目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
1.1.2 有害事象 9
1.1.3 注目すべき有害事象 9
1.1.4 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目 10
1.1.5 間質性肺疾患独立判定委員会 11
1.1.6 統計解析 11
1.1.6.1 安全性解析対象集団 11
1.1.6.2 データの取り扱い 11
1.1.6.3 併合解析 11
1.2 全般的な曝露状況 12
1.2.1 被験者の内訳 12
1.2.2 曝露状況 13
1.2.2.1 治験薬の投与調整（投与中断、減量、及び投与延期） 13
1.2.2.2 サブグループ別の曝露状況 14
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2. 有害事象 15
2.1 有害事象の解析 15
2.1.1 有害事象の要約 15
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 17
2.1.3 CTCAE Grade 別の有害事象 20
2.1.3.1 Grade 3 以上の有害事象 21
2.1.4 副作用 24
2.1.4.1 Grade 3 以上の副作用 26
2.1.5 死亡 27
2.1.5.1 死亡の要約 27
2.1.5.2 死亡に至った有害事象 27
2.1.6 その他の重篤な有害事象 29
2.1.7 その他の重要な有害事象 30
2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 30
2.1.7.2 治験薬の投与調整に至った有害事象 33
2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.1.8.1 注目すべき有害事象 37
2.1.9 Dato-DXd の特定された副作用の要約 45

2.2　個別有害事象の文章による説明 45
3.　臨床検査値の評価 46
3.1　血液学的検査 46
3.2　血液生化学検査 47
3.2.1　肝機能 47
3.2.2　腎機能 48
3.3　尿検査 48
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 48
4.1　バイタルサイン 48
4.2　心電図 48
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 48
5.1　内因性要因 48
5.1.1　年齢 48
5.1.2　人種 49
5.1.3　民族性 50
5.1.4　ECOG Performance Status 51
5.1.5　ベースライン時の脳転移 52
5.1.6　ベースライン時の腎機能 52
5.1.7　ベースライン時の肝機能 54
5.2　外因性要因 55
5.2.1　地域 55
5.3　薬物相互作用 56
5.4　妊娠及び授乳時の使用 56
5.5　過量投与 56
5.6　薬物乱用 56
5.7　離脱症状及び反跳現象 56
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
6.　市販後データ 56

表一覧

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧 7
表 2.7.4.1-2　注目すべき有害事象 10
表 2.7.4.1-3　安全性の併合解析のための併合群 12
表 2.7.4.2-1　有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団） 16

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....18
表 2.7.4.2-3　CTCAE Grade 別の有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....21
表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....22
表 2.7.4.2-5　副作用の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....25
表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.4.2-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....31
表 2.7.4.2-9　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....34
表 2.7.4.2-10　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....36
表 2.7.4.2-11　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある間質性肺疾患と判定された有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....38
表 2.7.4.2-12　注入に伴う反応の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....40
表 2.7.4.2-13　口腔粘膜炎／口内炎の要約: TB01 試験及び併合解析　（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4.2-14　口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2-15　眼表面毒性の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.4.2-16　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所.46

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AGA	actionable genomic alteration	Actionable 遺伝子変異
ALK	anaplastic lymphoma kinase	―
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
BRAF	proto-oncogene B-raf	―
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Dato-DXd	datopotamab deruxtecan	ダトポタマブ デルクステカン
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	―
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
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
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
KRAS	kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog gene	―
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal-epithelial transition	―
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	―
OCP	oral care protocol	口腔衛生プロトコール
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
RET	rearranged during transfection	―
ROS1	ROS proto-oncogene 1	―
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP2	trophoblast cell surface antigen 2	―

－：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）
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）

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

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）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

化学療法歴のあるホルモン受容体（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 の安全性は、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）の成績に基づき評価した。

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）に登録された HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者及びトリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer: TNBC）患者と非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者の成績、治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした第 III 相試験（TROPION-Lung01 試験、以下 TL01 試験）の成績、並びに Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration: AGA）陽性の進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（TROPION-Lung05 試験、以下 TL05 試験）の成績を安全性の補足的な評価に用いた。TB01 試験の Dato-DXd 群の結果と、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験の結果を併合して評価した（1.1.6.3）。

TB01 試験は、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第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験であり、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 陰性乳癌患者に対して、Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与、又は医師選択化学療法（カペシタビン、ゲムシタビン、エリブリンメシル酸塩、又はビノレルビンのいずれか）を施行した。

TP01 試験は、日本及び米国で実施した第 I 相、多施設共同、非盲検、first in human 試験であり、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乳癌患者及び NSCLC 患者を含む進行性の固形癌患者に対して、用量漸増パートでは Dato-DXd 0.27～10.0 mg/kg を、展開用量パートでは Dato-DXd 4.0、6.0、又は 8.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

TL01 試験は、日本、米国、欧州、及びその他の地域で実施した第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験であり、治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者に対して、Dato-DXd 6.0 mg/kg 又はドセタキセル 75.0 mg/m^2 を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

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第 II 相、多施設共同、非盲検試験であり、AGA 陽性で治療歴のある進行又は転移性 NSCLC 患者に対して、Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した。

日本人における Dato-DXd の安全性プロファイルは、主に TB01 試験の結果から評価した。なお、日本人の Dato-DXd の安全性は、日本で組み入れられた被験者を日本人とみなして評価した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（1/2）

試験名（試験略名） 治験実施計画書番号 データカットオフ日 添付資料番号	試験 デザイン	対象被験者	主要な 被験者選択条件	投与期間	登録被験者数 （日本人被験者数）	資料 区分
TROPION-Breast01 （TB01） D9268C00001 2023 年 7 月 17 日 5.3.5.1-1	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	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	内分泌療法後に進行し内分泌療法が適応とならず、直近の化学療法で進行が確認されている	中止基準に該当するまで投与を継続	計 732 名（計 70 名） Dato-DXd 群: 365 名（32 名） 医師選択化学療法群: 計 367 名（計 38 名） カペシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2: 76 名 ゲムシタビン 1000 mg/m^2: 33 名 エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2: 220 名 ビノレルビン 25 mg/m^2: 38 名	評価
TROPION-PanTumor01 （TP01） DS1062-A-J101 NSCLC: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 5.3.3.2-1 乳癌: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 5.3.3.2-2	多施設共同 非盲検	切除不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者及び NSCLC 患者を含む進行性の固形癌患者	局所標準的治療法で再発又は進行した又は標準的治療法がなく、RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する	中止基準に該当するまで投与を継続	• TNBC 患者: 計 44 名（計 13 名） Dato-DXd 6 mg/kg 群: 42 名（13 名） Dato-DXd 8 mg/kg 群: 2 名（0 名） • HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 41 名（6 名） Dato-DXd 6 mg/kg 群: 41 名（6 名） • NSCLC 患者: 計 210 名（計 59 名） Dato-DXd 0.27 mg/kg 群: 4 名（2 名） Dato-DXd 0.5 mg/kg 群: 5 名（1 名） Dato-DXd 1 mg/kg 群: 7 名（2 名） Dato-DXd 2 mg/kg 群: 6 名（2 名） Dato-DXd 4 mg/kg 群: 50 名（21 名） Dato-DXd 6 mg/kg 群: 50 名（12 名） Dato-DXd 8 mg/kg 群: 80 名（17 名） Dato-DXd 10 mg/kg 群: 8 名（2 名）	評価

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（2/2）

試験名（試験略名） 治験実施計画書番号 データカットオフ日	試験 デザイン	対象被験者	主要な 被験者選択条件	投与期間	登録被験者数	資料 区分
TROPION-Lung01 （TL01） DS1062-A-U301 2023 年 3 月 29 日	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	治療歴のある進行又は転移性 NSCLC を有する患者	余命 3 ヵ月以上と判断され、ステージ IIIB、IIIC、又は IV であり AGA の有無は問わない（EGFR 及び ALK の遺伝子変異が陰性である、もしくは EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon14 skipping、又は RET のうち 1 つ以上が陽性である）	中止基準に該当するまで投与を継続	計 605 名 Dato-DXd 群: 299 名 ドセタキセル群: 306 名	—
TROPION-Lung05 （TL05） DS1062-A-U202 2022 年 12 月 14 日	国際共同 多施設共同 非盲検	AGA 陽性で治療歴のある進行又は転移性 NSCLC を有する患者	ステージ IIIB、IIIC、又は IV であり、AGA 陽性（EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET exon14 skipping、又は RET が 1 つ以上あることが文書で確認されている［腫瘍に KRAS 変異があり、上記の遺伝子変異がいずれも認められない患者は除外した］）	中止基準に該当するまで投与を継続	137 名	—

ALK: anaplastic lymphoma kinase、BRAF: proto-oncogene B-raf、EGFR: 上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor）、KRAS: kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog gene、MET: mesenchymal-epithelial transition、NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase、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（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）Ver.1.1、RET: rearranged during transfection、ROS1: ROS proto-oncogene 1

1.1.2　有害事象

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

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

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

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）日本語版（MedDRA/J）version 26.0 で読み替えた。

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0 又は 4.03（TP01 試験の治験実施計画書第 5 版改訂以前に登録された NSCLC 患者のみ）に基づいて分類した。

有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が「有害事象が治験薬によって生じた合理的な可能性がある」と判定した場合は「関連あり」、そうでない場合は「関連なし」とした。

1.1.3　注目すべき有害事象

Dato-DXd の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）／肺臓炎、注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）、口腔粘膜炎／口内炎、口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症、及び眼表面毒性を注目すべき有害事象として特定し、表 2.7.4.1-2 に示す MedDRA（MedDRA/J）基本語を用いてグループ化して評価した。ILD／肺臓炎の判定方法については 1.1.5 に示す。IRR は、治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象を評価した。以下、かぎ括弧（「」）を付した事象は、MedDRA（MedDRA/J）基本語をグループ化して評価した事象を示す。

注目すべき有害事象の結果は 2.1.8.1 に示した。

表 2.7.4.1-2　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	MedDRA（MedDRA/J）基本語 version 26.0
ILD／肺臓炎	急性間質性肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、アレルギー性好酸球増加症、肺胞疾患、肺胞蛋白症、胞隔炎、壊死性胞隔炎、自己免疫性肺疾患、細気管支炎、閉塞性細気管支炎症候群、慢性肺移植片対宿主病、気腫合併肺線維症、電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害（確定）、びまん性肺胞障害、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肉芽腫性肺臓炎、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、免疫性肺疾患、間質性肺異常、間質性肺疾患、肺コンプライアンス低下、肺浸潤、肺陰影、壊死性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、器質化肺炎、胸膜肺実質線維弾性症、肺臓炎、電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害（可能性）、進行性塊状線維症、肺線維症、肺壊死、放射線による肺損傷、肺サルコイドーシス、肺毒性、肺血管炎、放射線胞隔炎、放射線性気管支炎、放射線肺線維症、放射線肺臓炎、呼吸不全、拘束性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、リウマチ肺、サルコイドーシス、末梢気道病変、輸血関連急性肺障害、
IRR（治験薬投与当日に発現した事象）	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、気管支痙攣、循環虚脱、潮紅、過敏症、低血圧、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応、ポリマーアレルギー、そう痒症、発熱、発疹、斑状丘疹状皮疹、ショック、1 型過敏症、蕁麻疹、喘鳴
口腔粘膜炎／口内炎	アフタ性潰瘍、嚥下障害、舌炎、口唇びらん、口唇潰瘍、口腔内潰瘍形成、嚥下痛、口腔粘膜びらん、口腔粘膜水疱形成、口腔内痛、口腔咽頭水疱形成、口腔咽頭痛、口蓋潰瘍、咽頭びらん、咽頭の炎症、咽頭潰瘍、口内炎、出血性口内炎、壊死性口内炎、舌潰瘍、舌水疱形成、舌びらん
口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症	粘膜の炎症
眼表面毒性	後天性角膜ジストロフィー、眼瞼炎、結膜上皮侵入、結膜炎、渦巻き角膜、角膜嚢胞、角膜代償不全、角膜欠損、角膜変性、角膜沈着物、角膜障害、角膜内皮細胞減少、角膜内皮炎、角膜上皮小嚢胞、角膜上皮皺襞、角膜上皮欠損、角膜びらん、角膜落屑、角膜浸潤、角膜刺激、角膜病変、角膜浮腫、角膜混濁、角膜穿孔、角膜菲薄化、角膜毒性、角膜縁凹窩、びまん性層状角膜炎、ドライアイ、眼潰瘍、眼の異物感、角膜炎、角膜実質炎、硬化性角膜炎、角膜症、角膜ぶどう膜炎、流涙増加、輪部幹細胞欠乏、輪部腫脹、マイボーム腺機能不全、眼毒性、羞明、点状角膜炎、上輪部角結膜炎、涙液層破壊時間短縮、角膜局所所見異常、潰瘍性角膜炎、霧視、視力低下、視力障害、眼球乾燥症

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.11.IA1

1.1.4　臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査（妊娠検査を含む）を実施した。

バイタルサインの測定項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温、及び末梢血酸素飽和度とした。

12 誘導心電図検査を実施し、異常所見の有無を評価した。

その他、心エコー又はマルチゲート収集法を用いた左室駆出率の測定、診察所見（Eastern Cooperative Oncology Group performance status［ECOG PS］を含む）の確認、眼科検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査、及びフルオレセイン染色検査）、及び免疫

原性評価（血液サンプルを用いた抗 Dato-DXd 抗体の評価）を実施した。TP01 試験では、皮膚試験も実施した。TB01 試験では、眼科検査をベースライン時、投与期間中（3 サイクルごと）、臨床的に必要と判断された際、及び投与終了時に実施し、独立眼科データ評価委員会がデータを評価した。

1.1.5　間質性肺疾患独立判定委員会

「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象を網羅的に評価するため、治験責任医師から報告された表 2.7.4.1-2 に示す「ILD／肺臓炎」の MedDRA（MedDRA/J）基本語に含まれるすべての事象を、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象として ILD 独立判定委員会に報告し、判定を依頼した。

ILD 独立判定委員会により ILD と判定された有害事象については、ILD 独立判定委員会が、発現日、重症度、及び治験薬との因果関係を治験責任医師及び治験依頼者とは独立して判定した。また、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象が発現した被験者のうち、治療中に死亡した被験者については、「ILD／肺臓炎」が疑われる有害事象の転帰が未回復、死亡、不明である場合、ILD による死亡か否かも判定した。

1.1.6　統計解析

1.1.6.1　安全性解析対象集団

いずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

1.1.6.2　データの取り扱い

安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

有害事象の重症度（Grade）別の集計では、同一被験者で同一有害事象（MedDRA［MedDRA/J］基本語）が複数報告された場合、最も高い重症度を採用し、集計を行った。

1.1.6.3　併合解析

本申請では、TB01 試験（Dato-DXd 群及び医師選択化学療法群）の安全性の結果を主要評価とした。医師選択化学療法群は、当該試験の対象集団に対する標準治療であり安全性プロファイルが確立されている 4 つの治療法で構成されたが、その結果は治療法ごとではなく投与群全体として提示した。

加えて、Dato-DXd の安全性の推定精度を高めることを目的として、TB01 試験の Dato-DXd 群の結果と、TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験の結果を併合し、TB01 試験の結果と 4 つの併合群（BC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群、BC 及び NSCLC Dato-DXd ≥4 mg/kg 併合群）の結果を比較した。本概要では、TB01 試験の Dato-DXd 群の結果と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群を比較し、結果を記述した。

試験ごとの安全性評価項目の収集方法の差異は、併合解析のために意義のある頑健なデータセットを作成するにあたっては大きく影響しないと考えた。

安全性の併合解析のグループを表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　安全性の併合解析のための併合群

併合群	併合解析に含まれる臨床試験及び被験者数
BC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	443 名 TB01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 360 名 TP01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群の乳癌患者）: 83 名
NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	484 名 TP01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群の NSCLC 患者）: 50 名 TL05 試験: 137 名 TL01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 297 名
BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群	927 名 TB01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 360 名 TP01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群の乳癌患者）: 83 名 TP01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群の NSCLC 患者）: 50 名 TL05 試験: 137 名 TL01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 297 名
BC 及び NSCLC Dato-DXd ≥4 mg/kg 併合群	1067 名 TB01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 360 名 TP01 試験（Dato-DXd ≥4 mg/kg 群の乳癌患者）: 85 名 TP01 試験（Dato-DXd ≥4 mg/kg 群の NSCLC 患者）: 188 名 TL05 試験: 137 名 TL01 試験（Dato-DXd 6 mg/kg 群）: 297 名

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

全体集団

TB01 試験で治験薬が 1 回以上投与された（安全性解析対象集団に採用された）被験者は、Dato-DXd 群で 360 名、医師選択化学療法群で 351 名であった（表 2.7.3.3-1、5.3.5.1-1 Table 14.1.3.IA1）。データカットオフ時点で治験薬の投与が中止された被験者の割合は、Dato-DXd 群で 74.2%（267/360）、医師選択化学療法群で 88.9%（312/351）であった。主な中止理由は、両群ともに RECIST に基づく進行であった（Dato-DXd 群 63.6%［229/360］、医師選択化学療法群 68.4%［240/351］、以下同順）。有害事象により治験薬の投与が中止された被験者の割合は、投与群間で類似していた（3.1%［11/360］、2.8%［10/351］）。

併合解析で安全性解析対象集団に採用された被験者は、BC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 443 名、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 484 名、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 927 名、BC 及び NSCLC Dato-DXd ≥4 mg/kg 併合群で 1067 名であった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.1.1）。いずれの併合群でも、治験薬の投与が中止された被験者の割合は同様であり、主な中止理由は RECIST に基づく進行であった。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群では、治験薬が 1 回以上投与された（安全性解析対象集団に採用された）被験者 360 名のうち 31 名が日本人集団であった（5.3.5.1-2 Table 14.1.1.J1、Table 14.1.3.J1）。データカットオフ時点で治験薬の投与が中止された被験者の割合は、日本人集団で 71.0%（22/31）、全体集団で 74.2%（267/360）であった。日本人集団では、主な中止理由は全体集団と同様に、RECIST に基づく進行であり（日本人集団 61.3%［19/31］、全体集団 63.6%［229/360］）、有害事象により治験薬の投与が中止された被験者は 1 名であった。

1.2.2　曝露状況

全体集団

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

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

日本人集団

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

1.2.2.1　治験薬の投与調整（投与中断、減量、及び投与延期）

全体集団

TB01 試験で治験薬の投与中断が必要となった被験者の割合は、両群ともに低かった（Dato-DXd 群 1.4%［5/360］、医師選択化学療法群 1.4%［5/351］、以下同順）（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3.IA1）。治験薬の投与中断の主な理由は、両群ともに有害事象であった（1.1%［4/360］、0.9%［3/351］）。

TB01 試験で治験薬の減量が必要となった被験者の割合は、Dato-DXd 群で 22.5%（81/360）、医師選択化学療法群で 31.9%（112/351）であった。治験薬の減量の主な理由は、両群ともに有害事象であった（20.8%［75/360］、29.1%［102/351］）。

TB01 試験で治験薬の投与延期が必要となった被験者の割合は、Dato-DXd 群で 36.7%（132/360）、医師選択化学療法群で 31.6%（111/351）であった。両群ともに、多くの被験者は 1 又は 2 回の投与延期が必要であった。

治験薬の投与中断が必要となった被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 1.4%［5/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 2.4%［19/794］、以下同順）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.2.2）。なお、TP01 試験では、治験薬の投与中断のデータを収集しなかったため、併合解析には TB01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験のデータのみが含まれる。

治験薬の減量が必要となった被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（22.5%［81/360］、22.8%［211/927］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.2.4）。

治験薬の投与延期が必要となった被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（36.7%［132/360］、53.1%［492/927］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.2.3）。この差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で投与延期が必要となった被験者の割合が高かったこと（63.0%［305/484］）によるものである。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群で治験薬の投与中断が必要となった被験者の割合は、日本人集団で 3.2%（1/31）（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.3.J1）、全体集団で 1.4%（5/360）であった。日本人集団の 1 名では、治験薬の投与中断の理由は有害事象であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群で治験薬の減量が必要となった被験者の割合は、日本人集団で 19.4%（6/31）、全体集団で 22.5%（81/360）であった。日本人集団の 6 名では、いずれも治験薬の減量の理由は有害事象であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群で治験薬の投与延期が必要となった被験者の割合は、日本人集団で 29.0%（9/31）、全体集団で 36.7%（132/360）であった。日本人集団では、7 名は 1 回、2 名は 3 回の投与延期が必要であった。

1.2.2.2　サブグループ別の曝露状況

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、投与期間の中央値はサブグループ間で概ね類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.2.5）。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全体集団

TB01 試験の Dato-DXd 群及び併合解析での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.7-1 に示す。

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

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、ほとんどの被

験者が白人又はアジア人であった。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、性別、喫煙状況、ECOG PS（0 又は 1）、及びベースライン時の肝機能に違い（10%以上の差）が認められたが、その他の人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群では、日本人集団と全体集団の間で、人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた（5.3.5.1-2 Table 14.1.5.J1、Table 14.1.6.J1、Table 14.1.10.J1、Table 14.1.12.J1）。日本人集団では、年齢の中央値（範囲）は 57.5（29～76）歳であり、すべての被験者が女性であった。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の要約

全体集団

TB01 試験及び併合解析での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

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

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

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

医師選択化学療法群では 3 名に死亡に至った有害事象が発現し、そのうち 1 名（発熱性好中球減少症）では治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された（2.1.5.2）。Dato-DXd 群では死亡に至った有害事象の発現はなかったが、1 名に発現した肺臓炎が ILD 独立判定委員会により死亡に至った治験薬と関連のある ILD と判定された。治験責任医師による判定は Grade 3 であり、その後病勢進行により死亡したと評価されていた。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、有害事象、副作用、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は類似していた。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の重篤な有害事象、治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd

群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（5%以上の差）。これらの発現割合は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で高かったため、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも高くなった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

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

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Notable difference between the Dato-DXd arm and the ICC arm in TB01 study.
c: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
d: One patient had an event of pneumonitis and died (initially assessed as Grade 3 and death due to disease progression) that was subsequently assessed by the ILD Adjudication Committee as fatal drug-related ILD.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI

CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Dose Delay and infusion interruption are only collected in TL01 and TL05. Drug interrupted includes both infusion interruption and dose delay.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.7-2 に示す。

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

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。

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

TB01 試験の医師選択化学療法群で比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心、好中球減少症、貧血、脱毛症、好中球数減少、及び疲労であった。好中球減少症及び好中球数減少の発現割合は、Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で高かった（10%以上の差）。医師選択化学療法群では、発熱性好中球減少症も 8 名（2.3%）に発現した（Dato-DXd 群では発現なし）（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2.IA1）。

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象では、以下の事象を除き、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で発現割合が類似していた。

- 便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、点状角膜炎、及びドライアイの発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して 5%以上高かった。
- 食欲減退及び呼吸困難の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して 5%以上低かった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（1/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any TEAE	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
悪心	201 (55.8)	95 (27.1)[b]	252 (56.9)	224 (46.3)	476 (51.3)	550 (51.5)
口内炎	184 (51.1)	50 (14.2)[b]	249 (56.2)	256 (52.9)	505 (54.5)	575 (53.9)
脱毛症	136 (37.8)	78 (22.2)[b]	165 (37.2)	186 (38.4)	351 (37.9)	408 (38.2)
便秘	121 (33.6)	60 (17.1)[b]	141 (31.8)	112 (23.1)	253 (27.3)[c]	286 (26.8)
疲労	99 (27.5)	71 (20.2)	133 (30.0)	95 (19.6)	228 (24.6)	279 (26.1)
嘔吐	86 (23.9)	41 (11.7)[b]	113 (25.5)	86 (17.8)	199 (21.5)	239 (22.4)
ドライアイ	87 (24.2)	46 (13.1)[b]	103 (23.3)	42 (8.7)	145 (15.6)[c]	180 (16.9)
食欲減退	57 (15.8)	56 (16.0)	71 (16.0)	136 (28.1)	207 (22.3)[c]	242 (22.7)
貧血	56 (15.6)	86 (24.5)	70 (15.8)	83 (17.1)	153 (16.5)	181 (17.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55 (15.3)	59 (16.8)	65 (14.7)	25 (5.2)	90 (9.7)[c]	104 (9.7)
咳嗽	48 (13.3)	32 (9.1)	62 (14.0)	70 (14.5)	132 (14.2)	155 (14.5)
COVID-19	55 (15.3)	47 (13.4)	57 (12.9)	60 (12.4)	117 (12.6)	117 (11.0)
無力症	55 (15.3)	59 (16.8)	56 (12.6)	91 (18.8)	147 (15.9)	147 (13.8)
下痢	38 (10.6)	66 (18.8)	52 (11.7)	59 (12.2)	111 (12.0)	132 (12.4)
頭痛	26 (7.2)	38 (10.8)	49 (11.1)	44 (9.1)	93 (10.0)	105 (9.8)
発疹	32 (8.9)	10 (2.8)	46 (10.4)	64 (13.2)	110 (11.9)	144 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37 (10.3)	50 (14.2)	45 (10.2)	25 (5.2)	70 (7.6)	82 (7.7)
発熱	29 (8.1)	39 (11.1)	41 (9.3)	37 (7.6)	78 (8.4)	95 (8.9)
点状角膜炎	38 (10.6)	23 (6.6)	40 (9.0)	5 (1.0)	45 (4.9) [c]	49 (4.6)
そう痒症	32 (8.9)	6 (1.7)	38 (8.6)	52 (10.7)	90 (9.7)	104 (9.7)
角膜炎	30 (8.3)	9 (2.6)	35 (7.9)	19 (3.9)	54 (5.8)	56 (5.2)
好中球数減少	23 (6.4)	77 (21.9)[b]	34 (7.7)	18 (3.7)	52 (5.6)	62 (5.8)
流涙増加	26 (7.2)	3 (0.9)	33 (7.4)	22 (4.5)	55 (5.9)	64 (6.0)
体重減少	25 (6.9)	15 (4.3)	30 (6.8)	45 (9.3)	75 (8.1)	92 (8.6)
腹痛	23 (6.4)	29 (8.3)	29 (6.5)	14 (2.9)	43 (4.6)	46 (4.3)
皮膚乾燥	22 (6.1)	6 (1.7)	29 (6.5)	32 (6.6)	61 (6.6)	77 (7.2)
口腔咽頭痛	20 (5.6)	6 (1.7)	29 (6.5)	26 (5.4)	55 (5.9)	66 (6.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (5.3)	14 (4.0)	28 (6.3)	20 (4.1)	48 (5.2)	60 (5.6)
口内乾燥	19 (5.3)	6 (1.7)	28 (6.3)	23 (4.8)	51 (5.5)	62 (5.8)
眼瞼炎	27 (7.5)	6 (1.7)	27 (6.1)	5 (1.0)	32 (3.5)	37 (3.5)
低カリウム血症	15 (4.2)	12 (3.4)	27 (6.1)	23 (4.8)	50 (5.4)	62 (5.8)
尿路感染	23 (6.4)	20 (5.7)	27 (6.1)	12 (2.5)	39 (4.2)	42 (3.9)
白血球数減少	17 (4.7)	41 (11.7)	27 (6.1)	19 (3.9)	46 (5.0)	54 (5.1)
味覚不全	18 (5.0)	14 (4.0)	25 (5.6)	29 (6.0)	54 (5.8)	63 (5.9)

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（2/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
関節痛	19 (5.3)	25 (7.1)	24 (5.4)	35 (7.2)	59 (6.4)	65 (6.1)
マイボーム腺機能不全	24 (6.7)	6 (1.7)	24 (5.4)	0	24 (2.6)	25 (2.3)
浮動性めまい	14 (3.9)	14 (4.0)	23 (5.2)	25 (5.2)	48 (5.2)	62 (5.8)
呼吸困難	12 (3.3)	21 (6.0)	23 (5.2)	77 (15.9)	100 (10.8) [c]	121 (11.3)
四肢痛	21 (5.8)	22 (6.3)	23 (5.2)	16 (3.3)	39 (4.2)	46 (4.3)
斑状丘疹状皮疹	15 (4.2)	5 (1.4)	22 (5.0)	25 (5.2)	47 (5.1)	56 (5.2)
低アルブミン血症	14 (3.9)	10 (2.8)	21 (4.7)	28 (5.8)	49 (5.3)	59 (5.5)
リンパ球数減少	7 (1.9)	6 (1.7)	20 (4.5)	19 (3.9)	39 (4.2)	55 (5.2)
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	19 (4.3)	23 (4.8)	42 (4.5)	76 (7.1)
低ナトリウム血症	10 (2.8)	9 (2.6)	18 (4.1)	18 (3.7)	36 (3.9)	56 (5.2)
好中球減少症	18 (5.0)	88 (25.1)[b]	18 (4.1)	12 (2.5)	30 (3.2)	30 (2.8)
上気道感染	17 (4.7)	19 (5.4)	18 (4.1)	10 (2.1)	28 (3.0)	29 (2.7)
倦怠感	9 (2.5)	12 (3.4)	15 (3.4)	36 (7.4)	51 (5.5)	60 (5.6)
白血球減少症	13 (3.6)	28 (8.0)	14 (3.2)	5 (1.0)	19 (2.0)	20 (1.9)
背部痛	7 (1.9)	23 (6.6)	13 (2.9)	31 (6.4)	44 (4.7)	54 (5.1)
肺臓炎	8 (2.2)	1 (0.3)	11 (2.5)	31 (6.4)	42 (4.5)	57 (5.3)
末梢性ニューロパチー	5 (1.4)	24 (6.8)	10 (2.3)	6 (1.2)	16 (1.7)	20 (1.9)
肺炎	8 (2.2)	5 (1.4)	10 (2.3)	40 (8.3)	50 (5.4)	64 (6.0)
筋肉痛	7 (1.9)	23 (6.6)	9 (2.0)	12 (2.5)	21 (2.3)	25 (2.3)
錯感覚	8 (2.2)	18 (5.1)	9 (2.0)	7 (1.4)	16 (1.7)	21 (2.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2.2)	43 (12.3)[b]	8 (1.8)	0	8 (0.9)	8 (0.7)
血小板数減少	7 (1.9)	20 (5.7)	8 (1.8)	8 (1.7)	16 (1.7)	17 (1.6)
血中クレアチニン増加	6 (1.7)	12 (3.4)	7 (1.6)	28 (5.8)	35 (3.8)	43 (4.0)
アミラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)	26 (5.4)	28 (3.0)	37 (3.5)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Difference of ≥ 10% between the Dato-DXd arm and the ICC arm in TB01 study.
c: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Table is sorted by decreasing frequency of preferred terms within SOC based on the BC 6 mg/kg pool (TB01, TP01) column.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.4.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.7-3 に示す。

Dato-DXd 群での有害事象の発現割合は、日本人集団で 100%（31/31）、全体集団で 97.2%（350/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心（67.7%［21/31］）、口内炎（54.8%［17/31］）、脱毛症（35.5%［11/31］）、及び便秘（32.3%［10/31］）であった。

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、悪心（日本人集団 67.7%、全体集団 55.8%、以下同順）、倦怠感（19.4%、2.5%）、角膜炎（19.4%、8.3%）、及び味覚不全（16.1%、5.0%）であった。日本人集団と比較して全体集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、疲労（16.1%、27.5%）及び無力症（0%、15.3%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.2.2.J1）。

2.1.3　CTCAE Grade 別の有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析の CTCAE Grade 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。医師選択化学療法群では、有害事象の多くは Grade 3 以上であった（Grade 3 以上の有害事象の発現割合 54.1%、表 2.7.4.2-1）。Grade 4 の有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して 10%以上低かった（Dato-DXd 群 1.4%、医師選択化学療法群 15.1%）。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 1 及び Grade 2 の有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた。

表 2.7.4.2-3　CTCAE Grade 別の有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Maximum reported CTCAE Grade	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Total	350 (97.2)	337 (96.0)	433 (97.7)	475 (98.1)	908 (98.0)	1047 (98.1)
Grade 1	56 (15.6)	44 (12.5)	65 (14.7)	54 (11.2)	119 (12.8)	130 (12.2)
Grade 2	177 (49.2)	103 (29.3)	213 (48.1)	197 (40.7)	410 (44.2)	470 (44.0)
Grade 3	112 (31.1)	134 (38.2)	143 (32.3)	184 (38.0)	327 (35.3)	377 (35.3)
Grade 4	5 (1.4)	53 (15.1)	11 (2.5)	17 (3.5)	28 (3.0)	35 (3.3)
Grade 5	0	3 (0.9)	1 (0.2)	23 (4.8)	24 (2.6)	35 (3.3)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.7.IA1

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団では、全体集団と同様に、有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった（CTCAE Grade 別の有害事象の発現割合: Grade 1 が 22.6%［7/31］、Grade 2 が 45.2%［14/31］、Grade 3 が 32.3%［10/31］、Grade 4 及び Grade 5 の発現なし）（5.3.5.1-2 Table 14.3.2.7.J1）。

2.1.3.1　Grade 3 以上の有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

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

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 32.5%［117/360］、

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 40.9%［379/927］、以下同順）。この差は NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が高かった（46.3%［224/484］）ことによるものである。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 5%以上）は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、口内炎であり、その発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（6.4%、7.0%）。

表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）：TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（1/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any TEAE Grade ≥ 3	117 (32.5)	190 (54.1) [b]	155 (35.0)	224 (46.3)	379 (40.9)[c]	447 (41.9)
口内炎	23 (6.4)	9 (2.6)	32 (7.2)	33 (6.8)	65 (7.0)	70 (6.6)
貧血	9 (2.5)	12 (3.4)	13 (2.9)	22 (4.5)	35 (3.8)	41 (3.8)
疲労	8 (2.2)	8 (2.3)	12 (2.7)	7 (1.4)	19 (2.0)	21 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.5)	4 (1.1)	11 (2.5)	6 (1.2)	17 (1.8)	17 (1.6)
リンパ球数減少	2 (0.6)	2 (0.6)	11 (2.5)	5 (1.0)	16 (1.7)	21 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (1.6)	5 (1.0)	12 (1.3)	12 (1.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.8)	1 (0.3)	6 (1.4)	1 (0.2)	7 (0.8)	7 (0.7)
悪心	5 (1.4)	2 (0.6)	6 (1.4)	12 (2.5)	18 (1.9)	19 (1.8)
尿路感染	6 (1.7)	2 (0.6)	6 (1.4)	0	6 (0.6)	7 (0.7)
嘔吐	4 (1.1)	4 (1.1)	6 (1.4)	5 (1.0)	11 (1.2)	11 (1.0)
無力症	5 (1.4)	5 (1.4)	5 (1.1)	14 (2.9)	19 (2.0)	19 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.1)	0	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (0.8)	8 (0.7)
食欲減退	5 (1.4)	3 (0.9)	5 (1.1)	8 (1.7)	13 (1.4)	13 (1.2)
高血圧	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.1)	2(0.4)	7 (0.8)	11 (1.0)
低ナトリウム血症	3 (0.8)	0	5 (1.1)	1(0.2)	6 (0.6)	11 (1.0)
肺塞栓症	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.1)	4 (0.8)	9 (1.0)	12 (1.1)
好中球数減少	3 (0.8)	54 (15.4) [b]	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	8 (0.7)
肺臓炎	3 (0.8)	0	4 (0.9)	10 (2.1)	14 (1.5)	18 (1.7)
失神	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)	8 (0.7)
腹痛	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	5 (1.4)	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (0.5)	5 (0.5)
肺炎	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.7)	19 (3.9)	22 (2.4)	30 (2.8)
下痢	2 (0.6)	5 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)

表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）：TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（2/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
呼吸困難	0	0	2 (0.5)	15 (3.1)	17 (1.8)	22 (2.1)
低酸素症	1 (0.3)	0	2 (0.5)	5 (1.0)	7 (0.8)	7 (0.7)
白血球数減少	2 (0.6)	16 (4.6)	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)	19 (3.9)	20 (2.2)	23 (2.2)
大腿骨骨折	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低アルブミン血症	0	0	1 (0.2)	7 (1.4)	8 (0.9)	8 (0.7)
好中球減少症	1 (0.3)	62 (17.7)[b]	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.8)	7 (0.7)
血小板数減少	0	6 (1.7)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
体重減少	0	3 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.0)	6 (0.6)	6 (0.6)
発熱性好中球減少症	0	8 (2.3)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
白血球減少症	0	12 (3.4)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	7 (2.0)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.5)	7 (0.7)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Difference of ≥ 10% between the Dato-DXd arm and the ICC arm in TB01 study.
c: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.8.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.7-4 に示す。

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

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、倦怠感（日本人集団 6.5%、全体集団 0.6%、以下同順）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.8.IA1）。日本人集団と比較して全体集団で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、口内炎（0%、6.4%）であった。

2.1.4　副作用

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった副作用を表 2.7.4.2-5 に示す。

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

TB01 試験の医師選択化学療法群で比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、好中球減少症、好中球数減少、悪心、及び脱毛症であった。好中球減少症及び好中球数減少の発現割合は、Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で高かった（10%以上の差）。医師選択化学療法群では、副作用の発熱性好中球減少症も 8 名（2.3%）に発現した（Dato-DXd 群では発現なし）（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.5.IA1）。

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

ドライアイの発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して 5%以上高かった（21.7%、13.9%）。ドライアイの発現割合は NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で低かったため、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも低くなった。また、TB01 試験では併合群に含まれる他の試験と比較して、眼科検査の実施時期が多く設定されたことから、TB01 試験の Dato-DXd 群でドライアイの発現割合が高くなった可能性がある（2.1.8.1.5）。しかし、Grade 3 以上の副作用のドライアイの発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに低かった（0.6%、0.2%）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.2）。

表 2.7.4.2-5　副作用の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC+NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC+NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any possibly related TEAE	337 (93.6)	303 (86.3)	419 (94.6)	427 (88.2)	846 (91.3)	981 (91.9)
口内炎	180 (50.0)	46 (13.1)[b]	244 (55.1)	242 (50.0)	486 (52.4)	556 (52.1)
悪心	184 (51.1)	83 (23.6)[b]	233 (52.6)	200 (41.3)	433 (46.7)	503 (47.1)
脱毛症	131 (36.4)	72 (20.5)[b]	160 (36.1)	181 (37.4)	341 (36.8)	396 (37.1)
疲労	85 (23.6)	64 (18.2)	118 (26.6)	71 (14.7)	189 (20.4)	229 (21.5)
嘔吐	71 (19.7)	27 (7.7)[b]	93 (21.0)	61 (12.6)	154 (16.6)	187 (17.5)
ドライアイ	78 (21.7)	27 (7.7)[b]	92 (20.8)	37 (7.6)	129 (13.9)[c]	156 (14.6)
便秘	65 (18.1)	32 (9.1)	76 (17.2)	54 (11.2)	130 (14.0)	145 (13.6)
食欲減退	50 (13.9)	41 (11.7)	62 (14.0)	104 (21.5)	166 (17.9)	195 (18.3)
貧血	40 (11.1)	69 (19.7)	48 (10.8)	64 (13.2)	112 (12.1)	136 (12.7)
無力症	45 (12.5)	46 (13.1)	45 (10.2)	71 (14.7)	116 (12.5)	116 (10.9)
下痢	27 (7.5)	43 (12.3)	38 (8.6)	44 (9.1)	82 (8.8)	99 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (8.6)	39 (11.1)	33 (7.4)	17 (3.5)	50 (5.4)	64 (6.0)
発疹	21(5.8)	6 (1.7)	33 (7.4)	57 (11.8)	90 (9.7)	122 (11.4)
好中球数減少	23 (6.4)	72 (20.5)[b]	32 (7.2)	14 (2.9)	46 (5.0)	56 (5.2)
そう痒症	25 (6.9)	3 (0.9)	31 (7.0)	43(8.9)	74 (8.0)	83 (7.8)
角膜炎	25 (6.9)	4 (1.1)	30 (6.8)	17 (3.5)	47 (5.1)	49 (4.6)
流涙増加	23 (6.4)	2 (0.6)	29 (6.5)	18 (3.7)	47 (5.1)	53 (5.0)
点状角膜炎	27 (7.5)	13 (3.7)	29 (6.5)	3 (0.6)	32 (3.5)	33 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (6.7)	32 (9.1)	24 (5.4)	14 (2.9)	38 (4.1)	50 (4.7)
口内乾燥	17 (4.7)	5 (1.4)	24 (5.4)	17 (3.5)	41 (4.4)	46 (4.3)
味覚不全	17 (4.7)	12 (3.4)	24 (5.4)	28 (5.8)	52 (5.6)	60 (5.6)
白血球数減少	15 (4.2)	39 (11.1)	23 (5.2)	16 (3.3)	39 (4.2)	47 (4.4)
体重減少	19 (5.3)	6 (1.7)	22 (5.0)	21 (4.3)	43 (4.6)	53 (5.0)
マイボーム腺機能不全	21 (5.8)	1 (0.3)	21 (4.7)	0	21 (2.3)	22 (2.1)
皮膚乾燥	14 (3.9)	5 (1.4)	20 (4.5)	26 (5.4)	46 (5.0)	58 (5.4)
頭痛	8 (2.2)	21 (6.0)	20 (4.5)	13 (2.7)	33 (3.6)	35 (3.3)
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	19 (4.3)	22 (4.5)	41 (4.4)	75 (7.0)
好中球減少症	17 (4.7)	85 (24.2)[b]	17 (3.8)	11 (2.3)	28 (3.0)	28 (2.6)
発熱	8 (2.2)	21 (6.0)	14 (3.2)	10 (2.1)	24 (2.6)	35 (3.3)
白血球減少症	12 (3.3)	24 (6.8)	13 (2.9)	3 (0.6)	16 (1.7)	17 (1.6)
倦怠感	7 (1.9)	10 (2.8)	12 (2.7)	30 (6.2)	42 (4.5)	50 (4.7)
肺臓炎	8 (2.2)	0	11 (2.5)	26 (5.4)	37 (4.0)	51 (4.8)
血小板数減少	7 (1.9)	18 (5.1)	8 (1.8)	5 (1.0)	13 (1.4)	14 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (1.9)	42 (12.0)[b]	7(1.6)	0	7 (0.8)	7 (0.7)
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	21 (6.0)	5 (1.1)	4 (0.8)	9 (1.0)	12 (1.1)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Difference of ≥ 10% between the Dato-DXd arm and the ICC arm in TB01 study.
c: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.2、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1.IA1、Table 14.3.2.6.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した副作用を表 2.7.4.7-5 に示す。

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

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 10%以上高かった副作用は、悪心（日本人集団 67.7%、全体集団 51.1%、以下同順）、倦怠感（19.4%、1.9%）、及び角膜炎（19.4%、6.9%）であった。日本人集団と比較して全体集団で発現割合が 10%以上高かった副作用は、無力症（0%、12.5%）であった。

2.1.4.1　Grade 3 以上の副作用

全体集団

TB01 試験での Grade 3 以上の副作用の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して低かった（Dato-DXd 群 20.8%［75/360］、医師選択化学療法群 44.7%［157/351］、以下同順）（表 2.7.4.2-1）。Dato-DXd 群で比較的よく見られた Grade 3 以上の副作用（発現割合が 5%以上）は、口内炎（6.4%、2.6%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.10.IA1）。

Grade 3 以上の副作用の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 20.8%［75/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 23.7%［220/927］、以下同順）（表 2.7.4.2-1）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で比較的よく見られた Grade 3 以上の副作用（発現割合が 5%以上）は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、口内炎であり、その発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（6.4%、7.0%）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.2）。その他の Grade 3 以上の副作用の発現割合は、両群ともに 4.5%以下であった。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群での Grade 3 以上の副作用の発現割合は、日本人集団で 22.6%

（7/31）（表 2.7.4.7-2）、全体集団で 20.8%（75/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は、倦怠感（6.5%［2/31］）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.2.10.J1）。

Dato-DXd 群において、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の副作用は、倦怠感（日本人集団 6.5%、全体集団 0.6%、以下同順）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.10.IA1）。日本人集団と比較して全体集団で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の副作用は、口内炎（0%、6.4%）であった。

2.1.5　死亡

2.1.5.1　死亡の要約

全体集団

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

安全性解析対象集団で試験期間中に死亡した被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 21.4%［77/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 39.4%［365/927］、以下同順）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.10.1）。この差は NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で死亡した被験者の割合が高かったことによるものである。主な死亡理由は、TB01 試験の Dato-DXd 群では原疾患に関連する死亡、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では病勢進行であった。治療中に死亡した被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに低かった（1.4%［5/360］、5.2%［48/927］）。

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団（最大の解析対象集団 32 名）では、試験期間中に死亡した被験者は 9 名（28.1%）であり、いずれも原疾患に関連する死亡であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.1.J1）。

2.1.5.2　死亡に至った有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析の死亡に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-6 に、TB01 試験の死亡に至った有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.4.7-6 に示す。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、死亡に至った有害事象の発現はなかったが、1 名に発現した肺臓炎が ILD 独立判定委員会により死亡に至った治験薬と関連のある ILD と判定された。治験責任医師による判定は Grade 3 であり、その後病勢進行により死亡したと評価され

ていた。

TB01 試験の医師選択化学療法群では、3 名に死亡に至った有害事象（敗血症、発熱性好中球減少症、及び呼吸窮迫）が発現し、発熱性好中球減少症は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

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

表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any Preferred Term	0 [b]	3 (0.9)	1 (0.2)	23 (4.8)	24 (2.6)	35 (3.3)
呼吸困難	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)
COVID-19	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
心停止	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
心肺停止	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
全身健康状態異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
頚部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺炎	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
肺臓炎	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.3)	5 (0.5)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
呼吸窮迫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.3)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: One subject had an event of pneumonitis and died (initially assessed by the investigator as Grade 3 and death due to disease progression) that was subsequently assessed by the ILD Adjudication Committee as fatal drug-related ILD.
If a subject has more than one event per SOC (or preferred term) level, the subject is counted once at each level of summation.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
Table is sorted by decreasing frequency of preferred term based on BC 6 mg/kg (TB01, TP01) column.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.5、5.3.5.1-1 Table 14.3.3.2.IA1

日本人集団

TB01 試験の Dato-DXd 群の日本人集団では、死亡に至った有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7-2）。

2.1.6　その他の重篤な有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す。

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

TB01 試験での重篤な副作用の発現割合は、Dato-DXd 群で 5.8%（21/360）、医師選択化学療法群で 9.1%（32/351）であった（表 2.7.4.2-1）。

重篤な有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 15.0%［54/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 23.0%［213/927］）。NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が高かった（30.2%［146/484］）ため、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも高くなった。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違い（5%以上の差）が認められた重篤な有害事象はなかった（すべての群で各事象の発現割合は 3.7%以下であった）。

重篤な副作用の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 5.8%［21/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 7.8%［72/927］）（表 2.7.4.2-1）。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違い（5%以上の差）が認められた重篤な副作用はなかった（すべての群で各事象の発現割合は 2.7%以下であった）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.4）。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any serious TEAE	54 (15.0)	64 (18.2)	67 (15.1)	146 (30.2)	213 (23.0)[b]	266 (24.9)
尿路感染	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.1)	0	5 (0.5)	6 (0.6)
COVID-19	4 (1.1)	3 (0.9)	4 (0.9)	7 (1.4)	11 (1.2)	11 (1.0)
肺臓炎	3 (0.8)	0	4 (0.9)	17 (3.5)	21 (2.3)	25 (2.3)
呼吸困難	0	0	2 (0.5)	9 (1.9)	11 (1.2)	16 (1.5)
肺炎	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.5)	18 (3.7)	20 (2.2)	27 (2.5)
肺塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)	5 (1.0)	7 (0.8)	9 (0.8)
大腿骨骨折	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口内炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.8)	9 (0.8)
発熱性好中球減少症	0	5 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
呼吸不全	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.5)	7 (0.7)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.2.3、5.3.5.1-1 Table 14.3.4.1.1.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.7-7 に示す。

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

Dato-DXd 群での重篤な副作用の発現割合は、日本人集団で 3.2%（1/31）（表 2.7.4.7-2）、全体集団で 5.8%（21/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で発現した重篤な副作用は、発熱（3.2%［1/31］）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.4.1.3.J1）。

2.1.7　その他の重要な有害事象

2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す。

TB01 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Dato-DXd 群で 3.1%

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

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 3.1%［11/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 7.8%［72/927］）。この差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が高かったこと（11.4%［55/484］）によるものである。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違いが認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（1/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any TEAE leading to discontinuation of study treatment	11 (3.1)	10 (2.8)	17 (3.8)	55 (11.4)	72 (7.8)	100 (9.4)
肺臓炎	2 (0.6)	0	5 (1.1)	17 (3.5)	22 (2.4)	34 (3.2)
間質性肺疾患	3 (0.8)	0	3 (0.7)	5 (1.0)	8 (0.9)	9 (0.8)
疲労	2 (0.6)	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
口内炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	3 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.5)
肛門の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脳浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ドライアイ	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
角膜炎	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
角膜症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
狭心症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
無力症	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
COVID-19	0	1 (0.3)	0	0	0	0
COVID-19 肺炎	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
心停止	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	0	0	0	0	0	2 (0.2)
呼吸困難	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)

表 2.7.4.2-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）（2/2）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
駆出率減少	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
胃穿孔	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
全身健康状態異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝機能異常	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
脳室内出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)
倦怠感	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1(0.1)
結核性髄膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
髄膜転移	0	0	0	0	0	1 (0.1)
頚部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
好中球減少性大腸炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)
錯感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0
感染性心膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肺毒性	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気道感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
脊髄圧迫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
視力低下	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.3、5.3.5.1-1 Table 14.3.5.1.2.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-8 に示す。

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

2.1.7.2　治験薬の投与調整に至った有害事象

2.1.7.2.1　治験薬の減量に至った有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-9 に示す。

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

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 23.1%［83/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 20.9%［194/927］、以下同順）。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が 3%以上の治験薬の減量に至った有害事象は、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様に、口内炎のみであり、その発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（12.2%、10.1%）。口腔粘膜炎／口内炎は Dato-DXd の注目すべき有害事象である（2.1.8.1.3）。

表 2.7.4.2-9　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Subjects with any TEAE leading to dose reduction	83 (23.1)	113 (32.2)	94 (21.2)	100 (20.7)	194 (20.9)	223 (20.9)
口内炎	44 (12.2)	5 (1.4)	50 (11.3)	44 (9.1)	94 (10.1)	105 (9.8)
疲労	6 (1.7)	6 (1.7)	9 (2.0)	3 (0.6)	12 (1.3)	15 (1.4)
悪心	9 (2.5)	4 (1.1)	9 (2.0)	13 (2.7)	22 (2.4)	28 (2.6)
体重減少	7 (1.9)	2 (0.6)	7 (1.6)	3 (0.6)	10 (1.1)	11 (1.0)
無力症	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.1)	9 (1.9)	14 (1.5)	14 (1.3)
貧血	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
下痢	1 (0.3)	8 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球減少症	1 (0.3)	23 (6.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.1)	0	0	0	0
好中球数減少	0	23 (6.6)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	12 (3.4)	0	0	0	0
白血球数減少	0	5 (1.4)	0	0	0	0

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.4、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.14.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.7-9 に示す。

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

2.1.7.2.2　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象

全体集団

TB01 試験及び併合解析のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-10 に示す。

TB01 試験での治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、Dato-DXd

群で医師選択化学療法群と比較して低かった（Dato-DXd 群 21.7%［78/360］、医師選択化学療法群 34.2%［120/351］）。Dato-DXd 群では、治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の各事象の発現割合は 5%未満であった。医師選択化学療法群では、比較的よく見られた治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象（発現割合が 10%以上）は好中球減少症（10.8%、Dato-DXd 群では発現なし）であり、好中球数減少の発現割合は 7.7%であった（Dato-DXd 群では発現なし）。

治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して低かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 21.7%［78/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 30.7%［285/927］）。この差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が高かったこと（37.4%［181/484］）によるものである。TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、発現割合に違いが認められた治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-10　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 1%以上）: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any AE leading to drug interruption	78 (21.7)	120 (34.2)	104 (23.5)	181 (37.4)	285 (30.7)[b]	320 (30.0)
口内炎	6 (1.7)	3 (0.9)	20 (4.5)	23 (4.8)	43 (4.6)	49 (4.6)
COVID-19	12 (3.3)	14 (4.0)	13 (2.9)	38 (7.9)	51 (5.5)	51 (4.8)
疲労	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.6)	7 (1.4)	14 (1.5)	19 (1.8)
注入に伴う反応	5 (1.4)	0	5 (1.1)	6 (1.2)	11 (1.2)	11 (1.0)
間質性肺疾患	5 (1.4)	0	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (0.8)	7 (0.7)
貧血	3 (0.8)	4 (1.1)	3 (0.7)	8 (1.7)	11 (1.2)	11 (1.0)
肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	11 (2.3)	14 (1.5)	18 (1.7)
上気道感染	3 (0.8)	5 (1.4)	3 (0.7)	3 (0.6)	6 (0.6)	6 (0.6)
アミラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	9 (1.9)	11 (1.2)	14 (1.3)
下痢	2 (0.6)	4 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)
ドライアイ	1 (0.3)	0	2 (0.5)	5 (1.0)	7 (0.8)	9 (0.8)
肺臓炎	2 (0.6)	0	2 (0.5)	12 (2.5)	14 (1.5)	15 (1.4)
発熱	2 (0.6)	5 (1.4)	2 (0.5)	3 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.5)
無力症	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.8)	7 (0.7)
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (1.0)	6 (0.6)	8 (0.7)
白血球減少症	0	6 (1.7)	0	0	0	0
好中球減少症	0	38 (10.8)	0	3 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.3)
好中球数減少	0	27 (7.7)	0	0	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	4 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球数減少	0	4 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: Difference of ≥ 5% between the TB01 Dato-DXd arm and the BC + NSCLC 6 mg/kg pool.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
A TEAE is defined as an AE with a start or worsening date on or after the start of study treatment until 35 days since the last dose of study treatment (TL01, TL05 and TP01), or earliest date between 35 days since the last dose of treatment and the start date of the 1st subsequent therapy (TB01).
Radiotherapy is not considered as a subsequent anti-cancer therapy in TB01.
At each level of summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more AEs.
Drug interrupted includes both infusion interruption and dose delay.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.3.6、5.3.5.1-1 Table 14.3.2.13.IA1

日本人集団

TB01 試験の日本人集団で発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.7-10 に示す。

Dato-DXd 群での治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、日本人集団で 19.4%（6/31）、全体集団で 21.7%（78/360）であった。Dato-DXd 群の日本人集団で 2

名以上に発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象は、間質性肺疾患（6.5%［2/31］）であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群で、日本人集団で全体集団と比較して発現割合が 5%以上高かった治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象は、間質性肺疾患（日本人集団 6.5%、全体集団 1.4%）であった。日本人集団と比較して全体集団で発現割合が 5%以上高かった治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象はなかった。

2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき有害事象として「ILD／肺臓炎」、「IRR」、「口腔粘膜炎／口内炎」、「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」、及び「眼表面毒性」を評価した。

2.1.8.1　注目すべき有害事象

2.1.8.1.1　間質性肺疾患／肺臓炎

全体集団

TB01 試験及び併合解析での ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の要約を表 2.7.4.2-11 に示す。

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

治験薬と関連のある ILD の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で 3.3%（12/360）、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 5.0%（46/927）であった。Grade 3 以上の治験薬と関連のある ILD の発現割合は、それぞれ 0.8%（3/360）、1.7%（16/927）であった。

死亡に至った治験薬と関連のある ILD は、TB01 試験の Dato-DXd 群で 1 名（0.3%）、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 9 名（1.0%）に発現した。BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の 9 名のうち、8 名は NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の被験者（TL01 試験 7 名、TL05 試験 1 名）であった。

治験薬と関連のある ILD の各事象（基本語）の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（5%以上の差はなかった）

（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.6.1）。比較的よく見られた事象（基本語）は、肺臓炎（TB01 試験の Dato-DXd 群 1.9%［7/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 3.5%［32/927］、以下同順）及び間質性肺疾患（1.4%［5/360］、0.9%［8/927］）であった。

表 2.7.4.2-11　間質性肺疾患独立判定委員会により治験薬と関連のある間質性肺疾患と判定された有害事象の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

AESI Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any adjudicated drug-related ILD	12 (3.3)	0	13 (2.9)	33 (6.8) [b]	46 (5.0) [b]	62 (5.8) [b, c]
CTCAE Grade 1	5 (1.4)	0	5 (1.1)	4 (0.8)	9 (1.0)	12 (1.1)
CTCAE Grade 2	4 (1.1)	0	4 (0.9)	17 (3.5)	21 (2.3)	29 (2.7)
CTCAE Grade 3	2 (0.6)	0	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (0.5)	7 (0.7)
CTCAE Grade 4	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
CTCAE Grade 5	1 (0.3) [d]	0	1 (0.2)	8 (1.7)	9 (1.0)	12 (1.1)
CTCAE Grade Missing	0	0	0	0	0	0
Any Grade ≥ 3 adjudicated drug-related ILD	3 (0.8)	0	4 (0.9)	12 (2.5)	16 (1.7)	21 (2.0)
Any adjudicated drug-related ILD associated with drug withdrawn	5 (1.4)	0	6 (1.4)	20 (4.1)	26 (2.8)	40 (3.7)
Any adjudicated drug-related ILD associated with death	1 (0.3)	0	1 (0.2)	8 (1.7)	9 (1.0)	12 (1.1)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
b: In study TL01, one patient in the Dato-DXd arm had a drug-related Grade 2 ILD event according to the Adjudication Committee (see Listing 2.7.4.4.8.3, Subject 33071105), but the event was removed from the clinical database by the Investigator as the Investigator considered it disease progression. If this patient were to be included, the overall total for the adjudicated drug-related ILD events would increase by 1 in the NSCLC pools;
- An increase to 34 (7.0%) patients in the NSCLC 6 mg/kg pool, 47 (5.0%) in the BC + NSCLC 6 mg/kg pool, and 63 (5.9%) in the NSCLC+BC > 4 mg/kg pool (see footnote c)
- By CTC Grade and frequency;
  - Any ‘CTCAE Grade 2 events’ increased to 18 (3.7%) subjects in the NSCLC pool, 22 (2.4%) subjects in the NSCLC+BC 6 mg/kg pool and 30 (2.8%) subjects in the NSCLC+BC > 4 mg/kg pool

c: Subject 10031113 treated with Dato-DXd 8 mg/kg in Study TP01 had a Grade 1 adjudicated, drug-related ILD (preferred term: acute respiratory failure), but the event was not a TEAE in the clinical database as determined by the investigator (5.3.3.2-1 Listing 16.2.7.9). If this patient were to be included, the overall total for adjudicated drug-related ILD events increases in the NSCLC+BC > 4 mg/kg pool would increase by 2 (1 Subject from Study TP01 and 1 from Study TL01 (see footnote b)) as follows;
- The overall total increases to 64 (6.0%) events, and by CTC Grade and frequency;
  - Any CTCAE Grade 1: 13 (1.2%) subjects in the NSCLC+BC > 4 mg/kg pool.

d: Subject had an event of pneumonitis and died (assessed by the investigator as Grade 3 and death due to disease progression) that was subsequently assessed by the ILD Adjudication Committee as fatal drug-related ILD.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. AESIs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
If a subject has more than one event per AESI category (or preferred term) level, the subject is counted once at each level of summation. If a subject has both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade is treated as the lowest severity grade. Grades for adjudicated drug-related ILDs are from the adjudication committee.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-4 Table 14.3.6.2.2、Table 14.3.6.2.9

日本人集団

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

2.1.8.1.2　注入に伴う反応（Infusion-related reaction）

アナフィラキシーを含む IRR のリスクを軽減するため、いずれの試験でも Dato-DXd のいずれかの添加物に対する過敏症の既往がある患者を除外し、Dato-DXd 投与前にグルココルチコイドの併用下又は非併用下での抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンの前投薬を必須とする指針、用量調節の詳細な方法を規定していた。

全体集団

TB01 試験及び併合解析での「IRR」の要約を表 2.7.4.2-12 に示す。

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

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、「IRR」の発現状況に違いはなかった。「IRR」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 8.9%［32/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 11.2%［104/927］）。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰が回復であった。

「IRR」の各事象（基本語）の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（5%以上の差はなかった）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.6.1）。比較的よく見られた事象（基本語）は、注入に伴う反応（TB01 試験の Dato-DXd 群 2.8%［10/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 4.5%［42/927］、以下同順）及びそう痒症（2.8%［10/360］、2.6%［24/927］）であった。

表 2.7.4.2-12　注入に伴う反応の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

AESI Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any AESI of IRR	32 (8.9)	12 (3.4)	45 (10.2)	59 (12.2)	104 (11.2)	153 (14.3)
Grade 1	22 (6.1)	9 (2.6)	32 (7.2)	38 (7.9)	70 (7.6)	93 (8.7)
Grade 2	9 (2.5)	3 (0.9)	12 (2.7)	19 (3.9)	31 (3.3)	56 (5.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Any Grade ≥ 3 IRR	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
Any treatment-related IRR	26 (7.2)	9 (2.6)	38 (8.6)	51 (10.5)	89 (9.6)	137 (12.8)
Any serious IRR	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.5)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
If a subject has multiple IRR events, the CTCAE grade is for the event with the worst grade.
IRR terms were defined by the occurrence of the relevant preferred terms up to 24 hours after dosing in TB01. Where events occurred the day after an infusion and onset time is not provided for 10 subjects, these subjects are excluded from this table.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.1.3

日本人集団

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

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

2.1.8.1.3　口腔粘膜炎／口内炎

口腔粘膜炎／口内炎は、いずれの試験でも試験期間中予防措置として、治験薬投与開始前に日常的な口腔衛生プロトコール（oral care protocol: OCP）を開始し、治験期間を通して継続するよう治験医師から被験者へ薦められた。OCP には、口腔衛生、歯磨き、デンタルフロスの使用、及び口腔粘膜の保湿及び潤滑の重要性、並びに推奨 OCP を遵守することによる有益性を被験者に指導することも含まれた。推奨 OCP の内容を表 2.7.4.7-11 に示す。

全体集団

TB01 試験及び併合解析での「口腔粘膜炎／口内炎」の要約を表 2.7.4.2-13 に示す。

TB01 試験での「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は、Dato-DXd 群で医師選択化学療法群と比較して高かった（Dato-DXd 群 58.6%［211/360］、医師選択化学療法群 17.4%

［61/351］）。両群ともに、多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰が回復であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、「口腔粘膜炎／口内炎」の発現状況に違いはなかった。「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（TB01 試験の Dato-DXd 群 58.6%［211/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 61.1%［566/927］）。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、転帰が回復であった。

「口腔粘膜炎／口内炎」の各事象（基本語）の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（5%以上の差はなかった）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.6.1）。最も多く見られた事象（基本語）は、口内炎（TB01 試験の Dato-DXd 群 51.1%［184/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 54.5%［505/927］）であった。

表 2.7.4.2-13　口腔粘膜炎／口内炎の要約: TB01 試験及び併合解析
（安全性解析対象集団）

AESI Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any AESI of oral mucositis/stomatitis	211 (58.6)	61 (17.4)	282 (63.7)	284 (58.7)	566 (61.1)	643 (60.3)
Grade 1	96 (26.7)	37 (10.5)	130 (29.3)	143 (29.5)	273 (29.4)	313 (29.3)
Grade 2	90 (25.0)	15 (4.3)	118 (26.6)	106 (21.9)	224 (24.2)	255 (23.9)
Grade 3	25 (6.9)	9 (2.6)	34 (7.7)	34 (7.0)	68 (7.3)	73 (6.8)
Grade 4	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Any Grade ≥ 3 oral mucositis/stomatitis	25 (6.9)	9 (2.6)	34 (7.7)	35 (7.2)	69 (7.4)	75 (7.0)
Any treatment-related oral mucositis/stomatitis	200 (55.6)	52 (14.8)	267 (60.3)	260 (53.7)	527 (56.9)	604 (56.6)
Any serious oral mucositis/stomatitis	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	8 (1.7)	9 (1.0)	11 (1.0)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
If a subject has multiple AESI events, the CTCAE grade is for the event with the worst grade.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.1.3

日本人集団

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

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

2.1.8.1.4　口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症

全体集団

TB01 試験及び併合解析での「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

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

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

表 2.7.4.2-14　口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

AESI Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any AESI of mucosal inflammation other than stomatitis/oral mucositis	5 (1.4)	1 (0.3)	5 (1.1)	9 (1.9)	14 (1.5)	40 (3.7)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	11 (1.0)
Grade 2	4 (1.1)	0	4 (0.9)	5 (1.0)	9 (1.0)	22 (2.1)
Grade 3	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.7)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Any Grade ≥ 3 mucosal inflammation other than stomatitis/oral mucositis	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.7)
Any treatment-related mucosal inflammation other than stomatitis/oral mucositis	5 (1.4)	1 (0.3)	5 (1.1)	7 (1.4)	12 (1.3)	37 (3.5)
Any serious mucosal inflammation other than stomatitis/oral mucositis	0	0	0	0	0	2 (0.2)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
If a subject has multiple AESI events, the CTCAE grade is for the event with the worst grade.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.1.3

日本人集団

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

2.1.8.1.5　眼表面毒性

眼表面毒性のリスクを軽減するため、眼科検査を必須とし、予防措置として人工涙液の使用が治験医師から被験者に薦められた。

全体集団

TB01 試験及び併合解析での「眼表面毒性」の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

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

「眼表面毒性」の発現割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して高かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 48.6%［175/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 33.7%［312/927］、以下同順）。「眼表面毒性」の副作用の発現割合も、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して高かった（40.0%［144/360］、27.8%［258/927］）。これらの差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合が低かったことによるものである。

眼科検査の実施時期が、TB01 試験（ベースライン時、投与期間中［臨床症状の有無にかかわらず、3 サイクルごと］、臨床的に必要と判断された際、及び投与終了時）で併合群に含まれる他の試験（ベースライン時、臨床的に必要と判断された際、及び投与終了時）と比較して多く設定されたことから、TB01 試験の Dato-DXd 群で「眼表面毒性」の発現割合が高くなった可能性がある。また、TB01 試験の Dato-DXd 群では医師選択化学療法群と比較して眼科検査を受けた被験者の数が多かったことから、TB01 試験の投与群間で発現割合に違いが見られた可能性がある。

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、「眼表面毒性」の発現割合及び「眼表面毒性」の副作用の発現割合を除き、「眼表面毒性」の発現状況に違いはなかった。

「眼表面毒性」の各事象（基本語）の発現割合は、ドライアイ及び点状角膜炎で 5%以上の差があったことを除き、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.6.1）。ドライアイの発現割合は TB01 試験の Dato-DXd 群で 24.2%（87/360）、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で 15.6%（145/927）、点状角膜炎の発現割合はそれぞれ 10.6%（38/360）、4.9%（45/927）であった。上述のとおり、TB01 試験では併合群に含まれる他の試験と比較して、眼科検査の実施時期が多く設定されたことから、TB01 試験の Dato-DXd 群でドライアイ及び点状角膜炎の発現割合が高くなった可能性がある。

表 2.7.4.2-15　眼表面毒性の要約: TB01 試験及び併合解析（安全性解析対象集団）

AESI Category	Number (%) of Subjects					
	Pivotal Study TB01		Pooled Studies [a]			
	Dato-DXd 6 mg/kg N = 360	ICC N = 351	BC Dato-DXd 6 mg/kg N = 443	NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 484	BC + NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg N = 927	BC + NSCLC Dato-DXd ≥ 4 mg/kg N = 1067
Any AESI of ocular surface toxicity	175 (48.6)	81 (23.1)	207 (46.7)	105 (21.7)	312 (33.7)	363 (34.0)
Grade 1	139 (38.6)	67 (19.1)	158 (35.7)	66 (13.6)	224 (24.2)	259 (24.3)
Grade 2	33 (9.2)	14 (4.0)	45 (10.2)	30 (6.2)	75 (8.1)	89 (8.3)
Grade 3	3 (0.8)	0	4 (0.9)	9 (1.9)	13 (1.4)	15 (1.4)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Any Grade ≥ 3 ocular surface toxicity	3 (0.8)	0	4(0.9)	9 (1.9)	13 (1.4)	15 (1.4)
Any treatment-related ocular surface toxicity	144 (40.0)	41 (11.7)	172 (38.8)	86 (17.8)	258 (27.8)	298 (27.9)
Any serious ocular surface toxicity	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)

a: See 表 2.7.4.1-3 for an overview of studies included in the pooled analyses.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. TEAEs were coded using the MedDRA Version 26.0 and graded using the NCI CTCAE (NCI CTCAE version 5.0 for TB01, TL01 and TL05, and NCI CTCAE version 4.03 before protocol amendment version 5.0 and NCI CTCAE version 5.0 afterwards for TP01).
If a subject has multiple AESI events, the CTCAE grade is for the event with the worst grade.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.1、5.3.5.1-1 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.1.3

日本人集団

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

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

2.1.9　Dato-DXd の特定された副作用の要約

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

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2-16 に示す。

表 2.7.4.2-16　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

試験略名 （データカットオフ日）	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
TB01（2023 年 7 月 17 日）	5.3.5.1-1	14.4 項
TP01（NSCLC: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） （乳癌: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	5.3.3.2-1 5.3.3.2-2	14.3.3 項

3.　臨床検査値の評価

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

3.1　血液学的検査

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

- ヘモグロビン値の Grade が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 128 名（35.7%）、医師選択化学療法群で 175 名（51.5%）であった。ヘモグロビン値の変動に関連する有害事象は、貧血（Dato-DXd 群 15.6%、医師選択化学療法群 24.5%、以下同順）及びヘモグロビン減少（0.6%、0.3%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2.IA1）。
- 白血球数の Grade が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 146 名（40.7%）、医師選択化学療法群で 216 名（63.3%）であった。白血球数の変動に関連する有害事象は、白血球減少症（3.6%、8.0%）及び白血球数減少（4.7%、11.7%）であった。
- リンパ球数の Grade が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 105 名（36.3%）、医師選択化学療法群で 115 名（43.6%）であった。リンパ球数の変動に関連する有害事象は、リンパ球減少症（1.9%、2.8%）及びリンパ球数減少（1.9%、1.7%）であった。
- 好中球数の Grade が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 94 名（30.0%）、医師選択化学療法群で 176 名（61.1%）であった。好中球数の変動に関連する有害事象は、好中球減少症（5.0%、25.1%）、好中球数減少（6.4%、21.9%）、及び発熱性好中球減少症（0%、2.3%）であった。
- 血小板数の Grade が悪化した被験者は、Dato-DXd 群で 31 名（8.6%）、医師選択化学療法群で 71 名（20.9%）であった。血小板数の変動に関連する有害事象は、血小板減少症（0.8%、4.3%）及び血小板数減少（1.9%、5.7%）であった。

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

- ヘモグロビン値: TB01 試験の Dato-DXd 群 2.8%、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 3.3%、以下同順
- 白血球数: 1.1%、0.7%
- リンパ球数: 9.0%、10.4%
- 好中球数: 1.6%、1.7%
- 血小板数: 0.3%、0.5%

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

3.2　血液生化学検査

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

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

3.2.1　肝機能

TB01 試験では、ベースライン時に軽度の肝機能障害を有する被験者の割合は投与群間で類似していた（表 2.7.3.3-3）。Hy's law の基準に合致する被験者はいなかった。Potential Hy's law の基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上［ベースライン時に肝転移があった被験者では 5 倍以上］、かつ TBL が基準値上限の 2 倍以上）に該当した被験者は、各群で 6 名であり（5.3.5.1-1 Table 14.3.7.10.IA1）、いずれも病勢進行又は基礎疾患によるものと評価され、治験薬との関連性はないと報告された。

ベースライン時に軽度の肝機能障害を有する被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群で BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群と比較して高かった（TB01 試験の Dato-DXd 群 47.2%［170/360］、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群 30.2%［280/927］、以下同順）（表 2.7.4.7-1）。しかし、投与開始後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ TBL が基準値上限の 2 倍以上であった被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で類似していた（3.3%［12/360］、1.7%［16/927］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.5.3）。

3.2.2　腎機能

TB01 試験の Dato-DXd 群と BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群の間で、腎機能の変動に大きな違いはなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.5.2.3）。ベースライン時に正常腎機能であり、治験薬投与開始後に腎機能障害が認められた被験者の割合は、TB01 試験の Dato-DXd 群では軽度が 14.9%、中等度が 0.3%、重度が 1.5%であり、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では軽度が 16.5%、中等度が 1.0%、重度が 0.8%であった。

3.3　尿検査

TB01 試験では、両群ともに、尿検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7.7.IA1）。

その他の試験では、ベースライン後に尿検査が実施されなかった。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

TB01 試験及びその他の試験（TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験）で、バイタルサイン及び身体的所見に、予測不能又は臨床的に意義のある傾向やベースライン時からの変動は認められなかった。バイタルサインの結果は Dato-DXd の安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

4.2　心電図

TB01 試験及びその他の試験（TP01 試験、TL01 試験、及び TL05 試験）で、心電図の結果は Dato-DXd の安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量における Dato-DXd の安全性に及ぼす内因性要因の影響を評価するため、併合解析での有害事象の発現状況を、年齢、人種、民族性、ECOG PS、並びにベースライン時の脳転移、腎機能、及び肝機能のサブグループ別に比較した。

5.1.1　年齢

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

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い

（10%以上の差）が認められた。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満（29.7%）と比較して 65 歳以上（40.7%）で高かった。
- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満（19.3%）と比較して 65 歳以上（34.1%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満（37.6%）と比較して 65 歳以上（47.7%）で高かった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.1）。

- 悪心の発現割合は 65 歳未満（59.9%）で 65 歳以上（44.0%）と比較して高かった。
- 口内炎の発現割合は 65 歳未満（48.3%）と比較して 65 歳以上（59.3%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 嘔吐の発現割合は 65 歳未満（25.4%）で 65 歳以上（13.5%）と比較して高かった。この差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合に違いが認められたことによるものである。
- 悪心の発現割合は 65 歳未満（56.5%）で 65 歳以上（40.8%）と比較して高かった。この差は、NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群で発現割合に違いが認められたことによるものである。

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

5.1.2　人種

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、人種別のサブグループ間で類似していた（白人 97.2%［174/179］、アジア人 97.9%［139/142］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。黒人・アフリカ系アメリカ人（4 名）及びその他の人種（3 名）では被験者数が少なかったため、明確な結論を出すことはできない。

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

の Dato-DXd 群と意味のある比較はできない。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間（白人／アジア人）で違い（10%以上の差）が認められた。

- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、白人（29.1%）でアジア人（14.8%）と比較して高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間（白人／アジア人）で違い（10%以上の差）が認められた。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、白人（46.1%）でアジア人（35.2%）と比較して高かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、白人（27.8%）でアジア人（16.9%）と比較して高かった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.2）。

- 白人でアジア人と比較して発現割合が高かった有害事象は、口内炎（白人 59.2%、アジア人 40.8%、以下同順）、脱毛症（47.5%、23.9%）、疲労（31.3%、21.1%）、無力症（20.7%、3.5%）、及び眼瞼炎（10.1%、0%）であった。
- 白人と比較してアジア人で発現割合が高かった有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11.2%、22.5%）であった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 白人でアジア人と比較して発現割合が高かった有害事象は、疲労（30.4%、19.0%）、無力症（19.0%、2.4%）、及び呼吸困難（15.0%、3.7%）であった。
- 白人と比較してアジア人で発現割合が高かった有害事象は、倦怠感（1.4%、11.6%）であった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

- 「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は白人（64.2%）でアジア人（52.1%）と比較して高かった。

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

5.1.3　民族性

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

群と同様の結果であった（ヒスパニック系・ラテン系 97.1%［68/70］、その他 98.0%［840/857］）。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、ヒスパニック系・ラテン系（38.5%）でその他（21.2%）と比較して高かった。
- 治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、ヒスパニック系・ラテン系（10.3%）と比較してその他（23.1%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、ヒスパニック系・ラテン系（31.4%）でその他（20.1%）と比較して高かった。
- 治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、ヒスパニック系・ラテン系（20.0%）と比較してその他（31.6%）で高かった。

有害事象（基本語）の発現割合については、民族性のサブグループ別の解析を実施しなかった。

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

5.1.4　ECOG Performance Status

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

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、サブグループ間で発現割合に違い（10%以上の差）が認められた有害事象区分はなかった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.4）。

- 便秘の発現割合は ECOG PS 0（27.0%）と比較して ECOG PS 1（42.2%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった。

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、注目すべき

有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

5.1.5　ベースライン時の脳転移

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

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 副作用の発現割合は、脳転移有（82.9%）で脳転移無（94.8%）と比較して低かった。
- Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は、脳転移有（22.9%）で脳転移無（12.0%）と比較して高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、有害事象の発現状況にサブグループ間で発現割合に違い（10%以上の差）が認められた有害事象区分はなかった。

有害事象（基本語）の発現割合については、ベースライン時の脳転移の有無のサブグループ別の解析を実施しなかった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

- 「眼表面毒性」の発現割合は脳転移有（37.1%）と比較して脳転移無（49.8%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 「眼表面毒性」の発現割合は脳転移有（25.2%）と比較して脳転移無（35.2%）で高かった。

5.1.6　ベースライン時の腎機能

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

TB01 試験の Dato-DXd 群では、有害事象の発現割合は、ベースライン時の腎機能別のサブグループ間で類似していた（正常腎機能 96.6%［172/178］、軽度腎機能障害 97.9%［139/142］、中等度腎機能障害 97.5%［39/40］）（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.1.2）。BC 及び NSCLC

Dato-DXd 6 mg/kg 併合群でも、TB01 試験の Dato-DXd 群と同様の結果であった（正常腎機能 97.8%［394/403］、軽度腎機能障害 98.2%［375/382］、中等度腎機能障害 97.9%［138/141］）。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、正常腎機能（31.5%）及び軽度腎機能障害（28.9%）で中等度腎機能障害（50.0%）と比較して低かった。
- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、正常腎機能（21.3%）及び軽度腎機能障害（21.8%）で中等度腎機能障害（35.0%）と比較して低かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、正常腎機能（14.6%）及び軽度腎機能障害（12.7%）で中等度腎機能障害（25.0%）と比較して低かった。
- Grade 3 以上の副作用の発現割合は、正常腎機能で 24.2%、軽度腎機能障害で 14.8%、中等度腎機能障害で 27.5%であった。
- Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は、正常腎機能で 13.5%、軽度腎機能障害で 9.9%、中等度腎機能障害で 22.5%であった。
- Grade 3 以上の重篤な副作用の発現割合は、正常腎機能で 5.1%、軽度腎機能障害で 2.1%、中等度腎機能障害で 12.5%であった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、有害事象の発現状況にサブグループ間で発現割合に違い（10%以上の差）が認められた有害事象区分はなかった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.5）。

- 脱毛症: 正常腎機能 43.8%、軽度腎機能障害 33.1%、中等度腎機能障害 27.5%、以下同順
- 悪心: 60.7%、54.2%、40.0%
- 便秘: 33.7%、35.9%、25.0%
- ドライアイ: 24.7%、26.1%、15.0%
- 尿路感染: 3.4%、7.0%、17.5%

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 悪心: 正常腎機能 56.1%、軽度腎機能障害 50.3%、中等度腎機能障害 41.1%、以下同順
- 脱毛症: 39.7%、39.8%、27.7%

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.5.2）。

- 「口腔粘膜炎／口内炎」: 正常腎機能 65.2%、軽度腎機能障害 52.8%、中等度腎機能

障害 50.0%

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の注目すべき有害事象（グループ化した事象）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 「口腔粘膜炎／口内炎」：正常腎機能 64.0%、軽度腎機能障害 60.7%、中等度腎機能障害 53.2%

5.1.7　ベースライン時の肝機能

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

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

TB01 試験の Dato-DXd 群、BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群ともに、サブグループ間で発現割合に違い（10%以上の差）が認められた有害事象区分はなかった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.6）。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は正常肝機能（8.2%）と比較して軽度肝機能障害（22.9%）で高かった。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は正常肝機能（4.3%）と比較して軽度肝機能障害（16.5%）で高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は正常肝機能（5.9%）と比較して軽度肝機能障害（18.2%）で高かった。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は正常肝機能（4.4%）と比較して軽度肝機能障害（14.6%）で高かった。

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

5.2　外因性要因

本項では、申請効能・効果、申請用法・用量における Dato-DXd の安全性に及ぼす外因性要因の影響を評価するため、併合解析での有害事象の発現状況を、地域別に比較した。

5.2.1　地域

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

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 重篤な有害事象の発現割合は、米国・カナダ・欧州（20.0%）でその他の地域（9.7%）と比較して高かった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象区分の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 重篤な有害事象の発現割合は、米国・カナダ・欧州（27.4%）でその他の地域（17.3%）と比較して高かった。

TB01 試験の Dato-DXd 群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.7.4.4.9.3）。

- 米国・カナダ・欧州でその他の地域と比較して発現割合が高かった有害事象は、口内炎（米国・カナダ・欧州 58.4%、その他の地域 43.4%、以下同順）、脱毛症（47.0%、28.0%）、疲労（34.1%、20.6%）、無力症（21.1%、9.1%）、及び眼瞼炎（12.4%、2.3%）であった。

BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群では、以下の有害事象（基本語）の発現割合にサブグループ間で違い（10%以上の差）が認められた。

- 米国・カナダ・欧州でその他の地域と比較して発現割合が高かった有害事象は、疲労（米国・カナダ・欧州 31.2%、その他の地域 16.0%、以下同順）、嘔吐（26.1%、15.6%）、無力症（24.5%、4.7%）、下痢（16.5%、6.2%）、及び呼吸困難（17.6%、2.0%）であった。

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

5.3　薬物相互作用

Dato-DXd の薬物相互作用試験は実施していない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

Trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）の生理学的機能はまだ完全に明らかにされていない。また、Dato-DXd の遊離薬物である DXd には染色体異常誘発性があり、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験では、催奇形性が報告されている。

Dato-DXd の非臨床試験データ、作用機序、及び類薬のデータを踏まえると、Dato-DXd の生殖毒性及び胎児毒性の可能性は否定できない。

現在までに、Dato-DXd を投与された患者での妊娠又は自然流産は報告されていない。また、Dato-DXd の作用機序を踏まえて、胚・胎児毒性を Dato-DXd の重要な潜在的リスクとしている。

5.5　過量投与

いずれの臨床試験でも Dato-DXd の過量投与に関する報告は得られていない。

5.6　薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していない。Dato-DXd の作用機序、及びがん化学療法に十分な知識・経験をもつ医師が患者に静脈内投与する薬剤であることを踏まえると、Dato-DXd の薬物乱用の可能性はないと考えられる。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。しかし、Dato-DXd の作用機序、対象疾患の特性を踏まえると、離脱症状及び反跳現象に対する懸念はないと考えられる。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していない。Dato-DXd は疲労やかすみ目を起こすことがあるため、自動車運転や機械操作にわずかな影響を及ぼす可能性がある。

6.　市販後データ

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

7. 付録

7.1 付表

表 2.7.4.7-1 人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01 試験の Dato-DXd 群及び併合解析（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-2 有害事象の要約: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-3 有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が 5%以上）: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-4 Grade 3 以上の有害事象の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-5 副作用の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-6 死亡に至った有害事象発現被験者の一覧: TB01 試験（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-8 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-9 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-10 治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合: TB01 試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-11 推奨口腔衛生プロトコールの内容
表 2.7.4.7-12 Dato-DXd の特定された副作用の発現割合: 併合解析（BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群）（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（1/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Age (years) [a]						
n	360	297	443	484	927	1067
Mean	55.5	62.7	55.2	61.6	58.6	58.9
Standard Deviation	11.68	9.12	11.54	9.89	11.17	11.24
Median	56.0	63.0	55.0	63.0	60.0	60.0
Minimum	29	26	29	26	26	26
Maximum	86	84	86	84	86	86
<65 years, n (%)	269 (74.7)	162 (54.5)	340 (76.7)	283 (58.5)	623 (67.2)	705 (66.1)
>=65 years, n (%)	91 (25.3)	135 (45.5)	103 (23.3)	201 (41.5)	304 (32.8)	362 (33.9)
Sex, n (%)						
Male	5 (1.4)	182 (61.3)	6 (1.4)	264 (54.5)	270 (29.1)	343 (32.1)
Female	355 (98.6)	115 (38.7)	437 (98.6)	220 (45.5)	657 (70.9)	724 (67.9)

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（2/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Race, n (%)						
Caucasian or White	179 (49.7)	123 (41.4)	230 (51.9)	191 (39.5)	421 (45.4)	501 (47.0)
Asian	142 (39.4)	119 (40.1)	164 (37.0)	214 (44.2)	378 (40.8)	428 (40.1)
Black or African American	4 (1.1)	6 (2.0)	7 (1.6)	9 (1.9)	16 (1.7)	20 (1.9)
Other	3 (0.8)	42 (14.1)	10 (2.3)	62 (12.8)	72 (7.8)	78 (7.3)
Missing [d]	32 (8.9)	7 (2.4)	32 (7.2)	8 (1.7)	40 (4.3)	40 (3.7)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	39 (10.8)	10 (3.4)	53 (12.0)	17 (3.5)	70 (7.6)	74 (6.9)
Not Hispanic or Latino	318 (88.3)	250 (84.2)	385 (86.9)	414 (85.5)	799 (86.2)	934 (87.5)
Missing [d]	3 (0.8)	37 (12.5)	5 (1.1)	53 (11.0)	58 (6.3)	59 (5.5)
Region, n (%)						
US, Canada, Europe	185 (51.4)	164 (55.2)	249 (56.2)	273 (56.4)	522 (56.3)	622 (58.3)
Rest of World	175 (48.6)	133 (44.8)	194 (43.8)	211 (43.6)	405 (43.7)	445 (41.7)

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（3/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Smoking status, n (%)						
Current	15 (4.2)	38 (12.8)	18 (4.1)	38 (7.9)	56 (6.0)	61 (5.7)
Former	50 (13.9)	198 (66.7)	69 (15.6)	292 (60.3)	361 (38.9)	456 (42.7)
Never	0	61 (20.5)	61 (13.8)	154 (31.8)	215 (23.2)	255 (23.9)
Height (cm)						
n	359	297	442	481	923	1063
Mean	160.6	167.0	160.7	166.4	163.6	164.0
Standard Deviation	7.53	8.83	7.57	9.10	8.87	9.03
Median	160.0	168.0	160.0	166.9	163.0	163.6
Minimum	130	144	130	144	130	130
Maximum	185	192	185	192	192	192

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（4/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Baseline Weight (kg)						
n	360	297	443	484	927	1067
Mean	65.1	67.9	65.9	67.4	66.7	67.2
Standard Deviation	15.33	14.18	15.91	14.98	15.44	16.08
Median	62.0	66.0	62.3	65.0	64.0	64.2
Minimum	36	37	36	37	36	36
Maximum	141	127	141	127	141	156
Baseline Body Mass Index (kg/m2)						
n	359	297	442	481	923	1063
Mean	25.2	24.3	25.5	24.3	24.8	24.9
Standard Deviation	5.38	4.25	5.48	4.46	5.01	5.10
Median	24.2	23.8	24.3	23.7	24.0	24.1
Minimum	15	15	15	15	15	12
Maximum	49	40	49	45	49	49

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（5/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)						
(0) Normal activity	196 (54.4)	86 (29.0)	233 (52.6)	143 (29.5)	376 (40.6)	417 (39.1)
(1) Restricted activity	161 (44.7)	209 (70.4)	207 (46.7)	339 (70.0)	546 (58.9)	645 (60.4)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Missing	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Baseline Brain Metastasis, n (%)						
Yes	35 (9.7)	50 (16.8)	47 (10.6)	96 (19.8)	143 (15.4)	175 (16.4)
No	325 (90.3)	247 (83.2)	396 (89.4)	388 (80.2)	784 (84.6)	892 (83.6)

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及びベースライン特性: TB01試験のDato-DXd群及び併合解析（安全性解析対象集団）（6/6）

	Individual Study		BC	NSCLC	BC+NSCLC	
	6 mg/kg TB01 (N=360)	6 mg/kg TL01 (N=297)	6 mg/kg (TB01, TP01) (N=443)	6 mg/kg (TL01, TL05, TP01)) (N=484)	6 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=927)	>=4 mg/kg (TB01,TL01,TL05,TP01) (N=1067)
Renal function status at baseline, n (%) [b]						
Normal	178 (49.4)	105 (35.4)	227 (51.2)	176 (36.4)	403 (43.5)	463 (43.4)
Mild	142 (39.4)	139 (46.8)	168 (37.9)	214 (44.2)	382 (41.2)	429 (40.2)
Moderate	40 (11.1)	52 (17.5)	48 (10.8)	93 (19.2)	141 (15.2)	173 (16.2)
Severe	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
Hepatic function at baseline, n (%) [c]						
Normal	184 (51.1)	246 (82.8)	234 (52.8)	406 (83.9)	640 (69.0)	764 (71.6)
Mild	170 (47.2)	51 (17.2)	202 (45.6)	78 (16.1)	280 (30.2)	296 (27.7)
Moderate[e]	5 (1.4)	NA	6 (1.4)	0	6 (0.6)	6 (0.6)
Severe[e]	1 (0.3)	NA	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
Baseline is defined as the last available assessment prior to the start of study treatment.
[a] Age informed in years is calculated using the main study consent date and the birth date.
[b] renal function: Normal = creatinine clearance (CrCl) >=90 mL/min; mild = CrCl >=60 and <90 mL/min; moderate = CrCl >=30 and <60 mL/min. severe = CrCl <30 mL/min
[c] hepatic function: Normal = (TBL <= ULN and AST <= ULN) except for subjects with Gilbert syndrome) or (TBL <=3.0 xULN and (AST <= ULN) for subjects with Gilbert syndrome); mild= (TBL>ULN and <=1.5 × ULN and any AST with Gilbert syndrome) or (TBL <= ULN and AST > ULN and with Gilbert syndrome); moderate = TBL >1.5 ×ULN and <=3.0 ×ULN and any AST except for subjects with Gilbert syndrome; Severe = TBL> 3,0×ULN and any AST regardless of Gilbert Syndrome.
[d] Missing row includes both Missing and Not Reported/Unknown. [e] Moderate and Severe Categories were not enrolled into TL-01 study. These data are presented only for TB-01, TL-05 and TP-01.
Source: adam.adsl;
root/cdar/d926/integrateddb/ar/tb01_iss_pool_psc/restricted_tlf/prod/program/dm200.sas dm200a.rtf 21NOV2023:14:53 kgch604

表 2.7.4.7-2　有害事象の要約: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

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

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

表 2.7.4.7-2　有害事象の要約: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

	Number (%) of subjects [a]					
AE category	Dato-DXd N=31	Total ICC N=38	Capecitabine N=11	Gemcitabine N=3	Eribulin mesylate N=19	Vinorelbine N=5
Any SAE leading to discontinuation of IP, possibly related to treatment [b]	0	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (3.2)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to discontinuation of IP, possibly related to treatment [b]	1 (3.2)	1 (2.6)	0	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to dose modification of IP	11 (35.5)	22 (57.9)	7 (63.6)	1 (33.3)	11 (57.9)	3 (60.0)
Any AE leading to dose reduction of IP	6 (19.4)	16 (42.1)	4 (36.4)	0	11 (57.9)	1 (20.0)
Any AE leading to dose interruption of IP	6 (19.4)	14 (36.8)	4 (36.4)	1 (33.3)	6 (31.6)	3 (60.0)

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

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が5%以上）: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/4）

Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Nausea	21 (67.7)	14 (36.8)
Stomatitis	17 (54.8)	9 (23.7)
Neutrophil count decreased	2 (6.5)	18 (47.4)
Malaise	6 (19.4)	10 (26.3)
Alopecia	11 (35.5)	4 (10.5)
Constipation	10 (32.3)	5 (13.2)
Pyrexia	3 (9.7)	10 (26.3)
Fatigue	5 (16.1)	7 (18.4)
Vomiting	5 (16.1)	7 (18.4)
Diarrhoea	2 (6.5)	9 (23.7)
White blood cell count decreased	1 (3.2)	10 (26.3)
COVID-19	2 (6.5)	8 (21.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (3.2)	9 (23.7)
Anaemia	2 (6.5)	7 (18.4)
Decreased appetite	3 (9.7)	6 (15.8)
Dry eye	6 (19.4)	3 (7.9)
Aspartate aminotransferase increased	2 (6.5)	6 (15.8)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
The table includes AEs that occur in at least 5% of subjects in any treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the total number of AEs across treatment groups.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が5%以上）: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/4）

Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Dysgeusia	5 (16.1)	3 (7.9)
Punctate keratitis	6 (19.4)	2 (5.3)
Cough	3 (9.7)	3 (7.9)
Headache	1 (3.2)	5 (13.2)
Keratitis	6 (19.4)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (3.2)	4 (10.5)
Arthralgia	1 (3.2)	4 (10.5)
Hepatic function abnormal	0	5 (13.2)
Dry skin	2 (6.5)	2 (5.3)
Gastritis	3 (9.7)	1 (2.6)
Myalgia	0	4 (10.5)
Taste disorder	2 (6.5)	2 (5.3)
Weight decreased	4 (12.9)	0
Weight increased	2 (6.5)	2 (5.3)
Abdominal pain upper	0	3 (7.9)
Interstitial lung disease	3 (9.7)	0
Lymphocyte count decreased	0	3 (7.9)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
The table includes AEs that occur in at least 5% of subjects in any treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the total number of AEs across treatment groups.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が5%以上）: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/4）

Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Nasopharyngitis	1 (3.2)	2 (5.3)
Neutropenia	0	3 (7.9)
Oedema peripheral	2 (6.5)	1 (2.6)
Osteonecrosis of jaw	2 (6.5)	1 (2.6)
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.2)	2 (5.3)
Pharyngeal inflammation	3 (9.7)	0
Platelet count decreased	0	3 (7.9)
Rash	3 (9.7)	0
Rash maculo-papular	2 (6.5)	1 (2.6)
Dysphonia	0	2 (5.3)
Febrile neutropenia	0	2 (5.3)
Hypertension	0	2 (5.3)
Infusion related reaction	2 (6.5)	0
Injection site pain	0	2 (5.3)
Periodontal disease	0	2 (5.3)
Pigmentation disorder	2 (6.5)	0
Rash pruritic	2 (6.5)	0

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
The table includes AEs that occur in at least 5% of subjects in any treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the total number of AEs across treatment groups.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合（いずれかの群で発現割合が5%以上）: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（4/4）

Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Somnolence	2 (6.5)	0
Vascular pain	0	2 (5.3)
Vasculitis	0	2 (5.3)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
The table includes AEs that occur in at least 5% of subjects in any treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the total number of AEs across treatment groups.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-4　Grade 3以上の有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/3）

System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of subjects [a] Dato-DXd N=31	ICC N=38
Subjects with AE of CTCAE grade 3 or higher	10 (32.3)	23 (60.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	1 (2.6)
COVID-19	0	1 (2.6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (3.2)	6 (15.8)
Anaemia	1 (3.2)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	0	2 (5.3)
Neutropenia	0	3 (7.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (6.5)	1 (2.6)
Neuropathy peripheral	0	1 (2.6)
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.2)	0
Syncope	1 (3.2)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (3.2)	0
Pharyngeal inflammation	1 (3.2)	0

[a] Subjects with multiple AEs of CTCAE grade 3 or higher are counted once for each Preferred Term. Number (%) of subjects with AEs of CTCAE grade 3 or higher, sorted by international SOC order and alphabetical PT. Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the data cut-off (DCO) date, have been reset to unknown at the DCO date. This affects 0 subjects in Dato-DXd treatment group and 0 subjects in ICC treatment group. MedDRA version 26.0.
CTCAE Common terminology criteria for adverse events (version 5.0). ICC Investigator’s choice chemotherapy.
IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities. N Number of subjects per treatment group.
PT Preferred term. SOC System organ class.

表 2.7.4.7-4　Grade 3以上の有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/3）

System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of subjects [a] Dato-DXd N=31	ICC N=38
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	2 (5.3)
Abdominal pain upper	0	1 (2.6)
Stomatitis	0	2 (5.3)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	2 (5.3)
Hepatic function abnormal	0	2 (5.3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	3 (7.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	2 (5.3)
Rash maculo-papular	0	1 (2.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (3.2)	0
Osteonecrosis of jaw	1 (3.2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (6.5)	1 (2.6)
Fatigue	0	1 (2.6)

[a] Subjects with multiple AEs of CTCAE grade 3 or higher are counted once for each Preferred Term. Number (%) of subjects with AEs of CTCAE grade 3 or higher, sorted by international SOC order and alphabetical PT. Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the data cut-off (DCO) date, have been reset to unknown at the DCO date. This affects 0 subjects in Dato-DXd treatment group and 0 subjects in ICC treatment group. MedDRA version 26.0.
CTCAE Common terminology criteria for adverse events (version 5.0). ICC Investigator’s choice chemotherapy.
IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities. N Number of subjects per treatment group.
PT Preferred term. SOC System organ class.

表 2.7.4.7-4　Grade 3以上の有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/3）

System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of subjects [a] Dato-DXd N=31	ICC N=38
Malaise	2 (6.5)	0
INVESTIGATIONS	3 (9.7)	17 (44.7)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (2.6)
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (3.2)	0
Blood potassium increased	1 (3.2)	0
Lymphocyte count decreased	0	2 (5.3)
Neutrophil count decreased	0	14 (36.8)
White blood cell count decreased	0	5 (13.2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (2.6)
Femur fracture	0	1 (2.6)

[a] Subjects with multiple AEs of CTCAE grade 3 or higher are counted once for each Preferred Term. Number (%) of subjects with AEs of CTCAE grade 3 or higher, sorted by international SOC order and alphabetical PT. Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the data cut-off (DCO) date, have been reset to unknown at the DCO date. This affects 0 subjects in Dato-DXd treatment group and 0 subjects in ICC treatment group. MedDRA version 26.0.
CTCAE Common terminology criteria for adverse events (version 5.0). ICC Investigator’s choice chemotherapy.
IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities. N Number of subjects per treatment group.
PT Preferred term. SOC System organ class.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Any possibly related AE [a]	31 (100)	34 (89.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4 (12.9)	2 (5.3)
Cystitis	1 (3.2)	0
Gingivitis	0	1 (2.6)
Herpes zoster	0	1 (2.6)
Oral candidiasis	1 (3.2)	0
Oral herpes	1 (3.2)	0
Pharyngitis	1 (3.2)	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (2.6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2 (6.5)	11 (28.9)
Anaemia	2 (6.5)	5 (13.2)
Febrile neutropenia	0	2 (5.3)
Lymph node pain	0	1 (2.6)
Neutropenia	0	3 (7.9)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	4 (12.9)	6 (15.8)
Decreased appetite	3 (9.7)	6 (15.8)
Hypoalbuminaemia	1 (3.2)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	8 (25.8)	8 (21.1)
Dysaesthesia	0	1 (2.6)
Dysgeusia	4 (12.9)	2 (5.3)
Headache	0	3 (7.9)
Neuropathy peripheral	0	1 (2.6)
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.2)	1 (2.6)
Somnolence	1 (3.2)	0
Taste disorder	2 (6.5)	2 (5.3)
EYE DISORDERS	13 (41.9)	7 (18.4)
Chalazion	1 (3.2)	0
Corneal erosion	0	1 (2.6)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Dry eye	5 (16.1)	3 (7.9)
Keratitis	6 (19.4)	0
Meibomian gland dysfunction	1 (3.2)	0
Punctate keratitis	4 (12.9)	2 (5.3)
Retinal degeneration	1 (3.2)	0
Scleritis	0	1 (2.6)
CARDIAC DISORDERS	1 (3.2)	0
Palpitations	1 (3.2)	0
VASCULAR DISORDERS	2 (6.5)	4 (10.5)
Flushing	1 (3.2)	0
Hypertension	0	1 (2.6)
Jugular vein thrombosis	1 (3.2)	0
Vascular pain	0	1 (2.6)
Vasculitis	0	2 (5.3)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（4/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	11 (35.5)	4 (10.5)
Cough	2 (6.5)	2 (5.3)
Interstitial lung disease	3 (9.7)	0
Oropharyngeal discomfort	1 (3.2)	1 (2.6)
Oropharyngeal pain	1 (3.2)	1 (2.6)
Pharyngeal inflammation	3 (9.7)	0
Pneumonitis	1 (3.2)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	28 (90.3)	21 (55.3)
Abdominal discomfort	0	1 (2.6)
Abdominal distension	0	1 (2.6)
Abdominal pain upper	0	2 (5.3)
Anal inflammation	1 (3.2)	0
Constipation	7 (22.6)	5 (13.2)
Diarrhoea	1 (3.2)	6 (15.8)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（5/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Dry mouth	1 (3.2)	0
Dyspepsia	1 (3.2)	0
Gastritis	3 (9.7)	1 (2.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (2.6)
Hyperaesthesia teeth	1 (3.2)	0
Nausea	21 (67.7)	12 (31.6)
Odynophagia	1 (3.2)	0
Oesophagitis	1 (3.2)	0
Paraesthesia oral	0	1 (2.6)
Periodontal disease	0	1 (2.6)
Proctitis	1 (3.2)	0
Stomatitis	17 (54.8)	8 (21.1)
Tongue coated	1 (3.2)	0
Vomiting	5 (16.1)	5 (13.2)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（6/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	3 (7.9)
Hepatic function abnormal	0	3 (7.9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	19 (61.3)	15 (39.5)
Alopecia	11 (35.5)	4 (10.5)
Asteatosis	1 (3.2)	0
Dry skin	0	1 (2.6)
Eczema	0	1 (2.6)
Erythema	1 (3.2)	0
Nail bed bleeding	0	1 (2.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (3.2)	9 (23.7)
Pigmentation disorder	2 (6.5)	0
Rash	3 (9.7)	0
Rash maculo-papular	2 (6.5)	1 (2.6)
Rash pruritic	2 (6.5)	0

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（7/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Skin disorder	1 (3.2)	0
Skin hyperpigmentation	1 (3.2)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	8 (21.1)
Arthralgia	0	4 (10.5)
Myalgia	0	4 (10.5)
Pain in extremity	0	1 (2.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	11 (35.5)	18 (47.4)
Fatigue	5 (16.1)	7 (18.4)
Injection site pain	0	1 (2.6)
Malaise	6 (19.4)	8 (21.1)
Oedema	1 (3.2)	0
Oedema peripheral	1 (3.2)	1 (2.6)
Pyrexia	1 (3.2)	7 (18.4)
INVESTIGATIONS	7 (22.6)	23 (60.5)

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（8/8）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Alanine aminotransferase increased	1 (3.2)	3 (7.9)
Aspartate aminotransferase increased	2 (6.5)	5 (13.2)
Blood bilirubin increased	0	1 (2.6)
Blood creatinine increased	1 (3.2)	0
Blood potassium increased	1 (3.2)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.6)
Lymphocyte count decreased	0	3 (7.9)
Neutrophil count decreased	2 (6.5)	18 (47.4)
Platelet count decreased	0	3 (7.9)
Weight decreased	3 (9.7)	0
Weight increased	1 (3.2)	0
White blood cell count decreased	1 (3.2)	9 (23.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2 (6.5)	0
Infusion related reaction	2 (6.5)	0

[a] Possibly related, as assessed by investigator. The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy. Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-6　死亡に至った有害事象発現被験者の一覧: TB01試験（安全性解析対象集団）（1/2）

			ICC-Capecitabine				
Subject identifier	Age[a]/Sex/Race	Reported term/ Preferred term (MedDRA version 26.0)	First IP to AE onset (days)	Latest IP to AE onset (days)	First IP to death (days)	Latest IP to death (days)	AE possibly related to IP [b]
[redacted]	4[redacted]/F/White	Sepsis/Sepsis	16	4	19	7	No

[a] Derived age at randomisation.
[b] Possibly related, as assessed by investigator.
Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
ICC Investigator's choice chemotherapy. F Female. IP Investigational product. M Male.
MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.

表 2.7.4.7-6　死亡に至った有害事象発現被験者の一覧: TB01試験（安全性解析対象集団）（2/2）

		ICC-Eribulin mesylate					
Subject identifier	Age[a]/Sex/Race	Reported term/ Preferred term (MedDRA version 26.0)	First IP to AE onset (days)	Latest IP to AE onset (days)	First IP to death (days)	Latest IP to death (days)	AE possibly related to IP [b]
[redacted]	4[redacted]/F/White	Febrile Neutropenia/Febrile neutropenia	11		15	8	Yes
[redacted]	5[redacted]/F/Asian	Respiratory Distress/Respiratory distress	3		8	8	No

[a] Derived age at randomisation.
[b] Possibly related, as assessed by investigator.
Includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
ICC Investigator's choice chemotherapy. F Female. IP Investigational product. M Male.
MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.

表 2.7.4.7-7　重篤な有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Any SAE	2 (6.5)	4 (10.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	1 (2.6)
COVID-19	0	1 (2.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (2.6)
Stomatitis	0	1 (2.6)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (2.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (3.2)	0
Osteonecrosis of jaw	1 (3.2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.2)	0
Pyrexia	1 (3.2)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (2.6)
Femur fracture	0	1 (2.6)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-8　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Any AE leading to IP discontinuation	1 (3.2)	1 (2.6)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (3.2)	0
Interstitial lung disease	1 (3.2)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (2.6)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-9　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/2）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Any AE leading to IP reduction	6 (19.4)	16 (42.1)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	2 (5.3)
Febrile neutropenia	0	1 (2.6)
Neutropenia	0	1 (2.6)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (2.6)
Neuropathy peripheral	0	1 (2.6)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (6.5)	0
Pharyngeal inflammation	2 (6.5)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (16.1)	2 (5.3)
Anal inflammation	1 (3.2)	0
Constipation	0	1 (2.6)
Gastritis	1 (3.2)	0
Nausea	2 (6.5)	0
Oesophagitis	1 (3.2)	0
Proctitis	1 (3.2)	0

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-9　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/2）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Stomatitis	3 (9.7)	1 (2.6)
Vomiting	1 (3.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	4 (10.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	4 (10.5)
INVESTIGATIONS	1 (3.2)	9 (23.7)
Neutrophil count decreased	0	9 (23.7)
Weight decreased	1 (3.2)	0
White blood cell count decreased	0	1 (2.6)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-10　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（1/3）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Any AE leading to interruption of IP	6 (19.4)	14 (36.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (6.5)	4 (10.5)
COVID-19	0	4 (10.5)
Coronavirus infection	1 (3.2)	0
Upper respiratory tract infection	1 (3.2)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (3.2)	2 (5.3)
Anaemia	1 (3.2)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	0	1 (2.6)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (3.2)	0
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.2)	0
EYE DISORDERS	1 (3.2)	0
Punctate keratitis	1 (3.2)	0
VASCULAR DISORDERS	1 (3.2)	0
Venous thrombosis limb	1 (3.2)	0

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-10　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（2/3）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (6.5)	0
Interstitial lung disease	2 (6.5)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (3.2)	2 (5.3)
Diarrhoea	1 (3.2)	0
Nausea	0	1 (2.6)
Stomatitis	0	1 (2.6)
Vomiting	0	1 (2.6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	2 (5.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	1 (2.6)
Rash maculo-papular	0	1 (2.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	2 (5.3)
Malaise	0	1 (2.6)
Pyrexia	0	1 (2.6)
INVESTIGATIONS	2 (6.5)	6 (15.8)
Blood creatinine increased	1 (3.2)	0

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-10　治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合: TB01試験（日本人集団）（安全性解析対象集団）（3/3）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 26.0)	Dato-DXd N=31 n (%)	ICC N=38 n (%)
Blood potassium increased	1 (3.2)	0
C-reactive protein increased	1 (3.2)	0
Neutrophil count decreased	0	5 (13.2)
White blood cell count decreased	0	2 (5.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (3.2)	0
Infusion related reaction	1 (3.2)	0

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including date of last IP + 35 days and prior to start of any subsequent cancer therapy.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
ICC Investigator's choice chemotherapy. IP Investigational product. MedDRA Medical dictionary for regulatory activities.
n Number of subjects per category. N Number of subjects per treatment group.

表 2.7.4.7-11　推奨口腔衛生プロトコールの内容

口腔粘膜炎／口内炎は AESI である。口腔粘膜炎／口内炎は、Dato-DXd の臨床試験で注意深くモニタリングされる。Dato-DXd の投与を受けるすべての被験者に対する推奨事項は、以下に示す口腔粘膜炎／口内炎予防ガイダンスに準じる。

- 毎食後及び就寝前に、軟毛又は超軟毛の歯ブラシ（又はスポンジブラシ）とフッ素が配合された低刺激性の歯磨き剤を使用して優しく歯を磨く。
- 疼痛が生じたり歯肉出血が起こったりせずに実施可能な場合は、毎日デンタルフロスで歯間を清掃する。
- ステロイド含有含嗽剤を用いた予防法を毎日行うことが推奨される（例: デキサメタゾン 0.1 mg/mL 経口液［10 mL］で 1 日 4 回、1～2 分間含嗽して吐き出す。又は、実施医療機関／現地のガイドラインで推奨される別のステロイドを使用した同様の含嗽法）。又は、実施医療機関／現地のガイドラインに基づく医師の選択に従い、ステロイド含有含嗽剤の後にナイスタチン経口懸濁液又はその他の局所抗真菌剤を使用する。
- 予防用のステロイド含有含嗽剤がない場合は、活性成分を含有しない低刺激性の含嗽剤を毎日使用することが推奨される（例: ノンアルコール及び／又は重曹配合の含嗽剤で 1 日 4～6 回含嗽）。
- 予防的なクライオセラピー（注入開始から終了まで氷片又は氷水を口に含む）も考慮する。

表 2.7.4.7-12　Dato-DXd の特定された副作用の発現割合: 併合解析（BC 及び NSCLC Dato-DXd 6 mg/kg 併合群）（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term or Grouped Term [a]	Number (%) of Subjects			
	Dato-DXd (N = 927)			
	CTCAE Grade			
	Frequency [b]	All Grades	Grade 3 or 4	Serious ADR
Subjects with any adverse drug reaction		863 (93.1)	181 (19.5)	54 (5.8)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	Very Common	153 (16.5)	35 (3.8)	5 (0.5)
Eye disorders				
Dry eye	Very Common	145 (15.6)	2 (0.2)	0
Keratitis [a]	Very Common	99 (10.7)	10 (1.1)	3 (0.3)
Conjunctivitis [a]	Common	55 (5.9)	1 (0.1)	0
Lacrimation increased	Common	55 (5.9)	0	0
Vision blurred	Common	39 (4.2)	0	0
Blepharitis	Common	27 (2.9)	0	0
Meibomian gland dysfunction	Common	24 (2.6)	0	0
Visual impairment [a]	Uncommon	9 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
Photophobia	Uncommon	8 (0.9)	0	0
Gastrointestinal disorders				
Stomatitis [a]	Very Common	561 (60.5)	67 (7.2)	8 (0.9)
Nausea	Very Common	476 (51.3)	18 (1.9)	1 (0.1)
Constipation	Very Common	253 (27.3)	1 (0.1)	0
Vomiting	Very Common	199 (21.5)	11 (1.2)	7 (0.8)
Diarrhoea	Very Common	111 (12.0)	3 (0.3)	2 (0.2)
Dry mouth	Common	51 (5.5)	1 (0.1)	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue [a]	Very Common	410 (44.2)	42 (4.5)	4 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications				
Infusion-related reaction [a]	Very Common	110 (11.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	Very Common	207 (22.3)	13 (1.4)	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Interstitial lung disease [a]	Common	45 (4.9) [c, d]	7 (0.8)	24 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	Very Common	351 (37.9)	1 (0.1)	0
Rash [a]	Very Common	145 (15.6)	2 (0.2)	0
Pruritus	Common	67 (7.2)	1 (0.1)	0
Dry skin [a]	Common	63 (6.8)	0	0
Skin hyperpigmentation [a]	Common	44 (4.7)	0	0
Madarosis	Uncommon	7 (0.8)	0	0

a: The preferred terms included in each of the grouped terms in this table are defined in 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.8.1.
b: Frequency: (1) very common (1/10 subjects); (2) common ≥ 1/100 to < 1/10 subjects); (3) uncommon (1/1,000 to < 1/100 subjects); (5) very rare (1/10,000 subjects) and (6) not known (cannot be estimated from available data).
c: Interstitial lung disease was reported as CTCAE Grade 5 in 8 (0.9%) subjects; 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.8.9.1.
d: In study TL01, one subject in the Dato-DXd arm had a drug-related Grade 2 ILD event according to the Adjudication Committee (see Listing 2.7.4.4.8.3, Subject 33071105), but the event was removed from the clinical database by the Investigator as the Investigator considered it disease progression. With this subject included, "Interstitial lung disease [a]" increases from 45 (4.9%) to 46 (5.0%) in All Grades category.
Percentages were calculated by using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.

SOCs were sorted by alphabetic order. Preferred terms/grouped terms were sorted by descending frequency in the “All Grades” column.
If a subject had multiple occurrences of the same ADR, the subject was counted once for that specific ADR.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.7.4.8.2

2.7.1 で引用した参考文献

2.7.1.5 参考文献 参照

2.7.2 で引用した参考文献

2.7.2.5 参考文献 参照

2.7.3 で引用した参考文献

該当なし

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

該当なし