目次

1. 非臨床試験計画概略 6
2. 薬理試験 9
2.1 効力を裏付ける試験 9
2.2 副次的薬理試験 10
2.3 安全性薬理試験 10
3. 薬物動態試験 11
3.1 吸収 11
3.2 分布 11
3.3 代謝 11
3.4 排泄 11
3.5 異なる工程で製造した DS-8201a を投与した場合の薬物動態プロファイルの比較 12
4. 毒性試験 13
4.1 単回投与毒性試験 13
4.2 反復投与毒性試験 13
4.2.1 ラット 13
4.2.2 サル 14
4.3 遺伝毒性試験 15
4.4 がん原性試験 15
4.5 生殖発生毒性試験 16
4.6 局所刺激性試験 16
4.7 その他の毒性試験 16
4.7.1 DS-8201a の組織交差反応性試験 16
4.7.2 MAAA-1181a の反復投与毒性試験 16
4.7.3 MAAL-9001 の反復投与毒性試験 18
4.7.4 MAAA-1181a の光安全性試験 18
5. 総括及び結論 19
5.1 薬理作用 19
5.1.1 薬力学的特性 19
5.1.2 安全性薬理 19
5.2 薬物動態特性 19
5.3 非臨床安全性データ 21
5.3.1 標的臓器及び組織 21
5.3.2 遺伝毒性 25
5.3.3 胎児発生毒性 25
5.3.4 光毒性 25

5.3.5　曝露マージン.....25
6.　参考文献.....28

表一覧

表 2.4.5-1　DS-8201a を推奨臨床用量でヒトに投与した場合とラット及びサルの標的臓器毒性の NOAEL 又は毒性用量で投与した場合の全身曝露量（AUC）に基づく DS-8201a、総抗体、及び MAAA-1181a の曝露マージン 27

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxic	抗体依存性細胞傷害
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCt	area under the plasma concentration-time curve up to time t	投与後 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大用量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H^+交換輸送担体
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MNIE	micronucleated immature erythrocytes	小核を有する幼若赤血球
NA	not applicable	該当なし
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PDX	patient-derived xenograft	患者腫瘍組織移植
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
QTc	QT interval corrected with Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT 間隔
S9	9000 *g* supernatant	9000 *g* 上清画分
STD_{10}	severely toxic dose in 10% of the animals	10%に重篤な毒性が発現する用量
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ　エムタンシン
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

用語一覧

用語	定義
DS-8201a	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 約 8）、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
^{14}C-DS-8201a	［^{14}C］標識 DS-8201a
^{3}H-DS-8201a	［^{3}H］標識 DS-8201a
DS-8201a（Process 1）	MAAL-9001（Process 1）で製造した原薬
DS-8201a（Process 2）	MAAL-9001（Process 2）で製造した原薬
MAAA-1181a	DS-8201a から遊離した薬物: トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
^{14}C-MAAA-1181a	［^{14}C］標識 MAAA-1181a
MAAL-9001	DS-8201a の中間体: トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 IgG1κ モノクローナル抗体
MAAL-9001（Process 1）	MAb Process-1 で生産した MAAL-9001
MAAL-9001（Process 2）	MAb Process-2 で生産した MAAL-9001
MAAL-9002b	DS-8201a と抗体及び薬物リンカーが同一の低 DAR の HER2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 3.7）
MAb Process-1	MAAL-9001 産生 CHO[redacted] 細胞株を用いた MAAL-9001 の生産工程 1
MAb Process-2	MAAL-9001 産生 CHO[redacted] 細胞株を用いた MAAL-9001 の生産工程 2
総抗体 [a]	薬物結合型及び非結合型抗体をあわせた抗体

[a] 臨床の項では、総抗 HER2 抗体と記載

1.　非臨床試験計画概略

DS-8201a（トラスツズマブ　デルクステカン［遺伝子組換え］）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とした抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であり、抗 HER2 抗体 MAAL-9001 にトポイソメラーゼ I 阻害剤 MAAA-1181a を切断可能なペプチド含有リンカーを介して結合させ、1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）は約 8 である。MAAL-9001 は、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1: IgG1）κ モノクローナル抗体である。MAAA-1181a は、トポイソメラーゼ I 阻害活性を有するエキサテカン[1,2,3]誘導体である。リンカーは、DS-8201a が標的腫瘍内に取り込まれた後にリソソーム酵素によって特異的に切断されるよう設計した[4,5]。したがって、DS-8201a は HER2 を発現する腫瘍に特異的に結合し、MAAA-1181a がトポイソメラーゼ I 阻害によって腫瘍の増殖を抑制する。また、DS-8201a は抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxic: ADCC）活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害も示す。

MAAL-9001 は、MAAL-9001 の DNA 配列を導入したチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary: CHO）細胞で生産される。DS-8201a の開発では 2 種類の MAAL-9001 産生 CHO 細胞株を樹立した。DS-8201a の非臨床試験及び開発初期段階では、MAAL-9001 産生[redacted] CHO[redacted] 細胞株を用いた。開発の初期段階、後期段階、及び最終的な実生産では第 2 の MAAL-9001 産生[redacted] CHO[redacted] 細胞株を使用している。それぞれの MAAL-9001 産生細胞株について MAAL-9001 の製造工程（MAb Process-1 及び MAb Process-2）を開発した（2.3.S.2.6.1［抗体］参照）。

非臨床試験に用いた MAAL-9001 及び DS-8201a について、MAb Process-1 で生産した MAAL-9001 を MAAL-9001（Process 1）、MAb Process-2 で生産した MAAL-9001 を MAAL-9001（Process 2）、MAAL-9001（Process 1）を用いて製造した DS-8201a を DS-8201a（Process 1）、MAAL-9001（Process 2）を用いて製造した DS-8201a を DS-8201a（Process 2）とする。

非臨床の項では、非臨床試験に用いた DS-8201a は特に記載のない限り DS-8201a（Process 1）を指し、MAAL-9001 は MAAL-9001（Process 1）を指す。

ADC である DS-8201a 及び遊離した薬物 MAAA-1181a の非臨床プロファイルを薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験で検討した。臨床で想定している投与経路が静脈内注射であるため、in vivo 試験では主にマウス、ラット、及びサルに静脈内投与した。安全性薬理試験及び毒性試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice: GLP）を遵守して実施し、その時点で有効な経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD）基準にも準拠して実施した。DS-8201a の非臨床試験戦略は、製剤特性、並びに米国食品医薬品局ガイダンス「十分に特性が明らかなバイオテクノロジー応用治療薬を含む医薬品の第 I 相試験に必要な新薬治験開始申請（Investigational New Drug Application: IND）の内容及びフォーマット」（1995 年 11 月）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use: ICH）M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」（2009 年 6 月）、ICH S6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2011 年 6 月）、及び ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（2009 年 10 月）等の米国、EU、及び日本の現行の規制ガイドラインに基づいて策定した。

In vitro 無細胞試験で、MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性及び DS-8201a の HER2 細胞外ドメインへの特異的結合活性を確認した。また、HER2 発現ヒト癌細胞を用いた in vitro 試験で、HER2 発現に依存した細胞増殖抑制活性、トポイソメラーゼ I 阻害によるデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）損傷及びアポトーシスの誘導、ADCC 活性、並びに HER2 を介した Akt のリン酸化阻害等の DS-8201a の作用機序を評価した。In vivo 薬理試験では、HER2 陽性ヒト胃癌細胞 NCI-N87 あるいはヒト乳癌細胞 KPL-4 を移植したマウスモデルでの DS-8201a の抗腫瘍活性を抗 HER2 抗体 MAAL-9001 と比較して確認した。ADCC 活性が in vivo 抗腫瘍活性に及ぼす影響も KPL-4 モデルで評価した。また、臨床的有効性の裏付けとして、HER2 陽性及び HER2 低発現のヒト乳癌患者腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: PDX）モデル（それぞれ CTG-0708 及び CTG-2308）、トラスツズマブ耐性 HER2 陽性ヒト乳癌移植モデル（JIMT-1）、HER2 陽性ヒト胃癌 PDX モデル（NIBIO G016）、並びに HER2 発現が不均一なヒト胃癌移植モデル（HER2 陽性［NCI-N87］及び HER2 陰性［MKN45］胃癌細胞の混合移植）の各種移植マウスモデルを用いて、DS-8201a の in vivo 抗腫瘍活性を HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の治療薬として承認されている ADC のトラスツズマブ　エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）と比較した。

ICH S6（R1）に従い、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウス HER2 に対する DS-8201a の結合を検討し、安全性薬理評価及び毒性評価に適切な動物種を選択した。DS-8201a はヒト HER2 のほか、カニクイザル HER2 に対しても特異的に結合したが、ラット HER2 及びマウス HER2 には結合しなかったため、カニクイザルを交差種として選択し、ラットを安全性評価において標的非依存的な作用を評価するために選択した。

カニクイザルに DS-8201a（Process 1 及び 2）を単回静脈内投与後の薬物動態プロファイル及び免疫原性を検討した。抗体部分を ^{3}H で標識した［^{3}H］標識 DS-8201a（^{3}H-DS-8201a）及び薬物部分を ^{14}C で標識した［^{14}C］標識 DS-8201a（^{14}C-DS-8201a）の生体内分布プロファイルをカニクイザルで評価した。DS-8201a の in vitro 血漿中安定性はマウス、ラット、サル、及びヒト血漿で評価し、in vitro 代謝はラット、サル、及びヒト凍結肝細胞で評価した。^{14}C-DS-8201a をカニクイザルに静脈内投与後、尿中及び糞中への放射能の排泄、並びに尿中及び糞中の代謝物を評価した。［^{14}C］標識 MAAA-1181a（^{14}C-MAAA-1181a）をラットに静脈内投与後、尿中、胆汁中、糞中、及び呼気中への放射能の排泄、並びに尿中、糞中及び胆汁中の代謝物を評価した。MAAA-1181a に関しては、マウス、ラット、サル、及びヒトで in vitro 血漿タンパク結合及び血球移行性を検討した。

ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験では、DS-8201a のトキシコキネティクス及

び DS-8201a の免疫原性を評価した。

In vivo 安全性薬理試験で DS-8201a が生命維持機能に及ぼす有害作用の可能性について検討し、カニクイザルの心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系に対する作用を評価した。MAAA-1181a については、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene: hERG）導入 CHO 細胞を用いて hERG 電流に対する影響を評価した。

急性毒性については、反復投与毒性試験で評価できるため、ICH M3（R2）に準拠して、単回投与毒性試験は実施していない。ラット及びカニクイザルを用いた 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験を実施し、DS-8201a の一般毒性を評価した。その後、ラットでは 9 週間の休薬期間、カニクイザルでは 6 週間の休薬期間後に毒性変化の可逆性も評価した。DS-8201a（Process 2）の安全性プロファイルを評価するため、カニクイザルを用いた 6 週間及び 3 ヵ月間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験も実施し、3 ヵ月間の休薬期間後に 3 ヵ月間間歇投与毒性試験でみられた所見の可逆性を評価した。組織交差反応性試験を実施し、正常なヒト及びカニクイザル組織で DS-8201a の交差反応性を検討した。

MAAA-1181a 及び MAAL-9001 の安全性プロファイルを評価するため、ラット及びカニクイザルを用いて各成分の間歇静脈内投与毒性試験（MAAA-1181a を 1 週間に 1 回投与又は MAAL-9001 を 3 週間に 1 回投与）を実施した。

MAAA-1181a の in vitro 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験を実施した。In vivo 評価のため、ラットを用いて MAAA-1181a の小核試験を実施した。

In vitro 3T3 ニュートラルレッド取り込み（neutral red uptake : NRU）光安全性試験及び in vivo ラット光毒性試験で MAAA-1181a の光毒性を評価した。

ICH S9 に準拠して、がん原性試験は実施していない。

DS-8201a を静脈内投与した場合の生殖器系への影響は、ラット及びカニクイザルの間歇投与毒性試験で病理組織学的に評価した。ラット及びサルを用いた DS-8201a 又は MAAA-1181a の毒性試験では、DS-8201a 及び MAAA-1181a が分裂の速い細胞（リンパ／造血器、消化管、及び精巣）に対して毒性作用を有することが示され、MAAA-1181a は in vitro 染色体異常試験及び in vivo 小核試験で遺伝毒性を示した。さらに、トラスツズマブは妊婦に投与された場合、胎児毒性を示すことが知られている[6]。したがって、DS-8201a は胎児毒性を惹起する可能性があると考えられ、ICH S9 に基づき、生殖発生毒性試験は実施していない。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

作用機序に関する in vitro 試験では、以下が示された。

1) HER ファミリータンパク質及び HER2 相同タンパク質のうち、ヒト及びカニクイザル HER2 の細胞外ドメインに対する DS-8201a 及び MAAL-9001 の特異的結合
2) HER2 発現に依存した細胞増殖抑制活性
   トラスツズマブが無効な細胞（Calu-3 及び KPL-4）を含む数種類の HER2 陽性ヒト癌細胞株（Calu-3、KPL-4、NCI-N87、及び SK-BR-3）に対して細胞増殖抑制活性を示し、HER2 陰性乳癌細胞株 MDA-MB-468 に対しては活性を示さなかった。
3) MAAA-1181a のトポイソメラーゼ I 阻害活性
4) DS-8201a から遊離した MAAA-1181a によると考えられる HER2 陽性乳癌細胞株 KPL-4 に対する DS-8201a による DNA 損傷及びアポトーシス
5) HER2 陽性乳癌細胞株 SK-BR-3 に対する DS-8201a の HER2 を介した Akt のリン酸化阻害活性
6) HER2 陽性乳癌細胞株 SK-BR-3 に対する DS-8201a の ADCC 活性

以上より、DS-8201a は遊離した薬物及び抗 HER2 抗体の薬理活性によって HER2 特異的な細胞増殖抑制活性を示すと考えられる。また、薬物の結合による HER2 結合活性及び ADCC 活性への影響はほとんどないことも示された。

HER2 陽性胃癌細胞株 NCI-N87 の異種移植マウスモデルでは、DS-8201a は HER2 を標的とした用量依存的な強い抗腫瘍活性を示し、その活性は MAAL-9001 より高かった。DS-8201a は、HER2 陽性乳癌細胞株 KPL-4 の移植マウスモデルでも MAAL-9001 より強力な抗腫瘍活性を示し、腫瘍退縮がみられた。また、DS-8201a の 2 ロット（Process 1 及び 2）間で in vitro ADCC 活性には差があると考えられたが、in vivo 抗腫瘍活性に明らかな差は認められなかった。これらの結果より、DS-8201a の抗腫瘍活性は主に遊離した薬物 MAAA-1181a の活性によることが示唆された。

T-DM1 と比較すると、DS-8201a は異なる作用機序（トポイソメラーゼ I 阻害 vs. チューブリン重合阻害）、及び 2 倍の DAR（約 8 vs. 平均 3.5）を有し、薬物結合数の分布が均一である。DS-8201a（Process 2）は、以下の各種移植モデルで T-DM1 より強力な抗腫瘍活性を示した。

- HER2 陽性乳癌 PDX、CTG-0708
- HER2 低発現乳癌 PDX、CTG-2308
- トラスツズマブ耐性 HER2 陽性乳癌 JIMT-1
- HER2 陽性胃癌 PDX、NIBIO G016
- HER2 陽性（NCI-N87）及び HER2 陰性（MKN45）胃癌細胞からなる HER2 発現が不均一な胃癌移植モデル。

CTG-2308 及び JIMT-1 モデルでは、DS-8201a は、MAAL-9002b（DS-8201a と同じ抗体及び薬物リンカーを結合させた低 DAR［DAR 3.7］の抗 HER2 ADC）に比べて有意に高い抗

腫瘍活性を示した。このことから、DS-8201a は DAR が高いため、より効率的な薬物送達が可能であり、HER2 陽性腫瘍のみならず HER2 低発現腫瘍でも強力な有効性をもたらすことが示唆された。DS-8201a は HER2 発現が不均一なモデルでも有効であったが、T-DM1 は有効でなかった。この結果より、標的発現腫瘍細胞内で ADC から遊離した膜透過性を有する薬物が隣接した抗原陰性腫瘍細胞にも細胞傷害活性を示すバイスタンダー殺細胞効果が DS-8201a の有効性に寄与している可能性が示唆された[7,8]。

以上、DS-8201a は、HER2 低発現腫瘍及び HER2 発現が不均一な腫瘍など、既承認の HER2 標的治療に無効又は耐性化した腫瘍に対しても強い抗腫瘍活性を示した。

2.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.3　安全性薬理試験

サルに DS-8201a を単回静脈内投与した安全性薬理試験では、投与可能最大量である 78.8 mg/kg まで心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系への影響は認められなかった。また、hERG 導入 CHO 細胞を用いた試験では、MAAA-1181a は濃度 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）まで hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかった。この濃度と臨床試験（DS8201-A-U201）で 5.4 mg/kg の DS-8201a を投与した患者における MAAA-1181a の最高血漿中濃度（Cmax、7.2 ng/mL）には十分な曝露マージンがあった。

3. 薬物動態試験

3.1 吸収

カニクイザルに DS-8201a（0.1～3 mg/kg）を単回静脈内投与後、血漿中 DS-8201a 濃度は指数関数的に減少する推移を示し、DS-8201a の AUC は用量比以上に増加した。DS-8201a の CL（14.0～55.7 mL/d/kg）は肝血流量より極めて低く、用量の増加とともに低下したことから、非線形な消失プロセスが示唆された。Vss（30.6～55.4 mL/kg）は血漿容積とほぼ同程度であった。DS-8201a と総抗体（薬物結合型及び非結合型を合わせた抗体）は同様の薬物動態プロファイルを示し、DS-8201a は投与後、大部分が ADC として血漿中で安定に存在すると考えられた。DS-8201a から遊離した薬物部分 MAAA-1181a の血漿中濃度は、DS-8201a 及び総抗体の濃度に比べ極めて低かった（モル比: 約 1/400）。抗 DS-8201a 抗体はいずれの動物でも検出されなかった。

3.2 分布

カニクイザルに ^{3}H-DS-8201a（抗体部分の ^{3}H 標識体）又は ^{14}C-DS-8201a（薬物部分の ^{14}C 標識体）を 6.4 mg/kg で単回静脈内投与後、全試験期間中で放射能濃度が最も高かった組織は血液であった。放射能は、血液に次いで、腎臓、肺、及び肝臓のような血流量の多い組織に比較的高く分布したが、これらの臓器における放射能の組織／血液比はいずれも 1 未満であった（ただし、^{14}C-DS-8201a 投与時における大腸内容物［排泄部位］を除く）。いずれの組織中の放射能も、血中放射能濃度の低下に伴い低下し、特定の組織への残留性は認められなかった。

MAAA-1181a（10～100 ng/mL）の in vitro 血漿タンパク結合率は、マウスで 90.3%～92.5%、ラットで 94.2%～96.7%、サルで 86.5%～89.1%、ヒトで 96.8%～98.0%であった。^{14}C-MAAA-1181a（10～100 ng/mL）の放射能の in vitro 血球移行率は、マウスで 31.6%～33.8%、ラットで 27.8%～32.7%、サルで 36.4%～39.7%、ヒトで 13.0%～17.7%であった。

3.3 代謝

DS-8201a を用いたマウス、ラット、サル、及びヒトの in vitro 血漿中安定性試験では、血漿に DS-8201a を添加後 3 週間の時点で遊離した MAAA-1181a の割合は 3.9%以下であった。ラット、サル、及びヒトの凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝系において、ヒト特異的な DS-8201a の代謝物は検出されず、DS-8201a は代謝的に安定だと考えられた。

カニクイザルに ^{14}C-DS-8201a（6.4 mg/kg）を単回静脈内投与後、MAAA-1181a の大部分は血漿中で抗体と結合していることが示唆された。サルの尿中及び糞中の主な異化生成物は MAAA-1181a であった。ラットに ^{14}C-MAAA-1181a（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、尿中、糞中、及び胆汁中で検出された放射性成分は MAAA-1181a のみであった。

3.4 排泄

ラットにおいて、^{14}C-MAAA-1181a 投与後の放射能の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄

であった。サルにおいて、^{14}C-DS-8201a 投与後の放射能の主排泄経路は糞中排泄であった。

3.5　異なる工程で製造した DS-8201a を投与した場合の薬物動態プロファイルの比較

カニクイザルに DS-8201a（Process 1）又は DS-8201a（Process 2）を 8.0 mg/kg で単回静脈内投与後、DS-8201a、総抗体、及び MAAA-1181a の薬物動態プロファイルを検討した（各群 12 例）。DS-8201a（Process 2）／DS-8201a（Process 1）の幾何平均比は、Cmax について 0.865（90%信頼区間［confidence interval: CI］: 0.809～0.925）、AUC21d について 0.784（90% CI: 0.709～0.867）であった。DS-8201a（Process 1）に対して DS-8201a（Process 2）の Cmax は生物学的同等性のクライテリアを満たしたが、DS-8201a（Process 2）の AUC21d は DS-8201a（Process 1）の約 22%低かった。両原薬に対する抗 DS-8201a 抗体はいずれの動物でも認められなかった。

4. 毒性試験

4.1 単回投与毒性試験

急性毒性については反復投与毒性試験で評価できるため、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠して、DS-8201a の単回投与毒性試験は実施していない。

4.2 反復投与毒性試験

組換えタンパクを用いた酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA）による DS-8201a の結合プロファイルから、DS-8201a はカニクイザル及びヒトの HER2 細胞外ドメインには結合するが、マウス及びラットの HER2 細胞外ドメインには結合しないことが示された。DS-8201a の交差種としてカニクイザルを用いた間歇投与試験を実施した。ラットを用いた間歇投与試験では標的非依存的な作用を検討した。

4.2.1 ラット

ラットを用いた DS-8201a の 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験の高用量は、投与可能な最大液量と被験物質の溶解濃度に基づいた投与可能最大量とし、投与量は、0、20、60、及び 197 mg/kg とした。最高用量の 197 mg/kg まで死亡及び瀕死例は認められなかった。また、投薬に起因する眼科学的異常はみられなかった。摂餌量の減少を伴う体重減少が 197 mg/kg でみられた。DS-8201a に起因した毒性がみられたのは、尿検査（60 mg/kg 以上で蛋白の増加、197 mg/kg で精子減少又は欠乏）、血液学的検査（20 mg/kg 以上で網赤血球比率低下、60 mg/kg 以上で白血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、好中球数、及び大型非染色細胞数の減少並びに血小板数増加、197 mg/kg で単球数減少）、血液化学的検査（60 mg/kg 以上で無機リン増加、197 mg/kg で尿素窒素、クレアチニン、及びカリウムの増加、並びにナトリウム及びクロールの減少）であった。器官重量、肉眼的観察、及び病理組織学的検査の主な所見は、リンパ／造血器毒性（60 mg/kg 以上で胸腺リンパ球の単細胞壊死、顎下リンパ節及び回腸パイエル板の濾胞の萎縮、骨髄の赤芽球減少、197 mg/kg で骨髄球減少並びに重量減少及び萎縮を伴う胸腺の小型化）、消化管毒性（20 mg/kg 以上で小腸及び大腸における陰窩上皮細胞の単細胞壊死、60 mg/kg 以上で十二指腸における限局性の絨毛萎縮、197 mg/kg で十二指腸における粘膜固有層の炎症細胞浸潤及び粘膜の糜爛）、腎毒性（60 mg/kg 以上で尿細管の好塩基性化及び硝子円柱）、精巣毒性（20 mg/kg 以上で精巣での精子細胞の滞留、197 mg/kg で重量減少を伴う精巣及び精巣上体の小型化、精細管の変性あるいは萎縮、精巣上体管内の細胞残渣及び精子減少）皮膚毒性（20 mg/kg 以上で外傷あるいは痂皮、60 mg/kg 以上で毛包における単細胞壊死、潰瘍、痂皮、表皮の肥厚あるいは真皮における線維化及び炎症細胞浸潤、197 mg/kg で疎毛あるいは脱毛）、並びに切歯毒性（60 mg/kg 以上で切歯の白色化、切歯歯根部における単細胞壊死、及び限局性あるいは多巣性のエナメル器変性、197 mg/kg で異常象牙質形成、エナメル器下における出血、限局性のセメント質欠落及び象牙質の低形成、及び歯肉炎）であった。精巣及び切歯の変化を除き、変化はいずれも 9 週間の休薬期間後に回復性あるいは回復傾向を示した。いずれも瀕死

あるいは死亡に至る重篤な変化でないことから、ラットの 10%に重篤な毒性が発現する用量（severely toxic dose in 10% of the animals: STD_{10}）は 197 mg/kg より大きいと判断された。

4.2.2　サル

カニクイザルを用いた DS-8201a の 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験の高用量は、投与可能な最大液量及び被験物質の溶解濃度に基づいた投与可能最大量とし、投与量は、0、10、30、及び 78.8 mg/kg とした。78.8 mg/kg では、雌 1 例が投与 26 日目に瀕死のため安楽死処置された。当該動物では、安楽死処置前に下痢、皮膚色の異常（黒褐色、前腕、及び膝周辺）、自発運動の減少（中等度）及び体温低下がみられた。また、体重及び摂餌量の減少がみられた。血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン濃度、及びヘマトクリット値の減少）、並びに血液化学的検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［aspartate aminotransferase: AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［alanine aminotransferase: ALT］、クレアチンキナーゼ、及び尿素窒素の増加）で異常所見がみられた。この瀕死例で主な病理組織学的所見がみられたのは、骨髄（赤芽球及び骨髄球の減少）、十二指腸（陰窩上皮細胞の単細胞壊死）、腎臓（尿細管傷害など）、及び皮膚あるいは投与部位（毛包における単細胞壊死、並びに表皮の肥厚及び色素沈着）であった。体重及び摂餌量の減少、並びに骨髄毒性及び消化管毒性に起因した状態悪化により瀕死に至ったと考えられた。生存例では、瀕死例と同様に、78.8 mg/kg で下痢並びに体重及び摂餌量の減少がみられ、尿検査（78.8 mg/kg で潜血）、血液学的検査（78.8 mg/kg で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、及び網赤血球比率の減少）、並びに血液化学的検査（10 mg/kg 以上で AST 及び ALT の増加）での変化がみられた。器官重量、肉眼的観察、及び病理組織学的検査でみられた主な所見は、精巣毒性（30 mg/kg 以上でステージ V-VI 精細管における円形精子細胞数の減少）、消化管毒性（10 mg/kg 以上で小腸及び大腸における陰窩上皮細胞の単細胞壊死）、リンパ／造血器毒性（78.8 mg/kg で胸骨骨髄の赤芽球及び骨髄球の減少）、皮膚毒性（30 mg/kg 以上で毛包における単細胞壊死、78.8 mg/kg で皮膚の黒色巣、表皮の肥厚、及び表皮／真皮の色素沈着）、腎毒性（78.8 mg/kg で尿細管の好塩基性化、尿細管上皮の増殖、近位尿細管の核の大小不同、硝子及び細胞円柱、及び間質における硝子物質及び細胞浸潤）、肺毒性（30 mg/kg 以上で限局性の間質の炎症、泡沫肺胞マクロファージの集簇、及び肺胞マクロファージにおけるコレステリン裂隙、78.8 mg/kg で肺の白色巣及び肺胞水腫）、並びに心血管毒性（PR 間隔の短縮及び Bazett の式で補正した QT 間隔［QT interval corrected with Bazett's formula: QTc］の延長［雄 1 例］）であった。これらの所見のうち、肺毒性及び皮膚毒性（表皮あるいは真皮の色素沈着）以外は 6 週間の休薬期間後に回復傾向を示した。78.8 mg/kg でみられた瀕死及び生存例における重要な肺毒性（間質の炎症あるいは肺胞水腫など）から、重篤な毒性が発現しない最大用量（highest non-severely toxic dose: HNSTD）は 30 mg/kg と判断した。

カニクイザルを用いた DS-8201a（Process 2）の 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験（投与量: 0、10、及び 30 mg/kg）では、死亡あるいは瀕死例はみられなかった。主な毒性

所見は、消化管毒性、骨髄毒性、及び皮膚毒性であり、これらはカニクイザルを用いた DS-8201a（Process 1）の 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験でもみられたものであった。サルを用いた DS-8201a（Process 2）の 3 ヵ月間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験（投与量: 0、3、10、及び 30 mg/kg）では、死亡あるいは瀕死例はみられなかった。30 mg/kg では、網赤血球比率の低下、並びに AST、乳酸脱水素酵素、及びクレアチンキナーゼの増加がみられた。DS-8201a の標的臓器／組織は骨髄、腎臓、小腸、大腸、精巣、皮膚、及び肺であり、6 週間間歇投与毒性試験と類似していた。投与期間を延長した場合も、毒性の増悪はなく、新たにみられた毒性もなかった。3 ヵ月間の投与期間中にみられた変化には、皮膚（表皮の色素沈着）と腎臓（近位尿細管の変化）の所見を除き、3 ヵ月間の休薬期間終了時までに回復あるいは回復傾向がみられた。被験物質に起因した変化のうち、重篤な毒性を示唆するものはなく、DS-8201a（Process 2）の HNSTD は 6 週間試験及び 3 ヵ月間試験のいずれでも 30 mg/kg と判断したが、これは DS-8201a（Process 1）の 6 週間間歇投与毒性試験と同じであった。

4.3　遺伝毒性試験

MAAA-1181a について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。試験にはネズミチフス菌の 4 菌株（TA100、TA1535、TA98、及び TA1537）と大腸菌の 1 菌株（WP2*uvrA*）を使用した。各株を 5000 μg/plate（MAAA-1181a 換算）までの MAAA-1181a 一水和物と代謝活性化系（ラット肝 9000 *g* 上清画分［9000 *g* supernatant: S9］mix）の存在下あるいは非存在下でインキュベーションした。その結果、S9 mix の有無にかかわらず、全菌株において、MAAA-1181a のいずれの投与量でも復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。MAAA-1181a は、この試験系では遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。

MAAA-1181a について哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験を実施した。試験にはチャイニーズ・ハムスター肺由来細胞を用いた。代謝活性化系（S9 mix）の存在下あるいは非存在下で MAAA-1181a 一水和物 0.0125～3 μg/mL（MAAA-1181a 換算）で細胞を処理した。MAAA-1181a 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、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。したがって、MAAA-1181a は染色体の構造異常を誘発すると判断された。

雄ラットを用いて MAAA-1181a の小核試験を実施した。MAAA-1181a 一水和物を 0、0.025、0.05、0.1、及び 0.2 mg/kg（MAAA-1181a 換算）の投与量で単回静脈内投与した。投与 24 時間後に骨髄を採取し、小核を有する幼若赤血球（micronucleated immature erythrocytes: MNIE）を評価した。0.05 mg/kg 以上で MNIE 数に有意な増加がみられた。MAAA-1181a には小核誘発性があると判断された。

4.4　がん原性試験

ICH S9 に準拠し、がん原性試験は実施していない。

4.5　生殖発生毒性試験

ICH S9 に準拠し、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毒性試験は実施していない。

DS-8201a の静脈内投与による生殖器系への影響は、ラット及びカニクイザル間歇投与毒性試験で評価した。ラット 6 週間間歇投与毒性試験では、197 mg/kg で重量減少を伴う精巣及び精巣上体の小型化が認められた。病理組織学的検査では、20 及び 60 mg/kg で精子細胞の滞留、197 mg/kg で精細管の変性あるいは萎縮がみられ、二次的な精巣上体管内の細胞残渣及び精子減少が 197 mg/kg で観察された。カニクイザル 6 週間及び 3 ヵ月間間歇投与毒性試験では、30 mg/kg 以上でステージ V-VI 精細管における円形精子細胞数減少が認められた。

ラット及びサルの DS-8201a もしくは MAAA-1181a の毒性試験では、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。また、哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験及びラットを用いた in vivo 骨髄小核試験で、MAAA-1181a は遺伝毒性を示した。ICH S9 によれば、遺伝毒性を有し、かつ分裂の速い細胞を標的とする薬物については胚及び胎児発生に関する毒性試験は必須ではないため、胚胎児発生毒性試験は実施していない。トラスツズマブの製造販売後有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている[6]。したがって、MAAA-1181a 及びトラスツズマブの特性から、妊婦に投与した場合、DS-8201a は胎児毒性を惹起する可能性があると考えられる。

4.6　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。DS-8201a のラット間歇静脈内投与毒性試験及びサル間歇静脈内投与毒性試験で局所刺激性の評価を行った。肉眼的観察及び病理組織学的検査の結果、検討した最高用量まで、DS-8201a に起因する刺激性を示唆する変化はみられなかった。

4.7　その他の毒性試験

4.7.1　DS-8201a の組織交差反応性試験

ヒト正常組織パネル（38 組織）を用いて DS-8201a の交差反応性を評価した。胎盤細胞のみ、抗体が生体内で到達可能と考えられる細胞膜で陽性反応を示した。また、カニクイザルの正常組織（骨髄、脳、心臓、消化管、腎臓、肝臓、肺、皮膚、脾臓、及び精巣）を用いた DS-8201a の交差反応性試験では、細胞膜及び細胞質の染色はみられなかった。カニクイザルの主要組織では、ヒトと同様に正常組織の細胞膜の染色は認められないことが示された。

4.7.2　MAAA-1181a の反復投与毒性試験

ラットを用いた MAAA-1181a の 4 週間間歇投与毒性試験では、MAAA-1181a 一水和物を

0、3、10、及び 30 mg/kg（MAAA-1181a 換算）の投与量で 1 週間に 1 回静脈内投与した。投与期間及び休薬期間を通じて、投与に起因した死亡及び瀕死例はみられず、いずれの投与量でも、一般状態、眼科学的検査、尿検査、及び剖検で投薬に起因した毒性変化はみられなかった。3 mg/kg 以上で MAAA-1181a に起因した毒性変化として、一過性の体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的検査では赤血球系パラメータ及び白血球系パラメータの減少、血液化学的検査では血清グルコースの高値がみられた。3 mg/kg 以上で器官重量、剖検、及び病理組織学的検査において投薬に起因した変化がみられたのは、リンパ／造血器（骨髄の赤芽球及び骨髄球の減少、重量の減少を伴う胸腺のリンパ球の単細胞壊死、顎下リンパ節あるいは回腸パイエル板の濾胞の萎縮）、消化管（小腸及び大腸の陰窩上皮細胞の単細胞壊死、並びに十二指腸の絨毛の萎縮）、及び眼（角膜上皮の単細胞壊死）であった。投与期間中にみられた変化は 4 週間の休薬期間後に回復した。変化が動物の一般状態の悪化、瀕死、あるいは死亡に至る重篤な変化ではないことから、STD_{10} は 30 mg/kg より大きいと判断された。

カニクイザルを用いた MAAA-1181a の 4 週間間歇投与毒性試験では、MAAA-1181a 一水和物を 0、1、3、及び 12 mg/kg（MAAA-1181a 換算）の投与量で 1 週間に 1 回静脈内投与した。12 mg/kg では、雄 1 例が投与 12 日目に瀕死のため安楽死処置され、雌 1 例が投与 23 日目に死亡した。これらの死亡又は瀕死例では嘔吐、下痢、横臥、体温低下、口腔粘膜の蒼白化あるいは接触に対する反応性低下がみられた。さらに、体重の減少、摂餌量の減少あるいは摂餌廃絶がみられた。血液学的検査ではヘマトクリット値及びリンパ球数の減少が、血液化学的検査では AST 及び ALT の増加とナトリウム及びクロールの低下がみられた。病理組織学的変化がみられたのは、心臓（心筋変性／壊死、瀕死例のみ）、リンパ／造血器（骨髄の赤芽球及び骨髄球の減少、脾臓の濾胞及び動脈周囲リンパ鞘の萎縮、腸間膜リンパ節及び回腸パイエル板の濾胞の萎縮）、肝臓（肝細胞の単細胞壊死、限局性壊死、細胞分裂の増加、毛細胆管の胆汁栓と拡張、及びクッパー細胞の褐色色素沈着）、並びに消化管（陰窩上皮細胞の再生、陰窩上皮細胞の単細胞壊死、あるいは陰窩の拡張）であった。死亡又は瀕死の原因は、体重あるいは摂餌量の減少に起因した動物の状態悪化並びに骨髄毒性及び消化管毒性に関連すると考えられた。生存例では、死亡あるいは瀕死例と同様の変化がみられ、3 mg/kg 以上で嘔吐及び体重減少、12 mg/kg で異常便、血液学的検査での変化（1 mg/kg 以上で網赤血球比率の低下、12 mg/kg で赤血球系パラメータ及びリンパ球数の減少、血小板数の増加、凝固系の変化）、血液化学的検査での変化（3 mg/kg 以上で AST 増加、12 mg/kg で ALT、無機リン、及びカリウムの増加）が認められた。病理組織学的変化がみられたのは、リンパ／造血器（1 mg/kg 以上で脾臓、腸間膜リンパ節、及び回腸パイエル板の濾胞の萎縮、胸腺のリンパ球の単細胞壊死）、小腸（12 mg/kg で陰窩上皮細胞の単細胞壊死）、肝臓（12 mg/kg で肝細胞の単細胞壊死）、並びに眼（12 mg/kg で角膜上皮の単細胞壊死）であった。投与期間中に認められた変化は、4 週間の休薬期間後に回復した。12 mg/kg で死亡及び瀕死例が認められたことから、HNSTD は雌雄ともに 3 mg/kg と判断された。

4.7.3　MAAL-9001 の反復投与毒性試験

MAAL-9001 の 6 週間間歇投与毒性試験では、MAAL-9001 をラットに 0 及び 197 mg/kg、カニクイザルに 0 及び 78.8 mg/kg の投与量で静脈内投与した（3 週間に 1 回）。これらの毒性試験では、投薬に起因した毒性変化はみられなかった。MAAL-9001 の無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）はラットで 197 mg/kg、カニクイザルで 78.8 mg/kg と判断された。

4.7.4　MAAA-1181a の光安全性試験

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いて、in vitro 光安全性試験を実施した。MAAA-1181a の濃度は、用量設定試験の結果をもとに 25 μg/mL を最高濃度とし、培地中 0.195～25 μg/mL の 8 段階の濃度を設定した。光毒性を評価するため、細胞を合計 5 J/cm^2 の長波長紫外線（ultraviolet A: UVA）照射に曝露した。平均光作用の算出値は 0.432 であり、陽性基準の 0.15 を超えたことから、本試験条件下で MAAA-1181a は光毒性を有すると判断した。

雄 Iar:Long-Evans 有色ラットを用いた in vivo 光毒性試験では、MAAA-1181a 一水和物を 0、1 及び 3 mg/kg（MAAA-1181a 換算）で静脈内投与し、投与 0.5 時間後に UVA 照射（10 J/cm^2）に単回曝露した。UVA 照射下では、最高用量（3 mg/kg）での血漿中 MAAA-1181a 濃度（90.5 ng/mL）は推奨臨床用量の 5.4 mg/kg を投与した場合（DS8201-A-U201）の Cmax（7.2 ng/mL）を上回った。皮膚の肉眼的観察、耳介厚の測定、及び眼の肉眼的観察では、MAAA-1181a 及び UVA 照射に関連する異常はみられなかった。
MAAA-1181a は有色ラットにおいて光毒性は有さないと判断した。

5. 総括及び結論

5.1 薬理作用

5.1.1 薬力学的特性

非臨床薬理データでは DS-8201a の HER2 を標的とする強力な抗腫瘍活性が示された。DS-8201a は、遊離した薬物 MAAA-1181a がトポイソメラーゼ I を阻害し、DNA 損傷及びアポトーシスを誘導することによって抗腫瘍活性を示す。DS-8201a は、ADCC 活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害も示した。In vitro 試験では、DS-8201a が HER2 と特異的に結合し、HER2 発現に依存した細胞増殖阻害活性を有することが示された。HER2 結合活性及び ADCC 活性において薬物の結合による影響はほとんどなかった。移植マウスモデルを用いた in vivo 試験では、DS-8201a は HER2 を標的とした抗腫瘍活性を示し、この活性は抗 HER2 抗体である MAAL-9001 より強力であることが示された。さらに、各種移植モデルを用いた in vivo 試験では、DS-8201a が T-DM1 より強力な抗腫瘍活性を示すこと、並びに T-DM1 が無効な HER2 低発現腫瘍及び HER2 発現が不均一な腫瘍に対しても有効であることが示された。

以上、DS-8201a は、新規トポイソメラーゼ I 阻害剤を HER2 発現腫瘍に送達するよう新規 ADC 薬物リンカー技術を取り入れている。この新規技術によって、DS-8201a は DAR が高く（約 8）、薬物分布が均一である。DAR が高いにもかかわらず、DS-8201a の薬物リンカーは血漿中での安定性が非常に高いため、より効率的な薬物送達が可能であり、HER2 陽性腫瘍のみならず HER2 低発現腫瘍に対しても強力な抗腫瘍活性を示す。さらに、非臨床データでは、DS-8201a はバイスタンダー効果を有し、HER2 が不均一な腫瘍に対して抗腫瘍活性を示すことが示唆されている。これらの結果は、HER2 低発現腫瘍及び HER2 発現が不均一な腫瘍等、HER2 治療に無効又は抵抗性を示す腫瘍に対する DS-8201a の臨床的有効性を裏付けている。

5.1.2 安全性薬理

サルに DS-8201a を単回静脈内投与した安全性薬理試験では、投与可能最大量の 78.8 mg/kg まで心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系への影響はみられなかった。また、hERG 導入 CHO 細胞を用いた試験では、MAAA-1181a は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）まで hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかった。この濃度と臨床試験（DS8201-A-U201）で 5.4 mg/kg の DS-8201a を投与した患者における MAAA-1181a の Cmax（7.2 ng/mL）には十分な曝露マージンがあった。

5.2 薬物動態特性

サルでは、DS-8201a（0.1～3 mg/kg）投与後の Vss（30.6～55.4 mL/kg）は血漿容積とほぼ同程度であった。CL（14.0～55.7 mL/d/kg）は肝血流量より極めて低く、用量の増加とともに低下したことから、非線形の消失プロセスが示された。静脈内投与した DS-8201a は、大部分が ADC として安定に存在すると考えられた。DS-8201a から遊離した MAAA-1181a の

血漿中濃度は DS-8201a 及び総抗体と比べ極めて低かった（モル比: 約 1/400）。いずれの動物でも抗 DS-8201a 抗体は検出されなかった。

MAAA-1181a（10～100 ng/mL）の in vitro 血漿タンパク結合率は、マウスでは 90.3%～92.5%、ラットでは 94.2%～96.7%、サルでは 86.5%～89.1%、ヒトでは 96.8%～98.0%であった。^{14}C-MAAA-1181a（10～100 ng/mL）放射能の in vitro 血球移行率は、マウスでは 31.6%～33.8%、ラットでは 27.8%～32.7%、サルでは 36.4%～39.7%、ヒトでは 13.0%～17.7%であった。サルでは、主要排泄部位である大腸内容物を除いては投与した ^{14}C-DS-8201a（6.4 mg/kg）の放射能濃度が最も高かったのは血液であり、特定の組織での残留性はみられなかった。

ラットに ^{14}C-MAAA-1181a（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、尿中、糞中、及び胆汁中で最も多くみられた放射性成分は MAAA-1181a であった。サルに ^{14}C-DS-8201a（6.4 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は糞中排泄であり、尿中及び糞中の主な異化生成物は MAAA-1181a であった。

MAAA-1181a の in vitro 代謝に関与する主なチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種は、CYP3A4 であった。凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝系では、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。MAAA-1181a は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} >50 µmol/L［24,674 ng/mL］）。MAAA-1181a は、30 µmol/L（14,804 ng/mL）までの濃度で CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。詳細は 2.7.2 に示す。

MAAA-1181a は、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオン／H^+交換輸送担体（multidrug and toxin extrusion: MATE）2-K、P-糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）、及び乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein: BCRP）及び多剤耐性関連タンパク（multidrug resistance-associated protein: MRP）1 の基質であった。詳細は 2.7.2 に示す。MAAA-1181a は、有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び胆汁酸塩排出ポンプ（bile salt export pump: BSEP）を阻害しなかった（IC_{50} >30 µmol/L［14,804 ng/mL］）。MAAA-1181a は OAT1 及び OATP1B1 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 12.7 µmol/L（6267 ng/mL）及び 14.4 µmol/L（7106 ng/mL）であったが、これらの IC_{50} 値は臨床試験（DS8201-A-U201）でヒトに DS-8201a を最高用量の 8.0 mg/kg で投与した場合の MAAA-1181a の Cmax（0.0196 µmol/L [9.65 ng/mL]）を大きく上回った。詳細は 2.7.2 に示す。

DS-8201a の乳汁移行及び胎盤通過は検討しなかった。ただし、トラスツズマブでは、カニクイザルで羊水及び胎児への移行、並びに乳汁への移行が報告されている [6]。DS-8201a は抗体部分がトラスツズマブと同一のアミノ酸配列であることから、羊水、胎児、及び乳汁に移行する可能性が考えられる。

5.3　非臨床安全性データ

5.3.1　標的臓器及び組織

DS-8201a は、臨床の投与レジメンと同じ反復投与により、ラットで 197 mg/kg まで、サルで 30 mg/kg まで良好な忍容性を示した。ラットでの DS-8201a の標的臓器／組織は、消化管、リンパ／造血器（胸腺、リンパ節、及び骨髄）、腎臓、皮膚、精巣、及び切歯であった。サルで DS-8201a の影響がみられたのは、消化管、骨髄、肺、腎臓、皮膚、及び精巣であった。DS-8201a 投与による変化は、サルの肺及びラットの切歯でみられた所見を除き、両動物種でみられた。DS-8201a を投与したラット（非交差種）とカニクイザル（交差種）で標的臓器に対する毒性が類似していたことから、DS-8201a の毒性は基本的に抗原非依存性であることが示唆される。これらの標的臓器に対する毒性には、用量依存性が認められた。投与期間を延長した場合も、毒性の増悪はみられなかった。

MAAA-1181a 一水和物をラット及びサルに静脈内投与した場合、MAAA-1181a の毒性標的臓器／組織は、両動物種で消化管、リンパ／造血器、及び角膜であった。心臓の病理組織学的変化が、致死用量でサル 1 例に認められた。

以下の毒性は、DS-8201a を投与した毒性試験でラット及びサルでみられたほか、MAAA-1181a の 4 週間間歇投与毒性試験においてもラット及びサルで認められた。

消化管毒性

DS-8201a のサル 6 週間間歇投与毒性試験では、78.8 mg/kg で下痢がみられ、消化管毒性に関連する症状と考えられた。DS-8201a を投与したラット及びサルでは、低用量から小腸及び大腸の陰窩上皮細胞にごく軽微な単細胞壊死がみられた（ラットでは 20 mg/kg 以上、サルでは 3 mg/kg 以上）。これらの変化は、ラット及びサルのいずれにおいても休薬により回復した。DS-8201a の投与により認められた消化管毒性は、ラット及びサルを用いた MAAA-1181a の毒性試験でも観察された。これら消化管の毒性所見は MAAA-1181a の静脈内投与後により観察され、MAAA-9001 の投与後には観察されなかったことから、DS-8201a のこの作用は MAAA-1181a の細胞傷害性の作用機序に起因していること、DS-8201a 投与に起因する消化管毒性の少なくとも一部は血漿中に遊離した MAAA-1181a によって生じる可能性が示唆される。実際、消化管毒性はヒトにトポイソメラーゼ I 阻害剤を投与した場合の典型的な用量制限毒性である [9,10]。

リンパ／造血器毒性

DS-8201a のラット 6 週間間歇投与毒性試験では、20 mg/kg 以上で網赤血球比率の低下、60 mg/kg 以上で白血球系パラメータ（リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、及び好中球数）の低下がみられた。ラットでは病理組織学的変化として 60 mg/kg 以上での骨髄の赤芽球減少及び 197 mg/kg での骨髄の骨髄球減少、60 mg/kg 以上での胸腺のリンパ球の単細胞壊死及び 197 mg/kg での胸腺萎縮、60 mg/kg 以上での顎下リンパ節及びパイエル板の濾胞の萎

縮が認められ、血液学的変化はこれらリンパ／造血器の変化に関連していると考えられた。DS-8201a のサル 3 ヵ月間間歇投与毒性試験では、30 mg/kg で骨髄の赤芽球減少に伴う網赤血球比率の低下がみられた。サル 6 週間間歇投与毒性試験の高用量である 78.8 mg/kg では、さらに末梢血の赤血球系パラメータの低下もみられた。ラット及びサルにみられたリンパ／造血器の変化はいずれも休薬期間後に回復性を示した。リンパ／造血器毒性は、ラット及びサルに MAAA-1181a を投与した場合にもみられたことから、DS-8201a のこれらの作用が MAAA-1181a の細胞傷害性の作用機序に起因すること、DS-8201a に起因したリンパ／造血器毒性は少なくとも一部は血漿中に遊離した MAAA-1181a によって生じる可能性が示唆される。実際、骨髄毒性はヒトにトポイソメラーゼ I 阻害剤及び細胞傷害性抗癌剤を投与した場合の典型的な用量制限因子である [9]。

以下の毒性は、DS-8201a を投与したラットあるいはサルでみられた。

肺毒性

DS-8201a の投与では、ラットに肺毒性はみられなかったが、サルでは 30 mg/kg 以上で肺毒性を引き起こした。DS-8201a のサル 6 週間間歇投与毒性試験では、投与期間終了時に 78.8 mg/kg を投与した雄 1 例に肺の白色巣、泡沫肺胞マクロファージの集簇、限局性の間質の炎症、及び肺胞水腫がみられた。78.8 mg/kg の投与では、休薬期間終了時に同様の病理組織学的変化が雄 1 例及び雌 2 例にみられたほか、肺胞マクロファージにおけるコレステリン裂隙が雌 1 例にみられた。一方、30 mg/kg の投与では、投与期間終了時に 6 例の動物に肺の変化はみられず、休薬期間終了時に 4 例中 1 例のみで肺胞水腫を伴わない肺胞マクロファージにおけるコレステリン裂隙等のごく軽微な変化がみられたのみであった。肺病変の発現率及び重篤度は用量依存的であった。DS-8201a のサル 3 ヵ月間間歇投与毒性試験では、30 mg/kg（高用量）で投与期間終了時に泡沫肺胞マクロファージの軽微な集簇及び限局性の肺胞あるいは間質の炎症がみられた。投与期間を延長した場合でも肺病変が重篤化することはなく、30 mg/kg でサルにみられた肺の変化は 3 ヵ月間の休薬期間後の評価で可逆性が確認された。DS-8201a による肺毒性の機序全体は不明であるが、トラスツズマブ等のモノクローナル抗体による肺の副作用が癌患者で報告されている [11]。また、HER2 を標的とする初の ADC である T-DM1 はカニクイザルへの投与で肺の間質への単核細胞浸潤を引き起こしたが、この変化は T-DM1 を投与した患者にみられた肺臓炎に関連すると考えられている [12]。抗 HER2 抗体は、肺毒性の発生に関して少なくとも部分的には重要な役割を果たしているかもしれない。

腎毒性

DS-8201a のラット 6 週間間歇投与毒性試験では、腎機能異常がみられた。尿検査では、60 mg/kg 以上で蛋白尿がみられた。血液化学的検査では、60 mg/kg 以上で無機リンの増加、197 mg/kg で尿素窒素、クレアチニン、及びカリウムの増加並びにナトリウム及びクロールの減少がみられた。60 mg/kg 以上では腎臓の尿細管の好塩基性化及び硝子円柱等の病

理組織学的変化がみられた。ラットの所見はいずれも 9 週間の休薬期間後に回復した。DS-8201a のサル 3 ヵ月間試験では、30 mg/kg で投与終了時及び 3 ヵ月間の休薬期間終了時に腎臓の近位尿細管の核の大小不同がみられたが、尿検査及び血液化学的検査のいずれでも腎機能異常を示唆する変化はみられなかった。

皮膚毒性

DS-8201a のラット 6 週間間歇投与毒性試験では、20 mg/kg 以上で外傷あるいは痂皮、197 mg/kg で疎毛あるいは脱毛がみられた。病理組織学的検査では、60 mg/kg 以上で毛包における単細胞壊死、潰瘍、痂皮、表皮の肥厚、あるいは真皮における線維化及び炎症細胞浸潤がみられた。ラットでみられた皮膚の変化はいずれも 9 週間の休薬期間後に回復した。DS-8201a のサル 6 週間間歇投与毒性試験では、30 mg/kg 以上で毛包の単細胞壊死、78.8 mg/kg で皮膚の黒色巣、表皮の肥厚、及び表皮／真皮の色素沈着がみられた。DS-8201a のサル 3 ヵ月間間歇投与毒性試験では、10 mg/kg 以上で毛包の単細胞壊死、30 mg/kg 以上で皮膚の黒色巣、表皮の色素沈着がみられた。3 ヵ月間の休薬期間終了時には、皮膚病変は表皮の色素沈着を除きいずれも回復した。

精巣毒性

DS-8201a のラット 6 週間間歇投与毒性試験では、20 及び 60 mg/kg で精巣での精子細胞滞留がみられた。また、高用量の 197 mg/kg では重量の減少を伴う精巣及び精巣上体の小型化、精細管の変性あるいは萎縮、並びに二次的な精巣上体管内の細胞残渣及び精子減少がみられた。197 mg/kg でみられた変化は 9 週間の休薬期間終了時点で回復性はみられなかった。DS-8201a のサル 3 ヵ月間試験では、30 mg/kg でステージ V-VI 精細管における円形精子細胞の減少がみられた。サルでみられたこれらの精巣の変化は回復性を示した。

切歯毒性

DS-8201a のラット 6 週間間歇投与毒性試験では、切歯に対する毒性がみられたのに対し、サルでは歯に対する毒性はみられなかった。ラットでみられた変化は、60 mg/kg 以上での切歯の白色化、歯根部における単細胞壊死、及び限局性／多巣性のエナメル器変性、197 mg/kg の雄 1 例でみられた異常象牙質形成、エナメル器下における出血、限局性のセメント質欠落、象牙質の低形成、及び歯肉炎であった。切歯の毒性は歯の種差（成体ラットにおける切歯の持続的成長）[13] によるげっ歯類特有の変化と考えられるため、成人で歯に対して毒性を示す可能性は低いと考えられる。

上記の毒性に MAAA-1181a の細胞傷害作用が関連する可能性があるが、その詳細な発現メカニズムは不明である。

以下の毒性は、MAAA-1181a を投与したラットあるいはサルでみられた。

心毒性

ラット及びカニクイザルを用いた DS-8201a の 6 週間及び 3 ヵ月間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験では、心臓の病理組織学的変化は高用量（カニクイザルでは 78.8 mg/kg、ラットでは 197 mg/kg）までみられなかった。一方、MAAA-1181a の 4 週間間歇静脈内投与（1 週間に 1 回）毒性試験では、12 mg/kg を投与されたカニクイザルの瀕死例で心筋の変性／壊死が認められた。なお、78.8 mg/kg（MAAA-1181a 換算で約 2.14 mg/kg）の DS-8201a をカニクイザルに投与した場合、心毒性はみられず、このときの MAAA-1181a の Cmax は、カニクイザルに MAAA-1181a 一水和物 12 mg/kg（MAAA-1181a 換算）を静脈内投与した場合と比較して 3500～4100 倍低かった。また、サルに 78.8 mg/kg の DS-8201a を投与した場合の MAAA-1181a の AUC は、MAAA-1181a 一水和物 12 mg/kg（MAAA-1181a 換算）を静脈内投与した場合と比較して 12～16 倍低かった。したがって、当該サルでは MAAA-1181a の血漿中濃度が高かったため、心筋の変性及び壊死が生じた可能性がある。ヒトに推奨臨床用量の 5.4 mg/kg を投与した場合の MAAA-1181a の Cmax 及び AUC は、サルに MAAA-1181a 一水和物 12 mg/kg（MAAA-1181a 換算）を静脈内投与した場合と比較して、それぞれ 6900 倍及び 14 倍低かった。テレメトリー試験ではサルに DS-8201a を単回静脈内投与したが、78.8 mg/kg まで DS-8201a は心血管パラメータ（心電図、心拍数、及び血圧）に影響を及ぼさなかった。サル 6 週間間歇投与（3 週間に 1 回）毒性試験では、DS-8201a を 78.8 mg/kg の投与量で投与した 1 例でのみ軽微な QTc 延長（約 14%）がみられたが、サル 3 ヵ月間間歇投与毒性試験では高用量の 30 mg/kg まで心電図パラメータ、心機能検査、及び心筋トロポニン I 値の異常はみられなかった。さらに、MAAA-1181a は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）まで hERG チャネル電流を阻害しなかった。以上より、DS-8201a がヒトで心毒性を引き起こす可能性は低いと考えられる。

眼毒性

ラット及びサルを用いた MAAA-1181a の 4 週間間歇投与毒性試験において、ラットでは 3 mg/kg 以上、サルでは 12 mg/kg で角膜上皮の単細胞壊死がみられたが、4 週間の休薬期間後に回復した。ヒトに 5.4 mg/kg の DS-8201a を投与した場合 MAAA-1181a の Cmax（7.2 ng/mL）は、ラットに 3 mg/kg を投与した場合（Cmax: 雄 4420 ng/mL、雌 2610 ng/mL）と比較して 490 倍低く、MAAA-1181a の AUC21d（30.5 ng·d/mL）はラットに 3 mg/kg を投与した場合（AUC1d: 雄 42.2 ng·d/mL、雌 28.9 ng·d/mL）と同程度であった。臨床試験（DS8201-A-U201）でヒトに DS-8201a を推奨臨床用量の 5.4 mg/kg を投与した場合の MAAA-1181a の Cmax 及び AUC21d は、サルに MAAA-1181a 一水和物を 12 mg/kg（MAAA-1181a として算出）を静脈内投与した場合（C0: 雄 52,100 ng/mL、雌 46,900 ng/mL、AUC1d: 雄 473 ng·d/mL、雌 384 ng·d/mL）と比較して、それぞれ 6900 倍及び 14 倍低かった。

上記の毒性に MAAA-1181a の細胞傷害作用が関連する可能性があり、MAAA-1181a の曝

露量、特に Cmax が高かったために生じた可能性が高いと考えられるが、詳細な発現メカニズムは不明である。

5.3.2　遺伝毒性

MAAA-1181a の in vitro 遺伝毒性試験では、細菌に対して遺伝子突然変異誘発性はみられなかったが、哺乳類培養細胞に対して染色体の構造異常を誘発した。雄ラットの骨髄を用いた in vivo 小核試験では、MAAA-1181a 一水和物 0.05 mg/kg（MAAA-1181a 換算）以上を単回静脈内投与した場合、MAAA-1181a には小核誘発性があることが示された。臨床試験（DS8201-A-U201）でヒトに DS-8201a を推奨臨床用量の 5.4 mg/kg を投与後の MAAA-1181a の血漿中 AUC（AUC21d: 30.5 ng·d/mL）は、雄ラットに MAAA-1181a 一水和物 3 mg/kg（MAAA-1181a 換算）を単回投与後（AUC1d: 27.8 ng·d/mL）より高かった。したがって、DS-8201a の臨床使用によって遺伝毒性が生じ、二次発がんにつながる可能性は否定できない。

5.3.3　胎児発生毒性

ICH S9 に準拠し、生殖発生毒性試験は実施していない。ガイドラインでは、遺伝毒性が陽性で一般毒性試験で分裂の速い細胞を標的とする抗癌剤や、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の抗癌剤については、胚胎児毒性試験は必須でないとされている。ラット及びサルを用いた DS-8201a 又は MAAA-1181a の毒性試験では、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。MAAA-1181a は、哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験及びラットを用いた in vivo 小核試験で遺伝毒性を示した。トラスツズマブの製造販売後有害事象報告では、妊娠中の投与によって羊水過少が生じ、致死的な肺低形成、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが示されている[6]。MAAA-1181a 及びトラスツズマブの特性から、DS-8201a は胎児毒性を惹起する可能性があると考えられる。

5.3.4　光毒性

MAAA-1181a の in vitro 3T3 NRU による光安全性試験では、光毒性の潜在的リスクが示された。ただし、有色ラットを用いた MAAA-1181a の単回投与光毒性試験では、3 mg/kg（最高用量）まで光毒性はみられなかった。ラットに 3 mg/kg を投与した場合の MAAA-1181a の血漿中濃度は 90.5 ng/mL であり、臨床試験（DS8201-A-U201）でヒトに DS-8201a を推奨臨床用量の 5.4 mg/kg で投与した場合の Cmax（7.2 ng/mL）の 13 倍であった。In vivo 試験の結果から、DS-8201a を投与した場合の光毒性のリスクは低いと考えられる。

5.3.5　曝露マージン

DS-8201a のラット及びサル間歇投与毒性試験では、DS-8201a、総抗体、及び MAAA-1181a のトキシコキネティクスを評価した。DS-8201a を推奨臨床用量の 5.4 mg/kg で

投与後の DS-8201a、総抗体、及び MAAA-1181a の全身曝露量（AUC）に基づく安全域を表 2.4.5-1 に示す。推奨臨床用量での DS-8201a 及び総抗体の AUC は、ラット及びサルでみられたリンパ／造血器毒性、肺毒性、腎毒性、及び精巣毒性等の主要毒性に対する NOAEL での値より低かったことから、DS-8201a の臨床使用における一定の治療域が示唆される。一方、ヒトに 5.4 mg/kg の DS-8201a を投与した場合の DS-8201a 及び総抗体の AUC は、消化管毒性及び皮膚毒性に対する NOAEL での動物での値を上回った。ただし、動物でみられたこれらの毒性は可逆的であり、臨床使用では管理可能と考えられた。推奨臨床用量の DS-8201a を投与した場合の MAAA-1181a の AUC は、ラット及びサルにおける全ての投与量の AUC 値を上回った。血漿中に遊離した MAAA-1181a は消化管毒性及びリンパ／造血器毒性を引き起こす可能性があるため、臨床では強い作用が現れる可能性がある。臨床試験で発現した DS-8201a に起因する主な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、便秘、貧血、好中球数減少、及び血小板数減少であった。ただし、これらの有害事象の多くは重篤ではなく、管理可能であった。

特定された毒性作用の重篤度とその回復性、並びに曝露マージンに基づき、進行癌患者に DS-8201a を投与することは非臨床安全性データから妥当と判断された。

表 2.4.5-1　DS-8201a を推奨臨床用量でヒトに投与した場合とラット及びサルの標的臓器毒性の NOAEL 又は毒性用量で投与した場合の全身曝露量（AUC）に基づく DS-8201a、総抗体、及び MAAA-1181a の曝露マージン

試験の種類／標的臓器	種	用量/NOAEL 又は毒性用量 (mg/kg)	性	DS-8201a		総抗体		MAAA-1181a	
				AUC21d (μg·d/mL)	MOE	AUC21d (μg·d/mL)	MOE	AUC21d (ng·d/mL)	MOE
臨床試験[a]	ヒト	5.4	NA	559	NA	720	NA	30.5	NA
消化管毒性	ラット	20	雄	2676	4.8	3035	4.2	4.68	0.15
			雌	2339	4.2	2736	3.8	3.02	0.099
	サル	3	雄	286	0.51	297	0.41	0.634	0.021
			雌	285	0.51	319	0.44	0.294	0.0096
リンパ／造血器毒性	ラット	20	雄	2676	4.8	3035	4.2	4.68	0.15
			雌	2339	4.2	2736	3.8	3.02	0.099
	サル	10	雄	1390	2.5	1450	2.0	3.06	0.10
			雌	1110	2.0	1150	1.6	2.39	0.078
		30	雄	5030	9.0	5960	8.3	11.0	0.36
			雌	4910	8.8	5500	7.6	13.5	0.44
肺毒性	ラット	197	雄	14264	26	17895	25	40.3	1.3
			雌	19818	35	22533	31	32.4	1.1
	サル	10	雄	1390	2.5	1450	2.0	3.06	0.10
			雌	1110	2.0	1150	1.6	2.39	0.078
		30	雄	5030	9.0	5960	8.3	11.0	0.36
			雌	4910	8.8	5500	7.6	13.5	0.44
腎毒性	ラット	20	雄	2676	4.8	3035	4.2	4.68	0.15
			雌	2339	4.2	2736	3.8	3.02	0.099
		60	雄	6756	12	8069	11	14.4	0.47
			雌	7391	13	8448	12	10.0	0.33
	サル	10	雄	1390	2.5	1450	2.0	3.06	0.10
			雌	1110	2.0	1150	1.6	2.39	0.078
		30	雄	5030	9.0	5960	8.3	11.0	0.36
			雌	4910	8.8	5500	7.6	13.5	0.44
皮膚毒性	ラット	20	雄	2676	4.8	3035	4.2	4.68	0.15
			雌	2339	4.2	2736	3.8	3.02	0.099
	サル	3	雄	286	0.51	297	0.41	0.634	0.021
			雌	285	0.51	319	0.44	0.294	0.0096
		10	雄	1390	2.5	1450	2.0	3.06	0.10
			雌	1110	2.0	1150	1.6	2.39	0.078
精巣毒性	ラット	20	雄	2676	4.8	3035	4.2	4.68	0.15
			雌	2339	4.2	2736	3.8	3.02	0.099
	サル	10	雄	1390	2.5	1450	2.0	3.06	0.10
			雌	1110	2.0	1150	1.6	2.39	0.078
		30	雄	5030	9.0	5960	8.3	11.0	0.36
			雌	4910	8.8	5500	7.6	13.5	0.44

NOAEL was underlined.
AUC21d, area under the concentration-time curve up to 21 days at Cycle 1 in human and the steady state in animals; MOE, margin of exposure; NA, not applicable; NOAEL, no observed adverse effect level.
[a] Study No. DS8201-A-U201

6. 参考文献

1. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4441-7.
2. Cheverton P, Friess H, Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). J Clin Oncol. 2004;22(14 suppl):(abstr 4005).
3. De Jager R, Cheverton P, Tamanoi K, et al. DX-8951f: summary of phase I clinical trials.Ann N Y Acad Sci. 2000;922:260-73.
4. Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2365-70.
5. Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(6):1542-5.
6. ハーセプチン注射用 150 申請資料概要 [Internet]. 中外製薬株式会社; 平成 13 年 4 月承認 [cited 2019 Mar 16]. Available from: http://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100003/index.html
7. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. Pharmacol Ther. 2018;181:126-42.
8. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-46.
9. Pitot HC, Goldberg RM, Reid JM, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic trial of irinotecan hydrochloride (CPT-11) using a once-every-three-week dosing schedule for patients with advanced solid tumor malignancy. Clin Cancer Res. 2000;6(6):2236-44
10. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. Oncology 1998;12(8 Suppl 6):72-8
11. Kang HJ, Park JS, Kim DW, et al. Adverse pulmonary reactions associated with the use of monoclonal antibodies in cancer patients. Respir Med. 2012;106(3):443-50.
12. Kadcyla [pharmacology review(s)]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2013.
13. Satoh H, Uesugi Y, Kawabata T, et al. Morphological classification of dental lesions induced by various antitumor drugs in mice. Toxicol Pathol. 2001;29(3):292-9.