

審査報告書

令和 8 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 8 年 2 月 12 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）108 mg を含有する
 用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 優先審査（令和 8 年 3 月 23 日付け医薬薬審発 0323 第 20 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。ただし、1 回量として 540 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 12 日
[剤形・含量] 1 パイアル中にダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）108 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。ただし、1 回量として 540 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創薬された ADC であり、TROP-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である Dato とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体である DXd がペプチドリンカーを介して結合している。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する TROP-2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した DXd が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は 2024 年 12 月に「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者及び英国 AstraZeneca 社により、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TB02 試験）が 2022 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、TB02 試験を主要な試験成績として 2025 年 12 月に承認申請が行われ、米国では 2026 年 5 月に「DATROWAY is a Trop-2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated for the treatment of: adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) who are not candidates for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。なお、2026 年 5 月時点において、本薬は、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、3 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、TB02 試験への患者登録が 2022 年 ■ 月から開始された。

今般、TB02 試験を主要な試験成績として、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出され、機構は、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 PPK 解析

初回申請時に評価済みのモデルの構築時に利用された国際共同第Ⅰ相試験（TP01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（TL05 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TL01 試験及び TB01 試験）の PK データに加え、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（TP02 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TB02 試験）で得られた PK データを解析データセットに追加し、PPK 解析が実施された。本薬及び DXd の PK データ（1,519 例、本薬：16,266 測定時点、DXd：16,176 測定時点）¹⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、①本薬及び②DXd の PK は、それぞれ①線形及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、並びに②本薬からの経時的な生成及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、体重を機序に基づく共変量としてモデルに組み入れた上で、初回承認時に評価済みのモデルに含まれていた共変量を含め、更新されたデータセットにより再評価された。共変量の検討においては、まず既存モデルに含まれていた共変量を後退消去法により再評価された。本薬では、CL_{lin}に対するアルブミン、年齢、性別及び実施国/地域（日本、その他）、V_cに対する性別、並びに V_{max}に対する腫瘍サイズが評価された。DXd では、CL に対するアルブミン、AST、総ビリルビン及び実施国/地域（日本及び米国、欧州、その他）、並びに V_cに対する性別が評価された。その後、前進選択法により、本薬の CL_{lin}に対する民族、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体及びがん種、並びに DXd の CL に対する民族、がん種及び肝機能が追加評価された。

その結果、本薬の①CL_{lin}、②V_c、③V_p 及び④V_{max} に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、年齢、性別、実施国/地域（日本、その他）及びがん種（肺癌、乳癌）、②体重及び性別、③体重並びに④腫瘍サイズが選択された。また、DXd の①CL 及び②V_c に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、総ビリルビン、AST 及び実施国/地域（日本及び米国、欧州、その他）並びに②体重及び性別が選択された。申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 選択された共変量について、アルブミン、年齢、実施国/地域、腫瘍サイズ、性別及びがん種が第 1 又は第 3 サイクルにおける本薬の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響、並びにアルブミン、年齢、AST、総ビリルビン、実施国/地域及び性別が第 1 又は第 3 サイクルにおける DXd の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響は、代表的な患者²⁾と比較して概ね 0.8～1.25 倍の範囲内にあったことから、これらの共変量が本薬及び DXd の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

¹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重：63.0 (35.6, 156) kg、アルブミン：40.0 (19.0, 75.4) g/L、総ビリルビン：0.460 (0.0877, 3.32) mg/dL、AST：24.1 (5.00, 251) U/L、腫瘍サイズ：58.4 (10.0, 341) mm、年齢：59 (26, 86) 歳、性別：男性 384 例、女性 1,135 例、実施国/地域：日本 209 例、米国 340 例、欧州 390 例、中国 270 例、その他 310 例、抗ダトポタマブ デルクステカン抗体：陽性 239 例、陰性 1,270 例、不明 10 例、がん種：肺癌 684 例、乳癌 835 例、民族：非ヒスパニック/非ラテン系 1,332 例、ヒスパニック/ラテン系 119 例、欠測/不明 68 例、肝機能：正常 1,115 例、軽度障害 396 例、中等度障害 7 例、重度障害 1 例

²⁾ アルブミン：40.0 g/L、総ビリルビン：0.460 mg/dL、AST：24.1 U/L、腫瘍サイズ：58.4 mm、年齢：59 歳、性別：女性、実施国/地域：米国、がん種：乳癌

- 最終モデルに基づく DXd の曝露量の事後推定値について、肝機能が正常の患者と比較して、①中等度の肝機能障害を有する患者及び②重度の肝機能障害を有する患者における、第 3 サイクルの DXd の AUC 及び C_{max} は、それぞれ①2.49 及び 2.54 並びに②2.66 及び 2.43 倍に増加した。ただし、PPK 解析対象に含まれる中等度及びの重度肝機能障害を有する患者は限られている¹⁾ことから、当該患者における用量調節の必要性について、明確に結論付けることは困難であり、当該患者においては DXd の曝露量が増加する可能性がある旨の現行の注意喚起を変更する必要はないと考える。
- 体重が中央値 (63 kg) の患者と比較して、95 パーセンタイル (95.8 kg) の患者では、第 3 サイクルにおける①本薬及び②DXd の AUC 及び C_{max} は、それぞれ①1.237 及び 1.280、並びに②1.456 及び 1.500 倍に増加した。本薬 6 mg/kg を Q3W 投与した際の本薬及び DXd の予測曝露量は図 1 のとおりであり、高体重患者では曝露が高くなることが予測された。体重が 90 kg 以上の患者に体重換算用量の上限として 540 mg を設定した場合の予測曝露量は図 2 のとおりであり、投与量上限 (540 mg) の設定により、体重 90 kg 以上の患者において 90 kg 未満の患者と同様の全身曝露を達成できると予測された。

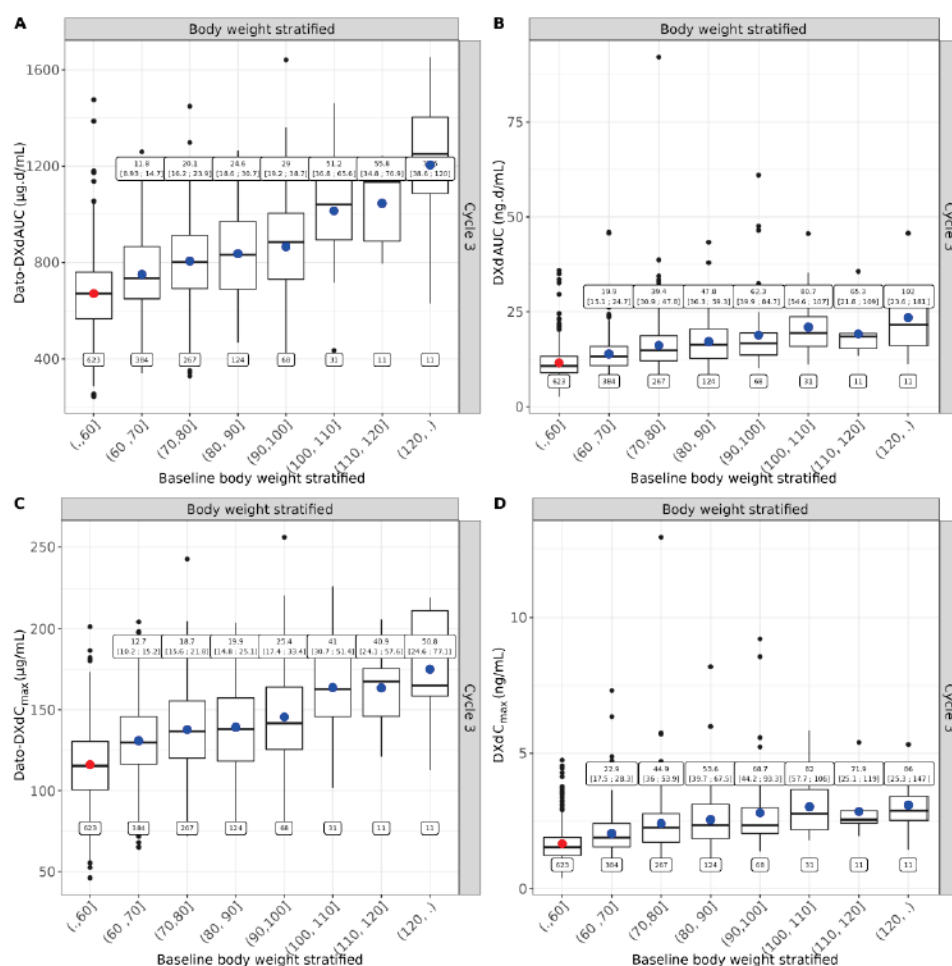


図 1 体重が本薬及び DXd の曝露量に及ぼす影響 (6 mg/kg Q3W 投与)
(左上図：本薬の AUC、右上図：DXd の AUC、左下図：本薬の C_{max} 、右下図：DXd の C_{max})

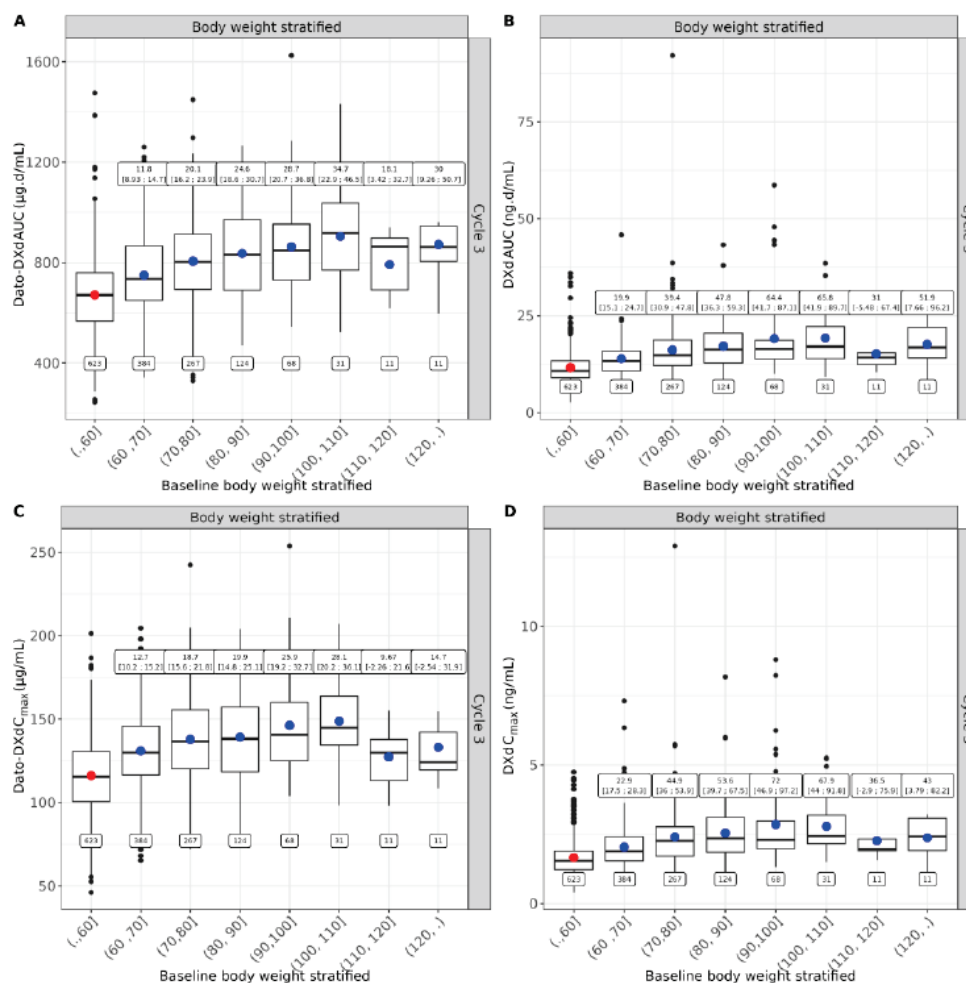


図2 体重が本薬及びDXdの曝露量に及ぼす影響
(体重90 kg以上の患者に対する投与量上限(540 mg)を適用した場合)
(左上図: 本薬のAUC、右上図: DXdのAUC、左下図: 本薬のC_{max}、右下図: DXdのC_{max})

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験(TB02試験)の結果に基づき、本薬の曝露量³⁾(第1サイクルにおけるAUC)とPFS及びOSとの関連について検討された。その結果、曝露が最も低い第1四分位数(Q1)と比較して、曝露がより高い四分位数(Q2~Q4)でOS及びPFSが延長する傾向が認められたものの、統計学的に有意な関連は認められなかった(log-rank検定、 $p=0.16$ (PFS)及び 0.013 (OS))。以上より、申請者は、本薬の曝露量とPFS及びOSとの間に明確な関連は認められなかった旨を説明している。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅰ相試験(TP01試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(TP02試験)、国際共同第Ⅱ相試験(TL05試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(TL01試験、TB01試験及びTB02試験)の結果に基づき、本薬及びDXdの曝露量³⁾(第1サイクルにおけるAUC)とGrade 3以上の有害事象、本薬の減量に至った有害事象、口内炎に関連する全Grade及びGrade 2以上の有害事象、眼障害に関連する全Grade及びGrade 2以上の

³⁾ PPK解析(6.2.1参照)により推定された。

有害事象、並びに ILD 独立判定委員会において本薬に関連した ILD と判定された事象との関連について検討された。

ロジスティック回帰分析の結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象、本薬の減量に至った有害事象、口内炎に関連する全 Grade 及び Grade 2 以上の有害事象、並びに眼障害に関連する全 Grade 及び Grade 2 以上の有害事象の発現割合が統計学的に有意に増加した ($p < 0.01$)。また、DXd の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が統計学的に有意に増加した ($p < 0.01$)。なお、ILD 独立判定委員会において本薬に関連した ILD と判定された事象の発現割合については、本薬及び DXd のいずれの曝露量との間にも明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	TB02 (jRCT206 1220029)	III	化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術 不能又は再発乳癌患者	①323 ②321	①本薬 6.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②ICC*	有効性 安全性

*：治験担当医師がパクリタキセル、nab-PTX、カペシタビン、カルボプラチン又はエリブリンのいずれかを選択することとされた（用法・用量は表 2 を参照）。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：TB02 試験＜2022 年 5 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 8 月 25 日〕＞）

化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない⁴⁾ HR 陰性かつ HER2 陰性⁵⁾ の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：約 600 例⁶⁾）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、198 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 6.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与、ICC 群では治験担当医師が表 2 のいずれかの薬剤を無作為化前に選択することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 2 TB02 試験の ICC 群において選択可能とされた各薬剤の用法・用量

薬剤名	用法・用量
パクリタキセル*1	3 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 80 mg/m ² を静脈内投与
nab-PTX*1	4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 100 mg/m ² を静脈内投与
カペシタビン*2	3 週間を 1 サイクルとして、第 1～14 日目に 1,000 又は 1,250 mg/m ² を BID 経口投与
カルボプラチン*2	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に AUC 6 mg・min/mL 相当量を静脈内投与
エリブリン*2	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m ² を静脈内投与

*1：タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない又は周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間（術後薬物療法未実施の場合は、手術日から再発までの期間）が 12 カ月を超える場合に選択可能とされた。*2：周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間（術後薬物療法未実施の場合は、手術日から再発までの期間）が 12 カ月以下の場合に選択可能とされた。

本試験に登録され無作為化⁷⁾された 644 例（本薬群 323 例、ICC 群 321 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 17 例、ICC 群 21 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 16 例を除く 628 例（本薬群：319 例、ICC 群：309 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 17 例、ICC 群 19 例）。

⁴⁾ 以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- PD-L1 陰性と判定された患者
- PD-L1 陽性と判定され、かつ下記のいずれかに該当する患者
 - 早期乳癌に対する周術期薬物療法として PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する患者
 - PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が禁忌となる併存疾患を有する患者
 - ペムブロリズマブが薬事承認されていない国又は地域の患者

また、PD-L1 検査について、試験開始時点では、日常診療で実施された「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay」による結果が使用され、中央検査機関における「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay」により再評価された。治験実施計画書第 ■ 版（20■■ 年 ■ 月 ■ 日付け）において、登録前スクリーニング期間に中央検査機関における「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay」により評価されることとされた。PD-L1 陽性は PD-L1 CPS $\geq$ 10 と定義された。アテゾリズマブが薬事承認されている国又は地域の患者では、アテゾリズマブによる治療適応のある場合は除外することとされた。

⁵⁾ HR 陰性は、IHC 法によりエストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体の陽性率が 1%未満、HER2 陰性は、ASCO/CAP ガイドラインに基づき、IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義された。

⁶⁾ 主要評価項目とされた①BICR 判定による PFS 及び②OS について、ICC 群における中央値を①5.6 カ月及び②20.6 カ月、ICC 群に対する本薬群のハザード比を①0.6 及び②0.72 と仮定し、本薬群及び ICC 群への割付比を 1：1、イベント数を①422 件及び②340 件、有意水準（両側）を①0.01 及び②0.04 とした場合に、検出力が①99%超及び②82.7%と算出されたことから、観察期間等を考慮して約 600 例と設定された。

⁷⁾ 地域（米国/カナダ/欧州、その他の地域）、無再発期間（*de novo*、 $\leq$ 12 カ月、 $>$ 12 カ月）及び PD-L1 発現状況（CPS $\geq$ 10、CPS $<$ 10）を層別因子として、本薬群及び ICC 群に 1：1 の割付比で無作為化された。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS⁸⁾ 及び OS が設定され、少なくとも一方で ICC 群と本薬群を比較した結果が統計学的に有意であった場合に本薬の有効性が示されたと判断することとされた。複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性を調整するため、有意水準（両側）を PFS 及び OS の検定にそれぞれ 0.01 及び 0.04 を割り当てた上で、PFS について統計学的に有意であった場合には OS の検定を有意水準（両側）0.05 で実施することとされた。

PFS について、約 422 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。また、OS について、試験開始時点では、①PFS の主要解析時点で 1 回目の中間解析、②約 272 件の OS イベントが観察された時点で 2 回目の中間解析及び③約 340 件の OS イベントが観察された時点で最終解析を実施することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Haybittle-Peto 法（①）及び Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（②及び③）を用いることとされた。

試験開始後、PFS イベント数に対する OS イベント数が事前の仮定を上回り、PFS の主要解析時点における OS イベント数が最終解析の目標イベント数に近づくことが想定されたこと⁹⁾ から、統計解析計画書第 2 版（2025 年 2 月 7 日付け）において、以下の規定が追加された。

- PFS の主要解析時点において、OS イベント数が 259 件以上 323 件未満であった場合は、OS に割り当てられる有意水準から 0.0001¹⁰⁾ を差し引いた上で、PFS の主要解析と同時に OS の中間解析を 1 回のみ実施する。OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いる。
- PFS の主要解析時点において、OS イベント数が 323 件以上であった場合は、OS に割り当てられる有意水準から 0.0001¹⁰⁾ を差し引いた上で、PFS の主要解析と同時に OS の最終解析を実施する。

有効性について、主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS の主要解析（2025 年 8 月 25 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 3 及び図 3 のとおりであった。

表 3 PFS の主要解析結果（BICR 判定、FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ）

	本薬群	ICC 群
例数	323	321
イベント数 (%)	199 (61.6)	209 (65.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.84 [8.57, 12.98]	5.55 [4.96, 6.97]
ハザード比 [95%CI] *1	0.57 [0.47, 0.69] *2	
p 値 (両側) *3	<0.0001	

*1：無再発期間（*de novo*、 ≤ 12 カ月、 > 12 カ月）及び PD-L1 発現状況（CPS ≥ 10 、CPS < 10 ）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 99%CI は [0.44, 0.73]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.01

⁸⁾ 無作為割付日から RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。画像評価は、無作為化から最初の 48 週間は 6 週間ごと、それ以降は 9 週間ごとを実施することとされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- イベントが認められなかった患者は、最終評価日
- 画像評価が 2 回以上連続して実施されず、その後イベントが認められた患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった時点より前の最終評価日
- ベースライン又はベースライン後の評価可能な画像が存在しない患者は、無作為化後の計画された 2 回の来院以内に死亡した場合を除き、無作為化日

⁹⁾ 治験責任医師判定により PD と判定されたものの、同時点では BICR 判定により PD と判定されなかった患者について、当該時点からデータカットオフ時点までの間に、画像評価の欠測等により、BICR 判定では打ち切りとされた患者が一定数認められた。

¹⁰⁾ Haybittle-Peto 法を用いて OS の 1 回目の中間解析に割り当てることとされていた有意水準

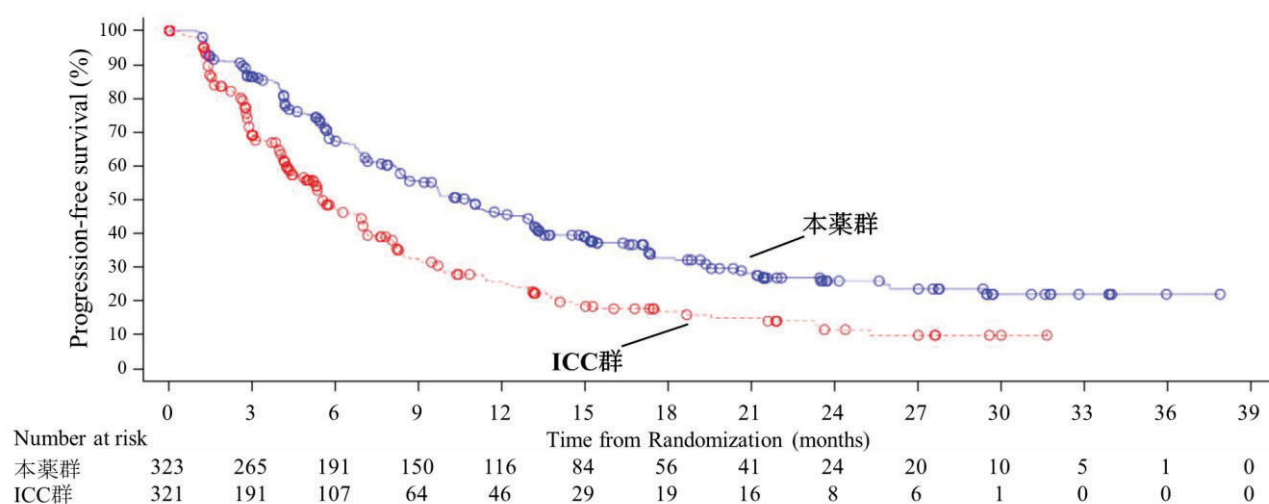


図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、FAS、2025年8月25日データカットオフ）

もう一つの主要評価項目とされたOSについて、PFSの主要解析時点でOSイベント数が349件であったことから、当該時点でOSの最終解析が実施された。OSの最終解析（2025年8月25日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表4及び図4のとおりであった。

表4 OSの最終解析結果（FAS、2025年8月25日データカットオフ）

	本薬群	ICC群
例数	323	321
イベント数 (%)	168 (52.0)	181 (56.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.66 [19.81, 25.63]	18.66 [15.97, 21.78]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.64, 0.98] *2	
p値 (両側) *3	0.0291	

*1：無再発期間（*de novo*、 ≤ 12 カ月、 > 12 カ月）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した95.01%CIは[0.64, 0.98]、*3：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0499

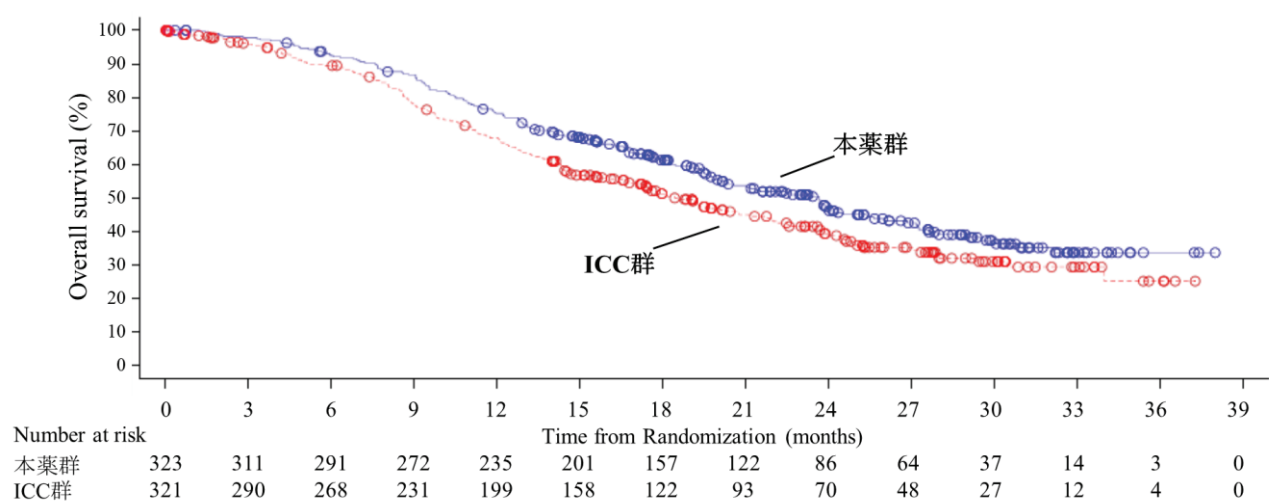


図4 OSのKaplan-Meier曲線（FAS、2025年8月25日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 35 日以内の死亡は、本薬群 6/323 例（疾患進行 5 例、死亡¹¹⁾ 1 例）、ICC 群 15/321 例（疾患進行 11 例、敗血症性ショック、レンサ球菌性敗血症、死亡¹²⁾ 及び心不全各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係は否定された。なお、当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性及び安全性については TB02 試験に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、TB02 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、TB02 試験における対照群について、以下のように説明している。

TB02 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン¹³⁾において、TB02 試験の対象患者に対して推奨される薬物治療に関する記載状況は下記のとおりであった。

- 周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない患者に対して、タキサン系抗悪性腫瘍剤の投与が強く推奨されていた。
- 周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、当該治療の最終投与日から再発までの期間が 1 年以上の患者に対して、タキサン系抗悪性腫瘍剤の再投与が治療選択肢の一つとして推奨されていた。
- 周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者に対して、カペシタビン、カルボプラチン、エリブリン等が治療選択肢として推奨されていた。

上記を踏まえ、TB02 試験における対照群の治療は、①タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない患者、又は周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、無病生存期間¹⁴⁾が 12 カ月を超える患者、及び②周術期薬物療法としてのタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴があり、無病生存期間が 12 カ月以下の患者に対して、それぞれ①パクリタキセル又は nab-PTX のいずれか、及び②カ

¹¹⁾ 治験薬最終投与後 23 日目に死亡し、死因は特定されなかった。

¹²⁾ 治験薬最終投与後 3 日目に死亡し、自然死と判断された。

¹³⁾ NCCN ガイドライン (v.7.2021)、ESMO (ABC5) ガイドライン (2020 年版) 及び国内診療ガイドライン (2018 年版)

¹⁴⁾ 周術期の乳癌に対して、術後薬物療法（内分泌療法を除く）を実施した場合は当該薬剤の最終投与日から再発までの期間、術後薬物療法（内分泌療法を除く）を実施しなかった場合は手術日から再発までの期間と定義された。

ペシタビン、カルボプラチン又はエリブリンのいずれかを無作為化前に治験担当医師が選択することとした。

一方、国内外の診療ガイドライン¹³⁾において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない手術不能又は再発乳癌患者に対して、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与が推奨されていたものの、当該薬剤は、心毒性の観点から添付文書等において総投与量の上限が注意喚起されており、対照群の薬剤として長期投与が制限される場合、本薬群と対照群との有効性の比較評価が困難になる可能性があることから、対照群の治療選択肢としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与を設定しなかった。

また、対照群として選択可能とされた上記の 5 つの抗悪性腫瘍剤のうち、パクリタキセル、nab-PTX 及びカルボプラチンの用法・用量（表 2）は、本邦における承認用法・用量と異なるものの、いずれも NCCN ガイドライン（v.7.2021）における推奨用法・用量であったこと等から、TB02 試験における用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、TB02 試験の主要評価項目として、PFS 及び OS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき（J Natl Cancer Inst 2024; 116: 717-27 等）、臨床的意義があると考えられること、及び当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、TB02 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

また、申請者は TB02 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

TB02 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS 及び OS について、ICC 群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.1.1 参照）¹⁵⁾。

TB02 試験において、同意撤回した患者の割合が本薬群と比較して ICC 群で高かった（本薬群 1.9%（6/323 例）、ICC 群 8.4%（27/321 例））。本薬群及び ICC 群における同意撤回の不均衡が OS の結果に及ぼす影響を検討する tipping point 解析¹⁶⁾を実施した結果、ICC 群で同意撤回した患者における OS イベントの発生リスクが約 25%低下した場合に、ICC 群に対する本薬群のハザード比の 95.01%CI の上限値が 1 を上回った。当該状況における ICC 群の OS の中央値は 23.6 カ月であり、過去の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験において、タキサン系抗悪性腫瘍剤単独、

¹⁵⁾ BICR 判定による PFS イベント 408 件のうち、19 件が治験責任医師判定で PFS イベントとされなかった。また、治験責任医師判定による PFS イベント 499 件のうち、110 件が BICR 判定で PFS イベントとされなかった。治験責任医師判定による PFS について、本薬群及び ICC 群における中央値 [95%CI]（カ月）はそれぞれ 9.63 [7.36, 11.20] 及び 5.22 [4.21, 5.59]、ICC 群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.56 [0.47, 0.67] であった。

¹⁶⁾ 同意撤回により打ち切りとなった患者における OS イベント発生リスクが、OS イベントが発生した患者又は同意撤回以外の理由で打ち切りとなった患者から推定された生存関数と比較して減少したと仮定し、同意撤回により打ち切りとなった患者の OS イベント発生日を補完した上で層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定した。なお、本薬群で同意撤回により打ち切りとなった患者の OS イベント発生リスクには変更を加えず、ICC 群で同意撤回により打ち切りとなった患者の OS イベント発生リスクを 5%ずつ低下させて検討した。

カルボプラチンとゲムシタビンとの併用投与等が実施された場合の OS 中央値¹⁷⁾を上回っていることから、25%以上のリスク低下は実臨床では想定し得ないとする。以上より、TB02 試験の ICC 群における同意撤回が本薬の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考える。

①無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団、②TROP-2 の発現状況別の部分集団、及び③日本人集団における有効性の結果は、それぞれ下記のとおりであった。

① 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団：

上記の部分集団における有効性の結果は表 5 のとおりであった。OS の結果について、カペシタビン、カルボプラチン又はエリブリンが選択された集団では、その他の薬剤が選択された集団と異なる傾向が認められた。カペシタビン、カルボプラチン又はエリブリンが選択された集団において、本薬群と ICC 群との間で、患者の背景因子の分布¹⁸⁾又は後治療として投与された薬剤の割合¹⁹⁾に不均衡が認められたものの、カペシタビン、カルボプラチン又はエリブリンが選択された患者数は限られていること等から、当該不均衡が OS の結果に及ぼした影響を結論付けることは困難であった。

¹⁷⁾ 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外又は国際共同第Ⅲ相試験において、タキサン系抗悪性腫瘍剤単独、カルボプラチンとゲムシタビンとの併用投与等が実施された場合の OS 中央値は 9.8～22.8 カ月であった (Annal Oncol 2021; 32: 994-1004、Ann Oncol 2024; 35: 630-42 等)。

¹⁸⁾ 無作為化前にカペシタビンが選択された集団の本薬群及び ICC 群において、術後に転移性病変で再発した患者の割合は、それぞれ 85.7% (6/7 例) 及び 62.5% (5/8 例) であった。無作為化前にカルボプラチンが選択された集団の本薬群及び ICC 群において、ECOG PS が 0 であった患者の割合は、それぞれ 45.5% (5/11 例) 及び 71.4% (10/14 例) であった。

¹⁹⁾ 無作為化前に①カペシタビン、②カルボプラチン又は③エリブリンが選択された集団の本薬群及び ICC 群において、後治療として TROP-2 を標的とした ADC を投与された患者の割合は、それぞれ①14.3% (1/7 例) 及び 50.0% (4/8 例)、②36.4% (4/11 例) 及び 42.9% (6/14 例)、③14.0% (6/43 例) 及び 34.3% (12/35 例) であった。

表 5 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団における BICR 判定による PFS 及び OS の解析結果
(FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PFS	パクリタキセル	本薬群	82	47 (57.3)	11.89 [8.51, 19.32]	0.45 [0.30, 0.66]
		ICC 群	92	61 (66.3)	6.90 [4.40, 8.11]	
	nab-PTX	本薬群	180	111 (61.7)	11.33 [9.66, 13.44]	0.61 [0.46, 0.80]
		ICC 群	172	105 (61.0)	5.85 [5.36, 8.02]	
	カペシタビン	本薬群	7	5 (71.4)	5.88 [1.15, —]	NA
		ICC 群	8	7 (87.5)	3.40 [1.22, —]	
	カルボプラチン	本薬群	11	10 (90.9)	5.42 [1.41, 8.21]	NA
		ICC 群	14	9 (64.3)	3.55 [1.31, 12.06]	
	エリブリン	本薬群	43	26 (60.5)	5.78 [2.73, 9.53]	0.57 [0.33, 0.99]
		ICC 群	35	27 (77.1)	2.89 [1.97, 5.29]	
OS	パクリタキセル	本薬群	82	37 (45.1)	24.21 [18.23, —]	0.63 [0.41, 0.97]
		ICC 群	92	48 (52.2)	19.09 [12.94, 24.38]	
	nab-PTX	本薬群	180	84 (46.7)	25.63 [20.37, —]	0.75 [0.56, 1.01]
		ICC 群	172	93 (54.1)	19.25 [16.76, 24.87]	
	カペシタビン	本薬群	7	6 (85.7)	13.11 [9.26, 27.27]	NA
		ICC 群	8	7 (87.5)	13.21 [4.53, 27.33]	
	カルボプラチン	本薬群	11	10 (90.9)	20.57 [4.83, 23.95]	1.23 [0.51, 2.89]
		ICC 群	14	12 (85.7)	21.96 [4.53, 27.04]	
	エリブリン	本薬群	43	31 (72.1)	14.39 [9.10, 21.36]	1.11 [0.64, 1.96]
		ICC 群	35	21 (60.0)	13.24 [8.61, 20.76]	

—：推定不能、NA：イベント数が 20 を下回ったことからハザード比を算出せず、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

② TROP-2 の発現状況別の部分集団：

腫瘍組織検体中の TROP-2 の発現状況が測定可能であった患者集団（本薬群 255 例（78.9%）、ICC 群 261 例（81.3%））における TROP-2 の発現状況別の有効性の結果は表 6 のとおりであった。PFS 及び OS について、投与群と TROP-2 発現状況との交互作用は認められず、TROP-2 発現が Low、Medium 及び High のいずれの部分集団の結果も全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったことから、TROP-2 の発現状況にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 6 TROP-2 の発現状況（H スコア*1）別の BICR 判定による PFS 及び OS の解析結果
(FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	TROP-2 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
PFS	Low (H スコア 0～99)	本薬群	46	33 (71.7)	6.83 [4.24, 11.76]	0.78	0.2459
		ICC 群	56	40 (71.4)	3.48 [2.69, 5.85]	[0.49, 1.24]	
	Medium (H スコア 100～199)	本薬群	54	33 (61.1)	8.51 [6.08, 12.78]	0.50	
		ICC 群	49	36 (73.5)	5.52 [2.92, 7.49]	[0.31, 0.82]	
	High (H スコア 200～300)	本薬群	155	90 (58.1)	13.44 [10.38, 17.48]	0.49	
		ICC 群	156	93 (59.6)	6.90 [5.49, 8.67]	[0.36, 0.66]	
OS	Low (H スコア 0～99)	本薬群	46	31 (67.4)	12.22 [10.15, 20.57]	0.94	0.4897
		ICC 群	56	38 (67.9)	11.10 [8.90, 17.41]	[0.58, 1.50]	
	Medium (H スコア 100～199)	本薬群	54	30 (55.6)	23.69 [14.88, 29.96]	0.87	
		ICC 群	49	26 (53.1)	19.09 [12.32, —]	[0.52, 1.49]	
	High (H スコア 200～300)	本薬群	155	71 (45.8)	26.84 [23.72, —]	0.68	
		ICC 群	156	80 (51.3)	21.78 [15.97, 24.64]	[0.49, 0.93]	

—：推定不能、*1：H スコア＝[1×[染色強度が 1+の細胞の割合 (%)] +2×[染色強度が 2+の細胞の割合 (%)] +3×[染色強度が 3+の細胞の割合 (%)]]（染色強度は、1+：弱い染色、2+：中程度の染色、3+：強い染色に分類された）、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①投与群、②TROP-2 の発現状況及び③投与群と TROP-2 の発現状況との交互作用を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

③ 日本人集団：

日本人集団における有効性の結果について、PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 5 のとおりであった。また、OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 6 のとおりであった。PFS 及び OS の結果について、日本人集団と全体集団との間で明確な差異は認められなかったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 7 日本人集団における PFS の主要解析結果 (BICR 判定、FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	17	21
イベント数 (%)	10 (58.8)	15 (71.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.98 [4.90, -]	7.00 [2.10, 8.41]
ハザード比 [95%CI] *	0.45 [0.19, 1.01]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

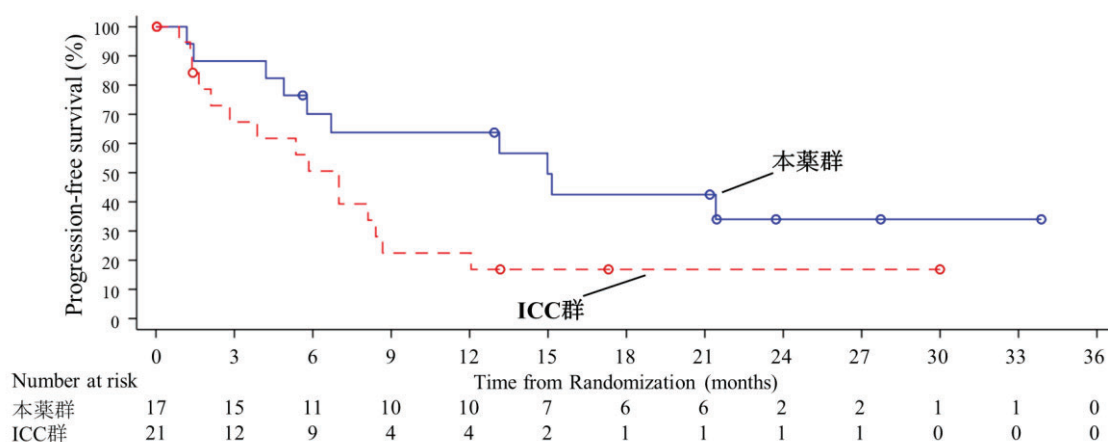


図 5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

表 8 日本人集団における OS の最終解析結果 (FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	17	21
イベント数 (%)	9 (52.9)	13 (61.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.02 [10.81, -]	18.46 [4.73, 27.99]
ハザード比 [95%CI] *	0.55 [0.22, 1.30]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

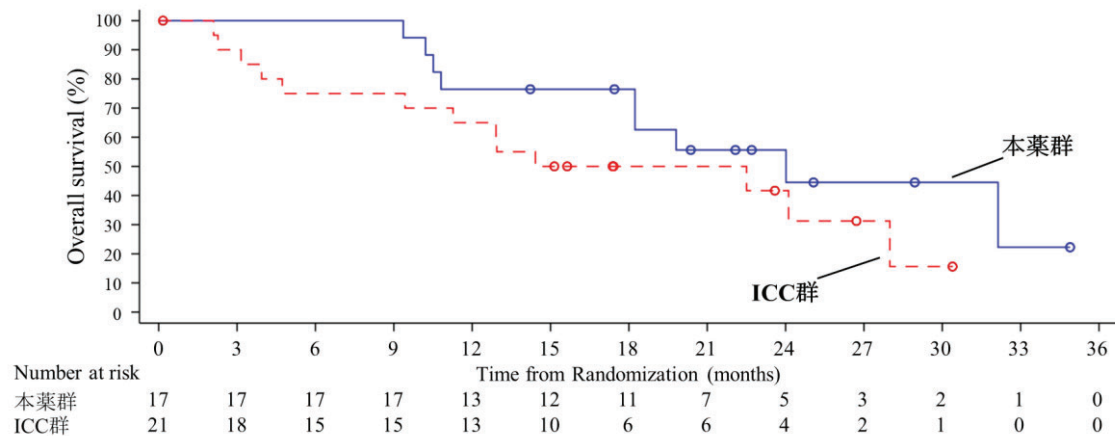


図 6 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、下記の理由等から、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- TB02 試験における主要評価項目とされた BICR 判定による PFS 及び OS について、ICC 群と本薬群との比較においていずれも統計学的に有意な結果が認められ、本薬群で延長していたこと
- TB02 試験において本薬が投与された日本人の患者数は限られており、TB02 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団における BICR 判定による PFS 及び OS の結果について、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象²⁰⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、TB02 試験における安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

²⁰⁾ ILD、角膜障害、infusion reaction、骨髄抑制、重度の下痢・腸炎、消化管穿孔・消化管出血・腸閉塞、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害、血栓塞栓症及び心臓障害（「令和 6 年 11 月 25 日付け審査報告書 ダトロウェイ点滴静注用 100 mg」参照）

TB02 試験における安全性の概要は表 9 のとおりであった。また、本薬群において一定以上²¹⁾ の発現割合で認められた有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (TB02 試験、安全性解析対象集団、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 319 例	ICC 群 309 例
全有害事象	315 (98.7)	293 (94.8)
Grade 3 以上の有害事象	138 (43.3)	116 (37.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	5 (1.6)
重篤な有害事象	54 (16.9)	48 (15.5)
投与中止に至った有害事象	15 (4.7)	24 (7.8)
休薬に至った有害事象	113 (35.4)	98 (31.7)
減量に至った有害事象	90 (28.2)	57 (18.4)

²¹⁾ 全有害事象は 15%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、その他は 2%以上

表 10 本薬群において一定以上*の発現割合で認められた有害事象
(TB02 試験、安全性解析対象集団、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	本薬群 319 例	ICC 群 309 例
全有害事象		
口内炎	186 (58.3)	30 (9.7)
悪心	154 (48.3)	69 (22.3)
脱毛症	137 (42.9)	107 (34.6)
便秘	127 (39.8)	52 (16.8)
ドライアイ	84 (26.3)	15 (4.9)
嘔吐	72 (22.6)	34 (11.0)
貧血	66 (20.7)	88 (28.5)
食欲減退	61 (19.1)	26 (8.4)
咳嗽	59 (18.5)	39 (12.6)
疲労	56 (17.6)	48 (15.5)
アミラーゼ増加	50 (15.7)	6 (1.9)
無力症	49 (15.4)	40 (12.9)
Grade 3 以上の有害事象		
アミラーゼ増加	31 (9.7)	0
口内炎	27 (8.5)	0
貧血	9 (2.8)	16 (5.2)
肺炎	8 (2.5)	6 (1.9)
COVID-19	7 (2.2)	11 (3.6)
上咽頭炎	7 (2.2)	2 (0.6)
角膜炎	7 (2.2)	0
重篤な有害事象		
肺炎	7 (2.2)	6 (1.9)
休薬に至った有害事象		
アミラーゼ増加	13 (4.1)	0
口内炎	13 (4.1)	0
COVID-19	7 (2.2)	11 (3.6)
上咽頭炎	7 (2.2)	2 (0.6)
減量に至った有害事象		
口内炎	36 (11.3)	2 (0.6)
アミラーゼ増加	9 (2.8)	0
角膜炎	8 (2.5)	0

*：全有害事象は 15%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、その他は 2%以上（死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は該当する事象なし）

また、申請者は、TB02 試験の本薬群と、初回承認時に評価された化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TB01 試験）の本薬群との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

TB02 試験の本薬群及び TB01 試験の本薬群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 11 のとおりであり、安全性に新たな懸念は認められなかった。また、TB01 試験の本薬群と比較して、TB02 試験の本薬群で発現割合が一定以上²²⁾ 高かった有害事象は表 12 のとおりであった。

²²⁾ 全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、その他は 3%以上

表 11 TB02 試験及び TB01 試験の安全性の概要
(TB02 試験：2025 年 8 月 25 日データカットオフ、TB01 試験：2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	TB02 試験 本薬群 319 例	TB01 試験 本薬群 360 例
全有害事象	315 (98.7)	350 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	138 (43.3)	117 (32.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0
重篤な有害事象	54 (16.9)	54 (15.0)
投与中止に至った有害事象	15 (4.7)	11 (3.1)
休薬に至った有害事象	113 (35.4)	78 (21.7)
減量に至った有害事象	90 (28.2)	83 (23.1)

表 12 TB01 試験の本薬群と比較して TB02 試験の本薬群で発現割合が一定以上*高かった有害事象
(TB02 試験：2025 年 8 月 25 日データカットオフ、TB01 試験：2023 年 7 月 17 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	TB02 試験 本薬群 319 例	TB01 試験 本薬群 360 例
全有害事象		
アミラーゼ増加	50 (15.7)	2 (0.6)
Grade 3 以上の有害事象		
アミラーゼ増加	31 (9.7)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象		
アミラーゼ増加	13 (4.1)	2 (0.6)

*：全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、その他は 3%以上（死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は該当する事象なし）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB02 試験の本薬群において一定以上の発現割合で認められた有害事象は概ね本薬の既知の事象であり、TB02 試験において一定以上の発現割合で認められた事象については、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、既承認の効能・効果である化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者とした TB01 試験の本薬群と比較して、TB02 試験の本薬群で重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、TB02 試験における安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

TB02 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上²³⁾ 高かった有害事象は、表 14 のとおりであった。

²³⁾ 全有害事象は 20%以上、その他は 10%以上

表 13 安全性の国内外差 (TB02 試験の本薬群、安全性解析対象集団、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 17 例	外国人患者 302 例
全有害事象	17 (100)	298 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	10 (58.8)	128 (42.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.3)
重篤な有害事象	1 (5.9)	53 (17.5)
投与中止に至った有害事象	2 (11.8)	13 (4.3)
休薬に至った有害事象	7 (41.2)	106 (35.1)
減量に至った有害事象	5 (29.4)	85 (28.1)

表 14 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上*高かった有害事象
(TB02 試験の本薬群、安全性解析対象集団、2025 年 8 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	日本人患者 17 例	外国人患者 302 例
全有害事象		
脱毛症	13 (76.5)	124 (41.1)
悪心	12 (70.6)	142 (47.0)
便秘	11 (64.7)	116 (38.4)
アミラーゼ増加	7 (41.2)	43 (14.2)
上咽頭炎	6 (35.3)	11 (3.6)
体重減少	5 (29.4)	24 (7.9)
点状角膜炎	5 (29.4)	8 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象		
アミラーゼ増加	4 (23.5)	27 (8.9)
休薬に至った有害事象		
上咽頭炎	2 (11.8)	5 (1.7)

*：全有害事象は 20%以上、その他は 10%以上（死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は該当する事象なし）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB02 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、TB02 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い有害事象が認められており、当該事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果は下表のように設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された（既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	〈効能共通〉 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、<u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。</u> 〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 - 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、<u>適応患者の選択を行うこと。</u>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	〈効能共通〉 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、<u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。</u> 〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 - 臨床試験に組み入れられた患者における <u>PD-L1 発現状況、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン²⁴⁾における、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.3.2026）：
 - 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、PD-L1 CPS < 10 かつ *BRCA1/2* 遺伝子に生殖細胞系列の病的バリエーションがない患者に対する一次治療として、本薬投与が強く推奨される（カテゴリー1²⁵⁾）。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2026; doi:10.1016/j.annonc.2026.05.707）
 - 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、PD-L1 陰性かつ生殖細胞系列の *BRCA1/2* 遺伝子野生型の患者に対する一次治療として、本薬投与が推奨される。

²⁴⁾ NCCN ガイドライン（v.3.2026）、NCI-PDQ（2025 年 4 月 25 日版）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2026; doi:10.1016/j.annonc.2026.05.707）及び国内診療ガイドライン（2022 年版）

²⁵⁾ 高いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

TB02 試験の結果、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。TB02 試験の対象は、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay」により、PD-L1 CPS<10 と判定された患者、又は PD-L1 CPS $\geq$ 10 と判定され、かつ下記のいずれかに該当する患者であったことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- 早期乳癌に対する周術期薬物療法として PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する患者
- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療が禁忌となる併存疾患を有する患者
- ペムブロリズマブが薬事承認されていない国又は地域の患者

また、TB02 試験では、アテゾリズマブが薬事承認されている国又は地域において、アテゾリズマブ投与が適切と判断された患者は対象から除外された。本邦では、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対してアテゾリズマブが承認されており、国内診療ガイドラインにおいて、「ペンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」により腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現が 1%以上の患者に対して、アテゾリズマブと nab-PTX との併用投与が推奨されている。当該患者に対して、本薬を優先して投与することを支持する臨床試験成績はないことから、アテゾリズマブ投与が禁忌の場合等、アテゾリズマブと nab-PTX との併用投与による治療適応のない場合に本薬の投与が推奨される。

上記を踏まえ、TB02 試験に組み入れられた患者の選択基準等を臨床成績の項で情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、当該内容を含む臨床成績の項の内容を熟知した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。なお、本薬はがん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、TB02 試験における PD-L1 発現の判定方法を具体的に注意喚起する必要性は乏しいと考える。

さらに、術前・術後薬物療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、周術期薬物療法としてのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がない HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対しては当該薬剤の投与が治療選択肢の一つとされている。本薬と当該薬剤との使い分けについて、本薬と当該薬剤を比較した臨床試験成績は得られていないことから、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

また、既承認の効能・効果である化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項について、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とする旨を設定していたものの、近年の乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の開発状況等を踏まえると、今後の治療体系が変化することによって医療現場において混乱が生

じることが懸念されることから、当該注意喚起を削除し、臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等を熟知した上で適応患者の選択を行う旨の注意喚起を下記のとおり変更することが適切と考える。

- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、TB02 試験の対象は、PD-L1 発現状況、周術期の治療歴等に基づき PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない患者が設定されていたこと等を踏まえ、TB02 試験に組み入れられた患者の PD-L1 発現状況及び前治療歴を特に熟知した上で、本薬の適応患者を選択する必要がある。したがって、添付文書の臨床成績の項において、TB02 試験に組み入れられた患者の PD-L1 発現状況（PD-L1 発現の判定方法を含む）、前治療歴等について情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者における PD-L1 発現状況、前治療歴等を熟知するとともに国内外の最新の診療ガイドライン等も参考にして適応患者を選択する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	〈効能共通〉 - 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 - アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、<u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。</u> 〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉 - 臨床試験に組み入れられた患者における PD-L1 発現状況、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（既承認の内容から下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 <u>ただし、1 回量として 540 mg を超えないこと。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬投与による Infusion reaction を軽減させるために、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 - 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果である、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬の承認用法・用量と同一用法・用量で TB02 試験が実施され、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、当該試験における設定に基づき、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。加えて、PPK 解析の結果に基づく下記の点（6.2.1 及び 6.2.2 参照）を考慮し、本薬の 1 回投与量の上限を 540 mg と設定した。なお、当該投与量上限は、既承認の効能・効果である、化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対しても適用すべきと考えることから、既承認の効能・効果に係る用法・用量においても設定する。

- 体重換算用量（6 mg/kg）で本薬を投与した場合、高体重の患者では本薬及び DXd の曝露が増加し、有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されたこと
- 体重 90 kg 以上の患者に対する本薬の投与量上限を 540 mg と設定することで、体重 90 kg 未満の患者に対して体重換算用量で投与した場合と同程度の本薬及び DXd の曝露量となることが想定されたこと
- 本薬の曝露量と PFS 及び OS との間に明確な関連は認められなかったこと

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

さらに、初回承認時に設定された用法・用量に関連する注意の項の infusion reaction に対する前投薬に関する注意喚起について、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の規定が設定された TB02 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたことから、引き続き設定することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。ただし、1 回量として 540 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 休薬、減量、中止の目安について

TB02 試験では、副作用発現時の用量調節基準について、既承認の効能・効果に係る承認時に評価された臨床試験（TB01 試験）と同様の内容が設定された上で、本薬の臨床的有用性が示されたことから、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における副作用発現時の用量調節基準として、既承認の効能・効果に対して設定された内容と同一の内容を設定する。ただし、本一変申請に係る本薬の用法・

用量において、1回量として 540 mg を超えない旨を設定したことから（7.R.5.1 参照）、副作用が発現した場合の 1 段階及び 2 段階減量時における最大投与量を、それぞれ 360 mg 及び 270 mg と設定した。

機構は申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の本薬の休薬・減量・中止の目安について、申請どおり以下のように設定することが適切と判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の 1 回投与量

1 段階減量	4 mg/kg（最大 360 mg）
2 段階減量	3 mg/kg（最大 270 mg）
3 段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。その後、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の 50%に減速して再開できる。 次回は発現時の 50%の速度で投与し、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 15）を変更する必要はないと判断した。

表 15 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 角膜障害 • Infusion reaction • 骨髄抑制	• 胚・胎児毒性 • 重度の下痢、腸炎 • 消化管穿孔、消化管出血、腸閉塞 • アナフィラキシー • 肝機能障害 • 腎機能障害 • 血栓塞栓症 • 心臓障害	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、TB02 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（TB02 試験）

有害事象は、本薬群で 315/319 例（98.7%）、ICC 群で 293/309 例（94.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 296/319 例（92.8%）、ICC 群で 257/309 例（83.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	本薬群 319 例		ICC 群 309 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	315 (98.7)	138 (43.3)	293 (94.8)	116 (37.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	66 (20.7)	9 (2.8)	88 (28.5)	16 (5.2)
好中球減少症	16 (5.0)	5 (1.6)	42 (13.6)	18 (5.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	61 (19.1)	2 (0.6)	26 (8.4)	1 (0.3)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	8 (2.5)	0	46 (14.9)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (2.2)	0	31 (10.0)	3 (1.0)
眼障害				
ドライアイ	84 (26.3)	4 (1.3)	15 (4.9)	0
角膜炎	44 (13.8)	7 (2.2)	3 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	59 (18.5)	0	39 (12.6)	0
胃腸障害				
口内炎	186 (58.3)	27 (8.5)	30 (9.7)	0
悪心	154 (48.3)	2 (0.6)	69 (22.3)	2 (0.6)
便秘	127 (39.8)	1 (0.3)	52 (16.8)	0
嘔吐	72 (22.6)	5 (1.6)	34 (11.0)	2 (0.6)
下痢	27 (8.5)	1 (0.3)	59 (19.1)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	137 (42.9)	0	107 (34.6)	1 (0.3)
発疹	41 (12.9)	2 (0.6)	30 (9.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	56 (17.6)	3 (0.9)	48 (15.5)	3 (1.0)
無力症	49 (15.4)	4 (1.3)	40 (12.9)	6 (1.9)
臨床検査				
アミラーゼ増加	50 (15.7)	31 (9.7)	6 (1.9)	0
AST 増加	40 (12.5)	2 (0.6)	34 (11.0)	2 (0.6)
ALT 増加	33 (10.3)	2 (0.6)	35 (11.3)	2 (0.6)
好中球数減少	28 (8.8)	5 (1.6)	58 (18.8)	25 (8.1)
白血球数減少	24 (7.5)	2 (0.6)	45 (14.6)	12 (3.9)

重篤な有害事象は、本薬群で 54/319 例 (16.9%)、ICC 群で 48/309 例 (15.5%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	本薬群 319 例		ICC 群 309 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
重篤な有害事象	54 (16.9)	29 (9.1)	48 (15.5)	26 (8.4)
肺炎	7 (2.2)	3 (0.9)	6 (1.9)	4 (1.3)
嘔吐	6 (1.9)	6 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.3)
貧血	4 (1.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.6)
COVID-19	4 (1.3)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
好中球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 15/319 例（4.7%）、ICC 群で 24/309 例（7.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現割合が 0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	本薬群 319 例		ICC 群 309 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
投与中止に至った有害事象	15 (4.7)	14 (4.4)	24 (7.8)	23 (7.4)
肺臓炎	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
ILD	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
角膜炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	7 (2.3)	7 (2.3)
貧血	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
悪心	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
錯感覚	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ダトボタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TB02 試験）において、主要評価項目とされた PFS 及び OS について、ICC 群と本薬群との比較においていずれも統計学的に有意な結果が認められ、本薬群で延長していたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²⁶⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には化学療法歴がなく、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療適応のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

²⁶⁾ ILD、角膜障害、infusion reaction、骨髄抑制、重度の下痢・腸炎、消化管穿孔・消化管出血・腸閉塞、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害、血栓塞栓症及び心臓障害（「令和 6 年 11 月 25 日付け審査報告書 ダトロウェイ点滴静注用 100 mg」参照）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- TB02 試験の本薬群において、Grade 3 以上の有害事象、及び休薬又は減量に至った有害事象としてアミラーゼ増加が認められており、当該事象の原因等について確認した上で、アミラーゼ増加に関する注意喚起の必要性について検討する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TB02 試験の本薬群において、肺炎に関連する有害事象が 2 例に認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定されていること、及び唾液腺に関連する有害事象は 15 例に認められたものの、当該患者のうち、本薬との因果関係が否定できないアミラーゼ増加が認められた患者は 2 例であったことから、現時点では、アミラーゼ増加の原因は特定されていない。一方、TB02 試験において本薬との因果関係が否定できないアミラーゼ増加が一定の発現割合で認められたこと等を踏まえると、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	<u>〈効能共通〉</u> • 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 <u>〈化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</u> • アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 • 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、 <u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。</u> <u>〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉</u> • 臨床試験に組み入れられた患者における PD-L1 発現状況、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、 <u>国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

効能・効果に関連する注意の項のうち、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る注意喚起について、下記のように整備して設定する。その他の内容については、上記のとおり設定する。

- 臨床試験に組み入れられた患者における PD-L1 発現状況、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

機構は、申請者の回答を了承した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請どおり以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。ただし、1回量として540 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与による Infusion reaction を軽減させるために、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4 mg/kg（最大 360 mg）
2段階減量	3 mg/kg（最大 270 mg）
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。その後、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の 50%に減速して再開できる。 次回は発現時の 50%の速度で投与し、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 19）を変更する必要はないと判断した。

表 19 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 角膜障害 • infusion reaction • 骨髄抑制	• 胚・胎児毒性 • 重度の下痢、腸炎 • 消化管穿孔、消化管出血、腸閉塞 • アナフィラキシー • 肝機能障害 • 腎機能障害 • 血栓塞栓症 • 心臓障害	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、表 20 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
なし	なし	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線部：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 12 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]（下線部追加）

通常、成人にはダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。ただし、1 回量として 540 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

- ~~1. アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。~~
31. 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉
2. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。
- 〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉
3. 臨床試験に組み入れられた患者における PD-L1 発現状況、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の 1 回投与量

1 段階減量	4 mg/kg <u>(最大 360 mg)</u>
2 段階減量	3 mg/kg <u>(最大 270 mg)</u>
3 段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50% に減速する。その後、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の 50% に減速して再開できる。 次回は発現時の 50% の速度で投与し、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO/CAP ガイドライン	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	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
BID	bis in die	1 日 2 回
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{lin}	linear clearance	線形クリアランス
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
Dato		ダトボタマブ
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXd		MAAA-1181a
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO (ABC5) ガイドライン	5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer	
ESMO ガイドライン	ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
ICC	investigator's choice chemotherapy	医師選択化学療法
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	

略語	英語	日本語
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
TROP-2	trophoblast cell surface antigen 2	
Vc	volume of distribution of central compartment	中央コンパートメント分布容積
V _{max}	maximum elimination rate	最大消失速度
Vp	volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメント分布容積
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
TB01 試験		TROPION-Breast01 試験
TB02 試験		TROPION-Breast02 試験
TL01 試験		TROPION-Lung01 試験
TL05 試験		TROPION-Lung05 試験
TP01 試験		TROPION-PanTumor01 試験
TP02 試験		TROPION-PanTumor02 試験
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）