

datopotamab deruxtecan (genetical recombination)
(JAN)
ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
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

429

【基本電子添文】ダトロウェイ点滴静注用2024年12月作成

【製品】 規制等：[生物][劇][処方] 《ダトロウェイ点滴静注用100mg 2024.12.27承認》
ダトロウェイ *Datroway* 点滴静注用100mg（第一三共）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中108mg（過量充填量を含む）。（注射用水5mLに溶解時）pH：5.7～6.3 浸透圧比：約1
本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される

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

- 効能関連注意** 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
②臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績参照）
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

【用法・用量】 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。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

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②本剤による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。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 ③本剤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（警告②③、重要な基本的注意①～④、特定背景関連注意①、重大な副作用①～④参照）
a)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 中止

b)副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度※	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。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	中止
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。

口内炎	Grade 4の場合	中止
	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
Infusion reaction	Grade 4の場合	中止
	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速。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
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3又は4の場合	中止
	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
血小板数減少	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
	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
前記以外の副作用	Grade 4の場合	中止
	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はNCI-CTCAE ver.5.0に準じる

【警告】 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②本剤により間質性肺疾患が現れ、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。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行う。異常が認められた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告③、用法関連注意⑤、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①、重大な副作用①参照） ③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（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①、重大な副作用④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現れることがあるので、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（SpO₂）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行う。また、必要に応じて、血清マーカー等の検査を行う。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。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②③、用法関連注意③、特定背景関連注意①、重大な副作用④参照） ②角膜障害が現れることがあるので、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、症状が現れた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導する（用法関連注意③、重大な副作用④参照） ③Infusion reactionが現れることがあるので、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（用法関連注意③、重大な副作用④参照） ④骨髄抑制が現れることがあるので、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（用法関連注意③、重大な副作用④参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：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（警告②③、用法関連注意③、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ②肝機能障害患者 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（薬物動態③～⑤参照） ③生殖能を有する者 ③a妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後7ヵ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（特定背景関連注意④、その他の注意②b参照） ③b男性には、投与中及び最終投与後4ヵ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（その他の注意②b参照） ④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。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（特定背景関連注意③a参照） ⑤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 ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①a**間質性肺疾患**（3.3%）：重篤な間質性肺疾患が現れることがあり、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、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（警告②③、用法関連注意③、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①参照） ①b**角膜障害**（14.4%）：角膜炎等が現れることがある。ドライアイ、涙液増加、羞明、視力低下等の症状が現れた場合には、眼科検査を実施し、中止するなど適切な処置を行う（用法関連注意③、重要な基本的注意②参照） ①c**Infusion reaction**（7.2%）：（用法関連注意③、重要な基本的注意③参照） ①d**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）等が現れることがある（用法関連注意③、重要な基本的注意④参照）

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、涙液増加、羞明、霧視、視力障害、マイグローム腺機能不全
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、痒疹症、皮膚色素沈着、睫毛眉毛脱落症
その他	疲労（37.8%）	食欲減退	

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ①a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5%ブドウ糖注射液100mLに希釈する ①b溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解する ①c調製後は速やかに使用する。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。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。残液は適切に廃棄する ②薬剤投与時の注意 ②a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 ②b他剤との混注をしない ②c本剤と生理食塩液との混合を避け、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 ②d点滴バッグを遮光する ②e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 **【その他の注意】** 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 ②非臨床試験に基づく情報 ②a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 ②b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（特定背景関連注意③a④b参照） **【保存等】** 2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 **【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

【薬物動態】 ①血中濃度 ①a単回投与：ホルモン受容体陽性かつHER2陽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6mg/kgを90分間点滴静注時の本剤及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図は電子添文参照、薬物動態パラメータは次のとおり

	本剤	カンプトテシン誘導体
C _{max}	172 (28.6) $\mu\text{g/mL}$	4.71 (9.97) ng/mL
T _{max} (hr)	1.97 (1.62~5.02)	22.1 (2.83~193)
AUC _{t a u}	796 (203) $\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$	22.3 ^{*1} (10.1) $\text{ng} \cdot \text{日/mL}$
t _{1/2} (日)	4.93 (1.35)	5.83 ^{*2} (1.15)

平均値 (標準偏差), T_{max}: 中央値 (最小値~最大値)。^{*1}: 37例。^{*2}: 36例

⑥反復投与: 非小細胞肺癌患者50例 (日本人12例を含む) に 6mg/kgを3週間間隔で点滴静注 (3回投与) 時の本剤のAUCの累積係数は1.29 ②分布 (*in vitro*) ③a蛋白結合率: カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10~100ng/mLの濃度で添加時のヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%~98.0% ④b血球移行: カンプトテシン誘導体のヒト血液/血漿中放射能濃度比は0.59~0.62 ③代謝 (*in vitro*): 本剤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。カンプトテシン誘導体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 (特定背景関連注意②参照) ④排泄: ¹⁴C-カンプトテシン誘導体1mg/kgをカニクイザルに単回静注時、放射能は61.8%が糞中、5.4%が尿中に排泄。同様に、胆管カニューレ処置したカニクイザルに単回静注時、放射能は70.7%が胆汁、4.8%が尿中、0.1%が糞中に排泄。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった (特定背景関連注意②参照) ⑤特定の背景を有する患者肝機能障害患者: 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サイクルのカンプトテシン誘導体のC_{max}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^{*1} (295例) では、それぞれ1.19及び1.14と推定。また、中等度の肝機能障害を有する患者^{*2} (6例) では、それぞれ2.51及び2.40と推定 (特定背景関連注意②参照)。^{*1}: 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。^{*2}: 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 ⑥薬物相互作用: その他 ③a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おいて、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール (強いCYP3A阻害作用並びにP-gp及びBCRP阻害作用を有する薬剤) 又はリトナビル (強いCYP3A阻害作用並びにP-gp, BCRP及びOATP1B阻害作用を有する薬剤) 併用投与時のカンプトテシン誘導体のAUCの幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.32と予測 (白人の癌患者におけるシミュレーション) ④bカンプトテシン誘導体はMATE2-K及びMRP1の基質であることが示された (*in vitro*)

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅲ相試験 (TROPION-Breast01試験): 化学療法歴のある^{*1}ホルモン受容体陽性かつHER2陰性^{*2}の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、治験担当医師が選択した治療薬 (エリブリン, ビノレルビン, カベシタピン又はゲムシタピン) を対照薬とした非盲検無

作為化試験を実施。本剤群では6mg/kgを3週間間隔で点滴静注。^{*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。^{*2}: HER2陰性はIHC法2+かつISH法陰性、IHC法1+, 又はIHC法0と定義 ③a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無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間] は本剤群で6.9 [5.7~7.4] ヶ月, 医師選択治療群で4.9 [4.2~5.5] ヶ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.63 [0.52~0.76], 層別ログランク検定: P<0.0001, 有意水準 [両側] =0.01)。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照, リスク集合は期間別 (本剤群, 医師選択治療群の順) に、0月 (365, 367), 3月 (249, 205), 6月 (158, 93), 9月 (66, 26), 12月 (15, 8), 15月 (4, 1), 18月 (0, 0) ④b本剤群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。また、日本人集団において、間質性肺疾患は6.5% (2/31例) に認められた (効能関連注意②参照)

【薬効薬理】①作用機序: trophoblast cell surface antigen 2 (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 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合である。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するTROP-2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている (*in vitro*) ②抗腫瘍効果: TROP-2を発現するヒト乳癌由来HCC1806細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した (*in vivo*)

【性状】ダトポタマブデルクステカン (遺伝子組換え) は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のシステイン残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン [(3RS) -1- [(10S) -10-ベンジル-1- [(1S,9S) -9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-1-イル] アミノ} -1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル] -2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基] が結合している。抗体部分は抗細胞表面糖蛋白質TROP-2モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、CHO細胞により産生される。蛋白質部分は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖蛋白質である。分子量: 約152,000

【備考】再審査期間中 (2024年12月27日から8年)