目次

1. 背景及び概観.....7
1.1 製剤開発の経緯.....7
1.2 生物学的同等性の概観.....10
1.3 分析法の概観.....12
1.3.1 臨床試験での分析法.....12
1.3.1.1 血漿中 Dato-DXd 濃度の測定法.....17
1.3.1.2 血漿中総抗 TROP2 抗体濃度の測定法.....17
1.3.1.3 血漿中 DXd の測定法.....19
1.3.2 免疫原性評価.....19
1.3.2.1 ヒト血漿中抗 Dato-DXd 抗体検出の分析法.....19
1.3.2.2 中和抗体測定法.....20
1.3.3 バイオマーカー測定法.....21
1.3.3.1 免疫組織化学染色法による TROP2 アッセイ（Robust Prototype Assay）.....21
2. 個々の試験結果の要約.....21
2.1 TROPION-PanTumor01 試験（添付資料番号：5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）.....21
2.2 TROPION-Lung05 試験.....22
2.3 TROPION-Lung01 試験.....22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....23
3.1 ノンコンパートメントモデル解析.....23
3.1.1 FL-DP と Clinical Lyo-DP の比較.....24
3.1.2 Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP の比較.....25
3.2 母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1）.....26
4. 結論.....27
5. 参考文献.....28
6. 付録.....29
6.1 Bioanalytical Method Life Cycle Information.....29
6.2 Method Performance Summaries.....38

表一覧

表 2.7.1.1-1 Dato-DXd の構成.....9
表 2.7.1.1-2 臨床試験で使用された製剤の性状及び成分・組成.....10
表 2.7.1.1-3 臨床試験で使用された製剤の概要.....10
表 2.7.1.1-4 生物薬剤学を検討した臨床試験一覧.....11
表 2.7.1.1-5 Dato-DXd の臨床試験での生物学的分析法の概要.....14

表 2.7.1.1-6　免疫組織化学染色法による TROP2 アッセイのバリデーション.....21
表 2.7.1.3-1　Dato-DXd の製剤間の比較を検討した臨床試験 23
表 2.7.1.6-1　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Dato-DXd.....29
表 2.7.1.6-2　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Total Anti-TROP2 Antibody.....31
表 2.7.1.6-3　Bioanalytical Method Life Cycle Information of DXd.....33
表 2.7.1.6-4　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Anti-Dato-DXd Antibodies.....34
表 2.7.1.6-5　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Neutralizing Antibodies.....36
表 2.7.1.6-6　Method Summary for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RIPE2 - Method ICD 706) 38
表 2.7.1.6-7　Method Summary for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RQEX2 - Method ICD 925) 41
表 2.7.1.6-8　Summary of Cross-Assay Validation for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RSVF – Method ICD 706 and ICD 925).....45
表 2.7.1.6-9　Method Summary for the Determination of Dato-DXd Concentrations in Human Plasma ([redacted]Project 8469-606 – Method ICSH 22-061) 46
表 2.7.1.6-10　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RRYZ and [redacted]Project 8469-606 Cross Validation – [redacted]Method ICD 925 and [redacted]Method ICSH 22-061).....49
表 2.7.1.6-11　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody Concentrations in Human Plasma ([redacted]Project RIPF2 – Method ICD 707) 50
表 2.7.1.6-12　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody in Human Plasma ([redacted]Project RQEY2 – Method ICD 926).....53
表 2.7.1.6-13　Summary of Cross-Assay Validation for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody in Human Plasma ([redacted]Project RSVG – Method ICD 707 and ICD 926).....57
表 2.7.1.6-14　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody Human Plasma ([redacted]Project 8469-600 – Method ICSH 22-062) 58
表 2.7.1.6-15　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of Total Anti-TROP Antibody in Human Plasma ([redacted]Project 8469-600 [Addendum] and [redacted]Project RRYY – [redacted]Method ICD 926 vs. [redacted]Method ICSH 22-062).....61
表 2.7.1.6-16　Method Summary for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma ([redacted]Project RIPC2 – Method LCMSF 744.1).....62
表 2.7.1.6-17　Method Summary for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma ([redacted]Project 8469-594 – Method D2FPHPP).....67
表 2.7.1.6-18　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma ([redacted]Project 8506-554 [redacted]Project RRYV– Cross Validation [redacted]Method LCMSF 744.1 and [redacted]Method D2FPHPP) 70

表 2.7.1.6-19　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma ([redacted] Project RIPG4 – Method ICDIM 301 V2.00) 71
表 2.7.1.6-20　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma ([redacted] Project RQEZ4, Method ICDIM 521) 73
表 2.7.1.6-21　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma ([redacted]Project 8469-608 – Method ICSH 22-038) 76
表 2.7.1.6-22　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma ([redacted]Project 8469-608 [Addendum 01] [redacted]Project QAWA – Method ICDIM 521 vs. ICSH 22-038) 79
表 2.7.1.6-23　Method Summary for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RLZK2 – Method ICDCBA 98) 80
表 2.7.1.6-24　Method Summary for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project 8469-613 – Method ICSH 22-063) 83
表 2.7.1.6-25　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Detection of NAb Against Dato-DXd in Human Plasma ([redacted]Project RZGB2 and [redacted]Project 8469-613 – [redacted] Method ICDCBA 98 vs. [redacted] Method ICSH 22-063) 85

図一覧

図 2.7.1.1-1　Dato-DXd、Deruxtecan、Drug-linker、DXd、及び Datopotamab の概略 8

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗 Dato-DXd 抗体）
AGA	actionable genomic alteration	Actionable 遺伝子変異
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval (0 to 21 days)	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
Baxter	Baxter Oncology GmbH	－
BRAF	proto-oncogene B-raf	－
CAP	College of American Pathologists	米国病理学会
CD	Compact disc	コンパクトディスク
CLIA	Chemiluminescent immunoassay	化学発光免疫測定法
Cmax	maximum plasma/serum concentration	最高血漿／血清中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DS	drug substance	－
DSCP	Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.	第一三共ケミカルファーマ株式会社
DSPP	Daiichi Sankyo Propharma Co., Ltd	第一三共プロファーマ株式会社
DP	drug product	製剤
ECL	Electrochemiluminescent	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
FL-DP	frozen-liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
FPR	false positive rate	偽陽性率
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HPC	high positive control	－
HQC	high quality control	－
HR	Hormone receptor	ホルモン受容体
ICC	Investigator’s choice of chemotherapy	医師選択化学療法
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
KBI	KBI Biopharma, Inc.	－
KRAS	kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog gene	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LPC	low positive control	－
LQC	Low quality control	－
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥粉末製剤
Mab	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MET	mesenchymal-epithelial transition	－
MoAb	mouse antibody	－
MQC	Mid quality control	－
MPC	medium positive control	－
[redacted]	[redacted]	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
N/A	not applicable	－
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	－
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAb	Polyclonal antibody	ポリクローナル抗体
PD-1	programmed death receptor-1	－
PD-L1	programmed death-ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
[redacted]	[redacted]	－
QC	quality control	品質管理
RDE	recommended dose for expansion	展開用量パートの推奨用量
RET	rearranged during transfection	－
RPD	relative percent difference	－
RE	relative error	相対誤差
ROS1	ROS proto-oncogene 1	－
S/N	signal-to-noise ratio	－
TE	total error	－
TB01	TROPION-Breast 01	－
TL01	TROPION-Lung01; Study DS1062 A U301	－
TL05	TROPION-Lung05; Study DS1062 A U202	－
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBC	Triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TP01	TROPION-PanTumor01; Study DS1062-A-J101	－
TROP2	trophoblast cell surface antigen 2	－
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
Dato	MAAP-9001a; Dato-DXd の抗体部分、TROP2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体、datopotamab
Dato-DXd (DS-1062a)	TROP2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体 datopotamab 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抗体薬物複合体。1 抗体あたりの薬物抗体比（目標値）は 4。国際一般名称（international nonproprietary name: INN）は datopotamab deruxtecan、医薬品一般的名称はダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
Deruxtecan (MAAA-1162a)	DXd（MAAA-1181a）の結合したマレイミドテトラペプチドリンカー
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）
MAAP-9001a	Mab; Dato-DXd の抗体部分、TROP2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体
MAAP-9002 a	DS-1062 a の別名
FL-DP	[redacted]
Lyo-DP	1 バイアル中に Dato-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル入り凍結乾燥注射剤

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）は、第一三共株式会社が創製した trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）に対する抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate）である。Dato-DXd は、抗体部分である抗 TROP2 ヒト化免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1: IgG1）モノクローナル抗体とトポイソメラーゼ I 阻害薬であるエキサテカンの誘導体（ペイロード［DXd］）を、マレイミドテトラペプチドリンカーを介して共有結合したものである。なお、Dato-DXd で用いているリンカー及びペイロードは、2020 年 3 月に国内製造販売承認を取得した、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（エンハーツ®点滴静注用 100 mg）と同じである。

本概要では、以下の用語は同義語として使用する。

- Dato-DXd、DS-1062a、及び Dotopomab deruxtecan
- MAAP-9001a、Dato-DXd の抗体部分（Mab）、及び datopotamab
- MAAA-1162a、薬物リンカー、及びデルクステカンの pyrrole-2,5-ジオン誘導体
- MAAA-1181a、ペイロード、及び DXd

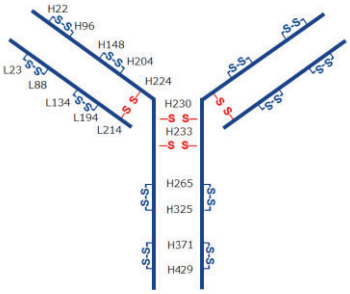
TROP2 は、主に各種上皮細胞に発現する 36 kDa の 1 回膜貫通型タンパクである。TROP2 の結合パートナーは、claudin 1（クローディン 1）、claudin 7（クローディン 7）、サイクリン D1、プロテインキナーゼ C、ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸、インスリン様成長因子 1（insulin-like growth factor 1: IGF-1）など数種類存在する。TROP2 がこれらの標的に結合すると、上皮バリアのタイトジャンクションに影響し、腫瘍増殖、ポドソーム形成、並びに Raf 及び NF-κ の活性化を亢進するとともに、IGF-1 受容体シグナル伝達を抑制する[1,2]。TROP2 は、食道扁平上皮癌[3]、乳癌[4]、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）[5]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、複数の癌種で予後マーカーとして使用されている[4,5,6,7]。

Dato-DXd のリンカーは、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た。したがって、Dato-DXd は TROP2 を発現する腫瘍細胞内に内在化した後に選択的にリソソーム酵素によって切断され、遊離したペイロード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する[8]。また、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が短くなること、かつ、Dato-DXd が標的細胞に隣接する腫瘍細胞への殺細胞効果を示すために細胞膜透過性を有することを目指してデザインされた。1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio）は約 4 である。

Dato-DXd、Deruxtecan、Drug-linker、DXd（MAAA-1181a）、及び Datopotamab（MAAP-9001a）の概略を図 2.7.1.1-1 に、Dato-DXd の構成を表 2.7.1.1-1 に示す。

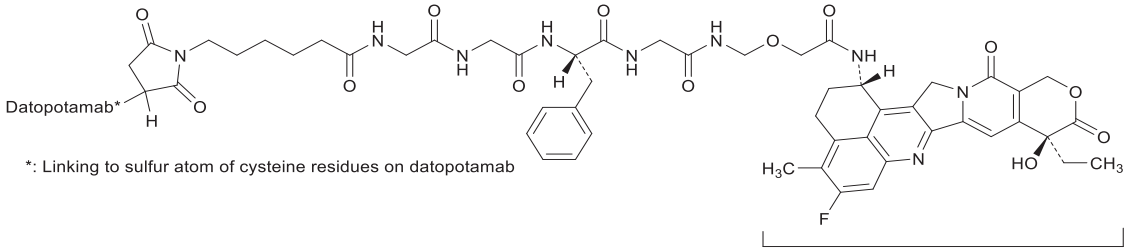
図 2.7.1.1-1　Dato-DXd、Deruxtecan、Drug-linker、DXd、及び Datopotamab の概略

Datopotamab Deruxtecan

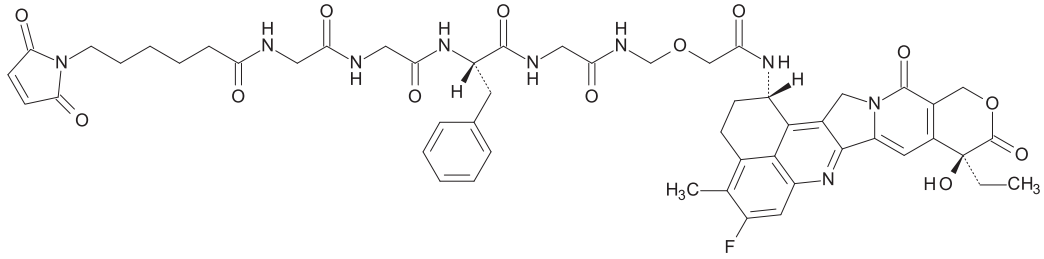


Target drug-to-antibody ratio (DAR) = 4

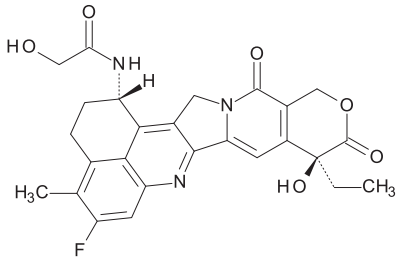
Possible drug-linker binding sites: L214, H224, H230, H233



Drug-linker:



DXd:



Mab: Humanized IgG1 anti-TROP2 antibody

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

表 2.7.1.1-1　Dato-DXd の構成

Product Component	Definition
Mab (Datopotamab)	**Monoclonal antibody**; a recombinant humanized anti-TROP2 immunoglobulin G1 monoclonal antibody. **Structure**: The molecule consists of 2 heavy chains of the gamma 1 class and 2 light chains of the kappa class covalently linked through disulfide bonds.　The heavy and light chains are each composed of 451 and 214 amino acids, respectively. **Molecular weight**: 145,289.53 Da (without glycans and other post-translational modifications)
Drug-linker (MAAA-1162a)	**Drug-linker intermediate**; the complex of DXd and a maleimide tetrapeptide linker. **Chemical name**: *N*-[6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl]glycylglycyl-L-phenylalanyl-*N*-[(2-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoethoxy)methyl]glycinamide **Molecular formula**: $C_{52}H_{56}FN_9O_{13}$ **Molecular weight**: 1034.05 Da
DXd (MAAA-1181a)	**Released drug** (payload); a derivative of exatecan, a topoisomerase I inhibitor

Dato-DXd = datopotamab deruxtecan; DXd = payload; Mab = the antibody component of Dato-DXd; TROP2 = trophoblast cell surface antigen 2.

臨床試験では、Dato-DXd の製剤として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）の Clinical Lyo-DP、及び市販予定製剤である To-be-marketed Lyo-DP の 3 種類を使用した。

FL-DP は、TROPION-PanTumor01 試験（TP01 試験）のうち NSCLC 患者及び乳癌（切除不能又は転移性ホルモン受容体［hormone receptor: HR］陽性ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2［human epidermal growth factor receptor 2: HER2］陰性乳癌及び切除不能又は転移性トリプルネガティブ乳癌［triple negative breast cancer:TNBC］）患者で使用した。Clinical Lyo-DP は TROPION-Lung05 試験（TL05 試験）、TROPION-Breast01（TB01 試験）及び TROPION-Lung01 試験（TL01 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。

TB01 試験では、2023 年 7 月 17 日データカットオフ時点で 360 名が Dato-DXd を投与され、このうち 92 名は Clinical Lyo-DP のみを投与され、68 名は To-be-marketed Lyo-DP のみを投与され、199 名は Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP の両方を投与された。残りの 1 名は製剤の処方情報が不明であった。

臨床試験で使用された製剤の性状及び成分・組成を表 2.7.1.1-2 に、臨床試験で使用された製剤の概要を表 2.7.1.1-3 に示す。臨床試験で使用した製剤及びロット番号を表 2.7.1.1-4 に示す。

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（表 2.7.1.1-3）。To-be-marketed Lyo-DP は Clinical Lyo-DP と同一処方の製剤である。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、製造工程の開発の経緯は 3.2.P.2.3 に示す。

表 2.7.1.1-2　臨床試験で使用された製剤の性状及び成分・組成

製剤	FL-DP	Clinical Lyo-DP／To-be-marketed Lyo-DP
剤形	[redacted]	凍結乾燥粉末製剤
濃度	[redacted]	1 バイアル中 100 mg （5 mL の注射用水を用いて再溶解後: 20 mg/ mL）
性状	[redacted]	再溶解後の液は無色～淡黄色
処方	[redacted]	Dato-DXd、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、及びポリソルベート 80 pH 6.0

表 2.7.1.1-3　臨床試験で使用された製剤の概要

製剤		FL-DP	Clinical Lyo-DP	To-be-marketed Lyo-DP
臨床試験		TP01（NSCLC 患者、乳癌患者 [a]）	TL05、TL01、TB01	TL01、TB01
Datopotamab (MAAP-9001a) 抗体	製法	[redacted]	[redacted]	
	製造所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Deruxtecan （MAAA-1162a） 合成中間体	製法	[redacted]	[redacted]	
	製造所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dato-DXd 原薬	製法	[redacted]	[redacted]	
	製造所	[redacted]	[redacted]	DSCP 小名浜
Dato-DXd 製剤	剤形	[redacted]	凍結乾燥注射剤	
	含量	[redacted]	1 バイアル中 100 mg	1 バイアル中 100 mg
	製造所	[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]

DS = drug substance、DSCP = 第一三共ケミカルファーマ株式会社、[redacted]

a: TNBC 患者及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者
b: 治験薬製造施設
[redacted]

1.2　生物学的同等性の概観

Dato-DXd は点滴静脈内投与で使用する製剤であることから、異なる製剤を用いる生物薬剤学試験は実施していない。

抗体、原薬、及び製剤へ行われた変更に対して、開発段階を通して同等性／同質性（品質及び臨床）を評価した。品質の同等性／同質性評価では、抗体、原薬、製剤を用いて、FL-DP、Clinical Lyo-DP 及び To-be- marketed Lyo-DP 間の同等性／同質性を評価した。TB01 試験では、TL01 試験と同一の Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP を使用していることから、臨床試験での同等性／同質性評価では、3 つの臨床試験データ（TP01 試験、TL05 試験、及び TL01 試験）を用いて、FL-DP 及び Clinical Lyo-DP、Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を比較した（表 2.7.1.1-4）。

母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析では、4 つの臨床試験データ（TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験）を用いて製剤を共変量として検討し、製剤の変更が Dato-DXd 及び DXd の PK に及ぼす影響を評価した。

表 2.7.1.1-4　生物薬剤学を検討した臨床試験一覧

Study Number/Module	Primary Objectives of the Studies	Dosage Regimen	Drug Product and Lot Number
TB01 5.3.5.1-1	To demonstrate the superiority of Dato-DXd compared to ICC by assessment of PFS in patients with inoperable or metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer, who have been treated with one or 2 lines of chemotherapy in the inoperable/metastatic setting, per BICR. To demonstrate the superiority of Dato-DXd compared to ICC by assessment of OS in patients with inoperable or metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer, who have been treated with one or 2 lines of chemotherapy in the inoperable/metastatic setting.	6.0 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle (n=360)	Clinical Lyo-DP [redacted] (n = 92) To-be-marketed Lyo-DP [redacted] (n= 69) Both drug products (n= 199)
TL01	To compare the efficacy of Dato-DXd with that of docetaxel, as measured by PFS and OS, for subjects with NSCLC with or without actionable genomic alterations.	6.0 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle (n = 297)	Clinical Lyo-DP Label Lot Number: [redacted] (n = 216) To-be-marketed Lyo-DP Label Lot Number: [redacted] (n = 73) Both drug products (n = 8)

Study Number/Module	Primary Objectives of the Studies	Dosage Regimen	Drug Product and Lot Number
TL05	To assess the efficacy of Dato-DXd, as measured by the ORR as a treatment for subjects with NSCLC with actionable genomic alterations that has progressed on or after one platinum-based chemotherapy and one or more lines of targeted therapy to the applicable genomic alterations in the study.	6.0 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle (n = 137)	Clinical Lyo-DP Label Lot Number: [redacted]
TP01 NSCLC 5.3.3.2-1 TP01 BC 5.3.3.2-2	**Dose Escalation** To investigate the safety and tolerability of Dato-DXd in subjects with pathologically documented unresectable advanced NSCLC and TNBC who had been refractory to or relapsed from standard treatment or for which no standard treatment was available. To determine the MTD and the RDE of Dato-DXd. **Dose Expansion** To investigate the safety and tolerability of Dato-DXd in subjects with pathologically documented unresectable advanced NSCLC or solid tumors who had been refractory to or relapsed from standard treatment or for which no standard treatment was available.	NSCLC On Day 1 of each 21-day cycle: 0.27 mg/kg (n = 4) 0.5 mg/kg (n = 5) 1.0 mg/kg (n = 7) 2.0 mg/kg (n = 6) 4.0 mg/kg (n = 50) 6.0 mg/kg (n = 50) 8.0 mg/kg (n = 80) 10.0 mg/kg (n = 8) BC On Day 1 of each 21-day cycle: 6.0 mg/kg (n = 83) 8.0 mg/kg (n = 2)	FL-DP Label Lot Number: [redacted]

BC = breast cancer; Dato-DXd = datopotamab deruxtecan; FL-DP = frozen-liquid drug product; Lyo-DP = lyophilized powder drug product; MTD = maximum tolerated dose; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RDE = recommended dose for expansion; TL01 = TROPION-Lung01; TL05 = TROPION Lung05; TP01 = TROPION-PanTumor01.

1.3　分析法の概観

1.3.1　臨床試験での分析法

臨床試験では、血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd 濃度、並びに血漿中抗 Dato-DXd 抗体及び中和抗体（neutralizing antibodies: NAb）を測定した。血漿中 Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体濃度は[redacted]製の全自動[redacted]システム（[redacted]）を用いたリガンド結合法で、DXd 濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法で測定した。抗 Dato-DXd 抗体は電気化学発光（Electrochemiluminescent: ECL）法を利用した[redacted]社製のシステムを用いたリガンド結合法で測定した。腫瘍組織での TROP2 の発現は免疫組織化学染色（Immunohistochemistry：IHC）を用いた検査法により測定した。これら測定法は、規制当局のガイダンスに従って開発し、バリデーション試験を実施して測定法の妥当性を確認した[9,10]。臨床試験では 2 箇所の濃度測定施設（[redacted]と中国で登録された被験者の検体は中国の濃度測定施設である[redacted]）を用いたため、個々の測定施設でバリデーションを実施した。

Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd 濃度、並びに抗 Dato-DXd 抗体及び NAb の定量及び検出に用いた生物学的分析法の概要を表 2.7.1.1-5 に、各分析法のライフサイクル情報を 6.1 に、各分析法の要約を 6.2 に示す。また、各分析法の性能の詳細は、ヒト生体試料分析報告書（各臨床試験の総括報告書の付録）並びにバリデーション報告書（5.3.1.4）に示す。

表 2.7.1.1-5　Dato-DXd の臨床試験での生物学的分析法の概要

Analyte	Drug Product	Report Number[a] (Method Number)	Lab	Clinical Studies [b]	Comments
Dato-DXd	FL-DP[c]	RIPE2 (ICD 706)	[redacted]	TP01	Full validation. Samples from subjects dosed with the FL-DP formulation were analysed by this assay.
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	RQEX2 (ICD 925)		TL05 TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation were analysed by this assay. Cross-assay validation (ICD 706 vs. ICD 925) demonstrated concordance (Report number RSVF and RSVF Addendum 1). Cross-Laboratory Validation (ICD 925 vs. ICSH 22-061) demonstrated concordance (Report number RRYZ).
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	8469-606 (ICSH 22-061)	[redacted]	TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation in China were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICD 925 vs. ICSH 22-061) demonstrated concordance (Report number. 8469-606 Addendum 1)
Total Anti-TROP2 Antibody	FL-DP[c]	RIPF2 (ICD 707)	[redacted]	TP01	Full validation. Samples from subjects dosed with the FL-DP formulation were analysed by this assay.
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	RQEY2 (ICD 926)		TL05 TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation were analysed by this assay. Cross-assay validation (ICD 707 vs. ICD 926) demonstrated concordance (Report number RSVG and RSVG Addendum 1). Cross-Laboratory Validation (ICD 926 vs. ICSH 22-062) demonstrated concordance (Report number RRYY).
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	8469-600 (ICSH 22-062)	[redacted]	TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation in China were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICD 926 vs. ICSH 22-062) demonstrated concordance (Report number 8469-600 Addendum 1).

Analyte	Drug Product	Report Number[a] (Method Number)	Lab	Clinical Studies [b]	Comments
DXd	FL-DPc Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	RIPC2 (LCMSF 744.1)	[redacted]	TP01 TL05 TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the FL-DP, Clinical Lyo-DP, or to-be-marketed Lyo-DP formulation were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (LCMSF 744.1 vs. D2FPHHP) demonstrated concordance (Report number RRYV).
		8469-594 (D2FPHPP)	[redacted]	TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation in China were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (LCMSF 744.1 vs. D2FPHHP) demonstrated concordance (Report number 8506-554).
Anti-Dato-DXd Antibodies	FL-DP[c]	RIPG4 (ICDIM 301)	[redacted]	TP01	Full validation. Samples from subjects dosed with the FL-DP formulation were analysed by this assay.
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	RQEZ4 (ICDIM 521)		TL05 TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICDIM 521 vs. ICSH 22-038) demonstrated comparable agreement (Report number QAWA)
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	8469-608 (ICSH 22-038)	[redacted]	TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation in China were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICDIM 521 vs. ICSH 22-038) demonstrated comparable agreement (Report number 8469-608 Addendum 01).
Neutralizing Antibodies	FL-DP[c] Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	RLZK2 (ICDCBA 98)	[redacted]	TP01 TL05 TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the FL-DP, the Clinical Lyo-DP, or to-be-marketed Lyo-DP formulation were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICDCBA 98 vs. ICSH 22-063) demonstrated comparable agreement (Report number RZGB2).
	Clinical Lyo-DP; to-be-marketed Lyo-DP[d]	8469-613 (ICSH 22-063)	[redacted]	TL01 TB01	Full validation. Samples from subjects dosed with the Clinical Lyo-DP or to-be-marketed Lyo-DP formulation in China were analysed by this assay. Cross-Laboratory Validation (ICDBA 98 vs. ICSH 22-

Analyte	Drug Product	Report Number[a] (Method Number)	Lab	Clinical Studies [b]	Comments
					063) demonstrated comparable agreement (Report number 8469-613 Addendum 01).

a: Report no. for each method's primary validation is reported in this table. Partial validations are described in respective sections (Section 1.3.1 and Section 1.3.2) that summarise each method. For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.
b: In TP01, only the FL-DP was used for subjects with NSCLC and BC. The Lyo-DP was used for subjects with other tumour types (eg, gastric cancer).
c: The FL-DP was manufactured from DS Process-1. DS Process-1 was used for the corresponding assay validation.
d: The Clinical Lyo-DP and to-be-marketed Lyo-DP were manufactured from DS Process-2. DS Process-2 was used for the corresponding assay validation.
BC, breast cancer; Dato-DXd, Datopotamab deruxtecan; DS, Daichi Sankyo; Dxd, MAAA-1181a; payload; FL-DP, frozen-liquid drug product; Lyo-DP, lyophilized powder drug product; NSCLC, non-small cell lung cancer; TROP2, trophoblast cell-surface antigen 2.

1.3.1.1　血漿中 Dato-DXd 濃度の測定法

[redacted]の全自動[redacted]システム（[redacted]）を用いたリガンド結合法でヒト血漿中の Dato-DXd 濃度を測定する 2 つの測定法を[redacted]で開発した（1.3.1.1.1 及び 1.3.1.1.2）。Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP は同一処方であり、Clinical Lyo-DP から To-be-marketed Lyo-DP への移行に関する分析比較試験により、有効性、安全性及び PK に影響を及ぼす可能性のある製品の品質に差異はないことが確認された。FL-DP 及び Clinical Lyo-DP を各測定法のバリデーション試験の標準品としてそれぞれ使用した。FL-DP または Clinical Lyo-DP を投与された被験者から採取した検体を、対応する DP の標準品を用いた測定法を用いて分析した。これら 2 つの分析法間の交差検証は、一致した測定結果を示した。Clinical Lyo-DP 標準品を用いたヒト血漿中の Dato-DXd 濃度測定法を[redacted]に移し、バリデーションを行った（1.3.1.1.3）。施設間のバリデーション結果は適合基準を満たした。血漿中 Dato-DXd 濃度の測定法ライフサイクル情報を表 2.7.1.6-1 に要約する。

1.3.1.1.1　FL-DP 投与被験者での血漿中 Dato-DXd 測定法

[redacted]にて測定法 ICD 706 を開発し、FL-DP を標準品として検証した（5.3.1.4-24 Validation Report RIPE2）。この方法を、FL-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。設定濃度範囲は[redacted] ng/mL であった。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-6 に示す。

1.3.1.1.2　Lyo-DP 投与被験者での血漿中の Dato-DXd 測定法

[redacted]にて測定法 ICD 925 を開発し、Clinical Lyo-DP を標準品として検証した（5.3.1.4-16 Validation Report RQEX2）。この方法を、Lyo-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。本測定法は、[redacted]製の全自動[redacted]システム（[redacted]）を用いて、ICD 706 と同じキャプチャー及び検出試薬を利用した。ICD 925 の設定濃度範囲は[redacted] ng/mL であった。本定量法のバリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-7 に示す。

ヒト血漿中 Dato-DXd 測定法 ICD 706 と ICD 925 の交差性を[redacted]により検証した。クロスバリデーション結果を表 2.7.1.6-8 に要約する。

1.3.1.1.3　中国で採取した血漿試料中の Dato-DXd の測定法

ICD 925 を[redacted]に移し、[redacted]にて測定法 ICSH 22-061 を開発した。この方法を、Lyo-DP を投与された中国人被験者から採取した臨床試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-9 に示す。

[redacted]の測定法 ICD 925 と[redacted]の測定法 ICSH 22-061 を比較するために、施設間クロスバリデーションを実施した。バリデーション結果を表 2.7.1.6-10 に要約する。

1.3.1.2　血漿中総抗 TROP2 抗体濃度の測定法

[redacted]製の全自動[redacted]システム（[redacted]）を用いたリガンド結合法でヒト血漿中の総

抗 TROP2 抗体濃度を測定する 2 つの測定法を [redacted] で開発した（1.3.1.2.1 及び 1.3.1.2.2）。Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP は同一処方であり、Clinical Lyo-DP から To-be-marketed Lyo-DP への移行に関する分析比較試験により、有効性、安全性及び PK に影響を及ぼす可能性のある製品の品質に差異はないことが確認された。FL-DP 及び Clinical Lyo-DP を各測定法のバリデーション試験の標準品としてそれぞれ使用した。FL-DP または Clinical Lyo-DP を投与された被験者から採取した検体を、対応する DP の標準品を用いた測定法を用いて分析した。これら 2 つの分析法間の交差検証は、一致した測定結果を示した。Clinical Lyo-DP 標準品を用いたヒト血漿中の総抗 TROP2 抗体濃度測定法を [redacted]（1.3.1.2.3）に移し、バリデーションを行った。施設間のバリデーション結果は適合基準を満たした。血漿中総抗 TROP2 抗体濃度の測定法ライフサイクル情報を表 2.7.1.6-2 に要約する。

1.3.1.2.1　FL-DP 投与被験者での血漿中総抗 TROP2 抗体測定法

[redacted] にて測定法 ICD 707 を開発し、FL-DP を標準品として検証した（5.3.1.4-22 Validation Report RIPF2）。この方法を、FL-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。設定濃度範囲は [redacted] ng/mL であった。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-11 に示す。

1.3.1.2.2　Lyo-DP 投与被験者での血漿中総抗 TROP2 抗体測定法

[redacted] にて測定法 ICD 926 を開発し、Clinical Lyo-DP を標準品として検証した（5.3.1.4-14 Validation Report RQEY2）。この方法を、Lyo-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。

本測定法は、[redacted]製の全自動 [redacted] システム（[redacted]）を用いて、ICD 707 と同じキャプチャー試薬を利用したが、検出試薬としては異なるウサギポリクローナル抗 TROP2 抗体を利用した。ICD 926 の設定濃度範囲は [redacted] ng/mL であった。臨床試験における本定量法のバリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-12 に示す。

ヒト血漿中の総抗 TROP2 抗体測定法 ICD 707 及び ICD 926 の交差性を [redacted] により検証した。クロスバリデーション結果を表 2.7.1.6-13 に要約する

1.3.1.2.3　中国で採取した血漿試料中の総抗 TROP2 抗体測定法

ICD 926 を [redacted] に移し、[redacted] にて測定法 ICSH 22-062 を開発した。この方法を、Lyo-DP を投与された中国人被験者から採取した臨床試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-14 に示す。

[redacted] の測定法 ICD 926 と [redacted] の測定法 ICSH 22-062 を比較するために、施設間クロスバリデーションを実施した。バリデーション結果を表 2.7.1.6-15 に要約する。

1.3.1.3　血漿中 DXd の測定法

液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法を用いて血漿中の DXd 濃度の測定法を [redacted] で開発し、検証した（1.3.1.3.1）。本測定法を [redacted]（1.3.1.3.2）に移し、バリデーションを行った。施設間のバリデーション結果は適合基準を満たした。DXd の生物分析法ライフサイクル情報を表 2.7.1.6-3 にまとめた。

1.3.1.3.1　ヒト血漿中 DXd の測定法

[redacted] にて測定法 LCMSF 744.1 を開発し検証した（5.3.1.4-29 Method Validation Report RIPC2）。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-16 に示す。

1.3.1.3.2　中国で採取した血漿試料中の DXd の測定法

LCMSF 744.1 を [redacted] に移し、[redacted] にて測定法 D2FPHPP を開発した。この方法を、Lyo-DP を投与された中国人被験者から採取した臨床試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-17 に示す。

[redacted] の測定法 LCMSF 744.1 と [redacted] の測定法 D2FPHPP を比較するために、施設間クロスバリデーションを実施した。バリデーション結果を表 2.7.1.6-18 に要約する。

1.3.2　免疫原性評価

1.3.2.1　ヒト血漿中抗 Dato-DXd 抗体検出の分析法

FL-DP 又は Lyo-DP を投与された被験者について、それぞれヒト血漿中の抗 Dato-DXd 抗体を分析評価するための 2 種類の抗 Dato-DXd 抗体測定法を [redacted] で開発し、検証した（1.3.2.1.1 及び 1.3.2.1.2）。Lyo-DP に対する抗 Do-DXd 抗体分析法を、[redacted]（1.3.2.1.3）に移し、バリデーションを行った。施設間のバリデーション結果は適合基準を満たした。

臨床試験サンプル分析は、スクリーニング、確認、力価分析を含む段階的アプローチに従った。試験サンプルは、最初にスクリーニングアッセイを実施し、陽性の場合は確認分析を実施した。陽性であることが確認された試験検体をさらに検査し、力価及び中和抗体の有無（必要な場合）を測定した。ヒト血漿中の抗 Dato-DXd 抗体アッセイのライフサイクル情報を表 2.7.1.6-4 に要約する。

免疫原性戦略及び評価の詳細は 5.3.5.3-3 Dato-DXd Integrated Summary of Clinical Immunogenicity に示す。

1.3.2.1.1　FL-DP 投与被験者でのヒト血漿中抗 Dato-DXd 抗体測定法

[redacted] にて測定法 ICDIM 301 を開発し、FL-DP で調整したキャプチャー試薬、検出試薬、阻害薬などの重要試薬を用いてバリデーションを実施した（5.3.1.4-20 Validation Report RIPG4）。この方法を、FL-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。バリデー

ション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-19 に示す。

1.3.2.1.2　Lyo-DP 投与被験者でのヒト血漿中抗 Dato-DXd 抗体測定法

[redacted] にて測定法 ICDIM 521 を開発し、Clinical Lyo-DP で調整したキャプチャー試薬、検出試薬、阻害薬などの重要試薬を用いてバリデーションを実施した（5.3.1.4-12 Validation Report RQEZ4）。この方法を、Lyo-DP を投与された被験者からの試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-20 に示す。

1.3.2.1.3　中国で採取したヒト血漿検体中の抗 Dato-DXd 抗体測定法

ICDIM 521 を [redacted] に移し、[redacted] にて測定法 ICSH 22-038 を開発した。この方法を、Lyo-DP を投与された中国人被験者から採取した臨床試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-21 に示す。

[redacted] の測定法 ICDIM 521 と [redacted] の測定法 ICSH 22-038 を比較するために、施設間クロスバリデーションを実施した。バリデーション結果を表 2.7.1.6-22 に要約する。

1.3.2.2　中和抗体測定法

Dato-DXd に対する中和抗体を検出するための[redacted]分析を [redacted] で開発し、検証した（1.3.2.2.1 項）。本測定法を [redacted]（1.3.2.2.2）に移し、バリデーションを行った。施設間のバリデーション結果は適合基準を満たした。

FL-DP 又は Lyo-DP を投与された被験者について、抗 Dato-DXd 抗体が陽性と確認された試験サンプルは、NAb アッセイによりさらに分析した。

中和抗体測定法のライフサイクル情報を表 2.7.1.6-5 にまとめた。

1.3.2.2.1　ヒト血漿中の中和抗体測定法

[redacted] にて測定法 ICDCBA98 を開発し、バリデーションを実施した（5.3.1.4-19 Method Validation Report RLZK2）。中和抗体測定法における FL-DP または Clinical Lyo-DP の使用の比較では、有意差は示されなかった。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-23 に示す。

1.3.2.2.2　中国で採取したヒト血漿検体中の中和抗体測定法

ICDCBA98 を [redacted] に移し、[redacted] にて測定法 ICSH 22-063 を開発した。この方法を Lyo-DP を投与された中国人被験者から採取した臨床試料の分析に適用した。バリデーション結果及び方法の性能を表 2.7.1.6-24 に示す。

[redacted] の測定法 ICDCBA98 と [redacted] の測定法 ICSH 22-063 を比較するために、施設間クロスバリデーションを実施した。バリデーション結果を表 2.7.1.6-25 に要約する。

1.3.3　バイオマーカー測定法

ホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織での TROP2 発現状況を評価するための IHC 法を開発した。TB01 試験で使用した測定法と測定機関を表 2.7.1.1-6 に示す。TROP2 発現状況と治療効果との関連は、TB01 試験のバイオマーカー報告書（5.3.5.1-3）に示す。

表 2.7.1.1-6　免疫組織化学染色法による TROP2 アッセイのバリデーション

Clinical Studies	TROP2 Immunohistochemistry Assay	資料番号
TB01	[redacted]	5.3.5.1-3

1.3.3.1　免疫組織化学染色法による TROP2 アッセイ（Robust Prototype Assay）

CAP/CLIA 認定された施設でホルマリン固定パラフィン包埋された TNBC、HR 陽性 HER2 陰性乳癌、NSCLC、及び結腸直腸癌を含む腫瘍組織の TROP2 タンパク質を検出するための IHC 法を開発し、その測定法の適格性を検証した。染色には [redacted] 社の [redacted]（[redacted]）及び [redacted] を使用し、[redacted] で測定した。測定間差／日間差、オペレーター間差、及び機器間差の精度試験では、染色強度スコアと腫瘍細胞染色率が 96%（29/30）の一致を示し、アッセイの再現性が確認された。また、正常/腫瘍組織アレイ及び TROP2 発現が既知の細胞株において、非特異染色が存在せず、かつ TROP2 発現が想定される細胞型及び細胞局在で染色されるのを確認することにより、アッセイの特異性を担保した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　TROPION-PanTumor01 試験（添付資料番号：5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）

TP01 試験は、日本及び米国で実施した、用量漸増パート及び展開用量パートから成る多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。局所標準治療で再発又は進行した、もしくは標準治療がない NSCLC 患者を含む進行性固形癌患者を対象として、Dato-DXd の安全性、有効性、及び PK を評価した。

本試験に組み入れられた NSCLC 患者は 210 名であり、このうち 52 名は用量漸増パートで Dato-DXd 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、又は 10.0 mg/kg を投与され、158 名は展開用量パートで Dato-DXd 4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、又は 8.0 mg/kg を投与された。また、切除不能又は転移性 TNBC 患者は 44 名組み入れられ、全員が用量漸増パートで Dato-DXd 6.0 mg/kg 又は 8.0 mg/kg を投与された。切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は 41 名組み入れられ、全員が展開用量パートで Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与された。本試験の NSCLC 患者、乳癌患者（TNBC 患者及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）では、いずれも FL-DP を使用し、Dato-DXd は 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

NSCLC 患者及び乳癌患者に Dato-DXd を投与したときの血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2

抗体、及び DXd の Cycle 1 及び Cycle 3 での PK パラメータの結果は 2.7.2.2.2.2 に示す。

2.2　TROPION-Lung05 試験

TL05 試験は、日本を含むアジア太平洋地域、北米、及び欧州で実施した、多施設共同、非盲検、第 II 相試験である。Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration: AGA）と規定した遺伝子異常[i]を有し、標的療法及びプラチナ製剤ベースの化学療法による治療中あるいは治療後に疾患進行が認められた進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に、Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態の検討を目的とし、実施した。本試験では Clinical Lyo-DP を使用し、Dato-DXd は 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。AGA 陽性 NSCLC 患者 137 名に Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与し、45 名からフルサンプリング（頻回採血）を行った。

NSCLC 患者に Dato-DXd を投与したときの血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の Cycle 1 での PK パラメータの結果は 2.7.2.2.2.4 に示す。

2.3　TROPION-Lung01 試験

TL01 試験は、日本、米国、欧州、及びその他の国又は地域で実施した、AGA と規定した遺伝子異常[ii]の有無を問わず、治療歴のある進行又は転移性 NSCLC を有する患者を対象として、Dato-DXd の有効性、安全性、及び薬物動態をドセタキセルとの比較で評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験である。なお、AGA 陽性の被験者は、治験実施計画書第 4 版以降、本試験に組み入れられることとなった。AGA 陰性の場合は、プラチナ製剤ベースの化学療法 と抗 programmed death receptor-1（PD-1）／抗 programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体による併用療法又は逐次療法による治療歴を有する被験者を対象とした。AGA 陽性の場合は、プラチナ製剤ベースの化学療法及び該当する遺伝子変異に対する標的療法による 1 又は 2 レジメンの治療歴を有する被験者を対象とした。適格性を満たした被験者は、Dato-DXd 群又はドセタキセル群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。層別因子として、AGA の有無、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）、直近の前治療での抗 PD-1／抗 PD-L1 抗体の使用有無、地域（米国／日本／欧州、又はその他の国／地域）を設定した。Dato-DXd 群では Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与し、ドセタキセル群ではドセタキセル 75.0 mg/m^2 を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

無作為割付された被験者は合計 605 名であり、内訳は Dato-DXd 群が 299 名及びドセタキセル群が 306 名であった。しかし、ドセタキセル群の 1 名はすべての選択／除外基準（この例では EGFR/ALK 検査）を満たす前に誤って無作為割付されたため、一度試験を中止し、再スクリーニング及びすべての選択／除外基準を満たした後に再無作為割付された。最大の

[i] TL05 試験では、承認済みの標的治療薬が存在する以下の遺伝子異常を AGA と規定した: EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon 14 skipping、RET、又はその他のドライバー遺伝子（KRAS を除く）等。

[ii] TL01 試験では、承認済みの標的治療薬が存在する以下の遺伝子異常を AGA と規定した: EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon14 skipping、又は RET 等。

解析対象集団は、この重複分を除いた 604 名であり、内訳は Dato-DXd 群が 299 名及びドセタキセル群が 305 名であった。Dato-DXd 群の 297 名及びドセタキセル群の 290 名で治験薬が投与された。本試験の Dato-DXd 群では、Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP が使用され、内訳は Clinical Lyo-DP のみを使用した被験者が 216 名、To-be-marketed Lyo-DP のみを使用した被験者が 73 名、Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP のいずれも使用した被験者が 8 名であった。To-be-marketed Lyo-DP のみを使用した 20 名からフルサンプリング（頻回採血）を行った。

To-be-marketed Lyo-DP を投与された NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の Cycle 1 での PK パラメータ結果は 2.7.2.2.2.3 に示す。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ノンコンパートメントモデル解析

Dato-DXd の製剤間について PK 比較を検討した臨床試験を表 2.7.1.3-1 に示す。

臨床試験での同等性／同質性評価では、臨床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 及び Clinical Lyo-DP、Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP の PK を比較した。また、PPK 解析で製剤を共変量として検討し、製剤の変更が Dato-DXd 及び DXd の PK に及ぼす影響を評価した。

表 2.7.1.3-1　Dato-DXd の製剤間の比較を検討した臨床試験

Clinical Study	Cohorts	DP	Dose	Included in noncompartmental analysis (N)	Included in PPK analysis (N)
TP01	NCSLC 6.0 mg/kg	FL-DP	6.0 mg/kg	Yes (N = 50)	Yes (N = 50)
	NSCLC other dose levels	FL-DP	0.27, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, and 10.0 mg/kg	No	Yes (N = 160)
	BC 6.0 mg/kg	FL-DP	6.0 mg/kg	Yes (N = 83)	Yes (N = 83)
	BC 8.0 mg/kg	FL-DP	8.0 mg/kg	Yes (N =2)	Yes (N = 2)
TL01	Full PK	To-be-marketed Lyo-DP	6.0 mg/kg	Yes (N = 20)	Yes (N = 20)
	Sparse PK	Clinical Lyo-DP and To-be-marketed Lyo-DP	6.0 mg/kg	No	Yes (N = 218 for clinical Lyo-DP; N= 59 for To-be-marketed Lyo-DP)

Clinical Study	Cohorts	DP	Dose	Included in noncompartmental analysis (N)	Included in PPK analysis (N)
TL05	Full PK	Clinical Lyo-DP	6.0 mg/kg	Yes (N = 45)	Yes (N = 59)
	Sparse PK	Clinical Lyo-DP	6.0 mg/kg	No	Yes (N = 92 for clinical Lyo-DP)
TB01	Sparse PK	Clinical Lyo-DP and To-be marketed Lyo-DP	6.0 mg/kg	No	Yes (N = 91 for clinical Lyo-DP; N= 66 for To-be-marketed Lyo-DP; N=194 for both clinical Lyo-DP and to-be-marketed Lyo-DP)

BC, breast cancer; DP, drug product; FL-DP, Dato-DXd frozen-liquid drug product; Lyo DP, lyophilized powder drug product; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetics, popPK, population pharmacokinetics.
Source: Table 5 in Population PK Analysis Report (5.3.3.5-1) and 表 2.7.1.1-4

3.1.1 FL-DP と Clinical Lyo-DP の比較

TP01 試験（FL-DP、n = 133）及び TL05 試験（Clinical Lyo-DP、n = 45）のデータを用いて、ノンコンパートメントモデル解析により PK を比較した。Dato-DXd（FL-DP 及び Clinical Lyo-DP）を 6.0 mg/kg 初回投与後の Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータを製剤間で比較した結果を表 2.7.1.3-2 に示す。

FL-DP と比較して Clinical Lyo-DP で、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の Cmax、AUCtau 及び AUCinf の幾何平均値の比（90% CI）は、いずれも概ね 0.8～1.25 倍の範囲内（幾何平均値の比：0.86～1.12）であり、FL-DP と Clinical Lyo-DP が同程度であることが示された。

Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の Tmax の中央値は、いずれの製剤も約 2 時間（FL-DP で 2.00 時間及び 1.98 時間、Clinical Lyo-DP で 2.02 時間及び 2.33 時間）であり、この結果は主に投与終了時の検体採集時間を反映していた（5.3.5.3-2 IPK Summary Table 5.4.1 and Table 5.4.2）。一方、DXd の Tmax の中央値は、FL-DP に比べ Clinical Lyo-DP の方が早かった（FL-DP で 22.40 時間、Clinical Lyo-DP で 7.00 時間）（5.3.5.3-2 IPK Summary Table 5.4.3）。

表 2.7.1.3-2　Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の FL-DP 及び Clinical Lyo-DP との Cycle 1 での PK パラメータ（Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd）比較結果

Analyte	PK Parameter	Geometric Mean (%CV) [N]		Geometric Mean Ratio of Clinical Lyo-DP/FL-DP[a]	90% CI for Geometric Mean Ratio
		FL-DP [a]	Clinical Lyo-DP		
Dato-DXd	Cmax (µg/mL)	158 (20.04) [132]	147.1 (19.33) [45]	0.93	0.88 to 0.98
	AUCtau (µg·d/mL)	709.6 (30.59) [130]	613.8 (29.07) [44]	0.87	0.79 to 0.94
	AUCinf (µg·d/mL)	743.6 (29.71) [127]	641.3 (30.63) [43]	0.86	0.79 to 0.94
Total anti-TROP2 antibody	Cmax (µg/mL)	159.4 (19.93) [132]	145.9 (19.81) [45]	0.91	0.86 to 0.97
	AUCtau (µg·d/mL)	728.2 (32.47) [131]	666.9 (29.06) [45]	0.92	0.84 to 1.00
	AUCinf (µg·d/mL)	775.4 (30.54) [126]	708.4 (31.46) [43]	0.91	0.84 to 1.00
DXd	Cmax (ng/mL)	2.8 (60.25) [133]	3.1 (54.93) [45]	1.12	0.96 to 1.31
	AUCtau (ng·d/mL)	18.9 (41.35) [122]	18.6 (46.75) [43]	0.98	0.87 to 1.11
	AUCinf (ng·d/mL)	20.7 (40.83) [119]	19.9 (46.51) [43]	0.96	0.86 to 1.09

[a] Reference group for geometric mean ratios (and 90% CI).
AUCinf, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUCtau, area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval (0 to 21 days); CI, confidence interval; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; FL-DP, frozen-liquid drug product; TROP2, trophoblast cell surface antigen 2; Lyo-DP, lyophilized drug product; PK, pharmacokinetics.
Note: Data combined across drug products. Subjects who received more than one drug product on Cycle1 are not included.
Source: Dato-DXd Integrated PK Summary Table 5.4.4 (5.3.5.3-2)

3.1.2　Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP の比較

TL05 試験（Clinical Lyo-DP、n = 45）及び TL01 試験（To-be-marketed Lyo-DP、n = 20）のデータを用いて、ノンコンパートメントモデル解析により PK を比較した。Dato-DXd（Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP）を 6.0 mg/kg 初回投与後の Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータを製剤間で比較した結果を表 2.7.1.3-3 に示す。

Clinical Lyo-DP と比較して To-be-marketed Lyo-DP で、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体での Cmax、AUCtau 及び AUCinf の幾何平均値の比（90% CI）は、いずれも概ね 0.8～1.25 倍の範囲内（幾何平均値の比：0.91～0.96）であり、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体の曝露（Cmax、AUCtau 及び AUCinf）は Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP で同程度であることが示された。Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の Tmax の中央値は、Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP 間で同程度であった（5.3.5.3-2 IPK Summary Table 5.4.1 and Table 5.4.2）。

一方、DXd の Cmax、AUCtau 及び AUCinf の幾何平均値の比（90% CI）はいずれも 0.81～0.82 倍であり、DXd の Tmax の中央値は Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP 間で同程度であった（Clinical Lyo-DP で 7.00 時間、To-be-marketed Lyo-DP で 5.94 時間）（5.3.5.3-2 IPK Summary Table 5.4.3）。

表 2.7.1.3-3　Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP との Cycle 1 での PK パラメータ（Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd）比較結果

Analyte	PK Parameter	Geometric Means (%CV) [N]		Geometric Mean Ratio of To-be-marketed Lyo-DP/ Clinical Lyo-DP	90% CI for Geometric Mean Ratio
		Clinical Lyo-DP [a]	To-be-marketed Lyo-DP		
Dato-DXd	Cmax (µg/mL)	147.1 (19.33) [45]	141.4 (20.96) [20]	0.96	0.88 to 1.05
	AUCtau (µg·d/mL)	613.8 (29.07) [44]	559.7 (30.70) [19]	0.91	0.80 to 1.04
	AUCinf (µg·d/mL)	641.3 (30.63) [43]	581.2 (32.39) [19]	0.91	0.79 to 1.04
Total anti-TROP2 antibody	Cmax (µg/mL)	145.9 (19.81) [45]	133.8 (20.83) [20]	0.92	0.84 to 1.00
	AUCtau (µg·d/mL)	666.9 (29.06) [45]	624.2 (33.34) [19]	0.94	0.82 to 1.07
	AUCinf (µg·d/mL)	708.4 (31.46) [43]	655.7 (35.61) [19]	0.93	0.80 to 1.07
DXd	Cmax (ng/mL)	3.1 (54.93) [45]	2.5 (48.29) [20]	0.81	0.64 to 1.01
	AUCtau (ng·d/mL)	18.6 (46.75) [43]	15.4 (37.23) [18]	0.82	0.68 to 1.01
	AUCinf (ng·d/mL)	19.9 (46.51) [43]	16.3 (37.23) [16]	0.82	0.66 to 1.01

a: Reference group for geometric mean ratios (and 90% CI).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUCtau, area under the plasma concentration-time curve the dosing interval (0 to 21 days); CI, confidence interval; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation, N, number of subjects; TROP2, trophoblast cell surface antigen 2; Lyo-DP, lyophilized drug product; PK, pharmacokinetic.
Note: Data combined across drug products. Subjects who received more than one drug product on Cycle1 are not included.
Source: Dato-DXd Integrated PK Summary Table 5.4.4 (5.3.5.3-2)

3.2　母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1）

TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象（n = 1081）に、Dato-DXd 及び DXd の血漿中濃度を用いて PPK 解析を実施した。解析結果の詳細は PPK 解析報告書に示す。

PPK 解析に組み入れられた 1081 名のうち、295 名が FL-DP を投与され、446 名が Clinical Lyo-DP のみを投与され、145 名が To-be-marketed Lyo-DP のみを投与され、194 名が Clinical Lyo-DP と To-be-marketed Lyo-DP の両方を投与された。残りの 1 名は製剤の処方情報が不明であった。PPK 解析では、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。Clinical Lyo-DP が投与された被験者と比較して FL-DP が投与された被験者では、Dato-DXd の Cycle 3 での AUC 及び Cmax は、それぞれ 18.2%（95%CI: 13.8%～22.5%）及び 6.47%（95%CI: 1.24%～11.7%）上昇した。Clinical Lyo-DP が投与された被験者と比較して FL-DP が投与された被験者では、DXd の Cycle 3 での AUC 及び Cmax の相対変化率は、それぞれ 23.9%（95%CI: 15.6%～32.2%）及び 16.1%（95% CI: 8.01%～24.2%）上昇した。Clinical Lyo-DP が投与された被験者と比較して Clinical Lyo-DP と To-be-

marketed Lyo-DP の両方が投与された被験者と To-be-marketed Lyo-DP が投与された被験者では、Dato-DXd の Cycle 3 の AUC の相対変化率は、それぞれ＋2.69%［95% CI: − 1.1%〜+6.48%］及び +0.78%［95% CI: −4.2%〜+5.77%］と同程度であった（5.3.3.5-1 Population PK Analysis Report）。

このように、Dato-DXd 及び DXd の曝露について、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（3.1）。以上を踏まえ、これらの結果は製剤間の PK の比較や各臨床試験データを併合して評価することの妥当性を支持するものである。

4. 結論

臨床試験での PK の比較、PPK 解析、及び免疫原性について 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。

5. 参考文献

1. 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.
2. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. Genes Cancer. 2015;6(3-4):84-105.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Muhlmann G, Spizzo G, Gostner J, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. J Clin Pathol. 2009;62(2):152-8.
7. 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.
8. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells. Mol Cancer Ther. 2021;20(12):2329-40.
9. Food and Drug Administration Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (May, 2018).
10. Food and Drug Administration Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (Jan, 2019).

6. 付録

6.1 Bioanalytical Method Life Cycle Information

表 2.7.1.6-1 Bioanalytical Method Life Cycle Information of Dato-DXd

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method validation #4	Method validation #5
Analyte name	Dato-DXd	Dato-DXd	Dato-DXd	Dato-DXd	Dato-DXd
Validation type	Full Validation	Full Validation	Cross-Assay Validation	Full Validation	Cross-Laboratory Validation
Method ID	ICD 706	ICD 925	ICD 706/ICD 925	ICSH 22-061	ICD925/ICSH 22-061
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Platform	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Format	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method validation #4	Method validation #5
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix study population	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Link to reports and applicable amendments[a]	RIPE2 Report RIPE3 Report	RQEX2 Report RQEX3 Report	RSVF Report RSVF Report Addendum 1	8469-606 Report	RRYZ Report 8469-606 Report Addendum 1
Synopsis of amendment history	RIPE2: Main validation RIPE3: RIPE3: Long-term stability	RQEX2: Main validation RQEX3: Long-term stability	RSVF: Cross-Assay validation RSVF Addendum 1: Sample selection criteria	8469-606: Main validation	RRYZ: Cross-Laboratory Validation 8469-606 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-2　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Total Anti-TROP2 Antibody

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method validation #4	Method validation #5
Analyte name	Total Anti-TROP2 Antibody	Total Anti-TROP2 Antibody	Total Anti-TROP2 Antibody	Total Anti-TROP2 Antibody	Total Anti-TROP2 Antibody
Validation type	Full Validation	Full Validation	Cross-Assay Validation	Full Validation	Cross-Laboratory Validation
Method ID	ICD 707	ICD 926	ICD 707/ICD 926	ICSH 22-062	ICD 926/ ICSH 22-062
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Platform	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Format	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Calibration range from theLLOQ to the ULOQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix study population	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Link to reports and applicable amendments[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Method validation #4	Method validation #5
Synopsis of amendment history	RIPF2: Main validation RIPF3: Long-term stability	RQEY2: Main Validation RQEY3: Long-term stability	RSVG: Cross-Assay Validation RSVG Addendum 1: Sample selection criteria	8469-600: Main Validation	RRYY: Cross-Laboratory Validation 8469-600 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-3　Bioanalytical Method Life Cycle Information of DXd

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3
Analyte name	DXd	DXd	DXd
Validation type	Full Validation	Full Validation	Cross-Laboratory Validation
Method ID	LCMSF 744.1	D2FPHPP	LCMSF 744.1/D2FPHPP
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Platform	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Format	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix study population	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Link to reports and applicable amendments[a]	RIPC2 Report RIPC3 Report RIPC4 Report RIPD2 Report RIPD3 Report RIPD4 Report	8469-594 Report 8504-276 Report	RRYV Report 8506-554 Report Addendum 1
Synopsis of amendment history	RIPC2: Main Validation RIPC3: Long-Term Stability RIPC4: Long-Term stability RIPD2: additional stability in the presence of Dato-DXd RIPD3: long-term stability in the presence of Dato-DXd RIPD4: long-term stability in the presence of Dato-DXd	8469-594: Main Validation 8504-276: Long-Term Stability in the presence of Dato-DXd	RRYV: Cross-Laboratory Validation 8506-554: Cross-Laboratory Validation

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-4　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Anti-Dato-DXd Antibodies

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3	Method Validation #4	Clinical Study #1 (TB-01)
Analyte name	Anti-Dato-DXd Antibody	Anti-Dato-DXd Antibody	Anti-Dato-DXd Antibody	Anti-Dato-DXd Antibody	Anti-Dato-DXd Antibody
Validation type	Full Validation	Full Validation	Full Validation	Cross-Laboratory Validation	In-study Cut Point Determination
Method ID	ICDIM 301	ICDIM 521	ICSH 22-038	ICDIM 521/ICSH 22-038	ICDIM 521/ICSH 22-038
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Platform	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Format	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Assay Sensitivity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Assay Cut Points/ FPR %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3	Method Validation #4	Clinical Study #1 (TB-01)
		[redacted]	[redacted]		[redacted]
Assay Drug Tolerance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix study population	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Link to reports and applicable amendments[a]	RIPG4 Report	RQEZ4 Report RQEZ5 Report	8469-608 Report 8469-608 Report Addendum 1	QAWA Report 8469-608 Addendum 1	RQEZ8 Report 8513-896 Interim Report 1
Synopsis of amendment history	RIPG4: Main validation	RQEZ4: Main Validation RQEZ5: Concomitantly Administered Compounds Interference	8469-608: Main Validation 8469-608 Addendum 1: Healthy Cut Points	QAWA: Cross-Laboratory Validation 8469-608 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation	RQEZ8: In-study cut point determination 8513-896 Interim Report 1: In-study cut point determination

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-5　Bioanalytical Method Life Cycle Information of Neutralizing Antibodies

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Clinical Study #1 (TB-01)
Analyte name	Neutralizing Anti-Dato-DXd Antibody	Neutralizing Anti-Dato-DXd Antibody	Neutralizing Anti-Dato-DXd Antibody	Neutralising Anti-Dato-DXd antibody
Validation type	Full Validation	Full Validation	Cross-Laboratory Validation	In-study Cut Point Determination
Method ID	ICDCBA 98	ICSH 22-063	ICDCBA 98 / ICSH 22-063	ICDCBA 98
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Platform	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Format	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Assay Sensitivity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Assay Cut Points	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3	Clinical Study #1 (TB-01)
Assay Drug Tolerance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix study population	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Link to reports and applicable amendments[a]	RLZK2 Report RLZK2 Report Addendum 1 RLZK6 Report	8469-613 Report	RZGB2 Report 8469-613 Report Addendum 1	RLZK4 Report
Synopsis of amendment history	RLZK2: Main Validation RLZK2 Addendum 1: Reagent Qualification RLZK6: Additional Validation	8469-613: Main Validation	RZGB2: Cross-Laboratory Validation 8469-613 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation	RLZK4: In-study Cut Point Determination

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

6.2 Method Performance Summaries

表 2.7.1.6-6　Method Summary for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted] Project RIPE2 - Method ICD 706)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RIPE2: Main validation RIPE3: Long-term stability		
Method description	[redacted]		
Materials used for calibration curve & concentration	[redacted]		
Validated assay range	[redacted]		
Material used for QCs & concentration	[redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted]		
Source & lot of reagents ([redacted])	[redacted]		
Regression model and weighting	[redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[c]
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 3A of report RIPE2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−2.98 to 2.38%	Table 3A of report RIPE2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.57%	Table 3A of report RIPE2

QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	−0.457 to 4.80%	Table 4 of report RIPE2
	Inter-batch %CV [redacted]	≤ 6.17%	Table 4 of report RIPE2
	Total error [redacted]	≤ 11.0%	Table 4 of report RIPE2
Selectivity & matrix effect	[redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −11.4 to 11.3. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −9.54 to 3.68.		Table 11A, Table 11B, and Table 11C of report RIPE2
Interference & specificity	[redacted]		[redacted]
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] and met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 0.271 and 6.13, respectively, and CV% of ≤ 1.72.		Table 12 of report RIPE2
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] met the acceptance criteria with bias% of −0.101 and 4.24, respectively, and CV% of ≤ 2.94.		Table 13 of report RIPE2
Dilution linearity & hook effect	[redacted] had bias% from -18.1 to −9.21% and CV% of ≤ 3.00. No apparent “hook effect” was observed [redacted]		Table 6 and Table 7A of report RIPE2
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −7.60 to −2.26% and CV% of ≤ 2.41.		Table 9 of report RIPE2
Freeze-Thaw stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −11.9 to 1.42 and CV% of ≤ 3.85.		Table 8 of report RIPE2

Long-term storage	Long-term stability was evaluated [redacted] Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. Stability at [redacted] were established for up to [redacted] day.	Table 5C and Table 6E of report RIPE3
Parallelism	[redacted]	[redacted]
Carry over	[redacted] met the acceptance criteria with bias% from −14.6 to 24.3, demonstrating no carryover.	Table 15 of report RIPE2
Method performance in study in TP01		
Assay passing rate	[redacted] were acceptable.	Table 8 of report RJHN
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.96% to 1.47%[a] Cumulative precision: ≤4.21%	Table 10 of report RJHN
QC performance	Cumulative bias range: 4.02% to 7.34% [a] Cumulative precision: ≤ 6.66% TE: ≤14.0% [b]	Table 11 of report RJHN
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 13 of report RJHN
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 6 of report RJHN Table 6E of report RIPE3
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
c: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-7　Method Summary for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma ([redacted] Project RQEX2 - Method ICD 925)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RQEX2: Main Validation RQEX3: Long-term stability		
Method description	[redacted]		
Materials used for calibration curve & concentration	[redacted]		
Validated assay range	[redacted]		
Material used for QCs & concentration	[redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted]		
Source & lot of reagents ([redacted])	[redacted]		
Regression model and weighting	[redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[c]
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 3A of report RQEX2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−0.531 to 0.686%	Table 3A of report RQEX2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.28%	Table 3A of report RQEX2
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	3.75 to 12.4%	Table 4 of report RQEX2
	Inter-batch %CV [redacted]	≤ 9.09%	Table 4 of report RQEX2
	Total error [redacted]	≤ 20.7%	Table 4 of report RQEX2

Selectivity & matrix effect	[redacted] [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −7.58 to 4.14. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −4.25 to 6.78. [redacted] [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −5.03 to 0.0275. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −12.9 to −4.76.	Table 11B, Table 11D and Table 11F of report RQEX2 Table 12A, Table 12D and Table 12F of report RQEX2
Interference & specificity	[redacted]	[redacted]
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 13.7 and 7.52, respectively, and CV% of ≤ 2.93.	Table 13 of report RQEX2
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 17.3 and 4.84, respectively, and CV% of ≤ 3.30.	Table 14 of report RQEX2
Dilution linearity & hook effect	[redacted] had bias% from 6.18 to 10.6% and CV% of ≤ 3.37. No apparent “hook effect” was observed at [redacted]	Table 6 and Table 7A of report RQEX2
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −1.96 to −0.181% and CV% of ≤ 5.51.	Table 9 of report RQEX2
Freeze-Thaw stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from 0.818 to 2.38 and CV% of ≤ 1.89.	Table 8 of report RQEX2
Long-term storage	Long-term stability was evaluated [redacted] Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days.	Table 6D and Table 7C of report RQEX3

Parallelism	[redacted]	[redacted]
Carry over	[redacted] met the acceptance criteria with bias% of 7.79, [redacted]	Table 17D of report RQEX2
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	[redacted] were acceptable, [redacted]	Table 4 of report RUJE
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.8% to 1.0%a Cumulative precision: ≤3.3%	Table 6 of report RUJE
QC performance	Cumulative bias range: 1.3% to 5.8% Cumulative precision: ≤5.3% CV TE: ≤11.1% b	Table 7 of report RUJE
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9 of report RUJE
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Tracking section of report RRWB
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	[redacted] were acceptable.	Table 5 of report RQTP
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.906% to 1.08%[a] Cumulative precision: ≤2.8%	Table 7 of report RQTP
QC performance	Cumulative bias range: 5.11% to 7.24% Cumulative precision: ≤ 6.50% TE: ≤13.6%[b]	Table 8 of report RQTP
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria. [redacted]	Table 10 of report RQTP
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 7 of report RQTP
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	[redacted] were acceptable.	Table 5 of report RRWB
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.74% to 0.806%[a] Cumulative precision: ≤3.27%	Table 7 of report RRWB

QC performance	Cumulative bias range: 4.02% to 6.01% [a] Cumulative precision: ≤4.62% TE: ≤10.2% [b]	Table 8 of report RRWB
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 10 of report RRWB
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 7 of report RRWB
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
c: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-8　Summary of Cross-Assay Validation for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma

([redacted] Project RSVF – Method ICD 706 and ICD 925)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RSVF: Cross-Assay Validation RSVF Addendum 1: Sample Selection Criteria		
Parameters	Changes in method		
New validated assay range if any	[redacted] (ICD 706) and [redacted] (ICD 925)		
QC concentrations	[redacted] (ICD 706) and [redacted] (ICD 925)		
Minimum required dilutions(MRDs)	[redacted] (ICD 706) and [redacted] (ICD 925)		
Source & lot of reagents ([redacted])	Material/Reagent	Lot	Source
	[redacted]	[redacted]	Daiichi Sankyo.
	[redacted]	[redacted]	Daiichi Sankyo.
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location[d]
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ.	−2.22 to 1.46 (ICD 706) −2.60 to 2.86 (ICD 925)	Table 3A and Table 3B of report RSVF
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ.	Not applicable, [redacted]	Table 3A and Table 3B of report RSVF
Performance of QCs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs	−4.71 to 0.0824 (ICD 706); 0.701 to 3.32 (ICD 925)	Table 4A and Table 4B of report RSVF
	Inter-batch precision (%CV)	≤7.34 (ICD 706); ≤5.09 (ICD 925)	Table 4A and Table 4B of report RSVF
	Total error (%TE)[c]	≤12.1 (ICD 706); ≤8.41 (ICD 925)	Table 4A and Table 4B of report RSVF
Cross-validation	Acceptable. [redacted]		Table 6 report RSVF

a: Reference standard of frozen-liquid drug product.
b: Reference standard of lyophilized powder drug product.
c: TE = %CV + absolute value of %Bias.
d: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-9　Method Summary for the Determination of Dato-DXd Concentrations in Human Plasma
([redacted] Project 8469-606 – Method ICSH 22-061)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	8469-606: Main Validation 8469-606 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation		
Method description	[redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration			
Validated assay range			
Material used for QCs & concentration			
Minimum required dilutions (MRDs)			
Source and lot of reagents			
Regression model and weighting			
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[c]
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 2 of report 8469-606
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−0.9 to 2.6	Table 2 of report 8469-606
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.8	Table 2 of report 8469-606
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	2.0 to 5.4	Table 4 of report 8469-606
	Inter-batch %CV [redacted]	≤10.1	Table 4 of report 8469-606
	Total error [redacted]	≤13.9	Table 4 of report 8469-606

Selectivity & matrix effect	met the acceptance criteria with bias% from −4.8 to 4.0. met the acceptance criteria with bias% from −14.8 to −10.0.	Table 6 of report 8469-606
Interference & specificity		
Haemolysis effect	met the acceptance criteria with bias% of −10.3 to 1.0 and −1.8 to − 0.2, respectively.	Table 8 of report 8469-606
Lipemic effect	met the acceptance criteria with bias% of −14.7 to −4.3 and −2.8 to 4.6, respectively.	Table 7 of report 8469-606
Dilution linearity & hook effect	had bias% from −8.2 to 12.4 and CV% ≤5.1.	Table 9 of report 8469-606
Bench-top/process stability	The results met the acceptance criteria with bias% from 3.2 to 9.7.	Table 13 of report 8469-606
Freeze-Thaw stability	The results met the acceptance criteria with bias% from −3.2% to 8.9% and −6.9% to 5.6%	Table 11 and 12 of report 8469-606
Long-term storage	Long-term stability was evaluated samples. Stability at was established for up to days. Stability at was established for up to days.	Table 17 and 18 of report 8469-606 Table 5C and Table 6E of report RQEX3
Parallelism		

Carry over	[redacted] no carryover impacts on sample analysis.	Table 10 of report 8469-606
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	[redacted] were acceptable.	Table 12 of report 8513-896
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.5% to 1.4%[a] Cumulative precision: ≤4.4%	Table 13 of report 8513-896
QC performance	Cumulative bias range: −0.3% to 0.5% Cumulative precision: ≤9.8% CV TE: ≤10.3% [b]	Table 15 of report 8513-896
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 18 of report 8513-896
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Section 12.3.2 of report 8513-896
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 8 of report 8483-968
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.3 to 5.0%[a] Cumulative precision: ≤11.0%	Table 9 of report 8483-968
QC performance	Cumulative bias range: 7.6 to 10.4% Cumulative precision: ≤4.5% TE: ≤14.9% [b]	Table 11 of report 8483-968
Method reproducibility	[redacted]	N/A
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 25 of report 8483-968
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
c: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-10　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of Dato-DXd in Human Plasma
([redacted] Project RRYZ and [redacted] Project 8469-606 Cross Validation – [redacted] Method ICD 925 and [redacted] Method ICSH 22-061)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	RRYZ: Cross-Laboratory Validation 8469-606 Addendum 1:　Cross-Laboratory Validation		
Changes in method	N/A		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location[b]
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]−1.78 to 1.80 [redacted]−0.9 to 2.3	Table 4A of report RRYZ; Table 2 of report 8469-606 Addendum 1
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	[redacted]≤2.49 [redacted]≤3.8	Table 4A of report RRYZ; Table 2 of report 8469-606 Addendum 1
Performance of QCs	Cumulative accuracy (% bias) [redacted]	[redacted]4.62 to 5.65 [redacted]5.4 to 6.2	Table 5 of report RRYZ; Table 4 of report 8469-606 Addendum 1
	Inter-batch prevision (% CV) in [redacted]	[redacted]≤3.84 [redacted]≤7.2	Table 5 of report RRYZ; Table 4 of report 8469-606 Addendum 1
	Total error (TE%) in [redacted]	[redacted]≤9.49 [redacted]≤12.6	Table 5 of report RRYZ; Table 4 of report 8469-606 Addendum 1
Cross-validation	[redacted]which met the acceptance criteria. [redacted]which met the acceptance criteria. [redacted]which met the acceptance criteria		Table 7 and Table 8 of report 8469-606 Addendum 1
List other parameters	[redacted]		[redacted]

a: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
b: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-11　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody Concentrations in Human Plasma
([redacted] Project RIPF2 – Method ICD 707)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RIPF2: Main validation RIPF3: Long-term stability		
Method description	[redacted]		
Materials used for calibration curve & concentration			
Validated assay range			
Material used for QCs & concentration			
Minimum required dilutions (MRDs)			
Source & lot of reagents ([redacted])			
Regression model and weighting			
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[a]
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 3A of report RIPF2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−2.22 to 1.91 %	Table 3A of report RIPF2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.45%	Table 3A of report RIPF2

QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	1.12 to 7.83%	Table 4B of report RIPF2
	Inter-batch %CV [redacted]	≤ 8.87%	Tables 4B of report RIPF2
	Total error [redacted]	≤ 16.7%	Table 4B of report RIPF2
Selectivity & matrix effect	[redacted] met the acceptance criteria with bias% from −18.4 to 10.1. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −13.9 to −1.33.		Table 11A Table 11B, and Table 11C of report RIPF2
Interference & specificity	[redacted]		[redacted]
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 9.47 and 1.39, respectively, and CV% of ≤ 3.19.		Table 12 of report RIPF2
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 4.58 and 8.58, respectively, and CV% of ≤ 1.58.		Table 13 of report RIPF2
Dilution linearity & hook effect	[redacted] had bias% from −20.0 to −10.3% and CV% of ≤ 6.23. No apparent “hook effect” was observed at [redacted]		Table 6 and Table 7A of report RIPF2
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −3.69 to 2.94% and CV% of ≤ 3.26. [redacted]		Table 9 of report RIPF2

Freeze-Thaw stability	[redacted] The results met the acceptance citieria with bias% from bias% from −5.59 to −0.152, with CV% ≤ 4.38.	Table 8 of report RIPF2
Long-term storage	Long-term stability was evaluated [redacted] Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. Stability at [redacted] was established for up to [redacted] day.	Table 5E and Table 6D of report RIPF3
Parallelism	[redacted]	[redacted]
Carry over	The carryover experiment was conducted [redacted]	Table 15A and Table 15B of report RIPF2
Method performance in study in TP01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 8 of report RJHO
Standard curve performance	Cumulative bias range: −2.20 to 1.75% Cumulative precision: ≤ 4.42%	Table 10 of report RJHO
QC performance	Cumulative bias range: 3.75 to 8.99% Cumulative precision: ≤ 8.31% TE: ≤16.8%[b]	Table 11 of report RJHO
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 13 of report RJHO
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 7 of report RJHO
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE’

表 2.7.1.6-12　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody in Human Plasma
([redacted]Project RQEY2 – Method ICD 926)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RQEY2: Main Validation RQEY3: Long-term stability		
Method description	[redacted]		
Materials used for calibration curve & concentration	[redacted]		
Validated assay range	[redacted]		
Material used for QCs & concentration	[redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted]		
Source & lot of reagents ([redacted])	[redacted]		
Regression model and weighting	[redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[c]
Calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 3A of report RQEY2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−2.49 to 2.15%	Table 3A of report RQEY2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.46%	Table 3A of report RQEY2

QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	0.891 to 9.66%	Table 4 of report RQEY2
	Inter-batch %CV [redacted]	≤ 13.5%	Table 4 of report RQEY2
	Total error [redacted]	≤ 23.2%	Table 4 of report RQEY2
Selectivity & matrix effect	[redacted] [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −15.2 to 21.3 at LLOQ. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −17.4 to −1.14 at HQC. [redacted] [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −12.7 to 13.9 at LLOQ. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −2.82 to 4.21 at HQC.		Table 11B, Table 11D, and Table 11F of report RQEY2 Table 12A, Table 12C, and Table 12E of report RQEY2
Interference & specificity	[redacted]		[redacted]
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 17.4 and −0.532, respectively, and CV% of ≤ 5.98.		Table 13 of report RQEY2
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of −2.73 and 0.21, respectively, and CV% of ≤ 8.17.		Table 14A and Table 14C of report RQEY2
Dilution linearity & hook effect	[redacted] had %bias from 6.09 to 13.1% and CV% of ≤ 4.63. No apparent “hook effect” was observed at [redacted]		Table 6 and Table 7A of report RQEY2

Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −6.63 to −1.00% and CV% of ≤ 2.57.	Table 9 of report RQEY2
Freeze-Thaw stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −1.83 to 2.49 and CV% of ≤ 4.80.	Table 8 of report RQEY2
Long-term storage	Long-term stability was evaluated [redacted] Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days.	Table 6D, Table 7J, and Table 7K of report RQEY3
Parallelism	[redacted]	[redacted]
Carry over	No carryover effect detected [redacted]	Table 17B of report RQEY2
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 4 of report RUJF
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.2% to 1.8%[a] Cumulative precision: ≤4.2%	Table 6 of report RUJF
QC performance	Cumulative bias range: −1.2% to 4.0% Cumulative precision: ≤5.8% CV TE: ≤9.8% [b]	Table 7 of report RUJF
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9 of report RUJF
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Tracking section of report RUJF
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 5 of report RQTQ
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.33 to 3.35%[a] Cumulative precision: ≤5.11%	Table 7 of report RQTQ
QC performance	Cumulative bias range: 3.15 to 6.30% Cumulative precision: ≤ 8.50% TE: ≤14.8% [b]	Table 8 of report RQTQ

Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria. [redacted]	Table 10 of report RQTQ
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 7 of report RQTQ
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 6 of report RRWA
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.58 to 2.31%[a] Cumulative precision: ≤3.90%	Table 8 of report RRWA
QC performance	Cumulative bias range: 1.36 to 5.20% Cumulative precision: ≤6.16% TE: ≤11.4% [b]	Table 9 of report RRWA
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 11of report RRWA
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 7 of report RRWA
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
c: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-13　Summary of Cross-Assay Validation for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody in Human Plasma ([redacted] Project RSVG – Method ICD 707 and ICD 926)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	RSVG: Cross-Assay Validation RSVG Addendum 1: Sample Selection Criteria		
Parameters	Changes in method		
New validated assay range if any	[redacted] (ICD 707) and [redacted] (ICD 926).		
QC concentrations	60.0, 280, and 3500 ng/mL (ICD 707) and 250, 600, and 3500 ng/mL (ICD 926).		
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted] (ICD 707) and [redacted] (ICD 926)		
Source & lot of reagents ([redacted])	Material/Reagent (Method ID)	Lot	Source
	[redacted]	[redacted]	Daiichi Sankyo.
	[redacted]	[redacted]	Daiichi Sankyo.
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location[b]
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−4.81 to 7.92 (ICD 707) −3.27 to 6.08 (ICD 926)	Table 3A and Table 3B of report RSVG
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤11.8 (ICD 707) ≤8.98 (ICD 926)	Table 3A and Table 3B of report RSVG
Performance of QCs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs	−2.19 to 6.90 (ICD 707); −2.19 to 2.78 (ICD 926)	Table 4A and Table 4B of report RSVG
	Inter-batch precision (%CV)	≤11.1 (ICD 707); ≤8.05 (ICD 926)	Table 4A and Table 4B of report RSVG
	Total error (%TE)[a]	≤18.0 (ICD 707); ≤10.8 (ICD 926)	Table 4A and Table 4B of report RSVG
Cross-validation	Acceptable. [redacted]		Table 5A, Table 5B, and Table 5C of report RSVG Table 6A and Table 6B of report RSVG

a: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
b: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-14　Method Summary for the Determination of Total Anti-TROP2 Antibody Human Plasma ([redacted] Project 8469-600 – Method ICSH 22-062)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	8469-600: Main Validation		
Method description	[redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration			
Validated assay range			
Material used for quality controls (QCs) and concentration			
Minimum required dilutions (MRDs)			
Source and lot of reagents ([redacted])			
Regression model and weighting			
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[c]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 2-1 of report 8469-600
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−1.3 to 2.0%	Table 2-1 of report 8469-600
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.1%	Table 2-1 of report 8469-600

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	−2.9 to 5.0%	Table 4-1 of report 8469-600
	Inter-batch %CV [redacted]	≤12.6%	Table 4-1 of report 8469-600
	Total error [redacted]	≤17.3%	Table 4-1 of report 8469-600
Selectivity & matrix effect	[redacted] met the acceptance criteria with bias% from −24.0 to 23.0 at LLOQ. [redacted] met the acceptance criteria with bias% from −7.2 to 10.8 at ULOQ.		Table 6 of report 8469-600
Interference & specificity	[redacted]		[redacted]
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of −2.7 to 9.0 and −6.2 to 1.2, respectively.		Table 8 of report 8469-600
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria with bias% of −12.5 to −7.0 and −5.4 to 6.8, respectively.		Table 7 of report 8469-600
Dilution linearity & hook effect	[redacted] had bias% from −2.8% to 2.0 and CV% ≤10.1%. No apparent “hook effect” was observed [redacted]		Table 9 of report 8469-600
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −12.0 to −2.0.		Table 13 of report 8469-600
Freeze-Thaw stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% from −11.6% to −0.9% ([redacted]) and −10.0 to 1.7% ([redacted])		Table 11 and Table 12 of report 8469-600
Long-term storage	Long-term stability was evaluated [redacted] Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. Stability at [redacted] was established for up to [redacted] days. [redacted]		Table 15 and Table 16 of report 8469-600

	[redacted]	
Parallelism	[redacted]	[redacted]
Carry over	[redacted] Target Specifications were met indicating no carryover on sample analysis.	Table 10 of report 8469-600
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 1 of report 8513-896
Standard curve performance	Cumulative bias range: −2.4% to 4.8%[a] Cumulative precision: ≤6.3%	Table 2 of report 8513-896
QC performance	Cumulative bias range: −0.6% to 2.8% Cumulative precision: ≤11.3% CV TE: ≤11.9% [b]	Table 6 of report 8513-896
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] Of [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 10 and Table 11 of report 8513-896
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 23 of report 8513-896
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 1 of report 8483-968
Standard curve performance	Cumulative bias range: −2.4 to 3.3%[a] Cumulative precision: ≤4.0%	Table 2 of report 8483-968
QC performance	Cumulative bias range: −3.6 to −2.6% Cumulative precision: ≤4.3% TE: ≤7.9% [b]	Table 4 of report 8483-968
Method reproducibility	[redacted]	N/A
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Page 25 of report 8483-968
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE
c: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-15　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of Total Anti-TROP Antibody in Human Plasma
([redacted] Project 8469-600 [Addendum] and [redacted] Project RRYY – [redacted] Method ICD 926 vs. [redacted] Method ICSH 22-062)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	8469-600 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation RRYY: Cross-Laboratory Validation		
Changes in method	N/A		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location[a]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted] −3.17 to 2.31; [redacted] −2.8 to 3.4	Table 4A of report RRYY; Table 1 of report 8469-600 Addendum 1
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	[redacted] ≤4.41; [redacted] ≤4.4	Table 4A of report RRYY; Table 1 of report 8469-600 Addendum 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) [redacted]	[redacted] -0.465 to 4.46; [redacted] −2.9 to 2.8	Table 5 of report RRYY; Table 3 of report 8469-600 Addendum 1
	Inter-batch precision (% CV) [redacted]	[redacted] ≤4.39; [redacted] ≤5.5	Table 5 of report RRYY; Table 3 of report 8469-600 Addendum 1
	Total error (%TE[b]) [redacted]	[redacted] ≤7.68; [redacted] ≤7.3	Table 5 of report RRYY; Table 3 of report 8469-600 Addendum 1
Cross-validation	[redacted] which met the acceptance criteria		Table 7 of report RRYY; Table 5 of report 8469-600 Addendum 1
List other parameters	[redacted]		[redacted]

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.
b: TE calculated using the equation of %TE = %CV + %RE

表 2.7.1.6-16　Method Summary for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma

([redacted] Project RIPC2 – Method LCMSF 744.1)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RIPC2: Main Validation RIPC3: Long-Term Stability RIPC4: Long-Term Stability RIPD2: Additional stability in the presence of Dato-DXd RIPD3: Long-Term Stability in the presence of Dato-DXd RIPD4: Long-Term Stability in the presence of Dato-DXd		
Method description	[redacted]		
Materials used for calibration curve & concentration	[redacted]		
Validated assay range	[redacted]		
Material used for QCs & concentration	[redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted]		
Source & lot of reagents (LC-MS/MS)	[redacted]		
Regression model & weighting	[redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[d]
Standard curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 2 of report RIPC2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−1.31 to 0.940%	Table 2 of report RIPC2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.56%	Table 2 of report RIPC2

QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in [redacted]	−4.00 to 3.25 %	Table 4 of report RIPC2
	Inter-batch %CV [redacted]	≤ 5.99%	Table 4 of report RIPC2
	Total error [redacted]	≤ 9.99	Table 4 of report RIPC2
Selectivity & matrix effect	[redacted] and met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria.		Table 17A, Table 17B, Table 18A, Table 18B, Table 18C, and Table 18D of report RIPC2
Interference & specificity	No interference on the quantitation of MAAA-1181a was observed [redacted]		Table 20A and Table 20B of Report RIPC2
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested using a haemolysed sample [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 3.64% and 2.13%, respectively, and CV% of ≤ 7.10. No effect from haemolysis on the quantitation of MAAA-1181a.		Table 15 of Report RIPC2
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] The lipemia samples met the acceptance criteria with bias% of 2.43% and 1.37%, respectively, and CV% of ≤ 3.42. No effect from lipemia on the quantitation of MAAA-1181a.		Table 16 of Report RIPC2
Dilution linearity & hook effect	Dilution linearity was evaluated [redacted] The results met the acceptance criteria [redacted] The hook effect evaluation is not applicable for LC-MS/MS assay.		Table 6 of Report RIPC2
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% of 6.60% [redacted] and 4.18 [redacted], respectively, and CV% of ≤ 3.17. Reinjection reproducibility, which reflects processed sample stability, was demonstrated for [redacted]		Table 9 and Table 10 of Report RIPC2

Freeze-Thaw stability	[redacted] At [redacted] the results met the acceptance criteria with bias% of 4.80 [redacted] and 0.124 [redacted], and CV% of ≤ 5.19 At [redacted] the results met the acceptance criteria with bias% of −0.216 [redacted] and 1.06 [redacted], and CV% of ≤ 3.36.	Table 8A and Table 8B of Report RIPC2
Long-term storage	Frozen storage stability for MAAA-1181a. [redacted] [redacted] bias% were −4.01 [redacted] and −3.07 [redacted], with CV% ≤14.7. [redacted] bias% were 6.87 [redacted] and −0.555 [redacted], with CV% ≤5.38. Frozen storage stability for MAAA-1181a, in the presence of Dato-DXd, was tested at [redacted] [redacted] bias% were −2.94 [redacted] and −6.82 [redacted], with CV% ≤6.59. [redacted] bias% were 0.243 [redacted] and 3.73 [redacted] with CV% ≤4.12.	Table 1A of report RIPC3, Table 5-2of report RIPC4 Table 3A of report RIPD3 Table 5-3 of report RIPD4
Parallelism	N/A	
Carry over	There were no contributions from chromatographic peaks, at the expected retention time of the analyte in the blank samples, [redacted]	Table 22I in RIPC2
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable, [redacted]	Table 3 of report RULI
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.923% to 1.258%[c] Cumulative precision: ≤6.805%	Table 5 of report RULI
QC performance	Cumulative bias range: −1.488% to 0.069% Cumulative precision: ≤13.22% CV TE: N/A	Table 6 of report RULI
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9 of report RULI
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Analysis section of report RULI
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 3 of report RQTO
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.9 to 1.8%[c] Cumulative precision: ≤6.8%	Table 5 of report RQTO
QC performance	Cumulative bias range: 3.7 to 6.7% Cumulative precision: 24.8 for [redacted] and ≤12.3 for [redacted] TE: N/A	Table 6B of report RQTO

Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] met the [redacted] criteria. [redacted]	Table 9 of report RQTO
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Analysis section of report RQTP
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 5 of report RRWB
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.74% to 0.806%[c] Cumulative precision: ≤3.27%	Table 7 of report RRWB
QC performance	Cumulative bias range: 4.02% to 6.01% Cumulative precision: ≤4.62% TE: N/A	Table 8 of report RRWB
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] Of [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 10 of report RRWB
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Analysis section of report RRWB
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TP01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 3 of report RJHM
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.0% to 0.5%[c] Cumulative precision: ≤7.2%	Table 5 of report RJHM
QC performance	Cumulative bias range: 4.5% to 6.1% Cumulative precision: ≤11.2% TE: N/A	Table 6B of report RJHM
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9 of report RJHM
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Sample Analysis section of report RJHM
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Glucuronide conjugate of MAAA-1181a
b: Glycine conjugate of MAAA-1181a

c: Excluding anchor calibrator
d: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-17　Method Summary for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma
([redacted] Project 8469-594 – Method D2FPHPP)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	8469-594: Main Validation 8504-276: Long-Term Stability in the Presence of Dato-DXd		
Method description	[redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration			
Validated assay range			
Material used for QCs and concentration			
Minimum required dilutions (MRDs)			
Source and lot of reagents (LC-MS/MS)			
Regression model and weighting			
Validation parameters	Method validation summary		Source Location[b]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]	Table 7.2 and 7.3 of report 8469-594
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−3.5 to 3.1%	Table 7.2 and 7.3 of report 8469-594
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤7.6 %	Table 7.2 and 7.3 of report 8469-594
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) [redacted]	−6.4 to 2 %	Table 7.6 and 7.8 of report 8469-594
	Inter-batch %CV [redacted]	≤9.7 %	Table 7.6 and 7.8 of report 8469-594
	Total error [redacted]	14.1 %	Table 7.6 and 7.8 of report 8469-594
Selectivity & matrix effect	[redacted] met the acceptance criteria.		Table 7.10 and 7.11 of report 8469-594

	[redacted] met the acceptance criteria. [redacted] met the acceptance criteria.	Table 7.15 of report 8469-594
Interference & specificity	Detection of the analyte DXd was not interfered by post-spiked Dato-DXd at [redacted]	Table 7.11 of report 8504-276
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] met the acceptance criteria with bias% of 4.0% and 9.4%, respectively, and CV% of ≤ 6.5% and ≤ 3.5%, respectively.	Table 7.13 of report 8469-594
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] met the acceptance criteria with bias% of −6.0 to −4.5% and −5.0 to 5.6%, respectively, and CV% of ≤ 3.4 and ≤ 12.7%. No effect from lipemia on the quantitation of MAAA-1181a.	Table 7.14 of report 8469-594
Dilution linearity & hook effect	Dilution linearity was evaluated with [redacted] The hook effect evaluation is not applicable for LC-MS/MS assay.	Table 7.9 of report 8469-594
Bench-top/process stability	[redacted] The results met the acceptance criteria with bias% of 2.5% ([redacted]) and 2.5 ([redacted]), respectively, and CV% of ≤ 4.3.	Table 7.16 of report 8469-594
Freeze-Thaw stability	[redacted] [redacted] the results met the acceptance criteria with bias% of 4.5 [redacted] and 1.9 [redacted] and CV% of ≤ 3.8 [redacted] the results met the acceptance criteria with bias% of 4.5 [redacted] and 0.6 [redacted] and CV% of ≤ 4.9.	Table 7.17 of report 8469-594
Long-term storage	Frozen storage stability for MAAA-1181a. [redacted] [redacted] %bias 3.5 with %CV 5.5; [redacted]: %bias 3.1 with %CV 2.2. [redacted] %bias 7.0 with %CV 5.7; [redacted]: %bias 1.9 with %CV 2.4. Frozen storage stability for MAAA-1181a, in the presence of Dato-DXd, was tested at [redacted] [redacted] %bias −6.2 with %CV 8.0; [redacted]: %bias −0.6 with %CV 2.3 [redacted] %bias −5.9 with %CV 3.9; [redacted]: %bias −3.0 with %CV 2.5 [redacted]	Table 7.19 of report 8469-594 Table 7.8 of report 8504-276 Table 5-3 of RIPD4

Parallelism	N/A	N/A
Carry over	[redacted] There were no contributions from chromatographic peaks, [redacted]	Figure 8.7 of 8469-594 Figure 8.6 of 8504-276
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable, [redacted]	Table 9.1 of report 8513-897
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.7% to 2.3%[a] Cumulative precision: ≤7.7%	Table 9.3 of report 8513-897
QC performance	Cumulative bias range: 0.1% to 2.6% [a] Cumulative precision: ≤6.6% CV TE: N/A	Table 9.5 of report 8513-897
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] Of [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9.7 of report 8513-897
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Section 4.3 of report 8513-897
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 9.1 of report 8483-967
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.8 to 2.7%[a] Cumulative precision: ≤7.9%	Table 9.3 of report 8483-967
QC performance	Cumulative bias range: 0.0 to 6.5% [a] Cumulative precision: ≤5.8% TE: N/A	Table 9.5 of report 8483-967
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in approximately [redacted] Of [redacted] met the [redacted] criteria.	Table 9.7 of report 8483-967
Study sample analysis/stability	The clinical samples were stored at [redacted] between sample collection and analysis. [redacted]	Section 4.3 of report 8483-967
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: [redacted] Performance during accuracy and precision runs: [redacted]	

a: Excluding anchor calibrator
b: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-18　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Determination of DXd Concentrations in Human Plasma
([redacted] Project 8506-554 [redacted] Project RRYV– Cross Validation [redacted] Method LCMSF 744.1 and [redacted] Method D2FPHPP)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	8506-554 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation RRYV: Cross-Laboratory Validation		
Changes in method	N/A		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location[b]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	[redacted]−1.58 to 0.958 [redacted]−3.5% to 5.0	Table 4 of report RRYV Table 7.2 of report 8506-554 Addendum 1
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	[redacted]≤5.36 [redacted]N/A[a]	Table 4 of report RRYV Table 7.2 of report 8506-554 Addendum 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) [redacted]	[redacted]−2.46 to 1.99 [redacted]−2.5 to 8.0	Table 6 of report RRYV Table 7.4 of report 8506-554 Addendum 1
	Inter-batch precision (% CV) [redacted]	[redacted]≤5.45 [redacted]N/A[a]	Table 6 of report RRYV Table 7.4 of report 8506-554 Addendum 1
	Total error (%TE) [redacted]	[redacted]≤7.18 [redacted]N/A[a]	Table 6 of report RRYV Table 7.4 of report 8506-554 Addendum 1
Cross-validation	[redacted] which met the acceptance criteria. [redacted] which met the acceptance criteria.		Table 7.5 and 7.6 of report 8506-554 Addendum 1
	[redacted] which met the acceptance criteria [redacted]		Table 7.8 of report 8506-554 Addendum 1
List other parameters	[redacted]		[redacted]

a: Not applicable because only 1 run was conducted
b: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-19　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma
([redacted] Project RIPG4 – Method ICDIM 301 V2.00)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RIPG4: Main validation		
Method description	[redacted]		
Material used for QCs & concentration			
Minimum required dilutions (MRDs)			
Source & lot of reagents ([redacted]			
Validation parameters			Source Location[a]
Screening and Titration Assay Cut Points	[redacted] Screening: S/N [redacted] Titration: S/N [redacted]		Table 1A, Table 1B, and Table 1C of report RIPG4
Confirmatory Assay Cut Point	[redacted] % Signal Inhibition = [redacted]		
Control Intra-assay Statistics (%)	NC (based on signals)	Screening: 5.01 % Confirmatory: 5.04 %	Table 2A and Table 2B of report RIPG4
	PCs (based on signals)	Screening: 2.83 to 4.77 % Confirmatory: 2.04 to 5.10 %	Table 2C and Table 2D of report RIPG4
Control Inter-assay Statistics (%)	NC (based on signals)	Screening: 11.2 % Confirmatory: 11.4 %	Table 3A, and Table 3B of report RIPG4
	PCs (based on signals)	Screening: 6.31 to 10.2 % Confirmatory: 9.03 to 12.3 %	Table 3C and Table 3D of report RIPG4

Sensitivity	Screening assay: [redacted] ng/mL Confirmatory assay: [redacted] ng/mL	Table 4C and Table 4G of report RIPG4
Drug Tolerance	[redacted] ng/mL positive control antibody can be detected in the presence of [redacted] µg/mL of Dato-DXd.	Table 14 of report RIPG4
Target Interference	There was no effect from recombinant TROP-2 protein ([redacted] ng/mL) on the detection of anti-Dato-DXd antibodies in human plasma fortified at the screening [redacted]	Tables 12A and 12B of report RIPG4
Selectivity & matrix effect	[redacted] were tested for selectivity. [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] were [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria.	Table 13A and Table 13B of report RIPG4
Lipemic effect	The effect of lipemia was tested [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.	Table 11A and Table 11B of report RIPG4
Haemolysis effect	The effect of haemolysis was tested [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.	Table 10 of report RIPG4
Thawed Matrix Stability (hrs)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 8 of report RIPG4
Freeze-thaw Stability (cycles)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 7 of report RIPG4
Long-term Storage	Not applicable based on literature.	N/A
Method performance in study in TP01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 8 of report RJHP
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-20　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma

([redacted] Project RQEZ4, Method ICDIM 521)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RQEZ4: Main Validation RQEZ5: Concomitantly Administered Compounds Interference RQEZ8: In-study Cut Point Determination (TB-01)	
Method description	[redacted]	
Material used for QCs & concentration		
Minimum required dilutions (MRDs)		
Source & lot of reagents		
Validation parameters	Method validation summary	Source Location[a]
Screening and Titration Assay Cut Point (Floating)	[redacted] Screening: S/N Titration: S/N [redacted] [redacted] Screening: S/N Titration: S/N [redacted] [redacted] Screening: S/N [redacted]	Appendix D and Appendix F of report RQEZ4 Appendix D of report RQEZ8
Confirmatory Assay Cut Point	[redacted] % Signal inhibition = [redacted]	Appendix E and Appendix G of report RQEZ4

	[redacted] % Signal Inhibition = [redacted] [redacted] % Signal Inhibition = [redacted]		Appendix E of report RQEZ8
Control Intra-assay Statistics (Precision %)	NC (based on signals)	Screening: 3.11 % Confirmatory: 2.47 %	Table 5 of report RQEZ4
	PCs (based on signals)	Screening: 1.00 to 3.27 % Confirmatory: 1.24 to 3.54 %	
Control Inter-assay Statistics (Precision %)	NC (based on signals)	Screening: 12.4 % Confirmatory: 16.0 %	Table 6A and Table 6B of report RQEZ4
	PCs (based on signals)	Screening: 7.70 to 11.9 % Confirmatory: 10.2 to 22.8 %	
Sensitivity	Screening assay: [redacted] ng/mL Confirmatory assay: [redacted] ng/mL		Table 1A, Table 1B, 1C and Table 1D of report RQEZ4
Drug Tolerance	Positive control antibody at [redacted] ng/mL can be detected in the presence of [redacted] µg/mL Dato-DXd.		Table 14 of report RQEZ4
Target Interference	No target interference effect was observed up to [redacted] ng/mL of TROP2.		Table 15 of report RQEZ4
Selectivity & matrix effect	[redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.		Table 12A and Table 12B of report RQEZ4 (Healthy)
	[redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.		Table 13A and Table 13B of report RQEZ4 (NSCLC)
	[redacted]		Table 3A and Table 3B of Report RQEZ8 (BC)

	[redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria.	
Lipemia	The effect of lipemia was tested [redacted] [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.	Table 11 of report RQEZ4
Haemolysis	The effect of haemolysis was tested [redacted] [redacted] meeting the acceptance criteria. meeting the acceptance criteria.	Table 10 of report RQEZ4
Thawed Matrix Stability (Hours)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 4 of report RQEZ8
Freeze/Thaw Stability (Cycles)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 8 of report RQEZ4
Long-term Storage	Not applicable based on literature.	N/A
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 3 of report RUJG
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	Page 7 of report RUJG
Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 5 of report RQTR
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	Page 7 of report RQTR
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 6 of report RRWC
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	Page 7 of report RRWC

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-21　Method Summary for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma
([redacted]Project 8469-608 – Method ICSH 22-038)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	8469-608: Main Validation 8469-608 Addendum 1: Healthy Cut Points 8513-896: In-study cut point determination (TB-01)	
Method description	[redacted]	
Materials used for calibration curve & concentration	[redacted]	
Material used for QCs & concentration	[redacted]	
Minimum required dilutions (MRDs)	[redacted]	
Source & lot of reagents	[redacted]	
Validation parameters	Method validation summary	Source Location[a]
Screening Assay Cut Point (Floating)	[redacted] Screening: S/N [redacted] Titration: S/N [redacted] [redacted] Screening: S/N [redacted] Titration: S/N [redacted] [redacted] Screening: S/N [redacted] Titration: S/N [redacted]	Table 1 of report 8469-608 Addendum 01 Table 1 of report 8469-608 Section 11.3 of report 8513-896
Confirmatory Assay Cut Point	Healthy: % Signal Inhibition [redacted] NSCLC: % Signal Inhibition [redacted]	Table 1 of report 8469-608 Addendum 01 Table 1 of report 8469-608

	BC human plasma (TB-01 in-study) % Signal Inhibition = [redacted]		Section 11.3 of report 8513-896
Control Intra-assay Statistics (Precision %)	NC (based on signals)	Screening: 3.7 %	Table 5 of report 8469-608
	PCs (based on signals)	Screening: 0.8 to 4.1 % Confirmatory: 0.1 to 3.5 %	Table 6 of report 8469-608
Control Inter-assay Statistics (Precision %)	NC (based on signals)	Screening: 5.9 %	Table 5 of report 8469-608
	PCs (based on signals)	Screening: 6.0 to 6.3 % Confirmatory: 4.9 to 6.4 %	Table 6 of report 8469-608
Sensitivity	Screening assay: [redacted] ng/mL. Confirmatory assay: [redacted] ng/mL.		Table 2 of report 8469-608
Drug Tolerance	Screening: PC at [redacted] ng/mL can tolerate [redacted] µg/mL of drug. Confirmatory: PC at [redacted] ng/mL can tolerate [redacted] µg/mL of drug.		Table 9 of report 8469-608
Target Interference	There was no effect from recombinant TROP-2 protein [redacted] ng/mL) on the detection of anti-Dato-DXd antibodies in human plasma fortified to the concentrations of [redacted] ng/mL.		Table 14 of report 8469-608
Matrix Interference and Selectivity	[redacted] were tested for selectivity. [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria.		Table 10 of report 8469-608
Lipemia	The effect of lipemia was tested [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. No effect from lipemia on the detection of Anti-Dato-DXd Ab.		Table 12 of report 8469-608
Haemolysis	The effect of haemolysis was tested [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. No effect from haemolysis on the detection of Anti-Dato-DXd Ab.		Table 11 of report 8469-608

Thawed Matrix Stability (Hours)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 16 of report 8469-608
Freeze/Thaw Stability (Cycles)	[redacted] The results met the acceptance criteria.	Table 15 of report 8469-608
Method performance in study in TB01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Section 15.1 of report 8513-896
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	Section 11.3 of report 8513-896
Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 15 of report 8483-968
Cut Points Used for Samples	Screening: S/N [redacted] Confirmatory: [redacted] Titration: S/N [redacted]	Section 11.3 of report 8483-968

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-22　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Detection of Anti-Dato-DXd Antibodies in Human Plasma
([redacted] Project 8469-608 [Addendum 01] [redacted] Project QAWA – Method ICDIM 521 vs. ICSH 22-038)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	QAWA: Cross-Laboratory Validation 8469-608 Addendum 1: Healthy Cut Points and Cross-Laboratory Validation	
Changes in method	N/A	
New validated assay range if any	N/A	
Validation parameters	Cross-validation performance	Source Location[a]
Cross-validation	[redacted] which met the acceptance criteria which met the acceptance criteria of [redacted]	Table 3B of report QAWA Tables 2 and 7 of report 8469-608 Addendum 1 Table 8 of report 8469-608 Addendum 1

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-23　Method Summary for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Dato-DXd in Human Plasma ([redacted] Project RLZK2 – Method ICDCBA 98)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	RLZK2: Main Validation RLZK2 Addendum 1: Reagent Qualification RLZK4: In-study Cut Point Determination RLZK6: Additional Validation	
Method description	[redacted]	
Material used for QCs & concentration		
Source & lot of reagents		
Validation parameters	Method validation summary	Source Location[a]
NC/DC Ratio	[redacted]	Table 10 of report RLZK2
Cell Passage Limit	Passages [redacted]	Table 10 of report RLZK2
Assay Cut Point (NSCLC)	[redacted]	Table 2 of report RLZK2
Relative Assay Sensitivity (RAS)	[redacted] µg/mL	Table 3 of report RLZK2
Selectivity & matrix effect	[redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted]	Table 4A, Table 4B, Table 4C, and Table 5 of report RLZK2

	meeting the acceptance criteria. [redacted]meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted]meeting the acceptance criteria.		Table 3A and Table 3B of report RLZK4
Drug Tolerance (NHP):	Positive control antibody at [redacted] µg/mL can be detected in the presence of up to [redacted] µg/mL Dato-DXd. Positive control antibody at [redacted] µg/mL can be detected in the presence of up to [redacted] µg/mL Dato-DXd. Positive control antibody at [redacted] µg/mL can be detected in the presence of up to [redacted] µg/mL Dato-DXd.		Table 6A, Table 6B, Table 6C and Table 6D of report RLZK2
Plate Homogeneity	Acceptable with [redacted] sample Assay Value (AV) ≥ assay cut point		Table 7 of report RLZK2
Precision Across PCs	Intra-Assay(%CV)	1.56 to 5.85 %	Table 8 of report RLZK2
	Inter-Assay(%CV)	4.88 to 15.6 %	Table 9A and 9B of report RLZK2
Lipemia	No apparent interference observed from lipemia.[redacted]		Table 15A, Table 15B and Table 15C of report RLZK2
Haemolysis	No apparent interference observed from haemolysis.[redacted]		Table 14 of report RLZK2
Hook Effect	[redacted] µg/mL anti-Dato-DXd antibody sample was prepared and analysed undiluted and at [redacted] µg/mL in [redacted] No apparent hook effect observed at concentrations up to [redacted] µg/mL anti-Dato-DXd antibodies.		Table 2 of report RLZK6
Thawed Matrix Stability (Hours)	[redacted] The results met the acceptance criteria.		Table 12 of report RLZK2
Freeze/Thaw Stability (Cycles)	[redacted] The results met the acceptance criteria.		Table 11 of report RLZK2
Method performance in study in TB01			
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.		Table 2 of report RUJH
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]		Page 7 of report RUJH
Method performance in study in TP01			
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.		Table 2 of report RQFD
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]		Page 7 of report RQFD

Method performance in study in TL05		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 3 of report RQTS
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]	Page 7 of report RQTS
Method performance in study in TL01		
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.	Table 2 of report RRWD
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]	Page 7 of report RRWD

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-24　Method Summary for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Dato-DXd in Human Plasma
([redacted] Project 8469-613 – Method ICSH 22-063)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	8469-613: Main Validation	
Method description	[redacted]	
Material used for QCs & concentration	[redacted]	
Source & lot of reagents	[redacted]	
Validation parameters	Method validation summary	Source Location[a]
NC/DC Ratio	≥ [redacted]	Table 5 of report 8469-613
Cell Passage Limit	Passages [redacted]	Table 7 of report 8469-613
Assay Cut Point (NSCLC):	The normalisation factor was calculated as [redacted]	Section 8.1 of report 8469-613
Relative Assay Sensitivity (RAS):	[redacted] ng/mL	Table 3 of report 8469-613
Selectivity & matrix effect	[redacted] meeting the acceptance criteria. [redacted] meeting the acceptance criteria.	Table 9 of report 8469-613

Drug Tolerance (NHP)	Positive control antibody at [redacted] ng/mL can tolerate [redacted] µg/mL of drug.		Table 8 of report 8469-613
Precision Across PCs	Intra-Assay(%CV) for NC, DC, LC, and HPC	≤11.8	Table 4 of report 8469-613
	Inter-Assay(%CV) for NC, DC, LC, and HPC	≤8.8%	Table 4 of report 8469-613
Lipemia	No apparent interference observed from lipemia. [redacted]		Table 11 of report 8469-613
Haemolysis	No apparent interference observed from haemolysis. [redacted]		Table 10 of report 8469-613
Thawed Matrix Stability (Hours)	[redacted] The results met the acceptance criteria.		Table 13 of report 8469-613
Freeze/Thaw Stability (Cycles)	[redacted] The results met the acceptance criteria.		Table 12 of report 8469-613
Method performance in study in TB01			
Assay passing rate	Of [redacted] was acceptable.		Table 25 of report 8513-896
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]		Section 11.4 of report 8513-896
Method performance in study in TL05			
Assay passing rate	Of [redacted] were acceptable.		Table 22 of report 8483-968
Cut Points Used for Samples	S/N [redacted]		Table 5 of report 8483-968

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

表 2.7.1.6-25　Summary of Cross-Laboratory Validation for the Detection of NAb Against Dato-DXd in Human Plasma
([redacted] Project RZGB2 and [redacted] Project 8469-613 – [redacted] Method ICDCBA 98 vs. [redacted] Method ICSH 22-063)

Bioanalytical Method Validation Report Name and Hyperlink	RZGB2: Cross-Laboratory Validation 8469-613 Addendum 1: Cross-Laboratory Validation	
Changes in Method	N/A	
New Validated Assay Range If Any	N/A	
Validation parameters	Cross-validation performance	Source Location[a]
Cross-validation	[redacted]	Tables 2 and 3 of report RZGB2 Table 4 of report 8469-613 Addendum 1

a: For the Method Validation Reports, see Module 5.3.1.4.

目次

1. 背景及び概観.....10
1.1 背景.....10
1.2 臨床薬理プログラムの概要.....10
1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....10
1.2.2 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験及び解析.....11
1.2.3 ファーマコメトリクス解析.....15
1.2.4 併合解析.....15
1.2.5 免疫原性.....15
2. 個々の試験結果の要約.....16
2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....16
2.1.1 血漿タンパク結合.....16
2.1.1.1 DXd の in vitro 血漿タンパク結合（4.2.2.3-3）.....16
2.1.2 分布.....16
2.1.2.1 DXd の in vitro 血球移行性（4.2.2.3-4）.....16
2.1.3 代謝.....16
2.1.3.1 Dato-DXd の in vitro 血漿中安定性（4.2.2.4-1）.....16
2.1.3.2 DXd の代謝に関与する CYP 分子種の同定（4.2.2.4-2）.....16
2.1.3.3 DXd の UGT に対する代謝安定性（4.2.2.4-3）.....17
2.1.4 薬物相互作用.....17
2.1.4.1 DXd の CYP 分子種に対する阻害作用（5.3.2.2-1）.....17
2.1.4.2 DXd の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-2）.17
2.1.4.3 低濃度の DXd のヒト初代培養肝細胞中の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-3）.....17
2.1.4.4 ［^{14}C］標識 DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP による輸送試験（5.3.2.2-4）.....18
2.1.4.5 新鮮肝細胞を用いた［^{14}C］標識 DXd の肝取り込み評価（5.3.2.2-5）.....18
2.1.4.6 ［^{14}C］標識 DXd の MRP1、MRP2、及び MRP3 による輸送試験（5.3.2.2-6）.....19
2.1.4.7 DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する阻害作用（5.3.2.2-7）.....19
2.2 臨床薬理学的特性を評価した臨床試験.....19
2.2.1 TROPION-Breast01 試験（資料番号: 5.3.5.1-1）.....19
2.2.1.1 試験デザイン.....19
2.2.1.2 薬物動態評価.....19

2.2.2 TROPION-PanTumor01 試験（資料番号: 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）.....21
2.2.2.1 試験デザイン.....21
2.2.2.2 薬物動態評価.....22
2.2.2.3 QT 間隔に及ぼす影響.....23
2.2.2.4 Tumor Growth Inhibition モデル.....24
2.2.3 TROPION-Lung01 試験.....25
2.2.3.1 試験デザイン.....25
2.2.3.2 薬物動態評価.....26
2.2.4 TROPION-Lung05 試験.....26
2.2.4.1 試験デザイン.....26
2.2.4.2 薬物動態評価.....26
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....26
3.1 薬物動態.....26
3.1.1 単回投与時の薬物動態.....26
3.1.2 反復投与後の薬物動態.....27
3.2 内因性要因による影響.....29
3.2.1 体重.....29
3.2.2 年齢.....30
3.2.3 性別.....30
3.2.4 人種・地域.....30
3.2.5 腎機能.....31
3.2.6 肝機能.....31
3.2.7 アルブミン.....32
3.2.8 腫瘍サイズ.....32
3.2.9 癌種.....32
3.2.10 腫瘍細胞膜上の TROP2 発現状況.....32
3.2.11 治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体.....33
3.3 外因性要因による影響.....33
3.3.1 DXd の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響.....33
3.3.2 他の薬物の薬物動態に及ぼす影響.....34
3.4 母集団薬物動態解析.....34
3.4.1 結果.....34
3.4.1.1 Dato-DXd.....34
3.4.1.2 DXd.....39
3.4.2 結論.....43
3.5 曝露-反応解析.....44
3.5.1 有効性に対する曝露-反応解析.....44

3.5.1.1　解析及び結果の概要 44
3.5.1.2　奏効率 46
3.5.1.3　PFS 48
3.5.1.4　OS 51
3.5.2　安全性に対する曝露-反応解析 52
3.5.2.1　解析の概要 52
3.5.2.2　安全性エンドポイントのロジスティック回帰分析 52
3.5.3　曝露-反応解析の結論 57
3.6　日本人と非日本人の比較 58
3.6.1　薬物動態 58
3.6.1.1　ノンコンパートメント解析による比較 58
3.6.1.2　PPK 解析による比較 59
3.6.2　曝露-反応関係 60
3.6.2.1　有効性 60
3.6.2.2　安全性 60
3.7　薬物動態及び薬力学評価に基づく用法・用量設定 61
4.　特別な試験 62
4.1　免疫原性 62
5.　参考文献 63
6.　付録 64

表一覧

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 薬物動態試験一覧 11
表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧 13
表 2.7.2.2-1　リファンピシン存在下又は非存在下での［^{14}C］標識 DXd の取り込みクリアランス 19
表 2.7.2.2-2　HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度: TB01 試験（薬物動態解析対象集団） 20
表 2.7.2.2-3　HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TP01 試験（薬物動態解析対象集団） 23
表 2.7.2.2-4　6.0 mg/kg 及び 8.0 mg/kg 投与時の Cmax の幾何平均値での ΔQTc 平均値（90% CI）の予測 24
表 2.7.2.3-1　Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析 27
表 2.7.2.3-2　PPK 解析で評価した共変量 36

表 2.7.2.3-3　Dato-DXd の最終モデルパラメータ 37
表 2.7.2.3-4　DXd の最終モデルパラメータ 40
表 2.7.2.3-5　定常状態での Dato-DXd 及び DXd の曝露への体重の影響 43
表 2.7.2.3-6　有効性の曝露-反応解析の概要 45
表 2.7.2.3-7　有効性の曝露-反応解析の結果の要約 46
表 2.7.2.3-8　安全性エンドポイントのロジスティック解析の最終モデルの要約 53
表 2.7.2.3-9　Cycle 1 での Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータ（実施国別） 59
表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験 67
表 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験 73
表 2.7.2.6-3　NSCLC 患者に To-be-marketed Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TL01 試験（薬物動態解析対象集団） 76
表 2.7.2.6-4　NSCLC 患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TL05 試験（薬物動態解析対象集団） 76

図一覧

図 2.7.2.2-1　ベースラインからの予測腫瘍縮小率 25
図 2.7.2.3-1　Dato-DXd を反復投与時の Dato-DXd のトラフ濃度推移: 併合解析 28
図 2.7.2.3-2　Dato-DXd を反復投与時の DXd のトラフ濃度推移: 併合解析 29
図 2.7.2.3-3　Dato-DXd 及び DXd の最終モデル 35
図 2.7.2.3-4　定常状態での Dato-DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot 38
図 2.7.2.3-5　定常状態での Dato-DXd の Cmax に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot 38
図 2.7.2.3-6　定常状態での DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot 41
図 2.7.2.3-7　定常状態での DXd の Cmax に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot 41
図 2.7.2.3-8　奏効が得られた被験者と奏効が得られなかった被験者の Dato-DXd の曝露の比較 47
図 2.7.2.3-9　AUC1 と奏効率の関係 47
図 2.7.2.3-10　Cavg と奏効率の関係 48
図 2.7.2.3-11　曝露の四分位により層別した BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 49
図 2.7.2.3-12　共変量の四分位により層別した BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 50
図 2.7.2.3-13　曝露の四分位により層別した OS の Kaplan-Meier 曲線 51
図 2.7.2.3-14　Grade 3 以上の有害事象のロジスティック回帰分析 54

図 2.7.2.3-15　口腔粘膜炎／口内炎（Grade 2 以上）のロジスティック回帰分析 55
図 2.7.2.3-16　治験薬と関連のある ILD のロジスティック回帰分析 56
図 2.7.2.3-17　眼表面毒性（Grade 2 以上）のロジスティック回帰分析 57
図 2.7.2.3-18　実施国（日本と非日本）で層別した定常状態での Dato-DXd と DXd 曝露の box plot 60
図 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の平均濃度推移（Log-Linear Scale）: TP01 試験（薬物動態解析対象集団） 64
図 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の平均濃度推移（Log-Linear Scale）: TP01 試験（薬物動態解析対象集団） 65

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗 Dato-DXd 抗体）
AGA	actionable genomic alteration	Actionable 遺伝子変異
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC1	area under the plasma concentration-time curve in Cycle 1	Cycle 1 での血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	steady-state (Cycle 3) area under the plasma concentration-time curve	定常状態下の血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BC	breast cancer	乳癌
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BOR	best overall response	最良総合効果
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BW	body weight	体重
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
$C_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd plasma concentration	Dato-DXd の血漿中濃度
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{DXd}	DXd clearance	DXd のクリアランス
CLlin	linear clearance	線形クリアランス
$CLlin_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd linear clearance	Dato-DXd の線形クリアランス
$CLnonlin_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd nonlinear clearance	Dato-DXd の非線形クリアランス
CLuptake	intrinsic uptake clearance	取り込み固有クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	steady-state (Cycle 3) maximum plasma concentration	定常状態下の最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
Ctroughss	steady-state (Cycle 3) trough plasma concentration	定常状態下の血漿中トラフ濃度
CR	complete response	完全奏功
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	−
ER	exposure-response	曝露-反応
GeoMean	geometric mean	幾何平均値
GLM	generalized linear model	一般化線形モデル
Gr	grade	−
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor	ホルモン受容体

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IIV	inter-individual variability	個体間変動
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IO	immuno-oncology	がん免疫
Kge	tumor growth rate	腫瘍細胞増殖定数
Kkill	tumor killing rate	腫瘍細胞縮小定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	–
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒性化合物排出トランスポーター
max	maximum	最大値
min	minimum	最小値
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
NA	not applicable	–
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	–
NONMEM	nonlinear mixed effects modelling software	–
NR	not reported	–
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
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD-1	programmed death receptor-1	–
PD-L1	programmed death-ligand 1	–
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏功
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q3W	every 3 weeks	3 週 1 回
$Q_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd inter-compartmental clearance	Dato-DXd のコンパートメント間クリアランス
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QTcP	population-derived QTc	母集団由来補正による QTc
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン Ver.1.1
RoW	rest of world	その他の国
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV1	additive component for Dato DXd	–
RUV2	additive component for DXd	–
SE	standard error	標準誤差
STD	standard deviation	標準偏差
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEADA	treatment-emergent anti-drug antibody	治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP2	trophoblast cell surface antigen 2	―
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferases	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
$Vc_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd central volume of distribution	Dato-DXd の中心コンパートメントの分布容積
Vc_{DXd}	DXd central volume of distribution	DXd の中心コンパートメントの分布容積
Vmax	maximum elimination capacity	–
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
$Vp_{Dato\text{-}DXd}$	Dato-DXd peripheral volume of distribution	Dato-DXd の末梢コンパートメントの分布容積
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
WT	weight	体重
yr	years old	歳

―: 該当する表記なし

用語一覧

一般名	定義
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）
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）
T-DXd	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 約 8）、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
FL-DP	[redacted]
Lyo-DP	1 バイアル中に Dato-Dxd を 100 mg 含有する単回使用バイアル入り凍結乾燥注射剤

1.　背景及び概観

1.1　背景

ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）は、trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体（datopotamab）とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカンの誘導体（ペイロード、以下 DXd と表記）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である。本申請に用いる Dato-DXd の臨床薬理データは、ヒト生体試料を用いた非臨床試験 12 試験及び臨床試験 4 試験とした。臨床試験では、Dato-DXd の製剤として、FL-DP、Clinical Lyo-DP、及び To-be-marketed Lyo-DP が使用された。薬物動態（pharmacokinetics: PK）パラメータ比較を含む製剤の詳細、及び Dato-DXd の構造の概略を 2.7.1 に示す。いずれの試験でも Dato-DXd は 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。

1.2　臨床薬理プログラムの概要

1.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

Dato-DXd 及び DXd のヒト生体試料を用いた PK に関する in vitro 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

DXd の分布に関して、ヒト血漿タンパク結合率（4.2.2.3-3）及びヒト血球移行率を評価した（4.2.2.3-4）。

Dato-DXd の代謝に関して、ヒト血漿中安定性を評価した（4.2.2.4-1）。

DXd の代謝に関して、ヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて DXd の代謝に関与する CYP 分子種を同定した（4.2.2.4-2）。また、DXd のウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine diphosphate-glucuronosyltransferases: UGT）に対する代謝安定性を評価した（4.2.2.4-3）

DXd の薬物トランスポーターに関連して、P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）及び乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein: BCRP）については Caco-2 細胞における経細胞輸送を、胆汁酸塩排出ポンプ（bile salt export pump: BSEP）については BSEP を発現した膜ベシクルにおける取り込みを、有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、OATP1B3、多剤毒性化合物排出トランスポーター（multidrug and toxin extrusion transporter: MATE）1、及び MATE2-K についてはそれらを発現した細胞における取り込みを、［^{14}C］標識 DXd（^{14}C-DXd）を用いて評価した（5.3.2.2-4）。また、ヒト新鮮肝細胞を用いて、^{14}C-DXd の肝取り込みトランスポーターの体内動態への関与を評価した（5.3.2.2-5）。多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein: MRP）1、MRP2、及び MRP3 を介した ^{14}C-DXd の取り込みを、アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate: ATP）の存在下又は

非存在下で、各 MRP の発現ベシクルを用いて評価した（5.3.2.2-6）。

DXd の薬物代謝酵素を介する薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）に関して、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種特異的代謝活性に及ぼす DXd の阻害作用を検討した（5.3.2.2-1）。ヒト肝細胞を用いて、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する DXd の誘導作用を評価した（5.3.2.2-2、5.3.2.2-3）。

DXd のトランスポーターを介する DDI に関して、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する DXd の阻害作用を検討した（5.3.2.2-7）。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 薬物動態試験一覧

報告書番号 資料番号	試験名	資料区分
B131141 4.2.2.3-3	In Vitro Plasma Protein Binding of DXd in Mice, Rats, Monkeys, and Humans	評価
AE-8059-G 4.2.2.3-4	In Vitro Distribution of ^{14}C-DXd to Blood Cells in Mice, Rats, Cynomolgus Monkeys, and Humans	評価
M16-0159-01 4.2.2.4-1	Study on Dato-DXd stability in mouse, rat, monkey and human plasma and buffer	評価
AE-8104-G 4.2.2.4-2	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in Metabolism of DXd	評価
AE-8795-G 4.2.2.4-3	UGT metabolic stability of DXd in human, monkey, and rat liver microsomes	評価
AE-7766-G 5.3.2.2-1	Inhibitory Potential of DXd on CYP Isoforms Using Human Liver Microsomes	評価
TCRM-DMPK-2016-06 5.3.2.2-2	Evaluation of the potential of DXd to induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes	評価
TCRM-DMPK-2020-19 5.3.2.2-3	The induction potential of DXd at lower concentrations on CYP3A4, CYP1A2, and CYP2B6 in primary human hepatocytes	評価
GE-1515-G 5.3.2.2-4	In Vitro Transport Study of ^{14}C-DXd for Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, and BSEP	評価
TCRM-DMPK-2015-19 5.3.2.2-5	Evaluation of hepatic uptake of ^{14}C-DXd using fresh human hepatocytes	評価
DS-23-23Jul2017 5.3.2.2-6	In Vitro Transport Study of ^{14}C-DXd for Human MRP1, MRP2 and MRP3	評価
GE-1506-G 5.3.2.2-7	In Vitro Inhibitory Effect of DXd on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, and BSEP	評価

1.2.2　臨床薬理学的特性を検討した臨床試験及び解析

Dato-DXd の臨床薬理学的特性を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

TROPION-Breast01 試験（TB01 試験）、TROPION-PanTumor01 試験（TP01 試験）、TROPION-Lung01 試験（TL01 試験）、及び TROPION-Lung05 試験（TL05 試験）のいずれでも Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度を測定し、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験ではノンコンパートメント解析によって PK パラメータを算出した。各解析を実施した目的を以下に示す。

1) 乳癌患者及び非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者に Dato-DXd を単回又は反復投与したときの Dato-DXd の PK の検討（TB01、TP01、TL01、及び TL05 試験）
2) Dato-DXd の QT 間隔に及ぼす影響評価（TP01 試験）
3) Dato-DXd と併用薬（OATP 1B 及び CYP3A 阻害剤）との DDI の評価（生理学的薬物速度論［physiologically-based pharmacokinetics: PBPK］モデル解析）
4) 内因性・外因性要因が Dato-DXd の PK に及ぼす影響の検討（母集団薬物動態［population pharmacokinetics: PPK］解析）
5) Dato-DXd の曝露量と、有効性及び安全性との関係性の検討（曝露-反応解析）
6) Dato-DXd の免疫原性と、PK、有効性、安全性に及ぼす影響の評価（TB01、TP01、TL01、及び TL05 試験）

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（1/2）

試験名 （治験実施計画書番号） 資料番号 データカットオフ日 試験の相 試験略名	試験課題名	対象被験者	用法・用量	評価した臨床薬理学的項目	実施国	資料区分
TROPION-Breast01 （D9268C00001） 5.3.5.1-1 2023/7/17 第 III 相 TB01	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	HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者	Dato-DXd: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 医師選択化学療法: • カペシタビン: Day 1～14 に 1000 又は 1250 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与、21-day cycle • ゲムシタビン: Day 1 及び 8 に 1000 mg/m^2 を点滴静脈内投与、21-day cycle • エリブリンメシル酸塩: Day 1 及び 8 に 1.4 mg/m^2 を点滴静脈内投与、21-day cycle • ビノレルビン: Day 1 及び 8 に 25 mg/m^2 を点滴静脈内投与、21-day cycle	• Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度 • 抗 Dato-DXd の陽性率及び発現率	日本を含む 20 ヵ国／地域	評価
TROPION-PanTumor01 （DS1062-A-J101） 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2 20[redacted](NSCLC) 20[redacted](乳癌) 第 I 相 TP01	Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors	進行性の固形癌患者	用量漸増パート Dato-DXd: 0.27～10 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 展開用量パート Dato-DXd: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	• Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度並びに PK パラメータ • TROP2 及びその他のバイオマーカー発現レベル • 抗 Dato-DXd の陽性率及び発現率	日本、米国	評価
TROPION- Lung01 （DS1062-A-U301） - 2023/3/29 第 III 相 TL01	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	Actionable 遺伝子変異の有無を問わず、治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者	Dato-DXd: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 ドセタキセル: 75 mg/m^2 を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	• Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度並びに PK パラメータ • 抗 Dato-DXd の陽性率及び発現率	日本を含む 24 ヵ国	-

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（2/2）

試験名 （治験実施計画書番号） 資料番号 データカットオフ日 試験の相 試験略名	試験課題名	対象被験者	用法・用量	• 評価した臨床薬理学的項目	実施国	資　料区分
TROPION-Lung05 （DS1062-A-U202） - 2022/12/14 第 II 相 TL05	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	Actionable 遺伝子変異陽性で治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者	Dato-DXd: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与	• Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度並びに PK パラメータ • 抗 Dato-DXd の陽性率及び発現率	日本を含む 9 ヵ国	-

HR: ホルモン受容体（hormone receptor）、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2）、NSCLC: 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、PK: 薬物動態（pharmacokinetics）、TROP2: trophoblast cell surface antigen 2

1.2.3　ファーマコメトリクス解析

TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、トリプルネガティブ乳癌［triple negative breast cancer: TNBC］、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）で得られた血漿中 Dato-DXd 及び DXd 濃度を用いて PPK モデルを構築し、Dato-DXd 及び DXd の PK に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した（表 2.7.2.1-2 参照）。

有効性に関する曝露-反応解析では、TB01 試験及び TP01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象とし、奏効率、奏効期間、及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）を有効性のエンドポイントとしてモデルを構築した。

安全性に関する曝露-反応解析では、TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象とし、複数の安全性のエンドポイントについてモデルを構築した。

1.2.4　併合解析

TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象に、ノンコンパートメント解析で算出した PK パラメータの併合解析を実施し、Dato-DXd 単回投与後の Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータを評価した。

1.2.5　免疫原性

TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験で抗 Dato-DXd 抗体の陽性率及び発現率を評価した。なお、抗 Dato-DXd 抗体の陽性率は、治験期間中の任意の時点（ベースライン又はベースライン後）で抗 Dato-DXd 抗体陽性であった被験者の割合とし、抗 Dato-DXd 抗体の発現率は、治験治療下で Dato-DXd 抗体が検出された被験者[i]の割合とした。

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 試験及び以下に示す Dato-DXd 6.0 mg/kg が投与された被験者の併合解析により評価した。

- 乳癌患者併合: TB01 試験及び TP01 試験（乳癌患者）
- NSCLC 患者併合: TP01 試験（NSCLC 患者）、TL01 試験、及び TL05 試験
- 乳癌及び NSCLC 患者併合: TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験

[i] ベースライン時に抗 Dato-DXd 抗体が陰性又はベースライン時の抗 Dato-DXd 抗体のデータがなく、ベースライン後に陽性となった被験者（treatment-induced anti-drug antibody［ADA］）、及びベースライン時に抗 Dato-DXd 抗体が陽性で、ベースライン後の抗 Dato-DXd 抗体価がベースライン時から 4 倍以上上昇した被験者（treatment-boosted ADA）を含む。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿タンパク結合

2.1.1.1　DXd の in vitro 血漿タンパク結合（4.2.2.3-3）

ヒトの血漿（3 名）での DXd（10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL）の血漿タンパク結合を、超遠心法により検討した。

ヒト血漿タンパク結合率（平均値）は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 98.0%、97.4%、及び 96.8%であった。

2.1.2　分布

2.1.2.1　DXd の in vitro 血球移行性（4.2.2.3-4）

ヒトの血液（3 名）での ^{14}C-DXd（10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL）の in vitro 血球移行性を検討した。

^{14}C-DXd の放射能の血球移行率（平均値）は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 14.8%、13.0%、及び 17.7%であった。血液／血漿中放射能濃度比（平均値）は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 0.60、0.59、及び 0.62 であった。

2.1.3　代謝

2.1.3.1　Dato-DXd の in vitro 血漿中安定性（4.2.2.4-1）

ヒト血漿中で Dato-DXd（終濃度 10 及び 100 μg/mL）を 37°C で 21 日間インキュベートし、0、1、3、7、14、及び 21 日目に Dato-DXd から遊離した DXd 量を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法で測定した。

Dato-DXd から遊離した DXd の割合は、21 日後の時点で 10 及び 100 μg/mL の濃度でそれぞれ 5.0%及び 3.8%であった。

2.1.3.2　DXd の代謝に関与する CYP 分子種の同定（4.2.2.4-2）

DXd の代謝に関与する CYP 分子種を推定するため、ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。DXd を遺伝子組換えヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 とともに 37°C、30 分間、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）の存在下でインキュベートした。また、DXd をヒト肝ミクロソームとともに 37°C、30 分間、NADPH の存在下、各特異的 CYP 阻害剤の存在／非存在下でインキュベートした。その後、MAAA-1468a（DXd の酸化代謝物）を LC-MS/MS で定量し、各 CYP 分子種での生成及び阻害率を算出した。

CYP 発現ミクロソームを用いた評価から CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 が

DXd の代謝に関与していることが示された。ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種特異的な阻害剤を用いた評価での各阻害率は、−1.3%（CYP1A2）、3.7%（CYP2B6）、16.3%（CYP2C8）、−2.9%（CYP2C9）、6.0%（CYP2C19）、8.9%（CYP2D6）、及び 94.9%（CYP3A4/5）であった。

2.1.3.3　DXd の UGT に対する代謝安定性（4.2.2.4-3）

DXd は、UDPGA 存在下でヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、UGT で代謝を受けず、安定であることが示された。

2.1.4　薬物相互作用

2.1.4.1　DXd の CYP 分子種に対する阻害作用（5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A 活性に対する DXd（終濃度 0 μmol/L、0.05 μmol/L、0.1 μmol/L、0.5 μmol/L、1 μmol/L、5 μmol/L、10 μmol/L、及び 50 μmol/L）の阻害作用を、30 分間プレインキュベーションあり又はなしの条件で評価した。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A（テストステロン）、及び CYP3A（ミダゾラム）に対する DXd の 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）値は、プレインキュベーションの有無にかかわらず、いずれも 50 μmol/L より高かったことから、50 μmol/L の濃度まで可逆的及び時間依存的阻害作用はともに有さないことが示唆された。

2.1.4.2　DXd の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-2）

ドナー3 名由来の初代培養新鮮ヒト肝細胞中で、DXd（終濃度 0.03 μmol/L、0.1 μmol/L、0.3 μmol/L、1 μmol/L、3 μmol/L、10 μmol/L、及び 30 μmol/L）を 72 時間インキュベート後、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 のメッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid: mRNA）レベル及び酵素活性（テストステロンからの 6β-ヒドロキシテストステロン生成［CYP3A4 活性］、フェナセチンからのアセトアミノフェン生成［CYP1A2 活性］、ブプロピオンからのヒドロキシブプロピオン生成［CYP2B6 活性］）を測定した。

DXd は検討した最高濃度である 30 μmol/L まで、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA 発現及び代謝活性に対する誘導作用を示さなかった。

2.1.4.3　低濃度の DXd のヒト初代培養肝細胞中の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-3）

ドナー4 名由来の初代培養凍結ヒト肝細胞中で、低濃度（終濃度 0.01 nmol/L、0.03 nmol/L、0.1 nmol/L、0.3 nmol/L、1 nmol/L、3 nmol/L、10 nmol/L、及び 30 nmol/L）の DXd を 72 時間インキュベート後、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA レベル及び酵素活性を 2.1.4.2 と同じ方法で測定した。

DXd は検討した最高濃度である 30 nmol/L まで、ヒト肝細胞中の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA 発現及び酵素活性に対する誘導作用を有さなかった。DXd は、30 nmol/L の濃度で、mRNA 発現量及び酵素活性を CYP3A4 では 0.5 及び 0.4 倍、CYP2B6 では 0.5 及び 0.6 倍に低下させたが、臨床的に重要な血漿中 DXd 非結合型濃度よりも高い 0.30 nmol/L までの濃度で、mRNA 発現レベル及び酵素活性に影響を及ぼさなかった。DXd は 30 nmol/L までの濃度で CYP1A2 の mRNA 発現レベル及び酵素活性に影響を及ぼさなかった。

2.1.4.4　［^{14}C］標識 DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP による輸送試験（5.3.2.2-4）

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する ^{14}C-DXd の取り込みを、典型的阻害剤の存在下又は非存在下で、これらのトランスポーターの発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP を介する ^{14}C-DXd の経細胞輸送を、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP を介した ^{14}C-DXd の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で BSEP を発現した膜ベシクルを用いて評価した。

トランスポーター発現細胞を用いた輸送試験により、ミカエリス定数（Michaelis constant: Km）及び最大反応速度は、OATP1B1 では 13.3 μmol/L 及び 252 pmol/mg protein/min、MATE2-K では 19.0 μmol/L 及び 240 pmol/mg protein/min であった。OATP1B3 については、取り込みクリアランスは 0.3 μmol/L 以上の濃度で飽和する傾向を示したため、Km は本試験で用いた濃度より低いと考えられた。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、及び BSEP を介した輸送は認められなかった。さらに、単層培養 Caco-2 細胞では ^{14}C-DXd の P-gp 及び BCRP を介した方向性輸送が認められた。

以上の結果より、DXd は、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、及び BCRP の基質となることが示唆された。

2.1.4.5　新鮮肝細胞を用いた［^{14}C］標識 DXd の肝取り込み評価（5.3.2.2-5）

ドナー3 名由来の新鮮ヒト肝細胞中で、^{14}C-DXd（終濃度 1 μmol/L）を OATP1B1/1B3 阻害剤（リファンピシン）存在下又は非存在下でインキュベートした後、取り込み固有クリアランス（intrinsic uptake clearance: CLuptake）を算出した。

^{14}C-DXd の肝細胞への取り込みは経時的に増加した。OATP 阻害剤であるリファンピシン（150 μmol/L）は ^{14}C-DXd の肝細胞取り込み量を減少させ、CLuptake はリファンピシン非存在下に比べ 1/3.13～1/2.29 に減少した（表 2.7.2.2-1）。以上の結果より、DXd の肝取り込みには OATP1B が関与すると考えられた。

表 2.7.2.2-1　リファンピシン存在下又は非存在下での［^{14}C］標識 DXd の取り込みクリアランス

		ドナー1	ドナー2	ドナー3
CLuptake (μL/min/10^6 cells)	リファンピシン非存在下	38.8	33.8	18.8
	リファンピシン存在下	12.4	11.0	8.2
CLuptake 比		3.13	3.07	2.29

The clearance ratio is given as the ratio of the CLuptake without rifampicin to the CLuptake with rifampicin.

2.1.4.6　［^{14}C］標識 DXd の MRP1、MRP2、及び MRP3 による輸送試験（5.3.2.2-6）

MRP1、MRP2、及び MRP3 を介した ^{14}C-DXd の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で、各 MRP の発現ベシクルを用いて評価した。

^{14}C-DXd の ATP 依存性輸送は MRP1 発現ベシクルで認められ、ベンズブロマロン（MRP1 阻害剤、150 μmol/L）の添加により減少した。MRP2 及び MRP3 を介した ^{14}C-DXd の顕著な ATP 依存性輸送は認められなかった。

以上の結果より、DXd は MRP1 の基質であるが、MRP2 又は MRP3 の基質ではないことが示された。

2.1.4.7　DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する阻害作用（5.3.2.2-7）

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する典型的基質の取り込みに対する DXd の阻害作用は、これらのタンパク質の発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP に対する DXd の阻害作用は、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP に対する DXd の阻害作用は、BSEP 発現ベシクルを用いて評価した。

DXd は OAT1 及び OATP1B1 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 12.7 及び 14.4 μmol/L であった。一方、DXd は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP を阻害しなかった（IC_{50} 値: >30 μmol/L）。

2.2　臨床薬理学的特性を評価した臨床試験

2.2.1　TROPION-Breast01 試験（資料番号: 5.3.5.1-1）

2.2.1.1　試験デザイン

本試験は、日本、米国、欧州、及びその他の地域で実施した、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、第 III 相試験である。HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象として、医師選択化学療法に対する Dato-DXd の有効性、安全性、及び PK を評価した。

2.2.1.2　薬物動態評価

全体で 732 名が組み入れられた。360 名に Dato-DXd 6.0 mg/kg が 3 週間に 1 回点滴静脈内投与され、351 名に医師選択化学療法が実施された。本試験では、スパースサンプリングの

ためノンコンパートメント解析は実施しなかった。主要な時点での Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度を表 2.7.2.2-2 に示す。Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したとき、わずかな蓄積が認められた。Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度は概ね Cycle 4 までに定常状態に達した。

表 2.7.2.2-2　HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度: TB01 試験（薬物動態解析対象集団）（1/2）

	Dato-DXd (μg/mL) (N = 221)	抗 TROP2 抗体 (μg/mL) (N = 221)	DXd (ng/mL) (N = 221)
Cycle 1, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	1 (216)	1 (217)	0 (217)
Mean	0.1010	0.1051	NQ
STD	NC	NC	NC
Geometric mean	NC	NC	NC
Geometric CV (%)	NC	NC	NC
Cycle 1, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	182 (3)	184 (3)	181 (3)
Mean	142.0	133.2	1.367
STD	51.43	44.34	0.8367
Geometric mean	123.5	116.2	1.096
Geometric CV (%)	122.0	119.5	100.9
Cycle 1, Day 1, 5 hours post start of infusion			
n (n < LLOQ)	185 (3)	188 (2)	186 (2)
Mean	133.5	125.7	2.673
STD	34.12	31.45	1.614
Geometric mean	118.1	114.9	2.235
Geometric CV (%)	117.1	88.72	86.74
Cycle 2, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	211 (2)	211 (2)	211 (1)
Mean	3.424	5.040	0.1608
STD	2.329	8.154	0.1115
Geometric mean	2.467	3.071	0.1355
Geometric CV (%)	126.4	155.1	64.59
Cycle 2, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	189 (0)	192 (0)	191 (0)
Mean	141.7	132.7	1.196
STD	41.21	39.09	1.255
Geometric mean	131.7	124.3	0.9391
Geometric CV (%)	56.51	49.65	75.66
Cycle 4, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	164 (0)	163 (0)	163 (0)
Mean	5.941	8.195	0.2172
STD	3.692	5.350	0.1751
Geometric mean	4.565	6.056	0.1818
Geometric CV (%)	103.6	117.8	64.96

表 2.7.2.2-2　HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度: TB01 試験（薬物動態解析対象集団）（2/2）

	Dato-DXd (μg/mL) (N = 221)	抗 TROP2 抗体 (μg/mL) (N = 221)	DXd (ng/mL) (N = 221)
Cycle 4, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	149 (0)	149 (0)	150 (0)
Mean	145.5	140.6	1.134
STD	37.28	36.04	0.7965
Geometric mean	133.2	129.4	0.9264
Geometric CV (%)	74.53	70.55	74.09
Cycle 6, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	126 (1)	125 (1)	127 (1)
Mean	11.40	12.09	0.3255
STD	24.48	20.54	0.4253
Geometric mean	5.652	7.054	0.2276
Geometric CV (%)	160.2	160.7	91.63
Cycle 6, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	113 (0)	113 (0)	113 (0)
mean	151.2	145.6	1.091
STD	33.86	36.54	0.7535
Geometric mean	142.8	137.2	0.9061
Geometric CV (%)	56.07	54.81	67.82
Cycle 8, Day 1, pre-dose			
n (n < LLOQ)	73 (0)	72 (0)	73 (0)
Mean	7.282	9.826	0.2369
STD	4.436	5.885	0.1163
Geometric mean	5.737	7.690	0.2101
Geometric CV (%)	94.06	99.53	54.32
Cycle 8, Day 1, post-dose			
n (n < LLOQ)	65 (0)	65 (0)	65 (0)
Mean	140.7	137.3	0.8843
STD	37.76	40.42	0.4363
Geometric mean	129.4	126.4	0.7808
Geometric CV (%)	61.67	57.48	55.18

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantitation; n = number of observations in analysis; N = number of subjects per treatment group; NC = not calculated, STD = standard deviation.
LLOQ is 0.1 μg/mL for Dato-DXd and anti-TROP2 antibody, and 0.01 ng/mL for DXd.
Source: 5.3.5.1-1 Table 38.

2.2.2　TROPION-PanTumor01 試験（資料番号: 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）

2.2.2.1　　試験デザイン

本試験は、日本及び米国で実施した、用量漸増パート及び展開用量パートから成る多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。局所標準治療で再発又は進行した、もしくは標準治療がない NSCLC 患者、切除不能又は転移性 TNBC 患者、及び切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象として、Dato-DXd の安全性、有効性、及び PK を評価した。

2.2.2.2　薬物動態評価

本試験に組み入れられた NSCLC 患者は 210 名であり、用量漸増パートでは Dato-DXd 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、又は 10.0 mg/kg が、展開用量パートでは Dato-DXd 4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、又は 8.0 mg/kg が投与された。また、切除不能又は転移性 TNBC 患者は 44 名組み入れられ、全員が用量漸増パートで Dato-DXd 6.0 mg/kg 又は 8.0 mg/kg を投与された。切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は 41 名組み入れられ、全員が展開用量パートで Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与された。

治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者に Dato-DXd 0.27～10.0 mg/kg を投与した際の用量ごとの血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の平均濃度推移を図 2.7.2.6-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.6-1 に示す。また、切除不能又は転移性 TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 又は 8.0 mg/kg を投与した際の用量ごとの血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の平均濃度推移を図 2.7.2.6-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.6-2 に、表 2.7.2.6-2 の抜粋を表 2.7.2.2-3（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）に示す。以下に、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 41 名での結果を示す。

Dato-DXd の Cycle 1 での Cmax の平均値は 172 μg/mL、Tmax の中央値は 1.97 時間、AUCtau の平均値は 796 ng· d/mL、t1/2 の平均値は 4.93 日であった。総抗 TROP2 抗体の Cycle 1 での Cmax の平均値は 172 μg/mL、Tmax の中央値は 1.92 時間、AUCtau の平均値は 821 ng· d/mL、t1/2 の平均値は 5.26 日であった。DXd の Cycle 1 での Cmax の平均値は 4.71 ng/mL、Tmax の中央値は 22.1 時間、AUCtau の平均値は 22.3 ng· d/mL、t1/2 の平均値は 5.83 日であった。

日本と米国の間、アジア人と白人の間では、PK パラメータは概ね同様であった。他の人種の影響や抗 Dato-DXd 抗体の発現の有無による影響については、各サブグループの被験者数が少なかったため、十分に評価できなかった。

表 2.7.2.2-3　HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TP01 試験
（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd	N = 41	N = 41	N = 41	N = 41	N = 41	N = 41	N = 41
	172 (28.6)	1.97	796 (203)	844 (235)	4.93 (1.35)	7.79 (2.80)	46.0 (8.33)
	170 (16.9)	(1.62, 5.02)	768 (28.7)	809 (31.2)	4.69 (35.9)	7.41 (31.2)	45.3 (18.3)
総抗 TROP2 抗体	N = 41	N = 41	N = 41	N = 40	N = 41	NA	NA
	172 (29.5)	1.92	821 (220)	866 (243)	5.26 (1.62)		
	170 (17.1)	(1.50, 5.03)	790 (29.9)	829 (31.8)	4.99 (37.6)		
DXd	N = 41	N = 41	N = 37	N = 36	N = 36	NA	NA
	4.71 (9.97)	22.1	22.3 (10.1)	24.7 (10.8)	5.83 (1.15)		
	3.07 (74.4)	(2.83, 193)	20.7 (40.0)	23.0 (38.5)	5.72 (20.1)		

Tmax 以外の各パラメータは、中段に平均値（標準偏差）、下段に幾何平均値（CV%）を示し、Tmax は中段に中央値、下段に（最小値、最大値）を示す。
NA: not applicable.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.3.5.3

2.2.2.3　QT 間隔に及ぼす影響

TP01 試験での Dato-DXd 又は DXd 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、線形混合効果モデルを用いて評価した。データセットには、Dato-DXd を 0.27～10.0 mg/kg の範囲で投与された 195 名の NSCLC 患者の、Dato-DXd 濃度と時間が一致した 2205 点の心電図評価（DXd 濃度では 2203 点）を含めた。ΔQTc（主解析では Fridericia 法により補正した ΔQTc［ΔQTcF］、副次解析では試験集団固有のべき数で補正した ΔQTc［ΔQTcP］）対 Dato-DXd 又は DXd の濃度の関係は、有意水準 α = 0.01 では有意ではなく、傾きはほぼ 0 と推定された。表 2.7.2.2-4 に示すように、8.0 mg/kg（最大耐用量）での Dato-DXd 及び DXd の Cmax の幾何平均値での ΔQTc の 90% CI の上限は 1.12～2.59 ms、6.0 mg/kg では 1.11～1.99 ms であり、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。

Dato-DXd と同じペイロードである DXd を含むトラスツズマブ　デルクステカン（trastsuzumab deruxtecan: T-DXd）の QT 評価試験[1]は、Dato-DXd の QT への影響評価の参考となる（抗体はイオンチャネルとの直接的な相互作用は少なく、影響は小さいと考えられる）。HER2 を発現する転移性又は切除不能な乳癌患者 51 名に、6.4 mg/kg の T-DXd を 3 週間に 1 回静脈内投与した。DXd の Cmax の平均値は、Cycle 1 で 12.6 ng/mL、Cycle 3 で 9.60 ng/mL であり、Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の DXd の Cmax（2.93 ng/mL）より約 3 倍高い値であった。本試験の結果からは、T-DXd 6.4 mg/kg の投与が QTc に対して臨床的に意味のある影響（投与前からの変化量が 10 ms 超）を示さないことが確認されている。

表 2.7.2.2-4　6.0 mg/kg 及び 8.0 mg/kg 投与時の Cmax の幾何平均値での ΔQTc 平均値（90% CI）の予測

Model	Cmax at 6.0 mg/kg	Predicted ΔQTc (ms)		Cmax at 8.0 mg/kg	Predicted ΔQTc (ms)	
		Mean	90% CI		Mean	90% CI
Dato-DXd, ΔQTcF	153 µg/mL	0.639	−0.469, 1.75	201 µg/mL	0.858	−0.468, 2.18
Dato-DXd, ΔQTcP	153 µg/mL	0.896	−0.199, 1.99	201 µg/mL	1.28	−0.0300, 2.59
DXd, ΔQTcF	2.93 ng/mL	−0.130	−1.37, 1.11	3.51 ng/mL	−0.293	−1.71, 1.12
DXd, ΔQTcP	2.93 ng/mL	0.720	−0.538, 1.98	3.51 ng/mL	0.854	−0.588, 2.30

QTc = corrected QT interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; QTcP = population-derived QTc.
Source: 5.3.3.5-2 Table A

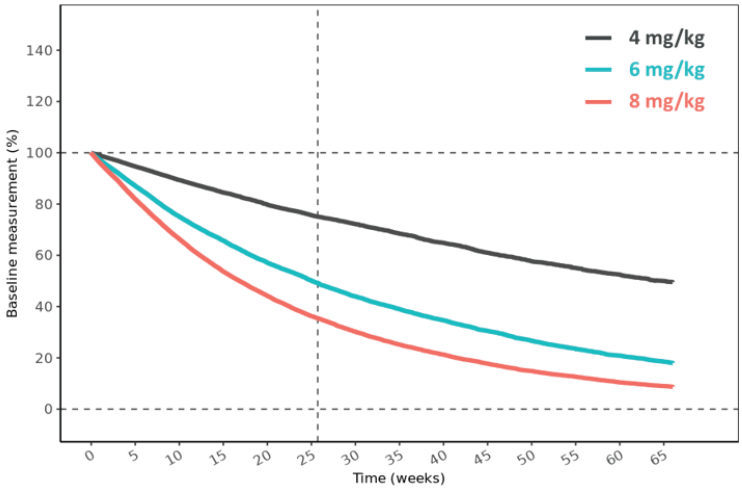
2.2.2.4　Tumor Growth Inhibition モデル

TP01 試験（N = 39）で Dato-DXd を 6.0 mg/kg 投与された HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象として、腫瘍増殖抑制（tumor growth inhibition：TGI）モデルを構築した。TGI モデルの詳細は 5.3.4.2-1 に示し、概要を以下に示す。

TGI モデルでは、腫瘍細胞増殖定数（tumor growth rate：Kge）、各サイクルの Dato-DXd の AUC と腫瘍細胞縮小定数（tumor killing rate：Kkill）の積で表される腫瘍縮小効果、及び時間に対して指数関数的に減少する治療効果（腫瘍細胞の抵抗性）の 3 つのパラメータで腫瘍サイズが記述された。Kkill の共変量として人種、ベースラインのアルブミン、ベースラインの腫瘍サイズ、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）、及び肝転移の有無が、Kge の共変量として人種、ベースラインのアルブミン、ECOG PS、及び肝転移の有無が検討されたが、いずれにも統計学的に有意な共変量は特定されなかった。また、適合度プロットによってデータがモデルによって適切に記述されていることが示された。

RECIST に基づく進行による脱落を考慮した用量ごとの腫瘍サイズのシミュレーション結果を図 2.7.2.2-1 に示す。HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者において、より高い投与量でより高い腫瘍縮小効果が予測された。初回投与から 180 日後のベースラインからの予測腫瘍縮小率の幾何平均値は、4.0 mg/kg で 25%、6.0 mg/kg で 51%、8.0 mg/kg で 65%であった。TP01 試験で 6.0 mg/kg を投与された被験者の、初回投与から 180 日後の腫瘍縮小率は 68%であった（n = 11）。

図 2.7.2.2-1　ベースラインからの予測腫瘍縮小率



Solid lines = geometric mean values of 1000 virtual patients at each dose level; Horizontal dash line = tumour baseline (Baseline measurement = 100%) and 100% tumour shrinkage (Baseline measurement = 0%); Vertical dash line = 180 day post-first treatment.
Subjects were discontinued if their tumour size exceeded 120% of the nadir value.
Source: 5.3.4.2-1 Figure 9

これらの結果は、TP01 試験の NSCLC 患者（0.27～10 mg/kg、n = 187）を対象とした TGI モデルを用いたシミュレーションとも類似している。NSCLC 患者を対象とした TGI モデルでは、ベースラインからの最大腫瘍縮小率は 4 mg/kg 群で 30%、6 mg/kg 群で 35%、8 mg/kg 群で 38%と予測された [2]。

以上より、TGI モデルを用いたシミュレーションは、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者において、4.0 mg/kg と比較して 6.0 mg/kg の方が、より良好な腫瘍縮小プロファイルを示すことを示唆しており、これは NSCLC 患者を対象とした結果と一致している。

2.2.3　TROPION-Lung01 試験

2.2.3.1　　試験デザイン

本試験は、日本、米国、欧州、及びその他の地域で実施した、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、第 III 相試験である。Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration: AGA）と規定した遺伝子異常[ii]の有無を問わず、治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として、ドセタキセルに対する Dato-DXd の有効性、安全性、及び PK を評価した。なお、対象とする AGA 陰性の患者はプラチナ製剤ベースの化学療法と抗 programmed death receptor-1（PD-1）／抗 programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体による治療歴のある患者、AGA ありの患者は 1 種類のプラチナ製剤を含む療法及び該当する遺伝子変異に対する承認済みの標的療法による 1 又は 2 種類の治療の実施中又は実施後に悪化が認められている患者

[ii] TL01 試験では、承認済みの標的治療薬が存在する以下の遺伝子異常を AGA と規定した: EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon14 skipping、又は RET 等。

とした。被験者は Dato-DXd 群又はドセタキセル群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付け、無作為化は、AGA の有無、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）、直近の前治療での抗 PD-1／抗 PD-L1 抗体の使用有無、実施地域（米国／日本／欧州、又はその他の国／地域）で層別して実施した。

2.2.3.2　薬物動態評価

最大の解析対象集団は全体で 604 名であった。このうち 297 名に Dato-DXd 6.0 mg/kg が 3 週間に 1 回点滴静脈内投与され、290 名にドセタキセル 75.0 mg/m^2 が 3 週間に 1 回点滴静脈内投与された。To-be-marketed Lyo-DP が投与されフル PK サンプリング（頻回採血）が行われた 20 名の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータを、表 2.7.2.6-3 に示す。

2.2.4　TROPION-Lung05 試験

2.2.4.1　試験デザイン

本試験は、日本を含むアジア太平洋地域、北米、及び欧州で実施した、多施設共同、非盲検、第 II 相試験である。AGA と規定した遺伝子異常[iii]を有し、標的療法及びプラチナ製剤ベースの化学療法による治療中あるいは治療後に疾患進行が認められた進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として、Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与したときの有効性、安全性、及び PK を評価した。

2.2.4.2　薬物動態評価

AGA 陽性 NSCLC 患者 137 名に Dato-DXd 6.0 mg/kg が投与された。フル PK サンプリング（頻回採血）が行われた 45 名の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータを、表 2.7.2.6-4 に示す。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

3.1.1　単回投与時の薬物動態

TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）で Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 の PK パラメータを併合解析した結果を表 2.7.2.3-1 に示す。

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/hr）及び

[iii] TL05 試験では、承認済みの標的治療薬が存在する以下の遺伝子異常を AGA と規定した: EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon 14 skipping、RET、又はその他のドライバー遺伝子（KRAS を除く）等。

3.52 L であった。

Dato-DXd の Cmax 及び AUCtau についてパワーモデルを用いて用量比例性を検討した。0.27～10.0 mg/kg の投与量では、Cmax の傾きの推定値（90% CI）は 1.01（0.98～1.04）であり、事前に規定した用量比例性の基準（0.938～1.06）の範囲内であったが、AUCtau の傾きの推定値（90% CI）は 1.23（1.18～1.28）であり、事前に規定した範囲外であった。4.0 mg/kg 以上の投与量では、Cmax 及び AUCtau の傾きの推定値（90% CI）は 0.941（0.859～1.023）及び 1.05（0.927～1.17）であり、いずれも事前に規定した用量比例性の基準（0.757～1.24）の範囲内であった。したがって Dato-DXd の全身曝露は 0.27～10.0 mg/kg の範囲で用量に依存して上昇し、4.0 mg/kg 以上の投与量で用量比例性が確認された。

表 2.7.2.3-1　Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

PK Parameter	Statistic	Dato-DXd	総抗 TROP2 抗体	DXd
Cmax [a] (μg/mL)	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	197 155 (91.0, 262) 157 (31.8) 154 (20.3)	197 155 (96.4, 254) 157 (32.2) 153 (20.8)	198 2.61 (0.953, 66.0) 3.53 (5.05) 2.82 (58.1)
Tmax (h)	N Median (min, max)	197 2.02 (1.50, 192.45)	197 2.00 (1.50, 192.45)	198 21.29 (2.78, 192.82)
Ctrough (μg/mL)	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	184 4.43 (0, 17.7) 4.89 (2.99) NC (NC)	184 5.94 (0, 21.4) 6.13 (3.66) NC (NC)	185 0.16 (0, 0.698) 0.179 (0.0974) NC (NC)
AUCtau (μg·d/mL) [b]	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	193 694 (241, 2210) 702 (222) 671 (31.4)	195 730 (230, 2190) 737 (229) 703 (32.1)	183 17.9 (7.50, 131) 20.5 (13.4) 18.5 (42.6)
AUCinf (μg·d/mL) [b]	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	189 729 (239, 1480) 733 (215) 701 (31.4)	188 785 (242, 1620) 781 (227) 747 (31.7)	178 19.4 (8.25, 136) 22.2 (14.0) 20.0 (42.3)
t1/2 (d)	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	192 4.82 (1.04, 8.23) 4.86 (1.07) 4.72 (26.1)	194 5.23 (1.05, 10.91) 5.25 (1.29) 5.07 (28.5)	179 5.50 (3.16, 8.75) 5.57 (1.04) 5.48 (19.0)
CL (mL/d/kg)	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	189 8.25 (4.06, 25.1) 9.00 (3.09) 8.57 (31.5)	NR	NR
Vss (mL/kg)	N Median (min, max) Mean (standard deviation) GeoMean (CV%)	189 53.5 (29.3, 93.7) 54.6 (12.5) 53.3 (22.9)	NR	NR

CV = coefficient of variation; NC = not calculated; NR = not reported.
a: ng/mL for DXd.
b: ng·d/mL for DXd.
Note: Means are arithmetic means. NR noted when parameter was not analyzed.
Source: 5.3.5.3-2 Table 5.1.1, Table 5.1.2, Table 5.1.3

3.1.2　反復投与後の薬物動態

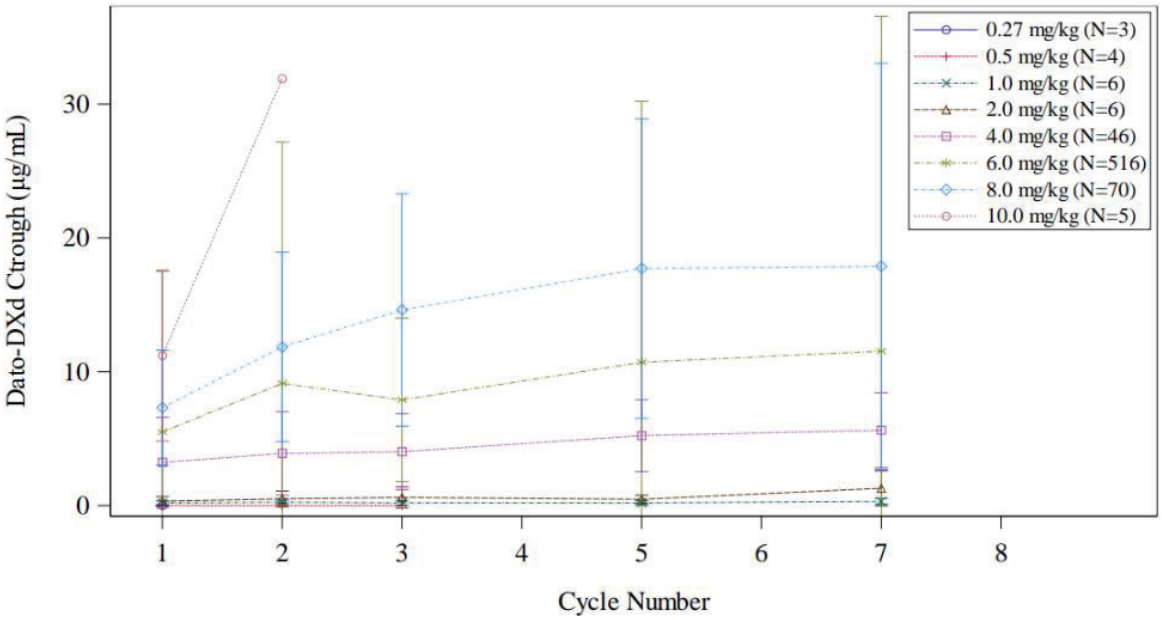
反復投与時の Dato-DXd の PK は TP01 試験の結果を用いて評価した。NSCLC 及び TNBC

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 でそれぞれフル PK サンプリング（頻回採血）が行われた。

TP01 試験で NSCLC 患者に Dato-DXd を反復投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.6-1 に示す。Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与後の Dato-DXd の t1/2 の幾何平均値は、Cycle 1（4.71 日）と Cycle 3（5.43 日）で類似していた。また、Dato-DXd の AUCtau の蓄積率の幾何平均値は 1.29 であった。定常状態は Cycle 3 までに到達した。

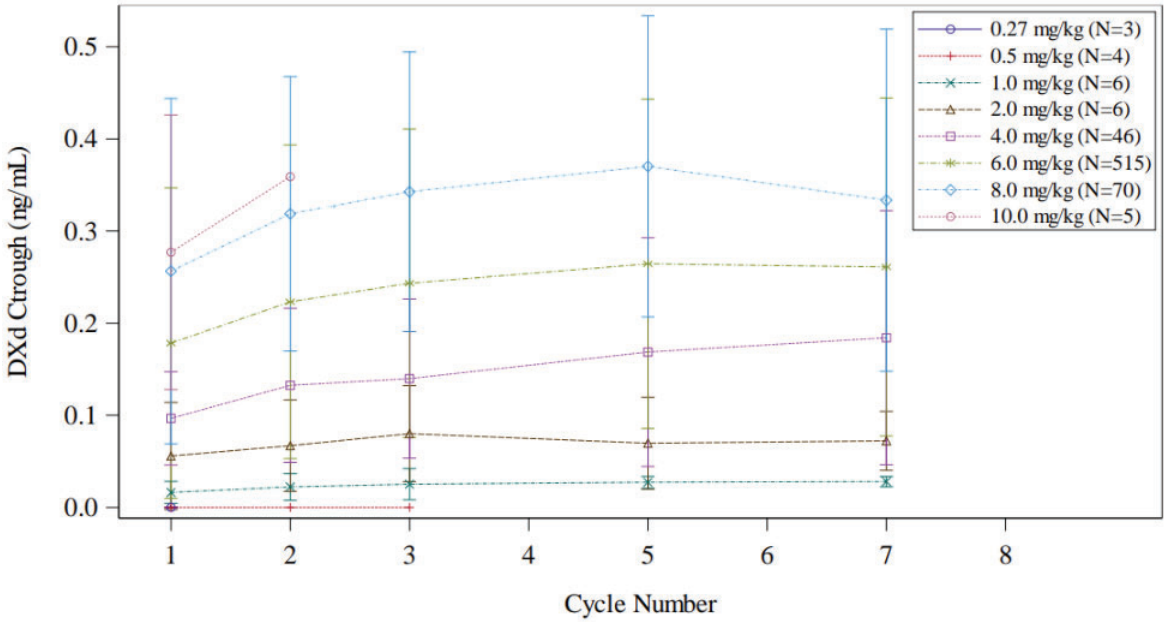
TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）で得られた Dato-DXd 投与時の Dato-DXd 及び DXd のトラフ濃度を併合解析した結果をそれぞれ図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示す。6.0 mg/kg 反復投与後に顕著な蓄積は認められなかった。

図 2.7.2.3-1　Dato-DXd を反復投与時の Dato-DXd のトラフ濃度推移: 併合解析



Plot shows mean ± standard deviation.
Source: 5.3.5.3-2 Figure 5.1.2.1

図 2.7.2.3-2　Dato-DXd を反復投与時の DXd のトラフ濃度推移: 併合解析



Plot shows mean ± standard deviation.
Source: 5.3.5.3-2 Figure 5.1.2.3

3.2　内因性要因による影響

Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK に影響を及ぼす内因性要因は、ノンコンパートメント解析及び PPK 解析（3.4）を用いて評価した。

3.2.1　体重

PPK 解析では、体重は Dato-DXd のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、体重が大きい被験者でクリアランス及び分布容積が大きくなることが示された。

Dato-DXd の AUCss 及び定常状態下（Cycle 3）の Cmax（Cmaxss）は、体重が中央値の被験者（64.2 kg）と比較して、5 パーセンタイルの被験者（46 kg）ではそれぞれ 20.5%、18.2%低下し、95 パーセンタイルの被験者（97 kg）ではそれぞれ 25.2%、27.1%上昇した。

DXd の AUCss 及び Cmaxss は、体重が中央値の被験者（64.2 kg）と比較して、5 パーセンタイルの被験者（46 kg）ではそれぞれ 23.2%、26.3%低下し、95 パーセンタイルの被験者（97 kg）ではそれぞれ 39.2%、47.8%上昇した。体重が 97 kg の被験者では DXd の Cmaxss は約 48%上昇したが、Dato-DXd 及び DXd の Cmax は、安全性の曝露-反応解析において、いずれの安全性パラメータとも関連性がないことが示されている。

個別 post-hoc 推定値に基づき算出した定常状態での曝露を用いて、PK に対する体重の影響を検討した結果を表 2.7.2.3-5 に示す。全体集団の曝露の中央値と比較して、体重の四分位群ごとの曝露の中央値の変化は 26%未満であった。

3.2.2　年齢

年齢が Dato-DXd 及び DXd の PK に与える影響は、PPK 解析で 26 歳～86 歳の範囲で評価された。年齢は Dato-DXd の線形クリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、年齢が高い被験者でクリアランスが小さくなることが示された。Dato-DXd の AUCss は、年齢が中央値の被験者（60 歳）と比較して、5 パーセンタイルの被験者（39 歳）では 11.6%低下し、95 パーセンタイルの被験者（76 歳）では 7.0%上昇した。また、年齢は DXd のクリアランスに対して統計学的に有意な共変量とはならなかった。

以上より、年齢は Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.3　性別

PK の併合解析では、Cycle 1 での Dato-DXd 及び DXd の曝露（Cmax、AUCtau、AUCinf）は、男性と比較して、女性では 0.92 倍～1.12 倍の範囲内であることが示された。

PPK 解析では、性別は Dato-DXd の線形クリアランス及び分布容積に対して統計学的に有意な共変量として選択され、また、DXd の分布容積に対して統計学的に有意な共変量として選択された。女性における Dato-DXd の線形クリアランス及び分布容積は、男性と比較して 21.6%及び 15.7%低く、女性における DXd の分布容積は、男性と比較して 21.1%低いことが示された。個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd の AUCss は、女性に比べて男性で 5.58%（95% CI: 2.02%～9.14%）低く、DXd の AUCss は、女性に比べて男性で 6.63%（95% CI: 0.15%～13.1%）高い程度であり、影響は小さいことが示された。

以上より、性別は Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.4　人種・地域

PK の併合解析では、各人種（白人、アジア人、黒人、及びその他の人種）の Dato-DXd 及び DXd の曝露を比較した。Cycle 1 での Dato-DXd 及び DXd の曝露（Cmax、AUCtau、AUCinf）は、白人と比較して、アジア人、黒人、及びその他の人種では、それぞれ 0.91 倍～1.07 倍、1.15 倍～1.44 倍、及び 1.02 倍～1.12 倍の範囲内であることが示された。ただし、黒人及びその他の人種の被験者数は、それぞれ 6 名及び 18 名と限定的であった。

Dato-DXd 及び DXd の曝露に実施国が及ぼす影響を PPK 解析で検討した。アジア地域で組み入れられた被験者数は、日本が 192 名、中国本土が 49 名、東アジア（中国本土、香港、日本、韓国、及び台湾）が 384 名、アジア（中国本土、香港、日本、韓国、台湾、シンガポール、及びインド）が 391 名であった。実施国は Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択された。いずれの実施国間（アジアとアジア以外、東アジアと東アジア以外、日本と日本以外、中国と中国以外）においても Dato-DXd 及び DXd の AUCss 及び Cmaxss の変化は 15%未満であった。

以上より、人種及び地域は Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を

及ぼさないことが示された。

3.2.5　腎機能

腎機能が Dato-DXd 及び DXd の曝露に及ぼす影響は、クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）を共変量として PPK 解析で評価した。CLcr は Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに対して統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

正常腎機能患者に対して軽度及び中等度の腎機能障害患者では、個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd 及び DXd の AUCss と Cmaxss の上昇は 20%未満であり、腎機能低下患者において臨床的に意味のある曝露の違いは見られなかった。

したがって、軽度及び中等度の腎機能障害患者において用量調節は必要ないと考えられる。なお、重度の腎機能障害患者は投与経験が限定的であった（n = 2）。

3.2.6　肝機能

肝機能が Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに及ぼす影響は、肝機能パラメータ（ALT、AST、及び TBL）を共変量候補として PPK 解析で検討した。

肝機能障害の段階は以下のように定義された。

- 軽度の肝機能障害: TBL ≤ 基準値上限（upper limit of normal: ULN）かつ AST > ULN、又は TBL > ULN かつ TBL ≤ 1.5 × ULN
- 中等度の肝機能障害: TBL > 1.5 × ULN かつ TBL ≤ 3 × ULN
- 重度の肝機能障害: TBL > 3 × ULN

AST 及び TBL が、DXd のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択された。

個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd 及び DXd の曝露への影響を検討した結果、正常肝機能患者と比較して、軽度の肝機能障害患者の Dato-DXd の AUCss 及び Cmaxss はそれぞれ 6.09%及び 1.06%低く、中等度の肝機能障害患者の Dato-DXd の AUCss は 9.65%低く、Cmaxss は 5.2%高かった。また、軽度の肝機能障害患者の DXd の AUCss 及び Cmaxss は、正常肝機能患者と比較して、それぞれ 13.9%及び 18.5%上昇し、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。中等度及び重度の肝機能障害を持つ被験者は、正常な肝機能を持つ被験者と比較して DXd の AUCss 及び Cmaxss が 140%以上上昇したが、被験者数は限られているため解釈には注意が必要である（中等度の肝機能障害患者 6 名、重度の肝機能障害患者 1 名）。また、TB01 試験のすべての中等度及び重度の肝機能障害患者が試験開始時に肝転移を有していた。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。

また、Dato-DXd の安全性プロファイルは正常肝機能患者と軽度の肝機能障害患者で類似していた（2.7.4.5.1.7）。中等度及び重度の肝機能障害患者は、被験者数は限られているため比較は行わなかった。

以上より、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられる。中等度及び

重度の肝機能障害患者は投与経験が限られた。

3.2.7　アルブミン

PPK 解析では、ベースラインのアルブミンは Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択された。

ベースラインのアルブミンが中央値（39 g/L）の被験者と比較して、5～95 パーセンタイル（29～46 g/L）の被験者の Dato-DXd 及び DXd の AUCss 比は 0.85～1.16 の範囲内であり、ベースラインのアルブミンは Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.8　腫瘍サイズ

PPK 解析では、BICR 評価に基づくベースラインの腫瘍サイズは Dato-DXd の非線形クリアランスの最大消失速度に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択された。

Dato-DXd の曝露に対するベースラインの腫瘍サイズの影響は 5%未満であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.9　癌種

PK の併合解析では、Cycle 1 での Dato-DXd 及び DXd の曝露（Cmax、AUCtau、及び AUCinf）は、NSCLC 患者と比較して、乳癌患者では 0.99 倍～1.25 倍の範囲内であることが示された。

PPK 解析では、癌種（NSCLC 及び乳癌）は Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されなかった。個別 post-hoc 推定値に基づく、6.0 mg/kg を投与した際の Dato-DXd の AUCss 及び Cmaxss は、NSCLC 患者と比較して乳癌患者でそれぞれ 1.51%及び 5.51%上昇した。また、DXd の AUCss 及び Cmaxss は、NSCLC 患者と比較して乳癌患者でそれぞれ 1.74%及び 4.07%上昇した。

以上より、癌種は Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.10　腫瘍細胞膜上の TROP2 発現状況

TB01 試験（352 名）を対象として、腫瘍細胞膜上の TROP2 発現状況（H スコア）が PK に及ぼす影響を評価した。TROP2 発現データがない 78 名を除いた 274 名の被験者を H スコアに基づき low（79 名）、medium（149 名）、high（46 名）の 3 カテゴリーに分けて個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd の AUCss を比較した結果、medium の被験者と比較して、low の被験者では 1.29%低下し、high の被験者では 3.02%上昇した。同様に、Dato-DXd 及び DXd のその他の曝露指標はカテゴリー間で同程度であった。

以上より、腫瘍細胞膜上の TROP2 発現状況は Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.11 治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体

治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体陰性及び陽性の被験者はそれぞれ 908 名及び 163 名であり、10 名の被験者は抗 Dato-DXd 抗体のデータがなかった。陰性の被験者と比較して、陽性の被験者の個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd 及び DXd の AUCss はそれぞれ 9.38%及び 5.02%低く、Cmaxss はそれぞれ 6.02%及び 2.02%低かった。また、Cycle 1 の Dato-DXd 及び DXd の曝露も同様であった。

以上より、治験治療下で発現した抗 Dato-DXd 抗体陰性及び陽性の被験者間で、Dato-DXd 及び DXd の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.3 外因性要因による影響

3.3.1 DXd の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響

In vitro の検討で、DXd は CYP3A4、P-gp、BCRP、OATP1B、MATE-2K、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び MRP1 の基質であることが示された。また、CYP3A4 及び OATP が重要な排泄経路であることが示唆された。MATE2-K は主に腎臓に発現する排出トランスポーターであり、非臨床試験の結果から尿中排泄率が約 15%であることを考慮すると、MATE2-K の阻害剤の影響は大きくないと考えられる。また、BCRP と P-gp の DDI は主に腸管での阻害によって引き起こされ、Dato-DXd は静脈内投与されることから、これらのトランスポーターの阻害剤は DXd の曝露に影響を与える可能性は低いと考えられる。

CYP3A4 阻害剤及び OATP1B 阻害剤による Dato-DXd の PK への影響は PBPK モデルで評価した。PBPK モデルは、Dato-DXd と同じペイロードを持つ T-DXd の臨床試験（DS8201-A-J101 試験）及び DDI 試験（DS8201-A-A104 試験: イトラコナゾール又はリトナビル併用）のデータ並びに非臨床及び Dato-DXd の臨床試験（TP01 試験）の DXd のデータに基づいて構築し検証した。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 [3,4]。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 [4,5]。Dato-DXd 単独投与時と比較して、イトラコナゾール及びリトナビル併用時の DXd への影響は T-DXd の DDI 試験結果と同程度であり、臨床的に意味のある影響はないと考えられる。

HER2 又は TROP2 の発現状況は、現在の PBPK モデルには組み込まれていないが、以下の理由により、Dato-DXd が受ける DDI の影響を予測する上で、HER2 と TROP2 の発現状況の違いは PBPK モデルの有用性に影響を与えないと考えられる。

- T-DXd（5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg）及び Dato-DXd（6.0 mg/kg）の推奨投与量は、非特異的な線形クリアランスが主要なクリアランスである用量比例範囲（T-DXd の場合は 3.2～8.0 mg/kg、Dato-DXd の場合は 4.0～10.0 mg/kg）に含まれており、ターゲット介在性の非線形クリアランスの影響は小さいと考えられる。
- Cycle 3 の Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の DXd の Cmax は 2.63 ng/mL（0.005 μmol/L）、T-DXd 5.4 mg/kg 投与時の DXd の Cmax は 4.7 ng/mL（0.0096 μmol/L）であり、いずれの DXd の曝露も OATP1B1 の in vitro における Km 値（13.3 μmol/L）よりも低く線

形領域であることから、DXd が受ける影響は Dato-DXd と T-DXd で同程度であると考えられる。

以上より、CYP3A 阻害剤、OATP1B 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び BCRP 阻害剤の併用による Dato-DXd の用量調節は必要ないと考えられた。

3.3.2　他の薬物の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験では、DXd は CYP3A を含むその他主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6）に対する阻害作用を有さない（IC_{50} 値: >50 μmol/L）ことが示された。また、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用を 30 μmol/L まで有さないことが示された。

In vitro 試験では、DXd は OAT1 及び OATP1B1 に対する弱い阻害作用（IC_{50} 値: 12.7 及び 14.4 μmol/L）を示したが、これらの IC_{50} 値は Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時のヒトでの DXd の Cmaxss（2.63 ng/mL［0.005 μmol/L］）に比べて大幅に高い値であった。また、DXd は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する阻害作用を有さない（IC_{50} 値: >30 μmol/L）ことが示された。

以上より、臨床用量の範囲では CYP 及びトランスポーターの阻害あるいは CYP の誘導作用を示す可能性はないと考えられた。

3.4　母集団薬物動態解析

TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象に、Dato-DXd 及び DXd の血漿中濃度を用いて PPK 解析を実施した。目的は以下のとおりである。

1) Dato-DXd 及び DXd の PK を特徴付ける
2) Dato-DXd 及び DXd の PK に及ぼす共変量の影響を評価する
3) 個々の被験者における Dato-DXd 及び DXd の曝露量を算出する

3.4.1　結果

解析データセットには、644 名の NSCLC 患者と 437 名の乳がん患者、12911 時点の血漿中 Dato-DXd 濃度、及び 12873 時点の血漿中 DXd 濃度が含まれた。定量下限未満であった Dato-DXd 濃度 1122 点（8.69%）及び DXd 濃度 1100 点（8.55%）は、解析から除外した。さらに、データの品質の問題や外れ値と見なされた Dato-DXd 濃度 54 点（0.41%）及び DXd 濃度 50 点（0.38%）も解析から除外した。データセットに関するさらなる詳細は PPK 報告書に記載した（5.3.3.5-1）。

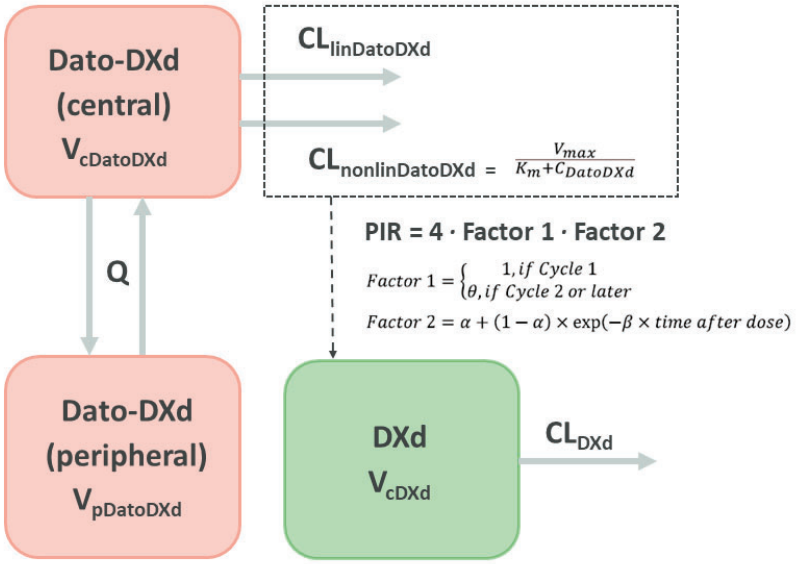
3.4.1.1　Dato-DXd

Dato-DXd 及び DXd の最終モデルを図 2.7.2.3-3 に示す。Dato-DXd の PPK モデルは、線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）クリアランスを有する 2-コンパートメントモデル

で記述された。PPK 解析で評価した共変量を表 2.7.2.3-2 に示す。

最終モデルで、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、性別が統計学的に有意な共変量として選択された。CLlin は高体重、低アルブミン、及び男性の被験者で大きく、高齢の被験者及び日本人で小さかった。Vc は高体重の被験者で大きかった。

図 2.7.2.3-3　Dato-DXd 及び DXd の最終モデル



Km = Michaelis constant (concentration at half maximum elimination capacity); PIR = payload-intact ratio (=DAR: drug-to-antibody ratio)
Source: 5.3.3.5-1 Figure 1

CLlin（L/d）に関する回帰式:

$$CL_{linDatoDXd,i} = 0.416 \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.178_{\ female}\right) \cdot 1_{Region=Others} \cdot \left(1 - 0.191_{Region=Japan}\right) \cdot \left(\frac{Age_i}{60}\right)^{-0.336} \cdot \left(\frac{ALB_i}{39}\right)^{-0.661} \cdot \left(\frac{WT_i}{64.2}\right)^{0.75} \cdot \exp(\eta_i)$$

Vc（L）に関する回帰式:

$$V_{cDatoDXd,i} = 3.02 \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.136_{female}\right) \cdot \left(\frac{WT_i}{64.2}\right)^{0.423} \cdot \exp(\eta_i)$$

表 2.7.2.3-2　PPK 解析で評価した共変量

Analytes	PK parameter	Covariate
Dato-DXd	$CLlin_{Dato\text{-}DXd}$	Baseline body weight[a], Baseline albumin, Age, Sex, Region, Subject-level formulation, Subject-level ADA, Tumor type, East Asian countries, Baseline creatinine clearance
	$Vc_{Dato\text{-}DXd}$	Baseline body weight[a], Sex
	$Vp_{Dato\text{-}DXd}$	Baseline body weight[a]
	Vmax	Baseline tumor size
DXd	CL_{DXd}	Baseline body weight[a], Baseline albumin, Region, Subject-level formulation, Baseline total bilirubin, Baseline AST, Tumor type, East Asian countries, Baseline creatinine clearance
	Vc_{DXd}	Baseline body weight[a], Sex

ADA = anti-drug antibody.
a: WT on $CLlin_{DatoDXd}$ was included allometrically with a fixed exponent of 0.75. WT on $Vc_{DatoDXd}$, $Vp_{DatoDXd}$, CL_{DXd}, and Vc_{DXd} were included allometrically with estimated exponents. Mechanistic covariates were included in the model without statistical testing.
Source: 5.3.3.5-1 Table 2

Dato-DXd の最終モデルでのパラメータを表 2.7.2.3-3 に示す。CLlin、コンパートメント間クリアランス（Q）、Vc、Vp、及び Vmax に個体間変動項を加えた。CLlin 及び Vc の個体間変動は変動係数としてそれぞれ 25.0%及び 14.0%であった。パラメータ推定値の相対標準誤差（standard error: SE）は 0.149%～10.7%と十分な精度で推定され、個体間変動の shrinkage は 0%～40.1%と良好に推定された。また、ブートストラップ法によるノンパラメトリックなパラメータ推定値の分布は、モデルによるパラメータ推定値と類似していた。

表 2.7.2.3-3　Dato-DXd の最終モデルパラメータ

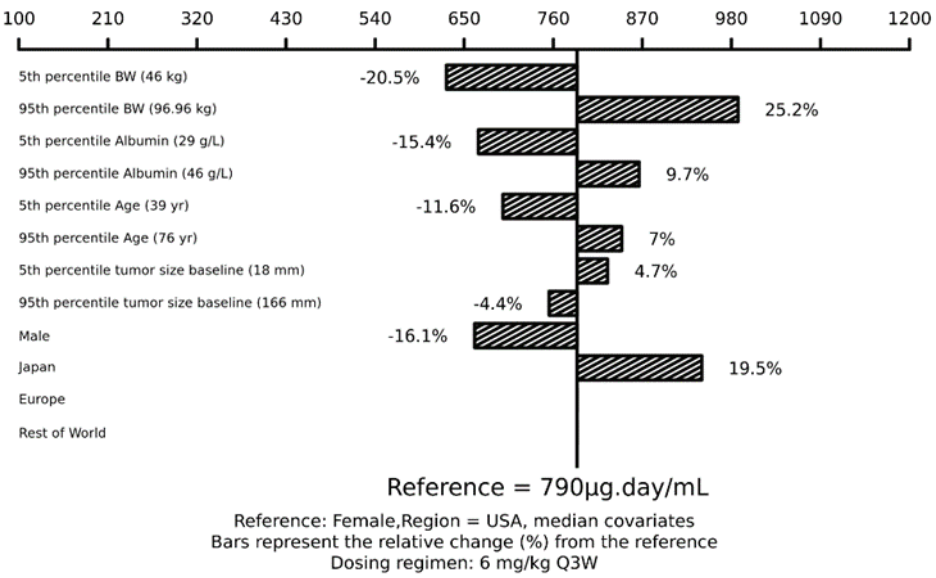
Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Bootstrap median	Bootstrap 95%CI	Shrinkage (%)
$CLlin_{DatoDXd}$	L/d	0.416	0.176	0.416	0.39, 0.45	NA
$Vc_{DatoDXd}$	L	3.02	0.207	3.024	2.95, 3.09	NA
$Q_{DatoDXd}$	L/d	0.341	0.163	0.341	0.31, 0.37	NA
$Vp_{DatoDXd}$	L	2.84	0.152	2.85	2.72, 2.98	NA
Vmax	µg/d	5830	0.149	5787	4659, 6700	NA
K_m	ng/mL	2686	0.197	2671	1788, 3369	NA
WT on $CLlin_{DatoDXd}$	NA	0.75 FIX[a]	NA	NA	NA	NA
WT on $V_{cDatoDXd}$	NA	0.423	1.63	0.424	0.37, 0.49	NA
WT on $V_{pDatoDXd}$	NA	0.37	1.69	0.366	0.19, 0.53	NA
Age on $CL_{linDatoDXd}$	NA	−0.336	0.519	−0.336	−0.42, −0.25	NA
ALB on $CL_{linDatoDXd}$	NA	−0.661	0.236	−0.657	−0.75, −0.49	NA
Sex (Female) on $CL_{linDatoDXd}$	NA	−0.178	0.756	−0.178	−0.22, −0.14	NA
Region (Japan) on $CL_{linDatoDXd}$	NA	−0.191	1.91	−0.191	−0.23, −0.15	NA
Tumor size baseline on Vmax	NA	0.1234	1.318	0.123	0.07, 0.17	NA
Female on $V_{cDatoDXd}$	NA	−0.136	1.012	−0.137	−0.16, −0.11	NA
IIV RUV1	CV	0.55	2.62	0.553	0.47, 0.64	0
IIV $CLlin_{DatoDXd}$	CV	0.25	5.26	0.251	0.22, 0.27	9.6
IIV $Vc_{DatoDXd}$	CV	0.14	4.83	0.14	0.13, 0.15	3.6
IIV $Q_{DatoDXd}$	CV	0.43	5.22	0.426	0.3, 0.49	18.1
IIV $Vp_{DatoDXd}$	CV	0.36	6.62	0.358	0.29, 0.42	18
IIV V_{max}	CV	0.18	10.7	0.184	0.15, 0.23	40.1
RUV1	CV	0.127	0.193	0.127	0.12, 0.13	3

ALB = albumin; CV = coefficient of variation; IIV = inter-individual variability; Km = Michaelis constant; NA = not applicable; RSE = relative standard error; RUV1 = additive component for Dato DXd; WT = weight.
Relative standard error (%) = Standard error/Mean × 100%; 95% CI = Mean ± 1.96 × standard error; IIV mean (%) = Standard deviation of IIV (square root of OMEGAs) reported by NONMEM × 100%; IIV relative standard error (%) = Standard error of standard deviation of IIV/Standard deviation of IIV × 100%; shrinkage was reported by NONMEM. The 95% CI was not calculated for the variances of IIV and residual errors.
a: Estimating WT on CLlinDato-DXd did not significantly improve model performance with an estimated value of 0.6.
Source: 5.3.3.5-1 Table 10

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、選択された各共変量が Dato-DXd の AUCss 及び Cmaxss に与える影響を図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に示す。体重が Dato-DXd の曝露に最も影響を与える共変量であり、体重が 5〜95 パーセンタイルの被験者（46〜97 kg）では、中央値（64.2 kg）の被験者と比較して AUCss 及び Cmaxss がそれぞれ−20.5%〜25.2%及び−18.2%〜27.1%変化することが示された。Dato-DXd の Cmaxss に対して最も大きな影響があり、体重が 95 パーセンタイルの被験者で 27.1%上昇したが、安全性の曝露-反応解析において、Cmaxss は安全性のエンドポイントとは相関しなかったことが示されている。

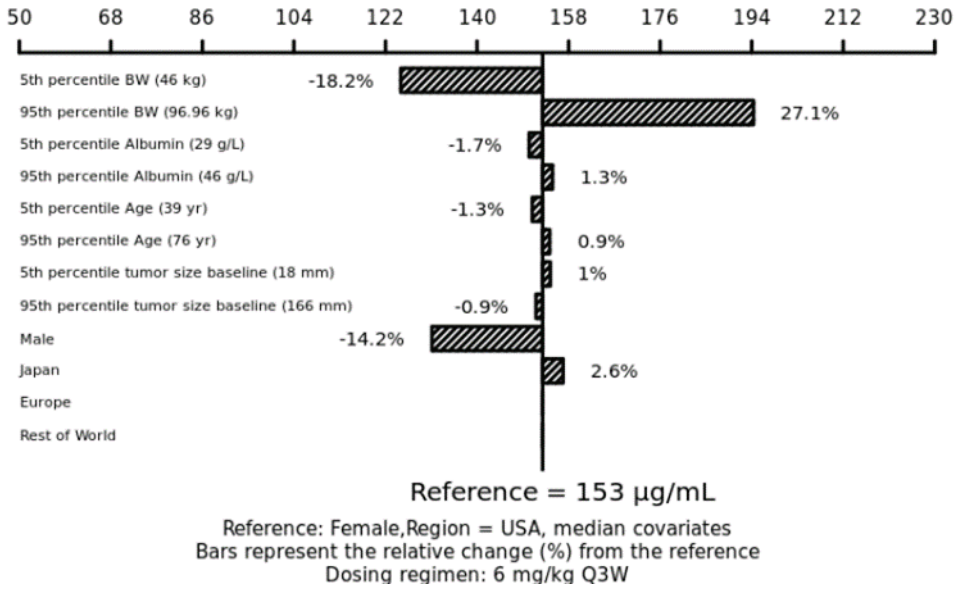
その他の選択された共変量の曝露への影響は、いずれも代表的な被験者と比較して 0.8 倍〜1.25 倍の範囲内であった。

図 2.7.2.3-4　定常状態での Dato-DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot



BW = body weight; Q3W = every 3 weeks.
Dashed area = the percentage change of AUCss (third-cycle AUC) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).
Source: 5.3.3.5-1 Figure 13

図 2.7.2.3-5　定常状態での Dato-DXd の Cmax に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot



BW = body weight; Q3W = every 3 weeks.
Dashed area = the percentage change of Cmaxss (third-cycle Cmax) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates)
Source: 5.3.3.5-1 Figure 14

3.4.1.2　DXd

DXd の PPK モデルは、Dato-DXd からの生成と線形クリアランスを有する 1-コンパートメントモデルで記述された。本モデルでは 1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）と分子量で調整した Dato-DXd の経時推移に依存して DXd が生成され、DXd クリアランス（CL_{DXd}）、DXd 分布容積（Vc_{DXd}）から構造モデルが構成される。DAR の関数を以下に示す。

$$DAR = 4 \cdot factor1 \cdot factor2$$

$$factor2 = \alpha + (1-\alpha) \cdot e^{-\beta \cdot time\ after\ dose}$$

DAR は時間依存的に低下する 2 つの要素で記述された。Factor 1 は、Cycle 1 と比較して Cycle 2 以降で DAR が低下することを表す要素であり、Factor 2 は各サイクル内で経時的に低下することを表す要素である。これらの組み合わせによって、全治療期間での DXd の経時推移を記述した。

最終モデルでは、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）、Vc_{DXd} に対して体重及び性別が統計学的に有意な共変量として選択された。CL_{DXd} は高体重、高アルブミン、低 AST、低 TBL、並びに欧州及びその他の実施国の被験者で大きかった。Vc_{DXd} は高体重及び男性の被験者で大きかった。

CL_{DXd}（L/d）に関する回帰式:

$$CL_{DXd,i} = 2.68 \cdot \left(\frac{WT_i}{64.2}\right)^{0.212} \cdot \left(\frac{TBL_i}{0.4}\right)^{-0.154} \cdot \left(\frac{AST_i}{25}\right)^{-0.164} \cdot \left(\frac{ALB_i}{39}\right)^{0.423} 1_{Japan+USA} \cdot \left(1 + 0.263_{Europe}\right) \cdot (1 + 0.123_{RoW}) \cdot \exp\left(\eta_i\right)$$

DXd の最終モデルでのパラメータを表 2.7.2.3-4 に示す。CL_{DXd} 及び Vc_{DXd} に個体間変動項を加えた。CL_{DXd} 及び Vc_{DXd} の個体間変動は変動係数としてそれぞれ 31.0%及び 33.0%であった。パラメータ推定値の相対 SE は 0.0521%～5.57%であり、十分な精度で推定された。また、個体間変動の shrinkage は 3.3%～10%であり、良好に推定された。

表 2.7.2.3-4　DXd の最終モデルパラメータ

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Bootstrap median	Bootstrap 95%CI	Shrinkage (%)
CL_{DXd}	L/hr	2.68	0.0521	2.67	2.61, 2.76	NA
Vc_{DXd}	L	26.22	0.0570	26.3	25.08, 27.85	NA
Factor 1	NA	0.732	0.0566	0.734	0.72, 0.75	NA
Beta	NA	0.276	0.0781	0.275	0.26, 0.29	NA
Total bilirubin on CL_{DXd}	NA	−0.154	0.323	−0.156	−0.2, −0.1	NA
WT on CL_{DXd}	NA	0.212	0.670	0.198	0.1, 0.29	NA
ALB on CL_{DXd}	NA	0.423	0.104	0.415	0.31, 0.5	NA
AST on CL_{DXd}	NA	−0.164	0.330	−0.170	−0.22, −0.12	NA
Region (Europe) on CL_{DXd}	NA	0.263	0.310	0.260	0.21, 0.31	NA
Region (RoW) on CL_{DXd}	NA	0.124	1.07	0.120	0.07, 0.17	NA
WT on Vc_{DXd}	NA	0.298	0.480	0.317	0.22, 0.43	NA
Sex (Female) on Vc_{DXd}	NA	−0.174	0.190	−0.178	−0.22, −0.14	NA
IIV RUV2	CV	0.34	4.22	0.337	0.3, 0.37	6.6
IIV CL_{DXd}	CV	0.31	4.28	0.307	0.28, 0.34	7.3
IIV Vc_{DXd}	CV	0.33	5.57	0.328	0.3, 0.35	10
RUV2	CV	0.264	0.0758	0.266	0.26, 0.27	3.3

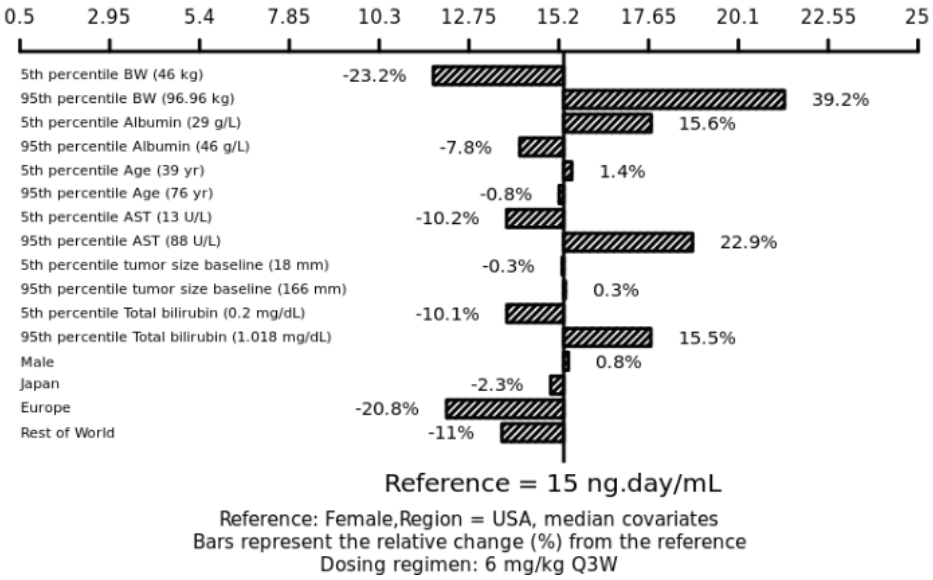
ALB = albumin; CV = coefficient of variation; IIV = inter-individual variability; NA = not applicable; RSE = relative standard error; RoW = rest of world; RUV2 = additive component for DXd; WT = weight.
Relative standard error (%) = Standard error/Mean × 100%; 95% CI = Mean ± 1.96 × standard error; IIV mean (%) = Standard deviation of IIV (square root of OMEGAs) reported by NONMEM × 100%; IIV relative standard error (%) = Standard error of standard deviation of IIV/Standard deviation of IIV × 100%; shrinkage was reported by NONMEM. The 95% CI was not calculated for the variances of IIV and residual errors.
Source: 5.3.3.5-1 Table 11

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、各共変量が DXd の AUCss 及び Cmaxss に与える影響を図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7 に示す。

体重が 95 パーセンタイルの被験者（97 kg）では、中央値（64.2 kg）の被験者と比較して AUCss 及び Cmaxss がそれぞれ 1.39 倍、1.48 倍に変化することが示された。

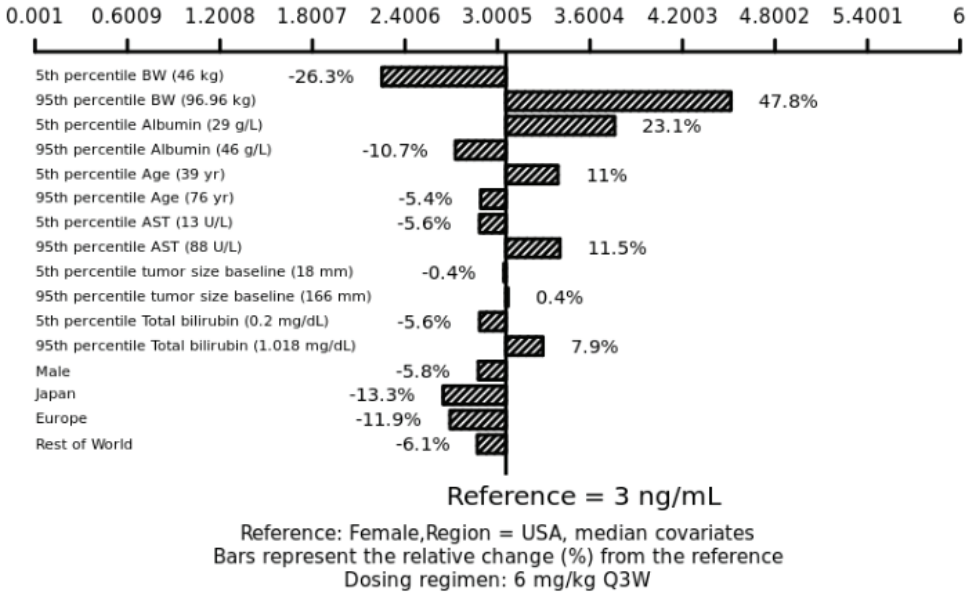
その他の共変量の曝露への影響は、いずれも代表的な被験者と比較して概ね 0.8 倍～1.25 倍の範囲内であった。

図 2.7.2.3-6　定常状態での DXd の AUC に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot



BW = body weight; Q3W = every 3 weeks.
Dashed area = the percentage change of AUCss (third-cycle AUC) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).
Source: 5.3.3.5-1 Figure 17

図 2.7.2.3-7　定常状態での DXd の Cmax に各共変量が及ぼす効果の Tornado Plot



BW = body weight; Q3W = every 3 weeks.
Dashed area = the percentage change of Cmaxss (third-cycle Cmax) for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).
Source: 5.3.3.5-1 Figure 18

個別 post-hoc 推定値及び実投与データに基づき算出した四分位ごとの定常状態の曝露を用いて、体重の Dato-DXd 及び DXd の曝露に与える影響を検討した。

Cycle 1 において、体重が第 4 四分位群（75.8～155.9 kg）の被験者の DXd の Cmax は、全体集団の中央値と比較して 25.8%高かった。一方、体重がその他の四分位群の被験者の Dato-DXd 及び DXd の曝露の変化は 25%未満であった。

Cycle 3 において、体重が第 1 四分位群（35.6～56 kg、209 名）及び第 4 四分位群（75.6～140.9 kg、208 名）の被験者の AUC の範囲は、Dato-DXd では、それぞれ 239.1～1531.7 μg·d/mL 及び 350.8～1656.6 μg·d/mL、DXd では、それぞれ 5.1～38 ng·d/mL 及び 6.7～60.7 ng·d/mL であった。第 1 四分位群と第 4 四分位群で曝露が大きく重なっており、Dato-DXd 及び DXd への体重の影響は軽度であると考えられる（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-5　定常状態での Dato-DXd 及び DXd の曝露への体重の影響

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Individuals				
N	209	208	208	208
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	49.8 (9.6)	60.2 (4)	70 (4.8)	88.1 (13)
Median (min, max)	51 (35.6, 56)	60.1 (56, 64.6)	70 (64.6, 75.6)	85.8 (75.6, 140.9)
Dato-DXd AUCss (µg·d/mL)				
Geometric mean (%CV)	642.2 (27.9)	703.3 (26.8)	751.9 (27.8)	849.4 (28.2)
Median (min, max)	660 (239.1, 1531.7)	718.9 (325.7, 1224.7)	768.9 (325.1, 1456.5)	856.7 (350.8, 1656.6)
%change	−11.2	−3.3	3.5	15.3
Dato-DXd Cmaxss (µg/mL)				
Geometric mean (%CV)	106.3 (31.8)	115.6 (31.5)	128.8 (26.2)	135.6 (33)
Median (min, max)	110.4 (6.2, 197.3)	120.3 (16.8, 225.5)	130.8 (35.7, 216.4)	142 (16, 307.1)
%change	−11.5	−3.6	4.9	13.8
Dato-DXd Ctroughss (µg/mL)				
Geometric mean (%CV)	4.1 (123.6)	4.9 (132.4)	5.2 (100)	6.9 (88.8)
Median (min, max)	5.2 (0.1, 33.8)	6.1 (0, 23.3)	6.2 (0.2, 31.5)	7.5 (0.4, 26.1)
%change	−16.1	−2.0	−0.2	20.6
DXd AUCss (ng·d/mL)				
Geometric mean (%CV)	11.4 (32.7)	12.8 (33.1)	14.6 (36.8)	17.2 (35.6)
Median (min, max)	11.2 (5.1, 38)	12.7 (5.8, 46.4)	14.6 (5.9, 94.9)	16.7 (6.7, 60.7)
%change	−19.0	−7.9	5.9	21.2
DXd Cmaxss (ng/mL)				
Geometric mean (%CV)	1.5 (35.8)	1.8 (36.2)	2.1 (40.3)	2.4 (36.7)
Median (min, max)	1.5 (0.6, 4.7)	1.8 (0.7, 6.2)	2 (0.7, 12.9)	2.3 (1, 9)
%change	−22.1	−7.0	7.3	24.4
DXd Ctroughss (ng/mL)				
Geometric mean (%CV)	0.2 (63.6)	0.2 (73.3)	0.2 (55.5)	0.2 (51)
Median (min, max)	0.2 (0, 0.5)	0.2 (0, 0.7)	0.2 (0, 0.7)	0.3 (0, 0.9)
%change	−10.8	−4.6	4.0	23.5

CV = coefficient of variation.
% change is computed with the median of the entire population as a reference
Source: 5.3.3.5-1 Table 13.

3.4.2　結論

- Dato-DXd の PPK モデルは、線形及び非線形クリアランスを有する 2-コンパートメントモデルで記述された。DXd の PPK モデルは、経時変化する DAR、Dato-DXd の消

失に依存した DXd の生成、線形クリアランスを有する 1-コンパートメントモデルで記述された。

- 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）、Vc に対して体重、性別が統計学的に有意な共変量として選択された。また、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）、Vc_{DXd} に対して体重及び性別が統計学的に有意な共変量として選択された。
- 体重が Dato-DXd の曝露に最も影響を与える共変量であり、Dato-DXd の Cmaxss への影響が最も大きかった。しかし、安全性の曝露-反応解析では Cmax はいずれの安全性エンドポイントとも相関しなかった。その他の共変量の影響はいずれも代表的な被験者と比較して概ね 0.8 倍～1.25 倍の範囲内であった。
- 軽度及び中等度の腎機能障害患者及び軽度の肝機能障害患者に対して用量調節は不要であると考えられた。

以上より、本解析の結果、共変量に基づくあるいは特殊集団に対する用量調節の必要性がないことが示された。

3.5　曝露-反応解析

Dato-DXd の有効性と安全性について曝露-反応解析を実施した。目的は以下のとおりである。

- TB01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象に、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者での BICR 評価に基づく奏効率、PFS、及び全生存期間（overall survival: OS）に対する曝露-有効性関係を明らかにする
- TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）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）について曝露-安全性関係を明らかにする
- TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象に、注目すべき有害事象発現（口腔粘膜炎／口内炎、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）について曝露-安全性関係を明らかにする
- 有効性及び安全性の曝露-反応解析により、共変量の特定及びその影響の程度を評価する

3.5.1　有効性に対する曝露-反応解析

3.5.1.1　解析及び結果の概要

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象に有効性に対する曝露-反応解析を実施した。有効性エ

ンドポイントは奏効率、PFS、及び OS で、TB01 試験で PK 及び有効性がともに得られている被験者を解析に含めた。解析は TB01 試験のみを対象にしたもの（352 名）に加えて、TB01 試験及び TP01 試験（TNBC 患者は含まない）の 2 試験を対象にしたもの（393 名）、TB01 試験及び TP01 試験（TNBC 患者も含む）の 2 試験を対象にしたもの（437 名）の 3 通りを実施した。いずれも解析結果が類似したことから、以下には TB01 試験のみを対象に解析した結果を示す。曝露-反応解析に関するさらなる詳細は、曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

有効性の曝露-反応解析の概要を表 2.7.2.3-6 に示す。有効性の曝露-反応解析で使用した曝露指標は、3.4 に記載した PPK モデルに基づき算出した。曝露指標として、Dato-DXd の AUC1 及びイベント発現までの平均血漿中濃度（average plasma concentration：Cavg）を用いた。

有効性に対する曝露-反応解析では、人種、年齢、体重、地域、ベースラインのアルブミン、ベースラインの腫瘍サイズ、TROP2 発現状況、前治療のレジメン数、直近の前治療でのがん免疫療法の使用有無、中枢神経系転移の有無、肝転移の有無、ECOG PS、喫煙の有無、前治療でのサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6 阻害剤の使用有無、並びに抗 Dato-DXd 抗体の陽性及び陰性が共変量として評価された。

表 2.7.2.3-6　有効性の曝露-反応解析の概要

ER endpoint	Outcome description	Included studies	Methods	Dato-DXd exposure metrics tested	Covariates included
ORR	Proportion of subjects who achieve a BOR of confirmed CR or PR as assessed by BICR	TB01	Graphical and logistic regression analysis	AUC1 and Cavg	Age, baseline body weight, race, region, baseline tumour size, TROP2 expression, ECOG performance status, history of CNS metastases, presence of liver metastases, smoking status, baseline albumin, prior use of CDK4/6 inhibitor, last prior line of IO, number prior lines of therapy and TEADA
PFS	Time from the start of treatment to the earlier of the dates of the first documentation of progressive disease or death due to any case, as assessed by BICR per RECIST 1.1	TB01	Graphical and Cox proportional hazard analysis	AUC1 and Cavg	
OS	Time from the start of treatment to the date of death due to any cause	TB01	Graphical and Cox proportional hazard analysis	AUC1	

BICR = blinded independent central review; BOR = best objective response; CDK = cyclin-dependent kinase; CNS = central nervous system; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ER = exposure-response; IO = immuno-oncology; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TEADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Source: 5.3.5.3-1 Table 3

有効性の曝露-反応解析の結果の要約を表 2.7.2.3-7 に示す。

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が、曝露と奏効率及び PFS 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。一方、

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が、追跡期間が短いため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2.3-7　有効性の曝露-反応解析の結果の要約

Efficacy model	Significant exposure metrics	Significant covariate effect	Predicted HR/OR for 5th vs 95th quartile of exposure
ORR	None	Not tested	Not applicable [a]
PFS	None	Baseline tumour size	Not applicable [a]
OS	AUC1	None	HR: 2.62 (5th percentile) vs 0.32 (95th percentile)

HR = hazard ratio; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.
a: OR/HR were not calculated for ORR and PFS, respectively, due to no significant exposure metrics was identified. Reference for OS HR is overall population median (50th percentile).
Source: 5.3.5.3-1 Section 5

3.5.1.2　奏効率

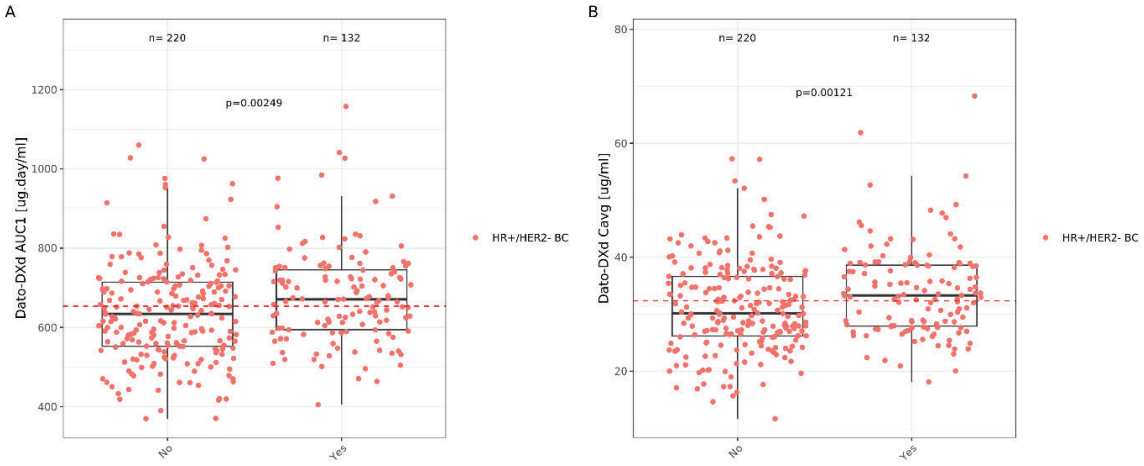
奏効が得られた被験者と奏効が得られなかった被験者の曝露の比較を図 2.7.2.3-8 に、曝露と奏効率の関係を図 2.7.2.3-9 と図 2.7.2.3-10 に示す。

奏効が得られなかった被験者に対し、奏効が得られた被験者の Dato-DXd の AUC1 及び Cavg の中央値はわずかに高かった。

奏効率をロジスティック回帰により解析した結果、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者において、6.0 mg/kg の Dato-DXd の曝露（AUC1 及び Cavg）と奏効率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（$P > 0.001$）。Dato-DXd の AUC1 は Forward step で統計学的に有意な共変量として選択された（$P < 0.01$）が、Backward step で除外された（$P > 0.001$）。これは、解析を実施するための利用可能な曝露範囲が限られていたことによるものと考えられる。また、複数の用量（4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg）を投与された NSCLC 患者を対象とした解析では、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められ、効果は 6.0 mg/kg でプラトーに近づいていた。詳細は曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

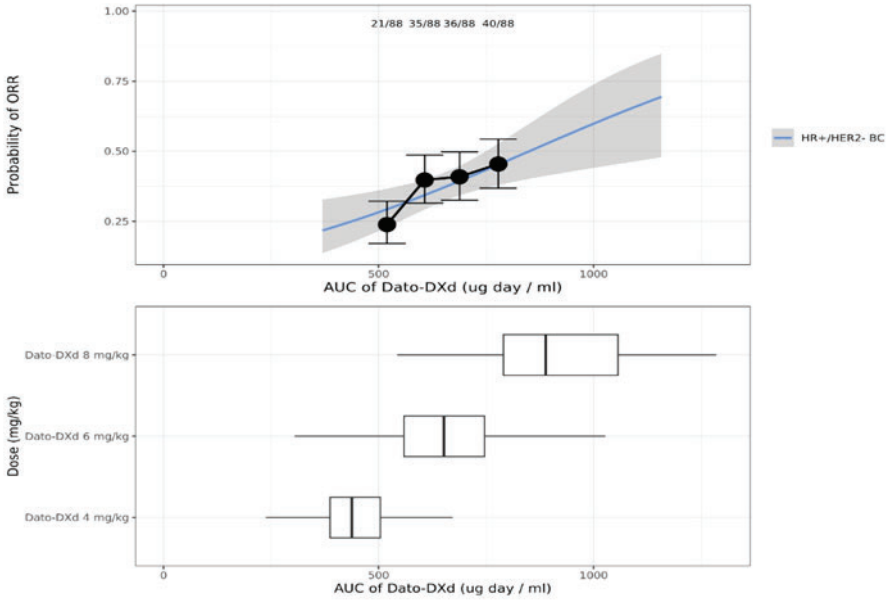
TB01 試験の有効性の曝露-反応関係についてさらなる検討を行った結果、曝露が最も低い四分位群の被験者では、ベースラインの腫瘍サイズが大きく、ベースラインのアルブミン値が低い傾向があり、曝露とこれらの共変量が交絡している可能性が考えられる。

図 2.7.2.3-8　奏効が得られた被験者と奏効が得られなかった被験者の Dato-DXd の曝露の比較



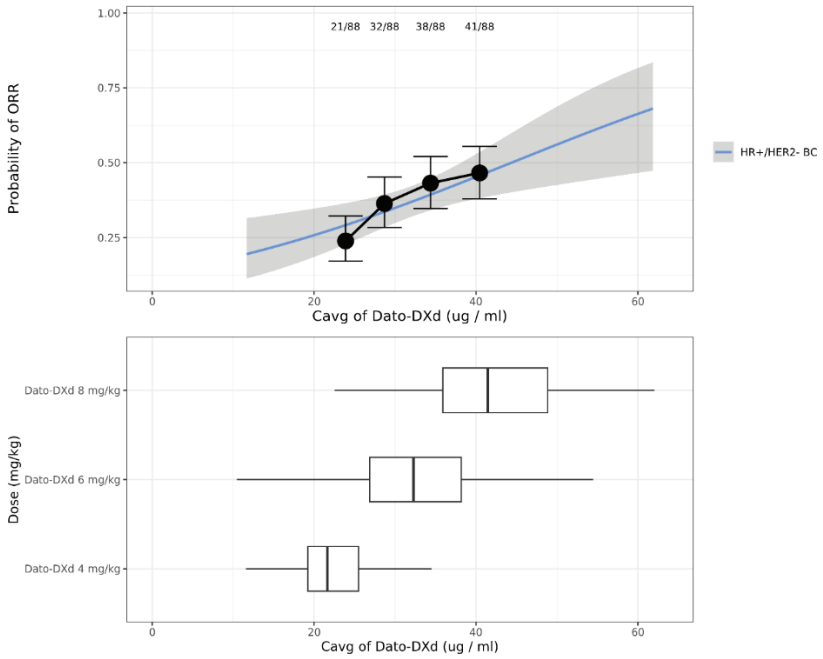
The dashed red horizontal line is the median exposure of HR-positive, HER2-negative BC dosed at 6 mg/kg of Dato DXd (n = 352).
Source: 5.3.5.3-1 Figure 9

図 2.7.2.3-9　AUC1 と奏効率の関係



ORR = objective response rate.
Subjects were stratified into exposure groups.
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile, stratified by tumour indication; Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of Dato-DXd in all subjects from pooled BC and NSCLC subjects (the data from ORR logistic regression only consist of TB01 HR-positive, HER2-negative BC subjects dosed at 6 mg/kg of Dato DXd); Smoothed lines represent observed proportions of event fitted by GLM (generalized linear model); Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 10

図 2.7.2.3-10　Cavg と奏効率の関係



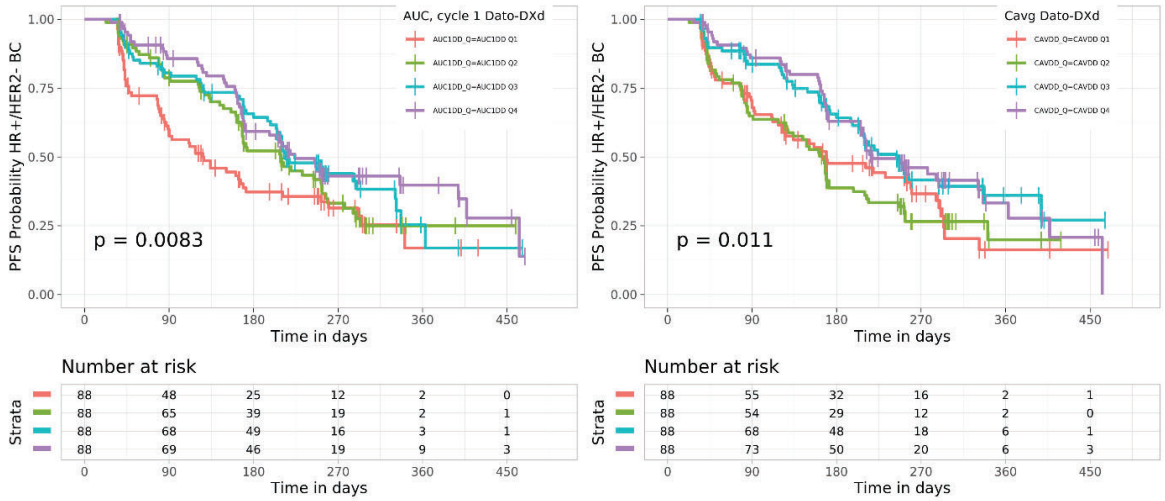
ORR = objective response rate.
Subjects were stratified into exposure groups; Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile; Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of Dato-DXd in all subjects from pooled BC and NSCLC subjects (the data from ORR logistic regression only consist TB01 HR-positive, HER2-negative BC of subjects dosed at 6 mg/kg of Dato-DXd); Smoothed lines represent observed proportions of event fitted by GLM.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 11

3.5.1.3　PFS

曝露指標に基づき四分位により層別した BICR 評価に基づく PFS に対する探索的な Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-11 に示す。Dato-DXd の曝露上昇に伴い、PFS が改善する傾向が認められた。

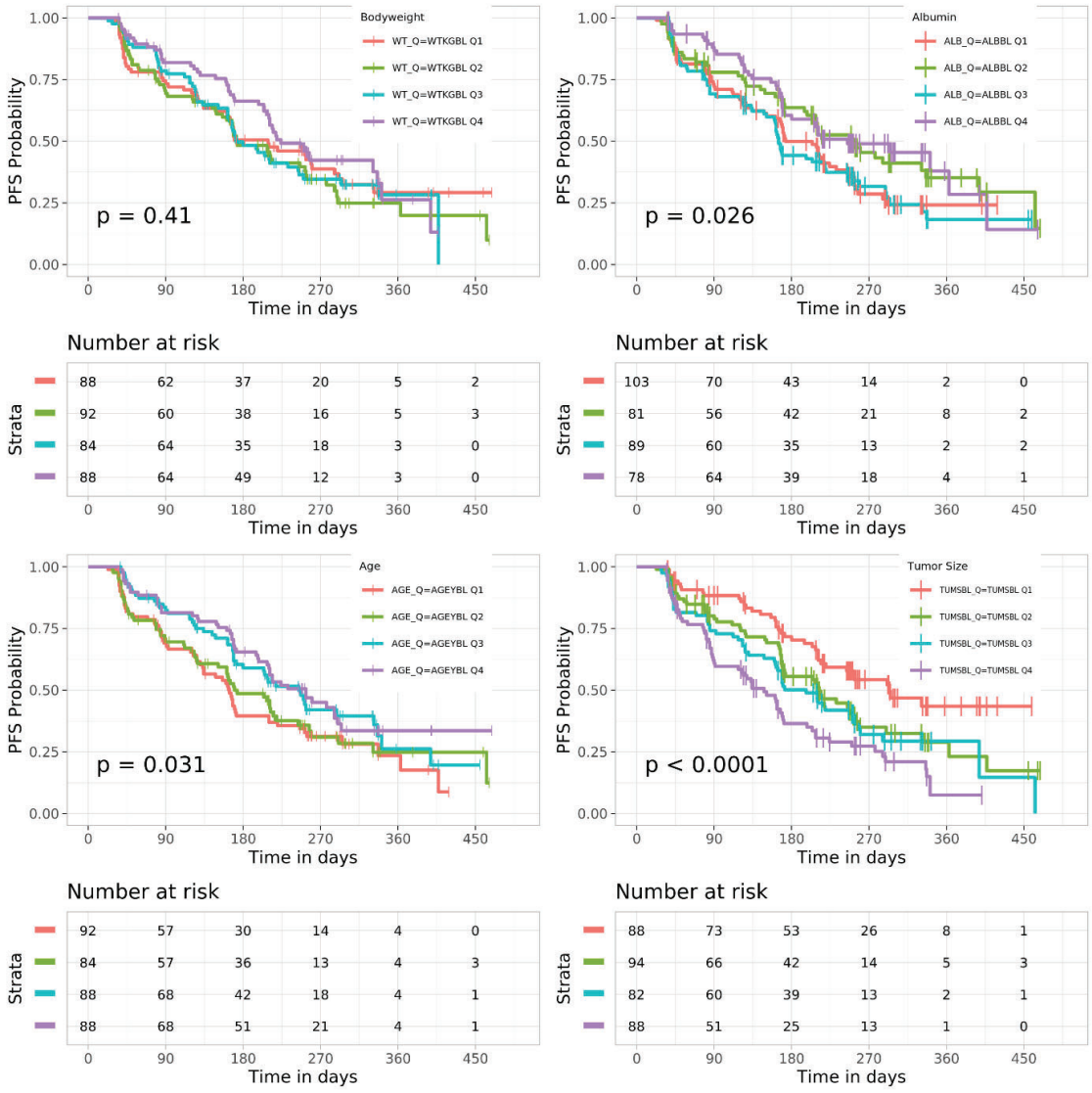
共変量と BICR 評価に基づく PFS の関係性をグラフにより探索した。連続量の共変量については、体重、年齢、ベースラインのアルブミンが PFS との間にわずかな関連性を示した。また、ベースラインの腫瘍サイズについては、強い傾向が認められ、ベースラインの腫瘍サイズが小さいほど PFS の改善が認められた（図 2.7.2.3-12）。カテゴリー変数については、中枢神経系転移の有無、肝転移の有無、抗 Dato-DXd 抗体の陽性及び陰性が PFS との間にわずかな関連性を示した。詳細は曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

図 2.7.2.3-11　曝露の四分位により層別した BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



PFS = progression-free survival; Q = quartile.
(Left: Dato-DXd AUC1; Right: Dato-DXd Cavg)
The red, green, blue, and purple lines represent the exposure metric quartiles with Q1 being the lowest and Q4 the highest; The solid lines represent the % of subjects alive; Vertical bars indicate where one or multiple subjects have been censored in time.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 5

図 2.7.2.3-12　共変量の四分位により層別した BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



ALB = albumin; PFS = progression-free survival; Q = quartile; TUMSBL = baseline tumor size in mm; WT = weight.
The red, green, blue, and purple lines represent the covariate quartiles with Q1 being the lowest and Q4 the highest;
The solid lines represent the % of subjects alive; Vertical bars indicate where one or multiple subjects have been censored in time.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 6

奏効率と同様に、Dato-DXd の曝露上昇に伴い、PFS が改善する傾向が認められたが、AUC1 及び Cavg は、Cox 比例ハザードモデル解析において、いずれも PFS と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（$P > 0.001$）。これは、解析を実施するための利用可能な曝露範囲が限られていたことによるものと考えられる。一方、複数の用量（4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg）を投与された NSCLC 患者を対象とした解析では、Dato-DXd の曝露は PFS との間に統計学的に有意な曝露-反応関係が示され、Dato-DXd の 4.0 mg/kg 以下の投与量では RECIST に基づく進行又は死亡のリスクが上昇し、4 mg/kg 群に比べて

6 mg/kg 群の有効性が上昇することが示された。

また、共変量解析ではベースラインの腫瘍サイズが統計学的に有意な共変量として選択された。ベースラインの腫瘍サイズが中央値の被験者と比較して、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの被験者では、ハザード比はそれぞれ 0.82 及び 1.53 であった。

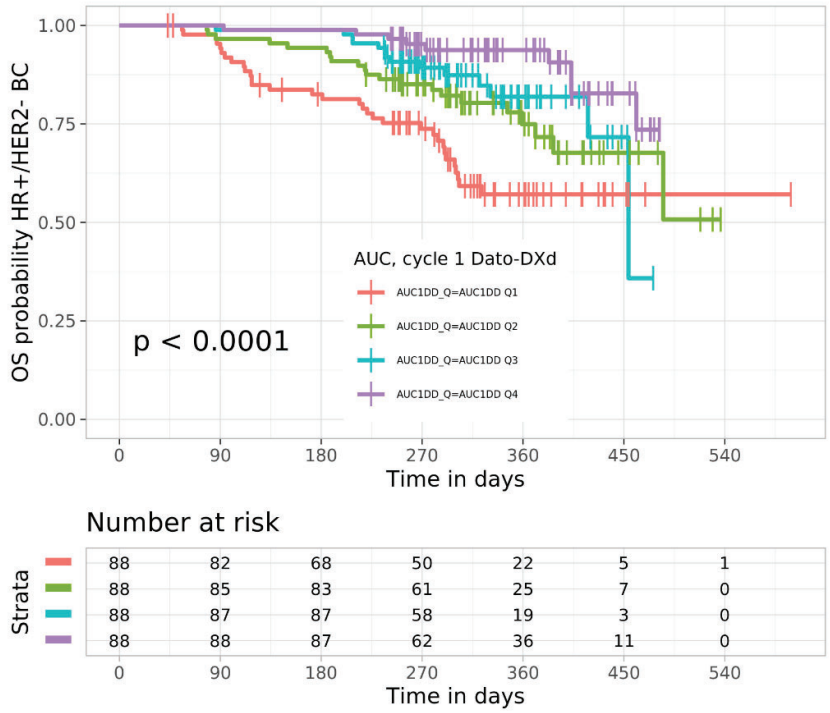
TB01 試験の有効性の曝露-反応関係についてさらなる検討を行った結果、曝露が最も低い四分位群の被験者では、ベースラインの腫瘍サイズが大きく、ベースラインのアルブミン値が低い傾向があり、曝露とこれらの共変量が交絡している可能性が考えられる。

3.5.1.4　OS

曝露指標に基づき四分位により層別した OS に対する探索的な Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-13 に示す。Dato-DXd の曝露上昇に伴い、OS が改善する傾向が認められた。

共変量と OS の関係性をグラフによって探索したところ、ベースラインのアルブミン、体重、及びベースラインの腫瘍サイズは OS との間にわずかな関連性を示したが、統計学的に有意ではなかった。また、肝転移の有無、前治療での CDK4/6 阻害剤の使用有無、及び抗 Dato-DXd 抗体の陽性及び陰性は OS との間にわずかな関連性を示したが、他の共変量は OS との間に関連性を示さなかった。詳細は曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

図 2.7.2.3-13　曝露の四分位により層別した OS の Kaplan-Meier 曲線



OS = overall survival; Q = quartile
The red, green, blue, and purple lines represent the exposure metric quartiles with Q1 being the lowest and Q4 the highest; The solid lines represent the % of subjects alive; Vertical bars indicate where one or multiple subjects have been censored in time; The count indicates the number of subjects.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 1

OS の Cox 比例ハザードモデル解析では、AUC1 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。AUC1 が中央値の被験者に対する、AUC1 が 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの被験者のハザード比はそれぞれ 2.62 及び 0.323 であった。他の共変量と OS との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

これらの結果は Dato-DXd の 4.0 mg/kg よりも 6.0 mg/kg がより好ましい有効性であることを示唆しているが、追跡期間が短いため結果の解釈には注意が必要である。

3.5.2　安全性に対する曝露-反応解析

3.5.2.1　　解析の概要

TB01 試験、TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験（NSCLC、TNBC、及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象に、3.5 に記載した安全性エンドポイントに対して曝露-反応解析を実施した。解析対象被験者は 1081 名であり、その内訳は NSCLC 患者が 644 名、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者が 393 名、TNBC 患者が 44 名であった。投与量別の内訳は 6.0 mg/kg が 919 名、4.0 mg/kg 未満が 22 名、4.0 mg/kg が 50 名、8.0 mg/kg 以上が 90 名であった。

曝露指標として、Dato-DXd 及び DXd の AUC1、Cycle 1 の Cmax（Cmax1）、及び Cavg を検討した。曝露-反応解析で使用した曝露指標は、3.4 に記載した PPK モデルに基づき算出した。

共変量探索では、性別、人種、年齢、体重、地域、ベースラインのアルブミン、ベースラインの腫瘍サイズ、前治療のレジメン数、直近の前治療でのがん免疫療法の使用有無、中枢神経系転移の有無、肝転移の有無、ECOG PS、喫煙の有無、癌種、及び前治療での CDK4/6 阻害剤の使用有無が共変量として評価された。

3.5.2.2　　安全性エンドポイントのロジスティック回帰分析

安全性エンドポイントと Dato-DXd 及び Dxd の曝露の関係を線形ロジスティック回帰によって解析した。各安全性エンドポイントにおける最終モデルの曝露及び選択された共変量を表 2.7.2.3-8 に示す。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、口腔粘膜炎／口内炎（全 Grade 及び Grade 2 以上）、眼表面毒性（全 Grade 及び Grade 2 以上）で統計学的に有意な（$P < 0.01$）曝露-反応関係が認められた。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については、統計学的に有意な（$P < 0.01$）曝露-反応関係が認められなかった。なお、治験薬と関連のある ILD が認められた被験者は、TB01 試験で 9 名（9/352）、4 試験併合で 54 名（54/1081）と限定的であった。共変量探索の結果、癌種が統計学的に有意な共変量として選択されたのは、重篤な有害事象及び眼表面毒性（全 Grade）のみであった。詳細は曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

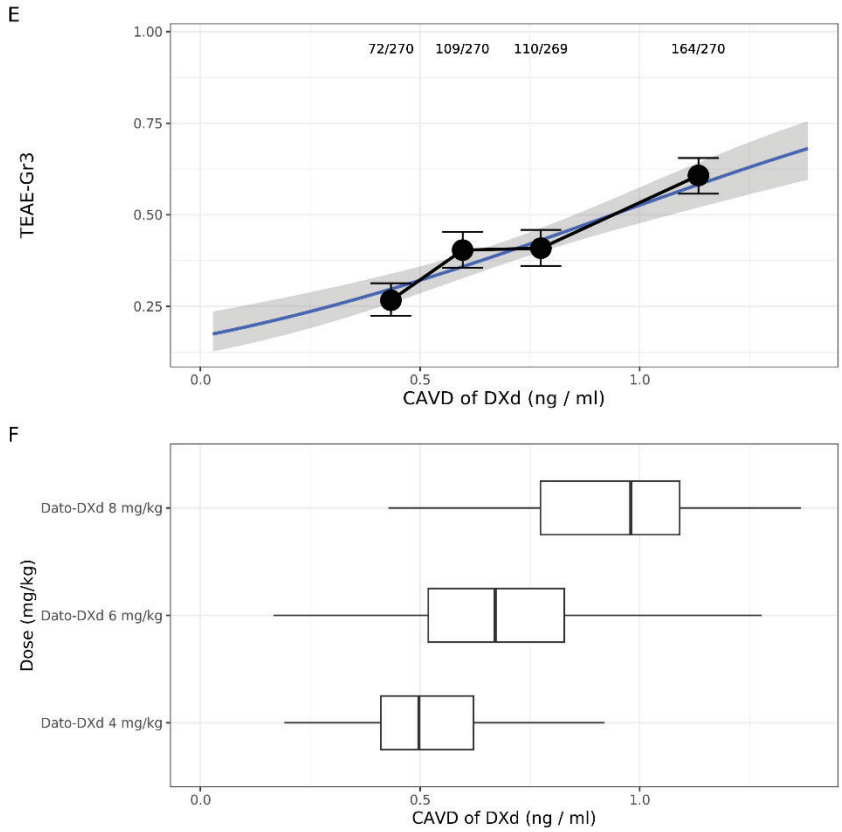
Grade 3 以上の有害事象、口腔粘膜炎/口内炎（Grade 2 以上）、治験薬と関連のある ILD、及び眼表面毒性（Grade 2 以上）のロジスティック回帰分析の結果を図 2.7.2.3-14～図 2.7.2.3-17 に示す。

表 2.7.2.3-8　安全性エンドポイントのロジスティック解析の最終モデルの要約

Safety endpoints	Significant exposure metrics	Significant covariates	Predicted safety at 4, 6, and 8 mg/kg
Grade ≥ 3 TEAEs	DXd Cavg	Region, smoke status	0.333, 0.395, 0.513
Serious TEAEs	DXd Cavg	Baseline albumin, tumour type, race	0.178, 0.218, 0.32
TEAE-associated dose interruption	Dato-DXd AUC1	None	0.144, 0.214, 0.328
TEAE-associated dose reduction	Dato-DXd AUC1	Baseline tumour size	0.112, 0.186, 0.32
TEAE-associated treatment discontinuation	None	Not tested	0.0925, 0.0925, 0.0925
Oral mucositis/stomatitis any grade	Dato-DXd Cavg	None	0.334, 0.525, 0.704
Oral mucositis/stomatitis (Grade ≥ 2)	Dato-DXd AUC1	None	0.156, 0.259, 0.429
Adjudicated drug-related ILD	None	Not tested	0.05, 0.05, 0.05
Ocular surface toxicity any grade	Dato-DXd Cavg	Tumour type (NSCLC vs BC)	0.179, 0.306, 0.492
Ocular surface toxicity (Grade ≥ 2)	Dato-DXd Cavg	None	0.0398, 0.0727, 0.144

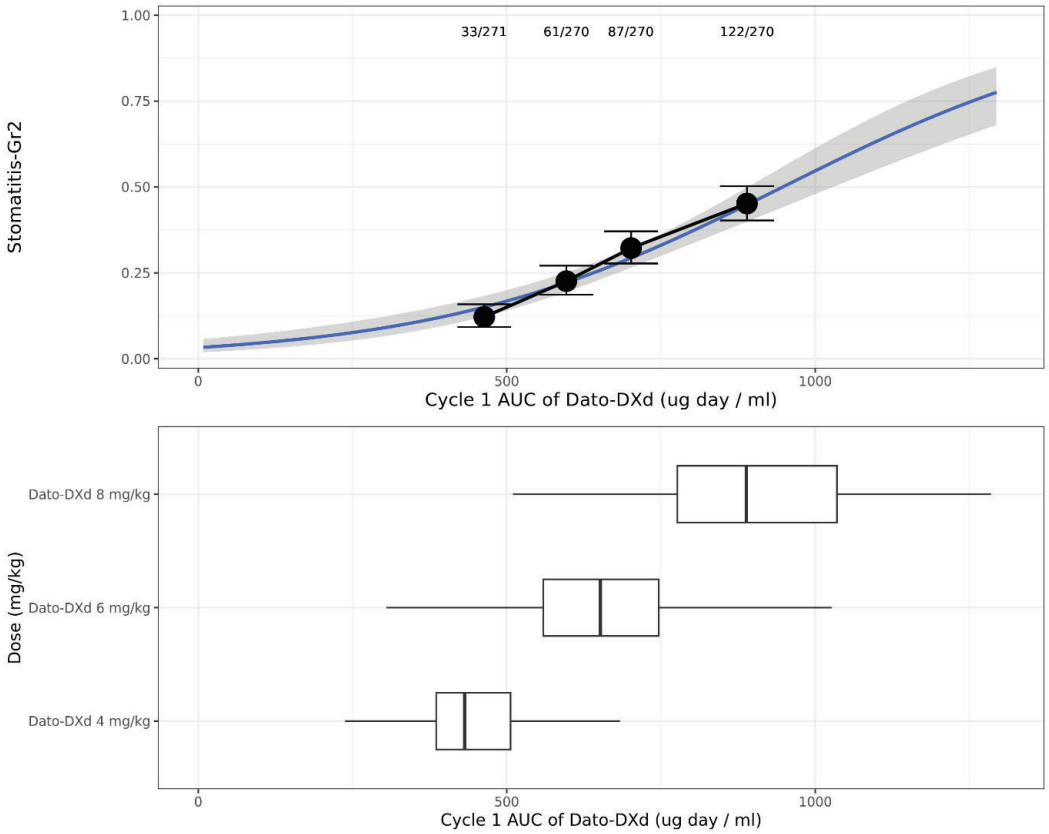
BC = breast cancer; ILD = interstitial lung disease; NSCLC = non-small cell lung cancer; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Significant covariates obtained a p-value < 0.01 when selected from forward addition, and a p-value < 0.001 when removed from backward elimination.
Source: 5.3.5.3-1 Table 1 and Table 9

図 2.7.2.3-14　Grade 3 以上の有害事象のロジスティック回帰分析



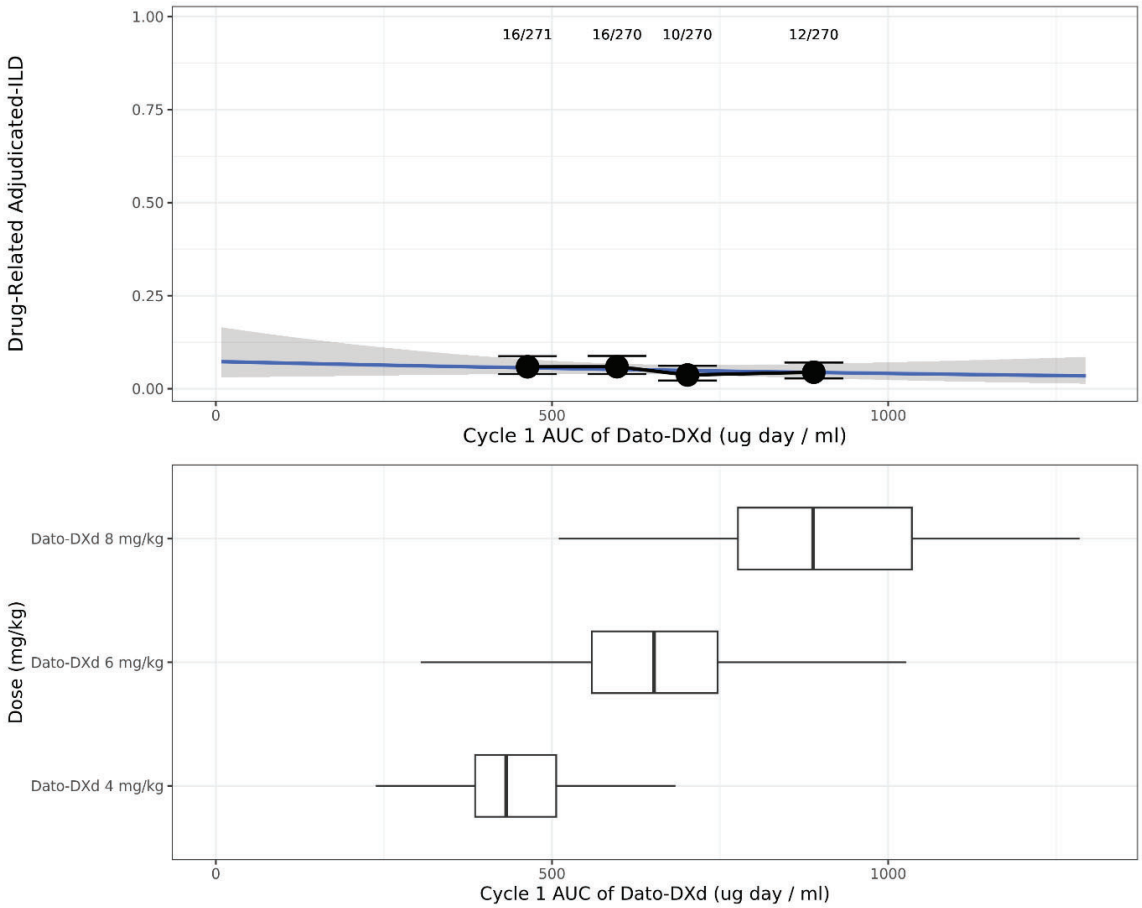
CAVD = average plasma concentration; Gr = grade; TEAE = treatment-emergent adverse event.
All pooled subjects were stratified into exposure quartiles, only 4, 6, and 8 mg/kg.
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile (n = 1079); Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of DXd; Smoothed lines represents observed proportions of event fitted by GLM; Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 13

図 2.7.2.3-15　口腔粘膜炎／口内炎（Grade 2 以上）のロジスティック回帰分析



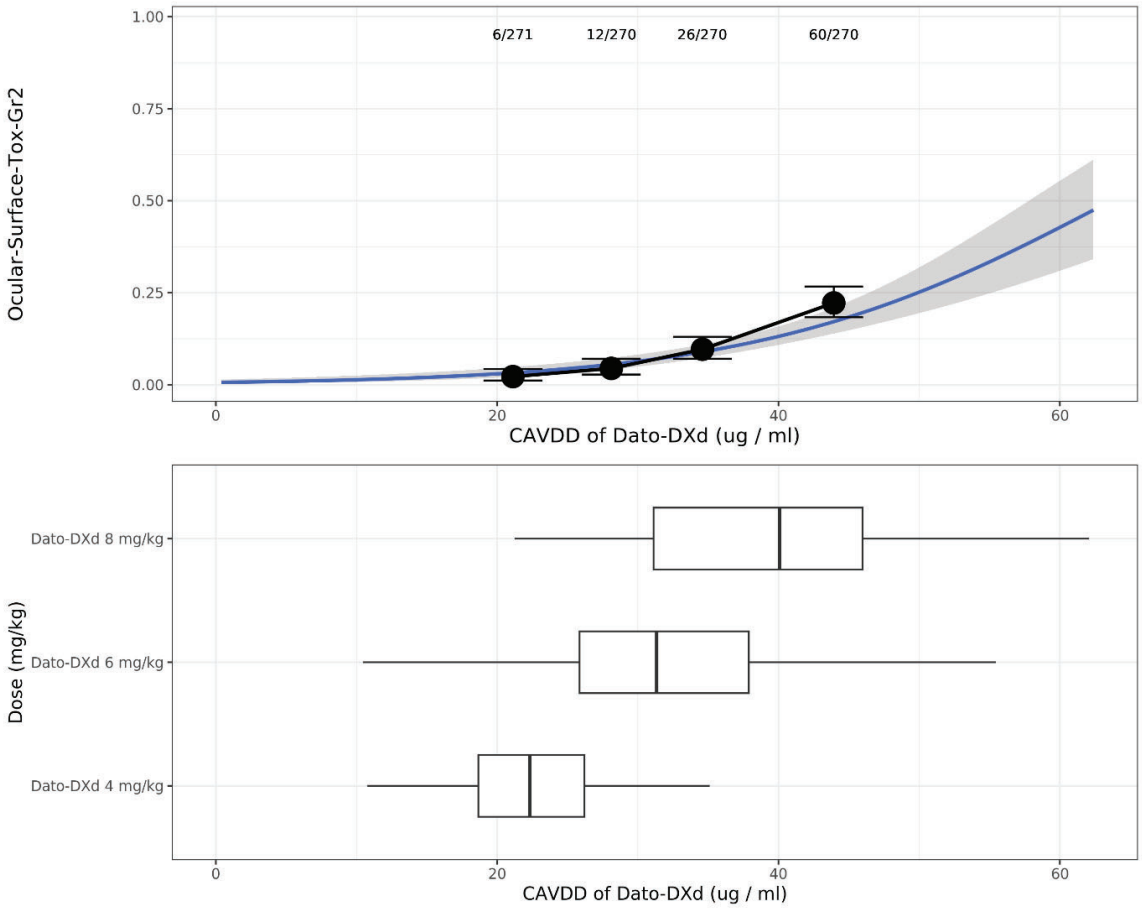
Gr = grade.
All pooled subjects were stratified into exposure quartiles.
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile (n = 1081); Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of Dato-DXd; Smoothed lines represent observed proportions of event fitted by GLM; Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 30

図 2.7.2.3-16　治験薬と関連のある ILD のロジスティック回帰分析



ILD = interstitial lung disease.
All pooled subjects were stratified into exposure quartiles.
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile (n = 1081); Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of Dato-DXd; Smoothed lines represent observed proportions of event fitted by GLM; Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 33

図 2.7.2.3-17　眼表面毒性（Grade 2 以上）のロジスティック回帰分析



CAVDD = average plasma concentration; Gr = grade.
All pooled subjects were stratified into exposure quartiles.
Circles represent observed proportions of event per exposure quartile; Fractions indicate the total number of events over the total number of subjects within the exposure quartile (n = 1081); Horizontal boxplots show the exposure for 4, 6, and 8 mg/kg of Dato-DXd; Smoothed lines represent observed proportions of event fitted by GLM; Vertical error bars and the grey shaded region around the GLM curve represent the 95% CI of the observed data.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 38

3.5.3　曝露-反応解析の結論

- HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした曝露-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 患者を含む）の 2 試験を対象にした解析を実施したところ、結果は類似していた。
- 曝露指標に基づき四分位により層別した PFS に対する Kaplan-Meier 曲線から、Dato-DXd の曝露と PFS の間に関連性があることが示唆された。ベースラインの腫瘍サイズが PFS の統計学的に有意な（$P < 0.001$）共変量として特定されたが、曝露は PFS の統計学的に有意な共変量とはならなかった。
- 曝露指標に基づき四分位により層別した OS に対する Kaplan-Meier 曲線から、Dato-DXd の曝露上昇に伴い、OS が改善する傾向が認められた。また、Dato-DXd

の曝露は OS の統計学的に有意な共変量であることが示された。これにより、曝露上昇に伴い死亡リスクが低下する可能性が示唆された。ただし、評価期間が短いため、解釈には注意が必要である。

- Dato-DXd の曝露上昇に伴い、奏効率が改善する傾向が認められたが、ロジスティック回帰分析では曝露と奏効率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（$P > 0.001$）。これは、解析を実施するための利用可能な曝露範囲が限られていたことによるものと考えられる。また、他に統計学的に有意な共変量は特定されなかった。
- 複数の用量（4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg）を投与された NSCLC 患者を対象とした解析では、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められ、効果は 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 及び奏功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。
- PFS、OS、及び奏効率は、いずれも曝露が最も低い四分位群で効果が低い傾向にあったが、その他の四分位群の効果は同程度であった。追加検討の結果、曝露が最も低い四分位群は、ベースラインの腫瘍サイズが大きく、ベースラインのアルブミン値が低い傾向があり、見かけの曝露-反応関係は被験者の状態と交絡している可能性が考えられた。
- 安全性の曝露-反応解析では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、口腔粘膜炎／口内炎（全 Grade 及び Grade 2 以上）、眼表面毒性（全 Grade 及び Grade 2 以上）で統計学的に有意な（$P < 0.01$）曝露-反応関係が認められた。
- 治験薬と関連のある ILD 及び投与中止に至った有害事象に関しては、統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。なお、治験薬と関連のある ILD が認められた被験者の数は限定的であった（TB01 試験の 352 名のうち 9 名、並びに TB01 試験、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験からなるデータセットの 1081 名のうち 54 名）。
- 有効性及び安全性の曝露-反応解析の結果は、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者においても NSCLC 患者と同様に 6.0 mg/kg が良好なベネフィット・リスクバランスを示す用量であることを支持するものである。

3.6　日本人と非日本人の比較

3.6.1　薬物動態

3.6.1.1　ノンコンパートメント解析による比較

3 試験の併合解析（TL01 試験、TL05 試験、及び TP01 試験）のデータを用いて、日本人と非日本人の Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK を比較した（表 2.7.2.3-9）。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したとき、Dato-DXd の Tmax の中央値は約 2 時間、t1/2 の平均値は約 5 日であり、日本人と非日本人で同程度であった。Dato-

DXd の Cmax 及び AUCtau の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したとき、総抗 TROP2 抗体の Tmax の中央値及び t1/2 の平均値は、Dato-DXd と同様に約 2 時間及び約 5 日であった。総抗 TROP2 抗体の Cmax 及び AUCtau の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したとき、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、t1/2 の平均値は日本人及び非日本人で Dato-DXd と同程度（約 5.5 日）であった。Tmax が日本人と非日本人でわずかに異なったのは、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。DXd の Cmax 及び AUCtau の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった。

表 2.7.2.3-9　Cycle 1 での Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータ（実施国別）

	Country	Cmax (μg/mL)[a]	Tmax (h)	AUCtau (μg·d/mL)[b]	t1/2 (d)
Dato-DXd	Japan	n = 47 158 (26)	n = 47 2.02 (1.55, 22.10)	n = 45 709 (164)	n = 45 4.89 (0.96)
	Non-Japan	n = 150 156 (33.4)	n = 150 2.02 (1.50, 192.45)	n = 148 700 (237)	n = 147 4.85 (1.10)
総抗 TROP2 抗体	Japan	n = 47 157 (28.2)	n = 47 2.02 (1.55, 22.10)	n = 46 735 (184)	n = 46 5.29 (1.25)
	Non-Japan	n = 150 157 (33.4)	n = 150 2.00 (1.50, 192.45)	n = 149 737 (242)	n = 148 5.24 (1.30)
DXd	Japan	n = 47 3.35 (2.63)	n = 47 7.00 (3.00, 70.25)	n = 45 21.4 (17.5)	n = 45 5.73 (0.98)
	Non-Japan	n = 151 3.58 (5.61)	n = 151 22.40 (2.78, 192.82)	n = 138 20.2 (11.8)	n = 134 5.52 (1.06)

a: ng/mL for DXd
b: ng·d/mL for DXd
平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.5.3-2 Table 5.8.1, Table 5.8.2, Table 5.8.3

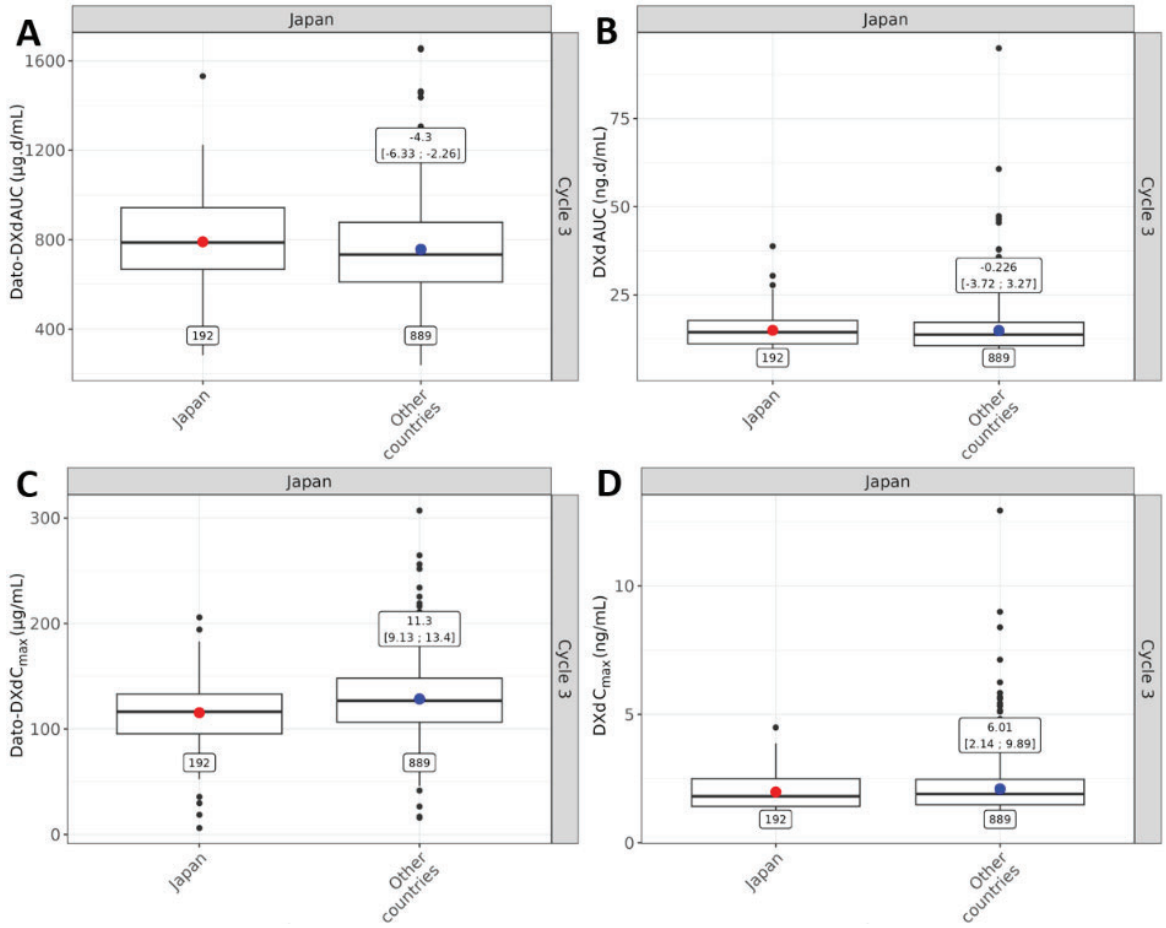
3.6.1.2　PPK 解析による比較

日本人及び非日本人の Dato-DXd 及び DXd の曝露を PPK 解析で比較した。

PPK 解析で、Dato-DXd 及び DXd のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として実施国が選択されたが、非日本に対する日本の Dato-DXd 及び DXd の AUCss は 0.8 倍～1.25 倍の範囲内であった。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したとき、個別 post-hoc 推定値に基づく Dato-DXd 及び DXd の曝露（Cmaxss 及び AUCss）は、日本とその他の実施国で同程度であった（図 2.7.2.3-18）。

図 2.7.2.3-18　実施国（日本と非日本）で層別した定常状態での
Dato-DXd と DXd 曝露の box plot



A = Third-cycle AUC of Dato-DXd by Japan vs. other countries
B = Third-cycle AUC of DXd by Japan vs. other countries
C = Third-cycle Cmax of Dato-DXd by Japan vs. other countries
D = Third-cycle Cmax of DXd by Japan vs. other countries
Numbers [brackets] above the boxes represent the percent change in AUC (with 95% CI) in other categories relative to the most prevalent category; Numbers below represent the number of patients in each category; Red and blue dots represent the mean exposure in the most prevalent category and in other categories, respectively.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 24

3.6.2　曝露-反応関係

3.6.2.1　　有効性

PFS、OS、及び奏効率の曝露-反応関係に及ぼす実施国の影響を検討した結果、実施国は統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

3.6.2.2　　安全性

安全性（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、口腔粘膜炎／口内炎、治験薬と関連のある ILD、及び眼表面毒性）の曝露-反応関係に及ぼす実

施国の影響を検討した。Grade 3 以上の有害事象で日本を含む実施国で日本人が統計学的に有意な共変量として選択され、日本で有害事象発現割合が低下した。

3.7　薬物動態及び薬力学評価に基づく用法・用量設定

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する Dato-DXd の推奨用法・用量は、1 回 6.0 mg/kg を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静脈内投与とした。なお、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 分まで短縮できる。TB01 試験及び TP01 試験の有効性及び安全性データ、並びに PPK 解析、及び曝露-反応解析の結果から、Dato-DXd を 6.0 mg/kg 投与したときのベネフィット・リスクバランスは良好であり、高用量は有害事象のリスクが上昇し、低用量は有効性が低下すると考えられた。Dato-DXd の用法・用量設定根拠の概要を以下に、詳細を 5.3.5.3-6 に示す。

6.0 mg/kg は、最大耐用量である 8.0 mg/kg よりも 33%低い。また、6.0 mg/kg の投与は TB01 試験だけでなく、NSCLC 患者及び TNBC 患者を対象とした他の複数の試験において、比較的良好な忍容性を示し、安全性は管理可能であった。4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群と比較した 8 mg/kg 群の安全性の結果は以下のとおりであった。

- 4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群に比べ、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い
- 4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群に比べ、脱毛症、疲労、嘔吐、発疹、ドライアイ、及び貧血の発現割合が高い
- 4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群に比べ、Grade 5 の治験薬と関連のある ILD を含む治験薬と関連のある ILD の発現割合及び Grade が数値的に高い

これらの結果は、Dato-DXd 又は DXd の曝露と 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という曝露-反応解析の結果からも裏付けられている。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は 6.9（5.7～7.4）ヵ月であり、奏効率（95% CI）は 36.4（31.4～41.3）%であった。医師選択化学療法群との有効性の差は統計学的に有意であり、Dato-DXd の 6.0 mg/kg 投与は臨床的に意味のある有効性を示した。

TB01 試験では、Dato-DXd の投与量が 6.0 mg/kg のみであり、曝露範囲が狭かったため、曝露と奏効率及び PFS の間に統計学的に有意な関係が認められなかったと考えられる。また、曝露とベースライン腫瘍サイズなどの背景因子との交絡により、解釈がさらに複雑になっている。しかし、NSCLC 患者を対象として 4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、及び 8.0 mg/kg の Dato-DXd が投与された TP01 試験では、6 mg/kg 群は 4 mg/kg 群と比較してより良好な有効性を示した。4 mg/kg 群、6 mg/kg 群、及び 8.0 mg/kg 群での BICR 評価に基づく奏効率（95%CI）はそれぞれ、22.0（11.5～36.0）%、26.0（14.6～40.3）%、及び 23.8（14.9～34.6）%であった。BICR 評価に基づく PFS の中央値は、6 mg/kg 群（6.9 ヵ月、95%CI: 2.7 ヵ月～8.8 ヵ月）が 4 mg/kg 群（4.3 ヵ月、95%CI: 2.9 ヵ月～6.9 ヵ月）及び 8 mg/kg 群（5.2 ヵ月、95%CI: 4.1 ヵ月～7.1 ヵ月）と比較して数値的に長かった。

NSCLC 患者（592 名）での有効性の曝露-反応解析では、Cavg と奏効率の間に統計学的に有意な関係が認められた。モデルから予測された 4 mg/kg 群に対する 6 mg/kg 群及び 8 mg/kg 群の奏効率のオッズ比はそれぞれ 1.35、1.72 倍であり、用量が高いほど奏効率が改善されることが示された。また、奏効率の薬剤効果モデルの 50%効果濃度は 0.00404 mg/mL であった。Dato-DXd の Cavg の中央値が 6.0 mg/kg で 0.0289 mg/mL、8.0 mg/kg で 0.0407 mg/mL であることを考慮すると、6.0 mg/kg でほとんどの被験者において最大の薬剤効果が達成されると考えられる。したがって、投与量を 8.0 mg/kg に増やしても、より大きな抗腫瘍効果は生じないと予想される。

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。非臨床試験の結果からも、NSCLC 及び乳癌のモデルマウスにおいて、同じ投与量（10.0 mg/kg）で同程度の有効性が示された。

また、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした TGI モデル解析では、4.0 mg/kg と比較して 6.0 mg/kg の方がより良好な腫瘍縮小効果を示すことが示唆された。これは NSCLC 患者を対象とした TGI モデル解析結果と一致している。

以上より、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、非臨床試験の結果を総合的に評価して、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者において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。

4.　特別な試験

4.1　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。結果の詳細は 5.3.5.3-3 に示し、概要を以下に示す。

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。抗 Dato-DXd 抗体陽性の被験者では、そのほとんどで抗 Dato-DXd 抗体は治験治療下で検出された。併合解析では、合計 26 名の被験者で中和抗体が検出され、このうち 23 名は治験治療下で検出された。

TB01 試験及び併合解析より、Dato-DXd に対する免疫原性応答は一時的であることが示された。ベースライン時に抗 Dato-DXd 抗体が陰性又はベースライン時の抗 Dato-DXd 抗体のデータがなく、ベースライン後に陽性となった被験者では、抗 Dato-DXd 抗体が陽性であった期間の中央値は 0.0329 ヵ月（1 日）であり、多くの被験者は 1 時点のみで抗 Dato-DXd 抗

体が検出された。

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 に対して 30～120.0 の範囲であり、minimum required dilution の 2 段階希釈以内と低値であった。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。

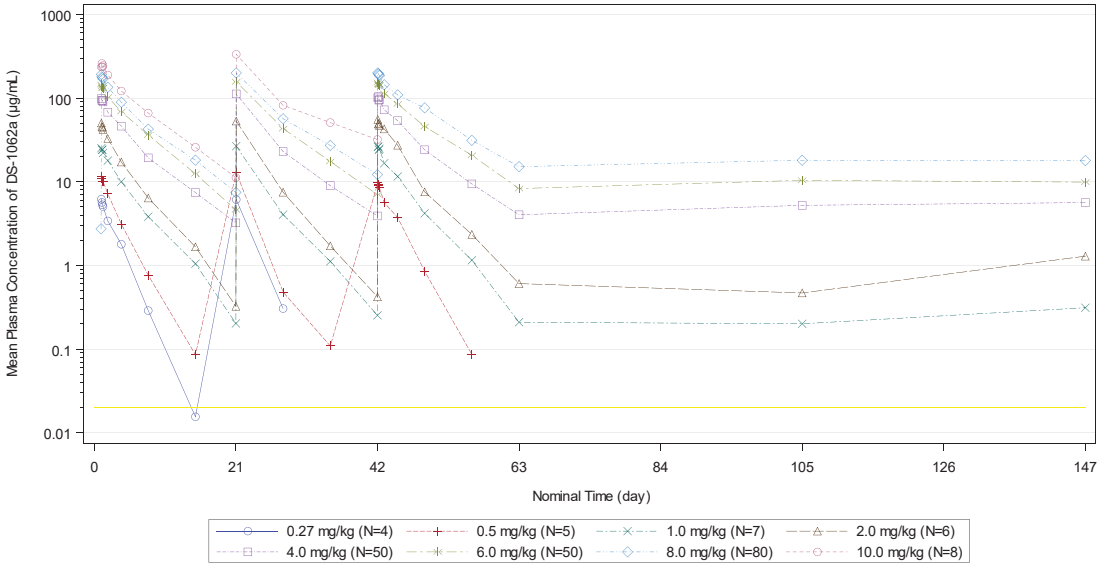
5. 参考文献

1. Shimomura A, Takano T, Takahashi S, et al. Effect of trastuzumab deruxtecan on QT/QTc interval and pharmacokinetics in HER2-positive or HER2-low metastatic/unresectable breast cancer. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(1):160-9.
2. Liang S, Lu Y, Tajima N, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of Dato-DXd in patients with advanced or metastatic NSCLC [Internet]. ACoP13. 2022; PMX-280 [cited 2024 Jan 23]. Available from: www.go-acop.org/?abstract=280.
3. Gupta A, Unadkat JD, Mao Q. Interactions of azole antifungal agents with the human breast cancer resistance protein (BCRP). J Pharm Sci. 2007;96(12):3226-35.
4. Food and Drug Administration: For Healthcare Professionals | FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems [Internet]. [cited 2023 Oct 20]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems.
5. Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, et al. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). J Pharmacolo Exp Ther. 2004;310(1):334-41.

6. 付録

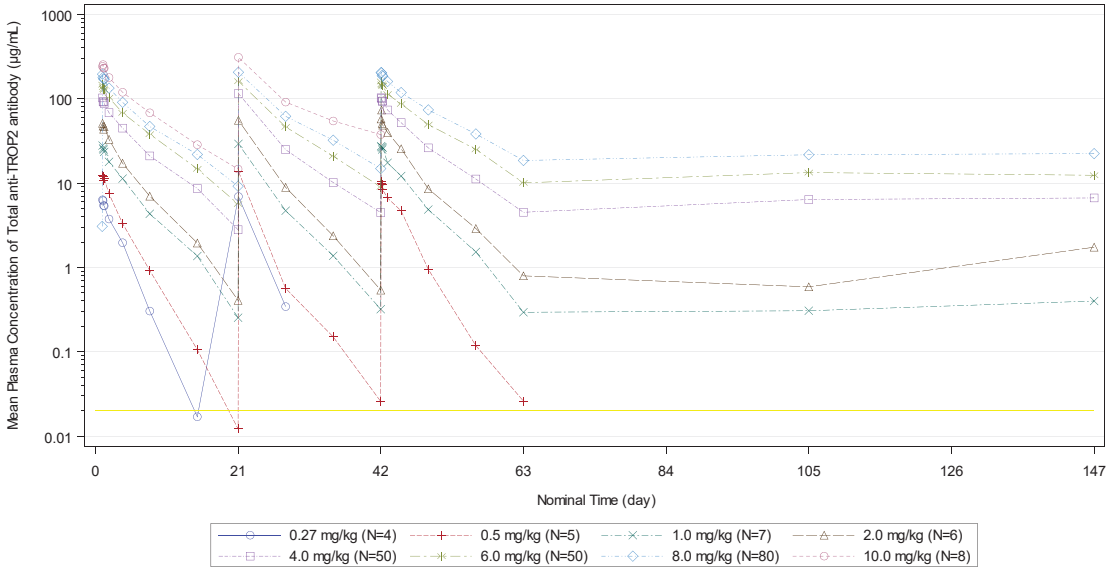
図 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の平均濃度推移（Log-Linear Scale）：TP01 試験（薬物動態解析対象集団）

Dato-DXd (µg/mL)



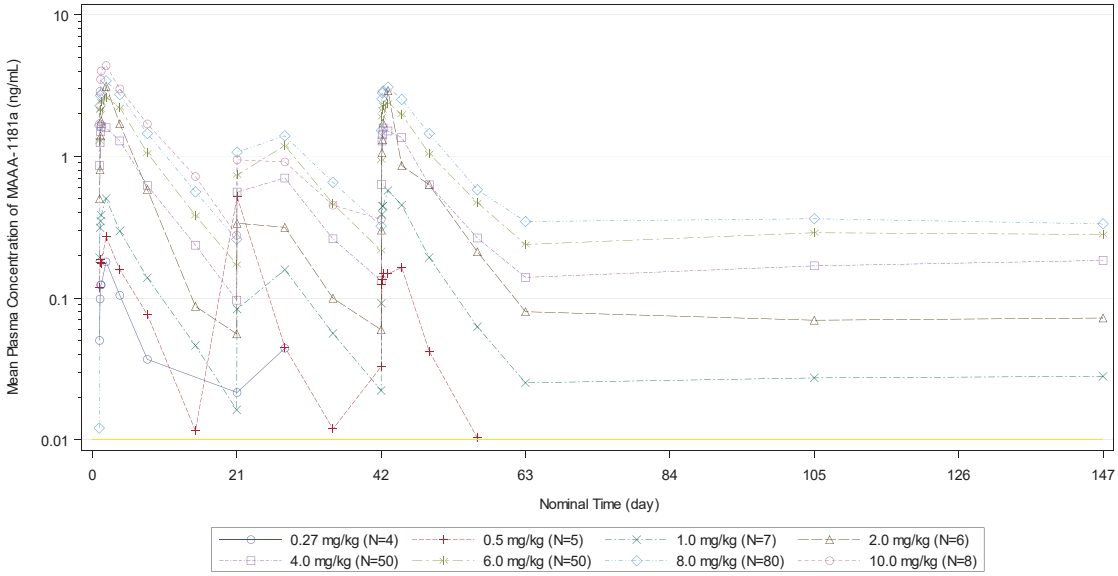
Yellow line indicates lower limit of quantitation (Dato-DXd = 0.02 µg/mL).

総抗 TROP2 抗体 (µg/mL)



Yellow line indicates lower limit of quantitation (total anti-TROP2 antibody = 0.02 µg/mL).

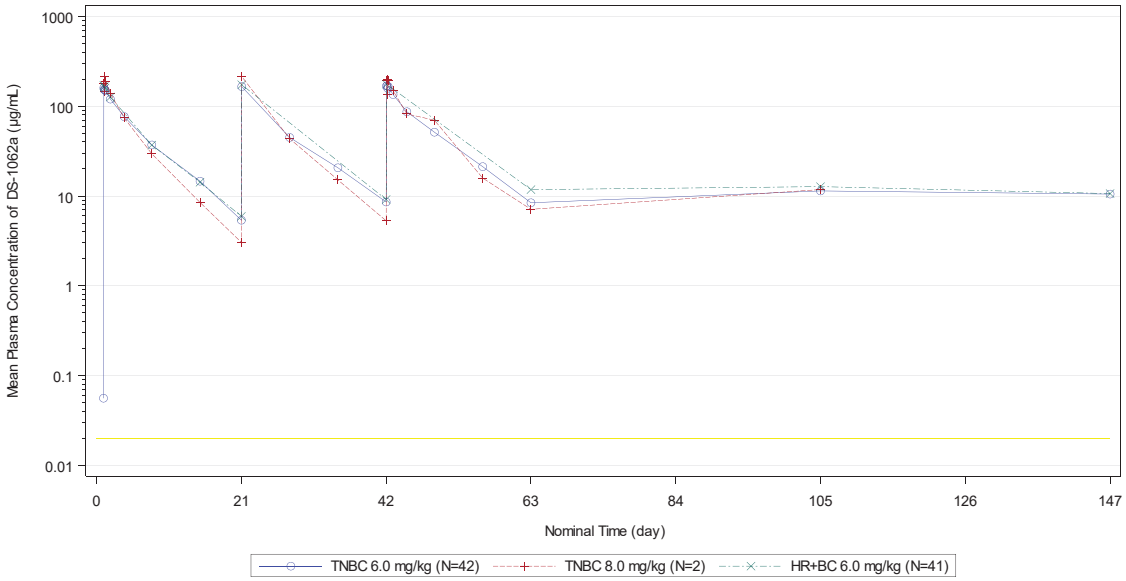
DXd (ng/mL)



Yellow line indicates lower limit of quantitation (DXd = 0.01 ng/mL).
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.3.5.6.1

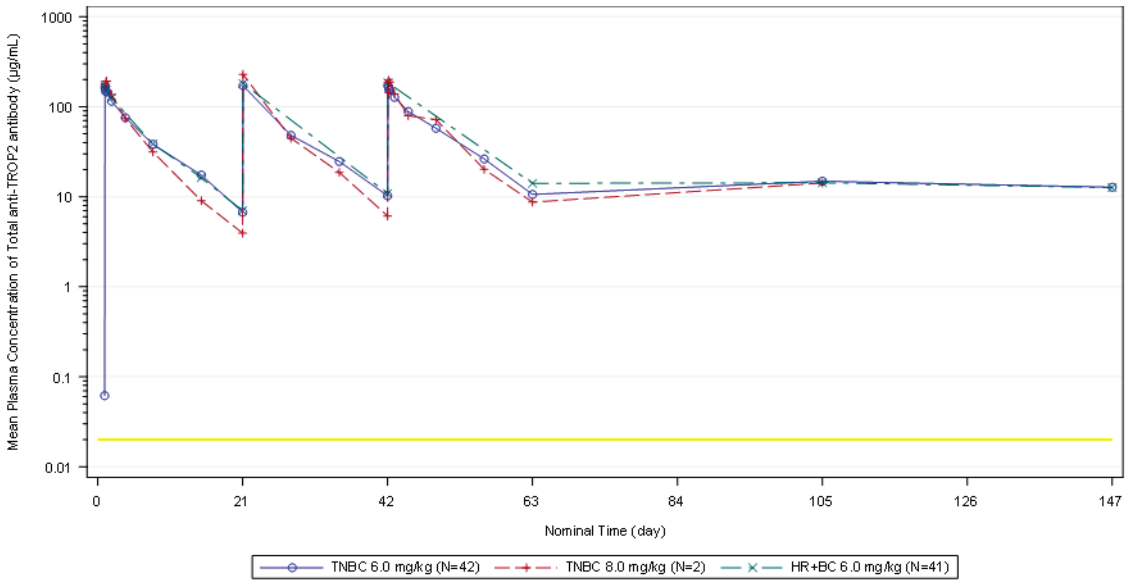
図 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の平均濃度推移（Log-Linear Scale）: TP01 試験（薬物動態解析対象集団）

Dato-DXd (µg/mL)



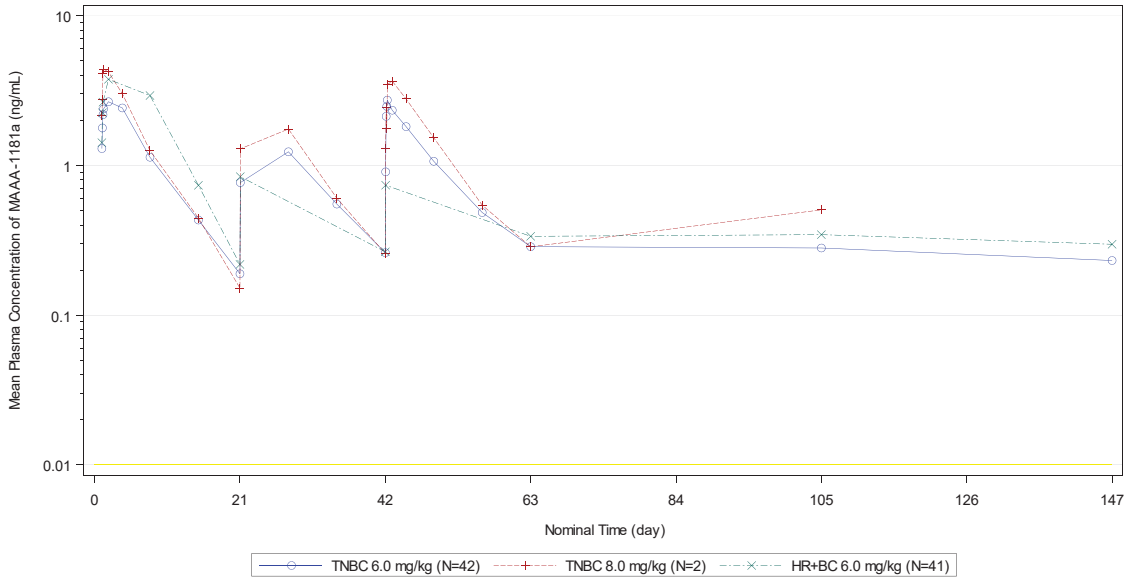
Yellow line indicates lower limit of quantitation (Dato-DXd = 0.02 µg/mL).

総抗 TROP2 抗体 (µg/mL)



Yellow line indicates lower limit of quantitation (total anti-TROP2 antibody = 0.02 µg/mL).

DXd (ng/mL)



Yellow line indicates lower limit of quantitation (DXd = 0.01 ng/mL).
Source: 5.3.3.2-2 Figure 14.3.5.6.1

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（1/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd (Cycle 1)	0.27 mg/kg	n = 4 6.17 (1.52) 6.04 (24.4)	n = 4 1.83 (1.65, 2.00) NA	n = 4 12.6 (4.72) 12.0 (38.9)	n = 4 12.5 (4.80) 11.8 (40.1)	n = 4 1.57 (0.330) 1.54 (22.1)	n = 4 24.1 (8.94) 22.8 (40.1)	n = 4 51.7 (12.4) 50.6 (24.3)
	0.5 mg/kg	n = 5 11.8 (2.48) 11.6 (21.5)	n = 5 1.78 (1.77, 6.97) NA	n = 5 27.8 (8.24) 26.8 (31.9)	n = 5 27.7 (8.40) 26.6 (33.1)	n = 5 1.98 (0.488) 1.93 (27.1)	n = 5 19.6 (6.74) 18.8 (33.1)	n = 5 49.8 (7.38) 49.4 (15.2)
	1.0 mg/kg	n = 6 25.4 (4.14) 25.1 (16.6)	n = 6 1.87 (1.67, 5.03) NA	n = 6 88.4 (26.0) 84.3 (37.8)	n = 6 89.4 (26.6) 85.1 (38.4)	n = 6 3.06 (0.758) 2.95 (31.5)	n = 6 12.5 (5.70) 11.7(38.4)	n = 6 48.4 (5.99) 48.1 (12.4)
	2.0 mg/kg	n = 6 51.6 (10.4) 50.8 (19.6)	n = 6 1.77 (1.67, 2.12) NA	n = 6 155 (49.6) 149 (32.2)	n = 6 156 (51.5) 150 (33.0)	n = 6 2.96 (0.777) 2.88 (26.2)	n = 6 13.9 (4.46) 13.3 (33.0)	n = 6 51.5 (7.84) 51.0 (15.8)
	4.0 mg/kg	n = 49 103 (22.4) 101 (19.6)	n = 49 2.02 (1.55, 7.08) NA	n = 49 436 (129) 419 (29.5)	n = 46 460 (151) 439 (31.4)	n = 47 4.72 (1.11) 4.59 (24.7)	n = 46 9.53 (2.90) 9.11 (31.4)	n = 46 56.9 (10.6) 55.9 (19.0)
	6.0 mg/kg	n = 50 148 (29.9) 145 (20.4)	n = 50 2.03 (1.65, 192) NA	n = 49 677(279) 639 (33.4)	n = 46 681 (177) 658 (27.2)	n = 48 4.82 (0.975) 4.71 (22.8)	n = 46 9.45 (2.66) 9.12 (27.2)	n = 46 59.1 (12.3) 57.9 (21.1)
	8.0 mg/kg	n = 74 194 (39.7) 190 (20.6)	n = 74 1.97 (0.800, 7.13) NA	n = 73 882 (229) 854 (26.2)	n = 69 959 (261) 925 (27.6)	n = 73 5.54 (1.34) 5.38 (24.9)	n = 69 8.97 (2.47) 8.65 (27.6)	n = 69 62.6 (15.7) 60.9 (23.9)
	10.0 mg/kg	n = 8 271 (36.4) 269 (14.0)	n = 8 3.08 (1.83, 6.92) NA	n = 8 1280 (187) 1270 (14.9)	n = 7 1370 (245) 1350 (18.2)	n = 8 5.19 (1.35) 5.02 (29.1)	n = 7 7.53 (1.35) 7.43 (18.2)	n = 7 52.9 (8.70) 52.3 (16.3)

NA: not applicable, STD: 標準偏差（standard deviation）, a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd., Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（2/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd (Cycle 3)	0.27 mg/kg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0.5 mg/kg	n = 1 9.69 (NC) 9.69 (NC)	n = 1 0.783 (0.783, 0.783) NA	n = 1 24.1 (NC) 24.1 (NC)	NA	n = 1 2.18 (NC) 2.18 (NC)	n = 1 20.7 (NC) 20.7 (NC)	n = 1 61.7 (NC) 61.7 (NC)
	1.0 mg/kg	n = 5 27.0 (3.35) 26.8 (12.8)	n = 5 2.98 (0.717, 5.03) NA	n = 5 91.8 (36.0) 83.6 (57.7)	NA	n = 5 2.87 (0.877) 2.73 (39.2)	n = 5 13.7 (9.26) 12.0 (57.7)	n = 5 49.7 (13.6) 48.5 (24.4)
	2.0 mg/kg	n = 4 56.6 (11.0) 55.8 (20.1)	n = 4 0.875 (0.817, 5.13) NA	n = 4 189 (82.7) 177 (44.0)	NA	n = 4 3.20 (1.00) 3.09 (30.8)	n = 4 12.1 (4.78) 11.3 (44.0)	n = 4 47.1 (8.37) 46.5 (18.0)
	4.0 mg/kg	n = 31 108 (32.9) 105 (25.1)	n = 31 1.83 (0.667, 7.20) NA	n = 31 518 (129) 500 (28.3)	NA	n = 30 5.37 (1.25) 5.24 (22.6)	n = 31 8.33 (2.60) 8.00 (28.3)	n = 30 56.6 (11.2) 55.6 (19.4)
	6.0 mg/kg	n = 31 160 (34.4) 156 (25.3)	n = 31 0.900 (0.633, 7.07) NA	n = 31 861 (251) 825 (31.2)	NA	n = 31 5.55 (1.15) 5.43 (21.2)	n = 31 7.62 (2.46) 7.28 (31.2)	n = 28 56.8 (15.8) 55.0 (25.2)
	8.0 mg/kg	n = 32 215 (53.2) 209 (23.1)	n = 32 1.44 (0.0333, 6.88) NA	n = 30 1270 (338) 1230 (25.4)	NA	n = 29 6.90 (1.71) 6.72 (23.3)	n = 30 6.71 (1.59) 6.51 (25.4)	n = 26 60.1 (11.5) 58.9 (21.6)
	10.0 mg/kg	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（3/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
総抗 TROP2 抗体 (Cycle 1)	0.27 mg/kg	n = 4 6.40 (1.48) 6.29 (21.8)	n = 4 2.56 (1.75, 3.25) NA	n = 4 13.6 (4.71) 13.0 (35.4)	n = 4 13.5 (4.80) 12.9 (36.5)	n = 4 1.56 (0.360) 1.53 (24.1)	NA	NA
	0.5 mg/kg	n = 5 12.5 (2.28) 12.4 (18.7)	n = 5 1.78 (1.77, 6.97) NA	n = 5 30.5 (7.51) 29.7 (26.8)	n = 5 30.5 (7.76) 29.6 (28.2)	n = 5 2.21 (0.543) 2.15 (29.1)	NA	NA
	1.0 mg/kg	n = 6 28.9 (2.78) 28.8 (10.0)	n = 6 1.90 (1.67, 5.02) NA	n = 6 98.3 (27.3) 94.0 (36.7)	n = 6 99.5 (28.1) 95.1 (37.4)	n = 6 3.16 (0.767) 3.06 (31.2)	NA	NA
	2.0 mg/kg	n = 6 51.7 (7.51) 51.3 (13.8)	n = 6 1.78 (1.67, 3.22) NA	n = 6 162 (41.7) 158 (26.1)	n = 6 164 (44.2) 159 (27.1)	n = 6 3.12 (0.836) 3.03 (26.3)	NA	NA
	4.0 mg/kg	n = 49 106 (24.7) 104 (21.2)	n = 49 2.02 (1.55, 7.08) NA	n = 48 445 (112) 431 (26.5)	n = 47 474 (126) 457 (28.2)	n = 48 4.90 (0.893) 4.82 (17.9)	NA	NA
	6.0 mg/kg	n = 50 150 (31.3) 147 (21.1)	n = 50 2.00 (1.65, 192) NA	n = 50 699 (289) 655 (36.9)	n = 46 722 (204) 694 (29.4)	n = 49 5.06 (1.15) 4.91 (26.7)	NA	NA
	8.0 mg/kg	n = 74 198 (41.6) 193 (21.7)	n = 74 1.97 (0.800, 7.03) NA	n = 73 948 (237) 919 (25.7)	n = 69 1040 (285) 999 (28.3)	n = 73 6.02 (1.56) 5.85 (24.0)	NA	NA
	10.0 mg/kg	n = 8 268 (41.0) 265 (16.1)	n = 8 2.01 (1.83, 4.92) NA	n = 8 1300 (229) 1280 (17.1)	n = 7 1440 (306) 1410 (21.1)	n = 8 5.73 (1.82) 5.48 (33.6)	NA	NA

NA: not applicable, STD: 標準偏差（standard deviation）a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd., Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（4/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
総抗 TROP2 抗体 (Cycle 3)	0.27 mg/kg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0.5 mg/kg	n = 1 10.3 (NC) 10.3 (NC)	n = 1 0.783 (0.783, 0.783) NA	n = 1 28.1 (NC) 28.1 (NC)	NA	n = 1 2.38 (NC) 2.38 (NC)	NA	NA
	1.0 mg/kg	n = 5 28.2 (3.12) 28.1 (11.4)	n = 5 0.733 (0.667, 5.03) NA	n = 5 103 (35.5) 96.8 (43.5)	NA	n = 5 3.09 (0.949) 2.94 (39.1)	NA	NA
	2.0 mg/kg	n = 4 77.3 (38.6) 71.5 (46.1)	n = 4 1.93 (0.833, 3.17) NA	n = 4 199 (81.8) 188 (40.1)	NA	n = 4 3.38 (1.10) 3.25 (32.1)	NA	NA
	4.0 mg/kg	n = 31 107 (17.5) 106 (16.2)	n = 31 1.73 (0.600, 7.00) NA	n = 31 539 (144) 518 (30.6)	NA	n = 30 5.60 (1.22) 5.47 (22.1)	NA	NA
	6.0 mg/kg	n = 31 165 (36.4) 160 (25.5)	n = 31 0.900 (0.633, 6.92) NA	n = 31 928 (264) 891 (30.0)	NA	n = 31 5.91 (1.21) 5.78 (21.6)	NA	NA
	8.0 mg/kg	n = 32 215 (55.0) 209 (23.3)	n = 32 1.57 (0.650, 6.85) NA	n = 31 1380 (409) 1330 (28.9)	NA	n = 31 7.42 (1.66) 7.24 (22.2)	NA	NA
	10.0 mg/kg	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（5/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
DXd (Cycle 1)	0.27 mg/kg	n = 4 0.190 (0.0760) 0.178 (43.7)	n = 4 23.3 (5.00, 23.8) NA	n = 3 0.834 (0.364) 0.772 (53.7)	n = 1 0.441 (NC) 0.441 (NC)	n = 1 2.54 (NC) 2.54 (NC)	NA	NA
	0.5 mg/kg	n = 5 0.261 (0.127) 0.242 (41.7)	n = 5 24.3 (23.7, 30.5) NA	n = 2 1.90 (1.03) 1.75 (62.3)	n = 2 1.96 (1.02) 1.82 (59.3)	n = 2 3.80 (1.27) 3.69 (35.2)	NA	NA
	1.0 mg/kg	n = 6 0.506 (0.152) 0.487 (31.5)	n = 6 23.3 (3.08, 24.1) NA	n = 6 2.73 (0.835) 2.64 (28.8)	n = 6 2.86 (0.918) 2.75 (30.2)	n = 6 4.40 (1.01) 4.28 (27.8)	NA	NA
	2.0 mg/kg	n = 6 2.77 (4.38) 1.45 (141)	n = 6 23.0 (4.98, 25.7) NA	n = 6 12.6 (17.2) 7.80 (116)	n = 6 12.9 (17.4) 8.07 (114)	n = 6 4.22 (0.836) 4.16 (19.1)	NA	NA
	4.0 mg/kg	n = 49 1.79 (0.770) 1.66 (40.7)	n = 49 7.17 (2.95, 49.0) NA	n = 47 11.6 (4.04) 11.0 (34.1)	n = 43 12.3 (4.51) 11.6 (35.1)	n = 43 5.47 (0.817) 5.41 (15.0)	NA	NA
	6.0 mg/kg	n = 50 3.13 (2.23) 2.73 (51.8)	n = 50 23.2 (3.05, 94.5) NA	n = 45 19.2 (6.74) 18.0 (38.3)	n = 44 20.6 (7.51) 19.3 (39.1)	n = 44 5.50 (0.851) 5.44 (15.3)	NA	NA
	8.0 mg/kg	n = 76 3.62 (1.81) 3.27 (45.8)	n = 76 23.6 (3.05, 98.7) NA	n = 73 25.5 (11.9) 23.6 (39.0)	n = 69 27.3 (9.62) 25.8 (34.8)	n = 72 6.25 (1.29) 6.13 (20.9)	NA	NA
	10.0 mg/kg	n = 8 4.48 (2.66) 3.99 (50.8)	n = 8 15.5 (4.92, 94.5) NA	n = 8 32.6 (10.5) 31.2 (32.1)	n = 6 33.8 (10.9) 32.5 (30.6)	n = 8 6.82 (2.46) 6.48 (34.7)	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）, a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd., Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-1　NSCLC 患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（6/6）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	210 (113/97); NSCLC; 61.4 (28 to 84)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
DXd (Cycle 3)	0.27 mg/kg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0.5 mg/kg	n = 1 0.164 (NC) 0.164 (NC)	n = 1 47.2 (47.2, 47.2) NA	n = 0 NC NC	NA	n = 0 NC NC	NA	NA
	1.0 mg/kg	n = 5 0.575 (0.176) 0.556 (29.9)	n = 5 23.5 (22.2, 47.5) NA	n = 5 3.70 (1.54) 3.46 (41.6)	NA	n = 5 4.60 (0.983) 4.49 (25.7)	NA	NA
	2.0 mg/kg	n = 4 2.37 (2.81) 1.54 (128)	n = 4 24.3 (23.1, 52.1) NA	n = 4 13.1 (12.7) 9.78 (98.3)	NA	n = 4 5.04 (1.15) 4.94 (23.0)	NA	NA
	4.0 mg/kg	n = 31 1.69 (0.686) 1.57 (39.7)	n = 31 7.08 (2.95, 74.9) NA	n = 30 12.4 (4.80) 11.7 (34.9)	NA	n = 24 6.15 (1.01) 6.08 (15.4)	NA	NA
	6.0 mg/kg	n = 31 2.63 (0.918) 2.49 (34.8)	n = 31 7.23 (4.83, 51.2 NA)	n = 29 19.2 (6.51) 18.1 (35.6)	NA	n = 29 6.88 (1.55) 6.72 (22.6)	NA	NA
	8.0 mg/kg	n = 32 3.41 (1.49) 3.16 (40.2)	n = 32 7.08 (2.83, 67.2) NA	n = 30 25.9 (10.3) 24.4 (35.7)	NA	n = 27 7.49 (1.90) 7.29 (23.5)	NA	NA
	10.0 mg/kg	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（1/3）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-2		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	44 (0/44); TNBC; 52.5 (32 to 82) 41 (1/40); HR+BC; 56.4 (33 to 75) 85 (1/84); TNBC and HR+ BC; 54.3 (32 to 82)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (µg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (µg·d/mL)	AUCinf (µg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd (Cycle 1)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 41 166 (32.4) 163 (19.1)	n = 41 2.00 (1.50, 22.1) NA	n = 40 765 (177) 744 (25.3)	n = 40 810 (197) 785 (26.5)	n = 40 5.04 (0.845) 4.96 (18.0)	n = 40 7.92 (2.36) 7.64 (26.5)	n = 40 50.9 (10.6) 49.9 (20.2)
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 212 (NC) NC (NC)	n = 2 3.96 (3.12, 4.80) NA	n = 2 711 (NC) NC (NC)	n = 2 730 (NC) NC (NC)	n = 2 3.74 (NC) NC (NC)	n = 2 13.1 (NC) NC (NC)	n = 2 53.4 (NC) NC (NC)
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 41 172 (28.6) 170 (16.9)	n = 41 1.97 (1.62, 5.02) NA	n = 41 796 (203) 768 (28.7)	n = 41 844 (235) 809 (31.2)	n = 41 4.93 (1.35) 4.69 (35.9)	n = 41 7.79 (2.80) 7.41 (31.2)	n = 41 46.0 (8.33) 45.3 (18.3)
Dato-DXd (Cycle 3)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 17 176 (24.7) 174 (14.7)	n = 17 2.93 (0.567, 7.17) NA	n = 17 957 (178) 942 (18.3)	NA	n = 17 5.66 (0.692) 5.62 (12.9)	n = 17 6.47 (1.15) 6.37 (18.3)	n = 17 48.4 (6.73) 47.9 (13.6)
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 201 (NC) NC (NC)	n = 2 3.09 (3.07, 3.12) NA	n = 2 916 (NC) NC (NC)	NA	n = 2 4.53 (NC) NC (NC)	n = 2 11.6 (NC) NC (NC)	n = 2 61.3 (NC) NC (NC)
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（2/3）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title	Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)			Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-2		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors	two-part, multicenter, open-label, multiple dose	44 (0/44); TNBC; 52.5 (32 to 82) 41 (1/40); HR+BC; 56.4 (33 to 75) 85 (1/84); TNBC and HR+ BC; 54.3 (32 to 82)			IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
総抗 TROP2 抗体 (Cycle 1)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 41 168 (29.0) 165 (17.7)	n = 41 1.98 (1.50, 22.1) NA	n = 40 787 (179) 765 (25.2)	n = 40 850 (212) 823 (27.1)	n = 40 5.62 (1.10) 5.52 (20.3)	NA	NA
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 197 (NC) NC (NC)	n = 2 3.96 (3.12, 4.80) NA	n = 2 721 (NC) NC (NC)	n = 2 748 (NC) NC (NC)	n = 2 4.05 (NC) NC (NC)	NA	NA
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 41 172 (29.5) 170 (17.1)	n = 41 1.92 (1.50, 5.03) NA	n = 41 821 (220) 790 (29.9)	n = 40 866 (243) 829 (31.8)	n = 41 5.26 (1.62) 4.99 (37.6)	NA	NA
総抗 TROP2 抗体 (Cycle 3)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 17 178 (26.8) 176 (15.7)	n = 17 1.70 (0.500, 7.17) NA	n = 17 1030 (208) 1010 (20.6)	NA	n = 17 6.12 (0.997) 6.04 (16.6)	NA	NA
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 197 (NC) NC (NC)	n = 2 3.09 (3.07, 3.12) NA	n = 2 940 (NC) NC (NC)	NA	n = 2 5.11 (NC) NC (NC)	NA	NA
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculate, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-2　乳癌患者での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK の要約（薬物動態解析対象集団）: TP01 試験（3/3）

Study TP01								
Location in CTD		Study Title		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-2		Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors		two-part, multicenter, open-label, multiple dose	44 (0/44); TNBC; 52.5 (32 to 82) 41 (1/40); HR+BC; 56.4 (33 to 75) 85 (1/84); TNBC and HR+ BC; 54.3 (32 to 82)		IV infusion once on Day 1 of each 21-day cycle **Dose Escalation**: Dose levels from 0.27 to 10 mg/kg **Dose Expansion**: 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg	
PK Parameter, Arithmetic Mean (STD) [a] GeoMean (CV%)		Cmax [b] (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau [c] (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
DXd (Cycle 1)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 42 3.06 (2.99) 2.55 (55.1)	n = 42 22.1 (3.13, 94.8) NA	n = 40 21.1 (17.3) 18.5 (45.4)	n = 39 22.8 (17.5) 20.3 (43.6)	n = 40 5.97 (1.14) 5.86 (20.3)	NA	NA
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 4.39 (NC) NC (NC)	n = 2 6.88 (6.87, 6.88) NA	n = 2 26.4 (NC) NC (NC)	n = 2 27.4 (NC) NC (NC)	n = 2 4.61 (NC) NC (NC)	NA	NA
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 41 4.71 (9.97) 3.07 (74.4)	n = 41 22.1 (2.83, 193) NA	n = 37 22.3 (10.1) 20.7 (40.0)	n = 36 24.7 (10.8) 23.0 (38.5)	n = 36 5.83 (1.15) 5.72 (20.1)	NA	NA
DXd (Cycle 3)	6.0 mg/kg (TNBC)	n = 17 2.73 (1.13) 2.52 (42.7)	n = 17 7.08 (4.32, 69.6) NA	n = 15 20.0 (6.02) 19.2 (29.2)	NA	n = 15 7.41 (1.41) 7.29 (18.3)	NA	NA
	8.0 mg/kg (TNBC)	n = 2 3.85 (NC) NC (NC)	n = 2 27.8 (7.10, 48.5) NA	n = 2 26.1 (NC) NC (NC)	NA	n = 1 7.60 (NC) NC (NC)	NA	NA
	6.0 mg/kg (HR+ BC)	n = 0 NC (NC) NC (NC)	n = 0 NC (NC) NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	n = 0 NC (NC) NC (NC)	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculated, STD: 標準偏差（standard deviation）
a: median (min, max) for Tmax, b: ng/mL for DXd., c: ng d/mL for DXd.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.3.5.3

表 2.7.2.6-3　NSCLC 患者に To-be-marketed Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での血漿中 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TL01 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)[a]	Tmax (h)	AUCtau (μg·d/mL)[b]	AUCinf (μg·d/mL)[b]	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd	N = 20	N = 20	N = 19	N = 19	N = 19	N = 19	N = 19
	144 (32.8) 141 (21.0)	2.50 (1.58, 6.70)	586 (201) 560 (30.7)	612 (221) 581 (32.4)	4.30 (1.09) 4.16 (27.8)	10.9 (3.16) 10.4 (33.0)	61.0 (13.5) 59.5 (23.9)
総抗 TROP2 抗体	N = 20	N = 20	N = 19	N = 19	N = 19	NA	NA
	137 (30.8) 134 (20.8)	2.19 (1.58, 5.17)	657 (234) 624 (33.3)	695 (263) 656 (35.6)	4.68 (1.21) 4.52 (28.8)		
DXd	N = 20	N = 20	N = 18	N = 16	N = 16	NA	NA
	2.81 (1.60) 2.51 (48.3)	5.94 (3.00, 46.25)	16.3 (5.74) 15.4 (37.2)	17.3 (6.05) 16.3 (37.2)	4.91 (1.13) 4.79 (23.1)		

上段: 平均値（標準偏差）、下段: 幾何平均値（幾何 CV%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
NA: not applicable
a: DXd では ng/mL
b: DXd では ng· d/mL
Source: 5.3.5.4-1 Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, Table 14.4.2.3

表 2.7.2.6-4　NSCLC 患者に Dato-DXd 6.0 mg/kg 投与時の Cycle 1 での Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、DXd の PK パラメータ: TL05 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)[a]	Tmax (h)	AUCtau (μg·d/mL)[b]	AUCinf (μg·d/mL)[b]	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Dato-DXd	N = 45	N = 45	N = 44	N = 43	N = 44	N = 43	N = 43
	150 (29.0) 147 (19.3)	2.02 (1.57, 22.48)	636 (161) 614 (29.1)	667 (177) 641 (30.6)	4.91 (0.99) 4.80 (23.5)	9.85 (3.63) 9.38 (30.4)	58.8 (11.9) 57.7 (20.5)
総抗 TROP2 抗体	N = 45	N = 45	N = 45	N = 43	N = 45	NA	NA
	149 (30.2) 146 (19.8)	2.33 (1.65, 22.48)	691 (171) 667 (29.1)	738 (195) 708 (31.5)	5.35 (1.20) 5.20 (25.8)		
DXd	N = 45	N = 45	N = 43	N = 43	N = 43	NA	NA
	3.64 (2.67) 3.12 (54.9)	7.00 (2.78, 71.62)	21.4 (18.3) 18.6 (46.8)	22.8 (19.1) 19.9 (46.5)	5.31 (0.81) 5.25 (15.2)		

上段: 平均値（標準偏差）、下段: 幾何平均値（幾何 CV%）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
NA: not applicable
a: DXd では ng/mL
b: DXd では ng·d/mL
Source: 5.3.5.4-2 Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, Table 14.4.2.3

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画.....8
1.1.1 試験デザイン・試験治療と用法用量.....8
1.1.1.1 TROPION-Breast01 試験.....8
1.1.1.2 TROPION-PanTumor01 試験.....9
1.1.2 対象被験者.....10
1.1.3 有効性評価項目.....13
1.1.3.1 有効性評価項目の算出方法.....13
1.1.4 統計解析手法.....15
1.1.4.1 TROPION-Breast01 試験.....15
1.1.4.2 TROPION-PanTumor01 試験.....16
2. 個々の試験結果の要約.....17
2.1 TROPION-Breast01 試験.....17
2.2 TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）.....17
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....19
3.1 TROPION-Breast01 試験.....19
3.1.1 対象集団.....19
3.1.1.1 被験者の内訳及び曝露状況.....19
3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性.....22
3.1.1.3 試験登録時の疾患特性.....24
3.1.1.4 前治療.....26
3.1.2 主要評価項目の結果.....27
3.1.2.1 BICR 評価に基づく無増悪生存期間.....27
3.1.2.2 全生存期間.....31
3.1.3 有効性の副次評価項目の結果.....33
3.1.3.1 治験責任医師評価に基づく無増悪生存期間.....33
3.1.3.2 奏効率.....34
3.1.3.3 奏効期間.....36
3.1.3.4 病勢コントロール率.....37
3.1.3.5 最初の後治療までの期間（TFST）.....38
3.1.3.6 2 回目の後治療までの期間（TSST）.....39
3.1.3.7 治験責任医師評価に基づく第 2 無増悪生存期間（PFS2）.....40
3.1.3.8 EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質.....41
3.1.4 サブグループ解析.....42

3.1.4.1　BICR 評価に基づく無増悪生存期間のサブグループ解析 42
3.1.4.2　全生存期間のサブグループ解析 46
3.1.5　日本人集団の成績 46
3.1.5.1　被験者の内訳及び曝露状況 46
3.1.5.2　被験者背景 46
3.1.5.3　有効性の結果 47
3.1.6　その他の解析 52
3.2　TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者） 53
3.2.1　対象集団 53
3.2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況 53
3.2.1.2　人口統計学的特性 53
3.2.1.3　前治療 53
3.2.2　有効性の結果 53
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
5.　効果の持続、耐薬性 57
6.　参考文献 57

表一覧

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧 7
表 2.7.3.1-2　TB01 試験及び TP01 試験の主な選択基準・除外基準の一覧 11
表 2.7.3.1-3　TB01 試験及び TP01 試験（乳癌患者）の有効性評価項目 13
表 2.7.3.1-4　主な有効性評価項目の算出方法 14
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳: TB01 試験 20
表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01 試験（FAS） 23
表 2.7.3.3-3　試験登録時の疾患特性: TB01 試験（FAS） 25
表 2.7.3.3-4　前治療の内訳: TB01 試験（FAS） 26
表 2.7.3.3-5　BICR 評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS） 28
表 2.7.3.3-6　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の感度分析: TB01 試験（FAS） 30
表 2.7.3.3-7　全生存期間: TB01 試験（FAS） 32
表 2.7.3.3-8　治験責任医師評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS） 34
表 2.7.3.3-9　BICR 評価に基づく奏効率: TB01 試験（FAS） 35
表 2.7.3.3-10　BICR 評価に基づく最良総合効果: TB01 試験（FAS） 36
表 2.7.3.3-11　BICR 評価に基づく奏効期間: TB01 試験（FAS） 37
表 2.7.3.3-12　BICR 評価に基づく病勢コントロール率: TB01 試験（FAS） 38
表 2.7.3.3-13　最初の後治療までの期間: TB01 試験（FAS） 39

表 2.7.3.3-14　2 回目の後治療までの期間: TB01 試験（FAS） 40
表 2.7.3.3-15　第 2 無増悪生存期間: TB01 試験（FAS） 41
表 2.7.3.3-16　BICR 評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS、日本人集団） 48
表 2.7.3.3-17　全生存期間: TB01 試験（FAS、日本人集団） 50
表 2.7.3.3-18　最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床的有効率: TP01 試験（FAS） 54
表 2.7.3.3-19　奏効期間、効果発現までの期間: TP01 試験（FAS） 55
表 2.7.3.3-20　無増悪生存期間: TP01 試験（FAS） 55
表 2.7.3.3-21　生存期間: TP01 試験（FAS） 56

図一覧

図 2.7.3.1-1　TROPION-Breast01 試験デザイン 9
図 2.7.3.1-2　TROPION-PanTumor01 試験デザイン 10
図 2.7.3.3-1　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS） .29
図 2.7.3.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS） 33
図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01 試験（FAS） 43
図 2.7.3.3-4　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線:　TB01 試験（FAS、日本人集団） 49
図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS、日本人集団） 51

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO-CAP	American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists guidelines	米国臨床腫瘍学会 - 米国病理学会のガイドライン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BC	breast cancer	乳癌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BOR	best objective response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有効率
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
Dato-DXd	datopotamab deruxtecan	ダトポタマブ デルクステカン
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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	hormone receptor	ホルモン受容体
ICC	Investigator's Choice Chemotherapy	医師選択化学療法
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
Inv	investigator	治験責任医師
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
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	—
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NYHA	New York Heart Association	—
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed death receptor-1	—
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
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
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Q3W	every 3 weeks	3 週 1 回
Q6W	every 6 weeks	6 週 1 回
Q9W	every 9 weeks	9 週 1 回
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire	コア 30 項目生活の質質問票
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）Ver.1.1

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TFST	time to first subsequent therapy	最初の後治療までの期間
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 to deterioration	悪化までの期間
TTR	time to response	効果発現までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

－：該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
Dato-DXd（DS-1062a）	TROP2 を標的とした抗体薬物複合体（薬物抗体比: 約 4）、ダトポタマブデルクステカン（遺伝子組換え）

1. 背景及び概観

本申請でダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する Dato-DXd の有効性は、HR 陽性、HER2 陰性乳癌患者を対象とした第 III 相試験（TROPION-Breast01 試験、以下 TB01 試験）の成績から主に評価した。また、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）の展開用量パートに登録された HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の成績を有効性の補足的な評価に用いた。TB01 試験及び TP01 試験のデータは併合せず、両試験の成績をそれぞれ示した。

日本人での有効性は、TB01 試験で日本で組み入れられた被験者の成績から評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号	実施国又は地域	試験課題名	対象被験者	試験デザイン	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量	登録被験者数（日本人被験者[a]数）	データカットオフ日
TROPION-Breast01 D9268C00001 TB01 5.3.5.1-1	日本を含むアジア、北米、南米、欧州、及びアフリカ	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	手術不能又は転移性乳癌に対して 1～2 レジメンの全身化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者	国際共同、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照	主要: • BICR 評価に基づく PFS • OS 副次: 治験責任医師評価に基づく PFS、BICR／治験責任医師評価に基づく確定奏効率、奏効期間、及び病勢コントロール率、並びに TFST、TSST、PFS2、及び PRO	中止基準に該当するまで投与を継続	Dato-DXd: 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与 医師選択化学療法: • カペシタビン: 1000 又は 1250 mg/m^2 を 1 日 2 回、2 週間経口投与し、3 週目は休薬のサイクルを繰り返す。 • ゲムシタビン: 1000 mg/m^2 を 3 週に 2 回（1、8 日目）点滴静脈内投与 • エリブリンメシル酸塩: 1.4 mg/m^2 を 3 週に 2 回（1、8 日目）点滴静脈内投与 • ビノレルビン: 25 mg/m^2 を 3 週に 2 回（1、8 日目）点滴静脈内投与	Dato-DXd 群: 365 名（32 名） 医師選択化学療法群: 367 名（38 名）	2023/7/17
TROPION-PanTumor01 DS1062-A-J101 TP01 5.3.3.2-2（乳癌コホート）	日本及び米国	Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors	切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を含む進行性の固形癌患者	多施設共同、非盲検	BICR／治験責任医師評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率、奏効期間、効果発現までの期間、及び PFS、並びに OS	許容できない毒性の発現、疾患進行、死亡、又は同意撤回まで投与を継続	Dato-DXd を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。1 回投与量は以下のとおりであった。 用量漸増パート: • NSCLC コホート 0.27、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、及び 10.0 mg/kg • 乳癌コホート（TNBC 患者） 6.0 及び 8.0 mg/kg 展開用量パート: • NSCLC コホート 4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg • 乳癌コホート（HR 陽性 HER2 陰性患者） 6.0 mg/kg	HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者: 41 名（6 名）	20[redacted][b]

BICR: 盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review）、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）、PFS2: 第 2 無増悪生存期間（second progression-free survival）、PRO: 患者報告アウトカム（patient-reported outcome）、TFST: 最初の後治療までの期間（time to first subsequent therapy）、TNBC: トリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer）、TSST: 2 回目の後治療までの期間（time to second subsequent therapy）
a: 日本で組み入れられた被験者
b: 乳癌コホート（TNBC 患者及び HR 陽性 HER2 陰性患者）のデータカットオフ日

1.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン及び試験計画

1.1.1　試験デザイン・試験治療と用法用量

1.1.1.1　TROPION-Breast01 試験

TB01 試験は、手術不能又は転移性乳癌に対して 1～2 レジメンの全身化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象として、Dato-DXd の有効性、安全性、及び薬物動態を医師選択化学療法との比較で評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験であり、日本を含むアジア、北米、南米、欧州、及びアフリカで実施した。

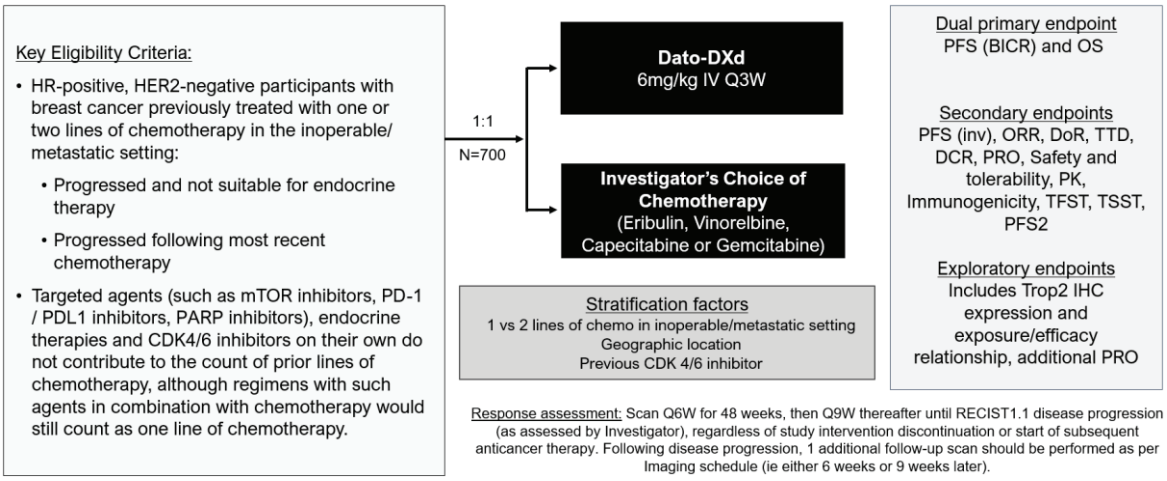
本試験の適格性を満たした被験者は、Dato-DXd 群又は医師選択化学療法群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。層別因子として、前治療の化学療法のレジメン数（1 又は 2）、地域（地域 1［米国、カナダ、欧州］又は地域 2［世界のその他の地域］）、サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6 阻害剤の使用歴の有無を設定した。手術不能又は転移性乳癌に対して 2 レジメンの化学療法歴がある被験者の上限は 50%、CDK4/6 阻害剤の使用歴がない被験者の上限は 49%とした。

約 700 名が無作為割付され、Dato-DXd 群の約 350 名には Dato-DXd 6.0 mg/kg が 3 週間に 1 回点滴静脈内投与され、医師選択化学療法群の約 350 名には以下のいずれかの薬剤が投与された。

- カペシタビン: 1000 又は 1250 mg/m^2 を 1 日 2 回、2 週間経口投与し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。投与量は実施医療機関の基準に従って選択する。
- ゲムシタビン: 1000 mg/m^2 を 1、8 日目に点滴静脈内投与し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
- エリブリンメシル酸塩: 1.4 mg/m^2 を 1、8 日目に点滴静脈内投与し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
- ビノレルビン: 25 mg/m^2 を 1、8 日目に点滴静脈内投与し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

TB01 試験のデザインを図 2.7.3.1-1 に示す。

図 2.7.3.1-1　TROPION-Breast01 試験デザイン



BICR = blinded independent central review; CDK = cyclin-dependent kinase; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hormone receptor; IHC = immunohistochemistry; inv = investigator; mTOR = mammalian target of rapamycin; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PARP = poly (ADP-ribose) polymerase; PD-1 = programmed death receptor-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PFS = progression-free survival; PFS2 = second progression-free survival; PK = pharmacokinetics; PRO = patient-reported outcome; Q3W = every 3 weeks; Q6W = every 6 weeks; Q9W = every 9 weeks; RECIST v1.1= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TFST = time to first subsequent therapy; TSST = time to second subsequent therapy; TTD = time to deterioration

1.1.1.2　TROPION-PanTumor01 試験

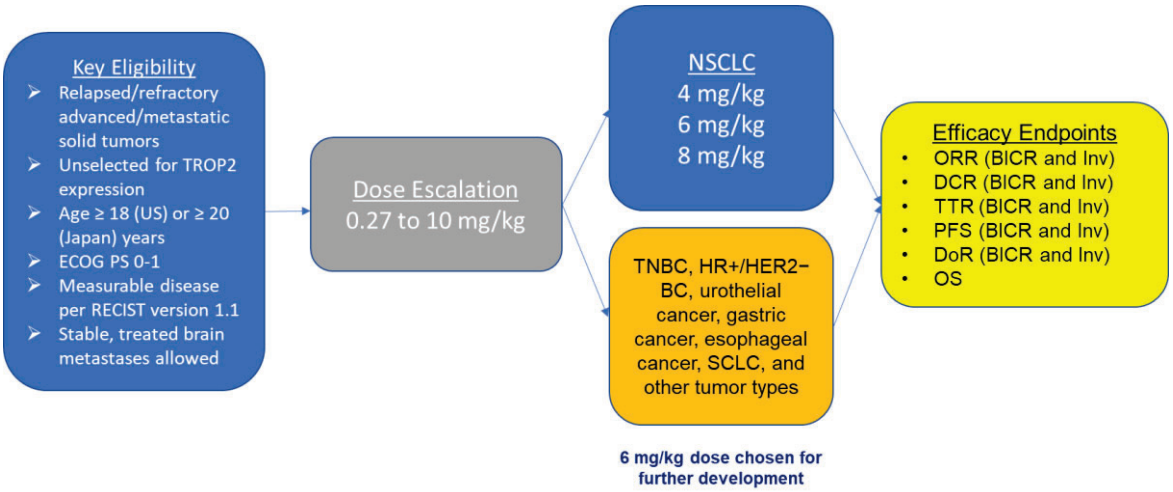
TP01 試験は、標準的治療法に不応となった又は再発した、もしくは標準的治療法のない進行性の固形癌患者を対象として、Dato-DXd の安全性、忍容性、及び最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を検討する第 I 相、多施設共同、非盲検試験であり、日本及び米国で実施した。

TP01 試験は、Dato-DXd の安全性及び忍容性の検討、MTD の検討、及び展開用量パートの推奨用量の検討を目的とする用量漸増パート並びにさらなる Dato-DXd の安全性及び有効性を検討する展開用量パートで構成された。用量漸増パートでの Dato-DXd の投与量は、進行 NSCLC 患者を対象に 0.27 mg/kg から開始し、escalation with overdose control の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデルを用いて 10.0 mg/kg まで増量した。6.0 mg/kg で 1 名、10.0 mg/kg で 2 名の被験者に用量制限毒性が認められ、MTD は 8.0 mg/kg と判断された。

切除不能又は転移性の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は、展開用量パートに 41 名が組み入れられ、すべての被験者に Dato-DXd 6.0 mg/kg が 3 週に 1 回点滴静脈内投与された。

TP01 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。

図 2.7.3.1-2　TROPION-PanTumor01 試験デザイン



BICR = blinded independent central review; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR(+)/HER2(-)BC = hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer; Inv = investigator; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC = small cell lung cancer; TNBC = triple-negative breast cancer; TROP2 = trophoblast cell surface antigen 2; TTR = time to response; US = United States

1.1.2　対象被験者

TB01 試験及び TP01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）の主な選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　TB01 試験及び TP01 試験の主な選択基準・除外基準の一覧（1/2）

	TB01 試験	TP01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）
主な選択基準	18 歳以上	18 歳以上
	Cycle 1 Day 1 前 28 日以内に、手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌を有することが確認されている • ASCO-CAP ガイドラインに従い、実施医療機関の検査結果に基づき、HR 陽性（ER 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（IHC 法にて 0 又は 1+、もしくは IHC 2+かつ ISH 法にて HER2 陰性）であることが確認されている • 転移性乳癌に対する ER/PgR の結果が複数ある場合、直近の検査結果を用いる	登録前 28 日以内に、切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌であることが確認されている • 病理診断により、ASCO-CAP ガイドラインに基づき IHC 法にて 0 又は 1+、もしくは IHC 2+かつ ISH 法にて HER2 陰性であることが確認されている • ER 及び／又は PgR 陽性（がん細胞核の 1%以上が免疫反応性と定義される）。
	• 手術不能又は転移性乳癌の前治療として 1～2 レジメンの標準化学療法歴を有する • 治験責任（分担）医師により、内分泌療法で進行した及び内分泌療法が適応とならないと判断されている • 治験責任（分担）医師により医師選択化学療法として記載されている化学療法薬（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン、ゲムシタビン）のいずれかが適応となると判断されている 標的薬（例: mTOR 阻害剤、PD-1／PD-L1 阻害剤、PARP 阻害剤）、内分泌療法、及び CDK4/6 阻害剤自体は化学療法歴にはカウントしないが、それらの薬剤を転移に対する化学療法と併用した場合は 1 レジメンの化学療法とみなす	• 少なくとも 1 レジメン以上の内分泌療法にて原疾患が増悪し、治験責任（分担）医師により追加の内分泌療法による効果が見込めないと判断され、内分泌療法に抵抗性又は難治性であることが記録されている。 • 進行又は転移性乳癌の前治療として 1～3 レジメンの化学療法歴を有する （ただし、CDK4/6 阻害剤は化学療法として数えない）
	初回投与前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な骨髄機能が維持されている • 血小板数: 100,000/mm^3 以上 • ヘモグロビン: 9.0 g/dL 以上 • 好中球絶対数: 1500/mm^3 以上	Cycle 1 Day 1 前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な骨髄機能が維持されている • 血小板数: 100,000/mm^3 以上 • ヘモグロビン: 8.5 g/dL 以上 • 好中球絶対数: 1500/mm^3 以上
	初回投与前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な臓器機能が維持されている • AST 及び ALT が ULN の 3 倍以下（肝転移がある場合は、ULN の 5 倍以下） • TBL が ULN の 1.5 倍以下（肝転移がない場合）又は ULN の 3 倍以下（ベースライン時にジルベール症候群［非抱合型高ビリルビン血症］又は肝転移が確認されている場合）	Cycle 1 Day 1 前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な臓器機能が維持されている • AST 及び ALT が ULN の 3 倍以下（肝転移がある場合は、ULN の 5 倍以下） • TBL が ULN の 1.5 倍以下（肝転移がない場合）又は ULN の 3 倍未満（ベースライン時にジルベール症候群［非抱合型高ビリルビン血症］又は肝転移が確認されている場合）
	初回投与前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な臓器機能が維持されている • クレアチニンクリアランス[a]が 30 mL/min 以上	Cycle 1 Day 1 前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な臓器機能が維持されている • クレアチニンクリアランス[a]が 30 mL/min 以上
	−	Cycle 1 Day 1 前 7 日以内に以下の基準を満たし、十分な臓器機能が維持されている • 国際標準比／プロトロンビン時間、及び活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下

表 2.7.3.1-2　TB01 試験及び TP01 試験の主な選択基準・除外基準の一覧（2/2）

	TB01 試験	TP01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）
主な選択基準	初回投与前 28 日以内の検査[b]で左室駆出率が 50%以上	登録前 28 日以内の検査[b]で左室駆出率が 50%以上
	RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する	
	ECOG PS が 0 又は 1	
	放射線治療の急性毒性から回復しており、ステロイドや抗けいれん薬による治療を要さない既治療の腫瘍による脊髄圧迫又は臨床的に非活動性の脳転移の既往を有する	−
主な除外基準	−	無治療で臨床症状を伴う、もしくはコルチコステロイドや抗けいれん薬などの治療を必要とする脊髄圧迫又は活動性の中枢神経系転移を有する
	• Cycle 1 Day 1 前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞又はコントロール不良／不安定狭心症、うっ血性心不全（NYHA 分類クラス II～IV）、コントロール不良又は重大な不整脈、コントロール不良の高血圧（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超）を含むコントロール不良又は重大な心臓病を有する • スクリーニング時の 12 誘導心電図（3 回測定）の結果、QTcF 470 ms 超	• Cycle 1 Day 1 前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞又はコントロール不良／不安定狭心症を含むコントロール不良又は重大な心臓病を有する • スクリーニング時の 12 誘導心電図（3 回測定）の結果、QTcF 470 ms 超 • うっ血性心不全（NYHA 分類クラス II～IV）、コントロール不良又は重大な不整脈、コントロール不良の高血圧（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超）の既往を有する
	ステロイドによる治療を要する（非感染性の）間質性肺疾患／肺臓炎の既往を有する、間質性肺疾患／肺臓炎を合併している、又はスクリーニング期間中の画像検査で間質性肺疾患／肺臓炎の疑いを否定できない	
	臨床的に重要な角膜疾患を有する	
	HR 陽性 HER2 陰性乳癌以外の悪性腫瘍の既往を有する[c]	

ASCO-CAP: 米国臨床腫瘍学会‐米国病理学会のガイドライン（American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists guidelines）、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status、ER: エストロゲン受容体（estrogen receptor）、IHC: 免疫組織化学染色（immunohistochemistry）、ISH: in situ ハイブリダイゼーション（in situ hybridization）、mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin）、NYHA: New York Heart Association、PARP: ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（poly [ADP-ribose] polymerase）、PgR: プロゲステロン受容体（progesterone receptor）、QTcF: Fridericia 法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula）、RECIST v1.1: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）Ver.1.1（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1）、ULN: 基準値上限（upper limit of normal）

a: Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。

b: 心エコー又はマルチゲート収集法のいずれかに限る。

c: TP01 試験では、過去 3 年以上再発を認めない適切に切除された非黒色腫皮膚癌、完治した上皮内癌、又は完治したその他固形癌を除く。TB01 試験では TP01 試験の基準に加えて、過去 3 年以上再発を認めない根治が見込める治療が行われた皮膚基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く。

1.1.3　有効性評価項目

TB01 試験及び TP01 試験の評価項目のうち、本申請の有効性評価に用いた項目の一覧を表 2.7.3.1-3 に示す。

腫瘍評価は、TB01 試験では無作為割付から 48 週間は 6 週ごと、それ以降は 9 週ごとに、TP01 試験では 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 週ごとに実施した。いずれの試験でも CT 又は MRI の結果をもとに、RECIST v1.1 に準じて実施した。

表 2.7.3.1-3　TB01 試験及び TP01 試験（乳癌患者）の有効性評価項目

試験略名	評価項目
TB01 試験	主要評価項目: PFS（BICR 評価に基づく）、OS 副次評価項目: 確定奏効率、奏効期間、及び病勢コントロール率（BICR／治験責任医師評価に基づく）、PFS（治験責任医師評価に基づく）、TFST、TSST、PFS2、PRO（EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD）
TP01 試験	確定奏効率、病勢コントロール率、臨床的有効率、奏効期間、効果発現までの期間、及び PFS（BICR／治験責任医師評価に基づく）、OS

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer、GHS/QOL: 全般的健康状態／生活の質（global health status/quality of life）、QLQ-C30: コア 30 項目生活の質質問票（30-item core quality of life questionnaire）、TTD: 悪化までの期間（time to deterioration）

1.1.3.1　有効性評価項目の算出方法

TB01 試験及び TP01 試験で用いた主な有効性評価項目の算出方法を表 2.7.3.1-4 に示す。

TB01 試験では、奏効率は確定及び未確定の完全奏効（complete response: CR）／部分奏効（partial response: PR）を用いて評価したが、本モジュールでは確定 CR/PR に基づく結果を示す。TB01 試験のその他の腫瘍縮小効果判定から算出する評価項目（病勢コントロール率、奏効期間など）及び TP01 試験では、確定 CR/PR を用いて評価した。

表 2.7.3.1-4　主な有効性評価項目の算出方法

評価項目	定義
無増悪生存期間（PFS）	無作為化日（TB01 試験）又は治験薬の初回投与日（TP01 試験）から RECIST に基づく PD 判定日又は死亡日（死因を問わず）までの期間
全生存期間（OS）	無作為化日（TB01 試験）又は治験薬の初回投与日（TP01 試験）から死亡日（死因を問わず）までの期間
奏効率 [a]	最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合
奏効期間 [a]	CR 又は PR が認められた被験者で、CR 又は PR が確認された日から PD が初めて確認された日、又は死亡日（死因を問わず）までの期間
病勢コントロール率 [a]	最良総合効果が CR、PR、又は SD であった被験者の割合
臨床的有効率 [a]	最良総合効果が CR 又は PR、もしくは 6 ヵ月以上 SD であった被験者の割合（TP01 試験でのみ評価）
最初の後治療までの期間（TFST）	無作為化日から、割り付けられた治療の中止後に最初の後治療を開始した日、又は死亡日（死因を問わず）までの期間（TB01 試験でのみ評価）
2 回目の後治療までの期間（TSST）	無作為化日から、最初の後治療の中止後に 2 回目の後治療を開始した日、又は死亡日（死因を問わず）までの期間（TB01 試験でのみ評価）
第 2 無増悪生存期間（PFS2）	無作為化日から、2 回目の病勢進行（最初の後治療後に初めて認められた病勢進行イベント）又は死亡日（死因を問わず）までの期間（TB01 試験でのみ評価）
悪化までの期間（TTD）	無作為化日から、ベースラインからの変化量が臨床的に意味のある悪化の閾値に達するまでの期間（TB01 試験でのみ評価）

腫瘍縮小効果の判定基準（CR、PR、SD、及び PD）は RECIST v1.1 に準じる。
PD: 進行（progressive disease）、SD: 安定（stable disease）
a:　算出には確定 CR/PR を用いた。

1.1.4　統計解析手法

TB01 及び TP01 試験の主な有効性評価項目の統計解析手法を示す。

1.1.4.1　TROPION-Breast01 試験

有効性解析は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）に対して実施した。FAS は、本試験で無作為割付されたすべての被験者と定義した。

本試験では、BICR 評価に基づく PFS と OS の 2 つの主要評価項目を設定した。これらを医師選択療法と比較し、PFS 又は OS のいずれか又は両方で統計学的に有意な結果が得られた場合に、有効性の主要評価項目を達成したとみなすこととした。

BICR 評価に基づく PFS の主要（最終）解析は、PFS イベントが Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の両投与群合わせて約 419 件発生した時点で実施することとし、同時に OS の 1 回目の中間解析も実施することとした。2 回目の OS の中間解析は OS イベントが両投与群合わせて約 355 件発生した時点で、OS の最終解析は OS イベントが両投与群合わせて約 444 件発生した時点で実施することとした。本モジュールでは、BICR 評価に基づく PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果を示す。

目標被験者数は、無作為割付する被験者数として約 700 名と設定した。有意水準を両側 1.0%、検出力を 99%超とすると、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の PFS の真のハザード比 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、有意水準を両側 5.0%、検出力を 85%とすると、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS の真のハザード比 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。

検定全体での第一種の過誤を両側 5.0%に制御するため、多重性の調整を行った。PFS の主要解析に α 水準として 1.0%を割り当て、残りの 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、合計 5.0%とすることとした。また、O'Brien-Fleming 型の消費関数に近似した Lan-DeMets 法を用い、計 3 回計画している OS の解析全体で第一種の過誤率を維持することとした。

主要評価項目である BICR 評価に基づく PFS と OS では、無作為化層別因子により層別した log-rank 検定を用いて群間比較を行い、*P* 値を算出した。また、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値及び 95% CI を推定した。さらに、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比及び 95% CI（プロファイル尤度法で算出）を推定した。その他の評価項目の解析方法は統計解析計画書を参照（5.3.5.1-1 統計解析計画書）。

本申請では 2023 年 7 月 17 日データカットオフの成績を用いて評価した。

1.1.4.2　TROPION-PanTumor01 試験

有効性解析は、FAS に対して実施した。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。

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は、展開用量パートで 40 名までを登録することとした。

対立仮説として期待奏効率を 35%超と仮定すると、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%と仮定すると、被験者 40 名のうち 13 名超で奏効を認める確率（期待奏効率 35%超）は 5%未満となる。対立仮説として期待奏効率を 35%と仮定すると、最初に組み入れる 15 名の効果を観察する時点で、15 名のうち 3 名未満で奏効を認める確率は 10%未満となる。

奏効率及び病勢コントロール率は、点推定値及び 95% CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。奏効期間、PFS、及び OS は、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値及び 95% CI を推定した。効果発現までの期間は要約統計量を算出した。

本申請では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフの成績を用いて評価した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　TROPION-Breast01 試験

TB01 試験の FAS（732 名）での有効性の結果の要約を示す。

BICR 評価に基づく PFS は、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かつ臨床的に意義のある延長が認められた（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 の中央値は、Dato-DXd 群で 6.9 ヵ月、医師選択化学療法群で 4.9 ヵ月であった。

OS の中央値は、Dato-DXd 群で 16.1 ヵ月、医師選択化学療法群で未達であり、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が、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が見られた（ハザード比［95% CI］: 0.84［0.62～1.14］、層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、事前に設定した有意水準: 0.000608）。OS の中間解析 1 回目（イベント発生率: 23.4%、information fraction: 38.5%）での OS の追跡期間の中央値（範囲）は 9.7（0～20.2）ヵ月であった。

PFS の感度分析及びサブグループ解析の結果はいずれも、主解析の結果と一致していた。

副次評価項目である治験責任医師評価に基づく PFS、BICR 及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率、奏効期間、及び病勢コントロール率、並びに EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD についても、主要評価項目の PFS と同様に、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好な結果が認められた。また、TFST、TSST、及び PFS2 についても、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好な結果が認められたことから、Dato-DXd のベネフィットは初回増悪の後にも継続することが示された。

2.2　TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）

TP01 試験の HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の FAS（41 名）での結果の要約を示す。

治験参加期間の中央値（範囲）は 13.7（9～16）ヵ月、治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 4.83（0.7～14.9）ヵ月、実施した治療サイクル数の中央値（範囲）は 7.0（1～20）回であった。

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 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 85.4（70.8～94.4）%、治験責任医師評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 80.5（65.1～91.2）%であった。

BICR 評価に基づく臨床的有効率（95% CI）は 43.9（28.5～60.3）%、治験責任医師評価に基づく臨床的有効率（95% CI）は 36.6（22.1～53.1）%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、効果発現までの期間の中央値（範囲）は 2.76（1.2～5.6）ヵ月であった。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）であり、効果発現までの期間の中央値（範囲）は 2.76（1.2～5.9）ヵ月であった。

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。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、TB01 試験及び TP01 試験の結果を個々に示す。TB01 試験と TP01 試験の対象集団が異なることから、TP01 試験と TB01 試験の併合解析は実施しなかった。第 III 相検証試験である TB01 試験は手術不能又は転移性乳癌に対して 1～2 レジメンの化学治療歴を有する患者を対象としたが、第 I 相試験の TP01 試験では前治療の化学療法治療歴の中央値（範囲）は 2（1～6）レジメンであった。

3.1　TROPION-Breast01 試験

3.1.1　対象集団

3.1.1.1　被験者の内訳及び曝露状況

TB01 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

TB01 試験では 732 名が Dato-DXd 群又は医師選択治療群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた（Dato-DXd 群: 365 名、医師選択治療群 367 名）。FAS には、無作為化されたすべての被験者が含まれた。無作為化された被験者のうち、Dato-DXd 群では 360 名（98.6%）、医師選択化学療法群では 351 名（95.6%）に治験薬が投与された。データカットオフ時点で Dato-DXd 群では 93 名（25.8%）、医師選択化学療法群では 39 名（11.1%）が治験薬の投与を継続しており、Dato-DXd 群では 267 名（74.2%）、医師選択化学療法群では 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 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%）が試験を継続しており、Dato-DXd 群では 97 名（26.6%）、医師選択化学療法群では 112 名（30.5%）が試験を中止した。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。

投与期間の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群では 6.7（0.7～15.6）ヵ月、医師選択化学療法群では 4.1（0.2～17.4）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で約 1.6 倍長かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.IA1）。治験薬を投与されたサイクル数の中央値は、Dato-DXd 群では 9.0 サイクル、医師選択化学療法群では 6.0 サイクルであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4.IA1）。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳: TB01 試験（1/2）

	Dato-DXd n (%)	Total ICC n (%)	Capecitabine n (%)	Gemcitabine n (%)	Eribulin mesylate n (%)	Vinorelbine n (%)	Total n (%)
Subjects screened [a]	—	—	—	—	—	—	1003
Subjects not randomised	—	—	—	—	—	—	271
Screen failures	—	—	—	—	—	—	250
Death	—	—	—	—	—	—	3
Lost to follow-up	—	—	—	—	—	—	0
Study terminated by sponsor	—	—	—	—	—	—	0
Withdrawal by subject	—	—	—	—	—	—	16
Other	—	—	—	—	—	—	2
Subjects randomised [b]	365 (100)	367 (100)	76 (20.7)	33 (9.0)	220 (59.9)	38 (10.4)	732 (100)
Subjects randomised, not treated	5 (1.4)	16 (4.4)	1 (1.3)	2 (6.1)	13 (5.9)	0	21 (2.9)
Subjects started treatment	360 (98.6)	351 (95.6)	75 (98.7)	31 (93.9)	207 (94.1)	38 (100)	711 (97.1)
Subjects ongoing treatment at data cut-off date [c]	93 (25.8)	39 (11.1)	14 (18.7)	2 (6.5)	22 (10.6)	1 (2.6)	132 (18.6)
Subjects discontinued treatment [c]	267 (74.2)	312 (88.9)	61 (81.3)	29 (93.5)	185 (89.4)	37 (97.4)	579 (81.4)
Subject decision	13 (3.6)	32 (9.1)	9 (12.0)	3 (9.7)	15 (7.2)	5 (13.2)	45 (6.3)
Adverse event	11 (3.1)	10 (2.8)	2 (2.7)	0	8 (3.9)	0	21 (3.0)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0
Objective disease progression	229 (63.6)	240 (68.4)	45 (60.0)	22 (71.0)	144 (69.6)	29 (76.3)	469 (66.0)
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0
Death	2 (0.6)	7 (2.0)	1 (1.3)	0	6 (2.9)	0	9 (1.3)
Other	12 (3.3)	23 (6.6)	4 (5.3)	4 (12.9)	12 (5.8)	3 (7.9)	35 (4.9)

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳: TB01 試験（2/2）

	Dato-DXd n (%)	Total ICC n (%)	Capecitabine n (%)	Gemcitabine n (%)	Eribulin mesylate n (%)	Vinorelbine n (%)	Total n (%)
Subjects ongoing in study at data cut-off date	268 (73.4)	255 (69.5)	57 (75.0)	22 (66.7)	154 (70.0)	22 (57.9)	523 (71.4)
Subjects completed study	0	0	0	0	0	0	0
Subjects withdrawn from study	97 (26.6)	112 (30.5)	19 (25.0)	11 (33.3)	66 (30.0)	16 (42.1)	209 (28.6)
Death	76 (20.8)	86 (23.4)	13 (17.1)	8 (24.2)	52 (23.6)	13 (34.2)	162 (22.1)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	20 (5.5)	25 (6.8)	6 (7.9)	3 (9.1)	13 (5.9)	3 (7.9)	45 (6.1)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.3)

a: Screened subjects are those who signed informed consent.
b: For ICC arms percentages are based on the total number of subjects randomised to ICC. For Dato-DXd and total arms percentages are based on the number of subjects randomised.
c: Percentages are based on the number of subjects started treatment.
Subjects are summarised in the arm to which they were randomised.
Percentages are based on the number of subjects randomised, with the exception of those marked b and c.
ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1.1.IA1

3.1.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

TB01 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の間で明らかな不均衡は認められなかった。FAS（732 名）で、65 歳以上の被験者の割合は Dato-DXd 群で高く（Dato-DXd 群: 24.9%、医師選択化学療法群: 19.6%、以下同順）、ECOG PS が 0 であった被験者の割合は医師選択化学療法群で高かった（54.0%、59.9%）。

FAS（732 名）では、年齢の中央値（範囲）は 55.0（28～86）歳、65 歳以上が 163 名（22.3%）であり、性別は女性が 723 名（98.8%）であった。人種は白人が 350 名（47.8%）、アジア人が 298 名（40.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 11 名（1.5%）、その他が 9 名（1.2%）であり、民族性は非ヒスパニック・非ラテン系が 640 名（87.4%）であった。

試験実施国別では、地域 1（米国、カナダ、欧州）が 371 名（50.7%）、地域 2（世界のその他の地域）が 361 名（49.3%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.8.IA1）。日本人は全体の 9.6%（70 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1.2.IA1）。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01 試験（FAS）

	Statistic	Dato-DXd N=365	ICC N=367	Total N=732
Age (years) [a]	n	365	367	732
	Mean	55.5	54.8	55.1
	SD	11.62	11.09	11.36
	Median	56.0	54.0	55.0
	Min	29	28	28
	Max	86	86	86
Age group (years) [a]				
<65	n (%)	274 (75.1)	295 (80.4)	569 (77.7)
>=65	n (%)	91 (24.9)	72 (19.6)	163 (22.3)
Sex				
Female	n (%)	360 (98.6)	363 (98.9)	723 (98.8)
Male	n (%)	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.2)
Race				
Black or African American	n (%)	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (1.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	146 (40.0)	152 (41.4)	298 (40.7)
White	n (%)	180 (49.3)	170 (46.3)	350 (47.8)
Other	n (%)	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
Not reported	n (%)	32 (8.8)	32 (8.7)	64 (8.7)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	40 (11.0)	43 (11.7)	83 (11.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	322 (88.2)	318 (86.6)	640 (87.4)
Missing	n (%)	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
ECOG performance status				
(0) Normal activity	n (%)	197 (54.0)	220 (59.9)	417 (57.0)
(1) Restricted activity	n (%)	165 (45.2)	145 (39.5)	310 (42.3)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	n (%)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)
(3) In bed more than 50% of the time	n (%)	0	0	0
(4) 100% bedridden	n (%)	0	0	0
Missing	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Number of previous lines of chemotherapy				
1	n (%)	229 (62.7)	225 (61.3)	454 (62.0)
2	n (%)	135 (37.0)	141 (38.4)	276 (37.7)
3	n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.1)
4	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.1)

a: Age calculated using date of randomisation.
ICC = Investigator's choice chemotherapy; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N = Number of subjects per treatment group; SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1-1 Tables 14.1.5.IA1, 14.1.6.IA1, and 14.1.7.IA1

3.1.1.3　試験登録時の疾患特性

TB01 試験の試験登録時の疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

試験登録時の疾患特性は本試験の対象となる患者集団として予想されたとおりであり、投与群間で類似していた。無作為化の時点で進行性及び手術不能の局所乳癌のみを有する被験者は 11 名（1.5%）であり、転移性乳癌を有する被験者は 721 名（98.5%）であった。診断から無作為化までの期間の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 5.72（0.019～46.683）年、医師選択化学療法群で 6.38（0.049～29.136）年であり、投与群間で大きな違いはなかった。

試験登録時の転移部位は、肝臓が 526 名（71.9%）、骨が 511 名（69.8%）、肺が 179 名（24.5%）、その他が 161 名（22.0%）、胸膜が 96 名（13.1%）、脳が 58 名（7.9%）であった。試験登録時に医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で割合が高かった転移部位は肝臓（Dato-DXd 群 75.3%、医師選択化学療法群 68.4%、以下同順）及びその他（24.9%、19.1%）であった。

医師選択化学療法群の 1 名を除き、すべての患者が ER 陽性及び／又は PgR 陽性（731 名［99.9%］）であった。HER2 陰性が 726 名（99.2%）であり、残りの 6 名は HER2 欠測であった。

表 2.7.3.3-3　試験登録時の疾患特性: TB01 試験（FAS）

	Statistic	Dato-DXd N=365	ICC N=367	Total N=732
Overall disease classification [a]	n (%)	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Locally advanced/inoperable	n (%)	9 (2.5)	2 (0.5)	11 (1.5)
Metastatic	n (%)	356 (97.5)	365 (99.5)	721 (98.5)
Visceral metastases [b]	n (%)	352 (96.4)	360 (98.1)	712 (97.3)
Hepatic function	n (%)	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Normal	n (%)	184 (50.4)	183 (49.9)	367 (50.1)
Mild impairment	n (%)	166 (45.5)	161 (43.9)	327 (44.7)
Missing	n (%)	15 (4.1)	23 (6.3)	38 (5.2)
Renal function	n (%)	365 (100)	367 (100)	732 (100)
Normal	n (%)	175 (47.9)	173 (47.1)	348 (47.5)
Mild impairment	n (%)	136 (37.3)	131 (35.7)	267 (36.5)
Moderate impairment	n (%)	34 (9.3)	29 (7.9)	63 (8.6)
Missing	n (%)	20 (5.5)	34 (9.3)	54 (7.4)
Time from most recent disease progression to randomisation (days)	n	365	367	732
	Mean	34.0	40.7	37.4
	SD	22.60	60.51	45.81
	Min	1	1	1
	Median	28.0	28.0	28.0
	Max	157	754	754
Time from most recent disease progression to randomisation				
>0 - <2 weeks	n (%)	48 (13.2)	38 (10.4)	86 (11.7)
>=2 weeks - <1 month	n (%)	156 (42.7)	160 (43.6)	316 (43.2)
>=1 - <2 months	n (%)	119 (32.6)	126 (34.3)	245 (33.5)
>=2 - < 3 months	n (%)	32 (8.8)	31 (8.4)	63 (8.6)
>=3 months	n (%)	10 (2.7)	12 (3.3)	22 (3.0)
Time from diagnosis to randomisation (years)	n	354	346	700
	Mean	7.5901	7.4230	7.5075
	SD	6.43747	5.48265	5.98090
	Min	0.019	0.049	0.019
	Median	5.7166	6.3751	6.0876
	Max	46.683	29.136	46.683
Time from diagnosis to randomisation (years)				
<= 5 years	n (%)	150 (41.1)	134 (36.5)	284 (38.8)
> 5 years	n (%)	204 (55.9)	212 (57.8)	416 (56.8)
Missing	n (%)	11 (3.0)	21 (5.7)	32 (4.4)

a:　Metastatic disease is for subjects with any metastatic site of disease. Locally advanced is for subjects with only locally advanced sites of disease.
b:　Visceral metastases includes all sites except bone.
The missing category for hepatic and renal functions includes subjects for whom renal and hepatic assessments are available but not falling into the predefined categories.
ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N = Number of subjects per treatment group; SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1.10.IA1

3.1.1.4　前治療

TB01 試験の前治療の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。

前治療の実施状況は投与群間で大きな違いはなかった。

前治療として受けた化学療法のレジメン数の中央値は、全体及び各群でいずれも 3.0 であった。無作為化の時点で 454 名（62.0%）が 1 レジメン、276 名（37.7%）が 2 レジメンの化学療法を受けていた（5.3.5.1-1 Table 14.1.11.IA1）。

細胞障害性化学療法（732 名［100%］）、内分泌療法（701 名［95.8%］）、及び標的療法（639 名［87.3%］）を受けていた被験者が多かった。

CDK4/6 阻害剤は 604 名（82.5%）が使用していた（5.3.5.1-1 Table 14.1.11.IA1）。

手術不能又は転移性乳癌のすべての被験者が前治療を受けていた。その内訳は、細胞障害性化学療法（731 名［99.9%］）、内分泌療法（648 名［88.5%］）、及び標的療法（621 名［84.8%］）が多かった。

表 2.7.3.3-4　前治療の内訳: TB01 試験（FAS）

Therapy class	Dato-DXd N=365 n (%)	ICC N=367 n (%)	Total N=732 n (%)
Any prior cancer therapy	365 (100)	367 (100)	732 (100)
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE THERAPY	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY	365 (100)	367 (100)	732 (100)
HORMONAL THERAPY	348 (95.3)	353 (96.2)	701 (95.8)
IMMUNOTHERAPY	18 (4.9)	13 (3.5)	31 (4.2)
PARP INHIBITOR	8 (2.2)	17 (4.6)	25 (3.4)
TARGETED THERAPY	322 (88.2)	317 (86.4)	639 (87.3)
UNCODED	0	1 (0.3)	1 (0.1)
OTHER	29 (7.9)	30 (8.2)	59 (8.1)
Any prior cancer therapy in the inoperable or metastatic setting	365 (100)	367 (100)	732 (100)
CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY	365 (100)	366 (99.7)	731 (99.9)
HORMONAL THERAPY	322 (88.2)	326 (88.8)	648 (88.5)
TARGETED THERAPY	312 (85.5)	309 (84.2)	621 (84.8)
IMMUNOTHERAPY	16 (4.4)	13 (3.5)	29 (4.0)
PARP INHIBITOR	8 (2.2)	16 (4.4)	24 (3.3)
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE THERAPY	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
OTHER	24 (6.6)	24 (6.5)	48 (6.6)

Prior cancer therapy is any cancer therapy that stopped prior to start of treatment with investigational product (or date of randomisation for subjects not receiving investigational product).
For any prior cancer therapy, subjects are counted once per therapy class and ATC Classification regardless of the frequency of medication usage, and table is sorted in alphabetical order for therapy class and ATC Classification.
For any prior cancer therapy in the inoperable or metastatic setting, subjects are counted once per therapy class regardless of the frequency of medication usage, and table is sorted by decreasing number of subjects based on the total number across treatment groups. Inoperable or metastatic setting includes first line, second line, third line and >third line.
ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group
Source: 5.3.5.1-1 Tables 14.1.22.IA1 and 14.1.28.IA1

3.1.2　主要評価項目の結果

3.1.2.1　　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 を表 2.7.3.3-5 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。

BICR 評価に基づく PFS は、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かつ臨床的に意義のある延長が認められた（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 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高かった（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%）。

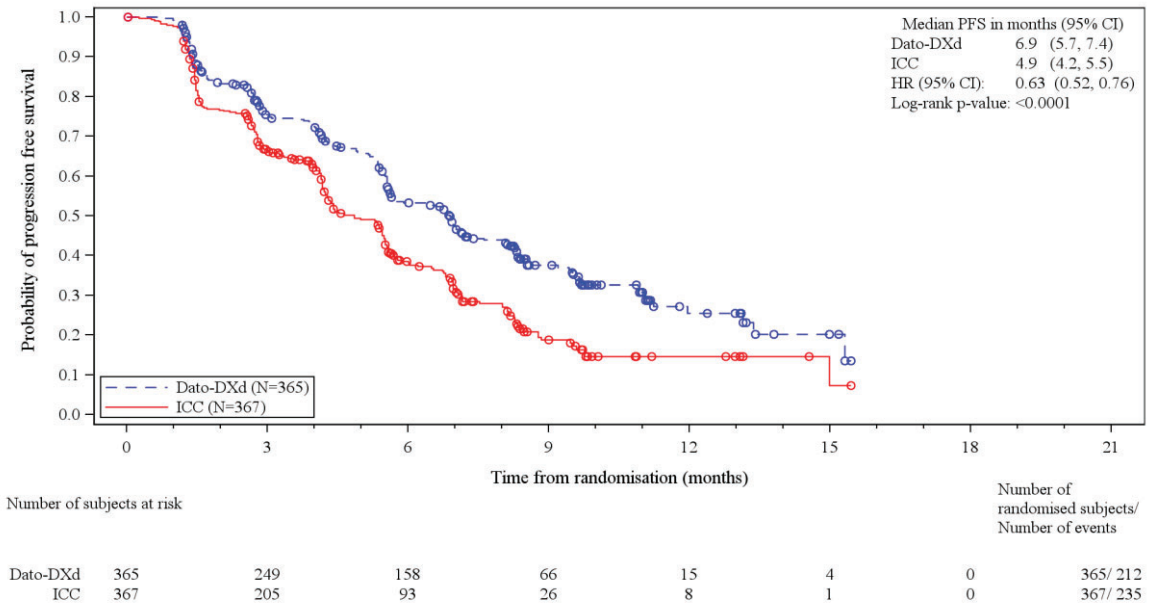
PFS の Kaplan-Meier 曲線では早期から投与群間で乖離が認められており、Dato-DXd 群ではより多くの被験者で死亡又は病勢進行の持続的な抑制が認められた。また、Kaplan-Meier 曲線の乖離は試験期間を通して維持された。

表 2.7.3.3-5　BICR 評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC 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 follow-up	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
Progression-free survival rate at 12 months (%) [d]	25.5	14.6
95% CI for progression-free survival rate at 12 months [d]	18.8,32.7	9.8,20.2
Progression-free survival rate at 15 months (%) [d]	20.3	7.3
95% CI for progression-free survival rate at 15 months [d]	12.5,29.4	1.1,21.9
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 follow-up in censored subjects (months)	8.1 (0.0 - 15.4)	4.0 (0.0 - 15.4)

Progression is determined by BICR assessment, RECIST 1.1.
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 randomisation).
c: Death occurred >=2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomisation).
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 favours 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 CDK 4/6 inhibitor. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
CI = Confidence interval; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.IA1

図 2.7.3.3-1　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS）



Circle indicates a censored observation. RECIST version 1.1. 2-sided p-value.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; ICC = Investigator's choice chemotherapy; PFS = Progression-free survival; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.2.IA1

感度分析

TB01 試験の BICR 評価に基づく PFS の感度分析の結果を表 2.7.3.3-6 に示す。

評価時間バイアス、症例減少バイアス、確認バイアス、及び後続の抗がん剤治療について感度分析した結果は、主解析の結果と一致しており、主解析の頑健性が確認された。

治験責任医師評価と BICR 評価の間の RECIST に基づく PD 判定の一致率は 74.6%（546/732）であり、投与群間で大きな違いはなかった（Dato-DXd 群: 74.2%［271/365］、医師選択化学療法群: 74.9%［275/367］）。BICR 評価と比較して治験責任医師評価で判定日が早い又は遅い割合も投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.12.IA1）。

表 2.7.3.3-6　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の感度分析: TB01 試験（FAS）

				Comparison between groups		
Group	N	Number (%) of subjects with events	Median (months)	Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
Evaluation-time bias [a]						
Dato-DXd	365	212 (58.1)	6.2	0.63	0.52, 0.76	<0.0001
ICC	367	235 (64.0)	4.7	—	—	—
Attrition bias [b]						
Dato-DXd	365	203 (55.6)	6.9	0.63	0.51, 0.76	<0.0001
ICC	367	212 (57.8)	5.3	—	—	—
Ascertainment bias [c]						
Dato-DXd	365	242 (66.3)	6.9	0.64	0.53, 0.76	<0.0001
ICC	367	269 (73.3)	4.5	—	—	—
Subsequent Anti-cancer Therapy [d]						
Dato-DXd	365	198 (54.2)	6.9	0.63	0.52, 0.77	<0.0001
ICC	367	208 (56.7)	5.4	—	—	—
Stratification according to eCRF						
Dato-DXd	365	212 (58.1)	6.9	0.63	0.52, 0.76	<0.0001
ICC	367	235 (64.0)	4.9	—	—	—

a: Analysis was performed using midpoint between time of progression and previous evaluable RECIST assessment using a stratified log-rank test.
b: Analysis was performed using the actual PFS event times, rather than the censored times, of subjects who progressed or died in the absence of progression following 2 or more missed tumour assessments. Subjects who take subsequent therapy prior to their last evaluable RECIST assessment or progression or death will be censored at their last evaluable assessment prior to taking subsequent therapy.
c: Analysis was performed using site investigator data using a stratified log-rank test.
d: Analysis was performed using a modified censoring rule so that subjects who take subsequent therapy prior to their last evaluable RECIST assessment or progression or death are censored at their last evaluable assessment prior to taking the subsequent anti-cancer therapy. A hazard ratio <1 favours Dato-Dxd. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
RECIST version 1.1.
CI = Confidence interval; N = Number of subjects per treatment group; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.8.IA1

3.1.2.2　全生存期間

TB01 試験の OS を表 2.7.3.3-7 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。

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、OS の延長傾向が見られた（層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、事前に設定した有意水準: 0.000608）。OS の追跡期間の中央値（範囲）は 9.7（0～20.2）ヵ月であった。OS の 1 回目の中間解析（データカットオフ日: 2023 年 7 月 17 日）までに認められた死亡イベントは、Dato-DXd 群で 80 件（21.9%）、医師選択化学療法群で 91 件（24.8%）であり、両群ともに OS のイベント発生率は低かった（information fraction: 38.5%）。

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）であり、打ち切り患者の追跡期間の中央値は、両群とも 10.3 ヵ月であった。また、6 ヵ月時点の推定生存率（95% CI）は Dato-DXd 群で 93.0（89.8～95.2）%、医師選択化学療法群で 87.9（84.0～90.9）%であった。

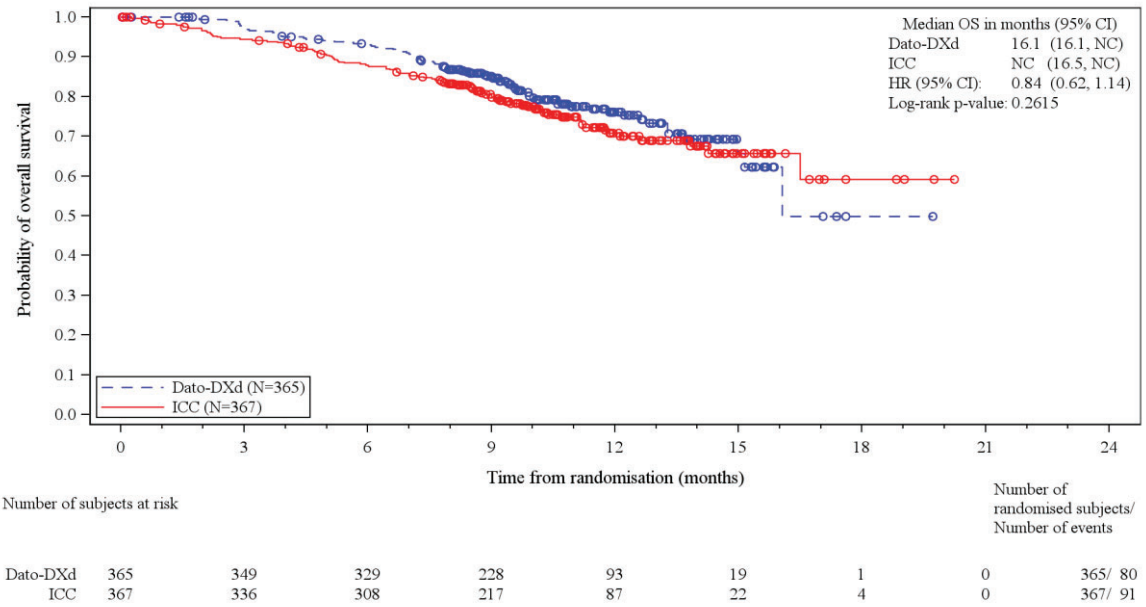
eCRF に基づく層別因子データを用いて実施した OS の感度分析の結果は、主解析の結果と一致していた（5.3.5.1-1 Table 14.2.2.3.IA1）。

表 2.7.3.3-7　全生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC N=367	Total N=732
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	—
Survival rate at 12 months (%) [c]	76.1	70.8	—
95% CI for survival rate at 12 months [c]	70.5, 80.8	64.7, 76.0	—
Survival rate at 18 months (%) [c]	49.8	59.1	—
95% CI for survival rate at 18 months [c]	25.3, 70.3	44.0, 71.4	—
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 (months)	10.3 (0.0 - 19.7)	10.3 (0.0 - 20.2)	—
Median (range) duration of follow-up in all subjects (months)	9.8 (0.0 - 19.7)	9.6 (0.0 - 20.2)	9.7 (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.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1.IA1

図 2.7.3.3-2　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

3.1.3　有効性の副次評価項目の結果

3.1.3.1　治験責任医師評価に基づく無増悪生存期間

TB01 試験の治験責任医師評価に基づく PFS を表 2.7.3.3-8 に示す。

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］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$）、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。

表 2.7.3.3-8　治験責任医師評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC N=367
Total events [a], n (%)	242 (66.3)	269 (73.3)
RECIST progression	233 (63.8)	250 (68.1)
Death in the absence of progression	9 (2.5)	19 (5.2)
Censored subjects, n (%)	123 (33.7)	98 (26.7)
Censored RECIST progression [b]	0	0
Censored death [c]	7 (1.9)	14 (3.8)
Progression-free at time of analysis	109 (29.9)	66 (18.0)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	7 (1.9)	18 (4.9)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0
Median progression-free survival (months) [d]	6.9	4.5
95% CI for median progression-free survival [d]	5.9, 7.1	4.2, 5.5
Progression-free survival rate at 3 months (%) [d]	77.7	66.1
95% CI for progression-free survival rate at 3 months [d]	73.0,81.7	60.8,70.9
Progression-free survival rate at 6 months (%) [d]	55.2	36.9
95% CI for progression-free survival rate at 6 months [d]	49.8,60.3	31.6,42.2
Progression-free survival rate at 9 months (%) [d]	34.7	20.9
95% CI for progression-free survival rate at 9 months [d]	29.4,40.0	16.3,25.8
Progression-free survival rate at 12 months (%) [d]	21.7	9.9
95% CI for progression-free survival rate at 12 months [d]	16.3,27.6	6.2,14.7
Progression-free survival rate at 15 months (%) [d]	14.6	7.2
95% CI for progression-free survival rate at 15 months [d]	8.5,22.4	3.5,12.8
Hazard ratio [e]	0.64	—
95% CI for hazard ratio [e]	0.53, 0.76	—
2-sided p-value [f]	<0.0001	—
Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	8.3 (0.0 - 15.4)	5.6 (0.0 - 15.4)

Progression is determined by investigator assessment, RECIST 1.1.
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 randomisation).
c: Death occurred >=2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomisation).
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 favours 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 CDK 4/6 inhibitor. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
CI = Confidence interval; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.6.1.IA1

3.1.3.2　奏効率

TB01 試験の BICR 評価に基づく奏効率を表 2.7.3.3-9 に示す。

ベースライン時に測定可能病変を有する被験者の BICR 評価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%、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値（95% CI）は Dato-DXd 群で 36.21（31.40～41.31）%、医師選択化学療法群で 22.56（18.55～27.15）%であり、Dato-DXd 群で高かった（オッズ比［95% CI］: 1.95［1.41～2.71］、$P < 0.0001$）。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率は、Dato-DXd 群で 36.16%、医師選択化学療法群で 21.80%、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値（95% CI）は Dato-DXd 群で 36.01（31.23～41.10）%、医師選択化学療法群で 21.58（17.66～26.10）%であり、Dato-DXd 群で高かった（オッズ比［95% CI］: 2.04［1.48～2.85］、$P < 0.0001$）（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.IA1）。

Miettinen-Nurminen 法を用いた確定奏効率は、ロジスティック回帰モデルを用いた上記の結果と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.2.IA1、Table 14.2.3.4.IA1）。

また、ロジスティック回帰モデル及び Miettinen-Nurminen 法を用いた BICR 評価及び治験責任医師評価に基づく未確定奏効率の結果は、確定奏効率の結果と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.5.IA1、Table 14.2.3.6.IA1、Table 14.2.3.7.IA1、及び Table 14.2.3.8.IA1）。

表 2.7.3.3-9　BICR 評価に基づく奏効率: TB01 試験（FAS）

					Comparison between groups		
Group	N	Number (%) of subjects with response [a]	Adjusted Response Rate (%)	95% CI for Adjusted Response Rate	Odds Ratio	95% CI	2-sided p-value
Dato-DXd	365	133 (36.44)	36.21	31.40, 41.31	1.95	1.41, 2.71	<0.0001
ICC	367	84 (22.89)	22.56	18.55, 27.15	—	—	—

a: Responses exclude unconfirmed responses.
The analysis was performed using a logistic regression model with factors for treatment, 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.
An odds ratio > 1 favours Dato-DXd.
RECIST version 1.1.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = Number of subjects per treatment group; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.IA1

最良総合効果

TB01 試験の BICR 評価に基づく最良総合効果を表 2.7.3.3-10 に示す。

BICR 評価に基づく最良総合効果は、CR が Dato-DXd 群で 2 名（0.5%）であり、医師選択化学療法群ではいなかった。PR がそれぞれ 131 名（35.9%）、84 名（22.9%）であった。

治験責任医師評価に基づく最良総合効果は、CR が Dato-DXd 群で 2 名（0.5%）であり、医師選択化学療法群ではいなかった。PR がそれぞれ 130 名（35.6%）、80 名（21.8%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.4.2.IA1）。

また、未確定の最良総合効果は、上記の確定の判定を用いた結果と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.4.3.IA1、Table 14.2.4.4.IA1）。

表 2.7.3.3-10　BICR 評価に基づく最良総合効果: TB01 試験（FAS）

Response status	Best objective response	Dato-DXd N=365	ICC N=367
Response	Total	133 (36.4)	84 (22.9)
	Complete response [a]	2 (0.5)	0
	Partial response [a]	131 (35.9)	84 (22.9)
Non-response	Total	232 (63.6)	283 (77.1)
	Stable disease >= 5 weeks	168 (46.0)	176 (48.0)
	Progression	58 (15.9)	76 (20.7)
	RECIST progression	57 (15.6)	67 (18.3)
	Death	0	9 (2.5)
	Unconfirmed PR	1 (0.3)	0
	No evidence of disease >= 5 weeks	1 (0.3)	0
	Not evaluable	5 (1.4)	31 (8.4)
	Death [b]	0	1 (0.3)
	Stable disease < 5 weeks	0	2 (0.5)
	No evidence of disease < 5 weeks	0	0
	No valid baseline assessment	0	0
	Incomplete post baseline assessments	5 (1.4)	28 (7.6)

a:　Response requires confirmation.
b:　Subjects with no evaluable RECIST assessments who die > 7 weeks after randomisation.
RECIST version 1.1.
BICR = Blinded independent central review; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = Number of subjects per treatment group; PR = Partial response; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.4.1.IA1

3.1.3.3　奏効期間

TB01 試験の BICR 評価に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-11 に示す。

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、Dato-DXd 群で長かった。効果発現までの期間の中央値は Dato-DXd 群で 2.7 ヵ月、医師選択化学療法群で 2.6 ヵ月であり、両群で同程度であった。

治験責任医師評価に基づく奏効期間の結果は、BICR 評価と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.5.3.IA1）。

感度分析及び補足的解析の結果は、主解析の結果と一致していた（5.3.5.1-1 Table 14.2.5.5.IA1、Table 14.2.5.7.IA1）。

表 2.7.3.3-11　BICR 評価に基づく奏効期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=133	ICC N=84
Number of responders who subsequently progressed or died	64	42
Duration of response from onset of response (months) [a, b]		
25th percentile	4.2	4.0
Median	6.7	5.7
95% CI	5.6, 9.8	4.9, 6.8
75th percentile	NC	8.3
Percentage remaining in response [b]		
6 Months	54.7	42.8
12 Months	26.4	24.3
18 Months	NC	NC
Time to onset of response from randomisation (months)		
25th percentile	1.4	1.4
Median	2.7	2.6
75th percentile	3.9	2.9

a:　Duration of response is the time from the first documentation of confirmed response of CR/PR until the date of progression or death, or the last evaluable RECIST assessment for subjects that do not progress (or die) or do not progress (or die) within 2 missed visits of the last evaluable assessment (or randomisation).
b:　Calculated using Kaplan-Meier technique.
RECIST version 1.1.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; CR = Complete response; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; PR = Partial response; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.5.1.IA1

3.1.3.4　病勢コントロール率

TB01 試験の BICR 評価に基づく病勢コントロール率を表 2.7.3.3-12 に示す。12 週時の病勢コントロール率は、無作為化後 11 週間以上 RECIST v1.1 に基づく確定 CR 又は PR、もしくは SD が認められた被験者の割合と定義した。

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%、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値は Dato-DXd 群で 75.62（70.93～79.77）%、医師選択化学療法群で 63.95（58.87～68.73）%であり、Dato-DXd 群で高かった（オッズ比［95% CI］: 1.75［1.27～2.42］、$P = 0.0006$）。

Miettinen-Nurminen 法を用いた BICR 評価に基づく 12 週時の病勢コントロール率は、ロジスティック回帰モデルを用いた上記の結果と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.7.2.IA1）。

また、治験責任医師評価に基づく 12 週時の病勢コントロール率（ロジスティック回帰モデル及び Miettinen-Nurminen 法）は、BICR 評価に基づく結果と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.7.3.IA1、Table 14.2.7.4.IA1）。

表 2.7.3.3-12　BICR 評価に基づく病勢コントロール率: TB01 試験（FAS）

					Comparison between groups		
Group	N	Number (%) of subjects with disease control [a]	Adjusted Disease Control Rate (%)	95% CI for Adjusted Disease Control Rate	Odds Ratio	95% CI	2-sided p-value
Dato-DXd	365	275 (75.34)	75.62	70.93, 79.77	1.75	1.27, 2.42	0.0006
ICC	367	234 (63.76)	63.95	58.87, 68.73	—	—	—

a: Disease control rate at 12 weeks is defined as the percentage of subjects who have a confirmed CR or PR or have demonstrated SD for at least 11 weeks after randomisation without subsequent cancer therapy per RECIST 1.1.
The analysis was performed using a logistic regression model with factors for treatment, 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.
An odds ratio > 1 favours Dato-DXd.
RECIST version 1.1.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; CR = Complete response; ICC = Investigator's choice chemotherapy; N = Number of subjects per treatment group; PR = Partial response; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours; SD = Stable disease; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.7.1.IA1

3.1.3.5　最初の後治療までの期間（TFST）

TB01 試験の TFST を表 2.7.3.3-13 に示す。

後治療を受けた被験者は、Dato-DXd 投与群で 187 名（51.2%）、医師選択化学療法群で 248 名（67.6%）であった。

TFST の中央値は、Dato-DXd 群で 8.2 ヵ月、医師選択化学療法群で 5.0 ヵ月であった（ハザード比［95% CI］: 0.53［0.45～0.64］）。医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で後治療を受けた被験者の割合が低かったのは、治験薬の投与を継続している被験者が多かったためと考えられた。

データカットオフ日の時点で後治療を受けていない被験者は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd で 2 倍以上であった（Dato-DXd 群: 119 名［32.6%］、医師選択化学療法群: 58 名［15.8%］）（5.3.5.1-1 Table 14.2.8.1.IA1）。

表 2.7.3.3-13　最初の後治療までの期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC N=367
Total events, n (%)	219 (60.0)	283 (77.1)
First subsequent anti-cancer therapy	187 (51.2)	248 (67.6)
Death	32 (8.8)	35 (9.5)
Censored subjects, n (%)	146 (40.0)	84 (22.9)
No first subsequent cancer therapy prior to latest assessment date	12 (3.3)	6 (1.6)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	15 (4.1)	20 (5.4)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0
No subsequent cancer therapy	119 (32.6)	58 (15.8)
Median TFST (months) [a]	8.2	5.0
95% CI for median TFST [a]	7.4, 8.9	4.6, 5.7
Hazard ratio [b]	0.53	—
95% CI for hazard ratio [b]	0.45, 0.64	—

a: Calculated using the Kaplan-Meier technique.
b: 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. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled. A hazard ratio < 1 favours Dato-DXd.
TFST is the time from the date of randomisation to the start date of the first subsequent anti-cancer therapy after discontinuation of randomised treatment, or death. For subjects not receiving randomised treatment but remaining in the study the first alternative cancer therapy they receive is the initial therapy. In this situation, TFST is time from randomization to the start of the initial therapy or death.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category;
N = Number of subjects per treatment group; TFST = Time to first subsequent therapy or death ; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.1.IA1

3.1.3.6　2 回目の後治療までの期間（TSST）

TB01 試験の TSST を表 2.7.3.3-14 に示す。

TB01 試験で 2 回目の後治療を受けた被験者は、Dato-DXd 投与群で 62 名（17.0%）、医師選択化学療法群で 71 名（19.3%）であった。

TSST の中央値は、Dato-DXd 群で 13.3 ヵ月、医師選択化学療法群で 11.5 ヵ月であり（ハザード比［95% CI］: 0.75［0.59～0.96］）、PFS 及び TFST の結果と同様に、Dato-DXd 群で長かった。

表 2.7.3.3-14　2 回目の後治療までの期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC N=367
Total events, n (%)	126 (34.5)	144 (39.2)
Second subsequent anti-cancer therapy	62 (17.0)	71 (19.3)
Death	64 (17.5)	73 (19.9)
Censored subjects, n (%)	239 (65.5)	223 (60.8)
No second subsequent cancer therapy prior to latest assessment date	106 (29.0)	148 (40.3)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	15 (4.1)	20 (5.4)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0
No subsequent cancer therapy	118 (32.3)	55 (15.0)
Median TSST (months) [a]	13.3	11.5
95% CI for median TSST [a]	11.4, NC	10.3, 13.1
Hazard ratio [b]	0.75	—
95% CI for hazard ratio [b]	0.59, 0.96	—

a: Calculated using the Kaplan-Meier technique.
b: 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. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled. A hazard ratio < 1 favours Dato-DXd.
TSST is the time from the date of randomisation to the start date of the second subsequent anti-cancer therapy after discontinuation of first subsequent treatment, or death. For subjects not receiving randomised treatment but remaining in the study the second alternative cancer therapy they receive is the second subsequent anti-cancer therapy.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; TSST = Time to second subsequent therapy or death; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.9.1.IA1

3.1.3.7　治験責任医師評価に基づく第 2 無増悪生存期間（PFS2）

TB01 試験の治験責任医師評価に基づく PFS2 を表 2.7.3.3-15 に示す。

PFS2 の中央値は、Dato-DXd 群で 12.7 ヵ月、医師選択化学療法群で 10.4 ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.71［0.55～0.92］）。

表 2.7.3.3-15　第 2 無増悪生存期間: TB01 試験（FAS）

	Dato-DXd N=365	ICC N=367
Total events [a], n (%)	117 (32.1)	121 (33.0)
Objective radiological progression	58 (15.9)	63 (17.2)
Symptomatic progression in absence of objective radiological progression	7 (1.9)	5 (1.4)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)
Death in the absence of second progression	51 (14.0)	52 (14.2)
Censored subjects, n (%)	248 (67.9)	246 (67.0)
Alive after first progression	125 (34.2)	148 (40.3)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	7 (1.9)	20 (5.4)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	7 (1.9)	12 (3.3)
Alive & progression free	109 (29.9)	66 (18.0)
Median PFS2 (months) [b]	12.7	10.4
95% CI for median PFS2 [b]	11.1, NC	9.5,12.6
Hazard ratio [c]	0.71	—
95% CI for hazard ratio [c]	0.55, 0.92	—

Progression is determined by Investigator assessment, RECIST 1.1.
a: Only includes progression events that occur within 2 missed assessments of the last evaluable assessment.
b: Calculated using the Kaplan-Meier technique.
c: 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. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled. A hazard ratio < 1 favours Dato-DXd to be associated with a longer PFS2 than ICC.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category; N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; PFS2 = Second progression-free survival; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.10.1.IA1

3.1.3.8　EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質

EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD を表 2.7.3.7-1 に示す。

疼痛の悪化までの期間

TB01 試験で疼痛が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 150 名（41.1%）、医師選択化学療法群で 141 名（38.4%）であった。疼痛の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 3.5 ヵ月、医師選択化学療法群で 2.8 ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.85［0.68～1.07］）。3、6、及び 9 ヵ月時点の疼痛の悪化がない被験者の割合は、Dato-DXd 群でそれぞれ 52.1%、38.4%、及び 34.9%、医師選択化学療法群でそれぞれ 43.4%、31.9%、及び 29.2%と推定され、いずれも Dato-DXd 群で高かった。

感度分析では、疼痛の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 9.0 ヵ月、医師選択化学療法群で 5.5 ヵ月（ハザード比［95% CI］: 0.72［0.55～0.94］）であり、主解析の結果と一致していた

（5.3.5.1-1 Table 14.2.11.3.IA1）。

身体機能の悪化までの期間

TB01 試験で身体機能が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 129 名（35.3%）、医師選択化学療法群で 131 名（35.7%）であった。身体機能の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 5.6 ヵ月、医師選択化学療法群で 3.5 ヵ月（ハザード比［95% CI］: 0.77［0.61～0.99］）であり、Dato-DXd 群で長かった。3、6、及び 9 ヵ月時点の身体機能の悪化がない被験者の割合は、Dato-DXd 群でそれぞれ 58.7%、47.6%、及び 46.5%、医師選択化学療法群でそれぞれ 52.7%、39.5%、及び 35.2%と推定された。

感度分析では、身体機能の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 12.5 ヵ月、医師選択化学療法群で 6.2 ヵ月（ハザード比［95% CI］: 0.77［0.59～1.01］）であり、主解析の結果と一致していた（5.3.5.1-1 Table 14.2.11.3.IA1）。

全般的健康状態／生活の質の悪化までの期間

TB01 試験で GHS/QOL が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 160 名（43.8%）、医師選択化学療法群で 147 名（40.1%）であった。GHS/QOL の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 3.4 ヵ月、医師選択化学療法群で 2.1 ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった（ハザード比［95% CI］: 0.85［0.68～1.06］）。3、6、及び 9 ヵ月時点の GHS/QOL の悪化がない被験者の割合は、Dato-DXd 群でそれぞれ 50.7%、39.9%、及び 31.0%、医師選択化学療法群で 43.2%、34.1%、及び 26.1%と推定され、いずれも Dato-DXd 群で高かった。

感度分析では、GHS/QOL の TTD の中央値は Dato-DXd 群で 9.0 ヵ月、医師選択化学療法群で 4.8 ヵ月（ハザード比［95% CI］: 0.76［0.58～0.98］）であり、主解析の結果と一致していた（5.3.5.1-1 Table 14.2.11.3.IA1）。

3.1.4　サブグループ解析

BICR 評価に基づく PFS 及び OS に対して、統計解析計画書で事前に規定したサブグループについてサブグループ解析を実施した。日本人の結果は 3.1.5 に示した。

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、いくつかのサブグループでは被験者数及び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。

3.1.4.1　BICR 評価に基づく無増悪生存期間のサブグループ解析

TB01 試験の BICR 評価に基づく PFS のサブグループ解析のフォレストプロットを図 2.7.3.3-3 に示す。

被験者数が少なかったためハザード比が算出できなかったサブグループ（男性及び早期再発有）を除き、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 群で PFS の延長が認められた（ハザード比: 0.39～0.83）。

図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01 試験（FAS）（1/3）

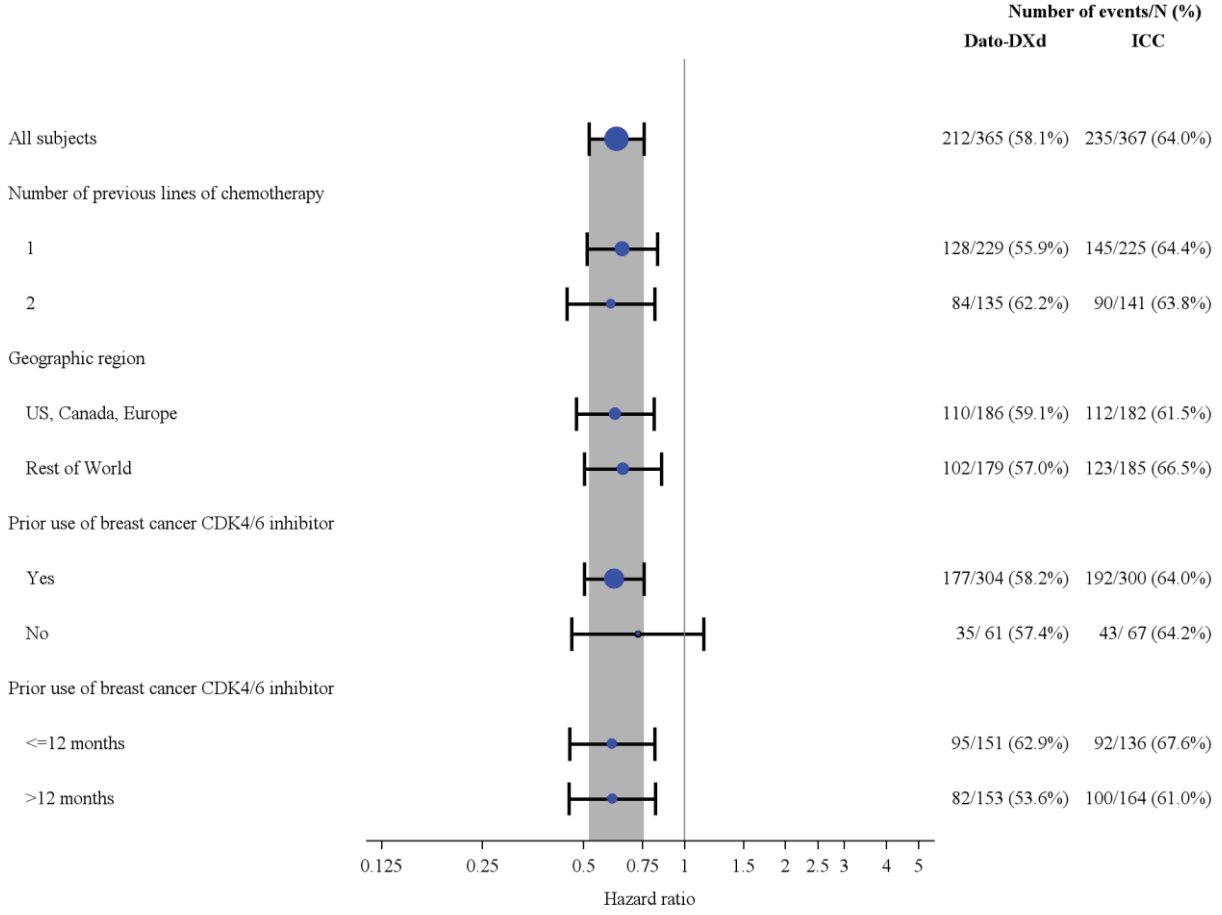


図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01 試験（FAS）（2/3）

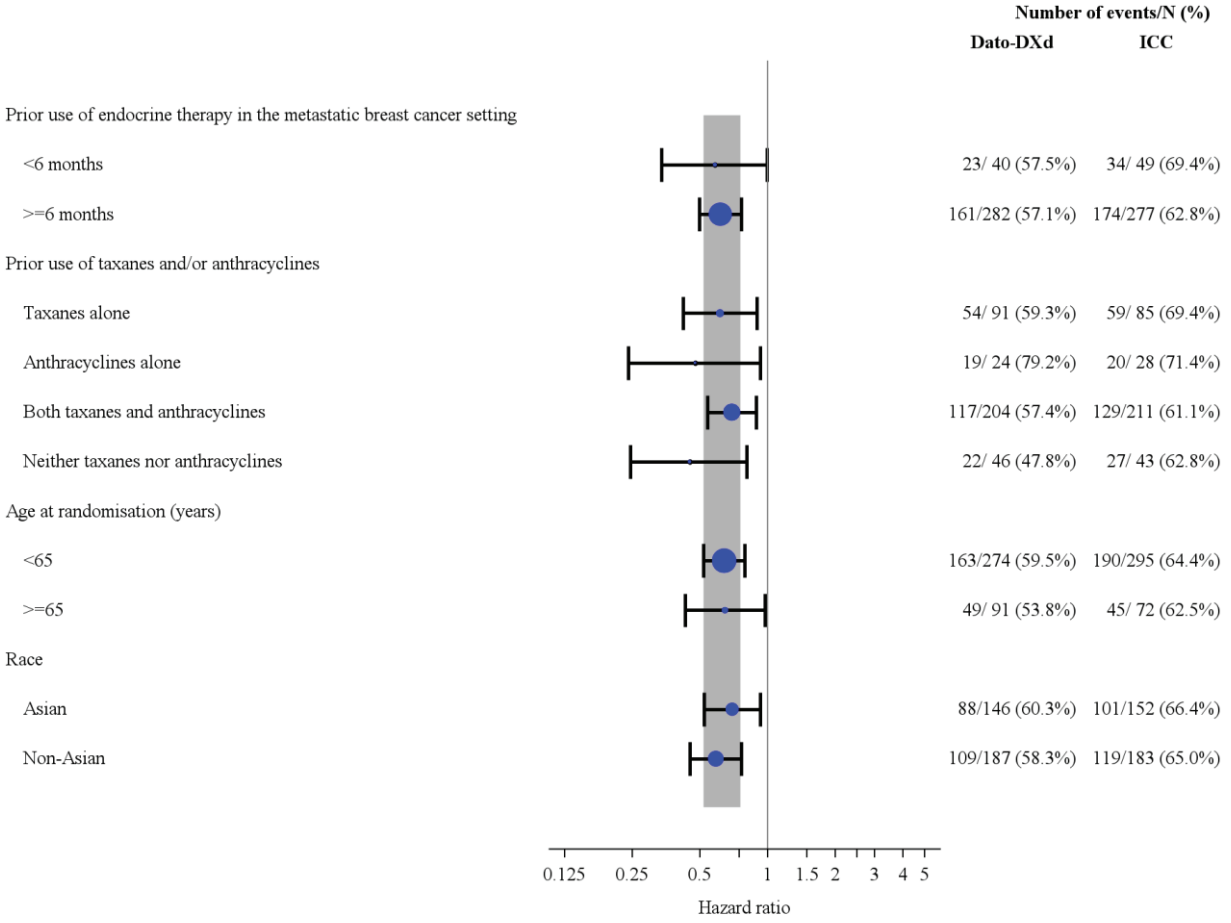
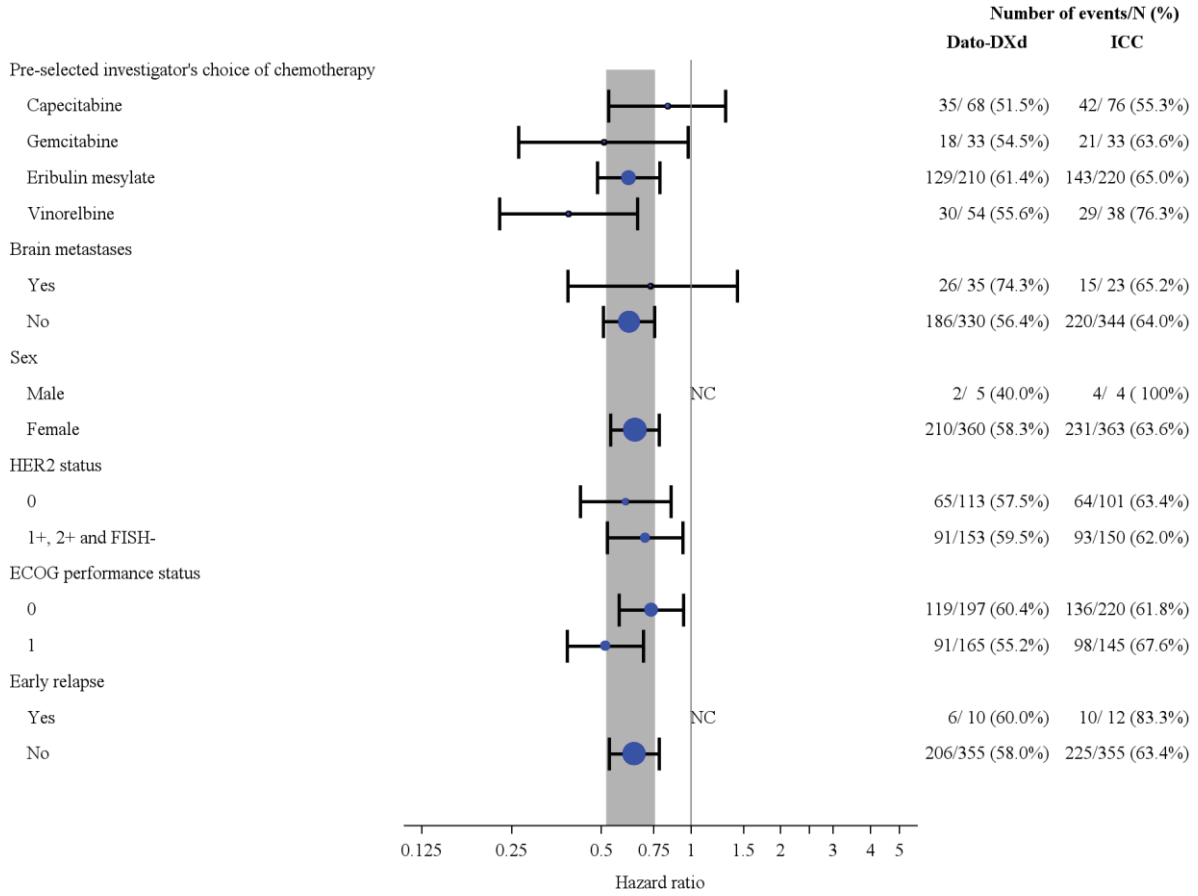


図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01 試験（FAS）（3/3）



Hazard ratio (Dato-DXd: ICC) and 95% CI. A hazard ratio <1 implies a lower risk of progression on Dato-DXd. The overall 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. The subgroup analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% CI for the overall (all subjects) hazard ratio. Progression includes deaths in the absence of RECIST progression. Progression events that do not occur within 2 assessments of the last evaluable assessment (or randomisation) are censored. RECIST version 1.1. Three Canadian subjects were incorrectly stratified to rest of world. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; N = Number of subjects per treatment group; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.14.IA1

3.1.4.2　全生存期間のサブグループ解析

TB01 試験の OS のサブグループ解析のフォレストプロットを図 2.7.3.7-1 に示す。

事前に規定された OS のサブグループ解析の結果は、ほとんどのサブグループで、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長が認められた。

3.1.5　日本人集団の成績

3.1.5.1　被験者の内訳及び曝露状況

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被験者の内訳を表 2.7.3.7-2 に示す。

TB01 試験の FAS の 732 名（Dato-DXd 群: 365 名、医師選択化学療法群: 367 名）のうち、日本人の被験者数は 70 名（Dato-DXd 群: 32 名、医師選択化学療法群が 38 名）であった。そのうち Dato-DXd 群の 1 名（3.1%）のみ治験薬が投与されなかった。データカットオフ時点で Dato-DXd 群では 9 名（29.0%）、医師選択化学療法群では 4 名（10.5%）が治験薬の投与を継続しており、Dato-DXd の 22 名（71.0%）、医師選択化学療法群の 34 名（89.5%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、RECIST 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［15.8%］）であった（5.3.5.1-2 Table 14.1.1.J1）。

治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、Dato-DXd 群で 6.2（1.4～15.2）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.7（0.2～13.6）ヵ月であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.J1）。

3.1.5.2　被験者背景

TB01 試験の日本人集団での人口統計学的特性を表 2.7.3.7-3 に、ベースライン特性を表 2.7.3.7-4 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体集団と日本人集団で概ね類似していた。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 57.5（29～79）歳であり、すべての被験者（70 名）が女性であった。前治療として受けた化学療法のレジメン数の中央値は 3.0 であった（5.3.5.1-2 Table 14.1.11.J1）。無作為化の時点で、44 名（62.9%）が 1 レジメン、26 名（37.1%）が 2 レジメンの化学療法を受けており、CDK4/6 阻害剤は 57 名（81.4%）が使用していた（5.3.5.1-2 Table 14.1.8.J1）。

3.1.5.3　有効性の結果

1)　無増悪生存期間及び全生存期間

TB01 試験の日本人集団（FAS）での BICR 評価に基づく PFS を表 2.7.3.3-16 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示す。

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。3、6、及び 9 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、Dato-DXd 群でそれぞれ 77.4%、39.9%、及び 24.9%、医師選択化学療法群でそれぞれ 57.2%、43.0%、及び 16.6%であった。

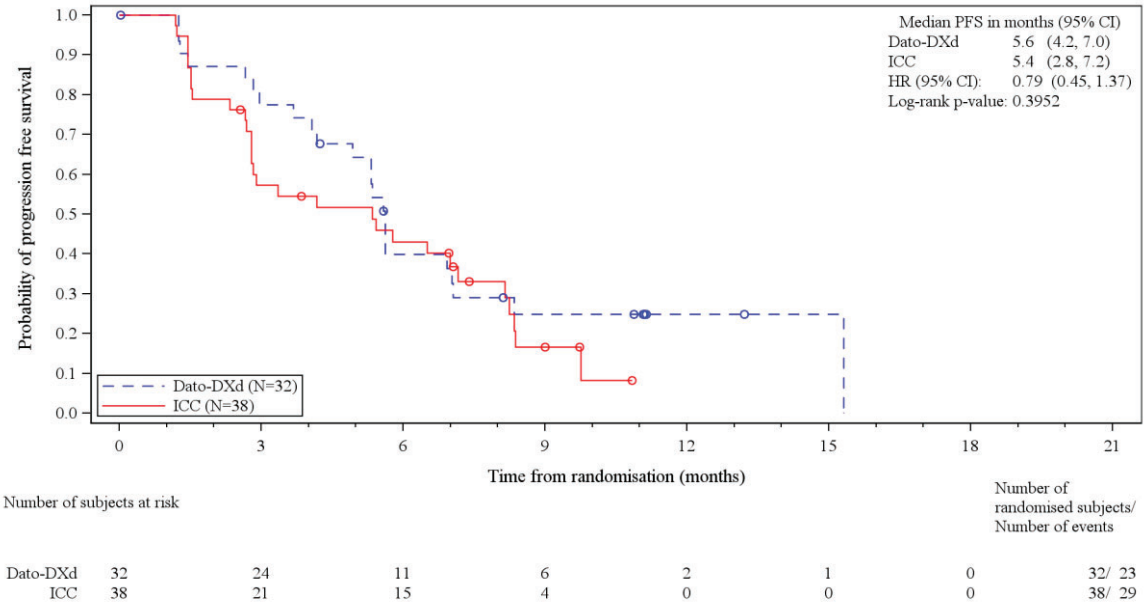
治験責任医師評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 6.8（5.5～7.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.5（3.8～6.7）ヵ月であり、BICR 評価に基づく結果と同様に、Dato-DXd 群で長かった。医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 0.64（0.36～1.09）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.6.1.J1）。

表 2.7.3.3-16　BICR 評価に基づく無増悪生存期間: TB01 試験（FAS、日本人集団）

	Dato-DXd N=32	ICC N=38
Total events [a], n (%)	23 (71.9)	29 (76.3)
RECIST progression	22 (68.8)	28 (73.7)
Death in the absence of progression	1 (3.1)	1 (2.6)
Censored subjects, n (%)	9 (28.1)	9 (23.7)
Censored RECIST progression [b]	0	0
Censored death [c]	2 (6.3)	0
Progression-free at time of analysis	6 (18.8)	9 (23.7)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	1 (3.1)	0
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	0
Median progression-free survival (months) [d]	5.6	5.4
95% CI for median progression-free survival [d]	4.2, 7.0	2.8, 7.2
Progression-free survival rate at 3 months (%) [d]	77.4	57.2
95% CI for progression-free survival rate at 3 months [d]	58.4,88.5	39.9,71.2
Progression-free survival rate at 6 months (%) [d]	39.9	43.0
95% CI for progression-free survival rate at 6 months [d]	22.5,56.8	26.9,58.2
Progression-free survival rate at 9 months (%) [d]	24.9	16.6
95% CI for progression-free survival rate at 9 months [d]	10.9,41.8	5.7,32.5
Progression-free survival rate at 12 months (%) [d]	24.9	NC
95% CI for progression-free survival rate at 12 months [d]	10.9,41.8	NC, NC
Progression-free survival rate at 15 months (%) [d]	24.9	NC
95% CI for progression-free survival rate at 15 months [d]	10.9,41.8	NC, NC
Hazard ratio [e]	0.79	—
95% CI for hazard ratio [e]	0.45, 1.37	—
2-sided p-value [f]	0.3952	—
Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	10.9 (0.0 - 13.2)	7.1 (2.6 - 10.8)

Progression is determined by BICR assessment, RECIST 1.1.
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 randomisation).
c: Death occurred >=2 visits after last evaluable RECIST assessment (or randomisation).
d: Calculated using the Kaplan-Meier technique.
e: The analysis was performed using an unstratified Cox Proportional Hazards model. A hazard ratio < 1 favours Dato-DXd to be associated with a longer progression-free survival than ICC.
f: Calculated using an unstratified log-rank test.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category;
N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.J1

図 2.7.3.3-4　BICR 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線:
TB01 試験（FAS、日本人集団）



Circle indicates a censored observation. RECIST version 1.1. 2-sided p-value.
BICR = Blinded independent central review; CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; ICC = Investigator's choice chemotherapy; PFS = Progression-free survival; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumours
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.2.J1

TB01 試験の日本人集団（FAS）での OS を表 2.7.3.3-17 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示す。

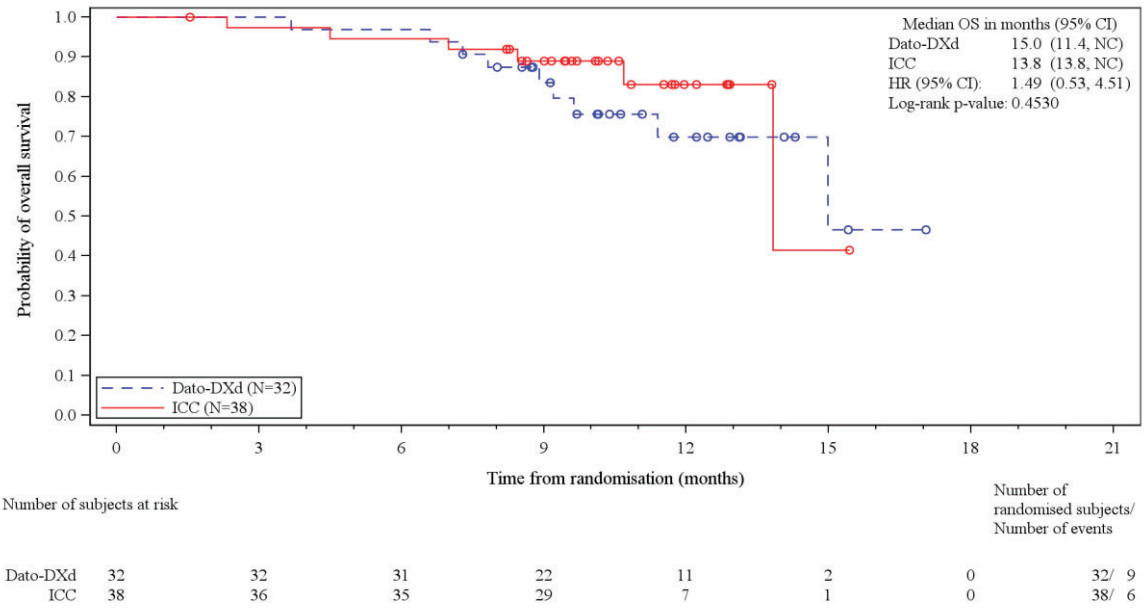
日本人集団での OS のイベント数は Dato-DXd 群で 9 件、医師選択化学療法群で 6 件、OS の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 15.0（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 13.8（13.8～推定不能）ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった。医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比（95% CI）は 1.49（0.53～4.51）であった。

表 2.7.3.3-17　全生存期間: TB01 試験（FAS、日本人集団）

	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
Death, n (%)	9 (28.1)	6 (15.8)	—
Censored subjects, n (%)	23 (71.9)	32 (84.2)	—
Still in survival follow-up [a]	22 (68.8)	31 (81.6)	—
Terminated prior to death [b]	1 (3.1)	1 (2.6)	—
Lost to follow-up	0	0	—
Withdrawn consent	1 (3.1)	1 (2.6)	—
Median overall survival (months) [c]	15.0	13.8	—
95% CI for median overall survival [c]	11.4, NC	13.8, NC	—
Survival rate at 6 months (%) [c]	96.9	94.6	—
95% CI for survival rate at 6 months [c]	79.8, 99.6	80.1, 98.6	—
Survival rate at 12 months (%) [c]	69.8	83.1	—
95% CI for survival rate at 12 months [c]	47.4, 84.1	61.8, 93.1	—
Hazard ratio [d]	1.49	—	—
95% CI for hazard ratio [d]	0.53, 4.51	—	—
2-sided p-value [e]	0.4530	—	—
Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	11.1 (7.3 - 17.1)	10.3 (1.5 - 15.4)	—
Median (range) duration of follow-up in all subjects (months)	10.3 (3.7 - 17.1)	10.3 (1.5 - 15.4)	10.3 (1.5 - 17.1)

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 an unstratified Cox Proportional Hazards model. A hazard ratio <1 favours Dato-DXd to be associated with a longer overall survival than ICC.
e: Calculated using an unstratified log-rank test.
CI = Confidence interval; ICC = Investigator's choice chemotherapy; n = Number of subjects per category;
N = Number of subjects per treatment group; NC = Not calculated; — = Not applicable
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.2.1.J1

図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線: TB01 試験（FAS、日本人集団）



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: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2.2.J1

2)　その他の有効性評価項目

奏効率（最良総合効果）

TB01 試験の日本人集団（FAS）での BICR 評価に基づく奏効率を表 2.7.3.7-5 に、最良総合効果を表 2.7.3.7-6 に示す。

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。最良総合効果が CR であった被験者は両群ともにいなかった。PR であった被験者数は Dato-DXd 群で 13 名、医師選択化学療法群で 10 名であった。

治験責任医師評価に基づく確定奏効率及び最良総合効果の結果は、BICR 評価に基づく結果と概ね同様であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.4.2.J1）。

奏効期間及び効果発現までの期間

TB01 試験の日本人集団（FAS）での BICR 評価に基づく奏効期間及び効果発現までの期間を表 2.7.3.7-7 に示す。

BICR 評価に基づく奏効期間の中央値（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。効果発現までの期間の中央値は Dato-DXd 群で 1.5 ヵ月、医師選択化学療法群で 2.7 ヵ月であり、医師選択化学療法群で長かった。

治験責任医師評価に基づく奏効期間（中央値）は Dato-DXd 群で 5.5（4.2～推定不能）ヵ

月、医師選択化学療法群で 3.1（2.3～5.6）ヵ月であり、Dato-DXd 群で長かった。治験責任医師評価に基づく効果発現までの期間（中央値）は、Dato-DXd 群で 1.5 ヵ月、医師選択化学療法群で 2.8 ヵ月であり、BICR 評価に基づく結果と同様に、医師選択化学療法群で長かった（5.3.5.1-2 Table 14.2.5.3.J1）。

3.1.6　その他の解析

Dato-DXd は、試験登録時の腫瘍の TROP2 発現量によらず有効であった（5.3.5.1-3）。TROP2 の発現量は 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 の発現量による影響を受けなかった（5.3.5.3-1）。

3.2　TROPION-PanTumor01 試験（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）

本項では、TP01 試験の展開用量パートの HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者（41 名）での有効性の結果を示す。

3.2.1　対象集団

3.2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は 41 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。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 に基づく PD 判定（24 名［58.5%］）であった。

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、治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 4.83（0.7～14.9）ヵ月であり、実施した治療サイクル数の中央値（範囲）は 7.0（1～20）回であった（5.3.3.2-2 Table 14.1.1.1、Table 14.1.5.1）。

3.2.1.2　人口統計学的特性

FAS（41 名）では、年齢の中央値（範囲）は 57.0（33～75）歳であり、女性が 40 名（97.6%）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、試験実施国は米国が 35 名（85.4%）、日本が 6 名（14.6%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0 が 20 名（48.8%）、1 が 21 名（51.2%）であり、体格指数の中央値（範囲）は 27.54（18.49～43.39）kg/m^2 であった。

ベースライン時の BICR 評価に基づく標的病変の径和は、5 cm 以下が 18 名（43.9%）、5 cm 超 10 cm 未満が 16 名（39.0%）、10 cm 以上が 6 名（14.6%）であった（5.3.3.2-2 Table 14.1.2.1）。

3.2.1.3　前治療

FAS（41 名）では、すべての被験者が全身療法の前治療を受けていた。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（5.3.3.2-2 Table 14.1.3.3）。

半数以上の被験者は BRCA 遺伝子変異陰性であった（5.3.3.2-2 Table 14.1.3.2）。

3.2.2　有効性の結果

TP01 試験での最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床的有効率を表 2.7.3.3-18 に、奏効期間、効果発現までの期間を表 2.7.3.3-19 に、無増悪生存期間を表 2.7.3.3-20 に、生存期間を表 2.7.3.3-21 に示す。

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 評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 85.4（70.8～94.4）%、治験責任医師評価に基づく病勢コントロール率（95% CI）は 80.5（65.1～91.2）%であった。

BICR 評価に基づく臨床的有効率（95% CI）は 43.9（28.5～60.3）%、治験責任医師評価に基づく臨床的有効率（95% CI）は 36.6（22.1～53.1）%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、効果発現までの期間の中央値（範囲）は 2.76（1.2～5.6）ヵ月であった。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）であり、効果発現までの期間の中央値（範囲）は 2.76（1.2～5.9）ヵ月であった。

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。

表 2.7.3.3-18　最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床的有効率: TP01 試験（FAS）

	Dato-DXd 6.0 mg/kg (N=41)	
	BICR assessment	Investigator assessment
Response with Confirmation of CR/PR		
Best Overall Response, n (%)		
CR	0	0
PR	11 (26.8)	12 (29.3)
SD	23 (56.1)	21 (51.2)
Non-CR/non-PD	1 (2.4)	0
PD	5 (12.2)	7 (17.1)
NE	1 (2.4)	1 (2.4)
Reason for NE		
No adequate post-baseline tumor assessment	1 (2.4)	1 (2.4)
ORR (CR+PR)	11 (26.8)	12 (29.3)
95% Exact CI [a]	(14.2, 42.9)	(16.1, 45.5)
DCR (CR+PR+SD+non-CR/non-PD)	35 (85.4)	33 (80.5)
95% exact CI [a]	(70.8, 94.4)	(65.1, 91.2)
CBR (CR+PR+SD or non-CR/non-PD for at least 6 months)	18 (43.9)	15 (36.6)
95% exact CI [a]	(28.5, 60.3)	(22.1, 53.1)

BICR = blinded independent central review; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
a: Using 2-sided exact (Clopper-Pearson) method.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: 5.3.3.2-2 Tables 14.2.1.1 and 14.2.1.2

表 2.7.3.3-19　奏効期間、効果発現までの期間: TP01 試験（FAS）

	Dato-DXd 6.0 mg/kg (N=41)	
	BICR assessment	Investigator assessment
Subjects with Confirmed CR/PR	11	12
Subjects with Events, n (%)	2 (18.2)	5 (41.7)
PD	1 (9.1)	4 (33.3)
Death	1 (9.1)	1 (8.3)
Subjects without Events (Censored), n (%)	9 (81.8)	7 (58.3)
DoR (Months) [a]		
Median (95% CI)	NE [4.4, NE]	NE [2.9, NE]
DoR at 6 months (95% CI)	85.7 [33.4, 97.9]	64.8 [31.0, 85.2]
DoR at 9 months (95% CI)	64.3 [15.1, 90.2]	54.0 [21.7, 78.0]
Time to Response (Months) [b]		
n	11	12
Mean	2.44	3.13
Standard Deviation	1.281	1.572
Minimum	1.2	1.2
Median	2.76	2.76
Maximum	5.6	5.9

BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; DoR = duration of response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response;
a: Median and point estimates at specific months are based on the Kaplan-Meier method. The 95% CIs for the median are computed using the Brookmeyer-Crowley method. The 95% CIs for the event-free probability at specific months are computed using Greenwood's formula.
b: Descriptive statistics are provided.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set with BOR of CR/PR.
Source: 5.3.3.2-2 Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.2

表 2.7.3.3-20　無増悪生存期間: TP01 試験（FAS）

	Dato-DXd 6.0 mg/kg (N=41)	
	BICR assessment	Investigator assessment
Subjects with events, n (%)	21 (51.2)	28 (68.3)
Progressive disease	15 (36.6)	24 (58.5)
Death	6 (14.6)	4 (9.8)
Subjects without events (censored), n (%)	20 (48.8)	13 (31.7)
PFS estimates (months) [a]		
Median (95% CI)	8.3 [5.5, 11.1]	5.6 [4.1, 6.9]
PFS at 3 months (95% CI)	79.4 [63.0, 89.1]	75.3 [59.0, 85.9]
PFS at 6 months (95% CI)	64.4 [46.3, 77.7]	48.3 [31.9, 63.0]
PFS at 9 months (95% CI)	46.6 [27.4, 63.8]	30.2 [16.2, 45.5]
PFS at 12 months (95% CI)	26.2 [8.7, 47.9]	23.5 [11.0, 38.7]

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival.
a: Median and point estimates at specific months are based on the Kaplan-Meier method. The 95% CIs for the median are computed using the Brookmeyer-Crowley method. The 95% CIs for the event-free probability at specific months are computed using the Greenwood formula.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: 5.3.3.2-2 Tables 14.2.3.1 and 14.2.3.2

表 2.7.3.3-21　生存期間: TP01 試験（FAS）

	Dato-DXd 6.0 mg/kg (N=41)
Number of subjects who died, n (%)	17 (41.5)
Subjects censored, n (%)	24 (58.5)
OS estimates (months) [a]	
Median (95% CI)	NE [10.1, NE]
OS rate at 3 months (95% CI)	95.1 [81.9, 98.8]
OS rate at 6 months (95% CI)	90.2 [76.1, 96.2]
OS rate at 9 months (95% CI)	77.6 [61.3, 87.6]
OS rate at 12 months (95% CI)	56.8 [39.1, 71.2]

CI = confidence interval; NE = not evaluable; OS = overall survival
a: Median and point estimates at specific months are based on the Kaplan-Meier method. The 95% CIs for the median are computed using the Brookmeyer-Crowley method. The 95% CIs for the event-free probability at specific months are computed using the Greenwood formula.
Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.2.4.1

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TB01 試験での Dato-DXd の用法及び用量は、TP01 試験の結果をもとに、6.0 mg/kg、3 週 1 回投与と決定した。TB01 試験では、主要評価項目である BICR 評価に基づく PFS で、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かつ臨床的に意義のある期間の延長を示した。PFS と同様に、高い奏効率及び奏効期間の延長が認められた。

TB01 試験、母集団薬物動態解析（2.7.2.3.4）、及び曝露-反応解析（2.7.2.3.5）の結果を総合的に勘案し、本申請での推奨用量は 6.0 mg/kg、3 週に 1 回投与と設定した。

5.　効果の持続、耐薬性

TB01 試験及び TP01 試験では、有効性評価項目に PFS、OS、奏効期間など、イベント発生までの時間を指標とした項目を設定した。これらの評価項目の結果は、3.1（TB01 試験）及び 3.2（TP01 試験）に示した。

TB01 試験では、医師選択化学療法と比較して Dato-DXd で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある BICR 評価に基づく PFS の延長が確認された。また、OS では統計学的に有意な延長は認められなかったものの、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が見られた。副次評価項目である確定奏効率、最良総合効果、奏効期間、及び病勢コントロール率（BICR 及び治験責任医師評価に基づく）、PFS（治験責任医師評価に基づく）、TFST、TSST、及び PFS2 の結果は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好であり、Dato-DXd 投与では治療期を超えて効果が延長することが示唆された。

6.　参考文献

なし

7. 付録

7.1 付表

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30 のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01 試験（FAS）
表 2.7.3.7-2　被験者の内訳: TB01 試験（日本人集団）
表 2.7.3.7-3　人口統計学的特性: TB01 試験（FAS、日本人集団）
表 2.7.3.7-4　ベースライン特性: TB01 試験（FAS、日本人集団）
表 2.7.3.7-5　BICR 評価に基づく奏効率: TB01 試験（FAS、日本人集団）
表 2.7.3.7-6　BICR 評価に基づく最良総合効果: TB01 試験（FAS、日本人集団）
表 2.7.3.7-7　BICR 評価に基づく奏効期間及び効果発現までの期間（FAS、日本人集団）: TB01 試験

7.2 付図

図 2.7.3.7-1　全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01 試験（FAS）

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（1/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Symptom - Pain	Total events [a], n (%)	150 (41.1)	141 (38.4)
	Deterioration	150 (41.1)	141 (38.4)
	Censored subjects, n (%)	215 (58.9)	226 (61.6)
	Censored deterioration [b]	2 (0.5)	3 (0.8)
	Impossible to deteriorate	8 (2.2)	14 (3.8)
	No deterioration at time of analysis	77 (21.1)	68 (18.5)
	No post-baseline data recorded at time of analysis	4 (1.1)	15 (4.1)
	No baseline data recorded at time of analysis	94 (25.8)	106 (28.9)
	Lost to follow-up	0	0
	Withdrawn consent	4 (1.1)	2 (0.5)
	Discontinued study	26 (7.1)	18 (4.9)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（2/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Symptom - Pain	Median time to deterioration (months) [c]	3.5	2.8
	95% CI for median time to deterioration [c]	2.8, 5.0	2.1, 3.4
	Percentage of subjects without deterioration at 3 months (%) [c]	52.1	43.4
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 3 months [c]	45.5, 58.2	36.4, 50.1
	Percentage of subjects without deterioration at 6 months (%) [c]	38.4	31.9
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 6 months [c]	31.8, 45.0	25.2, 38.9
	Percentage of subjects without deterioration at 9 months (%) [c]	34.9	29.2
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 9 months [c]	28.2, 41.5	22.4, 36.3
	Percentage of subjects without deterioration at 12 months (%) [c]	29.8	24.2
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 12 months [c]	22.3, 37.7	16.1, 33.3
	Percentage of subjects without deterioration at 15 months (%) [c]	NC	24.2
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 15 months [c]	NC, NC	16.1, 33.3

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（3/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Symptom - Pain	Hazard ratio [d]	0.85	
	95% CI for hazard ratio [d]	0.68, 1.07	
	2-sided p-value [e]	0.1723	
	Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	0.7 (0.0 - 13.9)	0.0 (0.0 - 15.2)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（4/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Function - Physical	Total events [a], n (%)	129 (35.3)	131 (35.7)
	Deterioration	129 (35.3)	131 (35.7)
	Censored subjects, n (%)	236 (64.7)	236 (64.3)
	Censored deterioration [b]	4 (1.1)	3 (0.8)
	Impossible to deteriorate	1 (0.3)	1 (0.3)
	No deterioration at time of analysis	104 (28.5)	83 (22.6)
	No post-baseline data recorded at time of analysis	4 (1.1)	18 (4.9)
	No baseline data recorded at time of analysis	94 (25.8)	106 (28.9)
	Lost to follow-up	0	0
	Withdrawn consent	5 (1.4)	2 (0.5)
	Discontinued study	24 (6.6)	23 (6.3)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（5/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Function - Physical	Median time to deterioration (months) [c]	5.6	3.5
	95% CI for median time to deterioration [c]	3.5,10.5	2.2, 4.9
	Percentage of subjects without deterioration at 3 months (%) [c]	58.7	52.7
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 3 months [c]	52.3, 64.6	45.8, 59.2
	Percentage of subjects without deterioration at 6 months (%) [c]	47.6	39.5
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 6 months [c]	40.9, 54.0	32.3, 46.5
	Percentage of subjects without deterioration at 9 months (%) [c]	46.5	35.2
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 9 months [c]	39.6, 53.1	27.8, 42.8
	Percentage of subjects without deterioration at 12 months (%) [c]	41.2	25.4
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 12 months [c]	32.6, 49.5	13.3, 39.4
	Percentage of subjects without deterioration at 15 months (%) [c]	41.2	25.4
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 15 months [c]	32.6, 49.5	13.3, 39.4

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（6/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
Function - Physical	Hazard ratio [d]	0.77	
	95% CI for hazard ratio [d]	0.61, 0.99	
	2-sided p-value [e]	0.0438	
	Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	1.5 (0.0 - 15.3)	0.0 (0.0 - 15.2)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（7/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
GHS/QoL	Total events [a], n (%)	160 (43.8)	147 (40.1)
	Deterioration	160 (43.8)	147 (40.1)
	Censored subjects, n (%)	205 (56.2)	220 (59.9)
	Censored deterioration [b]	6 (1.6)	3 (0.8)
	Impossible to deteriorate	0	4 (1.1)
	No deterioration at time of analysis	76 (20.8)	66 (18.0)
	No post-baseline data recorded at time of analysis	4 (1.1)	18 (4.9)
	No baseline data recorded at time of analysis	94 (25.8)	106 (28.9)
	Lost to follow-up	0	0
	Withdrawn consent	4 (1.1)	3 (0.8)
	Discontinued study	21 (5.8)	20 (5.4)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（8/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
GHS/QoL	Median time to deterioration (months) [c]	3.4	2.1
	95% CI for median time to deterioration [c]	2.1, 5.0	1.5, 2.9
	Percentage of subjects without deterioration at 3 months (%) [c]	50.7	43.2
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 3 months [c]	44.4, 56.8	36.4, 49.8
	Percentage of subjects without deterioration at 6 months (%) [c]	39.9	34.1
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 6 months [c]	33.4, 46.2	27.4, 41.0
	Percentage of subjects without deterioration at 9 months (%) [c]	31.0	26.1
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 9 months [c]	24.2, 38.0	18.6, 34.2
	Percentage of subjects without deterioration at 12 months (%) [c]	25.4	17.4
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 12 months [c]	17.5, 34.1	8.6, 28.7
	Percentage of subjects without deterioration at 15 months (%) [c]	25.4	NC
	95% CI for percentage of subjects without deterioration at 15 months [c]	17.5, 34.1	NC, NC

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-1　EORTC QLQ-C30のスケールに基づく疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質の悪化までの時間: TB01試験（FAS）（9/9）

Scale/item		Dato-DXd N=365	ICC N=367
GHS/QoL	Hazard ratio [d]	0.85	
	95% CI for hazard ratio [d]	0.68, 1.06	
	2-sided p-value [e]	0.1612	
	Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	0.7 (0.0 - 15.3)	0.0 (0.0 - 13.9)

Time to deterioration is defined as the time from date of randomisation to date of first deterioration.
[a] Only includes deterioration that occur within 2 assessments of the previous evaluable PRO assessment respectively.
[b] Deterioration event occurred immediately after 2 or more missed PRO assessments. [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 time to deterioration 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 CDK4/6 inhibitor. CI Confidence interval. GHS Global health status. n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PRO patient-reported outcome. QoL Quality of life.

表 2.7.3.7-2　被験者の内訳: TB01試験（日本人集団）（1/3）

	Dato-DXd n (%)	Total ICC n (%)	Capecitabine n (%)	Gemcitabine n (%)	Eribulin mesylate n (%)	Vinorelbine n(%)	Total n (%)
Subjects screened [a]							89
Subjects not randomised							19
Screen failures							18
Death							0
Lost to follow-up							0
Study terminated by sponsor							0
Withdrawal by subject							1
Other							0
Subjects randomised [b]	32 (100)	38 (100)	11 (28.9)	3 (7.9)	19 (50.0)	5 (13.2)	70 (100)
Subjects randomised, not treated	1 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Subjects started treatment	31 (96.9)	38 (100)	11 (100)	3 (100)	19 (100)	5 (100)	69 (98.6)
Subjects ongoing treatment at data cut-off date [c]	9 (29.0)	4 (10.5)	1 (9.1)	1 (33.3)	2 (10.5)	0	13 (18.8)

[a] Screened subjects are those who signed informed consent.
[b] For ICC arms percentages are based on the total number of subjects randomised to ICC. For Dato-DXd and total arms percentages are based on the number of subjects randomised.
[c] Percentages are based on the number of subjects started treatment.
Subjects are summarised in the arm to which they were randomised.
Percentages are based on the number of subjects randomised, with the exception of those marked [b] and [c].
ICC Investigator's choice chemotherapy. n Number of subjects per category.

表 2.7.3.7-2　被験者の内訳: TB01試験（日本人集団）（2/3）

	Dato-DXd n (%)	Total ICC n (%)	Capecitabine n (%)	Gemcitabine n (%)	Eribulin mesylate n (%)	Vinorelbine n(%)	Total n (%)
Subjects discontinued treatment [c]	22 (71.0)	34 (89.5)	10 (90.9)	2 (66.7)	17 (89.5)	5 (100)	56 (81.2)
Subject decision	1 (3.2)	4 (10.5)	1 (9.1)	0	3 (15.8)	0	5 (7.2)
Adverse event	1 (3.2)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0	2 (2.9)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0
Objective disease progression	19 (61.3)	27 (71.1)	8 (72.7)	2 (66.7)	12 (63.2)	5 (100)	46 (66.7)
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0
Other	1 (3.2)	2 (5.3)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	0	3 (4.3)
Subjects ongoing in study at data cut-off date	22 (68.8)	31 (81.6)	11 (100)	3 (100)	14 (73.7)	3 (60.0)	53 (75.7)
Subjects completed study	0	0	0	0	0	0	0

[a] Screened subjects are those who signed informed consent.
[b] For ICC arms percentages are based on the total number of subjects randomised to ICC. For Dato-DXd and total arms percentages are based on the number of subjects randomised.
[c] Percentages are based on the number of subjects started treatment.
Subjects are summarised in the arm to which they were randomised.
Percentages are based on the number of subjects randomised, with the exception of those marked [b] and [c].
ICC Investigator's choice chemotherapy. n Number of subjects per category.

表 2.7.3.7-2　被験者の内訳: TB01試験（日本人集団）（3/3）

	Dato-DXd n (%)	Total ICC n (%)	Capecitabine n (%)	Gemcitabine n (%)	Eribulin mesylate n (%)	Vinorelbine n(%)	Total n (%)
Subjects withdrawn from study	10 (31.3)	7 (18.4)	0	0	5 (26.3)	2 (40.0)	17 (24.3)
Death	8 (25.0)	6 (15.8)	0	0	4 (21.1)	2 (40.0)	14 (20.0)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0	2 (2.9)
Other	1 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (1.4)

[a] Screened subjects are those who signed informed consent.
[b] For ICC arms percentages are based on the total number of subjects randomised to ICC. For Dato-DXd and total arms percentages are based on the number of subjects randomised.
[c] Percentages are based on the number of subjects started treatment.
Subjects are summarised in the arm to which they were randomised.
Percentages are based on the number of subjects randomised, with the exception of those marked [b] and [c].
ICC Investigator's choice chemotherapy. n Number of subjects per category.

表 2.7.3.7-3　人口統計学的特性: TB01試験（FAS、日本人集団）（1/2）

	Statistic	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
Age (years) [a]	n	32	38	70
	Mean	56.9	57.6	57.3
	SD	11.41	11.32	11.28
	Median	57.5	57.5	57.5
	Min	29	36	29
	Max	76	79	79
Age group (years) [a]				
<65	n (%)	22 (68.8)	26 (68.4)	48 (68.6)
>=65	n (%)	10 (31.3)	12 (31.6)	22 (31.4)
Sex				
Female	n (%)	32 (100)	38 (100)	70 (100)
Male	n (%)	0	0	0

[a] Age calculated using date of randomisation.
ICC Investigator's choice chemotherapy. n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable. N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation.

表 2.7.3.7-3　人口統計学的特性: TB01試験（FAS、日本人集団）（2/2）

	Statistic	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
Race				
Black or African American	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	32 (100)	38 (100)	70 (100)
White	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0
Not reported	n (%)	0	0	0
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	1 (3.1)	1 (2.6)	2 (2.9)
Not Hispanic or Latino	n (%)	31 (96.9)	37 (97.4)	68 (97.1)

[a] Age calculated using date of randomisation.
ICC Investigator's choice chemotherapy. n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable. N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation.

表 2.7.3.7-4　ベースライン特性: TB01試験（FAS、日本人集団）（1/3）

	Statistic	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
Height (cm)	n	31	37	68
	Mean	156.57	158.36	157.54
	SD	5.471	4.567	5.041
	Median	158.50	159.10	158.55
	Min	142.5	148.9	142.5
	Max	165.7	172.1	172.1
Weight (kg)	n	32	38	70
	Mean	53.51	54.12	53.84
	SD	9.683	10.015	9.798
	Median	52.40	52.00	52.00
	Min	38.5	34.7	34.7
	Max	88.5	85.3	88.5

BMI Body mass index. ECOG Eastern cooperative oncology group. ICC Investigator's choice chemotherapy. m2 Square meter.
n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable.
N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation.

表 2.7.3.7-4　ベースライン特性: TB01試験（FAS、日本人集団）（2/3）

	Statistic	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
Weight group (kg)				
< 65	n (%)	30 (93.8)	31 (81.6)	61 (87.1)
65 - 90	n (%)	2 (6.3)	7 (18.4)	9 (12.9)
> 90	n (%)	0	0	0
BMI (kg/m2)	n	31	37	68
	Mean	21.714	21.592	21.647
	SD	3.8082	3.5652	3.6506
	Median	21.030	21.286	21.086
	Min	16.21	13.83	13.83
	Max	35.05	28.80	35.05

BMI Body mass index. ECOG Eastern cooperative oncology group. ICC Investigator's choice chemotherapy. m2 Square meter.
n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable.
N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation.

表 2.7.3.7-4　ベースライン特性: TB01試験（FAS、日本人集団）（3/3）

	Statistic	Dato-DXd N=32	ICC N=38	Total N=70
ECOG performance status				
(0) Normal activity	n (%)	24 (75.0)	25 (65.8)	49 (70.0)
(1) Restricted activity	n (%)	8 (25.0)	13 (34.2)	21 (30.0)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	n (%)	0	0	0
(3) In bed more than 50% of the time	n (%)	0	0	0
(4) 100% bedridden	n (%)	0	0	0

BMI Body mass index. ECOG Eastern cooperative oncology group. ICC Investigator's choice chemotherapy. m2 Square meter.
n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable.
N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation.

表 2.7.3.7-5　BICR評価に基づく奏効率: TB01試験（FAS、日本人集団）

					Comparison between groups		
Group	N	Number of subjects with response [a]	Response Rate (%)	95% CI for Response Rate	Odds Ratio	95% CI	2-sided p-value
Dato-DXd	32	13	40.63	25.26, 58.08	1.92	0.70, 5.37	0.2043
ICC	38	10	26.32	14.78, 42.37			

[a] Responses exclude unconfirmed responses.
The analysis was performed using a logistic regression model with factors for treatment only.
An odds ratio > 1 favours Dato-DXd.
RECIST version 1.1.
BICR Blinded independent central review. CI Confidence interval. ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group. RECIST Response evaluation criteria in solid tumours.

表 2.7.3.7-6　BICR評価に基づく最良総合効果: TB01試験（FAS、日本人集団）

Response status	Best objective response	Dato-DXd N=32	ICC N=38
Response	Total	13 (40.6)	10 (26.3)
	Complete response [a]	0	0
	Partial response [a]	13 (40.6)	10 (26.3)
Non-response	Total	19 (59.4)	28 (73.7)
	Stable disease >= 5 weeks	13 (40.6)	18 (47.4)
	Progression	4 (12.5)	8 (21.1)
	RECIST progression	4 (12.5)	8 (21.1)
	Death	0	0
	No evidence of disease >= 5 weeks	1 (3.1)	0
	Not evaluable	1 (3.1)	2 (5.3)
	Death [b]	0	0
	Stable disease < 5 weeks	0	1 (2.6)
	No valid baseline assessment	0	0
	Incomplete post baseline assessments	1 (3.1)	1 (2.6)

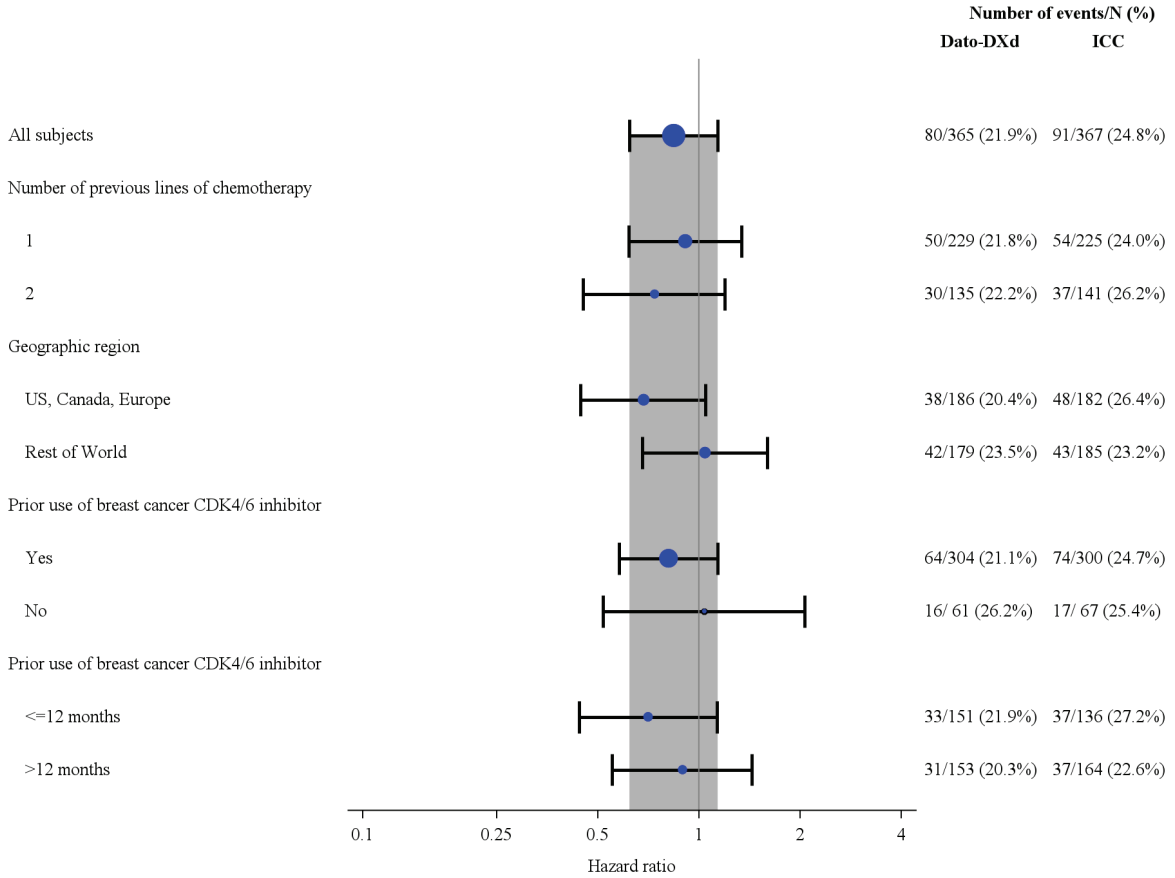
[a] Response requires confirmation.
[b] Subjects with no evaluable RECIST assessments who die > 7 weeks after randomisation.
RECIST version 1.1.
BICR Blinded independent central review. ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group.
RECIST Response evaluation criteria in solid tumours.

表 2.7.3.7-7　BICR評価に基づく奏効期間及び効果発現までの期間（FAS、日本人集団）: TB01試験

	Dato-DXd N=13	ICC N=10
Number of responders who subsequently progressed or died	9	7
Duration of response from onset of response (months) [a][b]		
25th percentile	4.2	3.0
Median	4.2	4.2
95% CI	4.2, NC	2.1, 7.1
75th percentile	NC	7.1
Percentage remaining in response [b]		
6 Months	38.5	32.0
12 Months	NC	NC
Time to onset of response from randomisation (months)		
25th percentile	1.4	1.4
Median	1.5	2.7
75th percentile	2.9	2.8

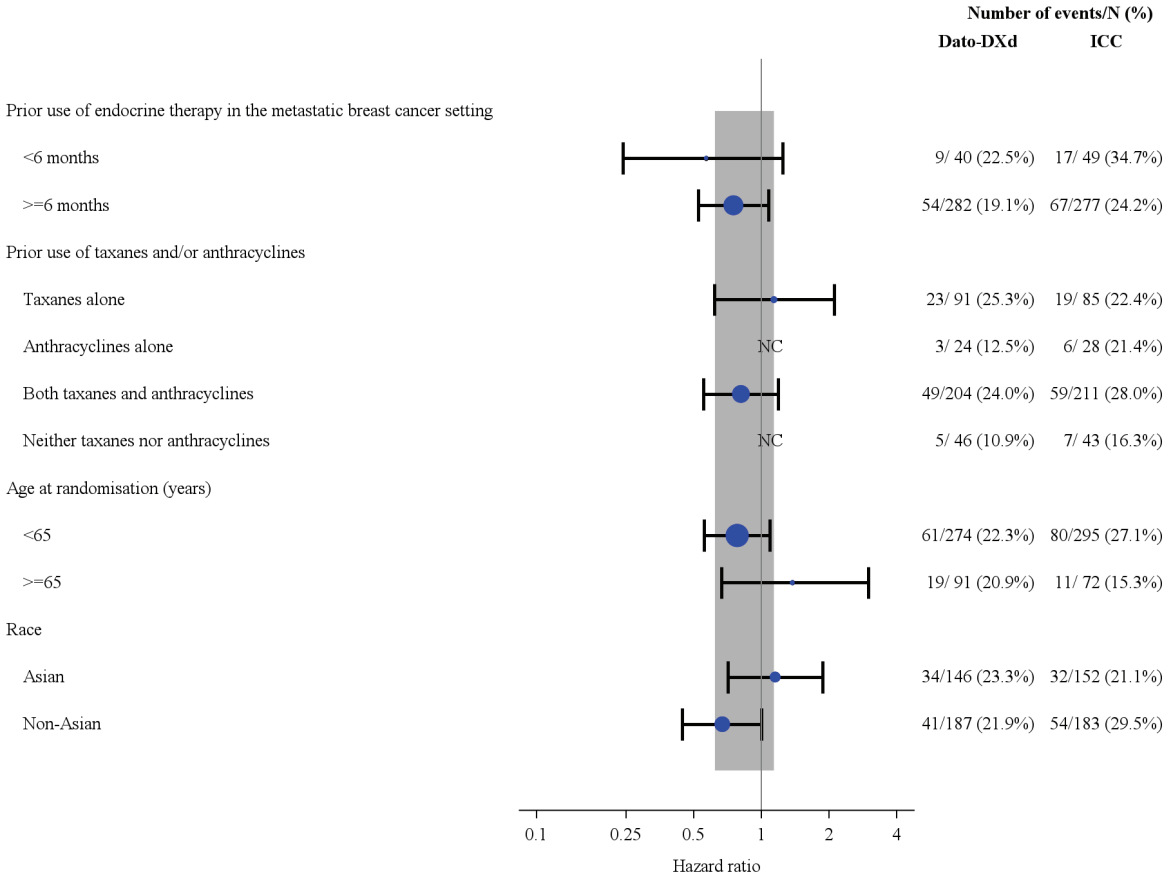
[a] Duration of response is the time from the first documentation of confirmed response of CR/PR until the date of progression or death, or the last evaluable RECIST assessment for subjects that do not progress (or die) or do not progress (or die) within 2 missed visits of the last evaluable assessment (or randomisation).
[b] Calculated using Kaplan-Meier technique.
RECIST version 1.1.
BICR Blinded independent central review. CI Confidence interval. CR Complete response. ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. PR Partial response.
RECIST Response evaluation criteria in solid tumours.

図 2.7.3.7-1　全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01試験（FAS）（1/3）



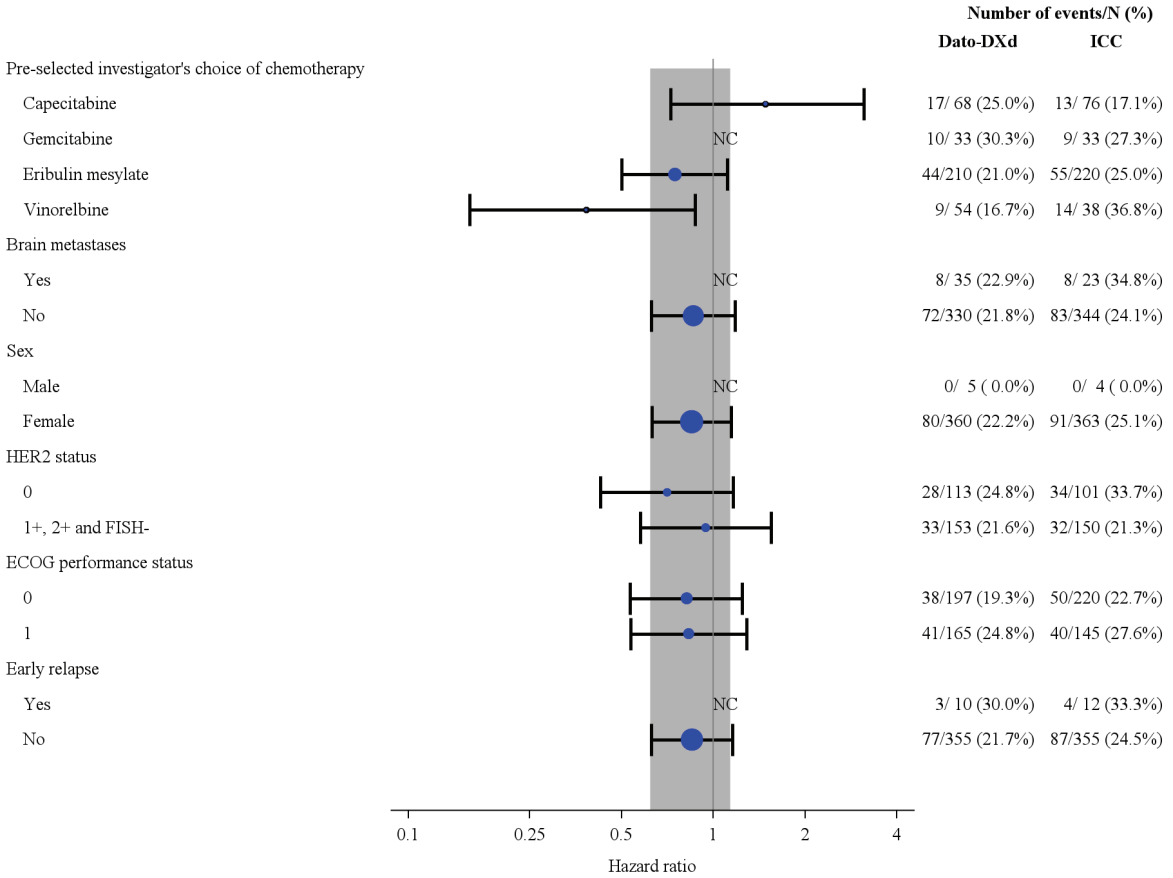
Hazard ratio (Dato-DXd: ICC) and 95% CI. A hazard ratio <1 implies a lower risk of death on Dato-DXd. The overall analysis was performed using a stratified Cox Proportional Hazards model with stratification variables number of previous lines of chemotherapy, geographic region, and prior use of CDK4/6 inhibitor. The subgroup analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all subjects) hazard ratio.
Three Canadian subjects were incorrectly stratified to geographic region rest of world rather than US, Canada, Europe. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
CI Confidence interval. ECOG Eastern cooperative oncology Group. HER2 Human epidermal growth factor receptor 2.
ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. US United States.

図 2.7.3.7-1　全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01試験（FAS）（2/3）



Hazard ratio (Dato-DXd: ICC) and 95% CI. A hazard ratio <1 implies a lower risk of death on Dato-DXd. The overall 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. The subgroup analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all subjects) hazard ratio.
Three Canadian subjects were incorrectly stratified to geographic region rest of world rather than US, Canada, Europe. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
CI Confidence interval. ECOG Eastern cooperative oncology Group. HER2 Human epidermal growth factor receptor 2.
ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. US United States.

図 2.7.3.7-1　全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット: TB01試験（FAS）（3/3）



Hazard ratio (Dato-DXd: ICC) and 95% CI. A hazard ratio <1 implies a lower risk of death on Dato-DXd. The overall 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. The subgroup analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate. Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all subjects) hazard ratio.
Three Canadian subjects were incorrectly stratified to geographic region rest of world rather than US, Canada, Europe. Per the pooling strategy, the CDK4/6 strata was pooled.
CI Confidence interval. ECOG Eastern cooperative oncology Group. HER2 Human epidermal growth factor receptor 2.
ICC Investigator's choice chemotherapy. N Number of subjects per treatment group. NC Not calculated. US United States.