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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
略号一覧表 6
1　臨床試験一覧表 10
2　個々の試験の概要 13
2.1　IMMU-132-05 試験 13
2.1.1　試験の概要 13
2.1.2　有害事象一覧 34
2.1.3　副作用一覧 54
2.1.4　重篤な有害事象発現例の叙述 64
2.2　IMMU-132-09 試験 66
2.2.1　試験の概要 66
2.2.2　有害事象一覧 88
2.2.3　副作用一覧 107
2.2.4　重篤な有害事象発現例の叙述 117
2.3　GS-US-569-6172 試験 119
2.3.1　試験の概要 119
2.3.2　有害事象一覧 140
2.3.3　副作用一覧 146
2.3.4　重篤な有害事象発現例の叙述 150
2.4　IMMU-132-01 試験 151
2.4.1　試験の概要 151
2.4.2　有害事象一覧 159
2.4.3　副作用一覧 211
2.4.4　重篤な有害事象発現例の叙述 235

表目次

頁
表 1　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS（BM-ve 集団）.....22
表 2　SG 10 mg/kg 投与後の血清中 PK パラメータ.....25
表 3　IMMU-132-05 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....26
表 4　IMMU-132-05 試験：重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）　（安全性解析対象集団）.....27
表 5　IMMU-132-05 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）　（安全性解析対象集団）.....29
表 6　IMMU-132-05 試験で報告された有害事象（安全性解析対象集団）.....34
表 7　IMMU-132-05 試験で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）..54
表 8　IMMU-132-09 試験：有効性の結果の概要.....76
表 9　IMMU-132-09 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....80
表 10　IMMU-132-09 試験：重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）（安全性解析対象集団）.....82
表 11　IMMU-132-09 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）　（安全性解析対象集団）.....83
表 12　IMMU-132-09 試験で報告された有害事象（安全性解析対象集団）.....88
表 13　IMMU-132-09 試験で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）.....107
表 14　GS-US-569-6172 試験：有効性の結果の概要.....128
表 15　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：初回投与後の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータ（PK 解析対象集団［インテンシブサンプリング］）.....130
表 16　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....131
表 17　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：有害事象の概要 （転移・再発 TNBC、安全性解析対象集団）.....132
表 18　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：重篤な有害事象 （安全性解析対象集団）.....133
表 19　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：重篤な有害事象 （転移・再発 TNBC、安全性解析対象集団）.....134
表 20　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：よくみられた有害事象 （10%以上 [a]）（安全性解析対象集団）.....135
表 21　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：よくみられた有害事象 （10%以上）（転移・再発 TNBC、安全性解析対象集団）.....136
表 22　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）.....140
表 23　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）.....142
表 24　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）.....146
表 25　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）で報告された治験薬

と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）..... 148
表 26　有効性の結果..... 156
表 27　IMMU-132-01 試験（全被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）..... 159
表 28　IMMU-132-01 試験（転移・再発 TNBC 被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）..... 192
表 29　IMMU-132-01 試験（HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）..... 203
表 30　IMMU-132-01 試験（全被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）..... 211
表 31　IMMU-132-01 試験（転移・再発 TNBC 被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）..... 225
表 32　IMMU-132-01 試験（HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）..... 231

図目次

頁

図 1　IMMU-132-05 試験：IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（BM-ve 集団）.....23
図 2　SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体の平均血清中濃度の推移（片対数プロット）.....25
図 3　IMMU-132-09 試験：BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....78

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
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
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the concentration versus time curve from 0 to 168 hours after the first dose	初回投与後 0 時間から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積
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
BRCA1/2	breast cancer susceptibility gene 1 or 2	乳癌感受性遺伝子 1 又は 2
CAP	College of American Pathologists	米国病理学会
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C1D1	Cycle 1 Day 1	－
C1D8	Cycle 1 Day 8	－
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	大腸癌
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
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
ECG	electrocardiogram	心電図

略号	英語	日本語
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
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
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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
HRQOL	health-related quality of life	健康関連 QOL
ICH	The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
IULN	institutional upper limit of normal	施設基準値上限
LIR	local investigator review	治験責任医師（判定）
LSM	least-squares mean	最小二乗平均
MAD	maximum acceptable dose	最大許容量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
N	node	所属リンパ節（転移）
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	ー
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

略号	英語	日本語
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OS IA1	first planned interim superiority analysis for OS	事前に規定した OS の優越性を評価する初回中間解析
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
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
PT	preferred term	基本語
PYE	patient-years of exposure	患者年
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	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
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
SD	stable disease	安定
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
SOC	system organ class	器官別大分類
T	tumor	（原発）腫瘍
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
T_{max}	time of C_{max}	最高薬物濃度到達時間
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TPC	treatment of physician's choice	医師選択治療
Trop-2	trophoblast cell-surface antigen 2	－
TTD	time to deterioration	悪化までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
UC	urothelial cancer	尿路上皮癌

略号	英語	日本語
UGT1A1	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
UGT1A1-NM	UGT1A1-normal metabolizer	UGT1A1 の代謝活性が正常な群
UGT1A1-PM	UGT1A1-poor metabolizer	UGT1A1 の代謝活性が低い群
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

1　臨床試験一覧表

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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 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 HR+/HER2– metastatic breast cancer (metastatic UC cohort): To evaluate the efficacy of SG in Japanese patients with metastatic UC	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 after 2 prior systemic chemotherapy regimens for metastatic disease. (metastatic UC cohort): Participants with metastatic or locally advanced unresectable UC.	Study ongoing; GS-US-569-6172 Primary TNBC

2.7.6 個々の試験のまとめ
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-132-01	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− metastatic breast cancer: 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

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 515 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 SG 10 mg/kg.

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.

2　個々の試験の概要

2.1　IMMU-132-05 試験

2.1.1　試験の概要

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

実施医療機関：

本試験は以下に示す国／地域の 85 施設で実施された。

ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、スペイン、英国及び米国

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 11 月 7 日

最後の被験者の完了日：2020 年 3 月 11 日（有効性解析に関するデータカットオフ日）

最後の被験者の主要評価項目に関する最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

安全性解析に関する最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

安全性解析に関する最終データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発相：

第 3 相

目的及び評価項目：

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・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者におけるサシツズマブ　ゴビテカン（SG）の有効性を、独立判定委員会（IRC）の判定による無増悪生存期間（PFS）を指標として医師選択治療（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。

- SG の有効性を、intent-to-treat（ITT）集団における PFS を指標として TPC と比較評価する。
- SG の有効性を、ITT 集団及び脳転移のない（BM-ve）集団における全生存期間（OS）を指標として TPC と比較評価する。
- SG の有効性を、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）による客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）を指標として TPC と比較評価する。

- SG 投与による QOL を TPC と比較評価する。
- SG 投与時の安全性（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）を TPC と比較評価する。

本試験の探索的目的は以下のとおりであった。

- SG の免疫原性を明らかにする。
- SG の薬物動態（PK）を評価する。
- UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）、乳癌感受性遺伝子 1 又は 2（BRCA1/2）変異の有無を評価する。
- 腫瘍組織中バイオマーカー、trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）発現レベル及びその他の腫瘍マーカーを評価し、安全性を評価する。

本試験の主要評価項目は、試験への組入れ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（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）とした。

本試験の副次評価項目は以下のとおりであった。

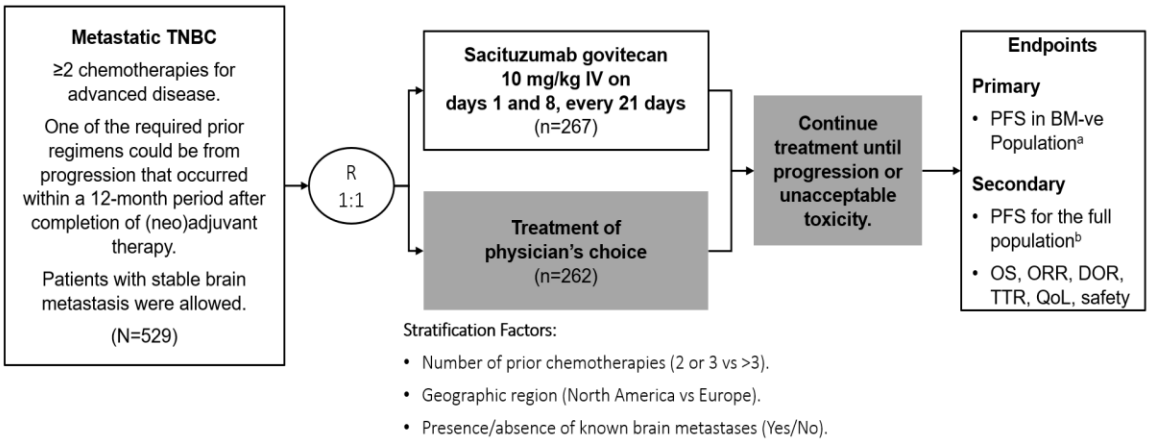
- ITT 集団における IRC 判定による PFS
- BM-ve 集団及び ITT 集団における OS（治験薬の投与開始から理由を問わない死亡までの期間）
- IRC 判定及び治験責任医師判定による ORR（最良総合効果として完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］のいずれかが確定された被験者の割合）
- IRC 判定及び治験責任医師判定による DOR（CR 又は PR が最初に確認された日から疾患進行［PD］又は死亡までの期間）
- IRC 判定及び治験責任医師判定による TTR（ランダム割付けから客観的奏効［CR 又は PR］が最初に確認された日までの期間）
- IRC 判定及び治験責任医師判定による臨床的有用率（CBR）（最良総合効果として CR、PR 又は少なくとも 6 ヵ月間の安定［SD］が確認された被験者の割合）
- PD までの期間（ランダム割付けから客観的腫瘍進行［死亡を除く］までの期間）
- QOL（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］の身体機能に関するドメインを用い、ベースライン、各サイクル開始及び最終来院時点で全被験者を対象に評価）
- 安全性（有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量又は中断に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図［ECG］など）

本試験の探索的評価項目は以下のとおりであった。

- SG の PK と免疫原性の関連性
- ノンコンパートメント解析による遊離 SN-38、総 SN-38、SN-38 のグルクロン酸抱合体（SN-38G）、総抗体及び SG の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$、$t_{1/2}$）
- UGT1A1、BRCA1/2 変異の有無に関する評価

- 被験者検体中の Trop-2 発現レベル（免疫組織化学染色法による測定）
- UGT1A1 遺伝子型別の Grade 3～5 の有害事象の発現率

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; TNBC = triple negative breast cancer; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; QoL = quality of life; R = randomized; TTR = time to response.

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を認め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。生殖細胞系列 BRCA1/2 変異陽性の患者におけるポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤による前治療歴については、標準化学療法による前治療歴 2 つのうちの 1 つとして許容された。

被験者は以下の投与群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割り付けされた。

- SG 群
- 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［Grade 2 以上のニューロパチーを有する患者を除く］のいずれか 1 つによる単剤療法とし、ランダム化前に決定）

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）、組入れ時点での脳転移（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。腫瘍縮小効果の評価は、コンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）検査により、最初の 9 ヵ月間は 6 週間ごと（試験期間を通して同一の画像検

査方法を用いた）、その後は投与中止を要する疾患進行が認められるまで 9 週間ごとに実施した。疾患進行による治験薬の投与中止は、治験責任医師により判断された。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腫瘍縮小効果の評価を継続した。

治験薬の投与を中止した全ての被験者を対象に、4 週間以内に試験終了時評価を実施した。治験薬の投与中止後は 4 週間ごとに生存状況及び新たな抗癌治療について追跡調査を行った。生存状況の確認には、各国の法令に準じて、公共のデータベース（社会保障番号）の使用も可能とすることとした。

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、試験期間中に計 4 回（20■ 年 ■ 月 ■ 日、■ 月 ■ 日、20■ 年 ■ 月 ■ 日及び 20■ 年 ■ 月 ■ 日）開催された。20■ 年 ■ 月 ■ 日の DMC 開催後、DMC は、試験の中止及びデータの最終解析の実施を勧告した。この時点で、PFS イベントは ■■ 件（事前に規定したイベント数 : 315 件）、OS イベントは ■■ 件（事前に規定したイベント数 : 330 件）観察されていた（事前に規定したイベント数に対し、それぞれ ■%に相当）。治験依頼者は DMC の勧告を受け入れ、米国食品医薬品局（FDA）に DMC の勧告を報告するとともに、DMC によるレビュー済みデータパッケージを提出した。その結果、FDA より、統計解析計画書（SAP）の改訂（最終解析に用いる PFS イベント数の明記及び PFS の主要解析における両側有意水準の調整）の要請があった。

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時：約 488 例の組入れを予定した。

解析時：解析対象集団別に以下の表に示す。

	SG **n (%)**	**TPC** **n (%)**	**Total** **n (%)**
Patients Screened	—	—	730
Patients Randomized (ITT Population)	267	262	529
Patients Randomized but not Treated	9 (3.4)	38 (14.5)	47 (8.9)
Received at Least 1 Dose of Study Treatment (Safety Population)	258 (96.6)	224 (85.5)	482 (91.1)
Brain Metastasis Negative Population	235 (88.0)	233 (88.9)	468 (88.5)

ITT = intent-to-treat; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages is the number of patients in the ITT Population for each treatment group.
Source: IMMU-132-05 Final, Table 14.1.1.1

診断及び主な選択基準:

本試験の主な適格性基準を以下に示す。

- 18 歳以上の女性及び男性
- TNBC であることが、治験実施医療機関の判定により米国臨床腫瘍学会／米国病理学会（ASCO/CAP）の基準に従って組織学的又は細胞学的に確認され、CT 又は MRI 画像に基づき局所進行又は転移・再発乳癌と診断されており、かつ、CT 又は MRI 画像により測定可能な病変を有する患者

- 脳転移のある患者については、治療後かつランダム割付け前の少なくとも 4 週間にわたって安定しており（MRI 画像に基づく）、少なくとも 2 週間にわたって高用量ステロイド（プレドニゾン換算で 20 mg 超）を使用していない場合に限り組入れ可能とした（20 mg/日以下の低用量ステロイドは、4 週間にわたって一定用量で使用されていた場合には組入れ可能とした）。
- 切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の標準化学療法レジメンによる前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた患者。当該前化学療法レジメンが TNBC に対する治療として使用されたか否かは問わないこととした。局所進行又は転移・再発乳癌に対する化学療法による前治療数に上限は設けなかった。
- 早期乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、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は、必要な化学療法レジメンによる前治療歴の 1 つとみなした。
- 全ての被験者がタキサン系薬剤による前治療歴（投与時の病期を問わない。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）を有することとした。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、当該レジメンを少なくとも 1 サイクル投与され、当該サイクル中又は終了時に禁忌又は不耐容が認められた場合には組入れ可能とした。
- 生殖細胞系列 BRCA1/2 変異陽性の患者における PARP 阻害剤（既承認）による前治療歴については、標準化学療法による前治療歴 2 つのうちの 1 つとして許容された。
- 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）が 0 又は 1 であること
- 3 ヵ月以上の生存が見込まれること
- 輸血の必要がなく十分な血液学的検査値を有すること（ヘモグロビン：9 g/dL 超、好中球絶対数：1500/mm^3 超、血小板数：100000/mm^3 超）
- 十分な腎及び肝機能を有すること（クレアチニンクリアランス：60 mL/min 超［Cockcroft-Gault の推定式による算出も許容］、ビリルビン：施設基準値上限［IULN］の 1.5 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］：IULN の 2.5 倍以下［肝転移が認められる場合は IULN の 5 倍以下］）、血清アルブミンが 3.0 mg/dL 以上であること
- 過去の抗癌治療（化学療法、放射線療法及び／又は大手術）から少なくとも 2 週間又は癌に対する抗体薬投与から少なくとも 3 週間経過していること
- 脱毛症及びニューロパチー（Grade 2 以下とする）を除き全ての急性毒性が Grade 1 以下に回復していること

投与期間：

被験者は、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。治験薬の投与を中止した後は、4 週間ごとに生存状況に関する追跡調査を実施した。追跡調査の方法は電話連絡も可能とし、乳癌に対する新たな治療に関する確認も含まれた。

被験薬、用量、用法及びロット番号：

21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注した。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

対照薬、用量及び用法：

TPC は、以下の 4 つの単剤療法レジメンのいずれか 1 つとし、各添付文書又は National Comprehensive Cancer Network 腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCN ガイドライン）に準拠した転移・再発乳癌に対する治療を行うものとした。強い毒性が認められた場合には、治験実施計画書に規定した基準に基づき用量調節を行うものとした。

- エリブリン:21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に静脈内投与（北米の施設では 1.4 mg/m^2、欧州の施設では 1.23 mg/m^2）
- カペシタビン:21 日間を 1 サイクルとし、1 日 2 回、Day 1～14 に経口投与（1000～1250 mg/m^2）後、1 週間休薬
- ゲムシタビン：28 日間を 1 サイクルとし、Day 1、8 及び 15 に点滴静注（800～1200 mg/m^2）
- ビノレルビン：1 週間を 1 サイクルとし、Day 1 に静脈内投与（25 mg/m^2）

統計手法：

解析対象集団

本試験のデータは、以下の解析対象集団を対象として要約した。

- BM-ve 集団：脳転移のない（ベースライン時点で脳転移なしとして層別ランダム化された）全ての被験者が含まれた。本集団を主要有効性解析対象集団とした。
- ITT 集団：ランダム割り付けされた全ての被験者が含まれ、解析は割り付けられた治療に基づき実施された。BM-ve 集団での主要解析の実施後に本集団での有効性解析を実施した。
- 安全性解析対象集団：SG 又は TPC を少なくとも 1 回投与された全ての被験者が含まれた。

有効性

有効性の主要評価項目：脳転移のない集団における独立判定委員会判定による無増悪生存期間

PFS は、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とした。

有効性の副次評価項目

Intent-to-treat 集団における独立判定委員会判定による無増悪生存期間

脳転移のない集団及び intent-to-treat 集団における全生存期間

OS は治験薬の投与開始から理由を問わない死亡までの期間とした。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による客観的奏効率

ORR は、最良総合効果として CR 又は PR のいずれかが確定された被験者の割合とした。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による奏効期間

DOR は、CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は死亡までの期間とした。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による奏効までの期間

TTR は、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とした。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による臨床的有用率

CBR は、最良総合効果として 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とした。

疾患進行までの期間

PD までの期間は、ランダム割付けから客観的腫瘍進行（死亡を除く）までの期間とした。

有効性の画像評価では、RECIST 第 1.1 版の基準に基づき、CT 又は MRI 検査画像を用いて腫瘍縮小効果、TTR、DOR 及び PD までの期間を検討した。

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。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、本主要解析の結果が有意であった場合に主な副次評価項目（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）について逐次的に検定を行った。本階層的手順で当該仮説が統計学的に有意とみなされるためには、上位の仮説全てで統計学的有意性が示される必要があった。本試験は事前に規定した PFS イベントの 315 件中 ■■ 件が発生した時点で中止したことから、O'Brien-Fleming 型の中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づき両側有意水準 α を 0.05 から 0.0443 に調整した。階層の下位にある事前に規定した 3 つの副次評価項目にもこの *P* 値を適用した。

主要解析である BM-ve 集団における PFS に関する SG 群と TPC 群の比較には、ランダム割付け時と同様の層別因子による層別 log-rank 検定を用いた。ハザード比及びその 95%信頼区間（CI）の推定には、投与群を唯一の共変量とし、ランダム割付け時と同様の層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。PFS は Kaplan-Meier 曲線を用いて経時的にプロットし、PFS 中央値及びその 95% CI は二重対数変換による Brookmeyer-Crowley 法により算出した。感度分析も実施した。

OS 及び DOR の解析には、PFS に関する主要解析と同様の手法を用いた。

ORR 及び CBR の解析及び群間比較には、ランダム割付け時と同様の層別因子による層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた。両側 95% CI は、Clopper-Pearson 正確法により算出した。

有効性のサブグループ解析

BM-ve 集団及び ITT 集団における PFS、OS 及び ORR の有効性評価項目について、サブグループ解析を実施し、フォレストプロットを作成した。

薬物動態

SG、遊離 SN-38、総 SN-38、SN-38G 及び総抗体の PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

安全性

SG 又は TPC を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性の評価対象とした。安全性及び忍容性は、有害事象、安全性に関する標準的な臨床検査項目（白血球分画及び血小板数を含む全血算、血清生化学的検査及び尿検査）、身体検査、ECG 及びバイタルサインのデータに基づき、最終データベースロック日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに得られたデータを評価した。有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）により集計し、有害事象及び臨床検査値異常は全て、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版の Grade 分類に基づき重症度別に分類した。有害事象及び臨床検査値異常は記述統計量を用いて集計した。

有害事象の発現頻度は、投与群別に要約した（SOC 及び PT 別）。死亡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並びに重篤な有害事象はそれぞれ個別に要約した。治験薬の投与中止理由は度数分布により投与群別に要約した。各評価時点のバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量はいずれも記述統計量を用いて投与群別に要約した。

注目すべき有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、好中球減少症+、発熱性好中球減少症、感染症+、貧血+、血小板減少症+、疲労（無力症含む）及びニューロパチー+とした（+：特定の有害事象用語の一群から構成される、注目すべき有害事象を意味する）。

定期的な安全性臨床検査データ（血液学的検査及び血清生化学的検査に基づく）は、被験者別に一覧化するとともに、適宜、記述統計量を用いて投与群別に要約した。また、適切と判断される場合、CTCAE の Grade 分類に基づき重症度別に分類した。各臨床検査項目について、最異常 CTCAE Grade の度数分布を投与群別に集計した。CTCAE に記載のない臨床検査項目については、異常値が認められた被験者の割合を投与群別に要約した。

結果の要約：

被験者の内訳及び人口統計学的特性

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）、治験薬の投与を受けた。このうち、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。

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、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：90.6%［213 例］、TPC 群：86.3%［201 例］）。15 例が治験薬の投与を継続中であり、全て SG 群であった。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、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%）。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、BM-ve 集団において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%）。

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、生存状況に関する追跡調査期間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%）。追跡調査期間の中央値は 8.71 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 集団の間で差はみられなかった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 10.2）。

最終データベースロック（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点では、全被験者が治験薬の投与を中止していた。安全性解析対象集団において、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、主要有効性解析（データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）時点の BM-ve 集団における結果と同様、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 87.6%及び 82.1%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.1.1.1）。最終データベースロック（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点で、全被験者が試験を中止していた。SG 群及び TPC 群の両群で、試験中止に至った主な理由は主要有効性解析（データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）の時点と同様、死亡であった（SG 群：73.6%、TPC 群：84.8%）。本試験が治験依頼者の判断により終了されたのに伴い、SG 群の 54 例（20.9%）及び TPC 群の 20 例（8.9%）が試験を中止し、中止理由は治験依頼者の判断とされた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.1.1.2.1）。

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%）、65 歳未満（それぞれ 81.3%及び 80.3%）であった。

BM-ve 集団の UGT1A1 遺伝子型（SG 群のみ）については、42.1%が UGT1A1*1/*1、35.7%が UGT1A1*1/*28 及び 12.8%が UGT1A1*28/*28 遺伝子型を有していた。

BM-ve 集団のスクリーニング時点の ECOG PS は、1 の被験者の方が 0 の被験者よりも多かった（それぞれ 56.0%及び 44.0%）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 10.4.2）。

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 集団の被験者の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（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 10.4.3）。

有効性の結果

有効性の主要評価項目：脳転移のない集団における独立判定委員会判定による無増悪生存期間

主要有効性解析（データカットオフ日：2020 年 3 月 11 日）から得られた BM-ve 集団における IRC 判定による PFS の結果を表 1 に示す。

表 1　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

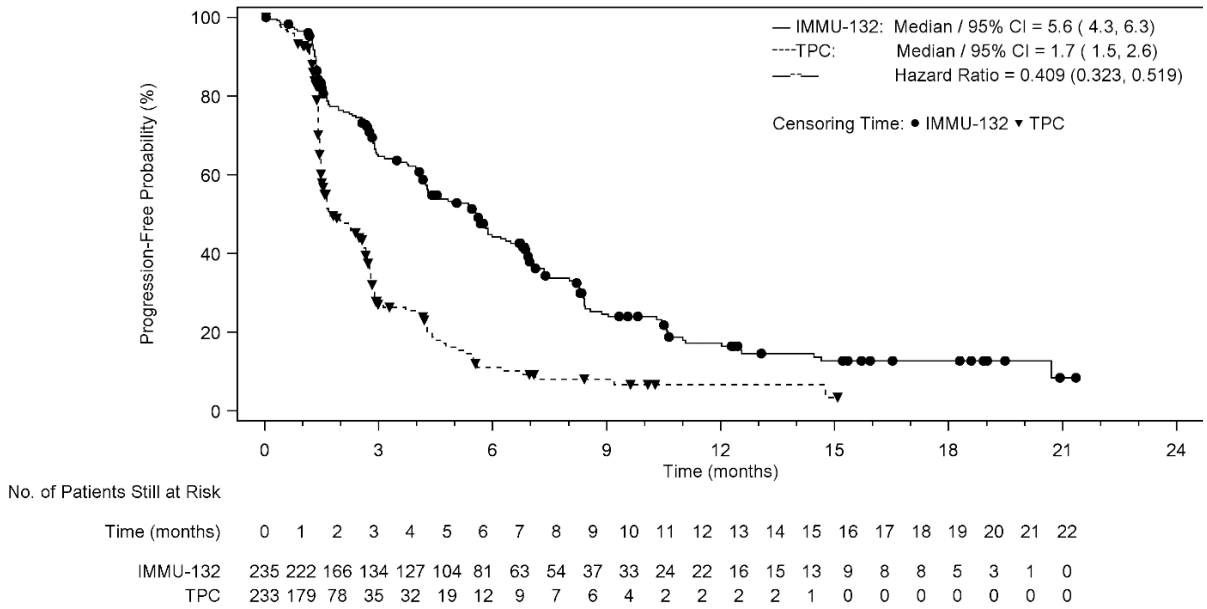
SG は有効性の主要評価項目（BM-ve 集団における IRC 判定による PFS）を達成した。BM-ve 集団において、SG 群は TPC 群と比較して統計学的に有意な PFS の延長（$P < 0.0001$）を示した。BM-ve 集団における IRC 判定による疾患進行又は死亡までの期間の中央値は、SG 群で 5.6 ヵ月、TPC 群で 1.7 ヵ月であり、中央値で約 4 ヵ月の差を認めた。BM-ve 集団における IRC 判定に基づく疾患進行又は死亡のハザード比は 0.41（95% CI：0.323、0.519）であり、SG 群では TPC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 59%減少したことを示している。

3、6、9 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった。

BM-ve 集団において、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、SG 群と TPC 群の間で明確かつ早期に乖離し、その乖離は持続した（図 1）（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1）。

また、PFS に関する補足的解析として、ITT 集団における IRC 判定による PFS、並びに BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による PFS を解析したところ、PFS の結果の頑健性が確認された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.1）。

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



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

有効性の副次評価項目

Intent-to-treat 集団における独立判定委員会判定による無増悪生存期間

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（$P < 0.0001$）。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（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.1.1.1）。

脳転移のない集団及び intent-to-treat 集団における全生存期間

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 $P < 0.0001$）。死亡のハザード比は、BM-ve 集団で 0.48（95% CI : 0.383、0.592）、ITT 集団で 0.51（95% CI : 0.414、0.624）であり、SG 群では TPC 群と比較して死亡リスクがそれぞれ 52%及び 49%減少したことを示している（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.1）。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による客観的奏効率

BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定による ORR は、SG 群の方が TPC 群よりも有意に高く（両集団ともに $P < 0.0001$）、BM-ve 集団ではそれぞれ 34.9%及び 4.7%、ITT 集団ではそれぞれ 31.1%及び 4.2%であった。BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による ORR についても同様の結果が認められた（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.2）。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による奏効期間

BM-ve 集団及び ITT 集団における IRC 判定による DOR 中央値（Kaplan Meier 推定）は、SG 群の方が TPC 群よりも長く、BM-ve 集団では SG 群及び TPC 群でそれぞれ 6.3 ヵ月（95% CI：5.5、9.0）及び 3.6 ヵ月（95% CI：2.8、推定不能）、ITT 集団ではそれぞれ 6.3 ヵ月（95% CI：5.5、9.0）及び 3.6 ヵ月（95% CI：2.8、推定不能）であった。BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による DOR 中央値についても同様の結果が認められた（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.4）。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による奏効までの期間

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 群で同程度であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.5）。

独立判定委員会判定及び治験責任医師判定による臨床的有用率

IRC 判定及び治験責任医師判定による CBR は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれにおいても SG 群を支持する結果が示された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.3）。

疾患進行までの期間

PD までの期間は、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のいずれでも SG 群を支持する結果が示された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Section 11.2.6）。

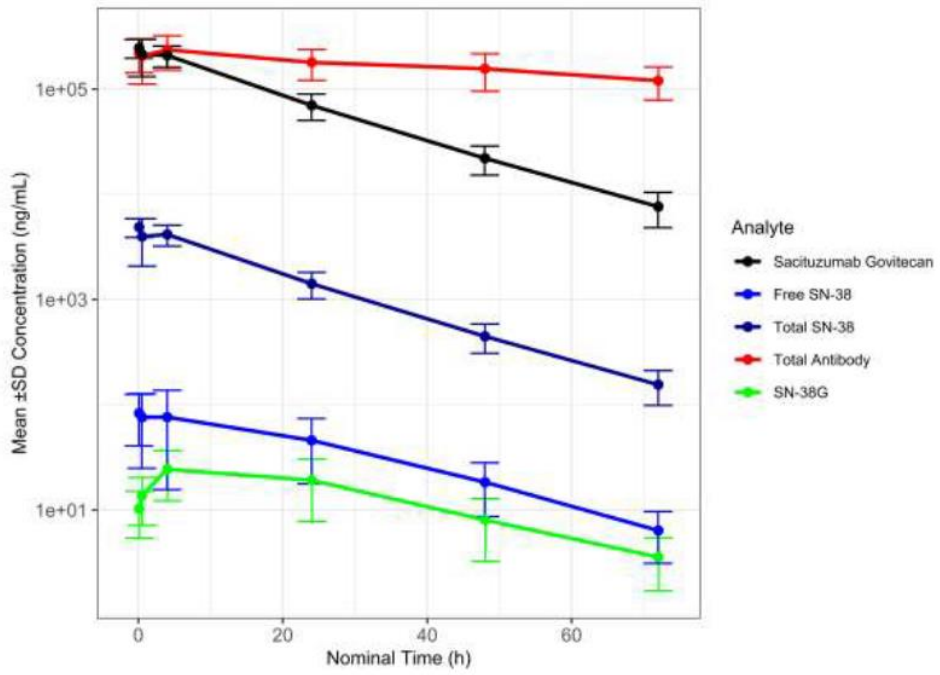
有効性のサブグループ解析

PFS、OS 及び ORR のいずれについても、サブグループ解析により結果の一貫性が確認された（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.1.21～Table 14.2.1.24、Table 14.2.2.3～Table 14.2.2.4、Table 14.2.3.7～Table 14.2.3.10）。PFS、OS 及び ORR について、人口統計学的因子及びベースラインの疾患特性に基づくサブグループ別の群間差を示すフォレストプロットを、それぞれ CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Figure 14.2.1.5～Figure 14.2.1.8、Figure 14.2.2.3～Figure 14.2.2.4 及び Figure 14.2.4.1～Figure 14.2.4.4 に示した。

薬物動態の結果

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、遊離 SN-38、総 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。平均血清中濃度の推移を図 2（片対数プロット）に示す。

図 2　SG、総 SN-38、遊離 SN-38、SN-38G 及び総抗体の平均血清中濃度の推移（片対数プロット）



SD=standard deviation.

Source: IMMU-132-05, Noncompartmental Analysis PK Report

SG 10 mg/kg 投与後の血清中 PK パラメータを表 2 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、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。

表 2　SG 10 mg/kg 投与後の血清中 PK パラメータ

PK Parameter	SG (n = 29)	Total SN-38 (n = 29)	Free SN-38 (n = 27)	SN-38G (n = 15)	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)	6.00 (4.87-7.00)	3.07 (2.60-6.07)
C_{max} (ng/mL)	242,000 (21.8%)	4800 (21.8%)	90.6 (65.0%)	28.3 (46.5%)	281,000 (39.1%)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng•h/mL)	5,560,000 (23.5%)	111,000 (23.5%)	2730 (41.1%)	1090 (49.0%)	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)	20.9 (15.6-50.6)	60.1 (9.05-97.6)

%CV = percentage coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); SG = sacituzumab govitecan
C_{max} and $AUC_{0\text{-}168h}$ are presented as mean (%CV), and T_{max} and $t_{1/2}$ are presented as median (range).
Source: IMMU-132-05, Noncompartmental Analysis PK Report

免疫原性の結果

試験全体で、ベースラインで SG に対する抗薬物抗体（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 陽性となった被験者での ADA 抗体価は、10～30 の範囲内であった。試験治療下で ADA の出現が認められた被験者 4 例中 3 例では、中和抗体（NAb）の評価でも陽性であった（CTD 5.3.5.4.2、併合免疫原性解析の概要［ISI］、Section 5.3.2）。

安全性の結果

本試験の安全性の結果は、最終データベースロック日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに得られたデータを提示する。

曝露量

投与期間の中央値は、SG 群で 4.39 ヵ月であったのに対し、TPC 群では 1.26 ヵ月であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.1.1）。

有害事象の概要

IMMU-132-05 試験で報告された有害事象の概要を表 3 に示す。また、IMMU-132-05 試験で報告された有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率を、SOC 及び PT 別にそれぞれ 2.1.2 項、表 6 及び 2.1.3 項、表 7 に示す。

表 3　IMMU-132-05 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
Any Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)	257 (99.6%)	219 (97.8%)	476 (98.8%)
Grade 3 or higher	188 (72.9%)	145 (64.7%)	333 (69.1%)
Treatment-Related TEAEs	252 (97.7%)	192 (85.7%)	444 (92.1%)
Grade 3 or higher	167 (64.7%)	105 (46.9%)	272 (56.4%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Events (SAEs)	69 (26.7%)	64 (28.6%)	133 (27.6%)
Grade 3 or higher	62 (24.0%)	56 (25.0%)	118 (24.5%)
Treatment-Emergent Treatment-Related SAEs	40 (15.5%)	19 (8.5%)	59 (12.2%)
Grade 3 or higher	36 (14.0%)	17 (7.6%)	53 (11.0%)
TEAEs Leading to Dose Reduction	57 (22.1%)	59 (26.3%)	116 (24.1%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	162 (62.8%)	87 (38.8%)	249 (51.7%)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	12 (4.7%)	12 (5.4%)	24 (5.0%)
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	5 (1.9%)	6 (2.7%)	11 (2.3%)
TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)

	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
Treatment-Related TEAEs Leading to Death	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Treatment-related AEs were defined as events reported as "possibly related" or "related" to study treatment, or for which relatedness to study treatment was missing. Events reported as "unlikely related" or "not related" to study treatment were not included.
Severity grades were defined by CTCAE Version 5.0 (1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = death).
Source: ISS JNDA, Table 14.3.2.1.1

死亡

全体として、4 例で死亡に至った有害事象が報告された。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］）であった。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［いずれも治験薬と関連なし］）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Listing 16.2.7.5.4）。

重篤な有害事象

IMMU-132-05 試験で報告された重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）の発現率を PT 別に表 4 に示す。重篤な有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：26.7%、TPC 群：28.6%）。重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率（EAIR）は SG 群の方が TPC 群よりも低く（EAIR［95% CI］：それぞれ 0.61 /患者年［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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.1）。最もよくみられた重篤な有害事象は、SG 群で発熱性好中球減少症、下痢、好中球減少症及び肺炎、TPC 群で呼吸困難、胸水及び発熱であった。

表 4　IMMU-132-05 試験：重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
Participants with Any Treatment-Emergent Serious Adverse Events	69 (26.7%)	64 (28.6%)	133 (27.6%)
発熱性好中球減少症	13 (5.0%)	4 (1.8%)	17 (3.5%)
肺炎	7 (2.7%)	4 (1.8%)	11 (2.3%)
下痢	9 (3.5%)	0	9 (1.9%)
呼吸困難	2 (0.8%)	7 (3.1%)	9 (1.9%)
好中球減少症	7 (2.7%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
胸水	2 (0.8%)	6 (2.7%)	8 (1.7%)
発熱	3 (1.2%)	5 (2.2%)	8 (1.7%)
腹痛	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)

Preferred Term	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
敗血症	2 (0.8%)	4 (1.8%)	6 (1.2%)
貧血	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
背部痛	1 (0.4%)	4 (1.8%)	5 (1.0%)
蜂巣炎	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
肺塞栓症	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
Preferred terms are presented in descending order of total frequency.
The following terms were mapped: Neutrophil count decreased → Neutropenia, Haemoglobin decreased → Anaemia, Red blood cell count decreased → Anaemia.
Source: ISS JNDA, Table 14.3.2.5.1.2

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はSG群とTPC群で同程度であった（SG群:4.7%、TPC群：5.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象のEAIRはSG群の方がTPC群よりも低く（EAIR［95% CI］：それぞれ0.09 / PYE［0.05、0.16］及び0.30 / PYE［0.15、0.52］）、EAIRの差（95% CI）は−0.21 / PYE（−0.44、−0.05）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.1）。2例以上の被験者で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、SG群で疲労及び肺炎であり、TPC群で好中球減少症、呼吸困難及びリンパ節痛であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.3.1）。

治験薬の投与中断に至った有害事象

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%）ものの、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（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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.1）。最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は、SG群で好中球減少症、下痢及び白血球減少症であり、TPC群で好中球減少症、貧血及び血小板減少症であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.9.2.1）。

治験薬の減量に至った有害事象

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%）。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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.1）。最もよくみられた治験薬の減量に至った有害事象は、SG群で好中球減少症、下痢及び発熱性好中球減少症であり、TPC群で好中球減少症、疲労、白血球減少症及び無力症であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS

JNDA、Table 14.3.2.9.1.1）。

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（いずれかの群で 10%以上）の発現率を PT 別に表 5 に示す。最もよくみられた有害事象を投与群別に以下に示す。

SG 群：下痢（65.1%［168 例］）、好中球減少症（64.0%［165 例］）及び悪心（62.4%［161 例］）

TPC 群：好中球減少症（43.8%［98 例］）、疲労（39.7%［89 例］）及び悪心（30.4%［68 例］）

これらの最もよくみられた有害事象のうち、好中球減少症及び悪心の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ−0.99 / PYE［−2.06、0.00］及び 0.65 / PYE［−0.15、1.41］）。下痢の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（EAIR の差［95% CI］：2.69 / PYE［2.00、3.39］）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.2）。

表 5　IMMU-132-05 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events	257 (99.6%)	219 (97.8%)	476 (98.8%)
好中球減少症	165 (64.0%)	98 (43.8%)	263 (54.6%)
悪心	161 (62.4%)	68 (30.4%)	229 (47.5%)
疲労	133 (51.6%)	89 (39.7%)	222 (46.1%)
下痢	168 (65.1%)	38 (17.0%)	206 (42.7%)
貧血	103 (39.9%)	62 (27.7%)	165 (34.2%)
脱毛症	121 (46.9%)	36 (16.1%)	157 (32.6%)
便秘	96 (37.2%)	52 (23.2%)	148 (30.7%)
嘔吐	87 (33.7%)	36 (16.1%)	123 (25.5%)
食欲減退	71 (27.5%)	46 (20.5%)	117 (24.3%)
咳嗽	61 (23.6%)	40 (17.9%)	101 (21.0%)
呼吸困難	45 (17.4%)	47 (21.0%)	92 (19.1%)
背部痛	45 (17.4%)	30 (13.4%)	75 (15.6%)
頭痛	47 (18.2%)	28 (12.5%)	75 (15.6%)
低カリウム血症	46 (17.8%)	29 (12.9%)	75 (15.6%)
腹痛	54 (20.9%)	18 (8.0%)	72 (14.9%)
発熱	39 (15.1%)	32 (14.3%)	71 (14.7%)
白血球減少症	43 (16.7%)	27 (12.1%)	70 (14.5%)
無力症	40 (15.5%)	29 (12.9%)	69 (14.3%)
関節痛	40 (15.5%)	21 (9.4%)	61 (12.7%)
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%)	57 (11.8%)
尿路感染	35 (13.6%)	18 (8.0%)	53 (11.0%)

Preferred Term	SG (N = 258)	TPC (N = 224)	Total (N = 482)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (10.9%)	22 (9.8%)	50 (10.4%)
末梢性浮腫	25 (9.7%)	24 (10.7%)	49 (10.2%)
低マグネシウム血症	32 (12.4%)	13 (5.8%)	45 (9.3%)
血小板減少症	17 (6.6%)	28 (12.5%)	45 (9.3%)
発疹	32 (12.4%)	12 (5.4%)	44 (9.1%)
浮動性めまい	27 (10.5%)	16 (7.1%)	43 (8.9%)
不眠症	30 (11.6%)	11 (4.9%)	41 (8.5%)
口内炎	27 (10.5%)	14 (6.3%)	41 (8.5%)
リンパ球減少症	26 (10.1%)	13 (5.8%)	39 (8.1%)
上気道感染	32 (12.4%)	7 (3.1%)	39 (8.1%)
末梢性ニューロパチー	9 (3.5%)	24 (10.7%)	33 (6.8%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
Preferred terms are presented in descending order of total frequency.
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 JNDA, Table 14.3.2.2.2

重症度別の有害事象

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%［188 例］、TPC 群：64.7%［145 例］）ものの、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも低かった（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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.13.1）。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は、SG 群で好中球減少症、下痢及び白血球減少症、TPC 群で好中球減少症、疲労、白血球減少症及び貧血であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.3）。

注目すべき有害事象

IMMU-132-05 試験で定義されていた注目すべき有害事象について、発現状況を以下に示す。

下痢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：65.1%、TPC 群：17.0%）ものの、大部分は Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者は SG 群で 1 例（0.4%）認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1）。

悪心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：62.4%、TPC 群：30.4%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1）ものの、Grade 3 以上の悪心の有害事象の発現率は SG 群と TPC 群の間に顕著な差はみられなかった（SG 群:3.1%、TPC 群:0.4%）（CTD 5.3.5.3.1、

ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1）。

嘔吐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：33.7%、TPC 群：16.1%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1）ものの、Grade 3 以上の嘔吐の有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群：1.9%、TPC 群：1.3%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.6.1）。

好中球減少症+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：65.1%、TPC 群：44.2%）。ほとんどの好中球減少症+の有害事象は Grade 3 又は 4 であった。治験薬の投与中断に至った好中球減少症+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：46.9%、TPC 群：21.4%）ものの、治験薬の減量に至った好中球減少症+の有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも低かった（SG 群：10.9%、TPC 群：19.2%）。また、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（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1）。SG 群の 1 例（0.4%）で好中球減少性大腸炎が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.15.1）。

発熱性好中球減少症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：5.8%、TPC 群：2.7%）。発熱性好中球減少症の有害事象は全て Grade 3 又は 4 であった。SG 群では、発熱性好中球減少症の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。発熱性好中球減少症の有害事象により治験薬の投与中断及び減量に至った被験者は SG 群でそれぞれ 1.6%及び 2.7%、TPC 群でそれぞれ 0.4%及び 0%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1）。

感染症+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：53.9%、TPC 群：36.2%）。大部分の感染症+は SG 群及び TPC 群のいずれにおいても Grade 1 又は 2 であった。感染症+の有害事象により治験薬の投与中断及び減量に至った被験者は SG 群でそれぞれ 10.9%及び 0.8%であり、TPC 群ではそれぞれ 6.3%及び 0%であった。感染症+の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は SG 群で 3 例（1.2%）（このうち 2 例［0.8%］は治験薬と関連ありと判断された）であり、TPC 群では 2 例（0.9%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1）。SG 群で最もよくみられた感染症+の有害事象は、尿路感染（13.6%）、上気道感染（12.4%）及び上咽頭炎（7.0%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.2.1）。

貧血+の有害事象の発現率は、SG 群で 39.9 %、TPC 群で 27.7%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1）。

血小板減少症+の有害事象の発現率は、SG 群で 6.6%、TPC 群で 12.5%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1）。

疲労の有害事象の発現率は、SG 群で 51.6%、TPC 群で 39.7%であった。無力症の有害事象の発現率は、SG 群で 15.5%、TPC 群で 12.9%であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1）。

ニューロパチー+の有害事象の発現率は、SG 群の方が TPC 群よりも低かった（SG 群：14.3%、TPC 群：21.9%）。大部分のニューロパチー+の有害事象は Grade 1 又は 2 であり、SG 群では Grade 3 以上のニューロパチー+の有害事象が報告された被験者はいなかった。また、SG 群では、ニューロパチー+の有害事象により治験薬の投与中断に至った被験者は 2 例（0.8%）であり、治験薬の減量及び投与中止に至った被験者はいなかった。一方、TPC 群では、ニューロパチー+の有害事象により治験薬の投与中断及び減量に至った被験者はそれぞれ 5 例（2.2%）及び 1 例（0.4%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.10.1.1）。

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 SG 群で 63.0%（162 例）、TPC 群で 49.3%（108 例）であった。

最もよくみられた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、いずれの投与群においても好中球数減少（SG 群：49.6%、TPC 群：36.5%）、白血球数減少（SG 群：41.2%、TPC 群：26.0%）及びリンパ球数減少（SG 群：24.8%、TPC 群：18.0%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1）。

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いずれの投与群でも認められなかった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.3.6.2.1）。

安全性のサブグループ解析

年齢のサブグループにおいて、よくみられた有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった。SG 群において、65 歳未満の被験者で最もよくみられた有害事象は好中球減少症（65.1%）、悪心（65.1%）及び下痢（63.2%）であり、65 歳以上の被験者では下痢（73.5%）、好中球減少症（59.2%）及び貧血（57.1%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.1）。また、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のサブグループを通じて同程度であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも高かった（それぞれ 36.7%及び 18.7%）ものの、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は 65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも低かった（それぞれ 51.0%及び 65.6%）（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.1）。

UGT1A1 遺伝子型別の解析では、よくみられた有害事象、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いずれの UGT1A1 遺伝子型でも同程度であったものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の被験者の方が UGT1A1*1 アレルがヘテロ接合体又はホモ接合体の被験者よりも高く、治験薬の減量に至った有害事象の発現率は UGT1A1*28 アレルがホモ接合体又はヘテロ接合体の被験者の方が UGT1A1*1 アレルがホモ接合体の被験者よりも高かった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.6 及び Table 14.3.2.1.1.6）。

正常肝機能の被験者又は軽度肝機能障害を有する被験者において、よくみられた有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった。SG 群において、正常肝機能の被験者で最もよくみられた有害事象は下痢（66.7%）、悪心（65.7%）及び好中球減少症（62.6%）であり、軽度肝機能障害の被験者では好中球減少症（68.3%）、下痢（60.0%）及び悪心（51.7%）であった（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.2.1.4）。SG 群では、軽度肝機能障害の被験者の方が正常肝機能の被験者よりも Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高かった一方、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同程度であった。TPC 群では、軽度肝機能障害の被験者の方が正常肝機能の被験者よりも 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が高い傾向が認められた（CTD 5.3.5.3.1、ISS JNDA、Table 14.3.2.1.1.4）。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

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、いずれの投与群において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、また、群間差も認められなかった（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 14.3.5.1.2）。

QOL

EORTC QLQ-C30 に基づき評価した経時的な QOL は、SG 群と TPC 群で同様であった（CTD 5.3.5.1.1、IMMU-132-05 試験、Final CSR、Table 14.2.6.1 及び Table 14.2.6.2)。

結論：

IMMU-132-05 試験から得られた結論を以下に示す。

- 本試験は有効性の主要評価項目（BM-ve 集団における PFS）を達成し、SG は、TPC と比較して、統計学的に有意な PFS の有意な延長（$P < 0.0001$）を示した。SG は、ITT 集団においても TPC と比較して PFS の有意な延長を示した（$P < 0.0001$）。BM-ve 集団では、IRC 判定による疾患進行又は死亡のリスクが 59%減少し（ハザード比：0.41、95% CI：0.323、0.519）、ITT 集団では 57%減少した（ハザード比：0.43、95% CI：0.347、0.541）。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 の解析結果からも、PFS の結果の頑健性が確認された。
- SG は、TPC と比較して、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれでも OS の有意な延長を示した（両集団ともに $P < 0.0001$）。BM-ve 集団では死亡リスクが 52%減少し（ハザード比：0.48、95% CI : 0.383、0.592）、ITT 集団では 49%減少した（ハザード比 : 0.51、95% CI : 0.414、0.624）。
- IRC 判定による ORR は、BM-ve 集団及び ITT 集団のいずれでも SG 群の方が TPC 群よりも有意に高く（両集団ともに $P < 0.0001$）、BM-ve 集団ではそれぞれ 34.9%及び 4.7%、ITT 集団ではそれぞれ 31.1%及び 4.2%であった。BM-ve 集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による ORR についても、SG 群を支持する結果が示された。
- その他の副次評価項目（CBR、DOR 及び PD までの期間）についても、IRC 判定及び治験責任医師判定のいずれでも SG 群を支持する結果が示された。
- SG は管理可能な安全性プロファイルを示した。
- 全体として、SG は多数の前治療歴を有する TNBC 患者において単剤化学療法に対する有意なベネフィットを示した。

2.1.2　有害事象一覧

表 6　IMMU-132-05 試験で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
Patients with any Treatment-Emergent Adverse Events	257 (99.6%)	219 (97.8%)	476 (98.8%)
血液およびリンパ系障害	171 (66.3%)	105 (46.9%)	276 (57.3%)
好中球減少症	110 (42.6%)	57 (25.4%)	167 (34.6%)
貧血	102 (39.5%)	61 (27.2%)	163 (33.8%)
血小板減少症	10 (　3.9%)	14 (　6.3%)	24 (　5.0%)
発熱性好中球減少症	15 (　5.8%)	6 (　2.7%)	21 (　4.4%)
白血球減少症	10 (　3.9%)	6 (　2.7%)	16 (　3.3%)
リンパ節痛	5 (　1.9%)	3 (　1.3%)	8 (　1.7%)
リンパ球減少症	7 (　2.7%)	0	7 (　1.5%)
鉄欠乏性貧血	3 (　1.2%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
リンパ節症	3 (　1.2%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
白血球増加症	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
葉酸欠乏性貧血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
大球性貧血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
内出血発生の増加傾向	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
好中球増加症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
正色素性貧血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
汎血球減少症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血小板増加症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心臓障害	24 (　9.3%)	14 (　6.3%)	38 (　7.9%)
頻脈	5 (　1.9%)	5 (　2.2%)	10 (　2.1%)
動悸	7 (　2.7%)	2 (　0.9%)	9 (　1.9%)
洞性頻脈	6 (　2.3%)	2 (　0.9%)	8 (　1.7%)
心房細動	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
心不全	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
心嚢液貯留	0	2 (　0.9%)	2 (　0.4%)
洞性徐脈	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
狭心症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
不整脈	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
徐脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心粗動	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心拡大	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
耳および迷路障害	14 (5.4%)	6 (2.7%)	20 (4.1%)
耳痛	6 (2.3%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
回転性めまい	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
聴力低下	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
耳鳴	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
難聴	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
片耳難聴	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
耳不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
内分泌障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
副腎機能不全	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼障害	25 (9.7%)	15 (6.7%)	40 (8.3%)
ドライアイ	10 (3.9%)	1 (0.4%)	11 (2.3%)
霧視	8 (3.1%)	1 (0.4%)	9 (1.9%)
流涙増加	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
羞明	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
視力障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
眼球乾燥症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
眼そう痒症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
眼瞼色素沈着	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
白内障	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼瞼機能障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼瞼発疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼瞼そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
光視症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼瞼腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力低下	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	238 (92.2%)	141 (62.9%)	379 (78.6%)
悪心	161 (62.4%)	68 (30.4%)	229 (47.5%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
下痢	168 (65.1%)	38 (17.0%)	206 (42.7%)
便秘	96 (37.2%)	52 (23.2%)	148 (30.7%)
嘔吐	87 (33.7%)	36 (16.1%)	123 (25.5%)
腹痛	54 (20.9%)	18 (8.0%)	72 (14.9%)
口内炎	27 (10.5%)	14 (6.3%)	41 (8.5%)
上腹部痛	24 (9.3%)	8 (3.6%)	32 (6.6%)
胃食道逆流性疾患	14 (5.4%)	7 (3.1%)	21 (4.4%)
腹部膨満	12 (4.7%)	7 (3.1%)	19 (3.9%)
消化不良	11 (4.3%)	8 (3.6%)	19 (3.9%)
口内乾燥	9 (3.5%)	8 (3.6%)	17 (3.5%)
痔核	11 (4.3%)	3 (1.3%)	14 (2.9%)
嚥下障害	6 (2.3%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
口腔内痛	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
下腹部痛	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
腹水	1 (0.4%)	5 (2.2%)	6 (1.2%)
鼓腸	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)
直腸出血	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
歯痛	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
大腸炎	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
胃炎	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
流涎過多	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
腹部不快感	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
血便排泄	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
レッチング	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
小腸炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
歯肉出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯肉痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
舌痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
痔出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
嚥下痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
食道炎	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
口腔内不快感	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
口腔知覚不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
急性膵炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
舌変色	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
腹部硬直	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肛門失禁	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
口角口唇炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
肛門直腸不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
口唇炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
齲歯	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腸憩室	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
心窩部不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
糞塊	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
胃潰瘍	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胃腸音異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
吐血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胃排出不全	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
メレナ	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
好中球減少性大腸炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
非感染性歯肉炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
食道痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
食道潰瘍	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
食道静脈瘤出血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
口の錯感覚	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯周病	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肛門周囲痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
唾液管の炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
唾液腺腫大	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
唾液腺腫瘤	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌腫脹	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌乾燥	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
舌色素沈着	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌潰瘍	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	202 (78.3%)	148 (66.1%)	350 (72.6%)
疲労	133 (51.6%)	89 (39.7%)	222 (46.1%)
発熱	39 (15.1%)	32 (14.3%)	71 (14.7%)
無力症	40 (15.5%)	29 (12.9%)	69 (14.3%)
末梢性浮腫	25 (　9.7%)	24 (10.7%)	49 (10.2%)
粘膜の炎症	19 (　7.4%)	13 (　5.8%)	32 (　6.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
疼痛	20 (7.8%)	12 (5.4%)	32 (6.6%)
悪寒	14 (5.4%)	6 (2.7%)	20 (4.1%)
非心臓性胸痛	8 (3.1%)	4 (1.8%)	12 (2.5%)
胸痛	5 (1.9%)	6 (2.7%)	11 (2.3%)
インフルエンザ様疾患	8 (3.1%)	3 (1.3%)	11 (2.3%)
カテーテル留置部位疼痛	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
胸部不快感	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
末梢腫脹	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
腋窩痛	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.0%)
歩行障害	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
限局性浮腫	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
倦怠感	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
粘膜乾燥	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
浮腫	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
腫脹	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
小結節	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
顔面腫脹	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
カテーテル留置部位紅斑	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
早期満腹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
炎症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
活動状態低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
乾燥症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不快感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
溢出	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顔面浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体温変動感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
線維症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
全身健康状態悪化	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高体温症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
埋込み部位漏出	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
埋込み部位疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嵌頓ヘルニア	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注入部位内出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注入部位血管外漏出	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
注射部位反応	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
医療機器による疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
粘膜障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
分泌物分泌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
恥骨上痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	12 (4.7%)	8 (3.6%)	20 (4.1%)
肝細胞融解	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.0%)
高ビリルビン血症	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
肝臓痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
黄疸	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
胆道閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胆嚢炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
黄疸眼	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
門脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
免疫系障害	8 (3.1%)	2 (0.9%)	10 (2.1%)
過敏症	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
季節性アレルギー	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
感染症および寄生虫症	139 (53.9%)	81 (36.2%)	220 (45.6%)
尿路感染	35 (13.6%)	18 (8.0%)	53 (11.0%)
上気道感染	32 (12.4%)	7 (3.1%)	39 (8.1%)
肺炎	13 (5.0%)	11 (4.9%)	24 (5.0%)
上咽頭炎	18 (7.0%)	5 (2.2%)	23 (4.8%)
気管支炎	13 (5.0%)	1 (0.4%)	14 (2.9%)
蜂巣炎	6 (2.3%)	7 (3.1%)	13 (2.7%)
副鼻腔炎	10 (3.9%)	1 (0.4%)	11 (2.3%)
カンジダ感染	2 (0.8%)	7 (3.1%)	9 (1.9%)
鼻炎	8 (3.1%)	1 (0.4%)	9 (1.9%)
帯状疱疹	5 (1.9%)	2 (0.9%)	7 (1.5%)
口腔カンジダ症	2 (0.8%)	5 (2.2%)	7 (1.5%)
口腔ヘルペス	6 (2.3%)	1 (0.4%)	7 (1.5%)
敗血症	2 (0.8%)	5 (2.2%)	7 (1.5%)
膀胱炎	2 (0.8%)	4 (1.8%)	6 (1.2%)
インフルエンザ	6 (2.3%)	0	6 (1.2%)
皮膚感染	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
結膜炎	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
血管デバイス感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
創傷感染	1 (0.4%)	4 (1.8%)	5 (1.0%)
下気道感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
気道感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
医療機器関連感染	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
憩室炎	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
歯肉炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
麦粒腫	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
膿疱性皮疹	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
歯感染	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
乳房蜂巣炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
COVID-19	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
耳感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
丹毒	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
眼感染	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ウイルス性消化管感染	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
陰部ヘルペス	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
喉頭炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
乳腺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
爪感染	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
爪真菌症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
口腔真菌感染	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
中耳炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
膿尿	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
股部白癬	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
ウイルス性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ウイルス性上気道感染	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
四肢膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アシネトバクター感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
コリネバクテリウム感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚糸状菌症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
蓄膿	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
真菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
せつ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性瘻孔	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口唇感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
限局性感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
リンパ管炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
粘膜感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口腔ウイルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪囲炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳下腺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性静脈炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胸膜感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
根管感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腟感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
外陰腟真菌感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	30 (11.6%)	19 (　8.5%)	49 (10.2%)
転倒	9 (　3.5%)	3 (　1.3%)	12 (　2.5%)
注入に伴う反応	2 (　0.8%)	2 (　0.9%)	4 (　0.8%)
血管確保合併症	2 (　0.8%)	2 (　0.9%)	4 (　0.8%)
節足動物咬傷	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
肉離れ	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
処置による疼痛	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
歯牙破折	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
創傷	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
皮膚擦過傷	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
創部分泌	0	2 (　0.9%)	2 (　0.4%)
動物咬傷	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
足関節部骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
化学的静脈炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
脳振盪	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
挫傷	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
手骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
股関節部骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
上腕骨骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
切開部位痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
靭帯捻挫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
四肢損傷	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
腰椎骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
骨盤骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
外傷後疼痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
放射線関連出血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
放射線関連痛	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
放射線嚥下障害	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
放射線壊死	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
橈骨骨折	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
漿液腫	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
皮膚裂傷	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
創合併症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
臨床検査	134 (51.9%)	99 (44.2%)	233 (48.3%)
好中球数減少	71 (27.5%)	46 (20.5%)	117 (24.3%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
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%)	57 (11.8%)
白血球数減少	33 (12.8%)	23 (10.3%)	56 (11.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (10.9%)	22 (9.8%)	50 (10.4%)
体重減少	22 (8.5%)	15 (6.7%)	37 (7.7%)
リンパ球数減少	20 (7.8%)	13 (5.8%)	33 (6.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (6.6%)	12 (5.4%)	29 (6.0%)
血小板数減少	7 (2.7%)	15 (6.7%)	22 (4.6%)
心電図 QT 延長	12 (4.7%)	3 (1.3%)	15 (3.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.7%)	6 (2.7%)	13 (2.7%)
血中ビリルビン増加	7 (2.7%)	1 (0.4%)	8 (1.7%)
血中クレアチニン増加	7 (2.7%)	0	7 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.8%)	5 (2.2%)	7 (1.5%)
体重増加	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
血中アルカリホスファターゼ異常	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
血中カルシウム減少	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
総蛋白減少	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
赤血球数減少	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
血中ナトリウム減少	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
血中尿素増加	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
全身健康状態異常	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
国際標準比増加	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
肝機能検査値上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
好中球数増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
ビタミン D 減少	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
杆状核好中球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
抱合ビリルビン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中アルブミン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中乳酸増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中マグネシウム減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
血中マグネシウム増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血中カリウム減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血中トリグリセリド増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
呼吸音異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
C-反応性蛋白増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心電図異常T波	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
大腸菌検査陽性	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
ヘマトクリット減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
ヘマトクリット増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
ヘモグロビン増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
肝酵素上昇	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
未熟顆粒球数増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
リンパ球数増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
リンパ球形態異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
単球数増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
甲状腺機能検査異常	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
トロポニン増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
尿検査異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
静脈雑音	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
代謝および栄養障害	135 (52.3%)	94 (42.0%)	229 (47.5%)
食欲減退	71 (27.5%)	46 (20.5%)	117 (24.3%)
低カリウム血症	46 (17.8%)	29 (12.9%)	75 (15.6%)
低マグネシウム血症	32 (12.4%)	13 (　5.8%)	45 (　9.3%)
高血糖	18 (　7.0%)	12 (　5.4%)	30 (　6.2%)
低リン血症	15 (　5.8%)	9 (　4.0%)	24 (　5.0%)
脱水	11 (　4.3%)	11 (　4.9%)	22 (　4.6%)
低カルシウム血症	17 (　6.6%)	5 (　2.2%)	22 (　4.6%)
低アルブミン血症	11 (　4.3%)	9 (　4.0%)	20 (　4.1%)
低ナトリウム血症	9 (　3.5%)	6 (　2.7%)	15 (　3.1%)
鉄欠乏	2 (　0.8%)	2 (　0.9%)	4 (　0.8%)
糖尿病	0	3 (　1.3%)	3 (　0.6%)
食欲障害	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
細胞死	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
高ナトリウム血症	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
発育不全	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
高カルシウム血症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
高コレステロール血症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
高カリウム血症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
過食	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
高リン血症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血液量増加症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
低血糖	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
過小食	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
低蛋白血症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
ビタミン B12 欠乏	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
体重変動	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	119 (46.1%)	90 (40.2%)	209 (43.4%)
背部痛	45 (17.4%)	30 (13.4%)	75 (15.6%)
関節痛	40 (15.5%)	21 (　9.4%)	61 (12.7%)
四肢痛	21 (　8.1%)	17 (　7.6%)	38 (　7.9%)
骨痛	21 (　8.1%)	14 (　6.3%)	35 (　7.3%)
筋肉痛	12 (　4.7%)	19 (　8.5%)	31 (　6.4%)
筋骨格系胸痛	17 (　6.6%)	7 (　3.1%)	24 (　5.0%)
筋痙縮	12 (　4.7%)	5 (　2.2%)	17 (　3.5%)
頚部痛	11 (　4.3%)	5 (　2.2%)	16 (　3.3%)
筋力低下	6 (　2.3%)	8 (　3.6%)	14 (　2.9%)
側腹部痛	6 (　2.3%)	3 (　1.3%)	9 (　1.9%)
肢径部痛	2 (　0.8%)	2 (　0.9%)	4 (　0.8%)
筋骨格痛	2 (　0.8%)	2 (　0.9%)	4 (　0.8%)
関節腫脹	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
筋骨格硬直	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
顎痛	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
脊椎痛	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
骨折痛	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
筋肉疲労	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
筋緊張	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
筋骨格不快感	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
顎骨壊死	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
関節炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腋窩腫瘤	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
線維筋痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大転子疼痛症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節可動域低下	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
関節熱感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
運動性低下	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋攣縮	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頚部腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
足底筋膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
仙骨痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
サルコペニア	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
軟部組織壊死	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腱炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体重支持困難	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
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）	12 (4.7%)	5 (2.2%)	17 (3.5%)
腫瘍疼痛	5 (1.9%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
癌疼痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
乳癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胸壁腫瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性新生物	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
髄膜転移	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚癌	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚新生物出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腫瘍性圧迫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腫瘍出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	120 (46.5%)	92 (41.1%)	212 (44.0%)
頭痛	47 (18.2%)	28 (12.5%)	75 (15.6%)
浮動性めまい	27 (10.5%)	16 (7.1%)	43 (8.9%)
末梢性ニューロパチー	9 (3.5%)	24 (10.7%)	33 (6.8%)
味覚不全	22 (8.5%)	6 (2.7%)	28 (5.8%)
錯感覚	10 (3.9%)	6 (2.7%)	16 (3.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.6%)	11 (4.9%)	15 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
感覚鈍麻	8 (3.1%)	3 (1.3%)	11 (2.3%)
記憶障害	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
味覚障害	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
健忘	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
神経毒性	0	5 (2.2%)	5 (1.0%)
振戦	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
片頭痛	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
嗅覚錯誤	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
平衡障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
脳症	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
嗜眠	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
神経痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
坐骨神経痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
傾眠	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
失語症	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
脳浮腫	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
注意力障害	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
異常感覚	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
下肢静止不能症候群	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
味覚消失	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
無嗅覚	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
小脳症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脳虚血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頚髄神経根障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
認知障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
構語障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
顔面麻痺	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
言語障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
運動機能障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神運動亢進	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
安静時振戦	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
痙攣発作	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
失神	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
緊張性頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咬舌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
声帯麻痺	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自然流産	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
妊娠	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
製品の問題	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
医療機器閉塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
医療機器内血栓	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
精神障害	52 (20.2%)	32 (14.3%)	84 (17.4%)
不眠症	30 (11.6%)	11 (4.9%)	41 (8.5%)
不安	17 (6.6%)	8 (3.6%)	25 (5.2%)
うつ病	12 (4.7%)	6 (2.7%)	18 (3.7%)
幻覚	0	4 (1.8%)	4 (0.8%)
錯乱状態	0	3 (1.3%)	3 (0.6%)
睡眠障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
譫妄	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
精神状態変化	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
気分変化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
落ち着きのなさ	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
感情障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
激越	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
失見当識	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
悪夢	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
自殺念慮	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	21 (8.1%)	10 (4.5%)	31 (6.4%)
排尿困難	10 (3.9%)	4 (1.8%)	14 (2.9%)
血尿	6 (2.3%)	1 (0.4%)	7 (1.5%)
頻尿	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
蛋白尿	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
尿意切迫	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
尿失禁	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
膀胱不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
膀胱脱	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
水腎症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
白血球尿	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
夜間頻尿	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
多尿	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
排尿躊躇	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
生殖系および乳房障害	28 (10.9%)	15 (　6.7%)	43 (　8.9%)
乳房痛	14 (　5.4%)	8 (　3.6%)	22 (　4.6%)
骨盤痛	1 (　0.4%)	3 (　1.3%)	4 (　0.8%)
外陰腟乾燥	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
乳房浮腫	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
腟分泌物	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
乳房腫瘤	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
乳房分泌	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
乳房うっ滞	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
乳房硬結	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
乳房炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
乳房圧痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
乳房潰瘍形成	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
生殖器障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
重度月経出血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
腟出血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腟脱	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	133 (51.6%)	104 (46.4%)	237 (49.2%)
咳嗽	61 (23.6%)	40 (17.9%)	101 (21.0%)
呼吸困難	45 (17.4%)	47 (21.0%)	92 (19.1%)
口腔咽頭痛	13 (　5.0%)	8 (　3.6%)	21 (　4.4%)
胸水	7 (　2.7%)	14 (　6.3%)	21 (　4.4%)
労作性呼吸困難	13 (　5.0%)	3 (　1.3%)	16 (　3.3%)
鼻閉	13 (　5.0%)	3 (　1.3%)	16 (　3.3%)
鼻漏	15 (　5.8%)	1 (　0.4%)	16 (　3.3%)
肺塞栓症	7 (　2.7%)	8 (　3.6%)	15 (　3.1%)
鼻出血	13 (　5.0%)	1 (　0.4%)	14 (　2.9%)
発声障害	4 (　1.6%)	7 (　3.1%)	11 (　2.3%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
湿性咳嗽	10 (3.9%)	1 (0.4%)	11 (2.3%)
低酸素症	4 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (1.5%)
アレルギー性鼻炎	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
副鼻腔うっ血	6 (2.3%)	0	6 (1.2%)
上気道咳症候群	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
喀血	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
気胸	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.0%)
呼吸不全	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
咽喉刺激感	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
鼻乾燥	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
喘鳴	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
気管支痙攣	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
副鼻腔不快感	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
胸膜痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
肺臓炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
呼吸窮迫	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
副鼻腔痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
無気肺	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支分泌物貯留	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
息詰まり	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
咽喉乾燥	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
減呼吸	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
喉頭の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
喉頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺硬化	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺浸潤	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻汁変色	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻の炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
夜間呼吸困難	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽頭紅斑	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺動脈狭窄	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺高血圧症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺水腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
くしゃみ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
変色痰	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
喀痰増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
上気道うっ血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
呼吸補助筋の動員	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
皮膚および皮下組織障害	167 (64.7%)	77 (34.4%)	244 (50.6%)
脱毛症	121 (46.9%)	36 (16.1%)	157 (32.6%)
発疹	32 (12.4%)	12 (　5.4%)	44 (　9.1%)
そう痒症	25 (　9.7%)	7 (　3.1%)	32 (　6.6%)
皮膚乾燥	18 (　7.0%)	3 (　1.3%)	21 (　4.4%)
斑状丘疹状皮疹	18 (　7.0%)	3 (　1.3%)	21 (　4.4%)
紅斑	7 (　2.7%)	6 (　2.7%)	13 (　2.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (　1.9%)	6 (　2.7%)	11 (　2.3%)
皮膚炎	4 (　1.6%)	2 (　0.9%)	6 (　1.2%)
皮膚色素過剰	3 (　1.2%)	2 (　0.9%)	5 (　1.0%)
多汗症	1 (　0.4%)	3 (　1.3%)	4 (　0.8%)
爪変色	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
寝汗	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
斑状皮疹	3 (　1.2%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
皮膚変色	3 (　1.2%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
ざ瘡様皮膚炎	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
爪甲剥離症	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
丘疹性皮疹	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
そう痒性皮疹	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
皮膚病変	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
皮膚腫瘤	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
皮膚潰瘍	0	3 (　1.3%)	3 (　0.6%)
接触皮膚炎	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
斑状出血	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
湿疹	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
爪色素沈着	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
爪破損	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
皮膚疼痛	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
ポードレンジ	0	2 (　0.9%)	2 (　0.4%)
色素沈着障害	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
紅斑性皮疹	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
酒さ	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
皮膚亀裂	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
皮膚出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚硬結	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
蕁麻疹	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ざ瘡	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
セルライト	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
冷汗	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
環状肉芽腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
過角化	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
癜痕そう痒感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪床出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
掌蹠角皮症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
光線過敏性反応	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乾癬	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紫斑	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
敏感肌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚剥脱	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚のつっぱり感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
日光皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管障害	49 (19.0%)	46 (20.5%)	95 (19.7%)
高血圧	17 (6.6%)	14 (6.3%)	31 (6.4%)
リンパ浮腫	14 (5.4%)	8 (3.6%)	22 (4.6%)
低血圧	10 (3.9%)	9 (4.0%)	19 (3.9%)
ほてり	6 (2.3%)	6 (2.7%)	12 (2.5%)
深部静脈血栓症	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
塞栓症	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)
潮紅	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
起立性低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
血栓症	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
四肢静脈血栓症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
動脈瘤	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腋窩静脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
静脈炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.1.3　副作用一覧

表 7　IMMU-132-05 試験で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
Patients with any Treatment-Emergent Adverse Events	252 (97.7%)	192 (85.7%)	444 (92.1%)
血液およびリンパ系障害	157 (60.9%)	93 (41.5%)	250 (51.9%)
好中球減少症	108 (41.9%)	56 (25.0%)	164 (34.0%)
貧血	89 (34.5%)	53 (23.7%)	142 (29.5%)
血小板減少症	9 (　3.5%)	12 (　5.4%)	21 (　4.4%)
発熱性好中球減少症	15 (　5.8%)	5 (　2.2%)	20 (　4.1%)
白血球減少症	8 (　3.1%)	5 (　2.2%)	13 (　2.7%)
リンパ球減少症	6 (　2.3%)	0	6 (　1.2%)
内出血発生の増加傾向	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
好中球増加症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
正色素性貧血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
心臓障害	10 (　3.9%)	3 (　1.3%)	13 (　2.7%)
動悸	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
頻脈	1 (　0.4%)	3 (　1.3%)	4 (　0.8%)
徐脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心粗動	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心拡大	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
洞性徐脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
洞性頻脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
耳および迷路障害	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
耳痛	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
回転性めまい	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
耳不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
内分泌障害	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
甲状腺炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
眼障害	13 (　5.0%)	6 (　2.7%)	19 (　3.9%)
ドライアイ	5 (　1.9%)	1 (　0.4%)	6 (　1.2%)
流涙増加	2 (　0.8%)	4 (　1.8%)	6 (　1.2%)
霧視	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
眼球乾燥症	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
眼瞼そう痒症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
羞明	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
胃腸障害	216 (83.7%)	110 (49.1%)	326 (67.6%)
悪心	147 (57.0%)	59 (26.3%)	206 (42.7%)
下痢	153 (59.3%)	27 (12.1%)	180 (37.3%)
嘔吐	76 (29.5%)	23 (10.3%)	99 (20.5%)
便秘	45 (17.4%)	32 (14.3%)	77 (16.0%)
腹痛	30 (11.6%)	9 (4.0%)	39 (8.1%)
口内炎	25 (9.7%)	13 (5.8%)	38 (7.9%)
上腹部痛	14 (5.4%)	5 (2.2%)	19 (3.9%)
胃食道逆流性疾患	8 (3.1%)	5 (2.2%)	13 (2.7%)
消化不良	8 (3.1%)	4 (1.8%)	12 (2.5%)
口内乾燥	4 (1.6%)	6 (2.7%)	10 (2.1%)
腹部膨満	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
口腔内痛	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)
鼓腸	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)
痔核	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
下腹部痛	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
大腸炎	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
流涎過多	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
腹水	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
嚥下障害	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
舌痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口腔内不快感	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
口腔知覚不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
レッチング	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
舌変色	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腹部不快感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹部硬直	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門失禁	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口角口唇炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
小腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
歯肉痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
舌炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃排出不全	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好中球減少性大腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
食道痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
急性膵炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
直腸出血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
唾液管の炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌乾燥	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
舌色素沈着	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌潰瘍	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	164 (63.6%)	96 (42.9%)	260 (53.9%)
疲労	115 (44.6%)	68 (30.4%)	183 (38.0%)
無力症	31 (12.0%)	23 (10.3%)	54 (11.2%)
発熱	23 (　8.9%)	16 (　7.1%)	39 (　8.1%)
粘膜の炎症	17 (　6.6%)	13 (　5.8%)	30 (　6.2%)
悪寒	7 (　2.7%)	3 (　1.3%)	10 (　2.1%)
末梢性浮腫	5 (　1.9%)	4 (　1.8%)	9 (　1.9%)
疼痛	6 (　2.3%)	1 (　0.4%)	7 (　1.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (　0.8%)	3 (　1.3%)	5 (　1.0%)
粘膜乾燥	4 (　1.6%)	0	4 (　0.8%)
非心臓性胸痛	2 (　0.8%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
胸痛	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
末梢腫脹	0	2 (　0.9%)	2 (　0.4%)
乾燥症	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
胸部不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
早期満腹	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
異常感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
注射部位反応	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
倦怠感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
活動状態低下	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
分泌物分泌	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
顔面腫脹	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肝胆道系障害	2 (　0.8%)	3 (　1.3%)	5 (　1.0%)
肝細胞融解	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
高ビリルビン血症	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
胆道閉塞	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
免疫系障害	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
過敏症	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
感染症および寄生虫症	32 (12.4%)	22 (9.8%)	54 (11.2%)
尿路感染	7 (2.7%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
肺炎	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
カンジダ感染	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.0%)
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	4 (1.8%)	5 (1.0%)
上咽頭炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
敗血症	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)
気管支炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
蜂巣炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
憩室炎	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
膿疱性皮疹	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
陰部ヘルペス	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
上気道感染	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚糸状菌症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
医療機器関連感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
丹毒	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口唇感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪真菌症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔真菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)
注入に伴う反応	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
転倒	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
創傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
臨床検査	107 (41.5%)	79 (35.3%)	186 (38.6%)
好中球数減少	71 (27.5%)	45 (20.1%)	116 (24.1%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
白血球数減少	33 (12.8%)	22 (9.8%)	55 (11.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.7%)	18 (8.0%)	30 (6.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.7%)	16 (7.1%)	28 (5.8%)
リンパ球数減少	16 (6.2%)	10 (4.5%)	26 (5.4%)
体重減少	14 (5.4%)	7 (3.1%)	21 (4.4%)
血小板数減少	5 (1.9%)	14 (6.3%)	19 (3.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.9%)	5 (2.2%)	10 (2.1%)
心電図 QT 延長	6 (2.3%)	1 (0.4%)	7 (1.5%)
血中クレアチニン増加	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
赤血球数減少	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
総蛋白減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
体重増加	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
杆状核好中球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中アルブミン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中カルシウム減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中尿素増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
未熟顆粒球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
国際標準比増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝機能検査値上昇	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
リンパ球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
リンパ球形態異常	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
単球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好中球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺機能検査異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
代謝および栄養障害	86 (33.3%)	53 (23.7%)	139 (28.8%)
食欲減退	51 (19.8%)	32 (14.3%)	83 (17.2%)
低カリウム血症	22 (8.5%)	10 (4.5%)	32 (6.6%)
低マグネシウム血症	15 (5.8%)	7 (3.1%)	22 (4.6%)
脱水	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (1.7%)
高血糖	5 (1.9%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
低リン血症	7 (2.7%)	0	7 (1.5%)
低アルブミン血症	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)
低カルシウム血症	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
低ナトリウム血症	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
食欲障害	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
細胞死	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高カリウム血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
過食	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高リン血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血液量増加症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	31 (12.0%)	28 (12.5%)	59 (12.2%)
筋肉痛	6 (2.3%)	12 (5.4%)	18 (3.7%)
関節痛	7 (2.7%)	3 (1.3%)	10 (2.1%)
筋痙縮	6 (2.3%)	4 (1.8%)	10 (2.1%)
筋力低下	2 (0.8%)	5 (2.2%)	7 (1.5%)
筋骨格系胸痛	3 (1.2%)	3 (1.3%)	6 (1.2%)
背部痛	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (1.0%)
骨痛	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
四肢痛	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
筋肉疲労	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
筋骨格痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
頚部痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
側腹部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頚部腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顎痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
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）	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
乳癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腫瘍疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
神経系障害	64 (24.8%)	53 (23.7%)	117 (24.3%)
末梢性ニューロパチー	6 (2.3%)	20 (8.9%)	26 (5.4%)
味覚不全	20 (7.8%)	5 (2.2%)	25 (5.2%)
頭痛	17 (6.6%)	8 (3.6%)	25 (5.2%)
錯感覚	7 (2.7%)	5 (2.2%)	12 (2.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.2%)	9 (4.0%)	12 (2.5%)
浮動性めまい	6 (2.3%)	5 (2.2%)	11 (2.3%)
感覚鈍麻	5 (1.9%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
味覚障害	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
神経毒性	0	5 (2.2%)	5 (1.0%)
嗅覚錯誤	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
振戦	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
平衡障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
嗜眠	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
記憶障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
味覚消失	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
健忘	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脳虚血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感覚	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
片頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
傾眠	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自然流産	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	7 (2.7%)	7 (3.1%)	14 (2.9%)
不眠症	5 (1.9%)	4 (1.8%)	9 (1.9%)
不安	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
錯乱状態	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
幻覚	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
腎および尿路障害	2 (　0.8%)	3 (　1.3%)	5 (　1.0%)
排尿困難	2 (　0.8%)	3 (　1.3%)	5 (　1.0%)
頻尿	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
生殖系および乳房障害	4 (　1.6%)	2 (　0.9%)	6 (　1.2%)
外陰腟乾燥	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
乳房炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
乳房浮腫	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
乳房痛	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
腟出血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (15.9%)	18 (　8.0%)	59 (12.2%)
咳嗽	13 (　5.0%)	4 (　1.8%)	17 (　3.5%)
呼吸困難	11 (　4.3%)	6 (　2.7%)	17 (　3.5%)
口腔咽頭痛	4 (　1.6%)	5 (　2.2%)	9 (　1.9%)
鼻出血	6 (　2.3%)	0	6 (　1.2%)
労作性呼吸困難	4 (　1.6%)	1 (　0.4%)	5 (　1.0%)
鼻乾燥	3 (　1.2%)	0	3 (　0.6%)
胸水	1 (　0.4%)	2 (　0.9%)	3 (　0.6%)
低酸素症	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
鼻閉	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
鼻漏	2 (　0.8%)	0	2 (　0.4%)
気管支分泌物貯留	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
咽喉乾燥	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
発声障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
喀血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
喉頭の炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
鼻の炎症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
夜間呼吸困難	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肺臓炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
湿性咳嗽	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肺塞栓症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
アレルギー性鼻炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
副鼻腔痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
変色痰	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
咽喉刺激感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
皮膚および皮下組織障害	147 (57.0%)	53 (23.7%)	200 (41.5%)
脱毛症	119 (46.1%)	35 (15.6%)	154 (32.0%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
発疹	22 (8.5%)	3 (1.3%)	25 (5.2%)
そう痒症	16 (6.2%)	1 (0.4%)	17 (3.5%)
斑状丘疹状皮疹	14 (5.4%)	1 (0.4%)	15 (3.1%)
皮膚乾燥	12 (4.7%)	2 (0.9%)	14 (2.9%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (1.9%)	6 (2.7%)	11 (2.3%)
紅斑	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.0%)
皮膚炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
爪変色	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
皮膚変色	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
皮膚色素過剰	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
湿疹	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
多汗症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
寝汗	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
斑状皮疹	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
丘疹性皮疹	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
蕁麻疹	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
セルライト	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪色素沈着	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪破損	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
掌蹠角皮症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ポードレンジ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
光線過敏性反応	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
色素沈着障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
酒さ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚剥脱	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=258)	TPC (N=224)	Total (N=482)
皮膚亀裂	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚病変	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管障害	17 (6.6%)	7 (3.1%)	24 (5.0%)
低血圧	5 (1.9%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
ほてり	4 (1.6%)	2 (0.9%)	6 (1.2%)
潮紅	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
高血圧	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
起立性低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
塞栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
静脈炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
四肢静脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.1.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]

2.2　IMMU-132-09 試験

2.2.1　試験の概要

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

実施医療機関：

本試験は以下に示す 9 つの国／地域の 91 施設で実施された。

ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、英国、イタリア、オランダ、スペイン及び米国

試験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2019 年 5 月 8 日

最後の被験者の主要評価項目に関する最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

全生存期間に関する 2 度目の中間解析のための最後の被験者の最終来院日：2022 年 7 月 1 日

開発相：

第 3 相

目的及び評価項目：

本概要では、IMMU-132-09（TROPiCS-02）試験の主要解析から得られた有効性の結果（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に加え、事前に規定した全生存期間（OS）に関する 2 度目の中間解析（OS IA2）時点での OS 及び他の有効性評価項目（PFS を除く）並びに安全性の結果（データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）を提示する。本試験の目的及び評価項目を以下に示す。

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- サイクリン依存性キナーゼ（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による前治療後に進行を認めたホルモン受容体（HR）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性転移・再発乳癌患者におけるサシツズマブ　ゴビテカン（SG）の有効性を、「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」に基づき盲検下独立判定委員会（BICR）が判定した無増悪生存期間（PFS）を指標として医師選択治療（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。

- 客観的奏効率（ORR）、奏効期間（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（TTD）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。

- 腫瘍中 trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）発現レベルに基づくサブグループ別に有効性を評価及び比較し、有効性の予測バイオマーカーとしての Trop-2 発現レベルの役割を確認する。
- 抗薬物抗体（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。

本試験の主要評価項目は BICR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による PFS であった。

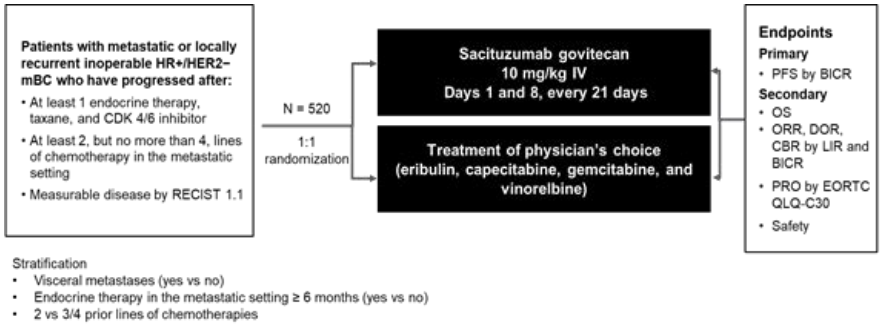
本試験の副次評価項目は以下のとおりであった。

- OS
- BICR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による ORR
- LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による ORR
- BICR 判定及び LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による DOR
- BICR 判定及び LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による CBR
- LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による PFS
- EORTC QLQ-C30 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 TTD
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）
- 心電図モニタリング
- 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）
- バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温）

本試験の探索的評価項目は以下のとおりであった。

- 有効性と Trop-2 発現レベルの関連性
- ADA 検査に基づく SG の免疫原性
- 血清中 SG 濃度に基づく薬物動態（PK）

試験デザイン：



BICR = blinded independent central review; CBR = clinical benefit rate; CDK = cyclin-dependent kinase; DOR = duration of response; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2− = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; IV = intravenous; LIR = local investigator review; mBC = metastatic breast cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PRO = patient-reported outcome; QLQ-C30 = EORTC quality of life questionnaire Core 30; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; vs = versus

本試験は、進行中の非盲検、ランダム化、多施設共同、国際共同、第 3 相試験であり、CDK 4/6 阻害剤、内分泌療法、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（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て、SG の有効性及び安全性を TPC と比較する試験である。

本試験は前ランダム化期及びランダム化期の 2 期に分けて実施した。前ランダム化期は最長 28 日間とし、治験薬初回投与前にスクリーニング及びベースライン評価を実施した。ランダム化期は最初の被験者のランダム割付け日から OS の最終解析のデータカットオフ日までとし、以下のとおり治験薬投与期間及び追跡調査期間から構成される。

約 520 例の被験者を 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することとした。ランダム化に際し、転移・再発乳癌に対する化学療法レジメンによる前治療数（2 つ又は 3～4 つ）、内臓転移（あり又はなし）、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による前治療歴（あり又はなし）を層別因子とした。

被験者は、疾患進行（PD、RECIST 第 1.1 版に基づく LIR 判定）、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受けた。また、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みられる限り、治験薬の投与継続を可能とした。この場合は、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。

追跡調査期間は、治験薬の最終投与から 30 日後に実施する治験薬投与終了時（EOT）来院の翌日を開始日とし、被験者の生存状況及び新たな抗癌治療の開始の有無について追跡調査を行った。疾患進行により追跡調査期間に移行した被験者については、各国の標準治療に基づく治療を行った。疾患進行前に追跡調査期間に移行した被験者については、疾患進行が確認されるか、新たな

抗癌治療を開始するまで腫瘍評価を継続した。

腫瘍評価は、スクリーニング時に実施した後、試験期間中定期的に実施した。臨床的に必要と判断された場合は追加の画像検査を行った。腫瘍評価のための画像は全て、予定外で撮影された画像も含め、治験依頼者が指定した中央画像検査機関に送付され、中央画像検査機関が作成したガイドラインに従って腫瘍評価を行った。QOL は、EORTC QLQ-C30 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 TTD を指標として評価した。

独立データ安全性モニタリング委員会が定期的に開催され、本試験の進捗及び安全性データの評価が行われた。

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時：計約 520 例（SG 群及び TPC 群各 260 例）の組入れを予定した。

解析時：解析対象集団別に以下の表に示す。

	SG **n (%)**	**TPC** **n (%)**	**Total** **n (%)**
Screened Population			776
ITT Population	272	271	543
Safety Population	268 (98.5%)	249 (91.9%)	517 (95.2%)
HRQOL-Evaluable Population	236 (86.8%)	210 (77.5%)	446 (82.1%)
EQ-5D-5L-Evaluable Population	238 (87.5%)	207 (76.4%)	445 (82.0%)
PK Population	260 (95.6%)	0	260 (47.9%)
Immunogenicity Analysis Population	224 (82.4%)	0	224 (41.3%)

EQ-5D-5L = EuroQol (5 dimensions, 5 levels); HRQOL = health-related quality of life; ITT = intent to treat; PK = pharmacokinetics; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The Screened Population was defined as all participants who provided informed consent and participated in screening procedures at investigative sites to assess eligibility.
The ITT Population was defined as all participants who were randomized, regardless of whether they received study treatment or not.
The Safety Population was defined as all participants in the ITT Population who received at least 1 dose of study drug.
The HRQOL-Evaluable and EQ-5D-5L-Evaluable Populations were defined as all participants in the ITT Population who had an evaluable assessment of HRQOL or EQ-5D-5L, respectively, at baseline and at least 1 evaluable assessment at postbaseline visits.
The PK Population was defined as all Safety Population participants who received at least 1 dose of SG and had at least 1 nonmissing PK concentration value for SG, total SN-38, free SN-38, or total antibody.
The Immunogenicity Analysis Population was defined as all Safety Population participants who received at least 1 dose of SG and had at least 1 blood sample for immunogenicity evaluation after SG administration.
The denominator for percentages was the number of participants in the ITT Population for each treatment group.
Source: IMMU-132-09 Primary, Table 15.1.1.4; IMMU-132-09 Interim 2, Table 15.1.1.4

診断及び主な選択基準:

本試験の主な適格性基準を以下に示す。選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とした。

主な選択基準

- 同意説明文書への署名時点で年齢が 18 歳以上の女性又は男性
- HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌であることが、治験実施医療機関の検査機関により局所再発又は転移病変から採取した腫瘍生検検体（直近又は新たに採取した検体。採取時期は直

近 12 ヵ月以内が望ましい）を用いて確認され、かつ、以下の米国臨床腫瘍学会／米国病理学会（ASCO/CAP）の基準に従って診断されていること
  - HR 陽性：検査した細胞の 1%以上でエストロゲン受容体（ER）及び／又はプロゲステロン受容体（PgR）が発現していること
  - HER2 陰性：免疫組織化学染色（IHC）スコアが 2+以下又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（ISH）陰性であること
- 転移・再発乳癌に対する 2 つ以上（最大 4 つまで）の全身化学療法レジメンによる前治療後に難治性又は再発を認めた患者。早期乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、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は、必要な化学療法レジメンによる前治療歴の 1 つとみなした。ただし、骨転移に対する治療（ビスホスホネート系薬剤、デノスマブなど）及び内分泌療法は、進行乳癌に対する全身化学療法による前治療歴とはみなさなかった。
- 以下の前治療歴を有する患者：
  - 設定を問わず少なくとも 1 つのタキサン系薬剤
  - 設定を問わず少なくとも 1 つの抗癌内分泌療法
  - 設定を問わず少なくとも 1 つの CDK 4/6 阻害剤
- 最後に受けた治療後に、コンピューター断層撮影（CT）／磁気共鳴画像（MRI）に基づく疾患進行が確認された患者
- 以下の基準を全て満たす測定可能標的病変（RECIST 第 1.1 版に基づく）を少なくとも 1 つ（骨病変のみは不可）有する患者：
  - リンパ節病変の場合は、短径が 1.5 cm 以上であること
  - 非リンパ節病変の場合は、測定断面における長径が 1.0 cm 以上であること
  - CT/MRI による反復測定に適している病変であること。Cycle 1 Day 1 前の 28 日以内に撮影した CT/MRI 画像については、中央画像検査機関が別途定める最低限の基準を満たしている場合には、スクリーニング時点の画像として治験実施医療機関が適格性に関する画像評価に使用できることとした。
  - 外部放射線治療又は局所治療が施行された病変については、疾患進行が画像検査により確認されている（RECIST 第 1.1 版に基づく）場合には標的病変とみなすこととした。
    脳転移の既往のある患者については、脳 CT/MRI 検査を実施しており、かつ、少なくとも 4 週間にわたって脳転移が安定している場合には組入れ可能とした。脳病変は標的病変から除外した。安定した脳転移の定義は以下のとおりとした。
    - 放射線、手術又は定位脳手術による局所治療の前治療歴があること
    - 当該局所治療後、病変サイズの安定又は縮小が画像検査により確認されていること
    - 臨床徴候・症状が少なくとも 4 週間にわたって安定していること
    - 抗痙攣剤の投与中止から 2 週間以上経過していること
    - プレドニゾン換算で 20 mg/日以下の一定用量での低用量ステロイドは可とした。
- ECOG PS が 0 又は 1 である患者
- 十分な腎機能（Cockcroft-Gault の推定式により算出したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上）を有する患者
- 以下の基準を満たす十分な骨髄機能を有する患者：

- 好中球絶対数：1500/mm^3 以上
- ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上
- 血小板数：100000/mm^3 以上

  注：スクリーニング検査前 14 日以内の輸血又は成長因子の投与は不可とした。
- 以下の基準を満たす十分な肝機能を有する患者：
  - 総ビリルビン：施設基準値上限（IULN）の 1.5 倍以下（ジルベール症候群が確認されている場合は IULN の 3 倍以下）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：IULN の 2.5 倍以下（肝転移が認められる場合は IULN の 5 倍以下）、血清アルブミン：3 g/dL 以上
  - アルカリホスファターゼ（ALP）：IULN の 5.0 倍以下（ただし、骨転移が認められる場合は、肝臓型 ALP を総 ALP から分離し、総 ALP ではなく肝臓型 ALP を用いて肝機能を評価することとした）
- 同意説明文書に署名した患者

主な除外基準

- トポイソメラーゼ I 阻害剤（遊離型又はその他の製剤）による前治療歴がある患者
- 他の臨床試験に参加している患者。又は、ランダム割付け前の 28 日（又は他治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内に他の臨床試験に参加し、治験機器若しくは治験薬を使用していた患者
- 化学療法、放射線又は低分子標的療法については治験薬初回投与前 2 週間以内、生物学的製剤については治験薬初回投与前 4 週間以内の前治療歴がある患者
- 米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版に基づく Grade 2 以上の抗癌治療に関連する有害事象（脱毛症及び Grade 2 のニューロパチーを除く）から回復していない患者
- 活動性の中枢神経系転移及び／又は癌性髄膜炎が確認されている患者。脳転移が安定している患者は組入れ可能とした。癌性髄膜炎を有する患者は全て、臨床的に安定しているか否かを問わず除外された。安定した脳転移の定義は CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 7.2.1、選択基準 8 に示した。
- 本試験への組入れ時点において、根治目的の治療が適応となる局所進行又は転移・再発乳癌（ステージ IIIc）を有する患者

投与期間：

試験期間は全体で 52 ヵ月を予定した。被験者は、PD（RECIST 第 1.1 版に基づく LIR 判定）、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受けた。追跡調査期間は、治験薬の最終投与から 30 日後に実施する EOT 来院の翌日を開始日とし、被験者の生存状況及び新たな抗癌治療の開始の有無について追跡調査を行った。

被験薬、用量、用法及びロット番号：

21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に SG 10 mg/kg を点滴静注した。治験実施計画書に規

定された基準に基づく減量は許容された。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

対照薬、用量及び用法：

TPC は、以下の 4 つのいずれか 1 つとした。

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

TPC に用いた薬剤は全て、各施設が市販品を入手することとした。

統計手法：

有効性

別途規定しない限り、有効性の解析は全て intent-to-treat（ITT）集団を対象として実施した。ITT 集団は、治験薬を投与されたか否かを問わず、ランダム割り付けされた全ての被験者からなる集団とした。

<u>有効性の主要評価項目：盲検下独立判定委員会の判定による無増悪生存期間</u>

PFS は、ランダム割付けから最初の PD（RECIST 第 1.1 版に基づく）又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間とした。PFS の主要解析は BICR 判定に基づき行った。

PFS の主要解析における SG 群と TPC 群の比較は、ランダム割付け時の層別因子（転移・再発乳癌に対する化学療法レジメンによる前治療数［2 つ又は 3～4 つ］、内臓転移［あり又はなし］、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による前治療歴［あり又はなし］）による層別 Log-rank 検定を用いて行った。ハザード比及びその 95%信頼区間（CI）の推定には、投与群を唯一の共変量とし、ランダム割付け時と同様の層別因子を適用した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。群間の比較検定は、有意水準（両側）0.05 で実施した。PFS は、Kaplan-Meier 曲線を用いて経時的にプロットした。PFS 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、その 95% CI は二重対数変換による Brookmeyer-Crowley 法により算出した。

PFS に関する 4 つの感度分析を実施した。各感度分析について、PFS の定義及び打切りルールが主要解析と異なる点を以下に示す。

- **感度分析 1**：予定されていた腫瘍評価が 2 回以上欠測となった後に PD 又は死亡が認められた被験者について、欠測となった画像評価予定日の前の最終画像評価日時点で打切りとしなかった。

- **感度分析 2 :** 治験薬の投与中止又は新たな抗癌治療の開始（いずれか早い方）を PD イベントとみなした。
- **感度分析 3 :** 治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）を対象とした。
- **感度分析 4 :** PD 又は死亡前に他の抗癌治療を開始したか、予定されていた腫瘍評価が 2 回以上欠測となった後に PD 又は死亡が認められた被験者を打切りとしなかった。

有効性の副次評価項目

全生存期間

OS はランダム割付けから理由を問わない死亡までの期間とし、PFS の主要解析と同じ手法により解析した。

客観的奏効率及び臨床的有用率

ORR は、BICR 判定又は LIR 判定により、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 週間経過後に最良総合効果として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）のいずれかが確定された被験者の割合とした。CBR は、最良総合効果として CR、PR 又は持続的な安定（SD、ランダム割付けから少なくとも 6 ヵ月間にわたる安定）が確認された被験者の割合とした。ORR 及び CBR の解析及び群間比較は、ランダム割付け時の層別因子により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて行った。両側 95% CI は Clopper-Pearson 正確法により算出した。ORR 及び CBR は、BICR 判定及び LIR 判定に基づき解析した。

奏効期間

最良総合効果として CR 又は PR が確認された被験者を対象として、DOR（CR 又は PR が最初に確認された日から PD 又は死亡が確認された日のいずれか早い日までの期間）を算出し、Kaplan-Meier 解析を行った。DOR 中央値は Kaplan-Meier 推定値より算出し、その 95% CI は二重対数変換による Brookmeyer-Crowley 法により算出した。DOR は、BICR 判定及び LIR 判定に基づき解析した。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間

LIR 判定に基づく PFS は、BICR 判定に基づき PFS を評価した主要解析と同じ手法により解析した。

EORTC QLQ-C30 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

EORTC QLQ-C30 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について、TTD を解析した。TTD は、ランダム割付けから、ベースラインと比較して 10 ポイント以上の悪化が最初に認められた日又は理由を問わない死亡（いずれか早い日）までの期間とした。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における TTD の解析は、評価可能な健康関連 QOL（HRQOL）評価がベースライン時点に加えてベースライン後の来院時点で少なくとも 1 回行われ（HRQOL 評価可能集団）、かつ、それぞれベースライン時点の全般的健康状態／QOL

スコアが 10 以上、疼痛スコアが 90 以下、疲労スコアが 90 以下の被験者を対象として行った。TTD の分布は Kaplan-Meier 法により推定し、層別 Log-rank 検定を用いて群間比較を行った。ハザード比及びその 95% CI の推定には層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、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 TTD について、死亡をイベントとはみなさない感度分析も実施した。

有効性のサブグループ解析

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目についてサブグループ解析を実施し、フォレストプロットを作成した。

有効性の探索的評価項目（バイオマーカー解析）

有効性の評価項目について Trop-2 発現レベル別のサブグループ解析を実施し、臨床転帰に関する評価項目との関連性を検討した。

薬物動態

SG、総 SN-38、遊離 SN-38 及び総抗体の血清中濃度並びに血清中 PK パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び C_{trough}）を来院別に要約した。血清中 PK 濃度は一覧化した。

安全性

安全性の解析は全て、安全性解析対象集団を対象として行った。安全性解析対象集団は、ITT 集団のうち治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者からなる集団とした。安全性については、OS IA2 時点（データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）までに得られたデータを記述した。

有害事象データは記述統計量を用いて投与群別に要約した。有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 25.0 版を用いてコード化し、NCI CTCAE 第 5.0 版の Grade 分類に基づき重症度別に分類した。

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+とした（+：特定の有害事象用語の一群から構成される、注目すべき有害事象を意味する）。

臨床検査データ（血液学的検査及び血清生化学的検査に基づく）の各来院時の測定値及びベースラインからの変化量は、記述統計量を用いて投与群別に要約した。臨床検査値は標準的な国際単位により提示した。

結果の要約：

被験者の内訳及び人口統計学的特性

スクリーニングを受けた 776 例の被験者のうち、543 例がランダム割り付けされ、治験薬を投与された（SG 群：272 例、TPC 群：271 例）。ランダム割り付けされた被験者のうち、治験薬を投与されなかった被験者は計 26 例（4.8%）であり（SG 群：1.5% ［4 例］、TPC 群：8.1% ［22 例］）、大部分は TPC 群であった。主要解析（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）では、計 22 例

（4.1%）が治験薬の投与を継続中であり（SG 群：6.6%［18 例］、TPC 群：1.5%［4 例］）、495 例（91.2%）が治験薬の投与を中止していた（SG 群：91.9%［250 例］、TPC 群：90.4%［245 例］）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 8.1.1）。OS IA2（データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）では、計 11 例（2.0%）が治験薬の投与を継続中であり（SG 群：3.3%［9 例］、TPC 群：0.7%［2 例］）、506 例（93.2%）が治験薬の投与を中止していた（SG 群：95.2%［259 例］、TPC 群：91.1%［247 例］）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.1.1）。

主要解析のデータカットオフ日（20■年■月■日）時点で、478 例（88.0%）が生存状況に関する追跡調査期間に移行しており（SG 群：90.1%［245 例］、TPC 群：86.0%［233 例］）、162 例（29.8%）は生存状況に関する追跡調査を継続中であった（SG 群：32.4%［88 例］、TPC 群：27.3%［74 例］）。生存状況が不明の被験者は TPC 群の方が SG 群よりも多かった（SG 群：6.3%［17 例］、TPC 群：18.1%［49 例］）。追跡調査期間の中央値は 10.22 ヵ月（範囲：0.03～27.93 ヵ月）であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 8.1.2）。OS IA2 のデータカットオフ日（2022 年 7 月 1 日）時点では、489 例（90.1%）が生存状況に関する追跡調査期間に移行しており（SG 群：93.4%［254 例］、TPC 群：86.7%［235 例］）、119 例（21.9%）が生存状況に関する追跡調査を継続中である（SG 群：23.5%［64 例］、TPC 群：20.3%［55 例］）。生存状況が不明の被験者は TPC 群の方が SG 群よりも多かった（SG 群：2.9%［8 例］、TPC 群：5.5%［15 例］）。追跡調査期間の中央値は 12.48 ヵ月（範囲：0.03～35.48 ヵ月）であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.1.2）。

ランダム化層別因子とした転移・再発乳癌に対する化学療法レジメンによる前治療数については、3 つ又は 4 つの被験者の方が 2 つの被験者よりも多かった（それぞれ 58.4%及び 41.6%）。内臓転移は被験者の 95.2%で認められた。ほとんどの被験者（86.4%）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による前治療歴を有していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 8.3.1）。

人口統計学的特性及び他のベースライン特性は SG 群と TPC 群で同様であり、想定される患者集団と概ね同様であった。被験者の年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：27～86 歳）であり、被験者の 25.8%は 65 歳以上であった。ほぼ全ての被験者（99.1%）が女性であった。被験者の過半数（66.7%）は白人であり、3.9%は黒人／アフリカ系アメリカ人、2.9%はアジア系であった。地域別の内訳は、欧州 57.8%、北米 42.2%であった。UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）遺伝子型については、SG 群の被験者の 38.2%が UGT1A1*1/*1、43.8%が UGT1A1*1/*28 及び 9.2%が UGT1A1*28/*28 遺伝子型を有していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.3.2）。

ベースラインの疾患特性は SG 群と TPC 群で同様であった。スクリーニング時点の ECOG PS は、1 の被験者の方が 0 の被験者よりも多かった（それぞれ 55.6%及び 44.4%）。転移・再発乳癌の診断からランダム割付けまでの期間の中央値は約 4 年（47.8 ヵ月［範囲：1.2～248.8 ヵ月］）であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.3.3）。

全体として、被験者の 96.9%はベースライン時点で遠隔転移あり（M1）であった。ほぼ全ての被験者が ER 又は PgR 陽性（99.1%）及び HER2 陰性（99.6%）であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.3.4）。

ベースライン時点の全身抗癌療法レジメンによる前治療数の中央値は 7.0（範囲：3～17）、全身化学療法レジメン（設定を問わない）による前治療数の中央値は 4.0（範囲：1～9）、転移・再発

乳癌に対する全身化学療法レジメンによる前治療数の中央値は 3.0（範囲：0～8）であった。全体として、転移・再発乳癌に対する化学療法レジメンによる前治療数が 2 つ以下であった被験者の割合は 42.9%であり、3 つ以上であった被験者の割合は 57.1%であった。全被験者が CDK 4/6 阻害剤による前治療歴を有しており、38.3%では CDK 4/6 阻害剤の投与期間が 12 ヵ月超であった。被験者の過半数（65.7%）は術前又は術後薬物療法としての化学療法による前治療歴を有していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 8.3.5）。

有効性の結果

主要解析（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）から得られた BICR 判定による PFS の結果及び 2 度目の中間解析（OS IA2、データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）から得られた副次評価項目の結果を表 8 に示す。なお、副次評価項目である LIR 判定による PFS については、主要解析から得られた結果を示す。

表 8　IMMU-132-09 試験：有効性の結果の概要

Efficacy Endpoint	SG (N = 272)	TPC (N = 271)
Progression-free survival per BICR (months)[a]		
Median (95% CI)	5.5 (4.2, 7.0)	4.0 (3.1, 4.4)
HR (95% CI); *P* value	0.661 (0.529, 0.826); *P* = 0.0003[b]	
Kaplan-Meier estimate of progression-free survival rate per BICR, % (95% CI)[c]		
At 6 months	46.1 (39.4, 52.6)	30.3 (23.6, 37.3)
At 9 months	32.5 (25.9, 39.2)	17.3 (11.5, 24.2)
At 12 months	21.3 (15.2, 28.1)	7.1 (2.8, 13.9)
Overall survival (months)[a]		
Median (95% CI)	14.4 (13.0, 15.7)	11.2 (10.1, 12.7)
HR (95% CI); *P* value	0.789 (0.646, 0.964); *P* = 0.0200[b]	
Objective response rate per BICR[c]		
n (%) (95% CI)	57 (21.0%) (16.3, 26.3)	38 (14.0%) (10.1, 18.7)
OR (95% CI); *P* value	1.625 (1.034, 2.555); *P* = 0.0348	
Objective response rate per LIR[c]		
n (%) (95% CI)	44 (16.2%) (12.0, 21.1)	25 (9.2%) (6.1, 13.3)
OR (95% CI); *P* value	1.931 (1.138, 3.275); nominal *P* = 0.0137	
Clinical benefit rate per BICR[c]		
n (%) (95% CI)	92 (33.8%) (28.2, 39.8)	60 (22.1%) (17.3, 27.6)
OR (95% CI); *P* value	1.796 (1.227, 2.628); nominal *P* = 0.0025	
Clinical benefit rate per LIR[c]		
n (%) (95% CI)	88 (32.4%) (26.8, 38.3)	57 (21.0%) (16.3, 26.4)
OR (95% CI); *P* value	1.834 (1.237, 2.717); nominal *P* = 0.0024	

Efficacy Endpoint	SG (N = 272)	TPC (N = 271)
Duration of response per BICR (months)[a,d]		
Median (95% CI)	8.1 (6.7, 9.1)	5.6 (3.8, 7.9)
Duration of response per LIR (months)[a,d]		
Median (95% CI)	7.0 (5.6, 9.2)	4.3 (4.2, 6.1)
Progression-free survival per LIR (months)[a]		
Median (95% CI)	4.4 (3.8, 5.4)	3.1 (2.7, 4.0)
HR (95% CI); *P* value	0.727 (0.598, 0.884); nominal *P* = 0.0013[b]	
Time to deterioration in EORTC QLQ-C30 scales (months)[a,e]		
Global Health Status/QOL		
Median (95% CI)	4.3 (3.1, 5.7)	3.0 (2.2, 3.9)
HR (95% CI); *P* value	0.751 (0.612, 0.922); *P* = 0.0059[b]	
Fatigue		
Median (95% CI)	2.2 (1.6, 2.8)	1.4 (1.1, 1.9)
HR (95% CI); *P* value	0.732 (0.598, 0.894); *P* = 0.0021[b]	
Pain		
Median (95% CI)	3.8 (2.8, 5.0)	3.5 (2.8, 5.0)
HR (95% CI); *P* value	0.918 (0.748, 1.126); *P* = 0.4151[b]	

BICR = blinded independent central review; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DOR = duration of response; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR = hazard ratio; HRQOL = health-related quality of life; IXRS = interactive voice/web response system; LIR = local investigator review; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; QOL = quality of life; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice; TTD = time to deterioration

a Median PFS, OS, DOR, and TTD were from Kaplan-Meier estimates. The CI for the median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.

b Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors (based on IXRS): prior chemotherapy regimens for treatment of metastatic disease (2 or 3/4 lines), visceral metastasis (yes or no), and endocrine therapy in the metastatic setting for at least 6 months (yes or no).

c The 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; CBR was defined as the proportion of participants who had a best confirmed response of CR, PR, or durable SD with duration of ≥ 6 months.

d Analyses of DOR were conducted for participants who experienced a best overall response of CR or PR per BICR (SG: N = 57; TPC: N = 38) or per LIR (SG: N = 44; TPC: N = 25) using RECIST v1.1. Duration of 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 occurred earlier.

e Analyses of TTD in the EORTC QLQ-C30 global health status/QOL, pain, and fatigue scales were conducted for participants in the HRQOL-Evaluable Population who had baseline global health status/QOL score ≥ 10 (SG: N = 234; TPC: N = 207), baseline pain score ≤ 90 (SG: N = 229; TPC: N = 202), and baseline fatigue score ≤ 90 (SG: N = 234; TPC: N = 205), respectively. Time to deterioration was defined as the time from randomization to the first date a participant had a ≥ 10-point deterioration from baseline or died due to any cause, whichever occurred earlier.

Source: IMMU-132-09 Primary, Table 18 and Table 25; IMMU-132-09 Interim 2, Table 27

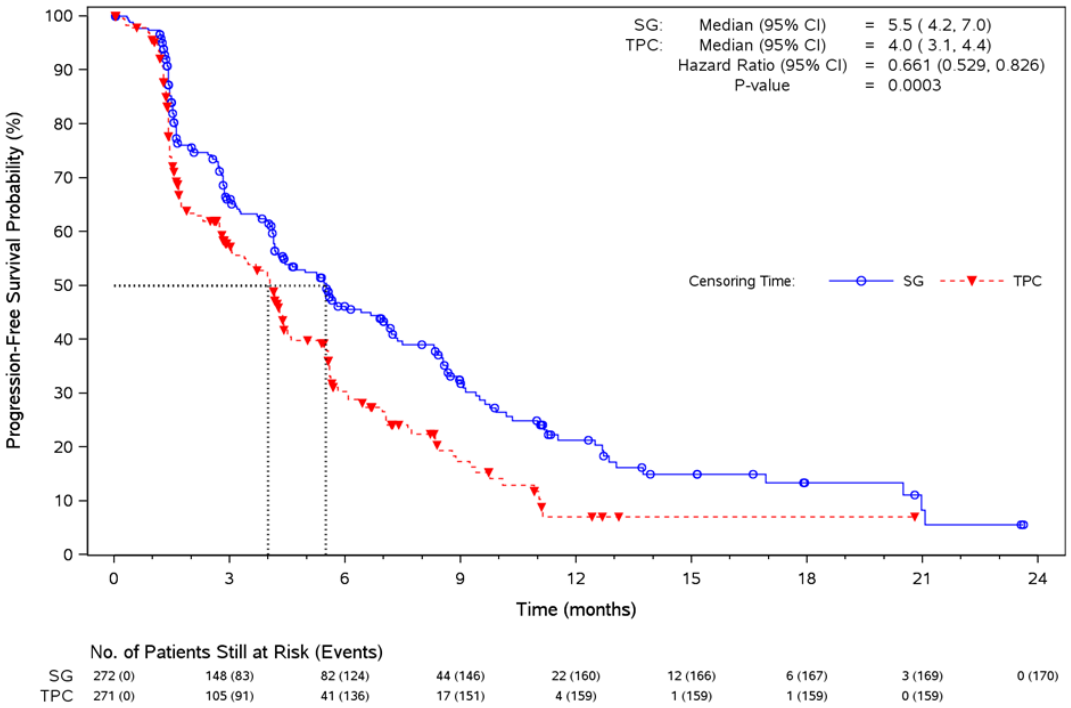
有効性の主要評価項目：盲検下独立判定委員会判定による無増悪生存期間

主要解析において、SG 群は、TPC 群と比較して、BICR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による PFS 中央値の統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.661、95% CI：0.529、0.826、*P* = 0.0003）。

BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、SG 群と TPC 群の間で早期に乖離し、その乖離は持続した（図 3）。

無増悪生存率は、統計解析計画書（SAP）に事前に規定したランドマーク解析（6、9 及び 12 ヵ月時点）を含む全てのランドマーク時点で SG 群の方が TPC 群よりも高く、95% CI の重なりは認められなかった。BICR 判定による PFS の感度分析の結果は主要解析の結果と一貫していた。また、画像検査の間隔が PFS に及ぼす影響を評価した ad hoc 感度分析の結果も、PFS に関する主要解析の結果と一貫していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 9.1.1.5）。

図 3　IMMU-132-09 試験：BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



ITT = intent to treat; No. = number; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
Source: IMMU-132-09 Primary, Figure 15.2.1.1

有効性の副次評価項目

PFS に関する主要解析で SG 群での TPC 群に対する統計学的に有意な改善が示されたことから、階層的検定の手順に従い、事前に規定した OS の優越性を評価する初回中間解析（OS IA1）が実施された。OS IA1 では、SG 群は TPC 群と比較して OS 延長の傾向を示した（ハザード比：0.842、95% CI：0.668、1.060、$P = 0.1425$）。生存状況に関する追跡調査期間の中央値は、SG 群及び TPC 群でそれぞれ 11.25 ヵ月及び 9.79 ヵ月であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 9.2.1）。追跡調査期間が限られていたことから、生存状況に関する調査はその後も継続し、OS については 2 度目の中間解析（OS IA2）が実施された。OS IA2 において、SG の統計学的有意性が示されたことから、階層的検定の手順に従い、階層の下位にある主な副次評価項目が検定された。

全生存期間

SG 群は TPC 群と比較して統計学的に有意な OS の延長を示し、死亡リスクは 21%減少した（ハザード比：0.789、95% CI：0.646、0.964、*P* = 0.0200）。全生存率は、SAP に事前に規定した全てのランドマーク時点（12、18 及び 24 ヵ月時点）で SG 群の方が TPC 群よりも高かった。生存状況に関する追跡調査期間の中央値は、SG 群及び TPC 群でそれぞれ 13.80 ヵ月及び 10.68 ヵ月であった。被験者の生存状況については追跡調査を継続する予定である（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.2.1）。

客観的奏効率及び臨床的有用率

BICR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による ORR は SG 群の方が TPC 群よりも統計学的に有意に高かった。BICR 判定による CBR は、SG 群の方が TPC 群よりも高かった。BICR 判定による最良総合効果が CR であった被験者は SG 群で 2 例（0.7%）、TPC 群で 0 例であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.2.3.1）。LIR 判定による ORR 及び CBR についても、SG 群の方が TPC 群よりも高く、BICR 判定に基づく結果と一貫していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.2.3.2）。

奏効期間

BICR 判定及び LIR 判定による DOR 中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.2.4.1 及び Section 9.2.4.2）。

治験責任医師判定による無増悪生存期間

PFS については主要解析（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）を最終解析とみなすことから、本評価項目については主要解析の結果を記載する。LIR 判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）による PFS 中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも長かった（ハザード比：0.727、95% CI：0.598、0.884、名目上の *P* = 0.0013）。ハザード比及び群間差は、BICR 判定による PFS と一貫していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 9.2.4）。

EORTC QLQ-C30 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

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態／QOL 及び疲労に関する各サブスケールにおける TTD の中央値は、SG 群の方が TPC 群よりも統計学的に有意に長かった。EORTC QLQ-C30 の疼痛に関するサブスケールの TTD については、SG 群と TPC 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。EORTC QLQ-C30 の身体機能及び役割機能に関するドメインのベースラインからの変化量について、反復測定データの混合効果モデルを用いた探索的な ad hoc 解析を行ったところ、ベースラインからの変化量の全体的な最小二乗平均（LSM）に群間差が認められ、SG 群を支持する結果が示された（身体機能：TPC 群に対する LSM の差：3.9、95% CI：0.87、6.86、名目上の *P* = 0.012、役割機能：TPC 群に対する LSM の差：3.1、95% CI：−1.15、7.37、名目上の *P* = 0.152）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.2.6）。

有効性のサブグループ解析

有効性の主要評価項目である BICR 判定による PFS、副次評価項目である OS、BICR 判定及び LIR 判定による ORR についてサブグループ解析を実施したところ、SG による治療効果の改善はサブグループを通じて概ね一貫していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 9.3.1 並びに CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 9.3.2、Section 9.3.3.1 及び Section 9.3.3.2）。

薬物動態の結果

Cycle 1 から Cycle 7 までの期間における SG、遊離 SN-38 及び総抗体の C_{max}（平均値）は、それぞれ約 231000～259000 ng/mL、76.9～112 ng/mL 及び 244000～389000 ng/mL であった。SG 及び遊離 SN-38 について、時間経過に伴う明らかな累積性は認められなかった。総抗体の C_{max} 及び C_{trough}（いずれも平均値）は Cycle 3 までに定常状態に達したと考えられた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 10.1）。

いずれの被験者においても、ベースライン時点及び投与に伴う SG に対する ADA は検出されなかった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Primary CSR、Section 10.2）。

安全性の結果

本試験の安全性の結果は、2022 年 7 月 1 日をデータカットオフ日として集計した。

曝露量

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）及びカペシタビンを除く TPC 群の各単剤化学療法（エリブリン：3.37 ヵ月、カペシタビン：4.53 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。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。初回減量までの期間の中央値は、SG 群（1.41 ヵ月）の方が TPC 群全体（0.95 ヵ月）及び TPC 群の各単剤化学療法（エリブリン：1.15 ヵ月、カペシタビン：1.18 ヵ月、ゲムシタビン：0.95 ヵ月、ビノレルビン：0.71 ヵ月）よりも長かった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.1）。

有害事象の概要

IMMU-132-09 試験で報告された有害事象の概要を表 9 に示す。また、IMMU-132-09 試験で報告された有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にそれぞれ 2.2.2 項、表 12 及び 2.2.3 項、表 13 に示す。

表 9　IMMU-132-09 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Participants with:	SG (N = 268)	TPC (N = 249)	Total (N = 517)
Any Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)	268 (100.0%)	239 (96.0%)	507 (98.1%)
Grade 3 or higher	198 (73.9%)	150 (60.2%)	348 (67.3%)

Participants with:	SG (N = 268)	TPC (N = 249)	Total (N = 517)
Treatment-Related TEAEs	260 (97.0%)	217 (87.1%)	477 (92.3%)
Grade 3 or higher	173 (64.6%)	128 (51.4%)	301 (58.2%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Events (SAEs)	74 (27.6%)	48 (19.3%)	122 (23.6%)
Grade 3 or higher	67 (25.0%)	44 (17.7%)	111 (21.5%)
Treatment-Emergent Treatment-Related SAEs	36 (13.4%)	25 (10.0%)	61 (11.8%)
Grade 3 or higher	32 (11.9%)	23 (9.2%)	55 (10.6%)
TEAEs Leading to Dose Reduction	90 (33.6%)	82 (32.9%)	172 (33.3%)
TEAEs Leading to Study Drug Interruption	178 (66.4%)	109 (43.8%)	287 (55.5%)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	17 (6.3%)	11 (4.4%)	28 (5.4%)
Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	7 (2.6%)	9 (3.6%)	16 (3.1%)
TEAEs Leading to Death	6 (2.2%)	0 (0.0%)	6 (1.2%)
Treatment-Related TEAEs Leading to Death	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; SG = sacituzumab govitecan; TEAE = treatment-emergent adverse event; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Treatment-related AEs were defined as events reported as "possibly related" or "related" to study treatment, or for which relatedness to study treatment was missing. Events reported as "unlikely related" or "not related" to study treatment were not included.
Severity grades were defined by CTCAE Version 5.0 (1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = death).
Source: IMMU-132-09 Interim 2, Table 15.3.2.1.1

死亡

全体として、6 例で死亡に至った有害事象が報告された（SG 群：2.2% ［6 例］、TPC 群：0 例）。このうち、1 例における事象 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）。残りの 5 例における死亡に至った有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なし又は関連ないらしいと判断された。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（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.4.2）。

重篤な有害事象

IMMU-132-09 試験で報告された重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）の発現率を PT 別に表 10 に示す。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（SG 群：27.6%、TPC 群：19.3%）。重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率（EAIR）は SG 群と TPC 群で同程度であり（EAIR ［95% CI］：それぞれ 0.69 / 患者年［PYE］［0.54、0.87］及び 0.74 / PYE［0.55、0.98］）、EAIR の差（95% CI）は−0.05 / PYE（−0.33、0.21）であった。最もよくみられた重篤な有害事象は、SG 群で下痢、発熱性好中球減少症及び好中球減少症、TPC 群で発熱性好中球減少症、肺炎、悪心及び呼吸困難であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.5）。

表 10　IMMU-132-09 試験：重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）
（安全性解析対象集団）

Preferred Term	SG (N = 268)	TPC (N = 249)	Total (N = 517)
Participants with Any Treatment-Emergent Serious Adverse Events	74 (27.6%)	48 (19.3%)	122 (23.6%)
発熱性好中球減少症	11 (4.1%)	10 (4.0%)	21 (4.1%)
下痢	13 (4.9%)	1 (0.4%)	14 (2.7%)
好中球減少症	8 (3.0%)	2 (0.8%)	10 (1.9%)
肺炎	4 (1.5%)	5 (2.0%)	9 (1.7%)
悪心	2 (0.7%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
嘔吐	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
腹痛	6 (2.2%)	0 (0.0%)	6 (1.2%)
呼吸困難	2 (0.7%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
大腸炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
好中球減少性大腸炎	5 (1.9%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
発熱	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
尿路感染	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
急性腎障害	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
敗血症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
背部痛	0 (0.0%)	3 (1.2%)	3 (0.6%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
Preferred terms are presented in descending order of total frequency.
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: IMMU-132-09 Interim 2, Table 15.3.2.4.3

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群:6.3%、TPC 群：4.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR 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。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。2 例以上の被験者で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、SG 群で好中球減少症、無力症及び全身健康状態悪化、TPC 群で血小板減少症及び多発ニューロパチーであった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.6）。

治験薬の投与中断に至った有害事象

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%［178 例］、TPC 群：43.8%［109 例］）ものの、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（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。最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は、SG 群で好中球減少症、白血球減少症、貧血及び下痢であり、TPC 群で好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血小板減少症であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.7）。

治験薬の減量に至った有害事象

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%［90 例］、TPC 群：32.9%［82 例］）。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。最もよくみられた治験薬の減量に至った有害事象は、SG 群で好中球減少症、下痢、疲労及び発熱性好中球減少症であり、TPC 群で好中球減少症、血小板減少症及び末梢性ニューロパチーであった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.8）。

よくみられた有害事象

IMMU-132-09 試験でよくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）の発現率を PT 別に表 11 に示す。最もよくみられた有害事象を投与群別に以下に示す。

- SG 群：好中球減少症（70.5%［189 例］）、下痢（61.9%［166 例］）及び悪心（58.6%［157 例］）
- TPC 群：好中球減少症（54.6%［136 例］）、悪心（34.9%［87 例］）及び疲労（32.9%［82 例］）

これらの最もよくみられた有害事象のうち、好中球減少症及び疲労の EAIR は SG 群と TPC 群で同程度であった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ 0.66 / PYE［−0.24、1.55］及び−0.37 / PYE［−0.81、0.05］）。下痢及び悪心の EAIR は SG 群の方が TPC 群よりも高かった（EAIR の差［95% CI］：それぞれ 2.18 / PYE［1.63、2.75］及び 0.76 / PYE［0.23、1.28］）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 32）。

表 11　IMMU-132-09 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 10%以上）
（安全性解析対象集団）

Preferred Term	SG (N = 268)	TPC (N = 249)	Total (N = 517)
Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events	268 (100.0%)	239 (96.0%)	507 (98.1%)
好中球減少症	189 (70.5%)	136 (54.6%)	325 (62.9%)
悪心	157 (58.6%)	87 (34.9%)	244 (47.2%)
下痢	166 (61.9%)	57 (22.9%)	223 (43.1%)
疲労	105 (39.2%)	82 (32.9%)	187 (36.2%)

Preferred Term	SG (N = 268)	TPC (N = 249)	Total (N = 517)
脱毛症	128 (47.8%)	46 (18.5%)	174 (33.7%)
貧血	98 (36.6%)	69 (27.7%)	167 (32.3%)
便秘	93 (34.7%)	61 (24.5%)	154 (29.8%)
無力症	62 (23.1%)	50 (20.1%)	112 (21.7%)
食欲減退	57 (21.3%)	52 (20.9%)	109 (21.1%)
嘔吐	64 (23.9%)	39 (15.7%)	103 (19.9%)
呼吸困難	49 (18.3%)	39 (15.7%)	88 (17.0%)
腹痛	53 (19.8%)	34 (13.7%)	87 (16.8%)
発熱	39 (14.6%)	45 (18.1%)	84 (16.2%)
頭痛	44 (16.4%)	36 (14.5%)	80 (15.5%)
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%)	77 (14.9%)
関節痛	40 (14.9%)	30 (12.0%)	70 (13.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (11.2%)	37 (14.9%)	67 (13.0%)
背部痛	35 (13.1%)	32 (12.9%)	67 (13.0%)
白血球減少症	38 (14.2%)	25 (10.0%)	63 (12.2%)
リンパ球減少症	32 (11.9%)	29 (11.6%)	61 (11.8%)
血小板減少症	17 (6.3%)	41 (16.5%)	58 (11.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (9.3%)	27 (10.8%)	52 (10.1%)
咳嗽	33 (12.3%)	18 (7.2%)	51 (9.9%)
低カリウム血症	29 (10.8%)	9 (3.6%)	38 (7.4%)
そう痒症	32 (11.9%)	6 (2.4%)	38 (7.4%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice
The denominator for percentages was the number of participants in the Safety Population for each treatment group.
Treatment-emergent AEs were defined as any AEs that started on or after the first dose date and up to 30 days after the last dose date.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT. MedDRA Version 25.0 was used for coding.
Preferred terms are presented in descending order of total frequency.
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: IMMU-132-09 Interim 2, Table 15.3.2.2.2

重症度別の有害事象

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%［198 例］、TPC 群：60.2%［150 例］）。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。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は SG 群で好中球減少症、下痢及び白血球減少症、TPC 群で好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症及び呼吸困難であった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.2.2）。

注目すべき有害事象

IMMU-132-09 試験で報告された注目すべき有害事象の発現状況は CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Table 15.3.2.1.2 に示した。

下痢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 : 61.9%［166 例］、TPC 群 : 22.9%［57 例］）。大部分の下痢は Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者は SG 群で 1 例（0.4%）認められた。

好中球減少症+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 : 72.8%［195 例］、TPC 群 : 55.4%［138 例］）。大部分の好中球減少症+は Grade 3 又は 4 であり、非重篤な事象であったものの、治験薬の投与中断に至った。好中球減少症+により治験薬の投与中止に至った被験者は SG 群で 2 例（0.7%）認められた。

発熱性好中球減少症の有害事象の発現率は SG 群と TPC 群で同程度であった（SG 群 : 6.0%［16 例］、TPC 群 : 4.4%［11 例］）。発熱性好中球減少症は全て Grade 3 又は 4 であり、大部分は重篤であった。大部分の発熱性好中球減少症は治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。SG 群及び TPC 群のいずれにおいても、発熱性好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

感染症+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 : 37.7%［101 例］、TPC 群 : 26.9%［67 例］）。大部分の感染症+は Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。SG 群の 3 例（1.1%）及び TPC 群の 1 例（0.4%）が感染症+により治験薬の投与を中止した。

ニューロパチー+の有害事象の発現率は SG 群の方が TPC 群よりも低かった（SG 群 : 16.4%［44 例］、TPC 群 : 24.9%［62 例］）。大部分のニューロパチー+は Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。SG 群及び TPC 群の各 1 例（0.4%）がニューロパチー+により治験薬の投与を中止した。

過敏症+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 : 26.5%［71 例］、TPC 群 : 19.3%［48 例］）。大部分の過敏症+は Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治験薬の減量又は投与中断には至らなかった。SG 群及び TPC 群のいずれにおいても、過敏症+により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

肺関連事象+については SG 群での報告はなく、TPC 群の 2 例（0.8%）で報告された。いずれの事象も肺臓炎であった。

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 SG 群の方が TPC 群よりも高かった（SG 群 : 64.9%［172/265 例］、TPC 群 : 49.2%［119/242 例］）。

最もよくみられた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常を投与群別に以下に示す。

- SG 群 : 好中球数減少（52.5%［139 例］）、白血球数減少（38.1%［101 例］）及びリンパ球数減少（21.1%［56 例］）
- TPC 群 : 好中球数減少（40.2%［97 例］）、白血球数減少（25.7%［62 例］）及びリンパ球数減少（13.7%［33 例］）

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いずれの投与群でも認め

られなかった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.9.3）。

安全性のサブグループ解析

年齢、人種及び民族のサブグループを通じて、全体的な有害事象プロファイルは SG 群と TPC 群で同様であった。SG 群では、65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも重篤な有害事象（それぞれ 43.1%及び 21.9%）並びに治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ 16.7%及び 2.6%）の発現率が高かった（5%以上）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.10）。

UGT1A1 遺伝子型別の解析では、SG 群における有害事象の発現率はいずれの UGT1A1 遺伝子型でも同程度であったものの、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中断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、UGT1A1*28/*28 遺伝子型の被験者の方が UGT1A1*1/*28 及び UGT1A1*1/*1 遺伝子型の被験者よりも高かった（5%以上）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.10.1.2）。

正常肝機能の被験者又は軽度肝機能障害を有する被験者では、全体的な有害事象プロファイルは SG 群と TPC 群で同様であり、また、SG 群ではこれらの肝機能のサブグループを通じても同様であった。SG 群では、軽度肝機能障害の被験者の方が正常肝機能の被験者よりも Grade 3 以上の有害事象（それぞれ 81.1%及び 64.4%）、重篤な有害事象（それぞれ 29.7%及び 24.6%）、治験薬の減量に至った有害事象（それぞれ 37.8%及び 28.8%）並びに治験薬の投与中断に至った有害事象（それぞれ 70.9%及び 61.0%）の発現率が高かった（5%以上）。TPC 群では、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象の発現率が軽度肝機能障害の被験者で正常肝機能の被験者と比べ高かった（5%以上）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.10.2.1）。

正常腎機能の被験者、軽度腎機能障害を有する被験者又は中等度腎機能障害を有する被験者では、全体的な有害事象プロファイルは SG 群と TPC 群で同様であり、また、SG 群ではこれらの腎機能のサブグループを通じても同様であった。SG 群では、中等度腎機能障害の被験者の方が軽度腎機能障害又は正常腎機能の被験者よりも重篤な有害事象（それぞれ 50.0%、26.7%及び 24.3%）、治験薬の投与中断に至った有害事象（それぞれ 77.3%、65.7%及び 65.7%）並びに治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ 13.6%、4.8%及び 5.7%）の発現率が高かった（5%以上）。TPC 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止に至った有害事象の発現率が中等度腎機能障害の被験者で軽度腎機能障害又は正常腎機能の被験者よりも高かった（5%以上）（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.10.3.1）。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

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、いずれの投与群において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、また、群間差も認められなかった（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.11.1）。ECOG PS は、SG 群及び TPC 群のいずれにおいてもベースラインから EOT まで概ね安定していた（CTD 5.3.5.1.2、IMMU-132-09 試験、Interim 2 CSR、Section 11.11.4）。

結論：

IMMU-132-09 試験の主要解析及び OS IA2 から得られた結論を以下に示す。

- SG は、TPC と比較して、BICR 判定による PFS 中央値の統計学的に有意な延長を示し、疾患進行又は死亡のリスクが 34%減少した（ハザード比：0.661、95% CI：0.529、0.826、*P*＝0.0003）。無増悪生存率は、全てのランドマーク時点で SG 群の方が TPC 群よりも高かった。
- SG は、TPC と比較して、統計学的に有意な OS の延長を示し、死亡リスクは 21%減少した（ハザード比：0.789、95% CI：0.646、0.964、*P*＝0.0200）。OS 中央値の 3.2 ヵ月の延長は、臨床的に意義のある効果を示すものであり、切除不能な局所進行又は転移・再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者における SG の使用を裏付けるものである。全生存率は事前に規定した全てのランドマーク時点で SG 群の方が TPC 群よりも高く、主なサブグループを通じても、OS 中央値は SG 群の方が TPC 群よりも長かった。
- BICR 判定による ORR は SG 群の方が TPC 群よりも統計学的に有意に高かった（オッズ比：1.625、95% CI：1.034、2.555、*P* = 0.0348）。LIR 判定による ORR 並びに BICR 判定及び LIR 判定による CBR 及び DOR についても、SG 群を支持する結果が一貫して示された。
- SG 群では、TPC 群と比較して、EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態／QOL 及び疲労の各サブスケールの TTD に統計学的に有意な延長（改善）がみられた。一方、疼痛のサブスケールの TTD については、投与群間で同程度であった。
- 全体として、SG は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貫していた。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。
- IMMU-132-09 試験から得られたデータを総合すると、SG のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。これは、CDK 4/6 阻害剤、内分泌療法、タキサン系薬剤による治療歴があり、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 陰性乳癌患者に SG を使用することの妥当性を示している。

2.2.2　　有害事象一覧

表 12　IMMU-132-09 試験で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
Subjects with any Treatment-Emergent Adverse Events	268 (100.0%)	239 (96.0%)	507 (98.1%)
血液およびリンパ系障害	221 (82.5%)	160 (64.3%)	381 (73.7%)
好中球減少症	189 (70.5%)	136 (54.6%)	325 (62.9%)
貧血	98 (36.6%)	69 (27.7%)	167 (32.3%)
白血球減少症	38 (14.2%)	25 (10.0%)	63 (12.2%)
リンパ球減少症	32 (11.9%)	29 (11.6%)	61 (11.8%)
血小板減少症	17 (　6.3%)	41 (16.5%)	58 (11.2%)
発熱性好中球減少症	16 (　6.0%)	11 (　4.4%)	27 (　5.2%)
白血球増加症	1 (　0.4%)	2 (　0.8%)	3 (　0.6%)
血小板増加症	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
凝血異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
有熱性骨髄無形成	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
鉄欠乏性貧血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
リンパ節症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心臓障害	22 (　8.2%)	16 (　6.4%)	38 (　7.4%)
頻脈	6 (　2.2%)	5 (　2.0%)	11 (　2.1%)
洞性頻脈	4 (　1.5%)	3 (　1.2%)	7 (　1.4%)
動悸	3 (　1.1%)	3 (　1.2%)	6 (　1.2%)
心不全	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
上室性頻脈	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
心筋梗塞	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
狭心症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
不整脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心房細動	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心粗動	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
拡張機能障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
左室機能不全	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心筋虚血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心筋炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
洞性徐脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心室性不整脈	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
心室肥大	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
耳および迷路障害	14 (5.2%)	11 (4.4%)	25 (4.8%)
回転性めまい	9 (3.4%)	9 (3.6%)	18 (3.5%)
耳痛	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
耳鳴	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
耳不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
内分泌障害	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
甲状腺機能低下症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
副腎機能不全	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼障害	27 (10.1%)	18 (7.2%)	45 (8.7%)
ドライアイ	8 (3.0%)	4 (1.6%)	12 (2.3%)
流涙増加	4 (1.5%)	5 (2.0%)	9 (1.7%)
霧視	7 (2.6%)	2 (0.8%)	9 (1.7%)
結膜出血	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
複視	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
視力障害	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
眼瞼炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼瞼痙攣	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼球突出症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼運動障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼球浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
緑内障	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
マイボーム腺機能不全	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
光視症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力低下	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害	251 (93.7%)	174 (69.9%)	425 (82.2%)
悪心	157 (58.6%)	87 (34.9%)	244 (47.2%)
下痢	166 (61.9%)	57 (22.9%)	223 (43.1%)
便秘	93 (34.7%)	61 (24.5%)	154 (29.8%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
嘔吐	64 (23.9%)	39 (15.7%)	103 (19.9%)
腹痛	53 (19.8%)	34 (13.7%)	87 (16.8%)
上腹部痛	26 (9.7%)	15 (6.0%)	41 (7.9%)
口内炎	22 (8.2%)	18 (7.2%)	40 (7.7%)
消化不良	19 (7.1%)	7 (2.8%)	26 (5.0%)
腹部膨満	17 (6.3%)	8 (3.2%)	25 (4.8%)
胃食道逆流性疾患	14 (5.2%)	9 (3.6%)	23 (4.4%)
口内乾燥	16 (6.0%)	5 (2.0%)	21 (4.1%)
口腔内痛	5 (1.9%)	6 (2.4%)	11 (2.1%)
痔核	7 (2.6%)	3 (1.2%)	10 (1.9%)
歯痛	5 (1.9%)	5 (2.0%)	10 (1.9%)
腹水	4 (1.5%)	4 (1.6%)	8 (1.5%)
腹部不快感	3 (1.1%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
大腸炎	6 (2.2%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
鼓腸	6 (2.2%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
嚥下障害	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
口腔内潰瘍形成	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
好中球減少性大腸炎	6 (2.2%)	0	6 (1.2%)
胃炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
直腸出血	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
裂肛	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
口唇のひび割れ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
小腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯肉出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
舌炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯の知覚過敏	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
口唇乾燥	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
嚥下痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口腔知覚不全	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
肛門周囲痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
亜イレウス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
異常便	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門失禁	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肛門の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
肛門直腸不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
アフタ性潰瘍	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
口唇炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
便意切迫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腸憩室	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
排便困難	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
おくび	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
変色便	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
消化器痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯肉不快感	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯肉障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯肉痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯肉腫脹	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血便排泄	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胃排出不全	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腸閉塞	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
腹腔内液貯留	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
大腸穿孔	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
弛緩歯	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
口腔内出血	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
食道痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
食道痙攣	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
食道静脈瘤出血	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
食道炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
口腔粘膜のあれ	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
ひだ舌	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
流涎過多	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
舌潰瘍	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
変色歯	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
毛舌症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (73.1%)	174 (69.9%)	370 (71.6%)
疲労	105 (39.2%)	82 (32.9%)	187 (36.2%)
無力症	62 (23.1%)	50 (20.1%)	112 (21.7%)
発熱	39 (14.6%)	45 (18.1%)	84 (16.2%)
粘膜の炎症	24 (　9.0%)	14 (　5.6%)	38 (　7.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
末梢性浮腫	17 (6.3%)	15 (6.0%)	32 (6.2%)
疼痛	14 (5.2%)	11 (4.4%)	25 (4.8%)
悪寒	10 (3.7%)	6 (2.4%)	16 (3.1%)
胸痛	8 (3.0%)	5 (2.0%)	13 (2.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7%)	11 (4.4%)	13 (2.5%)
倦怠感	6 (2.2%)	3 (1.2%)	9 (1.7%)
歩行障害	2 (0.7%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
非心臓性胸痛	4 (1.5%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
全身健康状態悪化	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
末梢腫脹	0	5 (2.0%)	5 (1.0%)
腋窩痛	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
胸部不快感	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
全身性浮腫	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
注射部位反応	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
浮腫	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
顔面浮腫	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
全身性炎症反応症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
乾燥症	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
カテーテル留置部位内出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位発疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嚢胞	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
医療機器関連血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冷感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
びくびく感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
空腹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高体温症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不明確な障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
治癒不良	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注入部位疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
限局性浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
粘膜乾燥	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
小結節	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体調不良	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
分泌物分泌	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
体温調節障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口渇	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
組織浸潤	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
評価不能の事象	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	25 (9.3%)	19 (7.6%)	44 (8.5%)
肝臓痛	8 (3.0%)	4 (1.6%)	12 (2.3%)
高トランスアミナーゼ血症	5 (1.9%)	6 (2.4%)	11 (2.1%)
肝細胞融解	5 (1.9%)	5 (2.0%)	10 (1.9%)
高ビリルビン血症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
胆汁うっ滞	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
肝不全	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
肝腫大	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
急性肝不全	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胆管炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性胆管炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝硬変	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝機能異常	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肝腎症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
門脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
免疫系障害	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
薬物過敏症	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
金属アレルギー	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
造影剤アレルギー	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
過敏症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	101 (37.7%)	67 (26.9%)	168 (32.5%)
尿路感染	26 (9.7%)	24 (9.6%)	50 (9.7%)
肺炎	5 (1.9%)	9 (3.6%)	14 (2.7%)
COVID-19	10 (3.7%)	2 (0.8%)	12 (2.3%)
上気道感染	7 (2.6%)	4 (1.6%)	11 (2.1%)
副鼻腔炎	4 (1.5%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
敗血症	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
カンジダ感染	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
膿疱性皮疹	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
鼻炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
歯膿瘍	2 (0.7%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
蜂巣炎	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
結膜炎	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
胃腸炎	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)
上咽頭炎	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)
咽頭炎	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
腎盂腎炎	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
気道感染	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
皮膚感染	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
菌血症	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
COVID-19 肺炎	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
膀胱炎	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
丹毒	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
歯肉炎	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
麦粒腫	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
口腔カンジダ症	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
歯感染	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
医療機器関連感染	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
憩室炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
大腸菌感染	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
眼感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
真菌感染	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
帯状疱疹	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
限局性感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
外耳炎	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
敗血症性ショック	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
創傷感染	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
肛門膿瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気管支炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
壊疽性蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸菌性菌血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
真菌性足感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性胃炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
単純ヘルペス再燃	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
播種性帯状疱疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
インフルエンザ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
喉頭炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乳腺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
粘膜感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脊髄炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔真菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
歯周炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚細菌感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
股部白癬	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿路性敗血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管デバイス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
傷害、中毒および処置合併症	25 (9.3%)	21 (8.4%)	46 (8.9%)
転倒	5 (1.9%)	9 (3.6%)	14 (2.7%)
処置による疼痛	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
注入に伴う反応	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
大腿骨骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
ワクチン接種合併症	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
偶発的過量投与	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
節足動物刺傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
圧迫骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
足骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
手骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頭部損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
四肢損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肉離れ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨盤骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼窩周囲血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
処置後下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ワクチン接種後症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
処置による気胸	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
放射線関連痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚擦過傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚裂傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胸骨損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腱断裂	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脛骨骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯牙破折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
創傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
創部分泌	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
臨床検査	87 (32.5%)	95 (38.2%)	182 (35.2%)
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%)	77 (14.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (11.2%)	37 (14.9%)	67 (13.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (9.3%)	27 (10.8%)	52 (10.1%)
体重減少	15 (5.6%)	14 (5.6%)	29 (5.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
血中ビリルビン増加	8 (3.0%)	14 (5.6%)	22 (4.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (3.4%)	13 (5.2%)	22 (4.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (4.5%)	8 (3.2%)	20 (3.9%)
血中クレアチニン増加	7 (2.6%)	4 (1.6%)	11 (2.1%)
抱合ビリルビン増加	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
血中アルブミン減少	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
血中ナトリウム減少	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
血中重炭酸塩減少	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
心電図 QT 延長	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
肝酵素上昇	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
体重増加	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
白血球数増加	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
血中乳酸増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
血中リン減少	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
リパーゼ増加	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
アミラーゼ増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿中ビリルビン陽性	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中カルシウム増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチン減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中マグネシウム減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血液浸透圧低下	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中カリウム減少	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中尿素減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中尿酸増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
毛細血管透過性増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
糖鎖抗原 15-3 増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
二酸化炭素増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
癌胎児性抗原増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
検査結果偽陽性	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
フィブリンD ダイマー増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胃内 pH 低下	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
糸球体濾過率減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
ヘマトクリット減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
心拍数増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
国際標準比増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
肝機能検査値上昇	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
平均赤血球容積減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
単球百分率増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
筋力異常	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
好中球数増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血小板数増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
総蛋白減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
プロトロンビン時間延長	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
トランスアミナーゼ低下	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
トロポニンI 増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
尿検査異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
ウエスト周囲径増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
代謝および栄養障害	111 (41.4%)	85 (34.1%)	196 (37.9%)
食欲減退	57 (21.3%)	52 (20.9%)	109 (21.1%)
低カリウム血症	29 (10.8%)	9 (　3.6%)	38 (　7.4%)
高血糖	9 (　3.4%)	17 (　6.8%)	26 (　5.0%)
低マグネシウム血症	16 (　6.0%)	9 (　3.6%)	25 (　4.8%)
脱水	10 (　3.7%)	9 (　3.6%)	19 (　3.7%)
低アルブミン血症	12 (　4.5%)	7 (　2.8%)	19 (　3.7%)
高カルシウム血症	10 (　3.7%)	8 (　3.2%)	18 (　3.5%)
低リン血症	11 (　4.1%)	5 (　2.0%)	16 (　3.1%)
低カルシウム血症	9 (　3.4%)	6 (　2.4%)	15 (　2.9%)
低ナトリウム血症	6 (　2.2%)	4 (　1.6%)	10 (　1.9%)
高カリウム血症	6 (　2.2%)	3 (　1.2%)	9 (　1.7%)
高リン血症	2 (　0.7%)	4 (　1.6%)	6 (　1.2%)
高ナトリウム血症	1 (　0.4%)	2 (　0.8%)	3 (　0.6%)
高尿酸血症	1 (　0.4%)	2 (　0.8%)	3 (　0.6%)
低血糖	1 (　0.4%)	2 (　0.8%)	3 (　0.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
栄養障害	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
葉酸欠乏	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
痛風	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
高マグネシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
鉄欠乏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
悪液質	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
発育不全	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
栄養補給障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体液貯留	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食物嫌悪	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血液量減少症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
乳酸アシドーシス	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
代謝性アシドーシス	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ビタミンD欠乏	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	117 (43.7%)	108 (43.4%)	225 (43.5%)
関節痛	40 (14.9%)	30 (12.0%)	70 (13.5%)
背部痛	35 (13.1%)	32 (12.9%)	67 (13.0%)
骨痛	21 (7.8%)	16 (6.4%)	37 (7.2%)
筋肉痛	17 (6.3%)	20 (8.0%)	37 (7.2%)
筋痙縮	19 (7.1%)	11 (4.4%)	30 (5.8%)
四肢痛	17 (6.3%)	13 (5.2%)	30 (5.8%)
筋力低下	12 (4.5%)	12 (4.8%)	24 (4.6%)
筋骨格系胸痛	11 (4.1%)	9 (3.6%)	20 (3.9%)
頚部痛	5 (1.9%)	7 (2.8%)	12 (2.3%)
肩径部痛	5 (1.9%)	3 (1.2%)	8 (1.5%)
筋骨格痛	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
顎痛	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
筋骨格硬直	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
側腹部痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
脊椎痛	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
関節腫脹	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
四肢不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
変形性関節症	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
関節炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
胸壁腫瘤	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
瘻孔	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
関節硬直	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
筋緊張	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
筋骨格不快感	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
頚部腫瘤	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
骨壊死	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
顎骨壊死	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
関節周囲炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
滑液嚢腫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腱障害	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
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）	6 (　2.2%)	4 (　1.6%)	10 (　1.9%)
癌疼痛	2 (　0.7%)	2 (　0.8%)	4 (　0.8%)
腫瘍疼痛	4 (　1.5%)	0	4 (　0.8%)
悪性胸水	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
皮膚転移	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
神経系障害	101 (37.7%)	100 (40.2%)	201 (38.9%)
頭痛	44 (16.4%)	36 (14.5%)	80 (15.5%)
浮動性めまい	22 (　8.2%)	11 (　4.4%)	33 (　6.4%)
末梢性ニューロパチー	12 (　4.5%)	20 (　8.0%)	32 (　6.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (　3.7%)	16 (　6.4%)	26 (　5.0%)
味覚不全	12 (　4.5%)	12 (　4.8%)	24 (　4.6%)
錯感覚	8 (　3.0%)	14 (　5.6%)	22 (　4.3%)
多発ニューロパチー	2 (　0.7%)	6 (　2.4%)	8 (　1.5%)
失神	8 (　3.0%)	0	8 (　1.5%)
記憶障害	4 (　1.5%)	3 (　1.2%)	7 (　1.4%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (　1.1%)	3 (　1.2%)	6 (　1.2%)
感覚鈍麻	3 (　1.1%)	2 (　0.8%)	5 (　1.0%)
神経痛	3 (　1.1%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
神経毒性	1 (　0.4%)	3 (　1.2%)	4 (　0.8%)
失神寸前の状態	2 (　0.7%)	2 (　0.8%)	4 (　0.8%)
坐骨神経痛	2 (　0.7%)	2 (　0.8%)	4 (　0.8%)
味覚障害	2 (　0.7%)	2 (　0.8%)	4 (　0.8%)
無嗅覚	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
平衡障害	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
認知障害	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
異常感覚	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
嗅覚錯誤	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
コリン作動性症候群	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
協調運動異常	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
ジスキネジア	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
痙攣発作	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
傾眠	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
振戦	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
味覚消失	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
健忘	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
反射消失	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
運動失調	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
手根管症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脳出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳虚血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体位性めまい	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジストニア	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
てんかん	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
片側感覚鈍麻	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不全片麻痺	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視神経炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
部分発作	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
一次性咳嗽性頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
会話障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
上矢状洞血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
製品の問題	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
医療機器リーク	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	47 (17.5%)	38 (15.3%)	85 (16.4%)
不眠症	21 (7.8%)	19 (7.6%)	40 (7.7%)
うつ病	10 (3.7%)	7 (2.8%)	17 (3.3%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
不安	11 (4.1%)	5 (2.0%)	16 (3.1%)
錯乱状態	5 (1.9%)	3 (1.2%)	8 (1.5%)
激越	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
落ち着きのなさ	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
幻覚	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
睡眠障害	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
異常な夢	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
快感消失	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
無感情	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意欠如・多動性障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
抑うつ気分	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
情動障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
易刺激性	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経過敏	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
パニック発作	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	26 (9.7%)	20 (8.0%)	46 (8.9%)
排尿困難	9 (3.4%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)
頻尿	3 (1.1%)	5 (2.0%)	8 (1.5%)
急性腎障害	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
血尿	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
尿失禁	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
水腎症	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
蛋白尿	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
尿閉	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
膀胱痙縮	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
非感染性膀胱炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
尿意切迫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腎臓痛	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
尿路痛	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
膀胱痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
着色尿	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎結石症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
夜間頻尿	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎盂腎杯拡張症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎仙痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
有痛性排尿困難	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿路閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	11 (4.1%)	7 (2.8%)	18 (3.5%)
乳房痛	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
骨盤痛	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
腟分泌物	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
子宮付属器痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乳房硬結	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
乳房炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
月経中間期出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腟出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
外陰腟乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腟の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腟そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (41.8%)	77 (30.9%)	189 (36.6%)
呼吸困難	49 (18.3%)	39 (15.7%)	88 (17.0%)
咳嗽	33 (12.3%)	18 (7.2%)	51 (9.9%)
鼻出血	22 (8.2%)	6 (2.4%)	28 (5.4%)
鼻漏	13 (4.9%)	4 (1.6%)	17 (3.3%)
鼻閉	7 (2.6%)	5 (2.0%)	12 (2.3%)
労作性呼吸困難	7 (2.6%)	4 (1.6%)	11 (2.1%)
口腔咽頭痛	10 (3.7%)	1 (0.4%)	11 (2.1%)
胸水	5 (1.9%)	6 (2.4%)	11 (2.1%)
肺塞栓症	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (1.7%)
アレルギー性鼻炎	8 (3.0%)	1 (0.4%)	9 (1.7%)
湿性咳嗽	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
発声障害	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
低酸素症	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
呼吸不全	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
上気道咳症候群	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
喀血	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
鼻潰瘍	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
くしゃみ	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
肺臓炎	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
気胸	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
無呼吸	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
誤嚥	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気管支肺症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽喉乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
しゃっくり	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支分泌増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻部障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腫瘍随伴性胸水	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
咽頭紅斑	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胸膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
変色痰	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気管痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
声帯機能障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
喘鳴	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	165 (61.6%)	95 (38.2%)	260 (50.3%)
脱毛症	128 (47.8%)	46 (18.5%)	174 (33.7%)
そう痒症	32 (11.9%)	6 (2.4%)	38 (7.4%)
発疹	24 (9.0%)	14 (5.6%)	38 (7.4%)
皮膚乾燥	17 (6.3%)	8 (3.2%)	25 (4.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (2.2%)	14 (5.6%)	20 (3.9%)
斑状丘疹状皮疹	13 (4.9%)	6 (2.4%)	19 (3.7%)
皮膚色素過剰	7 (2.6%)	3 (1.2%)	10 (1.9%)
ざ瘡様皮膚炎	7 (2.6%)	1 (0.4%)	8 (1.5%)
多汗症	5 (1.9%)	3 (1.2%)	8 (1.5%)
皮膚疼痛	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
紅斑	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
湿疹	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
爪の障害	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)
寝汗	0	4 (1.6%)	4 (0.8%)
蕁麻疹	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
爪破損	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
紅斑性皮疹	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
皮膚亀裂	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
皮膚病変	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
水疱	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
斑状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
爪ジストロフィー	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚変色	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
皮膚腫瘤	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
血管浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
接触皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪床障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪床の炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪変色	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪線状隆起	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
偽性蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚色素減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乾皮症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
社会環境	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歩行障害者	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外科および内科処置	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
智歯抜歯	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
血管障害	47 (17.5%)	37 (14.9%)	84 (16.2%)
高血圧	17 (6.3%)	11 (4.4%)	28 (5.4%)
低血圧	13 (4.9%)	8 (3.2%)	21 (4.1%)
ほてり	9 (3.4%)	8 (3.2%)	17 (3.3%)
静脈炎	2 (0.7%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
塞栓症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
潮紅	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
リンパ浮腫	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
起立性低血圧	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
深部静脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢冷感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
表在性静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.2.3　副作用一覧

表 13　IMMU-132-09 試験で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
Subjects with any Treatment-Emergent Adverse Events	260 (97.0%)	217 (87.1%)	477 (92.3%)
血液およびリンパ系障害	218 (81.3%)	157 (63.1%)	375 (72.5%)
好中球減少症	188 (70.1%)	134 (53.8%)	322 (62.3%)
貧血	91 (34.0%)	62 (24.9%)	153 (29.6%)
白血球減少症	37 (13.8%)	23 (9.2%)	60 (11.6%)
血小板減少症	17 (6.3%)	41 (16.5%)	58 (11.2%)
リンパ球減少症	31 (11.6%)	25 (10.0%)	56 (10.8%)
発熱性好中球減少症	14 (5.2%)	11 (4.4%)	25 (4.8%)
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血小板増加症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心臓障害	3 (1.1%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
頻脈	2 (0.7%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
動悸	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
洞性頻脈	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	7 (2.6%)	2 (0.8%)	9 (1.7%)
回転性めまい	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
耳鳴	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
眼障害	13 (4.9%)	7 (2.8%)	20 (3.9%)
ドライアイ	6 (2.2%)	4 (1.6%)	10 (1.9%)
流涙増加	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
霧視	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
眼部腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
マイボーム腺機能不全	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
視力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害	229 (85.4%)	135 (54.2%)	364 (70.4%)
悪心	148 (55.2%)	77 (30.9%)	225 (43.5%)
下痢	152 (56.7%)	42 (16.9%)	194 (37.5%)
便秘	50 (18.7%)	36 (14.5%)	86 (16.6%)
嘔吐	51 (19.0%)	30 (12.0%)	81 (15.7%)
腹痛	34 (12.7%)	17 (6.8%)	51 (9.9%)
口内炎	21 (7.8%)	16 (6.4%)	37 (7.2%)
上腹部痛	8 (3.0%)	7 (2.8%)	15 (2.9%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
胃食道逆流性疾患	8 (3.0%)	5 (2.0%)	13 (2.5%)
消化不良	10 (3.7%)	2 (0.8%)	12 (2.3%)
腹部膨満	9 (3.4%)	2 (0.8%)	11 (2.1%)
口内乾燥	8 (3.0%)	1 (0.4%)	9 (1.7%)
口腔内痛	5 (1.9%)	3 (1.2%)	8 (1.5%)
鼓腸	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
好中球減少性大腸炎	6 (2.2%)	0	6 (1.2%)
大腸炎	5 (1.9%)	0	5 (1.0%)
胃炎	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
口腔内潰瘍形成	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
腹部不快感	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
痔核	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
嚥下障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯肉出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
舌炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口唇乾燥	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
口腔知覚不全	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常便	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門直腸不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口唇炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
便意切迫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
小腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸穿孔	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔内出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
食道炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔粘膜のあれ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
流涎過多	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
舌潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変色歯	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
歯痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
毛舌症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	168 (62.7%)	130 (52.2%)	298 (57.6%)
疲労	101 (37.7%)	73 (29.3%)	174 (33.7%)
無力症	53 (19.8%)	37 (14.9%)	90 (17.4%)
発熱	16 (　6.0%)	20 (　8.0%)	36 (　7.0%)
粘膜の炎症	22 (　8.2%)	13 (　5.2%)	35 (　6.8%)
末梢性浮腫	4 (　1.5%)	5 (　2.0%)	9 (　1.7%)
インフルエンザ様疾患	1 (　0.4%)	7 (　2.8%)	8 (　1.5%)
悪寒	3 (　1.1%)	3 (　1.2%)	6 (　1.2%)
倦怠感	3 (　1.1%)	2 (　0.8%)	5 (　1.0%)
全身性浮腫	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
疼痛	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
末梢腫脹	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
乾燥症	2 (　0.7%)	0	2 (　0.4%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
カテーテル留置部位発疹	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
胸部不快感	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胸痛	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
医療機器関連血栓症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
全身健康状態悪化	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
高体温症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
注入部位疼痛	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
注射部位反応	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
限局性浮腫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
粘膜乾燥	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
肝胆道系障害	9 (　3.4%)	5 (　2.0%)	14 (　2.7%)
肝細胞融解	2 (　0.7%)	3 (　1.2%)	5 (　1.0%)
高トランスアミナーゼ血症	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
肝臓痛	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
肝不全	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肝機能異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肝胆道系疾患	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
肝腎症候群	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
高ビリルビン血症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
免疫系障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
過敏症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
感染症および寄生虫症	32 (11.9%)	21 (　8.4%)	53 (10.3%)
尿路感染	9 (　3.4%)	4 (　1.6%)	13 (　2.5%)
上気道感染	3 (　1.1%)	2 (　0.8%)	5 (　1.0%)
カンジダ感染	3 (　1.1%)	1 (　0.4%)	4 (　0.8%)
肺炎	2 (　0.7%)	2 (　0.8%)	4 (　0.8%)
膿疱性皮疹	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
敗血症	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
菌血症	2 (　0.7%)	0	2 (　0.4%)
結膜炎	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
憩室炎	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
口腔カンジダ症	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
気管支炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
カテーテル留置部位感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
壊疽性蜂巣炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
医療機器関連感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
丹毒	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
毛包炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
真菌感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
胃腸炎	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
単純ヘルペス再燃	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
播種性帯状疱疹	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
麦粒腫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
インフルエンザ	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
爪感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
口腔真菌感染	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
中咽頭カンジダ症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
敗血症性ショック	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
歯膿瘍	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
歯感染	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
創傷感染	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (　1.5%)	2 (　0.8%)	6 (　1.2%)
転倒	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
挫傷	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
注入に伴う反応	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
処置後下痢	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
創傷	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
臨床検査	44 (16.4%)	54 (21.7%)	98 (19.0%)
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%)	39 (　7.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (　4.5%)	24 (　9.6%)	36 (　7.0%)
体重減少	11 (　4.1%)	7 (　2.8%)	18 (　3.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (　3.4%)	8 (　3.2%)	17 (　3.3%)
血中ビリルビン増加	3 (　1.1%)	4 (　1.6%)	7 (　1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (　1.1%)	4 (　1.6%)	7 (　1.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (　1.1%)	2 (　0.8%)	5 (　1.0%)
血中ナトリウム減少	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
心電図 QT 延長	3 (　1.1%)	0	3 (　0.6%)
抱合ビリルビン増加	2 (　0.7%)	0	2 (　0.4%)
血中アルブミン減少	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
血中クレアチニン増加	2 (　0.7%)	0	2 (　0.4%)
血中乳酸増加	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
血中リン減少	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
体重増加	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血中クレアチン減少	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血中クレアチニン減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血中マグネシウム減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血液浸透圧低下	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血中尿素減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
毛細血管透過性増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
二酸化炭素増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
胃内 pH 低下	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
ヘマトクリット減少	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
リパーゼ増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
単球百分率増加	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
血小板数増加	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
尿検査異常	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
代謝および栄養障害	69 (25.7%)	48 (19.3%)	117 (22.6%)
食欲減退	42 (15.7%)	34 (13.7%)	76 (14.7%)
低カリウム血症	13 (4.9%)	3 (1.2%)	16 (3.1%)
低マグネシウム血症	9 (3.4%)	5 (2.0%)	14 (2.7%)
脱水	4 (1.5%)	6 (2.4%)	10 (1.9%)
低リン血症	9 (3.4%)	1 (0.4%)	10 (1.9%)
高血糖	2 (0.7%)	6 (2.4%)	8 (1.5%)
低アルブミン血症	6 (2.2%)	2 (0.8%)	8 (1.5%)
低カルシウム血症	2 (0.7%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
高カルシウム血症	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
高カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
発育不全	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高リン血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高尿酸血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血液量減少症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.7%)	41 (16.5%)	67 (13.0%)
筋肉痛	8 (3.0%)	12 (4.8%)	20 (3.9%)
筋痙縮	9 (3.4%)	8 (3.2%)	17 (3.3%)
関節痛	5 (1.9%)	9 (3.6%)	14 (2.7%)
筋力低下	3 (1.1%)	6 (2.4%)	9 (1.7%)
骨痛	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
四肢痛	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
背部痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
筋骨格痛	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
関節腫脹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋緊張	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頚部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
顎痛	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
滑液嚢腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
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）	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
癌疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
神経系障害	63 (23.5%)	67 (26.9%)	130 (25.1%)
頭痛	21 (7.8%)	19 (7.6%)	40 (7.7%)
末梢性ニューロパチー	8 (3.0%)	17 (6.8%)	25 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (3.4%)	12 (4.8%)	21 (4.1%)
味覚不全	9 (3.4%)	11 (4.4%)	20 (3.9%)
浮動性めまい	11 (4.1%)	7 (2.8%)	18 (3.5%)
錯感覚	4 (1.5%)	8 (3.2%)	12 (2.3%)
多発ニューロパチー	1 (0.4%)	6 (2.4%)	7 (1.4%)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
味覚障害	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
記憶障害	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
神経毒性	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
嗅覚錯誤	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
無嗅覚	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
平衡障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
コリン作動性症候群	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
味覚消失	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
健忘	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
認知障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
協調運動異常	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジスキネジア	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
一次性咳嗽性頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
失神	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	6 (2.2%)	4 (1.6%)	10 (1.9%)
不眠症	3 (1.1%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
錯乱状態	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
不安	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
うつ病	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
情動障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (1.7%)
排尿困難	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
頻尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
急性腎障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
膀胱痙縮	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
着色尿	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
非感染性膀胱炎	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
蛋白尿	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
腎損傷	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
尿失禁	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
生殖系および乳房障害	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
骨盤痛	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
外陰腟の炎症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (18.3%)	23 (　9.2%)	72 (13.9%)
呼吸困難	14 (　5.2%)	11 (　4.4%)	25 (　4.8%)
鼻出血	11 (　4.1%)	3 (　1.2%)	14 (　2.7%)
鼻漏	7 (　2.6%)	1 (　0.4%)	8 (　1.5%)
咳嗽	4 (　1.5%)	3 (　1.2%)	7 (　1.4%)
口腔咽頭痛	4 (　1.5%)	1 (　0.4%)	5 (　1.0%)
鼻閉	1 (　0.4%)	3 (　1.2%)	4 (　0.8%)
発声障害	3 (　1.1%)	0	3 (　0.6%)
鼻潰瘍	2 (　0.7%)	1 (　0.4%)	3 (　0.6%)
肺塞栓症	1 (　0.4%)	2 (　0.8%)	3 (　0.6%)
アレルギー性鼻炎	3 (　1.1%)	0	3 (　0.6%)
労作性呼吸困難	1 (　0.4%)	1 (　0.4%)	2 (　0.4%)
肺臓炎	0	2 (　0.8%)	2 (　0.4%)
咽喉乾燥	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
低酸素症	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
鼻部障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
鼻そう痒症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
咽頭紅斑	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
胸水	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
くしゃみ	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
上気道咳症候群	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
声帯機能障害	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
皮膚および皮下組織障害	148 (55.2%)	73 (29.3%)	221 (42.7%)
脱毛症	123 (45.9%)	41 (16.5%)	164 (31.7%)
そう痒症	24 (　9.0%)	5 (　2.0%)	29 (　5.6%)
発疹	18 (　6.7%)	9 (　3.6%)	27 (　5.2%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
皮膚乾燥	11 (4.1%)	5 (2.0%)	16 (3.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.5%)	12 (4.8%)	16 (3.1%)
斑状丘疹状皮疹	9 (3.4%)	3 (1.2%)	12 (2.3%)
ざ瘡様皮膚炎	6 (2.2%)	0	6 (1.2%)
皮膚色素過剰	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
紅斑	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
多汗症	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
爪の障害	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)
皮膚疼痛	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)
湿疹	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
爪破損	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
血管浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪床障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪床の炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪変色	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪ジストロフィー	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪線状隆起	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
偽性蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚変色	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚亀裂	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚病変	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乾皮症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管障害	15 (5.6%)	7 (2.8%)	22 (4.3%)
ほてり	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
低血圧	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
静脈炎	0	4 (1.6%)	4 (0.8%)
高血圧	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)
潮紅	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	IMMU-132 (N=268)	TPC (N=249)	Total (N=517)
血腫	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)
リンパ浮腫	0	1 (　0.4%)	1 (　0.2%)
血栓症	1 (　0.4%)	0	1 (　0.2%)

2.2.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]

- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]
- 被験者識別番号 IMMU-132-09-[redacted]

2.3　GS-US-569-6172 試験

2.3.1　試験の概要

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

実施医療機関：

本試験は国内の 22 施設で実施された。

試験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20■ 年 ■ 月 ■ 日

CSR（Primary TNBC）作成時点での最後の被験者の主要評価項目に関する最終来院日：

2023 年 5 月 12 日

開発相：

第 1/2 相

目的及び評価項目：

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。

- 日本人進行固形癌患者に 3 週間を 1 サイクルとしてサシツズマブ　ゴビテカン（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 1 相パートの副次目的は以下のとおりであった。

- 日本人進行固形癌患者における SG 及び遊離 SN-38 の薬物動態（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 1 相パートの主要評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査値異常の発現率（米国国立がん研究所［NCI］有害事象共通用語規準［CTCAE］第 4.03 版の Grade 分類に基づく）
- 投与開始後 21 日以内の用量制限毒性（DLT）発現率（DLT を発現した被験者の割合、用量レベル別）

第 1 相パートの副次評価項目は以下のとおりであった。

- SG 及び遊離 SN-38 の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}及び $AUC_{0\text{-}168h}$）
- 抗 SG 抗体が検出された被験者数

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。

- 日本人転移・再発トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者における SG の有効性を評価する。
- 日本人ホルモン受容体（HR）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（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 [a]。
- 日本人転移性尿路上皮癌（UC）患者における SG の有効性を評価する [a]。

第 2 相パートの副次目的は以下のとおりであった。

- 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 [a]。
- 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 [a]。

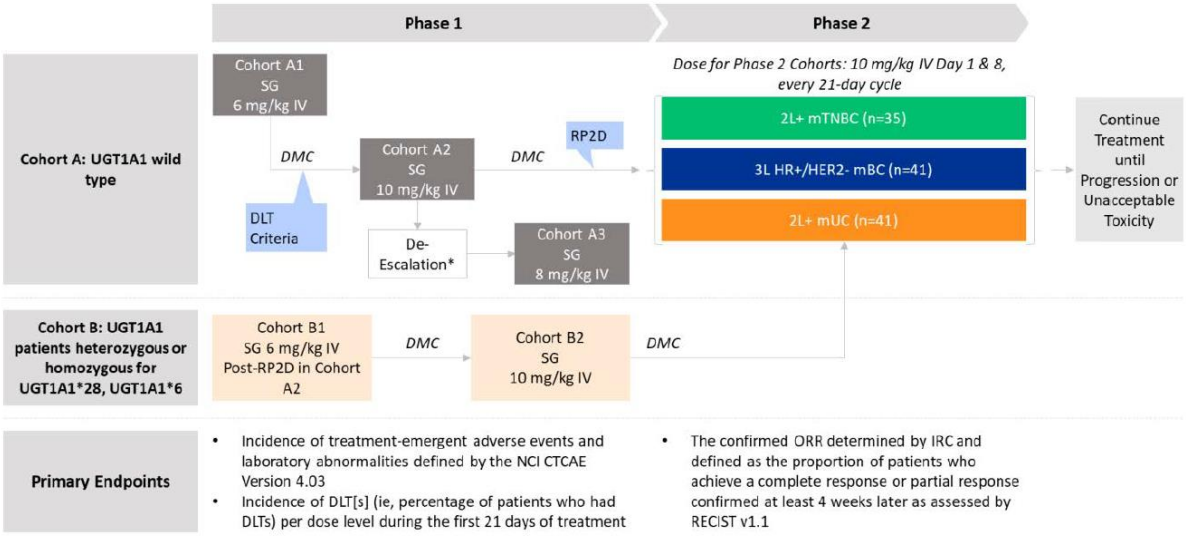
第 2 相パートの主要評価項目は、独立判定委員会（IRC）判定による客観的奏効率（ORR）（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST］第 1.1 版に基づき、最初に奏効が認められた時点から少なくとも 4 週間経過後に完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］のいずれかが確定された被験者の割合）とした。

第 2 相パートの副次評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査値異常の発現率（NCI CTCAE 第 4.03 版の Grade 分類に基づく）
- 治験責任医師判定（RECIST 第 1.1 版に基づく）により確定された ORR（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）
- IRC 判定による無増悪生存期間（PFS）（SG の投与開始から客観的疾患進行［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）
- 治験責任医師判定による PFS（SG の投与開始から客観的 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）
- IRC 判定による奏効期間（DOR）（CR 又は PR が最初に確認された日から客観的 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）
- 治験責任医師判定による DOR（CR 又は PR が最初に確認された日から客観的 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）
- IRC 判定による奏効までの期間（TTR）（SG の投与開始から CR 又は PR が最初に確認された日までの期間）
- 治験責任医師判定による TTR（SG の投与開始から CR 又は PR が最初に確認された日までの期間）
- 全生存期間（OS）（SG の投与開始から理由を問わない死亡までの期間）[a]

[a] 当該評価項目についての記述は CSR（Primary TNBC）及び本報告書には含まない。

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-glucuronosyltransferase 1A1
*In the event that DLT is observed in 2 out of 6 patients, enrollment of Cohort A3 at 8 mg/kg will begin.

本試験は、進行固形癌を有する日本人被験者における 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。

本試験は以下に示す 2 つのパートから構成された。

第 1 相パート（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た。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：UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（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。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 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 2 相パート（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たマルチコホート試験）

以下のように約 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）：

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（図）。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（UGT1A1 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）：

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、UGT1A1*28 又は UGT1A1*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、データモニタリング委員会（DMC）による承認後に第 2 相パートに参加可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：以下のとおり約 143 例の組入れを予定した。

- 第 1 相パート（用量漸増期）：最大 26 例（コホート A1：6 例、コホート A2：6 例、コホート A3：6 例［10%の被験者が評価不能となると仮定］、コホート B1 及び B2：各 3 例）
- 第 2 相パート（用量拡大期）：転移・再発 TNBC 被験者約 35 例、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者約 41 例及び転移性 UC 被験者約 41 例（本報告書では、第 2 相パートの結果については転移・再発 TNBC 被験者についてのみ記述することとし、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC の被験者については記述しない）

解析時：解析対象集団別に以下の表に示す。

第 1 相パート（全組入れ被験者集団）

	SG 6 mg/kg (N = 6)	SG 10 mg/kg (N = 10)	Total (N = 16)
All Enrolled Analysis Set	6 (100.0%)	10 (100.0%)	16 (100.0%)
Full Analysis Set	6 (100.0%)	9 (90.0%)	15 (93.8%)
Safety Analysis Set	6 (100.0%)	9 (90.0%)	15 (93.8%)
Pharmacokinetic (PK) Analysis Set	6 (100.0%)	9 (90.0%)	15 (93.8%)
Intensive PK Analysis Set	6 (100.0%)	9 (90.0%)	15 (93.8%)
Immunogenicity Analysis Set	6 (100.0%)	9 (90.0%)	15 (93.8%)

SG = sacituzumab govitecan
The All Enrolled Analysis Set included all participants who received a study participant identification number in the study after screening.

The Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug. The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug. The PK Analysis Set included all enrolled participants who took at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing postdose concentration value reported by the PK laboratory. The Intensive PK Analysis Set included all enrolled Phase 1 participants who took at least 1 dose of study drug, participated in the intensive PK sampling, and had at least 1 nonmissing postdose concentration value reported by the PK laboratory. The Immunogenicity Analysis Set included all enrolled participants who took at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing antidrug antibody (ADA) test result.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.5.3

第 2 相パート（転移・再発 TNBC、全組入れ被験者集団）

	Total (N = 36)
All Enrolled Analysis Set	36 (100.0%)
Full Analysis Set	36 (100.0%)
Safety Analysis Set	36 (100.0%)
Pharmacokinetic (PK) Analysis Set	36 (100.0%)
Immunogenicity Analysis Set	35 (97.2%)

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 Full Analysis Set (FAS) included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
The Safety Analysis Set included all enrolled participants who received at least 1 dose of study drug.
The PK Analysis Set included all enrolled participants who took at least 1 dose of study drug and have at least 1 nonmissing postdose concentration value reported by the PK laboratory.
The Immunogenicity Analysis Set included all enrolled participants who took at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing antidrug antibody (ADA) test result.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.8.5.4

診断及び主な選択基準：

本試験の主な適格性基準を以下に示す。選択基準及び除外基準の詳細は治験実施計画書に示した。

- 18 歳以上の女性及び男性で、同意説明文書を理解可能であり、同文書に署名した患者
- （第 1 相パートのみ）組織学的又は細胞学的に確認され、全ての標準治療後に難治性又は不耐容を認めた、又は、標準治療が存在しない進行固形癌を有する患者
- （第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）TNBC であることが、直近の生検検体又はその他の病理検体を用いて、また、米国臨床腫瘍学会／米国病理学会（ASCO/CAP）の基準に従って組織学的又は細胞学的に確認されていること。TNBC の定義は、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%未満で、かつ、HER2 が in situ ハイブリダイゼーション（ISH）法により陰性（免疫組織化学染色［IHC］スコア 0 若しくは 1+又は IHC スコア 2+かつ ISH 陰性）と確認されていることとした。また、切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の標準化学療法レジメンによる前治療を受けた後に難治性又は再発を認めた患者（当該前化学療法レジメンが TNBC に対する治療として使用されたか否かは問わないこととした。局所進行又は転移・再発乳癌に対する化学療法による前治療数に上限は設けなかった。より限局的な乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、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は、必要な化学療法レジメンによる前治療歴の 1 つとみなした。）

- （第 2 相パートの HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌コホート）
  a) HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌であることが、治験実施医療機関の検査機関により局所再発又は転移病変から採取した腫瘍生検検体（直近又は新たに採取した検体。採取時期は直近 12 ヵ月以内が望ましい）を用いて確認され、かつ、以下の ASCO/CAP の基準に従って診断されていること
  HR 陽性：検査した細胞の 1%以上で ER 及び／又は PgR が発現していること
  HER2 陰性：IHC スコアが 2+以下又は ISH 陰性であること
  b) 転移・再発乳癌に対する 2 つの全身化学療法レジメンによる前治療後に難治性又は再発を認め、以下の前治療歴を有する患者
  設定を問わず少なくとも 1 つのタキサン系薬剤
  設定を問わず少なくとも 1 つの抗癌内分泌療法
  設定を問わず少なくとも 1 つのサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害剤
  注）化学療法を併用しない内分泌療法、生物学的製剤又は標的療法による前治療数には上限は設けなかった。早期乳癌に対する術前又は術後薬物療法については、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は、必要な化学療法レジメンによる前治療歴の 1 つとみなした。
  注）骨転移に対する治療（ビスホスホネート系薬剤、デノスマブなど）及び内分泌療法は、進行乳癌に対する全身化学療法による前治療歴とはみなさなかった。転移・再発乳癌に対する全身化学療法による前治療数が 3 つ以上の患者の組入れは許容されなかった。
- （第 2 相パートの転移性 UC コホート）
  a) 転移性又は切除不能な局所進行 UC であることが組織学的に確認された患者（原発腫瘍［T］4b で所属リンパ節転移［N］は問わず、又は T を問わず N2～3）
  b) 上部尿路腫瘍、下部尿路腫瘍のいずれも可とし、組織学的に UC が優勢であれば混合型でもよいこととした。
  c) 転移性又は切除不能な局所進行癌に対するプラチナ製剤を含むレジメン及び抗 programmed cell death-1（PD-1）/programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体による前治療後に進行又は再発を認めた患者は組入れ可能とした。
    (1) 局所進行及び／又は転移性癌に対するレジメンによる前治療数が 3 つ以下の患者は組入れ可能とした。
    (2) 術前又は術後薬物療法としてのシスプラチンを含む化学療法の施行後 12 ヵ月以内に再発又は進行を認めた患者については、当該療法を 3 つの前治療レジメンの 1 つとみなした。12 ヵ月の期間の起算日は、外科的介入又はシスプラチン療法を完了した日のいずれか遅い日とした。これら患者のうち、転移性又は切除不能な局所進行癌に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体による前治療歴を有する患者を適格とした。
    (3) 術前又は術後薬物療法としてのカルボプラチン又は抗 PD-1/PD-L1 抗体のいずれかによる前治療歴は、適格性基準を満たす前治療歴とはみなさなかった。
    (4) シスプラチンに不適格で以下の基準のいずれか 1 つに適合する患者及び転移性又は切除不能な局所進行癌に対するカルボプラチンによる前治療歴を有する患者に

ついては、当該レジメンを適格性基準を満たす前治療歴とみなしてよいこととした。これら患者のうち、転移性又は切除不能な局所進行癌に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体による前治療歴を有する患者を適格とした。シスプラチン不適格例の定義を以下に示す。

- クレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満
- Grade 2 以上の難聴
- Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス III 心不全
- 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)が 2 以上

(5) 転移性又は切除不能な局所進行癌に対する維持療法として抗 PD-1/PD-L1 抗体による前治療歴を有する患者は適格とした。

(6) 膀胱温存のための同時化学放射線療法のみを受けたもののその後全身療法を受けなかった患者は、適格としなかった。シスプラチンからカルボプラチンへの変更については、当該レジメンに新たな化学療法剤が追加されておらず、また、プラチナ製剤の変更前に進行が認められなかった場合は、新たなレジメンとはみなさなかった。

投与期間：

適格性基準を満たした被験者は、各投与サイクルの Day 1 及び 8 に点滴静注により 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。1 サイクルは 21 日間とした。

被験薬、用量、用法及びロット番号：

21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に SG 6～10 mg/kg を点滴静注した。

含量：10 mg/mL

ロット番号：[redacted]、[redacted]

対照薬、用量、用法及びロット番号：

なし

統計手法：

次の用量レベル／コホートへの移行（又はより低い用量レベルへの減量又は現在の用量レベルの継続）に関する DMC の評価を可能とするため、各コホートの全ての被験者が投与並びに DLT 評価及び安全性導入期間を完了した後に、関連する安全性及び利用可能な PK（及び／又は薬力学［利用可能な場合］）データの中間解析を実施した。

安全性

本報告書に記載する全ての有害事象及び臨床検査値異常は、特に指定のない限り、いずれも試

験治療下で発現したものであり、本報告書を通じてそれぞれ単に有害事象及び臨床検査値異常と称する。治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性の評価対象とした。安全性及び忍容性は、有害事象、安全性に関する標準的な臨床検査項目、心電図及びバイタルサインにより評価した。安全性データの要約には、有害事象及び臨床検査値異常のカテゴリーデータについては件数及び割合を、連続データについては従来の記述統計量を用いた。

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+とした（+：特定の有害事象用語の一群から構成される、注目すべき有害事象を意味する）。

有効性

有効性解析は、第 2 相パートのみで実施し、転移・再発 TNBC 被験者を対象とした。

腫瘍縮小効果及び疾患進行は、RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。第 2 相パートでは IRC 判定を用いた。

ORR は転移・再発 TNBC 被験者の最大の解析対象集団（FAS）を対象として評価した。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%信頼区間（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（IRC 判定及び治験責任医師判定）、OS 及び DOR（IRC 判定及び治験責任医師判定）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、奏効までの期間（IRC 判定及び治験責任医師判定）は記述統計量を用いて要約した。

薬物動態

SG、総抗体、総 SN-38、遊離 SN-38 及び SN-38 のグルクロン酸抱合体（SN-38G）の血清中濃度を、規定した試料採取時点別に要約し、SG を投与された全被験者から得られた利用可能なデータを用いて PK 解析を実施した。血清中濃度のピーク値及びトラフ値は記述統計量を用いて要約した。PK パラメータは、十分な血清中濃度データが得られた第 1 相パートの被験者を対象としたノンコンパートメント解析に基づき算出し、要約統計量を算出した。また、母集団 PK 解析を実施し、結果は別途作成した報告書に要約した。

免疫原性

SG に対する免疫原性の評価は、抗薬物抗体（ADA）の出現率に基づき実施した。規定した各評価時点での ADA 陽性及び ADA 陰性の被験者の数及び割合を、免疫原性解析対象集団を対象として用量レベル別に要約した。

バイオマーカー

Trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）に関するデータについては、CTD 5.3.5.1.3、

GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR Addendum に示した。

結果の要約：

被験者の内訳

第 1 相パート

第 1 相パートにおいて、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%）（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.1）。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.1）。

用量選択

第 2 相パートの用量として SG 10 mg/kg が選択された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.1.2）。

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、性別を除いて、各 SG 群で概ね同様であり、第 1 相パート及び第 2 相パートの患者集団に想定される特性と概ね同様であった。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.1）。

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。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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.3）。

第 1 相パートに組み入れられた 15 例の全被験者でスクリーニング時点での転移・再発が認められた。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、頭頸部癌、卵巣癌及び膵癌であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.1）。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.1）。

被験者の大部分（88.9%）は UGT1A1 遺伝子型として*1/*1 及び G/G を有していた（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.2）。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.3）。

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 8.3.4）。

有効性の結果

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結果を表 14 に示す。

表 14　GS-US-569-6172 試験：有効性の結果の概要

Efficacy Endpoints	**Total (N = 36)**	***P* Value**
Primary Efficacy Endpoint		
Confirmed ORR by IRC, (%, 95% CI)	25.0 (12.1, 42.2)	0.0077[a]

Efficacy Endpoints	Total (N = 36)	*P* Value
Secondary Efficacy Endpoints		
PFS by IRC (months; 95% CI)	5.6 (3.9, NR)	—
DOR by IRC[b] (months, 95% CI)	6.2 (3.1, NR)	—
TTR by IRC[b] (months, min, max)	1.6 (1.2, 3.0)	—

CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; max = maximum; min = minimum; NR = not reached; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
a 1-sided P value based on exact binomial test with hypothesis H0: confirmed ORR ≤ 10% vs H1: confirmed ORR > 10%.
b For participants who are in the Full Analysis Set and achieved confirmed complete or partial response.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.9.1.1.1, Table 15.9.2.1, Table 15.9.4.1

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、前治療歴を有する転移・再発 TNBC 患者において報告された SG の有効性の結果と概ね一貫していた。

本試験は主要評価項目を達成した。IRC 判定による 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る ORR（27.8%［95% CI：14.2、45.2］）の結果からも支持された。

有効性の副次評価項目である PFS（IRC 判定及び治験責任医師判定）、DOR（IRC 判定及び治験責任医師判定）及び TTR（IRC 判定及び治験責任医師判定）の結果も、SG の有効性を裏付けた。

有効性の副次評価項目について、IRC 判定による PFS、DOR 及び TTR の結果は、それぞれ治験責任医師判定による PFS、DOR 及び TTR の結果と類似していた（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 9.1）。

主要解析時点で OS 中央値は未達であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 9.3）。

薬物動態の結果

SG 6 mg/kg 及び 10 mg/kg の初回投与後の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の血清中 PK パラメータを表 15 に要約する。総 SN-38 及び SN-38G の PK パラメータについては、CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 15.10.1.3.3 及び Table 15.10.1.3.5 にそれぞれ示した。

SG を点滴静注により投与された被験者における SG、総抗体、遊離 SN-38、総 SN-38 及び SN-38G の PK が特徴付けられた。

SG、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量に関して、SG 6 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量レベルの間に用量比例的な増加が認められた。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 112 時間であり、最も長かった。

転移・再発 TNBC 被験者における SG のクリアランス（CL）（平均値）の推定値は 0.108 L/h であった。

表 15　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：初回投与後の SG、総抗体及び遊離 SN-38 の PK パラメータ（PK 解析対象集団［インテンシブサンプリング］）

PK Parameters	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) (range)	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)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (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)
$AUC_{0\text{-}168h}$/Dose (ng•h/mL/mg)	10,600 (21)	9,420 (14)	36,800 (24)	33,900 (12)	3.22 (29)	2.91 (26)

CV = coefficient of variation; N = number of participants; PK = pharmacokinetics
Data are presented as mean (%CV) for C_{max} and $AUC_{0\text{-}168h}$, and median [range] for T_{max} and $t_{1/2}$.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.10.1.3.1, Table 15.10.1.3.2, Table 15.10.1.3.4

全体として、日本人転移・再発 TNBC 被験者における PK パラメータの推定値は、非日本人転移・再発 TNBC 被験者と同程度であった。

SG、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1 の代謝活性が低い群（UGT1A1-PM）及び UGT1A1 の代謝活性が正常な群（UGT1A1-NM）で同程度であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 10.2.1）。

免疫原性の結果

ADA の保有及び出現について評価するための免疫原性試料は、第 1 相パート及び第 2 相パート転移・再発 TNBC コホートの 50 例の被験者において評価可能であった。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いなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 10.3）。

安全性の結果

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。本試験の主な安全性の結果を以下に示す。

曝露量

第 1 相パート

投与期間の中央値は、SG 6 mg/kg 群で 9.0 ヵ月であり、SG 10 mg/kg 群で 2.6 ヵ月であった。相対用量強度の中央値は、SG 6 mg/kg 群で 96.9%であり、SG 10 mg/kg 群で 99.8%であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.2）。

第 2 相パート（転移・再発 TNBC）

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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.2）。

有害事象の概要

GS-US-569-6172 試験の第 1 相及び第 2 相パートで報告された有害事象の発現率を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に 2.3.2 項、表 22 及び表 23 に示す。また、治験薬と関連のある有害事象の発現率を、SOC 及び PT 別にそれぞれ 2.3.3 項、表 24 及び表 25 に示す。

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートで報告された有害事象の概要を表 16 に示す。

表 16　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	SG 6 mg/kg			SG 10 mg/kg			SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg
Number (%) of Patients with Any	UGT1A1-NM (N = 2)	UGT1A1-PM (N = 4)	Total (N = 6)	UGT1A1-NM (N = 6)	UGT1A1-PM (N = 3)	Total (N = 9)	Total (N = 15)
TEAE	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
TEAE with Grade 3 or Higher	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	8 (53.3%)
TEAE Related to Study Drug	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
TEAE Related to Study Drug with Grade 3 or Higher	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	8 (53.3%)
TE Serious AE	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
TE Serious AE Related to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	10 (66.7%)
TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	3 (20.0%)

Number (%) of Patients with Any	SG 6 mg/kg			SG 10 mg/kg			SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg
	UGT1A1-NM (N = 2)	UGT1A1-PM (N = 4)	Total (N = 6)	UGT1A1-NM (N = 6)	UGT1A1-PM (N = 3)	Total (N = 9)	Total (N = 15)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SG = sacituzumab govitecan; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1
UGT1A1-NM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/G; UGT1A1-PM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/*6 or *1/*28 and G/G.
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. 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = life-threatening, and 5 = death.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.2.1.1.1

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート（転移・再発 TNBC）で報告された有害事象の概要を表 17 に示す。

表 17　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：有害事象の概要
（転移・再発 TNBC、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; TNBC = triple-negative breast cancer; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
The Safety Analysis Set includes 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

第 1 相パートの用量制限毒性

1 例（コホート A2、SG 10 mg/kg 群、UGT1A1-NM）で Day 8 に Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められ、SG の減量に至った。本事象は Day 18 に消失し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものの、治験手順とは関連なしと判断された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.2）。

死亡

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 相パートの転移・再発 TNBC 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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.4.1）。

データカットオフ日（2023 年 5 月 12 日）時点で、第 1 相パート及び第 2 相パート（転移・再発 TNBC）の安全性解析対象集団において、死亡に至った有害事象が報告された被験者はいなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.4.2）。

重篤な有害事象

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートで報告された重篤な有害事象の発現率を PT 別に表 18 に示す。重篤な有害事象の発現率は SG 6 mg/kg 群で 0%であり、SG 10 mg/kg 群で 11.1%であった。報告された 1 件の重篤な有害事象（発熱）は、SG と関連なしと判断された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.5）。

表 18　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：重篤な有害事象
（安全性解析対象集団）

	SG 6 mg/kg			SG 10 mg/kg			SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg
Preferred Term	UGT1A1-NM (N = 2)	UGT1A1-PM (N = 4)	Total (N = 6)	UGT1A1-NM (N = 6)	UGT1A1-PM (N = 3)	Total (N = 9)	Total (N = 15)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent Serious AEs	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
発熱	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SG = sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1
UGT1A1-NM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/G; UGT1A1-PM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/*6 or *1/*28 and G/G.
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.
Source: GS-US-569-6172 Primary TNBC, Table 15.11.4.2.1

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート（転移・再発 TNBC）で報告された重篤な有害事象の発現率を PT 別に表 19 に示す。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。重篤な有害事象

は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、痔核、好中球減少性大腸炎、小腸穿孔及び腫瘍疼痛がそれぞれ 1 例（2.8%）で報告された（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.5）。

表 19　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：重篤な有害事象
（転移・再発 TNBC、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; TNBC = 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

治験薬の投与中止に至った有害事象

第 1 相パート

SG 10 mg/kg 群（UGT1A1-NM）の 1 例（11.1%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された（Grade 3 の貧血）（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.6）。

第 2 相パート（転移・再発 TNBC）

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、Section 11.6）。

よくみられた有害事象

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートでよくみられた有害事象（10%以上）の発現率を PT 別に表 20 に示す。最もよくみられた有害事象は悪心（73.3%）、脱毛症（66.7%）及び好中球減少症（66.7%）であった。

表 20　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）：よくみられた有害事象
（10%以上 [a]）（安全性解析対象集団）

	SG 6 mg/kg			SG 10 mg/kg			SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg
Preferred Term	UGT1A1-NM (N = 2)	UGT1A1-PM (N = 4)	Total (N = 6)	UGT1A1-NM (N = 6)	UGT1A1-PM (N = 3)	Total (N = 9)	Total (N = 15)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent AEs	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
悪心	2 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	11 (73.3%)
脱毛症	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0	5 (55.6%)	10 (66.7%)
好中球減少症	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (100.0%)	7 (77.8%)	10 (66.7%)
白血球減少症	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (100.0%)	6 (66.7%)	8 (53.3%)
下痢	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (66.7%)	7 (46.7%)
便秘	0	3 (75.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
食欲減退	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
貧血	0	0	0	4 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (55.6%)	5 (33.3%)
頭痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)
倦怠感	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
口内炎	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
嘔吐	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)
上腹部痛	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
関節痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
浮動性めまい	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
不眠症	1 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
そう痒症	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
発熱	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
発疹	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
季節性アレルギー	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
血小板減少症	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
歯痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)

AE = adverse event; SG = sacituzumab govitecan; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1
UGT1A1-NM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/G; UGT1A1-PM included participants with UGT1A1 *1/*1 and G/*6 or *1/*28 and G/G.
a Reported in ≥ 10% of participants in the total SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg group.
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 15.11.2.1.3.1

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート（転移・再発 TNBC）でよくみられた有害事象（10%以上）の発現率を PT 別に表 21 に示す。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。

表 21　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パート）：よくみられた有害事象（10%以上）（転移・再発 TNBC、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; TNBC = 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

重症度別の有害事象

第 1 相パート

Grade 3 以上の有害事象の発現率は SG 6 mg/kg 群で 16.7%であり、SG 10 mg/kg 群で 77.8%であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.4）。

Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現率は SG 6 mg/kg 群で 16.7%であり、SG 10 mg/kg 群で 77.8%であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.5）。

第 2 相パート（転移・再発 TNBC）

Grade 3 以上の有害事象の発現率は全体で 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（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.4）。

Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現率は 72.2%であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.5）。

注目すべき有害事象

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パートで報告された注目すべき有害事象の発現状況は CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 40 に示した。

注目すべき有害事象の発現率は SG 6 mg/kg 群で 83.3%であり、SG 10 mg/kg 群で 88.9%であった。最もよくみられた注目すべき有害事象は好中球減少症+（66.7%［10 例］）であった。好中球減少症+の大部分（9/10 例）は好中球数減少の事象であり、重篤な事象又は発熱性好中球減少症は報告されなかった。SG 10 mg/kg 群における Grade 3 以上の好中球減少症+の発現率は、UGT1A1 遺伝子型別でも同様（66.7%）であった。好中球減少症は治験薬の投与中断（53.3%）及び減量（13.3%）により管理された。重篤な感染症又は Grade 3 以上の感染症は報告されなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.6.1）。

GS-US-569-6172 試験の第 2 相パート（転移・再発 TNBC）で報告された注目すべき有害事象の発現状況は CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Table 41 に示した。

注目すべき有害事象の発現率は全体で 94.4%であった。最もよくみられた注目すべき有害事象は好中球減少症+（86.1%［31 例］）であった。好中球減少症+の大部分（27/31 例）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の有害事象が 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%）により管理された。感染症が報告された被験者のうち、1 例において好中球減少症との関連が疑われる重篤な感染症（COVID-19、好中球減少症の発現から 11 日以内）が 1 件のみ認められた。肺関連事象+は認められなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.3.6.2）。

UGT1A1 遺伝子型別の有害事象（第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）

被験者の大部分（88.9%）は UGT1A1 遺伝子型として*1/*1 及び G/G を有していたことから、有害事象及び注目すべき有害事象について UGT1A1 遺伝子型に基づく意味のある差を検出することはできなかった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.7）。

臨床検査値異常

第 1 相パート

Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は SG 6 mg/kg 群で 50.0%であり、SG 10 mg/kg 群で 88.9%であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.8.3）。

第 2 相パート（転移・再発 TNBC）

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、好中球数減少（58.3%）、白血球数減少（47.2%）及びリンパ球数減少（21.9%）であった（CTD 5.3.5.1.3、GS-US-569-6172 試験、Primary TNBC CSR、Section 11.8.3）。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

第 1 相パート及び第 2 相パート（転移・再発 TNBC）

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、第 1 相パート及び第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホートのいずれにおいても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、Section 11.9）。

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。

GS-US-569-6172 試験の第 1 相パート及び第 2 相パート（転移・再発 TNBC）の主要解析から得られた結論を以下に示す。

- 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）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有効性の結果は、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。
- SG を点滴静注により投与された被験者における SG、総抗体、遊離 SN-38、総 SN-38 及び SN-38G の PK が特徴付けられた。
- SG、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量に関して、SG 6 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量レベルの間

に用量比例的な増加が認められた。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 112 時間であり、最も長かった。

- 転移・再発 TNBC 被験者における SG の CL（平均値）の推定値は 0.108 L/h であった。全体として、日本人転移・再発 TNBC 被験者における PK パラメータの推定値は、非日本人転移・再発 TNBC 被験者と同程度であった。SG、総抗体及び遊離 SN-38 の曝露量は、UGT1A1-PM 及び UGT1A1-NM で同程度であった。
- 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いなかった。
- 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。

2.3.2　有害事象一覧

表 22　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	SG 6 mg/kg UGT1A1-NM (N=2)	SG 6 mg/kg UGT1A1-PM (N=4)	SG 6 mg/kg Total (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-NM (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-PM (N=3)	SG 10 mg/kg Total (N=9)	SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg Total (N=15)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent AEs	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)
好中球減少症	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (100.0%)	7 (77.8%)	10 (66.7%)
白血球減少症	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (100.0%)	6 (66.7%)	8 (53.3%)
貧血	0	0	0	4 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (55.6%)	5 (33.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
血小板減少症	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
胃腸障害	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	14 (93.3%)
悪心	2 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	11 (73.3%)
下痢	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (66.7%)	7 (46.7%)
便秘	0	3 (75.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
口内炎	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
嘔吐	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)
上腹部痛	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
歯痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
腸炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
歯周病	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)	6 (40.0%)
倦怠感	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
発熱	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
疲労	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
免疫系障害	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
季節性アレルギー	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)
COVID-19	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)
上咽頭炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
爪囲炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
上気道感染	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
臨床検査	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
好中球数増加	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	SG 6 mg/kg UGT1A1-NM (N=2)	SG 6 mg/kg UGT1A1-PM (N=4)	SG 6 mg/kg Total (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-NM (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-PM (N=3)	SG 10 mg/kg Total (N=9)	SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg Total (N=15)
代謝および栄養障害	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)	7 (46.7%)
食欲減退	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)
関節痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
背部痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
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	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
腫瘍出血	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
腫瘍疼痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
神経系障害	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	4 (44.4%)	6 (40.0%)
頭痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)
浮動性めまい	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
アカシジア	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)
精神障害	1 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
不眠症	1 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
しゃっくり	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	1 (33.3%)	6 (66.7%)	11 (73.3%)
脱毛症	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0	5 (55.6%)	10 (66.7%)
そう痒症	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
発疹	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
爪の障害	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)

表 23　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent AEs	32 (100.0%)	4 (100.0%)	36 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	28 (87.5%)	3 (75.0%)	31 (86.1%)
好中球減少症	28 (87.5%)	3 (75.0%)	31 (86.1%)
白血球減少症	20 (62.5%)	3 (75.0%)	23 (63.9%)
貧血	11 (34.4%)	0	11 (30.6%)
リンパ球減少症	2 (6.3%)	2 (50.0%)	4 (11.1%)
血小板減少症	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
発熱性好中球減少症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
リンパ節痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
心臓障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
洞性頻脈	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
眼障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
眼そう痒症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
胃腸障害	31 (96.9%)	4 (100.0%)	35 (97.2%)
悪心	20 (62.5%)	3 (75.0%)	23 (63.9%)
下痢	14 (43.8%)	3 (75.0%)	17 (47.2%)
便秘	14 (43.8%)	2 (50.0%)	16 (44.4%)
口内炎	10 (31.3%)	2 (50.0%)	12 (33.3%)
嘔吐	3 (9.4%)	2 (50.0%)	5 (13.9%)
腹痛	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
口唇炎	0	2 (50.0%)	2 (5.6%)
大腸炎	1 (3.1%)	1 (25.0%)	2 (5.6%)
肛門の炎症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
胃炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
痔核	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
耳下腺腫大	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
歯周病	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
肛門周囲痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
小腸穿孔	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
歯痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (62.5%)	2 (50.0%)	22 (61.1%)
倦怠感	9 (28.1%)	1 (25.0%)	10 (27.8%)
疲労	6 (18.8%)	1 (25.0%)	7 (19.4%)
発熱	7 (21.9%)	0	7 (19.4%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
悪寒	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
末梢性浮腫	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
末梢腫脹	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
免疫系障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
季節性アレルギー	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
感染症および寄生虫症	11 (34.4%)	2 (50.0%)	13 (36.1%)
上咽頭炎	4 (12.5%)	2 (50.0%)	6 (16.7%)
COVID-19	4 (12.5%)	0	4 (11.1%)
蜂巣炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
感染性小腸結腸炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
毛包炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
胃腸炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
性器カンジダ症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
インフルエンザ	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
口腔ヘルペス	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
急性 COVID-19 後症候群	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
皮膚感染	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (9.4%)	2 (50.0%)	5 (13.9%)
挫傷	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
転倒	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
足骨折	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
処置による疼痛	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
放射線皮膚損傷	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
臨床検査	10 (31.3%)	0	10 (27.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6%)	0	5 (13.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5%)	0	4 (11.1%)
血中クレアチニン増加	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
γ －グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
総蛋白減少	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
体重減少	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
代謝および栄養障害	9 (28.1%)	1 (25.0%)	10 (27.8%)
食欲減退	5 (15.6%)	1 (25.0%)	6 (16.7%)
脱水	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
高カルシウム血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低アルブミン血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低カリウム血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低リン血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (25.0%)	0	8 (22.2%)
側腹部痛	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
関節痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
関節炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
背部痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
筋肉痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
頚部痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
四肢痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
顎関節症候群	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
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）	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
腫瘍疼痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
神経系障害	11 (34.4%)	1 (25.0%)	12 (33.3%)
頭痛	5 (15.6%)	1 (25.0%)	6 (16.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
味覚不全	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
浮動性めまい	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
末梢性ニューロパチー	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
傾眠	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
精神障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
譫妄	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
不眠症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
腎および尿路障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
腎機能障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (18.8%)	1 (25.0%)	7 (19.4%)
咳嗽	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
呼吸困難	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
喉頭痛	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
咽頭の炎症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
鼻漏	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
皮膚および皮下組織障害	23 (71.9%)	3 (75.0%)	26 (72.2%)
脱毛症	14 (43.8%)	2 (50.0%)	16 (44.4%)
皮膚乾燥	4 (12.5%)	0	4 (11.1%)
爪変色	2 (6.3%)	2 (50.0%)	4 (11.1%)
そう痒症	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
皮膚色素過剰	1 (3.1%)	2 (50.0%)	3 (8.3%)
発疹	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
接触皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
湿疹	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
皮下出血	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
爪の障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ

サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
爪色素沈着	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
皮膚疼痛	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
乾癬	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
丘疹性皮疹	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
蕁麻疹	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
血管障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
リンパ浮腫	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)

2.3.3　副作用一覧

表 24　GS-US-569-6172 試験（第 1 相パート）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	SG 6 mg/kg UGT1A1-NM (N=2)	SG 6 mg/kg UGT1A1-PM (N=4)	SG 6 mg/kg Total (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-NM (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-PM (N=3)	SG 10 mg/kg Total (N=9)	SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg Total (N=15)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent Treatment-Related AEs	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)
好中球減少症	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (100.0%)	7 (77.8%)	10 (66.7%)
白血球減少症	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (100.0%)	6 (66.7%)	8 (53.3%)
貧血	0	0	0	3 (50.0%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)	4 (26.7%)
血小板減少症	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)
胃腸障害	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (100.0%)	14 (93.3%)
悪心	2 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)	11 (73.3%)
下痢	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (66.7%)	7 (46.7%)
口内炎	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
便秘	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)
嘔吐	1 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)
上腹部痛	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
歯痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)
腸炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	3 (33.3%)	5 (33.3%)
倦怠感	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)
疲労	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
爪囲炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
臨床検査	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
食欲減退	1 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
背部痛	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
神経系障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
頭痛	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	1 (33.3%)	6 (66.7%)	11 (73.3%)
脱毛症	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	0	5 (55.6%)	10 (66.7%)
そう痒症	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	SG 6 mg/kg UGT1A1-NM (N=2)	SG 6 mg/kg UGT1A1-PM (N=4)	SG 6 mg/kg Total (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-NM (N=6)	SG 10 mg/kg UGT1A1-PM (N=3)	SG 10 mg/kg Total (N=9)	SG 6 mg/kg and SG 10 mg/kg Total (N=15)
発疹	0	0	0	1 (16.7%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)
爪の障害	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)

表 25　GS-US-569-6172 試験（第 2 相パートの転移・再発 TNBC コホート）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
Number (%) of Patients with Any Treatment-Emergent Treatment-Related AEs	31 (96.9%)	4 (100.0%)	35 (97.2%)
血液およびリンパ系障害	28 (87.5%)	3 (75.0%)	31 (86.1%)
好中球減少症	28 (87.5%)	3 (75.0%)	31 (86.1%)
白血球減少症	20 (62.5%)	3 (75.0%)	23 (63.9%)
貧血	9 (28.1%)	0	9 (25.0%)
リンパ球減少症	2 (　6.3%)	2 (50.0%)	4 (11.1%)
血小板減少症	3 (　9.4%)	0	3 (　8.3%)
発熱性好中球減少症	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
胃腸障害	27 (84.4%)	4 (100.0%)	31 (86.1%)
悪心	19 (59.4%)	3 (75.0%)	22 (61.1%)
下痢	13 (40.6%)	3 (75.0%)	16 (44.4%)
便秘	10 (31.3%)	1 (25.0%)	11 (30.6%)
口内炎	7 (21.9%)	2 (50.0%)	9 (25.0%)
口唇炎	0	2 (50.0%)	2 (　5.6%)
大腸炎	1 (　3.1%)	1 (25.0%)	2 (　5.6%)
嘔吐	1 (　3.1%)	1 (25.0%)	2 (　5.6%)
腹痛	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
肛門の炎症	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
胃炎	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
好中球減少性大腸炎	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
歯周病	0	1 (25.0%)	1 (　2.8%)
肛門周囲痛	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (53.1%)	2 (50.0%)	19 (52.8%)
倦怠感	9 (28.1%)	1 (25.0%)	10 (27.8%)
疲労	6 (18.8%)	1 (25.0%)	7 (19.4%)
発熱	3 (　9.4%)	0	3 (　8.3%)
末梢性浮腫	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
末梢腫脹	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
感染症および寄生虫症	3 (　9.4%)	0	3 (　8.3%)
COVID-19	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
胃腸炎	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
口腔ヘルペス	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
皮膚感染	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)
放射線皮膚損傷	1 (　3.1%)	0	1 (　2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Term	UGT1A1-NM (N=32)	UGT1A1-PM (N=4)	Total (N=36)
臨床検査	6 (18.8%)	0	6 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
血中クレアチニン増加	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
総蛋白減少	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
体重減少	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
代謝および栄養障害	8 (25.0%)	1 (25.0%)	9 (25.0%)
食欲減退	4 (12.5%)	1 (25.0%)	5 (13.9%)
脱水	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低アルブミン血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低カリウム血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
低リン血症	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
神経系障害	6 (18.8%)	1 (25.0%)	7 (19.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
味覚不全	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
頭痛	1 (3.1%)	1 (25.0%)	2 (5.6%)
末梢性ニューロパチー	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
腎および尿路障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
腎機能障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3%)	1 (25.0%)	3 (8.3%)
呼吸困難	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
喉頭痛	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)
鼻漏	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
皮膚および皮下組織障害	17 (53.1%)	3 (75.0%)	20 (55.6%)
脱毛症	14 (43.8%)	2 (50.0%)	16 (44.4%)
爪変色	2 (6.3%)	2 (50.0%)	4 (11.1%)
皮膚乾燥	3 (9.4%)	0	3 (8.3%)
そう痒症	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
発疹	2 (6.3%)	0	2 (5.6%)
皮膚色素過剰	1 (3.1%)	1 (25.0%)	2 (5.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
爪の障害	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
爪色素沈着	1 (3.1%)	0	1 (2.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (25.0%)	1 (2.8%)

2.3.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

- 被験者識別番号 GS-US-569-6172-[redacted]

2.4　IMMU-132-01 試験

2.4.1　試験の概要

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

実施医療機関：

本試験は米国の 13 施設で実施された。

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2012 年 12 月 17 日

最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

開発相：

第 1/2 相

第 1 相パートの目的：

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 サイクルとしてサシツズマブ　ゴビテカン（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（MAD）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、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薬物動態（PK）、免疫原性及び有効性に関する初期データの収集であった。

第 2 相パートの目的：

第 2 相パートの主要目的は、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の評価であった。

第 2 相パートの副次目的は、SG の PK 及び免疫原性の評価であった。

試験デザイン：

本試験は、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、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、

ホルモン受容体（HR）陽性／ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性乳癌、去勢抵抗性前立腺癌、大腸癌（CRC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、頭頸部扁平上皮癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝細胞癌、腎（明細胞）癌、甲状腺（乳頭）癌及び尿路上皮癌（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、trophoblast cell-surface antigen 2（Trop-2）検査は不要とした。

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。SG 8、12、18 及び 24 mg/kg の計 4 つの用量コホートが設定され、1 コホート当たりの被験者数は、用量制限毒性（DLT）の発現状況に応じて 3～6 例とした。各コホートでの DLT の発現が 6 例中 1 例までの場合は用量漸増を継続するが、コホート内で特定の DLT が 2 回発現した場合は用量漸増を中止することとした。初回サイクルにおける DLT の発現状況に基づき、最大耐量（MTD）を決定することとした。

第 2 相パートには、TNBC、NSCLC、SCLC 及び UC を有する被験者最大 150 例に加えて、その他の癌種の被験者最大 50 例を組み入れることを計画した。

コンピューター断層撮影（CT）及び磁気共鳴画像（MRI）検査は、ベースライン時点（組入れ前 4 週間以内）で実施し、その後は疾患進行が認められるまで 8 週間ごとに実施した。治療効果の判定は、「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」に基づき治験責任医師が実施した。TNBC 被験者は、治験責任医師判定により完全奏効（CR）若しくは部分奏効（PR）又は標的病変の径和の少なくとも 20%の縮小（ベースライン比）が認められた場合、独立中央判定による画像評価を行った。他の癌種の被験者については、上記基準に合致した場合でも CT/MRI 画像の独立中央判定は行わなかった。

有害事象の重症度は「有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版」に基づき評価した。

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時 : 第 1 相パートでは、SG の 4 つの用量コホートを設定することとし、1 コホート当たりの被験者数は、DLT が発現した被験者数に基づき 3～6 例とした。第 2 相パートでは、評価可能な被験者最大 150 例の組入れを予定した。

解析時 : 495 例

診断及び主な選択基準:

本試験の主な適格性基準を以下に示す。

- 18 歳以上の女性及び男性
- TNBC 患者については、直近に実施した生検に基づき、エストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体（PgR）が陰性で、かつ、HER2 陰性であることが、米国臨床腫瘍学会／米国病理学会（ASCO/CAP）の基準に従って組織学的に確認され、転移・再発乳癌に対する 2 つ以上の前治療歴（設定を問わず、タキサン系薬剤による前治療歴を含む）を有する患者。化学療法、生物学的療法、分子標的療法又は免疫療法は前治療歴とみなした。一方、TNBC となる前に又は他の理由により実施された内分泌療法又は抗 HER2 療法については、前治療歴とはみなさなかった。
- TNBC 以外の上皮癌患者については、1 つ以上の標準的治療の施行後に難治性又は再発を認

めた患者

- 病期分類がステージ IV（遠隔転移あり［GBM を有する患者を除く］）であり、CT 又は MRI 画像による測定可能病変を有する患者
- 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）が 0 又は 1 であること
- 6 ヵ月以上の生存が見込まれること

被験薬、用量、用法及びロット番号：

21 日間を 1 サイクルとし、Day 1 及び 8 に以下の用量で点滴静注した。

第 1 相パート：SG 8、10、12 及び 18 mg/kg（評価された用量）

第 2 相パート：SG 8 及び 10 mg/kg（評価された用量）

ロット番号：[redacted]

投与期間：

被験者は、21 日間を 1 サイクルとした Day 1 及び 8 に 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。

評価基準：

有効性

本試験の主要評価項目は客観的奏効率（ORR）（時期を問わず CR 又は PR が確認された被験者の割合）とした。

本試験の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 奏効期間（DOR）（CR 又は PR が確認された日から疾患進行［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。RECIST 第 1.1 版に基づく］が最初に確認された日までの期間）
- 奏効までの期間（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）
- 臨床的有用率（CBR）（CR、PR 又は少なくとも 6 ヵ月間の安定［SD］が確認された被験者の割合）
- 無増悪生存期間（PFS）（治験薬の投与開始から PD 又は死亡のいずれか早い日までの期間）
- 全生存期間（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）

安全性の評価項目

安全性の評価項目には、有害事象、重篤な有害事象、SG の投与中止又は中断に至った有害事

象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図が含まれた。

統計手法：

解析対象集団

本試験のデータは、以下の解析対象集団を対象として要約した。

- TNBC Target 集団：転移・再発 TNBC に対する 2 つ以上の前治療歴を有する再発／難治性 TNBC 被験者のうち、SG を 10 mg/kg の用量で投与された被験者が含まれた。本集団を有効性及び安全性の解析対象集団とした。
- HR+/HER2− mBC 集団：転移・再発乳癌に対する 1 つ以上の内分泌療法後に進行した HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者のうち、SG を 10 mg/kg の用量で少なくとも 1 回投与された被験者が含まれた。本集団を有効性及び安全性の解析対象集団とした。
- mUC 集団：1 つ以上の標準治療後に再発又は難治性を認めた転移性 UC 被験者のうち、SG を 10 mg/kg の用量で少なくとも 1 回投与された被験者が含まれた。本集団を有効性及び安全性の解析対象集団とした。
- 全安全性解析対象集団：SG を少なくとも 1 回投与された全ての被験者が含まれた（用量、癌種、前治療数を問わない）。本集団を安全性の解析対象集団とした。

有効性の解析は、SCLC、NSCLC 及び CRC 集団も対象とした。これらの集団には、適格性基準に従って本試験に組み入れられた各癌種の被験者のうち、SG を少なくとも 1 回投与された全ての被験者がそれぞれ含まれた。

有効性の評価項目

最良総合効果を、CR、PR、SD、PD、評価不能及び未評価のいずれかに分類して要約した。

ORR 及び CBR は、当該評価項目を達成した被験者の割合及び正確二項検定による両側 95%信頼区間（CI）により要約した。

DOR、PFS 及び OS は、Kaplan-Meier 法により推定し、95% CI は二重対数変換の Brookmeyer-Crowley 法により算出した。

安全性の評価項目

安全性データは記述統計量を用いて集計した。

結果の要約：

最大耐量及び最大許容量に関する評価

<u>第 1 相パート</u>

第 1 相パートでは SG 8 mg/kg を開始用量として用量漸増を実施した。3 例が本用量で SG の投与を受け、初回サイクルで DLT が報告された被験者はいなかった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Listing 16.2.1.3）。続いて、治験実施計画書に規定した用量漸増法（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Section 9.4.4）に従い、用量を 12 mg/kg に漸増し、9 例が SG の投

与を受けた。本用量の被験者数が 9 例となったのは、治験実施計画書の規定に基づき Cycle 1 の 2 回目の投与が延期されたためであった。これら被験者のうち、1 例を除く全ての被験者が 2 回目の投与として SG 12 mg/kg を投与された。9 例のうち 4 例で 3 回目（Cycle 2 の 1 回目）の用量を 9 mg/kg に減量し、3 例では Cycle 2 に 1 週間の投与延期が発生した。これらの投与延期及び減量は治験実施計画書の規定に従った結果発生したものの、DLT 発現例とはみなされなかった（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Listing 16.2.1.3 及び Listing 16.2.5.1）。

次の用量レベルである 18 mg/kg では、3 例が SG の投与を受けた。全被験者で 2 回目の投与が延期され、Cycle 1 の 2 回目の用量が 18 mg/kg であった被験者は 1 例のみであった。1 例で DLT が認められた（被験者番号：181-007、Grade 4 の好中球減少症）（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Listing 16.2.1.3 及び Listing16.2.5.1）。このことから、正式な用量選択基準に基づき、18 mg/kg は MTD を超過したと判断され、12 mg/kg が MTD とされた。しかしながら、治験依頼者は、12 mg/kg の用量レベルで認められた投与延期及び減量の発現状況を考慮し、投与延期及び減量が多く発現することなく SG が投与可能な用量、すなわち、MAD を決定する必要があると考えた。MAD は、6 例のうち少なくとも 2 例で投与延期、減量又は Grade 3 以上の有害事象のいずれも発現することなく 21 日間の投与サイクルを通して忍容性が確認された用量と正式に定義された。

MAD を決定するため、8 mg/kg の用量コホートに 5 例を追加した。また、中間となる 10 mg/kg の用量コホートを設定し、新たに 5 例が本用量で SG の投与を受けた。8 mg/kg 用量で SG を投与された新たな被験者では DLT の発現は認められず、10 mg/kg 用量では 1 例で DLT が発現した（Grade 4 の貧血）（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Listing 16.2.1.3）。

第 2 相パート

第 2 相パートでは、被験者を 8 mg/kg 用量に、次いで 10 mg/kg 用量に逐次的に登録した。これら 2 つの用量レベルについて、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。安全性に明らかな差は認められず、10 mg/kg 用量の被験者における SG の投与期間は 8 mg/kg 用量の被験者と同程度であった。また、得られたデータから、ORR 及び CBR は、用量レベル 10 mg/kg の方が 8 mg/kg と比較してやや良好であることが示された。これらのエビデンスに基づき、治験依頼者は 10 mg/kg を MAD と判断し、以降は本用量で被験者の組入れを実施することとした。

有効性の結果

有効性の結果を表 26 に要約する（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）。これらのデータから、今般申請する SG の適応症である転移・再発 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に加えて、転移性 UC を含む様々な転移性固形癌に対する SG の有効性が示された。

- 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。
  - 転移・再発 TNBC 被験者における ORR 及び DOR（中央値）は、治験責任医師判定ではそれぞれ 33.3%及び 7.7 ヵ月、独立中央判定ではそれぞれ 34.3%及び 9.1 ヵ月であった。
  - HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者における治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR（中央値）はそれぞれ 31.5%及び 8.7 ヵ月であった。

- 転移性 UC 被験者における治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR（中央値）はそれぞれ 28.9%及び 12.9 ヵ月であった。

- 奏効は SG の投与開始後速やかに認められた。
  - 転移・再発 TNBC 被験者における治験責任医師判定及び独立中央判定に基づく TTR（中央値）は、それぞれ 2.0 ヵ月及び 3.0 ヵ月であった。
  - HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者における治験責任医師判定に基づく TTR（中央値）は 2.1 ヵ月であった。
  - 転移性 UC 被験者における治験責任医師判定に基づく TTR(中央値)は 1.9 ヵ月であった。
- CBR（PR＋CR＋少なくとも 6 ヵ月間の SD）の解析結果から、SG の臨床的ベネフィットが確認された。
  - 転移・再発 TNBC 被験者における治験責任医師判定及び独立中央判定に基づく CBR はそれぞれ 45.4%及び 34.3%であった。
  - HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者における治験責任医師判定に基づく CBR は 44.4%であった。
  - 転移性 UC 被験者における治験責任医師判定に基づく CBR は 44.4%であった。
- PFS（中央値）及び OS（中央値）の解析結果から、SG の臨床的ベネフィットが確認された。
  - 転移・再発 TNBC 被験者における PFS（中央値）及び OS（中央値）はそれぞれ 5.6 ヵ月及び 13.0 ヵ月であった。
  - HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者における PFS（中央値）及び OS（中央値）はそれぞれ 5.5 ヵ月及び 12.0 ヵ月であった。
  - 転移性 UC 被験者における PFS（中央値）及び OS（中央値）はそれぞれ 6.8 ヵ月及び 16.8 ヵ月であった。

表 26　有効性の結果

Parameter	**TNBC (N=108)**	**HR+/HER2－ mBC (N=54)**	**mUC (N=45)**
ORR[1]	33.3%	31.5%	28.9%
Median DOR[1]	7.7 months	8.7 months	12.9 months
Median time to response[1]	2.0 months	2.1 months	1.9 months
CBR[1]	45.4%	44.4%	44.4%
Median PFS	5.6 months	5.5 months	6.8 months
Median OS	13.0 months	12.0 months	16.8 months

[1] Local assessment for the TNBC Population.
CBR = clinical benefit rate; DOR = duration of response; HER2− = human epidermal growth factor 2 negative; HR+ = hormone receptor positive; mBC = metastatic breast cancer; mUC = metastatic urothelial cancer; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TNBC = triple-negative breast cancer

- 転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC 被験者では、有効性の評価項目のいずれについても、サブグループ間で年齢又は ECOG PS に基づく意味のある差は認められなかった。
- 転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC に対する抗癌療法によ

る前治療数又は種類にかかわらず、有効性が認められたことから、前治療と SG の間に交差耐性はないことが示唆された。

- NSCLC、SCLC 及び子宮内膜癌被験者においても客観的奏効が認められた。

安全性の結果

IMMU-132-01 試験で報告された有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にそれぞれ 2.4.2 項、表 27～表 29 及び 2.4.3 項、表 30～表 32 に示す。

以下に示す本試験の安全性の結果は、20■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日として集計した。

- 全安全性解析対象集団（495 例）のうち、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（CTD 5.3.5.2.1、IMMU-132-01 試験、Final CSR、Table 14.3.1.5.1）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（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。
  - 貧血、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率は、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（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。
  - 好中球減少症が高い頻度で認められたものの、Grade 3 又は 4 の感染症及び日和見感染の発現頻度は低かった。
- よくみられたその他の有害事象（疲労、脱毛症）は、癌自体及び過去の抗癌治療の両方に起因する可能性があるか、疾患の進行によるものと考えられた。
- ニューロパチー、肺臓炎、心イベント、眼障害及び呼吸器障害の発現頻度は低かった。これらの事象はまれに発現したものの、投与中止を要するものではなかった。
- 過敏症関連事象の発現頻度は低かった。アナフィラキシー反応が 1 例で報告され、SG の投与中止に至った。
- 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。
- 血液学的検査及び生化学的検査の結果は、SG の投与に伴って認められた血液およびリンパ系障害並びに胃腸障害を反映していた。いずれかの臨床検査値の Grade が 3 又は 4 段階変動した被験者はほとんどいなかった。
- 薬物性の肝又は腎機能障害を示す所見は認められなかった。また、補正 QT 間隔（QTc）延長を示す所見も認められなかった。
- 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。

全体の結論：

SG は、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC 被験者において早期かつ持続的な客観的奏効をもたらした。また、SG の忍容性は概ね良好であった。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（好中球減少症及び貧血）であり、これらの有害事象による治験薬の投与中止率は低かった。これらの結果に基づくと、転移・再発 TNBC、HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌及び転移性 UC 被験者を対象とした SG の評価は継続可能と考えられた。

2.4.2　有害事象一覧

表 27　IMMU-132-01 試験（全被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event	80 (98.8%)	402 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	494 (99.8%)
血液およびリンパ系障害	49 (60.5%)	273 (67.9%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	334 (67.5%)
貧血	34 (42.0%)	170 (42.3%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	208 (42.0%)
好中球減少症	34 (42.0%)	157 (39.1%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	202 (40.8%)
発熱性好中球減少症	3 (　3.7%)	23 (　5.7%)	1 (11.1%)	0	27 (　5.5%)
血小板減少症	3 (　3.7%)	16 (　4.0%)	1 (11.1%)	0	20 (　4.0%)
白血球減少症	1 (　1.2%)	10 (　2.5%)	1 (11.1%)	0	12 (　2.4%)
リンパ球減少症	3 (　3.7%)	6 (　1.5%)	0	0	9 (　1.8%)
白血球増加症	1 (　1.2%)	7 (　1.7%)	0	0	8 (　1.6%)
リンパ節症	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
出血性素因	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
内出血発生の増加傾向	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
汎血球減少症	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
大球性貧血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
慢性疾患の貧血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
リンパ節痛	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
正球性貧血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
後腹膜リンパ節腫脹	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
心臓障害	4 (4.9%)	42 (10.4%)	0	0	46 (9.3%)
頻脈	1 (1.2%)	19 (4.7%)	0	0	20 (4.0%)
動悸	1 (1.2%)	7 (1.7%)	0	0	8 (1.6%)
洞性頻脈	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
心房細動	2 (2.5%)	4 (1.0%)	0	0	6 (1.2%)
徐脈	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
心筋梗塞	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
心嚢液貯留	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
上室性頻脈	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
左脚ブロック	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心不全	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心タンポナーデ	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心肺停止	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
心血管障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	4 (4.9%)	19 (4.7%)	0	0	23 (4.6%)
耳痛	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
回転性めまい	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
聴力低下	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
耳鳴	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
難聴	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
耳垢分泌過多	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
耳垢栓塞	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
両耳難聴	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳閉	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳の障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳管閉塞	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳漏	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
前庭障害	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
内分泌障害	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼障害	6 (7.4%)	48 (11.9%)	1 (11.1%)	0	55 (11.1%)
ドライアイ	3 (3.7%)	12 (3.0%)	0	0	15 (3.0%)
霧視	1 (1.2%)	14 (3.5%)	0	0	15 (3.0%)
流涙増加	1 (1.2%)	7 (1.7%)	0	0	8 (1.6%)
視力障害	1 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (11.1%)	0	5 (1.0%)
白内障	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
眼部不快感	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
眼刺激	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
眼痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
硝子体浮遊物	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
眼瞼炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
核性白内障	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
コンピュータ視覚症候群	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
網膜上膜	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼血腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼そう痒症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
角膜後面沈着物	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
羞明	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
後嚢部混濁	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
網膜出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
網膜血管障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
網膜症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
視野欠損	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	74 (91.4%)	369 (91.8%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	454 (91.7%)
悪心	55 (67.9%)	279 (69.4%)	5 (55.6%)	3 (100.0%)	342 (69.1%)
下痢	47 (58.0%)	251 (62.4%)	6 (66.7%)	2 (66.7%)	306 (61.8%)
嘔吐	36 (44.4%)	178 (44.3%)	4 (44.4%)	2 (66.7%)	220 (44.4%)
便秘	28 (34.6%)	155 (38.6%)	2 (22.2%)	0	185 (37.4%)
腹痛	17 (21.0%)	88 (21.9%)	3 (33.3%)	2 (66.7%)	110 (22.2%)
口内炎	4 (4.9%)	21 (5.2%)	2 (22.2%)	0	27 (5.5%)
消化不良	7 (8.6%)	18 (4.5%)	1 (11.1%)	0	26 (5.3%)
腹部膨満	1 (1.2%)	23 (5.7%)	1 (11.1%)	0	25 (5.1%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.5%)	23 (5.7%)	0	0	25 (5.1%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
嚥下障害	3 (3.7%)	14 (3.5%)	0	0	17 (3.4%)
鼓腸	2 (2.5%)	12 (3.0%)	1 (11.1%)	0	15 (3.0%)
上腹部痛	4 (4.9%)	9 (2.2%)	1 (11.1%)	0	14 (2.8%)
口内乾燥	1 (1.2%)	11 (2.7%)	1 (11.1%)	0	13 (2.6%)
腹部不快感	3 (3.7%)	7 (1.7%)	0	0	10 (2.0%)
痔核	2 (2.5%)	6 (1.5%)	0	0	8 (1.6%)
大腸炎	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
肛門周囲痛	0	6 (1.5%)	1 (11.1%)	0	7 (1.4%)
小腸閉塞	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
腹水	1 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	6 (1.2%)
齲歯	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
食道炎	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
下腹部痛	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
肛門失禁	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
消化器痛	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
血便排泄	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
口腔内痛	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
直腸出血	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
歯痛	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
腸閉塞	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
メレナ	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
口唇炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
小腸炎	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
心窩部不快感	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
排便回数増加	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
胃腸出血	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
胃腸音異常	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
舌痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
痔出血	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
裂孔ヘルニア	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
胃排出不全	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
好中球減少性大腸炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
食道閉塞症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
レッチング	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
上部消化管出血	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
腹部圧痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
異常便	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
裂肛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肛門出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
便意切迫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
憩室	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
十二指腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
排便困難	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
おくび	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
変色便	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
軟便	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃アトニー	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃運動低下	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃粘膜紅斑	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃穿孔	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃潰瘍	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃腸障害	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
消化管運動障害	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
胃腸毒性	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
消化管壁肥厚	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
歯肉紅斑	0	0	1 (11.1%)	0	1 (　0.2%)
歯肉痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
舌乳頭肥大	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
イレウス	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
排便回数減少	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
鼠径ヘルニア	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
大腸閉塞	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
口唇紅斑	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
口唇潰瘍	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
下部消化管出血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
口腔内出血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃閉塞	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
嚥下痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
食道痛	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
歯周病	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
嚢炎	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
直腸炎	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
直腸分泌物	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
直腸狭窄	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
舌浮腫	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
舌色素沈着	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
舌潰瘍	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (80.2%)	304 (75.6%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	380 (76.8%)
疲労	51 (63.0%)	221 (55.0%)	8 (88.9%)	2 (66.7%)	282 (57.0%)
発熱	16 (19.8%)	65 (16.2%)	2 (22.2%)	0	83 (16.8%)
末梢性浮腫	15 (18.5%)	62 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	80 (16.2%)
胸痛	5 (　6.2%)	29 (　7.2%)	2 (22.2%)	0	36 (　7.3%)
悪寒	5 (　6.2%)	27 (　6.7%)	1 (11.1%)	0	33 (　6.7%)
無力症	3 (　3.7%)	26 (　6.5%)	1 (11.1%)	0	30 (　6.1%)
疼痛	3 (　3.7%)	25 (　6.2%)	2 (22.2%)	0	30 (　6.1%)
粘膜の炎症	5 (　6.2%)	19 (　4.7%)	0	0	24 (　4.8%)
末梢腫脹	1 (　1.2%)	14 (　3.5%)	0	0	15 (　3.0%)
胸部不快感	0	10 (　2.5%)	1 (11.1%)	0	11 (　2.2%)
倦怠感	1 (　1.2%)	10 (　2.5%)	0	0	11 (　2.2%)
インフルエンザ様疾患	2 (　2.5%)	8 (　2.0%)	0	0	10 (　2.0%)
非心臓性胸痛	0	9 (　2.2%)	0	0	9 (　1.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
歩行障害	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
限局性浮腫	1 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	6 (1.2%)
腫脹	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
腋窩痛	0	4 (1.0%)	1 (11.1%)	0	5 (1.0%)
浮腫	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
早期満腹	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
全身性浮腫	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
注入部位血管外漏出	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
粘膜乾燥	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
顔面腫脹	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
顔面浮腫	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
顔面痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
全身性炎症反応症候群	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位漏出	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位発疹	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
嚢胞	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
運動耐性低下	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
冷感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ヘルニア痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
炎症	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
注入部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
注射部位反応	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
注射部位小水疱	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
医療機器による疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
医療機器使用部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
恥骨上痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
温度変化不耐症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口渇	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
潰瘍	0	0	1 (11.1%)	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (1.2%)	15 (3.7%)	0	0	16 (3.2%)
高ビリルビン血症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
肝臓痛	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
胆嚢炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
胆石症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
脂肪肝	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
胆管狭窄	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
胆管結石	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
胆汁うっ滞	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肝病変	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
黄疸	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
免疫系障害	2 (2.5%)	11 (2.7%)	1 (11.1%)	0	14 (2.8%)
過敏症	1 (1.2%)	7 (1.7%)	0	0	8 (1.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
季節性アレルギー	1 (　1.2%)	1 (　0.2%)	0	0	2 (　0.4%)
4 型過敏症	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
アナフィラキシー反応	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
造影剤アレルギー	0	0	1 (11.1%)	0	1 (　0.2%)
輸注関連過敏反応	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
感染症および寄生虫症	34 (42.0%)	187 (46.5%)	4 (44.4%)	0	225 (45.5%)
尿路感染	7 (　8.6%)	58 (14.4%)	1 (11.1%)	0	66 (13.3%)
上気道感染	7 (　8.6%)	53 (13.2%)	0	0	60 (12.1%)
肺炎	3 (　3.7%)	26 (　6.5%)	0	0	29 (　5.9%)
副鼻腔炎	3 (　3.7%)	14 (　3.5%)	0	0	17 (　3.4%)
カンジダ感染	3 (　3.7%)	8 (　2.0%)	0	0	11 (　2.2%)
蜂巣炎	4 (　4.9%)	7 (　1.7%)	0	0	11 (　2.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (　1.2%)	7 (　1.7%)	0	0	8 (　1.6%)
上咽頭炎	1 (　1.2%)	7 (　1.7%)	0	0	8 (　1.6%)
口腔カンジダ症	1 (　1.2%)	6 (　1.5%)	1 (11.1%)	0	8 (　1.6%)
気管支炎	2 (　2.5%)	5 (　1.2%)	0	0	7 (　1.4%)
帯状疱疹	1 (　1.2%)	6 (　1.5%)	0	0	7 (　1.4%)
敗血症	0	7 (　1.7%)	0	0	7 (　1.4%)
結膜炎	2 (　2.5%)	3 (　0.7%)	0	0	5 (　1.0%)
毛包炎	2 (　2.5%)	2 (　0.5%)	1 (11.1%)	0	5 (　1.0%)
インフルエンザ	0	5 (　1.2%)	0	0	5 (　1.0%)
口腔ヘルペス	2 (　2.5%)	3 (　0.7%)	0	0	5 (　1.0%)
皮膚感染	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
膀胱炎	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
医療機器関連感染	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
麦粒腫	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
粘膜感染	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
膿疱性皮疹	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
歯感染	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
憩室炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
真菌感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚真菌感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腎感染	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
RS ウイルス感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
鼻炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腟感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
ウイルス感染	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
創傷感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腹部膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
四肢膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
歯槽骨炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
異型肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
体部白癬	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
コロナウイルス性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
感染性腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
喉頭蓋炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
大腸菌感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外耳蜂巣炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
眼感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性眼感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
筋膜感染	0	0	1 (11.1%)	0	1 (0.2%)
真菌性足感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
せつ	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
歯肉炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
喉頭炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口唇感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肝膿瘍	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
下気道感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
乳腺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
メタニューモウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
食道カンジダ症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪真菌症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口腔感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口腔膿疱	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
歯周炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腹膜炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
胸膜感染	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
直腸膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
歯膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血管デバイス感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外陰部炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
外陰腟炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (9.9%)	58 (14.4%)	0	1 (33.3%)	67 (13.5%)
転倒	3 (3.7%)	16 (4.0%)	0	0	19 (3.8%)
注入に伴う反応	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
挫傷	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
処置による疼痛	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
皮膚擦過傷	2 (2.5%)	3 (0.7%)	0	0	5 (1.0%)
歯牙破折	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
創傷	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
足骨折	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
上腕骨骨折	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
切開部位痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
肉離れ	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
処置後出血	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚裂傷	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
脊椎圧迫骨折	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
節足動物咬傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (33.3%)	1 (0.2%)
背部損傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
圧迫骨折	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
大腿骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
関節損傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
四肢損傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
下肢骨折	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
骨盤骨折	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
処置後発熱	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
放射線肺臓炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
放射線皮膚損傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ストーマ部紅斑	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ストーマ部刺激感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ストーマ部潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
硬膜下血腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外傷性血腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
創合併症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
臨床検査	25 (30.9%)	227 (56.5%)	2 (22.2%)	0	254 (51.3%)
好中球数減少	5 (6.2%)	97 (24.1%)	0	0	102 (20.6%)
白血球数減少	10 (12.3%)	66 (16.4%)	1 (11.1%)	0	77 (15.6%)
体重減少	10 (12.3%)	65 (16.2%)	0	0	75 (15.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (6.2%)	49 (12.2%)	1 (11.1%)	0	55 (11.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.7%)	44 (10.9%)	0	0	47 (9.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.9%)	40 (10.0%)	0	0	44 (8.9%)
リンパ球数減少	8 (9.9%)	29 (7.2%)	0	0	37 (7.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.2%)	32 (8.0%)	0	0	33 (6.7%)
血中クレアチニン増加	3 (3.7%)	21 (5.2%)	0	0	24 (4.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2%)	22 (5.5%)	0	0	23 (4.6%)
血小板数減少	0	22 (5.5%)	0	0	22 (4.4%)
血中ビリルビン増加	1 (1.2%)	9 (2.2%)	0	0	10 (2.0%)
体重増加	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
血中リン増加	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
国際標準比増加	1 (1.2%)	6 (1.5%)	0	0	7 (1.4%)
白血球数増加	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
血圧上昇	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
心電図 QT 延長	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
血中リン減少	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
血中マグネシウム減少	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
血中尿素増加	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
肝機能検査値上昇	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
好中球数増加	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
総蛋白減少	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
呼吸音異常	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
心雑音	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
単球数減少	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
血小板数増加	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
プロトロンビン時間延長	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
尿量減少	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
好塩基球数増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中クロール減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中カリウム減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中カリウム増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
収縮期血圧上昇	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中尿素減少	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
尿中血陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心拍数増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
リパーゼ異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
好中球数異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
妊娠反応偽陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿比重増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
トロポニンI増加	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ビタミンD減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
体重異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿中白血球陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	46 (56.8%)	267 (66.4%)	6 (66.7%)	2 (66.7%)	321 (64.8%)
食欲減退	26 (32.1%)	142 (35.3%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	171 (34.5%)
低カリウム血症	15 (18.5%)	70 (17.4%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	89 (18.0%)
低マグネシウム血症	14 (17.3%)	71 (17.7%)	2 (22.2%)	2 (66.7%)	89 (18.0%)
脱水	10 (12.3%)	70 (17.4%)	0	1 (33.3%)	81 (16.4%)
低リン血症	3 (3.7%)	62 (15.4%)	0	0	65 (13.1%)
高血糖	5 (6.2%)	49 (12.2%)	0	0	54 (10.9%)
低ナトリウム血症	6 (7.4%)	33 (8.2%)	0	0	39 (7.9%)
低アルブミン血症	5 (6.2%)	25 (6.2%)	0	0	30 (6.1%)
低カルシウム血症	2 (2.5%)	24 (6.0%)	0	0	26 (5.3%)
低血糖	2 (2.5%)	6 (1.5%)	1 (11.1%)	0	9 (1.8%)
高カルシウム血症	2 (2.5%)	6 (1.5%)	0	0	8 (1.6%)
高カリウム血症	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
高ナトリウム血症	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
発育不全	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
痛風	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
高マグネシウム血症	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
高リン血症	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
低クロール血症	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
栄養障害	2 (　2.5%)	1 (　0.2%)	0	0	3 (　0.6%)
鉄欠乏	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
悪液質	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
乳製品不耐症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
糖尿病	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
体液貯留	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
高トリグリセリド血症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
血液量減少症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
食欲亢進	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
乳酸アシドーシス	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
蛋白欠乏症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
ビタミン B12 欠乏	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
ビタミン D 欠乏	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (33.3%)	192 (47.8%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)	226 (45.7%)
背部痛	5 (　6.2%)	69 (17.2%)	0	1 (33.3%)	75 (15.2%)
関節痛	5 (　6.2%)	61 (15.2%)	1 (11.1%)	0	67 (13.5%)
四肢痛	5 (　6.2%)	40 (10.0%)	1 (11.1%)	0	46 (　9.3%)
筋力低下	5 (　6.2%)	25 (　6.2%)	1 (11.1%)	0	31 (　6.3%)
筋肉痛	3 (　3.7%)	25 (　6.2%)	0	0	28 (　5.7%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
筋骨格系胸痛	6 (7.4%)	14 (3.5%)	2 (22.2%)	0	22 (4.4%)
骨痛	0	20 (5.0%)	0	0	20 (4.0%)
筋痙縮	0	20 (5.0%)	0	0	20 (4.0%)
頚部痛	1 (1.2%)	14 (3.5%)	1 (11.1%)	0	16 (3.2%)
側腹部痛	2 (2.5%)	12 (3.0%)	1 (11.1%)	0	15 (3.0%)
顎痛	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
肢径部痛	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
筋骨格痛	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
関節腫脹	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
仙骨痛	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
関節炎	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
関節可動域低下	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
関節硬直	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
筋骨格硬直	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
顎骨壊死	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
脊椎痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腱炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
骨腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
滑液包炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
顎骨露出	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
関節滲出液	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
運動性低下	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
筋肉疲労	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
筋骨格不快感	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
骨減少症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
病的骨折	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
足底筋膜炎	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
恥骨痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
脊椎炎	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
滑液嚢腫	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
顎関節症候群	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
椎間孔狭窄	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
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）	1 (　1.2%)	14 (　3.5%)	0	0	15 (　3.0%)
腫瘍疼痛	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
アクロコルドン	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
腺癌	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
眼の母斑	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
平滑筋腫	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
脂肪腫	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
肺新生物	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
メラノサイト性母斑	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
中枢神経系転移	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
脊椎転移	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
単クローン性免疫グロブリン血症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
新生物	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
皮膚癌	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
腫瘍の潰瘍形成	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
神経系障害	36 (44.4%)	182 (45.3%)	5 (55.6%)	1 (33.3%)	224 (45.3%)
浮動性めまい	15 (18.5%)	65 (16.2%)	2 (22.2%)	0	82 (16.6%)
頭痛	11 (13.6%)	67 (16.7%)	0	0	78 (15.8%)
味覚不全	4 (　4.9%)	25 (　6.2%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	33 (　6.7%)
末梢性ニューロパチー	7 (　8.6%)	23 (　5.7%)	0	0	30 (　6.1%)
感覚鈍麻	3 (　3.7%)	11 (　2.7%)	1 (11.1%)	0	15 (　3.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	14 (　3.5%)	0	0	14 (　2.8%)
記憶障害	1 (　1.2%)	12 (　3.0%)	0	0	13 (　2.6%)
錯感覚	1 (　1.2%)	8 (　2.0%)	0	0	9 (　1.8%)
失神	0	7 (　1.7%)	0	0	7 (　1.4%)
振戦	2 (　2.5%)	5 (　1.2%)	0	0	7 (　1.4%)
平衡障害	0	6 (　1.5%)	0	0	6 (　1.2%)
認知障害	0	6 (　1.5%)	0	0	6 (　1.2%)
味覚障害	0	6 (　1.5%)	0	0	6 (　1.2%)
健忘	1 (　1.2%)	3 (　0.7%)	0	0	4 (　0.8%)
注意力障害	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)
片頭痛	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)
嗅覚錯誤	2 (　2.5%)	2 (　0.5%)	0	0	4 (　0.8%)
運動失調	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
異常感覚	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
構語障害	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
失神寸前の状態	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
傾眠	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
アカシジア	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
ジスキネジア	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
嗜眠	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
神経痛	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
下肢静止不能症候群	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
坐骨神経痛	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
痙攣発作	0	1 (0.2%)	0	1 (33.3%)	2 (0.4%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
灼熱感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
脳血管発作	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
脳症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
不全片麻痺	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ホルネル症候群	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
白質脳症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
運動機能障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
脊髄圧迫	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
声帯麻痺	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
製品の問題	1 (　1.2%)	3 (　0.7%)	0	0	4 (　0.8%)
医療機器閉塞	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
医療機器沈着物の問題	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
医療機器内血栓	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
精神障害	16 (19.8%)	100 (24.9%)	2 (22.2%)	2 (66.7%)	120 (24.2%)
不眠症	7 (　8.6%)	47 (11.7%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	57 (11.5%)
うつ病	4 (　4.9%)	25 (　6.2%)	1 (11.1%)	0	30 (　6.1%)
不安	6 (　7.4%)	23 (　5.7%)	0	0	29 (　5.9%)
錯乱状態	2 (　2.5%)	5 (　1.2%)	0	0	7 (　1.4%)
抑うつ気分	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)
リビドー減退	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)
精神状態変化	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)
譫妄	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
幻覚	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
気分動揺	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
激越	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
易刺激性	1 (　1.2%)	1 (　0.2%)	0	0	2 (　0.4%)
睡眠障害	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
異常な夢	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
行動障害	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
妄想性障害、詳細不明	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
神経過敏	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
妄想症	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
腎および尿路障害	10 (12.3%)	82 (20.4%)	2 (22.2%)	0	94 (19.0%)
血尿	1 (1.2%)	24 (6.0%)	0	0	25 (5.1%)
排尿困難	4 (4.9%)	18 (4.5%)	1 (11.1%)	0	23 (4.6%)
蛋白尿	1 (1.2%)	16 (4.0%)	1 (11.1%)	0	18 (3.6%)
頻尿	0	11 (2.7%)	1 (11.1%)	0	12 (2.4%)
尿失禁	3 (3.7%)	7 (1.7%)	0	0	10 (2.0%)
急性腎障害	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
尿意切迫	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
夜間頻尿	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
尿閉	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
水腎症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
尿路閉塞	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
尿路痛	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
膀胱痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
膀胱痙縮	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
非感染性膀胱炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腎結石症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腎不全	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
高窒素血症	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
ビリルビン尿	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
着色尿	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
慢性腎臓病	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肋骨脊柱角圧痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
失禁	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
排尿回数減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腎臓痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿道痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿道脱	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
排尿躊躇	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿路不快感	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
尿臭異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	4 (4.9%)	30 (7.5%)	2 (22.2%)	0	36 (7.3%)
骨盤痛	0	10 (2.5%)	0	0	10 (2.0%)
乳房痛	0	6 (1.5%)	1 (11.1%)	0	7 (1.4%)
外陰腟乾燥	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
腟出血	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
腟分泌物	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
外陰腟そう痒症	2 (2.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.6%)
乳房出血	1 (1.2%)	0	1 (11.1%)	0	2 (0.4%)
外陰腟痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
乳房炎症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
乳房腫瘤	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
勃起不全	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
生殖器病変	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
陰嚢浮腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
精巣浮腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
精巣痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (46.9%)	222 (55.2%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	264 (53.3%)
呼吸困難	16 (19.8%)	89 (22.1%)	1 (11.1%)	0	106 (21.4%)
咳嗽	13 (16.0%)	86 (21.4%)	2 (22.2%)	0	101 (20.4%)
鼻漏	10 (12.3%)	30 (7.5%)	0	0	40 (8.1%)
鼻出血	4 (4.9%)	29 (7.2%)	0	0	33 (6.7%)
鼻閉	3 (3.7%)	26 (6.5%)	0	0	29 (5.9%)
胸水	1 (1.2%)	24 (6.0%)	0	1 (33.3%)	26 (5.3%)
口腔咽頭痛	3 (3.7%)	21 (5.2%)	0	0	24 (4.8%)
労作性呼吸困難	4 (4.9%)	14 (3.5%)	1 (11.1%)	0	19 (3.8%)
肺塞栓症	1 (1.2%)	16 (4.0%)	0	0	17 (3.4%)
低酸素症	2 (2.5%)	13 (3.2%)	0	0	15 (3.0%)
湿性咳嗽	3 (3.7%)	10 (2.5%)	0	0	13 (2.6%)
上気道咳症候群	0	13 (3.2%)	0	0	13 (2.6%)
喘鳴	2 (2.5%)	10 (2.5%)	0	0	12 (2.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	9 (2.2%)	1 (11.1%)	0	11 (2.2%)
発声障害	1 (1.2%)	9 (2.2%)	0	0	10 (2.0%)
喀血	1 (1.2%)	9 (2.2%)	0	0	10 (2.0%)
しゃっくり	1 (1.2%)	8 (2.0%)	0	0	9 (1.8%)
呼吸不全	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
副鼻腔うっ血	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
気胸	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
肺水腫	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
呼吸器症状	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
咽喉刺激感	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
誤嚥	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
無気肺	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
気管支閉塞	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
喉頭の炎症	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
呼吸時疼痛	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
胸膜痛	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
肺臓炎	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
副鼻腔障害	0	1 (　0.2%)	1 (11.1%)	0	2 (　0.4%)
くしゃみ	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
上気道うっ血	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
後天性横隔膜性内臓転位	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
急性呼吸不全	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
喘息	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
息詰まり感	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
肺気腫	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
気管支分泌増加	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
上気道分泌増加	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
喉頭出血	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
下気道うっ血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肺硬化	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔不快感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
呼吸窮迫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
変色痰	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
痰貯留	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
上気道性喘鳴	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
頻呼吸	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
気管狭窄	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
声帯機能障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	52 (64.2%)	248 (61.7%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)	307 (62.0%)
脱毛症	44 (54.3%)	167 (41.5%)	4 (44.4%)	1 (33.3%)	216 (43.6%)
発疹	8 (9.9%)	69 (17.2%)	1 (11.1%)	0	78 (15.8%)
そう痒症	10 (12.3%)	51 (12.7%)	1 (11.1%)	0	62 (12.5%)
皮膚乾燥	4 (4.9%)	33 (8.2%)	1 (11.1%)	0	38 (7.7%)
斑状丘疹状皮疹	3 (3.7%)	19 (4.7%)	0	0	22 (4.4%)
皮膚色素過剰	4 (4.9%)	10 (2.5%)	3 (33.3%)	0	17 (3.4%)
そう痒性皮疹	2 (2.5%)	11 (2.7%)	0	0	13 (2.6%)
紅斑	2 (2.5%)	9 (2.2%)	1 (11.1%)	0	12 (2.4%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
寝汗	3 (3.7%)	6 (1.5%)	0	0	9 (1.8%)
多汗症	2 (2.5%)	6 (1.5%)	0	0	8 (1.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
皮膚変色	1 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	6 (1.2%)
皮膚病変	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
爪の障害	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
斑状皮疹	1 (1.2%)	2 (0.5%)	1 (11.1%)	0	4 (0.8%)
丘疹性皮疹	3 (3.7%)	1 (0.2%)	0	0	4 (0.8%)
皮膚潰瘍	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
褥瘡性潰瘍	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
紅斑性皮疹	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
光線角化症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
陥入爪	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
爪変色	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚剥脱	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚刺激	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚腫瘤	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
ざ瘡	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
水疱	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
冷汗	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
頭部粃糠疹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
接触皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
斑状出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
手皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪郭の炎症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪破損	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪甲剥離症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腫瘍随伴性皮膚筋炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
色素沈着障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
痂皮	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
瘢痕痛	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
毛細血管拡張症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外科および内科処置	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
抗生物質療法	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
カテーテル留置	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
眼瞼手術	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
抜歯	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血管障害	12 (14.8%)	79 (19.7%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	94 (19.0%)
低血圧	5 (6.2%)	21 (5.2%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	28 (5.7%)
高血圧	4 (4.9%)	16 (4.0%)	0	0	20 (4.0%)
ほてり	0	14 (3.5%)	0	0	14 (2.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
リンパ浮腫	0	10 (2.5%)	0	1 (33.3%)	11 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	9 (2.2%)	1 (11.1%)	0	10 (2.0%)
潮紅	1 (1.2%)	8 (2.0%)	0	0	9 (1.8%)
塞栓症	1 (1.2%)	6 (1.5%)	0	0	7 (1.4%)
蒼白	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
静脈炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
動脈硬化症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
下大静脈症候群	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
起立性高血圧	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
末梢血管塞栓症	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
レイノー現象	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
表在性静脈血栓症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血栓症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
静脈血栓症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
白衣性高血圧	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

表 28　IMMU-132-01 試験（転移・再発 TNBC 被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event	108 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	80 (74.1%)
貧血	56 (51.9%)
好中球減少症	43 (39.8%)
発熱性好中球減少症	9 (8.3%)
血小板減少症	7 (6.5%)
白血球減少症	5 (4.6%)
リンパ球減少症	5 (4.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.9%)
白血球増加症	1 (0.9%)
リンパ節症	1 (0.9%)
心臓障害	12 (11.1%)
洞性頻脈	5 (4.6%)
頻脈	5 (4.6%)
心房細動	1 (0.9%)
左脚ブロック	1 (0.9%)
動悸	1 (0.9%)
耳および迷路障害	7 (6.5%)
耳痛	2 (1.9%)
聴力低下	2 (1.9%)
回転性めまい	2 (1.9%)
耳管閉塞	1 (0.9%)
耳鳴	1 (0.9%)
内分泌障害	1 (0.9%)
甲状腺機能低下症	1 (0.9%)
眼障害	19 (17.6%)
ドライアイ	7 (6.5%)
霧視	5 (4.6%)
白内障	3 (2.8%)
流涙増加	3 (2.8%)
眼瞼痙攣	1 (0.9%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.9%)
眼刺激	1 (0.9%)
眼部不快感	1 (0.9%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
網膜血管障害	1 (　0.9%)
視野欠損	1 (　0.9%)
視力障害	1 (　0.9%)
硝子体浮遊物	1 (　0.9%)
胃腸障害	103 (95.4%)
悪心	74 (68.5%)
下痢	68 (63.0%)
嘔吐	54 (50.0%)
便秘	37 (34.3%)
腹痛	21 (19.4%)
消化不良	9 (　8.3%)
口内炎	9 (　8.3%)
腹部膨満	8 (　7.4%)
胃食道逆流性疾患	8 (　7.4%)
鼓腸	5 (　4.6%)
口内乾燥	4 (　3.7%)
消化器痛	4 (　3.7%)
大腸炎	3 (　2.8%)
嚥下障害	3 (　2.8%)
痔核	3 (　2.8%)
腹部不快感	2 (　1.9%)
上腹部痛	2 (　1.9%)
口腔内痛	2 (　1.9%)
直腸出血	2 (　1.9%)
腹部圧痛	1 (　0.9%)
裂肛	1 (　0.9%)
口唇炎	1 (　0.9%)
齲歯	1 (　0.9%)
憩室	1 (　0.9%)
舌痛	1 (　0.9%)
血便排泄	1 (　0.9%)
口唇紅斑	1 (　0.9%)
肛門周囲痛	1 (　0.9%)
直腸狭窄	1 (　0.9%)
レッチング	1 (　0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (75.9%)
疲労	59 (54.6%)
末梢性浮腫	17 (15.7%)
発熱	16 (14.8%)
胸痛	8 (7.4%)
粘膜の炎症	8 (7.4%)
疼痛	8 (7.4%)
無力症	7 (6.5%)
悪寒	6 (5.6%)
インフルエンザ様疾患	4 (3.7%)
末梢腫脹	4 (3.7%)
胸部不快感	3 (2.8%)
歩行障害	3 (2.8%)
限局性浮腫	3 (2.8%)
倦怠感	3 (2.8%)
腋窩痛	1 (0.9%)
カテーテル留置部位漏出	1 (0.9%)
嚢胞	1 (0.9%)
顔面痛	1 (0.9%)
ヘルニア痛	1 (0.9%)
注射部位反応	1 (0.9%)
粘膜乾燥	1 (0.9%)
非心臓性胸痛	1 (0.9%)
浮腫	1 (0.9%)
肝胆道系障害	6 (5.6%)
胆管結石	1 (0.9%)
胆嚢炎	1 (0.9%)
肝臓痛	1 (0.9%)
脂肪肝	1 (0.9%)
高ビリルビン血症	1 (0.9%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.9%)
免疫系障害	5 (4.6%)
4 型過敏症	2 (1.9%)
アナフィラキシー反応	1 (0.9%)
過敏症	1 (0.9%)
輸注関連過敏反応	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
季節性アレルギー	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	59 (54.6%)
尿路感染	23 (21.3%)
上気道感染	18 (16.7%)
肺炎	6 (5.6%)
副鼻腔炎	5 (4.6%)
結膜炎	3 (2.8%)
インフルエンザ	3 (2.8%)
口腔ヘルペス	3 (2.8%)
皮膚感染	3 (2.8%)
歯感染	3 (2.8%)
カンジダ感染	2 (1.9%)
蜂巣炎	2 (1.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.9%)
帯状疱疹	2 (1.9%)
膿疱性皮疹	2 (1.9%)
腟感染	2 (1.9%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.9%)
歯槽骨炎	1 (0.9%)
体部白癬	1 (0.9%)
気管支炎	1 (0.9%)
カテーテル留置部位感染	1 (0.9%)
膀胱炎	1 (0.9%)
大腸菌感染	1 (0.9%)
毛包炎	1 (0.9%)
真菌感染	1 (0.9%)
皮膚真菌感染	1 (0.9%)
胃腸炎	1 (0.9%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9%)
麦粒腫	1 (0.9%)
口唇感染	1 (0.9%)
下気道感染	1 (0.9%)
乳腺炎	1 (0.9%)
粘膜感染	1 (0.9%)
上咽頭炎	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
口腔カンジダ症	1 (　0.9%)
口腔感染	1 (　0.9%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (　0.9%)
RS ウイルス感染	1 (　0.9%)
敗血症	1 (　0.9%)
敗血症性ショック	1 (　0.9%)
歯膿瘍	1 (　0.9%)
ウイルス感染	1 (　0.9%)
外陰部炎	1 (　0.9%)
外陰腟真菌感染	1 (　0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	15 (13.9%)
転倒	4 (　3.7%)
処置による疼痛	3 (　2.8%)
挫傷	2 (　1.9%)
足関節部骨折	1 (　0.9%)
足骨折	1 (　0.9%)
切開部位痛	1 (　0.9%)
注入に伴う反応	1 (　0.9%)
関節損傷	1 (　0.9%)
放射線皮膚損傷	1 (　0.9%)
皮膚裂傷	1 (　0.9%)
歯牙破折	1 (　0.9%)
創傷	1 (　0.9%)
臨床検査	65 (60.2%)
好中球数減少	32 (29.6%)
白血球数減少	23 (21.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	15 (13.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (13.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (13.9%)
体重減少	15 (13.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (11.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (10.2%)
リンパ球数減少	10 (　9.3%)
血小板数減少	9 (　8.3%)
血中クレアチニン増加	4 (　3.7%)
血中リン増加	4 (　3.7%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
血中ビリルビン増加	2 (1.9%)
血中尿素増加	2 (1.9%)
心電図 QT 延長	2 (1.9%)
総蛋白減少	2 (1.9%)
体重増加	2 (1.9%)
白血球数増加	2 (1.9%)
血中ビリルビン減少	1 (0.9%)
血中コレステロール増加	1 (0.9%)
血中リン減少	1 (0.9%)
尿中血陽性	1 (0.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)
妊娠反応偽陽性	1 (0.9%)
プロトロンビン時間延長	1 (0.9%)
尿量減少	1 (0.9%)
尿中白血球陽性	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	73 (67.6%)
食欲減退	32 (29.6%)
高血糖	26 (24.1%)
低マグネシウム血症	23 (21.3%)
低カリウム血症	20 (18.5%)
低リン血症	17 (15.7%)
脱水	14 (13.0%)
低アルブミン血症	9 (8.3%)
低カルシウム血症	9 (8.3%)
低ナトリウム血症	5 (4.6%)
低血糖	4 (3.7%)
高ナトリウム血症	3 (2.8%)
高カルシウム血症	2 (1.9%)
高カリウム血症	2 (1.9%)
発育不全	1 (0.9%)
体液貯留	1 (0.9%)
高マグネシウム血症	1 (0.9%)
高リン血症	1 (0.9%)
高トリグリセリド血症	1 (0.9%)
鉄欠乏	1 (0.9%)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
筋骨格系および結合組織障害	58 (53.7%)
背部痛	24 (22.2%)
関節痛	21 (19.4%)
四肢痛	13 (12.0%)
筋肉痛	9 (8.3%)
骨痛	8 (7.4%)
筋痙縮	8 (7.4%)
筋力低下	6 (5.6%)
筋骨格系胸痛	5 (4.6%)
側腹部痛	2 (1.9%)
頚部痛	2 (1.9%)
骨腫脹	1 (0.9%)
顎骨露出	1 (0.9%)
関節可動域低下	1 (0.9%)
筋肉疲労	1 (0.9%)
筋骨格痛	1 (0.9%)
顎骨壊死	1 (0.9%)
顎痛	1 (0.9%)
足底筋膜炎	1 (0.9%)
仙骨痛	1 (0.9%)
脊椎痛	1 (0.9%)
脊椎炎	1 (0.9%)
顎関節症候群	1 (0.9%)
腱炎	1 (0.9%)
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）	7 (6.5%)
腫瘍疼痛	2 (1.9%)
平滑筋腫	1 (0.9%)
肺新生物	1 (0.9%)
脊椎転移	1 (0.9%)
新生物	1 (0.9%)
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.9%)
神経系障害	61 (56.5%)
頭痛	25 (23.1%)
浮動性めまい	24 (22.2%)
味覚不全	11 (10.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
末梢性ニューロパチー	11 (10.2%)
記憶障害	6 (　5.6%)
認知障害	3 (　2.8%)
感覚鈍麻	3 (　2.8%)
片頭痛	3 (　2.8%)
錯感覚	3 (　2.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (　2.8%)
運動失調	1 (　0.9%)
注意力障害	1 (　0.9%)
ジスキネジア	1 (　0.9%)
嗜眠	1 (　0.9%)
失神寸前の状態	1 (　0.9%)
坐骨神経痛	1 (　0.9%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (　0.9%)
傾眠	1 (　0.9%)
失神	1 (　0.9%)
味覚障害	1 (　0.9%)
一過性脳虚血発作	1 (　0.9%)
振戦	1 (　0.9%)
製品の問題	2 (　1.9%)
医療機器閉塞	2 (　1.9%)
精神障害	28 (25.9%)
不眠症	15 (13.9%)
不安	8 (　7.4%)
うつ病	6 (　5.6%)
リビドー減退	3 (　2.8%)
錯乱状態	2 (　1.9%)
激越	1 (　0.9%)
幻覚	1 (　0.9%)
易刺激性	1 (　0.9%)
気分動揺	1 (　0.9%)
妄想症	1 (　0.9%)
腎および尿路障害	23 (21.3%)
蛋白尿	7 (　6.5%)
排尿困難	6 (　5.6%)
血尿	5 (　4.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
頻尿	4 (3.7%)
尿閉	2 (1.9%)
急性腎障害	1 (0.9%)
水腎症	1 (0.9%)
排尿回数減少	1 (0.9%)
尿意切迫	1 (0.9%)
腎結石症	1 (0.9%)
尿失禁	1 (0.9%)
尿路閉塞	1 (0.9%)
尿路痛	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	9 (8.3%)
乳房痛	4 (3.7%)
外陰腟乾燥	3 (2.8%)
腟分泌物	2 (1.9%)
子宮内膜肥厚	1 (0.9%)
腟出血	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (53.7%)
咳嗽	22 (20.4%)
呼吸困難	22 (20.4%)
鼻閉	9 (8.3%)
胸水	9 (8.3%)
鼻漏	9 (8.3%)
発声障害	7 (6.5%)
口腔咽頭痛	7 (6.5%)
鼻出血	6 (5.6%)
上気道咳症候群	5 (4.6%)
湿性咳嗽	4 (3.7%)
労作性呼吸困難	3 (2.8%)
低酸素症	3 (2.8%)
肺塞栓症	3 (2.8%)
アレルギー性鼻炎	3 (2.8%)
喘鳴	3 (2.8%)
しゃっくり	2 (1.9%)
上気道うっ血	2 (1.9%)
喘息	1 (0.9%)
無気肺	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
喀血	1 (0.9%)
下気道うっ血	1 (0.9%)
鼻乾燥	1 (0.9%)
副鼻腔不快感	1 (0.9%)
副鼻腔分泌過多	1 (0.9%)
肺臓炎	1 (0.9%)
呼吸器症状	1 (0.9%)
副鼻腔痛	1 (0.9%)
くしゃみ	1 (0.9%)
咽喉刺激感	1 (0.9%)
気管狭窄	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	68 (63.0%)
脱毛症	41 (38.0%)
発疹	26 (24.1%)
そう痒症	18 (16.7%)
皮膚乾燥	16 (14.8%)
斑状丘疹状皮疹	7 (6.5%)
そう痒性皮疹	5 (4.6%)
皮膚色素過剰	5 (4.6%)
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8%)
多汗症	3 (2.8%)
寝汗	3 (2.8%)
皮膚病変	3 (2.8%)
斑状皮疹	2 (1.9%)
皮膚腫瘤	2 (1.9%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.9%)
皮膚炎	1 (0.9%)
紅斑	1 (0.9%)
爪の障害	1 (0.9%)
爪甲剥離症	1 (0.9%)
光線過敏性反応	1 (0.9%)
丘疹性皮疹	1 (0.9%)
皮膚変色	1 (0.9%)
皮膚障害	1 (0.9%)
皮膚潰瘍	1 (0.9%)
毛細血管拡張症	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
外科および内科処置	2 (1.9%)
カテーテル留置	1 (0.9%)
眼瞼手術	1 (0.9%)
抜歯	1 (0.9%)
血管障害	22 (20.4%)
ほてり	8 (7.4%)
潮紅	4 (3.7%)
リンパ浮腫	4 (3.7%)
塞栓症	3 (2.8%)
高血圧	3 (2.8%)
低血圧	3 (2.8%)
深部静脈血栓症	1 (0.9%)
静脈炎	1 (0.9%)
白衣性高血圧	1 (0.9%)

表 29　IMMU-132-01 試験（HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者）で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
Patients with at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event	54 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	39 (72.2%)
貧血	23 (42.6%)
好中球減少症	23 (42.6%)
血小板減少症	4 (　7.4%)
発熱性好中球減少症	2 (　3.7%)
慢性疾患の貧血	1 (　1.9%)
白血球増加症	1 (　1.9%)
白血球減少症	1 (　1.9%)
汎血球減少症	1 (　1.9%)
心臓障害	9 (16.7%)
頻脈	5 (　9.3%)
徐脈	1 (　1.9%)
動悸	1 (　1.9%)
洞性頻脈	1 (　1.9%)
上室性頻脈	1 (　1.9%)
耳および迷路障害	1 (　1.9%)
耳垢分泌過多	1 (　1.9%)
眼障害	8 (14.8%)
霧視	2 (　3.7%)
白内障	1 (　1.9%)
コンピュータ視覚症候群	1 (　1.9%)
ドライアイ	1 (　1.9%)
眼痛	1 (　1.9%)
流涙増加	1 (　1.9%)
後嚢部混濁	1 (　1.9%)
硝子体浮遊物	1 (　1.9%)
胃腸障害	51 (94.4%)
悪心	39 (72.2%)
下痢	28 (51.9%)
嘔吐	26 (48.1%)
便秘	23 (42.6%)
腹痛	11 (20.4%)
胃食道逆流性疾患	7 (13.0%)
消化不良	4 (　7.4%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
腹部膨満	3 (5.6%)
鼓腸	3 (5.6%)
齲歯	2 (3.7%)
口内乾燥	2 (3.7%)
口内炎	2 (3.7%)
腹部不快感	1 (1.9%)
上腹部痛	1 (1.9%)
腹水	1 (1.9%)
嚥下障害	1 (1.9%)
消化管壁肥厚	1 (1.9%)
腸閉塞	1 (1.9%)
口腔内出血	1 (1.9%)
歯痛	1 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (74.1%)
疲労	30 (55.6%)
発熱	9 (16.7%)
末梢性浮腫	6 (11.1%)
疼痛	6 (11.1%)
悪寒	5 (9.3%)
無力症	3 (5.6%)
倦怠感	3 (5.6%)
粘膜の炎症	3 (5.6%)
インフルエンザ様疾患	2 (3.7%)
末梢腫脹	2 (3.7%)
腫脹	2 (3.7%)
胸部不快感	1 (1.9%)
胸痛	1 (1.9%)
顔面痛	1 (1.9%)
歩行障害	1 (1.9%)
全身性浮腫	1 (1.9%)
限局性浮腫	1 (1.9%)
医療機器による疼痛	1 (1.9%)
非心臓性胸痛	1 (1.9%)
顔面腫脹	1 (1.9%)
肝胆道系障害	4 (7.4%)
肝臓痛	2 (3.7%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
高ビリルビン血症	2 (3.7%)
胆石症	1 (1.9%)
胆汁うっ滞	1 (1.9%)
黄疸	1 (1.9%)
免疫系障害	2 (3.7%)
過敏症	2 (3.7%)
感染症および寄生虫症	23 (42.6%)
上気道感染	12 (22.2%)
尿路感染	5 (9.3%)
上咽頭炎	3 (5.6%)
副鼻腔炎	3 (5.6%)
肺炎	2 (3.7%)
四肢膿瘍	1 (1.9%)
異型肺炎	1 (1.9%)
気管支炎	1 (1.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.9%)
コロナウイルス性肺炎	1 (1.9%)
医療機器関連感染	1 (1.9%)
麦粒腫	1 (1.9%)
腎感染	1 (1.9%)
メタニューモウイルス感染	1 (1.9%)
粘膜感染	1 (1.9%)
爪真菌症	1 (1.9%)
歯周炎	1 (1.9%)
腹膜炎	1 (1.9%)
敗血症	1 (1.9%)
皮膚感染	1 (1.9%)
創傷感染	1 (1.9%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (16.7%)
転倒	2 (3.7%)
皮膚擦過傷	2 (3.7%)
大腿骨骨折	1 (1.9%)
足骨折	1 (1.9%)
上腕骨骨折	1 (1.9%)
注入に伴う反応	1 (1.9%)
四肢損傷	1 (1.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
肋骨骨折	1 (　1.9%)
皮膚裂傷	1 (　1.9%)
脊椎圧迫骨折	1 (　1.9%)
外傷性血腫	1 (　1.9%)
創傷	1 (　1.9%)
臨床検査	33 (61.1%)
好中球数減少	19 (35.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (24.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (20.4%)
白血球数減少	8 (14.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (13.0%)
血小板数減少	6 (11.1%)
血中クレアチニン増加	4 (　7.4%)
リンパ球数減少	4 (　7.4%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (　5.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (　5.6%)
血圧上昇	3 (　5.6%)
体重減少	3 (　5.6%)
体重増加	3 (　5.6%)
血中ビリルビン増加	2 (　3.7%)
血中マグネシウム減少	2 (　3.7%)
国際標準比増加	2 (　3.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (　1.9%)
血中リン増加	1 (　1.9%)
呼吸音異常	1 (　1.9%)
糸球体濾過率減少	1 (　1.9%)
心拍数増加	1 (　1.9%)
肝機能検査値上昇	1 (　1.9%)
好中球数増加	1 (　1.9%)
白血球数増加	1 (　1.9%)
代謝および栄養障害	37 (68.5%)
食欲減退	17 (31.5%)
低リン血症	14 (25.9%)
低マグネシウム血症	11 (20.4%)
低カリウム血症	9 (16.7%)
脱水	8 (14.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
低カルシウム血症	7 (13.0%)
低ナトリウム血症	6 (11.1%)
高血糖	4 (7.4%)
低アルブミン血症	4 (7.4%)
高リン血症	2 (3.7%)
低血糖	2 (3.7%)
発育不全	1 (1.9%)
高カリウム血症	1 (1.9%)
高マグネシウム血症	1 (1.9%)
低クロール血症	1 (1.9%)
蛋白欠乏症	1 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	26 (48.1%)
四肢痛	8 (14.8%)
関節痛	7 (13.0%)
背部痛	6 (11.1%)
骨痛	4 (7.4%)
筋力低下	4 (7.4%)
筋骨格系胸痛	4 (7.4%)
頚部痛	4 (7.4%)
筋痙縮	3 (5.6%)
筋肉痛	3 (5.6%)
顎痛	3 (5.6%)
筋骨格痛	2 (3.7%)
運動性低下	1 (1.9%)
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）	1 (1.9%)
メラノサイト性母斑	1 (1.9%)
神経系障害	30 (55.6%)
頭痛	13 (24.1%)
浮動性めまい	12 (22.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (9.3%)
末梢性ニューロパチー	3 (5.6%)
平衡障害	2 (3.7%)
認知障害	2 (3.7%)
味覚不全	2 (3.7%)
感覚鈍麻	2 (3.7%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
記憶障害	2 (3.7%)
錯感覚	2 (3.7%)
味覚障害	2 (3.7%)
異常感覚	1 (1.9%)
運動機能障害	1 (1.9%)
嗅覚錯誤	1 (1.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.9%)
下肢静止不能症候群	1 (1.9%)
精神障害	15 (27.8%)
不眠症	9 (16.7%)
不安	2 (3.7%)
うつ病	2 (3.7%)
精神状態変化	2 (3.7%)
異常な夢	1 (1.9%)
錯乱状態	1 (1.9%)
抑うつ気分	1 (1.9%)
腎および尿路障害	8 (14.8%)
血尿	2 (3.7%)
急性腎障害	1 (1.9%)
非感染性膀胱炎	1 (1.9%)
排尿困難	1 (1.9%)
頻尿	1 (1.9%)
蛋白尿	1 (1.9%)
尿路痛	1 (1.9%)
生殖系および乳房障害	2 (3.7%)
骨盤痛	1 (1.9%)
外陰腟乾燥	1 (1.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (63.0%)
咳嗽	16 (29.6%)
呼吸困難	15 (27.8%)
鼻出血	6 (11.1%)
労作性呼吸困難	5 (9.3%)
鼻閉	5 (9.3%)
口腔咽頭痛	4 (7.4%)
胸水	4 (7.4%)
上気道咳症候群	3 (5.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
肺塞栓症	2 (3.7%)
鼻漏	2 (3.7%)
急性呼吸不全	1 (1.9%)
息詰まり感	1 (1.9%)
喀血	1 (1.9%)
しゃっくり	1 (1.9%)
低酸素症	1 (1.9%)
胸膜痛	1 (1.9%)
肺水腫	1 (1.9%)
副鼻腔うっ血	1 (1.9%)
咽喉刺激感	1 (1.9%)
声帯機能障害	1 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	36 (66.7%)
脱毛症	24 (44.4%)
発疹	9 (16.7%)
そう痒症	8 (14.8%)
皮膚乾燥	4 (7.4%)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.6%)
多汗症	2 (3.7%)
皮膚色素過剰	2 (3.7%)
水疱	1 (1.9%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.9%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9%)
紅斑	1 (1.9%)
陥入爪	1 (1.9%)
色素沈着障害	1 (1.9%)
紅斑性皮疹	1 (1.9%)
そう痒性皮疹	1 (1.9%)
皮膚病変	1 (1.9%)
外科および内科処置	1 (1.9%)
抗生物質療法	1 (1.9%)
血管障害	9 (16.7%)
高血圧	3 (5.6%)
リンパ浮腫	2 (3.7%)
動脈硬化症	1 (1.9%)
塞栓症	1 (1.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
潮紅	1 (1.9%)
下大静脈症候群	1 (1.9%)
静脈血栓症	1 (1.9%)

2.4.3　副作用一覧

表 30　IMMU-132-01 試験（全被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
Patients with at Least 1 Treatment-Related Adverse Event	78 (96.3%)	393 (97.8%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	483 (97.6%)
血液およびリンパ系障害	44 (54.3%)	252 (62.7%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	308 (62.2%)
好中球減少症	34 (42.0%)	155 (38.6%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	200 (40.4%)
貧血	25 (30.9%)	147 (36.6%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	175 (35.4%)
発熱性好中球減少症	3 (3.7%)	23 (5.7%)	1 (11.1%)	0	27 (5.5%)
血小板減少症	3 (3.7%)	14 (3.5%)	1 (11.1%)	0	18 (3.6%)
白血球減少症	1 (1.2%)	10 (2.5%)	1 (11.1%)	0	12 (2.4%)
リンパ球減少症	3 (3.7%)	6 (1.5%)	0	0	9 (1.8%)
リンパ節痛	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
リンパ節症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
正球性貧血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
汎血球減少症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心臓障害	1 (1.2%)	8 (2.0%)	0	0	9 (1.8%)
頻脈	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
動悸	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
上室性頻脈	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
耳および迷路障害	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
回転性めまい	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
耳痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
耳鳴	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
前庭障害	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
眼障害	3 (　3.7%)	11 (　2.7%)	0	0	14 (　2.8%)
ドライアイ	1 (　1.2%)	6 (　1.5%)	0	0	7 (　1.4%)
流涙増加	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
霧視	1 (　1.2%)	1 (　0.2%)	0	0	2 (　0.4%)
眼痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
眼窩周囲腫脹	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
視力障害	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
胃腸障害	64 (79.0%)	342 (85.1%)	7 (77.8%)	3 (100.0%)	416 (84.0%)
悪心	47 (58.0%)	256 (63.7%)	4 (44.4%)	3 (100.0%)	310 (62.6%)
下痢	42 (51.9%)	228 (56.7%)	6 (66.7%)	2 (66.7%)	278 (56.2%)
嘔吐	30 (37.0%)	156 (38.8%)	4 (44.4%)	2 (66.7%)	192 (38.8%)
便秘	10 (12.3%)	83 (20.6%)	1 (11.1%)	0	94 (19.0%)
腹痛	4 (　4.9%)	42 (10.4%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	48 (　9.7%)
口内炎	3 (　3.7%)	19 (　4.7%)	1 (11.1%)	0	23 (　4.6%)
消化不良	4 (　4.9%)	15 (　3.7%)	0	0	19 (　3.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (　1.2%)	16 (　4.0%)	0	0	17 (　3.4%)
腹部膨満	1 (　1.2%)	13 (　3.2%)	0	0	14 (　2.8%)
鼓腸	1 (　1.2%)	6 (　1.5%)	0	0	7 (　1.4%)
腹部不快感	2 (　2.5%)	4 (　1.0%)	0	0	6 (　1.2%)
大腸炎	0	6 (　1.5%)	0	0	6 (　1.2%)
口内乾燥	0	5 (　1.2%)	1 (11.1%)	0	6 (　1.2%)
消化器痛	0	4 (　1.0%)	0	0	4 (　0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
上腹部痛	2 (2.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.6%)
嚥下障害	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
口腔内痛	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
小腸炎	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
排便回数増加	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
舌痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
好中球減少性大腸炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
食道炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
下腹部痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腹部圧痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
裂肛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肛門失禁	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腹水	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
口唇炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
便意切迫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
十二指腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心窩部不快感	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
軟便	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
消化管運動障害	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
胃腸毒性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
舌乳頭肥大	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
口唇紅斑	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口唇潰瘍	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
メレナ	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口腔内出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
食道痛	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
嚢炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肛門周囲痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
直腸炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
直腸出血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
レッチング	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
舌色素沈着	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (56.8%)	230 (57.2%)	7 (77.8%)	2 (66.7%)	285 (57.6%)
疲労	42 (51.9%)	189 (47.0%)	7 (77.8%)	2 (66.7%)	240 (48.5%)
発熱	8 (9.9%)	24 (6.0%)	1 (11.1%)	0	33 (6.7%)
末梢性浮腫	5 (6.2%)	22 (5.5%)	0	0	27 (5.5%)
悪寒	1 (1.2%)	19 (4.7%)	0	0	20 (4.0%)
粘膜の炎症	4 (4.9%)	16 (4.0%)	0	0	20 (4.0%)
無力症	1 (1.2%)	15 (3.7%)	0	0	16 (3.2%)
倦怠感	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
疼痛	1 (1.2%)	5 (1.2%)	1 (11.1%)	0	7 (1.4%)
末梢腫脹	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
胸痛	0	2 (0.5%)	1 (11.1%)	0	3 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
浮腫	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
胸部不快感	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
注入部位血管外漏出	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
限局性浮腫	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
粘膜乾燥	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
全身性浮腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
胆嚢炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
免疫系障害	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
過敏症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
4 型過敏症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
輸注関連過敏反応	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	10 (12.3%)	56 (13.9%)	1 (11.1%)	0	67 (13.5%)
尿路感染	2 (2.5%)	14 (3.5%)	0	0	16 (3.2%)
上気道感染	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
口腔カンジダ症	1 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (11.1%)	0	5 (1.0%)
帯状疱疹	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
肺炎	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
敗血症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
蜂巣炎	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
口腔ヘルペス	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
カンジダ感染	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
鼻炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
異型肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
体部白癬	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
気管支炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
結膜炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
コロナウイルス性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
膀胱炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
感染性腸炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
大腸菌感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
外耳蜂巣炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
真菌性足感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口唇感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
メタニューモウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
粘膜感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
口腔感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
口腔膿疱	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腟感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2%)	7 (1.7%)	0	0	8 (1.6%)
注入に伴う反応	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
放射線肺臓炎	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚裂傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
創傷	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
臨床検査	14 (17.3%)	184 (45.8%)	1 (11.1%)	0	199 (40.2%)
好中球数減少	5 (6.2%)	96 (23.9%)	0	0	101 (20.4%)
白血球数減少	10 (12.3%)	66 (16.4%)	1 (11.1%)	0	77 (15.6%)
体重減少	1 (1.2%)	41 (10.2%)	0	0	42 (8.5%)
リンパ球数減少	5 (6.2%)	25 (6.2%)	0	0	30 (6.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.5%)	24 (6.0%)	0	0	26 (5.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	22 (5.5%)	0	0	24 (4.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	21 (5.2%)	0	0	22 (4.4%)
血小板数減少	0	19 (4.7%)	0	0	19 (3.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	16 (4.0%)	0	0	16 (3.2%)
血中クレアチニン増加	1 (1.2%)	8 (2.0%)	0	0	9 (1.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
血中リン増加	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
体重増加	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
血中マグネシウム減少	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
血中リン減少	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
心電図 QT 延長	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
単球数減少	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
好中球数増加	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
総蛋白減少	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
白血球数増加	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
好塩基球数増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中カリウム減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血圧上昇	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血中尿素増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン増加	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
リパーゼ異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
好中球数異常	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
妊娠反応偽陽性	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿量減少	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	22 (27.2%)	197 (49.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	223 (45.1%)
食欲減退	15 (18.5%)	116 (28.9%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	133 (26.9%)
低マグネシウム血症	7 (8.6%)	48 (11.9%)	0	1 (33.3%)	56 (11.3%)
脱水	5 (6.2%)	44 (10.9%)	0	1 (33.3%)	50 (10.1%)
低カリウム血症	6 (7.4%)	36 (9.0%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	45 (9.1%)
低リン血症	2 (2.5%)	34 (8.5%)	0	0	36 (7.3%)
高血糖	0	10 (2.5%)	0	0	10 (2.0%)
低ナトリウム血症	0	10 (2.5%)	0	0	10 (2.0%)
低アルブミン血症	0	6 (1.5%)	0	0	6 (1.2%)
低カルシウム血症	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
高カリウム血症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
高ナトリウム血症	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)
高カルシウム血症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
発育不全	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
体液貯留	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
高リン血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
食欲亢進	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9%)	30 (7.5%)	2 (22.2%)	0	36 (7.3%)
関節痛	1 (1.2%)	8 (2.0%)	1 (11.1%)	0	10 (2.0%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
筋痙縮	0	8 (2.0%)	0	0	8 (1.6%)
筋力低下	1 (1.2%)	6 (1.5%)	0	0	7 (1.4%)
筋肉痛	2 (2.5%)	5 (1.2%)	0	0	7 (1.4%)
背部痛	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
関節腫脹	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2%)	1 (11.1%)	0	2 (0.4%)
四肢痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
骨痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
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	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
腫瘍疼痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
アクロコルドン	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
平滑筋腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
神経系障害	13 (16.0%)	104 (25.9%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	121 (24.4%)
頭痛	3 (3.7%)	36 (9.0%)	0	0	39 (7.9%)
浮動性めまい	1 (1.2%)	28 (7.0%)	0	0	29 (5.9%)
味覚不全	4 (4.9%)	20 (5.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	28 (5.7%)
末梢性ニューロパチー	5 (6.2%)	13 (3.2%)	0	0	18 (3.6%)
記憶障害	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
味覚障害	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
嗅覚錯誤	2 (2.5%)	2 (0.5%)	0	0	4 (0.8%)
注意力障害	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.6%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
認知障害	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
感覚鈍麻	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
錯感覚	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
健忘	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
平衡障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
灼熱感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
白質脳症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
失神	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
振戦	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
精神障害	3 (3.7%)	27 (6.7%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	32 (6.5%)
不眠症	2 (2.5%)	20 (5.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	24 (4.8%)
不安	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
うつ病	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
リビドー減退	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
腎および尿路障害	1 (1.2%)	18 (4.5%)	0	0	19 (3.8%)
蛋白尿	0	7 (1.7%)	0	0	7 (1.4%)
排尿困難	1 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)
血尿	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
頻尿	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
膀胱痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
尿意切迫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
夜間頻尿	1 (　1.2%)	0	0	0	1 (　0.2%)
腎不全	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
腎臓痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
尿路痛	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
生殖系および乳房障害	0	3 (　0.7%)	2 (22.2%)	0	5 (　1.0%)
乳房痛	0	2 (　0.5%)	1 (11.1%)	0	3 (　0.6%)
乳房出血	0	0	1 (11.1%)	0	1 (　0.2%)
子宮内膜肥厚	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.1%)	68 (16.9%)	0	0	77 (15.6%)
呼吸困難	3 (　3.7%)	19 (　4.7%)	0	0	22 (　4.4%)
鼻漏	4 (　4.9%)	15 (　3.7%)	0	0	19 (　3.8%)
咳嗽	1 (　1.2%)	13 (　3.2%)	0	0	14 (　2.8%)
鼻出血	1 (　1.2%)	13 (　3.2%)	0	0	14 (　2.8%)
鼻閉	1 (　1.2%)	10 (　2.5%)	0	0	11 (　2.2%)
口腔咽頭痛	0	6 (　1.5%)	0	0	6 (　1.2%)
労作性呼吸困難	1 (　1.2%)	2 (　0.5%)	0	0	3 (　0.6%)
咽喉刺激感	0	3 (　0.7%)	0	0	3 (　0.6%)
しゃっくり	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
呼吸器症状	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
上気道咳症候群	0	2 (　0.5%)	0	0	2 (　0.4%)
喘鳴	1 (　1.2%)	1 (　0.2%)	0	0	2 (　0.4%)
急性呼吸不全	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)
発声障害	0	1 (　0.2%)	0	0	1 (　0.2%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
喀血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肺臓炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
肺水腫	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
頻呼吸	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	47 (58.0%)	214 (53.2%)	4 (44.4%)	1 (33.3%)	266 (53.7%)
脱毛症	41 (50.6%)	155 (38.6%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	200 (40.4%)
発疹	6 (7.4%)	51 (12.7%)	0	0	57 (11.5%)
そう痒症	8 (9.9%)	30 (7.5%)	1 (11.1%)	0	39 (7.9%)
皮膚乾燥	1 (1.2%)	21 (5.2%)	0	0	22 (4.4%)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.5%)	13 (3.2%)	0	0	15 (3.0%)
皮膚色素過剰	2 (2.5%)	8 (2.0%)	3 (33.3%)	0	13 (2.6%)
そう痒性皮疹	1 (1.2%)	9 (2.2%)	0	0	10 (2.0%)
紅斑	1 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (11.1%)	0	6 (1.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (1.2%)	0	0	5 (1.0%)
多汗症	0	4 (1.0%)	0	0	4 (0.8%)
爪の障害	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
寝汗	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
丘疹性皮疹	3 (3.7%)	1 (0.2%)	0	0	4 (0.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	8 mg/kg (N=81)	10 mg/kg (N=402)	12 mg/kg (N=9)	18 mg/kg (N=3)	Overall (N=495)
紅斑性皮疹	1 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)
斑状皮疹	1 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (11.1%)	0	3 (0.6%)
爪変色	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚変色	1 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.4%)
皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
手皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪破損	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
爪甲剥離症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
腫瘍随伴性皮膚筋炎	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
色素沈着障害	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚剥脱	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
毛細血管拡張症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
血管障害	3 (3.7%)	24 (6.0%)	0	0	27 (5.5%)
低血圧	1 (1.2%)	9 (2.2%)	0	0	10 (2.0%)
高血圧	1 (1.2%)	6 (1.5%)	0	0	7 (1.4%)
潮紅	1 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0	4 (0.8%)
深部静脈血栓症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
ほてり	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)
塞栓症	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
蒼白	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)

表 31　IMMU-132-01 試験（転移・再発 TNBC 被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
Patients with at Least 1 Treatment-Related Adverse Event	105 (97.2%)
血液およびリンパ系障害	75 (69.4%)
貧血	51 (47.2%)
好中球減少症	43 (39.8%)
発熱性好中球減少症	9 (8.3%)
血小板減少症	6 (5.6%)
白血球減少症	5 (4.6%)
リンパ球減少症	5 (4.6%)
リンパ節症	1 (0.9%)
心臓障害	3 (2.8%)
頻脈	3 (2.8%)
耳および迷路障害	2 (1.9%)
耳鳴	1 (0.9%)
回転性めまい	1 (0.9%)
眼障害	6 (5.6%)
ドライアイ	4 (3.7%)
流涙増加	2 (1.9%)
胃腸障害	95 (88.0%)
悪心	66 (61.1%)
下痢	61 (56.5%)
嘔吐	48 (44.4%)
便秘	21 (19.4%)
腹痛	12 (11.1%)
口内炎	9 (8.3%)
消化不良	8 (7.4%)
腹部膨満	7 (6.5%)
胃食道逆流性疾患	6 (5.6%)
鼓腸	4 (3.7%)
消化器痛	4 (3.7%)
大腸炎	3 (2.8%)
腹部不快感	2 (1.9%)
口内乾燥	2 (1.9%)
腹部圧痛	1 (0.9%)
裂肛	1 (0.9%)
口唇炎	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
嚥下障害	1 (0.9%)
舌痛	1 (0.9%)
痔核	1 (0.9%)
口唇紅斑	1 (0.9%)
口腔内痛	1 (0.9%)
直腸出血	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (57.4%)
疲労	54 (50.0%)
粘膜の炎症	6 (5.6%)
末梢性浮腫	6 (5.6%)
発熱	5 (4.6%)
無力症	4 (3.7%)
悪寒	4 (3.7%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.9%)
限局性浮腫	2 (1.9%)
末梢腫脹	2 (1.9%)
胸部不快感	1 (0.9%)
胸痛	1 (0.9%)
倦怠感	1 (0.9%)
粘膜乾燥	1 (0.9%)
浮腫	1 (0.9%)
疼痛	1 (0.9%)
肝胆道系障害	2 (1.9%)
胆嚢炎	1 (0.9%)
高ビリルビン血症	1 (0.9%)
免疫系障害	4 (3.7%)
4 型過敏症	2 (1.9%)
アナフィラキシー反応	1 (0.9%)
過敏症	1 (0.9%)
輸注関連過敏反応	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	21 (19.4%)
尿路感染	7 (6.5%)
上気道感染	5 (4.6%)
口腔ヘルペス	2 (1.9%)
体部白癬	1 (0.9%)
蜂巣炎	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.9%)
大腸菌感染	1 (0.9%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9%)
帯状疱疹	1 (0.9%)
口唇感染	1 (0.9%)
口腔感染	1 (0.9%)
肺炎	1 (0.9%)
敗血症	1 (0.9%)
敗血症性ショック	1 (0.9%)
膣感染	1 (0.9%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)
注入に伴う反応	1 (0.9%)
創傷	1 (0.9%)
臨床検査	57 (52.8%)
好中球数減少	32 (29.6%)
白血球数減少	23 (21.3%)
体重減少	12 (11.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (9.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (8.3%)
リンパ球数減少	9 (8.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.4%)
血小板数減少	7 (6.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.6%)
血中クレアチニン増加	2 (1.9%)
血中リン増加	2 (1.9%)
総蛋白減少	2 (1.9%)
血中ビリルビン減少	1 (0.9%)
血中ビリルビン増加	1 (0.9%)
血中リン減少	1 (0.9%)
血中尿素増加	1 (0.9%)
心電図 QT 延長	1 (0.9%)
妊娠反応偽陽性	1 (0.9%)
体重増加	1 (0.9%)
白血球数増加	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
代謝および栄養障害	53 (49.1%)
食欲減退	30 (27.8%)
低マグネシウム血症	15 (13.9%)
脱水	11 (10.2%)
低カリウム血症	9 (8.3%)
低リン血症	9 (8.3%)
高血糖	5 (4.6%)
低アルブミン血症	5 (4.6%)
高ナトリウム血症	3 (2.8%)
低ナトリウム血症	3 (2.8%)
高カリウム血症	2 (1.9%)
低カルシウム血症	2 (1.9%)
体液貯留	1 (0.9%)
高カルシウム血症	1 (0.9%)
高トリグリセリド血症	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (10.2%)
筋痙縮	5 (4.6%)
関節痛	3 (2.8%)
筋力低下	2 (1.9%)
筋肉痛	2 (1.9%)
筋骨格系胸痛	1 (0.9%)
四肢痛	1 (0.9%)
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）	3 (2.8%)
腫瘍疼痛	2 (1.9%)
平滑筋腫	1 (0.9%)
神経系障害	42 (38.9%)
頭痛	16 (14.8%)
浮動性めまい	14 (13.0%)
味覚不全	7 (6.5%)
末梢性ニューロパチー	6 (5.6%)
認知障害	2 (1.9%)
記憶障害	2 (1.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.9%)
注意力障害	1 (0.9%)
感覚鈍麻	1 (0.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
錯感覚	1 (0.9%)
味覚障害	1 (0.9%)
精神障害	12 (11.1%)
不眠症	8 (7.4%)
うつ病	2 (1.9%)
リビドー減退	2 (1.9%)
腎および尿路障害	6 (5.6%)
蛋白尿	4 (3.7%)
排尿困難	1 (0.9%)
頻尿	1 (0.9%)
尿路痛	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	3 (2.8%)
乳房痛	2 (1.9%)
子宮内膜肥厚	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (18.5%)
鼻漏	6 (5.6%)
咳嗽	5 (4.6%)
呼吸困難	5 (4.6%)
鼻出血	3 (2.8%)
鼻閉	3 (2.8%)
発声障害	1 (0.9%)
鼻乾燥	1 (0.9%)
口腔咽頭痛	1 (0.9%)
副鼻腔分泌過多	1 (0.9%)
肺臓炎	1 (0.9%)
呼吸器症状	1 (0.9%)
咽喉刺激感	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	53 (49.1%)
脱毛症	38 (35.2%)
発疹	19 (17.6%)
皮膚乾燥	10 (9.3%)
そう痒症	8 (7.4%)
斑状丘疹状皮疹	4 (3.7%)
皮膚色素過剰	4 (3.7%)
多汗症	3 (2.8%)
そう痒性皮疹	3 (2.8%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=108)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.9%)
寝汗	2 (1.9%)
皮膚炎	1 (0.9%)
紅斑	1 (0.9%)
爪の障害	1 (0.9%)
爪甲剥離症	1 (0.9%)
光線過敏性反応	1 (0.9%)
斑状皮疹	1 (0.9%)
丘疹性皮疹	1 (0.9%)
毛細血管拡張症	1 (0.9%)
血管障害	8 (7.4%)
低血圧	3 (2.8%)
深部静脈血栓症	1 (0.9%)
塞栓症	1 (0.9%)
潮紅	1 (0.9%)
ほてり	1 (0.9%)
高血圧	1 (0.9%)

表 32　IMMU-132-01 試験（HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌被験者）で報告された治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
Patients with at Least 1 Treatment-Related Adverse Event	54 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	37 (68.5%)
好中球減少症	23 (42.6%)
貧血	20 (37.0%)
血小板減少症	4 (　7.4%)
発熱性好中球減少症	2 (　3.7%)
白血球減少症	1 (　1.9%)
汎血球減少症	1 (　1.9%)
心臓障害	2 (　3.7%)
上室性頻脈	1 (　1.9%)
頻脈	1 (　1.9%)
眼障害	1 (　1.9%)
眼痛	1 (　1.9%)
胃腸障害	48 (88.9%)
悪心	36 (66.7%)
下痢	25 (46.3%)
嘔吐	25 (46.3%)
便秘	15 (27.8%)
腹痛	6 (11.1%)
胃食道逆流性疾患	4 (　7.4%)
腹部膨満	3 (　5.6%)
消化不良	3 (　5.6%)
鼓腸	2 (　3.7%)
腹部不快感	1 (　1.9%)
上腹部痛	1 (　1.9%)
口内乾燥	1 (　1.9%)
口腔内出血	1 (　1.9%)
口内炎	1 (　1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (61.1%)
疲労	27 (50.0%)
悪寒	4 (　7.4%)
発熱	4 (　7.4%)
末梢性浮腫	3 (　5.6%)
無力症	2 (　3.7%)
倦怠感	2 (　3.7%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
粘膜の炎症	2 (3.7%)
疼痛	2 (3.7%)
全身性浮腫	1 (1.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (1.9%)
末梢腫脹	1 (1.9%)
腫脹	1 (1.9%)
顔面腫脹	1 (1.9%)
免疫系障害	2 (3.7%)
過敏症	2 (3.7%)
感染症および寄生虫症	10 (18.5%)
上気道感染	2 (3.7%)
尿路感染	2 (3.7%)
異型肺炎	1 (1.9%)
気管支炎	1 (1.9%)
コロナウイルス性肺炎	1 (1.9%)
メタニューモウイルス感染	1 (1.9%)
粘膜感染	1 (1.9%)
敗血症	1 (1.9%)
副鼻腔炎	1 (1.9%)
皮膚感染	1 (1.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9%)
皮膚擦過傷	1 (1.9%)
皮膚裂傷	1 (1.9%)
臨床検査	29 (53.7%)
好中球数減少	19 (35.2%)
白血球数減少	8 (14.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (11.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (9.3%)
血小板数減少	5 (9.3%)
リンパ球数減少	4 (7.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (3.7%)
血中マグネシウム減少	2 (3.7%)
体重減少	2 (3.7%)
血中クレアチニン増加	1 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
血圧上昇	1 (1.9%)
肝機能検査値上昇	1 (1.9%)
好中球数増加	1 (1.9%)
白血球数増加	1 (1.9%)
代謝および栄養障害	29 (53.7%)
食欲減退	17 (31.5%)
脱水	7 (13.0%)
低マグネシウム血症	7 (13.0%)
低リン血症	7 (13.0%)
低カリウム血症	3 (5.6%)
高カリウム血症	1 (1.9%)
高リン血症	1 (1.9%)
低カルシウム血症	1 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.4%)
関節痛	1 (1.9%)
筋痙縮	1 (1.9%)
筋力低下	1 (1.9%)
筋肉痛	1 (1.9%)
四肢痛	1 (1.9%)
神経系障害	19 (35.2%)
頭痛	10 (18.5%)
浮動性めまい	5 (9.3%)
味覚不全	2 (3.7%)
末梢性ニューロパチー	2 (3.7%)
味覚障害	2 (3.7%)
記憶障害	1 (1.9%)
嗅覚錯誤	1 (1.9%)
下肢静止不能症候群	1 (1.9%)
精神障害	6 (11.1%)
不眠症	5 (9.3%)
不安	1 (1.9%)
腎および尿路障害	3 (5.6%)
非感染性膀胱炎	1 (1.9%)
排尿困難	1 (1.9%)
頻尿	1 (1.9%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N=54)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (25.9%)
咳嗽	4 (7.4%)
鼻出血	3 (5.6%)
鼻閉	3 (5.6%)
呼吸困難	2 (3.7%)
鼻漏	2 (3.7%)
急性呼吸不全	1 (1.9%)
労作性呼吸困難	1 (1.9%)
口腔咽頭痛	1 (1.9%)
肺水腫	1 (1.9%)
咽喉刺激感	1 (1.9%)
上気道咳症候群	1 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	35 (64.8%)
脱毛症	24 (44.4%)
発疹	8 (14.8%)
皮膚乾燥	4 (7.4%)
そう痒症	4 (7.4%)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9%)
紅斑	1 (1.9%)
多汗症	1 (1.9%)
色素沈着障害	1 (1.9%)
紅斑性皮疹	1 (1.9%)
そう痒性皮疹	1 (1.9%)
皮膚色素過剰	1 (1.9%)
血管障害	1 (1.9%)
高血圧	1 (1.9%)

2.4.4　　重篤な有害事象発現例の叙述

- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]

- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]
- 被験者識別番号 [redacted]

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10001	**Country:** USA

Reason for Narrative
Fatal AE, AEWD and SAE

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2010	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Capecitabine, Carboplatin, Cyclophosphamide, Gemcitabine, Letrozole, Paclitaxel, Pembrolizumab			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Carboplatin, Gemcitabine (31DEC2017)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Brain, Chest Wall, Inguinal Lymph Node, Lung, Subcarinal Lymph Node, Supraclavicular Lymph Node			
UGT1A1 Status: *28/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 92.29	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 11.9658	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan		Number of Cycles Completed During Study: 1	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 30JAN2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 1

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Cellulitis (cellulitis of chest wall wound)	13/21	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Respiratory Failure (respiratory failure)	24/38	4	Y	Not Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Respiratory Failure* (respiratory failure)	39/39	5	Y	Not Related	Drug Withdrawn	Fatal
Sepsis (sepsis)	24/--	4	Y	Not Related	Drug Interrupted	Not Recovered/ Not Resolved

*The SAE leading to death occurred following the discontinuation of SG (ie, not treatment-emergent) and was assessed by the investigator as unrelated to SG. The patient received a single dose of SG on Day 1 and died of respiratory failure on Day 39.

本患者の特筆すべき病歴は、胸部の慢性開放創、乳房原発病変と一致する左胸壁の皮膚及び皮下組織の局所分化型浸潤癌、再建合併症に関連する胸壁感染、胸壁痛、両腕及び背部痛、左腕のリンパ浮腫、悪心、うつ病、便秘、不安、発熱及び喫煙歴（2008 年に禁煙するまで 25 年間にわたり 1 日 0.5 箱の喫煙）であった。

初回事象発現時の併用薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、オキシコドン、フェンタニル、hydrocodone、レボフロキサシン、ガバペンチン、メサドン、セルトラリン、コレカルシフェロール、シアノコバラミン及びレベチラセタムであった。

本事象発現直前の特筆すべき有害事象は、Grade 3 の好中球減少症（Day 8 に発現）、Grade 3 の血小板減少症（Day 8 に発現）及び Grade 1 の咳嗽（Day 8 に発現）であった。本事象の発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 1 の好中球減少症（Day 13 に発現）、Grade 1 の発熱（Day 13 に発現）及び Grade 3 の肺炎（Day 24 に発現）であった。

蜂巣炎：

本患者は38.6°Cの発熱を認め救急診療部を受診し、胸部の開放創からの臭気悪化を訴え、Day 13 に Grade 3 の胸壁創傷の蜂巣炎と診断され入院した。治験薬の投与は Day 8 に非重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症が認められたため中断されていた。当該時点で患者には胸部、肩及び背部の開放創を伴う広範な胸壁病変があり、易感染状態であると考えられた。このため、レボフロキサシンの予防的投与を開始した。

救急診療部でのバイタルサインは、体温 37°C、脈拍数 102 回/分、呼吸数 16 回/分、血圧 91/56 mmHg、酸素飽和度 95%であった。身体的診察で頻脈、左胸壁の呼吸音減弱並びに胸部、上腹部、左肩及び背部の「広範な」開放創と、その周囲の紅斑が認められた（詳細情報の提供なし）。

Day 13 の臨床検査異常として、白血球数（WBC）2.81 × 10^9/L（4.5～11.0）、好中球絶対数（ANC）1.66 × 10^9/L（2.0～8.8）、ヘモグロビン 86 g/L（120～160）、血小板 78 × 10^9/L（140～440）、ナトリウム 131 mmol/L（137～145）、クロール 93 mmol/L（98～107）及びクレアチニン 35.4 µmol/L（61.947～132.743）の低値、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1.05 µkat/L（0.251～0.768）及び二酸化炭素 32 mmol/L（22～30）の高値が認められた。その他の全血算及び生化学検査項目に異常は認められなかった。胸部 X 線検査にて、左肺基底部の無気肺を伴う左半横隔膜の慢性的な上昇が認められたが、急性の異常所見はなかった。患者は Grade 3 の胸壁創傷の蜂巣炎と診断された。創傷培養の結果、*Staphylococcus haemolyticus*（中程度の増殖）及び *Escherichia coli*（軽度の増殖）の 2 種類の微生物が認められた。患者はバンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を受け、その後入院した。

胸壁創傷の蜂巣炎は Day 21 に回復したと判断された。患者は電解質の投与を受けた後に退院し、浮腫及びリンパ浮腫に対して塩化カリウムと低用量フロセミドが投与された。

抗生物質によって悪心及び嘔吐が引き起こされていると患者が考えたため、Day 35 に抗生物質の投与を中止した。創傷は改善したように見え、明確な蜂巣炎の徴候は認められなかった。また、創傷培養はコンタミネーションの発生率が高いと医師は考えた。

治験責任医師は、胸壁創傷の蜂巣炎を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。患者が Day 13 に胸壁創傷の蜂巣炎のため入院する前、Day 8 に Grade 3 の好中球減少症のため治験薬の投与が中断されていたことから、患者は易感染状態であったと治験責任医師は考えた。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

敗血症及び呼吸不全：

Day 21 の退院以降、関連する併用薬としてフロセミド、塩化カリウム、Betadine（ポビドンヨード）、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、レボフロキサシン、エソメプラゾールマグネシウム、スルファジアジン銀及びリドカインが投与された。

患者は Day 8 に治験薬の投与を中断し、その後再開していなかった。

蜂巣炎のための入院から退院して 3 日後の Day 24、患者は息切れ、咳嗽及び自覚的発熱のため集中治療室に入院し、Grade 3 の肺炎及び Grade 4 の敗血症と診断され、挿管を要する呼吸不全が発現した。Day 24 の臨床検査異常として、脳性ナトリウム利尿ペプチド 1330.0 pg/mL（<125）、乳酸 2.9 mmol/L（0.7～2.0）、WBC 17.74 × 10^3/µL（4.5～11.0）及び ANC 16.68 × 10^3/µL（2.0～8.8）の高値が認められた。また、動脈血ガスの異常として、二酸化炭素分圧 57 mmHg（35～45）、酸素

分圧 45 mmHg（34～40）、重炭酸塩 34 mmol/L（24～26）、総二酸化炭素 35 mmol/L（19～24）及びベースエクセス 7.0 mmol/L（0.0～3.0）の高値が認められた。

Day 24 にセフェピム、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム及びレボフロキサシンによる治療を開始し、ナトリウム、カリウム、硫酸マグネシウム及びリン酸ナトリウムを静脈内投与した。入院中、蘇生処置拒否、緩和ケアのみの指示が記録された。

Day 24 の胸部 X 線検査で、肺炎によると思われる右肺門周囲及び基底部の広範な気腔疾患、重度の進行性肺炎によると思われる右肺のコンソリデーション性肺浸潤の悪化、左肺底部の軽度の無気肺又は浸潤、気管内チューブの先端が右主気管支にある挿管後状態、前回検査時より進行した中等度から重度の胃ガス膨張が認められた。心電図検査で洞性頻脈が認められ、全体的に低電位の非特異的 ST-T 変化が認められた。尿及び血液培養は陰性であり、気管支洗浄液培養では正常な呼吸器細菌叢が増殖し、便検体は *Clostridium difficile* 陰性であった。

Day 25 の胸部 X 線の追跡検査では、右肺を主とする肺浸潤が認められ、エアレーションはわずかに改善していた。胸痛に対してニトログリセリン及びモルヒネ、軽度の疼痛及び発熱に対してアセトアミノフェンが投与された。また、呼吸数が 7 回/分未満となり、オピオイドによる呼吸抑制又は過鎮静が疑われたためナロキソンが投与された。さらに、サルブタモール／イプラトロピウム及びサルブタモールが投与された。

Day 29 から Day 37 までに、非重篤な有害事象である心房細動（Day 29）、洞調律（Day 30）、肺浸潤の悪化（Day 31）、多巣性の肺炎（Day 32）、肺水腫の悪化（Day 34）、心拡大（Day 34）、中等量から多量の左胸水（Day 34）及び「非特異的 T 異常」を伴う心房細動（Day 37）が発現した。

Day 39 に患者は主気管支への腫瘍浸潤に起因する Grade 5 の呼吸不全のため死亡した。死亡時点で敗血症は継続していた。

治験責任医師は、敗血症及び呼吸不全を治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10002	**Country:** USA
Reason for Narrative		
SAE		
Subject Information		
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 6[redacted]
Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Cytoxan, Taxol, Xeloda	
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Xeloda (16MAR2018)	Site(s)of metastasis: Bone, Liver, Lung, Peritoneum, Pleural Effusion	
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 63
Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 15.3846		
Study Treatment		
Study Drug: Eribulin	Number of Cycles Completed During Study: 1	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 16APR2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Withdrawal Of Consent
Duration on Treatment (days): 15		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia)	22/27	3	Y	Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、呼吸困難、再発性胸水、肺塞栓症、好中球減少症、高血圧、リンパ浮腫、末梢性浮腫、胆管閉塞、胃食道逆流性疾患、鼓腸、薬物過敏症（テトラサイクリン）、ビリルビン増加、糸球体濾過率減少、乳房痛、閉経後、カテーテル留置、骨折治療及びステント留置であった。

本事象発現時の併用薬は、ファモチジン、リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、カルシウム及び simethicone であった。

Grade 3 の好中球減少症（Day 8～15、下表参照）のため、Day 15（サイクル 1 の Day 8）に治験薬の用量を 1.1 mg/m^2 に減量した。同日、患者は同意を撤回し、本試験を中止した。

肺炎：

Day 22、患者は悪心、嘔吐及び息切れ（有害事象としての記録なし）の症状、発熱悪化の所見（体温の報告なし）、Grade 3 の好中球減少症並びに白血球減少症（特定の全血算項目に関する表を参照）のためかかりつけ医から紹介され、同日、Grade 3 の肺炎及びそれに続発する Grade 4 の敗血症のため入院した。同日、非重篤な有害事象として Grade 2 の下痢及び Grade 2 の貧血も報告された。胸部 X 線検査では、新たな右上下肺の浸潤影と、既知の両側胸水が認められた。グラム染色の結果は双球状及び連鎖状の球菌陽性であった。血液培養の結果、増殖は認められなかった。セフトリアキソン、フィルグラスチム、アセトアミノフェンによる治療を開始した。治験薬の投与は肺炎のため中断された（最終投与日は Day 15）。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9/L (1.5-6.5)	Lymphocytes × 10^9/L (1.2-3.4)	WBCs × 10^9/L (4.2-10)
Day -3 Baseline	6.3	0.6	7.7
Day 8	**0.6**	0.4	1.3
Day 15	14	0.9	16.3
Day 22	0.7	**0.2**	**1.2**
Day 23	*0.7 (8.5-1.4)*	--	--
Day 24	*1.2 (8.5-1.4)*	--	--
Day 25	*6.2 (8.5-1.4)*	--	--
Day 30	*12.1*	--	--
Day 46 (last reported)	7	0.4	8.6

Bold indicates most extreme value related to adverse event

Day 23 の胸部、腹部及び骨盤のコンピューター断層撮影では、右肺に複数の浸潤が認められ、局所及び非局所の胸膜滲出液病変を伴っていた。右肺に若干の浸潤又は陰影が認められた。好中球絶対数（ANC）は不変であった。セフェピム及びバンコマイシンが投与された。入院中、継続する息切れのため胸腔穿刺が実施され、両側胸部から胸水が除去された（除去量は不明）。胸腔穿刺による評価の結果、外来にて PleurX カテーテルを使用することが推奨された。

Day 24 及び Day 25、胸腔穿刺液培養の結果は陰性と報告された。ANC は改善した。

Day 27、肺炎は回復したと報告され、患者は退院した。肺炎に対してセフトリアキソンの静脈内投与、下痢に対してロペラミドの投与が行われた。

肺炎に続発する敗血症は Day 34 に回復した。治験責任医師は、肺炎を治験薬と関連ありと判断した。

肺炎と治験薬の因果関係に関する治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10002	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
AEWD and SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2017	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Carboplatin, Cytoxan, Taxol, Xeloda				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Xeloda (10APR2018)	Site(s)of metastasis: Chest Wall, Lung				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 53	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 11.9658		
Study Treatment					
Study Drug: Vinorelbine	Number of Cycles Completed During Study: 1				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 24APR2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 1		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Neutropenia (neutropenia)	8/15	4	Y	Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、高血圧、高脂血症、不安、貧血、左右心臓カテーテル（非閉塞性冠動脈疾患を指摘）、拡張期うっ血性心不全、リウマチ性僧帽弁狭窄症、リウマチ性心疾患、化学療法誘発性悪心、嚥下時痛、歯列不良、疲労、ヒトパピローマウイルス陽性、食欲減退、左肩痛、てんかん、嗄声を伴う声帯麻痺、右乳房痛、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性咳嗽、呼吸困難、胆嚢切除、子宮部分切除及びバルーン僧帽弁形成術であった。本患者にはタバコ乱用歴もあった。

本事象発現時の併用薬は、アテノロール、フロセミド、シンバスタチン、カリウム、アルプラゾラム、イブプロフェン及び口腔用製剤であった。

好中球減少症：

本患者は Day 8 に重篤な Grade 4 の好中球減少症と診断され、試験を中止した。Day 8 の白血球数及び好中球絶対数は低値であり（検査結果は表を参照）、非重篤な事象として Grade 2 の脱水が報告された（脱水は同日に回復）。患者はフィルグラスチム、デキサメタゾン及びファモチジンの投与を開始した。同日、好中球減少症のため治験薬の投与を中止した。

Relevant Hematology Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANCs (1.5-6.5x 10^3/µL)	WBCs (4.2-10x 10^3/µL)
Day -12	6.9	9.1
Day -1	5.4	7.4
Day 8	**0.3**	**1.0**
Day 15	#	#
Day 29	5.9	7.4

Bold indicates most extreme value related to adverse event
 # reported as "Normal", but no values presented, on Day 15

本患者は、好中球減少症の発現前から非重篤な有害事象として、Grade 1 の発熱（Day 1 に発現、Day 8 に回復）、Grade 1 の食欲減退（Day 1 に発現、継続中）、Grade 1 の腹痛（Day 4 に発現、継続中）、Grade 2 の口腔、舌及び咽頭の灼熱感（Day 4 に発現、継続中）、Grade 2 の疲労（Day 4 に発現、Day 8 に回復）並びに歯肉出血及び体重減少を伴う Grade 1 の口腔内痛（Day 7 に発現、Day 8 に回復）を併発していた。これらの有害事象に対する治療（詳細情報の提供なし）が開始され、忍容性は良好であったと報告された。Day 8 時点で継続中であった非重篤な有害事象は、最終報告の時点でも継続していた。

Grade 4 の好中球減少症のため、Day 8 に治験薬の投与を中止した。好中球減少症は Day 15 に後遺症なく回復したと報告された（検査結果は表を参照）。

治験責任医師は、好中球減少症を治験薬と関連ありと判断した。

好中球減少症はビノレルビンの既知の毒性であることから、治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10002	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 8[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Abraxane, Adriamycin, Capecitabine, Cytoxan, Eribulin, Pembrolizumab				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (30APR2018)	Site(s)of metastasis: Liver, Lung, Pelvis, Pubic Bone				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 60.28	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282		
Study Treatment					
Study Drug: Gemcitabine	Number of Cycles Completed During Study: 1				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 05JUN2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Treatment Delay > 3 Weeks	Duration on Treatment (days): 15		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Sepsis (sepsis)	23/29	4	Y	Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved With Sequelae

本患者の病歴は、非ホジキンリンパ腫、ギラン・バレー症候群、中心静脈カテーテル留置、尿路感染（UTI）、尿閉、尿失禁、骨痛、僧帽弁逸脱、間欠性片頭痛、帯状疱疹、ベル麻痺、両側下肢浮腫、子宮平滑筋腫、腎結石、末梢性感覚ニューロパチー、健忘及び平衡障害であった。

ベースライン時の全血算で、特筆すべき所見としてリンパ球数（0.339×10^9/L、基準範囲［NR］：0.85～3.9）、赤血球数（3.48×10^{12}/L、NR：3.8～5.4）、ヘモグロビン（101 g/L、NR：120～160）及びヘマトクリット（0.321 L/L、NR：0.37～0.47）の低値が認められた。

本事象発現時の併用薬は、コデイン／アセトアミノフェン、スマトリプタン、オンダンセトロン、ナイスタチン、エポエチンアルファ、アスコルビン酸及びコレカルシフェロールであった。

敗血症：

Day 23、本患者は脱力・錯乱しているところを近隣住民に発見され、救急車で病院に搬送された。患者は Grade 4 の敗血症のため入院した。患者が（敗血症性脳症と一致する）錯乱状態にあったことから早期敗血症の予備診断が行われ、その後培養結果（下記）によって診断が確認された。入院時には Grade 1 の貧血（Day 15 に発現）、低カルシウム血症及び尿路感染も認められた。入院時の体温は 37.4°C、血圧は 139/74 mmHg であった。特筆すべき臨床検査値は、カルシウム 6.6 mg/dL（NR：8.4～10.6）、白血球数（WBC）3.9 K/μL（NR：4.2～10）、好中球絶対数 3.0 K/μL（NR：1.5～6.5）、ヘモグロビン 9.6 g/dL（NR：12～16）、クレアチニンキナーゼ 1170 U/L（NR：

30～135)、プロカルシトニン 0.87 ng/mL（NR：0.10～0.49）及び乳酸 1.5 mmol/L（NR：0.5～1）であった。培養用の血液及び尿検体を採取した。心電図検査の結果、駆出率は 60%～65%（NR：>50%）であり、「弁疣贅／ポート感染ではない」と報告された。静脈内輸液、カルシウム、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム及びセファゾリンが投与された。本患者は腎臓専門医の診察を受けた。治験薬の投与は敗血症のため中断された（最終投与日は Day 15）。

Day 24、血液培養の結果は *Staphylococcus cohnii*（*urealyticum* 亜種）及び *Escherichia coli* 陽性であった。尿培養の結果は *Escherichia coli* 陽性であった。翌日、2 回目の培養用の血液検体を採取した。

Day 26、ヘモグロビンは更に減少し、WBC は NR 内（4.7 K/μL）まで増加した。

Day 27、左上肢の静脈超音波検査で深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。敗血症の原因はアクセスポートであることが判明した。同日、血液培養の再検査の結果は Day 24 の結果と同一であった。同日、ピペラシリン／タゾバクタムをセフトリアキソンに変更した。

Day 28、アクセスポートを抜去した。患者の状態は安定し、約 4 週間の抗生物質の静脈内投与が予定された。脱力及び体調不良が認められたため、リハビリテーション施設に行く必要があると判断された。患者の基礎疾患のため、予後観察が必要と判断された。合併症は報告されなかった。

Day 29、最初に採取した血液検体の最終的な培養結果は、*Staphylococcus cohnii*（*urealyticum* 亜種)、*Leuconostoc mesenteroides*（*cremoris* 亜種）及び *Escherichia coli* 陽性であった。この培養結果に関して、更なる精密検査は要さなかった。Grade 4 の敗血症は Day 29 に後遺症（脱力）ありで回復したと判断された。

Day 30、患者は抗生物質の静脈内投与の完了とリハビリテーションを目的に、高度看護施設に転院した。退院時処方は、バンコマイシン、セフトリアキソン、アセトアミノフェン、ナイスタチン（頓服)、ヘパリンフラッシュ、フロセミド（頓服)、ビタミン D、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、複合ビタミン、ビタミン C 及びコデイン／アセトアミノフェンであった。

Day 31、2 回目に採取した血液検体の最終的な培養結果で増殖は認められず、敗血症の回復が確認された。

治験責任医師は、敗血症を治験薬、UTI 及びポート感染と関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、基礎疾患である転移・再発トリプルネガティブ乳癌が易感染性と関連している可能性が高いとも考えている。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10002	**Country:** USA
Reason for Narrative		
Fatal AE, AEWD and SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 3[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2015	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Cisplatin, Cytoxan, Halaven, Research Seviteronel, Taxol, Xeloda			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Research Seviteronel (17AUG2018)	Site(s)of metastasis: Hilar Lymph Node, Lung, Mediastinal Lymph Node, Subcarinal Lymph Node			
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 82	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan		Number of Cycles Completed During Study: 2	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 02NOV2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 36

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Pneumonia (post obstructive pneumonia)	61/71	3	Y	Not Related	Not Applicable	Recovered/ Resolved
Pneumonia* (post obstructive pneumonia)	72/72	5	Y	Not Related	Drug Withdrawn	Fatal

*The SAE leading to death occurred following the discontinuation of SG (ie, not treatment-emergent) was assessed by the investigator as unrelated to SG. The patient received 2 cycles of SG with the last dose on Day 36 and died on Day 72 of post obstructive pneumonia.

本患者の病歴は、肺炎、高血圧、再発性尿路感染、疲労、食欲減退、胸壁痛、息切れ、咳嗽、胸部うっ血、ほてり、片頭痛、不安及びうつ病であった。本患者にはアルコール乱用歴及び喫煙歴もあった。

本事象発現時の併用薬は、サルブタモール、ロラゼパム、トピラマート、ブプロピオン、ガバペンチン、オンダンセトロン、アトロピン／diphenoxylate、メトプロロール及び複合ビタミン／ミネラルサプリメントであった。

Day 52 に非重篤な Grade 2 の上気道感染が発現し、Day 60 の時点で明らかに悪化していた。

肺炎：

Day 61、患者は重度の息切れ、重度の喀血、咳嗽及び疲労などの症状のため救急治療室を受診した。これらの症状はすべて、最終的に重篤な Grade 3 の閉塞後肺炎と診断された。コンピューター断層撮影で胸部に広範な腫瘤様浸潤影が認められた。気管支鏡検査では、3.5 cm の肺門腫瘤が認められた。血液ガスの評価結果は、酸素飽和度 88.7%（基準範囲［NR］: 95～100）、酸素分圧 58（NR : 80～100、単位の記載なし）、二酸化炭素分圧 32.4（NR : 35～45、単位の記載なし）であった。NR 外の全血算（CBC）所見として、赤血球数（RBC）4.15（NR : 4.2～5.4）及び赤血球分

布幅 67.3（NR：36.4～46.3）が認められた（単位の記載なし）。好中球絶対数（ANC）及び白血球数は NR 内であった。同日の臨床検査では、その他の異常として、アルカリホスファターゼ（ALP）208（NR：35～105）及び乳酸（2 回測定）4.1 及び 2.8（NR：0.9～1.7）の高値と、カリウム 3.2（NR：3.5～5.1）の低値が認められた（単位の記載なし）。レボフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンを含む抗生物質が投与された。その他の治療薬は、メチルプレドニゾロン、levosalbutamol、イプラトロピウム及び benzonatate であった。

Day 62、CBC 所見の悪化が継続し、RBC 3.87、ヘモグロビン 11.2（NR：12.0～16.0）及びリンパ球数 2.3（NR：14～40）の低値と、ANC 95.9（NR：47～75）の高値が認められた（単位の記載なし）。ALP の上昇も継続していた。Day 63、すべての CBC 項目が前日と同程度であるか、悪化していた。この日より後の臨床検査結果は報告されなかった。

肺動脈及び気管支への浸潤を伴う転移・再発乳癌のため、患者の呼吸状態は顕著に悪化した。日付不明日、患者の状態は搬送不可能なほど不安定となり、二相式気道陽圧による完全機械換気を受けており、ホスピスケアを受けていることが報告された。

Day 71、患者は無反応となり、「蘇生処置拒否」が指示された。

Day 72、患者はホスピスケア中に閉塞後肺炎のため死亡した。

治験責任医師は、死亡に至った閉塞後肺炎を治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10015	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 7[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2014	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Chk-1 Inhibitor, Cytoxan, Eribulin, Gemzar, Ixempra, Opdivo, P13k, Taxotere, Xeloda				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Chk-1 Inhibitor, P13k (28AUG2018)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Breast, Chest Wall, Skin, Subcutis, Thoracic Lymph Node				
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 76	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 7				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 11OCT2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 154		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Febrile Neutropenia (neutropenic fever)	94/97	3	Y	Related	Dose Reduced	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、胃食道逆流性疾患、粘膜の炎症、高尿酸血症、背部痛、不安、うつ病、不眠症、労作時呼吸困難、深部静脈血栓症及び高血圧であった。

本事象発現時の併用薬は、ザレプロン、オメプラゾール、ビタミン C、ビタミン D3、ビタミン B12、リシノプリル、アムロジピン、ロラゼパム、citalopram、ヒドロモルフォン、アロプリノール、Magic Mouthwash、オンダンセトロン、ファモチジン、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾン、モキシフロキサシン及びダビガトランであった。

本事象発現直前の特筆すべき有害事象は、非重篤な Grade 4 の好中球減少症（Day 91～96、フィルグラスチムを投与）、Grade 3 の白血球減少症（Day 91～99）及び Grade 2 の左下肢蜂巣炎（Day 93～111、シプロフロキサシンを投与）であった（下記の関連する臨床検査結果の表を参照）。

発熱性好中球減少症：

Day 94、患者は救急治療室を受診し、口腔体温 38.9°C であった。他の継続中の事象もあり、本患者は全身性脱力、乳房インプラント「脱落」部位の右乳房痛並びに軽度の左下肢痛及び発赤を伴う Grade 3 の好中球減少性発熱のため入院した。非重篤な Grade 3 の貧血も認められた。胸部 X 線検査で特筆すべき急性所見は認められなかった。培養用の血液検体が採取され、72 時間後の時点で増殖は認められなかった。静脈内輸液と静注ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンの投与を開始した。鼻腔ぬぐい液の培養でメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* が検出された。

Day 97、濃厚赤血球が投与された。同日、発熱及び好中球減少症が回復し、患者は退院した。

退院時処方は、シプロフロキサシン、ムピロシン軟膏及びミノサイクリンであった。

Day 99、治験薬を 7.5 mg/kg に減量した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症を sacituzumab govitecan と関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	Neutrophil (%)	ANC ($x10^9$/L) (NR 1.5-6.5)	Leukocytes ($x10^9$/L) (NR 4.2 – 10)	Lymphocytes ($x10^9$/L) (NR 1.2 – 3.4)	Lymphocytes (%)
Day 1 Baseline	--	4	7.3	2.7	--
Day 84[a]	--	**(NR 1.5 - 7.8)** 4.876	**(NR 3.8 - 10.8)** 6.8	**(NR 0.85-3.9)** 1.788	--
Day 99	--	7.2	10.9	2.1	--
Local laboratory	**%** **(NR 40-65)**	**$x10^3$/uL** **(NR 1.4-6.5)**	**$x10^3$/uL** **(NR 4-10)**	--	**%** **(NR 28-42)**
Day 94	*12*	***0.3***	*1.8*	--	*58*
Day 95	*17*	*0.5*	*1.8*	--	*64*
Day 96	*52*	--	*5.1*	--	*20*
Day 97	*54*	--	*8.7*	--	*19*

a: Last assessment date before onset of SAE.
Bold indicates most extreme value related to adverse event

Subject ID: [redacted]

Study Information						
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10003	**Country:** USA				
Reason for Narrative						
SAE						
Subject Information						
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 3[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino		
Year of Cancer Diagnosis: 2018	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Carboplatin, Cytoxan, Taxol					
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Carboplatin, Taxol (06AUG2018)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node					
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 137	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 11.9658			
Study Treatment						
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 2					
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 06SEP2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 35			
Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Febrile Neutropenia (neutropenic fever)	9/10	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、貧血、血小板減少症、甲状腺機能低下症、疲労、末梢性ニューロパチー、不安、うつ病、労作時呼吸困難、寝汗、不眠症、上腹部痛、便秘、下痢、耐糖能障害、関節痛、左股関節痛及び脱毛症であった。

本事象発現時の併用薬は、レボチロキシン、hydrocodone、デキサメタゾン、コレカルシフェロール、アルプラゾラム、オンダンセトロン、ファモチジン、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンであった。

発熱性好中球減少症：

本事象発現の 1 日前である Day 8 に、非重篤な事象である Grade 3 の好中球減少症及び Grade 1 の発熱が発現した。患者は、就寝前の悪心、悪寒を伴う夜中の覚醒、体温 38.3°C、胸部絞扼感及び息切れを訴えた。骨強化のためにゾレドロン酸の投与を開始した。両事象は同日（Day 8）に後遺症（詳細不明）ありで回復したと判断された。

Day 9、患者は救急診療部を受診した。体温 37.9°C で、Grade 3 の発熱性好中球減少症のため入院した（下記の臨床検査結果の表を参照）。また、患者は右上背部の疼痛を訴えた。心電図検査で非特異的洞性頻脈が認められたが、心音は正常で、心雑音はなかった。胸部 X 線検査で特筆すべき所見は認められなかった。尿検査の結果は白血球エステラーゼ 1+、赤血球 5～10、白血球 5～10 であった。静脈内輸液、レボフロキサシン、メロペネム及びバンコマイシンが投与された。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9L (NR 2.3-7.8)	Leukocytes × 10^9L (NR 4.1-11.1)
Day 1 Baseline	2.3	3.4
Day 8 (Unscheduled)	0.6 *0.6 K/µL (NR 1.9 - 8.2)*	**1.3** *1.1 K/µL (NR 4.5-10.8)*
Day 9	*0.8 K/µL (NR 1.9 - 8.2)*	–
Day 10	***0.3 K/µL*** *(NR 1.9 - 8.2)*	*0.7 K/µL (NR 4.5-10.8)*
Day 15	2.2	3.7
Day 29	3.3	5
Day 35	3.4	5.1
Day 48 (EOT)	13.4	14.2

Bold indicates most extreme value related to adverse event

Day 10 の臨床検査で白血球数及び好中球絶対数の減少が認められたが、体温は 36.6°C と正常化していた。血液検体及び尿検体の培養結果は引き続き陰性であった。同日（Day 10）、発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は安定した状態で退院した。

Day 15、治験薬の投与を再開し、好中球数減少に対してペグフィルグラスチムが投与された。

治験責任医師は、重篤な発熱性好中球減少症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10005	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2012	Prior Anticancer Treatments: +/- Atezolizumab, Abraxane, Cisplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Eribulin, Gemcitabine, Ibrance, Jtx-2011, Navelbine, Nivolumab, Paclitaxel, Vx970				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Jtx-2011, Nivolumab (17APR2018)	Site(s)of metastasis: Liver, Mediastinal Lymph Node				
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 120	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 10.2564		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 4				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 09MAY2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 112		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Device Related Infection (device related infection)	64/69	3	Y	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Deep Vein Thrombosis (DVT)	71/74	3	Y	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Pyrexia (fever)	19/24	2	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、疲労、末梢性感覚ニューロパチー、大静脈血栓症、甲状腺腫、便秘、悪心、低リン酸血症、腫瘍疼痛、アレルギー性鼻炎、薬物過敏症（シプロフロキサシン）及び造影剤アレルギーであった。

初回事象発現時の併用薬は、ガバペンチン、アピキサバン、アトロピン／diphenoxylate、オンダンセトロン、プロメタジン、リドカイン／プロピトカイン、リドカイン、プロクロルペラジン、ロラゼパム、ロラタジン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、Magic Mouthwash、モルヒネ、オキシコドン、グラニセトロン、カリウム及びデキサメタゾンであった。

初回事象発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、非重篤な Grade 2 の食欲減退（Day 2～Day 28）、Grade 1 の下痢（Day 6～Day 19）、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 18～Day 22）、Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 18～Day 21）、Grade 3 の低カリウム血症（Day 18～Day 19）及び Grade 1 の急性腎障害（Day 18～Day 20）であった。

発熱：

Day 18、患者は自宅で転倒し、医療機関に来院した。患者は下痢が 1 週間続いたことを訴え、

クレアチニン 1.63（単位及び基準範囲［NR］の記載なし）の急性腎障害及び肝機能検査値上昇が認められた。39.4°C の発熱も認められた。下痢及びクレアチニン上昇は治験薬と関連する可能性が高いと考えられた。静脈内輸液及び塩化カリウムが投与され、患者は退院した。

Day 19、患者は救急診療部を受診し、その後、非重篤な Grade 3 の下痢を伴う重篤な Grade 2 の発熱のため入院した。患者は入院し、セフェピムによる経験的治療を受けた。感染症検査（尿検査、胸部 X 線検査、血液培養）を実施し、結果はいずれも陰性であった。*Clostridium difficile* も陰性であった。その他の特筆すべき臨床検査値は、ナトリウム 129、カリウム 3.0、白血球数（WBC）1.8、好中球絶対数（ANC）1000（単位及び NR の記載なし）であった。セフェピムを中止したが、発熱及び下痢は継続した。胸部、腹部及び骨盤のコンピューター断層撮影（CT）で特筆すべき所見は認められなかった。感染症専門医は、発熱の原因が感染性である可能性は低く、化学療法に関連する可能性が最も高いと考えた。下痢も化学療法に起因するものであった。アトロピン／diphenoxylate が処方された。また、ロペラミドが処方され、下痢は改善した。

Day 24、発熱及び下痢は回復したと判断され、患者は退院した。治験薬の投与は本事象のため中断され、Day 28 に再開された。

治験責任医師は、発熱を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

医療機器関連感染及び深部静脈血栓症：

本事象発現時の併用薬は、発熱の発現時に使用していた併用薬及びフィルグラスチムであった。

Day 63、患者は発熱及び悪寒（最高体温 39.3°C）のため腫瘍専門医の診察を受けた。培養用の血液検体を採取した。クリンダマイシンの投与を開始した。

Day 64、患者は Grade 3 の医療機器関連感染と診断され、入院した。また、非重篤な Grade 2 の貧血も認められた。血液培養の結果は、ポートに起因するメチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。患者は入院し、静注バンコマイシンの投与を開始した。臨床検査の結果、白血球減少症及び軽度の好中球減少症が認められ、ANC は 1480（単位及び NR の記載なし）であった。また、非重篤な Grade 2 の貧血とも診断された。患者は感染症専門医の診察を受け、バンコマイシンによる治療の継続と既存ポートの抜去が推奨された。治験薬の投与は本事象のため Day 64 に中断された。

Day 66、ポートが抜去された。抜去後、培養用の血液検体が採取され、48 時間後の時点で増殖は認められなかった。

Day 69、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）を留置した。関連する臨床検査結果は、WBC $3.9 \times 10^3/\mu L$（NR：3.9～10.7）、ANC $3.28 \times 10^3/\mu L$（NR：1.60～8.10）、赤血球数 $3.17 \times 10^6/\mu L$（NR：4.0～5.50）、ヘモグロビン 9.0 g/dL（NR：11.8～16.0 g/dL）及びヘマトクリット 29%（NR：36%～43%）であり、貧血が継続していた。患者は退院し、Day 73 まで静注バンコマイシンの投与を継続する予定であった。

医療機器関連感染は Day 69 に回復したと判断された。

治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、植込みポートの感染に起因する可能性が高いと報告した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

退院の 2 日後（Day 71）、左腕の PICC ラインの Grade 3 の深部静脈血栓症と診断され、再入院

した。非重篤な貧血は Grade 3 に悪化した。直近の Day 69 の退院後、進行性の疲労を伴う発熱が認められた（体温の報告なし）。患者は前回の入院中に中断されたアピキサバンによる治療を再開しておらず、直近退院時の血液培養は陰性であった。また、Day 71 に貧血が Grade 3 に悪化した。

Day 72、左上肢の静脈ドップラー超音波検査で、左上腕静脈に閉塞性深部静脈血栓症が認められた。胸部 X 線検査では、肺舌区の亜区域性無気肺が Day 21 の前回検査時と比較してわずかに進行していた。Day 72、深部静脈血栓症の治療としてアピキサバンを 10 mg 1 日 2 回に増量して投与開始した。

Day 73、尿検査の結果は陰性であった。感染の徴候は認められなかったため、PICC ライン及びバンコマイシンの投与が中止された。さらに、頚部及び胴部に丘疹紅斑性皮疹が発現し、薬剤性発疹が疑われた。また、クレアチニン上昇（1.31 mg/dL、NR：0.57～1.11）が認められ、急性間質性腎炎が疑われた。これらは抗生物質を中止することで回復した。しかし、最高 39.4°C の間欠的な発熱が継続した。

Day 74 の腹部及び骨盤の CT で、急性の異常は認められなかった。最終的に、発熱は深部静脈血栓症に起因するものと判断された。Day 74、深部静脈血栓症は回復したと判断され、患者は同日退院した。アピキサバン 10 mg 1 日 2 回の投与を中止し、事象発現前の用量である 5 mg 1 日 2 回で再開した。

Day 90、ポートを留置した。治験薬の投与は Day 91 に再開された。

治験責任医師は、深部静脈血栓症を治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10006	**Country:** USA
Reason for Narrative		
AEWD and SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2018	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Cisplatin, Cyclophosphamide, Gemcitabine, Taxol			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Cisplatin, Gemcitabine (01MAR2019)	Site(s)of metastasis: Lung, Mediastinal Lymph Node, Thoracic Lymph Node			
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 163	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 17.094	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan		Number of Cycles Completed During Study: 2	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 17APR2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 34

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Pneumonia (pneumonia (related to neutropenia))	39/44	3	Y	Possibly Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、貧血、血小板減少症、洞性頻脈、便秘、悪心、疲労、口腔カンジダ症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、リンパ球絶対数減少、食欲減退、尿検査異常、高血糖、低カリウム血症、骨痛、不安、呼吸困難及び胸壁疾患であった。

本事象発現時の併用薬は、プロクロルペラジン、ロラゼパム、ヒドロモルフォン、メチルフェニデート、クロトリマゾール、メトクロプラミド、フェンタニル、オンダンセトロン、ハロペリドール及びセンノシドであった。

肺炎：

Day 30、非重篤な Grade 1 の頻脈及び Grade 2 の好中球数減少（いずれも Day 34 に回復）が認められたため、治験薬の投与が中断された。同日、Grade 2 の高血糖及び Grade 3 の白血球数減少が報告され、Grade 2 の貧血（Day 14 に発現）が継続していた。

Day 39、患者は好中球減少症に続発したと考えられる Grade 3 の肺炎のため入院し、その後、本事象のため治験薬の投与を中止した。関連する臨床検査結果を以下に示す。患者の来院時の詳細情報は提供されなかった。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC ×10*9/L (2.0-7.5)	WBC count ×10*9/L (4-10)
Baseline	7.04 (NR 1.8-7.7)	—
Day 39	—	***<0.5***
Day 40	—	*0.5*
Day 41	***0.8***	*1.2*
Day 42	*1.6*	*2.5*
Day 43	*2.0*	*3.7*
Day 44	*2.5*	*4.1*

Bold indicates most extreme value related to adverse event

入院中、発熱は認められなかった。3 回の血液培養が実施され（日付の報告なし）、結果はいずれも陰性であった。Day 39、マグネシウム及びピペラシリン／タゾバクタムによる治療が開始された。Day 41、胸部 X 線検査で右肺下葉に若干の陰影が認められ、誤嚥性肺炎の可能性が疑われた（更なる詳細情報は提供なし）。

Day 44、マグネシウム及びピペラシリン／タゾバクタムの投与が中止され、同日、アモキシシリンの投与が開始された。肺炎は回復したと判断され、患者はシプロフロキサシン及びアモキシシリン／クラブラン酸を 7 日間服用するよう指示を受け、退院した。

Day 51、治療を中止した。

治験責任医師は、好中球減少症に続発した肺炎を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10007	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2014	Prior Anticancer Treatments: Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicin, Eribulin, Irinotecan, Pembrolizumab, Xeloda				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Irinotecan (31JAN2018)	Site(s)of metastasis: Bone, Liver, Lung, Pleural Effusion				
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 61	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 2				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 28FEB2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 43		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Deep Vein Thrombosis (DVT)	49/52	3	Y	Not Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Neutropenia (neutropenia)	6/9	4	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Pulmonary Embolism (pulmonary embolus)	49/52	3	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、発熱性好中球減少症、高血圧、貧血、不規則月経、慢性背部痛、甲状腺機能亢進症、悪心、食道炎、顔面浮腫及び脳浮腫であった。

好中球減少症の発現時の併用薬は、オメプラゾール、フェンタニル、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、プロクロルペラジン、デキサメタゾン、ロペラミド及びフルチカゾンであった。

好中球減少症の発現直前に継続していた特筆すべき有害事象は、非重篤な事象である Grade 2 の悪心（Day 3 に発現）、Grade 2 の疲労（Day 3 に発現）、Grade 2 の食欲減退（Day 3 に発現）、Grade 2 の腹痛（Day 4 に発現）及び Grade 3 の粘膜の炎症（Day 4 に発現）であった。

好中球減少症：

Day 6、患者は経口摂取を妨げる嚥下痛のため医療機関に来院し、体温は 37.2°C であった。患者は Grade 4 の好中球減少症と診断された（下記の関連する臨床検査結果の表を参照）。患者は好中球減少症のため入院し、治験薬の投与を中断した。また、既知の L2-L3 転移に伴う非重篤な Grade 2 の背部痛も発現した。セフタジジム、オンダンセトロン及びフルコナゾールの投与を開始した。胸部 X 線検査で特筆すべき所見は認められず、尿培養では 10000（単位の記載なし）の混合細菌叢が認められ、血液培養の予備的結果で増殖は認められなかった。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC 10^9/L (NR 2.23 - 6.11)	Lymphocytes 10^9/L (NR 0.21 - 2.74)	Leukocytes 10^9/L (NR 3.81 - 8.94)
Day 1 Baseline	5.34	0.17	5.72
Day 6	**0.29**	0.11	0.45
Day 8	(NR 1.92 – 7.6) 0.67	(NR 0.72 - 4.1) 0.24	(NR 4 - 10) 0.98
Day 9	(NR 1.92 – 7.6) 0.87	(NR 0.72 - 4.1) 0.21	(NR 4 - 10) 1.25
Day 22	(NR 2.23 - 6.11) 6.27	(NR 0.21 - 2.74) 0.14	(NR 3.81 - 8.94) 7.04

Bold indicates most extreme value related to adverse event

好中球減少症は Day 9 に回復したと判断され、患者はフェンタニル及びモルヒネを処方されて退院した。

治験責任医師は、好中球減少症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

肺塞栓症及び深部静脈血栓症：

肺塞栓症及び深部静脈血栓症の直前に発現し、これらの事象の発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 1 の歩行障害（Day 36 に発現）及び Grade 1 の肝機能検査値上昇（Day 36 に発現）であった。

本事象発現時の併用薬は、モルヒネ、フェンタニル、デキサメタゾン、ロラゼパム、オメプラゾール、プロクロルペラジン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ロペラミド、Macrogol 3350 及びセンノシド A・B であった。

治験薬の投与中断後、Day 36（サイクル 2 の Day 1）に 7.5 mg/kg に減量して投与を再開した。本事象発現前の直近の投与日は Day 43 であった。

Day 48、胸部コンピューター断層撮影（CT）及び病期再分類のための画像検査で、Grade 3 の肺塞栓症及び Grade 3 の深部静脈血栓症（腎動脈下下大静脈に至る総腸骨静脈及び大腿静脈）が認められた。Day 49、患者はこれらの事象のため入院した。病期再分類のための画像検査では、新たな脳転移及び肝臓の疾患進行が認められた。脳転移に伴う出血の徴候は認められなかった。Day 50、ヘパリンの投与を開始した。部分トロンボプラスチン時間（PTT）は 50～60 秒（基準範囲［NR］の記載なし）であった。ヘパリンをエノキサパリン注射に切り換えた。臨床検査の結果は、プロトロンビン時間 13.6、PTT 97.2、国際標準比 1.1（単位及び NR の記載なし）であった。Day 49、肺塞栓症のため治験薬の投与を中止した。Day 52、肺塞栓症及び深部静脈血栓症はいずれも回復し、患者は退院した。

治験責任医師は、肺塞栓症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は

治験責任医師と一致していた。IMMU-132 の臨床試験で、全体での肺塞栓症の発現割合は低く、がん患者で自然に認められる割合と一致しており、リスクの上昇はないことが示唆される。さらに、CT 技術の進歩により、無症候性の患者で偶発的に肺塞栓症が認められることが増えている。本肺塞栓症は、肺転移及び疾患進行の評価の過程で偶発的に認められた。多くの文献により、がんの進行と肺塞栓症の関連性が示されている。ただし、治験薬との関連性を否定することはできない。

治験責任医師は、深部静脈血栓症を治験薬と関連なしと判断した。深部静脈血栓症に対する治験依頼者の評価は、治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information				
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10007	**Country:** USA		
Reason for Narrative				
SAE				
Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2005	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamide, Eribulin, Taxol			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (23MAR2018)	Site(s)of metastasis: Abdominal Lymph Node, Liver, Mediastinal Lymph Node, Retroperitoneal Lymph Node, Subcarinal Lymph Node			
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 78.35	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 10.2564	
Study Treatment				
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 12			
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 13APR2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 239	

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Diarrhoea (diarrhea)	11/15	2	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、冠動脈疾患、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、消化性潰瘍、悪心、嘔吐、脂肪肝、口腔ヘルペス、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、低マグネシウム血症、関節炎、変形性関節症、ニューロパチー、うつ病、呼吸困難、乾癬、高血糖、2 型糖尿病及び咳嗽であった。

本事象発現時の併用薬は、アトルバスタチン、フルオキセチン、マグネシウム、オメプラゾール、ホスアプレピタント、オンダンセトロン、デキサメタゾン及びサルブタモールであった。

本事象発現直前の特筆すべき有害事象は、Grade 3 の好中球減少症（Day 8～Day 11）及び Grade 2 の疲労（Day 8～Day 63）であった。

下痢：

Day 11、患者は Grade 2 の下痢及び Grade 1 の腹痛のため来院した。直近で好中球減少症が認められていることを考慮し、下痢のため腫瘍科に入院した。好中球減少症は直近の治験薬の投与中に発現しており、Day 8 に投与を中断した。患者は下痢、発熱、悪心及び腹痛を訴えて救急診療部を受診し、Day 8 に初回の下痢が発現したことを報告した。1 日に 4～5 回の水様性下痢があり、時折の痙性腹痛と下腹部痛を伴っていた。救急診療部でのバイタルサイン測定値は、血圧 73/47 mmHg、心拍数 158 回/分で、発熱はなかった。腹部及び骨盤のコンピューター断層撮影では、特に右側結腸及び横行結腸の軽度大腸炎が疑われた。*Clostridium difficile* 検査は陰性であった。肝機能検査値及びリパーゼは基準範囲（NR）内であった。入院時の好中球絶対数（ANC）は

0.47 K/μL（NR：1.92～7.6）であった。Day 11 から Day 14 まで静注バンコマイシン、セフェピム及びメトロニダゾールを投与し、必要に応じてロペラミドを投与した。便、尿及び血液培養の結果は陰性であった。Day 14、治療をシプロフロキサシン及びメトロニダゾールの 7 日間経口投与に切り換えた。発熱は認められず、血行動態は安定しており、通常食を摂取可能であった。

Day 15、下痢は回復したと判断され、患者は退院した。ANC は 0.85 K/μL で、軽度の下痢のみが認められた。本事象に関して治験薬に対する処置はとられなかった。

治験責任医師は、下痢を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information				
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10007	**Country:** USA		
Reason for Narrative				
SAE				
Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 6[redacted]	Race: Black Or African American	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2006	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Bevacizumab, Carboplatinum, Eribulin, Faslodex, Gemcitabine, Letrozole, Palbociclib, Pembrolizumab, Tamoxifen, Taxol, Xeloda			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Carboplatinum, Gemcitabine (03MAY2018)	Site(s)of metastasis: Brain, Lung, Other, Retroperitoneal Lymph Node			
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 65.31	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376	
Study Treatment				
Study Drug: Vinorelbine	Number of Cycles Completed During Study: 15			
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 31MAY2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 351	

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Pyrexia (fever)	64/69	3	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、菌血症、ヘルペス病変、心房細動、糖尿病、骨粗鬆症、慢性両側性胸背部痛、癌疼痛、リンパ腫、ニューロパチー、不眠症及び肺塞栓症であった。

本事象発現時の併用薬は、バラシクロビル、オンダンセトロン、ファモチジン、オランザピン、プロクロルペラジン、レベチラセタム、エノキサパリン、ゾルピデム及び simethicone であった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 2 の好中球減少症（Day 57～Day 85）、Grade 1 の嘔吐（Day 57～Day 85）、Grade 1 の食欲減退（Day 57～Day 84）、Grade 2 の悪心（Day 61～Day 69）、Grade 2 の疲労（Day 61～Day 84）、Grade 2 の下痢（Day 64～Day 68）及び Grade 2 の咽喉痛（Day 63～Day 69）であった。

発熱：

Day 64、患者は好中球減少症の悪化を伴わない 38.3°C の発熱のため来院し、Grade 3 の発熱のため入院した。発熱の原因は不明であったが、少量の濃い黄色痰を喀出したと患者が報告したため、軽度の肺炎が疑われた。来院時、わずかな頻脈が認められ、静脈内輸液及びアンピシリン／スルバクタムが投与された。尿検査で尿路感染は認められなかった。特筆すべき臨床検査結果は、白血球数 9.33 K/μL（基準範囲［NR］: 4.50～11.00）及びヘモグロビン 10.8 g/dL（NR : 12.0～16.0）であった。疼痛に対してヒドロモルフォン及びトラマドールが投与された。胸部 X 線検査で左肺上葉に腫瘤が認められ、疾患進行の可能性が示された。患者の状態はアンピシリン／スルバクタムによる治療後に改善した。発熱は経時的に低下する傾向にあった（経過の記載なし）。咽喉不快

感及び鼻閉のため、*Streptococcus* のスクリーニング検査及びインフルエンザの鼻腔ぬぐい液検査が実施され、結果は陰性であった。

Day 67 の特筆すべき臨床検査結果は、クロール 96 mmol/L（NR：101～113）であった。

Day 69、発熱は回復したと判断され、患者は軽度の咳嗽を呈しつつ退院した。退院時のバイタルサインは体温 37.1℃、心拍数 95、血圧 110/87、呼吸数 18 及び室内気での酸素飽和度 95%であった。退院時処方は、アモキシシリン／ドキシサイクリンの 7 日間投与であった。Day 84 に追跡調査を行い、病期再分類のための画像検査を実施することとした。

治験責任医師は、本事象を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10007	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2013	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Capecitabine, Carboplatin, Cyclophosphamide, Eribulin, Pembrolizumab, Taxol				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (27AUG2018)	Site(s)of metastasis: Chest Wall, Hilar Lymph Node, Lumbar Vertebra, Lung, Mediastinal Lymph Node, Pubic Bone, Rib, Thoracic Lymph Node, Thoracic Vertebra				
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 107.59	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 15				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 17SEP2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 337		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Hypoxia (hypoxia)	249/251	3	Y	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Pain In Extremity (pain in extremity)	289/290	3	Y	Unlikely Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Pneumonia (pneumonia (formerly sob))	254/257	3	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、心嚢液貯留、疲労、疼痛、不安、うつ病、息切れ、糖尿病、左腕痛、左腕のしびれ感、声帯不全麻痺、リンパ浮腫、肺塞栓症であった。

本事象発現時の併用薬は、オキシコドン、ロラゼパム、ガバペンチン、citalopram、メトホルミン、エノキサパリン、アピキサバン、ホスアプレピタント、ファモチジン、デキサメタゾン、イブプロフェン、オンダンセトロン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、センノシド／カルシウム、ロペラミド及びアセトアミノフェンであった。

初回事象発現時に継続していた有害事象は、Grade 1 の嚥下障害であった（Day 227～309）。

低酸素症：

Day 249、新たに発現した息切れが 1 日継続したため、患者は救急診療部を受診した。歩行時の酸素飽和度が「80 台前半」まで低下し、乾性咳嗽を伴っていた。患者は Grade 3 の低酸素症のため入院した。救急診療部で発熱は認められず、脈拍数 110 台の頻脈であったが、血行動態は安定していた。臨床検査で特筆すべき所見は認められなかった。白血球数（WBC）は 3.05（単位及び基準範囲［NR］の記載なし）であった。胸部 X 線検査で浸潤影は認められなかった。コンピューター断層撮影（CT）で肺塞栓症は認められなかった。所見として、右肺下葉及び中葉のすりガラ

ス様陰影の経時的増加、リンパ節腫脹のわずかな増加及び左前外側の「CW」病変が認められた。すりガラス様陰影が感染又は炎症を示すものであるかは不明であった。鑑別診断は、左胸壁痛による呼吸不全／浅呼吸、炎症性変化、肺炎、免疫療法誘発性肺臓炎であった。同日、低酸素症のため治験薬の投与が中断された。

Day 251 の臨床検査所見は、WBC 2.65、赤血球数 3.47、ヘモグロビン 10.5、ヘマトクリット 31.3、グルコース 107、プロトロンビン時間 14.7 及び国際標準比 1.2 であった（単位及び NR の記載なし）。通常の末梢血培養検査を実施したが、2 日後の時点で増殖は認められなかった。同日、低酸素症は回復したと判断され、患者は退院した。退院時処方は、レボフロキサシン、吸入薬及び在宅酸素療法であった。患者はその他の併用薬の使用を継続し、悪心に対してプロクロルペラジンが追加された。

治験責任医師は、低酸素症を治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、直近の免疫療法の実施時期を考慮すると、本事象は免疫療法誘発性肺臓炎ではないと考えている。

肺炎：

退院の 3 日後である Day 254 に、患者は息切れのため再度来院した。患者は精密検査のために入院し、最終的に Grade 3 の肺炎と診断された。超音波検査では、傍胸骨長軸像で心膜腔の心嚢液貯留は認められず、左右の心室は不明瞭であった。治験責任医師によると、心疾患の診断は出ていないものの、予防措置として、また、入院中に頻脈（他に記載されていない）が認められたことを受けて、心臓のモニタリングが実施された。CT スキャン及び固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）に基づき、本入院は疾患進行によるものではないと判断された。複数の全血算項目が NR 外であったが、前回の入院中の検査結果と比較すると安定していた。肺炎に対し、吸入薬及び酸素とともにバンコマイシン、セフェピム及びレボフロキサシンが投与された。その後、患者の状態は改善した。

日付不明日、CT で右肺下葉のすりガラス様病変に顕著な変化は認められなかった。CT 所見は感染性又は炎症性過程を示すものであると判断された。片側横隔膜の継続的な挙上も認められた。

Day 255、血液培養で増殖は認められなかった。

Day 257、肺炎は回復したと判断され、患者は退院した。Day 267、治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、肺炎を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、患者の基礎疾患である糖尿病が本事象の一因となった可能性があるとも考えている。

四肢痛：

本患者の病歴は、左腕痛及び左腕のしびれ感であった。

Day 289、患者は癌に起因する Grade 3 の四肢痛に対し、腕神経叢ブロック（2 回目）が予定されていたため入院した。患者は、左肩の疼痛が腕から指まで放散し、著しい不快感及びピリピリ感を引き起こしていると訴えた。指の外転／内転時の脱力が認められた。疼痛は電気的及び熱的で、恒常的であり、10 段階の疼痛スケールで 6～8 に分類された。患者の報告によると、疼痛は座って腕を休ませたり、立ったりしている間に改善し、横になっている間は仰臥位であっても悪

化した。今回の入院の 1 週間前に腕神経叢ブロックが実施されたが奏効せず、疼痛が継続していた。

Day 290、再手術が実施された。同日、四肢痛は回復したと判断され、患者は退院した。術後、オキシコドンの用量が増量された。

治験責任医師は、四肢痛を治験薬と関連ないらしいと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10007	**Country:** USA
Reason for Narrative		
AEWD and SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 6[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Capecitabine, Cyclophosphamide, Eribulin, Fulvestrant, Palbociclib, Taxol			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (17JAN2019)	Site(s)of metastasis: Liver, Mediastinal Lymph Node, Mediastinum, Pleura, Soft Tissue			
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 63	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan		Number of Cycles Completed During Study: 4	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 07FEB2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 77

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Pneumonia (pneumonia)	88/132	3	Y	Not Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、喘息、タバコ使用、心嚢液貯留、労作時呼吸困難、大球性貧血、低血圧、リンパ浮腫、甲状腺機能低下症、双極性障害、睡眠時無呼吸、不安、深部静脈血栓症のリスク、薬物アレルギー（シプロフロキサシン、デキサメタゾン、イブプロフェン、nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals 及びスルホンアミド系薬剤）、心房粗動、白内障、便秘、憩室炎、尿路感染、半月板損傷、子宮筋腫、頭部ふらふら感、不眠症及びステージ 1 の慢性腎臓病であった。

ベースライン時の特筆すべき所見は、縦隔・後腹膜リンパ節、胸部（右壁）及び肝臓の標的病変であった。

本事象発現時の併用薬は、セチリジン、フルチカゾン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム／サルブタモール、モンテルカストナトリウム、エノキサパリン、リスペリドン及びロラゼパムであった。

本事象発現前の特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 1 の胸膜感染（Day 14～28）、継続中の Grade 1 の咳嗽（Day 31 に発現）及び継続中かつ再発性の Grade 1 又は 2 の呼吸困難（Day 64 に発現）であった。

肺炎：

Day 88、患者は Grade 3 の肺炎のため入院し、治験薬の投与は最終的に中止された。入院時、患者は咳嗽が継続しており、非重篤な呼吸困難、低酸素症及び貧血が認められ、低血圧であった。胸部 X 線検査で、中等度に広範なびまん性肺陰影が認められた。培養結果は報告されなかった。

セフェピム、バンコマイシン及びアジスロマイシンによる経験的抗生物質治療を開始し、Day 91にセフポドキシムの投与を開始した。Day 91、ケアチームの意見に反し、患者自身が退院を決定した。肺炎は継続していた。

Day 103、患者は再入院し、疲労、低酸素症及び呼吸困難（いずれも Grade 3）を伴う継続中の Grade 3 の肺炎並びに Grade 2 の貧血と診断された。炎症に対してメチルプレドニゾロンの投与が開始された。再入院時の胸部コンピューター断層撮影で肺塞栓症は認められなかったが、左肺上葉及び下葉のすりガラス様陰影にわずかな経時的増加が認められ、肺炎の悪化が示唆された。Day 104、肺炎のため治験薬の投与が中止された。最終投与日は Day 77 であった。抗生物質治療（セフェピム／ドキシサイクリン、アモキシシリン／クラブラン酸／ドキシサイクリンを Day 117 まで、ピペラシリン／タゾバクタムを Day 132 まで）を開始した。Day 128、患者の状態は改善し、コルチコステロイドを漸減して退院し、リハビリテーション施設へ転院した。Day 132、肺炎は後遺症なく回復したと報告された。

治験責任医師は、肺炎を治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information				
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10008	**Country:** USA		
Reason for Narrative				
SAE				
Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: Black Or African American	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2010	Prior Anticancer Treatments: Arimidex, Atezolizumab, Carboplastin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicin, Paclitaxel, Tamoxifen, Taxol, Xeloda			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Atezolizumab, Carboplastin (07SEP2018)	Site(s)of metastasis: Bone, Lung, Thoracic Lymph Node			
UGT1A1 Status: *28/*37	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 175	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 18.8034	
Study Treatment				
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 23			
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 15OCT2018	Completed Treatment (yes or no): N	Reason for End of Treatment: Continuing In Treatment	Duration on Treatment (days): 514	

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Febrile Neutropenia (febrile neutropenia)	251/255	3	Y	Possibly Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Febrile Neutropenia (febrile neutropenia)	267/270	2	Y	Possibly Related	Dose Reduced	Recovered/ Resolved
Pulmonary Embolism (pulmonary embolism)	438/439	3	Y	Unlikely Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、好中球減少症、リンパ浮腫、末梢性ニューロパチー、睡眠障害、高血圧、塞栓症、静脈血栓症、肥満、ニコチン依存、胸壁あざ及びカテーテル留置部位腫脹であった。

本事象発現時の併用薬は、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、アピキサバン、デキサメタゾン、オキシコドン、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、ファモチジン、アセトアミノフェン、ロペラミド、メラトニン、ゾルピデム酒石酸塩及び 8-tetrahydrocannabinol であった。

初回事象発現直前の特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 3 の好中球減少症であった。本事象は Day 239 に報告され、Day 260 まで継続していた。治験薬の投与は好中球減少症のため中断されたと報告された。

発熱性好中球減少症（初回発現時）:

Day 251、患者は発熱（38.9°C）、悪寒、筋肉痛が 1 日続いたため救急治療室（ER）を受診し、Grade 3 の発熱性好中球減少症のため入院した（関連する臨床検査結果の表を参照）。患者は ER で生理食塩水 1 L の投与を受け、培養用の血液検体が採取された。入院時の体温は 38.3°C であった。患者は活力低下及び筋力低下を訴えたが、悪心、嘔吐、尿路感染症状、咳嗽、鼻漏、呼吸窮迫、腹痛、そう痒症又は精神状態変化はないと述べた。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9/L (1.3-7.4)	WBCs × 10^9/L (4-10.8)	Lymphocytes × 10^9/L (0.6-4.9)
Day 1 Baseline	1.9	3.1	0.9
Day 251	*1.2 (1.7-8.1)*	*1.6*	**0.3**
Day 252	*1.3 (1.7-8.1)*	***1.5***	**0.3**
		1.8	
Day 253	*1.0 (1.7-8.1)*	***1.5***	**0.3**
Day 254	***0.8*** *(1.7-8.1)*	*1.6*	0.5
Day 255	*1.6 (1.7-8.1)*	*3.5*	--
Day 260	--	*4.5*	--
Day 267	*900 (units/NR not provided)*	--	--
Day 268	***600***	--	--
Day 269	*6300*	--	--
Day 270	*14400*	*18.9 (NR not provided)*	--

Bold indicates most extreme value related to adverse event

白血球数（WBC）及び好中球数の低値に加え、血小板数、赤血球数及びヘマトクリットを含む複数の臨床検査値が基準範囲外であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり、コンピューター断層撮影（CT）で腹腔内に病変又は感染源は認められなかった。尿培養及び血液培養が開始された。セフェピム及びバンコマイシンが投与された。

Day 252、入院中の最高体温である 39.2°C の発熱が認められ、脈拍数は 120 bpm であった。尿培養では、2 日後の時点で増殖は認められなかった。

Day 253、体温は 37.8°C であった。末梢静脈血の細菌培養検査を実施したが、5 日後の時点で増殖は認められなかった。

Day 254、発熱はなく、脈拍数は 91 bpm であった。

Day 255、両側上肢静脈の Duplex 超音波検査で、右腕頭静脈に部分的な閉塞性深部静脈血栓（DVT）が認められ、非重篤な有害事象として報告された。他の上肢静脈は開存していた。血液培養では、5 日後の時点で増殖は認められなかった。尿培養では、2 日後の時点で増殖は認められなかった。静脈内輸液及びアピキサバンを含む治療が行われた。同日、発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は退院した。当該時点で、治験薬の投与は延期されたと報告された。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

発熱性好中球減少症（2 回目発現時）：

退院から 2 週間以内である Day 267 に、患者は新たに 38.3°C の発熱を呈し、Grade 2 の発熱性好中球減少症のため再入院した（上記の関連する臨床検査結果の表を参照）。患者は軽度の前頭部痛及び下肢重感を訴えたが、両側の下肢痛はないと述べた。胸部 X 線検査、血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。発熱の原因は依然として不明であり、感染源は特定されなかった。患者

は入院当初、バンコマイシン及びセフェピムによる経験的治療を受けていたが、その後バンコマイシンの投与は中止された（日付不明）。患者の体温が急上昇した時点で、好中球絶対数（ANC）数を増加させる目的でフィルグラスチムが投与され、最終的に WBC が顕著に増加し、好中球減少症は回復した。

ANC は入院後最初の 24 時間で減少したが、その後 2 日間で増加した。

Day 270、発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は退院した。退院時処方は、レボフロキサシンの 2 日間投与であった。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Day 275（サイクル 13 の Day 1）、治験薬を 7.5 mg/kg に減量して投与を再開した。

肺塞栓症：

本事象発現時に継続していた特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 2 の下肢の DVT（Day 164 に発現）及び Grade 2 の上肢の DVT（右腕頭静脈、Day 255 に発現）であった。

Day 438、予定されていた癌の病期再分類のための CT で右肺下葉の区域性肺塞栓症が新たに認められた。その後、アピキサバンを投与しているにもかかわらず息切れが発現したため、救急治療室を受診し、Grade 3 の肺塞栓症のため入院した。入院時、患者は胸痛、顕著な腫脹、新たな腫脹、悪心、嘔吐、下痢、発熱又は悪寒はないと述べた。低酸素症又は右心負荷は認められなかった。脈拍数 100 台の頻脈が認められたが、頻呼吸又は呼吸窮迫は認められなかった。四肢のドップラー検査の結果、急性 DVT は認められなかった。患者の血行動態は安定していた。同日、超音波検査（両側上肢静脈の Duplex 超音波検査）で、右腕頭静脈及び左鎖骨下静脈中央部の慢性変化が認められた。両側の鎖骨下静脈中央部の狭窄は、過去の血栓又はカテーテル留置に起因する可能性が高いと考えられた。両側上肢に急性 DVT の所見は認められなかった。超音波検査（両側下肢の浮腫部位静脈の Duplex 超音波検査）では、両側下肢に DVT の所見は認められなかった。臨床検査で特筆すべき所見は認められなかった。アピキサバンの投与を中止し、エノキサパリンを投与した。

Day 439、患者の状態は良好であると報告された。息切れ、胸痛、頭痛、浮動性めまいは認められなかった。身体的診察の結果、急迫症状は認められず、室内気下で問題なく呼吸していた。聴診結果は両肺とも清明であった。心血管検査の結果は、心拍数 78 bpm で正常洞調律であった。下肢浮腫は認められなかった。同日、肺塞栓症は回復したと判断され、患者は退院した。エノキサパリンの投与継続が指示された。

治験責任医師は、肺塞栓症を治験薬と関連ないらしいと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、転移性悪性腫瘍患者では血栓症のリスクが高いと考えている。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10008	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: Black Or African American	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Carboplatin, Cyclophosphamide, Cytoxan, Doxorubicin Hydrochloride, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, Taxotere				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Carboplatin, Gemcitabine (11APR2019)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Chest Wall, Lung				
UGT1A1 Status: *1/*37	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 192.2	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 6				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 13MAY2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 114		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Diarrhoea (diarrhea)	13/19	3	Y	Possibly Related	Dose Reduced	Recovered/ Resolved With Sequelae

本患者の病歴は、悪心、不安、神経痛、不眠症、胆嚢切除、子宮摘出、乳房生検、乳房痛、乳房形成及び肥満外科手術であった。

本事象発現時の併用薬は、プロメタジン、アルプラゾラム、モルヒネ、オキシコドン、オンダンセトロン、ガバペンチン、ファモチジン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン及びカリウムであった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 1 の低カリウム血症（Day 3 に発現）並びに Grade 4 の悪心及び嘔吐（Day 10 に発現）であった。

下痢：

Day 13、患者は非重篤な Grade 4 の悪心及び嘔吐（Day 10 に発現）を伴うコントロール不能な Grade 3 の下痢のため救急診療部を受診し、入院した。患者の報告では、*Clostridium difficile* 検査は陰性であった。臨床検査の結果はカリウム 2.5 mEq/L（基準範囲［NR］: 3.5～5.1）であり、尿検査で微量の粘液及び細菌並びに白血球 2+及びケトン 2+が認められた。

Day 15、便培養の結果は *Candida albicans* 陽性（3+）であったが、その他の病原体は陰性であった。臨床検査の結果はカリウム 2.7 mEq/L（NR : 3.5～5.1）であった。補液とカリウム補充を行い、下痢は改善した。

Day 19、下痢は後遺症（記載なし）ありで回復した。カリウムは 3.5 mEq/L（NR : 3.5～5.1）で

あり、本患者は食事制限なしで退院した。非重篤な悪心及び嘔吐は Day 23 に回復した。治験薬の用量は、これら 3 件の有害事象のため 7.5 mg/kg に減量された。

治験責任医師は、下痢を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10013	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
AEWD and SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 3[redacted]	Race: White	Ethnicity: Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Capecitabine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Paclitaxel, Vinorelbine				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Vinorelbine (21NOV2017)	Site(s)of metastasis: Brain, Breast, Lung, Mediastinal Lymph Node, Thoracic Lymph Node				
UGT1A1 Status: *28/*28	ECOG PS: In Bed < 50% of Time	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 185	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 1				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 07FEB2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 6		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Sepsis (sepsis)	15/28	4	Y	Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
Thrombocytopenia (thrombocytopenia)	12/29	4	Y	Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、肺塞栓症、化学療法誘発性好中球減少症、化学療法誘発性末梢性ニューロパチー、うつ病、痙攣発作、喫煙、霧視、便秘（間欠性）、下痢（間欠性）、胃食道逆流、痔核、口腔カンジダ症、バルプロ酸毒性、低カリウム血症、右膝滲出液、左胸壁痛、認知機能障害、頭痛（間欠性）、両側上肢振戦、不眠症（間欠性）、喘息及びアレルギー鼻炎であった。

本事象発現時の併用薬は、エノキサパリン、エスシタロプラム、バルプロ酸、ガバペンチン、フルチカゾン／サルメテロール、セチリジン、モンテルカスト、オメプラゾール、サルブタモール、プロクロルペラジン、hydrocodone／アセトアミノフェン、リドカイン／プロピトカイン、ロラゼパム、ナイスタチン、ビサコジル、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、カリウム、オンダンセトロン、コレカルシフェロール、カルシウム、ラコサミド、グラニセトロン、マグネシウム、クランベリー／プロバイオティクス／ビタミン C、魚油、ロペラミド、Ventolin HFA（サルブタモール）90 µg、アセトアミノフェン及びデキサメタゾンであった。

血小板減少症及び敗血症：

Day 12、患者は Grade 4 の血小板減少症のため入院した。非重篤な Grade 3 の下痢、Grade 3 の粘膜炎、Grade 1 の発疹及び軽度の腹痛も認められた。患者は、エノキサパリンの投与部位付近で腹部腫瘤が増大し、治験薬の投与開始以降に疼痛を伴う口腔潰瘍が悪化し、痔核に続発した少量

の血便が引き続き認められていることを報告した。また、患者は発疹が広がっていると考えていた。本患者の注入の忍容性は Day 10 まで良好であり、状態は良好と報告されたが、Day 10 に軽度のそう痒を伴う発疹が発現した。Day 12 の特筆すべき臨床検査値は、血小板及び白血球数（WBC）の低値であった（同日の結果は表を参照）。本患者で血小板減少はこれまでに認められていなかったため、精密検査のため入院した。身体的診察では、発熱はなく、外見上の異常は認められず、少量の血便以外の活動性出血は認められなかった。主に大腿部及び胴部に紅斑性、非白化、触知不能の軽度そう痒を伴う発疹が認められ、顕著な血小板減少症に伴う点状出血に一致すると考えられた。口腔内潰瘍に真菌感染の徴候は認められなかった。腹部腫瘤は硬く、可動性であり、触診で圧痛はなく、その上の皮膚に発疹及び内出血が認められた。検討した鑑別診断は、血腫及び転移性疾患であった。Day −2 に実施されたコンピューター断層撮影で左腹部に小結節が認められていたが、それがこの腫瘤と同一のものであるかは不明であった。肝臓は正常と報告された。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANCs (1.8-6.6x 10^9/L)	WBCs (4.0-11.1x 10^9/L)	Platelets (150-400x 10^9/L)
Day -2	2.2	4.3	192
Day 1 Baseline	3.9	5.7	169
Day 6	1.5	2.5	133
Day 12	--	0.7	12
Day 15	--	**0.2**	**9**
Day 24	1.3	--	--
Day 36	5.9	9.3	434

Bold indicates most extreme value related to adverse event

Day 13、Day 14 及び Day 15、患者は血小板及び濃厚赤血球 4 単位の輸血を受けた。

Day 15、入院中に重篤な Grade 4 の敗血症が発現した。Day 15 の臨床検査では、WBC 及び血小板数の特筆すべき所見が認められた（表を参照）。Day 15 に採取した血液検体の培養で *Klebsiella pneumoniae* 及び *Enterobacter cloacae complex* の増殖が認められ、*Enterobacter* 及び *Klebsiella* による菌血症が確認された。また、患者は入院中に急性脳症も発現した。この急性脳症は、譫妄、セフェピムによる神経毒性、ガバペンチンの作用など複数の要因によるものと考えられた。譫妄がセフェピムに起因している可能性を考慮し、Day 17 にセフェピムの投与を中止し、同日、静注レボフロキサシン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与に切り換えた。ガバペンチンの投与も中止し、オランザピンをミルタザピンに変更した結果、脳症は回復した。

Day 16、UGT1A 検査を実施し、イリノテカン又はその関連化合物に対する感受性が認められた。UGT1A1*28（TA）7 変異体が 2 コピー検出された。この変異体は、UGT1A1 酵素の減少及びイリノテカン毒性（好中球減少症及び下痢）のリスク増加に関連することが報告されている。Diphenoxylate／アトロピン、ロペラミド及びアヘンチンキの投与にもかかわらず、下痢は継続した。軟部組織の出血による血腫形成、直腸出血及び非重篤な Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。血行動態は安定しており、敗血症又は活動性播種性血管内凝固の徴候は認められなかった。治験責任医師は、国際標準比 2.1（基準範囲［NR］の記載なし）の上昇及び活性化部分トロ

ンボプラスチン時間 67.6 秒（NR : 24～35）の延長は、出血に伴う血小板消費に関連するものであると考えた。

Day 19、腹痛は軽微で、下痢は改善傾向にあったため、予定されていた止瀉薬の投与を中止した。本事象は治験薬投与に続発した大腸炎と考えられた。

Grade 4 の血小板減少症及び Grade 4 の敗血症のため、治験薬の投与は Day 21 に中止された。

敗血症は Day 28 に、血小板減少症は Day 29 に回復したと判断された。Day 29、抗生物質の投与後に採取した血液培養の再検査の結果は陰性であり、患者の状態は医学的に安定しており、患者は退院して自宅で緩和ケアを受けた。退院時診断は、多菌性菌血症に続発した好中球減少性発熱、汎血球減少症、脳症及び下痢と報告された。

治験責任医師は、血小板減少症及び敗血症を治験薬と関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。治験依頼者は、治験薬投与前のベースライン時の血小板数は NR の下限値以上であり、血小板減少症は本治験以前の癌治療並びに本事象発現時に併用していた低分子量ヘパリン（エノキサパリン）、ガバペンチン、バルプロ酸及びアセトアミノフェン（いずれも血小板減少を引き起こす傾向がある）の影響によるものである可能性があると考えた。これらの併用薬はすべて、治験薬投与後の顕著な血小板減少症の一因となった可能性があり、治験薬との因果関係を評価する上で交絡因子となる（その他の交絡因子として、複数ラインの治療後の進行癌、脳、脾臓、腎臓及びリンパ節への転移があった）。さらに、過去の化学療法による骨髄予備能の低下があったかどうかは不明である。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10013	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2017	Prior Anticancer Treatments: Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Gemcitabine, Paclitaxel, Pembrolizumab				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Gemcitabine (13DEC2018)	Site(s)of metastasis: Liver, Thoracic Vertebra				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 144.25	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 13.6752		
Study Treatment					
Study Drug: Capecitabine	Number of Cycles Completed During Study: 12				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 09JAN2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 248		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Pancreatitis Acute (acute pancreatitis)	242/243	2	Y	Possibly Related	Not Applicable	Recovered/ Resolved With Sequelae

本患者の病歴は、悪心、疲労、薬物過敏症（オキシコドン）、帯状疱疹、骨痛、頭痛及び接触性皮膚炎であった。

本事象発現時の併用薬は、コレカルシフェロール、バラシクロビル、モルヒネ、硫酸鉄、ファモチジン及びセファレキシンであった。

本事象発現時の特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 2 の疲労（Day 65 に発現）及び Grade 2 の消化不良（Day 215 に発現）であった。

治験薬の用量は、Grade 2 の非重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群（Day 85 に発現）のため 1500 mg に減量された（サイクル 4、日付不明）。

Day 234、非重篤な Grade 2 のニューロパチーのため治験薬の投与が中断された。ニューロパチーは継続しており、本事象発現前に治験薬の投与は再開されていなかった。

急性膵炎：

Day 241、継続的な心窩部痛が認められ、強度は 10 段階中 6 であったが、悪心又は嘔吐は認められなかった。同日、非重篤な Grade 4 のアミラーゼ増加（測定値及び基準範囲［NR］の記載なし）が発現した。

Day 242、患者はリパーゼ 857 U/L（NR：11～82）の上昇を伴う Grade 2 の急性膵炎のため入院した。入院時の身体的診察では、バイタルサインは正常であり、心窩部軟であったが圧痛を伴っ

た。追加の臨床検査の結果はアラニンアミノトランスフェラーゼ 62、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 99（単位及び NR の記載なし）であり、白血球数、クレアチニン、ビリルビン、「ALK」、脂質プロファイル及びカルシウムは NR 内であった。尿検査の結果、尿糖、ビリルビン、潜血、蛋白、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩及び白血球エステラーゼは陰性であった。腹部超音波検査では、膵臓の可視部分は正常で、肝臓に軽度の粗雑が認められ、胆嚢は正常で胆石は認められなかった。患者は閉所恐怖症のため、腹部磁気共鳴画像による膵臓の評価は実施できなかった。静脈内輸液及び抗生物質（記載なし）の静脈内投与を含む治療が行われ、経口摂取は禁止された。

Day 243、急性膵炎は後遺症（記載なし）ありで回復したと判断され、患者は退院した。

治験責任医師は、急性膵炎を治験薬であるカペシタビンと関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、本患者に急性膵炎の家族歴及びリスク因子（胆石症、アルコール症、高脂血症、副甲状腺機能亢進症及び高カルシウム血症など）はなかったと指摘した。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10016	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: White	Ethnicity: Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2009	Prior Anticancer Treatments: Capecitabine, Dexrazoxane, Doxorubicin, Paclitaxel, Pmrt5 Inhibitor (Edd Trial #17-188)				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Pmrt5 Inhibitor (Edd Trial #17-188) (07AUG2019)	Site(s)of metastasis: Bone, Liver, Lung				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 129	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376		
Study Treatment					
Study Drug: Eribulin	Number of Cycles Completed During Study: 8				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 26AUG2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 171		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Pyrexia (fever)	103/105	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、悪心、疼痛、季節性アレルギー、咳嗽、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹であった。

本事象発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、グアイフェネシン／コデイン、プロクロルペラジン、セチリジン、オンダンセトロン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ポリエチレングリコール、センナ、ブデソニド／ホルモテロール、サルブタモール及びイブプロフェンであった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 1 の歯痛（Day 98～Day 170）及び Grade 1 の上気道感染（Day 89～Day 107）であった。

発熱：

間欠性の発熱、悪寒、悪心、手・膝痛及び頭痛が発現し、翌日の Day 103 に、患者は非重篤な Grade 2 の悪心、手痛、膝痛及び頭痛を伴う Grade 3 の発熱のため入院した。患者の報告によると、患者の子供（[redacted] 歳及び [redacted] 歳）及び夫は前の週から咳嗽があり、体調不良であった。患者の咳嗽は直近の数日間で徐々に湿性となり、息切れや胸痛はないと述べた。自宅で最後に記録された体温は 38.7°C であり、患者はアセトアミノフェンを服用した。食欲低下により、直近の 48 時間の摂食量及び飲水量が減少していた。患者は羞明、浮動性めまい、霧視、頚部痛、下痢、発疹及び関節腫脹はないと述べた。心拍数 100 台前半の軽度頻脈が認められた。治療計画には、血液培養、

心電図検査及びブデソニド／ホルモテロールの投与中止が含まれた。

患者の状態は外見上良好で、明らかな苦痛はなく、身体的診察の結果は右肺下葉の呼吸時ラ音（喘鳴又は低音性連続性ラ音は認められず、聴診で肺炎の可能性を示す山羊音は認められず、労作増加も認められなかった）を除き正常であった。胸部 X 線検査では右肺底部の肺胞性陰影の増強が認められ、無気性又は感染性の所見と考えられた。

Day 103 の尿培養では、10000/mL 未満の細菌が認められたが、臨床的に重要な感染の可能性は低いと考えられた。尿検査、呼吸器病原体分析及び血液培養の結果はすべて陰性であった。その他の臨床検査結果は、白血球数 2.5×10^3/μL（基準範囲［NR］: 4.0～11.0）、好中球絶対数 1.5 K/μL（NR の記載なし）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 63 U/L（NR : ≤55）、アルカリホスファターゼ 250 U/L（NR : ≤130）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 62 U/L（NR : ≤37）、赤血球分布幅 16.2%（NR : 12.2～15.1）、後骨髄球 1.0%（NR : 0.0～0.0）及び総リンパ球絶対数 0.8×10^3/μL（NR : 0.9～3.2）であった。晶質液 2 L が投与された。患者の急性症状は細菌性肺炎又はウイルス性肺炎／症候群に起因する可能性が高いと考えられ、化学療法の副作用に起因する可能性も考えられた。白血球減少症は治験薬に起因する可能性が高いと考えられた。ただし、急性疾患又はウイルス症候群に起因する可能性も考えられた。悪心及び関節痛は、ウイルス症候群又は化学療法の副作用のいずれかと関連する可能性が高い。入院中、発熱は認められなかった。嘔吐はなく、必要に応じてオンダンセトロンの投与を継続した。病床で、患者は体調が良くなったと報告した。咳嗽、頭痛、悪寒、悪心、発熱、関節痛及び疲労はすべて改善した。食欲は依然として低下していたが、何とか食事を摂っていた。追加の治療として、疼痛に対してモルヒネ硫酸塩、悪心に対してメトクロプラミド、頭痛に対して硫酸マグネシウムが投与された。

Day 104、患者は Grade 2 の好中球数減少と診断され、治療としてフィルグラスチムが投与された。臨床検査所見は安定していた。その他の治療として、静脈内輸液、レボフロキサシン、エノキサパリン、イプラトロピウム及び levalbuterol が投与された。

Day 105、発熱は回復したと判断され（体温の報告なし）、患者は退院した。退院時処方として、咳嗽に対して経口レボフロキサシン及びコデイン／グアイフェネシンの頓服が継続されたが、エノキサパリンの投与は中止された。臨床検査の結果、肝機能は安定しており、好中球 83.2%（NR : 32.5～74.8）、未熟顆粒球 3.4%（NR : 0～0.6）、リンパ球 9.9%（12.2～47.4）であった。

治験薬に対する処置はとられなかった。治験責任医師は、発熱を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、本事象の原因は不明と考えている。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10019	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 7[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2014	Prior Anticancer Treatments: Carboplatin, Cisplatin, Gemzar, Taxol				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Cisplatin (03APR2018)	Site(s)of metastasis: Lung				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 61.829	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 3.4188		
Study Treatment					
Study Drug: Capecitabine	Number of Cycles Completed During Study: 2				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 13SEP2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Withdrawal Of Consent	Duration on Treatment (days): 48		

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Abdominal Pain (abdominal pain)	50/52	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Dyspepsia (dyspepsia)	16/23	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、胸やけ、胃食道逆流性疾患、左肩甲骨から左腕の疼痛、筋肉痛、疲労、不安、マグネシウム低値、貧血、好中球減少症、血小板減少症、霧視、痔核、コレステロール高値、血小板数減少、低リン酸血症、間欠性左顎痛、肩、背部及び手の関節炎、既存の良性髄膜腫、健忘、手、腕及び足のニューロパチー、不眠症、失禁、間欠性咳嗽並びにアレルギー性鼻炎であった。

本事象発現時の併用薬は、hydrocodone／アセトアミノフェン、パントプラゾール、ロラゼパム、オンダンセトロン、センノシド A・B、simethicone、フルチカゾン、複合ビタミン、ユビデカレノン、アトルバスタチン、cyclobenzaprine 及びマグネシウムであった。

初回事象発現時に継続中であった特筆すべき有害事象は、悪心及び腹痛（いずれも Day 14 に発現）並びに腹部膨満感、便秘、疲労、脱水及び全身性筋力低下（いずれも Day 15 に発現）であった（すべて Grade 1）。

消化不良：

Day 16、患者は難治性の Grade 1 の悪心及び嘔吐を伴う Grade 3 の消化不良のため救急診療部を受診し、入院した。患者は Grade 2 の咽喉痛及び嚥下障害も訴えた（非重篤な Grade 2 の胃食道逆流性疾患として記録）。救急治療室では、Grade 1 の低マグネシウム血症に対し、オンダンセトロン、モルヒネ及び静注マグネシウムが投与された。頚部コンピューター断層撮影（CT）で膿瘍は

認められなかった。Grade 1 の頭痛及び幻覚も報告された。Grade 3 の低リン酸血症（リン 1.8 mg/dL、基準範囲［NR］：2.5～5.0）及び Grade 1 の好中球数減少（2.0 K/mm^3、NR：2.1～5.7）とも診断された。入院中、悪心、嘔吐及び痙性腹痛に対してパントプラゾールが、咽頭痛に対してセフェピム及びアシクロビルが、医療機関のプロトコルに従ってベンジルペニシリンが投与された。また、静脈内輸液及び電解質補充が行われた。

入院中の電解質検査で、マグネシウムの更なる低下が認められ、リンは依然として低値であった。

Day 17、血液培養及び尿培養で増殖は認められなかった。尿検査で白血球 31/HPF が認められたが、それ以外の異常は認められなかった。体温が 37.9°C であったため、胸部 X 線検査が実施された（結果の記載なし）。

Day 18、患者は排便時の直腸出血（Grade 1）を訴え、胃腸専門医の診察を受けた。出血は痔核に関連するものと考えられ、ヒドロコルチゾン坐剤が投与された。便検体は血液陽性、*Clostridium difficile* 陰性であった。同日、Grade 2 の貧血が報告された（ヘマトクリット 26.9%）。

Day 19、血液培養の結果は陰性であり、抗生物質の投与が中止された。

Day 23、下痢は持続していたが、患者は体調がかなり改善したと述べた。酸化マグネシウムが下痢の原因として疑われ、投与を中止した。同日、消化不良は回復したと判断され、患者は退院した。

治験責任医師は、消化不良を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

腹痛：

本事象発現時の併用薬は、消化不良の発現時に使用していた併用薬並びにヒヨスチアミン、ラニチジン及び炭酸カルシウムであった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 1 の下痢（Day 37 に発現）、Grade 1 の腹痛（Day 40 に発現）、Grade 2 の脱水及び Grade 1 の体重減少（いずれも Day 48 に発現）並びに Grade 2 の食道炎（Day 49 に発現）であった。

Day 49、患者自身の判断により治験薬の投与が中止された。

患者は痙性腹痛に対して静脈内輸液及び薬剤の投与を受けたが奏効せず、その 2 日後である Day 50 に、Grade 3 の腹痛のため入院した。入院の目的は、補液療法、疼痛コントロール及び電解質補充であった。入院時、Grade 2 の悪心、Grade 1 の嘔吐及び食欲減退も認められ、下痢及び脱水（上述）も持続していた。発熱はなく、悪寒も認められなかった。腹部 CT で S 状結腸の憩室症が認められた。子宮及び虫垂は所定の位置にあり、憩室の感染又は結腸の肥厚は認められなかった。Grade 2 の低カリウム血症（カリウム 3.1 mmol/L、NR：3.5～5.1）、Grade 1 の低マグネシウム血症（マグネシウム 1.9 mg/dL、NR：1.9～2.7）及び Grade 3 の低リン酸血症（リン 1.2 mg/dL、NR：2.5～5.0）が認められた。尿検査の結果は、白血球エステラーゼ微量、赤血球 2、白血球 28（単位の記載なし）であった。尿培養で *Citrobacter koseri* が検出され、非重篤な Grade 3 の膀胱感染が報告された。入院中、オンダンセトロン、パントプラゾール、モルヒネ及びアセトアミノフェンが投与された。尿路感染に対してセフトリアキソン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムが、医療機関のプロトコルに従ってエノキサパリンが投与された。また、静脈内輸液及び

電解質補充が行われた。

Day 51、非重篤な Grade 3 の低カルシウム血症（カルシウム 7.0 mg/dL、NR：8.6～10.3）及び Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 8.0 g/dL、NR : 11.5～15.5、ヘマトクリット 23.2%、NR : 32.9～45.5）と診断された。

Day 52、心窩部臍部の疼痛が継続していた。関連する臨床検査結果は、カルシウム 6.5 mg/dL、マグネシウム 1.8、カリウム 3.4、ヘモグロビン 8.1、血小板数 93 であった（単位及び NR の記載なし）。同日、重篤な腹痛は Grade 2 の非重篤な間欠性痙性腹痛に改善し、患者は退院した。Grade 2 の間欠性痙性腹痛は継続していた。

治験責任医師は、腹痛を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10019	**Country:** USA
Reason for Narrative		
AEWD and SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: Black Or African American	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2015	Prior Anticancer Treatments: Capecitabine, Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Doxorubicin (06FEB2019)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Mediastinal Lymph Node, Subcutis			
UGT1A1 Status:	ECOG PS: In Bed < 50% of Time	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 160	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376	

Study Treatment			
Study Drug: Vinorelbine		Number of Cycles Completed During Study: 3	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 11MAR2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 43

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Febrile Neutropenia (neutropenic fever)	50/53	4	Y	Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、好中球数減少、白血球減少、リンパ球数減少、貧血、頭痛、不眠症、口腔感覚異常、不安、リンパ浮腫、間欠性疲労、甲状腺機能亢進症、ドライアイ、便秘、全身性疼痛、胆嚢結石、胸壁痛、四肢痛、錯感覚、アレルギー性鼻炎、脱毛症、中心静脈カテーテル留置、子宮摘出及び両側膝手術であった。

本事象発現時の併用薬は、イブプロフェン、temazepam、トラマドール、フロセミド、ロラゼパム、cyclobenzaprine、クロルフェニラミンマレイン酸塩／デキストロメトルファン／アセトアミノフェン／プソイドエフェドリン、ロラタジン、カルメロース、Macrogol 3350、ポビドン、ロペラミド、cyclobenzaprine 及びフィルグラスチムであった。

本事象発現前の特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 4 の好中球数減少（Day 29 に発現）、Grade 3 の白血球数減少（Day 29 に発現、臨床検査結果は下記の表を参照）、Grade 1 の腹痛、Grade 2 の四肢痛（左腕痛）及び Grade 2 の発熱であった。四肢痛を除き、いずれの事象も Day 38 までに回復した。

Day 43、好中球数減少及び白血球数減少のため治験薬の投与が中断された（サイクル 3 の Day 1 の投与後）。

発熱性好中球減少症：

Day 49、患者は前日から続く骨痛、悪寒及び発熱（体温の報告なし）を訴えて救急診療部を受診した。救急診療部では診察及び補液が行われ、臨床検査が実施された。

Day 50、患者は Grade 4 の発熱性好中球減少症のため入院した（関連する臨床検査結果は表を参照）。体温は 38.9°C で、筋肉痛及び粘膜炎が認められた。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9L (NR 2-8)	Leukocytes × 10^9L (NR 4.8-10.8)	Hgb g/L (NR 120-180)	Platelets × 10^9L (NR 140-440)
Day 1 Baseline	1.53	3.2	115	278
Day 8	1.11	2.7	110	269
Day 14	1.17	3	106	380
Day 22	10.42	15.2	108	279
Day 29	**0.10**	1.1	99	201
Day 50	0.2 (NR 2.1-7.5)	**1.0** (NR 4.8-10.8)	**77** (NR 12-160)	216 (NR 150-450)
Day 57	3.44	7.1	97	400

Bold indicates most extreme value related to adverse event

患者はフィルグラスチムによる治療を受け、静注セフェピム及びバンコマイシンが投与された。血液培養は陰性であり、胸部 X 線検査及び尿検査で特筆すべき所見は認められなかった。患者の体温は 36.5°C～37.4°C であった。

Day 53、血液検査値は安定しており（結果の記載なし）、バイタルサインは基準範囲内であった。同日、発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は良好な状態で退院した。

治験薬の投与は Day 43 に中断されて以降再開されておらず、発熱性好中球減少症のため中止された。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症をビノレルビンと関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10021	**Country:** USA
Reason for Narrative		
SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: White	Ethnicity: Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Abraxane, Carboplatin, Gemzar, Herceptin, Neratinib, Perjeta, Taxotere			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Carboplatin, Gemzar (22AUG2018)	Site(s)of metastasis: Liver			
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 123	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 6.8376	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan		Number of Cycles Completed During Study: 12	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 19SEP2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 254

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Febrile Neutropenia (febrile neutropenia)	153/156	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、貧血、便秘、季節性アレルギー、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、乳酸脱水素酵素増加、2 型糖尿病、関節痛、四肢痛、末梢性ニューロパチー、脱毛症及び高血圧であった。

本事象発現時の併用薬は、鉄、アスピリン、ロラタジン、インスリングラルギン、フルチカゾン、メトホルミン、グラニセトロン、ファモチジン及びリシノプリルであった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 1 の貧血（Day 77～Day 181）、Grade 2 のリンパ浮腫（Day 131～継続中）及び Grade 1 の便秘（Day 146～Day 153）であった。

発熱性好中球減少症：

Day 150、患者はインフルエンザ様症状を呈した。Day 151、患者は救急治療施設を受診した。鼻腔ぬぐい液検査より非重篤なインフルエンザと診断され、オセルタミビルによる治療が開始された。

Day 153、患者は Grade 3 の発熱性好中球減少症（関連する臨床検査結果は下記を参照）のため救急診療部を受診し、入院した。また、Grade 3 のインフルエンザ、Grade 1 の低カリウム血症及び Grade 1 の咳嗽とも診断された。来院時の体温は 37.1°C であった。静脈内輸液、セフェピム及びフィルグラスチムを含む治療が行われ、貧血に対して赤血球輸血が行われた。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9/L *(NR 2.07-8.8)*	Leukocytes × 10^9L *(NR not provided)*
Day 1 Baseline	12.3 (NR 1.5-6.5)	14.3 (NR 4.8-10.8)
Day 153	*0.48*	*1.0*
Day 154	***0.36***	*1.1*
Day 155	*1.30*	*2.5*
Day 156	*1.51*	*2.9*
Day 161	2.3 (NR 1.5-6.5)	5.3 (NR 4.8-10.8)
End of Treatment (Day 280)	7.5 (NR 1.5-6.5)	10 (NR 4.8-10.8)

Bold typeface indicates the most extreme value related to the adverse event.

Day 155 までに白血球数及び好中球絶対数が改善した。咳嗽も改善したが、依然として継続していた。労作時に軽度かつ安定した呼吸困難が認められた。培養及び胸部 X 線検査の結果はすべて陰性であった。

Day 156、発熱性好中球減少症は回復したと判断された。発熱は認められなかった（体温 36.8°C）。オセルタミビルの投与が中止され、患者は退院した。退院時処方は、アジスロマイシン経口剤及びサルブタモール吸入剤であった。

発熱性好中球減少症に関して治験薬に対する処置はとられなかった。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10021	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 6[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2017	Prior Anticancer Treatments: Abraxane, Carboplatin, Cisplatin, Gemcitabine, Taxol				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Cisplatin, Gemcitabine (28NOV2018)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Breast, Chest Wall, Muscle				
UGT1A1 Status: *28/*28	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 80.3	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 8.547		
Study Treatment					
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 13				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 08JAN2019	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 260		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Diarrhoea (diarrhea)	183/186	3	Y	Related	Dose Reduced	Recovered/ Resolved
Febrile Neutropenia (febrile neutropenia)	183/187	4	Y	Related	Dose Reduced	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、糖尿病、ビタミン D 欠乏、左上背部痛、骨粗鬆症、回旋腱板断裂、左腕疼痛、手足の間欠性末梢性ニューロパチー、薬物アレルギー（アモキシシリン及びペニシリン）及び左腕のリンパ浮腫であった。

本事象発現時の併用薬は、ロペラミド、オメプラゾール、オンダンセトロン、Macrogol 3350、水酸化マグネシウム、イブプロフェン、メトホルミン、ビオチン、インスリン、アレンドロン酸、トラマドール、プロクロルペラジン、ロラタジン／プソイドエフェドリン、フルチカゾン、ビタミン D、複合ビタミン及びビサコジルであった。

本事象発現前の特筆すべき非重篤な有害事象は、Grade 2 の季節性アレルギー（Day 75 に発現、継続中）、Grade 1 の発疹（Day 110 に発現、継続中）並びに Grade 2 の疲労、嘔吐及び悪心（いずれも Day 179 に発現）であった。

下痢及び発熱性好中球減少症：

Day 183、患者は救急処置を要する生命を脅かす Grade 4 の発熱性好中球減少症（下記の関連する臨床検査結果の表を参照）及び Grade 3 の下痢のため入院した。両事象のため、治験薬の用量が減量された。入院時、患者は錯乱及び悪心を伴う難治性嘔吐を呈し、Grade 1 の低カリウム血症も認められた。同日の体温は 38.6°C 及び 38.3°C と報告された。血液培養の結果、感染症は陰性

であった。胸部 X 線検査で急性の心肺過程は認められず、肺の外側中葉に、陽電子放出コンピューター断層撮影で認められた小結節形成に相当する陰影が認められた。非造影頭部コンピューター断層撮影で、急性の異常又は頭蓋内腫瘤は認められなかった。発熱性好中球減少症に対して静注セフェピム、フィルグラスチム、レボフロキサシン及びアセトアミノフェンが投与された。下痢に対してロペラミド、悪心及び嘔吐に対してオンダンセトロン及び生理食塩水、低カリウム血症に対してカリウムの投与が継続された。その他の治療薬は、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、*Bifidobacterium NOS/Lactobacillus acidophilus/Lactobacillus paracasei/Streptococcus thermophilus*、ヘパリン及びガバペンチンであった。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	Absolute Neutrophils × 10^9/L (NR 1.5-6.5)	Leukocytes × 10^9/L (NR 4.8-10.8)	Potassium mmol/L (NR 3.5-5.1)
Day 1 (Baseline)	8.7	10.8	3.9
Day 8	3.6	5.4	4.7
Day 113	1.4	3.1	4.7
Day 148	1.3	3.9	4.3
Day 176	1.5	3.6	4.5
Day 183	*0.5 K/µL (2.07-8.80)* ***0.11 K/µL (2.03-8.25)*** *0.43 K/µL (2.07-8.80)*	***0.8 K/µL (4.5-11.0)*** *1.0 K/µL*	*3.1*
Day 184	*0.44 K/µL (2.07-8.80)*	*Not Reported*	*3.1*
Day 185	*0.13 K/µL (2.03-8.25)*	*1.3 K/uL (4.5-11.0)*	***3.0***
Day 186	*0.36 K/µL (2.03-8.25)* *1.14 K/µL (2.07-8.80)*	*3.0 K/uL (4.5-11.0)*	*3.2*
Day 187	*4.05 K/µL (2.07-8.80)*	*9.6 K/uL (4.5-11.0)*	*Not Reported*
Day 190	4.3	7.2	3.3

Bold indicates most extreme value related to adverse event

Day 186、重篤な下痢は回復したと判断された。Day 187、発熱は認められず、状態は安定しており、発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は退院した。退院時処方は、レボフロキサシンであった。

Day 190（サイクル 10 の Day 1）、下痢及び発熱性好中球減少症のため治験薬を 7.5 mg/kg に減量した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症及び下痢を治験薬と関連ありと判断した。治験責任医師の報告によると、患者の入院前の血球数は治験薬投与によって低値であり、血液培養の結果はすべて感染症陰性であった。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information					
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10022	**Country:** USA			
Reason for Narrative					
SAE					
Subject Information					
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 5[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino	
Year of Cancer Diagnosis: 2015	Prior Anticancer Treatments: Capecitabine, Carboplatin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicin, Gemcitabine				
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Doxorubicin (01SEP2017)	Site(s)of metastasis: Axillary Lymph Node, Bone, Mediastinal Lymph Node, Pleura, Subcutis				
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 91.1	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 1.7094		
Study Treatment					
Study Drug: Eribulin	Number of Cycles Completed During Study: 3				
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 08NOV2017	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 71		

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Breast Ulceration (breast ulceration)	22/24	3	Y	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Pneumonia (pneumonia)	83/91	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、両側乳房切除（Day −826）、左乳房創傷の治癒不良、両側乳房痛、喘息、肺炎、咳嗽、労作時呼吸困難、肺うっ血、疲労、背部痛、左上腕の疼痛、左頬及び右眼瞼の基底細胞癌、片頭痛、錯感覚、うつ病、斑状皮疹（左胸壁から肩甲骨及び右上腹部まで）、悪心、貧血及び便秘であった。

初回事象発現時の併用薬は、オキシコドン、フェンタニル、リドカイン／プロピトカイン、リドカイン、イブプロフェン、ホルモテロール／モメタゾン、サルブタモール、ビタミン C、カルシウム／ビタミン D、グルコサミン、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、コデイン／グアイフェネシン、benzonatate、ダルベポエチンアルファ、ケトコナゾール、酸素、センノシド A・B 及び Macrogol 3350 であった。

Day 8 の予定外来院時に非重篤な Grade 4 の好中球減少症（0.18×10^9/L、基準範囲［NR］: 1.7～6.5）が認められ、Day 15 までに回復した。本事象のため、Day 15 に治験薬の用量が 1.4 mg/m^2 から 1.1 mg/m^2 に減量された。

乳房潰瘍形成：

Day 22、患者は Grade 3 の乳房潰瘍形成のため入院した。直近の治験薬投与から 7 日後である同日、患者は極度の疼痛及び左乳房インプラント突出のため来院し、入院した。両側乳房切除の

実施以降、左乳房の皮膚変化が認められていた。Day 23、左乳房インプラントを抜去し、皮弁を用いて創傷のデブリードマンを行い、ドレーンを留置した。手術中、局所転移性疾患が皮膚に深く浸潤していることが明らかになった。患者はフィルグラスチムによる治療を受け、セファレキシンの投与が開始された。Day 24、本事象は回復し、患者は退院した。本事象のため、治験薬の投与は Day 29 から Day 36 まで中断された。

治験責任医師は、乳房潰瘍形成を治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

肺炎：

本事象発現時の併用薬は、前回入院時に使用していた併用薬並びにミルタザピン、レボフロキサシン及びモルヒネであった。

Day 43 の予定外来院時に非重篤な Grade 4 の好中球減少症（0.43×10^9/L、NR：1.7～6.5）が認められたが、Day 50（2.26×10^9/L）までに回復した。本事象のため、Day 50 に治験薬の用量が 1.1 mg/m^2 から 0.7 mg/m^2 に減量された。

肺炎の発現時、Grade 2 の腹水（Day 77 に発現）が認められたが、Day 94 に回復した。

Day 83、患者は息切れのため救急車で救急診療部に搬送された。患者は本事象を喘息に関連するものと考えた。患者は Grade 3 の肺炎のため入院した。イプラトロピウム及びサルブタモールが投与され、症状は改善したが、その後肺炎のため入院した。また、非重篤な Grade 3 の肺塞栓症も報告された。入院時の酸素飽和度は 4 L/分の酸素吸入下で 95%であった。胸部血管造影コンピューター断層撮影で両側のびまん性肺炎が認められ、左肺上葉及び下葉で顕著であった。両側で悪性胸水が認められたため胸腔穿刺を実施した。850 mL の胸水を除去し、急速な再貯留は認められなかった。静注セフトリアキソン、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタム並びにサルブタモールの吸入による治療を行った。

Day 90 に 7 日間の抗生物質投与が完了し、Day 91 に肺炎は回復した。患者は退院し、長時間作用型モルヒネ及び短時間作用型モルヒネの追加自己投与による在宅ホスピスケアを受けた。退院時の診断は、Grade 3 の肺塞栓症、肺炎による急性低酸素性呼吸不全、胸水、市中感染性肺炎及び悪性胸水であった。治験薬に対する処置はとられなかった。

治験責任医師は、肺炎を免疫抑制により治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information			
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10022	**Country:** USA	
Reason for Narrative			
AEWD and SAE			
Subject Information			
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 6[redacted]	Race: White	Ethnicity: Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2005	Prior Anticancer Treatments: Adriamycin, Arimidex, Cyclophosphamide, Eribulin, Gemzar, Paclitaxel, Taxotere, Vinorelbine, Xeloda			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Vinorelbine (18SEP2017)	Site(s)of metastasis: Hilar Lymph Node, Lung, Mediastinal Lymph Node			
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 148	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 8.547	
Study Treatment				
Study Drug: Gemcitabine	Number of Cycles Completed During Study: 7			
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 14DEC2017	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Adverse Event	Duration on Treatment (days): 195	

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Respiratory Failure (hypercapnic respiratory failure)	216/219	3	Y	Not Related	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
Hypotension (hypotension)	152/154	3	Y	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、心室性不整脈、不安、喘息、背部痛、便秘、呼吸困難、胃食道逆流性疾患、頭痛、高血圧、悪心、神経痛、頚部痛、心房細動及び尿路感染であった。

低血圧の発現時の併用薬は、酸素、フルチカゾン／サルメテロール、サルブタモール、カルシウム、複合ビタミン、メトプロロール、プロメタジン、ジアゼパム、カリウム、オキシコドン、オンダンセトロン、デュロキセチン、プレガバリン、ヒドロクロロチアジド／ロサルタン、ロラタジン、オメプラゾール、フィルグラスチム、ラクツロース及びグラニセトロンであった。

両事象の発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 2 の漿液腫（Day 43 に発現）、乳房痛（Day 59 に発現）、骨痛（Day 75 に発現）、疲労及び不眠症（Day 97 に発現）並びに脱水（Day 111 に発現）であった。

Grade 4 の非重篤な好中球減少症のため、Day 30（サイクル 2 の Day 1）に治験薬の用量が 640 mg/m^2 に減量された。

低血圧：

Day 152、患者の血圧は 88/54 であり、Grade 3 の重度の低血圧のため入院した。感染、出血及び副腎機能不全に関する精密検査を行い、結果は陰性であった。入院中、軽度の頻脈及び慢性疼痛の悪化が認められた。入院時の特筆すべき臨床検査結果は、ヘモグロビン 10.1 g/dL、カルシウム

7.9 mg/dL 及びグルコース 84 mg/dL であった（基準範囲［NR］の記載なし）。

胸部X線検査により、心肺状態の経時的な悪化及び左胸水の可能性が示された。心電図所見は、洞調律、心房性期外収縮、心拍数 90、PR 間隔 176 msec、QT 間隔 368 msec 及び QTc 間隔 451 msec であった。

静脈内輸液を 2 日間投与したところ、重篤な低血圧は回復し、患者は Day 154 に退院した。患者はメトプロロールを前回の半分の用量で再開し、ロサルタンを中止するよう指示された。治験薬の投与は本事象のため中断された。

治験責任医師は、低血圧を治験薬と関連なしと判断した。低血圧は、高血圧治療薬及び高用量のアヘン製剤による経口摂取不良によるものと考えられた。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

呼吸不全：

高炭酸ガス血性呼吸不全の発現時の併用薬は、フルチカゾン／サルメテロール、サルブタモール、プロメタジン、ジアゼパム、オキシコドン、オンダンセトロン、デュロキセチン、ロラタジン、オメプラゾール、フィルグラスチム、ラクツロース、グラニセトロン、メトプロロール、プレガバリン、セチリジン、カルシウム、複合ビタミン及びカリウムであった。

高炭酸ガス血性呼吸不全の発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、低血圧の発現時に継続していた事象に加え、Grade 2 のアレルギー性鼻炎（Day 167 に発現）、胸痛（Day 183 に発現）及び両腕の筋肉痛（Day 201 に発現）であった。

Day 216、患者は息切れを認め、入院した。患者は Grade 3 の高炭酸ガス血性呼吸不全と診断された。入院時、非重篤な Grade 2 の胸水及び Grade 3 の四肢痛（両側前腕痛）も認められた。胸部血管造影コンピューター断層撮影で急性肺塞栓症の徴候は認められなかったが、左右胸水のわずかな増加が認められた。胸部 X 線検査で特筆すべき所見は認められなかった。関連する臨床検査結果は、重炭酸塩 37 mmol/L（NR：22～26）、二酸化炭素分圧 86 mmHg（NR：35～45）及び血中 pH 7.24（NR：7.35～7.45）であった。患者は二相式気道陽圧による治療を受けた。

Day 217、関連する臨床検査結果は、クレアチニン 0.50 mg/dL（NR：0.53～1.26）、ヘマトクリット 31.6%（NR：37～47）、ヘモグロビン 10 g/dL（NR：11.9～16.3）及び二酸化炭素 35 mmol/L（NR：20～30）であった。

Day 218 の動脈血ガス分析の結果、二酸化炭素分圧 53 mmHg（NR：35～45）、酸素分圧 90 mmHg（NR：>70）及び酸素飽和度 96%であった。胃食道逆流性疾患に対してパントプラゾールの投与が開始された。

Day 219、高炭酸ガス血性呼吸不全及び胸水はいずれも回復したと判断され、患者は同日退院した。

高炭酸ガス血性呼吸不全のため治験薬の投与が中止された。

治験責任医師は、高炭酸ガス血性呼吸不全が重篤な有害事象であり、治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information				
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10022	**Country:** USA		
Reason for Narrative				
SAE				
Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 8[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2011	Prior Anticancer Treatments: Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, Pembrolizumab			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (18SEP2017)	Site(s)of metastasis: Liver, Lung, Pleura			
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 86	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282	
Study Treatment				
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 4			
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 19DEC2017	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 70	

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Hypoxia (hypoxia)	32/33	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、疲労、呼吸困難、副鼻腔うっ血、白内障、ドライアイ、流涙（涙目）、便秘、下痢、口内乾燥、胸やけ、悪心、急性膵炎、口内炎、季節性アレルギー、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、食欲減退、高コレステロール血症、高血糖症、低ナトリウム血症、関節痛、左上背部痛、胸壁痛、右肩痛、筋肉痛、骨粗鬆症、関節リウマチ、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症及び高血圧であった。

スクリーニング時（Day −5）の特筆すべき所見は、臨床的に重要でないと考えられる「左呼吸音減弱」及び酸素飽和度 93%であった。ベースライン時の特筆すべき所見は、呼吸数 28 であった。

本事象発現時の併用薬は、アムロジピンベシル酸塩／ヒドロクロロチアジド／オルメサルタン、ガバペンチン、カルシウム／コレカルシフェロール、オメプラゾール、メトホルミン、アセトアミノフェン、リドカイン／プロピトカイン、デノスマブ、アルプラゾラム、ロペラミド及び Magic Mouthwash であった。

低酸素症：

Day 32、患者は数日間にわたる進行性の息切れを電話で訴え、精密検査のため医療機関に来院した。その後患者は入院し、重篤な Grade 3 の低酸素症と診断された。患者は胸部重圧感も訴えており、夫によると数日前から患者の状態は悪化していた。医療機関で最初に測定した酸素飽和度は 83%であったが、座っている間に 90%超まで徐々に上昇した。身体的診察の結果は肺音清で、

両肺底部の呼吸音減弱が認められた。肺塞栓症、肺炎、再発性の胸水貯留、うっ血性心不全及び間質性肺疾患の精査のため、患者は救急診療部に入院した。

救急診療部で患者は左上背部痛を訴え、過去の胸水のときとは異なると述べた。11:05、酸素飽和度は 93%で、外見上の異常は認められなかった。特筆すべき臨床検査値は、ヘモグロビン 10.9 g/dL（基準範囲［NR］: 12.0～16.0）及び随時血糖 124 mg/dL（NR : 74～106）であり、その他の臨床検査値は正常であった。鼻カニューレからの酸素吸入を行った。低血圧のため、自宅での高血圧治療薬の投与は中断された。13:11、酸素飽和度は 97%であった。血管造影コンピューター断層撮影で肺塞栓症の徴候は認められなかった。左半胸郭に顕著な変化は認められず、容積減少、左肺下葉の浸潤影並びに末梢の網状影及び結節影が認められ、いずれも転移性病変の安定が疑われる所見であった。また、本試験に登録される 1 ヵ月前と比較して、びまん性肝転移病変が明らかに進行していた。日付不明日、プロカルシトニン及びウイルス検査の結果は陰性であった。

Day 33、低酸素症は回復したと判断され、患者は救急診療部から退院し、在宅酸素療法を受けた。

治験責任医師は、Grade 3 の低酸素症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。ただし、治験依頼者は、低酸素症の明確な原因は不明であるものの、本患者の基礎疾患である肺転移を伴う転移・再発トリプルネガティブ乳癌が交絡因子となっている可能性があり、本事象の解釈は極めて困難であると考えている。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10022	**Country:** USA
Reason for Narrative		
SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 4[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2017	Prior Anticancer Treatments: Anastrozole, Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Gemcitabine, Goserelin Acetate, Paclitaxel, Palbociclib			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Goserelin Acetate (26JUL2018)	Site(s)of metastasis: Liver			
UGT1A1 Status:	ECOG PS: Normal Activity	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 100.32	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 8.547	

Study Treatment			
Study Drug: Eribulin		Number of Cycles Completed During Study: 2	
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 18OCT2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 29

Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Febrile Neutropenia (febrile neutropenia)	36/38	3	Y	Related	Not Applicable	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、脱水、左右乳房痛、しびれ感、ピリピリ感及びうつ病であった。

本事象発現時の併用薬は、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、ロラゼパム、オキシコドン及びトラマドールであった。

本事象発現時に継続していた非重篤な有害事象は、Grade 2 の脱毛症（Day 18 に発現）及び Grade 2 の白血球数減少（Day 21 に発現）であった。

発熱性好中球減少症：

Day 36、患者は不調感及び発熱（体温 40.1°C）を訴えて救急診療部を受診し、好中球絶対数（ANC）低値（臨床検査結果は表を参照）が認められ、Grade 3 の発熱性好中球減少症に関する感染症の精密検査のため入院した。患者はアセトアミノフェンの投与後に解熱し、残りの入院期間中に発熱は認められなかった。患者は嗄声を呈し、前夜から咳嗽が発現していた。患者は子供がクループにかかっていると述べた。しかし、呼吸器ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応検査は陰性であった。尿検査及び血液培養は陰性であり、カテーテル留置部位に感染の徴候は認められなかった。胸部 X 線検査で感染源は特定されなかった。静注セフェピム、フィルグラスチム及び輸液が投与された。

Relevant Hematology Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	WBCs (3.8-10.8x 10^9/L)	ANCs (1.5-7.8x 10^9/L)
Day 1 Baseline	3.1	2.1
Day 7	1.8	1.1
Day 21	2.6	1.6
Day 28	2.2	1.5
Day 36	**0.7**	**0.09**
Day 38	7.9	5.83
Day 42	3.3	2.1

Bold indicates most extreme value related to adverse event

Day 38、臨床検査で ANC 及び白血球数が正常化し（同日の結果は表を参照）、血液培養は依然として陰性であった。本事象は同日に回復したと報告され、患者は良好な状態で退院した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症を治験薬と関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致しており、好中球減少症はエリブリンの既知の毒性であることを指摘した。

Subject ID: [redacted]

Study Information		
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10024	**Country:** USA
Reason for Narrative		
SAE		

Subject Information				
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 8[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Cyclophosphamide, Fluorouracil, Methotrexate, Paclitaxel			
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Paclitaxel (17SEP2018)	Site(s)of metastasis: Liver, Lung			
UGT1A1 Status: *1/*28	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 62	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 8.547	

Study Treatment			
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 2		
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 16NOV2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 28

Event(s) for the Narrative

Preferred Term (verbatim)	Start Day/ Stop Day	Grade	SAE?	Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
Diverticulitis (diverticulitis)	14/19	3	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Febrile Neutropenia (neutropenic fever)	14/19	4	Y	Possibly Related	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、過敏性腸症候群、冠動脈疾患、ニューロパチー、左腎狭窄、高血圧、僧帽弁逆流、心筋梗塞、スタチン不耐性、疲労、薬物アレルギー（ガバペンチン）、季節性アレルギー、心カテーテル検査、高脂血症、背部痛、変性椎間板疾患、変形性関節症、不安、うつ病、不眠症、咳嗽、息切れ、子宮摘出及びステント留置であった。

本事象発現時の併用薬は、ファモチジン、アムロジピン、ロサルタン、メトプロロール、クロナゼパム、アスコルビン酸、グリセリン、アスピリン、イソソルビド、コレカルシフェロール、フロセミド、cannabidiol、プラスグレル、ユビデカレノン、ロラタジン、パロノセトロン、コデイン／グアイフェネシン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾン、オンダンセトロン、プロクロルペラジン及びロペラミドであった。

本事象発現時に継続していた特筆すべき有害事象は、Grade 1 の上腹部痛、悪心及び下痢であった（いずれも Day 6 に発現）。

憩室炎及び発熱性好中球減少症：

Day 14、患者は発熱性好中球減少症（38.0°C、下記の関連する臨床検査結果の表を参照）並びに後に Grade 3 の憩室炎と判明する徴候及び症状のため救急診療部を受診し、入院した。これらの重篤な有害事象の他に、非重篤な Grade 1 の喀血及び Grade 2 の低アルブミン血症（測定値の報告

なし）が認められ、数日前に発現した悪心及び下痢も継続していた。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC 10^9/L (NR 2-7.8)	Lymphocytes 10^9/L (NR 1.2-3)	Leukocytes 10^9/L (NR 3.4-9.8)
Day 1 Baseline	3.48	1	5.16
Day 8	1.75	0.6	2.64
Day 14	(NR 1.42-6.79) **0.17**	(NR 0.71-4.53) 0.32	(NR 4.1-10.9) 0.6
Day 19	(NR 1.42-6.79) 2.93	(NR 0.71-4.53) 1.3	(NR 4.1-10.9) 5.42
Day 21	2.15	1	4.07

Bold indicates most extreme value related to adverse event

腹部コンピューター断層撮影（CT）で無症候性の S 状結腸憩室炎が疑われる所見が認められ、感染又は炎症が疑われる盲腸の明らかな壁肥厚が認められた。排膿可能な膿瘍や腸閉塞は認められなかった。オンダンセトロン、プロクロルペラジン、ロペラミド、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタム、バンコマイシン、メロペネム、サルグラモスチム及び hydrocodone が投与された。治験責任医師は、患者の症状を炎症性腸疾患に起因する可能性があり、感染によるものではないと判断した。しかし、発熱、腹痛、CT 所見及び抗生物質に対する反応から、憩室炎である可能性が最も高いと考えた。

Day 19、憩室炎及び発熱性好中球減少症は回復したと判断され、患者は退院した。

治験責任医師は、憩室炎及び発熱性好中球減少症を治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。

Subject ID: [redacted]

Study Information						
Protocol No. IMMU-132-05	**Study Site No.** 10030	**Country:** USA				
Reason for Narrative						
SAE						
Subject Information						
Subject ID: [redacted]	Sex: F	Age (yrs): 3[redacted]	Race: White	Ethnicity: Not Hispanic Or Latino		
Year of Cancer Diagnosis: 2016	Prior Anticancer Treatments: Azd1775, Cisplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Eribulin, Paclitaxel					
Last Anticancer Treatment before Study and Date of Last Dose (Day Month Year): Eribulin (09FEB2018)	Site(s)of metastasis: Bone, Breast, Liver					
UGT1A1 Status: *1/*1	ECOG PS: Symptoms but Ambulatory	Renal function as per Cockcroft-Gault Equation (mL/min): 137	Hepatic function as Bilirubin (mg/dL): 5.1282			
Study Treatment						
Study Drug: Sacituzumab Govitecan	Number of Cycles Completed During Study: 6					
Date of First Dose of Study Drug (Day Month Year): 23MAR2018	Completed Treatment (yes or no): Y	Reason for End of Treatment: Progressive Disease	Duration on Treatment (days): 132			
Event(s) for the Narrative						
Preferred Term (verbatim)	**Start Day/ Stop Day**	**Grade**	**SAE?**	**Relationship**	**Action Taken with Study Drug**	**Outcome**
Neutropenia (neutropenia)	60/62	4	Y	Related	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

本患者の病歴は、疲労、咳嗽、労作時呼吸困難、耳鳴、便秘、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、慢性関節痛、頚部痛、頭痛及びしびれ感であった。

本事象発現時の併用薬は、オキシコドン、フィルグラスチム、リバーロキサバン、オメプラゾール、デキサメタゾン、フェンタニル、ガバペンチン、センノシド A・B、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、Macrogol 3350、ロペラミド、diphenoxylate、オンダンセトロン、アトロピン、リュープロレリン、ビタミン（D3、B 複合体）及び栄養補助剤であった。

Day 14、非重篤な Grade 3 の好中球減少症が発現した（臨床検査結果の報告なし）。フィルグラスチムによる治療が開始され、Day 22 に好中球減少症は回復したと判断された。その後、以下に記載する重篤な好中球減少症の発現までに好中球減少症は認められなかった。

好中球減少症：

Day 60、患者は Grade 4 の好中球減少症のため入院した（臨床検査結果の表を参照）。

Relevant Laboratory Results for Subject ID [redacted]

Study Day	ANC × 10^9L (NR 1.1-8)	Leukocytes × 10^9L (NR 3.4-11)	Lymphocytes × 10^9L (NR 0.6-3.1)
Day 1 Baseline	17.89	20.3	0.75
Day 7	10.05	11.61	0.82
Day 21	8.12	11.82	1.57
Day 28	1.63	2.94	0.89
Day 40	1.38	3.36	1.25
Day 49	1.18	3.02	1.6
Day 60	***0.44 K/µL*** *(NR not provided)*	–	–
Day 70	2.46	5.09	1.67
Day 77	9.65	12.39	1.63
Day 131 (final visit)	10.14	13.2	1.47

Bold indicates most extreme value related to adverse event

本事象に対する評価結果及び具体的な治療内容は報告されなかった。

Day 62、好中球減少症は回復したと判断され、患者は同日退院した。退院サマリーは入手できなかった。

治験責任医師は、好中球減少症を治験薬と関連ありと判断した。

治験依頼者の評価は治験責任医師と一致していた。