

使用の制限あり

2025年3月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

874291

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤－抗 TROP-2 抗体

トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）注

ダトロウェイ<sup>®</sup>点滴静注用100mgDATROWAY<sup>®</sup> FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・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）108mg を含有
一般名	和名：ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Datopotamab Deruxtecan (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：2025年3月19日 販売開始年月日：2025年3月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>

本IFは2025年3月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081104656

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	15
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	21
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	28
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	28
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	28
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	28
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	28
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	28
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	29
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	32
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	33
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	33
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	34
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	34
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	34
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	34
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス .....	34	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	54
(5) 分布容積 .....	35	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	55
(6) その他 .....	35		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	35	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	56
(1) 解析方法 .....	35	1. 薬理試験 .....	56
(2) パラメータ変動要因 .....	35	(1) 薬効薬理試験 .....	56
4. 吸収 .....	35	(2) 安全性薬理試験 .....	56
5. 分布 .....	35	(3) その他の薬理試験 .....	56
(1) 血液－脳関門通過性 .....	35	2. 毒性試験 .....	56
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	35	(1) 単回投与毒性試験 .....	56
(3) 乳汁への移行性 .....	35	(2) 反復投与毒性試験 .....	57
(4) 髄液への移行性 .....	35	(3) 遺伝毒性試験 .....	57
(5) その他の組織への移行性 .....	35	(4) がん原性試験 .....	57
(6) 血漿蛋白結合率 .....	37	(5) 生殖発生毒性試験 .....	58
6. 代謝 .....	37	(6) 局所刺激性試験 .....	58
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	37	(7) その他の特殊毒性 .....	58
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	38	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	59
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	39	1. 規制区分 .....	59
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	39	2. 有効期間 .....	59
7. 排泄 .....	39	3. 包装状態での貯法 .....	59
8. トランスポーターに関する情報 .....	40	4. 取扱い上の注意 .....	59
9. 透析等による除去率 .....	41	5. 患者向け資材 .....	59
10. 特定の背景を有する患者 .....	41	6. 同一成分・同効薬 .....	59
11. その他 .....	41	7. 国際誕生年月日 .....	59
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	42	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	59
1. 警告内容とその理由 .....	42	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	59
2. 禁忌内容とその理由 .....	42	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	42	11. 再審査期間 .....	59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	42	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	60
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	43	13. 各種コード .....	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	44	14. 保険給付上の注意 .....	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	44	<b>XI. 文 献</b> .....	61
(2) 腎機能障害患者 .....	44	1. 引用文献 .....	61
(3) 肝機能障害患者 .....	45	2. その他の参考文献 .....	61
(4) 生殖能を有する者 .....	45	<b>XII. 参考資料</b> .....	62
(5) 妊婦 .....	45	1. 主な外国での発売状況 .....	62
(6) 授乳婦 .....	46	2. 海外における臨床支援情報 .....	67
(7) 小児等 .....	46	<b>XIII. 備 考</b> .....	70
(8) 高齢者 .....	46	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	70
7. 相互作用 .....	46	(1) 粉碎 .....	70
(1) 併用禁忌とその理由 .....	46	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	70
(2) 併用注意とその理由 .....	46	2. その他の関連資料 .....	70
8. 副作用 .....	46		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	46		
(2) その他の副作用 .....	49		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	53		
10. 過量投与 .....	54		
11. 適用上の注意 .....	54		
12. その他の注意 .....	54		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立効果判定機関
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PR	partial response	部分奏効
SD	stable disease	病状の安定
TFST	time to first subsequent therapy	最初の後治療までの期間
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TROP-2	trophoblast cell surface antigen 2	－
TSST	time to second subsequent therapy	2 回目の後治療までの期間

－：該当する表記なし

用語	定義
ダトボタマブ (MAAP-9001a)	ヒト化抗 TROP-2 IgG1 モノクローナル抗体
MAAA-1162a	抗体と結合させる前の、DXd の結合したマレイミドテトラペプチドリンカー（薬物-リンカー結合体）
DXd (MAAA-1181a)	トポイソメラーゼ I 阻害剤であるカンプトテシンの誘導体（ペイロード）

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ダトロウェイ（一般名：ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え））は第一三共株式会社が創製した、trophoblast cell surface antigen 2 (TROP-2) を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するキャンプトテシン誘導体 (DXd) を、ペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate : ADC) である。TROP-2 は乳癌<sup>1)</sup>などの各種上皮腫瘍で高発現している。TROP-2 の発現は腫瘍の悪性度と相関し、複数の癌種で予後マーカーとして使用されている<sup>2~5)</sup>。本剤は TROP-2 に結合し、腫瘍細胞内に取り込まれた後、腫瘍細胞内のリソゾーム酵素でリンカーが特異的に切断され、遊離した DXd が標的腫瘍細胞に対してトポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及び細胞死を誘導し、腫瘍の増殖を抑制する<sup>6,7)</sup>。また、DXd は膜透過性を有することから、隣接腫瘍細胞に対しても細胞障害を引き起こすバイスタンダー効果が本剤の作用に寄与している可能性がある<sup>6,8,9)</sup>。

日本において乳癌は女性で最も罹患者数の多い癌種であり、2023 年の女性の乳癌罹患者数は約 9.7 万人（女性の癌罹患者全体の約 22%）、乳癌死亡者数は約 1.6 万人（女性の癌死亡者全体の約 10%）と推定されている<sup>10)</sup>。また、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (human epidermal growth factor receptor type2 : HER2) 陰性乳癌は乳癌症例全体の約 70%を占めることが報告されている<sup>11)</sup>。

国内の乳癌診療ガイドラインでは、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性再発乳癌患者における内分泌療法後の標準治療は単剤による化学療法とされている<sup>12)</sup>。近年、乳癌の治療法は進展している一方で、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の進行性乳癌患者において、予後を改善し、症状を抑制すると同時に毒性を最小限に抑えることのできる新たな治療が依然として求められている。

今般、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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TROPION-Breast01 試験、以下 TB01 試験) で臨床的有用性が示されたため、本試験を主要な試験成績として製造販売承認申請を行い、「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」を効能又は効果として 2024 年 12 月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、TROP-2 に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する DXd を、リンカーを介して結合させた ADC である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
  - (2) 本剤は、TROP-2 に特異的に結合して腫瘍細胞内に取り込まれた後、腫瘍細胞内のリソゾーム酵素でリンカーが切断されることにより DXd が遊離し、トポイソメラーゼ I を阻害することによって、腫瘍細胞の増殖抑制作用を示す (*in vitro*)（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
  - (3) 化学療法歴のある a) ฮอร์โมน受容体陽性 b) かつ HER2 陰性 c) の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした TB01 試験において、主要評価項目の一つである盲検下独立効果判定機関 (BICR) の評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) の中央値は本剤群で 6.9 カ月 (95%信頼区間 : 5.7~7.4 カ月)、医師選択治療群で 4.9 カ月 (95%信頼区間 : 4.2~5.5 カ月) であり、本剤群で PFS の延長が認められ、医師選択治療群に対する本剤群の優越性が検証された (ハザード比 : 0.63 [95%信頼区間 : 0.52~0.76]、層別 log-rank 検定 :  $p < 0.0001$ 、有意水準 [両側] = 0.01)（「V.治療に関する項目」参照）。
  - (4) 重大な副作用として、間質性肺疾患 (ILD)、角膜障害、Infusion reaction、骨髄抑制があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- a) 治験担当医師により、内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応とならないと判定された患者、かつ手術不能又は再発乳癌に対して 1 又は 2 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。
- b) エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上
- c) HER2 陰性は免疫組織化学染色 (IHC) 法 2+かつ *in situ hybridization* (ISH) 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0 と定義された。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：「ダトロウェイ適正使用ガイド」 ・患者向け資料：「ダトロウェイによる治療を受ける患者さんご家族へ」 (「XIII.2.その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について (令和7年3月18日付 保医発0318第4号) (「X.14.保険給付上の注意」参照)」

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。（「I.6.RMPの概要」参照）

(2)流通・使用上の制限事項

適正使用の推進を目的とした施設・医師要件の確認を実施した後に医療機関へ本剤を納入する。

- ・医療従事者向け資料：「ダトロウェイ点滴静注用 100mg 適正使用へのご協力のお願ひ」

第一三共 医療関係者向けホームページ <https://www.medicalcommunity.jp>

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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】
間質性肺疾患	胚・胎児毒性	なし
角膜障害	重度の下痢、腸炎	
Infusion reaction	消化管穿孔、消化管出血、腸閉塞	
骨髄抑制	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	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成・提供
患者向け資料（ダトロウェイによる治療を受ける患者さんご家族へ）の作成・提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



4. 分子式及び分子量

分子式：デルクステカン  $C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$

抗体部分  $C_{6464}H_{9984}N_{1708}O_{2016}S_{44}$  (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖  $C_{2199}H_{3392}N_{580}O_{674}S_{16}$

L鎖  $C_{1033}H_{1604}N_{274}O_{334}S_6$

分子量：デルクステカン 1,035.06

抗体部分 約 148,000

ダトポタマブ デルクステカン 約 152,000

5. 化学名（命名法）又は本質

「II.3.構造式又は示性式」参照

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-1062a

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1)外観・性状

色：無色～淡黄色

## (2)溶解性

該当資料なし

## (3)吸湿性

該当資料なし

## (4)融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

## (5)酸塩基解離定数

該当資料なし

## (6)分配係数

該当資料なし

## (7)その他の主な示性値

pH：5.7～6.3

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		-20℃	プラスチック製 バッグ	36 ヶ月	規格内
加速試験		5℃		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度・湿度	25℃/60%RH		6 ヶ月	6 ヶ月時点で純度低下及びタンパク質濃度増加（規格外）

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、タンパク質濃度

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)疎水性相互作用クロマトグラフィー法

(2)ペプチドマップ法

定 量 法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
ダトロウェイ点滴静注用 100mg	白色～黄白色の塊又は粉末

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

販売名	pH <sup>注)</sup>	浸透圧比 <sup>注)</sup> (生理食塩液対比)
ダトロウェイ点滴静注用 100mg	5.7～6.3	約 1

注) 本剤 1 バイアルを日本薬局方注射用水 5mL に溶解したとき。

## (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
	1 バイアル中 <sup>注1)</sup>	
ダトロウェイ点滴静注用 100mg	ダトポタマブデルクステカン (遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> 108mg	精製白糖 484mg、L-ヒスチジン 4.17mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.65mg、ポリソルベート 80 1.61mg

注 1) 1 バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注 2) 本剤を構成する抗体部分は、CHO 細胞を用いて製造される。

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		5℃ (2~8℃)	褐色ガラスバイアル	36 ヶ月	規格内
加速試験		25℃/60%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度・湿度	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ)		120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ )	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子、生物活性、タンパク質濃度

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

## 薬剤調製時の注意

日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。

溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2~8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。

残液は適切に廃棄すること。

（「VIII.11.適用上の注意」参照）

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

## 14. 適用上の注意（抜粋）

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

（「VIII.11.適用上の注意」参照）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

100mg 1 バイアル

(3)予備容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (4)容器の材質

バイアル：ガラス（褐色）

栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

##### 11.別途提供される資材類

該当しない

##### 12.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

##### 〔効能又は効果の設定根拠〕

本剤は、化学療法歴のある<sup>注1)</sup>ホルモン受容体陽性<sup>注2)</sup>かつ HER2 陰性<sup>注3)</sup>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) の成績及び進行性の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験 (TP01 試験) の補足的成績から設定した。

なお、TB01 試験では、化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬 (エリブリン、ピノレルビン、カペシタビン又はゲムシタビン) を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した。本剤群では本剤 6.0mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。被験者 732 例 (日本人 70 例を含む。本剤群 365 例、医師選択治療群 367 例) において、主要評価項目の一つである盲検下独立効果判定機関での評価に基づく PFS の中央値 (95%信頼区間) は本剤群で 6.9 カ月 (95%信頼区間: 5.7~7.4 カ月)、医師選択治療群で 4.9 カ月 (95%信頼区間: 4.2~5.5 カ月) であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比: 0.63 [95%信頼区間: 0.52~0.76]、層別 log-rank 検定:  $p < 0.0001$ 、有意水準 [両側] = 0.01)。

本剤群のうち、安全性解析対象である 360 例 (日本人 31 例を含む) において、副作用が 93.6% (337/360 例) に認められた。主な副作用は、悪心 51.1% (184/360 例)、口内炎 50.0% (180/360 例)、脱毛症 36.4% (131/360 例)、疲労 23.6% (85/360 例)、ドライアイ 21.7% (78/360 例) 等であった。また、日本人集団において、ILD は 6.5% (2/31 例) に認められた (「V.5.(4) 1) ① 国際共同第Ⅲ相試験 (TB01 試験)」参照)。

注 1) 治験担当医師により、内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応とならないと判定された患者、かつ手術不能又は再発乳癌に対して 1 又は 2 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。

注 2) エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上

注 3) IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0 と定義された。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17.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、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1 参照]
- 5.3 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。

#### 解説:

本剤が適格な患者に投与されるように設定した。

5.1 TB01 試験の組み入れ基準では、アントラサイクリン系又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を必須としていなかったが、組み入れられた患者の 87.8%は上記の少なくとも一方の治療歴がある患者であった。本剤の対象患者集団では、標準治療として上記のうち周術期に使用されていない薬剤の投与が一次又は二次治療として強く推奨されているため、このように設定した。

5.2、5.3 TB01 試験の治験実施計画書の選択基準は、以下のとおり規定されていた。

- ・ホルモン受容体陽性 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上) 及び HER2 陰性 (IHC 0、IHC 1+ 又は IHC 2+/ISH-) が確認されている。
- ・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治験責任 (分担) 医師により判定され、手術不能又は再発乳癌に対して 1~2 レジメンの標準化学療法歴がある。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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6mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、TB01試験及びTP01試験の有効性及び安全性の成績、安全性の併合解析、母集団薬物動態解析、並びに曝露反応解析の結果に基づき設定した。先行するTP01試験では、用量漸増パート及び展開用量パートで本剤4、6、又は8mg/kgを投与した患者で、有効性と忍容性のバランスから6mg/kgが至適用量とした。さらに、用量漸増パートにTNBC患者、展開用量パートにホルモン受容体陽性、HER2陰性乳癌患者を組み入れ、本剤6mg/kgを投与した結果、良好な有効性及び安全性プロファイルを示した。

臨床試験における有害事象発現状況に鑑み、本剤の点滴投与時間について、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こととしている。なお、患者の状態により適宜減量すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。  
[1.2、1.3、8.1-8.4、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4mg/kg
2段階減量	3mg/kg
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 <sup>注)</sup>	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。

## 解説：

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。
- 7.2 TB01 試験の治験実施計画書の規定に基づき、設定した。

## Infusion reaction\*の TB01 試験における副作用発現割合

	因果関係あり n (%)	Grade 3 以上で因果関係あり n (%)
Infusion reaction	26 (7.2)	1 (0.3)

\*基本語 (PT) : 注入に伴う反応、そう痒症、発熱、発疹、悪寒、気管支痙攣、蕁麻疹、アナフィラキシー反応、斑状丘疹状皮疹のうち、本剤投与当日に発現した事象をグループ化し集計した。

- 7.3 副作用発現時の休薬、減量及び中止基準の目安として、国内外の臨床試験での休薬、減量及び投与中止基準に基づき設定した。

## 【参考情報】

TB01 試験では、本剤投与による悪心を軽減させるために、本剤投与前及び必要に応じて投与後も、制吐剤 (デキサメタゾン及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、加えて必要に応じて NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬等) の投与を推奨していた。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

相 実施国 又は地域	試験番号 (試験略名)	試験目的	試験 デザイン	対象	登録被験者数 (日本人被験者数) 1回投与量	資料 区分
第I相 日本及び米 国	TROPION- PanTumor01 (TP01試験)	安全性 有効性 薬物動態	国際共同 多施設共同 非盲検 2パート	ホルモン受容体陽性かつ <b>HER2</b> 陰性の手術不能又 は再発乳癌患者を含む進 行性の固形癌患者  用量漸増パート: NSCLC 及び TNBC 展開用量パート: NSCLC 及び HR+BC <sup>a)</sup>	用量漸増パート: 173 例 (日本人 42 例) ・ NSCLC コホート: 129 例 (日本人 29 例) 0.27mg/kg、0.5mg/kg、 1.0mg/kg、2.0mg/kg、 4.0mg/kg、6.0mg/kg、 8.0mg/kg、10.0mg/kg ・ TNBC コホート: 44 例 (日本人 13 例) - 6.0mg/kg 群: 42 例 - 8.0mg/kg 群: 2 例 展開用量パート: 122 例 (日本人 36 例) ・ NSCLC コホート: 81 例 (日本人 30 例) - 4.0mg/kg 群: 21 例 - 6.0mg/kg 群: 16 例 - 8.0mg/kg 群: 44 例 ・ HR+BC <sup>a)</sup> コホート: 41 例 (日本人 6 例) - 6.0mg/kg 群: 41 例	評価
第III相 日本を含む アジア、北 米、南米、 欧州、及び アフリカ	TROPION- Breast01 (TB01試験)	有効性 安全性 薬物動態	国際共同 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照	1~2 レジメンの化学療法 歴のあるホルモン受容体 陽性かつ <b>HER2</b> 陰性の手 術不能又は再発乳癌患者	・ダトポタマブ デルクステ カン 群: 365 例 (日本人 32 例) - 6.0 mg/kg ・医師選択治療群: 367 例 (日本人 38 例) - エリブリンメシル酸塩 1.4mg/m <sup>2</sup> 、ビノレルビン 25mg/m <sup>2</sup> 、カペシタビン 1,000 又は 1,250mg/m <sup>2</sup> 、ゲ ムシタビン 1,000mg/m <sup>2</sup>	評価

a) ホルモン受容体陽性 **HER2** 陰性乳癌

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

## 【注釈】

## 有効性評価項目の定義

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

腫瘍縮小効果の判定基準 (CR、PR、SD、及び PD) は RECIST ver.1.1 に準じる。

RECIST: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、PD: 疾患進行、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定

a) 算出には確定 CR/PR を用いた。

## 効果判定規準

## ＜標的病変の評価＞

CR	すべての標的病変の消失。 リンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない <sup>a)</sup> 。
PR	ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。
SD	経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。
PD	経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加かつ径和が絶対値でも 5mm 以上増加。
NE	1 つ以上の標的病変が評価されなかった、又は評価不能、あるいは来院時に病変の介入があった場合 <sup>b)</sup> 。

a) TP01 試験では標的、非標的を問わないリンパ節病変が対象で、TB01 試験では標的病変として選択したすべてのリンパ節病変が対象であった。

b) 病変直径の合計が PD の基準を満たす場合、標的病変反応として PD が優先される。

## ＜非標的病変の評価＞

CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。 リンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径が 10mm 未満) とならなければならない。
Non-CR/Non-PD	1 つ以上の非標的病変の残存かつ又は腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。
PD	既存の非標的病変の明らかな増悪 <sup>a)</sup> (1 つ以上の新たな病変の出現も進行とみなす)。
NE	1 つ以上の非標的病変が評価されず、来院時に評価可能な非標的病変の全体評価が提供不可の場合 <sup>b)</sup> 。
Not applicable	ベースライン時に非標的病変がない場合。

a) 非標的病変の増悪の概念の詳細については、RECIST ver1.1 「4.3.4」を参照

b) ベースライン時に標的病変がない患者は、来院時に非標的病変のいずれかが評価されず、進行基準を満たさない場合に該当した。

＜最良総合効果の各時点での評価＞\*

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	Non-PD 又は評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD 又は評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD <sup>a)</sup>	なし	NE
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

a) TB01 試験では NE も含まれた。

＜各時点の評価と確定後の最良総合効果＞\*

最初の総合評価	その次の総合評価	最良総合効果
CR	CR	CR
CR	PR	SD、PD or PR <sup>a)</sup>
CR	SD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
CR	PD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
CR	NE	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は PD
PR	NE	SD の最短規準を満たせば SD、それ以外は NE
NE	NE	NE

a) 最初の時点で本当に CR であった場合、それ以降の時点で病変が認められると、それがベースラインとの比較で PR 規準を満たす病変であっても、その時点で PD となる（CR 後に病変が再出現したとみなすため）。その場合の最良総合効果は SD の最短期間の規準が満たされていたか否かによって決まる。ただし、いったん「CR」と判定された場合でも、その次の検査で小病変が残存していたと判断され、最初の評価時点では実際には CR ではなく PR であったということが後から考察されることがある。そうした場合には、最初の CR は PR に変更すべきであり、最良総合効果は PR となる。

\* 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）—改訂版 ver.1.1—  
日本語 JCOG 版 ver.1.0

## (2)臨床薬理試験

## 1) 国際共同第 I 相試験 (TP01 試験) –QT 間隔に及ぼす影響–

ダトポタマブ デルクステカン 0.27~10.0mg/kg を NSCLC 患者 195 例に投与したときの、ダトポタマブ デルクステカン又は DXd 血漿中濃度と、補正 QT 間隔 (QTc) のベースラインからの変化量 ( $\Delta$ QTc) との関係、線形混合効果モデルを用いて評価した。ダトポタマブ デルクステカン 8.0mg/kg (最大耐用量) でのダトポタマブ デルクステカン及び DXd の  $C_{max}$  の幾何平均値での  $\Delta$ QTc の 90%信頼区間の上限は 1.12~2.59ms、6.0mg/kg では 1.11~1.99ms であり、陰性判定基準の 10ms を下回った。

## (3)用量反応探索試験

## 1) 国際共同第 I 相試験 (TP01 試験)

## a. 方法

目的	標準治療に不応となった又は再発した、もしくは標準治療のない進行性の固形癌患者を対象に、ダトポタマブ デルクステカンの安全性、忍容性、最大耐用量及び有効性を検討する。
試験デザイン	日米国際共同、多施設共同、非盲検、第 I 相試験 用量漸増パート：最大耐用量及び展開用量パートの推奨用量の検討 展開用量パート：推奨用量での安全性、忍容性及び有効性の検討
対象	用量漸増パート：手術不能進行 NSCLC 患者 129 例 手術不能又は再発 TNBC 患者 44 例 展開用量パート：手術不能進行 NSCLC 患者 81 例 ホルモン受容体陽性 <sup>a)</sup> かつ HER2 陰性 <sup>b)</sup> の手術不能又は再発乳癌患者 41 例 上記の対象のうち、承認された効能又は効果、用法及び用量に合致した患者を以下に示す。 展開用量パート：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患者 FAS <sup>c)</sup> ：41 例 (日本人患者 6 例) 安全性解析対象集団 <sup>d)</sup> ：41 例 (日本人患者 6 例)  a) エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上 b) HER2 陰性は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0 と定義された。 c) 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者
主な除外基準	・ Cycle 1 Day 1 前 6 ヶ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 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 等
投与方法	以下の用量をいずれも 3 週に 1 回点滴静脈内投与した (21 日サイクル、Day1 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が発現しなかった場合、2 回目以降は約 30 分とした。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、同意撤回まで継続投与可能とした。 用量漸増パート： NSCLC 患者ではダトポタマブ デルクステカン 0.27、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0mg/kg TNBC 患者では 6.0、8.0mg/kg 展開用量パート： ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者では 6.0mg/kg NSCLC 患者では 4.0、6.0、8.0mg/kg

	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>← 用量漸増パート (n=173) →</p> <p>3週間に1回点滴静注</p>  <p>手術不能又は再発TNBC患者 (n=44)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6.0mg/kg群 (n=42)</li> <li>・ 8.0mg/kg群 (n=2)</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;"> <p>← 展開用量パート (n=122) →</p> <p>3週間に1回点滴静注</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>手術不能進行NSCLC患者 (n=81)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4.0mg/kg群 (n=21)</li> <li>・ 6.0mg/kg群 (n=16)</li> <li>・ 8.0mg/kg群 (n=44)</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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患者 (n=41)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6.0mg/kg群 (n=41)</li> </ul> </div> </div> </div> <p>承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なる投与例が含まれる。</p> <p>用量漸増パートでのダトポタマブ デルクステカンの投与量は、NSCLC 患者を対象に 0.27mg/kg から開始し、escalation with overdose control の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデルを用いて 10.0mg/kg まで増量した。</p> <p>6.0mg/kg 群で 1 例、10.0mg/kg 群で 2 例の患者に用量制限毒性が認められ、最大耐用量は 8.0mg/kg と判断された。</p> <p>TNBC 患者には最大耐用量の 8.0mg/kg 及び 6.0mg/kg が投与された。</p> <p>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、8.0mg/kg を、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌患者では 6.0mg/kg を展開用量パートの投与量として選択した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【安全性】 有害事象、重篤な有害事象 等</p> <p>【有効性】 (BICR 効果確定後の評価結果)</p> <p>BICR 評価に基づく確定奏効率・病勢コントロール率・臨床的有用率・奏効期間・効果発現 (奏効) までの期間・PFS、OS、BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 等</p>
<p>解析方法</p>	<p>【安全性】 有害事象名は MedDRA/J (NSCLC 患者は ver.23.0、乳癌患者は ver.25.0)、重症度分類は CTCAE (NSCLC 患者は ver.4.03 及び 5.0、乳癌患者は ver.5.0) に準じた。</p> <p>【有効性】 確定奏効率、病勢コントロール率、臨床的有用率の点推定値と 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法で算出した。奏効期間、PFS、及び OS は、Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値と 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。また、特定の月における無イベント率の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出した。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の要約統計量を算出した。</p>

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

## b. 患者背景 (FAS)

項 目		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 (n=41)
		n (%)
性別	女性	40 (97.6)
	男性	1 (2.4)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	56.4±10.46
人種	白人	29 (70.7)
	アジア人	8 (19.5)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (2.4)
	その他	3 (7.3)
試験実施国	日本	6 (14.6)
	米国	35 (85.4)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	72.55±17.784
ECOG PS	0	20 (48.8)
	1	21 (51.2)
前治療歴 <sup>a)</sup>	内分泌療法	41 (100)
	化学療法	41 (100)
	CDK4/6 阻害剤	39 (95.1)
	カペシタピン	34 (82.9)
	タキサン系薬剤	24 (58.5)
	アントラサイクリン系薬剤	22 (53.7)
	PI3KCA 阻害剤	8 (19.5)
	PARP 阻害剤	6 (14.6)
	チロシンキナーゼ阻害剤	4 (9.8)
免疫腫瘍療法	3 (7.3)	

a) 同一レジメンの中で複数の抗癌剤投与を受けていた場合は、該当する各薬剤に計上した。

データカットオフ日：2022年7月22日

## c. 投与状況 (安全性解析対象集団)

項 目		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 (n=41)
		n (%)
投与期間 <sup>a)</sup> (月)	中央値 (最小値～最大値)	4.83 (0.7～14.9)
投与期間	3ヵ月以下	13 (31.7)
	3～6ヵ月	11 (26.8)
	6～9ヵ月	10 (24.4)
	9～12ヵ月	1 (2.4)
	12ヵ月超	6 (14.6)
サイクル数	中央値 (最小値～最大値)	7.0 (1～20)
総投与量 <sup>b)</sup> (mg/kg)	中央値 (最小値～最大値)	41.98 (6.0～116.8)
相対用量強度 <sup>c)</sup> (%)	中央値 (最小値～最大値)	98.47 (49.1～107.6)

a) 投与期間=(最終投与日-初回投与日+21)/30.4375

b) 総投与量の算出には、ベースラインの体重又はサイクル初日の体重 (ベースラインの体重と10%以上異なる場合) を用いた。

c) 相対用量強度=用量強度/計画用量強度×100

データカットオフ日：2022年7月22日

d. 結果（データカットオフ日：2022年7月22日）

安全性（安全性解析対象集団）

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患者 41 例（日本人 6 例を含む）において副作用は 100%（41 例）に認められた。主な副作用は口内炎 80.5%（33 例）、悪心 51.2%（21 例）、疲労 43.9%（18 例）、脱毛症 36.6%（15 例）、ドライアイ、嘔吐各 22.0%（9 例）、下痢 17.1%（7 例）、発疹 14.6%（6 例）、食欲減退、頭痛、皮膚色素過剰各 12.2%（5 例）、角膜炎、便秘、口内乾燥、注入に伴う反応、脱水各 9.8%（4 例）等であった。

重篤な副作用は 2.4%（1 例）に認められ、肺臓炎であった。

投与中止に至った副作用は 2.4%（1 例）に認められ、角膜炎であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

有効性

i) BICR 評価に基づく最良総合効果、確定奏効率、病勢コントロール率及び臨床的有用率（FAS）

BICR 評価に基づく確定奏効率は 26.8%（41 例中 11 例、95%信頼区間：14.2～42.9%、Clopper-Pearson 法）、病勢コントロール率は 85.4%（41 例中 35 例、95%信頼区間：70.8～94.4%、Clopper-Pearson 法）であった。

BICR 評価に基づく確定奏効率、病勢コントロール率（FAS）

	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患者 ダトポタマブ デルクステカン 6.0mg/kg 群 (n = 41)
最良総合効果、n (%)	
CR	0
PR	11 (26.8)
SD	23 (56.1)
Non-CR/non-PD	1 (2.4)
PD	5 (12.2)
NE	1 (2.4)
確定奏効率	
n (CR 又は PR) (%)	11 (26.8)
95%信頼区間 <sup>a)</sup>	(14.2, 42.9)
病勢コントロール率	
n (CR、PR、SD 及び non-CR/non-PD) (%)	35 (85.4)
95%信頼区間 <sup>a)</sup>	(70.8, 94.4)
臨床的有用率	
n (CR、PR、SD 及び non-CR/non-PD for at least 6 months) (%)	18 (43.9)
95%信頼区間 <sup>a)</sup>	(28.5, 60.3)

NE：評価不能

a) Clopper-Pearson 法

ii) BICR 評価に基づく奏効期間、効果発現（奏効）までの期間（FAS）

BICR 評価に基づく奏効期間の中央値は到達せず（95%信頼区間：4.4 ヲ月～推定不能）、効果発現（奏効）までの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.76 ヲ月（1.2～5.6 ヲ月）であった。

BICR 評価に基づく奏効期間、効果発現（奏効）までの期間（FAS）

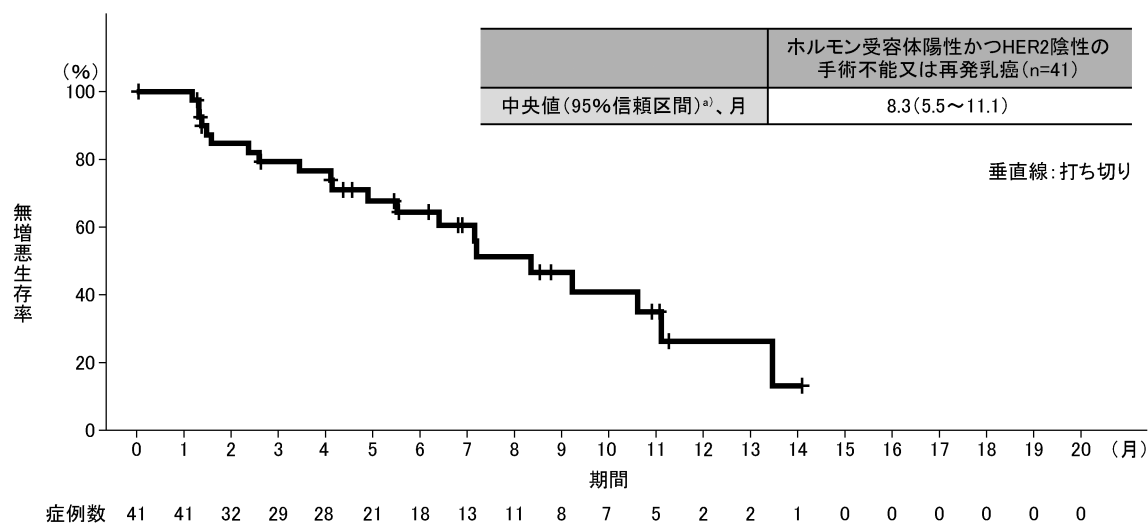
		ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 (n=41)
奏効期間（月）	中央値（95%信頼区間 <sup>a)</sup> ）	未到達（4.4～推定不能）
効果発現（奏効）までの期間（月）	中央値（最小値～最大値）	2.76（1.2～5.6）

a) Brookmeyer-Crowley 法

iii) BICR 評価に基づく無増悪生存期間（PFS）（FAS）

BICR 評価に基づく PFS の中央値は 8.3 カ月（95%信頼区間：5.5～11.1 カ月）であった。

BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

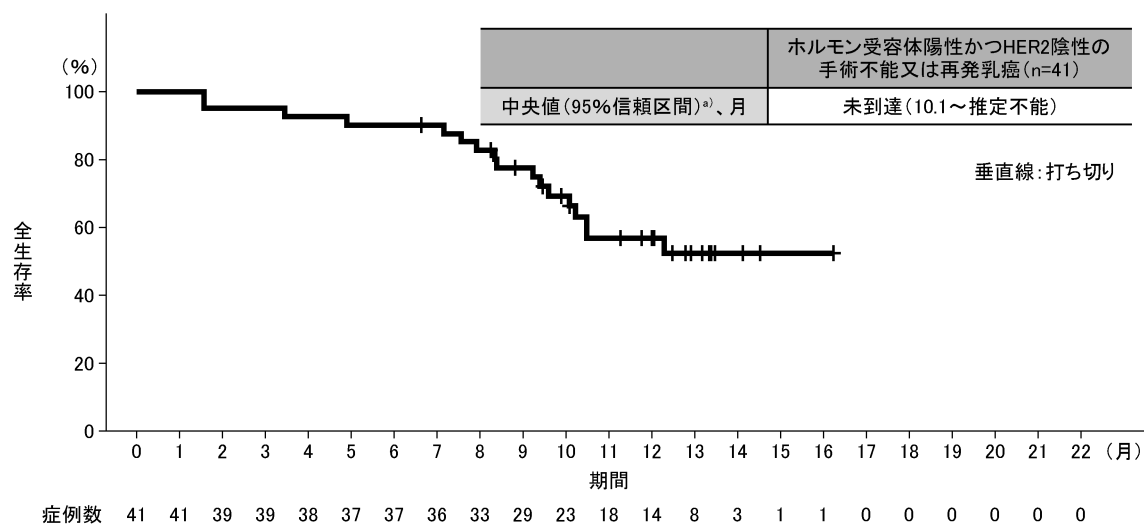


a) Brookmeyer-Crowley 法

iv) 全生存期間（OS）（FAS）

OS の中央値は到達せず（95%信頼区間：10.1 カ月～推定不能）、12 カ月時点の推定生存率は 56.8%（95%信頼区間：39.1～71.2%、Greenwood の公式）であった。

BICR 評価に基づく OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

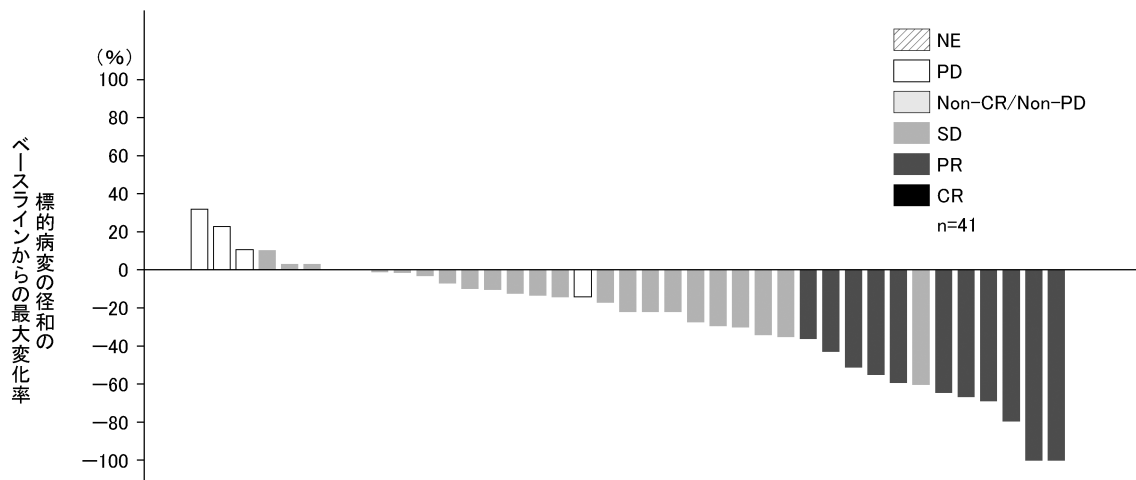


a) Brookmeyer-Crowley 法

v) BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率 (FAS)

BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率は下図のとおりであった。

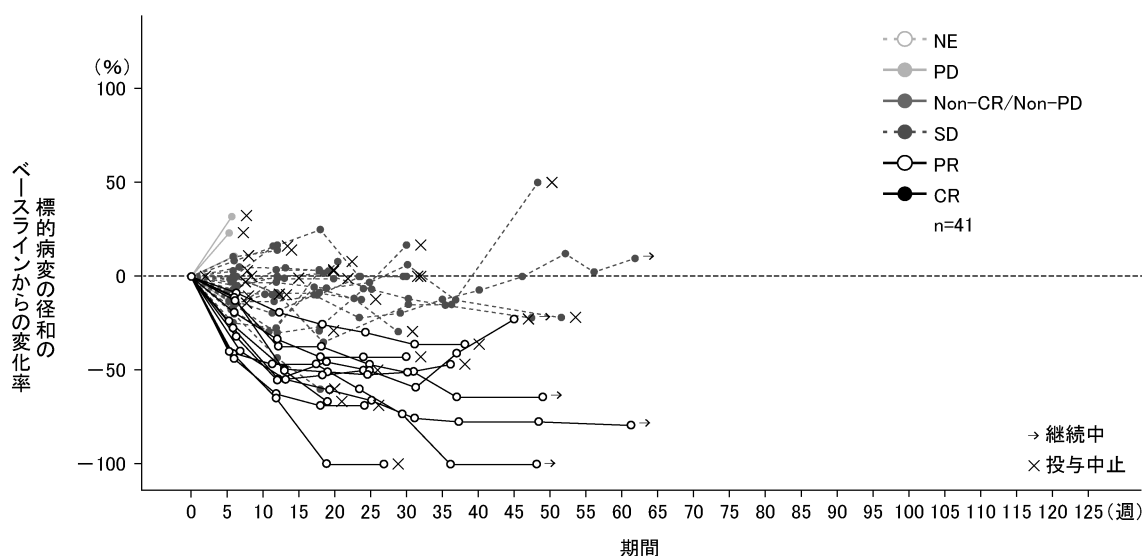
BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot (FAS)



CR は該当なし、NE 及び Non-CR/Non-PD の各 1 例は図中に描出してない。

また、BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりであった。

BICR 評価に基づく標的病変の径和のベースラインからの変化率の推移の Spider plot (FAS)



CR は該当なし、NE 及び Non-CR/Non-PD の各 1 例は図中に描出してない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (TB01 試験) <sup>13)</sup>

a. 方法

目的	1~2 レジメンの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患者を対象に、PFS 及び OS の評価により医師選択治療に対するダトポタマブ デルクステカンの優越性を検証する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験
対象	<p>1~2 レジメンの化学療法歴のある <sup>a)</sup>ホルモン受容体陽性 <sup>b)</sup>かつ HER2 陰性 <sup>c)</sup>の手術不能又は再発乳癌患者 732 例を 1:1 の比率でダトポタマブ デルクステカン群 (365 例) 又は医師選択治療群 (367 例) に無作為に割付</p> <p>FAS <sup>d)</sup>: 732 例 (ダトポタマブ デルクステカン群 365 例、医師選択治療群 367 例)、日本人 70 例 (ダトポタマブ デルクステカン群 32 例、医師選択治療群 38 例)</p> <p>安全性解析対象集団 <sup>e)</sup>: 711 例 (ダトポタマブ デルクステカン群 360 例、医師選択治療群 351 例)、日本人 69 例 (ダトポタマブ デルクステカン群 31 例、医師選択治療群 38 例)</p> <p>層別因子: 手術不能/再発乳癌に対する前治療の化学療法レジメン数 (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])、CDK4/6 阻害剤治療歴の有無</p> <p>a) 治験責任医師により、内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応としないと判定された患者、かつ手術不能又は再発乳癌に対して 1 又は 2 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。  b) エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上  c) HER2 陰性は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性、IHC 法 1+、又は IHC 法 0 と定義された。  d) 無作為に割付されたすべての患者  e) 治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>トポソメラーゼ 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)、TROP-2 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</li> <li>ステロイドによる治療を要する非感染性の 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</li> <li>Cycle 1 Day 1 前 6 ヶ月以内に、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 180mmHg 超又は拡張期血圧 110mmHg 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</li> <li>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</li> </ul>
投与方法	<p>ダトポタマブ デルクステカン群では、6.0mg/kg を 3 週に 1 回点滴静脈内投与した (21 日サイクル、Day1 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が発現しなかった場合、2 回目以降は約 30 分とした。</p> <p>医師選択治療群では以下のいずれかの薬剤が投与された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>カペシタビン: Day1~14 に 1,000 又は 1,250mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与 (21 日サイクル、3 週目休薬)</li> <li>ゲムシタビン: Day1 及び 8 に 1,000mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与 (21 日サイクル、3 週目休薬)</li> <li>エリブリンメシル酸塩: Day1 及び 8 に 1.4mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与 (21 日サイクル、3 週目休薬)</li> <li>ピノレルビン: Day1 及び 8 に 25mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与 (21 日サイクル、3 週目休薬)</li> </ul> <p>いずれも投与サイクル数に規定は設けず、疾患進行、許容できない毒性の発現、死亡、又は同意撤回まで継続投与可能とした。</p>

```

graph LR
    A["1~2レジメンの化学療法歴のある  
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患者  
(n=732)"] -- "(1:1) 無作為化" --> B["ダトポタマブ デルクステカン群 (n=365)"]
    A -- "(1:1) 無作為化" --> C["医師選択治療群 (n=367)"]
    B --> D["6.0mg/kg  
3週間間隔で点滴静注"]
    C --> E["カペシタビン: n=76 (20.7%)、  
ゲムシタビン: n=33 (9.0%)、  
エリブリンメシル酸塩: n=220 (59.9%)、  
ピノレルビン: n=38 (10.4%)"]
    
```

層別因子: 手術不能/再発乳癌に対する前治療の化学療法レジメン数 (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])、CDK4/6 阻害剤治療歴の有無

V. 治療に関する項目

評価項目	<p><b>【有効性】</b>            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 及び治験責任医師評価に基づく確定奏効率・奏効期間・病勢コントロール率、TFST、TSST、PFS2、EORTC QLQ-C30 に基づく疼痛及び身体機能並びに GHS/QOL の悪化までの期間 等</p> <p><b>【安全性】</b>            有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象（ILD、眼表面事象等） 等</p>
解析方法	<p><b>【有効性】</b>            BICR 評価に基づく PFS 又は OS のいずれか又は両方で医師選択治療に対してダトポタマブ デルクステカン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。PFS 及び OS は、無作為化層別因子により層別した log-rank 検定で群間比較を行い、Kaplan-Meier 法により中央値及び 95%信頼区間を推定した。群間のハザード比及び 95%信頼区間は、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。無増悪生存率は、3 ヶ月間隔で評価した。            BICR 評価に基づく PFS の主要（最終）解析は、PFS イベントが両群合わせて約 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。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。            確定奏効率及び病勢コントロール率の 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法を用いて算出し、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%信頼区間を算出した。奏効期間は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間を算出した。治験責任医師評価に基づく PFS、TFST、TSST、PFS2、EORTC QLQ-C30 に基づく疼痛及び身体機能並びに GHS/QOL の悪化までの期間は、BICR 評価に基づく PFS と同じ方法で解析した。OS、確定奏効率、奏効期間及び安全性のサブグループ解析は、事前に規定した日本人集団に基づいて実施した。</p> <p><b>【安全性】</b>            有害事象名は MedDRA/J ver.26.0、重症度分類は CTCAE ver.5.0 に準じた。</p>

b. 患者背景 (FAS)

項目		ダトポタマブ デルクステカン群 (n=365)	医師選択治療群 (n=367)
		n (%)	
性別	女性	360 (98.6)	363 (98.9)
	男性	5 (1.4)	4 (1.1)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	55.5±11.62	54.8±11.09
人種	白人	180 (49.3)	170 (46.3)
	アジア人	146 (40.0)	152 (41.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (1.1)	7 (1.9)
	その他	3 (0.8)	6 (1.6)
	不明	32 (8.8)	32 (8.7)
地域	米国、カナダ、欧州	186 (51.0)	182 (49.6)
	その他	179 (49.0)	185 (50.4)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	64.89±15.318	65.35±15.856 <sup>a)</sup>
ECOG PS	0	197 (54.0)	220 (59.9)
	1	165 (45.2)	145 (39.5)
	2	3 (0.8)	1 (0.3)
	欠測	0 (0.0)	1 (0.3)
手術不能又は再発癌治療歴	細胞障害性化学療法	365 (100)	366 (99.7)
	内分泌療法	322 (88.2)	326 (88.8)
	標的療法	312 (85.5)	309 (84.2)
	免疫療法	16 (4.4)	13 (3.5)
	PARP 阻害剤	8 (2.2)	16 (4.4)
	ADC	1 (0.3)	4 (1.1)
	その他	24 (6.6)	24 (6.5)
CDK4/6 阻害剤治療歴	あり	304 (83.3)	300 (81.7)
	なし	61 (16.7)	67 (18.3)

前治療の化学療法	レジメン数	1	229 (62.7)	225 (61.3)
		2	135 (37.0)	141 (38.4)
		3	1 (0.3)	0 (0.0)
		4	0 (0.0)	1 (0.3)
	細胞障害性化学療法	タキサン系薬剤	295 (80.8)	296 (80.7)
		経口フッ化ピリミジン類似体	256 (70.1)	243 (66.2)
		ナイトロジェンマスタード類似体	238 (65.2)	235 (64.0)
		アントラサイクリン系薬剤	228 (62.5)	239 (65.1)
		白金化合物	47 (12.9)	48 (13.1)
		ビンカルカロイド系悪性腫瘍薬	30 (8.2)	38 (10.4)
その他の抗悪性腫瘍薬		25 (6.8)	36 (9.8)	
葉酸類似体	21 (5.8)	15 (4.1)		
その他	6 (1.6)	8 (2.2)		

a) n=366

データカットオフ日：2023年7月17日

## c. 投与状況（安全性解析対象集団）

項目		安全性解析対象集団 (n=711)	
		ダトポタマブ デルクステカン群 (n=360)	医師選択治療群 (n=351)
投与期間 <sup>a)</sup> (月)	中央値 (最小値～最大値)	6.7 (0.7～15.6)	4.1 (0.2～17.4)
サイクル数	中央値 (最小値～最大値)	9.0 (1～23)	6.0 (1～20)
相対用量強度 (%)	中央値 (最小値～最大値)	100.00 (0.0～108.3)	87.50 (0.0～138.9)

a) ダトポタマブ デルクステカン：(最小値 (最終投与日+20、死亡日、データカットオフ日) - 初回投与日+1) / (365.25/12)、カペシタビン：(最小値 (最終投与日、死亡日、データカットオフ日) - 初回投与日+1) / (365.25/12)、ゲムシタビン、エリプリンメシル酸塩、ビノレルビン：(最小値 (最終投与日+6 又は 13、死亡日、データカットオフ日) - 初回投与日+1) / (365.25/12)

データカットオフ日：2023年7月17日

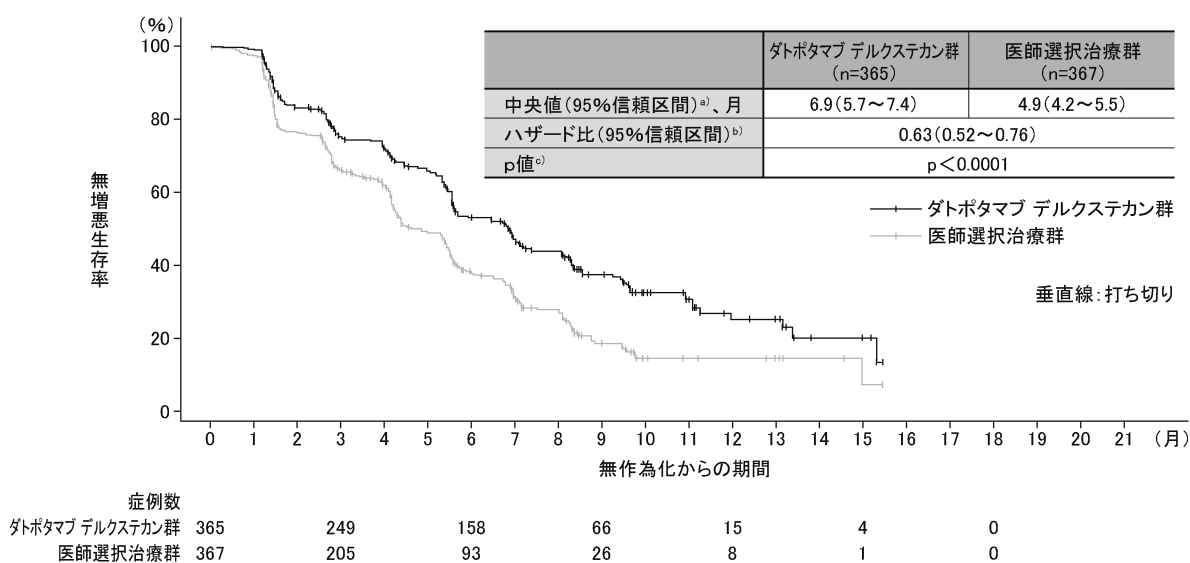
d. 結果（データカットオフ日：2023年7月17日）

有効性

i) BICR 評価に基づく PFS (FAS) [主要評価項目]

BICR 評価に基づく PFS の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 6.9 カ月（95%信頼区間：5.7～7.4 カ月）、医師選択治療群で 4.9 カ月（95%信頼区間：4.2～5.5 カ月）であった。ハザード比は 0.63（95%信頼区間：0.52～0.76）であり、医師選択治療群と比較してダトポタマブ デルクステカン群で統計学的に有意な延長が認められ、ダトポタマブ デルクステカン群の優越性が検証された（層別 log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、有意水準 [両側]：0.01）。

BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



- a) Kaplan-Meier 法
- b) 層別 Cox 比例ハザードモデル
- c) 層別 log-rank 検定（有意水準 [両側]：0.01）

BICR 評価に基づく PFS (FAS)

項目	ダトポタマブ デルクステカン群 (n=365)	医師選択治療群 (n=367)
イベント発現患者、n (%)	212 (58.1)	235 (64.0)
PD	201 (55.1)	218 (59.4)
死亡	11 (3.0)	17 (4.6)
イベント発現なしの患者（打ち切り例）、n (%)	153 (41.9)	132 (36.0)
PFS 中央値 (95%信頼区間) <sup>a)</sup> 、月	6.9 (5.7~7.4)	4.9 (4.2~5.5)
層別 Cox ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b)</sup>	0.63 (0.52~0.76)	
層別 log-rank 検定による p 値 <sup>c)</sup>	<0.0001	
無増悪生存率 <sup>a)</sup> 、%		
3 カ月 (95%信頼区間)	75.5 (70.6~79.7)	66.4 (61.1~71.2)
6 カ月 (95%信頼区間)	53.3 (47.7~58.5)	38.5 (32.8~44.1)
9 カ月 (95%信頼区間)	37.5 (31.9~43.2)	18.7 (13.8~24.3)
12 カ月 (95%信頼区間)	25.5 (18.8~32.7)	14.6 (9.8~20.2)
15 カ月 (95%信頼区間)	20.3 (12.5~29.4)	7.3 (1.1~21.9)

- a) Kaplan-Meier 法
- b) 層別 Cox 比例ハザードモデル
- c) 層別 log-rank 検定（有意水準 [両側]：0.01）

**ii) OS (FAS) [主要評価項目]**

OS (FAS) の 1 回目の中間解析までに認められたイベント数は、ダトポタマブ デルクステカン群で 80 件 (21.9%)、医師選択治療群で 91 件 (24.8%) であった。中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 16.1 カ月 (95%信頼区間: 16.1 カ月~推定不能、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群では到達していなかった (95%信頼区間: 16.5 カ月~推定不能、Kaplan-Meier 法)。ハザード比は 0.84 (95%信頼区間: 0.62~1.14、層別 Cox 比例ハザードモデル) であり、医師選択治療群に対するダトポタマブ デルクステカン群の優越性は検証されなかった (層別 log-rank 検定:  $p=0.2615$ 、有意水準: 0.000608)。

**iii) 治験責任医師評価に基づく PFS (FAS) [副次評価項目]**

治験責任医師評価に基づく PFS の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 6.9 カ月 (95%信頼区間: 5.9~7.1 カ月、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 4.5 カ月 (95%信頼区間: 4.2~5.5 カ月、Kaplan-Meier 法) で、ハザード比は 0.64 (95%信頼区間: 0.53~0.76、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。

**iv) BICR 評価に基づく確定奏効率 (FAS) [副次評価項目]**

BICR 評価に基づく確定奏効率は、ダトポタマブ デルクステカン群で 36.44% (365 例中 133 例、95%信頼区間: 31.49~41.61%、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 22.89% (367 例中 84 例、95%信頼区間: 18.69~27.53%、Clopper-Pearson 法) であった。ロジスティック回帰モデルを用いた調整済みの値はそれぞれ 36.21% (95%信頼区間: 31.40~41.31%)、22.56% (95%信頼区間: 18.55~27.15%) でオッズ比は 1.95 (95%信頼区間: 1.41~2.71) であった。

**v) BICR 評価に基づく奏効期間 (FAS) [副次評価項目]**

BICR 評価に基づく奏効期間の中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 6.7 カ月 (95%信頼区間: 5.6~9.8 カ月、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 5.7 カ月 (95%信頼区間: 4.9~6.8 カ月、Kaplan-Meier 法) であった。

効果発現 (奏効) までの期間の中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 2.7 カ月、医師選択治療群で 2.6 カ月であった。

**vi) BICR 評価に基づく病勢コントロール率 (FAS) [副次評価項目]**

BICR 評価に基づく 12 週時の病勢コントロール率は、ダトポタマブ デルクステカン群で 75.34% (365 例中 275 例、95%信頼区間: 70.59~79.68%、Clopper-Pearson 法)、医師選択治療群で 63.76% (367 例中 234 例、95%信頼区間: 58.61~68.69%、Clopper-Pearson 法) であった。ロジスティック回帰モデルを用いた調整済みの値はそれぞれ 75.62% (95%信頼区間: 70.93~79.77%)、63.95% (95%信頼区間: 58.87~68.73%) で、オッズ比は 1.75 (95%信頼区間: 1.27~2.42) であった。

**vii) TFST (FAS) [副次評価項目]**

TFST の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 8.2 カ月 (95%信頼区間: 7.4~8.9 カ月、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 5.0 カ月 (95%信頼区間: 4.6~5.7 カ月、Kaplan-Meier 法) であり、ハザード比は 0.53 (95%信頼区間: 0.45~0.64、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。また、後治療を受けた患者はダトポタマブ デルクステカン群で 187 例 (51.2%)、医師選択治療群で 248 例 (67.6%) であった。

viii) TSST (FAS) [副次評価項目]

TSST の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 13.3 ヶ月 (95%信頼区間: 11.4 ヶ月~推定不能、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 11.5 ヶ月 (95%信頼区間: 10.3~13.1 ヶ月、Kaplan-Meier 法) であり、ハザード比は 0.75 (95%信頼区間: 0.59~0.96、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。また、2 回目の後治療を受けた患者はダトポタマブ デルクステカン群で 62 例 (17.0%)、医師選択治療群で 71 例 (19.3%) であった。

ix) 治験責任医師評価に基づく PFS2 (FAS) [副次評価項目]

治験責任医師評価に基づく PFS2 の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 12.7 ヶ月 (95%信頼区間: 11.1 ヶ月~推定不能、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 10.4 ヶ月 (95%信頼区間: 9.5~12.6 ヶ月、Kaplan-Meier 法) であり、ハザード比は 0.71 (95%信頼区間: 0.55~0.92、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。

x) EORTC QLQ-C30 に基づく疼痛及び身体機能並びに GHS/QOL の悪化までの期間 (TTD) [副次評価項目]

**疼痛の TTD**

疼痛の TTD の中央値 (FAS) はダトポタマブ デルクステカン群で 3.5 ヶ月、医師選択治療群で 2.8 ヶ月であり、ハザード比は 0.85 (95%信頼区間: 0.68~1.07、層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。疼痛が悪化した患者は、ダトポタマブ デルクステカン群で 150 例 (41.1%)、医師選択治療群で 141 例 (38.4%) であった。

**身体機能の TTD**

身体機能の TTD の中央値 (FAS) はダトポタマブ デルクステカン群で 5.6 ヶ月、医師選択治療群で 3.5 ヶ月であり、ハザード比は 0.77 (95%信頼区間: 0.61~0.99、層別 Cox 比例ハザードモデル) あった。身体機能が悪化した患者は、ダトポタマブ デルクステカン群で 129 例 (35.3%)、医師選択治療群で 131 例 (35.7%) であった。

**GHS/QOL の TTD**

GHS/QOL の TTD の中央値 (FAS) はダトポタマブ デルクステカン群で 3.4 ヶ月、医師選択治療群で 2.1 ヶ月であり、ハザード比は 0.85 (95%信頼区間: 0.68~1.06、層別 Cox 比例ハザードモデル) あった。GHS/QOL が悪化した患者は、ダトポタマブ デルクステカン群で 160 例 (43.8%)、医師選択治療群で 147 例 (40.1%) あった。

**サブグループ解析 (FAS、日本人集団 (日本で組み入れられた患者))**

i) BICR 評価に基づく PFS [主要評価項目]

日本人集団の BICR 評価に基づく PFS の中央値は、ダトポタマブ デルクステカン群で 5.6 ヶ月 (95%信頼区間: 4.2~7.0 ヶ月、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で 5.4 ヶ月 (95%信頼区間: 2.8~7.2 ヶ月、Kaplan-Meier 法) であり、ハザード比は 0.79 (95%信頼区間: 0.45~1.37、非層別 Cox 比例ハザードモデル) であった。

ii) OS [主要評価項目]

日本人集団における OS の 1 回目の中間解析までに認められたイベント数は、ダトポタマブ デルクステカン群で 9 件 (28.1%)、医師選択治療群で 6 件 (15.8%) であった。中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 15.0 ヶ月 (95%信頼区間: 11.4 ヶ月~推定不能、Kaplan-Meier 法)、医師選択治療群で

13.8 ヶ月（95%信頼区間：13.8 ヶ月～推定不能、Kaplan-Meier 法）で、ハザード比は 1.49（95%信頼区間：0.53～4.51、非層別 Cox 比例ハザードモデル）であった。

### iii) BICR 評価に基づく確定奏効率 [副次評価項目]

日本人集団の BICR 評価に基づく確定奏効率はダトポタマブ デルクステカン群で 40.63%（95%信頼区間：25.26～58.08%、Clopper-Pearson 法）、医師選択治療群で 26.32%（95%信頼区間：14.78～42.37%、Clopper-Pearson 法）であり、オッズ比は 1.92（95%信頼区間：0.70～5.37、ロジスティック回帰モデル）であった。

### iv) BICR 評価に基づく奏効期間及び効果発現までの期間 [副次評価項目]

日本人集団の BICR 評価に基づく奏効期間の中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 4.2 ヶ月（95%信頼区間：4.2%～推定不能、Kaplan-Meier 法）、医師選択治療群で 4.2 ヶ月（95%信頼区間：2.1～7.1 ヶ月、Kaplan-Meier 法）であった。

効果発現までの期間の中央値はダトポタマブ デルクステカン群で 1.5 ヶ月、医師選択治療群で 2.7 ヶ月であった。

### 安全性（安全性解析対象集団）

副作用はダトポタマブ デルクステカン群 360 例のうち 93.6%（337 例）、医師選択治療群 351 例のうち 86.3%（303 例）に認められた。

主な副作用は、ダトポタマブ デルクステカン群で悪心 51.1%（184 例）、口内炎 50.0%（180 例）、脱毛症 36.4%（131 例）、疲労 23.6%（85 例）、ドライアイ 21.7%（78 例）等、医師選択治療群で好中球減少症 24.2%（85 例）、悪心 23.6%（83 例）、脱毛症、好中球数減少各 20.5%（72 例）等であった。Grade3 以上の副作用はダトポタマブ デルクステカン群の 20.8%（75 例）、医師選択治療群の 44.7%（157 例）に認められた。その内訳はダトポタマブ デルクステカン群で口内炎 6.4%（23 例）、疲労 1.7%（6 例）、悪心 1.4%（5 例）等、医師選択治療群で好中球減少症 17.1%（60 例）、好中球数減少 14.8%（52 例）、白血球数減少 4.0%（14 例）、白血球減少症 2.8%（10 例）、口内炎 2.6%（9 例）、発熱性好中球減少症 2.3%（8 例）、疲労、貧血、手掌・足底発赤知覚不全症候群各 2.0%（7 例）等であった。

重篤な副作用は、ダトポタマブ デルクステカン群の 5.8%（21 例）、医師選択治療群の 9.1%（32 例）に認められた。その内訳はダトポタマブ デルクステカン群で肺臓炎 0.8%（3 例）、不全片麻痺、尿路感染各 0.6%（2 例）等、医師選択治療群で発熱性好中球減少症 1.4%（5 例）、好中球数減少、血小板数減少各 0.6%（2 例）等であった。

投与中止に至った副作用は、ダトポタマブ デルクステカン群の 2.5%（9 例）、医師選択治療群の 2.6%（9 例）に認められた。その内訳はダトポタマブ デルクステカン群で ILD 0.8%（3 例）、肺臓炎、疲労各 0.6%（2 例）、ドライアイ、気管支痙攣、肛門の炎症、口内炎各 0.3%（1 例）、医師選択治療群で結核性髄膜炎、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、狭心症、好中球減少性大腸炎、肝機能異常各 0.3%（1 例）であった。

死亡に至った副作用はダトポタマブ デルクステカン群では認められず、医師選択治療群では発熱性好中球減少症 0.3%（1 例）に認められた。

**サブグループ解析（安全性解析対象集団、日本人集団（日本で組み入れられた患者））**

日本人集団における副作用はダトポタマブ デルクステカン群 31 例のうち 100%（31 例）、医師選択治療群 38 例のうち 89.5%（34 例）に認められた。

主な副作用はダトポタマブ デルクステカン群で悪心 67.7%（21 例）、口内炎 54.8%（17 例）、脱毛症 35.5%（11 例）、便秘 22.6%（7 例）等、医師選択治療群で好中球数減少 47.4%（18 例）、悪心 31.6%（12 例）、白血球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群各 23.7%（9 例）、口内炎、倦怠感各 21.1%（8 例）等であった。

Grade3 以上の副作用はダトポタマブ デルクステカン群の 22.6%（7 例）、医師選択治療群の 55.3%（21 例）に認められた。その内訳はダトポタマブ デルクステカン群で倦怠感 6.5%（2 例）、貧血、末梢性感覚ニューロパチー、咽頭の炎症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加各 3.2%（1 例）、医師選択治療群で好中球数減少 36.8 例（14 例）、白血球数減少 13.2%（5 例）、好中球減少症 7.9%（3 例）等であった。

重篤な副作用はダトポタマブ デルクステカン群で発熱 3.2%（1 例）、医師選択治療群で口内炎、肝機能異常各 2.6%（1 例）であった。

投与中止に至った副作用はダトポタマブ デルクステカン群で ILD 3.2%（1 例）、医師選択治療群で肝機能異常 2.6%（1 例）であった。

死亡に至った副作用は両群で認められなかった。

**2) 安全性試験**

該当資料なし

**(5)患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6)治療的使用**

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

**(7)その他**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 TROP-2 ヒト化モノクローナル抗体薬物複合体、トポイソメラーゼ I 阻害薬

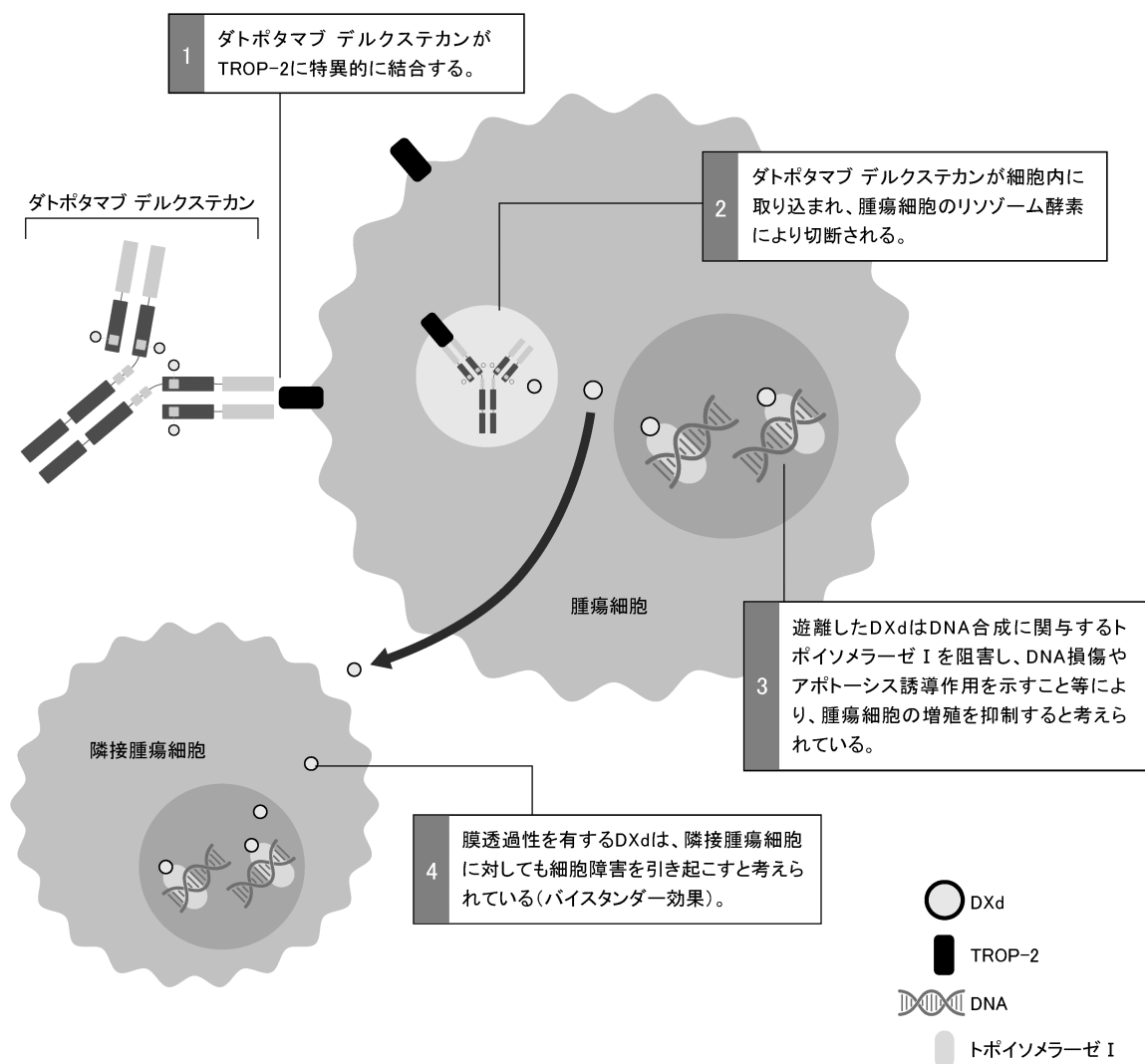
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

ダトポタマブ デルクステカンは、TROP-2 に対するヒト化モノクローナル抗体にトポイソメラーゼ I 阻害活性を有する DXd を、ペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (ADC) である。また、1 抗体あたりの薬物抗体比 (DAR) は約 4 である。

ダトポタマブ デルクステカンは、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、腫瘍細胞内のリソゾーム酵素でリンカーが特異的に切断され、DXd が遊離し、DNA 合成に関与するトポイソメラーゼ I を阻害することで、DNA 損傷やアポトーシスを誘導して腫瘍細胞の増殖を抑制する<sup>6,7)</sup>。



## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験①ヒト TROP ファミリータンパク質に対する結合親和性 (*in vitro*)

ダトポタマブ デルクステカン は TROP-2 に特異的に結合したが、上皮細胞接着分子 (EpCAM) に対して結合しなかった。陰性対照 <sup>a)</sup> は、EpCAM 及び TROP-2 のいずれにも結合しなかった。以上の結果より、ダトポタマブ デルクステカン はヒト TROP-2 に対して特異的な結合親和性を示した。

ヒト TROP ファミリータンパク質に対する結合活性 (*in vitro*)

	結合活性 ( $A_{450}^{b)}$ )	
	EpCAM	TROP-2
ダトポタマブ デルクステカン	$-0.037 \pm 0.016$	$3.183 \pm 0.049$
陰性対照 <sup>a)</sup>	$0.030 \pm 0.036$	$0.032 \pm 0.034$

平均値±標準偏差、n=3

a) isotype control IgG-DXd (ヒト化 IgG1 アイソタイプ対照モノクローナル抗体とダトポタマブ デルクステカンと同じ薬物、リンカーを結合した対照 ADC)

b) 450nm における吸光度

【方法】 遺伝子組換えヒト TROP ファミリータンパク質である EpCAM 及び TROP-2 に対するダトポタマブ デルクステカンの結合親和性を酵素免疫測定法 (ELISA) で評価した。

②他動物種 TROP-2 相同タンパク質に対する種間交差反応性及び結合親和性 (*in vitro*)

マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP-2 に対するダトポタマブ デルクステカンの解離定数 ( $EC_{50}$ ) は下表のとおりであった。ダトポタマブ デルクステカンはカニクイザル TROP-2 とヒト TROP-2 に対して同程度の結合親和性を示した。

マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP-2 に対する解離定数 ( $EC_{50}$ ) (*in vitro*)

	$EC_{50}$ (ng/mL)	95%信頼区間
ヒト TROP-2	110.42	80.32~151.79
カニクイザル TROP-2	97.65	77.70~122.72
マウス TROP-2	4,002.22	0.00~183,369,582,883.77
ラット TROP-2	算出不能	-
陰性対照 <sup>a)</sup>	8,236.61	0.00~2,466,921,608,985.25

a) pFLAG-myc-CMV-19\_DEST

【方法】 マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP-2 を過剰発現させた CHO-K1 細胞に対するダトポタマブ デルクステカンの種間交差反応性及び結合親和性を ELISA で評価した。

③ヒト癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性 (*in vitro*)

ダトポタマブ デルクステカン は TROP-2 発現細胞株 CFPAC-1 及び BxPC-3 に対して細胞増殖抑制活性を示したが、TROP-2 非発現細胞株 Calu-6 に対しては細胞増殖抑制活性を示さなかった。ダトポタマブ 及び陰性対照 <sup>a)</sup> は、これらすべての細胞株に対し、生細胞率を 50%未満に低下させるような細胞増殖抑制活性を示さなかった。CFPAC-1、BxPC-3、及び Calu-6 は DXd に感受性を示した。以上の結果より、ダトポタマブ デルクステカン は TROP-2 発現ヒト癌細胞に対し、TROP-2 依存性の細胞増殖抑制活性を示した。

## ヒト癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性と TROP-2 発現

細胞株	IC <sub>50</sub>				TROP-2 発現 (rMFI <sup>b)</sup> )
	ダトポタマブ デルクステカン (ng/mL)	ダトポタマブ (ng/mL)	陰性対照 <sup>a)</sup> (ng/mL)	DXd (nmol/L)	
CFPAC-1	706	≥20,000	≥20,000	2.82	22.1
BxPC-3	74.6	≥20,000	≥20,000	1.58	47.9
Calu-6	≥20,000	≥20,000	≥20,000	1.15	1.1

a) isotype control IgG-DXd

b) 蛍光強度の相対幾何平均

【方法】 ヒト膵腺癌細胞株 (CFPAC-1 及び BxPC-3)、並びにヒト未分化癌細胞株 Calu-6 に対するダトポタマブ デルクステカンの細胞増殖抑制活性を評価した。各癌細胞株に対してダトポタマブ デルクステカン、ダトポタマブ、陰性対照を終濃度が 0.305~20,000ng/mL、もしくは DXd を終濃度が 0.0153~1000nmol/L となるように添加し、6 日間培養後の生細胞数を CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay によって測定した。各癌細胞株の TROP-2 発現はフローサイトメトリー分析によって定量した。

④DXd のヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

DXd はヒト DNA トポイソメラーゼ I による超らせん型 DNA の緩和を濃度依存的に阻害し (IC<sub>50</sub>=3581.19nmol/L)、DXd がヒト DNA トポイソメラーゼ I に対して阻害活性を有することが示された。

【方法】 DXd のヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性を DNA 超らせん緩和測定法によって検討した。遺伝子組換えヒト DNA トポイソメラーゼ I を 78.125~20,000nmol/L の DXd と 5 分間反応させた後、超らせん型 DNA を加えて 37°C で 30 分間反応させた。アガロースゲル電気泳動後に超らせん型 DNA の量を定量した。

⑤抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)

ダトポタマブ デルクステカン及び陰性対照の EC<sub>50</sub>並びに最大効果 (E<sub>max</sub>) は下表のとおりであり、陰性対照<sup>a)</sup>は ADCC 活性を示さず、ダトポタマブ デルクステカンはヒト末梢血単核球 (PBMC) の存在下でヒト肺癌細胞株 NCI-H322 (フローサイトメトリー分析により TROP-2 発現を確認) に対して ADCC 活性を示した。

ヒト PBMC 存在下の ADCC 活性 (*in vitro*)

		サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3
ダトポタマブ デルクステカン	EC <sub>50</sub> , ng/mL (95%信頼区間)	206 (9.09~4,660)	10.8 (6.97~16.8)	5.27 (4.26~6.52)
	E <sub>max</sub> , %	25.1	32.9	64.1
陰性対照 <sup>a)</sup>	EC <sub>50</sub> , ng/mL (95%信頼区間)	1060 (0.00390~ 291000000)	329 (77.0~1400)	38.3 (8.09~182)
	E <sub>max</sub> , %	3.13	2.20	3.69

a) isotype control IgG-DXd

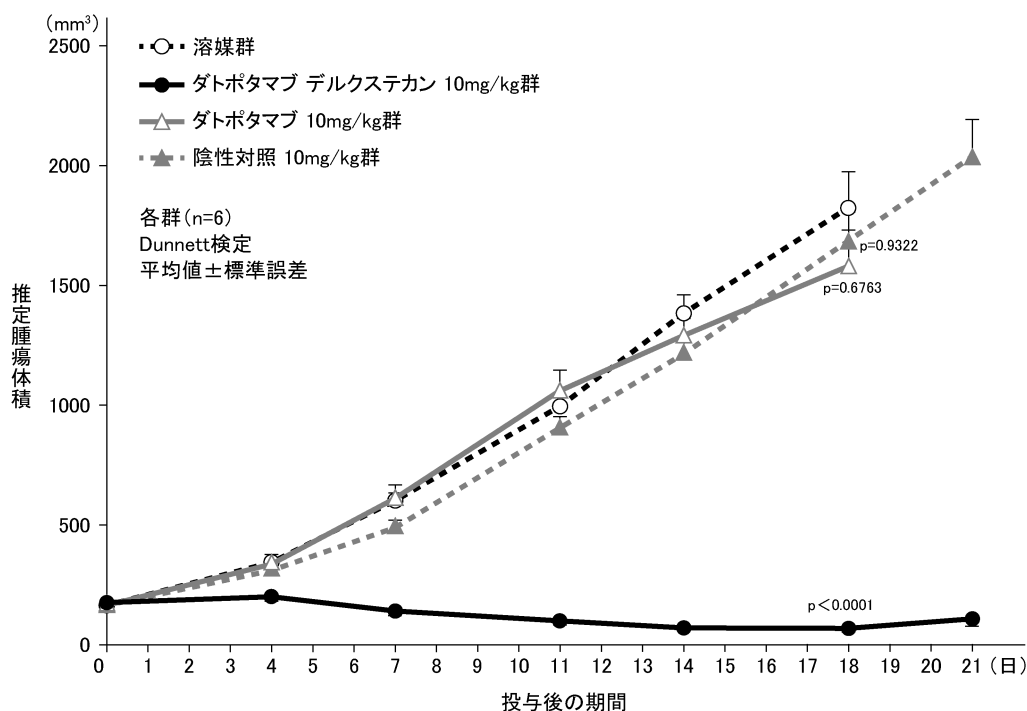
【方法】 健康人 3 例の血液からそれぞれ分離したヒト PBMC をエフェクター細胞、ヒト肺癌細胞株 NCI-H322 をターゲット細胞として、ダトポタマブ デルクステカン及び陰性対照の ADCC 活性を評価した。エフェクター細胞と <sup>51</sup>Cr で標識したターゲット細胞に、ダトポタマブ デルクステカン又は陰性対照を終濃度が 0.0169~3,000ng/mL となるように添加し、培養 4 時間後、ターゲット細胞から遊離した放射線量に基づき ADCC 活性を算出した。

2) *In vivo* 試験

乳癌細胞移植マウスモデルにおける抗腫瘍活性（マウス）<sup>14)</sup>

ダトポタマブ デルクステカン は 10mg/kg の投与で腫瘍増殖を有意に抑制し、18 日後の腫瘍増殖抑制率は 96.1%であった ( $p < 0.0001$ 、対溶媒群、Dunnett 検定)。ダトポタマブ及び陰性対照 a) は腫瘍増殖をそれぞれ 13.6%及び 7.8%抑制した (それぞれ  $p = 0.6763$  及び  $p = 0.9322$ 、対溶媒群、Dunnett 検定)。また、ダトポタマブ デルクステカンは、ダトポタマブ及び陰性対照 a) に比べ腫瘍増殖を有意に抑制した ( $p < 0.0001$ 、Student の *t* 検定、18 日後)。HCC1806 腫瘍 (全 3 検体) の TROP-2 発現スコアはいずれも IHC3+であった。

乳癌細胞移植マウスモデルでのダトポタマブ デルクステカンの抗腫瘍活性



グラフ中の p 値は対溶媒群の結果を示す。

【方法】 ヒト乳癌細胞株 HCC1806 を皮下移植した雌ヌードマウスを用いて、ダトポタマブ デルクステカンの抗腫瘍活性を検討した。皮下移植 11 日後に推定腫瘍体積に基づき胆癌マウスを溶媒群及び治療群 (各群 6 例) に割り付けし、ダトポタマブ デルクステカン、ダトポタマブ、陰性対照 a) を 10mg/kg の用量でマウスに単回静脈内投与した。各マウスの腫瘍径 (短径・長径) 及び体重を投与 21 日後まで測定し、推定腫瘍体積及び体重変化を算出した。HCC1806 腫瘍の TROP-2 の発現量を IHC で測定した。

a) isotype control IgG-DXd

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1)治療上有効な血中濃度

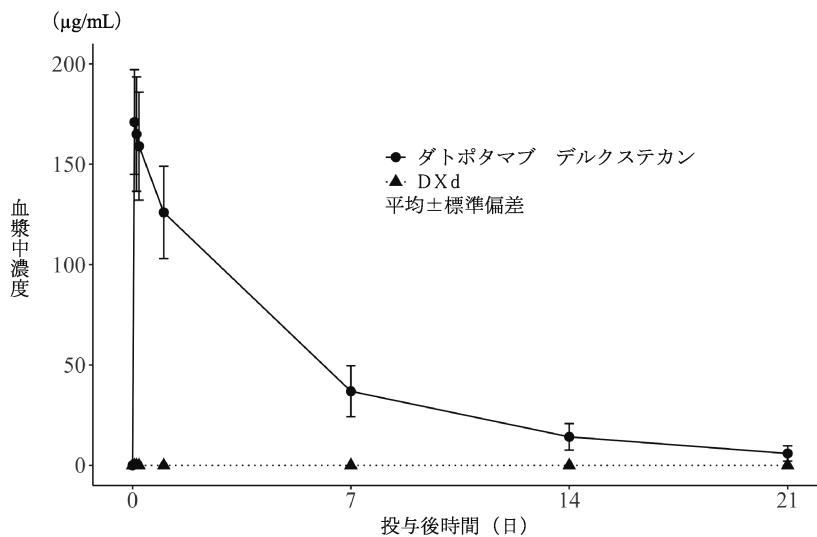
該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（TP01 試験）<sup>15)</sup>

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患者 41 例（日本人 6 例を含む）にダトポタマブ デルクステカン 6.0mg/kg を 90 分間点滴静注したときのダトポタマブ デルクステカン及び DXd の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった。

単回投与時のダトポタマブ デルクステカン及び DXd の血漿中濃度推移図



単回投与時のダトポタマブ デルクステカン及び DXd の薬物動態パラメータ

ダトポタマブ デルクステカン (n = 41)					
C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>tau</sub> (µg·日/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/日/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
172 (28.6)	1.97 (1.62~5.02)	796 (203)	4.93 (1.35)	7.79 (2.80)	46.0 (8.33)
DXd (n = 41)					
C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>tau</sub> (ng·日/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/日/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
4.71 (9.97)	22.1 (2.83~193)	22.3 <sup>a)</sup> (10.1)	5.83 <sup>b)</sup> (1.15)	—	—

平均値（標準偏差）、T<sub>max</sub>：中央値（最小値～最大値）

AUC<sub>tau</sub>：投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態下の分布容積

a) n=37

b) n=36

2) 反復投与 (TP01 試験) <sup>15)</sup>

NSCLC 患者<sup>注)</sup> 50 例 (日本人 12 例を含む) にダトポタマブ デルクステカン 6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注 (3 回投与) したときのダトポタマブ デルクステカンの AUC の累積係数は 1.29 であった。

反復投与時のダトポタマブ デルクステカン及び DXd の薬物動態パラメータ

			C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>tau</sub> (µg・日/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/日/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
ダトポタマブ デルクステカン	サイクル 1	n	50	50	49	48	46	46
			148 (29.9)	2.03 (1.65~192)	677 (279)	4.82 (0.975)	9.45 (2.66)	59.1 (12.3)
	サイクル 3	n	31	31	31	31	31	28
			160 (34.4)	0.900 (0.633~ 7.07)	861 (251)	5.55 (1.15)	7.62 (2.46)	56.8 (15.8)
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng・日/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/日/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
DXd	サイクル 1	n	50	50	45	44	—	—
			3.13 (2.23)	23.2 (3.05~94.5)	19.2 (6.74)	5.50 (0.851)	—	—
	サイクル 3	n	31	31	29	29	—	—
			2.63 (0.918)	7.23 (4.83~51.2)	19.2 (6.51)	6.88 (1.55)	—	—

平均値 (標準偏差)、T<sub>max</sub> は中央値 (最小値~最大値)

AUC<sub>tau</sub> : 投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL : 全身クリアランス、V<sub>ss</sub> : 定常状態下の分布容積

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

CYP3A4 阻害剤及び OATP1B 阻害剤による薬物動態への影響

ダトポタマブ デルクステカンの薬物動態に及ぼすイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用並びに P 糖タンパク (P-gp) 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) 阻害作用を有する薬剤 <sup>16)</sup>) 又はリトナビル (強い CYP3A 阻害作用並びに P-gp、BCRP 及び有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B 阻害作用を有する薬剤 <sup>17)</sup>) の影響を、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにて検討した。その結果、ダトポタマブ デルクステカン 6.0mg/kg 単独投与時に対するイトラコナゾール及びリトナビル併用投与時の DXd の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.21 及び 1.32 と予測された (白人の癌患者におけるシミュレーション) <sup>18)</sup>。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出 : ノンコンパートメント解析

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

「Ⅶ.1.(2) 1) 単回投与 (TP01 試験)」及び「Ⅶ.1.(2) 2) 反復投与 (TP01 試験)」参照

## (5)分布容積

「VII.1.(2) 1) 単回投与 (TP01 試験)」及び「VII.1.(2) 2) 反復投与 (TP01 試験)」参照

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

## (1)解析方法

ダトポタマブ デルクステカン：線形及び非線形クリアランスを有する 2-コンパートメントモデル

DXd：ダトポタマブ デルクステカンからの生成、線形クリアランスを有する 1-コンパートメントモデル

## (2)パラメータ変動要因

4 試験 (NSCLC、TNBC、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の再発乳癌患者) a) の 1,081 例から得られたダトポタマブ デルクステカン 11,735 点、DXd 11,723 点を用いて、ダトポタマブ デルクステカン及び DXd の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。

ダトポタマブ デルクステカンの①クリアランス、②中心コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、ベースラインのアルブミン、年齢、性別、及び実施国 (日本及び非日本)、②体重、性別が選択された。また、DXd の①クリアランス、②中心コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、ベースラインのアルブミン、AST、TBL、及び実施国 (米国/日本、欧州、及びその他の実施国)、②体重、性別が選択された。これらの共変量のダトポタマブ デルクステカン及び DXd の曝露への影響は代表的な患者と比較して概ね 0.8 倍～1.25 倍の範囲内であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

a) TROPION-Breast01 試験、TROPION-Lung01 試験、TROPION-Lung05 試験、TROPION-PanTumor01 試験

## 4. 吸 収

該当しない

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

## (2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

## (4)髄液への移行性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

## (5)その他の組織への移行性

## 1) 組織分布 (サル)

雄性カニクイザル (各時点 1 例) に  $[^{14}\text{C}]$  標識 DXd を  $1\text{mg/kg}$  ( $110\mu\text{Ci/kg}$ ) の用量で単回静脈内投与し、投与 1、8、24、48、及び 96 時間後の放射能の組織分布を定量全身オートラジオグラフィーによって評価した。投与 1 時間後の血漿中及び血液中  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ  $65.7$  及び  $39.6\text{ng equiv/g}$  であった。血漿中及び血液中の放射能は投与 96 時間後には定量下限よりも多く残留した。大部分の組織で  $T_{\text{max}}$  は投与 1 時間後であり、食道壁、肝臓、小腸壁、脾臓、胃壁 (腺)、腎臓 (腎髄質及び腎皮質) 以外のすべての組織の放射能は、投与 96 時間後には定量下限未満であった。高い放射能濃度 ( $>140\text{ng equiv/g}$  [血漿中

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

C<sub>max</sub> の約 2 倍] ) が大腸壁、小腸壁、盲腸粘膜、胆嚢、膀胱壁、腎臓（腎髄質及び腎皮質）、肝臓、褐色脂肪、色素沈着した皮膚、白色脂肪（鼠径部）、毛様体、精嚢、強膜、大動脈で認められ（42,357～146ng equiv/g）、前房、脳、角膜、水晶体、下垂体、脊髄、硝子体液中の放射能は、いずれの時点でも定量下限未満であった。

[<sup>14</sup>C] 標識 DXd の単回静脈内投与後の組織中放射能濃度（サル）

組織	[ <sup>14</sup> C] 標識 DXd 由来放射能濃度(ng equiv/g)				
	1 時間後	8 時間後	24 時間後	48 時間後	96 時間後
血漿 <sup>a)</sup>	65.7	12.2	10.4	6.00	3.23
血液 <sup>a)</sup>	39.6	7.30	5.23	4.01	3.14
血液(心臓)	74.8	11.7	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
副腎皮質	101	18.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
副腎	102	18.3	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
副腎髄質	98.7	18.0	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
大動脈	146	7.72	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
胆汁(胆嚢内)	86,485	22,405	1138	545	定量下限未満
骨(大腿骨)	15.3	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
骨髄(大腿骨)	33.2	14.8	11.9	9.53	定量下限未満
脳(全体)	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
褐色脂肪	346	11.6	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
盲腸内容物	59.4	91,853	42,171	684	46.2
盲腸粘膜	91.7	329	11,441	763	定量下限未満
精巣上部	98.1	112	9.37	定量下限未満	定量下限未満
食道壁	85.2	42.0	28.4	18.4	7.85
眼窩外涙腺	86.0	28.3	26.7	9.83	定量下限未満
眼球-前房	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-脈絡膜	130	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-毛様体	227	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-角膜	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-虹彩	15.9	定量下限未満	サンプルなし	定量下限未満	サンプルなし
眼球-水晶体	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-網膜	75.5	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-強膜	179	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-ぶどう膜	132	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-硝子体	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼球-全体	26.0	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
胆嚢	4714	189	174	20.2	定量下限未満
心臓	50.6	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼窩内涙腺	16.7	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
腎臓	799	142	202	96.4	74.8
腎皮質	875	193	242	133	104
腎髄質	471	52.1	128	13.9	11.9
大腸内容物	30.0	95,531	64,194	750	57.9
大腸壁	96.7	1682	42,357	定量下限未満	定量下限未満
肝臓	497	69.5	43.5	17.5	20.2
肺	84.0	13.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
リンパ節(頸部)	57.1	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
髄膜	41.7	13.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
筋肉(大腿)	30.1	14.7	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
鼻甲介	71.0	11.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
口腔粘膜	91.3	93.8	25.6	17.1	定量下限未満
眼窩	72.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
脾臓	103	29.6	61.6	10.7	定量下限未満
色素沈着した皮膚	296	36.1	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満

組織	[ <sup>14</sup> C] 標識 DXd 由来放射能濃度(ng equiv/g)				
	1 時間後	8 時間後	24 時間後	48 時間後	96 時間後
下垂体	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
前立腺	73.2	24.4	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
唾液腺	95.7	14.1	11.2	定量下限未満	定量下限未満
精囊	80.3	201	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
小腸内容物	85,245	1207	138	53.1	15.2
小腸壁	31,436	1418	46.2	14.4	10.4
脊髄	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
脾臓	53.4	19.9	11.3	10.9	7.49
胃内容物	28,042	18.9	603	3032	定量下限未満
胃壁 (腺)	120	20.8	49.1	19.2	7.60
胃壁 (非腺)	64.7	6.99	7.37	定量下限未満	定量下限未満
精巣	44.2	53.5	20.3	6.72	定量下限未満
胸腺	64.9	14.1	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
甲状腺	41.8	23.9	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
気管	69.2	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
膀胱内容物	20,989	1972	61.3	8.15	定量下限未満
膀胱壁	1247	1054	22.4	20.0	定量下限未満
白色脂肪 (鼠径部)	235	113	106	定量下限未満	定量下限未満

液体シンチレーションカウンターの定量下限 $\leq$ 1.26ng equiv/g (血漿) 又は $<$ 0.577ng equiv/g (血液)

定量全身オートラジオグラフィーの定量下限 $\leq$ 6.64ng equiv/g

a) 放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。

## 2) 血球移行率<sup>19)</sup>

ヒトの血液 (3 例) における [<sup>14</sup>C] 標識 DXd (10、30、100ng/mL) の *in vitro* における血球移行性を検討した。 [<sup>14</sup>C] 標識 DXd (10、30、100ng/mL) の放射能の *in vitro* 血球移行率及び血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 14.8%、13.0%、17.7%及び 0.60、0.59、0.62 であった。

## (6)血漿蛋白結合率<sup>20)</sup>

ヒトの血漿 (3 例) における DXd (10、30、100ng/mL) の血漿タンパク結合を、超遠心法により検討した。DXd (10、30、100ng/mL) の *in vitro* 血漿タンパク結合率は、それぞれ 98.0%、97.4%、及び 96.8%であった。

## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

#### ダトポタマブ デルクステカンの推定代謝経路

ダトポタマブ デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。DXd の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主として CYP3A が関与することが示された<sup>21)</sup> (*in vitro*)。

#### <動物データ (ラット)><sup>22)</sup>

非絶食下の雄性ラット (3 例) に [<sup>14</sup>C] 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与後、胆管カニューレ未挿入ラットの尿及び糞、並びに胆管カニューレ挿入ラットの胆汁を投与 2 日後まで採取し、ラジオ HPLC 及び LC-MS を用いて分析した。

尿中、糞中、及び胆汁中の主な放射性成分は DXd であった。

#### 尿中、糞中、胆汁中の代謝物 (ラット)

代謝物	分析試料中の割合 (%)			累積排泄率 (%)		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
DXd	86.4	87.7	89.0	23.4	61.1	63.7

### <動物データ (サル) ><sup>22)</sup>

雄性カニクイザルに [<sup>14</sup>C] 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与後、胆管カニューレ未挿入サル (3 例) の尿及び糞、並びに胆管カニューレ挿入サル (4 例) の胆汁を投与 4 日後まで採取し、マスバランスを評価した。尿中、糞中、胆汁中の代謝物の組成及び構造を解析するために、高放射能が確認された時点の試料 (尿及び胆汁は投与 0.25 日後まで、糞は投与 1 日後まで) を採取し、ラジオ HPLC 及び LC-MS を用いて解析した。尿中、糞中、及び胆汁中の主な放射性成分は DXd であった。

#### 尿中、糞中、胆汁中の DXd の組成 (サル)

代謝物	分析試料中の割合 (%)			累積排泄率 (%)		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
DXd	83.2	82.3	81.3	4.8	34.2	54.9

#### ダトポタマブ デルクステカンの血漿中安定性 (*in vitro*)

ヒト血漿中でダトポタマブ デルクステカン (終濃度 10 及び 100µg/mL) を 37°C で 21 日間インキュベートし、0、1、3、7、14、及び 21 日目に遊離した DXd 量を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法で測定した。ダトポタマブ デルクステカンから遊離した DXd の割合は、21 日後の時点で 10 及び 100µg/mL の濃度でそれぞれ 5.0% 及び 3.8% であった。

#### (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

##### 1) DXd の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

DXd の代謝に関与する CYP 分子種を推定するため、CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。DXd を遺伝子組換えヒト CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4、3A5 発現ミクロソームとともに 37°C、30 分間、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) の存在下でインキュベートした。また、DXd をヒト肝ミクロソームとともに 37°C、30 分間、NADPH の存在下、各 CYP 分子種特異的な阻害剤の存在下又は非存在下でインキュベートした。その後、生成した MAAA-1468a (DXd の酸化代謝物) を LC-MS/MS で定量し、各 CYP 分子種による生成及び阻害剤による阻害率を算出した。

CYP 発現ミクロソームを用いた評価から CYP1A2、2D6、3A4、3A5 が DXd の代謝に関与していることが示された。ヒト肝ミクロソーム及び各分子種特異的な阻害剤を用いた評価での各阻害率は、-1.3% (1A2)、3.7% (2B6)、16.3% (2C8)、-2.9% (2C9)、6.0% (2C19)、8.9% (2D6)、94.9% (3A4/5) であった。

##### 2) DXd の UGT に対する代謝安定性 (*in vitro*)

DXd をウリジン二リン酸グルクロン酸存在下でラット、サル、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT に対する DXd の代謝安定性を評価した。ラット、サル、ヒト肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベート後の未変化体 (DXd 又は SN-38<sup>a)</sup>) の残存率は下表の通りであり、DXd に対する UGT 代謝の寄与は少ないことが示された。

未変化体の残存率 (*in vitro*)

	未変化体の残存率 <sup>b)</sup> (%)				
	DXd 濃度			SN-38 <sup>a)</sup> 濃度	
	10ng/mL	100ng/mL	1,000ng/mL	100ng/mL	1,000ng/mL
ラット	98.2	99.6	96.1	19.2	25.0
サル	110.2	96.5	102.9	34.3	39.3
ヒト (野生型)	103.1	97.4	99.9	34.6	42.8
ヒト (UGT1A1*28/*28) ドナー1 <sup>c)</sup>	92.0	101.4	99.7	70.4	75.6
ヒト (UGT1A1*28/*28) ドナー2 <sup>c)</sup>	108.5	104.7	98.4	82.6	89.1

a) DXd の類薬であるイリノテカンの活性本体

b) 残存率 = (60 分間インキュベート後の DXd 又は SN-38 濃度平均値 [ng/mL]) / (インキュベートしていない DXd 又は SN-38 濃度平均値 [ng/mL]) × 100

c) 遺伝学的に UGT1A1 活性が低下しているドナー

3) DXd の CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A 活性に対する DXd (終濃度 0、0.05、0.1、0.5、1、5、10、50 $\mu$ mol/L) の阻害作用を、30 分間プレインキュベーションあり又はなしの条件で評価した。CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A に対する DXd の IC<sub>50</sub> 値は、プレインキュベーションの有無にかかわらず、いずれも 50 $\mu$ mol/L より高かったことから、50 $\mu$ mol/L の濃度まで可逆的及び時間依存的阻害作用はともに有さないことが示唆された。

4) DXd の CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用 (*in vitro*)

3 例のドナー由来の初代培養新鮮ヒト肝細胞中で、DXd (終濃度 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 $\mu$ mol/L) を 72 時間インキュベート後、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6 の mRNA レベル及び酵素活性 (テストステロンからの 6 $\beta$ -ヒドロキシテストステロン生成 [CYP3A4 活性]、フェナセチンからのアセトアミノフェン生成 [CYP1A2 活性]、ブプロピオンからのヒドロキシブプロピオン生成 [CYP2B6 活性]) を測定した。DXd は検討した最高濃度である 30 $\mu$ mol/L まで、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA 発現及び代謝活性に対する誘導作用を示さなかった。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## 7. 排 泄

## &lt;動物データ (ラット) &gt;

非絶食下の雄性ラット (3 例) に [<sup>14</sup>C] 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 7 日後までの放射能の尿中、糞中、及び呼気中排泄を液体シンチレーションカウンターにより評価した。

投与 2 日後までに、投与した放射能の 96.9% (尿中排泄率 27.1%、糞中排泄率 69.7%、呼気中排泄率 0.1%) が体内から排泄され、投与 7 日後までに、投与した放射能の 97.6% (尿中排泄率 27.2%、糞中排泄率 70.4%、呼気中排泄率 0.1%) が排泄された。

## &lt;動物データ (ラット) &gt;

胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性ラット (3 例) に [<sup>14</sup>C] 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 2 日後までの放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄を液体シンチレーションカウンターにより評価した。

投与 0.17 日後以内に投与した放射能の 71.3%が胆汁に排泄され、投与 1 日後までに、投与した放射能の 92.3% (胆汁中排泄率 71.5%、尿中排泄率 19.8%、糞中排泄率 1.0%) が体内から排泄された。投与 2 日後までに、投与した放射能の 96.3% (胆汁中排泄率 71.6%、尿中排泄率 21.9%、糞中排泄率 2.7%) が排泄された。

＜動物データ（サル）＞

雄性カニクイザル（3例）に<sup>14</sup>C 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 4 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄を液体シンチレーションカウンターにより評価した。

放射能は 61.8%が糞中に排泄され、5.4%が尿中に排泄された<sup>23)</sup>。

＜動物データ（サル）＞

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（4例）に<sup>14</sup>C 標識 DXd を 1mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 4 日後までの放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄を液体シンチレーションカウンターにより評価した。

放射能は 70.7%が胆汁に排泄され、4.8%が尿中に、0.1%が糞中に排泄された<sup>23)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

(1)DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、BSEP による輸送試験 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、有機カチオン/H<sup>+</sup>交換輸送担体 (MATE) 1、MATE2-K を介する<sup>14</sup>C 標識 DXd の取り込みを、典型的阻害剤の存在下又は非存在下で、これらのトランスポーターの発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP を介する<sup>14</sup>C 標識 DXd の経細胞輸送を、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。さらに、胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) を介した<sup>14</sup>C 標識 DXd の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で BSEP を発現した膜ベシクルを用いて評価した。

トランスポーター発現細胞を用いた輸送試験により、ミカエリス定数 (Km) 及び最大反応速度は、OATP1B1 では 13.3 $\mu$ mol/L 及び 252pmol/mg protein/min、MATE2-K では 19.0 $\mu$ mol/L 及び 240pmol/mg protein/min であった。OATP1B3 については、取り込みクリアランスは 0.3 $\mu$ mol/L 以上の濃度で飽和する傾向を示した。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、BSEP を介した輸送は認められなかった。Caco-2 細胞では<sup>14</sup>C 標識 DXd の P-gp 及び BCRP を介した方向性輸送が認められた。これらの結果より、DXd は、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、BCRP の基質となることが示唆された。

(2)新鮮肝細胞を用いた DXd の肝取り込み評価 (*in vitro*)

3 例の新鮮ヒト肝細胞中で、<sup>14</sup>C 標識 DXd (終濃度 1 $\mu$ mol/L) を OATP1B1/1B3 阻害剤 (リファンピシン) 存在下又は非存在下でインキュベートした後、取り込み固有クリアランス (CL<sub>uptake</sub>) を算出した。

<sup>14</sup>C 標識 DXd の肝細胞への取り込みは経時的に増加した。OATP1B1/1B3 阻害剤であるリファンピシン (150 $\mu$ mol/L) 存在下での CL<sub>uptake</sub> はリファンピシン非存在下に比べ 1/3.13~1/2.29 に減少した。これらの結果より、DXd の肝取り込みには OATP1B が関与すると考えられた。

(3)DXd の MRP1、MRP2、及び MRP3 による輸送試験 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

多剤耐性関連タンパク質 (MRP) 1、MRP2、MRP3 を介した<sup>14</sup>C 標識 DXd の取り込みを、ATP の存在下又は非存在下で、各 MRP の発現ベシクルを用いて評価した。

<sup>14</sup>C 標識 DXd の ATP 依存性輸送は MRP1 発現ベシクルで認められ、MRP1 阻害剤であるベンズブロマロン (150 $\mu$ mol/L) の添加により ATP 依存性の<sup>14</sup>C 標識 DXd の蓄積が 2.1 倍から 1 倍となった。MRP2 と MRP3 は ATP 依存的な取り込みが認められなかった。これらの結果より、DXd は MRP1 の基質であるが、MRP2 又は MRP3 の基質ではないことが示された。

(4)DXd の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、BSEP に対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K を介する典型的基質の取り込みに対する DXd の阻害作用をこれらのタンパク質の発現細胞を用いて評価した。P-gp 及び BCRP に

対する DXd の阻害作用を単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP に対する DXd の阻害作用を BSEP 発現ベシクルを用いて評価した。

DXd は OAT1 及び OATP1B1 を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 12.7 及び 14.4 $\mu$ mol/L であった。また、DXd は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、BSEP を阻害しなかった (IC<sub>50</sub> 値 : >30 $\mu$ mol/L)。

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

##### (1) 肝機能障害患者

非小細胞肺癌患者及び乳癌患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、投与量で補正した第 3 サイクルの DXd の C<sub>max</sub> 及び AUC の比は、肝機能が正常な患者（779 例）に対し軽度の肝機能障害を有する患者<sup>a)</sup>（295 例）では、それぞれ 1.19 及び 1.14 と推定された。また、中等度の肝機能障害を有する患者<sup>b)</sup>（6 例）では、それぞれ 2.51 及び 2.40 と推定された。

a) 総ビリルビンが基準値上限以下かつ AST が基準値上限超、又は AST の値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限超かつ基準値上限の 1.5 倍未満

b) AST の値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 3 倍未満

#### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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（SpO<sub>2</sub>）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。[1.3、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 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。[1.2、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

#### 解説：

- 1.1 本剤の使用にあたっては、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必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて本項を設定した。
- 1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患（ILD）が認められており、死亡に至った症例も報告されているため、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。  
また、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認、SpO<sub>2</sub> 検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を定期的に行うことで、ILD を早期発見し、本剤の投与中止やステロイド治療等適切な処置が行われるよう、本項を設定した。  
本剤による ILD に明確な好発時期はなく、治療期間を通じて発現する可能性があることから、投与初期だけでなく、投与期間中にわたり十分な経過観察を行うこと。
- 1.3 本剤投与の可否を判断する上で、ILD の合併又は既往がないことを確認することが重要であるため、投与開始前の胸部 CT 検査及び問診が必要と考え、本項を設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 解説：

2. 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対して過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。  
本剤に含まれる有効成分及び添加剤は「Ⅳ.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

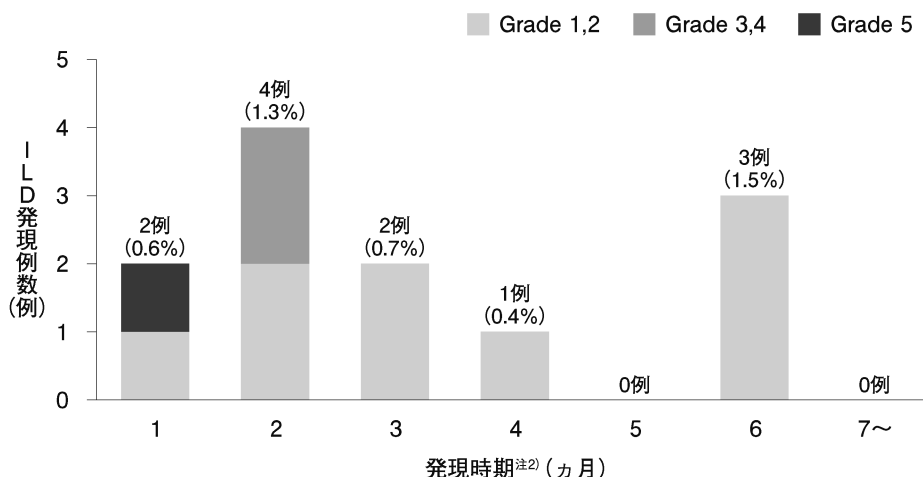
- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー等の検査を行うこと。なお、胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。〔1.2、1.3、7.3、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認し、患者に対して、症状があらわれた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導すること。〔7.3、11.1.2 参照〕
- 8.3 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。〔7.3、11.1.3 参照〕
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.3、11.1.4 参照〕

## 解説：

- 8.1 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患（ILD）が認められており、死亡に至った症例が報告されている。早期発見、呼吸器疾患に精通した医師との連携による的確な診断、及び発現時の適切な処置が重要であり、これらを適切に実施するため設定した。
- 早期発見のために、投与開始前に必ず問診、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び必要に応じて血清マーカー等の検査を行うこと。また、ILD の合併又は既往歴がないことを確認し、投与の可否を慎重に判断すること。
- 腫瘍評価のための胸部 CT 検査等を含め、読影については呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得て、結果を速やかに確認すること。また、肺に新たな異常陰影を認めた場合は本剤を休薬の上、呼吸器疾患に精通した医師と連携して適切に対応すること。
- 患者に対しては、労作時又は安静時の呼吸困難、咳嗽（特に乾性咳嗽）、発熱、パルスオキシメータ測定値の低下（患者が所持している場合）等の ILD を疑う初期症状があらわれたり、悪化したり、続く場合、速やかに本剤による治療を受けている医療機関に連絡するよう指導すること。

投与期間ごとの発現例数<sup>注1)</sup>を以下に示す。ILDに関連する事象全体の発現時期（初回投与から初回発現時 [ILD 独立判定委員会判定日] までの期間）は、本剤群では中央値が 60.0 日、範囲が 34～166 日であった。

投与期間ごとの ILD 発現例数<sup>注1)</sup>



発現時期 (ヵ月)	1	2	3	4	5	6	7～
投与継続例数 (例)	360	317	294	272	234	201	180
ILD 発現例数 (例)	2	4	2	1	0	3	0
ILD 発現割合 (%)	0.6	1.3	0.7	0.4	0	1.5	0

注 1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

注 2) ダトポタマブ デルクステカン投与開始から ILD が初めて発現するまでの期間

データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日 (PFS 主解析)

投与期間の中央値 (範囲)：ダトポタマブ デルクステカン群 6.7 (0.7～15.6) ヲ月

- 8.2 治験実施計画書の規定を参考に、本剤を用いた臨床試験における角膜障害の発現状況を考慮し設定した。角膜障害があらわれることがあるため、本剤投与中は予防的に人工涙液を毎日複数回点眼し、原則としてコンタクトレンズを使用しないように指導すること。
- 8.3 治験実施計画書の規定を参考に、本剤を用いた臨床試験における Infusion reaction の発現状況を考慮し設定した。
- 8.4 治験実施計画書の規定を参考に、本剤を用いた臨床試験における骨髄抑制の発現状況を考慮し設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者</p> <p>間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。 [1.2、1.3、7.3、8.1、11.1.1 参照]</p>
--

解説：

9.1.1 一般に、間質性肺疾患 (ILD) の既往歴を持つ患者は、ILD の発現が高リスクであることが知られている<sup>26,27)</sup>。本剤の投与により、ILD が発現又は増悪し、死亡に至る可能性があること、臨床試験では、ステロイド治療を要する ILD の既往歴のある患者、ILD を合併している又はその疑いのある患者を対象から除外していたことから設定した。これらの患者に投与する際には特に注意すること。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

## (3)肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [16.4、16.5、16.6.1 参照]

解説：

9.3.1 本剤を構成するカンプトテシン誘導体（DXd）の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であり、肝機能障害は DXd の血中濃度を上昇させる可能性がある。

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。また、中等度の肝機能障害患者での投与経験は限られている。そのため、これらの集団における安全性が確立していないことから設定した。

## (4)生殖能を有する者

## 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.2 参照]

解説：

9.4 本剤あるいはカンプトテシン誘導体（DXd）のラット及びカニクイザルにおける毒性試験では、分裂の速い細胞（リンパ/造血器、消化管、又は精巣）に対する毒性作用が示された（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」及び「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）。また、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット *in vivo* 小核試験では DXd の遺伝毒性も示唆された（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。以上の DXd の特性から、本剤が妊婦に投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性が懸念されたことから設定した。

上記のような DXd の特性から、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤投与中及び投与終了後、一定期間は適切な避妊を行う必要があると考え、本項を設定した。本剤投与終了後の避妊期間として、妊娠する可能性のある女性は、最後の投与日から少なくとも 7 ヶ月間、パートナーが妊娠する可能性のある男性は、最後の投与日から少なくとも 4 ヶ月間を目安とすること。

なお、避妊期間については、FDA のガイダンス<sup>28)</sup>を参考に算出した（男性：5×薬剤の半減期+3 ヶ月、女性：5×薬剤の半減期+6 ヶ月）。

## (5)妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。 [9.4.1 参照]

解説：

9.5 妊婦に関しては、臨床試験での使用例はなく、類薬の情報を考慮して本項を設定した。

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験成績<sup>29,30)</sup>に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切と考え、本項を設定した。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が報告されている。

解説：

9.6 授乳婦に関しては、臨床試験での使用例はなく、類薬の情報を考慮して本項を設定した。

本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、カンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンでは、動物実験で乳汁への移行が認められている<sup>31)</sup>。そのため、本剤は乳汁へ移行する可能性があり、授乳を通した乳児への曝露を避けるためにも、授乳婦に投与する場合は、授乳しないことが望ましいため設定した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

解説：

11. 副作用発現割合は、TB01 試験の本剤群の患者の成績に基づき記載した。

なお、副作用発現時の本剤の休薬、減量、投与中止基準は「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.3%）

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、7.3、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 角膜障害（14.4%）

角膜炎等があらわれることがある。ドライアイ、流涙増加、羞明、視力低下等の症状があらわれた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.2 参照]

## 11.1.3 Infusion reaction (7.2%)

[7.3、8.3 参照]

## 11.1.4 骨髄抑制

貧血（11.4%）、好中球数減少（10.8%）、白血球数減少（7.2%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等があらわれることがある。[7.3、8.4 参照]

## 解説：

11.1 特に注意が必要な副作用について、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

副作用発現割合は、TB01 試験の本剤群の患者の成績に基づき記載した。

## 11.1.1 間質性肺疾患

重篤な有害事象又は Grade 3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。副作用発現割合は、TB01 試験において、間質性肺疾患（ILD）独立判定委員会により本剤と関連のある ILD と判定された症例の割合を記載した。

TB01 試験における、ILD の Grade ごとの発現状況は以下のとおりである。

TB01 試験での ILD の発現状況<sup>注1)</sup>

	CTCAE Grade <sup>注2)</sup>					計
	1	2	3	4	5	
全体 (N=360)	5 (1.4)	4 (1.1)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	12 (3.3)
日本人 (N=31)	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (6.5)

n (%)

注1) ILD 独立判定委員会の判定に基づく。

注2) CTCAE Grade は ver.5.0 を用いた。

## 11.1.2 角膜障害

重篤な有害事象又は Grade3 以上の角膜炎等の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。

TB01 試験における、角膜炎\*の発現状況は以下のとおりである。

## TB01 試験での角膜炎の発現状況

	因果関係あり	Grade 3 以上で 因果関係あり	重篤で因果関係あり
角膜炎	52 (14.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
点状角膜炎	27 (7.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
角膜炎	25 (6.9)	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0

n (%)

\*基本語（PT）：点状角膜炎、角膜炎、潰瘍性角膜炎をグループ化し集計した

### 11.1.3 Infusion reaction

Grade 3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。TB01 試験における、Infusion reaction\*\*の発現状況は以下のとおりである。

#### TB01 試験での Infusion reaction の発現状況

	因果関係あり	Grade 3 以上で 因果関係あり	重篤で因果関係あり
Infusion reaction	26 (7.2)	1 (0.3)	0
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	0
そう痒症	8 (2.2)	0	0
発熱	4 (1.1)	0	0
発疹	2 (0.6)	0	0
悪寒	2 (0.6)	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0

n (%)

\*\*基本語 (PT) : 注入に伴う反応、そう痒症、発熱、発疹、悪寒、気管支痙攣、蕁麻疹、アナフィラキシー反応、斑状丘疹状皮疹のうち、本剤投与当日に発現した事象をグループ化し集計した

### 11.1.4 骨髄抑制

重篤な有害事象又は Grade3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。

TB01 試験における、骨髄抑制に関連する事象\*\*\*の発現状況は以下のとおりである。

#### TB01 試験での骨髄抑制に関連する事象の発現状況

	因果関係あり	Grade 3 以上で 因果関係あり	重篤で因果関係あり
貧血	41 (11.4)	9 (2.5)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	0	0
貧血	40 (11.1)	9 (2.5)	2 (0.6)
好中球数減少	39 (10.8)	4 (1.1)	0
好中球数減少	23 (6.4)	3 (0.8)	0
好中球減少症	17 (4.7)	1 (0.3)	0
白血球数減少	26 (7.2)	2 (0.6)	0
白血球数減少	15 (4.2)	2 (0.6)	0
白血球減少症	12 (3.3)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0
血小板数減少	10 (2.8)	0	0
血小板数減少	7 (1.9)	0	0
血小板減少症	3 (0.8)	0	0

n (%)

\*\*\*貧血は、基本語 (PT) : ヘモグロビン減少、貧血をグループ化し集計した  
好中球数減少は、基本語 (PT) : 好中球数減少、好中球減少症をグループ化し集計した  
白血球数減少は、基本語 (PT) : 白血球数減少、白血球減少症をグループ化し集計した  
血小板数減少は、基本語 (PT) : 血小板数減少、血小板減少症をグループ化し集計した

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	30%以上	10~30%未満	10%未満
眼		ドライアイ	眼瞼炎、結膜炎、流涙増加、羞明、霧視、視力障害、マイボーム腺機能不全
消化器	口内炎（55.6%）、悪心（51.1%）	便秘、嘔吐	下痢、口内乾燥
皮膚	脱毛症（36.4%）	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、皮膚色素沈着、睫毛眉毛脱落症
その他	疲労（37.8%）	食欲減退	

## 解説：

## 11.2 TB01 試験の成績に基づき設定した。

口内炎が多く発現している。口内炎の予防・管理方法については、医療従事者向け及び患者向けの適正使用資材を活用し、口腔ケアや含嗽等の患者指導、歯科・口腔外科との連携を含む積極的なマネジメントを行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

■副作用発現割合<sup>注1)</sup>：TB01 試験

器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)		器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)	
	全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)		全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)
副作用発現被験者	337 (93.6)	75 (20.8)	脱水	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	58 (16.1)	2 (0.6)	高カルシウム血症	1 (0.3)	0
感染性関節炎	1 (0.3)	0	高コレステロール血症	5 (1.4)	0
気管支炎	1 (0.3)	0	高血糖	1 (0.3)	0
COVID-19	2 (0.6)	0	高カリウム血症	1 (0.3)	0
カンジダ感染	2 (0.6)	0	高乳酸血症	1 (0.3)	0
結膜炎	10 (2.8)	0	高脂血症	1 (0.3)	0
コロナウイルス感染	2 (0.6)	0	高リン血症	1 (0.3)	0
膀胱炎	3 (0.8)	0	高トリグリセリド血症	3 (0.8)	0
丹毒	1 (0.3)	0	高尿酸血症	3 (0.8)	0
毛包炎	1 (0.3)	0	低アルブミン血症	8 (2.2)	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	低カルシウム血症	4 (1.1)	0
せつ	1 (0.3)	0	低カリウム血症	8 (2.2)	1 (0.3)
麦粒腫	2 (0.6)	0	低ナトリウム血症	2 (0.6)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	低リン血症	1 (0.3)	0
下気道感染	1 (0.3)	0	精神障害	4 (1.1)	1 (0.3)
真菌性下気道感染	1 (0.3)	0	不安	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	4 (1.1)	0	抑うつ気分	2 (0.6)	0
口腔真菌感染	2 (0.6)	0	うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	5 (1.4)	0	不眠症	1 (0.3)	0
中咽頭カンジダ症	2 (0.6)	0	爪咬癖	1 (0.3)	0
骨盤内感染	1 (0.3)	0	自殺念慮	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	4 (1.1)	0	神経系障害	55 (15.3)	5 (1.4)
肺炎	1 (0.3)	0	味覚消失	1 (0.3)	0
膿疱	1 (0.3)	0	注意力障害	2 (0.6)	0
足部白癬	1 (0.3)	0	浮動性めまい	11 (3.1)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0	異常感覚	1 (0.3)	0
上気道感染	4 (1.1)	0	味覚不全	17 (4.7)	0
尿路感染	6 (1.7)	2 (0.6)	頭痛	8 (2.2)	2 (0.6)
膣感染	2 (0.6)	0	不全片麻痺	2 (0.6)	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	0	感覚鈍麻	4 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	56 (15.6)	6 (1.7)	末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	0
貧血	40 (11.1)	4 (1.1)	神経毒性	1 (0.3)	0
ヘモグロビン血症	1 (0.3)	0	錯感覚	6 (1.7)	0
白血球減少症	12 (3.3)	0	嗅覚錯誤	2 (0.6)	0
リンパ節症	1 (0.3)	0	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	6 (1.7)	0	末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.4)	1 (0.3)
好中球減少症	17 (4.7)	1 (0.3)	坐骨神経痛	1 (0.3)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	傾眠	1 (0.3)	0
血小板減少症	3 (0.8)	0	失神	2 (0.6)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)	0	味覚障害	5 (1.4)	0
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	眼障害	150 (41.7)	4 (1.1)
亜急性甲状腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	眼の異常感	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	76 (21.1)	4 (1.1)	乱視	1 (0.3)	0
食欲減退	50 (13.9)	3 (0.8)	眼瞼炎	17 (4.7)	0

器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)		器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)	
	全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)		全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)
霰粒腫	2 (0.6)	0	洞性頻脈	1 (0.3)	0
結膜障害	2 (0.6)	1 (0.3)	上室性頻脈	1 (0.3)	0
結膜充血	14 (3.9)	1 (0.3)	頻脈性不整脈	1 (0.3)	0
結膜刺激	2 (0.6)	0	頻脈	1 (0.3)	0
角膜障害	2 (0.6)	0	<b>血管障害</b>	<b>10 (2.8)</b>	<b>1 (0.3)</b>
角膜びらん	1 (0.3)	0	深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
角膜病変	1 (0.3)	0	塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
角膜血管新生	2 (0.6)	0	潮紅	1 (0.3)	0
後天性涙道狭窄	1 (0.3)	0	ほてり	1 (0.3)	0
ドライアイ	78 (21.7)	2 (0.6)	充血	1 (0.3)	0
上強膜炎	1 (0.3)	0	高血圧	2 (0.6)	0
眼瞼紅斑	1 (0.3)	0	低血圧	1 (0.3)	0
眼の障害	1 (0.3)	0	頸静脈血栓症	1 (0.3)	0
眼刺激	2 (0.6)	0	静脈炎	1 (0.3)	0
眼痛	5 (1.4)	0	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>59 (16.4)</b>	<b>7 (1.9)</b>
眼そう痒症	1 (0.3)	0	喘息	2 (0.6)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	気管支痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
眼の異物感	1 (0.3)	0	咳嗽	14 (3.9)	0
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	0	咽喉乾燥	1 (0.3)	0
角膜炎	25 (6.9)	0	呼吸困難	5 (1.4)	0
角膜症	3 (0.8)	0	鼻出血	2 (0.6)	0
涙液分泌低下	1 (0.3)	0	しゃっくり	2 (0.6)	0
流涙増加	23 (6.4)	0	間質性肺疾患	8 (2.2)	0
マイボーム腺機能不全	21 (5.8)	0	喉頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
眼充血	5 (1.4)	0	鼻閉	1 (0.3)	0
眼毒性	1 (0.3)	0	鼻乾燥	1 (0.3)	0
視神経萎縮	1 (0.3)	0	口腔咽頭不快感	3 (0.8)	0
視神経乳頭陥凹	1 (0.3)	0	口腔咽頭痛	13 (3.6)	0
羞明	2 (0.6)	0	咽頭の炎症	4 (1.1)	1 (0.3)
点状角膜炎	27 (7.5)	1 (0.3)	咽頭異常感覚	1 (0.3)	0
網膜変性	1 (0.3)	0	肺臓炎	8 (2.2)	3 (0.8)
網膜ドルーゼン	1 (0.3)	0	湿性咳嗽	2 (0.6)	0
上輪部角結膜炎	1 (0.3)	0	鼻漏	2 (0.6)	0
眼瞼腫脹	1 (0.3)	0	くしゃみ	1 (0.3)	0
睫毛乱生	1 (0.3)	0	咽喉刺激感	1 (0.3)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	咽喉絞扼感	1 (0.3)	0
霧視	11 (3.1)	0	扁桃の炎症	1 (0.3)	0
視力障害	2 (0.6)	0	<b>胃腸障害</b>	<b>284 (78.9)</b>	<b>36 (10.0)</b>
眼球乾燥症	5 (1.4)	0	腹部不快感	3 (0.8)	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2 (0.6)</b>	<b>0</b>	腹部膨満	3 (0.8)	0
耳鳴	1 (0.3)	0	腹痛	8 (2.2)	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	下腹部痛	1 (0.3)	0
<b>心臓障害</b>	<b>8 (2.2)</b>	<b>0</b>	上腹部痛	12 (3.3)	0
左脚ブロック	1 (0.3)	0	肛門の炎症	3 (0.8)	0
右脚ブロック	1 (0.3)	0	アフタ性潰瘍	4 (1.1)	0
動悸	2 (0.6)	0	口唇炎	1 (0.3)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)		器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)	
	全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)		全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)
便秘	65 (18.1)	0	ざ瘡様皮膚炎	5 (1.4)	0
下痢	27 (7.5)	0	アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0
口内乾燥	17 (4.7)	1 (0.3)	皮膚乾燥	14 (3.9)	0
消化不良	7 (1.9)	0	湿疹	2 (0.6)	0
嚥下障害	4 (1.1)	0	紅斑	2 (0.6)	0
おくび	1 (0.3)	0	多形紅斑	1 (0.3)	0
胃炎	5 (1.4)	0	多汗症	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	睫毛眉毛脱落症	6 (1.7)	0
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	0	黒皮症	1 (0.3)	0
歯肉出血	1 (0.3)	0	メラノーシス	1 (0.3)	0
歯肉痛	1 (0.3)	0	爪変色	3 (0.8)	0
舌炎	1 (0.3)	0	爪の障害	2 (0.6)	0
舌痛	3 (0.8)	0	爪ジストロフィー	2 (0.6)	0
痔核	4 (1.1)	0	爪毒性	4 (1.1)	0
歯の知覚過敏	1 (0.3)	0	爪痛	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	12 (3.3)	1 (0.3)	爪破損	1 (0.3)	0
悪心	184 (51.1)	5 (1.4)	皮膚疼痛	1 (0.3)	0
嚥下痛	2 (0.6)	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (1.9)	0
食道痛	1 (0.3)	0	色素沈着障害	2 (0.6)	0
食道炎	1 (0.3)	0	そう痒症	25 (6.9)	1 (0.3)
口腔血性水疱	1 (0.3)	0	発疹	21 (5.8)	0
口腔知覚不全	1 (0.3)	1 (0.3)	紅斑性皮疹	2 (0.6)	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.3)	0	斑状皮疹	1 (0.3)	0
口腔粘膜変色	1 (0.3)	0	斑状丘疹状皮疹	14 (3.9)	0
口腔内痛	5 (1.4)	0	そう痒性皮疹	2 (0.6)	0
腭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	皮膚変色	3 (0.8)	0
耳下腺腫大	2 (0.6)	0	皮膚障害	1 (0.3)	0
直腸炎	1 (0.3)	0	皮膚亀裂	2 (0.6)	0
レッチング	1 (0.3)	0	皮膚色素過剰	11 (3.1)	0
唾液管の炎症	1 (0.3)	0	皮膚病変	1 (0.3)	0
口内炎	180 (50.0)	23 (6.4)	皮膚毒性	1 (0.3)	0
舌腫脹	1 (0.3)	0	蕁麻疹	1 (0.3)	0
舌苔	1 (0.3)	0	乾皮症	1 (0.3)	0
舌不快感	1 (0.3)	0	筋骨格系および結合組織障害	29 (8.1)	0
歯痛	1 (0.3)	0	関節痛	6 (1.7)	0
嘔吐	71 (19.7)	4 (1.1)	背部痛	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	3 (0.8)	1 (0.3)	側腹部痛	1 (0.3)	0
胆道閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	高クレアチン血症	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞	2 (0.6)	0	筋痙縮	5 (1.4)	0
肝臓痛	1 (0.3)	0	筋力低下	5 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	180 (50.0)	1 (0.3)	筋骨格系胸痛	2 (0.6)	0
ざ瘡	1 (0.3)	0	筋骨格痛	2 (0.6)	0
脱毛症	131 (36.4)	0	筋肉痛	4 (1.1)	0
皮脂欠乏症	1 (0.3)	0	四肢痛	5 (1.4)	0
水疱	1 (0.3)	0	顎痛	3 (0.8)	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	滑膜炎	1 (0.3)	0

器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)		器官別大分類／基本語 <sup>注2)</sup>	TB01 試験 (N=360)	
	全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)		全グレード： 例数 (%)	グレード3以上： 例数 (%)
<b>腎および尿路障害</b>	4 (1.1)	1 (0.3)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (8.6)	2 (0.6)
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)	胆汁酸増加	1 (0.3)	0
血尿	1 (0.3)	0	血中アルブミン減少	1 (0.3)	0
蛋白尿	1 (0.3)	0	血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.2)	1 (0.3)
尿路痛	1 (0.3)	0	血中ビリルビン増加	3 (0.8)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	8 (2.2)	0	血中コレステロール増加	2 (0.6)	0
性器水疱	1 (0.3)	0	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0
外陰腔灼熱感	1 (0.3)	0	血中クレアチニン増加	2 (0.6)	0
外陰腔乾燥	3 (0.8)	0	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0
外陰腔の炎症	2 (0.6)	0	血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)
外陰腔そう痒症	1 (0.3)	0	血中尿酸増加	1 (0.3)	0
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	1 (0.3)	0	C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
睫毛重生	1 (0.3)	0	ECOG パフォーマンスステータス悪化	2 (0.6)	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	150 (41.7)	12 (3.3)	駆出率減少	1 (0.3)	1 (0.3)
無力症	45 (12.5)	3 (0.8)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.7)	1 (0.3)
悪寒	3 (0.8)	0	ヘモグロビン減少	2 (0.6)	0
顔面浮腫	3 (0.8)	0	高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0
疲労	85 (23.6)	6 (1.7)	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0
冷感	1 (0.3)	0	リンパ球数減少	6 (1.7)	2 (0.6)
全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	好中球数減少	23 (6.4)	3 (0.8)
空腹	1 (0.3)	0	血小板数減少	7 (1.9)	0
高体温症	1 (0.3)	0	総蛋白減少	1 (0.3)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0
倦怠感	7 (1.9)	2 (0.6)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0
粘膜の炎症	5 (1.4)	0	体重減少	19 (5.3)	0
小結節	1 (0.3)	0	体重増加	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	2 (0.6)	1 (0.3)	白血球数減少	15 (4.2)	2 (0.6)
浮腫	1 (0.3)	0	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	16 (4.4)	0
末梢性浮腫	4 (1.1)	0	注入に伴う反応	10 (2.8)	0
疼痛	1 (0.3)	0	角膜損傷	3 (0.8)	0
発熱	8 (2.2)	0	靭帯捻挫	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	放射線肺臓炎	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0	皮膚損傷	1 (0.3)	0
<b>臨床検査</b>	90 (25.0)	12 (3.3)	ワクチン接種合併症	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (6.7)	2 (0.6)			
アミラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)			

注1) 製造販売承認申請時点（データカットオフ：2023年7月17日）の副作用発現割合を記載した。

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver.26.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに基本語（PT）を記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与には、ポリ塩化ビニル、ポリブタジエン又は低密度ポリエチレン製のチューブを用い、0.2µm のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリテトラフルオロエチレン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

解説：

14.1、14.2.1～14.2.4 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき、設定した。

14.1.2 振ると泡立つため、調製時は静かにバイアルを回転させること。

14.2.5 一般的に、抗悪性腫瘍剤では投与時に血管外漏出が発生した場合、皮膚刺激等が認められるため設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

解説：

15.1 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されていることを踏まえ設定した。

## (2)非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約 30 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣毒性（精上皮変性及び精細管萎縮）が認められた<sup>32)</sup>。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた<sup>33)</sup>。 [9.4.1、9.4.2 参照]

## 解説：

15.2.1 ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験で、精巣毒性が報告されている<sup>32)</sup>ことから設定した（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）。

15.2.2 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常及び染色体異常誘発性、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた<sup>33)</sup>ことから設定した（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験（サル、*in vitro*）

ダトポタマブ デルクステカンの心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する影響を、テレメトリーシステム、血液ガス分析、及び機能観察総合評価法によって検討した。ダトポタマブ デルクステカンを 10 又は 80mg/kg の用量で雄性カニクイザル（各群 5 例）に単回静脈内投与した結果、80mg/kg まで心血管系、呼吸系及び中枢神経系に影響は認められなかった。

また、ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）を導入した CHO 細胞において、DXd（一水和物）（1、3、10 $\mu$ mol/L）の hERG 電流に対する影響を検討した結果、DXd は 10 $\mu$ mol/L まで hERG チャネル電流を阻害しなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験（ラット、サル）

間歇静脈内投与毒性試験の初回投与時に急性毒性情報を得られるため、単回投与毒性試験は実施しなかった。ダトポタマブ デルクステカンのラットを用いた 3 ヶ月間間歇静脈内投与毒性試験（1 回/3 週、0、20、60、及び 200mg/kg）では、初回投与後、200mg/kg まで死亡又は瀕死は認められなかった。200mg/kg の初回投与後、体重増加の抑制、摂餌量の減少、初回投与後 8 日目から脱毛が認められた。

ダトポタマブ デルクステカンのカニクイザルを用いた 3 ヶ月間間歇静脈内投与毒性試験（1 回/3 週、0、10、30、及び 80mg/kg）では、初回投与後、80mg/kg まで死亡又は瀕死は認められなかった。初回投与後、30mg/kg では 20 日目から、80mg/kg では 14 日目から皮膚色異常が認められた。また、初回投与後に 80mg/kg で体重の減少が認められた。

以上の結果から、単回投与によるダトポタマブ デルクステカンの概略の致死量は、ラットでは 200mg/kg、カニクイザルでは 80mg/kg をそれぞれ上回ると判断した。

(2)反復投与毒性試験 (ラット、サル) <sup>32)</sup>

試験の種類及び期間	動物種/系統 (n)	投与量 (mg/kg)	試験結果 (STD <sub>10</sub> <sup>a)</sup> /HNSTD <sup>b)</sup>	試験結果
3 ヶ月間間歇 (1回/3週) 静脈内投与毒性及び2 ヶ月間回復性試験	SD ラット (雌雄各 10 例/群)	0、20、60、200	STD <sub>10</sub> <sup>a)</sup> : >200mg/kg	死亡及び瀕死例は 200mg/kg まで認められなかった。 20mg/kg 以上で胸腺、60mg/kg 以上で腎臓、消化管、切歯、200mg/kg で肺、皮膚、生殖器、リンパ造血器に毒性所見が認められた。これらの変化はいずれも重篤ではなく、精巣の変化を除き、2 ヶ月間の回復期間終了時まで可逆性を示した。
3 ヶ月間間歇 (1回/3週) 静脈内投与毒性及び2 ヶ月間回復性試験	カンクイザル (雌雄各 3 例/群)	0、10、30、80	HNSTD <sup>b)</sup> : 10mg/kg	死亡及び瀕死例は 80mg/kg まで認められなかった。重篤な肺毒性が 30 及び 80mg/kg で各 1 例に認められ、80mg/kg の回復期間終了後、重篤ではない肺毒性が 1 例で認められた。その他の毒性所見が 10mg/kg 以上で消化管、30mg/kg 以上で角膜、皮膚、胸腺、肝臓、80mg/kg で腎臓に認められた。80mg/kg では歩行異常を伴う股関節軟骨の変化も認められた。肺、角膜、皮膚の一部所見を除き、ほぼすべての所見で可逆性が示された。

a) 10%に重篤な毒性が発現する用量

b) 重篤な毒性が発現しない最大投与量

(3)遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット) <sup>33)</sup>

試験の種類	投与経路	試験系又は動物種/系統 (n)	DXd 一水和物濃度 あるいは投与量 (DXd 換算)	試験結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	<i>in vitro</i>	ネズミチフス菌の 4 菌株及び大腸菌の 1 菌株	313~5,000µg/plate (S9 <sup>a)</sup> mix 存在下又は非存在下)	S9 <sup>a)</sup> mix の有無にかかわらず、全菌株において、いずれの濃度でも復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、DXd に遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。
哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	<i>in vitro</i>	チャイニーズハムスター肺由来細胞	0.05~0.4µg/mL (6 時間、S9 <sup>a)</sup> mix 非存在下) 0.05~1µg/mL (6 時間、S9 <sup>a)</sup> mix 存在下) 0.0125~0.2µg/mL (24 時間、S9 <sup>a)</sup> mix 非存在下)	DXd による染色体の数的異常を示す細胞の増加は観察されなかったが、いずれの試験条件においても用量依存的に染色体の構造異常を示す細胞の増加が観察されたため、DXd は染色体の構造異常を誘発すると判断された。
骨髄小核試験 (単回投与)	静脈内投与	SD ラット (雄 5 例/群)	0、0.025、0.05、0.1、0.2mg/kg	小核保有幼若赤血球数は 0.05mg/kg 以上で有意に増加が認められたため、DXd には小核誘発性があると判断された。

a) ラット肝臓の 9,000×g 上清画分

## (4)がん原性試験

該当資料なし

## (5)生殖発生毒性試験（ラット、サル）

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験、並びに胚及び胎児発生に関する試験は現在までに実施されていない。ラット及びカニクイザルを用いた間歇静脈内投与毒性試験で生殖器への影響を評価した。ラット 3 ヶ月間間歇静脈内投与毒性試験では、ダトポタマブ デルクステカン 200mg/kg で精巣の精上皮細胞の変性及び精細管の萎縮、精巣上体の細胞残渣及び精子数の減少、並びに精巣上体管上皮細胞の単細胞壊死、卵巣の閉鎖卵胞の増加、膣の粘膜上皮の単細胞壊死が認められた<sup>32)</sup>（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

ダトポタマブ デルクステカン及び DXd のラット及びカニクイザル毒性試験では、細胞分裂の盛んな細胞（リンパ造血器、消化管、及び精巣）に対して毒性作用が認められた。また、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット *in vivo* 小核試験では、DXd の遺伝毒性も示唆された（「IX.2.(3)遺伝毒性試験」参照）。以上の DXd の特性から、ダトポタマブ デルクステカンを経口投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

## (6)局所刺激性試験（ラット、サル）

独立した局所刺激性試験は実施しておらず、静脈内投与後の局所刺激性をラット及びカニクイザルの間歇静脈内投与毒性試験で評価した。投与部位における肉眼観察及び組織学的検査から、ダトポタマブ デルクステカン投与に関連した刺激性を示唆する所見は認められなかった。

## (7)その他の特殊毒性

1) 光毒性試験（*in vitro*、ラット）①DXd（一水和物）の *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験

DXd (0.195~25µg/mL) の光毒性について、Balb/c マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3 細胞) を用いた光毒性試験で評価した。UVA 照射条件下での IC<sub>50</sub> 値は 2.356µg/mL であったが、非照射条件下では細胞生存率の IC<sub>50</sub> 値が得られなかったため、光毒性係数は算出できなかった。平均光作用は 0.432 であり、陽性基準である 0.15 を超えたことから、DXd は光毒性ありと判定された。

## ②DXd（一水和物）の単回静脈内投与による有色ラットの光毒性試験

DXd の光毒性について、雄 Iar : Long-Evans 有色ラットを用いた光毒性試験で評価した。DXd（一水和物）を 0、1、3mg/kg (DXd 換算) で単回静脈内投与し、投与 0.5 時間後に UVA 照射 (10J/cm<sup>2</sup>) に曝露した結果、DXd は有色ラットにおいて光毒性は有しないと判定された。

## 2) MAAP-9002b の 2 週間間歇静脈内投与毒性試験（サル）

MAAP-9002b はダトポタマブ デルクステカンと同じ抗体、リンカー、薬物部分からなる旧候補 ADC であり、平均 DAR は約 7 である (ダトポタマブ デルクステカンの DAR は約 4)。各群雌雄各 1 例のカニクイザルに MAAP-9002b を 11、33、89mg/kg の用量で週 1 回 2 週間静脈内投与 (投与 1 及び 8 日目) したところ、89mg/kg で雄 1 例の死亡及び雌 1 例の瀕死が認められた。投薬起因性の毒性所見は 11mg/kg 以上で皮膚、食道、膣、乳腺、33mg/kg 以上で角膜及び前立腺、89mg/kg の肝臓、消化管、骨髄、心臓、腎臓、卵巣に認められた。以上の結果より、MAAP-9002b の HNSTD<sup>a)</sup>は 11mg/kg 未満と判断した。

a) 重篤な毒性が発現しない最大投与量

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

36 箇月（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照  
（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2024 年 12 月 27 日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024 年 12 月 27 日

承認番号：30600AMX00305

薬価基準収載年月日：2025 年 3 月 19 日

販売開始年月日：2025 年 3 月 19 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年（2024 年 12 月 27 日～2032 年 12 月 26 日）

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ダトロウェイ 点滴静注用 100mg	1993387010101	4291474D1025	4291474D1025	629933801

### 14. 保険給付上の注意

(1) 本製剤の効能・効果は「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」であることから、ホルモン受容体陽性及び HER2 陰性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

(2) 本剤の効能又は効果に関連する注意において、「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こと。」とされているので、過去に実施した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を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(令和 7 年 3 月 18 日付 保医発 0318 第 4 号)

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Dum D, et al. : Pathobiology 2022;89(4):245-258 (PMID : 35477165)
- 2) Kobayashi H, et al. : Virchows Arch 2010;457(1):69-76 (PMID : 20473768)
- 3) Lin H, et al. : Exp Mol Pathol 2013;94(1):73-78 (PMID : 23031786)
- 4) Mühlmann G, et al. : J Clin Pathol 2009;62(2):152-158 (PMID : 18930986)
- 5) Fong D, et al. : Mod Pathol 2008;21(2):186-191 (PMID : 18084248)
- 6) Okajima D, et al. : Mol Cancer Ther 2021;20(12):2329-2340 (PMID : 34413126)
- 7) 社内資料：トポイソメラーゼ I 阻害活性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 8) Nakada T, et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo) 2019; 67(3):173-185 (PMID : 30827997)
- 9) Ogitani Y, et al. : Cancer Sci 2016;107(7):1039-1046 (PMID : 27166974)
- 10) がん研究振興財団：がんの統計 2024
- 11) Howlader N, et al. : J Natl Cancer Inst 2014;106(5):dju055 (PMID : 24777111)
- 12) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022 年版 第 5 版 2022, 金原出版
- 13) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (TROPION-Breast01 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍活性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料：国際共同第 I 相試験 (TROPION-PanTumor01 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 16) Gupta A, et al. : J Pharm Sci 2007;96(12):3226-3235 (PMID : 17518356)
- 17) Gupta A, et al. : J Pharmacol Exp Ther 2004;310(1):334-341 (PMID : 15007102)
- 18) 社内資料：生理学的薬物速度論解析 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.3)
- 19) 社内資料：ヒト血球移行性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) 社内資料：CYP 分子種同定試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 22) 社内資料：In vivo 代謝プロファイル (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.5)
- 23) 社内資料：排泄試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.6)
- 24) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 25) 社内資料：MRP を介した輸送試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 26) Wekking D, et al. : ESMO Open 2023;8(6):102043 (PMID : 37951130)
- 27) Kudoh S, et al. : Am J Respir Crit Care Med 2008;177(12):1348-1357 (PMID : 18337594)
- 28) Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations
- 29) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7275-7304
- 30) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7324-7336
- 31) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(2):165-167
- 32) 社内資料：反復投与毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.3)
- 33) 社内資料：遺伝毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.4)

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

ダトポタマブ デルクステカンは 2024 年 12 月 27 日に「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」の適応で日本で最初に承認を取得した。その後、米国で承認を取得している。

(2025 年 3 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容									
米国の添付文書 (DATROWAY- datopotamab deruxtecan injection, powder, lyophilized, for solution, Daiichi Sankyo Inc., 2025 年 1 月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>DATROWAY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic, hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (IHC 0, IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received prior endocrine-based therapy and chemotherapy for unresectable or metastatic disease.</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Recommended Dosage</b></p> <p>The recommended dosage of DATROWAY is 6 mg/kg (up to a maximum of 540 mg for patients <math>\geq 90</math> kg) administered as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>If a planned dose is delayed or missed, administer as soon as possible; do not wait until the next planned cycle. Adjust the schedule of administration to maintain a 3-week interval between doses.</p> <p><b>2.2 Premedication, Concomitant Medications, and Required Eye Care</b></p> <p>Administer DATROWAY in a setting where cardiopulmonary resuscitation medication and equipment are available.</p> <p>Conduct an ophthalmic exam including visual acuity testing, slit lamp examination (with fluorescein staining), intraocular pressure, and fundoscopy at initiation of DATROWAY, annually while on treatment, at end of treatment, and as clinically indicated.</p> <p>Administer DATROWAY with the premedication and concomitant medications described in Table 1.</p> <p>Monitor patients for infusion-related reactions for at least 1 hour for the first 2 cycles of DATROWAY infusions. If there are no infusion-related reactions observed, monitor patients for at least 30 minutes for all subsequent cycles of infusions.</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 1: Premedication and Concomitant Medications</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1765 1474 2069"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 1765 858 1832">Premedication *</th> <th data-bbox="858 1765 1169 1832">Examples (or equivalent)</th> <th data-bbox="1169 1765 1474 1832">Timing of Treatment/Duration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 1832 858 1933"><b>Eye drops</b> [see Warnings and Precautions (5.2)]</td> <td data-bbox="858 1832 1169 1933">Preservative-free lubricant eye drops</td> <td data-bbox="1169 1832 1474 1933">Administer at least four times daily and as needed</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1933 858 2069"><b>Mouthwash</b> [see Warnings and Precautions (5.3)]</td> <td data-bbox="858 1933 1169 2069">Steroid-containing mouthwash (dexamethasone oral solution 0.1 mg/mL)</td> <td data-bbox="1169 1933 1474 2069">Administer four times daily and as needed</td> </tr> </tbody> </table>	Premedication *	Examples (or equivalent)	Timing of Treatment/Duration	<b>Eye drops</b> [see Warnings and Precautions (5.2)]	Preservative-free lubricant eye drops	Administer at least four times daily and as needed	<b>Mouthwash</b> [see Warnings and Precautions (5.3)]	Steroid-containing mouthwash (dexamethasone oral solution 0.1 mg/mL)	Administer four times daily and as needed
Premedication *	Examples (or equivalent)	Timing of Treatment/Duration								
<b>Eye drops</b> [see Warnings and Precautions (5.2)]	Preservative-free lubricant eye drops	Administer at least four times daily and as needed								
<b>Mouthwash</b> [see Warnings and Precautions (5.3)]	Steroid-containing mouthwash (dexamethasone oral solution 0.1 mg/mL)	Administer four times daily and as needed								

<b>Antihistamine</b> <i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>	Diphenhydramine (25 to 50 mg) administered intravenously or orally	Administer 30-60 minutes prior to each infusion
<b>Antipyretic</b> <i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>	Acetaminophen (650 to 1,000 mg) administered intravenously or orally	Administer 30-60 minutes prior to each infusion
<b>Antiemetics</b> <i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>	5-HT <sub>3</sub> serotonin receptor antagonist or appropriate alternatives intravenously or oral	Prior to each infusion and thereafter as needed

\* With or without systemic corticosteroids.

### 2.3 Dosage Modifications

#### Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reduction levels for adverse reactions are described in Table 2.

**Table 2: Recommended Dosage Reductions of DATROWAY for Adverse Reactions**

Dose Reductions	Recommended Dose
<b>First</b>	4 mg/kg (up to a maximum of 360 mg for patients $\geq 90$ kg)
<b>Second</b>	3 mg/kg (up to a maximum of 270 mg for patients $\geq 90$ kg)
<b>Third</b>	Permanently discontinue

Do not re-escalate the DATROWAY dose after a dose reduction. Permanently discontinue DATROWAY in patients who are unable to tolerate 3 mg/kg intravenously once every 3 weeks.

The recommended dosage modifications for adverse reactions of DATROWAY are described in Table 3.

**Table 3: Dosage Modifications of DATROWAY for Adverse Reactions**

Adverse Reaction	Severity *	Dosage Modifications
<b>Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis</b> <i>[see Warnings and Precautions (5.1)]</i>	Asymptomatic ILD/pneumonitis Grade 1	Withhold DATROWAY until ILD/pneumonitis is completely resolved, then: <ul style="list-style-type: none"> <li>• if resolved in <math>\leq 28</math> days, maintain current dose.</li> <li>• if resolved in <math>&gt;28</math> days, reduce one dose level (see Table 2).</li> <li>• Consider corticosteroids as soon as ILD/pneumonitis is suspected.</li> </ul>
	Symptomatic ILD/pneumonitis Grade 2 or greater	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue.</li> <li>• Administer corticosteroids as soon as ILD/pneumonitis is suspected.</li> </ul>

	<b>Keratitis</b> <i>[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]</i>	Nonconfluent superficial keratitis	• Monitor.	
		Confluent superficial keratitis, a cornea epithelial defect, or 3-line or more loss in best corrected visual acuity	• Withhold until improved or resolved, then maintain at same dose level or consider dose reduction.	
		Corneal ulcer or stromal opacity or best corrected distance visual acuity 20/200 or worse	• Withhold until improved or resolved, then reduce by one dose level.	
		Corneal perforation	• Permanently discontinue.	
	<b>Stomatitis</b> <i>[see Warnings and Precautions (5.3)]</i>	Grade 1	• Optimize prophylactic and supportive medications.	
		Grade 2	• Withhold until resolved to < Grade 1. • Restart at the same dose level for first occurrence. • Consider restarting at reduced dose level (see Table 2) if recurrent.	
		Grade 3	• Withhold until resolved to ≤Grade 1. • Restart at reduced dose level (see Table 2).	
		Grade 4	• Permanently discontinue.	
	<b>Infusion-Related Reactions (IRR)</b> <i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>	Grade 1	• Reduce DATROWAY infusion rate by 50% if IRR is suspected and monitor patient closely.	
		Grade 2	• Interrupt DATROWAY infusion and administer supportive care medications. • If the event resolves or improves to Grade 1, restart the infusion at 50% rate. • Administer all subsequent infusions at the reduced rate.	
		Grade 3 or 4	• Permanently discontinue DATROWAY.	
	<b>Other Non-Hematologic Adverse Reactions</b> <i>[see Adverse Reactions (6.1)]</i>	Grade 3	• Withhold dose until resolved to ≤Grade 1 or baseline • Restart at reduced dose level (see Table 2).	
		Grade 4	• Permanently discontinue DATROWAY.	
	* Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0.			

## 2.4 Preparation and Administration

Reconstitute and further dilute DATROWAY prior to intravenous infusion. Use appropriate aseptic technique.

DATROWAY (datopotamab deruxtecan-dlnk) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.

### Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted DATROWAY solution required, and the number of vial(s) of DATROWAY needed [see *Dosage and Administration (2.1)*].
- Reconstitute each 100 mg vial using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of Sterile Water for Injection into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- If not used immediately, refrigerate the reconstituted DATROWAY solution in the original vial at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours from the time of reconstitution. Protect the vial from light. Do not freeze.
- The product does not contain a preservative. Discard unused reconstituted DATROWAY after 24 hours refrigerated.

### Dilution

- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The reconstituted solution should be clear and colorless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discolored.
- Dilute the calculated volume of reconstituted DATROWAY in an infusion bag containing **100 mL of 5% Dextrose Injection**. DO NOT use Sodium Chloride Injection. DATROWAY is compatible with an infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (polypropylene or copolymer of ethylene and propylene).
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature at up to 25°C (77°F) for up to 4 hours including preparation or in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

### Administration

- The maximum time from reconstitution of the vial through the end of administration should not exceed 24 hours. Discard if storage time exceeds these limits.
- If the prepared infusion solution was stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F), allow the solution to reach room temperature prior to administration, protected from light.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administer DATROWAY as an intravenous infusion only with an infusion line and tubing set made of polyvinyl chloride, polybutadiene or low-density polyethylene.</li> <li>• Administer DATROWAY with a 0.2-micron in-line polytetrafluoroethylene, polyethersulfone or nylon 66 filter.</li> <li>• Do NOT administer as an intravenous push or bolus.</li> <li>• Cover the infusion bag to protect from light during administration.</li> <li>• Do not mix DATROWAY with other drugs or administer other drugs through the same intravenous line.</li> <li>• Instruct the patient to hold ice chips or ice water in the mouth throughout the infusion of DATROWAY.</li> <li>• First infusion: Administer infusion over 90 minutes. Observe patients during the infusion and for at least 1 hour following the initial dose for signs or symptoms of infusion-related reactions.</li> <li>• Second Infusion: If first infusion was tolerated, administer second infusion over 30 minutes. Observe patients during the infusion and for at least 1 hour after infusion.</li> <li>• Subsequent Infusions: Administer infusion over 30 minutes if prior infusions were tolerated. Observe patients during the infusion and for at least 30 min after infusion.</li> </ul>
--	---

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 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。</p> <p>5.2 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、「17.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、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1 参照]</p> <p>5.3 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。</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>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 6mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 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。</p> <p>7.2 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。</p> <p>7.3 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。</p> <p>[1.2、1.3、8.1-8.4、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]</p> <p>減量する場合の 1 回投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1 段階減量</td> <td style="width: 50%;">4mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2 段階減量</td> <td>3mg/kg</td> </tr> <tr> <td>3 段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </table>	1 段階減量	4mg/kg	2 段階減量	3mg/kg	3 段階減量	投与中止	
1 段階減量	4mg/kg						
2 段階減量	3mg/kg						
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 <sup>注)</sup>	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。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DATROWAY- datopotamab deruxtecan injection, powder, lyophilized, for solution, Daiichi Sankyo Inc., 2025 年 1 月)	<p><b>5 WARNING AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.4 Embryo-Fetal Toxicity</b></p> <p>Based on its mechanism of action, DATROWAY can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because the topoisomerase inhibitor component of DATROWAY, DXd [see Description (11)], is genotoxic and affects actively dividing cells [see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)].</p> <p>Advise patients of the potential risk to a fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DATROWAY and for 7 months after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DATROWAY and for 4 months after the last dose [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].</p>

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS****8.1 Pregnancy**Risk Summary

Based on its mechanism of action, DATROWAY can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because the topoisomerase inhibitor component of DATROWAY, DXd, is genotoxic and affects actively dividing cells [see *Clinical Pharmacology (12.1)*, *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. There are no available data on the use of DATROWAY in pregnant women to inform a drug-associated risk. Advise patients of the potential risks to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data*Animal Data*

There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with datopotamab deruxtecan-dlnk.

**8.2 Lactation**Risk Summary

There are no data regarding the presence of datopotamab deruxtecan-dlnk or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with DATROWAY and for 1 month after the last dose.

**8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

DATROWAY can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiation of DATROWAY.

Contraception*Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DATROWAY and for 7 months after the last dose.

*Males*

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DATROWAY and for 4 months after the last dose [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Infertility

Based on findings in animal toxicity studies, DATROWAY may impair male and female reproductive function and fertility. The effects on reproductive organs in animals were irreversible [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.4 生殖能を有する患者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.2 参照]

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。 [9.4.1 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が報告されている。

#### 小児等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 (DATROWAY- datopotamab deruxtecan injection, powder, lyophilized, for solution, Daiichi Sankyo Inc., 2025 年 1 月)	<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of DATROWAY have not been established in pediatric patients.

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### XIII. 備 考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1)粉砕

該当しない

##### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「ダトロウェイ適正使用ガイド」
- ・患者向け資料：「ダトロウェイによる治療を受ける患者さんご家族へ」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)