

sacituzumab govitecan (genetical recombination)
(JAN)

サシズマブ ゴビテカン（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】 トロデルビ点滴静注用2024年9月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《トロデルビ点滴静注用200mg 2024.09.24承認》
トロデルビ Trodelvy 点滴静注用200mg（ギリアド）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中200mg。pH：6.3～6.7
(10mg/mL注射用水) 浸透圧比：1.16～1.25

本剤を構成する抗体部分は、マウス骨髄腫由来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陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

効能関連注意 ①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①②参照） 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】 サシズマブ ゴビテカン（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を、21日間を1サイクルとし、各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注。投与時間は3時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は1～2時間に短縮できる。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本剤投与時に現れることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤の前投与を考慮する（重要な基本的注意②、重大な副作用③参照） 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。副作用により本剤を減量した場合には、再増量しない（重要な基本的注意①②、重大な副作用①～③参照）

①減量の目安

	1回用量
1段階減量	7.5mg/kg
2段階減量	5mg/kg
3段階減量	中止

②投与基準 好中球数：各サイクルの第1日目は1,500/mm³以上、第8日目は1,000/mm³以上。各サイクルの第8日目の投与予定日に1,000/mm³未満であり、1週間を超えても1,000/mm³以上に回復しない場合には、次回投与は1,500/mm³以上に回復してから再開する

③休薬、減量、中止の目安

副作用	程度※	処置

好中球減少症	次のいずれかの場合 ・Grade 4が7日間以上継続 ・Grade 4かつ臨床的に必要 ・発熱性好中球減少症 ・投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する	投与基準に回復後、同一用量で又は1段階減量して再開できる。副作用が再発した場合は、投与基準に回復後、1段階減量して再開できる
	投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで3週間を超える投与延期を要する場合	中止
前記以外の血液毒性	投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する場合	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
	投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで3週間を超える投与延期を要する場合	中止
Infusion reaction	Grade 1～2	減速又は中断
	次のいずれかの場合 ・Grade 4 ・Grade 2～3かつ適切な治療にもかかわらず6時間以内に回復しない infusion reactionが複数回認められる	中止
前記以外の非血液毒性	次のいずれかの場合 ・Grade 4 ・Grade 3かつコントロール困難な悪心、嘔吐又は下痢 ・Grade 3かつ適切な医学的管理にもかかわらず48時間を超えて持続する ・投与予定日にGrade 3であり、Grade 1以下に回復するまで2～3週間の投与延期を要する	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
	投与予定日にGrade 3～4であり、Grade 1以下に回復するまで3週間を超える投与延期を要する場合	中止

※：GradeはNCI-CTCAE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、本剤の使用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投与に際しては、骨髄抑制、感染症等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査等を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意①、重大な副作用①②参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①骨髄抑制、感染症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等を行い、患者の状態を十分に観察する。また、投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮する（警告②、用法関連注意③、重大な副作用①②参照）②Infusion 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②③、重大な副作用③参照）③間質性肺疾患が現れることがあるので、投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う（重大な副作用③参照）【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①aグルクロン酸抱合異常の患者：Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤を構成するSN-38の代謝が遅延することにより骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意する ①bUGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者：本剤を構成するSN-38の主な代謝酵素であるUDPグルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によるSN-38の代謝が減少することにより、骨髄抑制、下痢等の重篤な副作用が発現する可能性があるため、十分注意する（その他の注意①b参照）②肝機能障害患者 中等度又は重度の肝機能障害患者：本剤を構成するSN-38は主に肝代謝により消失することから、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度又は重度※の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。※：NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 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6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②a参照）③b男性には、投与中及び最終投与後3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②a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、投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を構成するSN-38のプロドラッグ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SN-38のプロドラッグであるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）で乳汁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

【相互作用】本剤を構成するSN-38は主にUGT1A1により代謝される（薬物動態③参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
UGT1A1阻害剤 ・アタザナビル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する	UGT1A1阻害剤との併用により、SN-38の代謝が阻害され、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある
UGT1A1誘導剤 ・カルバマゼピン ・フェニトイン ・リファンピシン等	有効性が減弱するおそれがあるので、UGT1A1誘導作用のない薬剤への代替を考慮する	UGT1A1誘導剤との併用により、SN-38の代謝が誘導され、SN-38の血中濃度が低下する可能性がある

【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

①重大な副作用 ①a骨髄抑制：好中球減少症（66.7%）、貧血（38.8%）、白血球減少症（22.4%）、リンパ球減少症（10.2%）、血小板減少症（6.8%）、発熱性好中球減少症（5.4%）が現れることがある（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意①参照）①b重度の下痢（11.6%）、腸炎（3.4%）：重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害に至った症例も報告されている。止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行う（用法関連注意③参照） ②Infusion reaction（32.3%）：異常が認められた場合には、中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（用法関連注意②③、重要な基本的注意②参照） ③感染症（51.7%）：肺炎（4.4%）、敗血症（0.7%）等の感染症が現れることがある（警告②、重要な基本的注意①参照） ④間質性肺疾患（0.7%）：肺臓炎（0.3%）、肺浸潤（0.3%）等の間質性肺疾患が現れることがある（重要な基本的注意③参照）

②その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心（62.6%）、便秘（38.1%）、嘔吐（31.3%）、腹痛、口内炎	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、消化不良		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（無力症を含む）（59.5%）	疼痛、悪寒		
臨床検査		体重減少、血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
代謝及び栄養障害	食欲減退、低カリウム血症、低マグネシウム血症	高血糖、低カルシウム血症、低リン血症、脱水、低ナトリウム血症		
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛			
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚不全		
精神障害	不眠症			
腎及び尿路障害			蛋白尿	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難（労作性呼吸困難を含む）、咳嗽	鼻出血、鼻漏、鼻閉		
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（46.6%）、発疹	癢疹症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素過剰、瘡瘡様皮膚炎		
血管障害		低血圧		

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ①a本剤の調製には生理食塩液のみを使用する。他の輸液を使用した場合の希釈後の安定性は確認されていない ①b溶解方法 ①c滅菌シリンジを用いて1バイアルに20mLの生理食塩液をゆっくり加え、本剤10mg/mLの溶解液を調製する ①dバイアルをゆっくりと回して混和し、最長15分間かけて溶解する。振とうはしない ①e目視で溶解後の液に微粒子がなく、澄明かつ黄色であることを確認

する。溶解後の液に濁り又は変色が認められる場合は使用しない ⑤溶解後は、速やかに使用する ⑥希釈方法 ⑦必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、本剤の濃度が1.1~3.4mg/mLとなるように算出された量の生理食塩液が入った輸液バッグ〔ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン（ポリプロピレン及び/若しくはポリエチレン）又はエチレン酢酸ビニル製〕に、泡立ちを最小限に抑えるためゆっくり注入する。内容物を振とうしない。バイアルに残った溶解液は廃棄する ④直ちに使用しない場合、本剤の入った輸液バッグは遮光下2~8°Cで冷蔵保存し、24時間以内に使用する。冷蔵保存した場合は、常温に戻した後、8時間以内に投与を完了する ②薬剤投与時の注意 ①本剤の入った輸液バッグは遮光する。投与中は、投与が完了するまで輸液バッグを覆う。点滴中に点滴チューブを覆ったり、遮光チューブを使用する必要はない ⑥他剤との混注はしない

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②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 ③乳癌患者を対象とした海外臨床試験の統合解析において、UGT1A1遺伝子多型別の有害事象の発現状況は次表のとおりであった（特定背景関連注意①⑥参照）

	UGT1A1 *28/*28 集団※1	UGT1A1 *1/*28 集団※2	UGT1A1 *1/*1 (野生型) 集団 ※3
Grade 3以上の好中球減少症	60.6% (43/71例)	52.9% (144/272例)	49.1% (140/285例)
Grade 3以上の発熱性好中球減少症	14.1% (10/71例)	5.9% (16/272例)	4.6% (13/285例)
Grade 3以上の貧血	15.5% (11/71例)	7.4% (20/272例)	8.1% (23/285例)
Grade 3以上の下痢	18.3% (13/71例)	12.5% (34/272例)	6.7% (19/285例)

※1：UGT1A1 *28をホモ接合体で有する患者。※2：UGT1A1 *1とUGT1A1 *28をヘテロ接合体で有する患者。※3：UGT1A1 *1をホモ接合体で有する患者

②非臨床試験に基づく情報 ①本剤を構成するSN-38は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*哺乳類細胞小核試験で染色体異常誘発性を示した（特定背景関連注意③④⑥参照） ②カニクイザルを用いた本剤の反復投与毒性試験において、60mg/kg（体重に基づくヒト推奨用量10mg/kgの6倍）以上の用量で子宮内膜萎縮、子宮出血、卵巣の閉鎖卵胞の増加及び膈上皮細胞の萎縮が認められた 【取扱い上の注意】 外箱開封後はバイアルを遮光して保存する 【保存等】 2~8°C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 単回及び反復投与：日本人進行固形癌患者に、21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを1日目及び8日目に点滴静注時の、初回投与後のサシツズマブゴビテカン及び遊離SN-38の血中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。なお、反復投与によるサシツズマブゴビテカン及び遊離SN-38の蓄積は認められなかった

	サシツズマブゴビテカン (9例)	遊離SN-38 (9例)
t _{max} (h)	3.30 (3.05~3.45)	3.43 (3.05~8.93)
C _{max} (ng/mL)	226,000 (14)	42.9 (28)
AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	5,327,000 (12)	1,610 (25)

t _{1/2} (h)	19.6 (24)	19.3 (16)
----------------------	-----------	-----------

幾何平均値（変動係数 [CV] %），t_{max} は中央値（最小値~最大値）

②分布：SN-38の血漿蛋白結合率は99%であるとの報告がある

③代謝：SN-38は主にUGT1A1を介して代謝される。SN-38のグルクロン酸抱合体（SN-38G）が、患者の血清中で検出された（相互作用参照） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国内第I/II相試験（GS-US-569-6172試験、

ASCENT-J02）：2つ以上の化学療法歴のある※1ホルモン受容体陰性かつHER2陰性※2の手術不能又は再発乳癌患者36例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験の第II相パートTNBCコホートを実施。21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注。※1：手術不能又は再発乳癌に対して2つ以上の化学療法歴のある患者を対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療（術前又は術後薬物療法）終了後12ヵ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなすこととされた。※2：HER2陰性はIHC法0、IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた ②主要評価項目であるRECISTガイドライン1.1版に基づく独立判定による奏効率率は25.0%（95%信頼区間：12.1、42.2）。生存状況に関する追跡調査期間の中央値は、6.1ヵ月 ③本剤が投与された36例において、副作用が35例（97.2%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（好中球数減少を含む）31例（86.1%）、白血球減少症（白血球数減少を含む）23例（63.9%）、悪心22例（61.1%）、脱毛症及び下痢各16例（44.4%）、便秘11例（30.6%）、倦怠感10例（27.8%）、貧血（ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）及び口内炎各9例（25.0%） ④海外第III相試験（IMMU-132-05試験、ASCENT）：2つ以上の化学療法歴のある※1ホルモン受容体陰性かつHER2陰性※2の手術不能又は再発乳癌患者529例を対象に、本剤（267例）と医師選択治療（262例）（エリブリン [139例]、カペシタビン [33例]、ゲムシタビン [38例] 又はビノレルビン [52例] の単独投与）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施。本剤群では、21日間を1サイクルとして、本剤10mg/kgを各サイクルの1日目及び8日目に点滴静注。※1：手術不能又は再発乳癌に対して2つ以上の化学療法歴のある患者を対象とされた。ただし、手術可能な乳癌に対する周術期治療（術前又は術後薬物療法）終了後12ヵ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなすこととされた。また、周術期又は進行乳癌に対してタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者を対象とされた。※2：HER2陰性はIHC法0、IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた ⑤主要評価項目であるベースライン評価時に脳転移が認められなかった集団におけるRECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）について、本剤は医師選択治療に対して統計学的に有意な延長を示した。更に、検定手順に従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた脳転移が認められなかった集団における全生存期間（OS）並びにITT集団におけるPFS及びOSについても、本剤は医師選択治療に対して統計学的に有意な延長を示した。本剤群の生存状況に関する追跡期間の中央値は、脳転移が認められなかった集団で11.2ヵ月、ITT集団で10.6ヵ月であった <<PFS#1>>

		中央値 [月] (95% 信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区 間)
ベースライン評価 時に脳転移が認め られなかった集団	本剤群 (235例)	5.6 (4.3, 6.3)	0.41 (0.32, 0.52) P値<0.0001#2
	医師選択治療群 (233例)	1.7 (1.5, 2.6)	
ITT集団	本剤群 (267例)	4.8 (4.1, 5.8)	0.43 (0.35, 0.54) P値<0.0001#3
	医師選択治療群 (262例)	1.7 (1.5, 2.5)	

《OS》

		中央値 [月] (95% 信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区 間)
ベースライン評価 時に脳転移が認め られなかった集団	本剤群 (235例)	12.1 (10.7, 14.0)	0.48 (0.38, 0.59) P値<0.0001#2
	医師選択治療群 (233例)	6.7 (5.8, 7.7)	
ITT集団	本剤群 (267例)	11.8 (10.5, 13.8)	0.51 (0.41, 0.62) P値<0.0001#3
	医師選択治療群 (262例)	6.9 (5.9, 7.7)	

#1: PFSは、無作為化から画像診断に基づく最初の疾患進行又は理由を問わない死亡のいずれか早い方までの期間とした。

#2: 化学療法の前治療数及び地域を層別因子とした層別log-rank検定。#3: 化学療法の前治療数、試験組入れ時の脳転移の有無及び地域を層別因子とした層別log-rank検定

PFS及びOSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団) は電子添文参照, at risk数 (期間別) は次のとおり (本剤群, 医師選択治療群の順) ⑦PFS: 0月 (267, 262), 1月 (251, 199), 2月 (184, 87), 3月 (145, 41), 4月 (135, 37), 5月 (110, 23), 6月 (82, 13), 7月 (64, 9), 8月 (55, 7), 9月 (38, 6), 10月 (34, 4), 11月 (25, 2), 12月 (23, 2), 13月 (17, 2), 14月 (16, 2), 15月 (14, 1), 16月 (9, 0), 17月 (8, 0), 18月 (8, 0), 19月 (5, 0), 20月 (3, 0), 21月 (1, 0), 22月 (0, 0) ⑧OS: 0月 (267, 262), 1月 (260, 239), 2月 (250, 222), 3月 (242, 192), 4月 (232, 174), 5月 (219, 150), 6月 (208, 132), 7月 (189, 113), 8月 (174, 97), 9月 (164, 84), 10月 (145, 64), 11月 (127, 58), 12月 (116, 52), 13月 (109, 46), 14月 (98, 42), 15月 (76, 34), 16月 (56, 24), 17月 (46, 17), 18月 (39, 14), 19月 (31, 9), 20月 (21, 6), 21月 (13, 5), 22月 (8, 3), 23月

(1, 2), 24月 (0, 1), 25月 (0, 0) ⑨本剤群258例において、副作用が252例 (97.7%) に認められた。主な副作用 (発現割合が20%以上) は、好中球減少症 (好中球数減少を含む) 163例 (63.2%), 下痢153例 (59.3%), 悪心147例 (57.0%), 脱毛症119例 (46.1%), 疲労115例 (44.6%), 貧血 (ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む) 90例 (34.9%) 及び嘔吐76例 (29.5%) 【薬効薬理】 ①作用機序: 抗trophoblast cell surface antigen-2 (TROP-2) ヒト化IgG1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であるSN-38 (イリノテカンの活性代謝物) を、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である。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、SN-38が細胞内に遊離する。遊離したSN-38はDNA合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍作用: TROP-2を発現するヒト乳癌由来MDAMB-468及びHCC1806細胞株をそれぞれ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】 サシツズマブゴビテカン (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8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ゴビテカン [(3*RS*)-1- [(*trans*-4- [(1- {(34*S*)-38-アミノ-34- [(4- [(4*S*)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1*H*-ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-*b*] キノリン-4-イル) オキシ} カルボニル) オキシ] メチル} フェニル) カルバモイル] -28,32-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,30-ノナオキサ-27,33-ジアザオクタトリアコンタン-1-イル} -1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル} シクロヘキシル) メチル] -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、マウス骨髄腫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 (γ1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

【備考】 再審査期間中 (2024年9月24日から8年)