目次

1. 製品開発の根拠 9
1.1 化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の治療法及びアンメットメディカルニーズ 9
1.1.1 疾患の特徴 9
1.1.2 現行の治療及び本剤開発の意義 10
1.2 ダトポタマブ　デルクステカンの構造と薬理的特性 11
1.3 化学療法歴のあるホルモン受容体陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するダトポタマブ　デルクステカンの臨床開発計画 13
1.3.1 臨床開発計画の概要 13
1.3.2 申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概要 17
1.3.2.1 TROPION-Breast01 試験の概要 17
1.3.2.2 TROPION-PanTumor01 試験の概要 17
1.3.2.3 安全性併合解析の概要 17
1.3.3 臨床薬理学的評価の概観 19
1.4 臨床試験計画及び本申請の妥当性 20
1.5 臨床試験の実施とデータの品質保証 21
2. 生物薬剤学に関する概括評価 25
3. 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 薬物動態 26
3.1.1 薬物動態プロファイル 26
3.1.1.1 単回投与 26
3.1.1.2 反復投与 26
3.1.2 内因性要因の影響 26
3.1.3 薬物相互作用 27
3.1.3.1 併用薬が DXd の薬物動態に与える影響 27
3.1.3.2 DXd が併用薬の薬物動態に与える影響 28
3.2 薬力学 28
3.2.1 QTc 間隔に及ぼす影響 28
3.3 曝露-反応解析 28
3.4 用法・用量の設定根拠 29
3.5 免疫原性 30
4. 有効性の概括評価 31
4.1 TROPION-Breast01 試験 31
4.1.1 試験デザイン及び評価項目 31
4.1.2 統計解析手法 32

4.1.2.1　被験者数の設定 32
4.1.2.2　統計解析 32
4.1.3　主要評価項目に対する考察 33
4.1.4　対象被験者集団の特性 33
4.1.4.1　被験者の内訳 33
4.1.4.2　被験者の人口統計及びベースラインの特徴 34
4.1.5　有効性の結果 34
4.1.5.1　主要評価項目 34
4.1.5.2　サブグループ解析 38
4.1.5.3　副次評価項目 39
4.1.5.4　その他の有効性評価項目 40
4.1.5.5　日本人集団の結果 40
4.2　TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌） 41
4.2.1　試験デザイン及び評価項目 41
4.2.2　統計解析手法 42
4.2.2.1　被験者数の設定 42
4.2.2.2　統計解析 42
4.2.3　対象被験者集団の特性 43
4.2.3.1　被験者の内訳及び曝露状況 43
4.2.3.2　被験者の人口統計及びベースラインの特徴 43
4.2.4　有効性の結果 43
4.3　有効性のまとめ 43
5.　安全性の概括評価 46
5.1　安全性評価の概観 46
5.2　安全性データの評価方法 46
5.3　曝露状況及び被験者集団の特徴 47
5.3.1　曝露状況 47
5.3.2　被験者集団の特徴 47
5.4　有害事象の分析 48
5.4.1　有害事象の概要 48
5.4.2　比較的よく見られる有害事象 52
5.4.2.1　全有害事象 52
5.4.2.2　Grade 3 以上の有害事象 52
5.4.2.3　副作用 53
5.4.3　死亡 53
5.4.4　重篤な有害事象 54
5.4.5　治験薬の投与中止、減量、投与延期、又は投与中断に至った有害事象 55

5.4.6　注目すべき有害事象 56
5.4.6.1　間質性肺疾患／肺臓炎 56
5.4.6.2　注入に伴う反応（Infusion Related Reaction） 57
5.4.6.3　口腔粘膜炎／口内炎 57
5.4.6.4　口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症 58
5.4.6.5　眼表面毒性 58
5.4.7　Dato-DXd の特定された副作用の要約 59
5.5　臨床検査値の評価 59
5.5.1　血液学的検査 59
5.5.2　血液生化学検査 60
5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 60
5.7　市販後データ 62
5.8　安全性のまとめ 62
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 65
6.1　治療の背景 65
6.1.1　疾患又は症状 65
6.1.2　現行の治療 65
6.2　ベネフィット 65
6.3　リスク 66
6.4　ベネフィット・リスク評価 68
6.5　補遺 68
7.　参考文献 69

表一覧

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧 15
表 2.5.1-2　併合解析に含まれる臨床試験一覧 16
表 2.5.1-3　安全性の併合解析のための併合群 19
表 2.5.4-1　盲検下独立効果判定機関評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS） 35
表 2.5.4-2　全生存期間: TB01 試験（FAS） 37
表 2.5.5-1　有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団） 49
表 2.5.5-2　有害事象の要約: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団） 51

図一覧

図 2.5.1-1　Dato-DXd、Deruxtecan、Drug-linker、DXd、及び Datopotamab の概略 13
図 2.5.4-1　盲検下独立効果判定機関評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS） 36
図 2.5.4-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS） 38

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AGA	actionable genomic alteration	Actionable 遺伝子変異
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BRCA	germline breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLDXd	DXd clearance	DXd のクリアランス
CLlin	linear clearance	線形クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
DCO	data cut-off	データカットオフ
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
EWOC	escalation with overdose control	－
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
FL-DP	frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
FU	follow-up	追跡調査
GHS/QoL	global health status/quality of life	全般的健康状態／生活の質
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HR	hazard ratio	ハザード比
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
HR+ BC	HR-positive HER2-negative breast cancer	ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌
ICC	Investigator’s Choice Chemotherapy	医師選択化学療法
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IGF-1	insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子 1
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IP	Investigational product	治験薬
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥粉末製剤
MAb	antibody component of Dato-DXd (datopotamab)	Dato-DXd の抗体部位（ダトポタマブ）
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒性化合物排出トランスポーター

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRP	multidrug resistance- associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NC	not calculated	－
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	second progression-free survival	第 2 無増悪生存期間（無作為割付日を起算日とし、次のライン治療中に病勢進行が初めて記録された日、又は死因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間）
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PI3-K	phosphoinositide 3-kinase	ホスホイノシチド 3 キナーゼ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QLQ-C30	30 item core quality of life questionnaire	コア 30 項目生活の質質問票
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TFST	time to first subsequent therapy	最初の後治療までの期間
TGI	Tumor Growth Inhibition	－
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP2	trophoblast cell surface antigen 2	－
TSST	time to second subsequent therapy	2 回目の後治療までの期間
TTD	time from the date of randomization to the date of deterioration	無作為化から悪化した日までの期間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferases	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
VDXd	DXd volume of distribution	DXd の分布容積

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
ダトポタマブ（MAAP-9001a）	ヒト化抗 TROP2 IgG1 モノクローナル抗体
Dato-DXd (DS-1062a)	TROP2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 約 4）、ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
デルクステカン	DXd の結合したマレイミドテトラペプチドリンカー部位
DXd (MAAA-1181a)	トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（ペイロード）
MAAA-1162a	抗体と結合させる前の、DXd の結合したマレイミドテトラペプチドリンカー（薬物-リンカー結合体）

1. 製品開発の根拠

ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan、以下 Dato-DXd）は、trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカンの誘導体を、マレイミドテトラペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であり、第一三共株式会社が創製した。

本申請の効能・効果は「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」、用法・用量は「通常、成人にはダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

1.1 化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の治療法及びアンメットメディカルニーズ

1.1.1 疾患の特徴

乳癌は、世界で罹患者数が最も多いがんであり、2020 年の新規罹患者数は全世界で 226 万人（新規がん罹患者全体の 11.7%）と推定された。乳癌はがんによる死因の第 5 位でもあり、2020 年の死亡者数は約 68.5 万人と推定されている。また、2020 年の女性の全がん種症例の 24.5%及びがんによる死亡の 15.5%が乳癌である [1]。欧州では、2020 年に約 53.1 万人の患者が乳癌と診断され、約 14.1 万人が乳癌で死亡したと推定されている。乳癌の診断技術と治療の進歩にもかかわらず、米国では乳癌と診断された女性の約 6%には診断の時点で転移が認められ、早期非転移性乳癌の女性の約 30%で転移が起こることが報告されている [2]。転移性乳癌の治療は可能であるが治癒の可能性がほとんどなく、生存期間の中央値は約 3 年、5 年生存率は約 25%である [3]。

がんの統計（2023）によれば [4]、日本国内で乳癌は女性で最も罹患者数の多い癌種であり、2022 年の女性の乳癌罹患者数は約 9.4 万人と、女性のがん罹患者全体の約 22%を占めている。また、2022 年の女性の乳癌死亡者数は約 1.6 万人と女性のがん死亡者全体の約 10%を占めると予想される。年齢階級別では、30 歳代から罹患率が増加をはじめ、40 歳代後半～60 歳代後半で罹患率が大きく増加する。また、1960 年代からの死亡動向を、死亡者数を人口で除した通常の死亡率（粗死亡率）でみると、女性では乳癌による死亡割合が増加傾向にある。

現在の臨床診療では一般に、乳癌をヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性乳癌、ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性 HER2 陰性（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陰性）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer: TNBC）の 3 つに分類する。エストロゲン受容体（estrogen receptor: ER）又はプロゲステロン受容体（progesterone receptor: PgR）の少

なくともいずれかを発現する腫瘍は HR 陽性乳癌とみなされ、ER、PgR、及び HER2 のいずれも発現しない腫瘍は TNBC と定義される[5]。乳癌症例全体の約 70%が HR 陽性 HER2 陰性乳癌である[6]。

1.1.2　現行の治療及び本剤開発の意義

転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、推奨される一次治療は内分泌療法であり、単独又はサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6 阻害剤、ホスホイノシチド 3 キナーゼ（phosphoinositide 3-kinase: PI3-K）阻害剤、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin: mTOR）阻害剤などの分子標的薬剤との併用療法が行われる[7,8]。これらの薬剤の最適な順序及び組み合わせは十分に確立されておらず、各地域の薬剤入手の機会、先に投与された薬剤、得られた効果、個々の患者及び疾患特性に主に左右される。

内分泌療法の選択肢がなくなった、もしくは内分泌療法が適応とならない転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、化学療法が標準治療となる。併用療法では一貫した OS 延長効果が得られず忍容性も不良であるため、併用療法よりも逐次単剤化学療法（例: エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン）が一般に推奨される[9,10]。

米国では、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）は、転移性乳癌に対して内分泌療法をベースとする治療及び少なくとも 2 つ以上の全身療法を受けた、切除不能で局所進行又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性の成人乳癌患者の適応として 2023 年 2 月に承認された。当該患者を対象とした試験では、PFS の中央値は 5.5 ヵ月（ハザード比: 0.66、$P = 0.0003$）と報告され、医師選択化学療法と比較して統計学的に有意な改善を示している[11]。OS も医師選択化学療法と比較して統計学的に有意な改善を示している（中央値: 14.4 ヵ月、ハザード比: 0.79、$P = 0.02$）[12]。また、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）は、転移性乳癌に対して少なくとも 2 つ以上の全身療法を受けた転移性 TNBC の適応としても承認された。

その他の転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する標準治療としての単剤化学療法は、PFS の中央値が 4〜10 ヵ月、OS の中央値が 14〜29 ヵ月と報告されている[13,14,15]。前治療として 2 レジメンの化学療法施行後の PFS の中央値は 3〜4 ヵ月、OS の中央値は 15〜25 ヵ月[15,16,17,18,19,20]、3 レジメンの化学療法施行後の PFS の中央値は 2〜4 ヵ月、OS の中央値は 11〜16 ヵ月と報告されている[21,22,23]。以上のデータから、内分泌療法の選択肢がなくなった、もしくは内分泌療法が適応とならない患者では次第に予後が不良となり、化学療法歴のある患者ではアンメットメディカルニーズが大きい。

国内の乳癌診療ガイドライン（2022 年）上の主な治療法は[24]、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者で差し迫った生命の危機がない場合、再発までの期間が長い場合等に、一次内分泌療法から開始し、奏効が得られた場合は無効になるまで治療を継続し、同様に二次、三次内分泌療法を行う。それらの内分泌療法を含む治療に対して無効となった場合、生命の危機がある内臓転移が認められる場合等は化学療法を行う。また、CDK4/6 阻害剤と内分泌療法との併用が、一次、二次内分泌療法では推奨される。

内分泌療法後の標準治療は単剤による化学療法であり、周術期化学療法でアントラサイクリン又はタキサン系薬剤が未使用の場合、一次化学療法としてアントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリンのいずれかの使用が推奨されている。

二次化学療法以降では、一次化学療法で使用されなかった化学療法（アントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリン）のうち、いずれかの投与を推奨する記載になっており、確立した単一の標準治療はないと考えられる。なお、多剤併用化学療法は単剤投与よりも奏効率は高いものの毒性が増加し、臨床的に有意な生存期間の延長は認められないため、単剤逐次投与が推奨されている。HER2 低発現（IHC 法 1+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）乳癌に対しては、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）が強く推奨されている。

国内では、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）は 2023 年 3 月に、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者の適応で承認された。当該患者を対象とした試験では、PFS の中央値は 9.9 ヵ月（ハザード比: 0.50、$P < 0.001$）、OS の中央値は 23.4 ヵ月（ハザード比: 0.64、$P = 0.001$）と報告され、医師選択化学療法と比較して統計学的に有意な改善を示している [25]。

化学療法には血液毒性、下痢、悪心、嘔吐などの消化管毒性、脱毛症、及び皮膚反応を含む重大な毒性が伴い [26,27,28]、患者の生活の質に大きな影響を及ぼし得る。近年の治療法の進展にも関わらず、HR 陽性 HER2 陰性の進行性乳癌患者では、予後を改善し、病勢をコントロールでき、症状を抑制すると同時に毒性を最小限に抑えることのできる新たな治療が依然として求められている。

1.2　ダトポタマブ　デルクステカンの構造と薬理的特性

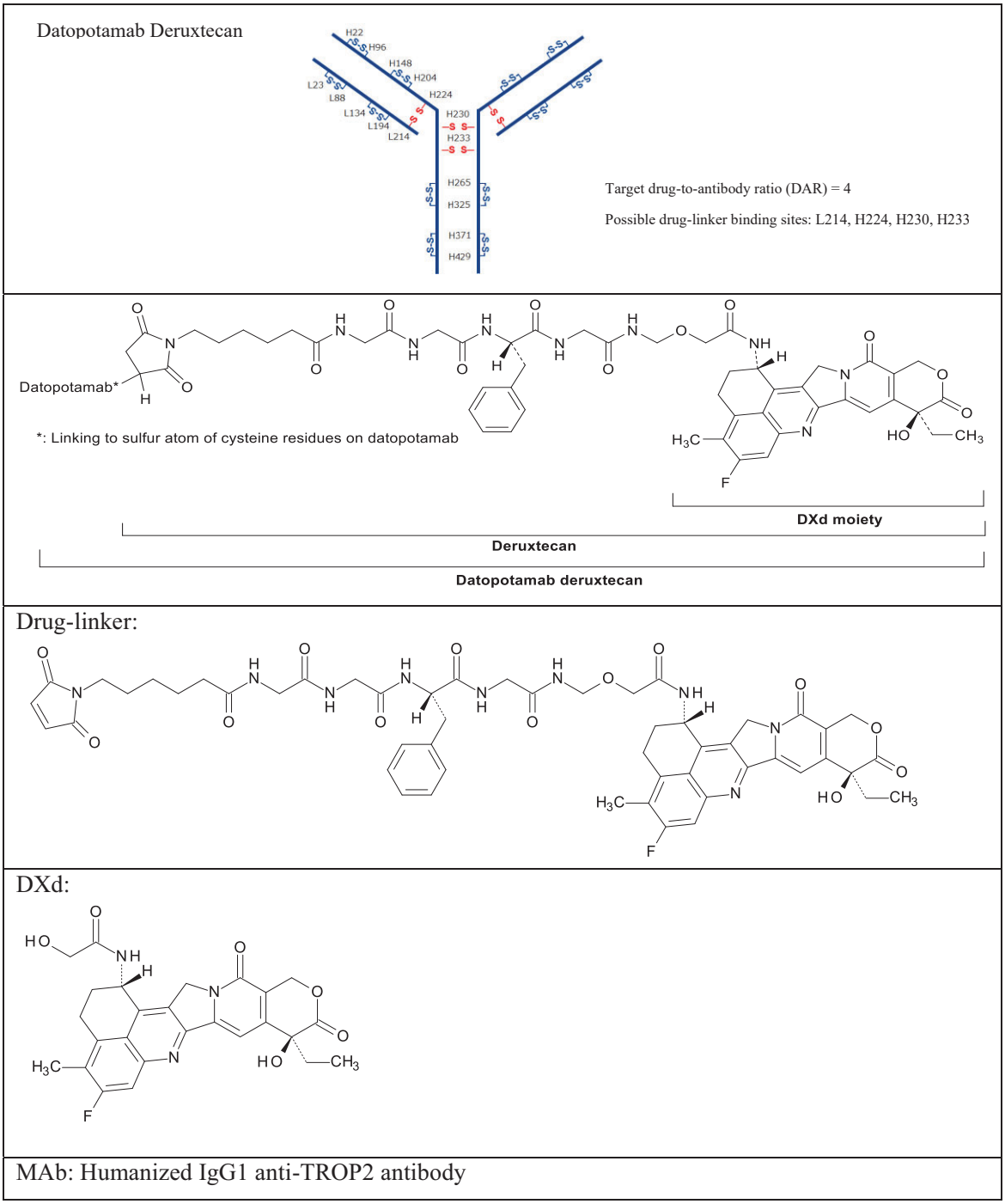
Dato-DXd は、TROP2 に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1: IgG1）モノクローナル抗体であるダトポタマブに、薬物－リンカー結合体である MAAA-1162a を、チオエーテル結合を介して共有結合させた ADC である（図 2.5.1-1）。

TROP2 は、主に各種上皮腫瘍細胞に発現する 36 kDa の 1 回膜貫通型タンパクである。TROP2 の結合パートナーは、claudin 1（クローディン 1）、claudin 7（クローディン 7）、サイクリン D1、プロテインキナーゼ C、ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸、インスリン様成長因子 1（insulin-like growth factor 1: IGF-1）など数種類存在する。TROP2 がこれらの分子に結合すると、上皮バリアのタイトジャンクションに影響し、腫瘍増殖、ポドソーム形成、並びに Raf 及び NF-κ の活性化を亢進するとともに、IGF-1R シグナル伝達を抑制する [29,30]。TROP2 は、食道扁平上皮癌 [31]、乳癌 [32]、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）[33] などの各種上皮腫瘍で高発現している。TROP2 の発現は腫瘍の悪性度と相関し、複数の癌腫で予後マーカーとして使用されている [32,33,34,35]。

Dato-DXd の 1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）は約 4 である。Dato-DXd の薬物リンカーは、高い血中安定性を有するとともに、標的腫瘍細胞内に内在化

した後に、腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類などのリソソーム酵素により特異的に切断されるようにデザインされている。したがって、Dato-DXd は腫瘍細胞膜上の TROP2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが切断され、遊離したペイロード（MAAA-1181a、以下 DXd）が標的腫瘍細胞に対して、トポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及び細胞死を誘導し、腫瘍の増殖を抑制する[36]。ペイロードは、非特異的な毒性を軽減するため、血中半減期の短い DXd を選択した。また、DXd は細胞膜透過性を有しているため、標的腫瘍細胞内で遊離した DXd が周囲の腫瘍細胞にも作用することで高い抗腫瘍活性を示すと考えられる。

図 2.5.1-1　Dato-DXd、Deruxtecan、Drug-linker、DXd、及び Datopotamab の概略



Dato-DXd = datopotamab deruxtecan; DXd = payload; IgG1 = immunoglobulin G1; MAb = antibody component of Dato-DXd; TROP2 = trophoblast cell surface antigen 2.

1.3　化学療法歴のあるホルモン受容体陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するダトポタマブ　デルクステカンの臨床開発計画

1.3.1　臨床開発計画の概要

本申請パッケージに含まれる臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に、併合解析に含まれる臨床試験一覧を表 2.5.1-2 に示す。

Dato-DXd の有効性及び安全性は、化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（TROPION-Breast01 試験、以下 TB01 試験）の成績及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（TROPION-PanTumor01 試験、以下 TP01 試験）の補足的成績に基づき評価した。さらに、安全性併合解析、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析、曝露-反応解析、及び免疫原性解析では、化学療法歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（TROPION-Lung01 試験、以下 TL01 試験）及び化学療法歴のある Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration: AGA）陽性の進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（TROPION-Lung05 試験、以下 TL05 試験）も併合して評価した。

推奨投与量は、TB01 試験及び TP01 試験の有効性と安全性の成績、並びに PPK 解析及び曝露-反応解析の結果に基づき、リスクとベネフィットを勘案して決定された。

表 2.5.1-1　申請パッケージに含まれる臨床試験一覧

資料区分	試験名（試験略名）試験の相（実施国又は地域）データカットオフ日	試験課題名 資料番号	試験目的	主解析／FU	対象被験者	登録被験者数（日本人被験者数[a]）1 回投与量	主な評価項目
評価	TROPION-Breast01（TB01）第 III 相（日本を含むアジア、北米、南米、欧州、アフリカ） 2023 年 7 月 17 日	A phase 3, open-label, randomized study of Dato-DXd versus investigator's choice of chemotherapy in participants with inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer who have been treated with one or two prior lines of systemic chemotherapy 5.3.5.1-1	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	完了（PFS）／継続	化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者	– Dato-DXd 群: 365 名（日本人 32 名） – 6.0 mg/kg – ICC 群: 367 名（日本人 38 名） – エリブリン 1.4 mg/m^2、ビノレルビン 25 mg/m^2、カペシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2、ゲムシタビン 1000 mg/m^2	有効性評価項目: PFS、OS、確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率など 安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見など 薬物動態評価項目: Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体及び DXd の PK パラメータなど
評価	TROPION-PanTumor01（TP01）第 I 相（日本及び米国） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（NSCLC） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（BC）	Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors 5.3.3.2-1（NSCLC） 5.3.3.2-2（BC）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	完了／継続	進行性の固形癌患者 用量漸増パート: NSCLC 及び TNBC 展開用量パート: NSCLC 及び HR+BC	用量漸増パート: 173 名（日本人 42 名） • NSCLC コホート: 129 名（日本人 29 名） 0.27 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、8.0 mg/kg、10.0 mg/kg • TNBC コホート: 44 名（日本人 13 名） – 6 mg/kg 群: 42 名 – 8 mg/kg 群: 2 名 展開用量パート: 122 名（日本人 36 名） • NSCLC コホート: 81 名（日本人 30 名） – 4 mg/kg 群: 21 名 – 6 mg/kg 群: 16 名 – 8 mg/kg 群: 44 名 • HR+ BC コホート: 41 名（日本人 6 名） – 6 mg/kg 群: 41 名	安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見など 有効性評価項目: 確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、PFS、OS など 薬物動態評価項目: Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体及び DXd の PK パラメータなど

Dato-DXd: ダトポタマブ　デルクステカン（datopotamab deruxtecan）、FU: 追跡調査（follow-up）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、HR: ホルモン受容体（hormone receptor）、HR+ BC: ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌、ICC: 医師選択化学療法（Investigator's Choice Chemotherapy）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、OS: 全生存期間（overall survival）、PFS: 無増悪生存期間（progression-free survival）、PK: 薬物動態（pharmacokinetics）、TNBC: トリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer）、TROP2: trophoblast cell surface antigen 2
a: 日本で組み入れられた被験者を日本人とした。

表 2.5.1-2　併合解析に含まれる臨床試験一覧

試験の相	試験課題名 治験実施計画書番号	試験目的	対象被験者	登録被験者数 1 回投与量	主な評価項目
第 III 相	Phase 3 randomized study of DS-1062a versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer with or without actionable genomic alterations （TROPION-Lung01）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	化学療法歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者	– Dato-DXd 群: 299 名 6.0 mg/kg – ドセタキセル群: 306 名 75.0 mg/m^2	有効性評価項目: PFS、OS、確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率など 安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見など 薬物動態評価項目: Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体及び DXd の PK パラメータなど
第 II 相	Phase 2, single-arm, open-label study of DS-1062a in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with actionable genomic alterations and progressed on or after applicable targeted therapy and platinum-based chemotherapy （TROPION-Lung05）	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	化学療法歴のある AGA 陽性の進行又は転移性 NSCLC 患者	Dato DXd: 137 名 6.0 mg/kg	有効性評価項目: PFS、OS、確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率など 安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見など 薬物動態評価項目: Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体及び DXd の PK パラメータなど

AGA: Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration）、Dato-DXd: ダトポタマブ　デルクステカン（datopotamab deruxtecan）NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、OS: 全生存期間（overall survival）、PFS: 無増悪生存期間（progression-free survival）、PK: 薬物動態（pharmacokinetics）、TROP2: trophoblast cell surface antigen 2

1.3.2　申請適応症に対する有効性及び安全性評価の概要

1.3.2.1　TROPION-Breast01 試験の概要

TB01 試験は、1～2 レジメンの化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした第 III 相、多施設国際共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験である。

本試験の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）ver.1.1 に基づく盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: BICR）判定による PFS 及び OS である。副次評価項目は、確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、治験責任医師の判定による PFS、最初及び 2 回目の後治療までの期間（time to first subsequent therapy: TFST 及び time to second subsequent therapy: TSST）、第 2 無増悪生存期間（second progression-free survival: PFS2）、及び患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）による European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）コア 30 項目生活の質質問票（30 item core quality of life questionnaire: QLQ-C30）のスケールに基づく無作為化から悪化した日までの期間（time from the date of randomization to the date of deterioration: TTD）、安全性、PK、並びに免疫原性である。

本試験では、被験者は Dato-DXd 群又は医師選択化学療法群（エリブリン、ビノレルビン、カペシタビン、又はゲムシタビン）に 1:1 の比で無作為に割り付けられた（それぞれ 365 名又は 367 名）。

1.3.2.2　TROPION-PanTumor01 試験の概要

TP01 試験は、標準的治療法に不応となった又は再発した乳癌患者を含む、進行又は転移性固形癌患者を対象に、主に Dato-DXd の安全性、忍容性、及び最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）の検討を目的とした、用量漸増パート及び展開用量パートからなる第 I 相、多施設共同、非盲検試験である。

本試験の評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、効果発現までの期間、PFS、OS、安全性、PK、及び免疫原性である。

用量漸増パートに NSCLC 患者 52 名及び TNBC 患者 44 名が登録された。用量漸増パートでの投与量は、0.27 mg/kg から開始し、escalation with overdose control（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（Bayesian logistic regression model: BLRM）を用いて 10.0 mg/kg まで増量した。展開用量パートの BC コホートには HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 41 名が登録された。

1.3.2.3　安全性併合解析の概要

TB01 試験及び TP01 試験の個別の解析結果に加え、TL01 試験及び TL05 試験を含めた各試験のデータを併合して評価した。

安全性の併合解析では、Dato-DXd の安全性の推定精度を高めることを目的として、TB01

試験及び TP01 試験に登録された HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者及び TNBC 患者のデータを併合した。また、TL01 試験及び TL05 試験の NSCLC 患者を含めたデータを併合した解析も実施した。データ併合にあたって、原疾患及び Dato-DXd の投与量の違いを考慮し、表 2.5.1-3 に示すグループ別に併合した。

- BC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した乳癌患者
- NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した NSCLC 患者
- BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した NSCLC 及び乳癌患者
- BC 及び NSCLC Dato-DXd ≥4 mg/kg 併合群: 4.0 mg/kg 以上の投与量（4.0、6.0、8.0、及び 10.0 mg/kg）を 3 週に 1 回投与した NSCLC 及び乳癌患者

また、曝露と有効性及び安全性との関係を明らかにするため、TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験の Dato-DXd 投与群を併合して解析データセットとし、主要な有効性及び安全性のエンドポイントについて曝露-反応解析を実施した（2.7.2.3.5）。

表 2.5.1-3　安全性の併合解析のための併合群

併合解析グループ	併合解析グループの対象被験者	併合解析グループの被験者数
BC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	6.0 mg/kg の Dato-DXd を 3 週に 1 回投与した手術不能又は転移性の乳癌患者 • TB01 試験 Dato-DXd 群: 360 名 • TP01 試験 TNBC コホート 6 mg/kg 群: 42 名 • TP01 試験 HR+ BC コホート 6 mg/kg 群: 41 名	443 名
NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	6.0 mg/kg の Dato-DXd を 3 週に 1 回投与した進行又は転移性 NSCLC 患者 • TL01 試験 Dato-DXd 群: 297 名 • TL05 試験: 137 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 6 mg/kg 群: 50 名	484 名
BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	6.0 mg/kg の Dato-DXd を 3 週に 1 回投与した進行又は転移性 NSCLC 患者、及び手術不能又は転移性の乳癌患者 • TB01 試験 Dato-DXd 群: 360 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 6 mg/kg 群: 50 名 • TP01 試験 TNBC コホート 6 mg/kg 群: 42 名 • TP01 試験 HR+ BC コホート 6 mg/kg 群: 41 名 • TL01 試験 Dato-DXd 群: 297 名 • TL05 試験: 137 名	927 名
BC 及び NSCLC Dato-DXd ≥4 mg/kg 併合群	≥4.0 mg/kg の Dato-DXd を 3 週に 1 回投与した進行又は転移性 NSCLC 患者、及び手術不能又は転移性乳癌患者 • TB01 試験 Dato-DXd 群: 360 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 4 mg/kg 群: 50 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 6 mg/kg 群: 50 名 • TP01 試験 TNBC コホート 6 mg/kg 群: 42 名 • TP01 試験 HR+ BC コホート 6 mg/kg 群: 41 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 8 mg/kg 群: 80 名 • TP01 試験 TNBC コホート 8 mg/kg 群: 2 名 • TP01 試験 NSCLC コホート 10 mg/kg 群: 8 名 • TL01 試験 Dato-DXd 群: 297 名 • TL05 試験: 137 名	1067 名

Dato-DXd: ダトポタマブ　デルクステカン（datopotamab deruxtecan）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、HR: ホルモン受容体（hormone receptor）、HR+ BC: ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、TNBC: トリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer）

1.3.3　臨床薬理学的評価の概観

ヒト生体試料を用いて、血漿タンパク結合率、血球移行率、ヒト血漿中安定性、代謝に関与するチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）、ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine diphosphate-glucuronosyltransferases: UGT）に対する代謝安定性、及び薬物トランスポーター等を評価した（2.7.2.2.1）。

乳癌及び NSCLC を含む固形癌患者での単回及び反復投与後の薬物動態は、TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験のデータを併合して評価した（2.7.2.3.1）。

また、TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験の Dato-DXd 投与群を併合して解析データセットとし、PPK 解析を実施して Dato-DXd 及び DXd の PK に及ぼす内因性又は外因性の要因を確認した（2.7.2.3.4）。

上記 4 試験のデータを併合して免疫原性解析を実施し、有効性、安全性、及び PK に及ぼ

す影響を評価した（2.7.2.4.1）。

Dato-DXd の QT 間隔に及ぼす影響は、TP01 試験で Dato-DXd を 0.27～10.0 mg/kg の範囲で投与された患者を対象に評価した（2.7.2.2.2.2.3）。

1.4　臨床試験計画及び本申請の妥当性

TB01 試験の実施に先立ち、令和[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（[redacted]、1.13.2）を実施し、同試験のデザイン等に関する相談を行った。

本申請の主たる試験である TB01 試験の対象は、1～2 レジメンの化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者とした。転移性乳癌に対する内分泌療法の選択肢がなくなった、もしくは内分泌療法が適応とならない患者の主な治療選択肢は化学療法（単剤療法又は 2 剤併用療法）である。単剤療法と併用療法の OS 延長効果と毒性のバランスを取るためには、逐次単剤化学療法が推奨される。この状況で望ましい薬剤としては、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン、及びエリブリンが挙げられる[9,10]。よって、これら 4 剤を医師選択化学療法に設定した。

TB01 試験の有効性の主要評価項目には、RECIST ver.1.1 に基づき BICR が判定する PFS 及び OS を設定した。これらの評価項目は、米国国立がん研究所乳癌運営委員会ワーキンググループが報告しているガイドライン[37]に基づき設定した。当該ガイドラインでは、予後不良疾患の主要評価項目として OS を推奨するとともに、増悪後の生存期間が長い HR 陽性 HER2 陰性疾患に対して頑健性が高く適切なエンドポイントとして PFS を推奨している。

OS は全般的な有効性を示す臨床的に意義のある直接的な指標と考えられている。欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）[38]及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）[39]のいずれのガイドラインでも、OS は最も妥当であり、かつ信頼できる評価項目とされている。

一方で無作為化第 III 相試験では、特に副作用や病勢進行のために化学療法を頻繁に変更する可能性のある患者を対象とする場合、PFS は新規抗がん剤の優越性を実証し、臨床的有用性を評価するのに適切な指標であると考えられる。PFS は後治療の影響を受けにくいと思われるため、頑健性の高い客観的評価項目である。また、EMA 及び FDA のいずれも、対象疾患や他の因子によっては、PFS も許容可能な評価項目としている。PFS は効果が高くリスク・ベネフィットプロファイルが許容可能な治療の試験には特に適している。

これらの理由から、PFS 及び OS で認められた延長効果を総合的に評価することで、医師選択化学療法に対する Dato-DXd の治療効果を適切に比較評価できると考えた。

TB01 試験及び TP01 試験の結果から、Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して有効であることが検証された。また、安全性は、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能であると考えられる。

化学療法歴のある手術不能又は再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する既存治療の有効性は限られていることから、高いアンメットメディカルニーズが存在する。Dato-DXd は良

好なベネフィット・リスクプロファイルを有しており、新規治療選択肢としての臨床的有用性がある。第一三共株式会社は TB01 試験及び TP01 試験で得られた結果から、Dato-DXd を本患者に供する臨床的有用性は高いと判断し、1.3.1 項に記載した臨床データパッケージで承認申請を行うこととした。

1.5　臨床試験の実施とデータの品質保証

本申請パッケージに含めた臨床試験は、ヘルシンキ宣言の原則及び Good Clinical Practice の基準、並びに試験実施国の法律及び規制に従い実施された。

参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 2005;10 Suppl 3:20-9.
3. Cardoso F, Mertz S, Sabelko K, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer Decade report (2005-2015): Global status of mBC decade report. Breast 2018.
4. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計 2023. Cancer statistics in Japan-2023 [Internet]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):66.
6. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju055.
7. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, et al. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. Curr Oncol. 2018;25(Suppl 1):S131-S141.
8. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-40.
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 4 2023. (Mar. 23, 2023).
11. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-76.
12. Rugo HS, Bardia A, Marme F, et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients

(pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). Congress Presentation (ESMO 2022) Abstract LBA76.

13. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(10):1367-74.
14. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015;33(6):594-601.
15. Twelves C, Awada A, Cortes J, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016;10:77-84.
16. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. Clin Cancer Res. 2011;17(14):4834-43.
17. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(4):792-9.
18. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2010;28(20):3256-63.
19. Barrios CH, Liu MC, Lee SC, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(1):121-31.
20. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007;25(33):5210-7.
21. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.
22. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007;8:219-25.
23. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. Eur J Cancer. 2019;112:57-65.
24. 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 薬物療法 2022 年 Ver.2/2023 年 6 月 30 日改訂. [Internet]. Available from: https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/

25. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.
26. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803.
27. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357(26):2666-76.
28. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(12):1980-6.
29. Cubas R, Li M, Chen C, et al. Trop2: a possible therapeutic target for late stage epithelial carcinomas. Biochim Biophys Acta. 2009;1796(2):309-14.
30. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. Genes Cancer. 2015;6(3-4):84-105.
31. Nakashima K, Shimada H, Ochiai T, et al. Serological identification of TROP2 by recombinant cDNA expression cloning using sera of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2004;112(6):1029-35.
32. Lin H, Huang JF, Qiu JR, et al. Significantly upregulated TACSTD2 and Cyclin D1 correlate with poor prognosis of invasive ductal breast cancer. Exp Mol Pathol. 2013;94(1):73-8.
33. Kobayashi H, Minami Y, Anami Y, et al. Expression of the GA733 gene family and its relationship to prognosis in pulmonary adenocarcinoma. Virchows Arch. 2010;457(1):69-76.
34. Mühlmann G, Spizzo G, Gostner J, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. J Clin Pathol. 2009;62(2):152-8.
35. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, et al. TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Mod Pathol. 2008;21(2):186-91.
36. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells. Mol Cancer Ther. 2021 Dec;20(12):2329-40.
37. Seidman A, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et al. National Cancer Institute Breast Cancer Steering Committee Working Group Report on Meaningful and Appropriate End Points for Clinical Trials in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(32):3259-68.
38. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Internet]. (Sep. 22, 2017). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
39. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical trial endpoints for the approval

of cancer drugs and biologics: Guidance for industry [Internet]. (December, 2018). Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download

2.　生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験では、水性注射剤を凍結した製剤（frozen liquid drug product: FL-DP）、並びに凍結乾燥粉末製剤（lyophilized powder drug product: Lyo-DP）である Clinical Lyo-DP（臨床試験用製剤）及び To-be-marketed Lyo-DP（市販予定製剤）の 3 種類の Dato-DXd 製剤を使用した。品質の同等性／同質性評価は、抗体、原薬、製剤を用いて、FL-DP、Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP 間で評価した。

FL-DP は、TP01 試験の NSCLC 患者及び乳癌患者に使用した。Clinical Lyo-DP は、TL05 試験の全部、TL01 試験及び TB01 試験の一部で使用した。To-be-marketed Lyo-DP は TB01 試験及び TL01 試験の一部で使用した。

開発段階で、抗体、原薬及び製剤の製法、並びに製造所の変更を実施した。FL-DP から Clinical Lyo-DP への変更は、抗体、原薬及び製剤の製造工程の変更などであった。Clinical Lyo-DP から To-be-marketed Lyo-DP への変更は、抗体、原薬及び製剤の製造所の変更に関連するものであった。

To-be-marketed Lyo-DP は Clinical Lyo-DP と同一処方の製剤である（2.7.1.1.1）。抗体、原薬及び製剤の製法変更時には、品質に関する同等性／同質性の評価を実施し、製法の変更前後で抗体、原薬及び製剤は同等／同質であることを確認した。製剤開発の経緯は 3.2.P.2.2 に、製剤工程の開発の経緯は 3.2.P.2.3 に示す。

同等性／同質性の臨床評価は、3 試験のノンコンパートメントモデル解析で算出した PK パラメータを用いて、FL-DP と Clinical Lyo-DP 間（TP01 試験及び TL05 試験）、Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP 間（TL05 試験及び TL01 試験）の PK を比較した。その結果、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の曝露は、製剤間（FL-DP と Clinical Lyo-DP 間、Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP 間）で同程度であった（2.7.1.3.1）。

また、PPK 解析の結果、製剤はクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす有意な共変量として選択されなかった。Dato-Dxd 及び Dxd の曝露について、製剤間に臨床的に意義のある差はないと考えられた。これらの結果は、ノンコンパートメントモデル解析で算出した PK パラメータの結果を裏付けるものであった（2.7.1.3.2、2.7.2.3.4）。TB01 試験、併合解析、及び PPK 解析の結果から、免疫原性が薬物動態、有効性、及び安全性に及ぼす影響は認められなかった（2.7.2.4.1）。

以上より、FL-DP、Clinical Lyo-DP、及び To-be-marketed Lyo-DP を比較した結果、製剤間に臨床的に意義のある差はないと考えられた。これらを踏まえ、To-be-marketed Lyo-DP を市販予定製剤として申請する上で、製剤間の PK の比較や各臨床試験データを併合して有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

Dato-DXd の薬物動態は TB01 試験、TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）、TL01 試験、及び TL05 試験において得られた結果に基づき評価した。TB01 試験ではスパースサンプリングが行われたため、ノンコンパートメント解析は実施しなかった。各臨床試験で、Dato-DXd 投与後の 3 つの測定対象（Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd）の薬物動態を評価した。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態プロファイル

3.1.1.1 単回投与

Dato-DXd 6.0 mg/kg 単回投与後の PK 評価時点における Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の濃度は、いずれも TB01 試験、TP01 試験（NSCLC 及び BC）、TL05 試験、並びに TL01 試験の間で類似していた。

Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の代表的な被験者（体重 66 kg）における全身クリアランス及び定常状態下の分布容積の幾何平均値は、それぞれ 566 mL/d（およそ 0.024 L/h）及び 3.52 L であった。また、Dato-DXd の t1/2 の中央値は 4.82 日であった。

Dato-DXd の全身曝露は 0.27～10.0 mg/kg の範囲で投与量に依存して上昇した。パワーモデルで検討した結果、4.0 mg/kg 以上の投与量で用量比例性が確認された。

3.1.1.2 反復投与

反復投与時の Dato-DXd の PK は TP01 試験の結果を用いて評価した。NSCLC 及び TNBC 患者では Cycle 1 及び Cycle 3 で、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では Cycle 1 でフル PK サンプリング（頻回採血）が行われた。NSCLC 患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg を反復投与したときの t1/2 の幾何平均値は Cycle 1 及び Cycle 3 でそれぞれ 4.71 日及び 5.43 日であり、概ね Cycle 3 で定常状態に到達すると考えられた。また、Dato-DXd 6.0 mg/kg を反復投与したときの Dato-DXd の AUCtau の累積率の幾何平均値は 1.29 であった。

3.1.2 内因性要因の影響

PPK 解析では、Dato-DXd 及び DXd の曝露に影響を与える共変量として、体重、年齢、性別、人種、実施国、肝機能、腎機能、ベースラインの腫瘍サイズ、癌種、ベースラインのアルブミン、抗 Dato-DXd 抗体、及び TROP2 発現状況を検討した。

Dato-DXd の線形クリアランス（linear clearance: CLlin）に対して体重、ベースラインのアルブミン、年齢、性別、及び実施国（日本及び非日本）が、中心コンパートメントの分布容積（central volume of distribution: Vc）に対して体重及び性別がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。また、DXd クリアランス（CL_{DXd}）に対して体重、ベースラインのアルブミン、AST、TBL、及び実施国（米国／日本、欧州、及びその他の実施国）が、DXd 分布容積（Vc_{DXd}）に対して体重及び性別がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択さ

れた。

年齢、性別、体重、ベースラインのアルブミン、人種、地域、ベースラインの腫瘍サイズ、癌種、TROP2 の発現、肝機能障害、腎機能障害、及び治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体による、Cycle 1 及び定常状態の Dato-DXd 並びに DXd の曝露への影響は、代表的な被験者と比較して概ね 80%～125%の範囲内であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

DXd のクリアランスへの影響は、DXd の消失経路が主に胆汁中排泄又は代謝であることを反映していると考えられる。PPK 解析の結果から、軽度及び中等度の腎機能障害患者、並びに軽度の肝機能障害患者に対して用量調節は不要と考えられた。中等度及び重度の肝機能障害患者、並びに重度の腎機能障害患者のデータは限定的であった。

ノンコンパートメント解析によって算出した薬物動態パラメータについて日本人と非日本人の結果を比較したところ、Dato-DXd 及び DXd のいずれも同程度であった。DXd の Tmax の中央値は日本人で約 7 時間、非日本人で約 22 時間であり、日本人と非日本人でわずかに異なったものの、これは PK 採血時点の間隔（投与開始後 7 時間の次が 24 時間）に起因するばらつきと考えられる。また、PPK 解析による個別 post-hoc 推定値に基づく定常状態の Dato-DXd 及び DXd の曝露は、日本とその他の実施国で同程度であった。

以上より、内因性要因によって用法・用量を調節する必要はないと考えられた。

3.1.3　薬物相互作用

3.1.3.1　　併用薬が DXd の薬物動態に与える影響

In vitro の検討から、DXd は、CYP3A4、P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）、乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein: BCRP）、多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance- associated protein: MRP）1、多剤毒性化合物排出トランスポーター（multidrug and toxin extrusion transporter: MATE）2-K、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質であることが確認された。また、UGT に対して高い安定性を示し、CYP3A4 及び OATP が重要な排泄経路であることが示唆された。

イトラコナゾール及びリトナビル併用時の DXd の PK への影響は生理学的薬物速度論モデルで評価した。イトラコナゾールは強力な CYP3A4 阻害剤であり、また、P-gp 及び BCRP の阻害作用を有する。リトナビルは強力な CYP3A4 及び OATP1B の阻害剤であり、P-gp 及び BCRP の阻害作用を有する Dato-DXd とイトラコナゾール及びリトナビル併用時の DXd の PK への薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）の影響は、トラスツズマブ　デルクステカンの DDI 試験結果と同程度であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。このことから、CYP3A、OATP1B、P-gp、及び BCRP 阻害剤併用時に、Dato-DXd の用量を調節する必要はないと考えられた。

3.1.3.2　DXd が併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro の検討で、臨床用量の DXd は CYP3A を含むその他主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6）に対する阻害作用並びに CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用を有さないことが示された。

また、DXd は P-gp 及び BCRP を含むその他の主要なトランスポーター（有機アニオントランスポーター［organic anion transporter: OAT］3、有機カチオントランスポーター［organic cation transporter: OCT］1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、胆汁酸塩排出ポンプ［bile salt export pump: BSEP］）に対する阻害作用を有さず、臨床用量の範囲では OAT1 及び OATP1B1 に対する阻害作用を示す可能性はないと考えられた。

3.2　薬力学

3.2.1　QTc 間隔に及ぼす影響

TP01 試験の結果を用いて、Dato-DXd 又は DXd の血漿中濃度と補正 QT 間隔（corrected QT interval: QTc）のベースラインからの変化量（ΔQTc）との関係を線型混合効果モデルで評価した。解析には 0.27～10.0 mg/kg の Dato-DXd が投与された NSCLC 患者 195 名、2205 点の Dato-DXd 及び 2203 点の DXd の心電図評価を含むデータセットを用いた。ΔQTc の傾きは、Dato-DXd 濃度及び DXd 濃度に対して統計学的に有意ではなく、ほぼ 0 と推定された。Dato-DXd 及び DXd の Cmax の幾何平均値での ΔQTc の 90% CI の上限は、8.0 mg/kg（最大耐用量［maximum tolerated dose: MTD］）投与時には 1.12～2.59 ms、6.0 mg/kg 投与時には 1.11～1.99 ms の範囲内であり、いずれも 10 ms を十分に下回った。したがって、Dato-DXd は臨床的に意味のある QTc 延長作用を有さないと考えられた。

3.3　曝露-反応解析

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした有効性に対する曝露-反応解析では、TB01 試験単独に加えて、TB01 試験及び TP01 試験（TNBC 患者を除く）の 2 試験、TB01 試験及び TP01 試験（TNBC 患者も含む）の 2 試験を対象にした解析を実施したが、結果はいずれも類似していた。

Dato-DXd の曝露上昇に伴い、奏効率、PFS、及び OS が改善する傾向が認められた。奏効率及び PFS と曝露の間に統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかったが、これらの結果は、解析対象集団の曝露範囲が限られていたことや、曝露と共変量の交絡が影響した可能性がある。一方、複数用量を投与された NSCLC 患者を対象とした解析では、4 mg/kg 群に比べて 6 mg/kg 群の有効性が上昇し、明確なベネフィットが示されている。また、OS については追跡期間が短いことから結果の解釈には注意が必要なものの、Dato-DXd の曝露と OS の間に統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた。

複数用量を投与された NSCLC 患者の有効性は、6.0 mg/kg でプラトーに近づいていた。これは、TB01 試験の 6.0 mg/kg の投与で PFS 及び奏効率との間に統計学的に有意な曝露-反応関係が認められなかったことと一致している。

TB01 試験、TP01 試験（NSCLC 患者 644 名、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 393 名、及び TNBC 患者 44 名）、TL01 試験、及び TL05 試験を対象に、有害事象発現（Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象）及び注目すべき有害事象発現（口腔粘膜炎／口内炎［全 Grade 及び Grade 2 以上］、治験薬と関連のある間質性肺疾患［interstitial lung disease: ILD］、及び眼表面毒性［全 Grade 及び Grade 2 以上］）に対する曝露-反応解析を実施した。上記のうち、治験薬と関連のある ILD 及び治験薬の投与中止に至った有害事象を除いた安全性エンドポイントに関して統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた。

3.4　用法・用量の設定根拠

TB01 試験での Dato-DXd の用法・用量は、先行する TP01 試験の結果に基づき設定した。TP01 試験では MTD は 8.0 mg/kg と判断された。用量漸増パート及び展開用量パートで Dato-DXd 4.0、6.0、又は 8.0 mg/kg を投与した被験者では、すべての投与群で有効性が認められたが、6.0 mg/kg は許容可能な毒性プロファイルを維持しつつ 4.0 mg/kg よりも良好な有効性を示した。一方、8.0 mg/kg の忍容性は 4.0 及び 6.0 mg/kg と比較して低く、8.0 mg/kg はさらに評価するべき至適用量とはいえなかった。さらに、用量漸増パートに TNBC 患者、展開用量パートに HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を組み入れ、Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与した結果、良好な有効性及び安全性プロファイルを示した。

TB01 試験では、医師選択化学療法群と Dato-DXd 群の有効性には統計学的に有意な差が認められ、6.0 mg/kg 投与で臨床的に意味のある有効性を示した。また、安全性はいずれも忍容かつ管理可能であった。

Dato-DXd 及び DXd の血漿中濃度は、NSCLC 患者と HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で類似していた。また、PPK 解析では、癌種はいずれの PK パラメータに対しても統計学的に有意な共変量として選択されず、推定された PK パラメータも癌種間で類似していたことから、Dato-DXd 及び DXd の PK は NSCLC 患者と HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者において同程度であると考えられた。

TB01 試験では、明確な有効性の曝露-反応関係は認められなかったものの、曝露が低い被験者ほど有効性が低い傾向が示された。TP01 試験の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした腫瘍増殖抑制（tumor growth inhibition：TGI）モデル解析では 4 mg/kg 群と比較して 6 mg/kg 群がより高い腫瘍縮小効果をもつことが示唆され、これは NSCLC 患者を対象とした解析の結果と類似している。

安全性の曝露-反応解析では、曝露と 8 つの安全性エンドポイントとの間に統計学的に有意な関係があることが示され、6.0 mg/kg を超える投与量はより多くの有害事象を引き起こす可能性が示された。

臨床試験の有効性及び安全性データ、PPK 解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果から、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に良好なベネフィット・リスクプロファ

イルをもたらす至適用量は 6.0 mg/kg と判断した。

3.5　免疫原性

Dato-DXd の免疫原性応答、並びに PK、有効性、及び安全性に対する免疫原性の影響は、TB01 試験及び併合解析（乳癌患者併合、NSCLC 患者併合、乳癌及び NSCLC 患者併合）により評価した。

ベースライン時及びベースライン後の抗 Dato-DXd 抗体の陽性率は TB01 試験と併合解析とで類似しており、その範囲は 17.7%～23.1%であった。また、抗 Dato-DXd 抗体の発現率も TB01 試験と併合解析とで類似しており、その範囲は 13.8%～18.0%であった。中和抗体の発現率は低く、TB01 試験と併合解析で 2.0%～2.9%の範囲であった。

乳癌及び NSCLC 患者併合では、試験期間を通して抗 Dato-DXd 抗体価の中央値は下限力価 30 と比較して低値であった。また、抗 Dato-DXd 抗体価は試験期間を通して上昇することはなく、免疫応答の誘導は起こらないことが示唆された。TB01 試験及び他の併合解析でも同様の結果が認められた。

TB01 試験、併合解析、及び PPK 解析結果から、抗 Dato-DXd 抗体が Dato-DXd の PK 及び有効性に及ぼす明らかな影響は認められなかった。また、抗 Dato-DXd 抗体は Dato-DXd の安全性に臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。

4.　有効性の概括評価

HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する Dato-DXd の有効性は、これらの患者を対象とした国際共同第 III 相試験（TROPION-Breast01 試験、以下 TB01 試験）及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（TROPION-PanTumor01 試験、以下 TP01 試験）の成績に基づき評価した。

TB01 試験は 2023 年 7 月 17 日、TP01 試験に登録された乳癌患者を対象とした主要解析は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をそれぞれデータカットオフ日とし、カットオフ日までに得られたデータの解析結果に基づき評価した。

4.1　TROPION-Breast01 試験

4.1.1　試験デザイン及び評価項目

TB01 試験は、1～2 レジメンの全身化学療法歴のある、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照の第 III 相試験である。対照薬は医師選択化学療法とし、エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン、又はゲムシタビンのいずれかとした。実施地域及び国は、アジア（日本、中国、台湾、韓国、インド）、北米（米国、カナダ）、南米（アルゼンチン、ブラジル）、欧州（ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、英国）、及びアフリカ（南アフリカ）とした。

対象は、登録前に実施医療機関で HR 陽性（ER 陽性又は PgR 陽性の少なくともいずれか［ER 又は PgR ≥ 1%］）及び HER2 陰性が確認されており、手術不能／転移性乳癌に対して 1～2 レジメンの標準化学療法歴を有する患者とした。転移性乳癌に対する ER／PgR の結果が複数ある患者については、直近の検査結果を用いて適格性を確認した。目標被験者数は約 700 名とし、適格と判定された被験者を、無作為に Dato-DXd 群又は医師選択化学療法群に 1:1 の比で割り付けた。割付時の層別因子は、化学療法の前治療数（1 レジメン、2 レジメン）、地理的地域（地域 1［米国、カナダ、欧州］、地域 2［世界のその他の地域］）、CDK4/6 阻害剤使用歴（あり、なし）とした。なお、2 レジメンの化学療法歴のある被験者の上限を 50%とし、CDK4/6 阻害剤使用歴のない被験者の上限を 49%とした。

Dato-DXd 群では 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。初回の投与時間は約 90 分とし、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮可能とした。医師選択化学療法群では、被験者の前治療歴を考慮した上で治験責任医師が薬剤を選択し（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン、又はゲムシタビンから 1 剤）、実施国での各薬剤の添付文書又は NCCN ガイドラインに従い投与した。治験薬の投与は、病勢進行、許容できない毒性の発現、又は同意撤回等の時点まで継続し、治験薬の投与中止後も各被験者の生存状況を追跡調査した。

有効性の主要評価項目は BICR 評価に基づく PFS 及び OS とした。有効性の副次評価項目は、以下のとおりとした。

- BICR 及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率

- BICR 及び治験責任医師評価に基づく奏効期間
- BICR 及び治験責任医師評価に基づく病勢コントロール率
- 治験責任医師評価に基づく PFS
- TFST
- TSST
- PFS2
- 患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）による EORTC QLQ-C30 の痛みのスケールに基づく疼痛の TTD
- PRO による EORTC QLQ-C30 の身体機能のスケールに基づく身体機能の TTD
- PRO による EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態／生活の質（global health status/quality of life: GHS/QOL）のスケールに基づく GHS/QOL の TTD

BICR 及び治験責任医師は、RECIST ver.1.1 に準じて治療効果の判定を行った。なお、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（奏効率、病勢コントロール率、奏効期間など）は、確定完全奏効（complete response: CR）／部分奏効（partial response: PR）を用いて評価した。

腫瘍評価は最初の 48 週間は 6 週間ごとに、その後は 9 週間ごとにコンピュータ断層撮影（computed tomography: CT）又は磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）により実施した。なお、本試験では医師選択化学療法群で投与される治験薬の投与方法、及び投与スケジュールが異なるため、非盲検デザインを選択した。

4.1.2　統計解析手法

4.1.2.1　被験者数の設定

PFS 及び OS の群間差を十分な検出力で評価可能な被験者数として、目標被験者数を 700 名（Dato-DXd 群 350 名、医師選択化学療法群 350 名）とした。

両側有意水準を 1.0%、検出力 99%以上とすると、PFS のハザード比 0.55（医師選択化学療法群の PFS の中央値を 4.7 ヵ月とした場合、Dato-DXd 群の PFS の中央値が 8.5 ヵ月に相当）を検出するために必要な PFS イベント数は 419 件である。

また、両側有意水準を 5.0%、検出力を 85%とすると、OS のハザード比 0.75（医師選択化学療法群の OS の中央値を 19.0 ヵ月とした場合、Dato-DXd 群の OS の中央値が 25.3 ヵ月に相当）を検出するために必要な OS イベント数は 444 件である。

4.1.2.2　統計解析

有効性解析の主たる対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とし、各被験者を無作為に割り付けられた群に含めて解析した（Intent-to-treat 解析）。

本試験では、独立した 2 つの主要評価項目として BICR 評価に基づく PFS と OS を設定し、PFS 又は OS のいずれか又は両方で医師選択化学療法に対する Dato-DXd の優越性が検証された場合に、有効性の主要評価項目を達成したとみなすこととした。また、OS につい

ては 2 回の中間解析を計画した。PFS の主要解析は、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の両投与群合わせて 419 件の PFS イベント集積後に実施し、この際、1 回目の OS の中間解析を実施することとした。2 回目の OS の中間解析は、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の両投与群合わせて OS イベントが約 355 件発生した時点で実施することとした。OS の最終解析は、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の両投与群合わせて OS イベントが約 444 件発生した時点で実施することとした。

PFS 及び OS の解析では、各群の PFS 曲線及び OS 曲線を Kaplan-Meier 法により推定し、PFS 及び OS の中央値及び 95% CI を算出した。層別 log-rank 検定を用いて 2 群間の PFS 及び OS を比較し、ハザード比、並びに 95% CI 及び *P* 値を算出した。ハザード比は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定し、プロファイル尤度法を用いてその 95% CI を算出した。

検定全体での第一種の過誤を両側 5%にコントロールするため、多重性の調整を行った。2 つの主要評価項目のうち、PFS の主要解析に α 水準として 1.0%を割り当て、残り 4.0%の α 水準を OS の解析に割り当てることとした。PFS の主要解析での *P* 値が α 水準を下回った場合、PFS に割り当てた 1.0%の第一種の過誤率を OS に割り当て直し、第一種の過誤率（両側）を合計 5.0%とした。また、O'Brien-Fleming 型の消費関数に近似した Lan DeMets 法を用い、OS の解析全体で検定全体としての第一種の過誤率（両側）を維持することとした。

4.1.3　主要評価項目に対する考察

PFS は、新規抗がん治療の優越性を証明するための無作為化第 III 相試験で臨床的有益性を示す適切な指標であり、治療効果が高く、許容できるベネフィット・リスクプロファイルを有する抗がん治療を試験する場合には特に適している。また、PFS は後治療による影響を受けにくいため、治療薬の直接的ベネフィットを直接的に示す指標である。

一方、OS は全般的な有効性を示す臨床的に意義のある直接的指標であり、新規抗がん治療の優越性を証明する無作為化第 III 相試験では従来標準指標と考えられている。しかし OS は観察に時間を要し、以降の治療による交絡を受ける可能性がある。

このことから、本申請の主たる試験である TB01 試験では、OS と PFS という独立した 2 つの主要評価項目を設定した。なお、PFS については BICR が評価することで評価バイアスを最小化し、適切に評価可能と考えた。

4.1.4　対象被験者集団の特性

4.1.4.1　被験者の内訳

FAS に含まれる無作為割付された被験者は 732 名であり、内訳は Dato-DXd 群が 365 名、医師選択化学療法群が 367 名であった。Dato-DXd 群の 360 名（98.6%）及び医師選択化学療法群の 351 名（95.6%）に治験薬が投与された。

データカットオフ日時点で、Dato-DXd 群の 93 名（25.8%）及び医師選択化学療法群の 39

名（11.1%）が治験薬の投与を継続しており、Dato-DXd 群 267 名（74.2%）、医師選択化学療法群 312 名（88.9%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は RECIST に基づく進行（progressive disease: PD）（Dato-DXd 群 229 名［63.6%］、医師選択化学療法群 240 名［68.4%］）であった。データカットオフ時点で Dato-DXd 群では 268 名（73.4%）、医師選択化学療法群では 255 名（69.5%）が試験を継続していた。主な中止理由は、死亡（Dato-DXd 群 76 名［20.8%］及び医師選択化学療法群 86 名［23.4%］）であった。

4.1.4.2　被験者の人口統計及びベースラインの特徴

各群の被験者背景に明確な違いは認められなかった。年齢の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 56（29～86）歳、医師選択化学療法群で 54（28～86）歳であった。性別はほとんどの被験者が女性であった（Dato-DXd 群: 360 名［98.6%］、医師選択化学療法群: 363 名［98.9%］、以下同順）。地理的地域が地域 1（米国、カナダ、欧州）であったのは 50.3%（51.0%、49.6%）であり、地域 2（世界のその他の地域）であったのは 49.7%（49.0%、50.4%）であった。日本人は全体の 9.6%（32 名［8.8%］、38 名［10.4%］）であった。

化学療法の前治療数が 1 レジメンであったのは 62.0%（62.7%、61.3%）であり、2 レジメンであったのは 37.7%（37.0%、38.4%）であった。CDK4/6 阻害剤使用歴を有したのは 82.5%（83.3%、81.7%）であった。全体として、無作為化に大きな不均衡は認められなかった。

4.1.5　有効性の結果

4.1.5.1　主要評価項目

BICR 評価に基づく無増悪生存期間

BICR 評価に基づく PFS の主要解析の結果を表 2.5.4-1 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。

BICR 評価に基づく PFS で、Dato-DXd 群は医師選択化学療法群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した（ハザード比［95% CI］: 0.63［0.52～0.76］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.01）。BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 6.9（5.7～7.4）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.9（4.2～5.5）ヵ月であった。3、6、及び 9 ヵ月時点での推定無増悪生存率も、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で一貫して高く、Dato-DXd 群で良好な結果が認められた（Dato-DXd 群: 75.5%、53.3%、及び 37.5%、医師選択化学療法群: 66.4%、38.5%、及び 18.7%）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 曲線では早期から投与群間に明らかな乖離が認められており、その乖離は試験期間を通して維持されていた。

また、感度分析の結果は主解析の結果と同様であり、解析結果の頑健性が確認された（2.7.3.3.1.2.1）。

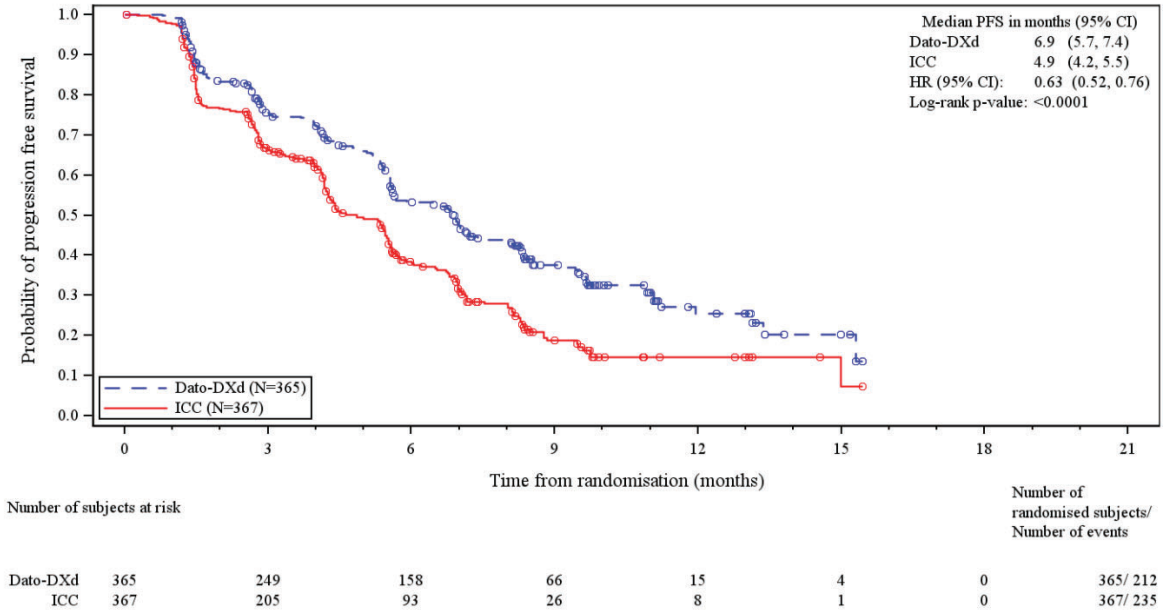
表 2.5.4-1　盲検下独立効果判定機関評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd 群 (N = 365)	ICC 群 (N = 367)
Total events [a], n (%)	212 (58.1)	235 (64.0)
RECIST progression	201 (55.1)	218 (59.4)
Death in the absence of progression	11 (3.0)	17 (4.6)
Censored subjects, n (%)	153 (41.9)	132 (36.0)
Censored RECIST progression [b]	3 (0.8)	3 (0.8)
Censored death [c]	9 (2.5)	15 (4.1)
Progression-free at time of analysis	132 (36.2)	98 (26.7)
Lost to FU	0	0
Withdrawn consent	9 (2.5)	16 (4.4)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0
Median progression-free survival (months) [d]	6.9	4.9
95% CI for median progression-free survival [d]	5.7, 7.4	4.2, 5.5
Progression-free survival rate at 3 months (%) [d]	75.5	66.4
95% CI for progression-free survival rate at 3 months [d]	70.6, 79.7	61.1, 71.2
Progression-free survival rate at 6 months (%) [d]	53.3	38.5
95% CI for progression-free survival rate at 6 months [d]	47.7, 58.5	32.8, 44.1
Progression-free survival rate at 9 months (%) [d]	37.5	18.7
95% CI for progression-free survival rate at 9 months [d]	31.9, 43.2	13.8, 24.3
Hazard ratio [e]	0.63	—
95% CI for hazard ratio [e]	0.52, 0.76	—
99% CI for hazard ratio [e]	0.49, 0.80	—
2-sided p-value [f]	< 0.0001	—
Median (range) duration of FU in censored subjects	8.1 (0.0 - 15.4)	4.0 (0.0 - 15.4)

a　Only includes progression events that occur within 2 assessments of the last evaluable assessment.
b　RECIST progression event occurred ≥ 2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).
c　Death occurred ≥ 2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).
d　Calculated using the Kaplan-Meier technique.
e　The analysis was performed using a stratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. A hazard ratio < 1 favors Dato-DXd to be associated with a longer progression-free survival than ICC.
f　Calculated using a stratified log-rank test adjusting for the stratification factors of number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.

Progression was determined by BICR assessment, RECIST 1.1.
BICR = blinded independent central review; CDK4/6 = cyclin-dependent kinases 4 and 6; CI = confidence interval; FU = follow-up; ICC = Investigator's choice of chemotherapy; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group; — = not applicable; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.IA1

図 2.5.4-1　盲検下独立効果判定機関評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS）



Number of subjects at risk

								Number of randomised subjects/ Number of events
Dato-DXd	365	249	158	66	15	4	0	365/ 212
ICC	367	205	93	26	8	1	0	367/ 235

Circle indicates a censored observation. RECIST version 1.1. 2-sided p-value.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = number of subjects per treatment group; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.2.IA1

全生存期間

OS の中間解析（1 回目）の結果を表 2.5.4-2 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。

OS の中間解析（1 回目）時点で、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS のハザード比（95% CI）は 0.84（0.62～1.14）であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意な OS の延長は認められなかったものの（層別 log-rank 検定: P = 0.2615、事前に設定した有意水準［両側］: 0.000608）、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が認められた。OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 16.1（16.1～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で未達（16.5 ヵ月～推定不能）であった。

6 ヵ月時点での推定生存率は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高い結果であった（Dato-DXd 群: 93.0%、医師選択化学療法群: 87.9%）。

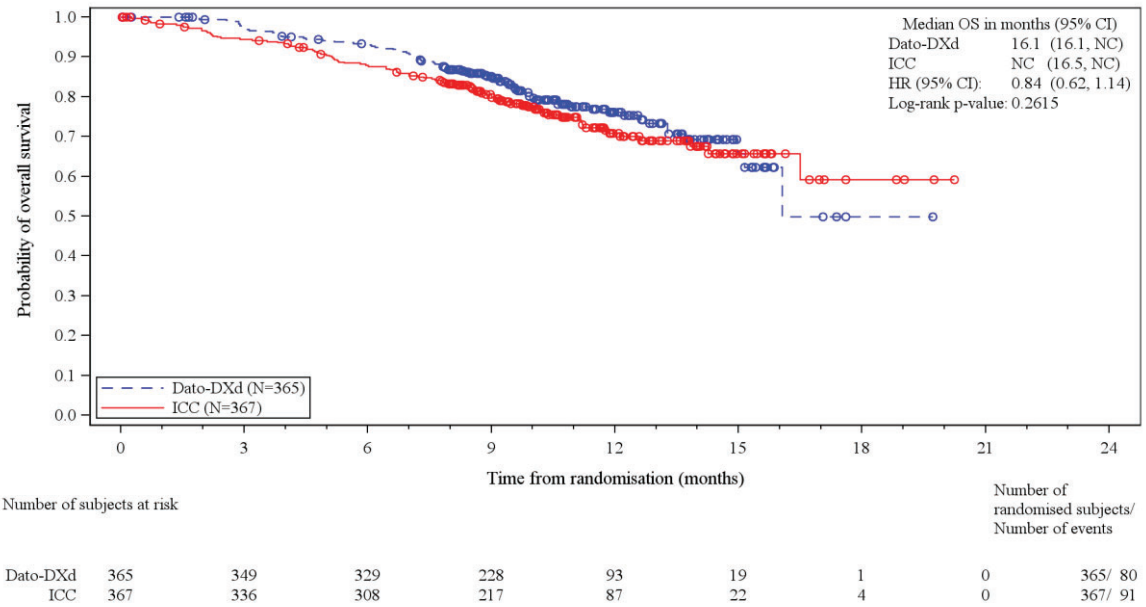
表 2.5.4-2　全生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd 群 (N = 365)	ICC 群 (N = 367)
Death, n (%)	80 (21.9)	91 (24.8)
Censored subjects, n (%)	285 (78.1)	276 (75.2)
Still in survival follow up [a]	268 (73.4)	255 (69.5)
Terminated prior to death [b]	17 (4.7)	21 (5.7)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	17 (4.7)	21 (5.7)
Median overall survival (months) [c]	16.1	NC
95% CI for median overall survival [c]	16.1, NC	16.5, NC
Survival rate at 6 months (%) [c]	93.0	87.9
95% CI for survival rate at 6 months [c]	89.8, 95.2	84.0, 90.9
Hazard ratio [d]	0.84	—
95% CI for hazard ratio [d]	0.62, 1.14	—
99.94% CI for hazard ratio – adjusted for multiplicity [d f]	0.49, 1.43	—
2-sided p-value [e]	0.2615	—
Median (range) duration of follow-up in censored subjects	10.3 (0.0 - 19.7)	10.3 (0.0 - 20.2)
Median (range) duration of follow-up in all subjects	9.8 (0.0 - 19.7)	9.6 (0.0 - 20.2)

a Includes subjects known to be alive at data cut-off date.
b Includes subjects with unknown survival status or subjects who were lost to follow-up.
c Calculated using the Kaplan-Meier technique.
d The analysis was performed using a stratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. A hazard ratio < 1 favours Dato-DXd to be associated with a longer overall survival than ICC.
e Calculated using a stratified log-rank test adjusting for the stratification factors of number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK 4/6 inhibitor.
f Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming boundary with observed number of events, the boundary for declaring statistical significance is 0.06% for a 5% overall alpha.

Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
Of the 38 withdrawn consent subjects, 19 had their survival status confirmed at the DCO.
CDK4/6 = cyclin-dependent kinases 4 and 6; CI = confidence interval; DCO = data cut-off; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group; — = not applicable; NC = not calculated.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1.IA1

図 2.5.4-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS）



Circle indicates a censored observation. 2-sided p-value.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = number of subjects per treatment group; NC = not calculated; OS = overall survival.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.2.IA1

4.1.5.2　サブグループ解析

BICR 評価に基づく無増悪生存期間

TB01 試験の BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析の結果の詳細は 2.7.3.3.1.4.1 に記載した。

BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析では、事前に設定したすべてのサブグループで医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群のハザード比の点推定値が 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。なお、本解析結果は、多重性の調整がなされていないこと、サブグループの数が多いこと、及びいくつかのサブグループでは被験者数やイベント数が少ないことから、慎重に解釈する必要がある。

全生存期間

TB01 試験の OS のサブグループ解析の結果の詳細は 2.7.3.3.1.4.2 に記載した。

OS では、事前に設定したほとんどのサブグループで、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。なお、本解析結果は、多重性の調整がなされていないこと、サブグループの数が多いこと、及びいくつかのサブグループでは被験者数やイベント数が少ないことから、慎重に解釈する必要がある。

4.1.5.3　副次評価項目

TB01 試験の有効性の副次評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.1.3 に記載した。

Dato-DXd 群の医師選択化学療法群に対する臨床的有用性は、BICR 評価、治験責任医師判定、及び患者報告に基づくすべての有効性副次評価項目によってさらに裏付けられた。

治験責任医師評価に基づく無増悪生存期間

治験責任医師評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 6.9（5.9～7.1）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.5（4.2～5.5）ヵ月であり（ハザード比［95% CI］: 0.64［0.53～0.76］）、BICR 評価に基づく結果と同様に Dato-DXd 群で延長が認められた。

奏効率及び病勢コントロール率

奏効した患者では、BICR 判定に基づく確定奏効率は Dato-DXd 群で 36.44%、医師選択化学療法群で 22.89%であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高い奏効率を示した（オッズ比［95% CI］: 1.95［1.41～2.71］）。BICR 評価に基づく 12 週時の病勢コントロール率は Dato-DXd 群で 75.34%、医師選択化学療法群で 63.76%であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高い病勢コントロール率を示した（オッズ比［95% CI］: 1.75［1.27～2.42］）。

奏効期間及び効果発現までの期間

BICR 評価に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 6.7（5.6～9.8）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.7（4.9～6.8）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった。BICR 評価に基づく効果発現までの期間の中央値（第 1 四分位～第 3 四分位）は Dato-DXd 群で 2.7（1.4～3.9）ヵ月、医師選択化学療法群で 2.6（1.4～2.9）ヵ月であり、医師選択化学療法群と Dato-DXd 群で類似していた。

最初の後治療までの期間（TFST）及び 2 回目の後治療までの期間（TSST）

TFST の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 8.2（7.4～8.9）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.0（4.6～5.7）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.53［0.45～0.64］）。TSST の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 13.3（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 11.5（10.3～13.1）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.75［0.59～0.96］）。

治験責任医師評価に基づく第 2 無増悪生存期間（PFS2）

PFS2 の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 12.7（11.1～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 10.4（9.5～12.6）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長い結果であり（ハザード比［95% CI］: 0.71［0.55～0.92］）、Dato-DXd の投与中止後も、

Dato-DXd を用いた治療によるベネフィットが認められた。

患者報告アウトカムの結果

疼痛の TTD の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 3.5（2.8～5.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 2.8（2.1～3.4）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.85［0.68～1.07］）。身体機能の TTD の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 5.6（3.5～10.5）ヵ月、医師選択化学療法群で 3.5（2.2～4.9）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.77［0.61～0.99］）。GHS/QOL の TTD の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 3.4（2.1～5.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 2.1（1.5～2.9）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.85［0.68～1.06］）。

4.1.5.4　その他の有効性評価項目

Dato-DXd は、試験登録時の腫瘍の TROP2 の発現状況によらず有効であった（5.3.5.1-3）。TROP2 の発現状況は Dato-DXd 及び DXd のいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.10）。曝露-反応関係は、TROP2 の発現状況に影響を受けなかった（5.3.5.3-1）。

4.1.5.5　日本人集団の結果

日本で組み入れられた被験者を日本人とみなし、日本人集団での成績を評価した。TB01 試験の日本人集団での有効性の結果の詳細は 2.7.3.3.1.5 に記載した。

FAS に含まれる日本人は 70 名（Dato-DXd 群 32 名、医師選択化学療法群 38 名）であった。Dato-DXd 群の 31 名（96.9%）及び医師選択化学療法群の 38 名（100%）に治験薬が投与された。データカットオフ日時点で、Dato-DXd 群の 9 名（29.0%）及び医師選択化学療法群の 4 名（10.5%）が治験薬の投与を継続しており、治験薬の投与が中止された被験者は、Dato-DXd 群で 22 名（71.0%）、医師選択化学療法群で 34 名（89.5%）であった。主な中止理由は RECIST ver.1.1 に基づく PD（Dato-DXd 群 19 名［61.3%］、医師選択化学療法群 27 名［71.1%］）であった。

データカットオフ時点で Dato-DXd 群の 22 名（68.8%）、医師選択化学療法群の 31 名（81.6%）が治験を継続しており、Dato-DXd 群の 10 名（31.3%）、医師選択化学療法群の 7 名（18.4%）が治験を中止した。主な中止理由は、死亡（Dato-DXd 群: 8 名［25.0%］、医師選択化学療法群: 6 名［18.4%］）であった。

日本人集団と全体集団の間で被験者背景に明確な差はなかった。また、日本人集団の被験者数は少ないため慎重に解釈する必要があるが、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の間に明確な違いは認められなかった。FAS に含まれる日本人集団では、年齢の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 57.5（29～76）歳、医師選択化学療法群で 57.5（36～79）歳であった。化学療法の前治療数が 1 レジメンであったのは 62.9%（Dato-DXd 群 62.5%、医師選択化学

療法群 63.2%、以下同順）であり、2 レジメンであったのは 37.1%（37.5%、36.8%）であった。CDK4/6 阻害剤使用歴を有したのは 81.4%（75.0%、86.8%）であった。

FAS に含まれる日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 5.6（4.2～7.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.4（2.8～7.2）ヵ月であり、Dato-DXd 群で数値的に長かった。医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 0.79（0.45～1.37）であった（表 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-4）。

FAS に含まれる日本人集団での OS のイベント数は Dato-DXd 群で 9 件、医師選択化学療法群で 6 件であり、OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 15.0（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 13.8（13.8～推定不能）ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった。医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 1.49（0.53～4.51）であった（表 2.7.3.3-17、図 2.7.3.3-5）。

FAS に含まれる日本人集団での BICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は、Dato-DXd 群で 40.63（25.26～58.08）%、医師選択化学療法群で 26.32（14.78～42.37）%であり、Dato-DXd 群で高かった（オッズ比［95% CI］: 1.92［0.70～5.37］）。奏効期間の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 4.2（4.2～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.2（2.1～7.1）ヵ月であり、両群で同程度であった。

BICR 評価に基づく PFS について、日本人集団での医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 0.79 であり、全体集団と同様に 1 未満の値であった。また、全体集団での PFS の主要解析で認められたハザード比の 95% CI（0.52～0.76）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.45～1.37）に含まれていた。よって、日本人集団の症例数が限定的であるため結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の PFS の結果は概ね類似していると考える。また、OS 中間解析で、日本人集団の医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値 1.49 は 1 を超えていたものの、全体集団での OS 中間解析で認められたハザード比の 95% CI（0.62～1.14）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.53～4.51）に含まれていた。よって、全体集団で OS が統計学的に有意ではないこと及びイベント発生率が低いことに加え、日本人集団の症例数が限定的であることから結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の OS の結果は概ね類似していると考える。

以上の結果から、全体集団と日本人集団の有効性の結果は概ね類似していると考えられ、日本人集団でも Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。

4.2　TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌）

本資料に示す TP01 試験の成績は、展開用量パートに登録された被験者のうち HR 陽性 HER2 陰性乳癌を有する被験者のデータとした。

4.2.1　試験デザイン及び評価項目

TP01 試験は、日本及び米国で実施した第 I 相、多施設共同、非盲検試験であり、用量漸

増パート及び展開用量パートの 2 つのパートから構成した。用量漸増パートでは最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）及び展開用量パートの推奨用量を検討し、展開用量パートでは、各癌種に対する設定用量での忍容性、安全性、及び有効性を検討する 2 段階デザインとした。

切除不能又は転移性乳癌患者として、用量漸増パートに TNBC 患者、展開用量パートに HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を組み入れ、Dato-DXd の有効性及び安全性を検討した。

有効性の評価項目は、BICR 判定及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床的有効率、効果発現までの期間、PFS、及び OS とした。腫瘍効果の判定は、RECIST ver.1.1 に準じて治験責任医師又は治験分担医師、及び治験依頼者指定の独立中央画像診断機関で実施した。なお、腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（奏効率、病勢コントロール率、奏効期間など）は、確定 CR／PR を用いて評価した。

TNBC 患者では 6.0 又は 8.0 mg/kg、また、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では 6.0 mg/kg の Dato-DXd が投与された。Dato-DXd の投与方法は、登録された群の規定の用量を 3 週に 1 回点滴静脈内投与することとし、初回は約 90 分かけて、初回投与時の忍容性が良好であれば 2 回目以降は約 30 分かけて投与した。腫瘍評価は Cycle 1 Day 1 の初回投与から 36 週間は 6 週ごと、それ以降は 12 週ごとに、CT 又は MRI により実施した。

4.2.2　統計解析手法

4.2.2.1　被験者数の設定

用量漸増パートの被験者数は実際の結果を考慮して決定し、正式な統計学的評価は行っていない。

展開用量パートの HR 陽性 HER2 陰性乳癌コホートでは、奏効率の推定に十分な統計学的精度が得られる被験者数として、約 40 名の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を登録した。

目標奏効率を 35%超と仮定した場合（HR 陽性 HER2 陰性乳癌コホートでの対立仮説）、被験者 40 名のうち 10 名未満で奏効を認める可能性は 10%未満となる。帰無仮説として期待奏効率を 20%と仮定した場合、被験者 40 名のうち 13 名超で奏効を認める可能性（奏効率が 35%超）を認める可能性は 5%未満となる。

4.2.2.2　統計解析

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。FAS は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。確定奏効率及び病勢コントロール率は、点推定値及び Clopper-Pearson 法に基づく 95% CI を算出した。奏効期間、PFS、及び OS は、Kaplan-Meier 法を用いて生存分布を推定し、結果を図で示した。さらに、中央値及び Brookmeyer and Crowley 法に基づく 95% CI を算出した。

4.2.3　対象被験者集団の特性

4.2.3.1　被験者の内訳及び曝露状況

FAS に含まれた HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の被験者数は 41 名であり、試験期間（初回投与日からデータカットオフ日までの期間）の中央値（範囲）は 13.7（9～16）ヵ月であった。治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 4.83（0.7～14.9）ヵ月であった。

データカットオフ時点で 5 名（12.2%）が治験薬の投与を継続しており、36 名（87.8%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、RECIST ver.1.1 に基づく PD が 58.5%（24/41）であった。

4.2.3.2　被験者の人口統計及びベースラインの特徴

FAS に含まれた HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の年齢の中央値（範囲）は 57.0（33～75）歳、性別は女性が 97.6%（40 名）、男性が 2.4%（1 名）であった。人種は主に白人（29 名［70.7%］）又はアジア人（8 名［19.5%］）であり、日本人は 6 名（14.6%）であった。ECOG PS は 0 が 20 名（48.8%）、1 が 21 名（51.2%）であった。

すべての被験者が全身療法の前治療を受けていた。半数以上の被験者は BRCA 遺伝子変異陰性であった。すべての被験者が内分泌療法及び化学療法を受けていた。CDK4/6 阻害薬は 39 名（95.1%）、カペシタビンは 34 名（82.9%）、タキサン系薬剤は 24 名（58.5%）、アントラサイクリン系薬剤は 22 名（53.7%）が使用していた。

4.2.4　有効性の結果

TP01 試験の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の有効性の結果の詳細は 2.7.3.3.2.2 に記載した。HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者での BICR 評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 26.8（14.2～42.9）%、治験責任医師評価に基づく確定奏効率（95% CI）は 29.3（16.1～45.5）%であった。BICR 評価に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（4.4 ヵ月～推定不能）であり、治験責任医師評価に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（2.9 ヵ月～推定不能）であった。

BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は 8.3（5.5～11.1）ヵ月、治験責任医師評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.6（4.1～6.9）ヵ月であった。

OS の中央値（95% CI）は推定不能（10.1 ヵ月～推定不能）であり、12 ヵ月時点の推定生存率（95% CI）は 56.8（39.1～71.2）%であった。

これらの結果から、再発又は難治性の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者での、Dato-DXd の有効性及び効果の持続性が示されていると考えられた。

4.3　有効性のまとめ

TB01 試験では主要評価項目を BICR 評価に基づく PFS 及び OS として、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者での、医師選択化学療法に対する Dato-DXd の優越性を評価した。

BICR 評価に基づく PFS で、Dato-DXd 群は医師選択化学療法群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した（ハザード比［95% CI］: 0.63［0.52～0.76］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.01）。BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 6.9（5.7～7.4）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.9（4.2～5.5）ヵ月であった。

OS の中間解析（1 回目）時点で、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS のハザード比（95% CI）は 0.84（0.62～1.14）であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意な OS の延長は認められなかったものの（層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.000608）、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が認められた。OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 16.1（16.1～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で未達（16.5 ヵ月～推定不能）であった。また、6 ヵ月時点での推定生存率は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高い結果であった。

BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析では、事前に設定したすべてのサブグループで医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群のハザード比の点推定値が 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。

また、中間解析（1 回目）時点での OS のサブグループ解析では、事前に設定したほとんどのサブグループで、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された

FAS に含まれる日本人集団での BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 5.6（4.2～7.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.4（2.8～7.2）ヵ月であり、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 0.79（0.45～1.37）であった。

中間解析（1 回目）時点での FAS に含まれる日本人集団での OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 15.0（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 13.8（13.8～推定不能）ヵ月であり、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 1.49（0.53～4.51）であった。

BICR 評価に基づく PFS について、日本人集団での医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 0.79 であり、全体集団と同様に 1 未満の値であった。また、全体集団での PFS の主要解析で認められたハザード比の 95% CI（0.52～0.76）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.45～1.37）に含まれていた。よって、日本人集団の症例数が限定的であるため結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の PFS の結果は概ね類似していると考える。また、OS 中間解析で認められた日本人集団での医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 1.49 であり、1 を超えていたものの、全体集団での OS 中間解析で認められたハザード比の 95% CI（0.62～1.14）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.53～4.51）に含まれていた。よって、全体集団で OS が統計学的に有意ではないこと、イベント発生率が低いこと、及び日本人集団の症例

数が限定的であることから結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の OS の結果も概ね類似していると考える。

Dato-DXd 群の医師選択化学療法群に対する臨床的有用性は、BICR 評価、治験責任医師判定、及び患者報告に基づくすべての有効性副次評価項目によってさらに裏付けられた。確定奏効率及び奏効期間は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好であった。また、TFST、TSST、及び PFS2 の中央値は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で改善が認められた。このことは、Dato-DXd の効果が初回の病勢進行以降も継続して有益であることを裏付けている。さらに、PRO に基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD は、いずれも医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で延長が認められ、Dato-DXd の投与による治療効果が患者の生活の質（quality of life: QOL）の改善と関連していることが示された。

Dato-DXd は、試験登録時の腫瘍の TROP2 の発現状況によらず有効であった。TROP2 の発現状況は Dato-DXd 及び DXd のいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。曝露-反応関係は、TROP2 の発現状況に影響を受けなかった。

以上より、Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対して、既存の単剤化学療法と比較して高くて持続的な抗腫瘍効果及び生存期間の延長を示し、臨床的に意義のある有効性を示すと考える。

5.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の概観

1〜2 レジメンの化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する Dato-DXd の安全性は、これらの患者を対象とした第 III 相試験である TB01 試験の成績に基づき評価した。TB01 試験の安全性解析対象集団（無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者）は 711 名であり、内訳は Dato-DXd 群 360 名、医師選択化学療法群 351 名であった。このうち、日本で組み入れられた被験者を日本人とみなし、日本人集団 69 名（Dato-DXd 群 31 名、医師選択化学療法群 38 名）での安全性を評価した。

安全性評価の参考として、TB01 試験の安全性データに、HR 陽性 HER2 陰性乳癌、TNBC、及び NSCLC を対象とした TP01 試験、並びに NSCLC を対象とした TL01 試験及び TL05 試験で Dato-DXd 6.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg 以上の用量が投与された被験者の安全性データを併合して、解析した（表 2.7.4.1-3）。

5.2　安全性データの評価方法

安全性データの評価方法は 2.7.4.1.1 に示す。

いずれの試験でも、有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾病と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

有害事象の収集期間は、同意取得時から投与期間全体及び安全性追跡期間（治験薬の投与中止後 28 日間［+7 日］）まで、又は後治療開始前日までとした。

有害事象の評価項目として、有害事象名（医師記載用語）、有害事象発現日及び消失日、重症度、重篤性、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、有害事象による試験の中止、有害事象に対する治療、並びに転帰を、有害事象ごとに収集した。

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）version 26.0 で読み替えた。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0 又は 4.03（TP01 試験の治験実施計画書第 5 版改訂以前に登録された NSCLC 患者のみ）に基づいて分類した。

Dato-DXd の臨床試験データ、非臨床試験成績、疫学情報、及び類薬の文献情報に基づき、ILD／肺臓炎、注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）、口腔粘膜炎／口内炎、口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症、及び眼表面毒性を注目すべき有害事象として特定し、評価した。口腔粘膜炎／口内炎、口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症、IRR、ILD／肺臓炎、及び眼表面毒性は、表 2.7.4.1-2 に示す MedDRA（MedDRA/J）基本語を用いてグループ化した。「IRR」はグループ化した MedDRA 基本語のうち治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象を示した。以下、かぎ括弧（「」）を付した事象は、MedDRA（MedDRA/J）基本語をグループ化して評価した事象を示す。

「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象を網羅的に評価するため、治験責任医師から報告さ

れた「ILD／肺臓炎」の MedDRA（MedDRA/J）基本語に含まれるすべての事象を、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象として ILD 独立判定委員会に報告し、当該委員会に判定を依頼した。ILD 独立判定委員会が ILD に該当すると判定した場合は、発現日、重症度、治験薬との因果関係を、治験責任医師及び治験依頼者とは独立して判定した。また、治療中に死亡した被験者で「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象の転帰が未回復、死亡、不明であった場合、ILD による死亡か否かも判定した。

TB01 試験では、ベースライン時、投与期間中、臨床症状の有無にかかわらず 3 サイクルごと、臨床的に必要と判断された際、及び投与終了時の眼科検査データについて、独立眼科データ評価委員会が評価した。

5.3　曝露状況及び被験者集団の特徴

5.3.1　曝露状況

全体集団

TB01 試験での投与期間の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 6.7（0.7～15.6）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.1（0.2～17.4）ヵ月であり（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.IA1）、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して長かった。相対用量強度の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 100.00（0.0～108.3）%、医師選択化学療法群で 87.50（0.0～138.9）%であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.IA1）。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、曝露状況は概ね同様であった。TB01 試験の Dato-DXd 群では NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して投与期間が長かった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.2.1）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での投与期間の中央値（範囲）は、日本人集団で 6.2（1.4～15.2）ヵ月（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.J1）、全体集団で 6.7（0.7～15.6）ヵ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、日本人集団で 100.00（0.0～100.0）%（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.J1）、全体集団で 100.00（0.0～108.3）%であった。

5.3.2　被験者集団の特徴

全体集団

TB01 試験では、ほとんどの被験者が女性であり（Dato-DXd 群 98.6%、医師選択化学療法群 98.9%）、男性の割合は Dato-DXd 群で 1.4%、医師選択化学療法群で 1.1%であった（表 2.7.3.3-2）。NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、男性の割合は 54.5%であった（表 2.7.4.7-1）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、ほとんどの被験者が白人又はアジア人であった。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、性別、喫煙状況、ECOG PS（0 又は 1）、及びベースライン時の肝機

能に違い（10%以上の差）が認められたが、その他の人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた（表 2.7.4.7-1）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群では、日本人集団と全体集団の間で、人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた（5.3.5.1-2 Table 14.1.5.J1、Table 14.1.6.J1、Table 14.1.10.J1、Table 14.1.12.J1）。日本人集団では、すべての被験者が女性であった。

5.4　有害事象の分析

5.4.1　有害事象の概要

全体集団

TB01 試験及び併合解析での有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

TB01 試験では、ほとんどの被験者に有害事象が発現した（Dato-DXd 群 97.2%［350/360］、医師選択化学療法群 96.0%［337/351］、以下同順）。両群ともに、発現した有害事象の多くは非重篤で、Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。

副作用の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（93.6%［337/360］、86.3%［303/351］）。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった（32.5%［117/360］、54.1%［190/351］）。Grade 3 以上の副作用の発現割合も同様の結果であった（20.8%［75/360］、44.7%［157/351］）。

治験薬の投与調整に至った有害事象（治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象）の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった。

医師選択化学療法群では 3 名に死亡に至った有害事象が発現した。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、有害事象、副作用、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割合は類似していた。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の重篤な有害事象、治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（5%以上の差）。

表 2.5.5-1　有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	Pooled BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	Pooled NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	Pooled BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	Pooled BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any TEAE	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
Any TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	117 (32.5)	190 (54.1)	155 (35.0)	224 (46.3)	379 (40.9)	447 (41.9)
Any treatment related TEAE	337 (93.6)	303 (86.3)	419 (94.6)	427 (88.2)	846 (91.3)	981 (91.9)
Any treatment related TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	75 (20.8)	157 (44.7)	95 (21.4)	125 (25.8)	220 (23.7)	258 (24.2)
Any serious TEAE	54 (15.0)	64 (18.2)	67 (15.1)	146 (30.2)	213 (23.0)	266 (24.9)
Any serious TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	47 (13.1)	60 (17.1)	60 (13.5)	113 (23.3)	173 (18.7)	223 (20.9)
Any treatment related serious TEAE	21 (5.8)	32 (9.1)	24 (5.4)	48 (9.9)	72(7.8)	92(8.6)
Any treatment related serious TEAE of CTCAE Grade ≥ 3	17 (4.7)	31 (8.8)	20 (4.5)	36 (7.4)	56 (6.0)	72 (6.7)
Any TEAE associated with death	0	3 (0.9)	1(0.2)	23 (4.8)	24 (2.6)	35 (3.3)
Any treatment related TEAE associated with death	0 [b]	1 (0.3)	0	4 (0.8)	4 (0.4)	7 (0.7)
Any TEAE associated with dose reduction	83 (23.1)	113 (32.2)	94 (21.2)	100 (20.7)	194 (20.9)	223 (20.9)
Any TEAE associated with drug interruption	78 (21.7)	120 (34.2)	104 (23.5)	181 (37.4)	285 (30.7)	320 (30.0)
Any TEAE associated with drug withdrawn	11 (3.1)	10 (2.8)	17 (3.8)	55 (11.4)	72 (7.8)	100 (9.4)
Any treatment related TEAE associated with drug withdrawn	9 (2.5)	9 (2.6)	15 (3.4)	34 (7.0)	49 (5.3)	69 (6.5)
Any serious TEAE associated with drug withdrawn	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.1)	36 (7.4)	41 (4.4)	56 (5.2)
Any treatment related serious TEAE associated with drug withdrawn	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (0.9)	17 (3.5)	21 (2.3)	29 (2.7)

a See 表 2.5.1-3 for an overview of studies included in the safety pooled analyses.

b One patient had an event of pneumonitis and died (initially assessed as Grade 3 and death due to disease progression) that was subsequently assessed by the ILD Adjudication Committee as fatal drug related ILD.

Percentages are based on the number of patients in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using MedDRA Version 26.0 and graded using NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before Protocol Amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01.

A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the first subsequent therapy (TB01).

Radiotherapy is not considered as a subsequent anticancer therapy in TB01.

At each level of summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more AEs.

Dose delay and infusion interruption are only collected in TL01, and TL05. Drug interruption includes both infusion interruption and dose delay.

AE, adverse event; BC, breast cancer; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ICC, investigator's choice chemotherapy; ILD, interstitial lung disease; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; NCI, national cancer institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.1, 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団での有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示す。

Dato-DXd 群の日本人集団（31 名）では、すべての被験者（100%）に有害事象及び副作用が発現した。重篤な有害事象は 2 名（6.5%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（3.2%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 10 名（32.3%）に、Grade 3 以上の副作用は 7 名（22.6%）に発現した。治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象は各 6 名（19.4%）に発現した。

表 2.5.5-2　有害事象の要約: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects [a]					
AE category	Dato-DXd N=31	Total ICC N=38	Capecitabine N=11	Gemcitabine N=3	Eribulin mesylate N=19	Vinorelbine N=5
Any AE	31 (100)	37 (97.4)	11 (100)	2 (66.7)	19 (100)	5 (100)
Any AE possibly related to treatment [b]	31 (100)	34 (89.5)	10 (90.9)	2 (66.7)	17 (89.5)	5 (100)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	10 (32.3)	23 (60.5)	5 (45.5)	2 (66.7)	12 (63.2)	4 (80.0)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to treatment [b]	7 (22.6)	21 (55.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	12 (63.2)	3 (60.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [b]	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	2 (6.5)	4 (10.5)	1 (9.1)	0	2 (10.5)	1 (20.0)
Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment [b]	1 (3.2)	2 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0
Any SAE (including events with outcome = death) of CTCAE grade 3 or higher	1 (3.2)	4 (10.5)	1 (9.1)	0	2 (10.5)	1 (20.0)
Any SAE (including events with outcome = death) of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to treatment [b]	0	2 (5.3)	0	0	2 (10.5)	0
Any SAE leading to discontinuation of IP	0	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any SAE leading to discontinuation of IP, possibly related to treatment [b]	0	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (3.2)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to discontinuation of IP, possibly related to treatment [b]	1 (3.2)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to dose modification of IP	11 (35.5)	22 (57.9)	7 (63.6)	1 (33.3)	11 (57.9)	3 (60.0)
Any AE leading to dose reduction of IP	6 (19.4)	16 (42.1)	4 (36.4)	0	11 (57.9)	1 (20.0)
Any AE leading to dose interruption of IP	6 (19.4)	14 (36.8)	4 (36.4)	1 (33.3)	6 (31.6)	3 (60.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] As assessed by the investigator.
Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects who have an AE leading to discontinuation of treatment post the data cut-off (DCO) date, have been reset to the action taken at the DCO date using the dosing information.
This affects 0 subjects in Dato-DXd treatment group and 0 subjects in ICC treatment group. Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO date.
This affects 0 subjects in Dato-DXd treatment group and 0 in ICC treatment group.
Dose mod = dose red. or drug int. CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0). ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. N Number of subjects in treatment group.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.2.1.J1

5.4.2　比較的よく見られる有害事象

5.4.2.1　全有害事象

全体集団

TB01 試験の Dato-DXd 群で比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、便秘、疲労、ドライアイ、及び嘔吐であった。これらの有害事象の発現割合はいずれも、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（疲労を除き、10%以上の差）。いずれの有害事象も標準的な支持療法又は Dato-DXd の毒性管理ガイドラインによって管理可能であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群又は併合群のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象では、便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、点状角膜炎、ドライアイ、食欲減退、及び呼吸困難を除き、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で発現割合が類似していた（表 2.7.4.2-2）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での有害事象の発現割合は、日本人集団で 100%（31/31）、全体集団で 97.2%（350/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、及び便秘であった（表 2.7.4.7-3）。

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、悪心、倦怠感、角膜炎、及び味覚不全であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.2.2.J1）。

5.4.2.2　Grade 3 以上の有害事象

全体集団

TB01 試験での Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった（Dato-DXd 群 32.5%［117/360］、医師選択化学療法群 54.1%［190/351］、以下同順）。Dato-DXd 群で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、口内炎（6.4%、2.6%）であった。医師選択化学療法群で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、好中球減少症（0.3%、17.7%）及び好中球数減少（0.8%、15.4%）であり、両事象とも発現割合が Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で高かった（10%以上の差）。医師選択化学療法群では、Grade 3 以上の発熱性好中球減少症（8 名［2.3%］）及び白血球減少症（12 名［3.4%］）も発現した（Dato-DXd 群では発現なし）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 32.5%［117/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 40.9%［379/927］、以下同順）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に口内炎であり、その発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（6.4%、

7.0%）（表 2.7.4.2-4）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、日本人集団で 32.3%（10/31）、全体集団で 32.5%（117/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、倦怠感（6.5%［2/31］）であった。

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、倦怠感（日本人集団 6.5%、全体集団 0.6%）であった（表 2.7.4.7-4、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.8.IA1）。

5.4.2.3　副作用

全体集団

TB01 試験の Dato-DXd 群で比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、疲労、及びドライアイであった。これらの副作用の発現割合はいずれも、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（疲労を除き、10%以上の差）。

副作用の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 93.6%［337/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 91.3%［846/927］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、悪心、口内炎、脱毛症、及び疲労であった。これらの副作用の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（表 2.7.4.2-5）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での副作用の発現割合は、日本人集団で 100%（31/31）、全体集団で 93.6%（337/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、悪心（67.7%［21/31］）、口内炎（54.8%［17/31］）、脱毛症（35.5%［11/31］）、及び便秘（22.6%［7/31］）であった。

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 10%以上高かった副作用は、悪心（日本人集団 67.7%、全体集団 51.1%、以下同順）、倦怠感（19.4%、1.9%）、及び角膜炎（19.4%、6.9%）であった（表 2.7.4.7-5）。

5.4.3　死亡

全体集団

TB01 試験（最大の解析対象集団: Dato-DXd 群 365 名、医師選択化学療法群 367 名）では、試験期間中に死亡した被験者は、Dato-DXd 群で 80 名（21.9%）、医師選択化学療法群で 91 名（24.8%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.IA1）。主な死亡理由は、両群ともに原疾

患に関連する死亡であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群（安全性解析対象集団）では、死亡に至った有害事象は認められなかったが、1 名に発現した肺臓炎が ILD 独立判定委員会により死亡に至った治験薬と関連のある ILD と判定された。なお、死亡に至った有害事象は治験責任医師の判断に基づき集計されたため、ILD 独立判定委員会の判定に基づく死亡に至った ILD は含まなかった。医師選択化学療法群では、3 名に死亡に至った有害事象（敗血症、発熱性好中球減少症、及び呼吸窮迫）が発現した（表 2.7.4.2-6）。

試験期間中に死亡した被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 21.4%［77/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 39.4%［365/927］）。治療中に死亡した被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに低かった（1.4%［5/360］、5.2%［48/927］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.10.1）。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、死亡に至った有害事象として呼吸困難及び肺臓炎が各 3 名に、肺炎、呼吸不全、及び敗血症が各 2 名に発現し、その他の事象は各 1 名に発現した（表 2.7.4.2-6）。

上記の結果から、既存治療と比較して Dato-DXd の死亡リスク増大の懸念はないと考えられた。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団（最大の解析対象集団 32 名）では、試験期間中に死亡した被験者は、9 名（28.1%）であり、いずれも原疾患に関連する死亡であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.1.J1）。死亡に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-2）。

5.4.4　重篤な有害事象

全体集団

TB01 試験での重篤な有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で 15.0%（54/360）、医師選択化学療法群で 18.2%（64/351）であった。Dato-DXd 群で比較的よく見られた重篤な有害事象（発現割合が 1%以上）は、尿路感染及び COVID-19 であった。医師選択化学療法群で比較的よく見られた重篤な有害事象（発現割合が 1%以上）は、発熱性好中球減少症、大腿骨骨折、及び肺炎であった。

重篤な有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 15.0%［54/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 23.0%［213/927］）。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違い（5%以上の差）が認められた重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4.2-7）。

上記の結果から、既存治療と比較して Dato-DXd の重篤な有害事象のリスク増大の懸念はないと考えられた。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団で 6.5%（2/31）、全体集団で 15.0%（54/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で発現した重篤な有害事象は、顎骨壊死及び発熱（各 3.2%［1/31］）であった（表 2.7.4.7-7）。

5.4.5　治験薬の投与中止、減量、投与延期、又は投与中断に至った有害事象

全体集団

TB01 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で 3.1%（11/360）、医師選択化学療法群で 2.8%（10/351）であった。Dato-DXd 群の間質性肺疾患（3 名［0.8%］）、肺臓炎及び疲労（各 2 名［0.6%］）を除き、各群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 3.1%［11/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 7.8%［72/927］）。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違いが認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2-8）。

TB01 試験での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった（Dato-DXd 群 23.1%［83/360］、医師選択化学療法群 32.2%［113/351］）。Dato-DXd 群の口内炎（12.2%［44/360］）、医師選択化学療法群の好中球減少症及び好中球数減少（各 6.6%［23/351］）を除き、治験薬の減量に至った有害事象の各事象の発現割合は両群ともに 3.4%以下であった。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 23.1%［83/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 20.9%［194/927］、以下同順）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が 3%以上の治験薬の減量に至った有害事象は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に口内炎のみであり、その発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（12.2%、10.1%）（表 2.7.4.2-9）。

TB01 試験での治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった（Dato-DXd 群 21.7%［78/360］、医師選択化学療法群 34.2%［120/351］）。Dato-DXd 群では、治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の各事象の発現割合は 5%未満であった。

治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd

群 21.7%［78/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 30.7%［285/927］）。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違いが認められた治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2-10）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団で 3.2%（1/31）、全体集団で 3.1%（11/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患（3.2%［1/31］）であった（表 2.7.4.7-8）。

Dato-DXd 群での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、日本人集団で 19.4%（6/31）、全体集団で 23.1%（83/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で 2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、口内炎（9.7%［3/31］）、咽頭の炎症及び悪心（各 6.5%［2/31］）であった（表 2.7.4.7-9）。

Dato-DXd 群での治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、日本人集団で 19.4%（6/31）、全体集団で 21.7%（78/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で 2 名以上に発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象は、間質性肺疾患（6.5%［2/31］）であった（表 2.7.4.7-10）。

5.4.6　注目すべき有害事象

5.4.6.1　間質性肺疾患／肺臓炎

全体集団

TB01 試験では、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象は Dato-DXd 群で 17 名（4.7%）、医師選択化学療法群で 2 名（0.6%）（以下同順）に報告され（5.3.5.1-1 Table 14.3.6.3.2.IA1）、そのうち 13 名（3.6%）、1 名（0.3%）で当該事象が ILD 独立判定委員会により ILD と判定された（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.6.3.4.IA1）。治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象は Dato-DXd 群の 12 名（3.3%）に発現した（医師選択化学療法群では発現なし）。治験薬と関連のある ILD の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 及び Grade 5 がそれぞれ 2 名及び 1 名に発現した。治験薬と関連のある ILD と判定された 12 名のうち、5 名の転帰は回復及び 7 名の転帰は未回復であり（5.3.5.1-4 Table 14.3.6.2.4.IA1）、5 名（1.4%）が治験薬の投与を中止した。Grade 5 の事象については、治験責任医師は Grade 3 の肺臓炎で、病勢進行による死亡と評価していたが、ILD 独立判定委員会は死亡に至った治験薬と関連のある ILD と判定した（表 2.7.4.2-11）。

治験薬と関連のある ILD の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で 3.3%（12/360）、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 5.0%（46/927）であった。Grade 3 以上の治験薬と関連のある ILD の発現割合は、それぞれ 0.8%（3/360）、1.7%（16/927）であった。死亡に至った治験薬と関連のある ILD は、TB01 試験の Dato-DXd 群で 1 名（0.3%）、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 9 名（1.0%）に発現した。BC 及び NSCLC Dato-DXd

6 mg/kg 併合群の 9 名のうち、8 名は NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の被験者であった（表 2.7.4.2-11）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団では、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象は 4 名（12.9%）に報告された（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.3.2.J1）。そのうち 2 名（6.5%）で Grade 1 の肺臓炎及び間質性肺疾患［それぞれ 1 名（3.2%）］が ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定され（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.2.J1）、転帰はそれぞれ回復及び未回復であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.4.J1）。間質性肺疾患が発現した 1 名は治験薬の投与を中止した（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.9.J1）。

5.4.6.2　注入に伴う反応（Infusion Related Reaction）

全体集団

TB01 試験での「IRR」の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（Dato-DXd 群 8.9%［32/360］、医師選択化学療法群 3.4%［12/351］）。両群ともに、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰は回復であった。

「IRR」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 8.9%［32/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 11.2%［104/927］）。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰は回復であった（表 2.7.4.2-12）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での「IRR」の発現割合は、日本人集団で 12.9%（4/31）（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.3.J1）、全体集団で 8.9%（32/360）であった。

Dato-DXd 群の日本人集団で発現した「IRR」は、注入に伴う反応（6.5%［2/31］）、発熱、及び発疹（各 3.2%［1/31］）であり、いずれの事象も Grade 1 であり、転帰は回復であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.5.J1）。

5.4.6.3　口腔粘膜炎／口内炎

全体集団

TB01 試験での「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（Dato-DXd 群 58.6%［211/360］、医師選択化学療法群 17.4%［61/351］）。両群ともに、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰は回復であった。

「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 58.6%［211/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 61.1%［566/927］）。多くの事象は Grade 1 又は

Grade 2 であり、転帰は回復であった（表 2.7.4.2-13）。

「口腔粘膜炎／口内炎」は Dato-DXd の特定されたリスクであり、電子化された添付文書（以下、電子添文）に事前の予防措置（適切な口腔ケアなど）の注意喚起を行う。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は、日本人集団で 64.5%（20/31）（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.3.J1）、全体集団で 58.6%（211/360）であった。

Dato-DXd 群の日本人集団では、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰は回復であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.5.J1）。

5.4.6.4　口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症

全体集団

TB01 試験での「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」（粘膜の炎症［基本語］のみが含まれる）の発現割合は、Dato-DXd 群で 1.4%（5/360）、医師選択化学療法群で 0.3%（1/351）であった。Dato-DXd 群ではすべての事象が Grade 1 又は Grade 2 であり、医師選択化学療法群で認められた事象は Grade 1 であった。両群ともに、多くの事象の転帰は回復であった。

「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 1.4%［5/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 1.5%［14/927］）。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰は回復であった（表 2.7.4.2-14）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団では「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」の発現はなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.3.J1）。

5.4.6.5　眼表面毒性

全体集団

TB01 試験での「眼表面毒性」の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（Dato-DXd 群 48.6%［175/360］、医師選択化学療法群 23.1%［81/351］）。両群ともに、多くの事象は Grade 1 であり、転帰が未回復であった。

「眼表面毒性」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して高かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 48.6%［175/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 33.7%［312/927］、以下同順）。「眼表面毒性」の副作用の発現割合も TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して高かった（40.0%［144/360］、27.8%［258/927］）（表 2.7.4.2-15）。

「眼表面毒性」のうち、副作用としてグループ化して評価した「角膜炎」に含まれる基本

語（角膜炎、点状角膜炎、潰瘍性角膜炎、以下同順）（5.3.5.3-4 Listing 2.7.4.8.1）の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群では、それぞれ 8.3%、10.6%、0.3%であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.2.IA1）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、5.8%、4.9%、0.3%であった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.6.1）。

「角膜炎」は Dato-DXd の重要な特定されたリスクであり、電子添文に事前の予防措置（人工涙液の使用など）の注意喚起を行う。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での「眼表面毒性」の発現割合は、日本人集団で 51.6%（16/31）（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.3.J1）、全体集団で 48.6%（175/360）であった。

Dato-DXd 群の日本人集団では、多くの事象は Grade 1 であり、転帰が未回復であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1.5.J1）。

5.4.7　Dato-DXd の特定された副作用の要約

申請効能・効果、申請用法・用量での Dato-DXd の副作用は、すべての関連ある安全性データを評価することで特定された。併合解析の BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で認められた副作用の要約を表 2.7.4.7-12 に示す。グループ化して評価した事象に含まれる MedDRA（MedDRA/J）基本語は 5.3.5.3-4 Listing 2.7.4.8.1 に示した。

5.5　臨床検査値の評価

臨床検査値の結果は Dato-DXd の安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.5.1　血液学的検査

TB01 試験の Dato-DXd 群では、医師選択化学療法群と比較して血液学的検査値の Grade に大きな変動は見られなかった。両群ともに、多くの変動は 1 Grade 又は 2 Grade の悪化であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7.4.IA1）。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、血液学的検査値の変動に大きな違いはなかった。多くの変動は 1 Grade 又は 2 Grade の悪化であった。治験薬投与開始後に Grade 3 又は Grade 4 の値が認められた被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.5.2.1）。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、血液学的検査値の変動に関連する有害事象の発現割合に違い（5%以上の差）はなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.1）。

5.5.2　血液生化学検査

TB01 試験では、両群ともに、血液生化学検査値は概ね一定に推移し、中央値に臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7.2.IA1）。両群ともに多くの変動は 1 Grade の悪化であり、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者の割合は低かった（4%未満）（5.3.5.1-1 Table 14.3.7.4.IA1）。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、多くの変動は 1 Grade の悪化であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は Grade 4 の値が認められた被験者の割合は低かった（1.9%以下）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.5.2.2）。

5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因として年齢、人種、民族性、ECOG PS、ベースライン時の脳転移、ベースライン時の腎機能、及びベースライン時の肝機能、外因性要因として地域のサブグループ別に、併合解析での有害事象発現状況を検討した（2.7.4.5.1 及び 2.7.4.5.2）。

年齢

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、年齢別のサブグループ間で類似していた（65 歳未満 96.7%［260/269］、65 歳以上 98.9%［90/91］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（65 歳未満 97.8%［609/623］、65 歳以上 98.4%［299/304］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

人種

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、人種別のサブグループ間で類似していた（白人 97.2%［174/179］、アジア人 97.9%［139/142］）。黒人・アフリカ系アメリカ人（4 名）及びその他の人種（3 名）では被験者数が少なかったため、明確な結論を出すことはできない。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（白人 97.6%［411/421］、アジア人 98.1%［371/378］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。黒人・アフリカ系アメリカ人（16 名）では被験者数が少なかったため、明確な結論を出すことはできない。その他の人種では、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群には 72 名が含まれていたが、TB01 試験の Dato-DXd 群と明確な結論を出すことはできない。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合はサブグループ間で概ね類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

民族性

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、民族性別のサブグループ間で類似していた（ヒスパニック系・ラテン系 97.4%［38/39］、その他 97.2%［312/321］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（ヒスパニック系・ラテン系 97.1%［68/70］、その他 98.0%［840/857］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、ECOG PS 別のサブグループ間で類似していた（ECOG PS 0　96.9%［190/196］、ECOG PS 1　97.5%［157/161］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（ECOG PS 0　97.9%［368/376］、ECOG PS 1　98.0%［535/546］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

ベースライン時の脳転移

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、ベースライン時の脳転移の有無別のサブグループ間で類似していた（脳転移有 91.4%［32/35］、脳転移無 97.8%［318/325］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（脳転移有 95.8%［137/143］、脳転移無 98.3%［771/784］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合はサブグループ間で概ね類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

ベースライン時の腎機能

ベースライン時に重度の腎機能障害を有する被験者数が少なかった（TB01 試験の Dato-DXd 群は 0 名、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群は 1 名）ため、正常腎機能／軽度腎機能障害／中等度腎機能障害のサブグループ間で比較した。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、ベースライン時の腎機能別のサブグループ間で類似していた（正常腎機能 96.6%［172/178］、軽度腎機能障害 97.9%［139/142］、中等度腎機能障害 97.5%［39/40］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群

でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（正常腎機能 97.8%［394/403］、軽度腎機能障害 98.2%［375/382］、中等度腎機能障害 97.9%［138/141］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合はサブグループ間で概ね類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

ベースライン時の肝機能

ベースライン時に中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者数が少なかった（TB01 試験の Dato-DXd 群は中等度 5 名及び重度 1 名、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群は中等度 6 名及び重度 1 名）ため、正常肝機能／軽度肝機能障害のサブグループ間で比較した。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、ベースライン時の肝機能別のサブグループ間で類似していた（正常肝機能 96.7%［178/184］、軽度肝機能障害 97.6%［166/170］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（正常肝機能 97.8%［626/640］、軽度肝機能障害 98.2%［275/280］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

地域

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、地域別のサブグループ間で類似していた（米国・カナダ・欧州 96.2%［178/185］、その他の地域 98.3%［172/175］）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（米国・カナダ・欧州 97.9%［511/522］、その他の地域 98.0%［397/405］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

5.7　市販後データ

Dato-DXd はいずれの国でも販売されていないため、市販後の安全性情報はない。

5.8　安全性のまとめ

TB01 試験の投与期間の中央値は、Dato-DXd 群で 6.7 ヵ月、医師選択化学療法群で 4.1 ヵ月であった。相対用量強度の中央値は、Dato-DXd 群で 100.00%、医師選択化学療法群で

87.50%であった。

いずれの群でもほとんどの被験者が有害事象を発現した（有害事象発現割合: Dato-DXd 群 97.2%、医師選択化学療法群 96.0%、以下同順）。「口腔粘膜炎／口内炎」及び「眼表面毒性」の発現割合が Dato-DXd 群で高かったことを除き、有害事象の発現割合には、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群で明確な差は認められず、医師選択化学療法と比較して Dato-DXd の安全性及び忍容性に特段の懸念はないと考えられた。

比較的よく見られた有害事象（Dato-DXd 群で発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、便秘、疲労、ドライアイ、及び嘔吐であった。比較的よく見られた副作用（Dato-DXd 群で発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、疲労、及びドライアイであった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（Dato-DXd 群で発現割合が 5%以上）は、口内炎のみであった。

Dato-DXd 群で、医師選択化学療法群と比較して発現割合が 10%以上高かった事象は、悪心、口内炎、脱毛症、便秘、ドライアイ、及び嘔吐であったが、Dato-DXd 群で報告されたこれらの事象の大部分の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬の投与中止、減量、投与延期、又は投与中断に至った事象は少なかった。医師選択化学療法群で、Dato-DXd 群と比較して発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び好中球減少症であった。また、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象（ILD 独立判定委員会判定）の発現割合は Dato-DXd 群で低く、医師選択化学療法群では認められなかった（3.3%、0%）。「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は Dato-DXd 群で高かった（58.6%、17.4%）。「眼表面毒性」の発現割合も Dato-DXd 群で高かった（48.6%、23.1%）。TB01 試験の Dato-DXd 群では医師選択化学療法群と比較して眼科検査を受けた被験者の数が多かったことから、TB01 試験の投与群間で発現割合に違いが見られた可能性がある。重症度別では、Grade 3 及び Grade 5 の治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象が Dato-DXd 群でそれぞれ 2 名及び 1 名に認められた。Grade 3 以上の「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は 6.9%、2.6%、Grade 3 以上の「眼表面毒性」の発現割合は 0.8%、0%であった。

Dato-DXd 群では死亡に至った有害事象は認められず、医師選択化学療法群で 3 名（0.9%）に認められた。重篤な有害事象は 54 名（15.0%）、64 名（18.2%）に報告され、このうち副作用は 21 名（5.8%）、32 名（9.1%）に報告された。

日本人集団と全体集団の Dato-DXd 群の結果を比較すると、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象（ILD 独立判定委員会判定）の発現割合は類似していた（日本人集団 6.5%、全体集団 3.3%）。日本人集団では、重症度は Grade 1（2 名）であり、Grade 2 以上の事象は認められなかった。また、「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は類似しており（日本人集団 64.5%、全体集団 58.6%）、重症度はほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 が 1 名に認められた。「眼表面毒性」の発現割合も類似しており（日本人集団 51.6%、全体集団 48.6%）、重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上は認められなかった。全体的に、日本人集団と全体集団の安全性のプロファイルに明確な違いは認められなかった。

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者、TNBC 患者、及び NSCLC 患者 927 名（TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験の結果を併合）の安全性成績を評価した。TB01 試験では、併合群に含まれるその他の試験と比較して眼科検査を高頻度に実施したため、「眼表面毒性」の発現割合は NSCLC 患者と比較して乳癌患者で高かった可能性があると考えられた。しかし、全体的に安全性プロファイルは TB01 試験と併合群で概ね同様であり、新たなリスクは検出されなかった。また、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者及び TNBC 患者 443 名（TB01 試験及び TP01 試験の結果を併合）の結果からも特段の懸念は認められなかった。

Dato-DXd の安全性プロファイルは概ね良好であった。ILD／肺臓炎は死亡に至る恐れのある、本剤の重要な特定されたリスクであり、市販後も適切な安全対策（定期的なモニタリング、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制）を実施する必要がある。また、「口腔粘膜炎／口内炎」は患者の生活の質に影響する可能性があり、事前の予防措置（適切な口腔ケア）、早期発見、及び事象発現時の適切な治療に努める必要がある。「眼表面毒性」のうち、副作用としてグループ化して評価した「角膜炎」は Dato-DXd の重要な特定されたリスクであるが、適切な措置（眼科症状に対する眼科的評価の実施、人工涙液の使用などの予防措置など）、並びに注意喚起及び情報提供によってリスクは管理可能と考える。

治験薬投与期間は Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較してより長く、Dato-DXd の忍容性は良好であると考えられ、化学療法歴のある手術不能又は再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときに想定されるリスクは、電子添文に注意喚起（定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等）を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

1.1.1 に記載した。

6.1.2　現行の治療

1.1.2 に記載した。

6.2　ベネフィット

TB01 試験で有効性評価の対象とした被験者集団は、1〜2 レジメンの化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者である。TB01 試験は、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の無作為化比較試験であり、医師選択化学療法として選択された 4 つの単剤化学療法（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン、又はゲムシタビン）は、本集団において利用可能な最良の標準治療と考えられる。また、TB01 試験の FAS には本集団の 732 名が含まれており、この被験者数であれば、標準治療との比較により Dato-DXd による治療が本質的に有益であることを示すには十分であると考えられる。

BICR 評価に基づく PFS で、Dato-DXd 群は医師選択化学療法群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した（ハザード比［95% CI］: 0.63［0.52〜0.76］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.01）。BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 6.9（5.7〜7.4）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.9（4.2〜5.5）ヵ月であった。

OS の中間解析（1 回目）時点で、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS のハザード比（95% CI）は 0.84（0.62〜1.14）であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意な OS の延長は認められなかったものの（層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.000608）、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が認められた。OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 16.1（16.1〜推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で未達（16.5 ヵ月〜推定不能）であった。また、6 ヵ月時点での推定生存率は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高い結果であった。

BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析では、事前に設定したすべてのサブグループで医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群のハザード比の点推定値が 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。また、中間解析（1 回目）時点での OS のサブグループ解析でも、事前に設定したほとんどのサブグループで医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 1 を下回っており、Dato-DXd の一貫した有効性が確認された。

FAS に含まれる日本人集団での BICR に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 5.6（4.2〜7.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.4（2.8〜7.2）ヵ月であり、医師選択化学

療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 0.79（0.45～1.37）であった。中間解析（1 回目）時点での FAS に含まれる日本人集団での OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 15.0（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 13.8（13.8～推定不能）ヵ月であり、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 1.49（0.53～4.51）であった。

BICR 評価に基づく PFS について、日本人集団での医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値は 0.79 であり、全体集団と同様に 1 未満の値であった。また、全体集団での PFS の主要解析で認められたハザード比の 95% CI（0.52～0.76）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.45～1.37）に含まれていた。よって、日本人集団の症例数が限定的であるため結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の PFS の結果は概ね類似していると考える。また、OS 中間解析で認められた日本人集団での医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比の点推定値 1.49 は 1 を超えていたものの、全体集団での OS 中間解析で認められたハザード比の 95% CI（0.62～1.14）は、日本人集団でのハザード比の 95% CI（0.53～4.51）に含まれていた。よって、全体集団で OS が統計学的に有意ではないこと及びイベント発生率が低いことに加え、日本人集団の症例数が限定的であることから結果の解釈には限界があるものの、全体集団と日本人集団の OS の結果は概ね類似していると考える。

Dato-DXd 群の医師選択化学療法群に対する臨床的有用性は、BICR 評価、治験責任医師判定、及び患者報告に基づくすべての有効性副次評価項目によってさらに裏付けられた。確定奏効率及び奏効期間は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好であった。また、TFST、TSST、及び PFS2 の中央値は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で改善が認められた。このことは、Dato-DXd の効果が初回の病勢進行以降も継続して有益であることを裏付けている。さらに、PRO に基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD は、いずれも医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で延長が認められ、Dato-DXd の投与による治療効果が患者の QOL の改善と関連していることが示された。

Dato-DXd は、試験登録時の腫瘍の TROP2 の発現状況によらず有効であった。TROP2 の発現状況は Dato-DXd 及び DXd のいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。曝露-反応関係は、TROP2 の発現状況に影響を受けなかった。

以上より、Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対して、既存の単剤化学療法と比較して高くて持続的な抗腫瘍効果を示した。PFS が OS のサロゲートエンドポイントになり得ること（4.1.3）を考慮すると、Dato-DXd は化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者の疾患進行及び死亡までの期間を延長し、生存期間の延長にも貢献しうる薬剤であると考える。

6.3　リスク

安全性の全体的な評価は、主として TB01 試験で得られた HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の

データに基づくものである。

Dato-DXd 群で比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心、口内炎、脱毛症、便秘、疲労、ドライアイ、及び嘔吐であり、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。Dato-DXd 群で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、口内炎であった。Dato-DXd 群で比較的よく見られたいずれの有害事象も、標準的な支持療法又は Dato-DXd の毒性管理ガイドラインによって管理可能であった。

TB01 試験では、Dato-DXd 群の方が治験薬投与期間の中央値が長かった（Dato-DXd 群: 6.7 ヵ月、医師選択化学療法群: 4.1 ヵ月）にも関わらず、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で 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、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割合が低かった。Dato-DXd 群では、医師選択化学療法群で比較的よく見られた Grade 3 以上の血液毒性の発現割合が低かった（発熱性好中球減少症: Dato-DXd 群 0% vs 医師選択化学療法群 2.3%［以下同順］、好中球減少症: 0.3% vs 17.7%、白血球減少症: 0% vs 3.4%）ことから、Dato-DXd による治療ではこれらの血液毒性による治療の中断や減量、日常生活の制限を抑えられると考えられる。また、発熱性好中球減少症は乳癌患者での予後不良に関連する事象であることが報告されており[1]、Dato-DXd 群で発熱性好中球減少症の発現割合が既存治療より低いことには臨床的意義があると考えられる。

Dato-DXd の注目すべき有害事象は、「ILD／肺臓炎」、「IRR」、「口腔粘膜炎／口内炎」、「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」、及び「眼表面毒性」であった。

そのうち、「口腔粘膜炎／口内炎」は医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で多く認められたが（Dato-DXd 群: 58.6%、医師選択化学療法群: 17.4%）、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。「口腔粘膜炎／口内炎」は Dato-DXd の特定されたリスクであるが、適切な口腔ケア、及び事象発現時の Dato-DXd の投与調節を含む適切な処置によりさらなる悪化を防ぐことで、症状をできる限り抑制した状態で治療を継続できると考える。

「眼表面毒性」は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で多く認められたが（Dato-DXd 群: 48.6%、医師選択化学療法群: 23.1%）、多くの事象は Grade 1 であった。TB01 試験の Dato-DXd 群では、医師選択化学療法群と比較して眼科検査を受けた被験者の数が多かったことから、TB01 試験の投与群間で発現割合に違いが見られた可能性がある。また、副作用としてグループ化して評価した「角膜炎」は Dato-DXd の重要な特定されたリスクであるが、適切な措置（眼科症状に対する眼科的評価の実施、人工涙液の使用などの予防措置など）並びに電子添文による注意喚起及び情報提供によってリスクは管理可能と考える。

治験薬と関連があると判定された ILD は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で多く認められたが（Dato-DXd 群: 12 名［3.3%］、医師選択化学療法群で報告なし）、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。死亡に至った治験薬と関連のある ILD は Dato-DXd 群で 1 例が報告された。「ILD／肺臓炎」は Dato-DXd の重要な特定されたリスクであるが、定期的なモニタリング及び事象発現後の適切な対処を注意喚起することでリスクは管理可能

と考える。

以上より、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときに想定されるリスクは、添付文書での注意喚起（定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等）を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。ただし、本剤の重要な特定されたリスクである「角膜炎」及び「ILD／肺臓炎」については、市販後も適切な安全対策を行う必要がある。

6.4　ベネフィット・リスク評価

Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、1～2 レジメンの全身化学療法歴のある、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対して、医師選択化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS 延長効果を示した。また、統計学的な有意差はつかなかったものの、OS についても医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で延長傾向が認められた。Dato-DXd の投与は、医師選択化学療法と比較してその後の治療の必要性を遅らせ、QOL を悪化させることなく臨床的に意義のある PFS の改善をもたらした。

一方、Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定することで、臨床的に許容可能と考える。

転移性乳癌は、現行の治療では治癒が困難で重篤かつ致死的な疾患である。内分泌療法及び CDK4/6 阻害剤に抵抗性となった、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対する標準治療の有効性は十分とは言えず、高い臨床的有用性を示し、忍容性が良好な新しい治療法が求められている。本申請の主たる試験である TB01 試験の結果から、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対する Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考える。

HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌が致死的な疾患であることを考えると、本剤を医療現場に届けることは患者にとって有益であり、治療体系上、重要な位置づけとなり得る。

6.5　補遺

該当なし

参考文献

1. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer. 2010;116(23):5555-63.

7.　参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

該当なし

2.5.5 で引用した参考文献

該当なし

2.5.6 で引用した参考文献

2.5.6 参考文献 参照