542)

CI = confidence interval; NR = not reached; PFS = progression-free survival; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TNBC = triple-negative breast cancer
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 is based on log-log transformation.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.2.2

3.3.3.2.4　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 21）
- 治験責任医師判定による DOR 中央値：5.5 ヵ月（95% CI：3.9、NR）（表 22）

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 21）
- 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 22）

表 21　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; NR = not reached; PR = partial response; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer
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

表 22　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：治験責任医師判定による 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 = 10)
Number (%) of Patients with Events	2 (20.0%)
Progression	2 (20.0%)
Death	0
Number (%) of Patients Censored	8 (80.0%)
Alive and Progression-free	8 (80.0%)
New Anti-cancer Therapy Started	0
Missed >= 2 Consecutive Tumor Assessments	0
Kaplan-Meier Estimate of DOR (Months) (95% CI)	
Q1	5.5 (3.9, NR)
Median	5.5 (3.9, NR)
Q3	NR (5.5, NR)
Time to Response (Months)	
N	10
Mean (StD)	2.0 (0.94)
Median	1.6
Q1, Q3	1.5, 2.6
Min, Max	1.1, 4.2

CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; NR = not reached; PR = partial response; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer
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 15.9.4.2

3.3.4　有効性の結果の比較

IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団における有効性の結果（3.3.1 項）は、IMMU-132-01 試験の PFS、OS 及び ORR に関する解析結果（3.3.2 項）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（3.3.3 項）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。

3.4　サブグループにおける有効性の結果の比較

3.4.1　IMMU-132-05 試験：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。

また、SAP に事前に規定していない追加のサブグループ解析も実施した（年齢［65 歳以上 74 歳以下又は 75 歳以上］、BRCA1/2 変異状況不明、抗癌療法による前治療数［2 又は 2 超］、抗癌療法による前治療歴に加えてポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤による前治療歴あり［抗癌療法及び PARP 阻害剤による前治療数 2 又は 2 超］、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］）。これらの追加のサブグループ解析は、ORR 及び CBR に関して実施した。

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。

PFS のサブグループ解析

BM-ve 集団における IRC 判定による PFS について、特定のサブグループ別のフォレストプロットを図 14 に示す。

PFS のサブグループ解析の結果、SG は TPC との比較で一貫した治療効果を示すことが確認された。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 PFS 中央値の有意な延長を示した（表 23）。本サブグループ解析における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 12 に示す。

表 23　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS
（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）

	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

Note: PFS is 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 comes first. See the SAP for the handling of censored cases and sensitivity analyses of PFS.

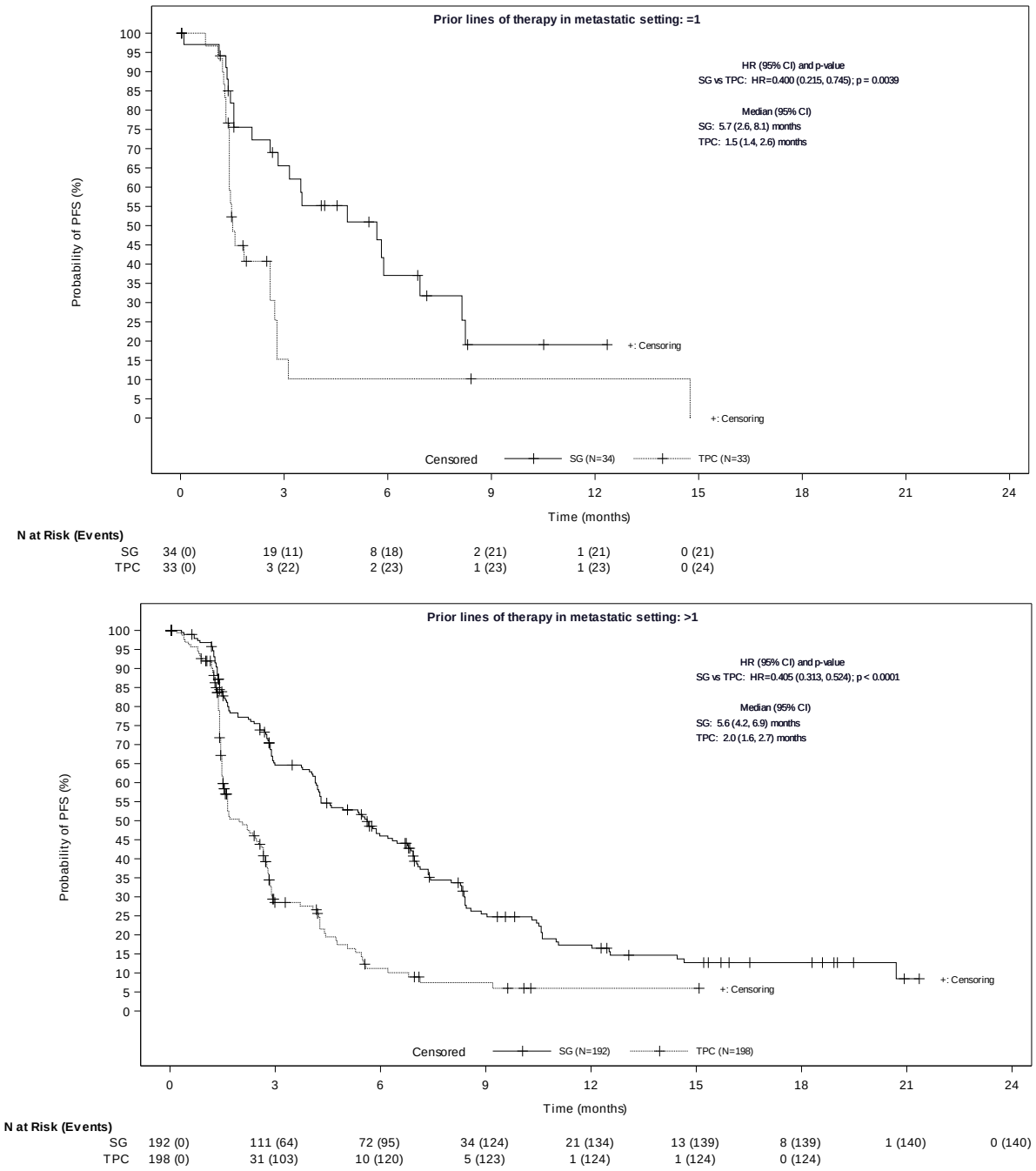
a Median PFS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

b Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis.

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

Source: IMMU-132-05 Final, Ad Hoc Table 14.2.1.21a

図 12　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IRC = independent review committee; PFS = progression-free survival; SG = Sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05, JNDA Ad Hoc Figure 14.2.1.21a

IRC 判定による PFS 中央値は、BM-ve 集団（図 14）及び ITT 集団（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.3）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 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Ad Hoc Table 14.2.1.21a）。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。

また、BM-ve 集団及び ITT 集団において、治験責任医師判定による PFS 中央値は、いずれのサブグループでも 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 11.1.3）。

<u>OS、ORR 及び CBR のサブグループ解析</u>

BM-ve 集団における OS について、特定のサブグループ別のフォレストプロットを図 15 に示す。

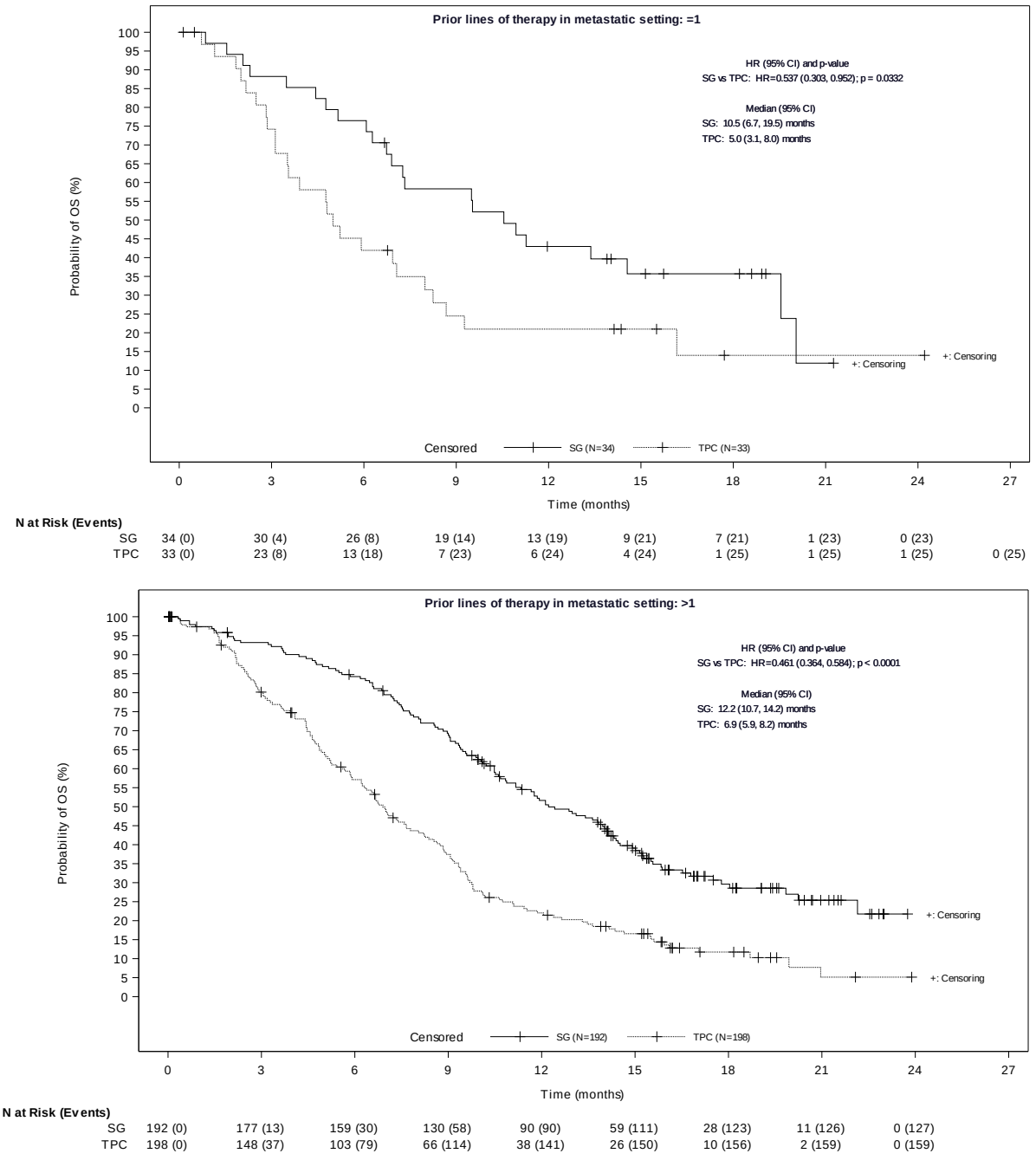
OS のサブグループ解析の結果、OS の結果の一貫性が確認された。転移・再発乳癌に対する前治療数（1 又は 1 超）にかかわらず、SG は TPC と比較して OS 中央値の有意な延長を示した（表 24）。本サブグループ解析における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 13 に示す。

表 24　IMMU-132-05 試験：OS
（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）

	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

Note: OS is defined as the time from date of randomization to the date of death from any cause. Patients without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.
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.
CI = confidence interval; OS = overall survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05 Final, Ad Hoc Table 14.2.1.21b

図 13　IMMU-132-05 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線
（転移・再発乳癌に対する前治療数に基づくサブグループ別、BM-ve 集団）



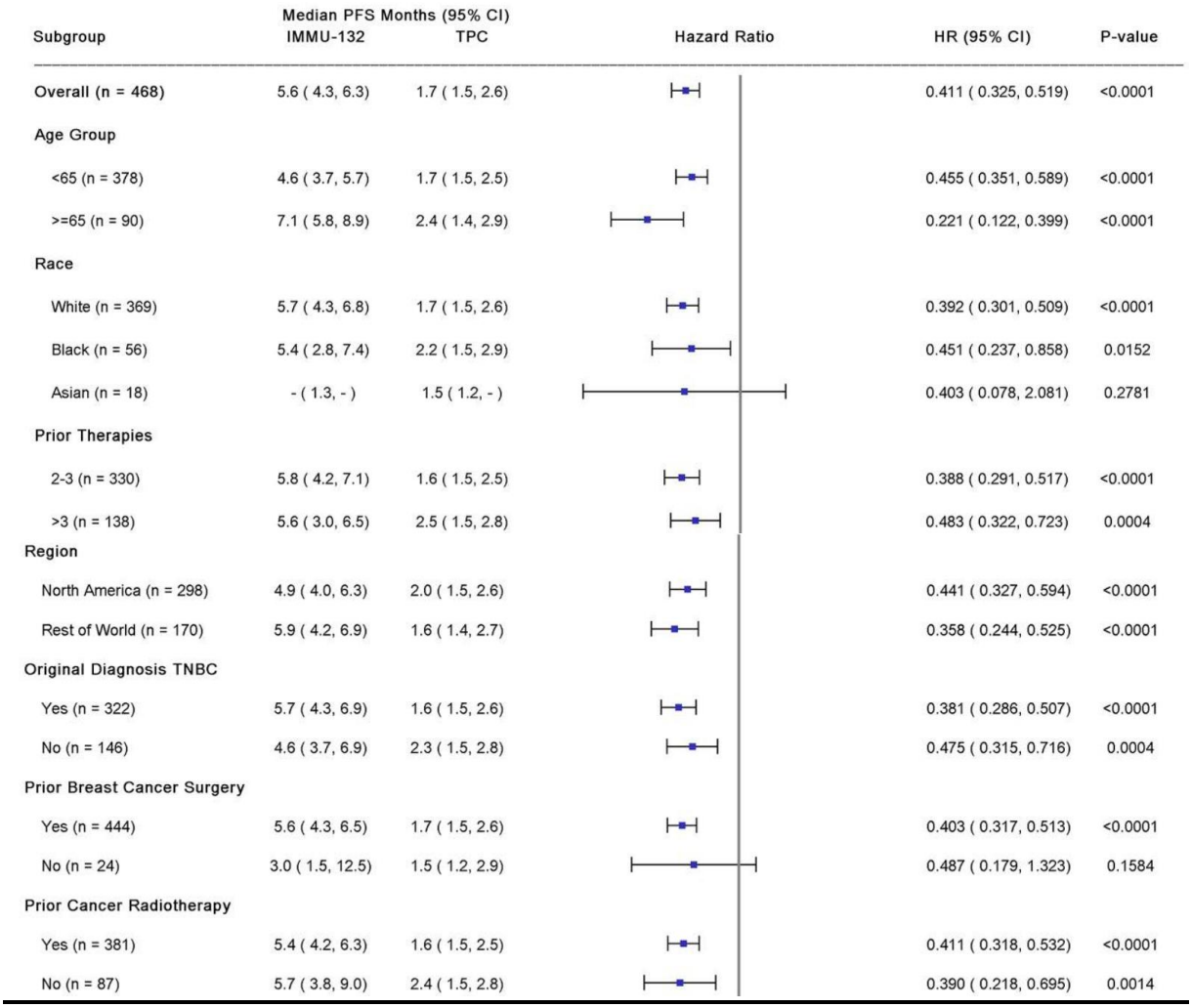
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IRC = independent review committee; OS = overall survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-05, JNDA Ad Hoc Figure 14.2.1.21b

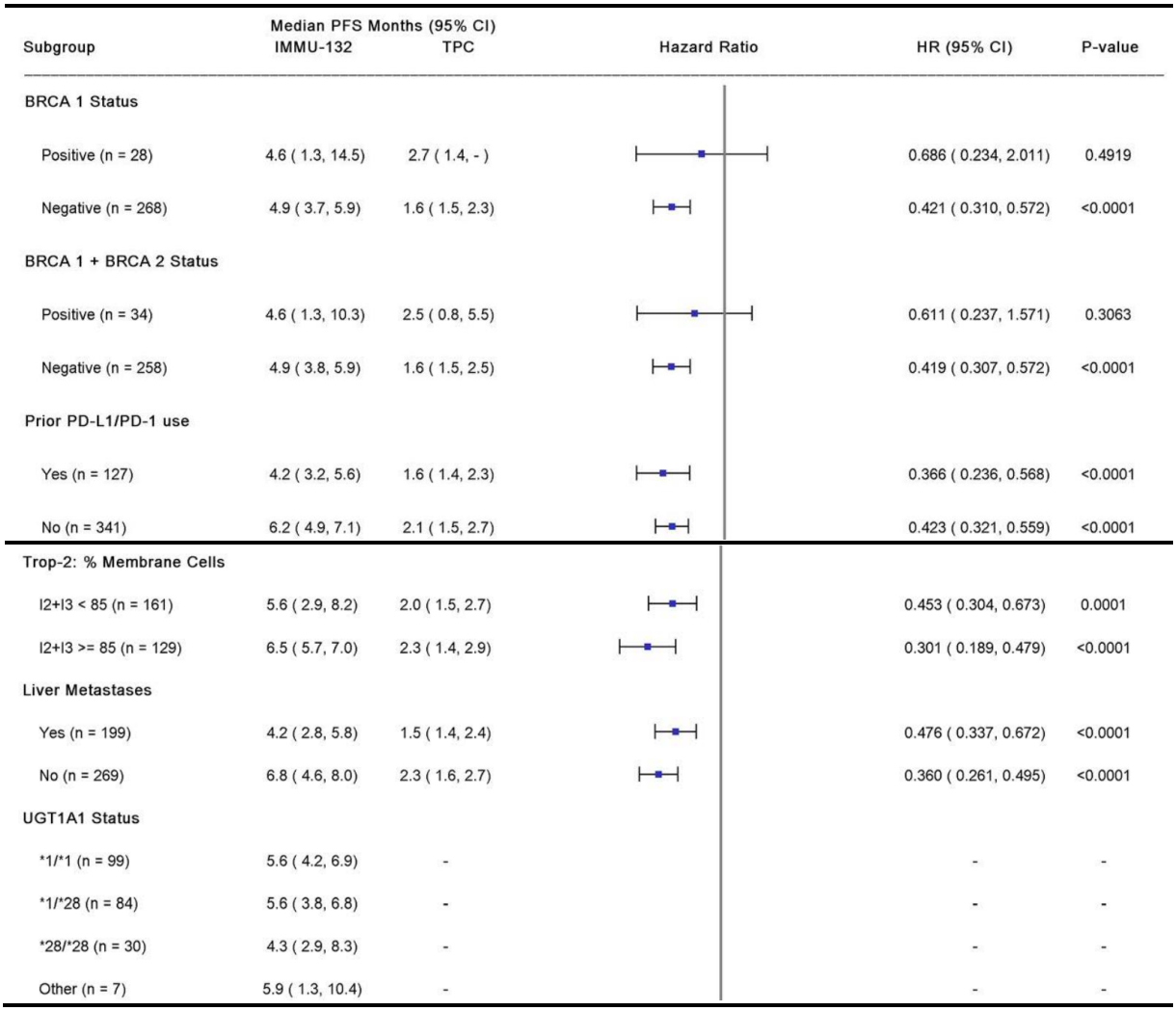
OS 中央値は、BM-ve 集団（図 15）及び ITT 集団（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.1.1）のいずれのサブグループにおいても SG 群の方が TPC 群よりも長かった。これは、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無、全身抗癌療法による前治療数（2 又は 2 超）、全身抗癌療法による前治療歴に加えて PARP 阻害剤による前治療歴あり（全身抗

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（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Ad Hoc Table 14.2.1.21b)。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。

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 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.2.2 及び Section 11.2.3.2［SAP に事前に規定したサブグループ解析］、Ad Hoc Table 14.2.3.15～Ad Hoc Table 14.2.3.22［ad hoc サブグループ解析］)。

図 14　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS のフォレストプロット
（特定のサブグループ別、BM-ve 集団）





Subgroup	Median PFS Months (95% CI) IMMU-132	TPC	Hazard Ratio	HR (95% CI)	P-value
BRCA 1 Status					
Positive (n = 28)	4.6 (1.3, 14.5)	2.7 (1.4, -)		0.686 (0.234, 2.011)	0.4919
Negative (n = 268)	4.9 (3.7, 5.9)	1.6 (1.5, 2.3)		0.421 (0.310, 0.572)	<0.0001
BRCA 1 + BRCA 2 Status					
Positive (n = 34)	4.6 (1.3, 10.3)	2.5 (0.8, 5.5)		0.611 (0.237, 1.571)	0.3063
Negative (n = 258)	4.9 (3.8, 5.9)	1.6 (1.5, 2.5)		0.419 (0.307, 0.572)	<0.0001
Prior PD-L1/PD-1 use					
Yes (n = 127)	4.2 (3.2, 5.6)	1.6 (1.4, 2.3)		0.366 (0.236, 0.568)	<0.0001
No (n = 341)	6.2 (4.9, 7.1)	2.1 (1.5, 2.7)		0.423 (0.321, 0.559)	<0.0001
Trop-2: % Membrane Cells					
I2+I3 < 85 (n = 161)	5.6 (2.9, 8.2)	2.0 (1.5, 2.7)		0.453 (0.304, 0.673)	0.0001
I2+I3 >= 85 (n = 129)	6.5 (5.7, 7.0)	2.3 (1.4, 2.9)		0.301 (0.189, 0.479)	<0.0001
Liver Metastases					
Yes (n = 199)	4.2 (2.8, 5.8)	1.5 (1.4, 2.4)		0.476 (0.337, 0.672)	<0.0001
No (n = 269)	6.8 (4.6, 8.0)	2.3 (1.6, 2.7)		0.360 (0.261, 0.495)	<0.0001
UGT1A1 Status					
*1/*1 (n = 99)	5.6 (4.2, 6.9)	-		-	-
*1/*28 (n = 84)	5.6 (3.8, 6.8)	-		-	-
*28/*28 (n = 30)	4.3 (2.9, 8.3)	-		-	-
Other (n = 7)	5.9 (1.3, 10.4)	-		-	-

Note: Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis
BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.1.5

図 15　IMMU-132-05 試験：OS のフォレストプロット
（特定のサブグループ別、BM-ve 集団）

Subgroup	Median OS Months (95% CI) IMMU-132	TPC	Hazard Ratio	HR (95% CI)	P-value
Overall (n = 468)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)		0.478 (0.385, 0.593)	<0.0001
Age Group					
<65 (n = 378)	11.2 (9.9, 13.4)	6.6 (5.3, 7.4)		0.502 (0.396, 0.636)	<0.0001
>=65 (n = 90)	15.3 (12.4, -)	8.2 (5.6, 9.8)		0.371 (0.216, 0.638)	0.0003
Race					
White (n = 369)	12.1 (10.5, 14.1)	6.7 (5.3, 7.6)		0.454 (0.356, 0.580)	<0.0001
Black (n = 56)	13.8 (9.4, 18.0)	8.7 (4.8, 12.4)		0.637 (0.335, 1.211)	0.1693
Asian (n = 18)	17.8 (3.2, -)	9.1 (2.5, 17.1)		0.379 (0.112, 1.280)	0.1182
Prior Therapies					
2-3 (n = 330)	12.2 (10.6, 14.5)	6.7 (5.4, 7.7)		0.435 (0.336, 0.564)	<0.0001
>3 (n = 138)	12.1 (7.8, 14.3)	7.1 (4.6, 9.1)		0.600 (0.404, 0.891)	0.0113
Region					
North America (n = 298)	11.9 (10.1, 14.1)	6.7 (5.6, 7.8)		0.451 (0.344, 0.591)	<0.0001
Rest of World (n = 170)	13.4 (10.7, 15.2)	7.0 (5.2, 8.7)		0.525 (0.365, 0.753)	0.0005
Original Diagnosis TNBC					
Yes (n = 322)	12.1 (10.6, 14.5)	6.9 (5.2, 8.6)		0.496 (0.381, 0.645)	<0.0001
No (n = 146)	12.4 (9.5, 14.4)	6.7 (5.3, 8.0)		0.435 (0.296, 0.640)	<0.0001
Prior Breast Cancer Surgery					
Yes (n = 444)	12.2 (10.8, 14.1)	6.7 (5.6, 7.7)		0.469 (0.376, 0.585)	<0.0001
No (n = 24)	10.5 (2.0, -)	8.9 (2.6, 15.6)		0.662 (0.245, 1.788)	0.4154
Prior Cancer Radiotherapy					
Yes (n = 381)	11.9 (10.5, 14.1)	6.7 (5.6, 7.7)		0.458 (0.361, 0.581)	<0.0001
No (n = 87)	13.5 (7.3, 20.0)	6.9 (4.4, 9.4)		0.529 (0.309, 0.903)	0.0197

Subgroup	Median OS Months (95% CI) IMMU-132	TPC	Hazard Ratio	HR (95% CI)	P-value
BRCA 1 Status					
Positive (n = 28)	15.6 (6.2, -)	4.4 (3.6, 17.1)		0.372 (0.139, 0.991)	0.0479
Negative (n = 268)	10.9 (9.6, 13.4)	7.0 (5.7, 8.2)		0.514 (0.388, 0.681)	<0.0001
BRCA 1 + BRCA 2 Status					
Positive (n = 34)	15.6 (6.2, -)	4.4 (3.6, 9.7)		0.379 (0.156, 0.921)	0.0321
Negative (n = 258)	10.9 (9.6, 13.4)	7.0 (5.6, 8.2)		0.519 (0.390, 0.690)	<0.0001
Prior PD-L1/PD-1 use					
Yes (n = 127)	12.1 (10.5, 14.5)	5.2 (4.4, 8.9)		0.510 (0.338, 0.771)	0.0014
No (n = 341)	11.7 (9.6, 14.2)	7.0 (5.9, 8.2)		0.474 (0.368, 0.612)	<0.0001
Trop-2: % Membrane Cells					
I2+I3 < 85 (n = 161)	12.1 (8.7, 16.8)	7.3 (5.7, 8.8)		0.559 (0.383, 0.815)	0.0025
I2+I3 >= 85 (n = 129)	14.2 (11.8, 17.5)	6.7 (5.3, 9.1)		0.371 (0.246, 0.560)	<0.0001
Liver Metastases					
Yes (n = 199)	9.4 (7.5, 11.2)	5.8 (4.7, 6.7)		0.510 (0.372, 0.699)	<0.0001
No (n = 269)	14.5 (13.1, 17.8)	7.6 (6.5, 9.1)		0.446 (0.331, 0.601)	<0.0001
UGT1A1 Status					
*1/*1 (n = 99)	14.0 (10.5, 16.5)	-		-	-
*1/*28 (n = 84)	12.1 (10.5, 14.4)	-		-	-
*28/*28 (n = 30)	11.3 (9.5, 14.5)	-		-	-
Other (n = 7)	9.4 (2.0, -)	-		-	-

Note: Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis
BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1
Source: IMMU-132-05 Final, Figure 14.2.2.3

タキサン系薬剤による前治療の有無別の PFS 及び OS に関する Ad hoc サブグループ解析

IMMU-132-05 試験では、SG 群及び TPC 群の全ての被験者（100.0%）がタキサン系薬剤による前治療歴（設定を問わない）を有していた。ITT 集団における SG 群の 152 例（56.9%）及び TPC 群の 147 例（56.1%）が、手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴を有していた（表 25）。IRC 判定による PFS 及び OS のサブグループ解析の結果、SG によるベネフィットは、手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴の有無にかかわらず確認された（図 16、図 17、図 18 及び図 19）。

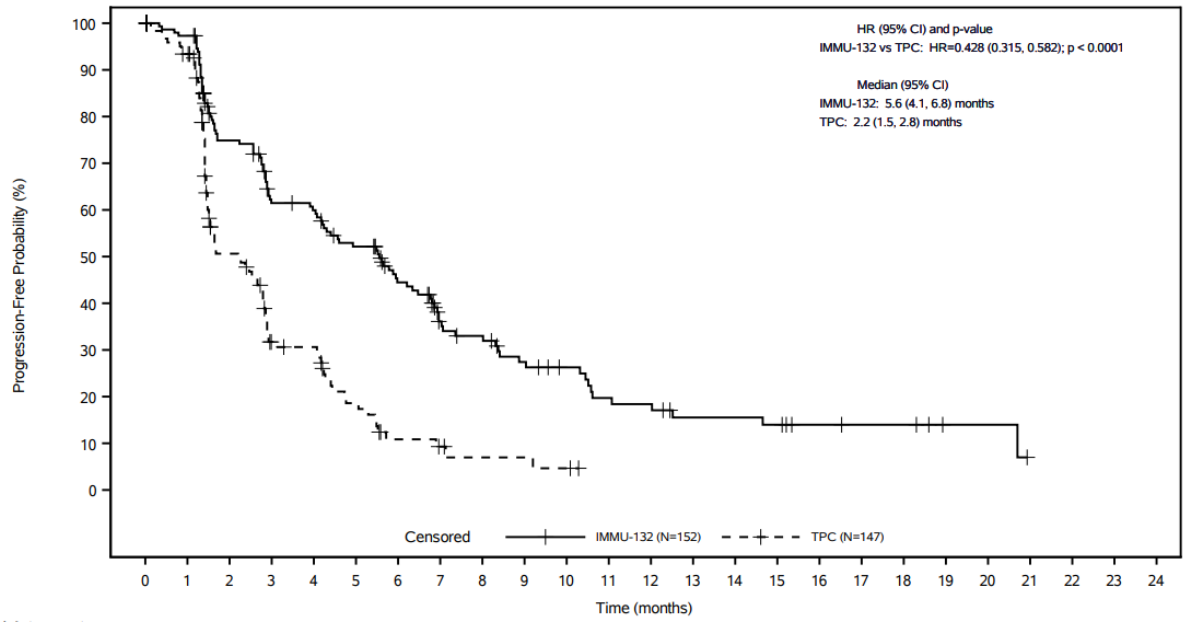
表 25　IMMU-132-05 試験：タキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定による PFS 及び OS（ITT 集団）

	SG (N = 267)	TPC (N = 262)	Treatment Comparison
Participants (%) with a history of treatment with taxane	267 (100.0%)	262 (100.0%)	
PFS (independent review)			
Participants (%) with events	190 (71.2%)	171 (65.3%)	
Participants (%) without events (censored)	77 (28.8%)	91 (34.7%)	
Median PFS (months)	4.8	1.7	
95% CI for median PFS	(4.1, 5.8)	(1.5, 2.5)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.433
95% CI for hazard ratio			(0.347, 0.541)
OS			
Participants (%) with events	179 (67.0%)	206 (78.6%)	
Participants (%) without events (censored)	88 (33.0%)	56 (21.4%)	
Median OS (months)	11.8	6.9	
95% CI for median OS	(10.5, 13.8)	(5.9, 7.7)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.508
95% CI for hazard ratio			(0.414, 0.624)
Participants (%) with a history of treatment with taxane for inoperable or recurrent metastatic breast cancer	152 (56.9%)	147 (56.1%)	
PFS (independent review)			
Participants (%) with events	103 (67.8%)	95 (64.6%)	
Participants (%) without events (censored)	49 (32.2%)	52 (35.4%)	
Median PFS (months)	5.6	2.2	
95% CI for median PFS	(4.1, 6.8)	(1.5, 2.8)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.428
95% CI for hazard ratio			(0.315, 0.582)
OS			
Participants (%) with events	100 (65.8%)	118 (80.3%)	
Participants (%) without events (censored)	52 (34.2%)	29 (19.7%)	
Median OS (months)	12.9	7.3	
95% CI for median OS	(10.5, 14.6)	(6.5, 8.8)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.480
95% CI for hazard ratio			(0.364, 0.633)

	SG (N = 267)	TPC (N = 262)	Treatment Comparison
Participants (%) with no history of treatment with taxane for inoperable or recurrent metastatic breast cancer	115 (43.1%)	115 (43.9%)	
PFS (independent review)			
Participants (%) with events	87 (75.7%)	76 (66.1%)	
Participants (%) without events (censored)	28 (24.3%)	39 (33.9%)	
Median PFS (months)	4.3	1.6	
95% CI for median PFS	(3.3, 5.7)	(1.5, 2.4)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.429
95% CI for hazard ratio			(0.307, 0.599)
OS			
Participants (%) with events	79 (68.7%)	88 (76.5%)	
Participants (%) without events (censored)	36 (31.3%)	27 (23.5%)	
Median OS (months)	10.9	5.7	
95% CI for median OS	(9.3, 13.5)	(4.7, 7.1)	
Log-rank *P*-value (stratified)			< 0.0001
Hazard ratio (relative to TPC)			0.521
95% CI for hazard ratio			(0.378, 0.717)

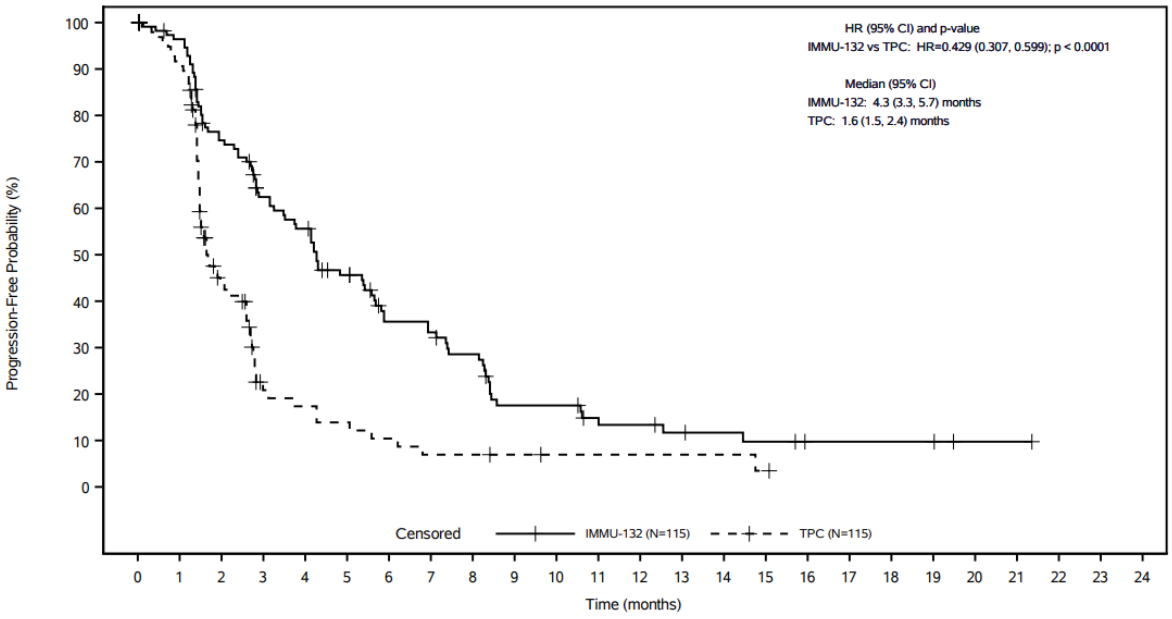
CI = confidence interval; ITT = intent to treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival, SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiological disease progression or death due to any cause, whichever comes first.
OS is defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause. Participants without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.
Median PFS and OS is from Kaplan-Meier estimate. Confidence intervals for the median values were computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Stratified log-rank test and stratified Cox regression were performed.
Sources: ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2 Tables 3.2.2, 3.2.4, 3.3.2, 3.3.4, 4.2.2, 4.2.4, 4.3.2, and 4.3.4

図 16　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴を有する被験者における IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



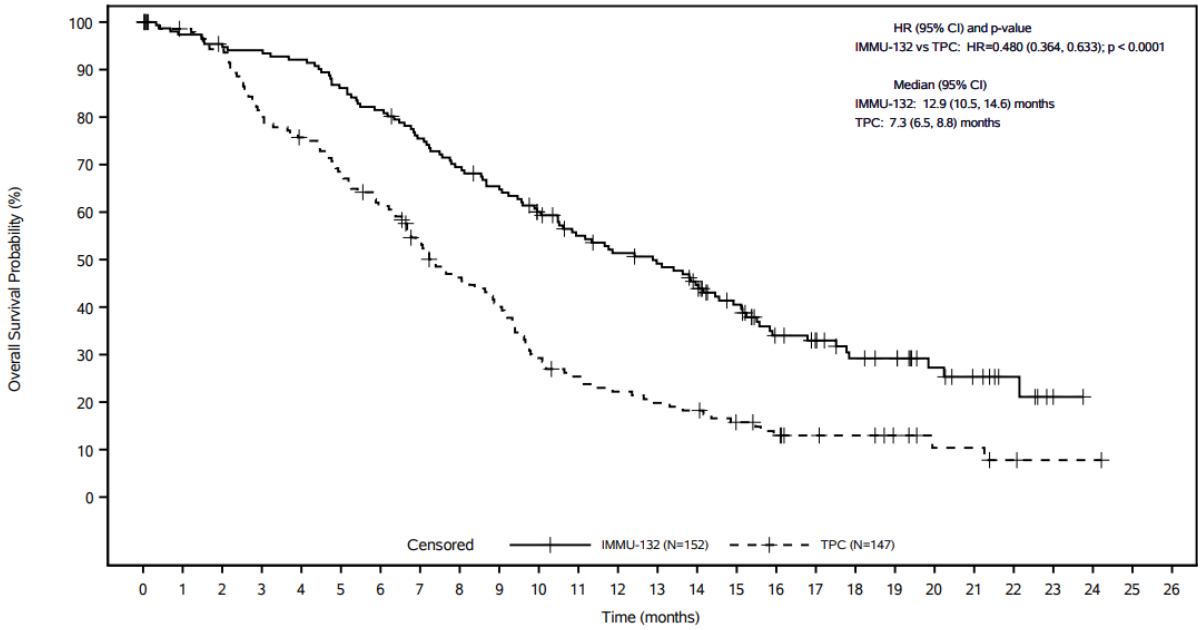
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival; TPC = treatment of physician's choice
PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiological disease progression or death due to any cause, whichever comes first.
Median PFS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method. Stratified log-rank test and stratified Cox regression were performed.
Source: ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2 Figure 3.2.4

図 17　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴のない被験者における IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



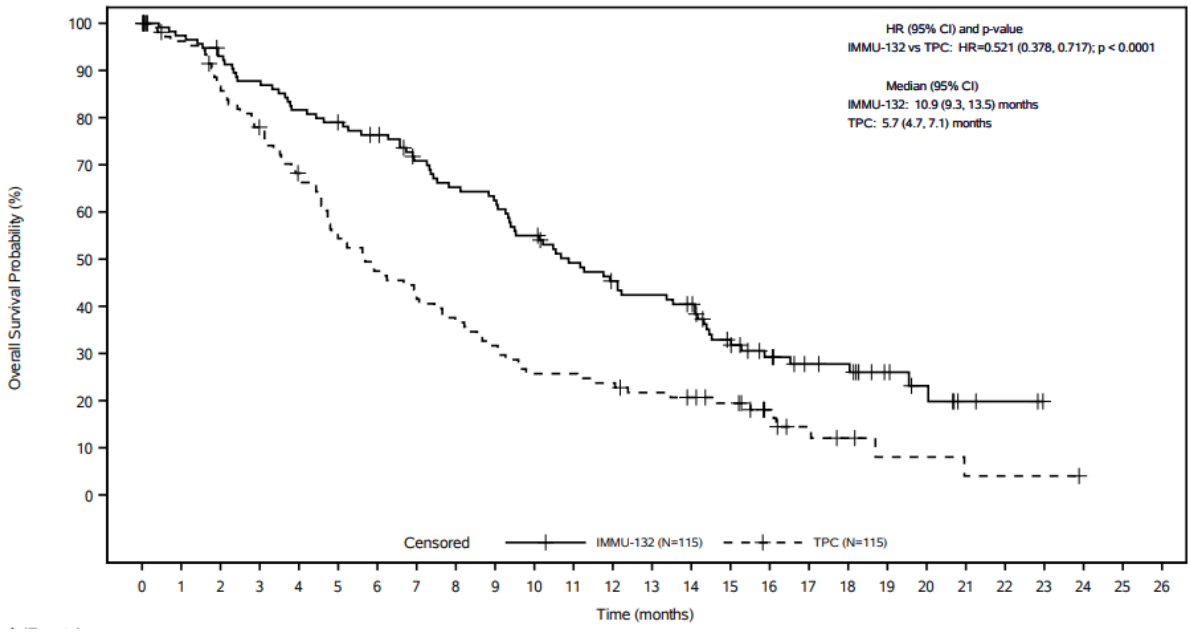
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival; TPC = treatment of physician's choice
PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiological disease progression or death due to any cause, whichever comes first.
Median PFS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Stratified log-rank test and stratified Cox regression were performed.
Source: ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2 Figure 3.3.4

図 18　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴を有する被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice
OS is defined as the time from date of randomization to the date of death from any cause. Patients without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.
Median OS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method. Stratified log-rank test and stratified Cox regression were performed.
Source: ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2 Figure 4.2.4

図 19　IMMU-132-05 試験：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴のない被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMMU-132 = sacituzumab govitecan; ITT = intent to treat; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice
OS is defined as the time from date of randomization to the date of death from any cause. Patients without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.
Median OS is from Kaplan-Meier estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
Stratified log-rank test and stratified Cox regression were performed.
Source: ASCENT (IMMU-132-05) for JNDA, Adhoc 2 Figure 4.3.4

3.4.2　IMMU-132-01 試験：サブグループにおける有効性の結果

年齢、ECOG PS、転移・再発乳癌に対する前治療数及び転移・再発乳癌に対する化学療法による前治療数に基づくサブグループ別の奏効率、PFS 及び OS について、意味のある差は認められなかった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 11.1.3）。しかしながら、TNBC の各サブグループの被験者数が少なかったため CI の幅は広く、これらサブグループでの客観的奏効の結果は均一性に乏しく、結果の解釈には注意が必要である。

TNBC Target 集団では、非白人又はヒスパニック／ラテン系の被験者数は十分ではなかったため、これらサブグループでの奏効率、PFS 及び OS に関する差は確認できなかった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 11.1.3）。

3.4.3　GS-US-569-6172 試験：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の疾患特性に基づくサブグループ解析の結果、転移・再発乳癌に対する前治療数、最初の診断（TNBC か否か）、脳転移及び肝転移（あり又はなし）を含む、事前に規定した全てのサブグループにおいて概ね一貫した SG によるベネフィットが認められた（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.9.1.2.1 及び Table 15.9.1.2.2）。

タキサン系薬剤による前治療の有無別の ORR に関する Ad hoc サブグループ解析

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、35 例の被験者（97.2%）がタキサン系薬剤による前治療歴（設定を問わない）を有しており（表 26）、26 例の被験者（72.2%）は手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴を有していた（表 27）。タキサン系薬剤による前治療歴のない被験者数が限られていた（1 例）ことから、これら被験者における確定された ORR の 95% CI の幅は広かった（表 26）。確定された ORR は、手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療歴の有無（あり：26 例、なし：10 例）にかかわらず同程度であった（表 27）。

表 26　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：タキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N = 36)	
Previous Use of Taxane	**Yes (N = 35 [97.2%])**	**No (N = 1 [2.8%])**
Best overall response		
Complete response (CR)	0	0
Partial response (PR)	9 (25.7%)	0
Stable disease (SD)	19 (54.3%)	1 (100.0%)
Progressive disease (PD)	6 (17.1%)	0
Not evaluable (NE)	1 (2.9%)	0
Confirmed ORR (95% CI)[a]	25.7% (12.5%, 43.3%)	0% (0.0%, 97.5%)
Responders (CR + PR)	9	0
Nonresponders (SD + PD + NE)	26	1

CI = confidence interval; IRC = independent review committee; TNBC = 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.
Data Extracted: [redacted]20[redacted]. Data Cut Date: 12MAY2023.
Source: GS-US-569-6172 for JNDA, Adhoc 1 Table 5.2.1

表 27　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：手術不能又は転移・再発乳癌に対するタキサン系薬剤による前治療の有無別の IRC 判定により確定された ORR（転移・再発 TNBC、FAS）

	Total (N =36)	
Previous Use of Taxane	**Yes (N = 26 [72.2%])**	**No (N = 10 [27.8%])**
Best overall response		
Complete response (CR)	0	0
Partial response (PR)	7 (26.9%)	2 (20.0%)
Stable disease (SD)	13 (50.0%)	7 (70.0%)
Progressive disease (PD)	6 (23.1%)	0
Not evaluable (NE)	0	1 (10.0%)
Confirmed ORR (95% CI)[a]	26.9% (11.6%, 47.8%)	20.0% (2.5%, 55.6%)
Responders (CR + PR)	7	2
Nonresponders (SD + PD + NE)	19	8

CI = confidence interval; IRC = independent review committee; TNBC = 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.
Data Extracted: [redacted]20[redacted]. Data Cut Date: 12MAY2023.
Source: GS-US-569-6172 for JNDA, Adhoc 1 Table 5.2.3

3.4.4　サブグループにおける有効性の結果の比較

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験のサブグループ解析の結果、PFS、OS 及び ORR のいずれについても一貫性が確認された。同様の傾向は、GS-US-569-6172 試験でも認められた。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-01 試験のいずれにおいても、年齢、人種、UGT1A1 遺伝子型及び TNBC に対する前治療数に基づくサブグループ別の PFS、OS 及び ORR について、意味のある差は認められなかった。また、有効性は TNBC に対する前治療数にかかわらず認められ、前治療と SG との間に交差耐性はないことが示唆された。同様に、日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした GS-US-569-6172 試験においても、転移・再発乳癌に対する前治療数、最初の診断（TNBC か否か）、脳転移及び肝転移（あり又はなし）を含む、事前に規定した全てのサブグループで SG の一貫したベネフィットが認められた。

予想されたとおり、いずれの試験においても、被験者数の少ないサブグループでは 95% CI の幅が広かった。

3.5　有効性の要約

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、治験薬を投与された（ITT 集団）。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。

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。

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、IMMU-132-01 試験及び GS-US-569-6172 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。

- 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 25.0%（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。
- 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　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

転移・再発 TNBC 被験者における用量選択の裏付けとなる曝露-反応関係、曝露-有効性解析、及び曝露-安全性解析の結果の詳細は、CTD 2.7.2、3.3 項に示した。

内因性要因の影響に関する解析については、CTD 2.7.2 に記載した。内因性要因のうち、腎機能障害及び肝機能障害については CTD 2.7.2、3.2.3.1 項に、年齢、体重、人種及び UGT1A1 遺伝子型を含む人口統計学的要因については CTD 2.7.2、3.2.3.2 項に示した。

IMMU-132-05 試験の転移・再発 TNBC 患者に対する SG の投与レジメン（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）は、IMMU-132-01 試験の結果に基づき選択した。IMMU-132-01 試験では、標準的な 3＋3 デザインに従い、事前に規定した初回用量レベル 8、12 及び 18 mg/kg による群逐次用量漸増を行った。その結果、SG の最大耐量（MTD）は 12 mg/kg とされたが、当該用量では数例の被験者が投与延期及び減量に至った。

IMMU-132-01 試験の第 2 相パートでは、被験者を 8 mg/kg 用量に、続いて 10 mg/kg 用量に逐次的に登録した。これら 2 つの用量レベルにより、癌種を問わずそれぞれ 81 例及び 97 例の被験者に SG が投与された時点で中間解析を実施した。その結果、いずれの用量でも、正式に決定された MTD の 12 mg/kg と比較して、初回サイクルでの忍容性は良好であり、投与継続時の安全性プロファイルに改善がみられた。また、これら 2 つの用量レベルで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。しかし、10 mg/kg 用量では、8 mg/kg 用量と比較して、様々な癌種を含む被験者で高い ORR（それぞれ 22%及び 10%）及び CBR を達成した [7]。これらの結果に基づき、IMMU-132-05 試験を含むその後の試験で評価する用量として 10 mg/kg が選択された。IMMU-132-05 試験における SG 10 mg/kg の投与レジメンによる有効性の結果は、3.3.1 項及び 3.4.1 項に示した。

GS-US-569-6172 試験第 1 相用量漸増パートでは、日本人進行固形癌患者を対象とした評価用量として、最初に評価する保守的な用量レベルの SG 6 mg/kg に加え、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-05 試験で示された忍容可能な安全性プロファイルに基づき SG 10 mg/kg が選択された。

GS-US-569-6172 試験は、日本人進行固形癌患者における SG の安全性、忍容性及び PK を特徴付け、臨床的有用性を確認することを目的として実施しており、日本人進行固形癌被験者における第 1 相パート（用量設定サブスタディ）と、日本人の転移・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 相パートにより構成されている。なお、第 1 相パートでは、UGT1A1（SN-38 の主要代謝酵素）の遺伝子多型の影響についても評価した。

第 1 相パートでは、日本人被験者における SG、総抗体及び遊離 SN-38 の血清中曝露量（AUC 及び C_{max}）は、SG 6～10 mg/kg の用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。また、日本人被験者において、SG 関連の血清中曝露量への UGT1A1 遺伝子型の影響は認められなかった。全体として、GS-US-569-6172 試験の日本人進行固形癌被験者における SG 関連の血清中曝露量は、IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 被験者で観察された曝露量と概ね同程度又はその範囲内であった。

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートにおける安全性は、SG の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、非日本人被験者での安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の懸念は特定されなかった。

第 1 相パートのこれらのデータに基づき、UGT1A1 遺伝子多型を有する被験者を含め、日本人被験者に対する第 2 相パートの推奨用量として、SG 10 mg/kg の選択が DMC により支持された。GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 患者を対象とした第 2 相パートにおける SG 10 mg/kg による有効性及び安全性データは、先行の IMMU-132-05 試験の非日本人転移・再発 TNBC 患者を対象として同用量を投与したときの結果と一致しており、日本人患者に対する SG 10 mg/kg の投与レジメンの妥当性が確認された。GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート（転移・再発 TNBC コホート）において、RP2D である SG 10 mg/kg を投与したときの有効性の結果は 3.3.3 項及び 3.4.3 項に示した。

選択された SG 投与レジメンの妥当性は、GS-US-569-6172 試験の日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした曝露-有効性及び曝露-安全性解析で、非日本人被験者を対象とした試験で確立されていた曝露-反応関係と比較することにより更に裏付けられた。

全体として、日本人転移・再発 TNBC 被験者において SG 10 mg/kg の投与レジメンで観察された曝露量の範囲内で、血清中曝露量の高値は ORR 高値と関連していた。日本人転移・再発 TNBC 被験者におけるこれらの曝露-有効性関係は、先の非日本人転移・再発 TNBC 被験者を対象とした曝露-有効性解析の結果と一致していた。また、評価した全ての有害事象は、SG の血清中曝露量と相関していたことから、10 mg/kg の用量レベルで投与することにより安全性を損なうことなく有効性を最大化することが可能と考えられた。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、臨床的に意味のある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。

5　効果の持続、耐薬性

IMMU-132-05 試験において、被験者は疾患進行、許容できない毒性又はその他の投与中止基準への合致が認められるまで治験薬の投与を継続した。RECIST 第 1.1 版に基づく最初の PD を認めた被験者については、臨床的有用性（治験責任医師の判断）が認められ、被験者が臨床的に安定しており、治験薬に対する忍容性が認められる限り、治験薬の投与継続を可能とした。また、被験者は、更なる疾患進行及び／又は臨床的有用性の喪失が治験責任医師判定により確認された時点で治験薬の投与を中止することとした。これらの試験デザインにより、治験薬の投与期間、PFS、OS 及び DOR は、SG の効果の持続性を評価するための指標となる。TNBC 被験者（IMMU-132-05 試験及び GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート［転移・再発 TNBC コホート］の被験者並びに IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団）から得られた効果の持続に関するこれらの指標について、結果の概要を表 28 に示す。

IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団において、SG の投与期間の中央値は 4.386 ヵ月、SG を投与された被験者の追跡調査期間の中央値は 11.17 ヵ月であった。

IMMU-132-05 試験の BM-ve 集団では、SG を投与された被験者の PFS（IRC 判定）中央値は 5.6 ヵ月、OS 中央値は 12.1 ヵ月、ORR（IRC 判定）は 34.9%、DOR（IRC 判定）中央値は 6.3 ヵ月であった。また、ITT 集団では、SG を投与された被験者の PFS（IRC 判定）中央値は 4.8 ヵ月、OS 中央値は 11.8 ヵ月、ORR（IRC 判定）は 31.1%、DOR（IRC 判定）中央値は 6.3 ヵ月であり、評価した有効性指標全ての結果から有効性ベネフィットの持続性が裏付けられた。

これらの IMMU-132-05 試験における SG の効果の持続性に関するデータは、IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団で観察された結果と概ね一貫していた。IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団の被験者における SG の投与期間の中央値は 5.1 ヵ月、追跡調査期間の中央値は 11.55 ヵ月であり、IMMU-132-05 試験の結果と類似していた。

IMMU-132-01 試験の TNBC Target 集団において、LIR 判定による PFS 中央値は 5.6 ヵ月、OS 中央値は 13.0 ヵ月、ORR は 33.3%、DOR 中央値は 7.7 ヵ月であり（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 11.11 及び Section 12.1.1）、TNBC 患者に SG を投与したときの効果の持続性を更に裏付けている。

GS-US-569-6172 試験第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートの日本人被験者（脳転移ありの被験者 3 例［8.3%］を含む）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 被験者から得られた SG の既知の有効性プロファイルと概ね一貫していた。GS-US-569-6172 試験では、SG の投与期間の中央値は 5.1 ヵ月であり、追跡調査期間の中央値は 6.1 ヵ月であった。SG を投与された日本人転移・再発 TNBC 被験者における ORR は 25.0%、PFS 中央値は 5.6 ヵ月、DOR 中央値は 6.2 ヵ月であった（いずれも IRC 判定）。

耐薬性に関する試験は実施していない。

表 28　SG の効果の持続性の要約

Efficacy Endpoint	IMMU-132-05 SG BM-ve Population (N = 235[f])	IMMU-132-01 TNBC Target Population (N = 108)	GS-US-569-6172 Phase 2 metastatic TNBC cohort (N = 36[g])
Duration of Treatment (Months)[a]			
N	258[f]	108	36
Mean (StD)	5.767 (4.9046)	7.2 (8.14)	4.9 (2.26)
Median	4.386	5.1	5.1
Min, Max	0.03, 22.87	0.0, 51.3	0.3, 9.1
Duration of Follow-up[b]			
Mean (SD)	11.43 (5.873)	13.59 (10.36)	6.3 (1.59)
Median	11.17	11.55	6.1
Min, Max	0.3, 23.8	0.26, 51.55	2.4, 9.1
Progression-free Survival (Months)[c, e]			
Median (95% CI)	5.6 (4.3, 6.3)	5.6 (4.8, 6.6)	5.6 (3.9, NR)
Kaplan-Meier Estimate of PFS Rate[d, e]			
At 6 months, % (95% CI)	44.2 (37.3, 50.9)	42.9 (33.1, 52.2)	31.5 (10.6, 55.1)
At 9 months, % (95% CI)	24.6 (18.5, 31.2)	NA	NA
At 12 months, % (95% CI)	17.2 (11.8, 23.5)	16.2 (9.7, 24.3)	NA
Overall Survival (Months)[c]			
Median (95% CI)	12.1 (10.7, 14.0)	13.0 (11.2, 14.0)	NR (NR, NR)
Objective Response Rate[d, e]			
n (%), (95% CI)	82 (34.9), (28.8, 41.4)	36 (33.3), (24.6, 43.1)	9 (25.0), (12.1, 42.2)
Duration of Response (Months)[c, d, e]			
Median (95% CI)	6.3 (5.5, 9.0)	7.7 (4.9, 10.8)	6.2 (3.1, NR)

BM-ve = brain metastasis negative; CR = complete response; DOR = duration of response; max = maximum; min = minimum; NA = not available; NR = not reached; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

a　Treatment duration (in months) was (date of last treatment administration − date of first treatment administration + 1)/30.4375.

b Study IMMU-132-05: Follow-up length is the time from randomization to death date or the last date known alive. Study IMMU-132-01: Duration of follow-up is calculated from start of treatment to death, last follow-up, study discontinuation, or data cutoff date (if data cutoff date is more than 2 years after the last dose date, then from start of treatment to 2 years after last dose date). Study GS-US-569-6172: The follow-up time for OS is defined as the interval from the first dosing date of SG to death date or last alive date. Days were divided by 30.4375 to present results in months.

c Median PFS, OS, and DOR were from the Kaplan-Meier estimate. The CI for the median was computed using the Brookmeyer-Crowley method. Study IMMU-132-01 used the same method. The 95% CI in Study GS-US-569-6172 was based on log-log transformation.

d PFS rate was the proportion of participants alive without PD; ORR was defined as the proportion of participants who had a best confirmed overall response of either CR or PR; DOR, which only includes participants with an objective response, was defined as the number of months (30.4375 days) from the date of initial response to the date of the event defined as the first documented progression per RECIST v1.1 or death due to any cause, whichever was earlier.

e PFS, ORR, and DOR for Studies IMMU-132-05 and GS-US-569-6172 were per IRC Assessment, and for Study IMMU-132-01 were per local assessment.

f For Study IMMU-132-05, results of duration of treatment were those in the Safety Population (N = 258). For other than duration of treatment, results in participants without brain metastasis at baseline (BM-ve Population; N = 235) were presented.

g For Study GS-US-569-6172, study participants included those with brain metastasis at baseline; no brain metastasis (33 participants, 91.7%) versus participants with brain metastasis (3 participants, 8.3%).

Source: IMMU-132-05 Final, Tables 14.2.1.1, 14.1.1.4, 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.5.1, and 14.3; IMMU-132-01 Final, Tables 14.2.1.1, 14.2.4, 14.2.5.1, 14.2.14, and 14.3.1.2; GS-US-569-6172 Primary TNBC, Tables 15.8.3.1.2, 15.9.1.1.1, 15.9.2.1, 15.9.3, 15.9.4.1, and 15.11.1.2.

6　参考文献

1 Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384 (16):1529-41.

2 Curtit E, Nerich V, Mansi L, Chaigneau L, Cals L, Villanueva C, et al. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis. Oncologist 2013;18 (6):667-74.

3 Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. Ann Oncol 2013;24 (1):101-8.

4 Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat 2005;90 (1):65-70.

5 Lower EE, Khan S, Kennedy D, Baughman RP. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. Breast Cancer (Dove Med Press) 2017;9:515-20.

6 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 4.2023 Breast Cancer. 2023:1-256.

7 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.

8 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;S0140-6736 (23):01245-X.

9 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

10 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

7　付録

7.1　有効性に関連する試験の概要表

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	IMMU-132-05 (ASCENT)	To compare the efficacy of SG to TPC as measured by independently reviewed PFS in BM-negative participants	Phase 3, randomized, open-label, controlled, multicenter	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle OR • Single-agent TPC[a]	Until PD or unacceptable toxicity	Randomized: Total: 529 SG: 267 TPC: 262 Treated: Total: 482 SG: 258 TPC: 224	Participants with locally advanced or metastatic TNBC who were either refractory or had relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens.	Study completed: IMMU-132-05 Final
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-569-6172 (ASCENT-J02)	Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent administered in 3-week treatment cycles in Japanese patients with advanced solid tumors and to determine the RP2D of SG in Japanese patients with advanced solid tumors Phase 2 (metastatic TNBC cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with metastatic TNBC (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with	Phase 1: open-label, multicenter, sequential dose-escalation Phase 2: open-label, multicenter, dose-expansion, multi-arm	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[b]	Until PD or unacceptable toxicity	Phase 1 part (advanced solid tumor): 15 Phase 2 part (metastatic TNBC cohort): 36 (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): approximately 41 (planned) (metastatic UC cohort): approximately 41 (planned)	Phase 1 part: Participants with advanced solid tumor that is refractory to or intolerant of all standard therapy or for which no standard therapy is 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 breast cancer. (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): Participants with HR+/HER2− metastatic breast cancer who were refractory to or relapsed	Study ongoing; GS-US-569-6172 Primary TNBC

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
		HR+/HER2− metastatic breast cancer (metastatic UC cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with metastatic UC					after 2 prior systemic chemotherapy regimens for metastatic disease. (metastatic UC cohort): Participants with metastatic or locally advanced unresectable UC.	
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IMMU-132-01	Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent and to determine a maximum acceptable dose 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.	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[c]	Until PD or unacceptable toxicity	Total: 402[d] TNBC: 108[e]	Participants with metastatic epithelial cancer that was relapsed or refractory to at least 1 standard therapy for their tumor type.	Study completed; IMMU-132-01 Interim IMMU-132-01 Final

BM = brain metastasis; GBM = glioblastoma multiforme; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IRC = independent review committee; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; PD = progressive disease; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death-ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D = recommended Phase 2 dose; SCLC = small-cell lung cancer; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UC = urothelial cancer

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

b Starting doses of 6 mg/kg, subsequent doses of 10 mg/kg, and de-escalation to 8 mg/kg as needed, were planned during the dose escalation phase (Phase 1) of this study. The 10 mg/kg dose was determined as the recommended Phase 2 dose for the remainder of the study.

c Starting doses of 8, 10, 12, and 18 mg/kg were evaluated during the dose escalation phase (Phase 1) of this study.

d Of the 514 participants enrolled, 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. Patients with GBM were also eligible, but were not required to have metastatic disease.

e Overall, 144 participants with TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 144 participants, 108 had received at least 2 prior therapies for metastatic disease and were treated with SG at a starting dose of 10 mg/kg.

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 9
1　医薬品への曝露 12
1.1　背景 12
1.2　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
1.2.1　総括的安全性評価及び安全性データ解析計画 13
1.2.2　安全性試験の記述 17
1.3　全般的な曝露状況 17
1.3.1　ISS 集団 17
1.3.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 21
1.4　被験者の内訳 23
1.4.1　ISS 集団 23
1.4.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 26
1.5　試験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性 26
1.5.1　ISS 集団 26
1.5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 26
1.5.1.2　病歴及びその他の前治療歴 32
1.5.1.3　併用薬 34
1.5.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 35
1.5.2.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 35
1.5.2.2　病歴及びその他の前治療歴 38
2　有害事象 40
2.1　ISS 集団における有害事象の解析 40
2.1.1　有害事象の概要 40
2.1.2　よくみられた有害事象 50
2.1.2.1　重症度別の有害事象 54
2.1.2.2　治験薬と関連のある有害事象 57
2.1.3　死亡 60
2.1.3.1　死亡に至った有害事象 63
2.1.4　重篤な有害事象 67
2.1.5　その他の重要な有害事象 70
2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 70
2.1.5.2　治験薬の減量に至った有害事象 73
2.1.5.3　治験薬の投与中断に至った有害事象 76
2.1.6　注目すべき有害事象 79
2.1.6.1　下痢 81
2.1.6.2　好中球減少症+ 83
2.1.6.3　発熱性好中球減少症 87
2.1.6.4　感染症+ 90

2.1.6.5 ニューロパチー+ 93
2.1.6.6 過敏症+ 96
2.1.6.7 肺関連事象+ 99
2.1.7 叙述 101
2.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で認められた有害事象の解析 102
2.2.1 有害事象の概要 102
2.2.2 よくみられた有害事象 102
2.2.2.1 重症度別の有害事象 104
2.2.2.2 治験薬と関連のある有害事象 104
2.2.3 死亡 105
2.2.3.1 死亡に至った有害事象 106
2.2.4 重篤な有害事象 106
2.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 107
2.2.6 注目すべき有害事象 107
2.2.7 叙述 109
3 臨床検査値の評価 110
3.1 ISS 集団 110
3.1.1 ベースラインからの変化量及び中央値 110
3.1.1.1 血液学的検査 110
3.1.1.2 生化学的検査 111
3.1.2 試験治療下で発現した臨床検査値異常 111
3.1.2.1 臨床検査値異常の要約 111
3.1.2.2 腎機能に関する臨床検査値異常 118
3.1.2.3 肝機能に関する臨床検査値異常 118
3.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 129
3.2.1 ベースラインからの変化量及び中央値 129
3.2.1.1 血液学的検査 129
3.2.1.2 生化学的検査 129
3.2.2 試験治療下で発現した臨床検査値異常 129
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 132
4.1 バイタルサイン及び身体的徴候 132
4.1.1 ISS 集団 132
4.1.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 132
4.2 心電図 132
4.2.1 ISS 集団 132
4.2.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者 133
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 134
5.1 内因性要因 134
5.1.1 年齢 134
5.1.2 人種 135

5.1.3 民族 136
5.1.4 ベースラインの腎機能 137
5.1.5 ベースラインの肝機能 139
5.1.6 UGT1A1 遺伝子型 141
5.1.6.1 曝露状況 141
5.1.6.2 重篤な有害事象 162
5.1.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 165
5.1.6.4 治験薬の減量に至った有害事象 165
5.1.6.5 治験薬の投与中断に至った有害事象 166
5.1.6.6 UGT1A1 遺伝子型が日本人被験者の安全性に及ぼす影響 166
5.1.7 安全性に関連する他の観察項目 166
5.2 外因性要因 167
5.2.1 地域 167
5.3 薬物相互作用 167
5.3.1 UGT1A1 阻害剤 168
5.3.2 UGT1A1 誘導剤 168
5.4 妊娠時及び授乳時の使用 168
5.4.1 妊娠 168
5.4.2 授乳 168
5.5 過量投与 168
5.6 薬物乱用 169
5.7 離脱症状及び反跳現象 169
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 169
6 市販後及びコンパッショネートユースのデータ 170
7 臨床試験全体を通じた安全性の要約 171
8 参考文献 176
9 付録 177
9.1 安全性に関する試験の概要表 177
9.2 世界保健機関により推奨される顆粒球コロニー刺激因子製剤 180

表目次

頁
表 1　臨床的安全性の概要で提示する試験 14
表 2　ISS の対象集団 15
表 3　治験薬への曝露（mTNBC ISS 集団[1]） 18
表 4　治験薬への曝露（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 20
表 5　GS-US-569-6172 試験：治験薬への曝露状況　– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団） 22
表 6　被験者の内訳及び治験薬の投与中止理由（mTNBC ISS 集団[1]） 24
表 7　被験者の内訳及び治験薬の投与中止理由（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 25
表 8　GS-US-569-6172 試験：被験者の内訳　– 第 2 相 mTNBC コホート（全組入れ被験者集団） 26
表 9　人口統計学的特性及びベースライン特性（mTNBC ISS 集団[1]） 27
表 10　人口統計学的特性及びベースライン特性（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 30
表 11　全身抗癌療法による前治療歴（mTNBC ISS 集団[1]） 32
表 12　全身抗癌療法による前治療歴（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 33
表 13　GS-US-569-6172 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性　– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団） 35
表 14　GS-US-569-6172 試験：乳癌の病歴・ベースラインの疾患特性　– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団） 37
表 15　GS-US-569-6172 試験：抗癌療法による前治療歴　– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団） 38
表 16　有害事象の概要（mTNBC ISS 集団[1]） 42
表 17　有害事象の概要（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 43
表 18　有害事象の概要：EAIR（mTNBC ISS 集団[1]） 44
表 19　有害事象の概要：EAIR（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 47
表 20　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された有害事象（SOC[2]及び PT 別）　（mTNBC ISS 集団） 50
表 21　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された有害事象（SOC[2]及び PT 別）　（HR+/HER2− mBC ISS 集団） 52
表 22　ISS 集団[1]で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団） 55
表 23　ISS 集団[1]で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団） 56
表 24　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団） 57
表 25　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団） 59
表 26　死亡の要約（mTNBC ISS 集団[1]） 61
表 27　死亡の要約（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]） 62

表 28　死亡に至った試験治療下での有害事象（SOC 及び PT 別）　（mTNBC ISS 集団[1]）.....64
表 29　死亡に至った試験治療下での有害事象（SOC 及び PT 別）　（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....66
表 30　IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験 : 死亡に至った有害事象が報告された SG 群の被験者（安全性解析対象集団）.....67
表 31　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）.....68
表 32　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）.....69
表 33　ISS 集団[1]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（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）.....71
表 34　ISS 集団[1]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（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）.....72
表 35　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の減量に至った有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）.....74
表 36　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の減量に至った有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）.....75
表 37　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の投与中断に至った有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）.....76
表 38　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の投与中断に至った有害事象　（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）.....78
表 39　注目すべき有害事象の定義.....79
表 40　ISS 集団における注目すべき有害事象の発現率（mTNBC ISS 集団[1]）.....80
表 41　ISS 集団における注目すべき有害事象の発現率（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....80
表 42　注目すべき有害事象：下痢（mTNBC ISS 集団[1]）.....81
表 43　注目すべき有害事象：下痢（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....82
表 44　注目すべき有害事象：好中球減少症+（mTNBC ISS 集団[1]）.....84
表 45　注目すべき有害事象：好中球減少症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....85
表 46　注目すべき有害事象：発熱性好中球減少症（mTNBC ISS 集団[1]）.....88
表 47　注目すべき有害事象：発熱性好中球減少症（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....89
表 48　注目すべき有害事象：感染症+（mTNBC ISS 集団[1]）.....91
表 49　注目すべき有害事象：感染症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....92
表 50　注目すべき有害事象：ニューロパチー+（mTNBC ISS 集団[1]）.....94
表 51　注目すべき有害事象：ニューロパチー+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....95
表 52　注目すべき有害事象：過敏症+（mTNBC ISS 集団[1]）.....97
表 53　注目すべき有害事象：過敏症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....98
表 54　注目すべき有害事象：肺関連事象+（mTNBC ISS 集団[1]）.....100
表 55　注目すべき有害事象：肺関連事象+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）.....101
表 56　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）.....102

表 57　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）..... 103
表 58　GS-US-569-6172 試験 : Grade 3 以上の有害事象（PT 別）　– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）..... 104
表 59　GS-US-569-6172 試験 : 治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象（PT 別）　– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）..... 105
表 60　GS-US-569-6172 試験 : 死亡及び死因（安全性解析対象集団）..... 106
表 61　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）..... 107
表 62　GS-US-569-6172 試験 : 注目すべき有害事象の要約（カテゴリー別）　– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）..... 108
表 63　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常（mTNBC ISS 集団[1]）... 113
表 64　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常 （HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）..... 114
表 65　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常及び尿検査値異常（mTNBC ISS 集団[1]）..... 115
表 66　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常及び尿検査値異常（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）..... 116
表 67　IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群で認められた潜在的 Hy's law 症例 123
表 68　GS-US-569-6172 試験 : Grade 3 以上の臨床検査値異常　– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）..... 130
表 69　UGT1A1 遺伝子型別の治験薬への曝露状況（mTNBC ISS 集団[1]）..... 142
表 70　UGT1A1 遺伝子型別の治験薬への曝露状況（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）..... 146
表 71　SG を投与された被験者における有害事象の概要： UGT1A1 遺伝子型別（mTNBC ISS 集団[1]）..... 150
表 72　SG を投与された被験者における有害事象の概要: UGT1A1 遺伝子型別(HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）..... 151
表 73　IMMU-132-05 試験 SG 群で被験者の 10%以上に報告された有害事象： UGT1A1 遺伝子型別（mTNBC ISS 集団[1]）..... 153
表 74　IMMU-132-09 試験 SG 群で被験者の 10%以上に報告された有害事象： UGT1A1 遺伝子型別（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）..... 157
表 75　いずれかの UGT1A1 遺伝子型で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象（Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団）..... 161
表 76　いずれかの UGT1A1 遺伝子型で被験者の 4 例以上で報告された重篤な有害事象 （Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団）..... 163

図目次

頁
図 1　ベースライン後の測定値（ALT）に関する eDISH プロット（mTNBC ISS 集団） 119
図 2　ベースライン後の測定値（ALT）に関する eDISH プロット　（HR+/HER2− mBC ISS 集団）
..... 120
図 3　ベースライン後の測定値（AST）に関する eDISH プロット（mTNBC ISS 集団） 120
図 4　ベースライン後の測定値（AST）に関する eDISH プロット　（HR+/HER2− mBC ISS 集団）
..... 121

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
BICR	blinded independent central review	盲検下独立判定委員会
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
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
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
EC	European Commission	欧州委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
eDISH	Evaluation of Drug-induced Serious Hepatoxicity	重篤な薬物性肝障害の評価
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	治験薬投与終了時
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
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
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
IA2	second planned interim analysis	2 度目の中間解析
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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

略号	英語	日本語
ISS	Integrated Summary of Safety	併合安全性解析の概要
IV	intravenous	静脈内
IXRS	interactive voice/web response system	自動音声／ウェブ応答システム
JNDA	Japan New Drug Application	国内承認申請
mBC	metastatic breast cancer	転移・再発乳癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
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
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rates	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OS IA2	second planned interim analysis of OS	事前に規定した OS に関する 2 度目の中間解析
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	－
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	partial response	部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	preferred term	基本語
PYE	patient-years of exposure	患者年
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書

略号	英語	日本語
SD	standard deviation	標準偏差
SG	sacituzumab govitecan	サシツズマブ　ゴビテカン
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TPC	treatment of physician's choice	医師選択治療
Trop-2	trophoblast cell surface antigen-2	－
UC	urothelial cancer	尿路上皮癌
UGT1A1	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1　医薬品への曝露

1.1　背景

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）の製造販売承認申請を行うこととし、本臨床的安全性の概要を提出する。SG は trophoblast cell surface antigen-2（Trop-2）を標的とするファースト・イン・クラスの抗体薬物複合体（ADC）であり、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、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・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC：エストロゲン受容体［ER］及びプロゲステロン受容体［PgR］の発現が 1%未満、かつ、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型［HER2］陰性とする。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）患者の治療薬として、米国で最初に承認された。最新の米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）腫瘍学臨床診療ガイドラインでは、SG は切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者に対する二次治療以降の治療選択肢の 1 つとして使用が推奨されており [5]、現在、米国、欧州及びアジアを含む世界各国で転移・再発 TNBC の治療薬として承認され、使用されている [8, 9]。

SG の海外における転移・再発 TNBC に対する承認は、2 つ以上の前治療（少なくとも 1 つの局所進行又は転移・再発乳癌に対する前治療を含む）を受けた後に難治性又は再発を認めた、切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象に実施した IMMU-132-05（ASCENT）試験の結果に基づくもので、SG は医師選択治療（TPC）の単剤化学療法と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の中央値の延長を示した [1]。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）抗体による前治療歴を有する成人の局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）患者の治療薬として迅速承認されている。

2023 年 2 月、SG は米国で、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・再発ホルモン受容体（HR）陽性かつ HER2 陰性（HR 陽性の定義は ER 及び／又は PgR の発現が 1%以上とする。HER2 陰性の定義は IHC スコア 0 若しくは IHC スコア 1+又は IHC スコア 2+かつ ISH 陰性とする）乳癌に対する適応症の追加が承認された。本承認は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害剤、内分泌療法及びタキサン系薬剤による治療を受け、かつ、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の化学療法レジメンによる治療後に進行を認めた、切除不能な転移又は局所再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験の結果に基づくもので、SG は 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 及び OS の延長を示した [7]。欧州では、同適応症の追加に関する本剤の一部変更承認申請が 2023 年 1 月に欧州医薬品庁（EMA）に受理され、2023 年 7 月に欧州委員会（EC）より承認されている。現在、NCCN ガイドラインでは、内分泌療法、CDK 4/6 阻害剤、2 つ以上の化学療法レジメン（タキサン系薬剤を含む。また、このうち少なくとも 1 つは転移・再発乳癌に対する治療であること）を含む前治療歴を有する切除不能な再発又は転移 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対し、SG は望ましい治療選択肢の 1 つとして推奨されている [5]。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では日本人患者における SG の臨床使用に関する情

報が得られていなかったことから、SG の国内承認申請を裏付けるデータを得ることを目的として国内第 1/2 相試験（GS-US-569-6172［ASCENT-J02］試験）が計画された。GS-US-569-6172 試験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象として SG の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び有効性を評価する、進行中の非盲検、多施設共同、群逐次用量漸増及び用量拡大試験である。本試験は、進行固形癌を有する日本人患者を対象とした第 1 相パートと、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌又は転移性 UC を有する日本人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 つのパートから構成される。第 2 相パートでは、客観的奏効率（ORR：独立判定委員会［IRC］による確定完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］を達成した被験者の割合）を用いて SG の有効性を評価した。現在、第 1 相パートのデータに加え、第 2 相パートの転移・再発 TNBC（mTNBC）コホートからのデータが得られている。

GS-US-569-6172 試験の mTNBC コホートから得られたデータにより、日本人被験者における SG の有効性及び安全性プロファイルは、転移・再発 TNBC 被験者を対象として海外で実施された IMMU-132-05 試験と同様であることが示された。GS-US-569-6172 試験の mTNBC コホートでの ORR は 25.0%であり、これは、充足すべきアンメットメディカルニーズが残されている日本人転移・再発 TNBC 患者での SG の高い有効性を示している。また、SG は GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で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も一致していた。

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、成人には、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。

1.2　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.2.1　総括的安全性評価及び安全性データ解析計画

本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。

- IMMU-132-01 試験：進行上皮癌患者を対象とした海外第 1/2 相バスケット試験（第 2 相パートの TNBC コホート及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌コホートを含む）
- IMMU-132-05（ASCENT）試験：切除不能な局所進行又は転移・再発 TNBC 患者を対象とした、SG の海外第 3 相ピボタル試験
- IMMU-132-06（TROPHY-U-01）試験：局所進行又は転移性 UC 患者を対象とした海外第 2 相試験
- IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験：切除不能な局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした、SG の海外第 3 相試験
- GS-US-569-6172（ASCENT-J02）試験：日本で実施中の国内第 1/2 相試験で、進行固形癌患者

を対象とした第 1 相パート及び mTNBC コホートを含む第 2 相パートで構成される。

本臨床的安全性の概要では、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験に登録された局所進行又は転移・再発乳癌（TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌）患者のデータに焦点を当てる。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、国内承認申請を裏付ける日本人被験者の安全性データを提供する。また、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-06 試験から、他の癌腫での SG の補足的な安全性データが得られている。IMMU-132-06 試験では局所進行又は転移・再発乳癌患者は登録されておらず、また、IMMU-132-01 試験では局所進行又は転移・再発乳癌患者以外にその他の転移性上皮癌患者も登録されているが、これら 2 試験で SG 10 mg/kg が投与された全被験者のデータを併合することにより、より大規模な安全性データを構築し、SG の安全性プロファイルの特性を検討することとした。

本臨床的安全性の概要で提示する臨床試験 5 試験のデータカットオフ日を表 1 に示す。このうち、IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-06 試験及び IMMU-132-09 試験を併合安全性解析に含めた。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 1　臨床的安全性の概要で提示する試験

Study	Data Cutoff Date
IMMU-132-01	[redacted] 20[redacted][1]
IMMU-132-05	[redacted] 20[redacted][1]
IMMU-132-06	[redacted] 20[redacted][2]
IMMU-132-09	01 July 2022
GS-US-569-6172	12 May 2023

ISS = Integrated Summary of Safety
[1] Database lock date; final safety data.
[2] Safety data from Cohorts 1 and 2 were included in the ISS.

日本人被験者における SG の安全性を評価するため、本臨床的安全性の概要では、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。GS-US-569-6172 試験では、第 1 相パート及び第 2 相 mTNBC コホートに組み入れられた計 51 例の日本人被験者に SG 6 又は 10 mg/kg が投与された（第 1 相パート：SG 6 mg/kg を 6 例、SG 10 mg/kg を 9 例に投与。第 2 相 mTNBC コホート：SG 10 mg/kg を 36 例に投与）。本臨床的安全性の概要では、GS-US-569-6172 試験の第 2 相 mTNBC コホートで SG 10 mg/kg が投与された日本人被験者 36 例から得られた安全性データを提示する。本文書では、これらの被験者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

第 1 相用量漸増パートに組み入れられた 15 例の安全性の結果については、CTD 5.3.5.1.3、GS-

US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11 に示した。

表 2 に、併合安全性解析に用いるデータを提供した 10 集団（ISS 集団）を示す。

表 2　ISS の対象集団

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[1]	IMMU-132-01[3]
Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC	Participants with HR+/HER2− metastatic breast cancer who received SG 10 mg/kg in Study IMMU-132-01	54[2]	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
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 breast cancer 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[3] IMMU-132-09[4]

Group Name	Description	Number of Participants	Studies
Overall Targeted mBC	Participants with HR+/HER2− metastatic breast cancer 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[3] IMMU-132-05[4] IMMU-132-09[4]
All Treated SG 10 mg/kg	All participants who received SG 10 mg/kg regardless of tumor type	1063	IMMU-132-01[3] IMMU-132-05[4] IMMU-132-06[5] IMMU-132-09[4]

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

[1] 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.

[2] 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.

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

[4] All SG-treated participants from the study were included in the pooled analysis.

[5] 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

ISS 集団の併合安全性解析は、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者を対象とし、IMMU-132-09 試験の事前に規定した OS に関する 2 度目の中間解析（OS IA2）のカットオフ日（2022 年 7 月 1 日）までのデータを含めた。安全性の結果は記述的に要約し、ISS データ出力（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2）では、表 2 に示した 10 集団のデータを提示した。

ISS 集団及び GS-US-569-6172 試験 SG 群を対象とした安全性解析では、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、ベースラインの疾患特性、病歴、抗癌療法による前治療歴、前治療及び併用薬、治験薬への曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止、減量又は投与中断に至った有害事象を含む）、並びに注目すべき有害事象を要約する。また、臨床検査値、臨床検査値異常、バイタルサイン及び心電図（ECG）についても要約する。

注目すべき有害事象として、SN-38（SG の細胞毒性ペイロード）、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で対照薬として使用された単剤化学療法、並びに局所進行又は転移・再発乳癌の治療薬として承認されているその他の ADC との関連が知られている毒性について評価を行った。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表 39 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS 統計解析計画書（SAP）、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA SAP 及び CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、SAP に示した。

本文書内に提示した併合安全性解析データの各表では、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（表 75 及び表 76 に示す All Treated SG 集団のデータを除く）、適宜、本文中でその内容を記述するものとした。

本臨床的安全性の概要で提示する GS-US-569-6172 国内臨床試験及び併合安全性解析の対象とした海外臨床試験を付録 9.1 に要約した。

1.2.2 安全性試験の記述

本申請で安全性データを提示する臨床試験に関する記述を、以下の項に示す。

- IMMU-132-01 試験：臨床薬理の概要（CTD 2.7.2）、2.1.1 項（PK 及び免疫原性の結果のみ）及び臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3）、2.2 項（安全性及び有効性の結果）
- IMMU-132-05 試験：CTD 2.7.2、2.1.2 項（PK 及び免疫原性の結果のみ）及び CTD 2.7.3、2.1 項（安全性及び有効性の結果）
- IMMU-132-06 試験：CTD 2.7.2、2.2.1 項（免疫原性の結果のみ）
- IMMU-132-09 試験：CTD 2.7.2、2.1.3 項（PK 及び免疫原性の結果のみ）
- GS-US-569-6172 試験：CTD 2.7.2、2.1.4 項（PK 及び免疫原性の結果のみ）及び CTD 2.7.3、2.3 項（安全性及び有効性の結果）

1.3 全般的な曝露状況

1.3.1 ISS 集団

21 日間を 1 サイクルとし Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注又は TPC の投与を受けた被験者の各 ISS 集団における曝露状況を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1 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 4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1 に要約した。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の TPC 群の被験者は、ランダム割付け前に治験責任医師により選択された以下の 4 つの単剤化学療法のいずれかを投与された。

- エリブリン（北米の施設では 1.4 mg/m^2、欧州の施設では 1.23 mg/m^2［各施設の基準に基づく］）：21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に静脈内（IV）投与
- カペシタビン（1000～1250 mg/m^2）：21 日間を 1 サイクルとし、1 日 2 回、2 週間経口投与後、1 週間休薬
- ゲムシタビン（800～1200 mg/m^2）：28 日間を 1 サイクルとし、Day 1、8 及び 15 に点滴静注（各施設の基準に基づく）
- ビノレルビン（25 mg/m^2）：1 週間を 1 サイクルとし、Day 1 に IV 投与（各施設の基準に基づく）（Grade 2 のニューロパチーを有する患者は本試験への組入れは可能としたが、TPC としてのビノレルビンの投与は不可とした）

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（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.3）。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（表 3）。

IMMU-132-05 試験で治験薬を減量した被験者の割合は SG 群と TPC 群で同程度であったが（SG 群：26.7%、TPC 群：25.0%）、初回減量までの期間の中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：52 日、TPC 群：22 日）（表 3）。

表 3　治験薬への曝露（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Treatment Duration (Months) [3]				
N	258	224	366	688
Mean (SD)	6.15 (5.920)	2.13 (2.196)	6.58 (7.234)	6.33 (6.823)
Median	4.39	1.26	4.86	4.63
Min, Max	0.03, 29.57	0.03, 15.34	0.03, 62.55	0.03, 62.55
>= 3 months	165 (64.0%)	50 (22.3%)	235 (64.2%)	428 (62.2%)
>= 6 months	95 (36.8%)	13 (5.8%)	139 (38.0%)	255 (37.1%)
>= 12 months	29 (11.2%)	1 (0.4%)	48 (13.1%)	93 (13.5%)
>= 24 months	7 (2.7%)	0	13 (3.6%)	22 (3.2%)
>= 36 months	0	0	3 (0.8%)	4 (0.6%)
Number of Cycles Received [2]				
N	258	218	366	688
Mean (SD)	8.98 (8.038)	3.47 (2.942)	9.56 (9.878)	9.24 (9.356)
Median	7.00	2.00	7.00	7.00
Min, Max	1, 43	1, 21	1, 90	1, 90
Number of Doses Received				
N	258		366	688
Mean (SD)	17.49 (15.875)		18.65 (19.559)	17.97 (18.492)
Median	12.50		14.00	13.00
Min, Max	1, 85		1, 178	1, 178
Cumulative Dosage (mg/kg)				
N	258		366	685
Mean (SD)	162.67 (145.248)		170.73 (170.588)	164.71 (163.358)
Median	121.50		123.05	120.12
Min, Max	10.00, 842.33		9.16, 1340.92	9.16, 1340.92
Number of Subjects with Treatment Delays > 3 Weeks [5]	8 (3.1%)		16 (4.4%)	25 (3.6%)
Number of Subjects with Infusion Interruptions	10 (3.9%)		18 (4.9%)	28 (4.1%)

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Number of Subjects with Dose Reductions				
Any	69 (26.7%)	56 (25.0%)	106 (29.0%)	213 (31.0%)
1	52 (20.2%)	35 (15.6%)	79 (21.6%)	159 (23.1%)
2	14 (5.4%)	15 (6.7%)	24 (6.6%)	49 (7.1%)
3	0	5 (2.2%)	0	1 (0.1%)
>3	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	4 (0.6%)
Time to First Dose Reduction (Days)				
N	69	56	106	213
Mean (SD)	86 (91.4)	32 (27.5)	84 (117.1)	86 (122.9)
Median	52	22	44	43
Min, Max	15, 570	7, 133	14, 925	1, 925
Relative Dose Intensity (%) [4]				
N	258		366	685
Mean (SD)	94.12 (10.893)		93.40 (11.282)	92.93 (11.500)
Median	99.65		99.41	99.32
Min, Max	53.65, 107.14		52.31, 107.14	47.42, 107.34
Relative Dose Intensity				
<70%	14 (5.4%)		21 (5.7%)	43 (6.3%)
70% to <90%	48 (18.6%)		76 (20.8%)	148 (21.5%)
90% to <110%	196 (76.0%)		269 (73.5%)	494 (71.8%)
>=110%	0		0	0

ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] Cycles are counted if subject received at least 1 dose in that cycle.

[3] Treatment duration (in months) is (date of the last treatment administration - date of the first treatment administration +1)/30.4375.

[4] Relative Dose Intensity = cumulative dosage received (mg/kg) / total assigned dosage (mg/kg). See details in the Statistical Analysis Plan.

[5] Treatment delay > 3 weeks is defined as > 28 days between the first 2 doses of the same cycle or > 35 days between Dose 2 and Dose 1 of the next cycle.

No dose delay information is collected for some TPC drugs.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.1.1

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（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.1.1）。全体として、治験薬の投与期間が 6 ヵ月以上（SG 群：35.4%、TPC 群：18.9%）及び 12 ヵ月以上（SG 群：13.1%、TPC 群：3.2%）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-132-09 試験における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 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.1.1）。

IMMU-132-09 試験で治験薬を減量した被験者の割合は、SG 群（34.7%）の方が TPC 群（40.2%［4 つの各単剤化学療法では 27.3%～47.2%］）よりも低かった。各治験薬について、用量を減量

した被験者のほとんどが 1 回のみの減量であった。初回減量までの期間の中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：43 日、TPC 群：29 日）（表 4）。

表 4　治験薬への曝露（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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)
Treatment Duration (Months)[2]				
N	268	249	322	688
Mean (SD)	5.81 (5.748)	3.55 (3.659)	6.05 (6.323)	6.33 (6.823)
Median	4.11	2.33	4.16	4.63
Min, Max	0.03, 30.62	0.03, 22.31	0.03, 38.44	0.03, 62.55
≥ 3 months	159 (59.3%)	109 (43.8%)	193 (59.9%)	428 (62.2%)
≥ 6 months	95 (35.4%)	47 (18.9%)	116 (36.0%)	255 (37.1%)
≥ 12 months	35 (13.1%)	8 (3.2%)	45 (14.0%)	93 (13.5%)
≥ 24 months	5 (1.9%)	0	9 (2.8%)	22 (3.2%)
≥ 36 months	0	0	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Number of Cycles Received[3]				
N	268	249	322	688
Mean (SD)	8.56 (7.962)	5.34 (4.913)	8.89 (8.726)	9.24 (9.356)
Median	6.00	4.00	6.00	7.00
Min, Max	1, 44	1, 33	1, 52	1, 90
Number of Doses Received				
N	268		322	688
Mean (SD)	16.52 (15.611)		17.20 (17.195)	17.97 (18.492)
Median	12.00		12.00	13.00
Min, Max	1, 87		1, 103	1, 178
Cumulative Dosage (mg/kg)				
N	265		319	685
Mean (SD)	150.58 (137.947)		157.80 (154.625)	164.71 (163.358)
Median	110.14		114.60	120.12
Min, Max	9.88, 868.51		9.88, 976.75	9.16, 1340.92
Number of Participants with Treatment Delays > 3 Weeks[4]	7 (2.6%)		9 (2.8%)	25 (3.6%)
Number of Participants with Infusion Interruptions	5 (1.9%)		10 (3.1%)	28 (4.1%)
Number of Participants with Dose Reductions				
Any	93 (34.7%)	100 (40.2%)	107 (33.2%)	213 (31.0%)
1	70 (26.1%)	73 (29.3%)	80 (24.8%)	159 (23.1%)
2	21 (7.8%)	19 (7.6%)	25 (7.8%)	49 (7.1%)
3	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
> 3	1 (0.4%)	5 (2.0%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Time to First Dose Reduction (Days)				
N	93	100	107	213
Mean (SD)	75 (84.1)	50 (58.1)	89 (128.8)	86 (122.9)
Median	43	29	43	43
Min, Max	1, 588	1, 260	1, 876	1, 925

	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)
Relative Dose Intensity (%)[5]				
N	265		319	685
Mean (SD)	91.94 (11.967)		92.40 (11.741)	92.93 (11.500)
Median	98.89		99.24	99.32
Min, Max	50.00, 106.06		47.42, 107.34	47.42, 107.34
Relative Dose Intensity				
< 70%	21 (7.8%)		22 (6.8%)	43 (6.3%)
70% to < 90%	61 (22.8%)		72 (22.4%)	148 (21.5%)
90% to < 110%	183 (68.3%)		225 (69.9%)	494 (71.8%)
≥ 110%	0		0	0

HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor–positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

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

[2] Treatment duration (in months) is (date of the last treatment administration − date of the first treatment administration + 1)/30.4375.

[3] Cycles are counted if participant received at least 1 dose in that cycle.

[4] Treatment delay > 3weeks is defined as > 28 days between the first 2 doses of the same cycle or > 35 days between Dose 2 and Dose 1 of the next cycle.

[5] Relative Dose Intensity = cumulative dosage received (mg/kg) / total assigned dosage (mg/kg). Details are provided in the ISS SAP.

Source: ISS IA2, Table 14.3.1.1

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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1）。SG の相対用量強度の中央値は、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 集団で同程度であった。SG を減量した被験者の割合（大部分が 1 回のみの減量であった）も、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。

ISS 集団における治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象については、それぞれ 2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項に要約する。

1.3.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

GS-US-569-6172 試験の第 2 相 mTNBC コホート（GS-US-569-6172 試験 SG 群）で 21 日間を 1 サイクルとし Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注された日本人被験者における曝露状況を表 5 に要約する。第 1 相用量漸増パートで SG 6 mg/kg 又は 10 mg/kg を投与された日本人被験者における曝露状況については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.1 に示した。

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。

表 5　GS-US-569-6172 試験：治験薬への曝露状況
– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）

	Total (N = 36)
Total Duration of Exposure to Study Drug (months)	
N	36
Mean (StD)	4.9 (2.26)
Median	5.1
Q1, Q3	3.9, 6.6
Min, Max	0.3, 9.1
Cumulative Number (%) of Patients Exposed to Study Drug	
≥ 3 months	29 (80.6%)
≥ 6 months	12 (33.3%)
≥ 9 months	1 (2.8%)
Number of Cycles Received	
N	36
Mean (StD)	7.0 (3.05)
Median	7.0
Q1, Q3	5.0, 8.5
Min, Max	1.0, 13.0
Number of Doses Received	
N	36
Mean (StD)	13.4 (6.06)
Median	13.5
Q1, Q3	10.0, 16.5
Min, Max	2.0, 26.0
Cumulative Dosage (mg/kg)	
N	36
Mean (StD)	125.4 (62.38)
Median	119.6
Q1, Q3	76.3, 158.9
Min, Max	20.0, 260.0
Relative Dose Intensity (%)	
N	36
Mean (StD)	91.8 (12.71)
Median	97.8
Q1, Q3	86.5, 100.0
Min, Max	53.8, 103.6
<70%	4 (11.1%)
70% to < 90%	7 (19.4%)
90% to < 110%	25 (69.4%)

	Total (N = 36)
Number of Patients with Entire Dose Delayed	
Any	30 (83.3%)
1	8 (22.2%)
2	5 (13.9%)
3	9 (25.0%)
4	6 (16.7%)
5	1 (2.8%)
6	1 (2.8%)
Time to First Dose Delay (months)	
N	30
Mean (StD)	1.5 (1.40)
Median	1.0
Q1, Q3	1.0, 1.2
Min, Max	0.4, 7.1
Number of Patients with Interruption During Infusion	
Any	0
Number of Patients with Dose Reduction	
Any	10 (27.8%)
1	6 (16.7%)
2	4 (11.1%)
Time to First Dose Reduction (months)	
N	10
Mean (StD)	1.5 (0.76)
Median	1.4
Q1, Q3	1.0, 2.1
Min, Max	0.5, 3.0

mTNBC = triple-negative breast cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation
The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Total duration of exposure to study drug (months) was calculated by (last dosing date - first dosing date + 1)/30.4375.
Relative dose intensity (%) was calculated as cumulative dosage received (mg/kg) / total assigned dosage (mg/kg) × 100.
Total assigned dosage was calculated based on target dosage and number of doses participants planned while on treatment.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.1.2

1.4　被験者の内訳

1.4.1　ISS 集団

ISS 集団における被験者の内訳を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.1.1.1 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 7 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.1.1.1 に要約した。

IMMU-132-05 試験では、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ日時点で、SG 群及び TPC 群で治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは疾患進行であった（SG 群：87.6%、TPC 群：82.1%）。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：3.9%、TPC 群：3.6%）（表 6）。

表 6　被験者の内訳及び治験薬の投与中止理由（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC [2] (N = 224)	Overall Targeted mTNBC [3] (N = 366)	Overall Targeted mBC [4] (N = 688)
Subjects Treated	258 (100.0%)	224 (100.0%)	366 (100.0%)	688 (100.0%)
Permanently Discontinued Treatment	258 (100.0%)	224 (100.0%)	366 (100.0%)	679 (98.7%)
Reason of End of Treatment				
Progressive Disease	226 (87.6%)	184 (82.1%)	312 (85.2%)	568 (82.6%)
Protocol Deviation	0	0	0	1 (0.1%)
Death	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Treatment Delay > 3 Weeks	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
Treatment Delay for Any Reason > 5 Weeks	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	8 (3.1%)	18 (8.0%)	10 (2.7%)	20 (2.9%)
Adverse Event	10 (3.9%)	8 (3.6%)	14 (3.8%)	37 (5.4%)
Pregnancy	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Physician Decision	11 (4.3%)	5 (2.2%)	18 (4.9%)	23 (3.3%)
COVID-19	0	0	0	0
Study Drug Not Administered (After Randomization)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Other	0	1 (0.4%)	9 (2.5%)	19 (2.8%)
On Treatment	0	0	0	9 (1.3%)

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; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] TPC is subjects who received eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine as a single agent in IMMU-132-05.

[3] Overall Targeted mTNBC is mTNBC subjects from IMMU-132-01 treated with SG 10 mg/kg and all subjects from IMMU-132-05 treated with SG.

[4] Overall Targeted mBC is HR+/HER2- mBC and mTNBC subjects from IMMU-132-01 treated with SG 10 mg/kg and all subjects from IMMU-132-05 and IMMU-132-09 treated with SG.

Percentages are based on big N.

Source: ISS for JNDA, Table 14.1.1.1.1

IMMU-132-09 試験では、SG 群の 259 例（96.6%）及び TPC 群の 247 例（99.2%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは疾患進行（SG 群：81.0%、TPC 群：79.9%）、有害事象（SG 群：6.7%、TPC 群：4.4%）及び同意撤回（SG 群：3.7%、TPC 群：8.8%）であった（表 7）。

表 7　被験者の内訳及び治験薬の投与中止理由（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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 Treated	268 (100.0%)	249 (100.0%)	322 (100.0%)	688 (100.0%)
Permanently Discontinued Treatment	259 (96.6%)	247 (99.2%)	313 (97.2%)	679 (98.7%)
Reason of End of Treatment				
Progressive Disease	217 (81.0%)	199 (79.9%)	256 (79.5%)	568 (82.6%)
Protocol Deviation	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Death	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
Treatment Delay > 3 Weeks	5 (1.9%)	1 (0.4%)	5 (1.6%)	6 (0.9%)
Treatment Delay for Any Reason > 5 Weeks	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	10 (3.7%)	22 (8.8%)	10 (3.1%)	20 (2.9%)
Adverse Event	18 (6.7%)	11 (4.4%)	23 (7.1%)	37 (5.4%)
Pregnancy	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	5 (1.6%)	23 (3.3%)
COVID-19	0	3 (1.2%)	0	0
Study Drug Not Administered (After Randomization)	0	0	0	1 (0.1%)
Other	5 (1.9%)	6 (2.4%)	10 (3.1%)	19 (2.8%)
On Treatment	9 (3.4%)	2 (0.8%)	9 (2.8%)	9 (1.3%)

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; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

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

Percentages are based on big N.

Source: ISS IA2, Table 14.1.1.1.1

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験と同様に、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、治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは疾患進行であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.1.1.1）。

ISS 集団における有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合については、2.1.5.1 項で考察する。被験者の内訳の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.1.1 に示した。

被験者の試験中止に至った理由を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.1.2.1 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 CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.1.2.1 に要約した。IMMU-132-05 試験では、最終データベースロック時点で、SG 群及び TPC 群の全ての被験者（SG 群：100%、TPC 群：100%）が試験を中止していた。IMMU-132-09 試験では、試験中止に至った被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも低かった（SG 群：72.8%、TPC 群：77.1%）。試験中止に至った理由として最も多かったのは、両試験ともに死亡であった（IMMU-132-05 試験：SG 群 73.6%、TPC 群 84.8%；IMMU-132-09 試験：SG 群 66.8%、TPC 群 63.5%）。その他の ISS 集団でも、試験中止に至った理由として最も多

かったのは死亡であった。

1.4.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

GS-US-569-6172 試験 SG 群における被験者の内訳を表 8 に要約する。本試験の第 1 相パートに組み入れられた被験者の内訳については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.1 に示した。

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、全被験者（36 例）に SG が少なくとも 1 回投与された。データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、計 14 例（38.9%）が治験薬の投与を継続中であり、22 例（61.1%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止に至った理由として報告されたのは疾患進行（22 例［61.1%］）のみであった。

計 32 例（88.9%）が試験を継続中であり、4 例（11.1%）が試験を中止していた。試験中止に至った理由として報告されたのは死亡（4 例［11.1%］）のみであった。

表 8　GS-US-569-6172 試験：被験者の内訳
– 第 2 相 mTNBC コホート（全組入れ被験者集団）

	Total
All Enrolled Analysis Set	36
Safety Analysis Set	36
Study Drug Completion Status	
Continuing Study Drug	14 (38.9%)
Discontinued Study Drug	22 (61.1%)
Progressive Disease	22 (61.1%)
Study Completion Status	
Continuing Study	32 (88.9%)
Discontinued Study	4 (11.1%)
Death	4 (11.1%)

mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer
The All Enrolled Analysis Set included all participants who received a study participant identification number in the study after screening.
The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Percentages for completion status were calculated based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.1.3.2

1.5　試験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性

1.5.1　ISS 集団

1.5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体として、IMMU-132-05 試験（表 9）及び IMMU-132-09 試験（表 10）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、平均年齢は SG 群で 54 歳、TPC 群で 55 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：19.0%、TPC 群：21.4%）。転移・再発乳癌の診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、SG 群で 17.9 ヵ月、TPC 群で 16.0 ヵ月であっ

た（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.2.1）。

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（表 9）。

IMMU-132-05 試験では、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（表 9）。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%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.2.1）。

IMMU-132-05 試験では、SG 群の被験者のほとんどが、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（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（表 9）。UGT1A1 遺伝子型別の有害事象の発現状況については、5.1.6 項に示す。

表 9　人口統計学的特性及びベースライン特性（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Age at Study Entry (Years)				
N	258	224	366	688
Mean (SD)	54 (11.5)	55 (11.8)	54 (11.1)	55 (11.3)
Median	54	54	54	55
Min, Max	27, 82	30, 81	27, 82	27, 86
Age Group				
< 65 years	209 (81.0%)	176 (78.6%)	298 (81.4%)	536 (77.9%)
>= 65 years	49 (19.0%)	48 (21.4%)	68 (18.6%)	152 (22.1%)
< 50 years	92 (35.7%)	71 (31.7%)	129 (35.2%)	212 (30.8%)
50 to 64 years	117 (45.3%)	105 (46.9%)	169 (46.2%)	324 (47.1%)
>= 65 years	49 (19.0%)	48 (21.4%)	68 (18.6%)	152 (22.1%)
Sex				
Male	2 (0.8%)	0	3 (0.8%)	4 (0.6%)
Female	256 (99.2%)	224 (100.0%)	363 (99.2%)	684 (99.4%)
Race				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	11 (4.3%)	9 (4.0%)	14 (3.8%)	26 (3.8%)
Black or African American	25 (9.7%)	31 (13.8%)	33 (9.0%)	41 (6.0%)
Multiple	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	211 (81.8%)	172 (76.8%)	293 (80.1%)	517 (75.1%)
Other	11 (4.3%)	12 (5.4%)	26 (7.1%)	36 (5.2%)
Not Reported	0	0	0	68 (9.9%)

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	20 (7.8%)	23 (10.3%)	27 (7.4%)	35 (5.1%)
Not Hispanic or Latino	227 (88.0%)	193 (86.2%)	326 (89.1%)	595 (86.5%)
Not Reported	5 (1.9%)	3 (1.3%)	5 (1.4%)	30 (4.4%)
Unknown	6 (2.3%)	5 (2.2%)	8 (2.2%)	26 (3.8%)
Missing	0	0	0	2 (0.3%)
Region				
North America	167 (64.7%)	140 (62.5%)	275 (75.1%)	442 (64.2%)
Europe	91 (35.3%)	84 (37.5%)	91 (24.9%)	246 (35.8%)
Baseline Weight (kg)				
N	258	224	366	687
Mean (SD)	71.6 (17.81)	70.2 (15.62)	71.9 (17.90)	70.7 (17.16)
Median	67.9	68.2	67.9	67.3
Min, Max	37.2, 132.2	41.4, 118.0	37.2, 132.2	37.2, 160.1
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)				
N	258	224	364	672
Mean (SD)	26.8 (6.49)	26.8 (6.21)	27.0 (6.54)	26.5 (6.30)
Median	25.3	26.0	25.6	25.2
Min, Max	15.0, 49.3	14.6, 48.2	15.0, 49.3	15.0, 61.0
Baseline Body Surface Area (m^2)				
N	258	224	364	672
Mean (SD)	1.8 (0.20)	1.7 (0.18)	1.8 (0.20)	1.8 (0.19)
Median	1.7	1.7	1.7	1.7
Min, Max	1.3, 2.3	1.4, 2.3	1.3, 2.4	1.3, 2.5
Baseline Renal Function				
Creatinine clearance < 30 mL/min	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
30 mL/min <= Creatinine clearance < 60 mL/min	9 (3.5%)	11 (4.9%)	19 (5.2%)	48 (7.0%)
60 mL/min <= Creatinine clearance < 90 mL/min	86 (33.3%)	75 (33.5%)	114 (31.1%)	239 (34.7%)
Creatinine clearance >= 90 mL/min	163 (63.2%)	138 (61.6%)	232 (63.4%)	399 (58.0%)
Baseline Hepatic Function				
Normal	198 (76.7%)	151 (67.4%)	280 (76.5%)	418 (60.8%)
Mild	60 (23.3%)	71 (31.7%)	86 (23.5%)	268 (39.0%)
Moderate	0	0	0	2 (0.3%)
Severe	0	1 (0.4%)	0	0
Missing	0	1 (0.4%)	0	0
UGT1A1 Status				
Homozygous *1/*1	113 (43.8%)		157 (42.9%)	285 (41.4%)
Heterozygous *1/*28	96 (37.2%)		135 (36.9%)	272 (39.5%)
Homozygous *28/*28	34 (13.2%)		41 (11.2%)	71 (10.3%)
Other	7 (2.7%)		7 (1.9%)	10 (1.5%)
Missing/Not Done	8 (3.1%)		26 (7.1%)	50 (7.3%)

AST = aspartate aminotransferase; BILI = bilirubin; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1; ULN = upper limit of normal

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.
Denominator for percentages was big N.
Not Reported = local regulators did not allow collection of race or ethnicity information.
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) = [Weight (kg)/Height (cm) ^{2}]*10,000. Creatinine clearance is derived by using Cockcroft-Gault Equation.
Baseline Hepatic function is defined as: Normal: Bilirubin (BILI) <= ULN and Aspartate transaminase (AST) <= ULN; Mild: 1) BILI <= ULN and AST > ULN or 2) ULN < BILI <= 1.5x ULN; Moderate:1.5x ULN < BILI <= 3x ULN; Severe: BILI > 3x ULN.
Baseline Body Surface Area (m^2) = 0.007184 * Height(cm)$^{0.725}$ * Weight(kg)$^{0.425}$.
Source: ISS for JNDA, Table 14.1.2.1.1

IMMU-132-09 試験では、平均年齢は SG 群で 57 歳、TPC 群で 56 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：26.9%、TPC 群：24.5%）。IMMU-132-09 試験における転移・再発乳癌の診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、SG 群で 48.5 ヵ月、TPC 群で 47.3 ヵ月であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.2.1）。

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（表 10）。

IMMU-132-09 試験の 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%）（表 10）。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%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.2.1）。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（表 10）。

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（表 10）。

表 10　人口統計学的特性及びベースライン特性（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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)
Age at Study Entry (Years)				
N	268	249	322	688
Mean (SD)	57 (11.5)	56 (10.4)	57 (11.4)	55 (11.3)
Median	57	55	57	55
Min, Max	29, 86	27, 78	29, 86	27, 86
Age Group				
< 65 years	196 (73.1%)	188 (75.5%)	238 (73.9%)	536 (77.9%)
≥ 65 years	72 (26.9%)	61 (24.5%)	84 (26.1%)	152 (22.1%)
< 50 years	70 (26.1%)	70 (28.1%)	83 (25.8%)	212 (30.8%)
50 to 64 years	126 (47.0%)	118 (47.4%)	155 (48.1%)	324 (47.1%)
≥ 65 years	72 (26.9%)	61 (24.5%)	84 (26.1%)	152 (22.1%)
Sex				
Male	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Female	267 (99.6%)	246 (98.8%)	321 (99.7%)	684 (99.4%)
Race				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	11 (4.1%)	5 (2.0%)	12 (3.7%)	26 (3.8%)
Black or African American	7 (2.6%)	12 (4.8%)	8 (2.5%)	41 (6.0%)
Multiple	0	1 (0.4%)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4%)	0	0
White	182 (67.9%)	164 (65.9%)	224 (69.6%)	517 (75.1%)
Other	0	2 (0.8%)	10 (3.1%)	36 (5.2%)
Not Reported	68 (25.4%)	64 (25.7%)	68 (21.1%)	68 (9.9%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	6 (2.2%)	8 (3.2%)	8 (2.5%)	35 (5.1%)
Not Hispanic or Latino	219 (81.7%)	191 (76.7%)	269 (83.5%)	595 (86.5%)
Not Reported	24 (9.0%)	33 (13.3%)	25 (7.8%)	30 (4.4%)
Unknown	17 (6.3%)	9 (3.6%)	18 (5.6%)	26 (3.8%)
Missing	2 (0.7%)	8 (3.2%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Region				
North America	113 (42.2%)	102 (41.0%)	167 (51.9%)	442 (64.2%)
Europe	155 (57.8%)	147 (59.0%)	155 (48.1%)	246 (35.8%)
Baseline Weight (kg)				
N	268	248	321	687
Mean (SD)	69.1 (15.80)	67.6 (15.32)	69.3 (16.19)	70.7 (17.16)
Median	67.0	65.0	67.0	67.3
Min, Max	40.1, 160.1	35.6, 129.7	39.9, 160.1	37.2, 160.1
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)				
N	256	238	308	672
Mean (SD)	25.7 (5.68)	25.4 (5.37)	26.0 (5.95)	26.5 (6.30)
Median	24.8	24.3	24.9	25.2
Min, Max	16.3, 61.0	15.8, 44.8	16.3, 61.0	15.0, 61.0

	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)
Baseline Body Surface Area (m^2)				
N	256	238	308	672
Mean (SD)	1.7 (0.18)	1.7 (0.19)	1.7 (0.19)	1.8 (0.19)
Median	1.7	1.7	1.7	1.7
Min, Max	1.4, 2.5	1.2, 2.4	1.3, 2.5	1.3, 2.5
Baseline Renal Function				
Creatinine clearance < 30 mL/min	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
30 mL/min ≤ Creatinine clearance < 60 mL/min	22 (8.2%)	20 (8.0%)	29 (9.0%)	48 (7.0%)
60 mL/min ≤ Creatinine clearance < 90 mL/min	105 (39.2%)	86 (34.5%)	125 (38.8%)	239 (34.7%)
Creatinine clearance ≥ 90 mL/min	140 (52.2%)	143 (57.4%)	167 (51.9%)	399 (58.0%)
Baseline Hepatic Function				
Normal	118 (44.0%)	106 (42.6%)	138 (42.9%)	418 (60.8%)
Mild	148 (55.2%)	138 (55.4%)	182 (56.5%)	268 (39.0%)
Moderate	2 (0.7%)	5 (2.0%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Severe	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0
UGT1A1 Status				
Homozygous *1/*1	103 (38.4%)		128 (39.8%)	285 (41.4%)
Heterozygous *1/*28	119 (44.4%)		137 (42.5%)	272 (39.5%)
Homozygous *28/*28	25 (9.3%)		30 (9.3%)	71 (10.3%)
Other	3 (1.1%)		3 (0.9%)	10 (1.5%)
Missing/Not Done	18 (6.7%)		24 (7.5%)	50 (7.3%)

AST = aspartate aminotransferase; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1; ULN = upper limit of normal

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

Denominator for percentages was big N.

Not Reported = local regulators did not allow collection of race or ethnicity information.

Body Mass Index (kg/m^2) = [Weight (kg)/Height $(cm)^2$]*10,000. Creatinine clearance is derived by using Cockcroft-Gault equation.

Baseline hepatic function is defined as: Normal: bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN; Mild: 1) bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or 2) ULN < bilirubin ≤ 1.5 × ULN; Moderate:1.5 × ULN < bilirubin ≤ 3 × ULN; Severe: bilirubin > 3 × ULN.

Source: ISS IA2, Table 14.1.2.1.1

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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。ベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況については、5.1.4 項に示す。

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 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団では、被験者の大部分がベースライン時に正常肝機能を有していた。ベースラインの肝機能別の

有害事象の発現状況については、5.1.5 項に示す。

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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。

各試験／コホートの被験者別の人口統計学的特性及びベースライン特性の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.2.1 に示した。

1.5.1.2 病歴及びその他の前治療歴

IMMU-132-05 試験では、全身療法による前治療レジメン数の中央値は、SG 群で 4（範囲：2～17）、TPC 群で 4（範囲：2～14）であった（表 11）。全被験者がタキサン系薬剤による前治療歴を有していた。IMMU-132-05 試験の前治療レジメンには、当初 HR 陽性乳癌と診断された後、TNBC にサブタイプが変化した被験者が受けていた内分泌療法が含まれた（SG 群：26.0%、TPC 群：28.8%）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.1.6.2）。SG 群及び TPC 群の約 40%が 4 つ超の抗癌療法レジメンによる前治療歴を有していた。いずれの投与群でも被験者のほとんどは、PD-1/PD-L1 による前治療を受けていなかった（表 11）。

ISS 集団では、全身療法による前治療レジメン数の中央値は、Overall Targeted mTNBC 集団で 4、Overall Targeted mBC 集団で 6 であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.3.1）。

表 11　全身抗癌療法による前治療歴（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Number of Prior Systemic Anticancer Regimen [2] [3]				
N	258	224	258	526
Mean (SD)	5 (2.1)	4 (2.1)	5 (2.1)	6 (2.6)
Median	4	4	4	6
Min, Max	2, 17	2, 14	2, 17	2, 17
Number of Prior Systemic Anticancer Regimen by Category				
1	0	0	0/258	0/526
2	32 (12.4%)	32 (14.3%)	32/258 (12.4%)	32/526 (6.1%)
3	65 (25.2%)	55 (24.6%)	65/258 (25.2%)	69/526 (13.1%)
4	56 (21.7%)	52 (23.2%)	56/258 (21.7%)	80/526 (15.2%)
>4	105 (40.7%)	85 (37.9%)	105/258 (40.7%)	345/526 (65.6%)
Missing	0	0	0/258	0/526

ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] Prior systemic anti-cancer regimens are defined as regimens that were started prior to start of study treatment.

[3] Information on prior systemic anticancer therapy was not collected in IMMU-132-01. Refer to IMMU-132-01 Final, Table 14.1.6.1 for additional information on prior anticancer regimens in the Study IMMU-132-01 mTNBC group.

Denominator for percentages was big N.

Source: ISS for JNDA, Table 14.1.3.1

IMMU-132-09 試験では、全身療法による前治療レジメン数の中央値は、SG 群で 7（範囲：3～17）、TPC 群で 7（範囲：3～16）であった（表 12）。SG 群及び TPC 群の被験者のほとんどは、2 つ以上の化学療法レジメン（設定を問わず）による前治療歴を有しており、両投与群のレジメン数の中央値は 4 であった。自動音声／ウェブ応答システム（IXRS）のデータに基づくと、被験者の大部分は転移・再発乳癌に対する 3 つ又は 4 つの化学療法による前治療歴を有しており、ほとんどの被験者が転移・再発乳癌に対する少なくとも 6 ヵ月間の内分泌療法を受けていた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 8.3.1）。

ISS 集団では、全身療法による前治療レジメン数の中央値は、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団で 7、Overall Targeted mBC 集団で 6 であり、化学療法による前治療レジメン数（設定を問わず）の中央値は、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団で 4、Overall Targeted mBC 集団で 4 であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.3.1）。

表 12　全身抗癌療法による前治療歴（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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)
Number of Prior Systemic Anticancer Regimen[2] [3]				
N	268	249	268	526
Mean (SD)	7 (2.4)	7 (2.2)	7 (2.4)	6 (2.6)
Median	7	7	7	6
Min, Max	3, 17	3, 16	3, 17	2, 17
Number of Prior Systemic Anticancer Regimen by Category				
1	0	0	0/268	0/526
2	0	0	0/268	32/526 (6.1%)
3	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4/268 (1.5%)	69/526 (13.1%)
4	24 (9.0%)	18 (7.2%)	24/268 (9.0%)	80/526 (15.2%)
> 4	240 (89.6%)	229 (92.0%)	240/268 (89.6%)	345/526 (65.6%)
Number of Prior Systemic Anticancer Chemotherapy Regimen[2] [3]				
N	268	249	268	268
Mean (SD)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.1)
Median	4	4	4	4
Min, Max	2, 9	2, 7	2, 9	2, 9
Number of Prior Systemic Anticancer Chemotherapy Regimen by Category				
0	0	0	0/268	0/526
1	0	0	0/268	0/526
2	39 (14.6%)	35 (14.1%)	39/268 (14.6%)	39/526 (7.4%)
3	88 (32.8%)	75 (30.1%)	88/268 (32.8%)	88/526 (16.7%)
> 3	141 (52.6%)	139 (55.8%)	141/268 (52.6%)	141/526 (26.8%)
Missing	0	0	0/268	258/526 (49.0%)

HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

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

[2] Prior systemic anticancer regimens are defined as regimens that were started prior to start of study treatment.

[3] Information on prior systemic anticancer therapy was not collected in IMMU-132-01. Refer to IMMU-132-01 Final, Table 14.1.6.2 for additional information on prior anticancer regimens in the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group.

Denominator for percentages was big N.
Source: ISS IA2, Table 14.1.3.1

いずれの前治療に関しても、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と TPC 群で臨床的に重要な差は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.4.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.4.1）。IMMU-132-05 試験において、SG 群及び TPC 群で最も多く使用された前治療の薬効群は、鎮痛薬（SG 群：6.6%［17 例］、TPC 群：8.5%［19 例］）、眼科用薬（SG 群：5.8%［15 例］、TPC 群：8.9%［20 例］）及び口腔用製剤（SG 群：4.7%［12 例］、TPC 群：5.4%［12 例］）であった。IMMU-132-09 試験において、SG 群及び TPC 群で最も多く使用された前治療の薬効群は、鎮痛薬（SG 群：6.0%［16 例］、TPC 群：4.4%［11 例］）、眼科用薬（SG 群：6.0%［16 例］、TPC 群：2.4%［6 例］）及び抗血栓薬（SG 群：4.5%［12 例］、TPC 群：2.4%［6 例］）であった。

各試験／コホートの被験者別の全身抗癌療法による前治療歴、手術歴及び処置歴、並びに放射線療法による前治療歴の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.4.4 及び Listing 16.2.4.5、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.4.4 及び Listing 16.2.4.5 にそれぞれ示した。

前治療歴及び病歴を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.4.1 及び Table 14.1.6.1 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 CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.4.1 及び Table 14.1.6.1 にそれぞれ示した。各試験／コホートの被験者別の前治療歴及び病歴を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.4.1.2 及び Listing 16.2.4.2、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.4.1.2 及び Listing 16.2.4.2 に示した。

1.5.1.3　　併用薬

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG 群及び TPC 群のほぼ全ての被験者（IMMU-132-05 試験：SG 群 99.6%、TPC 群 100%；IMMU-132-09 試験：SG 群 99.6%、TPC 群 99.2%）が 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.1）。SG 群の方が TPC 群よりも使用割合が高かった（いずれかの試験で 30%以上）併用薬（解剖治療化学［ATC］分類レベル 2 に基づく）を以下に示す。これらの併用薬は、注入に伴う反応及び悪心／嘔吐の予防のための前投薬、並びに消化管事象及び骨髄抑制の治療薬として使用されたものと考えられ、使用状況は試験間で同様であった。

- 制酸薬（IMMU-132-05 試験：SG 群 72.9%、TPC 群 55.4%；IMMU-132-09 試験：SG 群 79.9%、TPC 群 45.0%）
- 鎮痒薬（抗ヒスタミン薬、麻酔薬等を含む）（IMMU-132-05 試験：SG 群 72.9%、TPC 群 38.8%；IMMU-132-09 試験：SG 群 74.6%、TPC 群 31.7%）
- 全身用抗ヒスタミン薬（IMMU-132-05 試験：SG 群 67.4%、TPC 群 28.1%；IMMU-132-09 試験：SG 群 73.1%、TPC 群 22.5%）
- 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬（すなわち、止瀉剤）（IMMU-132-05 試験：SG 群 74.0%、TPC 群 39.3%；IMMU-132-09 試験：SG 群 67.2%、TPC 群 30.9%）
- 抗パーキンソン薬（IMMU-132-05 試験：SG 群 41.5%、TPC 群 8.9%；IMMU-132-09 試験：SG 群 29.1%、TPC 群 4.8%）

抗パーキンソン薬のカテゴリーに含まれる併用薬は、SG 群ではジフェンヒドラミン、ロピニロール及び過酸化水素、TPC 群ではジフェンヒドラミン、ロピニロール及びカベルゴリンであった。

併用薬（顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］を含む）の使用に関して、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群、IMMU-132-01 試験の mTNBC 集団及び HR+/HER2− mBC 集団、並びに 3 つの ISS 集団で臨床的に重要な差は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.1 及び Table 14.1.5.4；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.1 及び Table 14.1.5.4）。

ISS 集団で使用された併用薬の一覧を、各試験／コホートの被験者別に CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.4.1.1 及び Listing 16.2.4.1.2、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.4.1.1 及び Listing 16.2.4.1.2 に示した。

1.5.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

1.5.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

GS-US-569-6172 試験 SG 群における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 13 に要約する。本試験の第 1 相パートに組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.1 及び Section 8.3.2 に示した。

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、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。

全体として、ベースライン時点の ECOG パフォーマンスステータスは、0 の被験者（72.2%）の方が 1 の被験者（27.8%）よりも多かった。

また、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。

表 13　GS-US-569-6172 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性
– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団）

	Total (N = 36)
Age (years)	
N	36
Mean (StD)	50 (10.2)
Median	50
Q1, Q3	44, 56
Min, Max	29, 73
Age Group	
< 65 years	34 (94.4%)
< 50 years	17 (47.2%)
50 - < 65 years	17 (47.2%)
≥ 65 years	2 (5.6%)

	Total (N = 36)
Sex at Birth	
Male	0
Female	36 (100.0%)
Race sub-Category	
Japanese	36 (100.0%)
Other	0
BMI (kg/m^2)	
N	36
Mean (StD)	21.9 (3.22)
Median	20.5
Q1, Q3	19.5, 24.0
Min, Max	17.9, 30.3
ECOG	
0	26 (72.2%)
1	10 (27.8%)
Brain Metastasis[a]	
Yes	3 (8.3%)
No	33 (91.7%)
Liver Metastasis[a]	
Yes	12 (33.3%)
No	24 (66.7%)
Previous Use of Checkpoint Inhibitor[b]	
Yes	19 (52.8%)
No	17 (47.2%)
UGT1A1 Genotype	
*1/*1 and G/G	32 (88.9%)
*1/*1 and G/*6	2 (5.6%)
*1/*28 and G/G	1 (2.8%)
*28/*28 and G/G	1 (2.8%)

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SG = sacituzumab govitecan; StD = standard deviation; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Age collected on the date of first study drug dosing (Day 1) is presented.
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) = [Weight (kg)/Height $(cm)^2$]*10,000.
a Per target/non-target lesions at screening CRFs.
b Any of these inhibitors: cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremelimumab, spartalizumab.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Tables 15.8.3.1.2 and 15.8.3.2.2

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、計 30 例の被験者（83.3%）が最初の診断時点でステージ I～III の乳癌であったのに対し、5 例の被験者（13.9%）は最初の診断時点でステージ IV の乳癌であった（表 14）。

最初の診断時点で、TNBC と診断された被験者の割合は 77.8%であり、22.2%の被験者は TNBC を有していなかった（Non-TNBC）。

本試験への組入れ時点で、全被験者（100.0%）がステージ IV の乳癌を有しており、TNBC であ

ることが組織学的に確認された。

表 14　GS-US-569-6172 試験：乳癌の病歴・ベースラインの疾患特性
– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団）

	Total (N = 36)
Breast Cancer Stage at Initial Diagnosis	
Stage I-III	30 (83.3%)
Stage IV	5 (13.9%)
Missing	1 (2.8%)
Subtype of Cancer at Initial Diagnosis	
TNBC	28 (77.8%)
NONTNBC	8 (22.2%)
Breast Cancer Stage at Study Entry	
Stage I	0
Stage II	0
Stage III	0
Stage IV	36 (100.0%)
Time from Diagnosis of Metastatic TNBC to First Dose of Study Drug (Months)	
N	36
Mean (StD)	21.6 (17.14)
Median	17.4
Q1, Q3	8.3, 30.3
Min, Max	1.7, 65.3
Estrogen Receptor Status	
Negative (<1%)	36 (100.0%)
Positive (≥ 1%)	0
Progesterone Receptor Status	
Negative (<1%)	36 (100.0%)
Positive (≥ 1%)	0
HER2 Status	
Negative	36 (100.0%)
Positive	0
Method of Diagnosis	
IHC	
0	21 (58.3%)
1+	12 (33.3%)
2+	1 (2.8%)
DISH	
Negative	1 (2.8%)
Positive	0
FISH	
Negative	2 (5.6%)
Positive	0

DISH = dual-color in-situ hybridization, FISH = fluorescence in-situ hybridization; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation; TNBC = triple-negative breast cancer
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.

Time from diagnosis of metastatic TNBC to first dose of study drug (months) = (date of the first study drug administration - date of diagnosis) / 30.4375.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.3.4.2

1.5.2.2　　病歴及びその他の前治療歴

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、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（表 15）。

本試験への組入れ前に最もよく使用されていた直近の前治療はエリブリン（36.1%）、カルボプラチン（25.0%）、ゲムシタビン（25.0%）、パクリタキセル及びペムブロリズマブ（各 19.4%）であった。

表 15　GS-US-569-6172 試験：抗癌療法による前治療歴
– 第 2 相 mTNBC コホート（最大の解析対象集団）

	Total (N = 36)
Number of Prior Anti-cancer Regimens	
N	36
Mean (StD)	5.2 (2.18)
Median	5.0
Q1, Q3	4.0, 6.0
Min, Max	2.0, 12.0
Number of Prior Anti-cancer Regimens by Category	
2	3 (8.3%)
3	4 (11.1%)
4	6 (16.7%)
5	12 (33.3%)
6	5 (13.9%)
7	2 (5.6%)
9	2 (5.6%)
10	1 (2.8%)
12	1 (2.8%)
Number of Prior Anti-cancer Regimens in Metastatic Setting by Category	
1	4 (11.1%)
2	16 (44.4%)
3	7 (19.4%)
4	2 (5.6%)
5	4 (11.1%)
6	1 (2.8%)
7	1 (2.8%)
11	1 (2.8%)
2 or 3	23 (63.9%)
>3	9 (25.0%)

	Total (N = 36)
Last Agent(s) Prior to Study Entry	
ATEZOLIZUMAB	2 (5.6%)
BEVACIZUMAB	5 (13.9%)
CAPECITABINE	2 (5.6%)
CARBOPLATIN	9 (25.0%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	1 (2.8%)
DOXORUBICIN	1 (2.8%)
ERIBULIN	13 (36.1%)
GEMCITABINE[a]	9 (25.0%)
PACLITAXEL[b]	7 (19.4%)
PEMBROLIZUMAB	7 (19.4%)
PEMETREXED	1 (2.8%)
VINORELBINE[c]	3 (8.3%)

mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; StD = standard deviation
a GEMCITABINE and GEMCITABINE HYDROCHLORIDE are included.
b PACLITAXEL and PACLITAXEL NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND are included.
c VINORELBINE and VINORELBINE TARTRATE are included.
The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.3.5.2

2　有害事象

本臨床的安全性の概要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。

2.1　ISS 集団における有害事象の解析

2.1.1　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 16 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 17 に示す。

SG は、局所進行又は転移・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、SG の既知の安全性プロファイルとも一致していた。ISS 集団における有害事象の解析では、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（EOT）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 の差及びその 95%信頼区間（CI）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く各有害事象カテゴリーの EAIR を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 18 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 19 に示す。

IMMU-132-05 試験 SG 群（表 16）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（2.1.2 項）。Grade 3 以上の有害事象が 72.9%（2.1.2.1 項）、重篤な有害事象が 26.7%（2.1.4 項）、死亡に至った有害事象が 0.4%（2.1.3.1 項）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（それぞれ 2.1.5.1 項、2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項）。IMMU-132-09 試験 SG 群（表 17）では、268 例（100%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（2.1.2 項）。Grade 3 以上の有害事象が 73.9%（2.1.2.1 項）、重篤な有害事象が 27.6%（2.1.4 項）、死亡に至った有害事象が 2.2%（2.1.3.1 項）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（それぞれ 2.1.5.1 項、2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項）。

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 16）、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（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 17）、これらの事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（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（表 16）。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（表 17）。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%[10]、エリブリンによる単剤療法で 2.3%～4.8%[3,4,10]、カペシタビンによる単剤療法で 6.6%～9.6%[4,6] 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、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。

各試験／コホートの被験者別の有害事象の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.1 に示した。

表 16　有害事象の概要（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Subjects 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%)
Subjects 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%)
Subjects 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%)
Subjects 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%)
Subjects with TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	8 (1.2%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Interruption	162 (62.8%)	87 (38.8%)	213 (58.2%)	417 (60.6%)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	57 (22.1%)	59 (26.3%)	57/258 (22.1%)	147/526 (27.9%)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	12 (4.7%)	12 (5.4%)	16 (4.4%)	36 (5.2%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Interruption	143 (55.4%)	63 (28.1%)	189 (51.6%)	372 (54.1%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	57 (22.1%)	57 (25.4%)	57/258 (22.1%)	145/526 (27.6%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	5 (1.9%)	6 (2.7%)	7 (1.9%)	16 (2.3%)

AE = adverse event; 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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects 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 17　有害事象の概要（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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%)

AE = adverse event; 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

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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

表 18　有害事象の概要：EAIR（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)				
PYE	3.7	4.5	4.7	9.1
EAIR (95% CI)	70.21 (61.89, 79.34)	48.63 (42.40, 55.51)	76.93 (69.24, 85.24)	75.53 (69.99, 81.40)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	21.58 (10.78, 32.63)		28.30 (17.98, 38.69)	
Subjects with Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)				
PYE	55.3	23.0	78.4	140.3
EAIR (95% CI)	3.40 (2.93, 3.92)	6.30 (5.31, 7.41)	3.39 (3.00, 3.83)	3.61 (3.30, 3.94)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-2.90 (-4.10, -1.78)		-2.90 (-4.08, -1.83)	
Subjects with Treatment-Related TEAEs				
PYE	7.2	8.0	9.8	16.0
EAIR (95% CI)	34.94 (30.76, 39.54)	23.90 (20.64, 27.53)	36.57 (32.87, 40.56)	41.84 (38.73, 45.13)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	11.04 (5.50, 16.67)		12.66 (7.48, 17.82)	
Subjects with Grade 3 or Higher Treatment-Related TEAEs				
PYE	58.7	24.3	85.9	155.5
EAIR (95% CI)	2.85 (2.43, 3.31)	4.32 (3.53, 5.22)	2.77 (2.43, 3.15)	2.88 (2.62, 3.16)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-1.47 (-2.47, -0.56)		-1.54 (-2.52, -0.67)	
Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events (SAEs)				
PYE	113.9	36.6	165.0	298.9
EAIR (95% CI)	0.61 (0.47, 0.77)	1.75 (1.35, 2.23)	0.62 (0.50, 0.75)	0.65 (0.56, 0.75)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-1.14 (-1.65, -0.71)		-1.13 (-1.63, -0.71)	
Subjects with Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Serious Adverse Events (SAEs)				
PYE	116.3	36.9	168.9	307.4
EAIR (95% CI)	0.53 (0.41, 0.68)	1.52 (1.15, 1.97)	0.54 (0.44, 0.67)	0.57 (0.49, 0.66)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.98 (-1.45, -0.58)		-0.97 (-1.44, -0.58)	
Subjects with Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs				
PYE	121.1	37.8	174.5	322.6
EAIR (95% CI)	0.33 (0.24, 0.45)	0.50 (0.30, 0.78)	0.34 (0.26, 0.44)	0.32 (0.26, 0.38)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.17 (-0.47, 0.06)		-0.16 (-0.46, 0.06)	

2.7.4 臨床的安全性
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Subjects with Grade 3 or Higher Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs				
PYE	122.9	37.8	180.0	329.8
EAIR (95% CI)	0.29 (0.21, 0.41)	0.45 (0.26, 0.72)	0.30 (0.23, 0.39)	0.28 (0.23, 0.35)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.16 (-0.44, 0.06)		-0.15 (-0.43, 0.06)	
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Interruption				
PYE	60.8	28.3	104.7	188.2
EAIR (95% CI)	2.66 (2.27, 3.11)	3.07 (2.46, 3.79)	2.03 (1.77, 2.33)	2.22 (2.01, 2.44)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.41 (-1.23, 0.35)		-1.04 (-1.80, -0.36)	
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction				
PYE	102.9	27.7	102.9	190.9
EAIR (95% CI)	0.55 (0.42, 0.72)	2.13 (1.62, 2.75)	0.55 (0.42, 0.72)	0.77 (0.65, 0.91)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-1.58 (-2.21, -1.04)		-1.58 (-2.21, -1.04)	
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation				
PYE	130.8	40.1	199.4	361.9
EAIR (95% CI)	0.09 (0.05, 0.16)	0.30 (0.15, 0.52)	0.08 (0.05, 0.13)	0.10 (0.07, 0.14)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.21 (-0.44, -0.05)		-0.22 (-0.45, -0.07)	
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Interruption				
PYE	69.3	31.0	115.3	204.8
EAIR (95% CI)	2.06 (1.74, 2.43)	2.03 (1.56, 2.60)	1.64 (1.41, 1.89)	1.82 (1.64, 2.01)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	0.03 (-0.62, 0.63)		-0.39 (-1.00, 0.14)	
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction				
PYE	102.9	27.9	102.9	191.8
EAIR (95% CI)	0.55 (0.42, 0.72)	2.05 (1.55, 2.65)	0.55 (0.42, 0.72)	0.76 (0.64, 0.89)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-1.49 (-2.11, -0.97)		-1.49 (-2.11, -0.97)	
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation				
PYE	132.4	39.9	201.0	363.5
EAIR (95% CI)	0.04 (0.01, 0.09)	0.15 (0.06, 0.33)	0.03 (0.01, 0.07)	0.04 (0.03, 0.07)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.11 (-0.29, 0.00)		-0.12 (-0.29, -0.01)	

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Subjects with TEAEs Leading to Death				
PYE	132.3	40.0	200.8	363.4
EAIR (95% CI)	0.01 (0.00, 0.04)	0.08 (0.02, 0.22)	0.01 (0.00, 0.04)	0.02 (0.01, 0.04)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.07 (-0.21, 0.00)		-0.07 (-0.21, 0.00)	
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Death				
PYE	132.2	39.8	200.8	363.2
EAIR (95% CI)	0.00 (0.00, 0.03)	0.03 (0.00, 0.14)	0.00 (0.00, 0.02)	0.00 (0.00, 0.02)
EAIR Diff vs. TPC (95% CI)	-0.03 (-0.14, 0.01)		-0.03 (-0.14, 0.01)	

AE = adverse event; CI = confidence interval; Diff. = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; eCRF = electronic case report form; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PYE = patient-years of exposure; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

EAIR: Exposure Adjusted Incidence Rate, defined as the number of subjects with a specific event divided by the total exposure-time (in years) in each group (i.e. PYE: Patient Years of Exposure). For subjects with specific events, exposure time was calculated from first dose date up to the first onset of the event. For subjects without specific events, exposure-time was calculated from first dose date up to datacut date if the subjects were on study drug, or up to last dose if the subject discontinued study drug. For each specific event, total exposure-time is the sum of exposure-time over all subjects in each group. Poisson distribution with exact method was applied to compute the 95% confidence interval (CI) of EAIR. The method of variance estimates recovery was used to compute the 95% CI of the difference between two EAIRs.

132-01 subjects are excluded from the summary related to 'AE leading to study drug reduction', which was not collected on 132-01's eCRF.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.13.1

表 19　有害事象の概要：EAIR（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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				
PYE	3.7	5.1	4.4	9.1
EAIR (95% CI)	72.67 (64.23, 81.91)	46.71 (40.97, 53.02)	74.02 (66.15, 82.56)	75.53 (69.99, 81.40)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	25.96 (15.42, 36.84)		27.31 (17.22, 37.60)	
Participants with Grade 3 or Higher TEAEs				
PYE	50.9	39.1	61.9	140.3
EAIR (95% CI)	3.89 (3.37, 4.47)	3.83 (3.24, 4.50)	3.88 (3.40, 4.40)	3.61 (3.30, 3.94)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	0.06 (-0.79, 0.88)		0.05 (-0.77, 0.83)	
Participants with Treatment-Related TEAEs				
PYE	5.4	9.8	6.3	16.0
EAIR (95% CI)	47.99 (42.33, 54.19)	22.22 (19.36, 25.38)	50.04 (44.66, 55.89)	41.84 (38.73, 45.13)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	25.77 (19.29, 32.59)		27.82 (21.58, 34.33)	
Participants with Grade 3 or Higher Treatment-Related TEAEs				
PYE	57.8	42.4	69.6	155.5
EAIR (95% CI)	2.99 (2.56, 3.47)	3.02 (2.52, 3.59)	3.02 (2.62, 3.46)	2.88 (2.62, 3.16)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.02 (-0.74, 0.67)		0.00 (-0.69, 0.66)	
Participants with Treatment-Emergent SAEs				
PYE	106.7	64.7	133.9	298.9
EAIR (95% CI)	0.69 (0.54, 0.87)	0.74 (0.55, 0.98)	0.69 (0.56, 0.85)	0.65 (0.56, 0.75)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.05 (-0.33, 0.21)		-0.05 (-0.32, 0.20)	
Participants with Grade 3 or Higher Treatment-Emergent SAEs				
PYE	111.3	65.0	138.4	307.4
EAIR (95% CI)	0.60 (0.47, 0.76)	0.68 (0.49, 0.91)	0.61 (0.48, 0.75)	0.57 (0.49, 0.66)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.07 (-0.34, 0.17)		-0.07 (-0.33, 0.16)	
Participants with Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs				
PYE	119.7	66.6	148.1	322.6
EAIR (95% CI)	0.30 (0.21, 0.42)	0.38 (0.24, 0.55)	0.29 (0.21, 0.39)	0.32 (0.26, 0.38)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.07 (-0.27, 0.10)		-0.08 (-0.28, 0.08)	

	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 Grade 3 or Higher Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs				
PYE	121.5	66.9	149.8	329.8
EAIR (95% CI)	0.26 (0.18, 0.37)	0.34 (0.22, 0.52)	0.26 (0.19, 0.36)	0.28 (0.23, 0.35)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.08 (-0.27, 0.09)		-0.08 (-0.27, 0.07)	
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Interruption				
PYE	58.7	44.9	83.5	188.2
EAIR (95% CI)	3.03 (2.60, 3.51)	2.43 (1.99, 2.93)	2.44 (2.12, 2.80)	2.22 (2.01, 2.44)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	0.61 (-0.05, 1.25)		0.02 (-0.58, 0.58)	
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction				
PYE	88.0	50.5	88.0	190.9
EAIR (95% CI)	1.02 (0.82, 1.26)	1.62 (1.29, 2.01)	1.02 (0.82, 1.26)	0.77 (0.65, 0.91)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.60 (-1.04, -0.19)		-0.60 (-1.04, -0.19)	
Participants with TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation				
PYE	129.8	73.6	162.5	361.9
EAIR (95% CI)	0.13 (0.08, 0.21)	0.15 (0.07, 0.27)	0.12 (0.08, 0.19)	0.10 (0.07, 0.14)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.02 (-0.15, 0.09)		-0.03 (-0.15, 0.07)	
Participants with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Interruption				
PYE	63.8	48.0	89.5	204.8
EAIR (95% CI)	2.52 (2.15, 2.94)	1.90 (1.53, 2.33)	2.04 (1.76, 2.36)	1.82 (1.64, 2.01)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	0.63 (0.06, 1.19)		0.15 (-0.37, 0.64)	
Participants with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction				
PYE	88.9	51.3	88.9	191.8
EAIR (95% CI)	0.99 (0.79, 1.22)	1.54 (1.22, 1.92)	0.99 (0.79, 1.22)	0.76 (0.64, 0.89)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.55 (-0.98, -0.16)		-0.55 (-0.98, -0.16)	
Participants with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation				
PYE	129.9	73.5	162.5	363.5
EAIR (95% CI)	0.05 (0.02, 0.11)	0.12 (0.06, 0.23)	0.06 (0.03, 0.11)	0.04 (0.03, 0.07)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	-0.07 (-0.18, 0.02)		-0.07 (-0.18, 0.02)	

	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 TEAEs Leading to Death				
PYE	130.0	73.6	162.6	363.4
EAIR (95% CI)	0.05 (0.02, 0.10)	0.00 (0.00, 0.05)	0.04 (0.01, 0.08)	0.02 (0.01, 0.04)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	0.05 (-0.01, 0.10)		0.04 (-0.02, 0.08)	
Participants with Treatment-Related TEAEs Leading to Death				
PYE	129.9	73.6	162.4	363.2
EAIR (95% CI)	0.01 (0.00, 0.04)	0.00 (0.00, 0.05)	0.01 (0.00, 0.03)	0.00 (0.00, 0.02)
EAIR Diff vs TPC (95% CI)	0.01 (-0.04, 0.04)		0.01 (-0.04, 0.03)	

CI = confidence interval; Diff. = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; PYE = patient-years of exposure; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice

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

EAIR is defined as the number of participants with a specific event divided by the total exposure time (in years) in each group (ie, PYE). For participants without specific events, exposure time was calculated from first dose date up to data cutoff date if the participants were on study drug, or up to last dose if the participant discontinued study drug. For each specific event, total exposure time is the sum of exposure time over all participants in each group. Poisson distribution with exact method was applied to compute the 95% CI of EAIR. The method of variance estimates recovery was used to compute the 95% CI of the difference between 2 EAIRs.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.13.1

2.1.2　　よくみられた有害事象

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 患者については表 20 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 21 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 試験の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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.2）。

表 20　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された有害事象（SOC[2]及び PT 別）
（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events	257 (99.6%)	219 (97.8%)	365 (99.7%)	687 (99.9%)
血液およびリンパ系障害	199 (77.1%)	132 (58.9%)	287 (78.4%)	553 (80.4%)
好中球減少症	165 (64.0%)	98 (43.8%)	235 (64.2%)	465 (67.6%)
貧血	103 (39.9%)	62 (27.7%)	159 (43.4%)	280 (40.7%)
白血球減少症	43 (16.7%)	27 (12.1%)	71 (19.4%)	118 (17.2%)
リンパ球減少症	26 (10.1%)	13 (5.8%)	41 (11.2%)	77 (11.2%)
血小板減少症	17 (6.6%)	28 (12.5%)	32 (8.7%)	59 (8.6%)
胃腸障害	238 (92.2%)	141 (62.9%)	341 (93.2%)	643 (93.5%)
悪心	161 (62.4%)	68 (30.4%)	235 (64.2%)	431 (62.6%)
下痢	168 (65.1%)	38 (17.0%)	236 (64.5%)	430 (62.5%)
便秘	96 (37.2%)	52 (23.2%)	133 (36.3%)	249 (36.2%)
嘔吐	87 (33.7%)	36 (16.1%)	141 (38.5%)	231 (33.6%)
腹痛	54 (20.9%)	18 (8.0%)	75 (20.5%)	139 (20.2%)
口内炎	27 (10.5%)	14 (6.3%)	36 (9.8%)	60 (8.7%)

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)
一般・全身障害および投与部位の状態	202 (78.3%)	148 (66.1%)	284 (77.6%)	520 (75.6%)
疲労	133 (51.6%)	89 (39.7%)	192 (52.5%)	327 (47.5%)
発熱	39 (15.1%)	32 (14.3%)	55 (15.0%)	103 (15.0%)
無力症	40 (15.5%)	29 (12.9%)	47 (12.8%)	112 (16.3%)
末梢性浮腫	25 (9.7%)	24 (10.7%)	42 (11.5%)	65 (9.4%)
感染症および寄生虫症	139 (53.9%)	81 (36.2%)	198 (54.1%)	322 (46.8%)
尿路感染	35 (13.6%)	18 (8.0%)	58 (15.8%)	89 (12.9%)
上気道感染	32 (12.4%)	7 (3.1%)	50 (13.7%)	69 (10.0%)
臨床検査	87 (33.7%)	59 (26.3%)	138 (37.7%)	250 (36.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (11.6%)	27 (12.1%)	45 (12.3%)	89 (12.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (10.9%)	22 (9.8%)	43 (11.7%)	80 (11.6%)
体重減少	22 (8.5%)	15 (6.7%)	37 (10.1%)	55 (8.0%)
代謝および栄養障害	135 (52.3%)	94 (42.0%)	208 (56.8%)	356 (51.7%)
食欲減退	71 (27.5%)	46 (20.5%)	103 (28.1%)	177 (25.7%)
低カリウム血症	46 (17.8%)	29 (12.9%)	66 (18.0%)	104 (15.1%)
低マグネシウム血症	32 (12.4%)	13 (5.8%)	55 (15.0%)	82 (11.9%)
高血糖	18 (7.0%)	12 (5.4%)	44 (12.0%)	57 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害	119 (46.1%)	90 (40.2%)	177 (48.4%)	320 (46.5%)
背部痛	45 (17.4%)	30 (13.4%)	69 (18.9%)	110 (16.0%)
関節痛	40 (15.5%)	21 (9.4%)	61 (16.7%)	108 (15.7%)
神経系障害	120 (46.5%)	92 (41.1%)	181 (49.5%)	312 (45.3%)
頭痛	47 (18.2%)	28 (12.5%)	72 (19.7%)	129 (18.8%)
浮動性めまい	27 (10.5%)	16 (7.1%)	51 (13.9%)	85 (12.4%)
末梢性ニューロパチー	9 (3.5%)	24 (10.7%)	20 (5.5%)	35 (5.1%)
精神障害	52 (20.2%)	32 (14.3%)	80 (21.9%)	142 (20.6%)
不眠症	30 (11.6%)	11 (4.9%)	45 (12.3%)	75 (10.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	133 (51.6%)	104 (46.4%)	191 (52.2%)	337 (49.0%)
咳嗽	61 (23.6%)	40 (17.9%)	83 (22.7%)	132 (19.2%)
呼吸困難	45 (17.4%)	47 (21.0%)	67 (18.3%)	131 (19.0%)
皮膚および皮下組織障害	167 (64.7%)	77 (34.4%)	235 (64.2%)	436 (63.4%)
脱毛症	121 (46.9%)	36 (16.1%)	162 (44.3%)	314 (45.6%)
発疹	32 (12.4%)	12 (5.4%)	58 (15.8%)	91 (13.2%)
そう痒症	25 (9.7%)	7 (3.1%)	43 (11.7%)	83 (12.1%)

AE = adverse event; 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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 10% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs reported in ≥ 10% of participants in the groups/pools in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.
The following terms are 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: ISS for JNDA, Table 14.3.2.2.1

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 試験の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 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.13.2）。

表 21　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された有害事象（SOC[2]及び PT 別）
（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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	268 (100.0%)	239 (96.0%)	322 (100.0%)	687 (99.9%)
血液およびリンパ系障害	221 (82.5%)	160 (64.3%)	266 (82.6%)	553 (80.4%)
好中球減少症	189 (70.5%)	136 (54.6%)	230 (71.4%)	465 (67.6%)
貧血	98 (36.6%)	69 (27.7%)	121 (37.6%)	280 (40.7%)
白血球減少症	38 (14.2%)	25 (10.0%)	47 (14.6%)	118 (17.2%)
リンパ球減少症	32 (11.9%)	29 (11.6%)	36 (11.2%)	77 (11.2%)
血小板減少症	17 (6.3%)	41 (16.5%)	27 (8.4%)	59 (8.6%)
胃腸障害	251 (93.7%)	174 (69.9%)	302 (93.8%)	643 (93.5%)
悪心	157 (58.6%)	87 (34.9%)	196 (60.9%)	431 (62.6%)
下痢	166 (61.9%)	57 (22.9%)	194 (60.2%)	430 (62.5%)
便秘	93 (34.7%)	61 (24.5%)	116 (36.0%)	249 (36.2%)
嘔吐	64 (23.9%)	39 (15.7%)	90 (28.0%)	231 (33.6%)
腹痛	53 (19.8%)	34 (13.7%)	64 (19.9%)	139 (20.2%)

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)
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (73.1%)	174 (69.9%)	236 (73.3%)	520 (75.6%)
疲労	105 (39.2%)	82 (32.9%)	135 (41.9%)	327 (47.5%)
無力症	62 (23.1%)	50 (20.1%)	65 (20.2%)	112 (16.3%)
発熱	39 (14.6%)	45 (18.1%)	48 (14.9%)	103 (15.0%)
感染症および寄生虫症	101 (37.7%)	67 (26.9%)	124 (38.5%)	322 (46.8%)
尿路感染	26 (9.7%)	24 (9.6%)	31 (9.6%)	89 (12.9%)
上気道感染	7 (2.6%)	4 (1.6%)	19 (5.9%)	69 (10.0%)
臨床検査	87 (32.5%)	95 (38.2%)	112 (34.8%)	250 (36.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (12.3%)	44 (17.7%)	44 (13.7%)	89 (12.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (11.2%)	37 (14.9%)	37 (11.5%)	80 (11.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (9.3%)	27 (10.8%)	38 (11.8%)	67 (9.7%)
代謝および栄養障害	111 (41.4%)	85 (34.1%)	148 (46.0%)	356 (51.7%)
食欲減退	57 (21.3%)	52 (20.9%)	74 (23.0%)	177 (25.7%)
低カリウム血症	29 (10.8%)	9 (3.6%)	38 (11.8%)	104 (15.1%)
低マグネシウム血症	16 (6.0%)	9 (3.6%)	27 (8.4%)	82 (11.9%)
筋骨格系および結合組織障害	117 (43.7%)	108 (43.4%)	143 (44.4%)	320 (46.5%)
関節痛	40 (14.9%)	30 (12.0%)	47 (14.6%)	108 (15.7%)
背部痛	35 (13.1%)	32 (12.9%)	41 (12.7%)	110 (16.0%)
神経系障害	101 (37.7%)	100 (40.2%)	131 (40.7%)	312 (45.3%)
頭痛	44 (16.4%)	36 (14.5%)	57 (17.7%)	129 (18.8%)
浮動性めまい	22 (8.2%)	11 (4.4%)	34 (10.6%)	85 (12.4%)
精神障害	47 (17.5%)	38 (15.3%)	62 (19.3%)	142 (20.6%)
不眠症	21 (7.8%)	19 (7.6%)	30 (9.3%)	75 (10.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (41.8%)	77 (30.9%)	146 (45.3%)	337 (49.0%)
呼吸困難	49 (18.3%)	39 (15.7%)	64 (19.9%)	131 (19.0%)
咳嗽	33 (12.3%)	18 (7.2%)	49 (15.2%)	132 (19.2%)
皮膚および皮下組織障害	165 (61.6%)	95 (38.2%)	201 (62.4%)	436 (63.4%)
脱毛症	128 (47.8%)	46 (18.5%)	152 (47.2%)	314 (45.6%)
発疹	24 (9.0%)	14 (5.6%)	33 (10.2%)	91 (13.2%)
そう痒症	32 (11.9%)	6 (2.4%)	40 (12.4%)	83 (12.1%)

AE = adverse event; 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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 10% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs reported in ≥ 10% of participants in the groups/pools in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.

System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.2.1

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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1）。

2.1.2.1　　重症度別の有害事象

いずれかの ISS 集団で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 22 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 23 に要約する。

IMMU-132-05 試験では、Grade 3 以上の有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（SG 群：72.9%、TPC 群：64.7%）（表 16）。しかし、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低く（EAIR［95% CI］：それぞれ 3.40 / PYE［2.93、3.92］及び 6.30 / PYE［5.31、7.41］）、EAIR の差（95% CI）は−2.90 / PYE（−4.10、−1.78）であった（表 18）。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（52.3%）、下痢（11.6%）及び白血球減少症（10.5%）
- TPC 群：好中球減少症（33.9%）、疲労（8.5%）、並びに白血球減少症及び貧血（各 5.8%）

IMMU-132-05 試験では、好中球減少症（SG 群：52.3%、TPC 群：33.9%）及び下痢（SG 群：11.6%、TPC 群：0.9%）を除き、SG 群の方が TPC 群よりも発現率の高かった（5%超）、Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった。IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は、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（表 22 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1）。例外として、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団では白血球減少症（15.7%）及び低リン酸血症（9.3%）の発現率が高かった。

IMMU-132-05 試験における全 Grade の悪心の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（SG 群：62.4%、TPC 群：30.4%）（表 20）、Grade 3 以上の悪心の発現率は SG 群と TPC 群で顕著な差は認められなかった（SG 群：3.1%、TPC 群：0.4%）。同様に、IMMU-132-05 試験における全 Grade の嘔吐の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（SG 群：33.7%、TPC 群：16.1%）（表 20 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1）、Grade 3 以上の嘔吐の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：1.9%、TPC 群：1.3%）。Grade 3 以上の悪心及び Grade 3 以上の嘔吐の発現率は、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 集団で同程度であった。

表 22　ISS 集団[1]で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象
（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events	188 (72.9%)	145 (64.7%)	266 (72.7%)	506 (73.5%)
血液およびリンパ系障害	145 (56.2%)	90 (40.2%)	202 (55.2%)	390 (56.7%)
好中球減少症	135 (52.3%)	76 (33.9%)	182 (49.7%)	349 (50.7%)
白血球減少症	27 (10.5%)	13 (5.8%)	44 (12.0%)	72 (10.5%)
貧血	24 (9.3%)	13 (5.8%)	37 (10.1%)	64 (9.3%)
発熱性好中球減少症	15 (5.8%)	6 (2.7%)	24 (6.6%)	42 (6.1%)
胃腸障害	41 (15.9%)	11 (4.9%)	64 (17.5%)	114 (16.6%)
下痢	30 (11.6%)	2 (0.9%)	40 (10.9%)	71 (10.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (8.9%)	34 (15.2%)	33 (9.0%)	64 (9.3%)
疲労	11 (4.3%)	19 (8.5%)	19 (5.2%)	36 (5.2%)
代謝および栄養障害	26 (10.1%)	9 (4.0%)	50 (13.7%)	85 (12.4%)
低リン血症	9 (3.5%)	3 (1.3%)	19 (5.2%)	29 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (7.8%)	30 (13.4%)	25 (6.8%)	47 (6.8%)
呼吸困難	10 (3.9%)	12 (5.4%)	13 (3.6%)	21 (3.1%)

AE = adverse event; 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; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 5% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of Grade 3 or higher AEs reported in ≥ 5% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia, White blood cell count decreased ->Leukopenia, Haemoglobin decreased->Anaemia, Red blood cell count decreased->Anaemia, Platelet count decreased ->Thrombocytopenia.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.6.1

IMMU-132-09 試験では、Grade 3 以上の有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（SG 群：73.9%、TPC 群：60.2%）（表 17）。Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり（EAIR［95% CI］：それぞれ 3.89 / PYE［3.37、4.47］及び 3.83 / PYE［3.24、4.50］）、EAIR の差（95% CI）は 0.06 / PYE（−0.79、0.88）であった（表 19）。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（51.5%）、下痢（10.1%）及び白血球減少症（8.6%）
- TPC 群：好中球減少症（39.0%）、白血球減少症（6.0%）、並びに発熱性好中球減少症及び呼吸困難（各 4.4%）

IMMU-132-09 試験では、好中球減少症（SG 群：51.5%、TPC 群：39.0%）及び下痢（SG 群：

10.1%、TPC 群：1.2%）を除き、SG 群の方が TPC 群よりも発現率の高かった（5%超）、Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった。IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は、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 集団と概ね同様であった（表 23 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.1）。例外として、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団では貧血（13.0%）及び低リン酸血症（16.7%）の発現率が高かった。

IMMU-132-09 試験では、全 Grade の悪心及び嘔吐の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かったが（悪心：SG 群 58.6%、TPC 群 34.9%、嘔吐：SG 群 23.9%、TPC 群 15.7%）（表 21）、Grade 3 以上の悪心及び嘔吐の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（悪心：SG 群 1.1%、TPC 群 2.8%、嘔吐：SG 群 1.1%、TPC 群 1.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.1）。Grade 3 以上の悪心及び Grade 3 以上の嘔吐の発現率も同様に、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 集団で同程度であった。全 Grade の悪心及び全 Grade の嘔吐の発現率は、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 集団で同程度であった。例外として、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団では、全 Grade の悪心（72.2%）及び全 Grade の嘔吐（48.1%）の発現率が高く、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団では、全 Grade の嘔吐（28.0%）の発現率が低かった。

表 23　ISS 集団[1]で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象
（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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 Grade 3 or Higher TEAEs	198 (73.9%)	150 (60.2%)	240 (74.5%)	506 (73.5%)
血液およびリンパ系障害	155 (57.8%)	111 (44.6%)	188 (58.4%)	390 (56.7%)
好中球減少症	138 (51.5%)	97 (39.0%)	167 (51.9%)	349 (50.7%)
白血球減少症	23 (8.6%)	15 (6.0%)	28 (8.7%)	72 (10.5%)
貧血	20 (7.5%)	9 (3.6%)	27 (8.4%)	64 (9.3%)
発熱性好中球減少症	16 (6.0%)	11 (4.4%)	18 (5.6%)	42 (6.1%)
胃腸障害	43 (16.0%)	17 (6.8%)	50 (15.5%)	114 (16.6%)
下痢	27 (10.1%)	3 (1.2%)	31 (9.6%)	71 (10.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (9.7%)	16 (6.4%)	31 (9.6%)	64 (9.3%)
疲労	16 (6.0%)	9 (3.6%)	17 (5.3%)	36 (5.2%)

AE = adverse event; 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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 5% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of Grade 3 or higher AEs reported in ≥ 5% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, White blood cell count decreased -> Leukopenia, Haemoglobin decreased -> Anaemia, Red blood cell count decreased -> Anaemia, Platelet count decreased -> Thrombocytopenia.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.6.1

Grade 3 以上の有害事象の一覧を、ISS 集団の各群の被験者別に、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.4 に示した。

2.1.2.2　治験薬と関連のある有害事象

いずれかの ISS 集団で被験者の 10%以上に報告された、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 24 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 25 に要約する。

IMMU-132-05 試験では、治験薬と関連のある有害事象が報告された被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった（SG 群：97.7%、TPC 群：85.7%）（表 16）。IMMU-132-05 試験で最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（63.2%）、下痢（59.3%）及び悪心（57.0%）
- TPC 群：好中球減少症（42.9%）、疲労（30.4%）及び悪心（26.3%）

IMMU-132-05 試験では、大半の被験者（SG 群：64.7%、TPC 群：46.9%）で、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.4.1）。

IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、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（表 24 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.3.2.1）。例外として、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団では、貧血（47.2%）、嘔吐（44.4%）及び白血球減少症（25.9%）の発現率が高く、脱毛症（35.2%）の発現率が低かった。

表 24　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events	252 (97.7%)	192 (85.7%)	357 (97.5%)	671 (97.5%)
血液およびリンパ系障害	190 (73.6%)	122 (54.5%)	277 (75.7%)	539 (78.3%)
好中球減少症	163 (63.2%)	96 (42.9%)	233 (63.7%)	462 (67.2%)
貧血	90 (34.9%)	54 (24.1%)	141 (38.5%)	252 (36.6%)
白血球減少症	41 (15.9%)	25 (11.2%)	69 (18.9%)	115 (16.7%)
リンパ球減少症	21 (8.1%)	10 (4.5%)	35 (9.6%)	70 (10.2%)
血小板減少症	14 (5.4%)	25 (11.2%)	26 (7.1%)	52 (7.6%)

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)
胃腸障害	216 (83.7%)	110 (49.1%)	311 (85.0%)	588 (85.5%)
悪心	147 (57.0%)	59 (26.3%)	213 (58.2%)	397 (57.7%)
下痢	153 (59.3%)	27 (12.1%)	214 (58.5%)	391 (56.8%)
嘔吐	76 (29.5%)	23 (10.3%)	124 (33.9%)	200 (29.1%)
便秘	45 (17.4%)	32 (14.3%)	66 (18.0%)	131 (19.0%)
腹痛	30 (11.6%)	9 (4.0%)	42 (11.5%)	82 (11.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	164 (63.6%)	96 (42.9%)	226 (61.7%)	427 (62.1%)
疲労	115 (44.6%)	68 (30.4%)	169 (46.2%)	297 (43.2%)
無力症	31 (12.0%)	23 (10.3%)	35 (9.6%)	90 (13.1%)
代謝および栄養障害	86 (33.3%)	53 (23.7%)	139 (38.0%)	237 (34.4%)
食欲減退	51 (19.8%)	32 (14.3%)	81 (22.1%)	140 (20.3%)
皮膚および皮下組織障害	147 (57.0%)	53 (23.7%)	200 (54.6%)	383 (55.7%)
脱毛症	119 (46.1%)	35 (15.6%)	157 (42.9%)	304 (44.2%)
発疹	22 (8.5%)	3 (1.3%)	41 (11.2%)	67 (9.7%)

AE = adverse event; 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; TPC = treatment of physician's choice

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 10% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of treatment-related AEs reported in ≥ 10% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is defined as events reported as 'Possibly Related', 'Related' or missing; 'Unlikely Related' or 'Not Related' is not included.

Multiple adverse events are counted only once per subject 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.

The following terms are 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: ISS for JNDA, Table 14.3.2.3.2.1

IMMU-132-09 試験では、治験薬と関連のある有害事象が報告された被験者の割合は、SG 群で 97.0%、TPC 群で 87.1%であった。IMMU-132-09 試験で最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象について、投与群別の発現状況を以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（70.1%）、下痢（56.7%）及び悪心（55.2%）
- TPC 群：好中球減少症（53.8%）、悪心（30.9%）及び疲労（29.3%）

IMMU-132-09 試験では、大半の被験者（SG 群：64.6%、TPC 群：51.4%）で、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.4.1）。

IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、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 集団と概ね同様であった（表　25 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.3.2.1）。

例外として、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団では、悪心（66.7%）、嘔吐（46.3%）及び食欲減退（31.5%）の発現率が高く、下痢（46.3%）の発現率が低かった。

表 25　ISS 集団[1]で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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 Treatment-Related TEAEs	260 (97.0%)	217 (87.1%)	314 (97.5%)	671 (97.5%)
血液およびリンパ系障害	218 (81.3%)	157 (63.1%)	262 (81.4%)	539 (78.3%)
好中球減少症	188 (70.1%)	134 (53.8%)	229 (71.1%)	462 (67.2%)
貧血	91 (34.0%)	62 (24.9%)	111 (34.5%)	252 (36.6%)
白血球減少症	37 (13.8%)	23 (9.2%)	46 (14.3%)	115 (16.7%)
リンパ球減少症	31 (11.6%)	25 (10.0%)	35 (10.9%)	70 (10.2%)
血小板減少症	17 (6.3%)	41 (16.5%)	26 (8.1%)	52 (7.6%)
胃腸障害	229 (85.4%)	135 (54.2%)	277 (86.0%)	588 (85.5%)
悪心	148 (55.2%)	77 (30.9%)	184 (57.1%)	397 (57.7%)
下痢	152 (56.7%)	42 (16.9%)	177 (55.0%)	391 (56.8%)
嘔吐	51 (19.0%)	30 (12.0%)	76 (23.6%)	200 (29.1%)
便秘	50 (18.7%)	36 (14.5%)	65 (20.2%)	131 (19.0%)
腹痛	34 (12.7%)	17 (6.8%)	40 (12.4%)	82 (11.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	168 (62.7%)	130 (52.2%)	201 (62.4%)	427 (62.1%)
疲労	101 (37.7%)	73 (29.3%)	128 (39.8%)	297 (43.2%)
無力症	53 (19.8%)	37 (14.9%)	55 (17.1%)	90 (13.1%)
臨床検査	44 (16.4%)	54 (21.7%)	60 (18.6%)	144 (20.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (4.1%)	28 (11.2%)	16 (5.0%)	36 (5.2%)
代謝および栄養障害	69 (25.7%)	48 (19.3%)	98 (30.4%)	237 (34.4%)
食欲減退	42 (15.7%)	34 (13.7%)	59 (18.3%)	140 (20.3%)
皮膚および皮下組織障害	148 (55.2%)	73 (29.3%)	183 (56.8%)	383 (55.7%)
脱毛症	123 (45.9%)	41 (16.5%)	147 (45.7%)	304 (44.2%)

AE = adverse event; 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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 10% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of treatment-related AEs reported in ≥ 10% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is defined as events reported as "Possibly Related," "Related," or missing; "Unlikely Related" or "Not Related" is not included.

Multiple adverse events are 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.

The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.3.2.1

治験薬と関連のある有害事象の一覧を、ISS 集団の各群の被験者別に CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.3 に示した。

2.1.3　死亡

ISS 集団における被験者の死亡を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表　26 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　27 に要約する。

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-132-05 試験では、治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が SG 群の 14 例（5.4%）、TPC 群の 16 例（7.1%）に認められた。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡で最も多かった死因は、疾患進行であった（SG 群：12 例［4.7%］、TPC 群：14 例［6.3%］）。IMMU-132-05 試験では、治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象が、SG 群の 1 例（0.4%）、TPC 群の 2 例（0.9%）で報告された（表　26）。

IMMU-132-05 試験 SG 群における治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合（5.4%）は、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団（7.4%）、Overall Targeted mTNBC 集団（6.0%）及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団（6.3%）と同程度であった（表　26 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.11.1）。

表 26　死亡の要約（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Overall Number of Deaths	193 (74.8%)	198 (88.4%)	291 (79.5%)	521 (75.7%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	182 (70.5%)	187 (83.5%)	275 (75.1%)	482 (70.1%)
Adverse Event	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.1%)	12 (1.7%)
Other	7 (2.7%)	9 (4.0%)	11 (3.0%)	26 (3.8%)
Missing	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Number of Deaths within 30 Days of Last Dose of Study Drug	14 (5.4%)	16 (7.1%)	22 (6.0%)	43 (6.3%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	12 (4.7%)	14 (6.3%)	19 (5.2%)	34 (4.9%)
Adverse Event	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)	8 (1.2%)
Other	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Missing	0	0	0	0
Number of Deaths > 30 Days of Last Dose of Study Drug	179 (69.4%)	182 (81.3%)	269 (73.5%)	478 (69.5%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	170 (65.9%)	173 (77.2%)	256 (69.9%)	448 (65.1%)
Adverse Event	2 (0.8%)	0	2 (0.5%)	4 (0.6%)
Other	6 (2.3%)	9 (4.0%)	10 (2.7%)	25 (3.6%)
Missing	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Treatment-related TEAE Leading to Death	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.
Denominator for percentages was big N.
Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.11.1

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%）。

IMMU-132-09 試験では、治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が SG 群の 18 例（6.7%）、TPC 群の 8 例（3.2%）に認められた。IMMU-132-09 試験の治験薬最終投与後 30 日以内の死亡で最も多かった死因は、疾患進行であった（SG 群：12 例［4.5%］、TPC 群：8 例［3.2%］）。IMMU-132-09 試験では、治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象が、SG 群の 6 例（2.2%）で報告され、TPC 群での報告はなかった（表 27）。

IMMU-132-09 試験 SG 群における治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合（6.7%）は、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団（5.6%）、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団

（6.5%）及び Overall Targeted mBC 集団（6.3%）と同程度であった（表 27 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.11.1）。

表 27　死亡の要約（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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)
Overall Number of Deaths	188 (70.1%)	183 (73.5%)	230 (71.4%)	521 (75.7%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	170 (63.4%)	165 (66.3%)	207 (64.3%)	482 (70.1%)
Adverse Event	8 (3.0%)	0	8 (2.5%)	12 (1.7%)
Other[2]	10 (3.7%)[3]	18 (7.2%)[4]	15 (4.7%)	26 (3.8%)
Missing	0	0	0	1 (0.1%)
Number of Deaths within 30 Days of Last Dose of Study Drug	18 (6.7%)	8 (3.2%)	21 (6.5%)	43 (6.3%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	12 (4.5%)	8 (3.2%)	15 (4.7%)	34 (4.9%)
Adverse Event	6 (2.2%)	0	6 (1.9%)	8 (1.2%)
Other[2]	0	0	0	1 (0.1%)
Missing	0	0	0	0
Number of Deaths > 30 Days of Last Dose of Study Drug	170 (63.4%)	175 (70.3%)	209 (64.9%)	478 (69.5%)
Primary Cause of Death				
Progressive Disease	158 (59.0%)	157 (63.1%)	192 (59.6%)	448 (65.1%)
Adverse Event	2 (0.7%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Other[2]	10 (3.7%)	18 (7.2%)	15 (4.7%)	25 (3.6%)
Missing	0	0	0	1 (0.1%)
Treatment-related TEAE Leading to Death	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group and Overall Targeted HR+/HER2− mBC pool are not presented in the table.

[2] "Other" was selected when the cause of death was neither PD nor reported as an AE per study protocol.

[3] "Other" cause of death was reported as follows: Unknown for 6 participants (183, 308, 411, 445, 488, and 570 days after last dose of SG); "medical records" for 1 participant (181 days after last dose of SG); "cause of death not specified in source" for 1 participant (366 days after last dose of SG); "cerebrovascular accident" for 1 participant (516 days after last dose of SG); and "acute respiratory failure" for 1 participant (318 days after last dose of SG).

[4] "Other" cause of death was reported as follows: Unknown for 11 participants (117, 125, 126, 147, 195, 318, 324, 349, 417, 723, and 917 days after last dose of TPC); Unknown (determined through public record search) for 2 participants (45 and 668 days after last dose of TPC); "cause of death is unknown due to participant withdrawing consent" for 1 participant (146 days after last dose of TPC); viral pneumonia/respiratory failure complicated by metastatic carcinoma for 1 participant (72 days after last dose of TPC); "failure to thrive" for 1 participant (57 days after last dose of TPC); "subdural hematoma" for 1 participant (175 days after last dose of TPC); and "respiratory distress (probable lung infection)" for 1 participant (54 days after the last dose of TPC).

Denominator for percentages was big N.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.11.1

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、治験薬最終投与後 30 日以内に認められた死亡で最も多かった死因は、疾患進行（IMMU-132-05 試験：SG 群 4.7%、TPC 群 6.3%；IMMU-132-09 試験：SG 群 4.5%、TPC 群 3.2%）及び有害事象（IMMU-132-05 試験：SG 群 0.4%、TPC 群 0.9%；IMMU-132-09 試験：SG 群 2.2%、TPC 群 0%）であった。治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団の 1 例（0.9%）、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団の 0 例、IMMU-132-05 試験 SG 群の 1 例（0.4%）及び IMMU-132-09 試験 SG 群の 6 例（2.2%）で報告された。治験薬最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、IMMU-132-09 試験 SG 群と、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団（1.9%）、Overall Targeted mBC 集団（1.2%）及び All Treated SG 集団（2.1%）との間で同程度であった（表 27 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.11.1）。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の詳細を 2.1.3.1 項に示す。

2.1.3.1　死亡に至った有害事象

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、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 28 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.4.1 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 29 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.9.4.1 に示した。IMMU-132-01 試験、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で認められた死亡に至った有害事象の叙述を各試験の治験総括報告書（CSR）に示した（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 14.4；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、Primary CSR、Section 15.2）。

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（表 16）。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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.4）。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（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.01 / PYE［0.00、0.04］及び 0.08 / PYE［0.02、0.22］）、EAIR の差（95% CI）は−0.07 / PYE（−0.21、0.00）であった（表 18）。

IMMU-132-05 試験で SG の投与を受け、死亡に至った有害事象である呼吸不全を発現した被験者（被験者 [redacted]）の簡潔な叙述を以下に示す。

被験者 [redacted] は、4 つの抗癌療法レジメンによる前治療歴を有する 7[redacted] 歳女性であり、2 回目の SG 投与から 8 日後に、Grade 3 の息切れ、Grade 3 の肺感染、Grade 3 の好中球減少症及び Grade 3 の血液量増加症の有害事象のため入院し、その 5 日後に呼吸不全のため死亡した。この死亡に至った呼吸不全は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、疾患進行に関連する可能性が最も高いと考えられた。

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（被験者 [redacted] 及び [redacted]）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）（表 30）。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。

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（表 30）。

表 28　死亡に至った試験治療下での有害事象（SOC 及び PT 別）
（mTNBC ISS 集団[1]）

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)
Subjects 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; TPC = treatment of physician's choice
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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

IMMU-132-09 試験では、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（EAIR［95% CI］: それぞれ 0.05 / PYE［0.02、0.10］及び 0.00 / PYE［0.00、0.05］）、EAIR の差（95% CI）は 0.05 / PYE（−0.01、0.10）であった（表 19）。

全体として、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 ; 表 29 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.5.4）。被験者 1 例（被験者 [redacted]）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。

2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）は死亡した状態で発見され、死因はそれぞれ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 例では死亡に至った感染症が発現した（被験者 [redacted] では SG の初回投与から 395 日後に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎が発現し、被験者 [redacted] では SG の初回投与から 131 日後に肺炎が発現した）。これらの被験者では、死亡に至った事象の発現時には好中球減少症は認められていなかった。また、1 例（被験者 [redacted]）は 6[redacted] 歳の女性で、脳血管疾患のリスク因子を有しており、脳転移は認められていなかった。本被験者では SG の初回投与から 10 日後に死亡に至った「神経学的事象」（基本語［PT］：神経系障害）が発現し、本事象は SG と関連ないらしいと判断された。本被験者は緩和ケアに移行した。本事象に先立ち、抗凝固薬の減量投与中に「脳出血」（Grade 4）（PT：脳出血）及び「虚血性脳病変」（Grade 4）（PT：脳虚血）が発現しており、いずれの事象も SG と関連ないらしいと判断された。治験責任医師は SG による可逆性後白質脳症症候群（PRES）の可能性を疑ったが、これは確認されなかったと言及しており、神経科医に診察を求めたところ、PRES に一致する磁気共鳴画像（MRI）所見はなかったとの見解が得られている。

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（被験者 [redacted] 及び [redacted]）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］）（表 30）。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（表 30）。

表 29　死亡に至った試験治療下での有害事象（SOC 及び PT 別）
（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

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%)[2]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
COVID-19 肺炎	1 (0.4%)[2]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
敗血症性ショック	1 (0.4%)[3]	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

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

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

[3] 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 are 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.

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

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を発現した被験者について表 30 に要約し、個々の被験者の叙述を 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。

各試験／コホートの被験者別の死亡に至った試験治療下での有害事象の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.5.4 に示した。

表 30　IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験：死亡に至った有害事象が報告された SG 群の被験者（安全性解析対象集団）

Participant ID	Age / Sex UGT1A1 Genotype	Last Dose Day[1]	Relationship to Study Drug	AE Preferred Term[2]	AE Start Day[1]	Disease Progression Contributory Per Investigator (Yes/No)
Study IMMU-132-05:						
Treatment-Emergent Adverse Events						
[redacted]	7[redacted] / F UGT1A1*1/*28	10	Unlikely related	Respiratory failure	23	Yes
Nontreatment-Emergent Adverse Events						
[redacted]	5[redacted] / F UGT1A1*28/*28	1	Not related	Respiratory failure	39	Yes
[redacted]	3[redacted] / F UGT1A1*1/*28	36	Not related	Pneumonia	72	Yes
Study IMMU-132-09:						
Treatment-Emergent Adverse Events						
[redacted]	7[redacted] / F UGT1A1*1/*28	8	Possibly related	Septic shock[3]	14	No
[redacted]	6[redacted] / F UGT1A1*1/*28	1	Not related	Arrhythmia	7	Yes
[redacted]	5[redacted] / F UGT1A1*1/*28	337	Unlikely related	Pulmonary embolism	342	No
[redacted]	7[redacted] / F UGT1A1*1/*1	365	Not related	COVID-19 pneumonia [4]	395	No
[redacted]	6[redacted] / F UGT1A1*1/*28	121	Not related	Pneumonia[4]	131	No
[redacted]	6[redacted] / F UGT1A1*28/*28	1	Unlikely related	Nervous system disorder	11	No
Nontreatment-Emergent Adverse Events						
[redacted]	8[redacted] / F Unknown	167	Not related	Sepsis[4]	201	No
[redacted]	5[redacted] / F UGT1A1*1/*28	245	Not related	Respiratory failure	276	Yes[5]

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; F = female; ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1

[1] Relative to the day of the first dose of study treatment.
[2] MedDRA Version 25.0 was used for coding AEs.
[3] The participant experienced a treatment-related AE leading to death of septic shock due to neutropenic colitis with large intestine perforation.
[4] Participants with these AEs leading to death in the infections and infestations SOC were not neutropenic at event onset.
[5] Additional case event details provided by the investigator stated that disease progression was considered as contributory to the death of this participant.

Source: ISS for JNDA, Listings 16.2.2.1, 16.2.5.1.1, 16.2.7.5.4, and 16.2.7.7; module 5.3.7, IMMU-132-05 Listing ae-death;
IMMU-132-09 Primary, Listings 16.2.4.6, 16.2.8.1, 16.2.8.9, and 16.2.8.10

2.1.4　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 患者については表 31 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 32 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%）（表 16）。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（表 18）。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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.5.1.1）。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（表 31 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.5.1.1）。

表 31　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Treatment-Emergent Serious Adverse Events	69 (26.7%)	64 (28.6%)	102 (27.9%)	195 (28.3%)
血液およびリンパ系障害	23 (8.9%)	8 (3.6%)	33 (9.0%)	57 (8.3%)
発熱性好中球減少症	13 (5.0%)	4 (1.8%)	20 (5.5%)	33 (4.8%)
好中球減少症	7 (2.7%)	2 (0.9%)	9 (2.5%)	18 (2.6%)
貧血	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.4%)	7 (1.0%)
胃腸障害	17 (6.6%)	5 (2.2%)	27 (7.4%)	60 (8.7%)
下痢	9 (3.5%)	0	13 (3.6%)	27 (3.9%)
嘔吐	2 (0.8%)	0	7 (1.9%)	13 (1.9%)
腹痛	3 (1.2%)	3 (1.3%)	3 (0.8%)	10 (1.5%)
悪心	2 (0.8%)	0	5 (1.4%)	8 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.7%)	10 (4.5%)	11 (3.0%)	23 (3.3%)
発熱	3 (1.2%)	5 (2.2%)	4 (1.1%)	7 (1.0%)
感染症および寄生虫症	21 (8.1%)	16 (7.1%)	30 (8.2%)	57 (8.3%)
肺炎	7 (2.7%)	4 (1.8%)	10 (2.7%)	14 (2.0%)
敗血症	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (0.5%)	6 (0.9%)
蜂巣炎	3 (1.2%)	2 (0.9%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2%)	5 (2.2%)	4 (1.1%)	6 (0.9%)
背部痛	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (5.0%)	20 (8.9%)	20 (5.5%)	32 (4.7%)
呼吸困難	2 (0.8%)	7 (3.1%)	5 (1.4%)	9 (1.3%)
胸水	2 (0.8%)	6 (2.7%)	4 (1.1%)	7 (1.0%)
肺塞栓症	3 (1.2%)	2 (0.9%)	3 (0.8%)	5 (0.7%)

AE = adverse event; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; TPC = treatment of physician's choice
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.
[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of SAEs reported in ≥ 1% of participants.
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.
The following terms are mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia, Haemoglobin decreased->Anaemia, Red blood cell count decreased->Anaemia.
Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.5.1.1

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%）（表 17）、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（表 19）。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（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.5.1.1）。

表 32　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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 Treatment-Emergent SAEs	74 (27.6%)	48 (19.3%)	93 (28.9%)	195 (28.3%)
血液およびリンパ系障害	21 (7.8%)	15 (6.0%)	24 (7.5%)	57 (8.3%)
発熱性好中球減少症	11 (4.1%)	10 (4.0%)	13 (4.0%)	33 (4.8%)
好中球減少症	8 (3.0%)	2 (0.8%)	9 (2.8%)	18 (2.6%)
貧血	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
胃腸障害	30 (11.2%)	9 (3.6%)	33 (10.2%)	60 (8.7%)
下痢	13 (4.9%)	1 (0.4%)	14 (4.3%)	27 (3.9%)
嘔吐	5 (1.9%)	2 (0.8%)	6 (1.9%)	13 (1.9%)
腹痛	6 (2.2%)	0	7 (2.2%)	10 (1.5%)
悪心	2 (0.7%)	5 (2.0%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)
大腸炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
好中球減少性大腸炎	5 (1.9%)	0	5 (1.6%)	6 (0.9%)

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)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.6%)	5 (2.0%)	12 (3.7%)	23 (3.3%)
発熱	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
感染症および寄生虫症	25 (9.3%)	11 (4.4%)	27 (8.4%)	57 (8.3%)
肺炎	4 (1.5%)	5 (2.0%)	4 (1.2%)	14 (2.0%)
尿路感染	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
敗血症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	4 (1.6%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
背部痛	0	3 (1.2%)	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	4 (1.5%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	6 (0.9%)
急性腎障害	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)	4 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.6%)	7 (2.8%)	12 (3.7%)	32 (4.7%)
呼吸困難	2 (0.7%)	4 (1.6%)	4 (1.2%)	9 (1.3%)
胸水	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)

AE = adverse event; 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; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class TPC = treatment of physician's choice

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of SAEs reported in ≥ 1% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.

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

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, Haemoglobin decreased -> Anaemia, Red blood cell count decreased -> Anaemia.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.5.1.1

重篤な有害事象の一覧を、ISS 集団の各群の被験者別に CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.2 に示した。

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

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 患者については表 33 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 34 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%）（表 16）。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（表 18）。

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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.3.1）。Overall Target mTNBC 集団においても、被験者の 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は、疲労及び肺炎（それぞれ 0.8%及び 0.5%）のみであった。

表 33　ISS 集団[1]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（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug	12 (4.7%)	12 (5.4%)	16 (4.4%)	36 (5.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	5 (2.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
好中球減少症	0	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
リンパ節痛	0	2 (0.9%)	0	0
胃腸障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	6 (0.9%)
下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	3 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.6%)	10 (1.5%)
疲労	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)
無力症	0	0	0	2 (0.3%)
全身健康状態悪化	0	0	0	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	3 (1.2%)	2 (0.9%)	3 (0.8%)	6 (0.9%)
肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	4 (0.6%)
呼吸困難	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)

AE = adverse event; 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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 2 participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to discontinuation of study drug reported in ≥ 2 participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.9.3.1

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%）（表 17）。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（表 19）。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 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.9.3.1）。

表 34　ISS 集団[1]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（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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 Discontinuation of Study Drug	17 (6.3%)	11 (4.4%)	20 (6.2%)	36 (5.2%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	3 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
好中球減少症	2 (0.7%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
血小板減少症	0	2 (0.8%)	0	1 (0.1%)
胃腸障害	4 (1.5%)	0	5 (1.6%)	6 (0.9%)
下痢	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)	10 (1.5%)
無力症	2 (0.7%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
疲労	0	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
全身健康状態悪化	2 (0.7%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
神経系障害	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
多発ニューロパチー	0	2 (0.8%)	0	0

AE = adverse event; 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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 2 participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to discontinuation of study drug reported in ≥ 2 participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, Platelet count decreased -> Thrombocytopenia.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.9.3.1

各試験／コホートの被験者別の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.5.1 に示した。

2.1.5.2 治験薬の減量に至った有害事象

いずれかの ISS 集団で被験者の 1%以上に報告された治験薬の減量に至った有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 35 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 36 に示す。

IMMU-132-05 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：22.1%、TPC 群：26.3%）（表 16）。治験薬の減量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 0.55 / PYE［0.42、0.72］及び 2.13 / PYE［1.62、2.75］）、EAIR の差（95% CI）は−1.58 / PYE（−2.21、−1.04）であった（表 18）。治験薬の減量に至った有害事象のうち、SG 群の方が TPC 群よりも発現率が高かった（約 5%）事象は下痢のみであった（SG 群：5.0%、TPC 群：0.4%）。IMMU-132-05 試験で最もよくみられた治験薬の減量に至っ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（8.9%）、下痢（5.0%）及び発熱性好中球減少症（2.7%）
- TPC 群：好中球減少症（19.2%）、疲労（2.7%）、並びに白血球減少症及び無力症（各 1.3%）

IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた治験薬の減量に至った有害事象は、Overall Targeted mBC 集団と概ね同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.1.1）。

表 35　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の減量に至った有害事象（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC [3] (N = 366)	Overall Targeted mBC [3] (N = 688)
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Study Drug	57 (22.1%)	59 (26.3%)	57/258 (22.1%)	147/526 (27.9%)
血液およびリンパ系障害	30 (11.6%)	46 (20.5%)	30/258 (11.6%)	80/526 (15.2%)
好中球減少症	23 (8.9%)	43 (19.2%)	23/258 (8.9%)	65/526 (12.4%)
発熱性好中球減少症	7 (2.7%)	0	7/258 (2.7%)	15/526 (2.9%)
貧血	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3/258 (1.2%)	6/526 (1.1%)
白血球減少症	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2/258 (0.8%)	3/526 (0.6%)
胃腸障害	17 (6.6%)	3 (1.3%)	17/258 (6.6%)	44/526 (8.4%)
下痢	13 (5.0%)	1 (0.4%)	13/258 (5.0%)	34/526 (6.5%)
悪心	5 (1.9%)	0	5/258 (1.9%)	7/526 (1.3%)
嘔吐	1 (0.4%)	0	1/258 (0.4%)	5/526 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.3%)	9 (4.0%)	11/258 (4.3%)	24/526 (4.6%)
疲労	5 (1.9%)	6 (2.7%)	5/258 (1.9%)	13/526 (2.5%)
無力症	5 (1.9%)	3 (1.3%)	5/258 (1.9%)	8/526 (1.5%)

AE = adverse event; 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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to dose reduction of study drug reported in ≥ 1% of participants.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia, White blood cell count decreased ->Leukopenia, Haemoglobin decreased->Anaemia, Red blood cell count decreased->Anaemia.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.9.1.1

IMMU-132-09 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：33.6%、TPC 群：32.9%）（表 17）。治験薬の減量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 1.02 / PYE［0.82、1.26］及び 1.62 / PYE［1.29、2.01］）、EAIR の差（95% CI）は−0.60 / PYE（−1.04、−0.19）であった（表 19）。IMMU-132-09 試験で最もよくみられた治験薬の減量に至っ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（15.7%）、下痢（7.8%）、並びに疲労及び発熱性好中球減少症（各 3.0%）
- TPC 群：好中球減少症（17.7%）、並びに血小板減少症及び末梢性ニューロパチー（各 2.8%）

IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた治験薬の減量に至った有害事象は、Overall Targeted

mBC 集団と概ね同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.9.1.1）。

表 36　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の減量に至った有害事象（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	IMMU-132-09 TPC (N = 249)	Overall Targeted HR+/HER2− mBC [3] (N = 322)	Overall Targeted mBC [3] (N = 688)
Participants with Any TEAEs Leading to Dose Reduction of Study Drug	90 (33.6%)	82 (32.9%)	90/268 (33.6%)	147/526 (27.9%)
血液およびリンパ系障害	50 (18.7%)	52 (20.9%)	50/268 (18.7%)	80/526 (15.2%)
好中球減少症	42 (15.7%)	44 (17.7%)	42/268 (15.7%)	65/526 (12.4%)
発熱性好中球減少症	8 (3.0%)	3 (1.2%)	8/268 (3.0%)	15/526 (2.9%)
貧血	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3/268 (1.1%)	6/526 (1.1%)
血小板減少症	0	7 (2.8%)	0/268 (0.0%)	1/526 (0.2%)
胃腸障害	27 (10.1%)	6 (2.4%)	27/268 (10.1%)	44/526 (8.4%)
下痢	21 (7.8%)	0	21/268 (7.8%)	34/526 (6.5%)
悪心	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2/268 (0.7%)	7/526 (1.3%)
嘔吐	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4/268 (1.5%)	5/526 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.9%)	7 (2.8%)	13/268 (4.9%)	24/526 (4.6%)
疲労	8 (3.0%)	3 (1.2%)	8/268 (3.0%)	13/526 (2.5%)
無力症	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3/268 (1.1%)	8/526 (1.5%)
臨床検査	0	7 (2.8%)	0/268 (0.0%)	2/526 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2%)	0/268 (0.0%)	1/526 (0.2%)
神経系障害	4 (1.5%)	14 (5.6%)	4/268 (1.5%)	5/526 (1.0%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	7 (2.8%)	1/268 (0.4%)	1/526 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1/268 (0.4%)	2/526 (0.4%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3 (1.2%)	0/268 (0.0%)	0/526 (0.0%)

AE = adverse event; 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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to dose reduction of study drug reported in ≥ 1% of participants.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.

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

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, Haemoglobin decreased -> Anaemia, Red blood cell count decreased -> Anaemia, Platelet count decreased -> Thrombocytopenia.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.9.1.1

各試験／コホートの被験者別の治験薬の減量に至った有害事象の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.3、CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.5.3 に示した。

2.1.5.3　　治験薬の投与中断に至った有害事象

いずれかの ISS 集団で被験者の 1%以上に報告された治験薬の投与中断に至った有害事象を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 37 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 38 に示す。

IMMU-132-05 試験では、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（SG 群：62.8%、TPC 群：38.8%）（表 16）。治験薬の投与中断に至った有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり（EAIR［95% CI］：それぞれ 2.66 / PYE［2.27、3.11］及び 3.07 / PYE［2.46、3.79］）、EAIR の差（95% CI）は−0.41 / PYE（−1.23、0.35）であった（表 18）。好中球減少症は、SG 群及び TPC 群で最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象であった（SG 群：46.5%、TPC 群：21.0%）。IMMU-132-05 試験で最もよくみられた治験薬の投与中断に至っ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（46.5%）、下痢（5.4%）及び白血球減少症（5.0%）
- TPC 群：好中球減少症（21.0%）、並びに貧血及び血小板減少症（各 2.7%）

好中球減少症は、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 集団においても、最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.2.1）。

表 37　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の投与中断に至った有害事象（SOC[2]及び PT 別）（mTNBC ISS 集団）

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)
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug	162 (62.8%)	87 (38.8%)	213 (58.2%)	417 (60.6%)
血液およびリンパ系障害	126 (48.8%)	51 (22.8%)	165 (45.1%)	326 (47.4%)
好中球減少症	120 (46.5%)	47 (21.0%)	155 (42.3%)	304 (44.2%)
白血球減少症	13 (5.0%)	4 (1.8%)	23 (6.3%)	32 (4.7%)
貧血	11 (4.3%)	6 (2.7%)	15 (4.1%)	27 (3.9%)
発熱性好中球減少症	4 (1.6%)	1 (0.4%)	8 (2.2%)	10 (1.5%)
血小板減少症	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (1.4%)	10 (1.5%)
胃腸障害	23 (8.9%)	1 (0.4%)	30 (8.2%)	50 (7.3%)
下痢	14 (5.4%)	1 (0.4%)	16 (4.4%)	25 (3.6%)
悪心	5 (1.9%)	0	7 (1.9%)	9 (1.3%)
嘔吐	3 (1.2%)	0	5 (1.4%)	7 (1.0%)
腹痛	2 (0.8%)	0	2 (0.5%)	8 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (7.8%)	14 (6.3%)	24 (6.6%)	36 (5.2%)
発熱	8 (3.1%)	3 (1.3%)	10 (2.7%)	10 (1.5%)
疲労	3 (1.2%)	4 (1.8%)	4 (1.1%)	7 (1.0%)
無力症	3 (1.2%)	2 (0.9%)	3 (0.8%)	6 (0.9%)

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)
感染症および寄生虫症	28 (10.9%)	14 (6.3%)	38 (10.4%)	66 (9.6%)
上気道感染	5 (1.9%)	2 (0.9%)	7 (1.9%)	9 (1.3%)
肺炎	4 (1.6%)	4 (1.8%)	5 (1.4%)	6 (0.9%)
尿路感染	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	4 (0.6%)
COVID-19	2 (0.8%)	0	2 (0.5%)	7 (1.0%)
代謝および栄養障害	7 (2.7%)	2 (0.9%)	9 (2.5%)	13 (1.9%)
低リン血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.1%)	4 (0.6%)
神経系障害	4 (1.6%)	7 (3.1%)	5 (1.4%)	7 (1.0%)
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.8%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.3%)	5 (2.2%)	15 (4.1%)	27 (3.9%)
呼吸困難	4 (1.6%)	1 (0.4%)	6 (1.6%)	15 (2.2%)

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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to treatment interruption of study drug reported in ≥ 1% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.

The following terms are mapped: Neutrophil count decreased->Neutropenia, White blood cell count decreased ->Leukopenia, Haemoglobin decreased->Anaemia, Red blood cell count decreased->Anaemia, Platelet count decreased ->Thrombocytopenia.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.9.2.1

IMMU-132-09 試験では、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（SG 群：66.4%、TPC 群：43.8%）（表 17）。治験薬の投与中断に至った有害事象の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり（EAIR［95% CI］：それぞれ 3.03 / PYE［2.60、3.51］及び 2.43 / PYE［1.99、2.93］）、EAIR の差（95% CI）は 0.61 / PYE（−0.05、1.25）であった（表 19）。IMMU-132-09 試験で最もよくみられた治験薬の投与中断に至っ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（50.0%）、白血球減少症及び貧血（各 3.4%）、並びに下痢（3.0%）
- TPC 群：好中球減少症（23.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（3.6%）及び血小板減少症（2.8%）

好中球減少症は、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 集団においても、最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.9.2.1）。

表 38　ISS 集団[1]で被験者の 1%以上に報告された治験薬の投与中断に至った有害事象（SOC[2]及び PT 別）（HR+/HER2− mBC ISS 集団）

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 Interruption of Study Drug	178 (66.4%)	109 (43.8%)	204 (63.4%)	417 (60.6%)
血液およびリンパ系障害	143 (53.4%)	71 (28.5%)	161 (50.0%)	326 (47.4%)
好中球減少症	134 (50.0%)	59 (23.7%)	149 (46.3%)	304 (44.2%)
白血球減少症	9 (3.4%)	5 (2.0%)	9 (2.8%)	32 (4.7%)
貧血	9 (3.4%)	2 (0.8%)	12 (3.7%)	27 (3.9%)
血小板減少症	4 (1.5%)	7 (2.8%)	5 (1.6%)	10 (1.5%)
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)	5 (2.0%)	2 (0.6%)	10 (1.5%)
胃腸障害	19 (7.1%)	8 (3.2%)	20 (6.2%)	50 (7.3%)
下痢	8 (3.0%)	3 (1.2%)	9 (2.8%)	25 (3.6%)
悪心	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	9 (1.3%)
腹痛	6 (2.2%)	1 (0.4%)	6 (1.9%)	8 (1.2%)
嘔吐	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.7%)	13 (5.2%)	12 (3.7%)	36 (5.2%)
疲労	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
発熱	0	3 (1.2%)	0	10 (1.5%)
無力症	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
粘膜の炎症	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	26 (9.7%)	11 (4.4%)	28 (8.7%)	66 (9.6%)
上気道感染	2 (0.7%)	0	2 (0.6%)	9 (1.3%)
COVID-19	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	7 (1.0%)
尿路感染	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
臨床検査	5 (1.9%)	14 (5.6%)	7 (2.2%)	10 (1.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	9 (3.6%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
神経系障害	2 (0.7%)	6 (2.4%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	3 (1.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.4%)	5 (2.0%)	12 (3.7%)	27 (3.9%)
呼吸困難	6 (2.2%)	2 (0.8%)	9 (2.8%)	15 (2.2%)

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

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

[2] This table presents only those PTs that occurred in ≥ 1% of participants in the ISS groups shown. The frequencies of the SOCs are based on all PTs under the SOC, not only the PTs of TEAEs leading to treatment interruption of study drug reported in ≥ 1% of participants.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are mapped: Neutrophil count decreased -> Neutropenia, White blood cell count decreased -> Leukopenia, Haemoglobin decreased -> Anaemia, Red blood cell count decreased -> Anaemia, Platelet count decreased -> Thrombocytopenia.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.9.2.1

各試験／コホートの被験者別の治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧を、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.7.5.2 に示した。

2.1.6 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。

なお、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、2.1.2.1 項で発現状況を説明した。

表 39　注目すべき有害事象の定義

Adverse Event of Special Interest	Definition
下痢	Preferred term: diarrhoea
好中球減少症+	Preferred terms: neutropenia, neutrophil count decreased, and febrile neutropenia
発熱性好中球減少症	Preferred term: febrile neutropenia
感染症+	SOC: infections and infestations
ニューロパチー+	Preferred terms: gait disturbance, hypoaesthesia, muscular weakness, neuropathy peripheral, paraesthesia, and peripheral sensory neuropathy
過敏症+[1]	Hypersensitivity SMQ (broad and narrow) and Anaphylactic reaction SMQ (broad and narrow)
肺関連事象+	Interstitial lung disease SMQ (narrow)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = system organ class
\+ Grouped adverse event terms.
[1] For the category of Hypersensitivity+, only events where onset dates are on the day of or 1 day after study drug administration are included.
All definitions based on MedDRA Version 25.0.
Source: ISS JNDA SAP, Table 3-1, ISS SAP, Table 3-1, and Study GS-US-569-6172 SAP, Table 4

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 40 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 41 に要約する。

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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、

ISS IA2、Table 14.3.2.10.2.1）。

表 40　ISS 集団における注目すべき有害事象の発現率（mTNBC ISS 集団[1]）

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.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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 41　ISS 集団における注目すべき有害事象の発現率（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

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+[2]	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; SOC = system organ class; TPC = treatment of physician's choice

\+ Grouped adverse event terms.

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

[2] For the category of Hypersensitivity+, only events where onset dates are on the day of or 1 day after an infusion are included.

Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.2.1

2.1.6.1　　下痢

下痢の発現状況

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、下痢の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 65.1%及び 59.3%、IMMU-132-09 試験：61.9%及び 56.7%）の方が TPC 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 17.0%及び 12.1%、IMMU-132-09 試験：22.9%及び 16.9%）よりも高かった（表 42 及び表 43）。両試験ともに、両投与群で認められた下痢の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の大部分は非重篤で、Grade 1～2 であり、治験薬の減量や投与中断には至らなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で、各 1 例（各 0.4%）が下痢により SG の投与中止に至った（表 42 及び表 43）。下痢の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（EAIR の差［95% CI］：IMMU-132-05 試験では 2.69 / PYE［2.00、3.39］、IMMU-132-09 試験では 2.18 / PYE［1.63、2.75］）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.13.2）。

下痢が認められた被験者の割合は、Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2−mBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

表 42　注目すべき有害事象：下痢（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	168 (65.1%)	38 (17.0%)	236 (64.5%)	430 (62.5%)
Grade 3 or higher	30 (11.6%)	2 (0.9%)	40 (10.9%)	71 (10.3%)
Participants with Treatment-related TEAEs	153 (59.3%)	27 (12.1%)	214 (58.5%)	391 (56.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	9 (3.5%)	0	13 (3.6%)	27 (3.9%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	9 (3.5%)	0	12 (3.3%)	25 (3.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	14 (5.4%)	1 (0.4%)	16 (4.4%)	25 (3.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	13 (5.0%)	1 (0.4%)	13/258 (5.0%)	34/526 (6.5%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.
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 14.3.2.10.1.1

表 43　注目すべき有害事象：下痢（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	166 (61.9%)	57 (22.9%)	194 (60.2%)	430 (62.5%)
Grade 3 or higher	27 (10.1%)	3 (1.2%)	31 (9.6%)	71 (10.3%)
Participants with Treatment-related TEAEs	152 (56.7%)	42 (16.9%)	177 (55.0%)	391 (56.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	13 (4.9%)	1 (0.4%)	14 (4.3%)	27 (3.9%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	12 (4.5%)	1 (0.4%)	13 (4.0%)	25 (3.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	8 (3.0%)	3 (1.2%)	9 (2.8%)	25 (3.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	21 (7.8%)	0	21/268 (7.8%)	34/526 (6.5%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; 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
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent AEs are 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 is 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.
See definitions of AEs of special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.
Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

下痢の発現までの期間及び持続期間

下痢の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群と TPC 群で同程度であり（SG 群 : 12 日、TPC 群 : 14 日）、IMMU-132-09 試験では SG 群の方が TPC 群よりも短かった（SG 群 : 15 日、TPC 群 : 38 日）。Grade 3 以上の下痢の初回発現までの期間の中央値は、いずれの試験でも SG 群の方が TPC 群よりも短かった（IMMU-132-05 試験 : SG 群 19 日、TPC 群 27 日 ; IMMU-132-09 試験 : SG 群 16 日、TPC 群 28 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び

CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、全 Grade の下痢の持続期間の中央値は SG 群と TPC 群で同程度であり（IMMU-132-05 試験：SG 群 7 日、TPC 群 5 日、IMMU-132-09 試験：SG 群 8 日、TPC 群 8 日）、Grade 3 以上の下痢の持続期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 6 日、TPC 群 2 日、IMMU-132-09 試験：SG 群 7 日、TPC 群 2 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。両試験の SG 群及び TPC 群のいずれにおいても、下痢の持続時間に止瀉剤を投与された被験者と投与されなかった被験者で特筆すべき差は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.12.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.12.2）。

下痢及び Grade 3 以上の下痢の初回発現までの期間の中央値及び持続期間の中央値は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

下痢の管理

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、止瀉剤を投与された被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：53.5%［138 例］、IMMU-132-09 試験：47.8%［123 例］）の方が TPC 群（IMMU-132-05 試験：8.9%［20 例］、IMMU-132-09 試験：8.8%［22 例］）よりも高かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.12.6.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.12.6.2）。IMMU-132-05 試験 SG 群及び IMMU-132-09 試験 SG 群で、止瀉剤を投与された各 1 例（IMMU-132-05 試験：0.7%、IMMU-132-09 試験：0.8%）が、下痢により治験薬の投与中止に至った。止瀉剤を投与された SG 群の被験者では、治験薬の投与中断に至った下痢が IMMU-132-05 試験の 13 例（9.4%）及び IMMU-132-09 試験の 6 例（4.9%）に発現し、治験薬の減量に至った下痢が IMMU-132-05 試験の 11 例（8.0%）及び IMMU-132-09 試験の 21 例（17.1%）に発現した（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.12.6.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.12.6.2）。両試験ともに、人口統計学的特性及び全身抗癌療法による前治療歴は、止瀉剤を投与された被験者と投与されなかった被験者で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.4 及び Table 14.1.3.4；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.4 及び Table 14.1.3.4）。

2.1.6.2　好中球減少症+

好中球減少症+の発現状況

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、好中球減少症+に分類される有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 65.1%及び 64.3%、IMMU-132-09 試験：72.8%及び 72.0%）の方が TPC 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 44.2%及び 43.3%、IMMU-132-09 試験：55.4%及び 54.6%）よりも高かった（表 44 及び表 45）。両試験ともに、好中球減少症+に分類される有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の大部分は、Grade 3 又は 4 であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。治験薬の投与中断に至った好中球減少症+が認められた被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：46.9%、IMMU-132-09 試験：50.4%）の方が TPC 群（IMMU-

132-05 試験：21.4%、IMMU-132-09 試験：25.3%）よりも高かった（表 44 及び表 45）。治験薬の減量に至った好中球減少症+が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験では SG 群（10.9%）の方が TPC 群（19.2%）よりも低く（表 44）、IMMU-132-09 試験では SG 群（17.9%）と TPC 群（18.9%）で同程度であった（表 45）。IMMU-132-05 試験では、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。IMMU-132-09 試験では、被験者の 2 例（0.7%）が好中球減少症+により SG の投与中止に至った。IMMU-132-09 試験では、SG を投与された被験者の 2.2%で好中球減少性大腸炎（好中球減少性大腸炎［PT］及び／又は盲腸炎を含む報告用語に基づく）が発現し、本事象の発現率は Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団と同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.15.1）。IMMU-132-05 試験では、SG を投与された被験者 1 例（0.4%）に好中球減少性大腸炎が発現した（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.15.1）。

好中球減少症+が認められた被験者の割合は、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 集団で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、人口統計学的特性及び全身抗癌療法による前治療歴は、Grade 1 又は 2 の好中球減少症+を発現した被験者と Grade 3 以上の好中球減少症+を発現した被験者で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.2 及び Table 14.1.3.2；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.2 及び Table 14.1.3.2）。

表 44　注目すべき有害事象：好中球減少症+（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	168 (65.1%)	99 (44.2%)	240 (65.6%)	476 (69.2%)
Grade 3 or higher	139 (53.9%)	80 (35.7%)	190 (51.9%)	366 (53.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs	166 (64.3%)	97 (43.3%)	238 (65.0%)	472 (68.6%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	19 (7.4%)	6 (2.7%)	28 (7.7%)	50 (7.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	19 (7.4%)	5 (2.2%)	28 (7.7%)	50 (7.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	121 (46.9%)	48 (21.4%)	158 (43.2%)	309 (44.9%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	28 (10.9%)	43 (19.2%)	28/258 (10.9%)	76/526 (14.4%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	3 (1.3%)	0	3 (0.4%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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
+ Grouped adverse event term.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 45　注目すべき有害事象：好中球減少症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	195 (72.8%)	138 (55.4%)	236 (73.3%)	476 (69.2%)
Grade 3 or higher	147 (54.9%)	99 (39.8%)	176 (54.7%)	366 (53.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs	193 (72.0%)	136 (54.6%)	234 (72.7%)	472 (68.6%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	19 (7.1%)	12 (4.8%)	22 (6.8%)	50 (7.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	19 (7.1%)	12 (4.8%)	22 (6.8%)	50 (7.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	135 (50.4%)	63 (25.3%)	151 (46.9%)	309 (44.9%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	48 (17.9%)	47 (18.9%)	48/268 (17.9%)	76/526 (14.4%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	2 (0.7%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; 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

\+ Grouped adverse event term.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

好中球減少症+の発現までの期間及び持続期間

好中球減少症+の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 16 日、TPC 群で 11 日、IMMU-132-09 試験では SG 群で 19 日、TPC 群で 15 日であった。Grade 3 以上の好中球減少症+の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 20 日、TPC 群で 15 日、IMMU-132-09 試験では SG 群で 16 日、TPC 群で 15 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、好中球減少症+の持続期間の中央値（両試験ともに SG 群 8 日、TPC 群 8 日）及び Grade 3 以上の好中球減少症+の持続期間の中央値（IMMU-132-05 試験：SG 群 7 日、TPC 群 8 日、IMMU-132-09 試験：SG 群 8 日、TPC 群 8 日）は、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。

好中球減少症+及び Grade 3 以上の好中球減少症+の初回発現までの期間及び持続期間の中央値は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

好中球減少症+の管理

世界保健機関（WHO）により推奨される、G-CSF 製剤の一覧を付録 9.2 に示す。試験期間中のいずれかの時点で G-CSF を使用した被験者は、治験薬の初回投与日前に G-CSF を少なくとも 1 回使用し、治験薬の投与中も G-CSF を継続した被験者又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 G-CSF を使用した被験者と定義した。G-CSF の投与を開始した被験者は、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 G-CSF の投与を開始した被験者と定義した。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、試験期間中のいずれかの時点で G-CSF を使用した被験者及び G-CSF の投与を開始した被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった（IMMU-132-05 試験における G-CSF の使用：SG 群 48.8%、TPC 群 23.2%、G-CSF の投与開始：SG 群 47.7%、TPC 群 22.3%；IMMU-132-09 試験における G-CSF の使用：SG 群 54.1%、TPC 群 34.1%、G-CSF の投与開始：SG 群 53.7%、TPC 群 33.7%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.4）。IMMU-132-05 試験の Cycle 1 に G-CSF を使用した被験者及び G-CSF の投与を開始した被験者の割合は、それぞれ SG 群で 27.9%及び 26.7%、TPC 群で 16.5%及び 15.6%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.4）。IMMU-132-09 試験の Cycle 1 に G-CSF を使用した被験者及び G-CSF の投与を開始した被験者の割合は、それぞれ SG 群で 32.8%及び 31.7%、TPC 群で 18.9%及び 18.5%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.4）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、試験期間中のいずれかの時点で G-CSF の予防投与を受けた被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 29.5%、TPC 群 9.8%；IMMU-132-09 試験：SG 群 35.4%、TPC 群 21.7%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.4）。SG 群及び TPC 群で G-CSF の投与を受けた被験者のほとんどで、Grade 3 以上の好中球減少症+が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.12.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.12.1）。

IMMU-132-05 試験では、Grade 3 以上の好中球減少症+に対する G-CSF の投与開始までの期間の中央値は、SG 群（0.74 ヵ月［範囲：0.03～10.15 ヵ月］）の方が TPC 群（0.49 ヵ月［範囲：0.07～4.67 ヵ月］）よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.2）。IMMU-132-09 試験では、Grade 3 以上の好中球減少症+に対する G-CSF の投与開始までの期間の中央値は、SG 群（0.61 ヵ月［範囲：0.03～7.82 ヵ月］）と TPC 群（0.53 ヵ月［範囲：0.03～6.51 ヵ月］）で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.2）。試験期間中のいずれかの時点での G-CSF の使用状況及び試験期間中の G-CSF の投与開始までの期間は、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 集団で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.4）。

2.1.6.3　　発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症の発現状況

発熱性好中球減少症の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率は、IMMU-132-05 試験では SG 群（各 5.8%）の方が TPC 群（それぞれ 2.7%及び 2.2%）よりも高く（表 46）、IMMU-132-09 試験では SG 群（それぞれ 6.0%及び 5.2%）と TPC 群（各 4.4%）で同程度であった（表 47）。両試験ともに、発熱性好中球減少症の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は全て Grade 3 又は 4 であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。いずれの試験でも、SG の投与中止に至った発熱性好中球減少症は認められなかった。発熱性好中球減少症による治験薬の投与中断は、IMMU-132-05 試験では SG 群の 1.6%、TPC 群の 0.4%で報告され、IMMU-132-09 試験では SG 群の 0.4%、TPC 群の 2.0%で報告された。発熱性好中球減少症による治験薬の減量は、IMMU-132-05 試験では SG 群の 2.7%、TPC 群の 0%で報告され、IMMU-132-09 試験では SG 群の 3.0%、TPC 群の 1.2%で報告された（表　46 及び表 47）。

発熱性好中球減少症+が認められた被験者の割合は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

両試験ともに、人口統計学的特性及び全身抗癌療法による前治療歴は、発熱性好中球減少症を発現した被験者と発現しなかった被験者で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.3 及び Table 14.1.3.3；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.3 及び Table 14.1.3.3）。

表 46　注目すべき有害事象：発熱性好中球減少症（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	15 (5.8%)	6 (2.7%)	24 (6.6%)	42 (6.1%)
Grade 3 or higher	15 (5.8%)	6 (2.7%)	24 (6.6%)	42 (6.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs	15 (5.8%)	5 (2.2%)	24 (6.6%)	40 (5.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	13 (5.0%)	4 (1.8%)	20 (5.5%)	33 (4.8%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	13 (5.0%)	4 (1.8%)	20 (5.5%)	33 (4.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	4 (1.6%)	1 (0.4%)	8 (2.2%)	10 (1.5%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	7 (2.7%)	0	7/258 (2.7%)	15/526 (2.9%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	1 (0.4%)	0	0
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 47　注目すべき有害事象：発熱性好中球減少症（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	16 (6.0%)	11 (4.4%)	18 (5.6%)	42 (6.1%)
Grade 3 or higher	16 (6.0%)	11 (4.4%)	18 (5.6%)	42 (6.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs	14 (5.2%)	11 (4.4%)	16 (5.0%)	40 (5.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	11 (4.1%)	10 (4.0%)	13 (4.0%)	33 (4.8%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	11 (4.1%)	10 (4.0%)	13 (4.0%)	33 (4.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	1 (0.4%)	5 (2.0%)	2 (0.6%)	10 (1.5%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	8 (3.0%)	3 (1.2%)	8/268 (3.0%)	15/526 (2.9%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	0	0	0
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs special interest in the statistical analysis plan, CSR, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

発熱性好中球減少症の発現までの期間及び持続期間

発熱性好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 14 日、TPC 群で 34 日、IMMU-132-09 試験では SG 群で 30 日、TPC 群で 17 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

発熱性好中球減少症の持続期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 5 日、TPC 群で 4 日、IMMU-132-09 試験では SG 群で 7 日、TPC 群で 4 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。

発熱性好中球減少症の初回発現までの期間及び持続期間の中央値に、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 集団で特筆すべき差は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

発熱性好中球減少症の管理

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、発熱性好中球減少症が認められ、かつ試験期間中のいずれかの時点で G-CSF の投与を開始した被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 80.0%、TPC 群 66.7% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 81.3%、TPC 群 63.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.3）。

発熱性好中球減少症が認められた被験者における G-CSF の投与開始までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群（0.48 ヵ月［範囲：0.03～6.05 ヵ月］）の方が TPC 群（1.51 ヵ月［範囲：0.62～3.91 ヵ月］）よりも短く、IMMU-132-09 試験では SG 群（0.85 ヵ月［範囲：0.03～2.50 ヵ月］）の方が TPC 群（0.46 ヵ月［範囲：0.33～1.02 ヵ月］）よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.5.3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.5.3）。

2.1.6.4　　感染症+

感染症+の発現状況

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、感染症+に分類される有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりも高く（IMMU-132-05 試験：SG 群 53.9%、TPC 群 36.2% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 37.7%、TPC 群 26.9%）、治験薬と関連のある感染症+に分類される有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群と TPC 群で同程度であった（IMMU-132-05 試験：SG 群 12.4%、TPC 群 9.8% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 11.9%、TPC 群 8.4%）。両試験ともに、SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であった。感染症+に分類される有害事象による治験薬の投与中断及び減量は、IMMU-132-05 試験では SG 群のそれぞれ 10.9%及び 0.8%、TPC 群の 6.3%及び 0%、IMMU-132-09 試験では SG 群の 9.7%及び 0.7%、TPC 群の 4.4%及び 0.4%で報告された。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、感染症+に分類される有害事象により各 3 例（それぞれ 1.2%及び 1.1%）が SG の投与中止に至った（このうち治験薬と関連のある感染症+に分類される有害事象はそれぞれ 2 例[0.8%]及び 1 例[0.4%]に認められた）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。TPC 群では、IMMU-132-05 試験の 2 例（0.9%）及び IMMU-132-09 試験の 1 例（0.4%）が感染症+により治験薬の投与中止に至った（表 48 及び表 49）。

SG 群で最もよくみられた上位 3 つの感染症+は、IMMU-132-05 試験では尿路感染（13.6%、35 例）、上気道感染（12.4%、32 例）及び上咽頭炎（7.0%、18 例）であり、IMMU-132-09 試験では尿路感染（9.7%、26 例）、COVID-19（3.7%、10 例）及び上気道感染（2.6%、7 例）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.2.1）。

感染症+が認められた被験者の割合は、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 集団で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

表 48　注目すべき有害事象：感染症+（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	139 (53.9%)	81 (36.2%)	198 (54.1%)	322 (46.8%)
Grade 3 or higher	25 (9.7%)	19 (8.5%)	38 (10.4%)	67 (9.7%)
Participants with Treatment-related TEAEs	32 (12.4%)	22 (9.8%)	53 (14.5%)	95 (13.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	21 (8.1%)	16 (7.1%)	30 (8.2%)	57 (8.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	7 (2.7%)	7 (3.1%)	12 (3.3%)	22 (3.2%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	28 (10.9%)	14 (6.3%)	38 (10.4%)	66 (9.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	2 (0.8%)	0	2/258 (0.8%)	4/526 (0.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	3 (1.2%)	2 (0.9%)	3 (0.8%)	6 (0.9%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

\+ Grouped adverse event term.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 49　注目すべき有害事象：感染症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	101 (37.7%)	67 (26.9%)	124 (38.5%)	322 (46.8%)
Grade 3 or higher	26 (9.7%)	12 (4.8%)	29 (9.0%)	67 (9.7%)
Participants with Treatment-related TEAEs	32 (11.9%)	21 (8.4%)	42 (13.0%)	95 (13.8%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	25 (9.3%)	11 (4.4%)	27 (8.4%)	57 (8.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	8 (3.0%)	2 (0.8%)	10 (3.1%)	22 (3.2%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	26 (9.7%)	11 (4.4%)	28 (8.7%)	66 (9.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2/268 (0.7%)	4/526 (0.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
Participants with TEAEs Leading to Death	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

AE = adverse event; 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

\+ Grouped adverse event term.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs of special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

感染症+の発現までの期間及び持続期間

感染症+の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群の方が TPC 群よりも長かったが（SG 群：58 日、TPC 群：29 日）、IMMU-132-09 試験では SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：49 日、TPC 群：41 日）。Grade 3 以上の感染症+の初回発現までの期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群と TPC 群で同程度であり（SG 群：39 日、TPC 群：39 日）、IMMU-132-09 試験では SG 群の方が TPC 群よりも短かった（SG 群：43 日、TPC 群：83 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、全 Grade の感染症+の持続期間の中央値は SG 群と TPC 群で同程度であった（IMMU-132-05 試験：SG 群 11 日、TPC 群 11 日；IMMU-132-09 試験：SG 群 11 日、TPC 群 10 日）。Grade 3 以上の感染症+の持続期間の中央値は、IMMU-132-05 試

験では SG 群と TPC 群で同程度であり（SG 群：9 日、TPC 群：8 日）、IMMU-132-09 試験では SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：7 日、TPC 群：4 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。

感染症+及び Grade 3 以上の感染症+の初回発現までの期間及び持続期間の中央値は、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 集団で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

2.1.6.5　ニューロパチー+

ニューロパチー+の発現状況

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、ニューロパチー+に分類される有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 14.3%及び 7.8%、IMMU-132-09 試験：16.4%及び 9.0%）の方が TPC 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 21.9%及び 17.4%、IMMU-132-09 試験：24.9%及び 15.7%）よりも低かった。両試験ともに、SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であり、IMMU-132-05 試験 SG 群では、Grade 3 以上のニューロパチー+を発現した被験者はいなかった。

IMMU-132-05 試験では、SG 群の 2 例（0.8%）がニューロパチー+により治験薬の投与を中断し、ニューロパチー+により治験薬の減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。TPC 群では、ニューロパチー+による治験薬の投与中断及び減量がそれぞれ 5 例（2.2%）及び 1 例（0.4%）に認められた（表 50）。IMMU-132-09 試験 SG 群では、ニューロパチー+による治験薬の投与中断、減量及び投与中止が各 1 例（0.4%）に認められた。TPC 群では、ニューロパチー+による治験薬の投与中断、減量及び投与中止がそれぞれ 4 例（1.6%）、11 例（4.4%）及び 1 例（0.4%）に認められた（表 51）。

ニューロパチー+が認められた被験者の割合は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

表 50　注目すべき有害事象：ニューロパチー+（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	37 (14.3%)	49 (21.9%)	63 (17.2%)	123 (17.9%)
Grade 3 or higher	0	6 (2.7%)	0	8 (1.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs	20 (7.8%)	39 (17.4%)	32 (8.7%)	59 (8.6%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	0	0	0	2 (0.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	0	0	0	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	2 (0.8%)	5 (2.2%)	3 (0.8%)	5 (0.7%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	1 (0.4%)	0/258 (0.0%)	1/526 (0.2%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	0	0	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

\+ Grouped adverse event term.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 51　注目すべき有害事象：ニューロパチー+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	44 (16.4%)	62 (24.9%)	60 (18.6%)	123 (17.9%)
Grade 3 or higher	7 (2.6%)	9 (3.6%)	8 (2.5%)	8 (1.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs	24 (9.0%)	39 (15.7%)	27 (8.4%)	59 (8.6%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	1 (0.4%)	4 (1.6%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	1 (0.4%)	11 (4.4%)	1/268 (0.4%)	1/526 (0.2%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; 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

\+ Grouped adverse event term.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs of special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

ニューロパチー+の発現までの期間及び持続期間

IMMU-132-05 試験では、ニューロパチー+の初回発現までの期間の中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：49 日、TPC 群：30 日）。Grade 3 以上のニューロパチー+は SG 群では認められず、TPC 群における Grade 3 以上のニューロパチー+の初回発現までの期間の中央値は 75 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1）。IMMU-132-09 試験では、ニューロパチー+の初回発現までの期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長く（SG 群：85 日、TPC 群：50 日）、Grade 3 以上のニューロパチー+の初回発現までの期間の中央値は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：86 日、TPC 群：85 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

IMMU-132-05 試験では、ニューロパチー+の持続期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：24 日、TPC 群：18 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1）。IMMU-

132-09 試験では、ニューロパチー+の持続期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも短く（SG 群：19 日、TPC 群：41 日）、Grade 3 以上のニューロパチー+の持続期間の中央値も SG 群の方が TPC 群よりも短かった（SG 群：4 日、TPC 群：23 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。

ニューロパチー+の初回発現までの期間の中央値は IMMU-132-09 試験 SG 群で長く、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団、IMMU-132-05 試験 SG 群、Overall Targeted mTNBC 集団及びより広い集団である Overall Targeted mBC 集団では同程度であった。IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-05 試験 SG 群及び Overall Targeted mTNBC 集団では、Grade 3 以上のニューロパチー+の報告はなかった。ニューロパチー+及び Grade 3 以上のニューロパチー+の持続期間の中央値は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 SG 群及び 3 つの ISS 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

2.1.6.6　過敏症+

過敏症+の発現状況

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、過敏症+（投与当日又は投与翌日に発現した事象）に分類される有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、SG 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 34.1%及び 16.7%、IMMU-132-09 試験：26.5%及び 16.4%）の方が TPC 群（IMMU-132-05 試験：それぞれ 21.9%及び 7.1%、IMMU-132-09 試験：19.3%及び 10.4%）よりも高かった（表 52 及び表 53）。両試験ともに、SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

SG を投与された被験者で最もよくみられた上位 3 つの過敏症+は、IMMU-132-05 試験では呼吸困難（7.8%、20 例）、咳嗽（7.8%、20 例）及び発疹（6.2%、16 例）であり（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.2.1）、IMMU-132-09 試験では呼吸困難（7.1%、19 例）、咳嗽（4.1%、11 例）及びそう痒症（3.4%、9 例）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.2.1）。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、アナフィラキシー反応を発現した被験者はいなかった。IMMU-132-01 試験では、アナフィラキシー反応が 1 例で報告され、治験薬の投与中止に至った。

IMMU-132-05 試験では、過敏症+に分類された重篤な有害事象が SG 群の 1 例（0.4%；Grade 3 の呼吸困難）及び TPC 群の 3 例（1.3%；Grade 3 の呼吸困難、Grade 3 の呼吸困難及び Grade 3 の低血圧）に発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.3.1 及び CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Listing 16.2.7.3）。治験薬の投与中断に至った過敏症+は、SG 群の 3 例（1.2%）及び TPC 群の 1 例（0.4%）で報告された。SG 群では、治験薬の投与中止又は減量は認められなかった（表 52）。

IMMU-132-09 試験では、過敏症+に分類された重篤な有害事象として、SG 群の 1 例（0.4%）で呼吸困難（Grade 3）、TPC 群の 1 例（0.4%）で呼吸困難（Grade 4）、咳嗽（Grade 3）及び低血圧（Grade 3）が発現した（いずれの事象も SG 又は疾患進行と関連なしと判断された［CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.3.1 及び CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Listing 16.2.8.8］）。過敏症+により治験薬の投与中断に至った被験者は SG 群で 2 例（0.7%）、TPC 群で 1 例（0.4%）であり、過敏症+により治験薬の減量に至った被験者は SG 群で 0 例、TPC 群で 3 例（1.2%）であった。SG 群では、治験薬の投与中止は認められなかった（表 53）。

過敏症+が認められた被験者の割合は、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 集団で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

表 52　注目すべき有害事象：過敏症+（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	88 (34.1%)	49 (21.9%)	134 (36.6%)	227 (33.0%)
Grade 3 or higher	3 (1.2%)	3 (1.3%)	7 (1.9%)	12 (1.7%)
Participants with Treatment-related TEAEs	43 (16.7%)	16 (7.1%)	76 (20.8%)	134 (19.5%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	7 (1.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	0	0/258 (0.0%)	0/526 (0.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

\+ Grouped adverse event term.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 53　注目すべき有害事象：過敏症+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	71 (26.5%)	48 (19.3%)	93 (28.9%)	227 (33.0%)
Grade 3 or higher	4 (1.5%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	12 (1.7%)
Participants with Treatment-related TEAEs	44 (16.4%)	26 (10.4%)	58 (18.0%)	134 (19.5%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	0	0	0	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	3 (1.2%)	0/268 (0.0%)	0/526 (0.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	0	0	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; 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

\+ Grouped adverse event term.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs of special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

過敏症+の発現までの期間及び持続期間

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、過敏症+の初回発現までの期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長く（IMMU-132-05 試験：SG 群 39 日、TPC 群 22 日；IMMU-132-09 試験：SG 群 29 日、TPC 群 19 日）、Grade 3 以上の過敏症+の初回発現までの期間の中央値も SG 群の方が TPC 群よりも長かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 110 日、TPC 群 15 日；IMMU-132-09 試験：SG 群 51 日、TPC 群 26 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、全 Grade の過敏症+の持続期間の中央値は SG 群と TPC 群で同程度であり（IMMU-132-05 試験：SG 群 16 日、TPC 群 13 日；IMMU-132-09 試験：SG 群 15 日、TPC 群 15 日）、Grade 3 以上の過敏症+の持続期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群と TPC 群で同程度であり（SG 群：5 日、TPC 群：4 日）、IMMU-132-09 試験では SG 群の方が TPC 群よりも長かった（SG 群：14 日、TPC 群：5 日）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.10.1）。

過敏症+及び Grade 3 以上の過敏症+の初回発現までの期間及び持続期間の中央値は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.9.1 及び Table 14.3.2.10.10.1）。

2.1.6.7　　肺関連事象+

肺関連事象+の発現状況

IMMU-132-05 試験では、肺関連事象+に分類される有害事象が SG 群の 2 例（0.8%）（Grade 3 の肺臓炎及び Grade 1 の肺浸潤）及び TPC 群の 1 例（0.4%）（Grade 2 の肺臓炎）に報告された（表 54 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.5.2.1）。このうち、SG 群の 1 例（0.4%）に発現した Grade 3 の肺臓炎は、治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.3.1 及び CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Listing 16.2.7.3）。本被験者の簡潔な叙述を以下に示し、詳細な叙述を CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 14.3.4 に示した。

被験者 [redacted] は 5[redacted] 歳女性であり、胸部転移が認められ、病歴として病的肥満、腫瘍関連左肺虚脱、放射線療法に続発した左気管支狭窄及び放射線療法に伴う肺線維症を有していた。

Day 183 から Grade 2 の呼吸困難が認められ、Day 190 の来院時に、本事象により治験薬の投与中断に至った。本被験者では、労作性呼吸困難、喘鳴、乾性咳嗽及び歩行時の低酸素症が認められた。

Day 203 に、胸部、腹部及び骨盤のコンピューター断層撮影（CT）検査で、既知の右上葉腫瘤のサイズ増大、並びに以前の照射野外に新たな上葉及び下葉の斑状のすりガラス様陰影が認められた。これらの所見から、上肺では感染／炎症が示唆され、下肺は低換気状態と判断された。Day 204 に、Grade 3 の肺臓炎のため入院し、その後、治験薬の投与中止に至った。また、Day 204 に、非重篤な Grade 1 の嘔吐及び Grade 2 の息切れが報告された。酸素吸入、アジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸及び静注ステロイドの投与が開始された。Day 208 に、経口 prednisone、オメプラゾール及びサルブタモールの投与が開始され、治験薬の投与が中止された。血液培養及び尿培養は陰性であった。同日、本被験者は退院し、prednisone による治療が継続された。Day 252 まで prednisone は漸減され、肺臓炎は後遺症なく回復したと判断された。Day 279 までアトバコンの投与を継続し、また、酸素吸入も継続した。

肺疾患診療チームにより、肺臓炎は薬剤誘発性であり、イリノテカンの毒性によるものと評価されたことから、治験責任医師は肺臓炎を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

本被験者は、呼吸困難症状の潜在的な寄与因子（基礎疾患、放射線に伴う線維症の既往歴、高用量の治験薬［開始用量 1100 mg、本事象発現時の用量 850 mg］を必要とする病的肥満など）を複数有していたが、CT 所見や症状の急性増悪がみられたことも、本事象が治験薬と関連あるかもしれない薬剤性肺臓炎であることを示唆している。

IMMU-132-09 試験では、肺関連事象+を発現した被験者は SG 群で 0 例、TPC 群で 2 例（0.8%）であった（表 55）。

肺関連事象+が認められた被験者の割合は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、

Table 14.3.2.10.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.10.1.1）。

表 54　注目すべき有害事象：肺関連事象+（mTNBC ISS 集団[1]）

	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 TEAEs	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)
Grade 3 or higher	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs	1 (0.4%)	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	0	0/258 (0.0%)	0/526 (0.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = clinical study report; 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

\+ Grouped adverse event term.

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.

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 14.3.2.10.1.1

表 55　注目すべき有害事象：肺関連事象+（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	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	0	2 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Grade 3 or higher	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Participants with Treatment-related TEAEs	0	2 (0.8%)	0	2 (0.3%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	0	0	0	1 (0.1%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	0	0	0	1 (0.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	0	0/268 (0.0%)	0/526 (0.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Participants with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE = adverse event; 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

\+ Grouped adverse event term.

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

Denominator for percentages was big N.

Treatment-emergent AEs are 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 is 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.

See definitions of AEs of special interest in the statistical analysis plan, clinical study report, and/or Summary of Clinical Safety.

Source: ISS IA2, Table 14.3.2.10.1.1

肺関連事象+の発現までの期間及び持続期間

IMMU-132-05 試験では、肺関連事象+の初回発現までの期間の中央値は、SG 群で 152 日、TPC 群で 27 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.9.1）。全 Grade の肺関連事象+の持続期間の中央値は、SG 群で 49 日、TPC 群で 14 日であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.10.1）。

IMMU-132-09 試験 SG 群では肺関連事象+の報告はなかった。

2.1.7　叙述

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で認められた死亡に至った有害事象、治験薬と関連のある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について、個々の被験者の叙述を各試験の CSR に示した（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）。

IMMU-132-01 試験で認められた全ての重篤な有害事象（投与期間中に死亡に至った有害事象を含む）及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、個々の被験者の叙述を CSR に示した（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 14.4）。

2.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者で認められた有害事象の解析

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。

2.2.1 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 56 に示す。第 1 相用量漸増パートで SG 6 mg/kg 又は 10 mg/kg を投与された日本人被験者の有害事象の概要については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.1 に示した。

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。

表 56　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

2.2.2 よくみられた有害事象

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 57 に要約する。第 1 相用量漸増パートでよくみられた有害事象については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、

Primary TNBC CSR、Section 11.3.3 に示した。

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%）

GS-US-569-6172 試験で報告された全ての有害事象（SOC 及び PT 別）は、UGT1A1 遺伝子型別に CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.2.1.2.2 に、重症度別に CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.2.2.1.2 に示した。

表 57　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

2.2.2.1　　重症度別の有害事象

GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された Grade 3 以上の有害事象を表 58 に要約する。第 1 相用量漸増パートで報告された Grade 3 以上の有害事象については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.4 に示した。

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、Grade 3 以上の有害事象が報告された被験者の割合は 72.2%であった。

全体で最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象の発現状況を以下に示す。

- 好中球減少症（58.3%）、白血球減少症（36.1%）及び下痢（11.1%）

表 58　GS-US-569-6172 試験：Grade 3 以上の有害事象（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 Grade 3 or Higher Treatment-Emergent AEs	26 (72.2%)
好中球減少症	21 (58.3%)
白血球減少症	13 (36.1%)
下痢	4 (11.1%)
貧血	2 (5.6%)
COVID-19	1 (2.8%)
大腸炎	1 (2.8%)
発熱性好中球減少症	1 (2.8%)
痔核	1 (2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (2.8%)
発熱	1 (2.8%)
小腸穿孔	1 (2.8%)
口内炎	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; SG = sacituzumab govitecan
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 15.11.2.2.3.2

2.2.2.2　　治験薬と関連のある有害事象

GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象を表 59 に要約する。第 1 相用量漸増パートで報告された治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.5 に示した。

GS-US-569-6172 試験 SG 群では、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が報告された被

験者の割合は 72.2%であった。

全体で最もよくみられた治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象の発現状況を以下に示す。

- 好中球減少症（58.3%）、白血球減少症（36.1%）及び下痢（8.3%）

表 59　GS-US-569-6172 試験：治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象（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 Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Treatment-Related AEs	26 (72.2%)
好中球減少症	21 (58.3%)
白血球減少症	13 (36.1%)
下痢	3 (8.3%)
貧血	1 (2.8%)
大腸炎	1 (2.8%)
発熱性好中球減少症	1 (2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (2.8%)
発熱	1 (2.8%)
口内炎	1 (2.8%)

AE = adverse event, 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 are 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 15.11.2.3.5.2

2.2.3　死亡

GS-US-569-6172 試験における被験者の死亡を表 60 に要約する。

データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、第 1 相パート（安全性解析対象集団）の 15 例中 7 例（46.7%）、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。

表 60　GS-US-569-6172 試験：死亡及び死因（安全性解析対象集団）

	Phase 1 Total (N = 15)	Phase 2 Total (N = 36)
All Deaths	7 (46.7%)	4 (11.1%)
Due to Adverse Event	0	0
Due to Progressive Disease	7 (46.7%)	4 (11.1%)
During Long-term Follow-up and not related to study drug	0	0
Deaths within 30 Days after Last Dose	0	1 (2.8%)
Due to Adverse Event	0	0
Due to Progressive Disease	0	1 (2.8%)
During Long-term Follow-up and not related to study drug	0	0
Deaths More Than 30 Days after Last Dose	7 (46.7%)	3 (8.3%)
Due to Adverse Event	0	0
Due to Progressive Disease	7 (46.7%)	3 (8.3%)
During Long-term Follow-up and not related to study drug	0	0

The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.

Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Tables 15.11.3.2.1 and 15.11.3.2.2

2.2.3.1　死亡に至った有害事象

データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 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。これらについて、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 31 及び表 56 にそれぞれ示した。

2.2.4　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 61 に要約する。第 1 相用量漸増パートで報告された重篤な有害事象については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.5 に示した。

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 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.4.4.2）。

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

治験薬と関連のある非致死的な重篤な有害事象が報告された被験者の叙述をCTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 15.2 に示した。

表 61　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; PT = preferred term; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer
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

2.2.5　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 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.5.1.2）。

第 1 相パートでは、1 例（11.1%）で治験薬の投与中止に至った有害事象（Grade 3 の貧血）が報告された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.6）。

2.2.6　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 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、SAP、Table 4）。

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 62 に要約する。第 1 相用量漸増パートで報告された注目すべき有害事象については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.6.1 に示した。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.2.5.1.2）、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。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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.7.4.2 及び Table 15.11.7.5.2）。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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.2.5.15.2）。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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Listing 16.2.7.1.2）。肺関連事象+は認められなかった。

表 62　GS-US-569-6172 試験：注目すべき有害事象の要約（カテゴリー別）
– 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

Category	Phase 2 Total (N = 36)
肺関連事象+	
Any Grade	0
Grade 3 or higher	0
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; 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 cames 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: Table 15.11.2.5.1.2, Table 15.11.2.5.4.2, Table 15.11.2.5.8.2, Table 15.11.2.5.9.2, Table 15.11.2.5.11.2, Table 15.11.2.5.13.2

2.2.7 叙述

GS-US-569-6172 試験で治験薬と関連のある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が報告された個々の被験者の叙述を、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 15.2 に示した。

3　臨床検査値の評価

3.1　ISS 集団

3.1.1　ベースラインからの変化量及び中央値

3.1.1.1　血液学的検査

血液学的検査値のベースラインからの変化量を来院日別に、IMMU-132-05 試験については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.2.1、IMMU-132-09 試験については CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.3.1.1 に要約した。全体として、いずれの試験でも、血液学的検査値のベースラインからの変化量の中央値は、SG 群と TPC 群で同程度であった。主な血液学的検査値の EOT 来院時のベースラインからの変化量の中央値を以下に示す。

- ヘモグロビン：
  IMMU-132-05 試験：SG 群−7.0 g/L、TPC 群−5.0 g/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群−7.0 g/L、TPC 群−5.0 g/L
- 白血球：
  IMMU-132-05 試験：SG 群−0.4 GI/L、TPC 群 0.2 GI/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群−0.340 GI/L、TPC 群−0.200 GI/L
- 好中球：
  IMMU-132-05 試験：SG 群−0.3 GI/L、TPC 群 0.5 GI/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群−0.3 GI/L、TPC 群−0.4 GI/L
- 血小板：
  IMMU-132-05 試験：SG 群 15.5 GI/L、TPC 群 20.0 GI/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群 30.5 GI/L、TPC 群 8.0 GI/L

特定の血液学的検査値に関して、NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）重症度 Grade に基づくベースラインからベースライン後の最異常 Grade への推移を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.3.2.1 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 CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.3.2.1 に要約した。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、SG 群の方が TPC 群よりも発現率が高かった（5%以上）Grade 3 又は 4 の血液学的検査値の減少を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.2.1）。

- 好中球：
  IMMU-132-05 試験：SG 群 49.6%、TPC 群 36.5%
  IMMU-132-09 試験：SG 群 52.5%、TPC 群 40.2%
- リンパ球：
  IMMU-132-05 試験：SG 群 24.8%、TPC 群 18.0%
  IMMU-132-09 試験：SG 群 21.1%、TPC 群 13.7%
- 白血球：
  IMMU-132-05 試験：SG 群 41.2%、TPC 群 26.0%
  IMMU-132-09 試験：SG 群 38.1%、TPC 群 25.7%

全体として、血液学的検査値のベースラインからの変化量の中央値は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.2.1 及び Table 14.3.3.3.2.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.1.2.1 及び Table 14.3.3.3.2.1）。

被験者別の血液学的検査値を CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.2.2、Listing 16.2.8.2.3 及び Listing 16.2.8.2.4、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.2.2、Listing 16.2.8.2.3 及び Listing 16.2.8.2.4 に示した。

3.1.1.2　　生化学的検査

生化学的検査値のベースラインからの変化量を来院日別に、IMMU-132-05 試験については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.1.1、IMMU-132-09 試験については CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.3.1.2 に要約した。両試験ともに、EOT 来院時の電解質のベースラインからの変化量の中央値は、SG 群と TPC 群で同程度であった。腎機能関連の臨床検査値の考察を 3.1.2.2 項、肝機能関連の臨床検査値の考察を 3.1.2.3 項に示す。その他の生化学的検査値の EOT 来院時のベースラインからの変化量の中央値を以下に示す。

- グルコース：
  IMMU-132-05 試験：SG 群−0.1 mmol/L、TPC 群−0.1 mmol/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群 0.1 mmol/L、TPC 群 0.0 mmol/L
- タンパク：
  IMMU-132-05 試験：SG 群−2.0 g/L、TPC 群−2.0 g/L
  IMMU-132-09 試験：SG 群−2.0 g/L、TPC 群−1.9 g/L

特定の生化学的検査値に関して、NCI CTCAE 重症度 Grade に基づくベースラインからベースライン後の最異常 Grade への推移を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.3.1.1 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 CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.3.1.1 に要約した。

全体として、生化学的検査値のベースラインからの変化量の中央値は、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 集団で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.1.1 及び Table 14.3.3.3.1.1；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.1.1.1 及び Table 14.3.3.3.1.1）。

被験者別の生化学的検査値を CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.1.3 及び Listing 16.2.8.1.4、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.1.3 及び Listing 16.2.8.1.4 に示した。

3.1.2　　試験治療下で発現した臨床検査値異常

3.1.2.1　　臨床検査値異常の要約

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、臨床検査値異常の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（IMMU-132-05 試験：SG 群 99.6%［256/257 例］、TPC 群 99.1%［217/219 例］；IMMU-132-09 試験：SG 群 98.9%［262/265 例］、TPC 群 98.3%［238/242 例］）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.1.1 及び

CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.1.1）。

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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.1.1）。

Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現率を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 63 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 64 に要約する。Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常及び尿検査値異常の発現率を、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については表 65 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 66 に要約する。

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 SG 群で 63.0%（162 例）、TPC 群で 49.3%（108 例）であった。Grade 4 の臨床検査値異常の発現率は SG 群で 21.0%（54 例）、TPC 群で 16.9%（37 例）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1）。

IMMU-132-05 試験の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（表 63）。

IMMU-132-05 試験の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（表 65）。

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 SG 群で 64.9%（172 例）、TPC 群で 49.2%（119 例）であった。Grade 4 の臨床検査値異常の発現率は SG 群で 26.0%（69 例）、TPC 群で 18.6%（45 例）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.2.1）。

IMMU-132-09 試験の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（表 64）。

IMMU-132-09 試験の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（表 66）。

SG を投与された被験者における Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.2.1）。

表 63　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常（mTNBC ISS 集団[1]）

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Hematology				
Hemoglobin (Anemia)	257	219	362	680
Grade 3 or 4	23 (8.9%)	12 (5.5%)	29 (8.0%)	56 (8.2%)
Grade 3	23 (8.9%)	12 (5.5%)	29 (8.0%)	56 (8.2%)
Hemoglobin (Increased)	257	219	362	680
Grade 3 or 4	0	0	0	3 (0.4%)
Grade 3	0	0	0	3 (0.4%)
Leukocytes (Decreased)	257	219	362	680
Grade 3 or 4	106 (41.2%)	57 (26.0%)	134 (37.0%)	247 (36.3%)
Grade 3	91 (35.4%)	45 (20.5%)	114 (31.5%)	193 (28.4%)
Grade 4	15 (5.8%)	12 (5.5%)	20 (5.5%)	54 (7.9%)
Leukocytes (Leukocytosis)	257	219	362	680
Grade 3 or 4	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Grade 3	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Lymphocytes (Decreased)	254	217	359	676
Grade 3 or 4	63 (24.8%)	39 (18.0%)	85 (23.7%)	148 (21.9%)
Grade 3	54 (21.3%)	35 (16.1%)	74 (20.6%)	133 (19.7%)
Grade 4	9 (3.5%)	4 (1.8%)	11 (3.1%)	15 (2.2%)
Lymphocytes (Increased)	254	217	359	676
Grade 3 or 4	0	0	2 (0.6%)	7 (1.0%)
Grade 3	0	0	2 (0.6%)	7 (1.0%)
Neutrophils (Decreased)	256	219	361	679
Grade 3 or 4	127 (49.6%)	80 (36.5%)	161 (44.6%)	315 (46.4%)
Grade 3	83 (32.4%)	47 (21.5%)	107 (29.6%)	201 (29.6%)
Grade 4	44 (17.2%)	33 (15.1%)	54 (15.0%)	114 (16.8%)
Platelets (Decreased)	257	219	362	680
Grade 3 or 4	3 (1.2%)	5 (2.3%)	7 (1.9%)	17 (2.5%)
Grade 3	2 (0.8%)	5 (2.3%)	3 (0.8%)	5 (0.7%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	4 (1.1%)	12 (1.8%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; V = version

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Severity grades were defined by CTCAE V5.0.

For maximum postbaseline toxicity grade, the most severe graded abnormality from all tests was counted for each subject. For each individual laboratory test, the most severe graded abnormality for that test was counted for a subject.

A treatment-emergent laboratory abnormality was defined as an increase of at least 1 toxicity grade from baseline at any time postbaseline up to and including the date of last study drug dose plus 30 days. If the relevant baseline laboratory value is missing, any abnormality of at least Grade 1 observed within the time frame specified above will be considered treatment emergent.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.3.6.2.1

表 64　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常

（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	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)
Hematology				
Hemoglobin (Anemia)	265	241	318	680
Grade 3 or 4	20 (7.5%)	12 (5.0%)	27 (8.5%)	56 (8.2%)
Grade 3	20 (7.5%)	12 (5.0%)	27 (8.5%)	56 (8.2%)
Hemoglobin (Increased)	265	241	318	680
Grade 3 or 4	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Grade 3	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Leukocytes (Decreased)	265	241	318	680
Grade 3 or 4	101 (38.1%)	62 (25.7%)	113 (35.5%)	247 (36.3%)
Grade 3	69 (26.0%)	51 (21.2%)	79 (24.8%)	193 (28.4%)
Grade 4	32 (12.1%)	11 (4.6%)	34 (10.7%)	54 (7.9%)
Leukocytes (Leukocytosis)	265	241	318	680
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Grade 3	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Lymphocytes (Decreased)	265	241	317	676
Grade 3 or 4	56 (21.1%)	33 (13.7%)	63 (19.9%)	148 (21.9%)
Grade 3	52 (19.6%)	30 (12.4%)	59 (18.6%)	133 (19.7%)
Grade 4	4 (1.5%)	3 (1.2%)	4 (1.3%)	15 (2.2%)
Lymphocytes (Increased)	265	241	317	676
Grade 3 or 4	5 (1.9%)	5 (2.1%)	5 (1.6%)	7 (1.0%)
Grade 3	5 (1.9%)	5 (2.1%)	5 (1.6%)	7 (1.0%)
Neutrophils (Decreased)	265	241	318	679
Grade 3 or 4	139 (52.5%)	97 (40.2%)	154 (48.4%)	315 (46.4%)
Grade 3	84 (31.7%)	65 (27.0%)	94 (29.6%)	201 (29.6%)
Grade 4	55 (20.8%)	32 (13.3%)	60 (18.9%)	114 (16.8%)
Platelets (Decreased)	265	241	318	680
Grade 3 or 4	5 (1.9%)	9 (3.7%)	10 (3.1%)	17 (2.5%)
Grade 3	2 (0.8%)	4 (1.7%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Grade 4	3 (1.1%)	5 (2.1%)	8 (2.5%)	12 (1.8%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

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

Severity grades were defined by CTCAE Version 5.0.

For maximum postbaseline toxicity grade, the most severe graded abnormality from all tests was counted for each participant.

For each individual laboratory test, the most severe graded abnormality for that test was counted for a participant.

A treatment-emergent laboratory abnormality was defined as an increase of at least 1 toxicity grade from baseline at any time postbaseline up to and including the date of last study drug dose plus 30 days. If the relevant baseline laboratory value is missing, any abnormality of at least Grade 1 observed within the time frame specified above will be considered treatment emergent.

Grade 3 or 4 laboratory abnormalities with a frequency of 0 are not shown in this table

Source: ISS IA2, Table 14.3.3.6.2.1

表 65　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常及び尿検査値異常
（mTNBC ISS 集団[1]）

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Chemistry				
Alanine Aminotransferase (Increased)	257	218	362	679
Grade 3 or 4	3 (1.2%)	4 (1.8%)	4 (1.1%)	7 (1.0%)
Grade 3	3 (1.2%)	3 (1.4%)	4 (1.1%)	7 (1.0%)
Grade 4	0	1 (0.5%)	0	0
Albumin (Hypoalbuminemia)	257	216	362	677
Grade 3 or 4	2 (0.8%)	3 (1.4%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Grade 3	2 (0.8%)	3 (1.4%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (Increased)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	0	1 (0.5%)	0	0
Grade 3	0	1 (0.5%)	0	0
Aspartate Aminotransferase (Increased)	257	217	362	679
Grade 3 or 4	3 (1.2%)	3 (1.4%)	4 (1.1%)	9 (1.3%)
Grade 3	3 (1.2%)	3 (1.4%)	4 (1.1%)	9 (1.3%)
Bilirubin (Increased)	257	218	362	679
Grade 3 or 4	4 (1.6%)	5 (2.3%)	5 (1.4%)	14 (2.1%)
Grade 3	4 (1.6%)	5 (2.3%)	5 (1.4%)	12 (1.8%)
Grade 4	0	0	0	2 (0.3%)
Creatinine (Increased)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Grade 3	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Grade 4	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Creatinine Clearance (Decreased)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	9 (1.3%)
Grade 3	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	8 (1.2%)
Grade 4	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Glucose (Hypoglycemia)	257	216	362	677
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	0	3 (0.8%)	8 (1.2%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	3 (0.8%)	8 (1.2%)
Magnesium (Hypermagnesemia)	257	215	362	675
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)
Grade 3	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Grade 4	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Magnesium (Hypomagnesemia)	257	215	362	675
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	0	3 (0.8%)	5 (0.7%)
Grade 3	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Grade 4	0	0	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Potassium (Hyperkalemia)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	2 (0.8%)	0	4 (1.1%)	11 (1.6%)
Grade 3	2 (0.8%)	0	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Grade 4	0	0	2 (0.6%)	6 (0.9%)

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Potassium (Hypokalemia)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	11 (4.3%)	2 (0.9%)	16 (4.4%)	28 (4.1%)
Grade 3	11 (4.3%)	1 (0.5%)	16 (4.4%)	27 (4.0%)
Grade 4	0	1 (0.5%)	0	1 (0.1%)
Sodium (Hypernatremia)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	0	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Grade 3	0	0	0	1 (0.1%)
Grade 4	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Sodium (Hyponatremia)	257	218	362	678
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (1.1%)	8 (1.2%)
Grade 3	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Grade 4	0	1 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Urinalysis				
Protein (Proteinuria [Dipstick])	0	0	102	255
Grade 3 or 4	0	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; V = version

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group and All Treated SG pool are not presented in the table.

Severity grades were defined by CTCAE V5.0.

For maximum postbaseline toxicity grade, the most severe graded abnormality from all tests was counted for each subject. For each individual laboratory test, the most severe graded abnormality for that test was counted for a subject.

A treatment-emergent laboratory abnormality was defined as an increase of at least 1 toxicity grade from baseline at any time postbaseline up to and including the date of last study drug dose plus 30 days. If the relevant baseline laboratory value is missing, any abnormality of at least Grade 1 observed within the time frame specified above will be considered treatment emergent.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.3.6.2.1

表 66　試験治療下で発現した Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常及び尿検査値異常
（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	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)
Chemistry				
Alanine Aminotransferase (Increased)	264	237	317	679
Grade 3 or 4	3 (1.1%)	5 (2.1%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
Grade 3	3 (1.1%)	5 (2.1%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
Albumin (Hypoalbuminemia)	262	236	315	677
Grade 3 or 4	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Grade 3	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (Increased)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	0	2 (0.8%)	0	0
Grade 3	0	2 (0.8%)	0	0
Aspartate Aminotransferase (Increased)	264	237	317	679
Grade 3 or 4	4 (1.5%)	3 (1.3%)	5 (1.6%)	9 (1.3%)
Grade 3	4 (1.5%)	3 (1.3%)	5 (1.6%)	9 (1.3%)

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	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)
Bilirubin (Increased)	264	237	317	679
Grade 3 or 4	6 (2.3%)	2 (0.8%)	9 (2.8%)	14 (2.1%)
Grade 3	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (2.2%)	12 (1.8%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Creatinine (Increased)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	1 (0.4%)	4 (1.7%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Grade 3	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Creatinine Clearance (Decreased)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	6 (2.3%)	3 (1.3%)	7 (2.2%)	9 (1.3%)
Grade 3	6 (2.3%)	2 (0.8%)	7 (2.2%)	8 (1.2%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Glucose (Hypoglycemia)	262	237	315	677
Grade 3 or 4	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	8 (1.2%)
Grade 4	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.6%)	8 (1.2%)
Magnesium (Hypermagnesemia)	260	233	313	675
Grade 3 or 4	0	0	0	3 (0.4%)
Grade 3	0	0	0	2 (0.3%)
Grade 4	0	0	0	1 (0.1%)
Magnesium (Hypomagnesemia)	260	233	313	675
Grade 3 or 4	2 (0.8%)	0	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Grade 3	0	0	0	2 (0.3%)
Grade 4	2 (0.8%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Potassium (Hyperkalemia)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	5 (1.9%)	0	7 (2.2%)	11 (1.6%)
Grade 3	3 (1.1%)	0	3 (0.9%)	5 (0.7%)
Grade 4	2 (0.8%)	0	4 (1.3%)	6 (0.9%)
Potassium (Hypokalemia)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	11 (4.2%)	1 (0.4%)	12 (3.8%)	28 (4.1%)
Grade 3	10 (3.8%)	1 (0.4%)	11 (3.5%)	27 (4.0%)
Grade 4	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Sodium (Hypernatremia)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	0	0	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Grade 3	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Grade 4	0	0	0	2 (0.3%)
Sodium (Hyponatremia)	263	237	316	678
Grade 3 or 4	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.3%)	8 (1.2%)
Grade 3	2 (0.8%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Urinalysis				
Protein (Proteinuria [Dipstick])	105	66	153	255
Grade 3 or 4	0	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice

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

Severity grades were defined by CTCAE Version 5.0.
For maximum postbaseline toxicity grade, the most severe graded abnormality from all tests was counted for each participant.
For each individual laboratory test, the most severe graded abnormality for that test was counted for a participant.
A treatment-emergent laboratory abnormality was defined as an increase of at least 1 toxicity grade from baseline at any time postbaseline up to and including the date of last study drug dose plus 30 days. If the relevant baseline laboratory value is missing, any abnormality of at least Grade 1 observed within the time frame specified above will be considered treatment emergent.
Grade 3 or 4 laboratory abnormalities with a frequency of 0 are not shown in this table
Source: ISS IA2, Table 14.3.3.6.2.1

3.1.2.2　　腎機能に関する臨床検査値異常

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、クレアチニンのベースラインからの変化量の平均値及び中央値の経時的な推移は、SG 群と TPC 群で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.1.1.1）。両試験ともに、Grade 3 又は 4 のクレアチニンの変化が認められた被験者の割合は低く、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.2.1）。ベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況を 5.1.4 項に示す。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、CL_{cr} のベースラインからベースライン後の最異常値までの Grade の変化は、SG 群と TPC 群で同程度であった。両試験ともに、Grade 3 又は 4 の CL_{cr} の変化が認められた被験者の割合は低く、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.3.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.3.1.1）。

SG を投与された被験者におけるクレアチニンのベースラインからの変化量、Grade 3 又は 4 のクレアチニンの変化が認められた被験者の割合及び CL_{cr} の Grade の変化は、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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.1.1、Table 14.3.3.6.2.1 及び Table 14.3.3.3.1.1 ; CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.1.1.1、Table 14.3.3.6.2.1 及び Table 14.3.3.3.1.1）。

3.1.2.3　　肝機能に関する臨床検査値異常

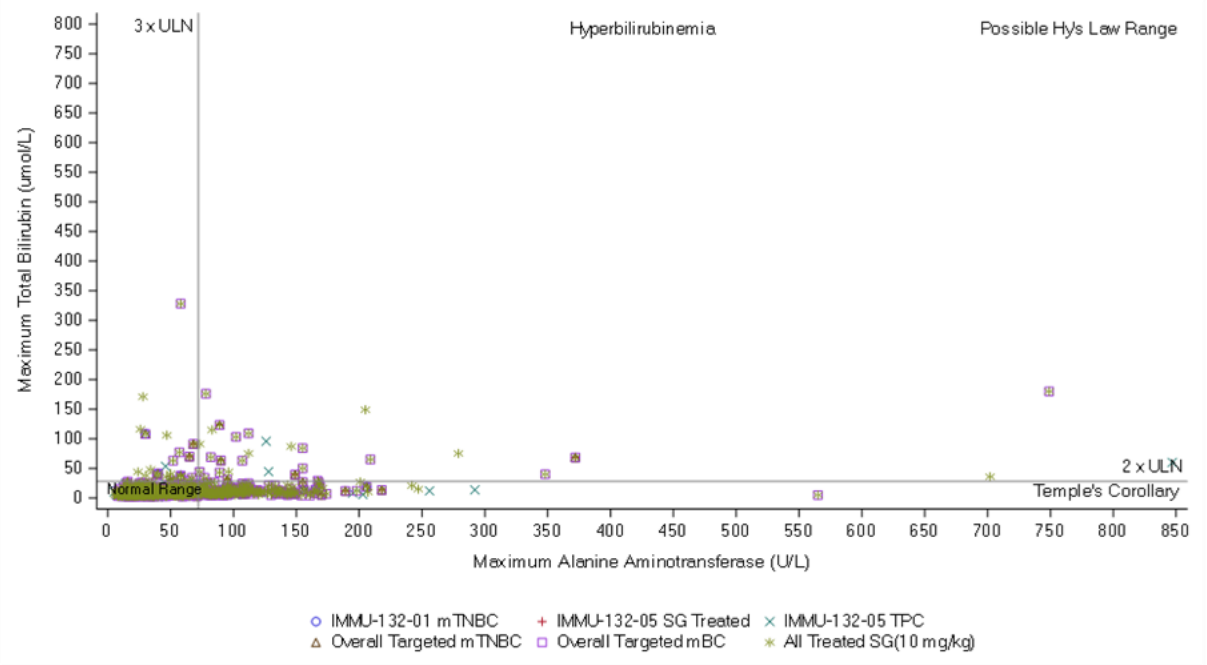
IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、肝機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値の経時的な推移は、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.1.1.1）。また、両試験ともに、Grade 3 又は 4 の ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンの増加が認められた被験者の割合は SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.3.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.3.1.1）。ベースラインの肝機能別の有害事象の発現状況を 5.1.5 項に示す。

SG を投与された被験者における肝機能検査値のベースラインからの変化量は、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。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合及び試験期間中の最異常 Grade も、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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、

ISS IA2、Table 14.3.3.2.1.1）。

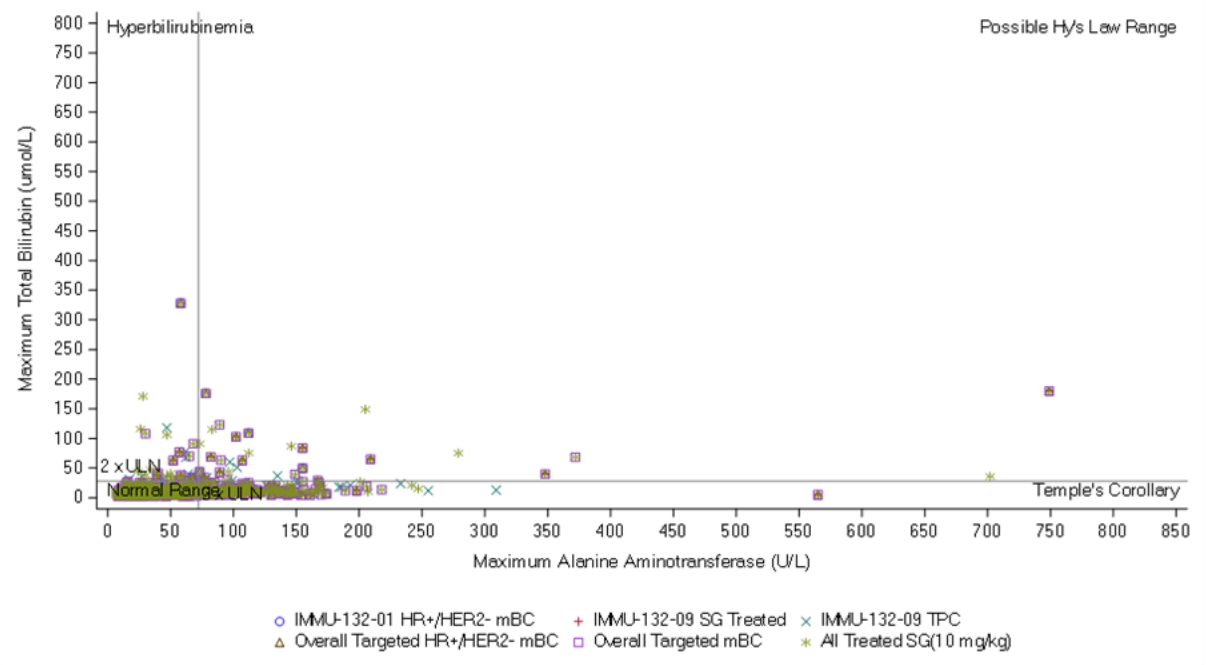
ビリルビンと血清中 ALT の最大値に基づく重篤な薬物性肝障害の評価（eDISH）プロットを、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については図 1 に、局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者については図 2 に示す。ビリルビンと血清中 AST の最大値のプロットを、局所進行又は転移・再発 TNBC 患者については図 3 に、局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者については図 4 に示す。

図 1　ベースライン後の測定値（ALT）に関する eDISH プロット（mTNBC ISS 集団）



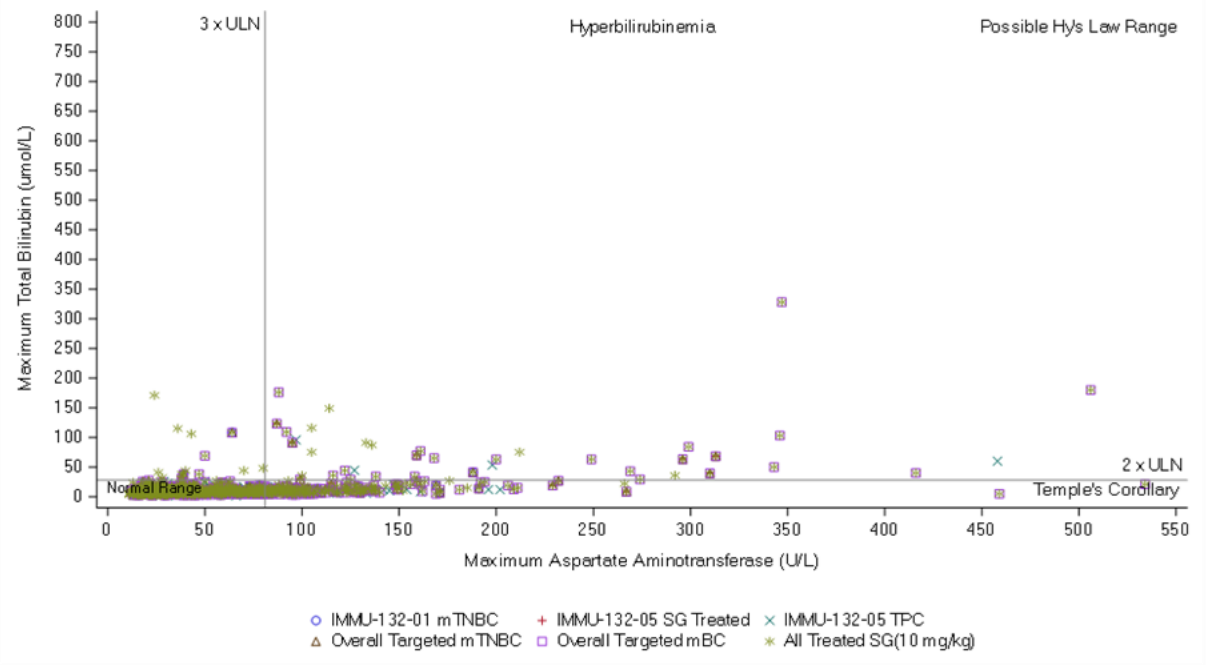
ALT = alanine aminotransferase; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; ULN = upper limit of normal
Source: ISSfor JNDA, Figure 14.3.1.1

図 2　ベースライン後の測定値（ALT）に関する eDISH プロット
（HR+/HER2− mBC ISS 集団）



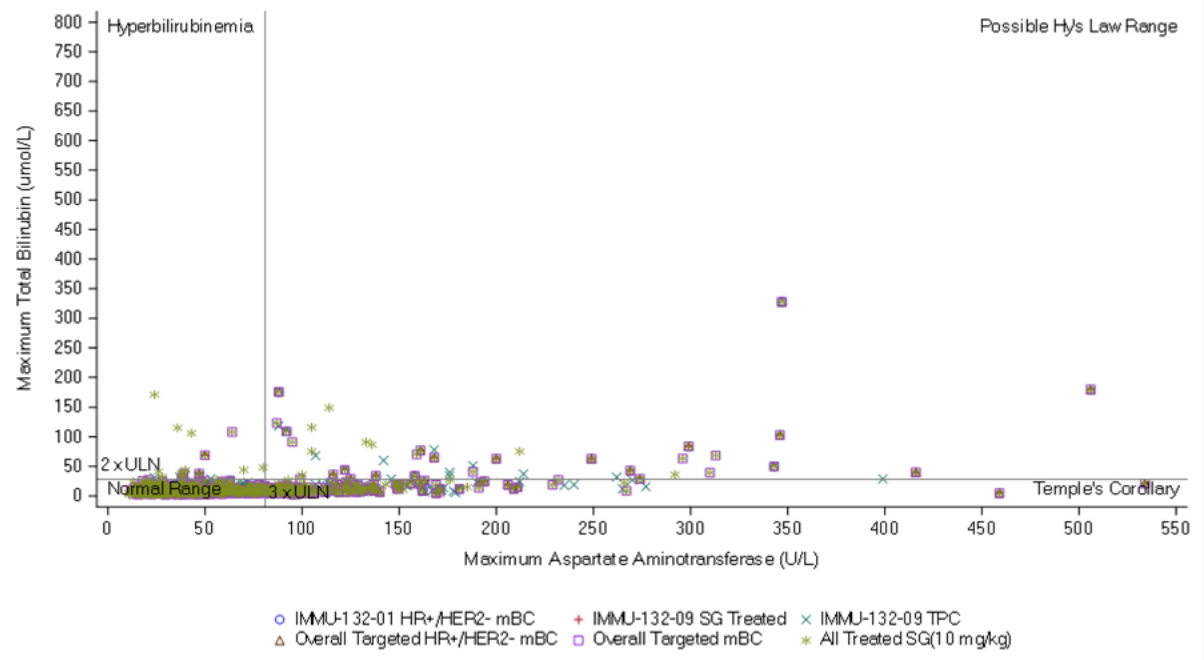
ALT = alanine aminotransferase; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; ULN = upper limit of normal
Source: ISS IA2, Figure 14.3.1.1

図 3　ベースライン後の測定値（AST）に関する eDISH プロット（mTNBC　ISS 集団）



AST = aspartate aminotransferase; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; ULN = upper limit of normal
Source: ISS for JNDA, Figure 14.3.1.2

図 4　ベースライン後の測定値（AST）に関する eDISH プロット
（HR+/HER2− mBC ISS 集団）



AST = aspartate aminotransferase; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; ULN = upper limit of normal
Source: ISS IA2, Figure 14.3.1.2

全体として、IMMU-132-05 試験では SG 群の 4 例（1.6%）及び TPC 群の 3 例（1.3%）、IMMU-132-09 試験では SG 群の 9 例（3.4%）及び TPC 群の 7 例（2.8%）で治験薬の投与中止後 30 日以内に AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超となり、潜在的 Hy's law 症例の臨床検査基準に合致した（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.5.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.5.1）。IMMU-132-05 試験 SG 群の 4 例及び IMMU-132-09 試験 SG 群の 9 例はいずれも肝転移の既往歴があり、肝機能検査値の変化に帰結する可能性のあるその他原因（ベースラインの肝機能検査値異常及び／又は疾患進行を含む）を有していた（表 67、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.8.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.8.4）。

潜在的 Hy's law の基準に合致した個々の被験者の簡潔な要約（その他原因を含む）を表 67、並びに IMMU-132-05 試験については CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.8.4 に、IMMU-132-09 試験については CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.8.4 に示した。IMMU-132-01 試験では、潜在的 Hy's law 症例の臨床検査値基準に合致した被験者が、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団の 2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]；両被験者ともに、潜在的 Hy's law 症例の臨床検査値基準に合致すると判断された来院は、治験薬の投与中止後 30 日以内ではなく、3 ヵ月の長期追跡調査

時であった）及び IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団の 2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）で認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.8.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.8.4）。IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団のこれら 2 例の被験者も、肝転移の進行を含む、その他原因を有していた（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Table 87）。

表 67　IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群で認められた潜在的 Hy's law 症例

Participant ID Age, Sex	Liver Function Test Results (Grade)[1] Screening/ Baseline Values	Visit Values Immediately Before Hy's Law Criteria Met	Visit Values Meeting Hy's Law Criteria	Comments[2]
Study IMMU-132-05 SG group				
[redacted] 5[redacted] years, female	Day −28 ALT: 0.418 (G0) AST: 0.601 (G1) Bili: 11.966 (G0)	Day 230 ALT: 4.409 (G2) AST: 2.054 (G2) Bili: 17.094 (G0)	Day 246 (EOT) ALT: 6.212 (G3) AST: 5.227 (G3) Bili: 68.376 (G3)	Alternative etiology: disease progression Relevant medical history of liver metastases and radiofrequency ablation of the liver. Concomitant medications included acetaminophen, acetaminophen/hydrocodone, and acyclovir. Status post placement of common bile duct stent: ALT, AST, and bilirubin increase started on C10D1; increases assessed by the investigator as not related to SG and due to disease progression
[redacted] 5[redacted] years, female	Day −6 ALT: 1.386 (G1) AST: 2.839 (G2) Bili: 25.641 (G1)	Day 16 ALT: 0.969 (G1) AST: 2.188 (G1) Bili: 23.932 (G1)	Day 29 (EOT) ALT: 1.503 (G1) AST: 4.943 (G3) Bili: 63.248 (G3)	Alternative etiology: disease progression Relevant medical history of liver metastases (left hepatic lobe lesion) and hepatomegaly/hepatobiliary disorder and prior treatment with carboplatin and gemcitabine. Concomitant medications included oxycodone/acetaminophen. LFTs were elevated at baseline. Prior to the second cycle of SG, AST and bilirubin were elevated to G3. The patient was admitted to the hospital with a diagnosis of hyperbilirubinemia suspected to be secondary to liver metastases. CT of the abdomen and pelvis showed no progression of liver metastases. Ultrasound showed multiple masses in the liver, a common bile mass of 5 mm, no intrahepatic ductal dilation, and no lesions amenable to stenting. The investigator assessed hyperbilirubinemia as unrelated to SG and secondary to disease progression.
[redacted] 3[redacted] years, female	Day −3 ALT: 0.952 (G1) AST: 2.505 (G2) Bili: 27.35 (G1)	Day 96 ALT: 0.468 (G0) AST: 1.002 (G1) Bili: 25.641 (G0)	Day 110 ALT: 0.902 (G1) AST: 2.655 (G2) Bili: 70.085 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history included liver metastases and prior pravastatin use. AE of cholecystitis from Day 54 to Day 61 with bili of 36 µmol/L (G1) on Day 61. At EOT, bili of 100.8 µmol/L (G3), ALT of 0.969 µkat/L (G1), and AST of 1.57 µkat/L (G1).
[redacted] 4[redacted] years, female	Day −11 ALT: 0.585 (G1) AST: 1.152 (G1) Bili: 18 (G1)	Day 32 ALT: 0.468 (G0) AST: 0.985 (G1) Bili: 33 (G2)	Day 42 ALT: 0.835 (G0) AST: 1.77 (G2) Bili: 49.1 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history included hepatalgia, liver metastases, increased AST, chronic jaundice, and chronic abdominal pain. Patient was hospitalized on Day 45 with a 48-hour history of abdominal pain, especially in the right hypochondriac region. G2 bili increase started on Day 21 at 33 µmol/L and increased to 49.1 µmol/L and 111.5 µmol/L on Day 42 and Day 49, respectively. ALT and AST on Day 21 were 0.668 µkat/L (G0) and 1.453 µkat/L (G1), respectively, and did not increase with bilirubin over time. At EOT on Day 50, bilirubin was 91 µmol/L (G3), AST was 1.536 µkat/L (G1), and ALT was 1.136 µkat/L (G1).

Participant ID Age, Sex	Liver Function Test Results (Grade)[1] Screening/ Baseline Values	Visit Values Immediately Before Hy's Law Criteria Met	Visit Values Meeting Hy's Law Criteria	Comments[2]
Study IMMU-132-09 SG group				
[redacted] 6[redacted] years, female	Day 1 ALT: 164 (G2) AST: 131 (G2) Bilirubin: 12 (G0)	Day 176 (Unscheduled) ALT: 170 (G0) AST: 222 (G1) Bilirubin: 9 (G0)	Day 204 (EOT) ALT: 123 (G0) AST: 299 (G1) Bilirubin: 84 (G3)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastasis, hyperlipidemia, coagulopathy, ALP increased, G2 AST/ALT increased since Day −21 Relevant concomitant medications included enoxaparin, omeprazole, prochlorperazine, prednisolone, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases had baseline G2 AST/ALT increased, which worsened to ALT 170 U/L and AST 222 U/L on Day 176 (reported as a G3 nonserious AE of AST increased), 14 days following the 16th (and final) infusion. This AE was assessed by investigator as unlikely related to study drug and attributed to disease progression, and it was ongoing at last follow-up. Baseline ALP increased additionally worsened from 264 U/L on Day 1 (Screening) to 316 U/L on Day 29 (reported as a G2 nonserious AE of Blood ALP increased) and to 613 U/L on Day 176 (reported as a G3 nonserious AE of Blood ALP increased). Both AEs were assessed by investigator as unlikely related to study drug. The G3 AE was ongoing at last follow-up. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 166.
[redacted] 5[redacted] years, female	Day −10 ALT: 70 (G1) AST: 68 (G1) Bilirubin: 10 (G0)	Day 92 (C4D8) ALT: 88 (G0) AST: 163 (G1) Bilirubin: 19 (G0)	Day 107 (EOT) ALT: 106 (G0) AST: 249 (G1) Bilirubin: 63 (G3)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastasis, baseline G1 AST/ALT increased, chronic cholecystitis Relevant concomitant medications included acetylsalicylic acid, acetaminophen, heparin, prochlorperazine, dexamethasone, piperacillin-tazobactam, vancomycin, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G1 AST/ALT increased experienced a G1 nonserious AE of hypoalbuminemia on Day 110, 18 days following the eighth (and final) infusion. The event was assessed by investigator as not related to study drug and related to disease progression, and it was ongoing at last follow-up. Participant was also treated with vancomycin and piperacillin/tazobactam for pleural effusion and ascites related to disease progression on Day 110 (not reported as AEs). Study drug was discontinued due to disease progression on Day 95. Participant discontinued from study due to death on Day 123.

2.7.4 臨床的安全性
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

Participant ID Age, Sex	Liver Function Test Results (Grade)[1] Screening/ Baseline Values	Visit Values Immediately Before Hy's Law Criteria Met	Visit Values Meeting Hy's Law Criteria	Comments[2]
[redacted] 4[redacted] years, female	Day −7 ALT: 48 (G0) AST: 43 (G1) Bilirubin: 9 (G0)	Day 22 (C2D1) ALT: 44 (G0) AST: 66 (G0) Bilirubin: 14 (G0)	Day 62 (EOT) ALT: 52 (G0) AST: 200 (G2) Bilirubin: 63 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastases, baseline G1 AST increased Relevant concomitant medications included prochlorperazine. Participant with liver metastases had baseline G1 AST increased, which worsened to 60 U/L on Day 1, to 66 U/L on Day 22 (reported as a G1 nonserious AE of AST increased), and to a G2 value of 200 U/L on Day 62 (not reported as an AE), 33 days following the fourth (and final) infusion. The event was assessed by investigator as not related to study drug and attributed to disease progression, and it was ongoing at last follow-up. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 30. Participant discontinued from study due to death on Day 87.
[redacted] 6[redacted] years, female	Day −5 ALT: 51 (G1) AST: 70 (G1) Bilirubin: 9 (G0)	Day 182 (C9D1) ALT: 50 (G0) AST: 107 (G1) Bilirubin: 18 (G0)	Day 203 (C10D1) ALT: 55 (G0) AST: 128 (G1) Bilirubin: 42 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastases, baseline G1 AST/ALT increased Relevant concomitant medications included zoledronic acid, acetaminophen, ibuprofen, nitrofurantoin, fosfomycin, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G1 AST/ALT increased developed a G3 nonserious AE of ascites on Day 203, 14 days following the 18th (and final) infusion. The event was assessed by investigator as not related to study drug and attributed to disease progression, and it was ongoing at last follow-up. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 189. Participant discontinued from study due to death on Day 238.
[redacted] 6[redacted] years, female	Day −4 ALT: 80 (G1) AST: 197 (G2) Bilirubin: 10 (G0)	Day 1 (C1D1) ALT: 91 (G1) AST: 198 (G2) Bilirubin: 20 (G1)	Day 29 (Unscheduled) ALT: 102 (G0) AST: 346 (G1) Bilirubin: 103 (G3)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastasis, hepatic pain, anemia, baseline G1 ALT/G2 AST increased Relevant concomitant medications included pantoprazole, dexamethasone, acetaminophen, tramadol, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G1 ALT/G2 AST increased developed a G2 nonserious AE of hyperbilirubinemia on Day 7 (bilirubin level not reported) assessed by investigator as not related to study drug and related to disease progression. Study drug was discontinued due to this event on Day 16. Hyperbilirubinemia worsened to a G3 nonserious AE on Day 29, 14 days following the second (and final) infusion and was assessed by investigator as not related to study drug and related to disease progression, and it was ongoing at last follow-up. Participant discontinued from study due to death caused by disease progression on Day 45.

Participant ID Age, Sex	Liver Function Test Results (Grade)[1] Screening/ Baseline Values	Visit Values Immediately Before Hy's Law Criteria Met	Visit Values Meeting Hy's Law Criteria	Comments[2]
[redacted] 6[redacted] years, female	Day −24 ALT: 52 (G1) AST: 74 (G1) Bilirubin: 20 (G1)	NA	Day 1 (Baseline) ALT: 47 (G1) AST: 123 (G2) Bilirubin: 41 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastases, hepatic progression, hypercholesterolemia, anemia, cholestasis, G1 AST/ALT increased Relevant concomitant medications included rosuvastatin, tinzaparin, fondaparinux, acetaminophen, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G1 AST/ALT increased experienced the first (and only) LFT elevations that met Hy's law criteria at baseline. No hepatic AEs were reported. G4 serious AEs of cerebral hemorrhage and cerebral ischemia occurred on Day 2, 1 day following the first (and only) infusion, leading to study drug discontinuation. These events were assessed by investigator as unlikely related to study drug. The participant died on Day 11 due to a G5 serious AE of nervous system disorder assessed by investigator as unlikely related to study drug. The AEs of cerebral hemorrhage and cerebral ischemia were ongoing at the time of death. A narrative for this participant is provided in IMMU-132-09 Interim 2, Section 15.2.
[redacted] 3[redacted] years, female	Day −9 ALT: 44 (G1) AST: 93 (G1) Bilirubin: 16 (G0)	Day 98 (C5D1) ALT: 120 (G1) AST: 168 (G0) Bilirubin: 16 (G0)	Day 117 (EOT) ALT: 209 (G2) AST: NR Bilirubin: 65 (G3)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastasis, G1 ALT/G2 AST increased, G2 ALP increased, G3 GGT increased, anemia Relevant concomitant medications included acetaminophen and prednisone. Participant with liver metastases and baseline G1 ALT/AST increased experienced a G2 nonserious AE of ascites on Day 8 assessed as not related to study drug, which resolved on Day 22. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 100. Grade 2 ALT increased and G3 bilirubin increased were noted on Day 117 (not reported as AEs), and the participant died on Day 119, 20 days after the ninth (and final) infusion due to disease progression.
[redacted] 7[redacted] years, female	Day −26 ALT: 66 (G1) AST: 101 (G2) Bilirubin: 17 (G1)	Day 178 (C9D1) ALT: 40 (G0) AST: 86 (G0) Bilirubin: 13 (G0)	Day 213 (EOT) ALT: 58 (G0) AST: 116 (G0) Bilirubin: 36 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastases, baseline G1 ALT/G2 AST increased, baseline G1 bilirubin increased Relevant concomitant medications included carbasalate calcium, nitrofurantoin, pantoprazole, dexamethasone, ciprofloxacin, clindamycin, meropenem, acetaminophen, and polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G1 ALT/G2 AST increased and G1 bilirubin increased, experienced a G2 nonserious AE of hepatobiliary disease on Day 199, 14 days following the 17th (and final) infusion. The event was treated with furosemide and

Participant ID Age, Sex	Liver Function Test Results (Grade)[1] Screening/ Baseline Values	Visit Values Immediately Before Hy's Law Criteria Met	Visit Values Meeting Hy's Law Criteria	Comments[2]
				spironolactone. It was assessed by investigator as possibly related to study drug and was ongoing at last follow-up. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 192. Participant discontinued from study due to death on Day 438.
[redacted] 6[redacted] years, female	Day −22 ALT: 173 (G2) AST: 144 (G2) Bilirubin: 18 (G0)	Day −4 (C1D1) ALT: 151 (G2) AST: 127 (G2) Bilirubin: 18 (G0)	Day 19 (C2D1) ALT: 387 (G1) AST: 275 (G1) Bilirubin: 44 (G2)	Alternative etiology: liver metastases Relevant medical history: liver metastases, G2 AST/ALT increased, "hepatic dissociated response" (some lesions increasing and others decreasing in diameter) since last treatment line Relevant concomitant medications included tramadol, dexamethasone, hydrocortisone, metamizole, acetaminophen, prednisone, omeprazole, sulfamethoxazole/trimethoprim, methylprednisolone, pantoprazole, enoxaparin, polypharmacy[3]. Participant with liver metastases and baseline G2 AST/ALT increased, experienced a G3 nonserious AE of hypertransaminasaemia on Day 6 (ALT/AST level not reported) assessed by investigator as not related to study drug. CT scan on Day 10 showed multiple liver and bone metastases and signs of chronic liver disease. She also experienced a G3 serious AE of LFT increased (ALT 836 U/L, AST 622 U/L, bilirubin 50 µmol/L) on Day 29 and a G3 nonserious AE of hyperbilirubinemia (bilirubin 71 µmol/L) on Day 32, both assessed as not related to study drug. The hyperbilirubinemia was assessed as related to disease progression. Aspartate aminotransferase decreased to 386 U/L on Day 35 while SG was continued. The AE of LFT increased resolved on Day 36. Study drug was discontinued due to disease progression on Day 40, the day after the fourth (and final) SG infusion. Participant discontinued from study due to death on Day 99. The AEs of hypertransaminasaemia and hyperbilirubinemia worsened to G4 on Day 46 (both nonserious; ALT 1627 U/L, AST 744 U/L, bilirubin 408 µmol/L), 7 days following the fourth (and final) infusion. Both were assessed by investigator as not related to study drug and related to disease progression, and both were ongoing at last follow-up.

AE = adverse event; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; bili = bilirubin; C = cycle; CT = computed tomography; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; D = day; EOT = end of treatment; G = Common Terminology Criteria for Adverse Events grade; GGT = gamma-glutamyl transferase; ID = identifier; LFT = liver function test; NA = not applicable; NR = not reported; SG = sacituzumab govitecan; ULN = upper limit of normal

[1] Severity grades were defined by CTCAE Version 5.0. Accordingly, grading was assigned for ALT increased, AST increased, and bilirubin increased based on the ULN in case of normal baseline value and on baseline value in case of abnormal baseline value.

[2] Days are relative to the date of the first dose of study treatment.

[3] Polypharmacy refers to the administration of additional concomitant medications with the potential for additive or synergistic hepatic effects.

Source: ISS for JNDA, Listings 16.2.1.1, 16.2.3.1, 16.2.4.1.2, 16.2.4.2, 16.2.8.1.2, 16.2.8.4, 16.2.5.1.1, 16.2.7.1, and 16.2.8.1.2; IMMU-132-05 Final, Listing 16.2.6.4; ISS IA2, Listing 16.2.8.4; IMMU-132-09 Primary, Listings 16.2.1.2, 16.2.4.2, 16.2.4.9, 16.2.5.1.1, 16.2.6.1, 16.2.8.1, 16.2.9.2, and 16.2.9.11

3.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

3.2.1　ベースラインからの変化量及び中央値

3.2.1.1　血液学的検査

血液学的検査値のベースラインからの変化量を来院日別に、第 1 相パートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.1.1 に、第 2 相 mTNBC コホートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.1.2 に要約した。特定の血液学的検査値に関して、ベースラインの Grade からベースライン後の最異常 Grade への推移表を、第 1 相パートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.4.1 に、第 2 相 mTNBC コホートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.4.2 に示した。

3.2.1.2　生化学的検査

生化学的検査値のベースラインからの変化量を来院日別に、第 1 相パートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.2.1 に、第 2 相 mTNBC コホートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.2.2 に要約した。特定の生化学的検査値に関して、ベースラインの Grade からベースライン後の最異常 Grade への推移表を、第 1 相パートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.5.1 に、第 2 相 mTNBC コホートについては CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.6.5.2 に示した。

3.2.2　試験治療下で発現した臨床検査値異常

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表 68 に要約する。第 1 相用量漸増パートで報告された Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率については、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.8.3 に示した。

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 の臨床検査値異常を以下に示す。

- 好中球減少（58.3%）、白血球減少（47.2%）及びリンパ球減少（21.9%）

表 68　GS-US-569-6172 試験：Grade 3 以上の臨床検査値異常
– 第 2 相 mTNBC コホート（安全性解析対象集団）

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	**Total (N = 36)**
Patients with Postbaseline Value	36
Grade 3 or 4	27 (75.0%)
Grade 3	22 (61.1%)
Grade 4	5 (13.9%)
Chemistry	
Albumin (Hypoalbuminemia)	36
Grade 3 or 4	1 (2.8%)
Grade 3	1 (2.8%)
Grade 4	0
Aspartate Aminotransferase (Increased)	36
Grade 3 or 4	2 (5.6%)
Grade 3	2 (5.6%)
Grade 4	0
Magnesium (Hypermagnesemia)	36
Grade 3 or 4	1 (2.8%)
Grade 3	1 (2.8%)
Grade 4	0
Phosphate (Hypophosphatemia)	36
Grade 3 or 4	2 (5.6%)
Grade 3	1 (2.8%)
Grade 4	1 (2.8%)
Hematology	
Hemoglobin (Anemia)	36
Grade 3 or 4	2 (5.6%)
Grade 3	2 (5.6%)
Grade 4	0
Leukocytes (Decreased)	36
Grade 3 or 4	17 (47.2%)
Grade 3	15 (41.7%)
Grade 4	2 (5.6%)
Lymphocytes (Decreased)	32
Grade 3 or 4	7 (21.9%)
Grade 3	7 (21.9%)
Grade 4	0
Neutrophils (Decreased)	36
Grade 3 or 4	21 (58.3%)
Grade 3	16 (44.4%)
Grade 4	5 (13.9%)

Maximum Postbaseline Toxicity Grade	Total (N = 36)
Platelets (Decreased)	36
Grade 3 or 4	3 (8.3%)
Grade 3	3 (8.3%)
Grade 4	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; mTNBC = triple-negative breast cancer
A treatment-emergent laboratory abnormality was defined as an increase of at least 1 toxicity grade from baseline at any time postbaseline up to and including the date of last dose of study drug plus 30 days or the initiation of subsequent anticancer therapy (exclusive), whichever came first.
Severity grade per CTCAE, V4.03: 0 = None,1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Potentially Life Threatening. For max postbaseline toxicity grade, the most severe graded abnormality from all tests* was counted for each participant. For each test, most severe graded abnormality for that test* was counted for a participant. Percentages were based on participants with nonmissing postbaseline values*. *Up to 30 days after last dosing date (inclusive) or initiation of subsequent anticancer therapy (exclusive), whichever came first.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.6.3.2.2

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。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン及び身体的徴候

4.1.1　ISS 集団

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温及び体重の中央値に関して、いずれの投与群でも臨床的に重要なベースラインからの変化は認められず、投与群間差もみられなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.4.1.1；CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.3.5.1.1 及び Table 14.3.5.1.2；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.4.1.1；CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.4.1.1）。

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 集団において、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められず、これらの集団間で差はみられなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.4.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.4.1.1）。

4.1.2　GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

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、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温及び体重の中央値に関して、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.11.7.1.1 及び Table 15.11.7.1.2）。

4.2　心電図

4.2.1　ISS 集団

IMMU-132-05 試験では、心室拍動、QT、Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）、PR、QRS 及び RR 間隔のベースラインからの変化量の平均値及び中央値の経時的な推移は、SG 群と TPC 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.5.1.1）。

IMMU-132-05 試験では、試験治療下での QTcF の最大変化量が 60 msec 超であった被験者及び QTcF が 500 msec 超であった被験者の割合は、SG 群の方が TPC 群よりもやや高かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.5.2.1）。

IMMU-132-05 試験では、QTcF が 500 msec 超及び／又は QTcF の変化量が 60 msec 超、又は心臓関連の有害事象が認められた全被験者が、独立した心臓専門医による評価を受けた。個々の被験者の評価結果を CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 16.1.17 に示した。これらの個々の被験者では、補正 QT 間隔（QTc）がベースラインから僅かに延長しており、QTc を延長させることが知られている併用薬が投与されていた。

IMMU-132-05 試験の PK-QTc サブスタディでは、SG による QTc 延長を示唆する所見は認められなかった（CTD 5.3.5.4.1、IMMX-PMX-SN38-2457 試験、CSR）。

IMMU-132-09 試験 SG 群では、Cycle 1 Day 1 の投与後 3 時間時点で、QT、QTcF、PR、QRS 及び RR 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.5.1.1）。

SG 群の 4 例（1.7%）に QTcF の最大値で 500 msec を超える延長が、3 例（1.3%）に QTcF の最大値でベースラインから 60 msec を超える延長が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.5.2.1）。これら 7 例で QT 延長の有害事象は報告されておらず、ベースライン後の ECG で臨床的に重要な異常と判断された所見は認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.9.2）。

IMMU-132-09 試験 SG 群における治験責任医師判定による ECG パラメータのベースラインから Cycle 1 Day 1 までの変化を、CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.5.1.3 に示した。SG 群の 1 例で、Cycle 1 Day 1 の投与 3 時間後に臨床的に重要な異常が認められた。治験責任医師は、「前壁梗塞を除外できないが、前胸部誘導の装着位置の違いによるものである可能性あり」と報告した（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Listing 16.2.9.7）。当該被験者では本試験参加前に Grade 1 の高コレステロール血症が持続しており、また、試験期間中に心臓関連の有害事象は報告されなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.4.2 及び Listing 16.2.7.1）。

4.2.2 GS-US-569-6172 試験の日本人被験者

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 2 相 mTNBC コホートのいずれにおいても、ECG パラメータに関して、臨床的に重要な変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Listing 16.2.8.3.1、Listing 16.2.8.3.2、Listing 16.2.8.4.1 及び Listing 16.2.8.4.2）。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

一部のサブグループでは被験者数が少なく、各試験でサブグループ間の差を検出する検出力はなかったことから、サブグループ解析の解釈には限界がある。

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢

IMMU-132-05 試験では、平均年齢は SG 群で 54 歳、TPC 群で 55 歳であり、両投与群とも被験者のほとんどが 65 歳未満であった（SG 群：81.0%、TPC 群：78.6%）（表 9）。IMMU-132-09 試験では、平均年齢は SG 群で 57 歳、TPC 群で 56 歳であり、両投与群とも被験者のほとんどが 65 歳未満であった（SG 群：73.1%、TPC 群：75.5%）（表 10）。両試験ともに、SG の投与期間の中央値は、年齢に基づくサブグループ間で同程度であり、年齢に基づく各サブグループ内では SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.1）。

SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する年齢の影響は認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.2.1 項）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG 群と TPC 群でよくみられ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。SG 群において、65 歳未満のサブグループで最もよくみられた有害事象は、IMMU-132-05 試験では好中球減少症（65.1%）、悪心（65.1%）及び下痢（63.2%）、IMMU-132-09 試験では好中球減少症（72.4%）、悪心（59.7%）及び下痢（57.1%）であった。65 歳以上のサブグループで最もよくみられた有害事象は、IMMU-132-05 試験では下痢（73.5%）、好中球減少症（59.2%）及び貧血（57.1%）、IMMU-132-09 試験では下痢（75.0%）、好中球減少症（65.3%）及び悪心（55.6%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.1）。

IMMU-132-05 試験 SG 群では、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡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。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く（65 歳以上：36.7%、65 歳未満：18.7%）、治験薬の投与中断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低かった（65 歳以上：51.0%、65 歳未満：65.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.1）。

IMMU-132-09 試験 SG 群では、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡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。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（重篤な有害事象：65 歳以上 43.1%、65 歳未満 21.9%、治験薬の投与中止に至った有害事象：65 歳以上 16.7%、65 歳未満 2.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.1）。

IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び 3 つの ISS 集団において、ほとんどの被験者が 65 歳未満であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。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

団における投与期間の中央値は、年齢に基づく各サブグループ内で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.1）。

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、よくみられた有害事象の発現率は年齢に基づくサブグループ間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.1）。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 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.1）。

5.1.2　人種

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG 群及び TPC 群の被験者のほとんどが白人であり（IMMU-132-05 試験：SG 群 211 例［81.8%］、TPC 群 172 例［76.8%］; IMMU-132-09 試験：SG 群 182 例［67.9%］、TPC 群 164 例［65.9%］）、その他の被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（IMMU-132-05 試験：SG 群 25 例［9.7%］、TPC 群 31 例［13.8%］; IMMU-132-09 試験：SG 群 7 例［2.6%］、TPC 群 12 例［4.8%］）又はアジア系（IMMU-132-05 試験：SG 群 11 例［4.3%］、TPC 群 9 例［4.0%］; IMMU-132-09 試験：SG 群 11 例［4.1%］、TPC 群 5 例［2.0%］）であった。IMMU-132-09 試験の両投与群の約 25%の被験者については、現地の規制当局が人種又は民族情報の収集を許可しなかったため、人種の報告がなかった（表 10）。黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア系の被験者数は少なかったことから、人種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。

SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対する人種の影響は認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.2.3 項）。

IMMU-132-05 試験における SG の投与期間の中央値は、人種に基づくサブグループ間で同程度であった（白人：4.27 ヵ月、黒人／アフリカ系アメリカ人：5.32 ヵ月、アジア系：6.37 ヵ月）。人種に基づく各サブグループ内で、投与期間の中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.2）。IMMU-132-09 試験における SG の投与期間の中央値は、アジア系被験者で投与期間が短かったことを除き、人種に基づくサブグループ間で同程度であった（白人：4.75 ヵ月、黒人／アフリカ系アメリカ人：4.11 ヵ月、アジア系：1.15 ヵ月）。投与期間の中央値は、白人被験者又は黒人／アフリカ系アメリカ人被験者では SG 群の方が TPC 群よりも長く、アジア系被験者では両投与群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.2）。

IMMU-132-05 試験における各有害事象の発現率は、人種に基づくサブグループ間で同程度であった。人種に基づく各サブグループの SG 群で最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.2）。

- 白人：下痢（65.9%）、悪心（64.0%）及び好中球減少症（63.0%）
- 黒人／アフリカ系アメリカ人：下痢（72.0%）、好中球減少症（64.0%）、並びに悪心及び疲労（各 52.0%）
- アジア系：好中球減少症及び悪心（各 72.7%）、並びに疲労（63.6%）

IMMU-132-05 試験 SG 群では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及

び死亡に至った有害事象の発現率は、人種に基づくサブグループ間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.2）。

IMMU-132-09 試験の SG 群と TPC 群でよくみられた有害事象の発現率は、人種に基づくサブグループ間で同程度であった。人種に基づく各サブグループの SG 群で最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.2）。

- 白人：好中球減少症（70.9%）、下痢（61.5%）及び悪心（56.6%）
- 黒人／アフリカ系アメリカ人：好中球減少症（100.0%）、悪心（85.7%）、並びに下痢、疲労及び白血球減少症（各 57.1%）
- アジア系：好中球減少症（81.8%）、疲労（72.7%）及び悪心（63.6%）

IMMU-132-09 試験 SG 群では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は、人種に基づくサブグループ間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.2）。

人種別の組入れ状況は、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 集団で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。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 集団において、よくみられた有害事象の発現率は人種に基づくサブグループ間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.2）。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、人種に基づくサブグループ間で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.2 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.2）。

5.1.3　民族

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG 群及び TPC 群の被験者のほとんどが非ヒスパニック／ラテン系であり（IMMU-132-05 試験：SG 群 227 例［88.0%］、TPC 群 193 例［86.2%］；IMMU-132-09 試験：SG 群 219 例［81.7%］、TPC 群 191 例［76.7%］）、ヒスパニック／ラテン系の被験者は IMMU-132-05 試験では SG 群で 20 例（7.8%）、TPC 群で 23 例（10.3%）、IMMU-132-09 試験では SG 群で 6 例（2.2%）、TPC 群で 8 例（3.2%）であった（表 9 及び表 10）。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、民族別の安全性の結果の解釈には限界がある。

IMMU-132-05 試験における SG の投与期間の中央値は、ヒスパニック／ラテン系の被験者で 4.01 ヵ月（最小値、最大値：0.20、12.78）、非ヒスパニック／ラテン系の被験者で 4.86 ヵ月（最小値、最大値：0.03、29.57）、民族不明の被験者で 2.37 ヵ月（最小値、最大値：0.03、14.78）であった。IMMU-132-09 試験における SG の投与期間の中央値は、ヒスパニック／ラテン系の被験者で 3.47 ヵ月（最小値、最大値：2.56、8.80）、非ヒスパニック／ラテン系の被験者で 4.04 ヵ月（最小値、最大値：0.03、30.62）、民族不明の被験者で 5.55 ヵ月（最小値、最大値：0.26、29.11）であった。両試験ともに、投与期間の中央値は、民族に基づく各サブグループで SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.3）。

IMMU-132-05 試験における各有害事象の発現率は、民族に基づく両サブグループ間で概ね同程度であった。民族に基づく各サブグループの SG 群で最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.3）。

- ヒスパニック／ラテン系：好中球減少症（65.0%）、並びに下痢及び悪心（各 60.0%）
- 非ヒスパニック／ラテン系：下痢（64.8%）、好中球減少症（63.0%）及び悪心（62.6%）

SG 群における Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は、ヒスパニック／ラテン系と非ヒスパニック／ラテン系の民族サブグループ間で概ね同程度であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、ヒスパニック／ラテン系の民族サブグループの方が非ヒスパニック／ラテン系の民族サブグループよりも低かった（ヒスパニック／ラテン系：5.0%、非ヒスパニック／ラテン系：23.3%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.3）。

IMMU-132-09 試験の SG 群と TPC 群でよくみられた有害事象の発現率は、民族に基づくサブグループ間で同程度であった。民族に基づく各サブグループの SG 群で最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.3）。

- ヒスパニック／ラテン系：下痢（83.3%）、並びに咳嗽、食欲減退、呼吸困難、疲労、悪心及び好中球減少症（各 50%）
- 非ヒスパニック／ラテン系：好中球減少症（72.1%）、並びに下痢及び悪心（各 59.8%）

SG 群における Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は、ヒスパニック／ラテン系と非ヒスパニック／ラテン系の民族サブグループ間で概ね同程度、又は前者の方が後者よりも低かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.3）。

民族別の組入れ状況は、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 集団で同様であった（表 9 及び表 10）。また、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、民族に基づくサブグループ間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.3 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.3）。

5.1.4　ベースラインの腎機能

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、ベースラインの腎機能は SG 群と TPC 群で概ね同様であった（1.5.1.1 項）。両試験ともに、SG 群及び TPC 群の被験者のほとんどは正常腎機能又は軽度腎機能障害を有しており、中等度腎機能障害を有する被験者は少数であった（IMMU-132-05 試験：SG 群 9 例［3.5%］、TPC 群 11 例［4.9%］；IMMU-132-09 試験：SG 群 22 例［8.2%］、TPC 群 20 例［8.0%］）。重度腎機能障害を有する被験者数が両投与群ともに少なかったことから（IMMU-132-05 試験：SG 群 0 例、TPC 群 0 例；IMMU-132-09 試験：SG 群 1 例［0.4%］、TPC 群 0 例）、当該集団に関する安全性の結論を導き出すことはできない。

投与期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では正常腎機能の被験者（SG 群：4.17 ヵ月、TPC 群：1.23 ヵ月）、軽度腎機能障害を有する被験者（SG 群：5.09 ヵ月、TPC 群：1.31 ヵ月）及び中等度腎機能障害を有する被験者（SG 群：2.56 ヵ月、TPC 群：1.18 ヵ月）で概ね同程度であり、IMMU-

132-09 試験でも、正常腎機能の被験者（SG 群：4.16 ヵ月、TPC 群：2.33 ヵ月）、軽度腎機能障害を有する被験者（SG 群：4.11 ヵ月、TPC 群：2.40 ヵ月）及び中等度腎機能障害を有する被験者（SG 群：5.60 ヵ月、TPC 群：1.38 ヵ月）で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.5 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.5）。

軽度又は中等度腎機能障害は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.1.1 項）。

IMMU-132-05 試験 SG 群では、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡の発現率は、正常腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害のサブグループ間で同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、中等度腎機能障害のサブグループの方が正常腎機能又は軽度腎機能障害のサブグループよりも高かった。IMMU-132-09 試験 SG 群では、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び死亡の発現率は、正常腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害のサブグループ間で同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止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、中等度腎機能障害のサブグループの方が正常腎機能又は軽度腎機能障害のサブグループよりも高かった。両試験ともに、TPC 群における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、中等度腎機能障害のサブグループの方が正常腎機能又は軽度腎機能障害のサブグループよりも高く、SG 群と同様の傾向が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.5 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.5）。

IMMU-132-05 試験 SG 群において、腎機能に基づく各サブグループで最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1.1）。

- 正常腎機能：好中球減少症（58.3%）、白血球減少症（13.5%）及び下痢（12.9%）
- 軽度腎機能障害：好中球減少症（41.9%）、下痢（9.3%）及び貧血（8.1%）
- 中等度腎機能障害：2 例以上に報告された Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（4 例、44.4%）のみであった。

IMMU-132-09 試験 SG 群において、腎機能に基づく各サブグループで最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.1.1）。

- 正常腎機能：好中球減少症（57.1%）、下痢（9.3%）及び白血球減少症（8.6%）
- 軽度腎機能障害：好中球減少症（45.7%）、白血球減少症（10.5%）及び下痢（9.5%）
- 中等度腎機能障害：好中球減少症（45.5%）、並びに下痢及び敗血症（各 18.2%）

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、臨床検査値異常及び Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、正常腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害のサブグループ間で同程度であった。例外として、IMMU-132-09 試験 SG 群における Grade 3 又は 4 の CL_{cr} 低下の発現率は、中等度腎機能障害のサブグループの方が軽度腎機能障害又は正常腎機能のサブグループよりも高かった（それぞれ 23.8%、0.0%及び 0.7%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.1.2 及び Table 14.3.3.6.2.2；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.1.2 及び Table 14.3.3.6.2.2）。

ベースライン時に正常腎機能の被験者、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害及び重度腎機能障害を有する被験者の割合は、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団（それぞれ 63.9%、25.9%、9.3%及び 0.9%）、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団（それぞれ 50.0%、37.0%、13.0%及び 0%）、Overall Targeted mTNBC 集団（それぞれ 63.4%、31.1%、5.2%及び 0.3%）、Overall Targeted HR+/HER2−

mBC 集団（それぞれ 51.9%、38.8%、9.0%及び 0.3%）及び Overall Targeted mBC 集団（それぞれ 58.0%、34.7%、7.0%及び 0.3%）と IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験で同程度であった（表 9 及び表 10；CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。

腎機能に基づく各サブグループにおいて、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止に至った有害事象の発現率は、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）と IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.5、CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.5）。より広い集団である All Treated SG 集団の腎機能に基づく各サブグループで、最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.1.1）。

- 正常腎機能：好中球減少症（52.0%）、白血球減少症（12.4%）及び下痢（11.6%）
- 軽度腎機能障害：好中球減少症（40.7%）、貧血（9.2%）及び白血球減少症（8.9%）
- 中等度腎機能障害：好中球減少症（38.5%）、貧血（19.2%）及び下痢（13.5%）

臨床検査値異常及び Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常について腎機能別の発現状況は、IMMU-132-01 試験の mTNBC 集団及び HR+/HER2− mBC 集団、並びに All Treated SG 集団を含む ISS 集団と IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.1.2 及び Table 14.3.3.6.2.2；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.3.6.1.2 及び Table 14.3.3.6.2.2）。

全体として、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。

5.1.5　ベースラインの肝機能

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、肝機能は SG 群と TPC 群で概ね同様であった（1.5.1.1 項）。両試験ともに中等度肝機能障害を有する被験者数が少なかったことから、当該集団に関する安全性の結論を導き出すことはできない。

SG 群及び TPC 群でベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験（SG 群：43.8%、TPC 群：47.3%）の方が IMMU-132-09 試験（SG 群：84.0%、TPC 群：87.6%）よりも低かった。ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験 SG 群（43.8%）、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団（46.3%）、Overall Targeted mTNBC 集団（44.5%）間で同程度であり、また、IMMU-132-09 試験 SG 群（84.0%）、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団（79.6%）及び Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団（83.2%）間で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.2.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.2.1）。

軽度肝機能障害は、SG、遊離 SN-38 及び総抗体の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.1.2 項）。

両試験ともに、投与期間の中央値は、正常肝機能の被験者（IMMU-132-05 試験：SG 群 5.06 ヵ月、TPC 群 1.54 ヵ月；IMMU-132-09 試験：SG 群 5.09 ヵ月、TPC 群 2.68 ヵ月）の方が軽度肝機能障害を有する被験者（IMMU-132-05 試験：SG 群 3.86 ヵ月、TPC 群 1.18 ヵ月；IMMU-132-09 試

験 : SG 群 3.84 ヵ月、TPC 群 1.72 ヵ月）よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.4 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.4）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG 群と TPC 群でよくみられた有害事象の発現率は、肝機能に基づくサブグループ間で同程度であった。IMMU-132-05 試験 SG 群において、肝機能に基づく各サブグループで最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.4）。

- 正常肝機能：下痢（66.7%）、悪心（65.7%）及び好中球減少症（62.6%）
- 軽度肝機能障害：好中球減少症（68.3%）、下痢（60.0%）及び悪心（51.7%）

IMMU-132-09 試験 SG 群において、肝機能に基づく各サブグループで最もよくみられた有害事象を以下に示す（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.4）。

- 正常肝機能：好中球減少症（66.1%）、下痢及び脱毛症（各 61.9%）、並びに悪心（54.2%）
- 軽度肝機能障害：好中球減少症（75.0%）、並びに下痢及び悪心（各 62.8%）

IMMU-132-05 試験 SG 群では、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、軽度肝機能障害のサブグループの方が正常肝機能のサブグループよりも高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡の発現率は、正常肝機能及び軽度肝機能障害のサブグループで同程度であった。TPC 群でも、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、軽度肝機能障害のサブグループの方が正常肝機能のサブグループよりも高く、SG 群と同様の傾向が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.4）。IMMU-132-09 試験 SG 群では、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、軽度肝機能障害のサブグループの方が正常肝機能のサブグループよりも高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現率は、正常肝機能及び軽度肝機能障害のサブグループで同程度であった。TPC 群でも、Grade 3 以上の有害事象、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、軽度肝機能障害のサブグループの方が正常肝機能のサブグループよりも高く、SG 群と同様の傾向が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.4）。肝機能障害は主に肝転移によるものであり、軽度肝機能障害は SG の PK パラメータに影響を及ぼさなかったことから、両投与群で認められたこれらの傾向は、基礎疾患の増悪に関連していた可能性が高い。

IMMU-132-09 試験 SG 群での評価の結果、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、軽度肝機能障害を有する被験者（67.3%、99/147 例）の方が正常肝機能の被験者（61.9%、73/118 例）よりも 5%以上高かった。軽度肝機能障害を有する被験者の方が正常肝機能の被験者よりも発現率が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、白血球減少（それぞれ 41.5%及び 33.9%）及び好中球減少（それぞれ 57.8%及び 45.8%）であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.10.2.2）。TPC 群でも、軽度肝機能障害のサブグループと正常肝機能のサブグループの比較で同様の傾向が認められた。IMMU-132-09 試験 SG 群における正常肝機能、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害の組入れ状況（それぞれ 44.0%、55.2%及び 0.7%）は、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団（それぞれ 37.0%、63.0%及び 0%）及び Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団（それぞれ 42.9%、56.5%及び 0.6%）と同程度であった（表 10 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。また、投与期間の中央値及び有害事象について肝機能別の傾向・発現状況は、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団及び Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団と

IMMU-132-09 試験 SG 群で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.2.1.1.4 及び Table 14.3.2.2.1.4）。

局所進行又は転移・再発 TNBC 患者における正常肝機能、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害の組入れ状況は、IMMU-132-05 試験 SG 群（それぞれ 76.7%、23.3%及び 0%）、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団（それぞれ 75.9%、24.1%及び 0%）及び Overall Targeted mTNBC 集団（それぞれ 76.5%、23.5%及び 0%）で同様であった（表 9 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1）。投与期間の中央値及び有害事象について肝機能別の傾向・発現状況は、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団及び Overall Targeted mBC 集団で同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.2.1.1.4 及び Table 14.3.2.2.1.4）。

全体として、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。

5.1.6 UGT1A1 遺伝子型

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（表 9 及び表 10；CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.2.1.1 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.1.2.1.1）。

5.1.6.1 曝露状況

IMMU-132-05 試験では、投与期間の中央値は被験者の UGT1A1 遺伝子型にかかわらず同程度であったが（UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者：4.07 ヵ月、UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体を有する被験者：3.94 ヵ月、UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有する被験者：4.80 ヵ月）、SG を減量した被験者の割合は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が 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する被験者よりも高かった（それぞれ 35.3%、25.0%及び 23.0%）（表 69）。IMMU-132-09 試験における投与期間の中央値は、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短かった（それぞれ 2.79 ヵ月、4.83 ヵ月及び 3.94 ヵ月）（表 70）。SG を減量した被験者の割合は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体又はヘテロ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有する被験者よりも高かった（それぞれ 44.0%、42.9%及び 25.2%）。

SG 又は遊離 SN-38 の曝露量に関して、UGT1A1*28/*28 遺伝子型の被験者と UGT1A1*1/*1 又は UGT1A1*1/*28 遺伝子型の被験者との間で大きな差は認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.2.5 項）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG の初回減量までの期間の中央値も 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短かった（IMMU-132-05 試験：それぞれ 46 日、54 日及び 68 日；IMMU-

132-09 試験：それぞれ 29 日、49 日及び 36 日）（表 69 及び表 70）。

UGT1A1 遺伝子型別の SG への曝露状況は、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 集団で同様であった（表 69 及び表 70；CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.6）。UGT1A1 遺伝子型の「その他」及び UGT1A1 遺伝子型の「欠測／未実施」のデータについては、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.6 に示した。

表 69　UGT1A1 遺伝子型別の治験薬への曝露状況（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	113	157	285
Treatment Duration (Months) [3]			
N	113	157	285
Mean (SD)	5.84 (4.995)	5.99 (5.667)	5.79 (5.726)
Median	4.80	4.86	4.50
Min, Max	0.03, 28.78	0.03, 35.55	0.03, 38.44
>= 3 months	74 (65.5%)	100 (63.7%)	176 (61.8%)
>= 6 months	42 (37.2%)	60 (38.2%)	104 (36.5%)
>= 12 months	10 (8.8%)	16 (10.2%)	28 (9.8%)
>= 24 months	1 (0.9%)	3 (1.9%)	6 (2.1%)
>= 36 months	0	0	1 (0.4%)
Number of Cycles Received [2]			
N	113	157	285
Mean (SD)	8.57 (6.831)	8.73 (7.661)	8.46 (7.762)
Median	7.00	7.00	7.00
Min, Max	1, 41	1, 46	1, 52
Number of Doses Received			
N	113	157	285
Mean (SD)	16.63 (13.357)	16.99 (15.119)	16.44 (15.294)
Median	13.00	14.00	12.00
Min, Max	1, 77	1, 92	1, 103
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	113	157	284
Mean (SD)	156.96 (122.577)	159.05 (138.700)	154.25 (141.412)
Median	123.94	126.28	120.59
Min, Max	10.12, 764.32	10.04, 920.26	9.88, 976.75
Number of Subjects with Treatment Delays > 3 Weeks [5]	4 (3.5%)	7 (4.5%)	13 (4.6%)
Number of Subjects with Infusion Interruptions	4 (3.5%)	6 (3.8%)	10 (3.5%)
Number of Subjects with Dose Reductions			
Any	26 (23.0%)	39 (24.8%)	69 (24.2%)
1	18 (15.9%)	28 (17.8%)	51 (17.9%)
2	7 (6.2%)	10 (6.4%)	17 (6.0%)
3	0	0	0
>3	1 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	26	39	69
Mean (SD)	91 (70.2)	85 (74.3)	96 (134.7)
Median	68	52	44
Min, Max	15, 253	14, 281	14, 876
Relative Dose Intensity (%) [4]			
N	113	157	284
Mean (SD)	95.44 (9.741)	94.94 (9.885)	94.76 (9.728)
Median	99.80	99.66	99.65
Min, Max	60.40, 106.94	52.31, 106.94	52.31, 106.94
Relative Dose Intensity			
<70%	4 (3.5%)	5 (3.2%)	10 (3.5%)
70% to <90%	20 (17.7%)	31 (19.7%)	52 (18.2%)
90% to <110%	89 (78.8%)	121 (77.1%)	222 (77.9%)
>=110%	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *1/*28	96	135	272
Treatment Duration (Months) [3]			
N	96	135	272
Mean (SD)	6.32 (6.905)	7.16 (8.936)	7.05 (8.005)
Median	3.94	4.17	4.85
Min, Max	0.03, 29.57	0.03, 62.55	0.03, 62.55
>= 3 months	56 (58.3%)	81 (60.0%)	169 (62.1%)
>= 6 months	34 (35.4%)	49 (36.3%)	105 (38.6%)
>= 12 months	12 (12.5%)	22 (16.3%)	48 (17.6%)
>= 24 months	5 (5.2%)	8 (5.9%)	13 (4.8%)
>= 36 months	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
Number of Cycles Received [2]			
N	96	135	272
Mean (SD)	9.28 (9.539)	10.46 (12.452)	10.31 (11.170)
Median	6.00	7.00	7.00
Min, Max	1, 43	1, 90	1, 90
Number of Doses Received			
N	96	135	272
Mean (SD)	18.13 (18.910)	20.41 (24.630)	20.08 (22.097)
Median	12.00	13.00	14.00
Min, Max	1, 85	1, 178	1, 178
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	96	135	271
Mean (SD)	169.53 (177.027)	188.94 (218.279)	183.05 (195.250)
Median	116.67	118.03	119.86
Min, Max	10.00, 842.33	9.16, 1340.92	9.16, 1340.92
Number of Subjects with Treatment Delays > 3 Weeks [5]	2 (2.1%)	5 (3.7%)	8 (2.9%)
Number of Subjects with Infusion Interruptions	4 (4.2%)	8 (5.9%)	12 (4.4%)

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Number of Subjects with Dose Reductions			
Any	24 (25.0%)	35 (25.9%)	92 (33.8%)
1	19 (19.8%)	27 (20.0%)	69 (25.4%)
2	4 (4.2%)	7 (5.2%)	20 (7.4%)
3	0	0	1 (0.4%)
>3	1 (1.0%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	24	35	92
Mean (SD)	91 (124.7)	100 (178.4)	92 (136.1)
Median	54	36	44
Min, Max	22, 570	21, 925	7, 925
Relative Dose Intensity (%) [4]			
N	96	135	271
Mean (SD)	94.11 (10.823)	93.66 (10.924)	92.46 (11.647)
Median	99.45	99.27	99.12
Min, Max	56.81, 103.76	56.56, 103.76	50.00, 107.34
Relative Dose Intensity			
<70%	6 (6.3%)	8 (5.9%)	17 (6.3%)
70% to <90%	14 (14.6%)	22 (16.3%)	63 (23.2%)
90% to <110%	76 (79.2%)	105 (77.8%)	191 (70.2%)
>=110%	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *28/*28	34	41	71
Treatment Duration (Months) [3]			
N	34	41	71
Mean (SD)	5.96 (6.064)	6.27 (6.210)	5.85 (6.187)
Median	4.07	4.86	4.14
Min, Max	0.03, 28.32	0.03, 28.32	0.03, 29.11
>= 3 months	23 (67.6%)	29 (70.7%)	44 (62.0%)
>= 6 months	11 (32.4%)	13 (31.7%)	22 (31.0%)
>= 12 months	3 (8.8%)	4 (9.8%)	8 (11.3%)
>= 24 months	1 (2.9%)	1 (2.4%)	2 (2.8%)
>= 36 months	0	0	0
Number of Cycles Received [2]			
N	34	41	71
Mean (SD)	8.56 (7.561)	8.95 (7.743)	8.41 (7.909)
Median	6.50	7.00	7.00
Min, Max	1, 32	1, 32	1, 39
Number of Doses Received			
N	34	41	71
Mean (SD)	16.71 (15.091)	17.54 (15.486)	16.25 (15.513)
Median	12.00	13.00	12.00
Min, Max	1, 63	1, 63	1, 73

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	34	41	70
Mean (SD)	147.08 (120.934)	150.93 (122.078)	141.62 (127.356)
Median	121.91	124.33	120.40
Min, Max	10.01, 551.21	10.01, 551.21	10.00, 620.14
Number of Subjects with Treatment Delays > 3 Weeks [5]	2 (5.9%)	3 (7.3%)	3 (4.2%)
Number of Subjects with Infusion Interruptions	2 (5.9%)	3 (7.3%)	3 (4.2%)
Number of Subjects with Dose Reductions			
Any	12 (35.3%)	17 (41.5%)	31 (43.7%)
1	10 (29.4%)	14 (34.1%)	24 (33.8%)
2	2 (5.9%)	3 (7.3%)	7 (9.9%)
3	0	0	0
>3	0	0	0
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	12	17	31
Mean (SD)	56 (46.3)	53 (41.4)	55 (65.7)
Median	46	42	35
Min, Max	22, 190	14, 190	1, 353
Relative Dose Intensity (%) [4]			
N	34	41	70
Mean (SD)	91.27 (13.560)	89.84 (13.927)	88.03 (15.006)
Median	99.75	99.55	95.39
Min, Max	53.65, 107.14	53.65, 107.14	47.42, 107.14
Relative Dose Intensity			
<70%	3 (8.8%)	4 (9.8%)	11 (15.5%)
70% to <90%	9 (26.5%)	13 (31.7%)	19 (26.8%)
90% to <110%	22 (64.7%)	24 (58.5%)	40 (56.3%)
>=110%	0	0	0

ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; mTNBC = metastatic triple-negative breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group, Study IMMU-132-05 TPC group, and All Treated SG pool are not presented in the table.

[2] Cycles are counted if subject received at least 1 dose in that cycle.

[3] Treatment duration (in months) is (date of the last treatment administration - date of the first treatment administration +1)/30.4375.

[4] Relative Dose Intensity = cumulative dosage received (mg/kg) / total assigned dosage (mg/kg). See details in the Statistical Analysis Plan.

[5] Treatment delay > 3 weeks is defined as > 28 days between the first 2 doses of the same cycle or > 35 days between Dose 2 and Dose 1 of the next cycle. No dose delay information is collected for some TPC drugs.

Source: ISS for JNDA, Table 14.3.1.1.6

表 70　UGT1A1 遺伝子型別の治験薬への曝露状況（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	103	128	285
Treatment Duration (Months)[2]			
N	103	128	285
Mean (SD)	5.15 (4.243)	5.55 (5.810)	5.79 (5.726)
Median	3.94	3.94	4.50
Min, Max	0.03, 23.03	0.03, 38.44	0.03, 38.44
≥ 3 months	62 (60.2%)	76 (59.4%)	176 (61.8%)
≥ 6 months	37 (35.9%)	44 (34.4%)	104 (36.5%)
≥ 12 months	8 (7.8%)	12 (9.4%)	28 (9.8%)
≥ 24 months	0	3 (2.3%)	6 (2.1%)
≥ 36 months	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Number of Cycles Received[3]			
N	103	128	285
Mean (SD)	7.59 (5.795)	8.13 (7.900)	8.46 (7.762)
Median	6.00	6.00	7.00
Min, Max	1, 30	1, 52	1, 52
Number of Doses Received			
N	103	128	285
Mean (SD)	14.64 (11.233)	15.76 (15.538)	16.44 (15.294)
Median	12.00	11.00	12.00
Min, Max	1, 51	1, 103	1, 103
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	102	127	284
Mean (SD)	136.51 (100.326)	148.31 (145.025)	154.25 (141.412)
Median	110.09	109.80	120.59
Min, Max	9.88, 405.31	9.88, 976.75	9.88, 976.75
Number of Participants with Treatment Delays > 3 Weeks[4]	4 (3.9%)	6 (4.7%)	13 (4.6%)
Number of Participants with Infusion Interruptions	3 (2.9%)	4 (3.1%)	10 (3.5%)
Number of Participants with Dose Reductions			
Any	26 (25.2%)	30 (23.4%)	69 (24.2%)
1	21 (20.4%)	23 (18.0%)	51 (17.9%)
2	5 (4.9%)	7 (5.5%)	17 (6.0%)
3	0	0	0
> 3	0	0	1 (0.4%)
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	26	30	69
Mean (SD)	66 (69.3)	112 (186.7)	96 (134.7)
Median	36	43	44
Min, Max	15, 323	15, 876	14, 876
Relative Dose Intensity (%)[5]			
N	102	127	284
Mean (SD)	93.86 (10.155)	94.55 (9.564)	94.76 (9.728)
Median	99.40	99.52	99.65
Min, Max	62.32, 106.06	62.32, 106.06	52.31, 106.94

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Relative Dose Intensity			
< 70%	5 (4.9%)	5 (3.9%)	10 (3.5%)
70% to < 90%	18 (17.5%)	21 (16.4%)	52 (18.2%)
90% to < 110%	79 (76.7%)	101 (78.9%)	222 (77.9%)
≥ 110%	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *1/*28	119	137	272
Treatment Duration (Months)[2]			
N	119	137	272
Mean (SD)	6.77 (6.783)	6.94 (6.999)	7.05 (8.005)
Median	4.83	5.06	4.85
Min, Max	0.03, 30.62	0.03, 35.88	0.03, 62.55
≥ 3 months	75 (63.0%)	88 (64.2%)	169 (62.1%)
≥ 6 months	46 (38.7%)	56 (40.9%)	105 (38.6%)
≥ 12 months	22 (18.5%)	26 (19.0%)	48 (17.6%)
≥ 24 months	4 (3.4%)	5 (3.6%)	13 (4.8%)
≥ 36 months	0	0	2 (0.7%)
Number of Cycles Received[3]			
N	119	137	272
Mean (SD)	9.91 (9.506)	10.16 (9.788)	10.31 (11.170)
Median	7.00	8.00	7.00
Min, Max	1, 44	1, 50	1, 90
Number of Doses Received			
N	119	137	272
Mean (SD)	19.24 (18.755)	19.76 (19.367)	20.08 (22.097)
Median	13.00	14.00	14.00
Min, Max	1, 87	1, 100	1, 178
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	118	136	271
Mean (SD)	171.94 (165.501)	177.21 (169.951)	183.05 (195.250)
Median	119.57	120.40	119.86
Min, Max	10.00, 868.51	10.00, 868.51	9.16, 1340.92
Number of Participants with Treatment Delays > 3 Weeks[4]	3 (2.5%)	3 (2.2%)	8 (2.9%)
Number of Participants with Infusion Interruptions	2 (1.7%)	4 (2.9%)	12 (4.4%)
Number of Participants with Dose Reductions			
Any	51 (42.9%)	57 (41.6%)	92 (33.8%)
1	37 (31.1%)	42 (30.7%)	69 (25.4%)
2	12 (10.1%)	13 (9.5%)	20 (7.4%)
3	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
> 3	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	51	57	92
Mean (SD)	81 (91.0)	86 (103.3)	92 (136.1)
Median	49	44	44
Min, Max	7, 588	7, 588	7, 925

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Relative Dose Intensity (%)[5]			
N	118	136	271
Mean (SD)	90.85 (12.531)	91.27 (12.248)	92.46 (11.647)
Median	98.30	98.54	99.12
Min, Max	50.00, 102.82	50.00, 107.34	50.00, 107.34
Relative Dose Intensity			
< 70%	9 (7.6%)	9 (6.6%)	17 (6.3%)
70% to < 90%	35 (29.4%)	41 (29.9%)	63 (23.2%)
90% to < 110%	74 (62.2%)	86 (62.8%)	191 (70.2%)
≥ 110%	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *28/*28	25	30	71
Treatment Duration (Months)[2]			
N	25	30	71
Mean (SD)	5.13 (6.437)	5.28 (6.215)	5.85 (6.187)
Median	2.79	3.25	4.14
Min, Max	0.03, 29.11	0.03, 29.11	0.03, 29.11
≥ 3 months	12 (48.0%)	15 (50.0%)	44 (62.0%)
≥ 6 months	7 (28.0%)	9 (30.0%)	22 (31.0%)
≥ 12 months	3 (12.0%)	4 (13.3%)	8 (11.3%)
≥ 24 months	1 (4.0%)	1 (3.3%)	2 (2.8%)
≥ 36 months	0	0	0
Number of Cycles Received[3]			
N	25	30	71
Mean (SD)	7.56 (8.471)	7.67 (8.206)	8.41 (7.909)
Median	5.00	5.50	7.00
Min, Max	1, 39	1, 39	1, 39
Number of Doses Received			
N	25	30	71
Mean (SD)	14.28 (16.131)	14.50 (15.640)	16.25 (15.513)
Median	9.00	10.50	12.00
Min, Max	1, 73	1, 73	1, 73
Cumulative Dosage (mg/kg)			
N	24	29	70
Mean (SD)	126.45 (135.862)	128.46 (135.549)	141.62 (127.356)
Median	82.58	90.11	120.40
Min, Max	10.00, 620.14	10.00, 620.14	10.00, 620.14
Number of Participants with Treatment Delays > 3 Weeks[4]	0	0	3 (4.2%)
Number of Participants with Infusion Interruptions	0	0	3 (4.2%)
Number of Participants with Dose Reductions			
Any	11 (44.0%)	14 (46.7%)	31 (43.7%)
1	8 (32.0%)	10 (33.3%)	24 (33.8%)
2	3 (12.0%)	4 (13.3%)	7 (9.9%)
3	0	0	0
> 3	0	0	0

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Time to First Dose Reduction (Days)			
N	11	14	31
Mean (SD)	65 (99.0)	57 (88.6)	55 (65.7)
Median	29	29	35
Min, Max	1, 353	1, 353	1, 353
Relative Dose Intensity (%)[5]			
N	24	29	70
Mean (SD)	85.73 (15.496)	85.48 (16.320)	88.03 (15.006)
Median	93.89	94.02	95.39
Min, Max	60.93, 100.32	47.42, 100.32	47.42, 107.14
Relative Dose Intensity			
< 70%	6 (24.0%)	7 (23.3%)	11 (15.5%)
70% to < 90%	5 (20.0%)	6 (20.0%)	19 (26.8%)
90% to < 110%	13 (52.0%)	16 (53.3%)	40 (56.3%)
≥ 110%	0	0	0

HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; ISS = Integrated Summary of Safety; mBC = metastatic breast cancer; SD = standard deviation; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group, Study IMMU-132-09 TPC group, and Overall Targeted HR+/HER2− mBC pool are not presented in the table.

[2] Treatment duration (in months) is (date of the last treatment administration − date of the first treatment administration + 1) / 30.4375.

[3] Cycles are counted if participant received at least 1 dose in that cycle.

[4] Treatment delay > 3weeks is defined as > 28 days between the first 2 doses of the same cycle or > 35 days between Dose 2 and Dose 1 of the next cycle

[5] Relative Dose Intensity = cumulative dosage received (mg/kg) / total assigned dosage (mg/kg). See details in the statistical analysis plan.

Source: ISS IA2, Table 14.3.1.1.6

有害事象の簡潔な要約

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、UGT1A1 の遺伝子型にかかわらず、ほぼ全ての被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した（表 71 及び表 72）。

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、同様の結果が認められた（表 71 及び表 72；CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。

表 71　SG を投与された被験者における有害事象の概要：
UGT1A1 遺伝子型別（mTNBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	113	157	285
Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	113 (100.0%)	157 (100.0%)	285 (100.0%)
Grade 3 or higher	79 (69.9%)	109 (69.4%)	195 (68.4%)
Subjects with Treatment-related TEAEs	112 (99.1%)	156 (99.4%)	281 (98.6%)
Grade 3 or higher	72 (63.7%)	99 (63.1%)	170 (59.6%)
Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events (SAEs)	25 (22.1%)	36 (22.9%)	70 (24.6%)
Subjects with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	15 (13.3%)	21 (13.4%)	35 (12.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	5 (4.4%)	6 (3.8%)	13 (4.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	20 (17.7%)	20/113 (17.7%)	46/216 (21.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	73 (64.6%)	95 (60.5%)	176 (61.8%)
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0	1 (0.4%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *1/*28	96	135	272
Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	95 (99.0%)	134 (99.3%)	271 (99.6%)
Grade 3 or higher	70 (72.9%)	100 (74.1%)	204 (75.0%)
Subjects with Treatment-related TEAEs	91 (94.8%)	127 (94.1%)	261 (96.0%)
Grade 3 or higher	60 (62.5%)	88 (65.2%)	183 (67.3%)
Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events (SAEs)	27 (28.1%)	39 (28.9%)	78 (28.7%)
Subjects with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	13 (13.5%)	20 (14.8%)	41 (15.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	4 (4.2%)	6 (4.4%)	14 (5.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	19 (19.8%)	19/96 (19.8%)	68/215 (31.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	57 (59.4%)	76 (56.3%)	161 (59.2%)
Subjects with TEAEs Leading to Death	1 (1.0%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	1 (0.4%)
UGT1A1 Genotype: *28/*28	34	41	71
Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	34 (100.0%)	41 (100.0%)	71 (100.0%)
Grade 3 or higher	28 (82.4%)	34 (82.9%)	62 (87.3%)
Subjects with Treatment-related TEAEs	34 (100.0%)	41 (100.0%)	70 (98.6%)
Grade 3 or higher	25 (73.5%)	30 (73.2%)	56 (78.9%)
Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events (SAEs)	13 (38.2%)	18 (43.9%)	32 (45.1%)
Subjects with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	10 (29.4%)	14 (34.1%)	22 (31.0%)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Adjustment			
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal / Discontinuation	2 (5.9%)	2 (4.9%)	5 (7.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	12 (35.3%)	12/34 (35.3%)	22/59 (37.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	22 (64.7%)	24 (58.5%)	46 (64.8%)

	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0	1 (1.4%)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0

AE = adverse event; 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; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group, Study IMMU-132-05 TPC group, and All Treated SG pool are not presented in the table.
The denominator for percentages was the number of patients in each subgroup.
Treatment-emergent adverse events are 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 is defined as events reported as 'Possibly Related', 'Related' or missing; 'Unlikely Related' or 'Not Related' is not included.
Severity grades were defined by CTCAE: 1 = Mild; 2 = Moderate; 3 = Severe; 4 = Life-Threatening; 5 = Death.
AEs Leading to Study Drug Dose Reduction were not collected in IMMU-132-01, therefore IMMU-132-01 subjects were excluded from denominator for percentages of TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction.
Source: ISS for JNDA, Table 14.3.2.1.1.6

表 72　SG を投与された被験者における有害事象の概要：
UGT1A1 遺伝子型別（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	103	128	285
Participants with Any TEAEs	103 (100.0%)	128 (100.0%)	285 (100.0%)
Grade 3 or higher	69 (67.0%)	86 (67.2%)	195 (68.4%)
Participants with Treatment-related TEAEs	100 (97.1%)	125 (97.7%)	281 (98.6%)
Grade 3 or higher	57 (55.3%)	71 (55.5%)	170 (59.6%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	26 (25.2%)	34 (26.6%)	70 (24.6%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	12 (11.7%)	14 (10.9%)	35 (12.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	70 (68.0%)	81 (63.3%)	176 (61.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	26 (25.2%)	26/103 (25.2%)	46/216 (21.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	5 (4.9%)	7 (5.5%)	13 (4.6%)
Participants with TEAEs Leading to Death	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0
UGT1A1 Genotype: *1/*28	119	137	272
Participants with Any TEAEs	119 (100.0%)	137 (100.0%)	271 (99.6%)
Grade 3 or higher	89 (74.8%)	104 (75.9%)	204 (75.0%)
Participants with Treatment-related TEAEs	116 (97.5%)	134 (97.8%)	261 (96.0%)
Grade 3 or higher	81 (68.1%)	95 (69.3%)	183 (67.3%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	32 (26.9%)	39 (28.5%)	78 (28.7%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	18 (15.1%)	21 (15.3%)	41 (15.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	76 (63.9%)	85 (62.0%)	161 (59.2%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	49 (41.2%)	49/119 (41.2%)	68/215 (31.6%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	7 (5.9%)	8 (5.8%)	14 (5.1%)

	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
Participants with TEAEs Leading to Death	4 (3.4%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
UGT1A1 Genotype: *28/*28	25	30	71
Participants with Any TEAEs	25 (100.0%)	30 (100.0%)	71 (100.0%)
Grade 3 or higher	23 (92.0%)	28 (93.3%)	62 (87.3%)
Participants with Treatment-related TEAEs	24 (96.0%)	29 (96.7%)	70 (98.6%)
Grade 3 or higher	21 (84.0%)	26 (86.7%)	56 (78.9%)
Participants with Treatment-emergent SAEs	12 (48.0%)	14 (46.7%)	32 (45.1%)
Participants with Treatment-related Treatment-emergent SAEs	6 (24.0%)	8 (26.7%)	22 (31.0%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	19 (76.0%)	22 (73.3%)	46 (64.8%)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	10 (40.0%)	10/25 (40.0%)	22/59 (37.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal/Discontinuation	3 (12.0%)	3 (10.0%)	5 (7.0%)
Participants with TEAEs Leading to Death	1 (4.0%)	1 (3.3%)	1 (1.4%)
Participants with Treatment-related TEAEs Leading to Death	0	0	0

AE = adverse event; 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; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group, Study IMMU-132-09 TPC group, and Overall Targeted HR+/HER2− mBC pool are not presented in the table.

The denominator for percentages was the number of patients in each subgroup.

Treatment-emergent adverse events are 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 is 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 IA2, Table 14.3.2.1.1.6

よくみられた有害事象

IMMU-132-05 試験でよくみられた有害事象の発現率は、UGT1A1 の各遺伝子型を通じて概ね同程度であった（表 73）。UGT1A1 の各遺伝子型で最もよくみられた有害事象を以下に示す。

- UGT1A1*1/*1：好中球減少症（68.1%）、悪心（64.6%）及び下痢（61.9%）
- UGT1A1*1/*28：下痢及び悪心（各 62.5%）、並びに好中球減少症（57.3%）
- UGT1A1*28/*28：下痢（76.5%）、好中球減少症（70.6%）及び悪心（61.8%）

IMMU-132-05 試験において、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体又は UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有する被験者よりも発現率が高かった（10%超）有害事象は、下痢、貧血、食欲減退、咳嗽、末梢性浮腫及び発熱性好中球減少症であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.6）。

IMMU-132-05 試験の UGT1A1 遺伝子型に基づくサブグループでの全体的な有害事象プロファイルは、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 集団と同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.6）。UGT1A1

遺伝子型の「その他」及びUGT1A1遺伝子型の「欠測／未実施」のデータについては、CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.6に示した。

表 73　IMMU-132-05 試験 SG 群で被験者の 10%以上に報告された有害事象：
UGT1A1 遺伝子型別（mTNBC ISS 集団[1]）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	113	157	285
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events	113 (100.0%)	157 (100.0%)	285 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	87 (77.0%)	121 (77.1%)	226 (79.3%)
好中球減少症	77 (68.1%)	104 (66.2%)	196 (68.8%)
貧血	42 (37.2%)	65 (41.4%)	112 (39.3%)
白血球減少症	19 (16.8%)	28 (17.8%)	49 (17.2%)
リンパ球減少症	13 (11.5%)	20 (12.7%)	33 (11.6%)
胃腸障害	105 (92.9%)	147 (93.6%)	266 (93.3%)
悪心	73 (64.6%)	102 (65.0%)	183 (64.2%)
下痢	70 (61.9%)	99 (63.1%)	169 (59.3%)
嘔吐	41 (36.3%)	65 (41.4%)	101 (35.4%)
便秘	45 (39.8%)	58 (36.9%)	105 (36.8%)
腹痛	29 (25.7%)	37 (23.6%)	64 (22.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (80.5%)	124 (79.0%)	215 (75.4%)
疲労	61 (54.0%)	86 (54.8%)	134 (47.0%)
無力症	17 (15.0%)	21 (13.4%)	44 (15.4%)
発熱	15 (13.3%)	21 (13.4%)	40 (14.0%)
感染症および寄生虫症	60 (53.1%)	79 (50.3%)	129 (45.3%)
尿路感染	13 (11.5%)	22 (14.0%)	36 (12.6%)
上気道感染	12 (10.6%)	19 (12.1%)	27 (9.5%)
代謝および栄養障害	58 (51.3%)	90 (57.3%)	145 (50.9%)
食欲減退	34 (30.1%)	47 (29.9%)	75 (26.3%)
低マグネシウム血症	14 (12.4%)	25 (15.9%)	38 (13.3%)
低カリウム血症	16 (14.2%)	23 (14.6%)	32 (11.2%)
筋骨格系および結合組織障害	48 (42.5%)	72 (45.9%)	129 (45.3%)
背部痛	20 (17.7%)	30 (19.1%)	45 (15.8%)
関節痛	16 (14.2%)	20 (12.7%)	35 (12.3%)
神経系障害	55 (48.7%)	83 (52.9%)	140 (49.1%)
頭痛	24 (21.2%)	36 (22.9%)	64 (22.5%)
味覚不全	13 (11.5%)	17 (10.8%)	25 (8.8%)
精神障害	23 (20.4%)	32 (20.4%)	61 (21.4%)
不眠症	14 (12.4%)	20 (12.7%)	37 (13.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (47.8%)	78 (49.7%)	141 (49.5%)
咳嗽	23 (20.4%)	33 (21.0%)	54 (18.9%)
呼吸困難	15 (13.3%)	23 (14.6%)	50 (17.5%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
皮膚および皮下組織障害	79 (69.9%)	109 (69.4%)	188 (66.0%)
脱毛症	58 (51.3%)	75 (47.8%)	132 (46.3%)
発疹	20 (17.7%)	26 (16.6%)	43 (15.1%)
UGT1A1 Genotype: *1/*28	96	135	272
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events	95 (99.0%)	134 (99.3%)	271 (99.6%)
血液およびリンパ系障害	68 (70.8%)	102 (75.6%)	214 (78.7%)
好中球減少症	55 (57.3%)	84 (62.2%)	184 (67.6%)
貧血	35 (36.5%)	58 (43.0%)	106 (39.0%)
白血球減少症	14 (14.6%)	29 (21.5%)	46 (16.9%)
胃腸障害	86 (89.6%)	122 (90.4%)	252 (92.6%)
悪心	60 (62.5%)	86 (63.7%)	169 (62.1%)
下痢	60 (62.5%)	82 (60.7%)	171 (62.9%)
便秘	37 (38.5%)	54 (40.0%)	106 (39.0%)
嘔吐	30 (31.3%)	45 (33.3%)	82 (30.1%)
腹痛	17 (17.7%)	24 (17.8%)	50 (18.4%)
口内炎	10 (10.4%)	14 (10.4%)	22 (8.1%)
上腹部痛	10 (10.4%)	10 (7.4%)	27 (9.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (72.9%)	100 (74.1%)	203 (74.6%)
疲労	48 (50.0%)	67 (49.6%)	127 (46.7%)
発熱	15 (15.6%)	19 (14.1%)	41 (15.1%)
無力症	14 (14.6%)	14 (10.4%)	46 (16.9%)
感染症および寄生虫症	53 (55.2%)	78 (57.8%)	134 (49.3%)
尿路感染	17 (17.7%)	27 (20.0%)	39 (14.3%)
上気道感染	15 (15.6%)	21 (15.6%)	28 (10.3%)
臨床検査	31 (32.3%)	55 (40.7%)	102 (37.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (10.4%)	17 (12.6%)	30 (11.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (10.4%)	15 (11.1%)	31 (11.4%)
代謝および栄養障害	50 (52.1%)	76 (56.3%)	144 (52.9%)
食欲減退	20 (20.8%)	32 (23.7%)	66 (24.3%)
低カリウム血症	22 (22.9%)	31 (23.0%)	53 (19.5%)
低マグネシウム血症	11 (11.5%)	22 (16.3%)	31 (11.4%)
筋骨格系および結合組織障害	45 (46.9%)	68 (50.4%)	132 (48.5%)
関節痛	16 (16.7%)	28 (20.7%)	51 (18.8%)
背部痛	18 (18.8%)	28 (20.7%)	45 (16.5%)
骨痛	10 (10.4%)	13 (9.6%)	23 (8.5%)
神経系障害	40 (41.7%)	57 (42.2%)	114 (41.9%)
浮動性めまい	12 (12.5%)	19 (14.1%)	35 (12.9%)
頭痛	11 (11.5%)	18 (13.3%)	39 (14.3%)
精神障害	21 (21.9%)	34 (25.2%)	59 (21.7%)
不眠症	11 (11.5%)	17 (12.6%)	28 (10.3%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (53.1%)	71 (52.6%)	127 (46.7%)
呼吸困難	22 (22.9%)	29 (21.5%)	53 (19.5%)
咳嗽	22 (22.9%)	30 (22.2%)	49 (18.0%)
皮膚および皮下組織障害	57 (59.4%)	79 (58.5%)	171 (62.9%)
脱毛症	41 (42.7%)	55 (40.7%)	128 (47.1%)
UGT1A1 Genotype: *28/*28	34	41	71
Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events	34 (100.0%)	41 (100.0%)	71 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	32 (94.1%)	38 (92.7%)	66 (93.0%)
好中球減少症	24 (70.6%)	29 (70.7%)	52 (73.2%)
貧血	18 (52.9%)	22 (53.7%)	36 (50.7%)
白血球減少症	8 (23.5%)	9 (22.0%)	13 (18.3%)
発熱性好中球減少症	6 (17.6%)	8 (19.5%)	10 (14.1%)
血小板減少症	4 (11.8%)	6 (14.6%)	12 (16.9%)
リンパ球減少症	4 (11.8%)	4 (9.8%)	7 (9.9%)
胃腸障害	32 (94.1%)	39 (95.1%)	67 (94.4%)
下痢	26 (76.5%)	31 (75.6%)	52 (73.2%)
悪心	21 (61.8%)	27 (65.9%)	43 (60.6%)
嘔吐	12 (35.3%)	17 (41.5%)	25 (35.2%)
便秘	10 (29.4%)	11 (26.8%)	21 (29.6%)
腹痛	4 (11.8%)	6 (14.6%)	12 (16.9%)
口内炎	5 (14.7%)	5 (12.2%)	10 (14.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (88.2%)	34 (82.9%)	55 (77.5%)
疲労	18 (52.9%)	21 (51.2%)	32 (45.1%)
発熱	6 (17.6%)	7 (17.1%)	12 (16.9%)
無力症	6 (17.6%)	8 (19.5%)	12 (16.9%)
末梢性浮腫	7 (20.6%)	7 (17.1%)	8 (11.3%)
粘膜の炎症	4 (11.8%)	4 (9.8%)	9 (12.7%)
臨床検査	13 (38.2%)	16 (39.0%)	30 (42.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.6%)	8 (19.5%)	12 (16.9%)
体重減少	4 (11.8%)	7 (17.1%)	9 (12.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (14.7%)	6 (14.6%)	12 (16.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (11.8%)	4 (9.8%)	9 (12.7%)
代謝および栄養障害	19 (55.9%)	24 (58.5%)	34 (47.9%)
食欲減退	14 (41.2%)	17 (41.5%)	23 (32.4%)
低カリウム血症	5 (14.7%)	8 (19.5%)	12 (16.9%)
低マグネシウム血症	5 (14.7%)	5 (12.2%)	9 (12.7%)
高血糖	4 (11.8%)	5 (12.2%)	6 (8.5%)
筋骨格系および結合組織障害	16 (47.1%)	18 (43.9%)	29 (40.8%)
背部痛	6 (17.6%)	7 (17.1%)	12 (16.9%)
関節痛	5 (14.7%)	6 (14.6%)	11 (15.5%)
四肢痛	4 (11.8%)	4 (9.8%)	4 (5.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-05 SG Treated (N = 258)	Overall Targeted mTNBC (N = 366)	Overall Targeted mBC (N = 688)
神経系障害	17 (50.0%)	21 (51.2%)	27 (38.0%)
頭痛	7 (20.6%)	9 (22.0%)	11 (15.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (52.9%)	21 (51.2%)	33 (46.5%)
咳嗽	11 (32.4%)	12 (29.3%)	17 (23.9%)
呼吸困難	6 (17.6%)	7 (17.1%)	11 (15.5%)
皮膚および皮下組織障害	23 (67.6%)	29 (70.7%)	42 (59.2%)
脱毛症	18 (52.9%)	23 (56.1%)	32 (45.1%)
そう痒症	4 (11.8%)	6 (14.6%)	8 (11.3%)
斑状丘疹状皮疹	4 (11.8%)	4 (9.8%)	6 (8.5%)

AE = adverse event; 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; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1a

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 mTNBC group, Study IMMU-132-05 TPC group, and All Treated SG pool are not presented in the table.

The denominator for percentages was the number of patients in each subgroup.

Treatment-emergent adverse events are 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 subject 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.

The following terms are 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: ISS for JNDA, Table 14.3.2.2.1.6

IMMU-132-09 試験でよくみられた有害事象の発現率は、UGT1A1 の各遺伝子型を通じて概ね同程度であった（表 74）。UGT1A1 の各遺伝子型で最もよくみられた有害事象を以下に示す。

- UGT1A1*1/*1：好中球減少症（70.9%）、悪心（60.2%）及び下痢（58.3%）
- UGT1A1*1/*28：好中球減少症（72.3%）、下痢（64.7%）及び悪心（58.8%）
- UGT1A1*28/*28：好中球減少症（76.0%）、下痢（68.0%）及び悪心（56.0%）

IMMU-132-09 試験において、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*28 アレルヘテロ接合体又は UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有する被験者よりも発現率が高かった（10%超）有害事象は、貧血、血小板減少症、頻脈、好中球減少性大腸炎、粘膜炎症、ALT 増加、血中ビリルビン増加、低カリウム血症及び背部痛であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.6）。

IMMU-132-09 試験の UGT1A1 遺伝子型に基づくサブグループでの全体的な有害事象プロファイルは、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 集団と同様であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.6）。UGT1A1 遺伝子型の「その他」及び UGT1A1 遺伝子型の「欠測／未実施」のデータについては、CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.6 に示した。

表 74　IMMU-132-09 試験 SG 群で被験者の 10%以上に報告された有害事象：
UGT1A1 遺伝子型別（HR+/HER2− mBC ISS 集団[1]）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*1	103	128	285
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events	103 (100.0%)	128 (100.0%)	285 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	85 (82.5%)	105 (82.0%)	226 (79.3%)
好中球減少症	73 (70.9%)	92 (71.9%)	196 (68.8%)
貧血	34 (33.0%)	47 (36.7%)	112 (39.3%)
白血球減少症	17 (16.5%)	21 (16.4%)	49 (17.2%)
リンパ球減少症	11 (10.7%)	13 (10.2%)	33 (11.6%)
胃腸障害	96 (93.2%)	119 (93.0%)	266 (93.3%)
悪心	62 (60.2%)	81 (63.3%)	183 (64.2%)
下痢	60 (58.3%)	70 (54.7%)	169 (59.3%)
便秘	37 (35.9%)	47 (36.7%)	105 (36.8%)
嘔吐	25 (24.3%)	36 (28.1%)	101 (35.4%)
腹痛	21 (20.4%)	27 (21.1%)	64 (22.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (69.9%)	91 (71.1%)	215 (75.4%)
疲労	37 (35.9%)	48 (37.5%)	134 (47.0%)
無力症	22 (21.4%)	23 (18.0%)	44 (15.4%)
発熱	14 (13.6%)	19 (14.8%)	40 (14.0%)
感染症および寄生虫症	40 (38.8%)	50 (39.1%)	129 (45.3%)
尿路感染	12 (11.7%)	14 (10.9%)	36 (12.6%)
臨床検査	32 (31.1%)	43 (33.6%)	96 (33.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (13.6%)	21 (16.4%)	40 (14.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (12.6%)	17 (13.3%)	34 (11.9%)
代謝および栄養障害	39 (37.9%)	55 (43.0%)	145 (50.9%)
食欲減退	21 (20.4%)	28 (21.9%)	75 (26.3%)
筋骨格系および結合組織障害	46 (44.7%)	57 (44.5%)	129 (45.3%)
背部痛	12 (11.7%)	15 (11.7%)	45 (15.8%)
関節痛	14 (13.6%)	15 (11.7%)	35 (12.3%)
神経系障害	43 (41.7%)	57 (44.5%)	140 (49.1%)
頭痛	23 (22.3%)	28 (21.9%)	64 (22.5%)
精神障害	23 (22.3%)	29 (22.7%)	61 (21.4%)
不眠症	12 (11.7%)	17 (13.3%)	37 (13.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (45.6%)	63 (49.2%)	141 (49.5%)
呼吸困難	20 (19.4%)	27 (21.1%)	50 (17.5%)
咳嗽	18 (17.5%)	21 (16.4%)	54 (18.9%)
鼻出血	12 (11.7%)	16 (12.5%)	25 (8.8%)
皮膚および皮下組織障害	60 (58.3%)	79 (61.7%)	188 (66.0%)
脱毛症	45 (43.7%)	57 (44.5%)	132 (46.3%)
発疹	11 (10.7%)	17 (13.3%)	43 (15.1%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
UGT1A1 Genotype: *1/*28	119	137	272
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events	119 (100.0%)	137 (100.0%)	271 (99.6%)
血液およびリンパ系障害	97 (81.5%)	112 (81.8%)	214 (78.7%)
好中球減少症	86 (72.3%)	100 (73.0%)	184 (67.6%)
貧血	43 (36.1%)	48 (35.0%)	106 (39.0%)
白血球減少症	15 (12.6%)	17 (12.4%)	46 (16.9%)
リンパ球減少症	16 (13.4%)	17 (12.4%)	32 (11.8%)
胃腸障害	113 (95.0%)	130 (94.9%)	252 (92.6%)
下痢	77 (64.7%)	89 (65.0%)	171 (62.9%)
悪心	70 (58.8%)	83 (60.6%)	169 (62.1%)
便秘	45 (37.8%)	52 (38.0%)	106 (39.0%)
嘔吐	28 (23.5%)	37 (27.0%)	82 (30.1%)
腹痛	23 (19.3%)	26 (19.0%)	50 (18.4%)
上腹部痛	16 (13.4%)	17 (12.4%)	27 (9.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (76.5%)	103 (75.2%)	203 (74.6%)
疲労	49 (41.2%)	60 (43.8%)	127 (46.7%)
無力症	30 (25.2%)	32 (23.4%)	46 (16.9%)
発熱	20 (16.8%)	22 (16.1%)	41 (15.1%)
末梢性浮腫	12 (10.1%)	13 (9.5%)	31 (11.4%)
粘膜の炎症	14 (11.8%)	16 (11.7%)	26 (9.6%)
臨床検査	37 (31.1%)	47 (34.3%)	102 (37.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (10.9%)	16 (11.7%)	31 (11.4%)
代謝および栄養障害	55 (46.2%)	68 (49.6%)	144 (52.9%)
食欲減退	27 (22.7%)	34 (24.8%)	66 (24.3%)
低カリウム血症	18 (15.1%)	22 (16.1%)	53 (19.5%)
筋骨格系および結合組織障害	54 (45.4%)	64 (46.7%)	132 (48.5%)
関節痛	19 (16.0%)	23 (16.8%)	51 (18.8%)
背部痛	15 (12.6%)	17 (12.4%)	45 (16.5%)
神経系障害	47 (39.5%)	57 (41.6%)	114 (41.9%)
頭痛	16 (13.4%)	21 (15.3%)	39 (14.3%)
浮動性めまい	12 (10.1%)	16 (11.7%)	35 (12.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (36.1%)	56 (40.9%)	127 (46.7%)
呼吸困難	19 (16.0%)	24 (17.5%)	53 (19.5%)
皮膚および皮下組織障害	80 (67.2%)	92 (67.2%)	171 (62.9%)
脱毛症	64 (53.8%)	73 (53.3%)	128 (47.1%)
そう痒症	17 (14.3%)	18 (13.1%)	33 (12.1%)
UGT1A1 Genotype: *28/*28	25	30	71
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events	25 (100.0%)	30 (100.0%)	71 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	23 (92.0%)	28 (93.3%)	66 (93.0%)
好中球減少症	19 (76.0%)	23 (76.7%)	52 (73.2%)
貧血	12 (48.0%)	14 (46.7%)	36 (50.7%)
血小板減少症	4 (16.0%)	6 (20.0%)	12 (16.9%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132-09 SG Treated (N = 268)	Overall Targeted HR+/HER2- mBC (N=322)	Overall Targeted mBC (N = 688)
心臓障害	3 (12.0%)	3 (10.0%)	6 (8.5%)
頻脈	3 (12.0%)	3 (10.0%)	4 (5.6%)
胃腸障害	23 (92.0%)	28 (93.3%)	67 (94.4%)
下痢	17 (68.0%)	21 (70.0%)	52 (73.2%)
悪心	14 (56.0%)	16 (53.3%)	43 (60.6%)
嘔吐	6 (24.0%)	8 (26.7%)	25 (35.2%)
便秘	6 (24.0%)	10 (33.3%)	21 (29.6%)
腹痛	6 (24.0%)	6 (20.0%)	12 (16.9%)
口内炎	4 (16.0%)	5 (16.7%)	10 (14.1%)
上腹部痛	3 (12.0%)	3 (10.0%)	6 (8.5%)
好中球減少性大腸炎	3 (12.0%)	3 (10.0%)	3 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (68.0%)	21 (70.0%)	55 (77.5%)
疲労	8 (32.0%)	11 (36.7%)	32 (45.1%)
発熱	4 (16.0%)	5 (16.7%)	12 (16.9%)
無力症	4 (16.0%)	4 (13.3%)	12 (16.9%)
粘膜の炎症	5 (20.0%)	5 (16.7%)	9 (12.7%)
感染症および寄生虫症	9 (36.0%)	11 (36.7%)	32 (45.1%)
尿路感染	3 (12.0%)	4 (13.3%)	7 (9.9%)
臨床検査	12 (48.0%)	14 (46.7%)	30 (42.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0%)	6 (20.0%)	12 (16.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.0%)	4 (13.3%)	12 (16.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (12.0%)	5 (16.7%)	9 (12.7%)
血中ビリルビン増加	4 (16.0%)	4 (13.3%)	6 (8.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (12.0%)	3 (10.0%)	4 (5.6%)
代謝および栄養障害	7 (28.0%)	10 (33.3%)	34 (47.9%)
食欲減退	5 (20.0%)	6 (20.0%)	23 (32.4%)
低カリウム血症	4 (16.0%)	4 (13.3%)	12 (16.9%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (40.0%)	11 (36.7%)	29 (40.8%)
関節痛	5 (20.0%)	5 (16.7%)	11 (15.5%)
背部痛	5 (20.0%)	5 (16.7%)	12 (16.9%)
筋痙縮	3 (12.0%)	3 (10.0%)	4 (5.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (44.0%)	12 (40.0%)	33 (46.5%)
咳嗽	4 (16.0%)	5 (16.7%)	17 (23.9%)
呼吸困難	4 (16.0%)	4 (13.3%)	11 (15.5%)
鼻出血	3 (12.0%)	3 (10.0%)	7 (9.9%)
皮膚および皮下組織障害	11 (44.0%)	13 (43.3%)	42 (59.2%)
脱毛症	9 (36.0%)	9 (30.0%)	32 (45.1%)
血管障害	4 (16.0%)	4 (13.3%)	11 (15.5%)
低血圧	3 (12.0%)	3 (10.0%)	5 (7.0%)

AE = adverse event; 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; TPC = treatment of physician's choice; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1a

[1] The ISS populations called the Study IMMU-132-01 HR+/HER2− mBC group, Study IMMU-132-09 TPC group, and Overall Targeted HR+/HER2− mBC pool are not presented in the table.
The denominator for percentages was the number of patients in each subgroup.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes are presented alphabetically and PTs within SOC are presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.2.1.6

Grade 3 以上の有害事象

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、Grade 3 以上の有害事象が報告された被験者の割合は、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（IMMU-132-05 試験：それぞれ 82.4%、72.9%及び 69.9%；IMMU-132-09 試験：92.0%、74.8%及び 67.0%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。同様の傾向が、Overall Targeted mTNBC 集団（82.9%、74.1%及び 69.4%）及び Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団（93.3%、75.9%及び67.2%）、並びにより広い集団である Overall Targeted mBC 集団（87.3%、75.0%及び68.4%）及び All Treated SG 集団（90.2%、76.2%及び 71.9%）でも認められた。Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団で報告された Grade 3 以上の有害事象を、それぞれ CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.2、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.2、Table 14.3.2.6.2.2 及び Table 14.3.2.6.2.1 に示した。

IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び 4 つの ISS 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 以上の有害事象を以下に示す（UGT1A1 遺伝子型の記載順：*1/*1、*1/*28、*28/*28）。

- IMMU-132-05 試験：好中球減少症（54.0%、49.0%、58.8%）、白血球減少症（9.7%、9.4%、14.7%）、貧血（6.2%、7.3%、17.6%）、発熱性好中球減少症（2.7%、5.2%、17.6%）、血小板減少症（0%、0%、11.8%）、白血球増加症（0.9%、0%、5.9%）、下痢（9.7%、12.5%、14.7%）、肺炎（0.9%、6.3%、5.9%）、敗血症（0%、0%、5.9%）及び血中 ALP 増加（0.9%、0%、5.9%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.2.1）
- IMMU-132-09 試験：好中球減少症（44.7%、56.3%、64.0%）、下痢（4.9%、11.8%、24.0%）、好中球減少性大腸炎（0%、1.7%、12.0%）、疲労（2.9%、6.7%、8.0%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（0%、0%、8.0%）、リンパ球減少症（3.9%、2.5%、8.0%）及び悪心（1.0%、0%、8.0%）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.2.3.4）
- Overall Targeted mTNBC 集団：好中球減少症（52.9%、47.4%、56.1%）、貧血（8.3%、6.7%、19.5%）、発熱性好中球減少症（4.5%、5.2%、19.5%）、下痢（7.0%、12.6%、17.1%）、血小板減少症（1.3%、0%、9.8%）、白血球増加症（0.6%、0%、7.3%）及び発疹（0%、0%、7.3%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.2）

- Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団 : 好中球減少症（44.5%、58.4%、66.7%）、下痢（6.3%、12.4%、20.0%）、白血球減少症（7.0%、10.2%、13.3%）、リンパ球減少症（3.1%、2.2%、10.0%）、好中球減少性大腸炎（0%、1.5%、10.0%）、急性腎障害（0.8%、0%、6.7%）、悪心（1.6%、0%、6.7%）、背部痛（0.8%、0%、6.7%）、γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.3%、0.7%、6.7%）及び低血圧（0%、0.7%、6.7%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.6.2）
- Overall Targeted mBC 集団 : 好中球減少症（49.1%、52.9%、60.6%）、下痢（6.7%、12.5%、18.3%）、貧血（8.1%、7.4%、15.5%）、白血球減少症（8.8%、12.1%、14.1%）及び発熱性好中球減少症（4.6%、5.9%、14.1%）（表 75）
- All Treated SG 集団 : 好中球減少症（43.3%、48.6%、58.0%）、貧血（9.4%、9.8%、21.4%）、白血球減少症（9.6%、12.6%、17.0%）、下痢（8.2%、11.7%、15.2%）、発熱性好中球減少症（5.5%、5.2%、14.3%）及びリンパ球減少症（4.1%、2.6%、8.0%）（表 75）

表 75　いずれかの UGT1A1 遺伝子型で被験者の 5%以上に報告された Grade 3 以上の有害事象（Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団）

Overall Targeted mBC 集団

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 285)	*1/*28 (N = 272)	*28/*28 (N = 71)
Participants with Any Grade 3 or Higher TEAEs	195 (68.4%)	204 (75.0%)	62 (87.3%)
血液およびリンパ系障害	150 (52.6%)	158 (58.1%)	53 (74.6%)
好中球減少症	140 (49.1%)	144 (52.9%)	43 (60.6%)
白血球減少症	25 (8.8%)	33 (12.1%)	10 (14.1%)
貧血	23 (8.1%)	20 (7.4%)	11 (15.5%)
発熱性好中球減少症	13 (4.6%)	16 (5.9%)	10 (14.1%)
リンパ球減少症	8 (2.8%)	6 (2.2%)	5 (7.0%)
血小板減少症	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (5.6%)
胃腸障害	34 (11.9%)	51 (18.8%)	21 (29.6%)
下痢	19 (6.7%)	34 (12.5%)	13 (18.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (7.0%)	29 (10.7%)	5 (7.0%)
疲労	9 (3.2%)	18 (6.6%)	3 (4.2%)
代謝および栄養障害	32 (11.2%)	38 (14.0%)	9 (12.7%)
低リン血症	16 (5.6%)	8 (2.9%)	2 (2.8%)

AE = adverse event; 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; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes are presented alphabetically and PTs within SOC are presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.6.2.2

All Treated SG 集団

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 416)	*1/*28 (N = 420)	*28/*28 (N = 112)
Participants with Any Grade 3 or Higher TEAEs	299 (71.9%)	320 (76.2%)	101 (90.2%)
血液およびリンパ系障害	212 (51.0%)	230 (54.8%)	84 (75.0%)
好中球減少症	180 (43.3%)	204 (48.6%)	65 (58.0%)
貧血	39 (9.4%)	41 (9.8%)	24 (21.4%)
白血球減少症	40 (9.6%)	53 (12.6%)	19 (17.0%)
発熱性好中球減少症	23 (5.5%)	22 (5.2%)	16 (14.3%)
リンパ球減少症	17 (4.1%)	11 (2.6%)	9 (8.0%)
胃腸障害	66 (15.9%)	82 (19.5%)	33 (29.5%)
下痢	34 (8.2%)	49 (11.7%)	17 (15.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (8.2%)	51 (12.1%)	12 (10.7%)
疲労	19 (4.6%)	36 (8.6%)	7 (6.3%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes are presented alphabetically and PTs within SOC are presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.6.2.1

5.1.6.2　　重篤な有害事象

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、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（IMMU-132-05 試験：それぞれ 38.2%、28.1%及び 22.1% ; IMMU-132-09 試験 : 48.0%、26.9%及び 25.2%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。同様の傾向が、Overall Targeted mTNBC 集団（43.9%、28.9%及び 22.9%）及び Overall Targeted HR+/HER2– mBC 集団（46.7%、28.5%及び 26.6%）、並びにより広い集団である Overall Targeted mBC 集団（45.1%、28.7%及び 24.6%）及び All Treated SG 集団（54.5%、31.9%及び 32.0%）でも認められた。Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2– mBC 集団、Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団で認められた重篤な有害事象を、それぞれ CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.5.2、並びに CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.5.2、Table 14.3.2.5.2.2 及び Table 14.3.2.5.2.1 に示した。

IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び 4 つの ISS 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%以上高かった重篤な有害事象を以下に示す（UGT1A1 遺伝子型の記載順 : *1/*1、*1/*28、*28/*28）。

- IMMU-132-05 試験：発熱性好中球減少症（2.7%、5.2%、11.8%）、貧血（0.9%、0%、5.9%）、血小板減少症（0%、0%、5.9%）及び敗血症（0%、0%、5.9%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.5.2.1）
- IMMU-132-09 試験：下痢（2.9%、5.9%、12.0%）、好中球減少症（1.0%、3.4%、12.0%）、腹痛（2.9%、0.8%、8.0%）、好中球減少性大腸炎（0%、1.7%、12.0%）、急性腎障害（0%、0%、8.0%）及び貧血（0%、0%、8.0%）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.2.4.6）
- Overall Targeted mTNBC 集団：発熱性好中球減少症（3.8%、4.4%、14.6%）及び貧血（1.3%、0%、7.3%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.5.2）
- Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団：下痢（2.3%、5.8%、10.0%）、好中球減少症（0.8%、2.9%、13.3%）、好中球減少性大腸炎（0%、1.5%、10.0%）、腹痛（3.1%、0.7%、6.7%）、急性腎障害（0.8%、0%、6.7%）及び貧血（0%、0%、6.7%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.5.2）
- Overall Targeted mBC 集団：発熱性好中球減少症（3.9%、4.4%、11.3%）、好中球減少症（1.4%、3.3%、7.0%）及び貧血（0.7%、0%、7.0%）（表 76）
- All Treated SG 集団：発熱性好中球減少症（4.8%、4.0%、11.6%）及び貧血（1.0%、0.2%、5.4%）（表 76）

表 76　いずれかの UGT1A1 遺伝子型で被験者の 4 例以上で報告された重篤な有害事象
（Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団）

Overall Targeted mBC 集団

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 285)	*1/*28 (N = 272)	*28/*28 (N = 71)
Participants with Any Treatment-Emergent SAEs	70 (24.6%)	78 (28.7%)	32 (45.1%)
血液およびリンパ系障害	16 (5.6%)	21 (7.7%)	18 (25.4%)
発熱性好中球減少症	11 (3.9%)	12 (4.4%)	8 (11.3%)
好中球減少症	4 (1.4%)	9 (3.3%)	5 (7.0%)
貧血	2 (0.7%)	0	5 (7.0%)
胃腸障害	22 (7.7%)	24 (8.8%)	12 (16.9%)
下痢	8 (2.8%)	13 (4.8%)	5 (7.0%)
嘔吐	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (2.8%)
腹痛	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (4.2%)
悪心	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.9%)	7 (2.6%)	1 (1.4%)
発熱	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	21 (7.4%)	21 (7.7%)	9 (12.7%)
肺炎	4 (1.4%)	8 (2.9%)	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	4 (1.4%)	7 (2.6%)	0
脱水	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 285)	*1/*28 (N = 272)	*28/*28 (N = 71)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.6%)	10 (3.7%)	3 (4.2%)
呼吸困難	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (1.4%)
胸水	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0

AE = adverse event; mBC = metastatic breast cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes are presented alphabetically and PTs within SOC are presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.5.2.2

All Treated SG 集団

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 416)	*1/*28 (N = 420)	*28/*28 (N = 112)
Participants with Any Treatment-Emergent SAEs	133 (32.0%)	134 (31.9%)	61 (54.5%)
血液およびリンパ系障害	30 (7.2%)	28 (6.7%)	25 (22.3%)
発熱性好中球減少症	20 (4.8%)	17 (4.0%)	13 (11.6%)
好中球減少症	8 (1.9%)	10 (2.4%)	6 (5.4%)
貧血	4 (1.0%)	1 (0.2%)	6 (5.4%)
胃腸障害	41 (9.9%)	39 (9.3%)	24 (21.4%)
下痢	16 (3.8%)	17 (4.0%)	8 (7.1%)
嘔吐	7 (1.7%)	5 (1.2%)	3 (2.7%)
腹痛	7 (1.7%)	4 (1.0%)	4 (3.6%)
悪心	6 (1.4%)	4 (1.0%)	3 (2.7%)
大腸炎	4 (1.0%)	3 (0.7%)	3 (2.7%)
小腸閉塞	1 (0.2%)	5 (1.2%)	2 (1.8%)
好中球減少性大腸炎	0	3 (0.7%)	5 (4.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (3.8%)	13 (3.1%)	4 (3.6%)
発熱	5 (1.2%)	4 (1.0%)	3 (2.7%)
感染症および寄生虫症	40 (9.6%)	41 (9.8%)	13 (11.6%)
肺炎	7 (1.7%)	14 (3.3%)	1 (0.9%)
尿路感染	7 (1.7%)	7 (1.7%)	2 (1.8%)
敗血症	7 (1.7%)	2 (0.5%)	2 (1.8%)
代謝および栄養障害	6 (1.4%)	8 (1.9%)	1 (0.9%)
脱水	2 (0.5%)	5 (1.2%)	1 (0.9%)
精神障害	3 (0.7%)	4 (1.0%)	1 (0.9%)
精神状態変化	0	4 (1.0%)	0

System Organ Class Preferred Term	*1/*1 (N = 416)	*1/*28 (N = 420)	*28/*28 (N = 112)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (5.0%)	20 (4.8%)	4 (3.6%)
呼吸困難	7 (1.7%)	4 (1.0%)	1 (0.9%)
胸水	4 (1.0%)	5 (1.2%)	0
呼吸不全	1 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (1.8%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; SOC = system organ class; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1
Denominator for percentages was big N.
Treatment-emergent adverse events are 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.
System organ classes are presented alphabetically and PTs within SOC are presented by descending order of the total frequencies.
The following terms are 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: ISS IA2, Table 14.3.2.5.2.1

5.1.6.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

IMMU-132-05 試験では、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*28 アレルホモ接合体を有する被験者と 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で同程度であった（それぞれ 5.9%、4.2%及び 4.4%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6）。

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、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（それぞれ 12.0%、5.9%及び 4.9%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。

All Treated SG 集団において、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者の 2 例以上で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は発熱性好中球減少症のみであり、本事象は All Treated SG 集団の UGT1A1*28/*28 アレルを有する被験者 2 例（1.8%）及び UGT1A1*1/*1 アレルを有する被験者 1 例（0.2%）で報告された（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.9.3.3）。

5.1.6.4　治験薬の減量に至った有害事象

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体又はヘテロ接合体を有する被験者の方が UGT1A1*1 アレルホモ接合体を有する被験者よりも高かった（IMMU-132-05 試験：それぞれ 35.3%、19.8%及び 17.7%；IMMU-132-09 試験：40.0%、41.2%及び 25.2%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。

4 つの ISS 集団では、治験薬の減量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 アレルホモ接合体を有する被験者よりも高かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6、Table 14.3.2.9.1.2 及び Table 14.3.2.9.1.3；CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6、Table 14.3.2.9.1.2 及び Table 14.3.2.9.1.3）。

5.1.6.5　　治験薬の投与中断に至った有害事象

IMMU-132-05 試験では、治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた被験者の割合は、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者と 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で同程度であった（それぞれ 64.7%、59.4%及び 64.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6）。

IMMU-132-09 試験では、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（それぞれ 76.0%、63.9%及び 68.0%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6）。

4 つの ISS 集団においても、治験薬の投与中断に至った有害事象に関して、UGT1A1*28 アレルホモ接合体を有する被験者で同様の結果が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.6、Table 14.3.2.9.2.2 及び Table 14.3.2.9.2.3 ; CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.6、Table 14.3.2.9.2.2 及び Table 14.3.2.9.2.3）。

5.1.6.6　　UGT1A1 遺伝子型が日本人被験者の安全性に及ぼす影響

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（表 13）。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。

5.1.7　　安全性に関連する他の観察項目

免疫原性

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 試験では、抗 SG 抗体の出現状況のモニタリングを実施した。SG 10 mg/kg を少なくとも 1 回投与された被験者における SG に対する抗薬物抗体（ADA）反応の概要及び試験間の比較結果については、CTD 2.7.2、Table 9 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 試験全体で、ADA の保有及び出現を評価するための免疫原性試料は、それぞれ 913 例及び 829 例において評価可能であった。個々の試験の免疫原性データのカットオフ日は CTD 5.3.5.4.2、併合免疫原性解析の概要（ISI）、Section 4.1.1 に示した。IMMU-132-06 試験、IMMU-132-09 試験及び GS-US-569-6172 試験は進行中であり、ADA 試料のカットオフ日は臨床データのカットオフ日よりも前であった。

ADA 出現率が評価可能であった被験者 829 例中 9 例（1.1%）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。試験治療下での ADA が検出された被験者では、ADA は、概して最終来院日（範囲［最終来院日で ADA が検出された被験者］：初回 SG 投与後 36～245 日）に検出された（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.3.5 及び Listing 1）。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 の抗体増強が確認された被験者は認められなかった。試験治療下で ADA が検出された被験者 9 例中 6 例において中和抗体（NAb）が陽性であった。これらの被験者において、SG に関連ありと判断された重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（CTD 5.3.5.4.2、ISI、Section 5.6.5）。試験治療下での ADA が出現した被験者のうち、過敏症+の有害事象が認められた被験者は 2 例（0.2%）のみで

あった（IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-06 試験で各 1 例）。これらの有害事象はいずれも ADA 陽性となった評価時点での発現ではなかった。これらの被験者の NAb の測定結果は陽性であった。免疫性有害事象が発現した被験者は認められなかった。過敏症+及び免疫性有害事象は CTD 5.3.5.4.2、ISI、Table 12 に定義した。

SG を投与された被験者における ADA の出現率は低かった。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。安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。免疫原性に関する安全性データを CTD 2.7.2、4.2.4 項に示した。

5.2　外因性要因

5.2.1　地域

IMMU-132-05 試験では、北米及び欧州の被験者は、SG 群でそれぞれ 167 例及び 91 例、TPC 群でそれぞれ 140 例及び 84 例であった（表 9）。IMMU-132-09 試験では、北米及び欧州の被験者は、SG 群でそれぞれ 113 例及び 155 例、TPC 群でそれぞれ 102 例及び 147 例であった（表 10）。IMMU-132-01 試験では、全被験者が北米での登録であった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 10.1 及び Section 10.2）。

IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、SG の投与期間の中央値は、欧州の方が北米よりも長かった（IMMU-132-05 試験：欧州 5.09 ヵ月、北米 4.04 ヵ月；IMMU-132-09 試験：欧州 4.67 ヵ月、北米 3.94 ヵ月）。両試験ともに、投与期間の中央値はいずれの地域でも SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1.7 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.1.1.7）。

IMMU-132-05 試験の SG 群及び TPC 群において、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全体の発現率は、両地域間で同程度であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.7）。IMMU-132-09 試験では、各地域における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。SG 群における Grade 3 以上の有害事象の発現率は、北米で 77.9%、欧州で 71.0%であり、重篤な有害事象の発現率は、北米で 24.8%、欧州で 29.7%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.1.1.7）。

IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた有害事象は、北米では悪心（66.5%）、下痢（65.3%）、好中球減少症（64.7%）及び疲労（58.1%）であり、欧州では下痢（64.8%）、好中球減少症（62.6%）、脱毛症（59.3%）及び悪心（54.9%）であった。IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた有害事象は、北米では好中球減少症（79.6%）、悪心（66.4%）、疲労（60.2%）及び下痢（59.3%）であり、欧州では好中球減少症及び下痢（各 63.9%）、悪心（52.9%）、並びに脱毛症（47.1%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.7 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Table 14.3.2.2.1.7）。

5.3　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 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。

5.3.1 UGT1A1 阻害剤

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。

5.3.2 UGT1A1 誘導剤

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。

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。

5.4 妊娠時及び授乳時の使用

5.4.1 妊娠

IMMU-132-09 試験 SG 群では妊娠の報告はなかった。IMMU-132-05 試験 SG 群で妊娠が 1 件報告された（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.10 及び CTD 5.3.5.3.1、ISS IA2、Listing 16.2.10）。GS-US-569-6172 試験では、データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、第 1 相パート又は第 2 相 mTNBC コホートのいずれにおいても妊娠の報告はなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Listing 16.2.8.5.1 及び Listing 16.2.8.5.2）。

妊婦を対象とした適切かつ管理された SG の試験は実施されていない。

SG の生殖発生毒性試験は実施されていない。

SG の作用機序に基づくと、妊娠中に SG を投与した場合、催奇形性及び／又は胚・胎児死亡が生じるおそれがある。SG には遺伝毒性成分である SN-38 が含まれており、細胞分裂の活発な細胞を標的とする。

妊娠可能な女性には、SG の投与期間中及び SG の最終投与後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用するように説明を行う。妊娠可能な女性パートナーを有する男性には、SG の投与期間中及び SG の最終投与後 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用するように説明を行う。

5.4.2 授乳

SG 又は SG に含まれる SN-38 のヒト母乳中への移行、授乳中の乳児への影響及び母乳産生への影響に関する情報はない。授乳中の乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため、女性には SG の投与期間中及び SG の最終投与後 1 ヵ月間は授乳しないように説明を行う。

5.5 過量投与

SG は医療従事者によって投与される。したがって、偶発的過量投与が生じるリスクは低いと考えられる。SG の ISS に含めた臨床試験において、過量投与が生じた被験者はいなかった。

IMMU-132-01 試験では、SG の用量として最大 18 mg/kg（SG の最大推奨用量である 10 mg/kg の約 1.8 倍）の投与が計画されていた。本用量を投与された被験者では、重度の好中球減少症の発現率が高かった。

SG の過量投与に対する治療は、一般的な支持療法により実施する（バイタルサインのモニタリングや被験者の臨床状態の観察を含む）。SG の過量投与に対する既知の解毒剤はない。

5.6　　薬物乱用

SG の乱用及び依存性を評価するための試験は実施されていない。SG の作用機序及び安全性プロファイルに基づくと、SG の乱用又は依存性が生じる可能性はないと予測される。SG は医療従事者が点滴静注により投与し、被験者による投与は行わないため、乱用が生じる可能性は極めて低い。SG の ISS に含めた臨床試験では、薬物乱用が認められた被験者の報告はなかった。

5.7　　離脱症状及び反跳現象

SG が有害な離脱症状又は反跳現象を引き起こす可能性は低いと考えられる。イリノテカン／SN-38 の反跳現象又は離脱作用の報告はない [2]。離脱症状及び／又は反跳現象を評価するようにデザインされた SG の試験は実施されていない。SG の ISS に含めた臨床試験では、離脱症状又は反跳現象を発現した被験者の報告はなかった。

5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに、自動車運転及び機械操作に対する SG の影響を評価する試験は実施されていない。

自動車運転及び機械操作に対する SG の影響は軽微である。SG の使用時に浮動性めまいや疲労などの毒性が報告されており、これらの毒性によって自動車運転や機械操作中のリスクが上昇するおそれがある。

6　市販後及びコンパッショネートユースのデータ

SG は、転移・再発 TNBC 患者の治療薬として 2020 年 4 月 22 日に米国で最初に製造販売承認されて以降、海外各国で転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC を含めた既承認の適応症を対象として投与されている。また、非小細胞肺癌（NSCLC）及びその他の固形癌を対象とした進行中の臨床試験でも SG が投与されている。20■ 年 ■ 月 ■ 日現在、SG が投与された累積患者数は ■■■■ 例（臨床試験の約 ■■■ 例を含む）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。SG の全体のベネフィットリスク評価に変更はなく、既承認の適応症及び臨床試験での使用において引き続きポジティブな評価がなされている。

7　臨床試験全体を通じた安全性の要約

臨床開発プログラムの概要

本申請は、日本人被験者を対象とした GS-US-569-6172 試験並びに 4 つの海外試験に登録された被験者で構成される 10 集団（ISS 集団を含む）（IMMU-132-01 試験 mTNBC 集団、IMMU-132-01 試験 HR+/HER2− mBC 集団、IMMU-132-05 試験 SG 群、IMMU-132-05 試験 TPC 群、IMMU-132-09 試験 SG 群、IMMU-132-09 試験 TPC 群、Overall Targeted mTNBC 集団、Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団、Overall Targeted mBC 集団及び All Treated SG 集団）から得られた安全性データによって裏付けられている。

本文書の安全性の主要解析は、第 3 相試験である IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と TPC 群の比較データに基づく。GS-US-569-6172 試験は、国内承認申請を裏付ける日本人被験者の安全性データを提供する。また、IMMU-132-01 試験及び IMMU-132-06 試験から、補足的な安全性データが得られている。

ISS 集団の結果

被験者集団

- 上記の試験に組み入れられた被験者集団は多数の前治療歴を有しており、アンメットメディカルニーズが最も高い局所進行又は転移・再発 TNBC 患者集団及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者集団を反映している。全身療法による前治療レジメン数の中央値は、IMMU-132-05 試験の SG 群及び TPC 群、並びに Overall Targeted mTNBC 集団で 4、IMMU-132-09 試験の SG 群及び TPC 群、並びに Overall Targeted HR+/HER2− mBC 集団で 7、Overall Targeted mBC 集団で 6 であった。

主な安全性所見

- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、曝露期間は SG 群の方が TPC 群よりも長かった。投与期間の中央値は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 4.39 ヵ月（範囲：0.03～29.57 ヵ月）、TPC 群で 1.26 ヵ月（範囲：0.03～15.34 ヵ月）であり、IMMU-132-09 試験では SG 群で 4.11 ヵ月（範囲：0.03～30.62 ヵ月）、TPC 群で 2.33 ヵ月（範囲：0.03～22.31 ヵ月）であった。SG の投与期間の中央値は、IMMU-132-05 試験、IMMU-132-09 試験及び 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。
- 有害事象
  - 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。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。Grade 3 以上の有害事

象及び重篤な有害事象の発現率は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で概ね同程度であった。

- IMMU-132-05 試験 SG 群で最もよくみられた有害事象は、下痢、好中球減少症及び悪心であり、これらの発現率はいずれも SG 群の方が TPC 群よりも高かった。好中球減少症及び悪心の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり、下痢の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった。IMMU-132-09 試験 SG 群で最もよくみられた有害事象は、好中球減少症、下痢及び悪心であり、これらの発現率はいずれも SG 群の方が TPC 群よりも高かった。好中球減少症の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であり、下痢及び悪心の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった。下痢、好中球減少症及び悪心の発現率は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で概ね同程度であった。

- 死亡
  - 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。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（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.01 / PYE［0.00、0.04］及び 0.08 / PYE［0.02、0.22］）、EAIR の差（95% CI）は−0.07 / PYE（−0.21、0.00）であった。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）。これら 6 件の有害事象のうち、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）。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（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.05 / PYE［0.02、0.10］及び 0.00 / PYE［0.00、0.05］）、EAIR の差（95% CI）は 0.05 / PYE（−0.01、0.10）であった。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の発現率は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で同程度であった。

- 有害事象による投与中止
  - IMMU-132-05 試験及び 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低く、SG 群と TPC 群で同程度であった（IMMU-132-05 試験 : SG 群 4.7%、TPC 群 5.4% ; IMMU-132-09 試験 : 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 は、IMMU-132-05 試験では 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。IMMU-132-09 試験では 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。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で同程度であった。

- 注目すべき有害事象
  - IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、注目すべき有害事象である下痢の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高く（IMMU-132-05 試験 : SG 群 65.1%、TPC 群 17.0%、

IMMU-132-09 試験：SG 群 61.9%、TPC 群 22.9%）、3 つの ISS 集団と一致していた。両投与群で認められた下痢の有害事象の大部分が Grade 1～2 であり、治験薬の減量や投与中断には至らなかった。両試験ともに、各 1 例が下痢により SG の投与中止に至った。

- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、好中球減少症+の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高く（IMMU-132-05 試験 : SG 群 65.1%、TPC 群 44.2% ; IMMU-132-09 試験 : SG 群 72.8%、TPC 群 55.4%）、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で概ね一致していた。SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 3 又は 4 であり、好中球減少症+により SG の投与中止に至った被験者の割合は IMMU-132-05 試験で 0%、IMMU-132-09 試験で 0.7%であった。
- 発熱性好中球減少症の発現率は、IMMU-132-05 試験では SG 群の方が TPC 群よりも高く（SG 群：5.8%、TPC 群：2.7%）、IMMU-132-09 試験では SG 群と TPC 群で同程度であり（SG 群：6.0%、TPC 群：4.4%）、SG 群における発現率は 3 つの ISS 集団で同程度であった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、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いなかった。
- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、感染症+の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 53.9%、TPC 群 36.2% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 37.7%、TPC 群 26.9%）。SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であり、感染症+により SG の投与中止に至った被験者の割合は IMMU-132-05 試験で 1.2%、IMMU-132-09 試験で 1.1%であった。感染症+が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で概ね同程度であった。
- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、ニューロパチー+の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも低かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 14.3%、TPC 群 21.9% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 16.4%、TPC 群 24.9%）。SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であり、IMMU-132-05 試験 SG 群では、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。ニューロパチー+により SG の投与中止に至った被験者の割合は、IMMU-132-05 試験で 0%、IMMU-132-09 試験で 0.4%であった。ニューロパチー+が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で同程度であった。
- IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、過敏症+の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（IMMU-132-05 試験：SG 群 34.1%、TPC 群 21.9% ; IMMU-132-09 試験：SG 群 26.5%、TPC 群 19.3%）。両試験ともに、SG 群及び TPC 群で認められた事象の大部分が Grade 1 又は 2 であり、過敏症+により SG の投与中止に至った被験者はいなかった。IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験では、アナフィラキシー反応を発現した被験者はいなかった。過敏症+が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で概ね同程度であった。
- 肺関連事象+は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 2 例（0.8%）、TPC 群で 1 例（0.4%）に発現し、IMMU-132-09 試験では SG 群で 0 例、TPC 群で 2 例（0.8%）に発現した。肺関連事象+が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で同程度であった。

- 臨床検査値異常
  - Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 63.0%（162 例）、TPC 群で 49.3%（108 例）であり、IMMU-132-09 試験では SG 群で 64.9%（172 例）、TPC 群で 49.2%（119 例）であった。Grade 4 の臨床検査値異常の発現率は、IMMU-132-05 試験では SG 群で 21.0%（54 例）、TPC 群で 16.9%（37 例）であり、IMMU-132-09 試験では SG 群で 26.0%（69 例）、TPC 群で 18.6%（45 例）であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験の SG 群と 3 つの ISS 集団で同程度であった。

<u>GS-US-569-6172 試験の日本人被験者の結果</u>

全体として、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。

被験者集団

- GS-US-569-6172 試験 SG 群の被験者集団は多数の前治療歴を有していた。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、日本人の転移・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た。

主な安全性所見

- GS-US-569-6172 試験 SG 群では、投与期間の中央値は 5.1 ヵ月であった。
- 有害事象
  - GS-US-569-6172 試験 SG 群では、全被験者（100%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は、好中球減少症（86.1%）、白血球減少症（63.9%）及び悪心（63.9%）であった。
  - GS-US-569-6172 試験 SG 群で Grade 3 以上の有害事象が報告された被験者の割合は 72.2%であった。最もよくみられた 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（11.1%）であった。
  - GS-US-569-6172 試験 SG 群で重篤な有害事象が報告された被験者の割合は 13.9%であった。GS-US-569-6172 試験 SG 群で報告された重篤な有害事象は、COVID-19、痔核、好中球減少性大腸炎、小腸穿孔及び腫瘍疼痛であった。
- 死亡
  - GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 2 相パ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。
- 有害事象による投与中止
  - GS-US-569-6172 試験 SG 群で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。
- 注目すべき有害事象
  - ISS 集団を対象とした解析と同様に、注目すべき有害事象は、下痢、好中球減少症+、発熱性好中球減少症、感染症+、ニューロパチー+、過敏症+及び肺関連事象+と定義した。GS-US-569-6172 試験 SG 群では、注目すべき有害事象の発現率は 94.4%であった。

- GS-US-569-6172 試験 SG 群では、好中球減少症+の大部分は好中球数減少の事象であり、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及び減量により管理可能であった。肺関連事象+の報告はなかった。

- 臨床検査値異常
  - GS-US-569-6172 試験 SG 群では、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。

結論

SG は、IMMU-132-05 試験及び IMMU-132-09 試験において、局所進行又は転移・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。

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。

8　参考文献

1 Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384 (16):1529-41.

2 CAMPTOSAR®, Pfizer Inc. CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride) injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. NY, NY. Revised January. 2022.

3 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.

4 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.

5 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 4.2023 Breast Cancer 2023:1-256.

6 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.

7 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;S0140-6736 (23):01245-X.

8 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

9 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

10 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.

9　付録

9.1　安全性に関する試験の概要表

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	IMMU-132-05 (ASCENT)	To compare the efficacy of SG to TPC as measured by independently reviewed PFS in BM-negative participants	Phase 3, randomized, open-label, controlled, multicenter	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle OR • Single-agent TPC[a]	Until PD or unacceptable toxicity	Randomized: Total: 529 SG: 267 TPC: 262 Treated: Total: 482 SG: 258 TPC: 224	Participants with locally advanced or metastatic TNBC who were either refractory or had relapsed after at least 2 prior standard-of-care chemotherapy regimens.	Study completed: IMMU-132-05 Final
Study Reports of Controlled Clinical Studies	IMMU-132-09 (TROPiCS-02)	To assess and compare the efficacy of SG to TPC as measured by PFS as determined by BICR using RECIST v1.1	Phase 3, open-label, randomized, multicenter, international	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle OR • Single-agent TPC[a]	Until PD or unacceptable toxicity	Randomized: Total: 543 SG: 272 TPC: 271 Treated: Total: 517 SG: 268 TPC: 249	Participants with metastatic or locally recurrent inoperable HR+/HER2− breast cancer who have been treated with CDK 4/6 inhibitor, endocrine therapy, taxane, and at least 2 but no more than 4 prior chemotherapy regimens for metastatic disease.	Study ongoing; IMMU-132-09 Primary IMMU-132-09 Interim 2
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	GS-US-569-6172 (ASCENT J02)	Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent administered in 3-week treatment cycles in Japanese patients with advanced solid tumors and to determine the RP2D of SG in Japanese patients with advanced solid tumors	Phase 1: open-label, multicenter, sequential dose-escalation Phase 2: open-label, multicenter, dose-expansion, multi-arm	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[b]	Until PD or unacceptable toxicity	Phase 1 part (advanced solid tumor): 15 Phase 2 part (metastatic TNBC cohort): 36 (HR+/HER2− metastatic breast cancer cohort): approximately 41 (planned) (metastatic UC cohort): approximately 41 (planned)	Phase 1 part: Participants with advanced solid tumor that is refractory to or intolerant of all standard therapy or for which no standard therapy is 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	Study ongoing; GS-US-569-6172 Primary TNBC

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
		Phase 2 (metastatic TNBC cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with metastatic mTNBC (HR+/HER2– metastatic breast cancer cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer (metastatic UC cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with metastatic UC					for unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer. (HR+/HER2– metastatic breast cancer cohort): Participants with HR+/HER2– metastatic breast cancer who were refractory to or relapsed after 2 prior systemic chemotherapy regimens for metastatic disease. (metastatic UC cohort): Participants with metastatic or locally advanced unresectable UC.	
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IMMU-132-01	Phase 1: To evaluate the safety and tolerability of SG as a single agent and to determine a maximum acceptable dose 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.	Phase 1/2, open-label, single-arm, basket	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle[c]	Until PD or unacceptable toxicity	Total: 402[d] HR+/HER2−: 54[e] TNBC: 108[f]	Participants with metastatic epithelial cancer that was relapsed or refractory to at least 1 standard therapy for their tumor type. Participants with HR+/HER2− metastatic breast cancer had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting.	Study completed; IMMU-132-01 Interim IMMU-132-01 Final

2.7.4 臨床的安全性

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

Type of Study	Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Participants	Study Population/ Entry Criteria	Study Status; Type of Report
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IMMU-132-06 (TROPHY-U-01)	To assess the ORR as centrally reviewed by an IRC (also referred to as independent review assessment)	Phase 2, open-label, multicenter, international	• SG 10 mg/kg IV infusion on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle	Until PD or unacceptable toxicity	Enrolled: Total: 182 Cohort 1: 151 Cohort 2: 31 Treated: Total: 135 Cohort 1: 113 Cohort 2: 22	Cohort 1: Participants with metastatic UC who progressed after platinum-based and PD-1/PD-L1–based therapies. Cohort 2: Platinum-ineligible participants with metastatic UC who progressed after PD-1/PD-L1–based therapy.	Study ongoing:

BICR = blinded independent central review; BM = brain metastasis; CDK = cyclin-dependent kinase; GBM = glioblastoma multiforme; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IRC = independent review committee; IV = intravenous; NSCLC = non–small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; PD = progressive disease; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death-ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D = recommended Phase 2 dose; SCLC = small-cell lung cancer; SG = sacituzumab govitecan; TNBC = triple-negative breast cancer; TPC = treatment of physician's choice; UC = urothelial cancer

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

b Starting doses of 6 mg/kg, subsequent doses of 10 mg/kg, and de-escalation to 8 mg/kg as needed, were planned during the dose escalation phase (Phase 1) of this study. The 10 mg/kg dose was determined as the recommended Phase 2 dose for the remainder of the study.

c Starting doses of 8, 10, 12, and 18 mg/kg were evaluated during the dose escalation phase (Phase 1) of this study.

d Of the 514 participants enrolled, 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. Patients with GBM were also eligible, but were not required to have metastatic disease.

e 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+/HER− who had progressed on at least 1 prior hormonal therapy in the metastatic setting, and had received at least 1 dose of 10 mg/kg SG.

f Overall, 144 participants with TNBC were enrolled in the study and received at least 1 dose of SG. Of these 144 participants, 108 had received at least 2 prior therapies for metastatic disease and were treated with SG at a starting dose of 10 mg/kg.

9.2　世界保健機関により推奨される顆粒球コロニー刺激因子製剤

G-CSF Drug Names According to WHO Preferred Drug Names	
BALUGRASTIM	LIPEGFILGRASTIM
COLONY STIMULATING FACTORS	MANNITOL; NARTOGRASTIM
EFLAPEGRASTIM	MECAPEGFILGRASTIM
EFLENOGRASTIM ALFA	NARTOGRASTIM
EMPEGFILGRASTIM	PEGFILGRASTIM
FILGRASTIM	PEGFILGRASTIM APGF
FILGRASTIM AAFI	PEGFILGRASTIM BMEZ
FILGRASTIM BIOSIMILAR 1	PEGFILGRASTIM CBQV
FILGRASTIM BIOSIMILAR 2	PEGFILGRASTIM JMDB
FILGRASTIM BIOSIMILAR 3	PEGNARTOGRASTIM
FILGRASTIM SNDZ	PEGTEOGRASTIM
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	PEGYLATED GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR; MITUMPROTIMUT-T	TBO FILGRASTIM
LENOGRASTIM	

G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; WHO = World Health Organization
Source: WHO Drug Dictionary March 2021

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

1　2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献.....3
2　2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献.....4
3　2.7.4 臨床的安全性で引用した文献.....5

1　2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

1 CAMPTOSAR®, Pfizer Inc. CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride) injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. NY, NY. Revised January. 2022.

2 Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Arrojo R, Liu D, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers. Bioconjug Chem 2015;26 (5):919-31.

3 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.

4 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

5 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.

6 Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res 2001;7 (8):2182-94.

7 Musolino A, Gradishar WJ, Rugo HS, Nordstrom JL, Rock EP, Arnaldez F, et al. Role of Fcgamma receptors in HER2- targeted breast cancer therapy. Journal for immunotherapy of cancer 2022;10 (1).

8 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in Oncology Version 4.2023 Breast Cancer. 2023:1-256.

9 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.

10 Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos 2000;28 (4):423-33.

11 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

12 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

2　2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

1 Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384 (16):1529-41.

2 Curtit E, Nerich V, Mansi L, Chaigneau L, Cals L, Villanueva C, et al. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis. Oncologist 2013;18 (6):667-74.

3 Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. Ann Oncol 2013;24 (1):101-8.

4 Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat 2005;90 (1):65-70.

5 Lower EE, Khan S, Kennedy D, Baughman RP. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. Breast Cancer (Dove Med Press) 2017;9:515-20.

6 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 4.2023 Breast Cancer. 2023:1-256.

7 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.

8 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;S0140-6736 (23):01245-X.

9 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

10 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

3　2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

1 Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384 (16):1529-41.

2 CAMPTOSAR®, Pfizer Inc. CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride) injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. NY, NY. Revised January. 2022.

3 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.

4 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.

5 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 4.2023 Breast Cancer 2023:1-256.

6 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.

7 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;S0140-6736 (23):01245-X.

8 TRODELVY, Gilead Sciences Ireland UC. Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Summary of Product Characteristics. County Cork, Ireland. Revised January. 2022:

9 TRODELVY® Gilead Sciences Inc. Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use. U.S. Prescribing Information. Foster City, CA.

10 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.