目次

1. TROPION-PanTumor01 (TP01) 試験—Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors —....7
1.1 試験方法....7
1.2 被験者数の設定根拠....11
1.3 用法・用量の設定根拠....11
1.4 被験者の内訳....11
1.4.1 NSCLC....11
1.4.2 乳癌....12
1.5 解析対象....12
1.5.1 NSCLC....12
1.5.2 乳癌....12
1.6 被験者背景....12
1.6.1 NSCLC....12
1.6.2 乳癌....12
1.7 用量制限毒性....12
1.8 有効性の結果....13
1.8.1 NSCLC....13
1.8.2 乳癌....13
1.9 薬物動態の結果....14
1.9.1 NSCLC....14
1.9.2 乳癌....15
1.10 安全性の結果....15
1.10.1 投与状況....16
1.10.1.1 NSCLC....16
1.10.1.2 乳癌....16
1.10.2 有害事象の分析....16
1.10.2.1 比較的よく見られる有害事象....16
1.10.2.2 副作用....17
1.10.3 死亡....17
1.10.3.1 NSCLC....17
1.10.3.2 乳癌....17
1.10.4 重篤な有害事象....18
1.10.4.1 NSCLC....18
1.10.4.2 乳癌....18

1.10.5　投与中止、中断、減量に至った有害事象 18
1.10.5.1　NSCLC 18
1.10.5.2　乳癌 18
1.10.6　注目すべき有害事象 19
1.10.6.1　NSCLC 19
1.10.6.2　乳癌 19
1.10.7　臨床検査値 20
1.10.7.1　NSCLC 20
1.10.7.2　乳癌 20
1.11　抗 Dato-DXd 抗体 20
1.11.1　NSCLC 20
1.11.2　乳癌 20
1.12　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 20
1.12.1　NSCLC 20
1.12.2　乳癌 20
1.13　結論 20
1.13.1　NSCLC 21
1.13.2　乳癌 21
2.　TROPION-Breast01 (TB01) 試験—A Phase 3, open-label, randomized study of Dato-DXd versus investigator’s choice of chemotherapy in participants with inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer who have been treated with one or two prior lines of systemic chemotherapy— 22
2.1　試験方法 22
2.2　被験者数の設定根拠 26
2.3　用法・用量の設定根拠 27
2.4　被験者の内訳 27
2.5　解析対象 27
2.6　被験者背景 28
2.7　有効性の結果 28
2.8　薬物動態の結果 29
2.9　安全性の結果 30
2.9.1　投与状況 30
2.9.2　有害事象の分析 30
2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象 30
2.9.2.2　副作用 31
2.9.3　死亡 31
2.9.4　重篤な有害事象 32

2.9.5　投与中止、減量、投与延期、又は投与中断に至った事象 32
2.9.6　注目すべき有害事象 32
2.9.7　臨床検査値 33
2.9.8　眼科検査所見 33
2.10　抗 Dato-DXd 抗体 34
2.11　Coronavirus Disease 2019（COVID-19） 34
2.12　結論 34

表一覧

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験 7
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験 22

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	observed accumulation ratio	累積率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BLRM	bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	循環腫瘍デオキシリボ核酸
Ctrough	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
Dato-DXd	datopotamab deruxtecan	ダトポタマブ　デルクステカン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-dimension, 5-level health state utility index	EuroQoL 5-dimension-5-levels of severity の健康状態の指数
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
EWOC	escalation with overdose control	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GHS/QOL	global health status/quality of life	全般的健康状態／生活の質
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL 116	Breast and arm symptoms questionnaire	－
IL 117	Symptoms questionnaire	－
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
Kel	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相消失速度定数
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	second progression-free survival	第 2 無増悪生存期間
PGIC	Patients' Global Impression of Change	患者の全般的印象-変化
PGIS	Patients' Global Impression of Severity	患者の全般的印象-重篤度
PGI-TT	Patient's Global Impression of Treatment Tolerability	患者の全般的印象-治療の忍容性
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO-CTCAE	Patient-reported outcome version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
QLQ-BR45	45-item quality of life questionnaire for breast cancer symptoms	－
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire	コア 30 項目生活の質質問票
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RDE	recommended dose for expansion	展開用量パートの推奨用量
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
SD	stable disease	安定
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TFBT	tear film break-up time	涙液層破壊時間
TFST	time to first subsequent therapy	最初の後治療までの期間
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP2	trophoblast cell surface antigen 2	－
TSST	time to second subsequent therapy	2 回目の後治療までの期間
TTD	time to deterioration	悪化までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積

－：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（1 抗体あたりの薬物抗体比: 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）
FL-DP	[redacted]
Lyo-DP	1 バイアル中に Dato-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル入り凍結乾燥注射剤

1. TROPION-PanTumor01 (TP01) 試験—Phase 1, two-part, multicenter, open-label, multiple dose, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors—

……添付資料番号 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2

本項では、TP01 試験の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者及び乳癌（トリプルネガティブ乳癌［triple negative breast cancer: TNBC］及びホルモン受容体［hormone receptor: HR］陽性ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2［human epidermal growth factor receptor 2: HER2］陰性乳癌）患者での成績を示す。

1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験（1/5）

試験の目的	主目的 用量漸増パート • ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）の安全性及び忍容性を検討し、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）及び展開用量パートの推奨用量（recommended dose for expansion: RDE）を決定する。 展開用量パート • Dato-DXd の安全性及び忍容性を検討する。 副次目的 用量漸増パート • Dato-DXd、総抗栄養膜細胞表面抗原 2（trophoblast cell surface antigen 2: TROP2）抗体、及び DXd（MAAA-1181a）の薬物動態（pharmacokinetics: PK）特性を明らかにする。 • Dato-DXd の抗腫瘍効果を検討する。 • 抗 Dato-DXd 抗体の発現割合を評価する。 展開用量パート • Dato-DXd の抗腫瘍効果を検討する。 • Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK 特性を明らかにする。 • 抗 Dato-DXd 抗体の発現割合を評価する。 探索的目的 用量漸増パート及び展開用量パート • Dato-DXd に対する反応と相関するバイオマーカーを探索する。
治験責任医師名 実施医療機関	NSCLC [redacted]、他 [redacted]、他（米国 8 施設、日本 5 施設） 乳癌 [redacted]、他 [redacted]、他（米国 8 施設、日本 4 施設）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験（2/5）

試験実施期間	NSCLC 最初の被験者の治験薬投与開始日: 2018 年 2 月 7 日 データカットオフ日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 乳癌 最初の被験者の治験薬投与開始日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（TNBC 患者） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者） データカットオフ日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

選択基準・除外基準	主な選択基準
	• 局所標準治療で再発又は進行した、もしくは標準治療がない患者
	• 治験治療前の腫瘍組織検体を TROP2 レベル及びその他のバイオマーカー測定のために提供することに同意している患者
	• 治験治療中に生検を実施することに同意し、得られた腫瘍組織検体を TROP2 発現レベル及びその他のバイオマーカー測定のために提供することに同意している患者
	• 年齢 18 歳以上
	• Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者
	• 登録前 28 日以内の左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）が 50%以上の患者
	• Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1（RECIST v1.1）に基づく測定可能病変を有する患者
	• 骨髄機能及び臓器機能（臨床検査値）が適格基準を満たす患者
	• 前治療後の治療休止期間が適格基準を満たす患者
	• 3 ヵ月以上の生存が見込める患者
	• デルクステカン含有抗体薬物複合体による前治療歴がない患者
	• TROP2 標的療法による前治療歴がない患者
	
	NSCLC 患者を対象とする追加の選択基準
	• 病理診断により切除不能進行 NSCLC であることが確認され、根治療法の適応でない患者
	
	TNBC 患者を対象とする追加の選択基準
	• HR（エストロゲン及びプロゲステロン受容体）陰性かつ米国臨床腫瘍学会‐米国病理学会のガイドラインに基づき HER2 陰性と判定され、病理診断により進行／切除不能又は転移性乳癌であることが確認されている患者
	
	HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とする追加の選択基準
	• 病理診断により切除不能又は転移性乳癌であることが確認されている以下の患者
	  • HER2 陰性（米国臨床腫瘍学会‐米国病理学会のガイドラインに基づき免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 0 又は 1+、もしくは IHC 法 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陰性）
	  • エストロゲン受容体及び／又はプロゲステロン受容体陽性（がん細胞核の 1%以上が免疫反応性）
	  • 内分泌療法に難治性又は抵抗性であることが記録されている（少なくとも 1 レジメン以上の内分泌療法にて原疾患が増悪し、治験責任医師又は治験分担医師より追加の内分泌療法による効果が見込めないと判断されている）
	  • 進行又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌の前治療として 1 レジメン以上 3 レジメン以下の化学療法（サイクリン依存性キナーゼ［cyclin-dependent kinase: CDK］4/6 阻害剤は除く）を受けている

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験（3/5）

選択基準・除外基準（続き）	以下の固形癌患者を対象とする追加の選択基準は、治験実施計画書第 11 版参照 小細胞肺癌、子宮内膜癌、膵癌（腺癌）、HER2 陰性胃／胃食道接合部癌、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮（移行上皮）癌、大腸癌、プラチナ製剤抵抗性卵巣癌、プラチナ製剤感受性卵巣癌、子宮頸癌、又は去勢抵抗性前立腺癌患者 主な除外基準 • 選択基準で定められたそれぞれの癌種以外の悪性腫瘍の既往を有する患者 • Cycle 1 Day 1 前 6 ヵ月以内にコントロール不良又は重大な心臓病（心筋梗塞又はコントロール不良／不安定狭心症など）を有する患者 • うっ血性心不全（New York Heart Association Class II～IV）、コントロール不良又は重大な不整脈、コントロール不良の高血圧（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超）の既往を有する患者 • スクリーニング時の 12 誘導心電図で Fridericia 法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula: QTcF）が 470 ms を超える患者 • ステロイドによる治療を要する非感染性の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）／肺臓炎の既往を有する、ILD／肺臓炎を合併している、又はスクリーニング期間中に画像検査にて ILD／肺臓炎が否定できない患者 • 臨床的に問題となる角膜疾患を有する患者 • 抗生物質、抗ウイルス薬、又は抗真菌薬の点滴静注を要する、コントロール不良な感染を有する患者、コントロール不良な活動性のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染が確認されている患者 • 活動性又はコントロール不良の B 型又は C 型肝炎ウイルス感染が確認されている患者 • 脊髄圧迫又は活動性の脳転移を有する患者 • 授乳中の女性又は登録前 7 日以内に実施した妊娠検査によって妊娠していることが判明した女性 • 前治療の毒性が残存している患者 • 治験薬の原薬又は添加物に対する重度の過敏症の既往を有する患者 • 他のモノクローナル抗体に対する重度の過敏症の既往を有する患者 [a] • 呼吸器疾患の合併による臨床的に重度の肺障害を有する患者 • 髄膜癌腫症の患者 [a] a: NSCLC 患者でのデータカットオフ日より後に追加された除外基準
試験デザイン	第 I 相、2 パート、国際共同、多施設共同、非盲検 用量漸増パートで MTD 及び RDE を決定し、展開用量パートで RDE での安全性及び忍容性を評価した。
目標被験者数	用量漸増パート: NSCLC 患者及び TNBC 患者: MTD 以下の用量レベルで最大 40 名 展開用量パート: NSCLC 患者: 各投与量で 40 名 乳癌患者: TNBC 患者、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で各 40 名
治験薬	FL-DP 製剤: 1 バイアル 2.5 mL 中に Dato-DXd を 50 mg 含有する水性注射剤を凍結した製剤 Lyo-DP 製剤: 1 バイアル中に Dato-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル入り凍結乾燥注射剤（NSCLC 患者及び乳癌患者では使用されなかった）
用法・用量 投与期間	Dato-DXd を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した（21 日サイクル、Day 1 に投与）。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与後に注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）が発現しなかった場合、2 回目以降は約 30 分とした。 用量漸増パートの投与量は、0.27、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、及び 10.0 mg/kg であった。展開用量パートの投与量は、4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg であった。 投与サイクル数に制限は設けず、許容できない毒性の発現時、疾患進行、死亡、又は同意撤回まで継続投与可能とした。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験（4/5）

評価項目	有効性評価項目（本項では盲検下独立効果判定機関［blinded independent central review: BICR］での効果確定後の評価結果を記載） • 奏効率、病勢コントロール率 • 臨床的有効率（乳癌患者のみを対象） • 奏効期間、効果発現（奏効）までの期間 • 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS） • 標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 薬物動態評価項目 • Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の PK パラメータ（AUClast、AUCtau、Cmax、Tmax、Ctrough、AUCinf、Vz、Kel、t1/2、CL、及び Vss） 安全性評価項目 • 有害事象 • 重篤な有害事象 • 注目すべき有害事象（ILD／肺臓炎、IRR、口腔粘膜炎／口内炎、眼表面毒性） なお、ILD／肺臓炎については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した。 • 用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT） 用量漸増パートの DLT 評価期間（Cycle 1 Day 1～21）に発現した有害事象 共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Grade 3 以上の有害事象で、原疾患に起因又は関連するものを除く • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図パラメータ • 心エコー又はマルチゲート収集法所見 • 身体検査所見（ECOG PS、眼科検査所見、皮膚評価を含む） • 抗 Dato-DXd 抗体 その他の評価項目 • TROP2 発現レベル • 抗 Dato-DXd 抗体 • バイオマーカーの探索
評価スケジュール	5.3.3.2-1 clinical study report（CSR）Table 6.1、5.3.3.2-2 CSR Table 6.1 参照。 後観察は最終投与 28 日後又は次の治療開始前のいずれか早い方に実施することとした。
主な統計解析手法	有効性解析 • 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。 • 奏効率、病勢コントロール率、及び臨床的有効率（乳癌患者のみを対象）について、点推定値と 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。 • 奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値と 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。また、Kaplan-Meier 法により時点ごとの点推定値及び 95% CI を算出した。 効果発現（奏効）までの期間及び標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率について、要約統計量を算出した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量を算出した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: TROPION-PanTumor01 試験（5/5）

主な統計解析手法（続き）	安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver.23.0（NSCLC 患者を対象）又は 25.0（乳癌患者を対象）で読み替えた。重症度分類は、CTCAE Ver.4.03（NSCLC 患者を対象）又は 5.0（NSCLC 患者及び乳癌患者を対象）に準じた。 • 注目すべき有害事象の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.3.2-1 CSR Table 14.3.2.1.2、5.3.3.2-2 CSR Table 14.3.2.1.2 のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。

1.2　被験者数の設定根拠

用量漸増パートでは、escalation with overdose control（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（bayesian logistic regression model: BLRM）を用い、1 投与量あたり少なくとも 3 名で DLT 発現の有無を検討することとした。

展開用量パートでは、奏効率に基づく統計的な観点を踏まえて被験者数を決定した。目標被験者数は、NSCLC 患者では MTD 以下の選択された各投与量で 40 名、乳癌患者では TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で各 40 名であった。

1.3　用法・用量の設定根拠

用量漸増パートの開始用量は、サルで重篤な毒性が発現しない最大投与量であった 10 mg/kg をヒト等価用量に変換し、その 1/12 に相当する 0.27 mg/kg とした。その後の漸増量は EWOC の原則に基づく BLRM を用いて決定し、用量漸増パートの投与量は 0.27、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、及び 10.0 mg/kg とした。

用量漸増パートで NSCLC 患者に 0.27～10.0 mg/kg を投与した結果、MTD は 8.0 mg/kg の 3 週に 1 回投与と決定された。NSCLC 患者では、用量漸増パートで抗腫瘍効果が示された 4.0、6.0、及び 8.0 mg/kg を、用量漸増パートと展開用量パートの合計でそれぞれ 50 名、50 名、及び 80 名に投与し、投与量と安全性、有効性、及び PK との関連を検討することとした。

TNBC 患者では、用量漸増パートで 2 名に MTD の 8.0 mg/kg、42 名に 6.0 mg/kg が投与された。

その後、第 I 相試験及び非臨床試験の安全性、有効性、忍容性、PK プロファイルに基づき、6.0 mg/kg が推奨用量と決定された。HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、展開用量パートですべての被験者 41 名に 6.0 mg/kg が投与された。

1.4　被験者の内訳

1.4.1　NSCLC

NSCLC 患者は用量漸増パート及び展開用量パートに計 210 名登録され、すべての被験者に Dato-DXd が投与された。データカットオフ時点で 193 名（91.9%）の被験者が治験薬の投与を中止しており、その主な理由は RECIST に基づく進行（progressive disease: PD）（108

名［51.4%］）又は有害事象（35 名［16.7%］）であった。試験期間（初回投与日からデータカットオフ日までの期間）の中央値（範囲）は 19.3（10～42）ヵ月であった。

1.4.2　乳癌

乳癌患者は用量漸増パート及び展開用量パートに計 85 名（TNBC 患者が用量漸増パートに 44 名、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者が展開用量パートに 41 名）登録され、すべての被験者に Dato-DXd が投与された。データカットオフ時点で 77 名（90.6%）の被験者が治験薬の投与を中止しており、その主な理由は RECIST に基づく PD（58 名［68.2%］）であった。試験期間（初回投与日からデータカットオフ日までの期間）の中央値（範囲）は 16.0（9～25）ヵ月であった。

1.5　解析対象

1.5.1　NSCLC

用量漸増パート及び展開用量パートに登録されたすべての被験者 210 名が、FAS、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

DLT 評価対象集団には、MTD の決定前に用量漸増パートに登録された被験者 52 名のうち 51 名が含まれた。

1.5.2　乳癌

用量漸増パート及び展開用量パートに登録されたすべての被験者 85 名が、FAS、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

1.6　被験者背景

1.6.1　NSCLC

FAS（210 名）のうち、日本人（日本で組み入れられた被験者）は 59 名（28.1%）であった。女性が 97 名（46.2%）、男性が 113 名（53.8%）であり、年齢の中央値（範囲）は 63.0（28～84）歳であった。

1.6.2　乳癌

FAS（85 名）のうち、日本人（日本で組み入れられた被験者）は 19 名（22.4%）であった。女性が 84 名（98.8%）、男性が 1 名（1.2%）であり、年齢の中央値（範囲）は 54.0（32～82）歳であった。

1.7　用量制限毒性

DLT 評価対象集団 51 名（すべて NSCLC 患者）のうち 3 名（5.9%）に DLT が発現し、内訳は 6 mg/kg 群の 1 名（斑状丘疹状皮疹）及び 10 mg/kg 群の 2 名（口内炎及び粘膜の炎症が各 1 名）であった。MTD は 8.0 mg/kg の 3 週に 1 回投与と決定された。

1.8　有効性の結果

本項では BICR 評価に基づく有効性の結果を示す。

1.8.1　NSCLC

FAS（210 名）のうち、4 mg/kg 群（50 名）、6 mg/kg 群（50 名）、及び 8 mg/kg 群（80 名）並びに Actionable 遺伝子変異（actionable genomic alteration: AGA）陽性 NSCLC 患者（4 mg/kg 群 8 名、6 mg/kg 群 10 名、及び 8 mg/kg 群 16 名、計 34 名）での結果を示す。

4 mg/kg 群では、奏効率（95% CI）は 22.0（11.5～36.0）%、病勢コントロール率（95% CI）は 76.0（61.8～86.9）%であり、最良総合効果は部分奏効（partial response: PR）が 11 名（22.0%）、安定（stable disease: SD）が 26 名（52.0%）、非完全奏効（complete response: CR）／非 PD（non-CR/non-PD）が 1 名（2.0%）であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 12.7（2.8～推定不能）ヵ月であった。

6 mg/kg 群では、奏効率（95% CI）は 26.0（14.6～40.3）%、病勢コントロール率（95% CI）は 70.0（55.4～82.1）%であり、最良総合効果は PR が 13 名（26.0%）、SD が 20 名（40.0%）、non-CR/non-PD が 2 名（4.0%）であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 10.5（5.6～26.5）ヵ月であった。

8 mg/kg 群では、奏効率（95% CI）は 23.8（14.9～34.6）%、病勢コントロール率（95% CI）は 78.8（68.2～87.1）%であり、最良総合効果は CR が 1 名（1.3%）、PR が 18 名（22.5%）、SD が 42 名（52.5%）、non-CR/non-PD が 2 名（2.5%）であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 9.6（5.8～推定不能）ヵ月であった。

AGA 陽性 NSCLC 患者（4、6、及び 8 mg/kg 群）では、奏効率（95% CI）は 32.4（17.4～50.5）%、病勢コントロール率（95% CI）は 82.4（65.5～93.2）%であり、最良総合効果は PR が 11 名（32.4%）、SD が 15 名（44.1%）、non-CR/non-PD が 2 名（5.9%）であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 9.5（3.3～推定不能）ヵ月であった。

PFS の中央値（95% CI）は、4 mg/kg 群で 4.3（2.9～6.9）ヵ月、6 mg/kg 群で 6.9（2.7～8.8）ヵ月、8 mg/kg 群で 5.2（4.1～7.1）ヵ月、AGA 陽性 NSCLC 患者（4、6、及び 8 mg/kg 群）で 6.9（3.2～11.2）ヵ月であった。

OS の中央値（95% CI）は、4 mg/kg 群で 12.9（9.4～推定不能）ヵ月、6 mg/kg 群で 11.4（7.1～20.6）ヵ月、8 mg/kg 群で 10.5（8.0～12.0）ヵ月、AGA 陽性 NSCLC 患者（4、6、及び 8 mg/kg 群）で 14.5（9.8～推定不能）ヵ月であった。

1.8.2　乳癌

FAS（85 名）のうち、TNBC 患者（6 mg/kg 群 42 名及び 8 mg/kg 群 2 名、計 44 名）及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者（41 名: いずれも 6 mg/kg 群）での結果をそれぞれ示す。また、トポイソメラーゼ I 阻害剤ベースの抗体薬物複合体による前治療歴がない TNBC 患者（6 mg/kg 群 28 名及び 8 mg/kg 群 2 名、計 30 名）での結果も示す。

TNBC 患者では、奏効率（95% CI）は 31.8（18.6～47.6）%、病勢コントロール率（95% CI）は 79.5（64.7～90.2）%であり、最良総合効果は CR が 1 名（2.3%）、PR が 13 名（29.5%）、SD が 18 名（40.9%）、non-CR/non-PD が 3 名（6.8%）であった。

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、奏効率（95% CI）は 26.8（14.2～42.9）%、病勢コントロール率（95% CI）は 85.4（70.8～94.4）%であり、最良総合効果は PR が 11 名（26.8%）、SD が 23 名（56.1%）、non-CR/non-PD が 1 名（2.4%）であった。

臨床的有効率（95% CI）は、TNBC 患者では 38.6（24.4～54.5）%、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では 43.9（28.5～60.3）%であった。

奏効期間の中央値（95% CI）は、TNBC 患者では 16.8（5.6～推定不能）ヵ月、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では推定不能（4.4 ヵ月～推定不能）であった。効果発現（奏効）までの期間の中央値（範囲）は、TNBC 患者では 1.36（1.2～2.8）ヵ月、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では 2.76（1.2～5.6）ヵ月であった。

PFS の中央値（95% CI）は、TNBC 患者では 4.4（3.0～7.3）ヵ月、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では 8.3（5.5～11.1）ヵ月であった。

OS の中央値（95% CI）は、TNBC 患者では 13.5（10.1～16.3）ヵ月、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では推定不能（10.1 ヵ月～推定不能）であった。12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は、TNBC 患者では 57.8（41.6～71.0）%、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では 56.8（39.1～71.2）%であった。

トポイソメラーゼ I 阻害剤ベースの抗体薬物複合体による前治療歴がない TNBC 患者では、奏効率（95% CI）は 40.0（22.7～59.4）%、病勢コントロール率（95% CI）は 83.3（65.3～94.4）%、臨床的有効率は 50.0（31.3～68.7）%であった。奏効期間の中央値（95% CI）は 16.8（5.6～推定不能）ヵ月、効果発現（奏効）までの期間の中央値（範囲）は 1.38（1.2～2.8）ヵ月であった。PFS の中央値（95% CI）は 7.3（3.0～18.0）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 14.3（10.5～推定不能）ヵ月であった。12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は 66.0（46.0～80.1）%であった。

1.9　薬物動態の結果

1.9.1　NSCLC

薬物動態解析対象集団（0.27～10 mg/kg 群の計 210 名）での結果を示す。

Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の全身曝露は 0.27～10.0 mg/kg の範囲で用量に依存して増加した。総抗 TROP2 抗体の PK パラメータは Dato-DXd と類似していた。DXd の曝露は Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体と比較して非常に低かった。Cycle 1 の Tmax の中央値は、Dato-DXd では 1.77～3.08 時間、DXd では 7.17～24.3 時間であった。

6 mg/kg 群での PK パラメータ（Cmax、AUCtau、及び t1/2 は平均値、Tmax は中央値）は、Cycle 1 及び 3 でそれぞれ、Dato-DXd の Cmax が 148 及び 160 μg/mL、Tmax が 2.03 及び 0.900 時間、AUCtau が 677 及び 861 μg·d/mL、t1/2 が 4.82 及び 5.55 日、総抗 TROP2 抗体の Cmax が 150 及び 165 μg/mL、Tmax が 2.00 及び 0.900 時間、AUCtau が 699 及び

928 μg·d/mL、t1/2 が 5.06 及び 5.91 日、DXd の Cmax が 3.13 及び 2.63 ng/mL、Tmax が 23.2 及び 7.23 時間、AUCtau が 19.2 及び 19.2 ng·d/mL、t1/2 が 5.50 及び 6.88 日であった。なお、DXd は Dato-DXd から遊離しているため、見かけの t1/2 である。

Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd のいずれの曝露も、4.0 mg/kg 以上で用量比例性が確認された。

Cycle 3 での Dato-DXd の AR（個々の被験者データ）は、0.5～10.0 mg/kg の範囲で AUCtau が 0.794～1.88、Cmax が 0.702～2.02、Ctrough が 0.145～6.60 であった。Ctrough の AR は個体間のばらつきが大きかったものの、概ね用量依存的に増加した。DXd の AR は、いずれのパラメータについてもすべての用量で同様であった。

AGA 陽性と陰性の間、日本と米国の間、アジア人と白人の間では、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の各用量での Cycle 1 及び 3 の PK パラメータは概ね同様であった。他の人種の影響については、各サブグループの被験者数が少なかったため、十分に評価できなかった。

1.9.2　乳癌

薬物動態解析対象集団（85 名）のうち、TNBC 患者の 6 mg/kg 群（42 名）及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者（41 名: いずれも 6 mg/kg 群）での結果を示す。

Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは、TNBC 患者と HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で概ね同様であった。

Cycle 1 の PK パラメータ（Cmax、AUCtau、及び t1/2 は平均値、Tmax は中央値）は、TNBC 患者及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者でそれぞれ、Dato-DXd の Cmax が 166 及び 172 μg/mL、Tmax が 2.00 及び 1.97 時間、AUCtau が 765 及び 796 μg·d/mL、t1/2 が 5.04 及び 4.93 日、総抗 TROP2 抗体の Cmax が 168 及び 172 μg/mL、Tmax が 1.98 及び 1.92 時間、AUCtau が 787 及び 821 μg·d/mL、t1/2 が 5.62 及び 5.26 日、DXd の Cmax が 3.06 及び 4.71 ng/mL、Tmax が 22.1 及び 22.1 時間、AUCtau が 21.1 及び 22.3 ng·d/mL、t1/2 が 5.97 及び 5.83 日であった。

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

1.10 安全性の結果

本項では、特に言及しない場合は、安全性解析対象集団全体（NSCLC 患者では 0.27～10 mg/kg 群の計 210 名、乳癌患者では TNBC 患者［6 mg/kg 群及び 8 mg/kg 群］及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者［6 mg/kg 群］の計 85 名）での結果を示す。また、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象については、AGA 陽性 NSCLC 患者（0.27～10 mg/kg 群の計 43 名）での結果も示す。

1.10.1 投与状況

1.10.1.1 NSCLC

投与期間の中央値（範囲）は、安全性解析対象集団全体で 3.01（0.7～29.9）ヵ月であり、4 mg/kg 群で 4.12（0.7～27.6）ヵ月、6 mg/kg 群で 3.48（0.7～29.9）ヵ月、8 mg/kg 群で 3.33（0.7～24.0）ヵ月であった。相対用量強度の中央値は、安全性解析対象集団全体で 98.08%であり、4 mg/kg 群で 98.95%、6 mg/kg 群で 98.17%、8 mg/kg 群で 93.40%であった。

1.10.1.2 乳癌

投与期間の中央値（範囲）は、安全性解析対象集団全体で 4.57（0.7～21.8）ヵ月であり、TNBC 患者で 4.29（0.7～21.8）ヵ月、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で 4.83（0.7～14.9）ヵ月であった。相対用量強度の中央値は、安全性解析対象集団全体で 98.28%であり、TNBC 患者で 97.92%、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者で 98.47%であった。

1.10.2 有害事象の分析

1.10.2.1 比較的よく見られる有害事象

1.10.2.1.1 NSCLC

有害事象は 206 名（98.1%）に発現した。発現割合が 50%以上であった器官別大分類は、「胃腸障害」（173 名［82.4%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（128 名［61.0%］）、「皮膚および皮下組織障害」（122 名［58.1%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（105 名［50.0%］）であった。比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、悪心（110 名［52.4%］）、口内炎（99 名［47.1%］）、疲労（75 名［35.7%］）、脱毛症（76 名［36.2%］）、食欲減退（55 名［26.2%］）、嘔吐（52 名［24.8%］）、便秘（49 名［23.3%］）、注入に伴う反応（46 名［21.9%］）、貧血（43 名［20.5%］）、ドライアイ（42 名［20.0%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 104 名（49.5%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 3%以上）は、肺炎（12 名［5.7%］）、貧血、リンパ球数減少（各 8 名［3.8%］）、粘膜の炎症、アミラーゼ増加（各 7 名［3.3%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.1-1 に示す。

1.10.2.1.2 乳癌

有害事象は 85 名（100%）に発現した。発現割合が 50%以上であった器官別大分類は、「胃腸障害」（80 名［94.1%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（53 名［62.4%］）、「皮膚および皮下組織障害」（52 名［61.2%］）、「臨床検査」（49 名［57.6%］）であった。比較的よく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）は、口内炎（66 名［77.6%］）、悪心（52 名［61.2%］）、疲労（34 名［40.0%］）、脱毛症（31 名［36.5%］）、嘔吐（27 名［31.8%］）、頭痛（23 名［27.1%］）、便秘（21 名［24.7%］）、ドライアイ（17 名［20.0%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 40 名（47.1%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 3%以上）は、口内炎、リンパ球数減少（各 9 名［10.6%］）、貧血、疲労（各 4 名［4.7%］）、リンパ球減少症、血中ビリルビン増加（各 3 名［3.5%］）であった。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.1-2 に示す。

1.10.2.2　副作用

1.10.2.2.1　NSCLC

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は 186 名（88.6%）に発現した。比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、悪心（97 名［46.2%］）、口内炎（94 名［44.8%］）、脱毛症（71 名［33.8%］）、疲労（56 名［26.7%］）、注入に伴う反応（46 名［21.9%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は 52 名（24.8%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の副作用（発現割合が 2%以上）は、粘膜の炎症（7 名［3.3%］）、貧血、口内炎（各 6 名［2.9%］）、リンパ球数減少、アミラーゼ増加、肺臓炎（各 5 名［2.4%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.1-3 に示す。

1.10.2.2.2　乳癌

副作用は 84 名（98.8%）に発現した。比較的よく見られた副作用（発現割合が 20%以上）は、口内炎（65 名［76.5%］）、悪心（50 名［58.8%］）、疲労（33 名［38.8%］）、脱毛症（31 名［36.5%］）、嘔吐（22 名［25.9%］）であった。

Grade 3 以上の副作用は 20 名（23.5%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の副作用（発現割合が 2%以上）は、口内炎（9 名［10.6%］）、疲労、貧血（各 3 名［3.5%］）、嘔吐（2 名［2.4%］）であった。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.1-4 に示す。

1.10.3 死亡

1.10.3.1　NSCLC

死亡に至った有害事象は 17 名（8.1%）に発現した。死亡に至った副作用は 4 名に発現し、内訳は肺臓炎（6 mg/kg 群の 1 名及び 8 mg/kg 群の 2 名）、呼吸困難（8 mg/kg 群の 1 名、肺臓炎を発現した被験者と同一）、呼吸不全（4 mg/kg 群の 1 名）であった。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.3.2-1 CSR 14.3.3 項に示す。

1.10.3.2　乳癌

死亡に至った有害事象は 1 名（1.2%）（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）に発現した。呼吸困難であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.3.2-2 CSR 14.3.3 項に示す。

1.10.4 重篤な有害事象

1.10.4.1 NSCLC

重篤な有害事象は 80 名（38.1%）に発現した。比較的よく見られた重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、肺炎（12 名［5.7%］）、肺臓炎（7 名［3.3%］）、呼吸困難（6 名［2.9%］）であった。

重篤な副作用は 27 名（12.9%）に発現した。比較的よく見られた重篤な副作用（発現割合が 2%以上）は、肺臓炎（7 名［3.3%］）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.3.2-1 CSR 14.3.3 項に示す。

1.10.4.2 乳癌

重篤な有害事象は 15 名（17.6%）に発現した。呼吸困難が 2 名（2.4%）に発現し、その他の事象は各 1 名（1.2%）に発現した。

重篤な副作用は 3 名（3.5%）に発現し、2 名以上に発現した事象はなかった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.3.2-2 CSR 14.3.3 項に示す。

1.10.5 投与中止、中断、減量に至った有害事象

1.10.5.1 NSCLC

治験薬の投与中止に至った有害事象は 35 名（16.7%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは、器官別大分類が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16 名［7.6%］）であり、肺臓炎に関連するものであった。AGA 陽性 NSCLC 患者（43 名）では 5 名（11.6%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 49 名（23.3%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、口内炎（9 名［4.3%］）、肺炎、アミラーゼ増加（各 6 名［2.9%］）、疲労（5 名［2.4%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 33 名（15.7%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、口内炎（12 名［5.7%］）、粘膜の炎症（9 名［4.3%］）、悪心（7 名［3.3%］）であった。

1.10.5.2 乳癌

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（7.1%）に発現した。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は肺臓炎（3 名［3.5%］）であり、1 名は 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、2 名は ILD でないと判定された。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 27 名（31.8%）に発現した。口内炎が 14 名（16.5%）、疲労が 2 名（2.4%）に発現し、その他の事象は各 1 名（1.2%）に発現した。

治験薬の減量に至った有害事象は 12 名（14.1%）に発現した。口内炎が 6 名（7.1%）、疲労が 3 名（3.5%）に発現し、その他の事象は各 1 名（1.2%）に発現した。

1.10.6 注目すべき有害事象

1.10.6.1 NSCLC

「口腔粘膜炎／口内炎」は、126 名（60.0%）（4 mg/kg 群 25/50 名［50.0%］、6 mg/kg 群 35/50 名［70.0%］、8 mg/kg 群 58/80 名［72.5%］）に発現し、副作用は 120 名（57.1%）に発現した。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。AGA 陽性 NSCLC 患者では、「口腔粘膜炎／口内炎」は 26 名（60.5%）に発現した。

「IRR」（投与日当日に発現した事象、及び投与日以外に発現した注入に伴う反応［基本語］）は、60 名（28.6%）（4 mg/kg 群 14 名［28.0%］、6 mg/kg 群 13 名［26.0%］、8 mg/kg 群 28 名［35.0%］）に発現した。重篤な事象が 3 名（4 mg/kg 群、6 mg/kg 群、及び 8 mg/kg 群の各 1 名）に発現した。AGA 陽性 NSCLC 患者では、「IRR」は 9 名（20.9%）に発現し、Grade 3 以上の事象、重篤な事象はなかった。

ILD 独立判定委員会により ILD と判定された有害事象は、21 名（10.0%）（4 mg/kg 群 5 名［10.0%］、6 mg/kg 群 4 名［8.0%］、8 mg/kg 群 12 名［15.0%］）に発現した。治験薬と関連のある ILD は、19 名（9.0%）（4 mg/kg 群 5 名［10.0%］、6 mg/kg 群 3 名［6.0%］、及び 8 mg/kg 群 11 名［13.8%］）に発現した。Grade 5 の事象が 3 名（いずれも 8 mg/kg 群、うち 1 名は AGA 陽性 NSCLC 患者）に発現し、いずれも治験薬と関連のある ILD であった。

「眼表面毒性」は、64 名（30.5%）（4 mg/kg 群 13 名［26.0%］、6 mg/kg 群 12 名［24.0%］、8 mg/kg 群 33 名［41.3%］）に発現した。重篤な事象が 2 名（6 mg/kg 群及び 8 mg/kg 群の各 1 名）に発現した。

1.10.6.2 乳癌

「口腔粘膜炎／口内炎」は、72 名（84.7%）（TNBC 患者 35 名［79.5%］、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 37 名［90.2%］）に発現し、副作用は 68 名（80.0%）に発現した。Grade 3 以上の事象は 9 名（10.6%）に発現し、重篤な事象はなかった。

「眼表面毒性」は、33 名（38.8%）（TNBC 患者 16 名［36.4%］、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 17 名［41.5%］）に発現し、副作用は 29 名（34.1%）に発現した。Grade 3 以上の事象は 1 名（1.2%）に発現し、重篤な事象はなかった。

「IRR」（投与日当日に発現した事象）は、16 名（18.8%）（TNBC 患者 8 名［18.2%］、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者 8 名［19.5%］）に発現し、副作用は 13 名（15.3%）に発現した。Grade 3 以上の事象、重篤な事象はなかった。

ILD 独立判定委員会により ILD と判定された有害事象は、1 名（1.2%）（HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）に発現し、治験薬と関連のある ILD であった。Grade 3 の肺臓炎であり、治験責任医師により重篤な副作用と報告された。

1.10.7 臨床検査値

1.10.7.1 NSCLC

臨床検査値のベースラインからの変動及びグレード変化は、報告された有害事象と概ね一致していた。

血液学的パラメータのうち、ヘモグロビン、好中球数、及び血小板数では Grade 3 以上の異常は見られなかった。

Potential Hy's law の基準（ALT 又は AST が基準値上限［upper limit of normal: ULN］の 3 倍以上かつ TBL が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった。

1.10.7.2 乳癌

臨床検査値のベースラインからの変動及びグレード変化は、報告された有害事象と概ね一致していた。

血液学的パラメータの Grade 3 以上の異常は、リンパ球数で 4 名、白血球数、好中球数、及び血小板数で各 1 名に見られ、ヘモグロビンでは見られなかった。

Potential Hy's law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ TBL が ULN の 2 倍以上）に 4 名が該当したが、いずれの被験者も Hy's law に合致するとは判断されなかった。

1.11 抗 Dato-DXd 抗体

1.11.1 NSCLC

ベースライン後の検体を 1 つ以上有する被験者 205 名のうち 24 名（11.7%）に抗 Dato-DXd 抗体が認められ、5 名では中和抗体陽性であった。

1.11.2 乳癌

ベースライン後の検体を 1 つ以上有する被験者 85 名のうち 6 名（7.1%）に抗 Dato-DXd 抗体が認められ、2 名では中和抗体陽性であった。

1.12 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

1.12.1 NSCLC

COVID-19 に関連する有害事象の発現はなかった。

1.12.2 乳癌

COVID-19 が 2 名（2.4%）に発現した。いずれも非重篤で Grade 1 であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

1.13 結論

本試験は第 I 相、非盲検、多施設、2 パート、first in human 試験であり、進行固形癌患者に Dato-DXd を複数の投与量で投与し、安全性、有効性、及び忍容性を検討した。

1.13.1 NSCLC

比較的よく見られた有害事象は悪心／嘔吐、及び口内炎であり、これらの事象の多くは軽度又は中等度で、投与量の調整によって管理可能であった。

4 mg/kg 群、6 mg/kg 群、及び 8 mg/kg 群（計 180 名）を対象とした解析結果から、最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率について、標準治療で再発した又は難治性である進行 NSCLC 患者における抗腫瘍効果が示された。奏効期間の中央値（95% CI）は、4 mg/kg 群で 12.7（2.8～推定不能）ヵ月、6 mg/kg 群で 10.5（5.6～26.5）ヵ月、8 mg/kg 群で 9.6（5.8～推定不能）ヵ月であり、AGA 陽性 NSCLC 患者（4、6、及び 8 mg/kg 群の計 34 名）では 9.5（3.3～推定不能）ヵ月であった。ベネフィット・リスクの評価に基づき、今後の開発における投与量として 6.0 mg/kg が選択された。

NSCLC 患者において、Dato-DXd は抗腫瘍効果を示し、忍容性に問題はなかった。本試験に登録された患者と同様の患者集団で現在の標準治療から得られているデータを踏まえると、本試験の有効性及び安全性の成績に基づき NSCLC 患者を対象として Dato-DXd の開発を進めることは妥当であると考えられた。

1.13.2 乳癌

比較的よく見られた有害事象は口内炎及び悪心であり、これらの事象の多くは軽度又は中等度で、投与量の調整及び通常診療によって管理可能であった。

ILD の発現割合は低く、死亡に至った事象はなかった。

乳癌患者（TNBC 患者及び HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）を対象とした解析結果から、奏効率及び奏効期間について、標準治療で再発した又は難治性である進行乳癌患者における抗腫瘍効果が示された。

乳癌患者において、Dato-DXd は抗腫瘍効果を示し、管理可能な安全性プロファイルであった。安全性プロファイルは NSCLC 患者と概ね一致しており、新たな安全性の問題は認められなかった。

2. TROPION-Breast01 (TB01) 試験—A Phase 3, open-label, randomized study of Dato-DXd versus investigator's choice of chemotherapy in participants with inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer who have been treated with one or two prior lines of systemic chemotherapy—

……添付資料番号 5.3.5.1-1

2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験（1/5）

試験の目的	主目的 • 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ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陰性の乳癌患者を対象に、盲検下独立効果判定機関（blinded independent central review: BICR）の評価に基づく無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）及び全生存期間（overall survival: OS）の評価により、医師選択化学療法に対するダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）の優越性を示す。 副次目的 • BICR 及び治験責任医師評価に基づく奏効率、奏効期間、及び病勢コントロール率、治験責任医師評価に基づく PFS、並びに最初の後治療までの期間（time to first subsequent therapy: TFST）、2 回目の後治療までの期間（time to second subsequent therapy: TSST）、及び第 2 無増悪生存期間（second progression-free survival: PFS2）の評価により、医師選択化学療法に対する Dato-DXd の優越性を示す。 • Dato-DXd と医師選択化学療法の疼痛、身体機能、及び全般的健康状態／生活の質（global health status/quality of life: GHS/QOL）を比較し、評価する。 • Dato-DXd と医師選択化学療法の安全性を比較し、評価する。 • Dato-DXd の薬物動態（pharmacokinetics: PK）及び免疫原性を評価する。 探索的目的 • Dato-DXd 及び医師選択化学療法で患者報告アウトカム評価項目を評価する。 • Dato-DXd 及び医師選択化学療法の間で乳房及び腕の症状を比較し、評価する。 • Trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）、その他の腫瘍由来バイオマーカー、又は探索的バイオマーカーと臨床効果、がん発生、及び忍容性の関連を評価する。 • Dato-DXd による早期奏効又は再発の指標として、循環腫瘍デオキシリボ核酸（circulating tumor DNA: ctDNA）の変異プロファイル及び変化の特性を評価する。また、Dato-DXd の治療効果を予測する腫瘍内及び血中の分子的及びゲノム決定因子を評価する。 • 治療及び疾患が医療資源のリソースに及ぼす影響を探索的に評価する。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験（2/5）

治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]（International Co-ordinating Investigator）、米国 14 施設、カナダ 5 施設、アルゼンチン 6 施設、ブラジル 9 施設、イタリア 10 施設、ベルギー3 施設、ドイツ 5 施設、フランス 8 施設、ハンガリー4 施設、オランダ 3 施設、ポーランド 8 施設、スペイン 11 施設、英国 11 施設、ロシア 2 施設、南アフリカ 5 施設、インド 8 施設、中国 20 施設、台湾 8 施設、韓国 7 施設、日本 19 施設、計 20 ヵ国／地域の 166 施設
試験実施期間	最初の被験者の登録日: 2021 年 10 月 18 日 PFS の主要解析及び OS の中間解析（1 回目）のデータカットオフ日: 2023 年 7 月 17 日
選択基準・除外基準	主な選択基準 • 年齢 18 歳以上 • 米国臨床腫瘍学会‐米国病理学会のガイドラインに基づき、実施医療機関の検査結果から HR 陽性（エストロゲン受容体［estrogen receptor: ER］陽性又はプロゲステロン受容体［progesterone receptor: PgR］陽性の少なくともいずれか［ER 又は PgR ≥ 1%］）及び HER2 陰性（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法にて 0 又は 1+、もしくは IHC 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法にて陰性）の手術不能又は転移性乳癌を有すると確認されている患者 • 治療に関して、以下の条件を満たす患者 　• 手術不能又は転移性乳癌に対して 1～2 レジメンの標準化学療法歴を有する 　• 治験責任（分担）医師により、内分泌療法で進行した及び内分泌療法が適応とならないと判定されている 　• 治験責任（分担）医師により医師選択化学療法として記載されている化学療法薬（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン、ゲムシタビン）のいずれかが適応となると判断されている • Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 であり、初回投与日の 2 週間以内に低下が見られない患者 • Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1（RECIST v1.1）に基づく測定可能病変を有する患者 • 放射線治療の急性毒性から回復しており、ステロイドや抗けいれん薬による治療を要さない既治療の腫瘍による脊髄圧迫又は臨床的に非活動性の脳転移の既往を有する患者 • 初回投与前 7 日以内の骨髄機能及び臓器機能（臨床検査値）が適格基準を満たす患者 • 初回投与前 28 日以内の左室駆出率が 50%以上の患者 • Cycle 1 Day 1 前の治療休止期間が適格基準を満たす患者 • 12 週以上の生存が見込める患者 主な除外基準 • トポイソメラーゼ I を標的とする化学療法薬を用いた治療（抗体薬物複合体を含む）、TROP2 標的療法、又は同一の医師選択化学療法の治療歴がある患者 • ステロイドによる治療を要する非感染性の間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）／肺臓炎の既往を有する、ILD／肺臓炎を合併している、又はスクリーニング期間中に画像検査にて ILD／肺臓炎の疑いが否定できない患者 • Cycle 1 Day 1 前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞又はコントロール不良／不安定狭心症、うっ血性心不全（New York Heart Association 分類クラス II～IV）、コントロール不良又は重大な不整脈、コントロール不良の高血圧（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超）を含むコントロール不良又は重大な心臓病を有する患者 • スクリーニング時の 12 誘導心電図（3 回測定）の結果、QTcF 470 ms を上回る患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験（3/5）

試験デザイン	第 III 相、国際共同、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照 適格基準を満たした被験者を Dato-DXd 群又は医師選択化学療法群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。層別因子として、手術不能／転移性乳癌に対する前治療の化学療法のレジメン数（1 又は 2）、地域（地域 1［米国、カナダ、欧州］又は地域 2［その他の地域］）、サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6 阻害剤の使用歴の有無を設定した。
目標被験者数	約 1000 名（治験薬が無作為割付された被験者として約 700 名） 手術不能又は転移性乳癌に対して 2 レジメンの化学療法歴がある被験者の上限を 50%、CDK4/6 阻害剤の使用歴がない被験者の上限を 49%とした。
治験薬	被験薬（Dato-DXd） Lyo-DP 製剤（Clinical Lyo-DP 及び To-be-marketed Lyo-DP）: 1 バイアル中に Dato-DXd を 100 mg 含有する単回使用バイアル入り凍結乾燥注射剤 対照薬（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
用法・用量 投与期間	被験薬（Dato-DXd） Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した（21 日サイクル、Day 1 に投与）。投与時間は、初回は約 90 分とし、初回投与時の忍容性が良好であり注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）が発現しなかった場合、2 回目以降は約 30 分とした。 対照薬（医師選択化学療法） • カペシタビン: Day 1～14 に 1000 又は 1250 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与（21 日サイクル） • ゲムシタビン: Day 1 及び 8 に 1000 mg/m^2 を点滴静脈内投与（21 日サイクル） • エリブリンメシル酸塩: Day 1 及び 8 に 1.4 mg/m^2 を点滴静脈内投与（21 日サイクル） • ビノレルビン: Day 1 及び 8 に 25 mg/m^2 を点滴静脈内投与（21 日サイクル） いずれも投与サイクル数に規定は設けず、治験薬投与中止の基準に該当するまで継続投与可能とした。

評価項目	有効性評価項目
	主要評価項目
	• BICR 評価に基づく PFS
	• OS
	副次評価項目
	• 治験責任医師評価に基づく PFS
	• BICR／治験責任医師評価に基づく以下の評価項目
	  • 奏効率
	  • 奏効期間
	  • 病勢コントロール率
	• TFST
	• TSST
	• PFS2

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験（4/5）

評価項目（続き）	薬物動態評価項目（副次評価項目） • Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd（MAAA-1181a）の血漿中濃度 免疫原性評価項目（副次評価項目） • 抗 Dato-DXd 抗体 臨床アウトカム評価／患者報告アウトカム評価項目 副次評価項目 • EORTC QLQ-C30 に基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の悪化までの期間（time to deterioration: TTD） 探索的評価項目 • PRO-CTCAE • EORTC IL 117 • PGI-TT • PGIS • PGIC • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-BR45/IL 116 • EQ-5D-5L 安全性評価項目 • 有害事象 • 重篤な有害事象 • 注目すべき有害事象（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、眼表面毒性） なお、ILD／肺臓炎については、ILD 独立判定委員会による判定に基づき評価した。 • ECOG PS • バイタルサイン • 臨床検査値 • 心電図パラメータ • 心エコー又はマルチゲート収集法所見 • 眼科検査所見 その他の評価項目 • バイオマーカー（探索的評価項目） • 医療資源の活用（探索的評価項目）
評価スケジュール	5.3.5.1-1 clinical study report（CSR）Table 3 参照。 後観察は最終投与 28 日後に実施することとした。治験薬の投与中止後は、3 ヵ月ごとに被験者の生存確認を行った。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: TROPION-Breast01 試験（5/5）

主な統計解析手法	有効性解析 主要評価項目 解析対象は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。 本試験では、2 つの主要評価項目として BICR 評価に基づく PFS と OS を設定し、PFS 又は OS のいずれか又は両方で医師選択化学療法に対する Dato-DXd の優越性が検証された場合に有効性の主要評価項目を達成したとみなすこととした。 BICR 評価に基づく PFS の主要（最終）解析は、PFS イベントが Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の両群合わせて約 419 件発生した時点で実施することとし、同時に OS の 1 回目の中間解析も実施することとした。2 回目の OS の中間解析は OS イベントが両群合わせて約 355 件発生した時点で、OS の最終解析は OS イベントが両群合わせて約 444 件発生した時点で実施することとした。 検定全体での第一種の過誤を両側 5.0%に制御するため、多重性の調整を行った。PFS の主要解析に α 水準として 1.0%を割り当て、残りの 4.0%の α 水準を OS の解析に割り当てることとした。PFS の主要解析での *P* 値が α 水準を下回った場合、PFS に割り当てた 1.0%の第一種の過誤率を OS に割り当て直し、合計 5.0%とすることとした。 PFS 及び OS は、無作為化層別因子により層別した log-rank 検定を用いて群間比較を行い、*P* 値を算出した。また、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値及び 95% CI を推定した。さらに、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群のハザード比及び 95% CI（プロファイル尤度法で算出）を推定した。 副次評価項目 • 奏効率及び病勢コントロール率について、PFS と同様の無作為化層別因子によるロジスティック回帰モデルを用いて、調整オッズ比及びその 95% CI、*P* 値を算出した。 • 奏効期間について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値及びその 95% CI を算出した。 • TFST、TSST、及び PFS2 について、主要評価項目（PFS）と同様に解析した。 薬物動態解析 • 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 • Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度の要約統計量を算出した。 安全性解析 • 解析対象は、安全性解析対象集団とし、報告事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Ver.26.0 で読み替えた。重症度分類は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 に準じた。 • 注目すべき有害事象の集計事象名（MedDRA 基本語）は 5.3.5.1-1 CSR Table 14.3.6.1.2.IA1 のとおりとした（これらを文章中に示す際は、事象名に「」を付与して記載した）。

2.2　被験者数の設定根拠

統計的な検出力に基づき、無作為割付する被験者数として約 700 名と設定した。

有意水準を両側 1.0%、検出力を 99%超とすると、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の PFS の真のハザード比 0.55（医師選択化学療法群の PFS の中央値を 4.7 ヵ月とした場合、Dato-DXd 群の PFS の中央値が 8.5 ヵ月に相当）を検出するために必要な PFS イベント

数は 419 件である。また、有意水準を両側 5.0%、検出力を 85%とすると、医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS の真のハザード比 0.75（医師選択化学療法群の OS の中央値を 19.0 ヵ月とした場合、Dato-DXd 群の OS の中央値が 25.3 ヵ月に相当）を検出するために必要な OS イベント数は 444 件である。

2.3　用法・用量の設定根拠

本試験での Dato-DXd の用法・用量は、先行する TP01 試験の結果に基づき設定した。TP01 試験では最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）は 8.0 mg/kg と判断された。MTD 以下の用量である 4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、及び 8.0 mg/kg を用いて Dato-DXd の有効性及び安全性を評価し、用量を 6.0 mg/kg と設定した。投与間隔は、6.0 mg/kg を投与したときの Dato-DXd の t1/2 の平均値が 4.82 日であったことから、3 週に 1 回投与とした。

2.4　被験者の内訳

スクリーニングされた被験者は 1003 名であり、このうち 732 名（Dato-DXd 群: 365 名、医師選択化学療法群: 367 名）が無作為化された。無作為化された被験者のうち、711 名に治験薬が投与された。内訳は、Dato-DXd 群が 360 名、医師選択化学療法群が 351 名（エリブリン: 207 名、カペシタビン: 75 名、ビノレルビン: 38 名、ゲムシタビン: 31 名）であった。

データカットオフ時点では、Dato-DXd 群の 93 名（25.8%）、医師選択化学療法群の 39 名（11.1%）（エリブリン 22 名［10.6%］、カペシタビン 14 名［18.7%］、ビノレルビン 1 名［2.6%］、及びゲムシタビン 2 名［6.5%］）が治験薬の投与を継続しており、Dato-DXd 群の 267 名（74.2%）、医師選択化学療法群の 312 名（88.9%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、RECIST に基づく進行（Dato-DXd 群: 229 名［63.6%］、医師選択化学療法群: 240 名［68.4%］）であった。

データカットオフ時点では、Dato-DXd 群の 268 名（73.4%）、医師選択化学療法群の 255 名（69.5%）（エリブリン 154 名［70.0%］、カペシタビン 57 名［75.0%］、ビノレルビン 22 名［57.9%］、及びゲムシタビン 22 名［66.7%］）が試験を継続しており、209 名（Dato-DXd 群: 97 名［26.6%］、医師選択化学療法群: 112 名［30.5%］）が試験を中止した。主な中止理由は、死亡（Dato-DXd 群: 76 名［20.8%］、医師選択化学療法群: 86 名［23.4%］）であった。

2.5　解析対象

無作為化されたすべての被験者 732 名（Dato-DXd 群: 365 名、医師選択化学療法群: 367 名）が FAS に含まれた。FAS のうち、治験薬を投与された 711 名（Dato-DXd 群: 360 名、医師選択化学療法群: 351 名）が安全性解析対象集団に含まれた。FAS の Dato-DXd 群のうち、221 名が薬物動態解析対象集団に含まれた。

2.6　被験者背景

人口統計学的特性及び主なベースライン特性に、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の間で明らかな不均衡は認められなかった。FAS（732 名）で 65 歳以上の被験者の割合は Dato-DXd 群で高く（Dato-DXd 群: 24.9%、医師選択化学療法群: 19.6%、以下同順）、ECOG PS が 0 であった被験者の割合は医師選択化学療法群で高かった（54.0%、59.9%）。FAS では 723 名（98.8%）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 55.0（28～86）歳であり、65 歳以上の被験者は 163 名（22.3%）であった。人種では、白人が 350 名（47.8%）、アジア人が 298 名（40.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 11 名（1.5%）、その他が 9 名（1.2%）であり、民族性ではヒスパニック系・ラテン系が 83 名（11.3%）、非ヒスパニック系・非ラテン系が 640 名（87.4%）であった。

手術不能／転移性乳癌に対する化学療法の前治療数は、1 レジメンが 454 名（62.0%）、2 レジメンが 276 名（37.7%）であった。CDK4/6 阻害薬療法を受けていた被験者は 604 名（82.5%）であった。

日本人の被験者数は、70 名（Dato-DXd 群: 32 名、医師選択化学療法群: 38 名）であった。

2.7　有効性の結果

1)　主要評価項目

BICR 評価に基づく PFS の主要解析及び OS の中間解析（1 回目）の結果を示す。

BICR 評価に基づく PFS では、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が示された（ハザード比［95% CI］: 0.63［0.52～0.76］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$、事前に設定した有意水準［両側］: 0.01）。BICR 評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 6.9（5.7～7.4）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.9（4.2～5.5）ヵ月であった。PFS の感度分析及びサブグループ解析の結果は、BICR 評価に基づく主解析の結果と一致していた。

OS の中間解析（1 回目）までに、計 171 件の死亡イベントが観察された（イベント発生率: 23.4%、information fraction: 38.5%）。医師選択化学療法群に対する Dato-DXd 群の OS のハザード比（95% CI）は 0.84（0.62～1.14）であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意な OS の延長は認められなかったが、OS の延長傾向が見られた（層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、事前に設定した有意水準: 0.000608）。OS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 16.1（16.1～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で未達（16.5 ヵ月～推定不能）であった。また、6 ヵ月時点の推定生存率（95% CI）は Dato-DXd 群で 93.0（89.8～95.2）%、医師選択化学療法群で 87.9（84.0～90.9）%であった。

2)　副次評価項目

副次評価項目である、治験責任医師評価に基づく PFS、BICR 評価に基づく奏効率、病勢コントロール率、及び奏効期間、並びに TFST、TSST、PFS2、EORTC QLQ-C30 のスケール

に基づく疼痛、身体機能、及び GHS/QOL の TTD では、いずれも医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好な結果が認められ、主要評価項目の PFS の結果と一致していた。

- 治験責任医師評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 6.9（5.9～7.1）ヵ月、医師選択化学療法群で 4.5（4.2～5.5）ヵ月であり、BICR 評価に基づく結果と大きな違いはなかった。
- BICR 評価に基づく奏効率は、Dato-DXd 群で 36.44%（133/365）、医師選択化学療法群で 22.89%（84/367）であり、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値（95% CI）は Dato-DXd 群で 36.21（31.40～41.31）%、医師選択化学療法群で 22.56（18.55～27.15）%であった。治験責任医師評価に基づく奏効率は、Dato-DXd 群で 36.16%（132/365）、医師選択化学療法群で 21.80%（80/367）であり、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値（95% CI）は Dato-DXd 群で 36.01（31.23～41.10）%、医師選択化学療法群で 21.58（17.66～26.10）%であった。
- BICR 評価に基づく 12 週時の病勢コントロール率は、Dato-DXd 群で 75.34%（275/365）、医師選択化学療法群で 63.76%（234/367）であり、ロジスティック回帰を用いた調整済みの値（95% CI）は Dato-DXd 群で 75.62（70.93～79.77）%、医師選択化学療法群で 63.95（58.87～68.73）%であった。治験責任医師評価に基づく結果も BICR の結果と大きな違いはなかった。
- BICR 評価に基づく奏効期間の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 6.7（5.6～9.8）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.7（4.9～6.8）ヵ月であり、治験責任医師評価に基づく結果も BICR の結果と大きな違いはなかった。
- TFST の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 8.2（7.4～8.9）ヵ月、医師選択化学療法群で 5.0（4.6～5.7）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった。
- TSST の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 13.3（11.4～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 11.5（10.3～13.1）ヵ月であり、TFST の結果と同様に、Dato-DXd 群で長かった。
- PFS2 の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 12.7（11.1～推定不能）ヵ月、医師選択化学療法群で 10.4（9.5～12.6）ヵ月であり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で長かった。
- 疼痛の TTD の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 3.5（2.8～5.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 2.8（2.1～3.4）ヵ月、身体機能の TTD の中央値（95% CI）は、Dato-DXd 群で 5.6（3.5～10.5）ヵ月、医師選択化学療法群で 3.5（2.2～4.9）ヵ月であり、GHS/QOL の TTD の中央値（95% CI）は Dato-DXd 群で 3.4（2.1～5.0）ヵ月、医師選択化学療法群で 2.1（1.5～2.9）ヵ月であった。

2.8　薬物動態の結果

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回、反復点滴静脈内投与したとき、わずかな蓄積が認めら

れた。Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度は概ね Cycle 4 までに定常状態に達し、その後は定常状態を維持した。

2.9　安全性の結果

2.9.1　投与状況

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、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。

2.9.2　有害事象の分析

2.9.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象は、Dato-DXd 群で 350 名（97.2%）、医師選択化学療法群で 337 名（96.0%）に発現した。比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 20%以上）は、悪心（Dato-DXd 群 201 名［55.8%］、医師選択化学療法群 95 名［27.1%］、以下同順）、口内炎（184 名［51.1%］、50 名［14.2%］）、脱毛症（136 名［37.8%］、78 名［22.2%］）、便秘（121 名［33.6%］、60 名［17.1%］）、疲労（99 名［27.5%］、71 名［20.2%］）、ドライアイ（87 名［24.2%］、46 名［13.1%］）、嘔吐（86 名［23.9%］、41 名［11.7%］）、貧血（56 名［15.6%］、86 名［24.5%］）、好中球数減少（23 名［6.4%］、77 名［21.9%］）、及び好中球減少症（18 名［5.0%］、88 名［25.1%］）であった。

医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、悪心（55.8%、27.1%）、口内炎（51.1%、14.2%）、脱毛症（37.8%、22.2%）、便秘（33.6%、17.1%）、ドライアイ（24.2%、13.1%）、及び嘔吐（23.9%、11.7%）であった。

Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、好中球数減少（6.4%、21.9%）、好中球減少症（5.0%、25.1%）、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.2%、12.3%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、Dato-DXd 群で 117 名（32.5%）、医師選択化学療法群で 190 名（54.1%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は口内炎（23 名［6.4%］、9 名［2.6%］）、好中球数減少（3 名［0.8%］、54 名［15.4%］）、及び好中球減少症（1 名［0.3%］、62 名［17.7%］）であった。

医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった。

Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（0.3%、17.7%）及び好中球数減少（0.8%、15.4%）であった。

また、Dato-DXd 群では認められなかったが、医師選択化学療法群で Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合が高かった（8 名［2.3%］）。

すべての有害事象の発現割合を付録の表 2.7.6.2-1 に示す。

2.9.2.2　副作用

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（以下、副作用）は、Dato-DXd 群で 337 名（93.6%）、医師選択化学療法投与群で 303 名（86.3%）に発現した。

比較的よく見られた副作用（いずれかの群で発現割合が 20%以上）は、悪心（Dato-DXd 群 184 名［51.1%］、医師選択化学療法群 83 名［23.6%］、以下同順）、口内炎（180 名［50.0%］、46 名［13.1%］）、脱毛症（131 名［36.4%］、72 名［20.5%］）、疲労（85 名［23.6%］、64 名［18.2%］）、ドライアイ（78 名［21.7%］、27 名［7.7%］）、好中球減少症（17 名［4.7%］、85 名［24.2%］）、及び好中球数減少（23 名［6.4%］、72 名［20.5%］）であった。

医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で発現割合が 10%以上高かった副作用は、悪心（51.1%、23.6%）、口内炎（50.0%、13.1%）、脱毛症（36.4%、20.5%）、嘔吐（19.7%、7.7%）、及びドライアイ（21.7%、7.7%）であった。

Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で発現割合が 10%以上高かった副作用は、好中球減少症（4.7%、24.2%）、好中球数減少（6.4%、20.5%）、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.9%、12.0%）であった。

Grade 3 以上の副作用は、Dato-DXd 群で 75 名（20.8%）、医師選択化学療法投与群で 157 名（44.7%）に発現した。比較的よく見られた Grade 3 以上の副作用（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、口内炎（23 名［6.4%］、9 名［2.6%］）、好中球数減少（3 名［0.8%］、52 名［14.8%］）、及び好中球減少症（1 名［0.3%］、60 名［17.1%］）であった。

医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の副作用はなかった。

Dato-DXd 群と比較して医師選択化学療法群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症（0.3%、17.1%）及び好中球数減少（0.8%、14.8%）であった。また、Dato-DXd 群では認められなかったが、医師選択化学療法群で Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合が高かった（8 名［2.3%］）。

すべての副作用の発現割合を付録の表 2.7.6.2-2 に示す。

2.9.3　死亡

データカットオフ時点までに死亡に至った被験者は 171 名（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。

死亡に至った有害事象は、Dato-DXd 群での発現はなく、医師選択化学療法群では 3 名（0.9%）に認められた。死亡に至った有害事象は敗血症、発熱性好中球減少症、及び呼吸窮迫であり、このうち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。

死亡に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1-1 CSR 14.4 項に示す。

2.9.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、Dato-DXd 群で 54 名（15.0%）、医師選択化学療法群で 64 名（18.2%）に発現した。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）は、尿路感染（Dato-DXd 群 5 名［1.4%］、医師選択化学療法群 2 名［0.6%］、以下同順）、COVID-19（4 名［1.1%］、3 名［0.9%］）、大腿骨骨折（1 名［0.3%］、4 名［1.1%］）、肺炎（1 名［0.3%］、4 名［1.1%］）、及び発熱性好中球減少症（0 名、5 名［1.4%］）であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1-1 CSR 14.4 項に示す。

2.9.5　投与中止、減量、投与延期、又は投与中断に至った事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は Dato-DXd 群で 11 名（3.1%）、医師選択化学療法群で 10 名（2.8%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）は Dato-DXd 群のみで見られ、間質性肺疾患（3 名［0.8%］）、疲労（2 名［0.6%］）、及び肺臓炎（2 名［0.6%］）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、Dato-DXd 群で 83 名（23.1%）、医師選択化学療法群で 113 名（32.2%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 3%以上）は、口内炎（Dato-DXd 群 44 名［12.2%］、医師選択化学療法群 5 名［1.4%］、以下同順）、好中球減少症（1 名［0.3%］、23 名［6.6%］）、好中球数減少（0 名、23 名［6.6%］）、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（0 名、12 名［3.4%］）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は、Dato-DXd 群で 78 名（21.7%）、医師選択化学療法群で 120 名（34.2%）に発現した。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（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、好中球減少症（0 名、38 名［10.8%］）、好中球数減少（0 名、27 名［7.7%］）であった。

2.9.6　注目すべき有害事象

「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%）に発現した。このうち、Dato-DXd 群の 12 名（3.3%）が、ILD 独立判定委員会の判定により治験薬と関連のある ILD と判定された（医師選択化学療法群は 0 名）。治験薬と関連のある ILD と判定された事象（基本語）は、肺臓炎（7 名［1.9%］）、間質性肺疾患（5 名［1.4%］）であり、重症度は、多くの事象が 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 名に認められた。Grade 5 の事象は、治験責任医師により Grade 3 の肺臓炎であり、病勢進行による死亡と評価されていたが、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。

「IRR」（投与日当日に発現した事象）は、Dato-DXd 群で 32 名（8.9%）、医師選択化学療法群で 12 名（3.4%）に発現した。Grade 3 の事象が Dato-DXd 群の 1 名に認められ、医師選択化学療法群では認められなかった。Grade 4 以上の事象、重篤な事象は両群ともに認めら

れなかった。

「口腔粘膜炎／口内炎」は、Dato-DXd 群で 211 名（58.6%）、医師選択化学療法群で 61 名（17.4%）に発現した。多くの事象が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の事象は、Dato-DXd 群で 25 名（6.9%）、医師選択化学療法群で 9 名（2.6%）に発現した。両群ともに Grade 4 以上の事象は認められなかった。重篤な事象は各群で 1 名（0.3%）に発現した。

「口腔粘膜炎／口内炎以外の粘膜の炎症」は、Dato-DXd 群で 5 名（1.4%）、医師選択化学療法群で 1 名（0.3%）に発現した。いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象、重篤な事象は両群ともに認められなかった。

「眼表面毒性」は、Dato-DXd 群で 175 名（48.6%）、医師選択化学療法群で 81 名（23.1%）に発現した。重症度は、両群ともに多くの事象が Grade 1 であった。Grade 3 の事象は、Dato-DXd 群で 3 名（0.8%）に発現し、医師選択化学療法群では認められなかった。Grade 4 以上の事象は両群ともに認められなかった。重篤な事象は、Dato-DXd 群の 1 名（0.3%）に発現し、医師選択化学療法群では認められなかった。

2.9.7　臨床検査値

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び心電図検査の結果に、Dato-DXd 群と医師選択化学療法群の間で大きな違いは認められなかった。

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、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、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。

2.9.8　眼科検査所見

眼科検査所見では、各被験者につき少なくとも 2 回の検査が行われた 408 名（Dato-DXd 群: 244 名、医師選択化学療法群: 164 名）を解析対象集団とした。

臨床的に重要な角膜疾患は、多くが Grade 1 であり、発現割合は投与群間で大きな違いはなかった。Grade 3 の事象が Cycle 7 Day 1 で 2 名（各群 1 名）に認められたが、いずれも Grade 1 に回復した。

角膜潰瘍は、Dato-DXd 群で 1 名、医師選択化学療法群で 2 名に認められた。いずれも有害事象として報告されたが、Dato-DXd 群の 1 名では臨床的に重要であると判定され、医師選択化学療法群の 2 名では臨床的に重要ではないと判定された。いずれも、その後の眼科検査で消失が確認された。

ベースライン時に涙液層破壊時間（tear film break-up time: TFBT）が 10 秒未満であった被験者の割合は、Dato-DXd 群では左眼で 32.8%、右眼で 33.8%であり、医師選択化学療法群ではそれぞれ 36.4%、35.8%であった。TFBT が 10 秒未満の被験者の割合は、Dato-DXd 群で経時的に高くなり、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で高かった（左眼では Cycle 4 Day 1 以降、右眼では Cycle 7 Day 1 以降に 5%以上の差）。

2.10 抗 Dato-DXd 抗体

安全性解析対象集団のうち、抗 Dato-DXd 抗体の結果が 1 回以上得られた被験者 352 名を解析対象集団とした。このうち、69 名（19.6%）はベースライン時又はベースライン後のいずれかの時点で抗 Dato-DXd 抗体が陽性であった。そのうちベースライン時の結果が陰性又は欠測でベースライン後に陽性となった被験者は 51 名（14.5%）、ベースライン時の結果が陽性でベースライン後に抗体価が 4 倍以上上昇した被験者は 3 名（0.9%）であった。中和抗体が陽性の被験者は 8 名（2.3%）であった。

Dato-DXd に対する免疫原性応答は一時的であり、抗 Dato-DXd 抗体価は試験期間を通して上昇することはなく、免疫応答の誘導は起こらないことが示唆された。

Dato-DXd の PK、有効性、及び安全性に対する抗 Dato-DXd 抗体の明らかな影響は認められなかったが、抗 Dato-DXd 抗体が陰性の被験者と比較して、ベースライン時の結果が陰性又は欠測でベースライン後に陽性となった、もしくはベースライン時の結果が陽性でベースライン後に抗体価が 4 倍以上上昇した被験者で「IRR」の発現割合が高かった。しかし、いずれの事象の重症度も Grade 1 又は Grade 2 であった。これらの結果から、Dato-DXd の免疫原性リスクが低いことが支持された。

2.11 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）

COVID-19 は Dato-DXd 群で 55 名（15.3%）、医師選択化学療法群で 47 名（13.4%）に発現した。このうち、重篤な事象は Dato-DXd 群で 4 名（1.1%）、医師選択化学療法群で 3 名（0.9%）に、Grade 3 以上の重篤な事象は Dato-DXd 群で 3 名（0.8%）、医師選択化学療法群で 3 名（0.9%）に発現した。

COVID-19 のパンデミックは、本試験の実施、有効性、及び安全性の結果に大きな影響を及ぼさなかった。

2.12 結論

本試験は、第 III 相、国際共同、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験であり、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌に対する Dato-DXd と医師選択化学療法の有効性を、PFS 及び OS を指標として比較、評価した。Dato-DXd と医師選択化学療法の安全性及び Dato-DXd の PK も評価した。

主要評価項目である BICR 評価に基づく PFS は、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。PFS の感度分析及びサブグループ解析の結果は、BICR 評価に基づく主解析の結果と一致していた。OS（中間解析 1 回目）では、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意な OS の延長は認められなかったが、OS の延長傾向が見られた。副次評価項目では、いずれも医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で良好な結果が認められ、主要評価項目の PFS の結果と一致していた。また、TFST、TSST、及び PFS2 でも医師選択化学療法群と比較して

Dato-DXd 群で良好な結果が認められたことから、Dato-DXd のベネフィットは初回増悪の後にも継続することが示された。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは管理可能であり、過去の試験の結果と一致していた。ほとんどの有害事象は、毒性管理ガイドライン又は標準的な支持療法によって管理可能であった。ILD は Dato-DXd の重要な特定されたリスクであり、重篤な転帰をたどるリスクを最小化するために、投与される患者と投与する医師に対して包括的な情報提供と継続的な監視活動を実施している。

Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回、反復点滴静脈内投与したとき、わずかな蓄積が認められた。Dato-DXd、抗 TROP2 抗体、及び DXd の血漿中濃度は、概ね Cycle 4 までに定常状態に達し、その後は定常状態を維持した。この結果は過去の Dato-DXd の臨床試験の結果と一致していた。

抗 Dato-DXd 抗体が陰性の被験者と比較して、ベースライン時に陰性又は欠測でベースライン後に陽性となった、もしくはベースライン時の結果が陽性でベースライン後に抗体価が 4 倍以上上昇した被験者で「IRR」の発現割合が高かったことを除き、Dato-DXd の PK、有効性、及び安全性に対する抗 Dato-DXd 抗体の明らかな影響は認められなかった。これらの結果から、Dato-DXd の免疫原性リスクが低いことが支持された。

以上より、本試験では、全身化学療法歴のある HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対する Dato-DXd の臨床的有効性と管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示された。