目次

1. 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物学的同等性の概観 5
1.3 分析法の概観 6
2. 個々の試験結果の要約 9
2.1 DS8201-A-J101 試験（資料番号: 5.3.3.2-1） 9
2.2 DS8201-A-U201 試験（資料番号: 5.3.5.2-1） 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
3.1 分析評価及び非臨床試験での製剤間の比較 12
3.2 臨床試験での製剤間の比較 12
3.2.1 FL-DP1 及び FL-DP2 の比較 12
3.2.2 FL-DP2 及び Lyo-DP の比較 13
3.2.3 母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1） 14
3.3 全試験を通しての結論 14
4. 参考文献 15
5. 付録 16

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態下の血清中濃度－時間曲線下面積
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 serum concentration	最高血清中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL-DP	frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HPC	high positive control	高濃度陽性対照
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析法
LPC	low positive control	低濃度陽性対照
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
R	correlation coefficient	相関係数
RE	relative error	相対誤差
S/N	signal to noise	シグナル／ノイズ
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

用語一覧

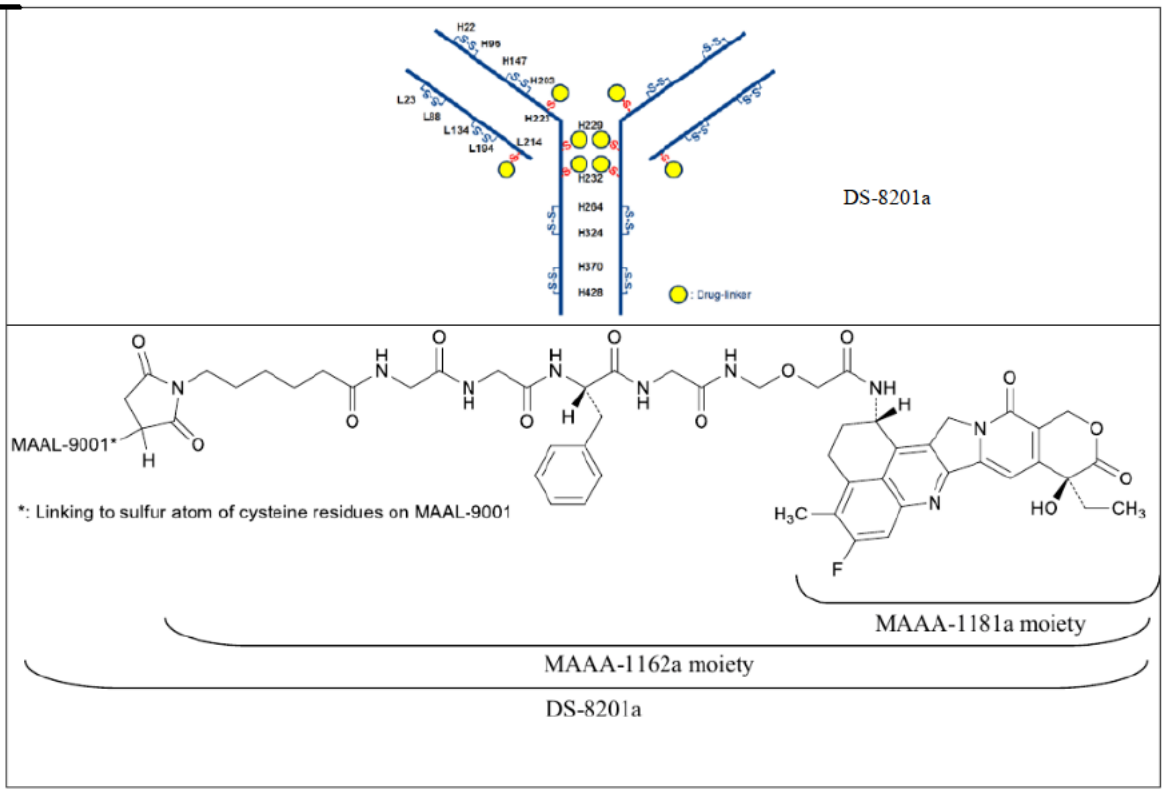
用語	定義
DS-8201a	HER2 を標的とした抗体薬物複合体（DAR: 約 8）、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
MAAA-1162a	薬物リンカー
MAAA-1181a	DS-8201a から遊離した薬物、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
MAAL-9001	DS-8201a の中間体: トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 IgG1κ モノクローナル抗体
MAAA-1509a	MAAA-1181a のグルクロン酸抱合体
MAAA-1430a	MAAA-1181a のグリシン抱合体
FL-DP1	[redacted]
FL-DP2	[redacted]
Lyo-DP	1 バイアル中に凍結乾燥した DS-8201a を 100 mg 含有する単回使用バイアル

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

DS-8201a は薬物リンカーである MAAA-1162a 及びモノクローナル抗体である MAAL-9001 から構成され、細胞内に取り込まれた後に遊離する薬物が MAAA-1181a である。MAAL-9001 は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary: CHO）細胞を用いて生産したヒト化抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）免疫グロブリン G1κ（immunoglobulin G1κ: IgG1κ）モノクローナル抗体であり、トラスツズマブと同一のアミノ酸配列を有する。MAAA-1181a はトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する。1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）は約 8 である。DS-8201a、MAAL-9001、MAAA-1162a、及び MAAA-1181a の概略図を図 2.7.1.1-1 に示す。

図 2.7.1.1-1　DS-8201a、MAAL-9001、MAAA-1162a、及び MAAA-1181a の概略図



Molecular Formula of DS-8201a: $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$ + H × DAR + $C_{52}H_{56}FN_9O_{13}$ × DAR
DAR: target approximately 8

DS-8201a 製剤は、開発段階から申請に至るまでに、水性注射剤を凍結した製剤である frozen liquid drug product（FL-DP）1 及び FL-DP2、並びに市販予定製剤である凍結乾燥製剤の lyophilized powder drug product（Lyo-DP）の 3 種類を使用した。

FL-DP1 には、CHO[redacted] 細胞を宿主細胞とした産生細胞株由来の MAAL-9001 を用いて製造した原薬が用いられ、FL-DP2 及び Lyo-DP には、CHO[redacted] 細胞を宿主細胞とした産生細胞株由来の MAAL-9001 を用いて製造した原薬が用いられた。CHO 細胞株の切り替えについ

ては 2.3.S.2.6.1（抗体）に示す。進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）実施中に MAAL-9001 産生 CHO 細胞株の切り替えに合わせて、製剤を FL-DP1 から FL-DP2 に切り替えた。その後市販予定製剤として Lyo-DP を開発した。5 mL の注射用水を用いて溶解した[redacted]

FL-DP1 は、J101 試験（Part 2e を除く）で使用した。FL-DP2 は、J101 試験（Part 2e）及びトラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U201、以下 U201 試験）（Part 1 及び Part 2 の一部）で使用した。Lyo-DP は、U201 試験（Part 2）、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価した第 I 相試験（DS8201-A-J102、以下 J102 試験）、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び PK を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A103、以下 A103 試験）、及び有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B 及びチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤が DS-8201a の PK に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A104、以下 A104 試験）で使用した。

臨床試験に用いた製剤の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。臨床試験で使用した製剤及びロット番号の一覧を表 2.7.1.5-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた製剤の概要

製剤	FL-DP1	FL-DP2	Lyo-DP
MAAL-9001 産生 CHO 細胞株	CHO[redacted]	CHO[redacted]	CHO[redacted]
濃度	[redacted]	[redacted]	20 mg/mL （5 mL の注射用水を用いて再溶解後） (100 mg/5 mL)
性状	[redacted]	[redacted]	白色～黄白色の塊又は粉末 5 mL の注射用水を用いて再溶解した後の性状は、無色～淡黄色の[redacted]液
処方	[redacted]	[redacted]	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80

1.2　生物学的同等性の概観

FL-DP1 及び FL-DP2 間の品質に関する同等性／同質性は、使用した原薬の同等性／同質性評価結果によって評価した（2.3.S.2.6.2（原薬））。FL-DP2 及び Lyo-DP 間の品質に関する同等性／同質性は、製剤の同等性／同質性評価結果により評価した（2.3.P.2.3.1）。

非臨床試験では、FL-DP1 に使用した原薬及び FL-DP2 に使用した原薬をサルに投与したときの PK を比較することにより評価した（2.6.4.8）。

生物薬剤学を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に示す。

FL-DP1 及び FL-DP2 間は、J101 試験で FL-DP1 を使用した Part 1、Part 2a、及び Part 2c、並びに FL-DP2 を使用した Part 2e の乳癌患者の PK パラメータを比較して評価した。また、J101 試験及び U201 試験のデータを併合し、FL-DP1 を使用した J101 試験の Part 2a 及び Part 2c、並びに FL-DP2 を使用した J101 試験の Part 2e、U201 試験の Part 1 及び Part 2 の乳癌患者の PK パラメータを比較して評価した。

市販予定製剤である Lyo-DP の[redacted]である。推奨用量を FL-DP2 のデータに基づき設定したため、U201 試験で FL-DP2 を使用した Part 1 及び Part 2、並びに Lyo-DP を使用した Part 2 の乳癌患者の PK パラメータを比較して評価した。

母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析で製剤を共変量として検討し、製剤の変更が DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に及ぼす影響を評価した（2.7.2.3）。

表 2.7.1.1-2　生物薬剤学を検討した臨床試験

治験実施計画書番号 資料番号 データカットオフ日	試験略名	試験課題名	対象被験者	使用した製剤
DS8201-A-J101 5.3.3.2-1 2019/2/1	J101	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	Part 1: 進行乳癌及び胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌患者 Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d:乳癌、胃腺癌、胃食道接合部腺癌を除く HER2 発現固形癌あるいは HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者 Part 2e: HER2 発現乳癌患者	Part 1、Part 2a、Part 2b、Part 2c、Part 2d: FL-DP1 Part 2e: FL-DP2
DS8201-A-U201 5.3.5.2-1 2019/3/21	U201	Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1	T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者	Part 1: FL-DP2 Part 2: FL-DP2、Lyo-DP

1.3　分析法の概観

臨床試験では、血清中 DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体濃度、並びに血清中抗 DS-8201a 抗体は電気化学発光法で、血清中 MAAA-1181a 濃度は液体クロマトグラフィー-タンデム質量

分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）で測定した。これら測定法は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）のガイダンスに従って開発し、バリデーション試験を実施して測定法の妥当性を確認した[1,2,3,4]。

血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a 濃度測定、並びに血清中抗 DS-8201a 抗体検出の分析法バリデーション結果を表 2.7.1.1-3～表 2.7.1.1-6 に示す。

血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a 濃度測定の測定内変動及び測定間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体濃度測定: 真度±20%以内、精度 20%以下、MAAA-1181a 濃度測定: 真度±15%以内、精度 15%以下）を満たした。なお、DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体濃度測定でのトータルエラー（真度から 100%を引いた値の絶対値と精度の和）はいずれも適合基準（30%以下）を満たした。また、抗 DS-8201a 抗体検出の測定内変動及び測定間変動の精度は 20%以下であった。

表 2.7.1.1-3　血清中 DS-8201a の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	結果					
検量線範囲	400～25,600 ng/mL（アンカーポイント: 200 ng/mL）					
定量下限	400 ng/mL					
希釈直線性	希釈倍率 64 倍、256 倍、1024 倍で確認（1,025,000 ng/mL を希釈）					
選択性／特異性	ブランクヒト血清検体 10 ロット中 10 ロットで適合					
精度・真度	精度（%CV）		真度（%RE）		トータルエラー（%）	
	測定内変動	測定間変動	測定内変動	測定間変動	測定内変動	測定間変動
	0.864～6.88	4.35～12.6	−7.28～12.7	−2.96～11.2	2.93～14.2	5.14～23.8
安定性						
解凍マトリックス	氷冷下 24 時間					
凍結マトリックス	−25°C で 91 日間、−80°C で 855 日間					
凍結融解	5 サイクル（37°C で溶解）					
適用試験	J101、J102、A103、A104、U201					

Source: 5.3.1.4-3
測定施設: [redacted]（米国）

表 2.7.1.1-4　血清中総抗 HER2 抗体の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	結果					
検量線範囲	400～25,600 ng/mL（アンカーポイント: 200 ng/mL）					
定量下限	400 ng/mL					
希釈直線性	希釈倍率 64 倍、256 倍、1024 倍で確認（1,025,000 ng/mL を希釈）					
選択性／特異性	ブランクヒト血清検体 10 ロット中 10 ロットで適合					
精度・真度	精度（%CV）		真度（%RE）		トータルエラー（%）	
	測定内変動	測定間変動	測定内変動	測定間変動	測定内変動	測定間変動
	1.46～5.99	4.41～9.25	−6.99～5.69	−3.24～11.2	4.16～10.0	7.67～17.4
安定性						
解凍マトリックス	氷冷下 24 時間					
凍結マトリックス	−25°C で 386 日間、−80°C で 853 日間					
凍結融解	5 サイクル（37°C で溶解）					
適用試験	J101、J102、A103、A104、U201					

Source: 5.3.1.4-5
測定施設: [redacted]（米国）

表 2.7.1.1-5　血清中 MAAA-1181a の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	結果			
検量線範囲	10.0～2000 pg/mL			
直線性	9 回のバリデーション実施で R = 0.9984～0.9995			
選択性（特異性）	ブランクヒト血清検体 6 ロットで保持時間及び質量遷移に有意な干渉は認められなかった。			
精度・真度	精度（%CV）		真度（%RE）	
	測定内変動	測定間変動	測定内変動	測定間変動
	0.690～8.58	12.5～14.8	−0.0372～8.87	−5.09～−0.244
安定性				
解凍マトリックス	氷冷下 24 時間			
凍結マトリックス	MAAA-1181a のみ: −20°C で 579 日間、−70°C で 579 日間 DS-8201a 存在下: −20°C で 112 日間、−70°C で 489 日間			
凍結融解	5 サイクル（氷冷下で溶解）			
溶血の影響	MAAA-1181a の分析で溶血の影響は認められない。			
干渉	MAAA-1509a[a] 及び MAAA-1430a[b] による干渉は認められなかった。併用投与する可能性がある薬剤の干渉は評価していない。			
適用試験	J101、J102、A103、A104、U201			

Source: 5.3.1.4-2, 5.3.1.4-4
a: MAAA-1181a のグルクロン酸抱合体、b: MAAA-1181a のグリシン抱合体
測定施設: [redacted]（米国）

表 2.7.1.1-6　血清中抗 DS-8201a 抗体の分析法バリデーション結果

バリデーション項目	結果			
スクリーニング評価時カットポイント	健康人血清: 1.28（S/N 比） 乳癌患者血清: 1.29（S/N 比）			
特異性／確認試験実施時カットポイント	健康人血清: %シグナル抑制 ＝48.2% 乳癌患者血清: %シグナル抑制 ＝34.3%			
感度	19.8 ng/mL（スクリーニング評価時）、46.3 ng/mL（確認試験実施時）			
測定に影響を及ぼさない薬物濃度	抗 DS-8201a 抗体 66.7 ng/mL に対し DS-8201a 53.3 µg/mL 抗 DS-8201a 抗体 250 ng/mL に対し DS-8201a 100 µg/mL 抗 DS-8201a 抗体 5000 ng/mL に対し DS-8201a 300 µg/mL			
選択性／マトリックス干渉	健康人ブランク血清検体（非スパイク）10 ロットでスクリーニング評価時及び確認試験実施時にいずれも negative の判定基準を満たした。健康人ブランク血清検体に抗 DS-8201a 抗体を添加した back-up LPC（100 ng/mL）及び HPC（5000 ng/mL）それぞれ 10 ロットを評価したところ、スクリーニング評価時及び確認試験実施時にいずれも positive の判定基準を満たした。健康人ブランク血清検体に抗 DS-8201a 抗体を添加した LPC（66.7 ng/mL）では、10 ロット中 9 ロットでスクリーニング評価時に有意な干渉は認められなかった。			
精度	スクリーニング評価時（%CV）		確認試験実施時（%CV）	
	測定内変動	測定間変動	測定間変動（非阻害時）	測定間変動（阻害時）
	9.33～16.3	12.5～17.8	12.0～16.8	10.6～19.4
安定性				
解凍マトリックス	室温で 25.5 時間			
凍結マトリックス	−25°C で 355 日間、−80°C で 615 日間			
凍結融解	10 サイクル（室温で融解）			
適用試験	J101、J102、A103、A104、U201			

Source: Module 5.3.1.4-1
測定施設: [redacted]（米国）
LPC: 低濃度陽性対照（low positive control）、HPC: 高濃度陽性対照（high positive control）

2.　個々の試験結果の要約

2.1　DS8201-A-J101 試験（資料番号: 5.3.3.2-1）

固形癌患者を対象として、DS-8201a を複数用量用いる多施設共同非無作為化非盲検 2 パート第 I 相 first in human 試験（J101 試験）を日本及び米国で実施した。

J101 試験は、DS-8201a の最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）又は Part 2 での設定用量を検討する用量漸増パート（Part 1）、並びに MTD／次相での設定用量の DS-8201a の安全性、忍容性、及び有効性を確認する展開用量パート（Part 2）の 2 つのパートから構成された。Part 1 では、進行乳癌、胃腺癌、又は胃食道接合部腺癌患者 27 名を対象に 0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、及び 8.0 mg/kg を投与した。Part 1 では、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た修正版連続再評価法により MTD 又は Part 2 での設定用量を検討した。Part 1 のデータをもとに Part 2 での設定用量として 5.4 及び 6.4 mg/kg を選定した。Part 2 では、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌患者 103 名（Part 2a）、トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 41 名（Part 2b）、HER2 低発現乳癌患者 40 名（Part

2c)、乳癌、胃腺癌、胃食道接合部腺癌を除く HER2 発現固形癌あるいは HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者 60 名（Part 2d)、及び HER2 発現乳癌患者 21 名（Part 2e）を対象に 5.4 及び 6.4 mg/kg での DS-8201a の安全性、忍容性、及び有効性を検討した。DS-8201a は、3 週に 1 回点滴静注した。

Part 1、Part 2a、Part 2b、Part 2c、及び Part 2d では FL-DP1 を使用し、Part 2e では FL-DP2 を使用した。乳癌患者 76 名に FL-DP1（Part 1、2a、2c）又は 21 名に FL-DP2（Part 2e）を 6.4 mg/kg 投与したときの血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。

FL-DP1 又は FL-DP2 を乳癌患者に 6.4 mg/kg 投与したときの血清中 DS-8201a の Cmax の平均値は 167 µg/mL 及び 155 µg/mL、Tmax の中央値は 2.04 時間及び 2.05 時間、AUClast の平均値は 771 µg·d/mL 及び 693 µg·d/mL、AUCinf の平均値は 842 µg·d/mL 及び 753 µg·d/mL、t1/2 の平均値は 6.04 日及び 5.46 日であり、いずれも同程度であった。同様に、血清中総抗 HER2 抗体及び MAAA-1181a のいずれの PK パラメータも両製剤間で同程度であった。

表 2.7.1.2-1　乳癌患者での FL-DP1 及び FL-DP2 の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK パラメータ: J101 試験（薬物動態解析対象集団）

Drug Product	Pharmacokinetic Parameter											
	Cmax (µg/mL)		Tmax (h)		AUClast (µg·d/mL)		AUCinf (µg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
	N		N		N		N		N		N		N	
DS-8201a														
FL-DP1	74	167 (48.2)	74	2.04 (1.50, 7.05)	74	771 (218)	71	842 (240)	71	6.04 (1.25)	71	8.43 (3.18)	71	62.7 (13.6)
FL-DP2	21	155 (21.4)	21	2.05 (1.62, 7.23)	21	693 (102)	21	753 (118)	21	5.46 (1.02)	21	8.74 (1.59)	21	63.4 (8.95)
総抗 HER2 抗体														
FL-DP1	74	160 (52.1)	74	2.07 (1.50, 504.83)	74	963 (382)	72	1150 (582)	72	7.39 (2.49)		NA		NA
FL-DP2	21	152 (27.0)	21	2.00 (1.53, 6.78)	21	826 (158)	21	947 (218)	21	6.63 (1.40)		NA		NA
MAAA-1181a														
FL-DP1	74	10.2 (4.32)[a]	74	6.81 (3.75, 71.83)	74	41.5 (13.8)[b]	67	43.9 (14.1)[b]	67	5.57 (1.07)		NA		NA
FL-DP2	21	14.4 (5.50)[a]	21	6.92 (3.92, 7.23)	21	46.6 (16.3)[b]	19	49.2 (17.5)[b]	19	5.34 (1.22)		NA		NA

平均値（標準偏差)、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は ng/mL、b: 単位は ng·d/mL
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.16

2.2　DS8201-A-U201 試験（資料番号: 5.3.5.2-1）

T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 253 名を対象として、DS-8201a の推奨用量を選定し、DS-8201a の安全性及び有効性を検討することを目的とした、多施設共同非盲検 2 パート第 II 相試験を日本を含む 9 ヵ国で実施した。DS-8201a は 3 週に 1 回点滴静注した。

Part 1（登録被験者数: 119 名）は PK ステージ及び用量設定ステージの 2 つのステージで構成された。PK ステージでは、J101 試験 Part 2 で投与した 5.4 及び 6.4 mg/kg に加えて、サルでの AUC21d が FL-DP1 と比較して FL-DP2 で低かったことを考慮し（3.1）、7.4 mg/kg を追加した。J101 試験で使用した FL-DP1 並びに J101 及び U201 試験で使用した FL-DP2 の曝露を比較した結果、用量設定ステージでの用量として、5.4 及び 6.4 mg/kg を選定した。用量設定ステージでは、5.4 及び 6.4 mg/kg の安全性及び有効性を評価し、Part 2 で評価する推奨用量である 5.4 mg/kg を選定した。

Part 2 は 2 つのパート（Part 2a 及び Part 2b）で構成され、Part 2a では、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 130 名（登録被験者数）を対象に 5.4 mg/kg の安全性及び有効性を検討した。Part 2b は探索的なコホートであり、原疾患の進行以外の理由で前治療の T-DM1 を中止した患者 4 名（登録被験者数）で 5.4 mg/kg の有効性を検討した。

Part 2 で製剤を FL-DP2 から Lyo-DP に切り替えたため、Part 1 及び Part 2 の一部で FL-DP2 を使用し、Part 2 で製剤を切り替えた後は Lyo-DP を使用した。FL-DP2 は Part 1 PK ステージ（5.4 mg/kg 群 22 名、6.4 mg/kg 群 22 名、7.4 mg/kg 群 21 名）及び Part 1 用量設定ステージ（5.4 mg/kg 群 28 名、6.4 mg/kg 群 26 名）で無作為化されたすべての被験者に投与された。Part 2 では 26 名に FL-DP2、108 名に Lyo-DP が投与された。

FL-DP2 及び Lyo-DP を 5.4 mg/kg 投与したときの血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の主要 PK パラメータの比較を表 2.7.1.2-2 に示す。DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a のその他の PK パラメータを表 2.7.1.5-2 に示す。

Cmax 及び AUC21d の Lyo-DP の FL-DP2 に対する幾何平均値の比（%）（90% CI）は、DS-8201a は 100.28（92.90～108.25）%及び 101.88（93.48～111.04）%、総抗 HER2 抗体は 103.89（96.30～112.08）%及び 105.58（93.48～119.24）%、MAAA-1181a は 113.78（97.72～132.49）%及び 103.91（85.55～126.19）%であった。両製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも概ね 80%～125%の範囲内であり、曝露は同程度であった。

表 2.7.1.2-2　Cycle 1 での FL-DP2 及び Lyo-DP 間の DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK パラメータの比較: U201 試験（薬物動態解析対象集団）

Analyte	PK Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio of Lyo-DP / FL-DP2 (%)	90% CI for Geometric Mean Ratio (%)
		Lyo-DP (N = 108)	FL-DP2 (N = 76)		
DS-8201a	Cmax (μg/mL)	119.1	118.8	100.28	92.90, 108.25
	AUClast (μg·d/mL)	514.6	504.7	101.97	92.59, 112.30
	AUC21d (μg·d/mL)	558.9[a]	548.5[b]	101.88	93.48, 111.04
総抗 HER2 抗体	Cmax (μg/mL)	121.8	117.3	103.89	96.30, 112.08
	AUClast (μg·d/mL)	649.7	607.0	107.04	94.84, 120.81
	AUC21d (μg·d/mL)	719.8[c]	681.7[d]	105.58	93.48, 119.24
MAAA-1181a	Cmax (ng/mL)	7.20	6.32	113.78	97.72, 132.49
	AUClast (ng·d/mL)	28.79	25.86	111.35	99.02, 125.22
	AUC21d (ng·d/mL)	30.54[e]	29.39[f]	103.91	85.55, 126.19

a: N = 72、b: N = 70、c: N = 83、d: N = 65、e: N = 27、f: N = 35
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.4

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　分析評価及び非臨床試験での製剤間の比較

FL-DP1 及び FL-DP2 に使用した原薬の同等性／同質性評価結果から、品質にわずかな違いが認められた（2.3.S.2.6.2（原薬））。品質に関する同等性／同質性評価から、FL-DP2 及び Lyo-DP 間は同等性／同質性が確認された（2.3.P.2.3.1）。

カニクイザルで FL-DP1 に使用した原薬及び FL-DP2 に使用した原薬の PK を比較した結果、血漿中 DS-8201a の Cmax は生物学的同等性の基準を満たしたが、AUC21d は FL-DP2 に使用した原薬では FL-DP1 に使用した原薬よりも約 22%低かった。抗 DS-8201a 抗体は検出されなかった（2.6.4.8）。

3.2　臨床試験での製剤間の比較

3.2.1　FL-DP1 及び FL-DP2 の比較

J101 試験及び U201 試験のデータを併合し、乳癌患者に FL-DP1 又は FL-DP2 を 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg 投与したときの血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを比較した。5.4 mg/kg 投与時の比較には、FL-DP1 を使用した J101 試験（Part 2a、2c）及び FL-DP2 を使用した U201 試験（Part 1、2）のデータを使用した。6.4 mg/kg 投与時の比較には、FL-DP1 を使用した J101 試験（Part 2a、2c）及び FL-DP2 を使用した J101 試験（Part 2e）及び U201 試験（Part 1）のデータを使用した。併合データにより算出した FL-DP1 及び FL-DP2 の PK パラメータの比較を表 2.7.1.3-1 に示す。

FL-DP1 及び FL-DP2 を 5.4 mg/kg 投与したときの Cmax 及び AUC21d の FL-DP1 の FL-DP2 に対する幾何平均値の比（%）（90% CI）は、DS-8201a は 105（97～113）%及び 97（89～106）%、総抗 HER2 抗体は 104（96～111）%及び 97（86～109）%、MAAA-1181a は 118（102～138）%及び 110（97～126）%であった。FL-DP1 及び FL-DP2 を 6.4 mg/kg 投与

したときの Cmax 及び AUC21d の FL-DP1 の FL-DP2 に対する幾何平均値の比（%）（90% CI）は、DS-8201a は 102（95～109）%及び 101（94～110）%、総抗 HER2 抗体は 103（95～111）%及び 110（99～121）%、MAAA-1181a は 96（82～112）%及び 96（84～109）%であった。

Cmax 及び AUC21d の FL-DP1 の FL-DP2 に対する幾何平均値の比の 90% CI は、5.4 mg/kg 投与時の MAAA-1181a 以外は 80%～125%の範囲内であった。製剤間の PK パラメータは、異なる試験間での比較及び 2 試験の併合の成績により評価したため、わずかな違いが認められたが、本検討の結果、DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は FL-DP1 及び FL-DP2 で同程度であった。

表 2.7.1.3-1　Cycle 1 の乳癌患者での FL-DP1 及び FL-DP2 の PK 比較結果: J101 試験 + U201 試験（HER2 発現乳癌患者）

Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean [N]		Geometric Mean Ratio of FL-DP1 / FL-DP2 (%)	90% CI for Geometric Mean Ratio (%)
		FL-DP1	FL-DP2		
DS-8201a 5.4 mg/kg					
DS-8201a	Cmax (µg/mL)	124.3 [68]	118.8 [76]	105	97, 113
	AUClast (µg·d/mL)	538.2 [68]	504.7 [76]	107	98, 117
	AUC21d (µg·d/mL)	532.3 [67]	548.5 [70]	97	89, 106
総抗 HER2 抗体	Cmax (µg/mL)	121.5 [68]	117.3 [76]	104	96, 111
	AUClast (µg·d/mL)	670.1 [68]	607.0 [76]	110	98, 124
	AUC21d (µg·d/mL)	661.6 [67]	681.7 [65]	97	86, 109
MAAA-1181a	Cmax (ng/mL)	7.478 [68]	6.312 [76]	118	102, 138
	AUClast (ng·d/mL)	32.90 [68]	25.86 [76]	127	113, 143
	AUC21d (ng·d/mL)	32.43 [64]	29.39 [35]	110	97, 126
DS-8201a 6.4 mg/kg					
DS-8201a	Cmax (µg/mL)	160.0 [69]	157.0 [69]	102	95, 109
	AUClast (µg·d/mL)	726.9 [69]	678.9 [69]	107	99, 116
	AUC21d (µg·d/mL)	722.2 [69]	711.7 [62]	101	94, 110
総抗 HER2 抗体	Cmax (µg/mL)	154.5 [69]	150.5 [69]	103	95, 111
	AUClast (µg·d/mL)	892.7 [69]	761.7 [69]	117	106, 129
	AUC21d (µg·d/mL)	887.9 [69]	809.1 [65]	110	99, 121
MAAA-1181a	Cmax (ng/mL)	9.516 [69]	9.944 [69]	96	82, 112
	AUClast (ng·d/mL)	40.13 [69]	39.27 [69]	102	90, 116
	AUC21d (ng·d/mL)	39.87 [67]	41.62 [50]	96	84, 109

Source: 5.3.3.2-3 Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, Table 14.1.3.3

J101 試験で DS-8201a 投与開始後に抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者は 1 名であった。抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者は少数であったことから、製剤間の陽性率の差を比較できなかった（2.7.2.4）。

3.2.2　FL-DP2 及び Lyo-DP の比較

乳癌患者に FL-DP2 及び Lyo-DP を 5.4 mg/kg 投与したときの Cycle 1 の血清中 DS-8201a、

総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の Cmax 及び AUC を比較した結果、両製剤の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも概ね 80%～125%の範囲内であった（2.2）。

U201 試験で DS-8201a 投与開始後に抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者は 5 名であった。抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者は少数であったことから、製剤間の陽性率の差を比較できなかった（2.7.2.4）。

3.2.3　母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1）

PPK 解析で、製剤（FL-DP1 vs FL-DP2 vs Lyo-DP）は DS-8201a のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されず、製剤変更が DS-8201a の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

製剤は、MAAA-1181a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されなかったが、MAAA-1181a の分布容積は Lyo-DP と比較して FL-DP1 で約 21%小さく、FL-DP2 で約 25%大きいと推定された（2.7.2.3 表 2.7.2.3-7）。しかし、FL-DP1 及び Lyo-DP 間並びに FL-DP2 及び Lyo-DP 間の AUCss 比の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、製剤の変更による MAAA-1181a の曝露への影響はわずかであり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

3.3　全試験を通しての結論

[redacted]臨床試験及び PPK 解析で FL-DP1、FL-DP2、及び Lyo-DP を比較した結果、製剤間に臨床的に意義のある差はないと考えられた。

4. 参考文献

1. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (May, 2001).
2. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (May, 2018).
3. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August, 2014).
4. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (January, 2019).

5. 付録

表 2.7.1.5-1　臨床試験で使用した製剤及びロット番号

資料番号	治験実施計画書番号	試験課題名	使用した製剤	ロット番号
5.3.3.2-1	DS8201-A-J101	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	FL-DP1	[redacted]
			FL-DP2	[redacted]
5.3.4.2-1	DS8201-A-J102	Phase 1, multicenter, open-label, multiple-dose study of DS-8201a to assess the effect on the QT interval and pharmacokinetics in subjects with HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer	Lyo-DP	[redacted]
5.3.3.2-2	DS8201-A-A103	Phase 1, multicenter, open-label study of DS-8201a to assess safety and pharmacokinetics in subjects with HER2-positive advanced and/or refractory gastric, gastroesophageal junction adenocarcinoma, or breast cancer	Lyo-DP	[redacted]
5.3.3.4-1	DS8201-A-A104	Phase 1, multicenter, open-label, single sequence crossover study to evaluate drug-drug interaction potential of OATP1B/CYP3A inhibitor on the pharmacokinetics of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced solid malignant tumors	Lyo-DP	[redacted]
			Ritonavir was commercially available and obtained from Abbott	[redacted]
			Itraconazole was commercially available and obtained from Janssen	[redacted]
5.3.5.2-1	DS8201-A-U201	Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1	FL-DP2	[redacted]
			Lyo-DP	[redacted]

表 2.7.1.5-2　FL-DP2 及び Lyo-DP を 5.4 mg/kg 投与したときの Cycle 1 での DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK パラメータ: U201 試験（薬物動態解析対象集団）

Drug Product	Pharmacokinetic Parameter													
	Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUC21d (μg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
	N		N		N		N		N		N		N	
DS-8201a														
FL-DP2	76	124 (31.6)	76	3.82 (0.02, 165.50)	76	529 (152)	70	573 (160)	70	4.26 (1.01)	70	10.4 (3.75)	70	58.5 (13.1)
Lyo-DP	108	124 (31.1)	108	3.85 (0.02, 166.73)	108	549 (165)	72	584 (171)	72	4.10 (1.03)	72	10.2 (3.41)	72	56.2 (11.0)
総抗 HER2 抗体														
FL-DP2	76	122 (32.0)	76	1.99 (0.02, 310.66)	76	656 (284)	65	740 (359)	65	5.80 (2.58)	65	8.55 (3.57)	65	62.3 (11.7)
Lyo-DP	108	128 (38.5)	108	0.50 (0.02, 166.73)	108	730 (334)	83	805 (404)	83	5.80 (2.21)	83	8.40 (4.19)	83	61.6 (25.6)
MAAA-1181a														
FL-DP2	76	7.23 (3.68)[a]	76	6.84 (3.53, 165.50)	76	28.0 (11.7)[b]	35	31.5 (12.0)[b]	34	4.17 (1.05)		NA		NA
Lyo-DP	108	8.82 (6.57)[a]	108	6.79 (0.24, 166.51)	108	32.4 (17.2)[b]	27	35.7 (25.9)[b]	27	4.17 (1.46)		NA		NA

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は ng/mL、b: 単位は ng·d/mL
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.4.4.1、Table 14.4.5.1、Table 14.4.6.1

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 背景 8
1.2 ヒト生体試料を用いた試験 8
1.3 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験 9
1.4 ファーマコメトリクス解析 10
1.5 QTc 間隔に及ぼす影響 11
1.6 併合解析 11
1.7 免疫原性 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 12
2.1.1 血漿タンパク結合 12
2.1.1.1 MAAA-1181a の in vitro 血漿タンパク結合（4.2.2.3-3） 12
2.1.2 分布 12
2.1.2.1 MAAA-1181a の in vitro 血球移行性（4.2.2.3-4） 12
2.1.3 代謝 12
2.1.3.1 DS-8201a の in vitro 血漿中安定性（4.2.2.4-1） 12
2.1.3.2 DS-8201a のヒト凍結肝細胞における In vitro 代謝（4.2.2.4-2） 13
2.1.4 薬物相互作用 13
2.1.4.1 MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種の同定（5.3.2.2-1） 13
2.1.4.2 MAAA-1181a の CYP 分子種に対する阻害作用（5.3.2.2-2） 14
2.1.4.3 MAAA-1181a の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-3） 14
2.1.4.4 ［^{14}C］標識 MAAA-1181a の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP による輸送試験（5.3.2.2-4） 15
2.1.4.5 新鮮肝細胞を用いた［^{14}C］標識 MAAA-1181a の肝取り込みトランスポーターの同定（5.3.2.2-5） 15
2.1.4.6 ［^{14}C］標識 MAAA-1181a の MRP1、MRP2、及び MRP3 による輸送試験（5.3.2.2-6） 16
2.1.4.7 MAAA-1181a の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する阻害作用（5.3.2.2-7） 16
2.2 臨床薬理学的特性を評価した臨床試験 16
2.2.1 DS8201-A-J101 試験（資料番号: 5.3.3.2-1） 16
2.2.1.1 Part 1（用量漸増パート）の薬物動態 17

2.2.1.2 Part 2（展開用量パート）の薬物動態 18
2.2.1.3 癌種ごとの薬物動態 20
2.2.1.4 FL-DP1 を投与した HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者の人種及び実施国別の薬物動態 23
2.2.2 DS8201-A-J102 試験（資料番号: 5.3.4.2-1） 25
2.2.3 DS8201-A-A103 試験（資料番号: 5.3.3.2-2） 30
2.2.4 DS8201-A-A104 試験（資料番号: 5.3.3.4-1） 32
2.2.5 DS8201-A-U201 試験（資料番号: 5.3.5.2-1） 34
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1 薬物動態 36
3.1.1 血清中 DS-8201a 36
3.1.2 血清中総抗 HER2 抗体 38
3.1.3 血清中 MAAA-1181a 39
3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因 41
3.2.1 体重 42
3.2.2 年齢 42
3.2.3 性別 42
3.2.4 人種 42
3.2.5 腎機能 43
3.2.6 肝機能 43
3.2.7 アルブミン 44
3.2.8 腫瘍サイズ 44
3.2.9 癌種 44
3.3 DS-8201a の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響 44
3.3.1 併用薬が DS-8201a 及び MAAA-1181a の薬物動態に及ぼす影響 44
3.4 他の薬物の薬物動態に及ぼす影響 45
3.5 母集団薬物動態解析 46
3.5.1 結果 46
3.5.2 結論 61
3.6 曝露-反応解析 62
3.6.1 有効性に対する曝露-反応解析 63
3.6.2 安全性に対する曝露-反応解析 66
3.6.3 曝露-反応解析の要約と結論 91
3.6.3.1 曝露-反応解析の結論 94
3.7 QTc 間隔に及ぼす影響 94
3.8 Model-Based Meta Analysis 95
3.9 日本人と外国人の比較 96

3.9.1 薬物動態 96
3.9.1.1 ノンコンパートメントモデル解析による比較 96
3.9.1.2 母集団薬物動態解析による比較 98
3.9.2 曝露-反応関係 98
3.9.2.1 有効性の曝露-反応関係 98
3.9.2.2 安全性の曝露-反応関係 98
3.10 薬物動態及び薬力学評価に基づく用法・用量設定 99
3.10.1 用法・用量の設定の経緯 99
3.10.2 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する最終推奨用法・用量 100
3.10.3 推奨する用法・用量 103
4. 特別な試験 103
4.1 免疫原性 103
5. 参考文献 105
6. 付録 106

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANMLB	any anemia	貧血（全 Grade）
ANM3LB	Grade 3+ anemia	貧血（Grade 3 以上）
AR	observed accumulation ratio	累積率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC17d	area under the serum concentration-time curve up to 17 days	投与後 17 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC21d	area under the serum concentration-time curve up to 21 days	投与後 21 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態下の血清中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the serum concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血清中濃度－時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BI	before infusion	治験薬投与前
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C	cycle	サイクル
Cavg	average serum concentration	平均血清中濃度
CavgORR	average concentration to time of ORR	ORR までの平均血清中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{drug}	elimination clearance of released drug (MAAA-1181a)	MAAA-1181a クリアランス
CL_{intact}	elimination clearance of intact DS-8201a	DS-8201a の消失クリアランス
CL_{uptake}	intrinsic uptake clearance	取り込み固有クリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
Cmax, ss	maximum serum concentration at steady state	定常状態下の最高血清中濃度
Cmin	minimum serum concentration	最低血清中濃度
Cmin, ss	minimum serum concentration at steady state	定常状態下の最低血清中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	common technical document	製造販売承認申請資料
Ctrough	trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	日
DAR	drug-to-antibody ratio	1 抗体あたりの薬物抗体比
DIAE	dose interruption associated with AE	投与延期（中断）に至った有害事象
DISCAE	discontinuation associated with AE	治験薬の投与中止に至った有害事象
DQTcF	delta QTcF	ベースラインからの QTcF 変化量

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DRAE	dose reduction associated with AE	治験薬の減量に至った有害事象
ECHO	echocardiography	心エコー
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
EOT	end of treatment	治験治療期間終了
ER	exposure-response	曝露-反応
ETA	random between-subject effect	—
F	female	女性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL-DP	frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
GC	gastric/gastroesophageal junction cancer	胃腺癌又は胃食道接合部腺癌
Gr2+	Grade 2+	Grade 2 以上
GR3/Gr3+	Grade 3+	Grade 3 以上
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HER2ECD	extracellular domain of HER2	HER2 細胞外ドメイン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ILD-180	any interstitial lung disease event for 180 days	180 日での ILD（全 Grade）
ILD-360	any interstitial lung disease event for 360 days	360 日での ILD（全 Grade）
ILD3-180	Grade 3+ interstitial lung disease event for 180 days	180 日での ILD（Grade 3 以上）
ILD3-360	Grade 3+ interstitial lung disease event for 360 days	360 日での ILD（Grade 3 以上）
IQR	interquartile range	四分位範囲
IV	intravenous	静脈内
Km	Michael's constant	ミカエリス定数
Krel	release rate constant	生成速度定数
Lab	Laboratory	—
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVEF2CV	left ventricular ejection fraction decrease Grade 2+ by echocardiogram	心エコーによる左室駆出率低下（Grade 2 以上）
Lyo-DP	lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
M	male	男性
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H^+交換輸送担体
MBMA	model-based meta analysis	—
mo	months	月
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
n	number of subjects	被験者数
N	number of subjects	被験者数
NA	not applicable	該当なし
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	—
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	—

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NTPLB	any neutropenia	好中球数減少（全 Grade）
NTP3LB	Grade 3+ neutropenia	好中球数減少（Grade 3 以上）
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
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	—
Q	distributional clearance	分布クリアランス
Q	quartile	四分位数
Q_{intact}	distributional clearance of intact DS-8201a	コンパートメント間クリアランス
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SERAE	serious adverse events	重篤な有害事象
SOA	start of administration	投与開始
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TCPLB	any thrombocytopenia	血小板数減少（全 Grade）
TCP3LB	Grade 3+ thrombocytopenia	血小板数減少（Grade 3 以上）
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach peak serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$V_{1, intact}$	intact DS-8201a central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
$V_{2, intact}$	intact DS-8201a peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{drug}	released drug (MAAA-1181a) volume of distribution	MAAA-1181a 分布容積
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）
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
Intact	DS-8201a
Released drug	MAAA-1181a
DS-8201a（Process 1）	MAAL-9001（Process 1）で製造した原薬
MAAA-1430a	MAAA-1181a のメチルグリシンアミド体
MAAA-1431a	薬物リンカーのシステイン抱合体
MAAA-1458a	MAAA-1431a の異性体
MAAA-1438a	薬物リンカーのスクシンイミド体
MAAA-1437a	薬物リンカーのチオメチレート体
FL-DP1	[redacted]
FL-DP2	[redacted]
Lyo-DP	1 バイアル中に凍結乾燥した DS-8201a を 100 mg 含有する単回使用バイアル

1.　背景及び概観

1.1　背景

切除不能又は転移性のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性乳癌の承認申請に用いる DS-8201a の臨床薬理データセットは、ヒト生体試料を用いた非臨床試験 11 試験、乳癌及び他の固形癌を対象とした第 I 相試験 4 試験、及び乳癌患者を対象とした第 II 相試験 1 試験とした。

1.2　ヒト生体試料を用いた試験

DS-8201a 及び遊離薬物である MAAA-1181a のヒト生体試料を用いた薬物動態（pharmacokinetics: PK）に関する in vitro 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

MAAA-1181a の分布に関して、ヒト血漿を用いて MAAA-1181a の血漿タンパク結合率を評価し（4.2.2.3-3）、ヒト血液を用いて MAAA-1181a の血球移行率を評価した（4.2.2.3-4）。

DS-8201a の代謝に関して、ヒト血漿中安定性を評価し（4.2.2.4-1）、ヒト肝細胞中に生成する代謝物を同定した（4.2.2.4-2）。

MAAA-1181a の代謝に関して、ヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種を同定した（5.3.2.2-1）。

MAAA-1181a の薬物トランスポーターに関連して、P 糖タンパク（P-glycoprotein: P-gp）、乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein: BCRP）については Caco-2 細胞における経細胞輸送を、胆汁酸塩排出ポンプ（bile salt export pump: BSEP）については BSEP を発現した膜ベシクルにおける取り込みを、有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）1、OCT2、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）1、及び MATE2-K についてはそれらを発現した細胞における取り込みを、［^{14}C］標識 MAAA-1181a（^{14}C-MAAA-1181a）を用いて評価した（5.3.2.2-4）。また、ヒト新鮮肝細胞を用いて、^{14}C-MAAA-1181a の肝取り込みトランスポーターを同定した（5.3.2.2-5）。多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein: MRP）1、MRP2、及び MRP3 を介した ^{14}C-MAAA-1181a の取り込みを、アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate: 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（5.3.2.2-6）。

MAAA-1181a の薬物代謝酵素を介する薬物相互作用に関して、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種特異的代謝活性に及ぼす MAAA-1181a の阻害作用を検討した（5.3.2.2-2）。ヒト新鮮肝細胞を用いて、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する MAAA-1181a の誘導作用を評価した（5.3.2.2-3）。

MAAA-1181a のトランスポーターを介する薬物相互作用に関して、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する典型的基質の取り込みに対する MAAA-1181a の阻害作用を検討した（5.3.2.2-7）。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 薬物動態試験一覧

報告書番号 資料番号	試験名	資料区分
B131141 4.2.2.3-3	In Vitro Plasma Protein Binding of MAAA-1181a in Mice, Rats, Monkeys, and Humans	評価
AE-8059-G 4.2.2.3-4	In Vitro Distribution of [^{14}C] MAAA-1181a to Blood Cells in Mice, Rats, Cynomolgus Monkeys, and Humans	評価
PRD14-316 4.2.2.4-1	Study on DS-8201a stability in mouse, rat, monkey and human plasma and buffer	評価
AM13-H0073-R01 4.2.2.4-2	Structure elucidation of metabolites of DS-8201a with cryopreserved hepatocytes from rats, monkeys and humans	評価
AE-8104-G 5.3.2.2-1	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in Metabolism of MAAA-1181 a・H_2O[a]	評価
AE-7766-G 5.3.2.2-2	Inhibitory Potential of MAAA-1181 a・H_2O[a] on CYP Isoforms Using Human Liver Microsomes	評価
TCRM-DMPK-2016-06 5.3.2.2-3	Evaluation of the potential of MAAA-1181 a・H_2O[a] to induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes	評価
GE-1515-G 5.3.2.2-4	In Vitro Transport Study of [^{14}C]MAAA-1181a for Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, and BSEP	評価
TCRM-DMPK-2015-19 5.3.2.2-5	Evaluation of hepatic uptake of [^{14}C] MAAA-1181a using fresh human hepatocytes	評価
DS-23-23Jul2017 5.3.2.2-6	In Vitro Transport Study of [^{14}C] MAAA-1181a for Human MRP1, MRP2 and MRP3	評価
GE-1506-G 5.3.2.2-7	In Vitro Inhibitory Effect of MAAA-1181 a・H_2O[a] on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, and BSEP	評価

a: MAAA-1181a・H_2O was referred to MAAA-1181d in the reports.

1.3　臨床薬理学的特性を検討した臨床試験

DS-8201a の臨床薬理学的特性を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

DS-8201a の PK を評価するため、各試験で DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a を測定した。PK パラメータはノンコンパートメントモデルによって算出した。

進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS8201-A-J101、以下 J101 試験）、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の PK を評価した第 I 相試験（DS8201-A-J102、以下 J102 試験）、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び PK を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A103、以下 A103 試験）、及びトラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験（DS8201-A-U201、以下 U201 試験）から、乳癌及び他の固形癌患者に DS-8201a を単回及び反復投与したときの PK を評価した。

In vitro 試験の結果から、MAAA-1181a は主に CYP3A4 によって代謝され、OATP1B によって輸送されることが示された。OATP1B 及び CYP3A 阻害剤が DS-8201a の PK に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（DS8201-A-A104、以下 A104 試験）を実施した。

市販予定製剤（凍結乾燥製剤［lyophilized powder drug product: Lyo-DP］）は U201 試験（Part 2）、J102 試験、A103 試験、及び A104 試験で使用した。開発段階では市販予定製剤

の他に 2 種類の製剤を使用しており、水性注射剤を凍結した製剤（frozen liquid drug product: FL-DP）1 は J101 試験（Part 2e を除く）で、FL-DP2 は J101 試験（Part 2e）及び U201 試験（Part 1 及び Part 2 の一部）で使用した。3 種類の製剤間の比較は J101 試験及び U201 試験の PK パラメータを比較して評価した（2.7.1.3）。また、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析で製剤を共変量として検討した（3.5）。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

治験実施計画書番号 資料番号 データカットオフ日	試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
DS8201-A-J101 5.3.3.2-1 2019/2/1	J101	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple dose first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors	Part 1: 進行乳癌及び胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2a: T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌患者 Part 2b: トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 Part 2c: HER2 低発現乳癌患者 Part 2d: 乳癌・胃癌を除く HER2 発現固形癌あるいは HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者 Part 2e: HER2 発現乳癌患者	日本、米国	評価
DS8201-A-J102 5.3.4.2-1 2018/12/5	J102	Phase 1, multicenter, open-label, multiple-dose study of DS-8201a to assess the effect on the QT interval and pharmacokinetics in subjects with HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer.	転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者	日本	評価
DS8201-A-A103 5.3.3.2-2 2018/9/14	A103	Phase 1, multicenter, open label study of DS-8201a to assess safety and pharmacokinetics in subjects with HER2 positive advanced and/or refractory gastric, gastroesophageal junction adenocarcinoma, or breast cancer	HER2 陽性進行性又は難治性の胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌を有する台湾人患者	台湾	評価
DS8201-A-A104 5.3.3.4-1 2018/9/26	A104	Phase 1, multicenter, open-label, single sequence crossover study to evaluate drug-drug interaction potential of OATP1B/CYP3A inhibitor on the pharmacokinetics of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced solid malignant tumors	HER2 発現進行性固形癌患者	日本、韓国、台湾	評価
DS8201-A-U201 5.3.5.2-1 2019/3/21	U201	Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1.	T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者	日本を含む 9 ヵ国	評価

1.4　ファーマコメトリクス解析

臨床試験 5 試験（表 2.7.2.1-2）で得られた血清中 DS-8201a 及び MAAA-1181a 濃度をもと

に、PPK モデルを構築し、母集団パラメータを算出するとともに、DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。PPK 解析に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.6-4 に示す。

有効性及び安全性に関して曝露-反応解析を行った。有効性に関する曝露-反応解析では、2 試験（J101 試験及び U201 試験）を対象とし、奏効率（objective response rate: ORR）、奏効期間、及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）を有効性のエンドポイントとしてモデルを構築し、共変量を探索した。安全性に関する曝露-反応解析では 5 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験）を対象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、独立判定委員会により判定された間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）、左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）低下、好中球数減少、貧血、及び血小板数減少等を安全性のエンドポイントとしてモデルを構築し、共変量を探索した。

1.5　QTc 間隔に及ぼす影響

DS-8201a が心拍数による補正 QT 間隔（corrected QT interval: QTc）に及ぼす影響を J102 試験で評価した。本試験は単群試験であり、各時点のベースラインからの Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）変化量及びその 90% CI の推移、投与開始後に QTcF 絶対値が新たに 450 ms、480 ms、又は 500 ms を超えた被験者数及びベースラインからの QTcF 変化量が 30 ms 又は 60 ms を超えた被験者数を評価したカテゴリカル解析、並びに薬物濃度とベースラインからの QTcF 変化量との関係を評価した。

1.6　併合解析

J101 試験、J102 試験、A103 試験、及び U201 試験の HER2 陽性乳癌患者を対象に、ノンコンパートメントモデル解析で算出した PK パラメータの併合解析を実施し、DS-8201a 単回投与後の DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを評価した。

1.7　免疫原性

DS-8201a 投与後に発現する早期及び遅発性の免疫原性に及ぼす影響を評価するため、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）のガイドラインに従い、表 2.7.2.1-3 に示す採取時期を設定した。実施したすべての試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験）の結果に基づき、抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された被験者の割合を評価した。

表 2.7.2.1-3　免疫原性評価の採取時期

Protocol	抗 DS-8201a 抗体 Sampling Points						
	C1D1 BI	C1D8	C2D1 BI	C4D1 BI	Later Cycles	EOT	Follow-up Visits
DS8201-A-J101	X	X	X	X	C6D1 BI (every 2 cycles)	X	D28 and as needed
DS8201-A-J102	X	X	X	X	C6D1 BI (every 2 cycles)	X	D40 and as needed
DS8201-A-A103	X	X	X	X	C6D1 BI (every 2 cycles)	X	D40 and as needed
DS8201-A-A104	X		X	X	C6D1 BI (every 2 cycles)	X	D40 and as needed
DS8201-A-U201	X		X	X	C8D1 BI (every 4 cycles)		D40 and as needed

BI = before infusion; C = cycle; D = day; EOT = end of treatment.

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿タンパク結合

2.1.1.1　MAAA-1181a の in vitro 血漿タンパク結合（4.2.2.3-3）

ヒトの血漿（3 名）での MAAA-1181a（10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL）の血漿タンパク結合を、超遠心法により検討した。

ヒト血漿タンパク結合率（平均値）は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 98.0%、97.4%、及び 96.8%であった。

2.1.2　分布

2.1.2.1　MAAA-1181a の in vitro 血球移行性（4.2.2.3-4）

ヒトの血液（3 名）での ^{14}C-MAAA-1181a（10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL）の in vitro 血球移行性を検討した。

^{14}C-MAAA-1181a の放射能の血球移行率（平均値）は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 14.8%、13.0%、及び 17.7%であった。血液／血漿中放射能濃度比は、10 ng/mL、30 ng/mL、及び 100 ng/mL の濃度でそれぞれ 0.60、0.59、及び 0.62 であった。

2.1.3　代謝

2.1.3.1　DS-8201a の in vitro 血漿中安定性（4.2.2.4-1）

ヒト血漿及び 1%ウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液（pH7.0～7.3）中で DS-8201a（終濃度 10 及び 100 µg/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 MAAA-1181a 量を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）で測定した。

DS-8201a から遊離した MAAA-1181a の割合は、21 日間の時点で、10 及び 100 µg/mL の濃度でそれぞれ 2.1%及び 1.5%であった。

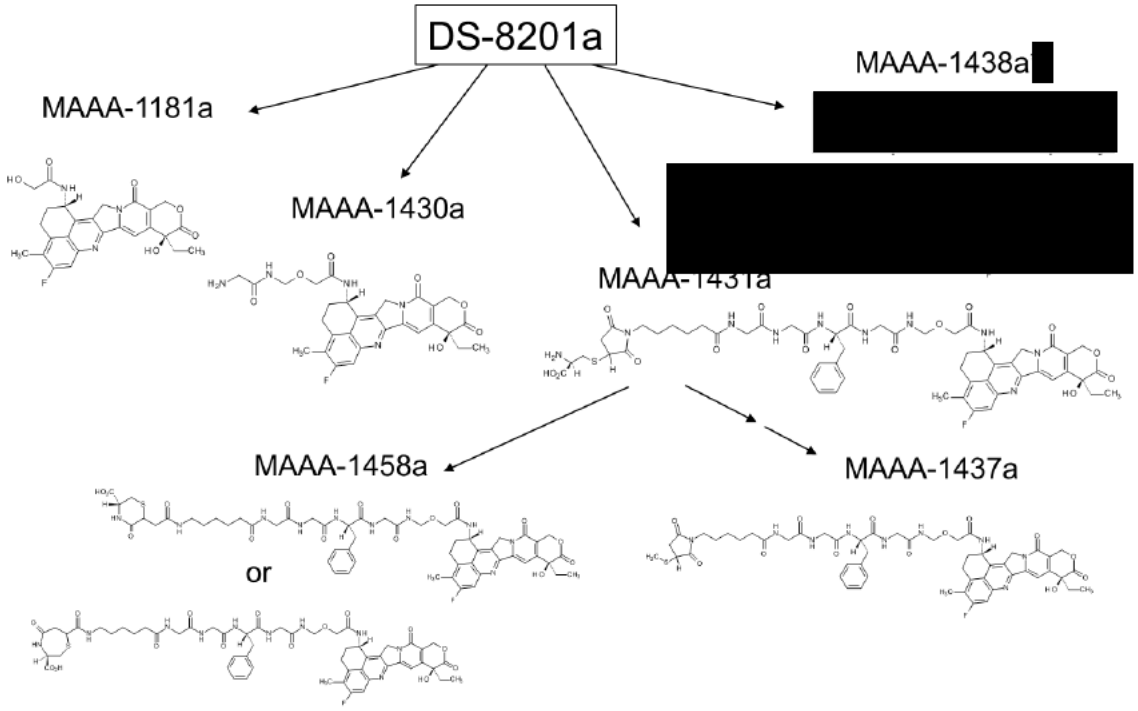
2.1.3.2　DS-8201a のヒト凍結肝細胞における In vitro 代謝（4.2.2.4-2）

ヒトの凍結肝細胞中で DS-8201a（Process 1［Lot: HA101-U］）を終濃度 0.49 mg/mL、37°C で 6 時間インキュベートし、DS-8201a 由来の低分子性代謝物の構造を解析した。代謝物ピークは蛍光高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）で検出し、液体クロマトグラフィー-質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry: LC-MS）で解析した。

主な生成ピークは MAAA-1181a、MAAA-1181a のメチルグリシンアミド体（MAAA-1430a）、薬物リンカーのシステイン抱合体（MAAA-1431a）とその異性体（MAAA-1458a）、同スクシンイミド体（MAAA-1438a）、及びチオメチレート体（MAAA-1437a）であった。最も主要なピークである MAAA-1181a の生成率は、ヒト凍結肝細胞と 6 時間インキュベーション後の時点においても、DS-8201a に結合している MAAA-1181a 量のわずか 0.1%であった。したがって、DS-8201a は in vitro 凍結肝細胞とのインキュベーション系で代謝的に安定であると考えられた。

推定される in vitro 代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。

図 2.7.2.2-1　凍結肝細胞における推定 in vitro 代謝経路



2.1.4　薬物相互作用

2.1.4.1　MAAA-1181a の代謝に関与する CYP 分子種の同定（5.3.2.2-1）

MAAA-1181a 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。MAAA-1181a を遺伝子組換えヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 とともに

37℃、30 分間、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）の存在下でインキュベートした。また、MAAA-1181a をヒト肝ミクロソームとともに 37℃、30 分間、NADPH の存在下、各 CYP 分子種特異的な阻害剤の存在／非存在下でインキュベートした。その後、生成した MAAA-1468a（MAAA-1181a 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、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 が MAAA-1181a 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 CYP 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%（CYP1A2）、3.7%（CYP2B6）、16.3%（CYP2C8）、−2.9%（CYP2C9）、6.0%（CYP2C19）、8.9%（CYP2D6）、及び 94.9%（CYP3A4/5）であった。

両試験結果及びヒト肝ミクロソームでの各 CYP 分子種の発現量の情報から、MAAA-1181a の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された。

2.1.4.2　MAAA-1181a の CYP 分子種に対する阻害作用（5.3.2.2-2）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A 活性に対する MAAA-1181a（終濃度 0 μmol/L、0.05 μmol/L、0.1 μmol/L、0.5 μmol/L、1 μmol/L、5 μmol/L、10 μmol/L、及び 50 μmol/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、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A（テストステロン）、及び CYP3A（ミダゾラム）に対する MAAA-1181a の IC_{50} 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 μmol/L より高かったことから、50 μmol/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。

2.1.4.3　MAAA-1181a の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 に対する誘導作用（5.3.2.2-3）

ドナー3 名由来の初代培養新鮮ヒト肝細胞中で、MAAA-1181a（終濃度 0.03 μmol/L、0.1 μmol/L、0.3 μmol/L、1 μmol/L、3 μmol/L、10 μmol/L、及び 30 μmol/L）を 72 時間インキュベート後、CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 のメッセンジャーRNA（messenger ribonucleic acid: mRNA）レベル及び酵素活性（テストステロンからの 6β-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。

MAAA-1181a は検討した最高濃度である 30 μmol/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。

2.1.4.4　［^{14}C］標識 MAAA-1181a の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP による輸送試験（5.3.2.2-4）

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する ^{14}C-MAAA-1181a 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 ^{14}C-MAAA-1181a の経細胞輸送を、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP を介した ^{14}C-MAAA-1181a 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（Michael's constant: Km）及び最大反応速度は、OATP1B1 では 13.3 µmol/L 及び 252 pmol/mg protein/min、MATE2-K では 19.0 µmol/L 及び 240 pmol/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 µmol/L 以上の濃度で飽和する傾向を示したため、Km は本試験で用いた濃度より低いと考えられた。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、及び BSEP を介した輸送は認められなかった。さらに、Caco2 細胞では ^{14}C-MAAA-1181a の P-gp 及び BCRP を介した方向性輸送が認められた。

以上の結果より、MAAA-1181a は、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、及び BCRP の基質となることが示唆された。

2.1.4.5　新鮮肝細胞を用いた［^{14}C］標識 MAAA-1181a の肝取り込みトランスポーターの同定（5.3.2.2-5）

ドナー3 名由来の新鮮ヒト肝細胞中で、^{14}C-MAAA-1181a（終濃度 1 µmol/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（intrinsic uptake clearance: CL_{uptake}）を算出した。

^{14}C-MAAA-1181a の肝細胞への取り込みは経時的に増加した。OATP 阻害剤であるリファンピシン（150 µmol/L）は ^{14}C-MAAA-1181a の肝細胞取り込み量を減少させ、CL_{uptake} 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（表 2.7.2.2-1）。以上の結果より、MAAA-1181a の肝取り込みには OATP1B が関与すると考えられた。

表 2.7.2.2-1　リファンピシン存在下又は非存在下での［^{14}C］標識 MAAA-1181a の取り込みクリアランス

		ドナー1	ドナー2	ドナー3
CL_{uptake} (µL/min/10^6 cells)	リファンピシン非存在下	38.8	33.8	18.8
	リファンピシン存在下	12.4	11.0	8.2
CL_{uptake} 比		3.13	3.07	2.29

CL_{uptake} = intrinsic uptake clearance.
The clearance ratio is given as the ratio of the CL_{uptake} without rifampicin to the CL_{uptake} with rifampicin.

2.1.4.6　［^{14}C］標識 MAAA-1181a の MRP1、MRP2、及び MRP3 による輸送試験（5.3.2.2-6）

MRP1、MRP2、及び MRP3 を介した ^{14}C-MAAA-1181a 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。

^{14}C-MAAA-1181a の ATP 依存性輸送は MRP1 発現ベシクルで認められ、ベンズブロマロン（MRP1 阻害剤、150 μmol/L）の添加により減少した。MRP2 及び MRP3 を介した ^{14}C-MAAA-1181a の顕著な ATP 依存性輸送は認められなかった。

以上の結果より、MAAA 1181a 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。

2.1.4.7　MAAA-1181a の OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP に対する阻害作用（5.3.2.2-7）

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介する典型的基質の取り込みに対する MAAA-1181a の阻害作用は、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 MAAA-1181a の阻害作用は、単層培養 Caco-2 細胞を用いて評価した。また、BSEP に対する MAAA-1181a の阻害作用は、BSEP 発現ベシクルを用いて評価した。

MAAA-1181a は OAT1 及び OATP1B1 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 12.7 及び 14.4 μmol/L であった。一方、MAAA-1181a は OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP、及び BSEP を阻害しなかった（IC_{50} 値: > 30 μmol/L）。

2.2　臨床薬理学的特性を評価した臨床試験

臨床薬理試験成績の要約を表 2.7.2.6-1～表 2.7.2.6-3 に示す。

2.2.1　DS8201-A-J101 試験（資料番号: 5.3.3.2-1）

固形癌患者を対象として、DS-8201a を複数用量用いる多施設共同非無作為化非盲検 2 パート第 I 相 first in human 試験を日本及び米国で実施した。

本試験は、DS-8201a の最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）又は Part 2 での設定用量を検討する用量漸増パート（Part 1）、並びに MTD／次相での設定用量の DS-8201a の安全性、忍容性、及び有効性を確認する展開用量パート（Part 2）の 2 つのパートから構成された。Part 1 では、進行乳癌、胃腺癌、又は胃食道接合部腺癌患者 27 名を対象に 0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、及び 8.0 mg/kg を投与した。Part 1 では、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た修正版連続再評価法により MTD 又は Part 2 での設定用量を評価した。Part 1 のデータをもとに Part 2 での設定用量として 5.4 及び 6.4 mg/kg を選定した。Part 2 は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者 103 名（Part 2a）、トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 41 名（Part 2b）、HER2 低発現乳癌患者 40 名（Part 2c）、乳

癌・胃癌を除く HER2 発現固形癌あるいは HER2 遺伝子変異を有する固形癌患者 60 名（Part 2d）、及び HER2 発現乳癌患者 21 名（Part 2e）を対象に 5.4 及び 6.4 mg/kg での DS-8201a の安全性、忍容性、及び有効性を検討した。DS-8201a は、3 週に 1 回点滴静注した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。

2.2.1.1　Part 1（用量漸増パート）の薬物動態

Part 1 で 0.8～8.0 mg/kg 投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-2～表 2.7.2.2-4 に示す。

DS-8201a の Cmax は 0.8～8.0 mg/kg の範囲で投与量に比例して増加した。AUClast は 0.8～8.0 mg/kg の範囲で投与量に依存して増加し、3.2 mg/kg 以上では投与量に比例して増加した。

総抗 HER2 抗体の PK パラメータは DS-8201a と類似していた。MAAA-1181a の曝露は DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体の曝露の 1/10,000 未満（濃度比）であった。

表 2.7.2.2-2　初回投与後の DS-8201a の PK パラメータ:
J101 試験（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

Cohort/ Dose	N	Pharmacokinetic Parameter							
		Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUClast (μg·d/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
Cohort 1 0.8 mg/kg	3	22.9 (3.76)	1.95 (1.62, 1.98)	51.7 (13.1)	55.5 (11.2)	55.0 (11.9)	2.18 (0.671)	15.0 (2.89)	45.0 (8.96)
Cohort 2 1.6 mg/kg	3	36.2 (4.98)	4.03 (1.87, 4.08)	116 (58.7)	119 (55.4)	121 (58.9)	3.07 (1.22)	16.1 (9.27)	58.3 (10.0)
Cohort 3 3.2 mg/kg	3	78.2 (16.1)	4.12 (1.95, 6.88)	325 (142)	327 (139)	340 (150)	4.23 (1.24)	11.3 (6.52)	56.8 (14.4)
Cohort 4 5.4 mg/kg	6	127 (17.2)	2.02 (1.87, 2.07)	544 (165)	542 (163)	590 (186)	6.03 (0.603)	10.1 (3.90)	75.2 (24.2)
Cohort 5 6.4 mg/kg	6	181 (33.1)	2.06 (1.50, 3.97)	901 (155)	900 (155)	1030 (209)	7.33 (1.64)	6.41 (1.12)	58.6 (11.0)
Cohort 6 8.0 mg/kg	5	224 (41.0)	1.97 (1.70, 6.80)	996 (229)	998 (229)	1100 (259)	6.44 (0.793)	7.60 (1.73)	62.1 (14.0)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.1

表 2.7.2.2-3　初回投与後の総抗 HER2 抗体の PK パラメータ:
J101 試験（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

Cohort/ Dose	N	Pharmacokinetic Parameter					
		Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUCtau (µg·d/mL)	AUCinf (µg·d/mL)	t1/2 (d)
Cohort 1 0.8 mg/kg	3	19.3 (4.30)	1.65 (1.62, 1.98)	83.8 (73.4)	87.4 (70.3)	93.5 (82.1)	3.49 (2.51)
Cohort 2 1.6 mg/kg	3	41.2 (12.7)	1.87 (1.67, 4.03)	200 (191)	203 (188)	227 (225)	4.35 (2.77)
Cohort 3 3.2 mg/kg	3	67.5 (13.8)	4.12 (3.97, 6.88)	302 (97.8)	304 (94.5)	313 (102)	3.93 (0.863)
Cohort 4 5.4 mg/kg	6	116 (13.9)	2.03 (1.87, 6.88)	609 (151)	606 (147)	682 (172)	6.78 (2.39)
Cohort 5 6.4 mg/kg	6	146 (18.9)	3.94 (2.05, 6.87)	878 (97.1)	877 (97.0)	1050 (149)	8.25 (2.16)
Cohort 6 8.0 mg/kg	5	188 (23.3)	2.07 (1.97, 6.83)	1120 (213)	1120 (211)	1270 (261)	6.79 (0.821)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.2

表 2.7.2.2-4　初回投与後の MAAA-1181a の PK パラメータ:
J101 試験（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

Cohort/ Dose	N	Pharmacokinetic Parameter					
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·d/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	AUCinf (ng·d/mL)	t1/2 (d)
Cohort 1 0.8 mg/kg	3	1.17 (0.757)	6.77 (6.75, 22.25)	4.84 (1.89)	4.87 (1.90)	4.89 (1.89)	2.50 (0.579)
Cohort 2 1.6 mg/kg	3	1.72 (0.193)	6.98 (6.82, 24.05)	8.53 (2.15)	8.55 (2.14)	8.76 (2.34)	3.48 (1.09)
Cohort 3 3.2 mg/kg	3	5.69 (0.530)	6.88 (4.00, 6.88)	24.0 (7.58)	24.0 (7.59)	24.9 (7.98)	4.68 (0.969)
Cohort 4 5.4 mg/kg	6	10.8 (7.56)	5.38 (3.83, 23.75)	40.6 (19.8)	40.4 (19.7)	43.6 (21.2)	6.11 (0.811)
Cohort 5 6.4 mg/kg	6	6.80 (1.72)	6.83 (4.05, 7.15)	31.0 (5.11)	31.0 (5.10)	34.2 (5.63)	6.28 (1.17)
Cohort 6 8.0 mg/kg	5	9.65 (2.56)	6.80 (2.07, 7.00)	40.3 (5.66)	40.4 (5.61)	44.5 (7.03)	6.45 (1.56)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.3

2.2.1.2　Part 2（展開用量パート）の薬物動態

Part 2 のパートごとの初回投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-5～表 2.7.2.2-7 に示す。

すべてのパートで 5.4 mg/kg 群と比較して 6.4 mg/kg 群で DS-8201a の曝露が高かった。すべてのパート及び投与量で t1/2 は同程度であった。

いずれの投与量でも、Part 2b の DS-8201a の曝露が他のパートより低かった。

すべてのパートで総抗 HER2 抗体の PK パラメータは DS-8201a と類似していた。同一用量を投与したときに、すべてのパートで MAAA-1181a の曝露は同程度であり、DS-8201a 及

び総抗 HER2 抗体より低かった。すべてのパートで MAAA-1181a の t1/2 は DS-8201a と同程度であった。

表 2.7.2.2-5　パートごとの初回投与後の DS-8201a の PK パラメータ: J101 試験（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose[a]	Part	Pharmacokinetic Parameter													
		Cmax (µg/mL)		Tmax (h)		AUClast (µg·d/mL)		AUCinf (µg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
		N		N		N		N		N		N		N	
5.4	Part 2a	48	126 (37.7)	48	2.00 (1.50, 6.85)	48	559 (178)	48	602 (203)	48	5.52 (1.23)	48	10.2 (3.95)	48	68.3 (15.5)
	Part 2b	17	113 (30.0)	17	2.03 (1.58, 4.08)	17	542 (163)	17	596 (183)	17	6.18 (1.18)	17	10.1 (3.69)	17	78.0 (21.2)
	Part 2c	20	133 (18.3)	20	2.16 (1.50, 7.07)	20	581 (180)	19	589 (145)	19	5.28 (1.49)	19	9.72 (2.55)	19	63.4 (12.9)
6.4	Part 2a	50	170 (53.6)	50	2.08 (1.53, 7.05)	50	785 (228)	49	848 (243)	49	6.00 (1.22)	49	8.38 (3.19)	49	62.3 (13.3)
	Part 2b	23	116 (21.1)	23	1.95 (1.53, 7.00)	23	507 (126)	22	563 (151)	22	5.90 (1.57)	22	12.3 (4.14)	22	89.5 (14.6)
	Part 2c	19	155 (33.2)	19	2.00 (1.50, 6.67)	19	693 (178)	17	762 (205)	17	5.79 (1.01)	17	9.22 (3.37)	17	65.6 (14.9)
	Part 2d	59	150 (30.3)	59	2.02 (1.50, 7.20)	58	631 (184)	58	683 (209)	58	5.61 (1.29)	58	10.5(4.0 1)	58	70.5 (16.7)
	Part 2e	21	155 (21.4)	21	2.05 (1.62, 7.23)	21	693 (102)	21	753 (118)	21	5.46 (1.02)	21	8.74 (1.59)	21	63.4 (8.95)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は mg/kg.
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.7

表 2.7.2.2-6　パートごとの初回投与後の総抗 HER2 抗体の PK パラメータ: J101 試験（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose	Part	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUCinf (μg·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
5.4 mg/kg	Part 2a	48	127 (32.5)	48	2.03 (1.50, 7.05)	48	772 (339)	47	900 (472)	47	7.03 (2.42)
	Part 2b	17	105 (38.4)	17	2.02 (1.55, 6.82)	17	704 (562)	17	950 (1250)	17	7.64 (3.93)
	Part 2c	20	120 (28.3)	20	1.97 (1.52, 6.93)	20	661 (394)	19	624 (158)	19	5.27 (1.28)
6.4 mg/kg	Part 2a	50	169 (58.1)	50	2.08 (1.53, 22.15)	50	1050 (417)	49	1280 (645)	49	7.81 (2.70)
	Part 2b	23	105 (21.5)	23	2.05 (1.62, 7.00)	23	602 (207)	23	689 (293)	23	6.33 (2.02)
	Part 2c	19	141 (32.2)	19	1.97 (1.50, 504.83)	19	748 (208)	18	814 (253)	18	5.97 (1.04)
	Part 2d	59	134 (28.4)	59	1.92 (1.50-7.22)	58	688 (225)	58	768 (285)	58	6.12 (1.78)
	Part 2e	21	152 (27.0)	21	2.00 (1.53-6.78)	21	826 (158)	21	947 (218)	21	6.63 (1.40)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.8

表 2.7.2.2-7　パートごとの初回投与後の MAAA-1181a の PK パラメータ: J101 試験（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose	Part	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (ng/mL)		Tmax (h)		AUClast (ng·d/mL)		AUCinf (ng·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
5.4 mg/kg	Part 2a	48	8.22 (6.21)	48	5.78 (1.93, 75.75)	48	35.1 (24.3)	43	35.6 (12.3)	43	5.58 (1.29)
	Part 2b	17	9.62 (7.20)	17	6.92 (3.78, 24.07)	17	45.6 (44.4)	16	49.9 (49.0)	16	6.28 (1.29)
	Part 2c	20	9.93 (3.99)	20	4.11 (2.05, 23.48)	20	40.2 (17.0)	19	42.7 (19.1)	19	5.34 (1.08)
6.4 mg/kg	Part 2a	50	9.76 (4.47)	50	6.90 (3.75, 71.83)	50	43.1 (15.2)	46	45.9 (15.4)	46	5.57 (1.10)
	Part 2b	23	9.66 (7.52)	23	6.88 (3.83, 166.37)	23	43.2 (26.5)	22	42.8 (24.1)	22	5.09 (1.19)
	Part 2c	19	12.2 (3.45)	19	6.75 (3.83, 7.25)	19	40.1 (9.89)	16	41.6 (10.0)	16	5.41 (0.961)
	Part 2d	59	13.3 (8.74)	59	6.83 (3.58, 23.78)	58	49.1 (45.0)	55	51.6 (47.2)	55	5.25 (1.31)
	Part 2e	21	14.4 (5.50)	21	6.92 (3.92, 7.23)	21	46.6 (16.3)	19	49.2 (17.5)	19	5.34 (1.22)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.9

2.2.1.3　癌種ごとの薬物動態

Part 1 及び 2 での HER2 陽性乳癌、HER2 低発現乳癌、HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合

部腺癌、及びその他癌ごとの血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-8～表 2.7.2.2-10 に示す。

同一用量を投与したときの DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は HER2 陽性乳癌患者及び HER2 低発現乳癌患者で同程度であった。いずれの投与量でも、DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体の曝露は、乳癌患者と比較して HER2 陽性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者で低かった。いずれの投与量でも、MAAA-1181a の曝露は、評価したすべての癌種で同程度であった。

表 2.7.2.2-8　癌種ごとの初回投与後の DS-8201a の PK パラメータ: J101 試験（Part 1 及び Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose[a]	Tumor Type	Pharmacokinetic Parameter													
		Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUCinf (μg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
		N		N		N		N		N		N		N	
5.4	HER2-positive BC	50	127 (37.1)	50	2.00 (1.50, 6.85)	50	564 (177)	50	609 (203)	50	5.56 (1.23)	50	10.0 (3.91)	50	68.0 (15.3)
	HER2-low BC	21	133 (17.9)	21	2.12 (1.50, 7.07)	21	582 (176)	20	592 (141)	20	5.31 (1.45)	20	9.66 (2.50)	20	63.3 (12.6)
	HER2-positive GC	19	113 (28.5)	19	2.03 (1.58, 4.08)	19	524 (165)	19	574 (186)	19	6.12 (1.14)	19	10.5 (3.85)	19	80.1 (22.5)
6.4	HER2-positive BC	63	168 (49.7)	63	2.07 (1.50, 7.05)	63	788 (213)	62	859 (233)	62	6.10 (1.26)	62	8.17 (2.92)	62	62.2 (12.5)
	HER2-low BC	32	157 (28.9)	32	2.00 (1.50, 7.23)	32	685 (153)	30	745 (174)	30	5.51 (1.04)	30	9.18 (2.75)	30	64.4 (13.1)
	HER2-positive GC	24	119 (25.1)	24	1.95 (1.53, 7.00)	24	520 (138)	23	578 (165)	23	5.98 (1.58)	23	12.1 (4.20)	23	88.4 (15.2)
	Other Cancers	59	150 (30.3)	59	2.02 (1.50, 7.20)	58	631 (184)	58	683 (209)	58	5.61 (1.29)	58	10.5 (4.01)	58	70.5 (16.7)

BC = breast cancer; GC = gastric/gastroesophageal junction cancer.
平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は mg/kg.
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.10

表 2.7.2.2-9　癌種ごとの初回投与後の総抗 HER2 抗体の PK パラメータ:
J101 試験（Part 1 及び Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose[a]	Tumor Type	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUCinf (μg·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
5.4	HER2-positive BC	50	127 (31.9)	50	2.03 (1.50, 7.05)	50	771 (333)	49	897 (464)	49	7.00 (2.38)
	HER2-low BC	21	120 (27.5)	21	2.00 (1.52, 6.93)	21	659 (384)	20	626 (154)	20	5.30 (1.26)
	HER2-positive GC	19	105 (36.4)	19	2.02 (1.55, 6.82)	19	683 (533)	19	913 (1180)	19	7.68 (3.87)
6.4	HER2-positive BC	63	164 (53.7)	63	2.07 (1.53, 22.15)	63	1020 (381)	62	1240 (585)	62	7.83 (2.50)
	HER2-low BC	32	148 (30.8)	32	2.00 (1.50, 504.83)	32	761 (181)	31	836 (221)	31	5.99 (1.12)
	HER2-positive GC	24	107 (23.8)	24	2.05 (1.62, 7.00)	24	609 (205)	24	697 (289)	24	6.38 (1.99)
	Other Cancers	59	134 (28.4)	59	1.92 (1.50, 7.22)	58	688 (225)	58	768 (285)	58	6.12 (1.78)

BC = breast cancer; GC = gastric/gastroesophageal junction cancer.
平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は mg/kg.
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.11

表 2.7.2.2-10　癌種ごとの初回投与後の MAAA-1181a の PK パラメータ:
J101 試験（Part 1 及び Part 2）（薬物動態解析対象集団）

Dose[a]	Tumor Type	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (ng/mL)		Tmax (h)		AUClast (ng·d/mL)		AUCinf (ng·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
5.4	HER2-positive BC	50	8.26 (6.10)	50	6.74 (1.93, 75.75)	50	35.7 (24.0)	45	36.4 (12.8)	45	5.63 (1.29)
	HER2-low BC	21	10.7 (5.21)	21	4.10 (2.05, 23.48)	21	41.6 (17.8)	20	44.2 (19.8)	20	5.36 (1.05)
	HER2-positive GC	19	9.30 (6.86)	19	6.92 (3.78, 24.07)	19	43.3 (42.5)	18	47.1 (46.7)	18	6.20 (1.27)
6.4	HER2-positive BC	63	9.64 (4.55)	63	6.90 (3.75, 71.83)	63	42.1 (15.4)	58	44.6 (15.9)	58	5.61 (1.07)
	HER2-low BC	32	14.0 (4.30)	32	6.75 (3.83, 7.25)	32	43.7 (12.6)	28	46.2 (13.2)	28	5.33 (1.14)
	HER2-positive GC	24	9.61 (7.36)	24	6.88 (3.83, 166.37)	24	42.7 (26.0)	23	42.6 (23.5)	23	5.19 (1.26)
	Other Cancers	59	13.3 (8.74)	59	6.83 (3.58, 23.78)	58	49.1 (45.0)	55	51.6 (47.2)	55	5.25 (1.31)

BC = breast cancer; GC = gastric/gastroesophageal junction cancer.
平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は mg/kg.
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.12

2.2.1.4　FL-DP1 を投与した HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者の人種及び実施国別の薬物動態

Part 1 及び 2 で FL-DP1 を投与した HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者（Part 2e を除く）の人種及び実施国別の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-11～表 2.7.2.2-13 に示す。

HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者での DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は、人種（アジア人対非アジア人）及び実施国（日本対非日本）で差はなかった。

表 2.7.2.2-11　HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者の人種及び実施国別の初回投与後の DS-8201a の PK パラメータ: J101 試験（Part 2e を除く）（薬物動態解析対象集団）

Dose[a]	Subgroup	Pharmacokinetic Parameter													
		Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUCinf (μg·d/mL)		t1/2 (d)		CL (mL/d/kg)		Vss (mL/kg)	
		N		N		N		N		N		N		N	
Race															
5.4	Asian	34	124 (30.8)	34	2.05 (1.50, 7.07)	34	579 (180)	33	609 (179)	33	5.70 (1.27)	33	9.80 (3.64)	33	68.5 (12.5)
	Non-Asian	37	132 (34.2)	37	2.00 (1.50, 6.92)	37	561 (173)	37	600 (195)	37	5.30 (1.29)	37	10.0 (3.52)	37	64.9 (16.4)
6.4	Asian	46	161 (40.9)	46	2.06 (1.50, 7.05)	46	782 (226)	44	854 (248)	44	6.34 (1.38)	44	8.32 (3.10)	44	64.6 (12.5)
	Non-Asian	28	176 (57.9)	28	2.01 (1.50, 7.00)	28	752 (207)	27	823 (230)	27	5.55 (0.808)	27	8.61 (3.36)	27	59.7 (15.0)
Country															
5.4	Japan	26	120 (25.2)	26	2.05 (1.75, 7.07)	26	563 (120)	26	611 (141)	26	5.78 (1.21)	26	9.52 (3.37)	26	68.6 (10.2)
	Non-Japan	45	134 (35.5)	45	2.00 (1.50, 6.92)	45	573 (202)	44	601 (210)	44	5.32 (1.32)	44	10.2 (3.68)	44	65.5 (16.8)
6.4	Japan	42	162 (39.9)	42	2.06 (1.50, 7.05)	42	785 (189)	41	877 (236)	41	6.46 (1.29)	41	7.97 (2.76)	41	64.2 (12.8)
	Non-Japan	32	173 (57.4)	32	2.01 (1.50, 7.00)	32	752 (253)	30	794 (241)	30	5.47 (0.945)	30	9.06 (3.64)	30	60.7 (14.6)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: 単位は mg/kg.
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.13

表 2.7.2.2-12　HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者の人種及び実施国別の初回投与後の総抗 HER2 抗体の PK パラメータ: J101 試験（Part 2e を除く）（薬物動態解析対象集団）

Dose	Subgroup	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUCinf (μg·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
Race											
5.4 mg/kg	Asian	34	120 (28.3)	34	2.06 (1.50, 7.05)	34	751 (374)	33	825 (420)	33	6.74 (2.27)
	Non-Asian	37	129 (32.3)	37	2.00 (1.50, 6.77)	37	726 (332)	36	812 (420)	36	6.29 (2.23)
6.4 mg/kg	Asian	46	153 (41.6)	46	2.06 (1.57, 504.83)	46	929 (302)	44	1090 (409)	44	7.49 (2.51)
	Non-Asian	28	173 (64.7)	28	2.08 (1.50, 7.17)	28	1020 (486)	28	1250 (779)	28	7.25 (2.50)
Country											
5.4 mg/kg	Japan	26	113 (20.6)	26	2.06 (1.55, 7.05)	26	657 (188)	26	745 (272)	26	6.43 (2.01)
	Non-Japan	45	132 (33.4)	45	2.00 (1.50, 6.77)	45	785 (411)	43	863 (482)	43	6.56 (2.39)
6.4 mg/kg	Japan	42	153 (40.3)	42	2.07 (1.57, 504.83)	42	942 (279)	41	1120 (397)	41	7.64 (2.45)
	Non-Japan	32	169 (63.9)	32	2.08 (1.50, 7.17)	32	989 (488)	31	1190 (768)	31	7.07 (2.55)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.14

表 2.7.2.2-13　HER2 陽性及び HER2 低発現乳癌患者の人種及び実施国別の初回投与後の MAAA-1181a の PK パラメータ: J101 試験（Part 2e を除く）（薬物動態解析対象集団）

Dose	Subgroup	Pharmacokinetic Parameter									
		Cmax (ng/mL)		Tmax (h)		AUClast (ng·d/mL)		AUCinf (ng·d/mL)		t1/2 (d)	
		N		N		N		N		N	
Race											
5.4 mg/kg	Asian	34	8.43 (4.69)	34	6.84 (2.12, 23.75)	34	36.6 (15.3)	31	40.5 (16.5)	31	5.97 (1.20)
	Non-Asian	37	9.48 (6.88)	37	4.08 (1.93, 75.75)	37	38.2 (27.6)	34	37.3 (14.7)	34	5.16 (1.11)
6.4 mg/kg	Asian	46	10.0 (4.54)	46	6.91 (3.75, 71.83)	46	42.7 (15.1)	42	45.2 (15.6)	42	5.60 (1.05)
	Non-Asian	28	10.4 (3.98)	28	4.13 (3.83, 25.50)	28	39.5 (11.3)	25	41.8 (11.1)	25	5.52 (1.12)
Country											
5.4 mg/kg	Japan	26	8.05 (4.67)	26	6.92 (3.82, 23.75)	26	36.9 (16.4)	26	40.1 (17.5)	26	6.04 (1.16)
	Non-Japan	45	9.51 (6.52)	45	4.08 (1.93, 75.75)	45	37.8 (25.4)	39	38.0 (14.3)	39	5.21 (1.15)
6.4 mg/kg	Japan	42	9.53 (3.97)	42	6.92 (3.75, 71.83)	42	41.9 (13.0)	39	44.3 (13.2)	39	5.62 (1.01)
	Non-Japan	32	11.0 (4.67)	32	4.13 (3.83, 25.50)	32	41.0 (15.0)	28	43.4 (15.5)	28	5.51 (1.16)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.15

2.2.2　DS8201-A-J102 試験（資料番号: 5.3.4.2-1）

転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者 51 名を対象として、DS-8201a 反復投与後の QTc 間隔に対する作用及び DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK を検討することを目的とした多施設共同非盲検反復投与第 I 相試験を日本で実施した。DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。

血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-14～表 2.7.2.2-16 に示す。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 1 及び Cycle 3 で DS-8201a の Cmax の平均値は 179 µg/mL 及び 154 µg/mL、AUCtau の平均値は 677 µg·d/mL 及び 905 µg·d/mL であり、AUCtau は Cycle 3 で増加した。総抗 HER2 抗体の Cycle 1 及び Cycle 3 の Cmax 及び AUCtau は DS-8201a と類似していた。MAAA-1181a の曝露は DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体より低く、Cycle 1 及び Cycle 3 で Cmax の平均値は 12.6 ng/mL 及び 9.60 ng/mL、AUCtau の平均値は 39.0 ng·d/mL 及び 41.5 ng·d/mL であった。

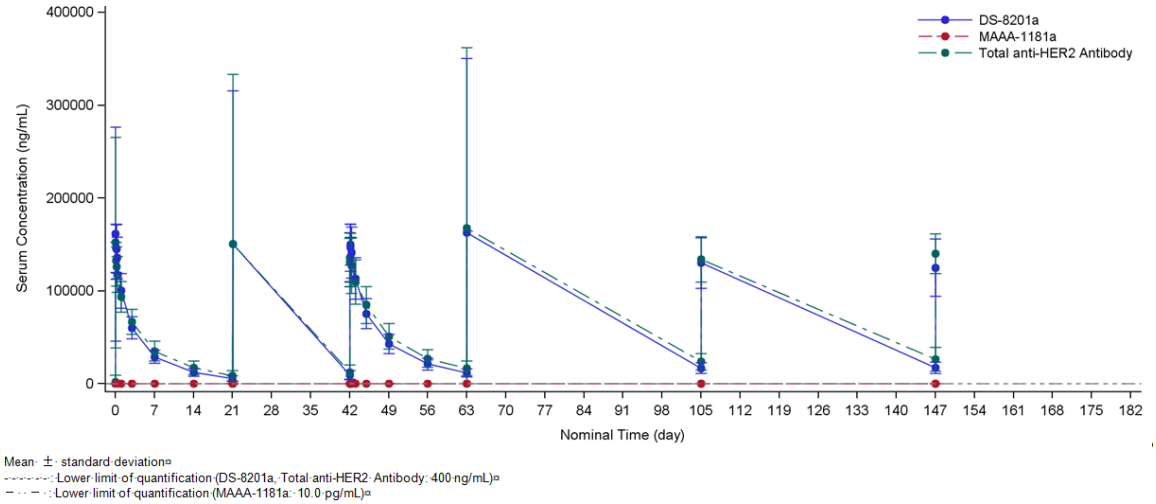
Cycle 1 の AUCtau に対する Cycle 3 の AUCtau の比（累積率［observed accumulation ratio: AR］）の平均値は DS-8201a は 1.35、総抗 HER2 抗体は 1.36、MAAA-1181a は 1.09 であり、DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体で Cycle 3 の AUCtau が若干増加したが、MAAA-1181a では Cycle 1 及び Cycle 3 の間に差は認められなかった。

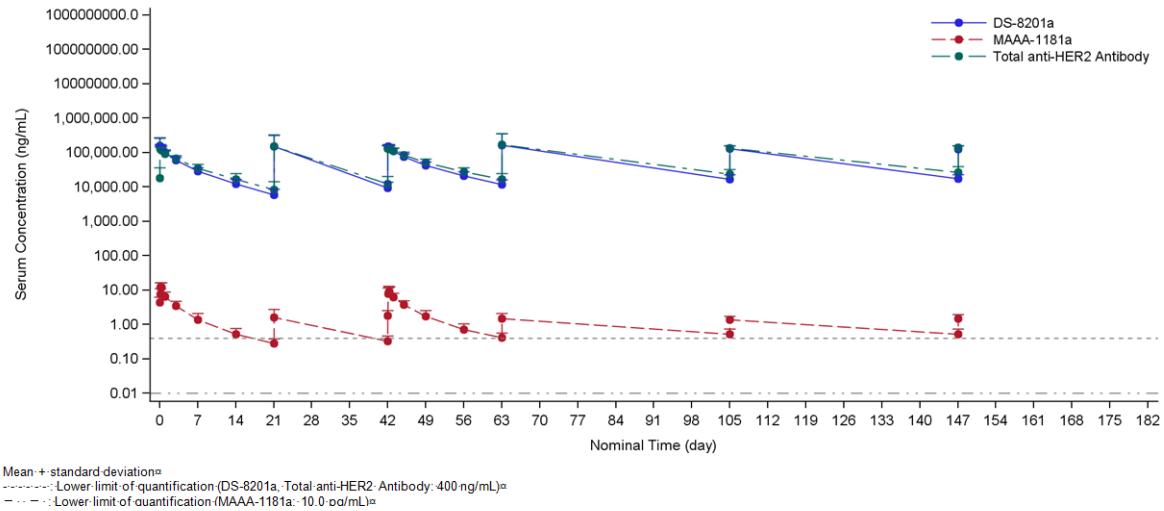
DS-8201a の Ctrough の平均値は Cycle 1 で 6.03 µg/mL、Cycle 2 で 11.4 µg/mL、Cycle 3 で 11.8 µg/mL、Cycle 5 で 16.8 µg/mL、Cycle 7 で 17.2 µg/mL であった。総抗 HER2 抗体の Ctrough の平均値は Cycle 1 で 8.61 µg/mL、Cycle 2 で 14.7 µg/mL、Cycle 3 で 16.7 µg/mL、Cycle 5 で 23.7 µg/mL、Cycle 7 で 26.2 µg/mL であった。MAAA-1181a の Ctrough の平均値は Cycle 1 で 0.296 ng/mL、Cycle 2 で 0.341 ng/mL、Cycle 3 で 0.409 ng/mL、Cycle 5 で 0.519 ng/mL、Cycle 7 で 0.528 ng/mL であった。すべて Cycle 3 で概ね定常状態に達した。

Cycle 1 及び Cycle 3 で t1/2 の平均値は DS-8201a は 5.82 日及び 7.40 日、総抗 HER2 抗体は 6.35 日及び 8.27 日、MAAA-1181a は 5.74 日及び 6.57 日であった。

DS-8201a の Vss の平均値は Cycle 1 で 60.9 mL/kg、Cycle 3 で 66.3 mL/kg であった。DS-8201a の Vss は血漿容量と同程度であった。

図 2.7.2.2-2　血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: J102 試験（薬物動態解析対象集団）





Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.4.1.3.1、Figure 14.4.1.3.2

表 2.7.2.2-14　Cycle 1 及び Cycle 3 での DS-8201a の PK パラメータ: J102 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)	AUClast (μg·d/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (μg/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)	AR
Cycle 1										
N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	-
	179 (112)	677 (143)	677 (141)	2.08 (1.55, 7.02)	6.03 (2.96)	731 (169)	5.82 (1.11)	9.18 (2.00)	60.9 (11.0)	-
Cycle 3										
N	37	-	37	37	37	-	37	37	37	37
	154 (23.3)	-	905 (189)	2.12 (0.70, 7.15)	11.8 (4.33)	-	7.40 (1.48)	7.40 (1.75)	66.3 (12.8)	1.35 (0.150)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.4.2.1.1, Table 14.4.2.1.4, Table 14.4.2.2

表 2.7.2.2-15　Cycle 1 及び Cycle 3 での総抗 HER2 抗体の PK パラメータ: J102 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)	AUClast (μg·d/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (μg/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	AR
Cycle 1								
N	51	51	51	51	51	51	51	-
	165 (110)	753 (190)	752 (185)	2.07 (1.48, 7.02)	8.61 (5.72)	846 (281)	6.35 (2.01)	-
Cycle 3								
N	37	-	37	37	37	-	37	37
	142 (27.0)	-	1030 (256)	2.07 (0.60, 7.15)	16.7 (7.97)	-	8.27 (1.97)	1.36 (0.219)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.4.2.1.2, Table 14.4.2.1.5

表 2.7.2.2-16　Cycle 1 及び Cycle 3 での MAAA-1181a の PK パラメータ: J102 試験（薬物動態解析対象集団）

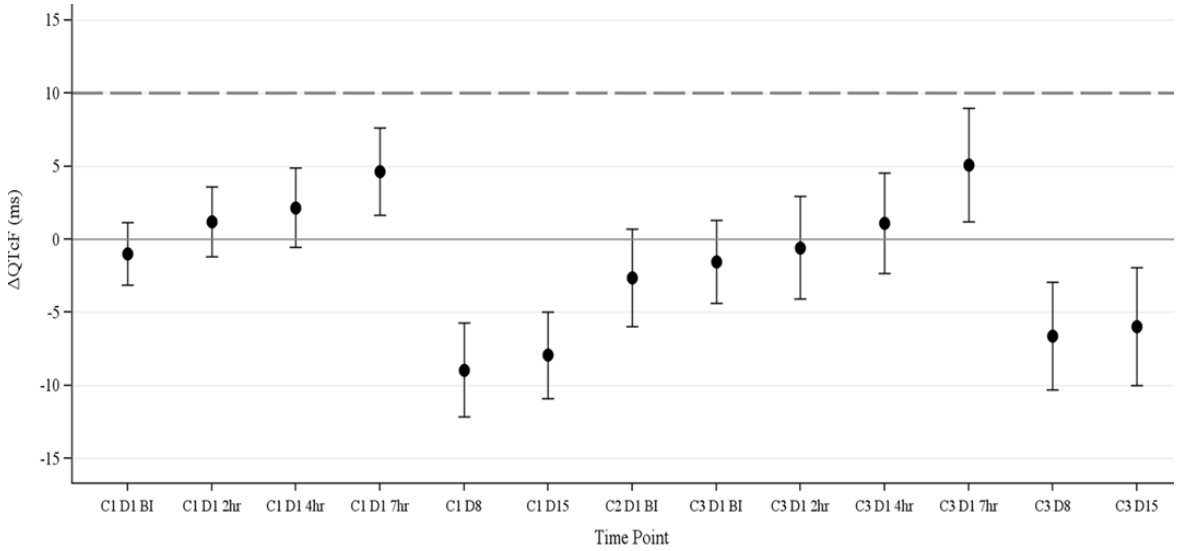
	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·d/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (ng/mL)	AUCinf (ng·d/mL)	t1/2 (d)	AR
Cycle 1								
N	51	51	50	51	51	45	45	-
	12.6 (4.49)	39.3 (11.3)	39.0 (11.2)	6.93 (3.88, 191.47)	0.296 (0.128)	40.4 (10.9)	5.74 (1.29)	-
Cycle 3								
N	37	-	33	37	37	-	30	33
	9.60 (3.89)	-	41.5 (13.8)	6.92 (1.95, 70.65)	0.409 (0.150)	-	6.57 (1.81)	1.09 (0.194)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.4.2.1.3, Table 14.4.2.1.6

DS-8201a 及び MAAA-1181a の QTcF の各時点のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を図 2.7.2.2-3 に示す。Cycle 1 及び Cycle 3 の Day 1（DS-8201a 投与日）で ΔQTcF が延長する傾向が認められたが、いずれの時点でも ΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms 未満であった。Cycle 1 及び Cycle 3 で 3 名（6.1%）がベースラインから QTcF が 30 ms を超えて延長したが、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

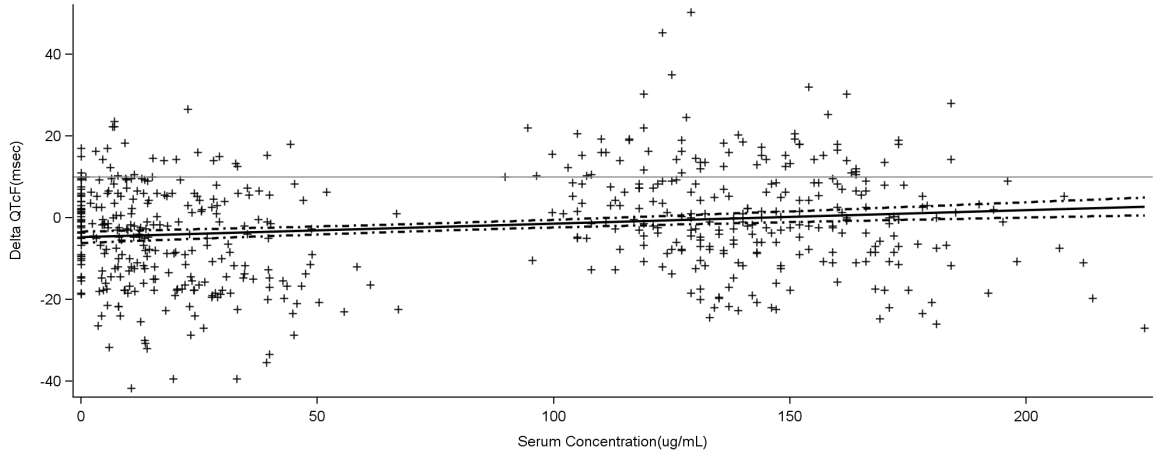
血清中 DS-8201a 濃度と ΔQTcF との関係を図 2.7.2.2-4 に、血清中 MAAA-1181a 濃度と ΔQTcF との関係を図 2.7.2.2-5 に示す。血清中 DS-8201a 及び MAAA-1181 の Cmax（平均値）と ΔQTcF との関係を表 2.7.2.2-17、推定回帰係数を表 2.7.2.2-18 に示す。血清中 DS-8201a 濃度及び MAAA-1181a 濃度と ΔQTcF で正の相関が認められた。Cycle 1 及び Cycle 3 の Cmax の平均値での ΔQTcF の両側 90% CI の上限は、DS-8201a 及び MAAA-1181a ともに 10 ms 未満であった。

図 2.7.2.2-3　QTcF のベースラインからの変化量の推移:
J102 試験（心臓安全性解析対象集団）



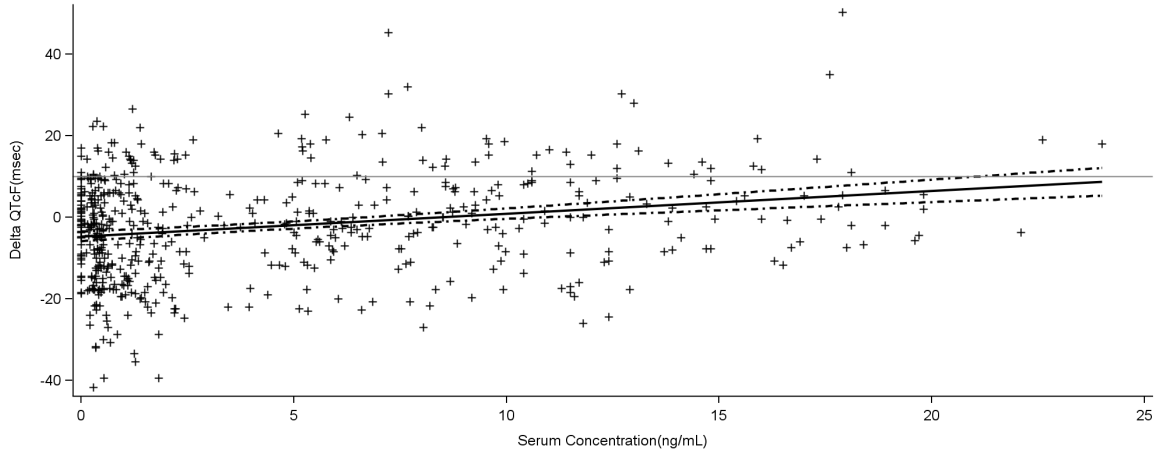
BI = before infusion; C = cycle; D = day.
最小二乗平均値 ± 両側 90% CI
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.3.5.2

図 2.7.2.2-4　血清中 DS-8201a 濃度と ΔQTcF との関係:
J102 試験（心臓安全性解析対象集団）



DQTcF = delta QTcF.
Solid lines represent the model‐predicted baseline‐adjusted DQTcF at a given concentration; the dotted lines represent the 90% CI of the model‐predicted baseline‐adjusted DQTcF.
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.4.2.1A

図 2.7.2.2-5　血清中 MAAA-1181a 濃度とΔQTcF との関係:
J102 試験（心臓安全性解析対象集団）



DQTcF = delta QTcF.
Solid lines represent the model‐predicted baseline‐adjusted DQTcF at a given concentration; the dotted lines represent the 90% CI of the model‐predicted baseline‐adjusted DQTcF
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.4.2.1B

表 2.7.2.2-17　血清中 DS-8201a、MAAA-1181 の Cmax（平均値）とΔQTcF との関係:
J102 試験（心臓安全性解析対象集団）

QTcF Interval (msec) Cmax Visit	N = 49
DS-8201a	
At Cmax on Cycle 1	
QTcF interval estimate	1.3
90% CI	–1.2, 3.8
At Cmax on Cycle 3	
QTcF interval estimate	1.4
90% CI	–1.1, 3.9
MAAA-1181a	
At Cmax on Cycle 1	
QTcF interval estimate	2.7
90% CI	0.1, 5.3
At Cmax on Cycle 3	
QTcF interval estimate	0.7
90% CI	–1.4, 2.7

Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.5.1.1

表 2.7.2.2-18　血清中 DS-8201a、MAAA-1181a 濃度と QTcF との関係の推定回帰係数: J102 試験（心臓安全性解析対象集団）

Parameter Concentration Variable	N = 49
QTcF interval (msec)	
DS-8201a	
Intercept	
Estimate	−5.34
95% CI	−8.08, −2.59
Concentration (Slope)	
Estimate	0.04
95% CI	0.02, 0.07
Baseline QTcF	
Estimate	−0.23
95% CI	−0.39, −0.06
MAAA-1181a	
Intercept	
Estimate	−4.94
95% CI	−7.49, −2.39
Concentration (Slope)	
Estimate	0.65
95% CI	0.34, 0.96
Baseline QTcF	
Estimate	−0.23
95% CI	−0.38, −0.07

Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.5.1.2A

2.2.3　DS8201-A-A103 試験（資料番号: 5.3.3.2-2）

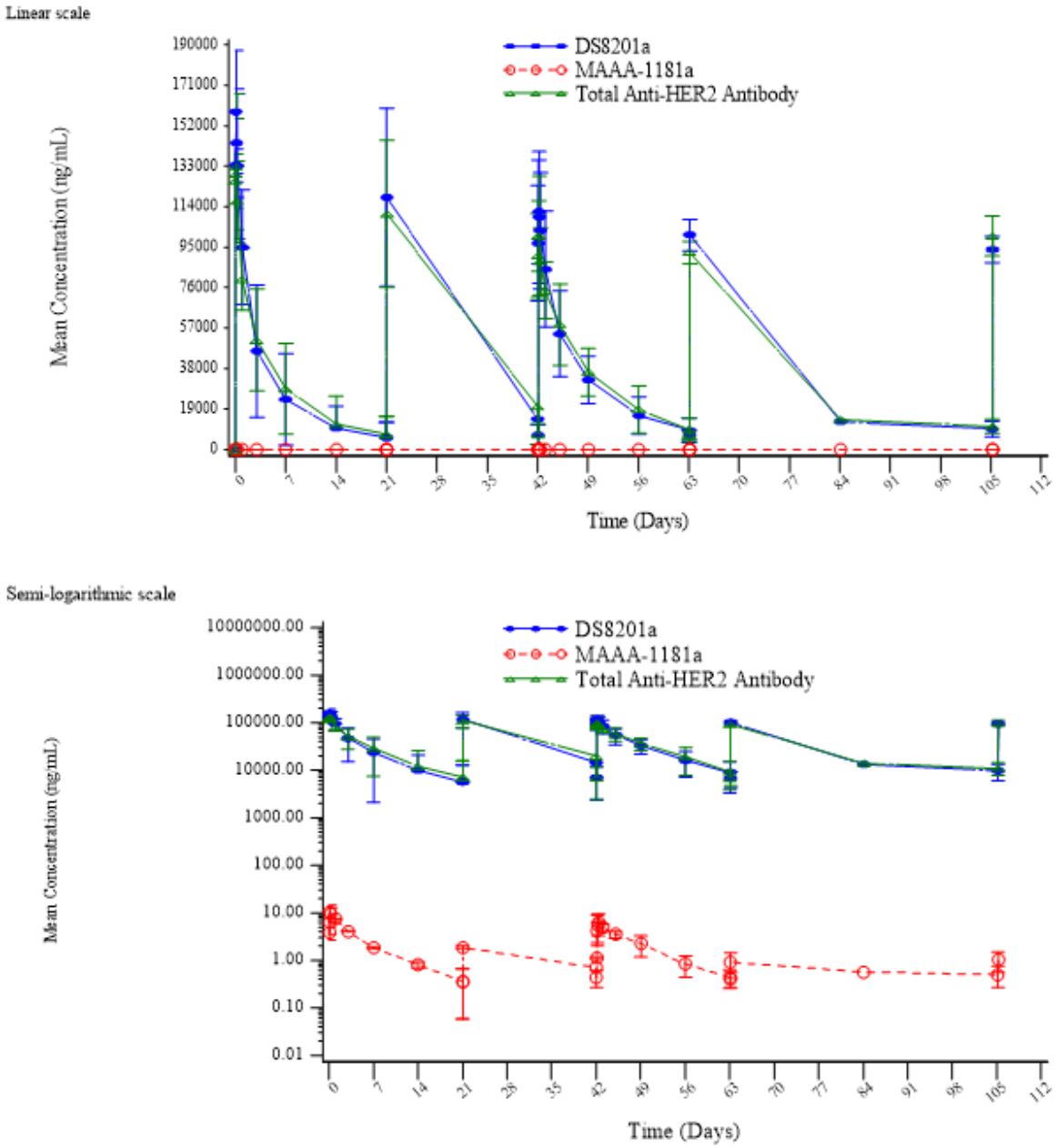
HER2 陽性の進行性又は難治性の、胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌を有する台湾人患者 12 名を対象に、DS-8201a の安全性及び PK を検討することを目的として多施設共同非盲検第 I 相試験を台湾で実施した。DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。

血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-19～表 2.7.2.2-21 に示す。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 1 及び Cycle 3 で DS-8201a の Cmax の平均値は 157 及び 163 μg/mL、AUCtau の平均値は 631 及び 991 μg·d/mL であり、Cycle 3 で増加した。総抗 HER2 抗体の血清中濃度推移は DS-8201a と類似していた。MAAA-1181a の曝露は DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体より低かった。

Cycle 1 の AUCtau に対する Cycle 3 の AUCtau の比（AR）の平均値は DS-8201a で 1.57、総抗 HER2 抗体で 1.44、MAAA-1181a で 1.24 であり、DS-8201a の Cycle 3 の AUCtau は Cycle 1 に比べて約 50%高かった。

図 2.7.2.2-6　血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: A103 試験（薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 14.4.1.9

表 2.7.2.2-19　Cycle 1 及び Cycle 3 での DS-8201a の PK パラメータ: A103 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (μg/mL)	t1/2 (d)	AR
Cycle 1						
N	12	12	12	12	12	-
	157 (19.1)	631 (173)	2.08 (1.88, 4.08)	6.21 (2.94)	5.68 (0.881)	-
Cycle 3						
N	10	10	10	12	10	10
	163 (19.5)	991 (109)	2.02 (0.55, 4.00)	13.3 (4.60)	7.82 (1.14)	1.57 (0.218)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, Table 14.4.2.7

表 2.7.2.2-20　Cycle 1 及び Cycle 3 での総抗 HER2 抗体の PK パラメータ: A103 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (μg/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (μg/mL)	t1/2 (d)	AR
Cycle 1						
N	12	12	12	12	9	-
	150 (22.6)	821 (312)	1.98 (1.55, 2.08)	13.3 (10.3)	6.11 (1.44)	-
Cycle 3						
N	10	10	10	12	10	10
	154 (16.6)	1180 (208)	2.02 (0.55, 4.03)	17.8 (8.78)	8.28 (1.80)	1.44 (0.295)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.4.2.5, Table 14.4.2.6, Table 14.4.2.9

表 2.7.2.2-21　Cycle 1 及び Cycle 3 での MAAA-1181a の PK パラメータ: A103 試験（薬物動態解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	Tmax (h)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (d)	AR
Cycle 1						
N	12	12	12	12	12	-
	11.9 (3.79)	36.1 (9.71)	4.08 (3.75, 7.08)	0.288 (0.145)	5.94 (1.43)	-
Cycle 3						
N	10	10	10	12	9	10
	9.01 (1.36)	41.3 (5.06)	4.00 (1.95, 7.12)	0.495 (0.0904)	6.77 (0.798)	1.24 (0.239)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.4.2.3, Table 14.4.2.4, Table 14.4.2.8

2.2.4　DS8201-A-A104 試験（資料番号: 5.3.3.4-1）

HER2 発現進行性固形癌患者 40 名を対象に、リトナビル（CYP3A 及び OATP1B のデュアル阻害剤）及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）が DS-8201a 及び MAAA-1181a の

PK に及ぼす影響を評価することを目的として、多施設共同非盲検シングルシークエンスクロスオーバー第 I 相試験を日本、韓国、及び台湾で実施した。

本試験は Cohort 1 及び Cohort 2 で構成され、Cohort 1（17 名）では、リトナビルが DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に及ぼす影響を評価した。Cohort 2（23 名）では、イトラコナゾールが DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に及ぼす影響を評価した。

DS-8201a は 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。Cohort 1 では Cycle 2 の 17 日目から Cycle 3 の 21 日目までリトナビル 200 mg を 1 日 2 回経口投与し、DS-8201a 単独投与時及びリトナビル併用投与時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の血清中濃度を測定した。Cohort 2 では Cycle 2 の 17 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与後、Cycle 3 の 21 日目までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与し、DS-8201a 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の血清中濃度を測定した。

リトナビル併用時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-22 に、イトラコナゾール併用時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す。DS-8201a 単独投与時及びリトナビル又はイトラコナゾール併用投与時の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.6-3 に示す。

DS-8201a の AUC17d は、単独投与に比べてリトナビル又はイトラコナゾール併用により、それぞれ約 19%及び約 11%増加したが、幾何最小二乗平均値の比（リトナビル又はイトラコナゾール併用投与／単独投与）の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。DS-8201a の Cmax は単独投与時とリトナビル又はイトラコナゾール併用投与時で同程度であった。リトナビル又はイトラコナゾール併用により DS-8201a の曝露は影響を受けないことが示された。

MAAA-1181a の AUC17d は、単独投与に比べてリトナビル又はイトラコナゾール併用により、それぞれ約 22%及び約 18%増加し、幾何最小二乗平均値の比（リトナビル又はイトラコナゾール併用投与／単独投与）の 90% CI は 125%を上回った。MAAA-1181a の Cmax は単独投与時とリトナビル又はイトラコナゾール併用投与時では同程度であった。リトナビル又はイトラコナゾール併用により MAAA-1181a の曝露がわずかに増加したが、臨床的に重要な薬物相互作用ではないと考えられた。

表 2.7.2.2-22　リトナビル併用時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK パラメータ: A104 試験（薬物動態解析対象集団）

	Parameters	LS Means		Ratio (C3/C2)	90% CI	
	N = 12	Cycle 2 (DS-8201a only)	Cycle 3 (DS-8201a + ritonavir)		lower	upper
DS-8201a	Cmax (µg/mL)	131	138	1.0490	0.9755	1.1281
	AUC17d[a] (µg·d/mL)	623	742	1.1921	1.1404	1.2461
MAAA-1181a	Cmax (ng/mL)	8.49	8.38	0.9865	0.8539	1.1397
	AUC17d[a] (ng·d/mL)	30.2	36.6	1.2151	1.078	1.3696

C = Cycle; LS Means = least square means.
a: Cycle 3 では N = 8.
Source: 5.3.3.4-1 Table 14.4.3.1, Table 14.4.3.2

表 2.7.2.2-23　イトラコナゾール併用時の DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK パラメータ: A104 試験（薬物動態解析対象集団）

	Parameters	LS Means		Ratio (C3/C2)	90% CI	
	N = 14	Cycle 2 (DS-8201a only)	Cycle 3 (DS-8201a + itraconazole)		lower	upper
DS-8201a	Cmax (µg/mL)	137	140	1.0252	0.9631	1.0913
	AUC17d (µg·d/mL)	617	685	1.1095	1.0732	1.1470
MAAA-1181a	Cmax (ng/mL)	8.43	8.78	1.0418	0.9167	1.1839
	AUC17d (ng·d/mL)	28.8	33.9	1.1778	1.1081	1.2519

C = Cycle; LS Means = least square means.
Source: 5.3.3.4-1 Table 14.4.3.3, Table 14.4.3.4

2.2.5　DS8201-A-U201 試験（資料番号: 5.3.5.2-1）

T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 253 名を対象として、DS-8201a の推奨用量を選定し、DS-8201a の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検 2 パート第 II 相試験を日本を含む 9 ヵ国で実施した。DS-8201a は 3 週に 1 回点滴静注した。初回は 90 分以上かけて投与し、初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分以上かけて投与した。

製剤は、Part 1 及び Part 2 の一部で FL-DP2 を使用し、その後の Part 2 では Lyo-DP を使用した。Part 1（登録被験者数: 119 名）は PK ステージ及び用量設定ステージの 2 つのパートで構成され、PK ステージでは、5.4 mg/kg（登録被験者数: 22 名）、6.4 mg/kg（登録被験者数: 22 名）、7.4 mg/kg（登録被験者数: 21 名）を 1:1:1 の比率で投与した。J101 試験での FL-DP1 投与時の 5.4 及び 6.4 mg/kg の曝露と U201 試験での FL-DP2 投与時の 5.4 及び 6.4 mg/kg の曝露が類似していため、用量設定ステージでの用量として、5.4 及び 6.4 mg/kg を選定し

た。用量設定ステージでは、5.4 mg/kg（登録被験者数: 28 名）及び 6.4 mg/kg（登録被験者数: 26 名）の安全性及び有効性を評価し、Part 2 で評価する推奨用量である 5.4 mg/kg を選定した（3.10.1）。

Part 2 は 2 つのパート（Part 2a 及び Part 2b）で構成され、Part 2a では、T-DM1 治療歴のある切除不能又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 130 名（登録被験者数）を対象に 5.4 mg/kg の有効性及び安全性を検討した。Part 2b は探索的な Cohort であり、原疾患の進行以外の理由で前治療の T-DM1 を中止した HER2 陽性乳癌患者 4 名（登録被験者数）で 5.4 mg/kg の有効性を検討した。

PK ステージ、用量設定ステージ、及び Part 2 の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを表 2.7.2.2-24～表 2.7.2.2-26 に示す。

すべてのパート及び投与量で DS-8201a の PK パラメータは総抗 HER2 抗体と類似していた。DS-8201a の総抗 HER2 抗体に対する比は、Cmax は約 1、AUC 及び Ctrough は約 0.8 であった。

すべてのパート及び投与量で Tmax は DS-8201a で約 4 時間、MAAA-1181a で約 7 時間であり、MAAA-1181a で遅かった。すべてのパート及び投与量で MAAA-1181a の Cmax 及び AUC21d は DS-8201a と比較して低く、MAAA-1181a の Cmax 及び AUC21d は DS-8201a の 1/10,000 未満（濃度比）であり、体内で抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）が安定であることが確認された。

表 2.7.2.2-24　Cycle 1 での DS-8201a の PK パラメータ: U201 試験
（薬物動態解析対象集団）

Part Dose	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC21d (µg·d/mL)
Part 1 PK stage			
5.4 mg/kg (N = 22)[a]	138 (28.0)	3.79 (0.05, 6.86)	618 (153)
6.4 mg/kg (N = 22)	171 (75.2)	1.94 (0.02, 7.01)	728 (255)
7.4 mg/kg (N = 21)	173 (27.6)	2.04 (0.02, 6.89)	794 (192)
Part 1 Dose Finding stage			
5.4 mg/kg (N = 28)[b]	126 (34.0)	3.96 (0.02, 165.50)	566 (158)
6.4 mg/kg (N = 26)[c]	161 (37.0)	4.01 (0.05, 7.01)	780 (198)
Part 2			
5.4 mg/kg (N = 134)[d]	121 (30.7)	3.84 (0.02, 166.73)	573 (169)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: AUC21d (N = 21), b: AUC21d (N = 25), c: AUC21d (N = 19), d: AUC21d (N = 96).
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1

表 2.7.2.2-25　Cycle 1 での総抗 HER2 抗体の PK パラメータ: U201 試験
（薬物動態解析対象集団）

Part Dose	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC21d (μg·d/mL)
Part 1 PK stage			
5.4 mg/kg (N = 22)[a]	130 (27.6)	1.99 (0.05, 6.86)	737 (242)
6.4 mg/kg (N = 22)	163 (84.2)	1.08 (0.02, 6.84)	860 (393)
7.4 mg/kg (N = 21)	166 (26.5)	0.24 (0.02, 6.74)	924 (284)
Part 1 Dose Finding stage			
5.4 mg/kg (N = 28)[b]	118 (29.0)	3.96 (0.02, 310.66)	658 (212)
6.4 mg/kg (N = 26)[c]	159 (66.4)	0.23 (0.02, 7.01)	841 (255)
Part 2			
5.4 mg/kg (N = 134)[d]	126 (38.4)	0.50 (0.02, 166.73)	809 (430)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: AUC21d (N = 21), b: AUC21d (N = 22), c: AUC21d (N = 22), d: AUC21d (N = 105).
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.2

表 2.7.2.2-26　Cycle 1 での MAAA-1181a の PK パラメータ: U201 試験
（薬物動態解析対象集団）

Part Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC21d (ng·d/mL)
Part 1 PK stage			
5.4 mg/kg (N = 22)[a]	8.56 (3.10)	6.90 (3.53, 25.34)	31.9 (8.85)
6.4 mg/kg (N = 22)[b]	14.1 (19.0)	6.94 (3.82, 28.13)	55.2 (63.1)
7.4 mg/kg (N = 21)[c]	10.6 (4.46)	6.89 (4.03, 23.23)	39.1 (9.92)
Part 1 Dose Finding stage			
5.4 mg/kg (N = 28)[d]	7.10 (3.74)	6.82 (3.79, 165.50)	29.7 (10.9)
6.4 mg/kg (N = 26)[e]	9.80 (7.09)	6.76 (0.34, 141.31)	38.8 (13.8)
Part 2			
5.4 mg/kg (N = 134)[f]	8.32 (6.21)	6.79 (0.24, 166.51)	35.2 (25.0)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: AUC21d (N = 20), b: AUC21d (N = 21), c: AUC21d (N = 19), d: AUC21d (N = 9), e: AUC21d (N = 10),
f: AUC21d (N = 33).
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.3

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

3.1.1　血清中 DS-8201a

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg を単回投与したとき、DS-8201a の Tmax の中央値は約 2 時間、t1/2 の平均値は 4.23～7.33 日であった。CL の平均値は 6.41～11.3 mL/d/kg で、分布容積は血漿容量と概ね同程度であった。AUClast の個体間変動は 17.2%～43.8%であり、中程度であった。DS-8201a の PK は 3.2～8.0 mg/kg の範囲で曝露は概ね用量に比例し、3.2 mg/kg 以上で線形性を示した。

J101 試験、J102 試験、A103 試験、及び U201 試験の PK パラメータは類似していた。また、併合解析の PK パラメータは各試験の PK パラメータと概ね類似していた（表 2.7.2.3-1）。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の Cmax の平均値は J101 試

験（Part 2a）で 126 µg/mL、U201 試験（PK ステージ）で 138 µg/mL であった。AUClast の平均値は J101 試験（Part 2a）で 559 µg·d/mL、U201 試験（PK ステージ）で 541 µg·d/mL であった。併合解析では、DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの初回投与後の Cmax 及び AUClast の平均値は 124 µg/mL 及び 545 µg·d/mL であった。

J102 試験で、DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 3 の DS-8201a の AUC は Cycle 1 に比べて 1.35 倍に増加し、若干の累積が認められた。また、3 回投与で概ね定常状態に達した。

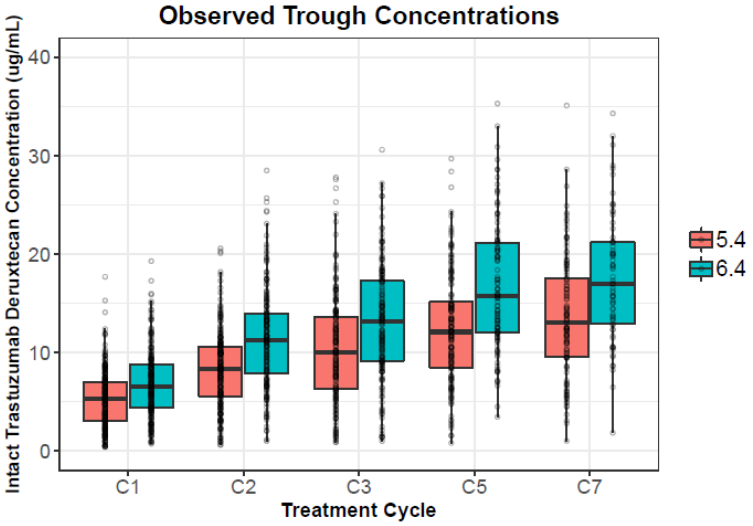
PPK 解析のデータセットに含まれる観測値の Cmin をサイクルごとに検討した結果、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg ともに Cycle 3 までに概ね定常に達することが示された（図 2.7.2.3-1）。また、DS-8201a を 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、及び 7.4 mg/kg 投与したときの定常状態（Cycle 10）での AUC の予測値は、それぞれ 801 µg·d/mL、949 µg·d/mL、及び 1100 µg·d/mL であった（表 2.7.2.3-2）。

表 2.7.2.3-1　DS-8201a の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

	Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	Ctrough (µg/mL)
5.4 mg/kg					
N	232	232	232	190	215
Mean (SD)	124 (32.6)	2.17 (0.02, 166.73)	545 (163)	573 (167)	5.50 (5.13)
6.4 mg/kg					
N	122	122	122	115	116
Mean (SD)	165 (51.0)	2.07 (0.02, 7.05)	741 (212)	757 (205)	9.25 (20.0)
7.4 mg/kg					
N	21	21	21	21	20
Mean (SD)	173 (27.6)	2.04 (0.02, 6.89)	721 (165)	794 (192)	8.80 (4.11)
8.0 mg/kg					
N	2	2	2	2	2
Mean (SD)	222 (72.1)	1.94 (1.82, 2.07)	991 (274)	991 (274)	11.8 (4.48)

SD = standard deviation.
Values are presented as N / mean (SD) except for Tmax.
a: Values are presented as N / median (range).
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.2.1

図 2.7.2.3-1　投与サイクルごとの DS-8201a の Cmin 観測値



IQR = interquartile range.
Note: Individual observed DS-8201a concentrations in the 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg dose groups within the first 8 treatment cycles from the final population PK analysis dataset were used.　Some outlying data points with extreme values were excluded to allow better visualization of the observed concentration range in each cycle and dose group. Boxes represent quartiles and whiskers represent 1.5 IQR.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 10-25.

表 2.7.2.3-2　PPK 解析モデルから得られた個別 post hoc 推定値に基づく DS-8201a の定常状態（Cycle10）での AUC の予測値（HER2 陽性乳癌患者）

PK Parameter (unit)		Dose		
		5.4 mg/kg (N = 396)	6.4 mg/kg (N = 396)	7.4 mg/kg (N = 396)
Cmax (µg/mL)	Mean (SD)	127 (25.8)	151 (30.6)	175 (35.4)
AUC (µg·d/mL)	Mean (SD)	801 (220)	949 (261)	1100 (302)
Cmin (µg/mL)	Mean (SD)	13.4 (5.79)	15.9 (6.86)	18.3 (7.93)

SD = standard deviation.
Source: 5.3.3.5-1 Table 10-9

3.1.2　血清中総抗 HER2 抗体

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg を単回投与したとき、総抗 HER2 抗体の血清中濃度推移及び PK パラメータ（Cmax、Tmax、及び AUC）は DS-8201a と同程度であった。総抗 HER2 抗体の Tmax の中央値は DS-8201a と同様に約 2 時間であった。前治療にトラスツズマブ又は T-DM1 の治療歴がある被験者の併合解析での DS-8201a 投与開始前の総抗 HER2 抗体濃度は 0.487～66.3 µg/mL であった。

J101 試験、J102 試験、A103 試験、U201 試験の PK パラメータは概ね類似していた。また、併合解析の PK パラメータは各試験の PK パラメータと類似していた（表 2.7.2.3-3）。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の総抗 HER2 抗体の Cmax の平均値は J101 試験（Part 2a）で 127 µg/mL、U201 試験（PK ステージ）で 130 µg/mL であった。AUClast の平均値は J101 試験（Part 2a）で 772 µg·d/mL、U201 試験（PK ステージ）で 657 µg·d/mL であった。併合解析では、DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの初

回投与後の総抗 HER2 抗体の Cmax 及び AUClast の平均値は 125 µg/mL 及び 713 µg·d/mL であった。

J102 試験で、DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回で反復投与したとき、総抗 HER2 抗体の AUC に若干累積（36%）が認められた。また、DS-8201a と同様に 3 回投与で概ね定常状態に達した。

表 2.7.2.3-3　総抗 HER2 抗体の Cycle 1 での PK パラメータ: 併合解析

	Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (µg·d/mL)	AUC21d (µg·d/mL)	Ctrough (µg/mL)
5.4 mg/kg					
N Mean (SD)	232 125 (35.1)	232 2.00 (0.02, 310.66)	232 713 (321)	196 772 (371)	211 13.2 (13.3)
6.4 mg/kg					
N Mean (SD)	122 161 (60.7)	122 2.00 (0.02, 22.15)	122 911 (357)	118 937 (360)	116 15.8 (21.0)
7.4 mg/kg					
N Mean (SD)	21 166 (26.5)	21 0.24 (0.02, 6.74)	21 810 (222)	21 924 (284)	20 14.9 (9.56)
8.0 mg/kg					
N Mean (SD)	2 183 (23.3)	2 4.45 (2.07, 6.83)	2 1180 (206)	2 1180 (205)	2 19.2 (7.07)

SD = standard deviation.
Values are presented as N / mean (SD) except for Tmax.
a: Values are presented as N / median (range).
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.2.2

3.1.3　血清中 MAAA-1181a

DS-8201a 3.2～8.0 mg/kg 単回投与したとき、MAAA-1181a の Tmax の中央値は約 7 時間で DS-8201a より若干遅く、t1/2 の平均値は約 6 日で DS-8201a と同程度であった。このことから、MAAA-1181a は生成律速であり、t1/2 は消失速度定数を反映しないと考えられた。また、DS-8201a と比較して非常に低い濃度（MAAA-1181a／DS-8201a 中 MAAA-1181a モル比: 約 1/400）であった。In vitro 試験において血漿中で DS-8201a から遊離する MAAA-1181a は非常に少ないことが示されており、MAAA-1181a 濃度が非常に低いことは、リンカーが安定であることを示唆していると考えられた。単回投与後の AUClast の個体間変動は 14.0%～48.8%であり、中程度であった。

J101 試験、J102 試験、A103 試験、及び U201 試験の PK パラメータは類似していた。また、併合解析の PK パラメータは各試験の PK パラメータと類似していた（表 2.7.2.3-4）。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の MAAA-1181a の Cmax の平均値は J101 試験（Part 2a）で 8.22 ng/mL、U201 試験（PK ステージ）で 8.56 ng/mL であった。AUClast の平均値は J101 試験（Part 2a）で 35.1 ng·d/mL、U201 試験（PK ステージ）で 30.4 ng·d/mL であった。併合解析では、DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したときの初回投与後の MAAA-1181a の Cmax 及び AUClast の平均値は 8.19 ng/mL 及び 31.7 ng·d/mL であった。

J102 試験で、DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、MAAA-1181a の AUC に累積は認められなかった。また、DS-8201a と同様に 3 回投与で概ね定常状態に達した。

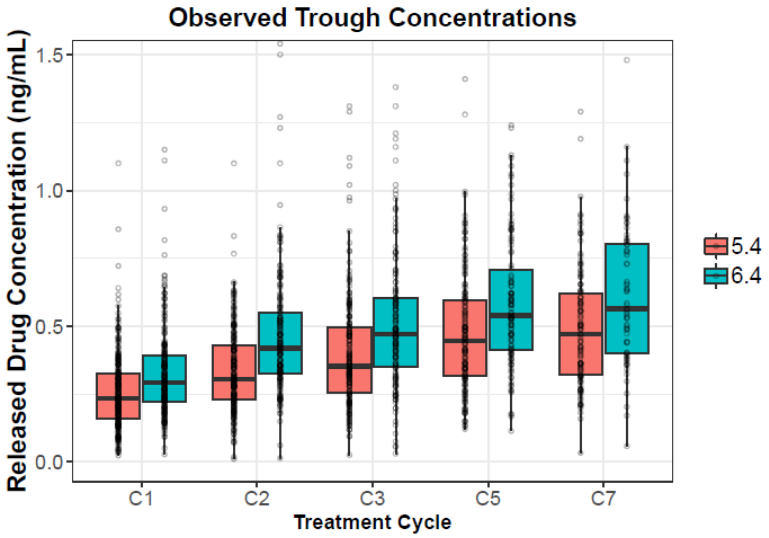
PPK 解析のデータセットに含まれる観測値の Cmin をサイクルごとに検討した結果、Cycle 3 までに概ね定常に達することが示された（図 2.7.2.3-2）。また、DS-8201a を 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、及び 7.4 mg/kg 投与したとき、定常状態（Cycle 10）での AUC の予測値は、それぞれ 30.2 ng·d/mL、35.8 ng·d/mL、及び 41.4 ng·d/mL であった（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-4　MAAA-1181a の Cycle1 での PK パラメータ：併合解析

Dose	PK Parameter (unit)				
	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUClast (ng·d/mL)	AUC21d (ng·d/mL)	Ctrough (ng/mL)
5.4 mg/kg					
N	232	232	232	109	226
Mean (SD)[a]	8.19 (5.72)	6.79 (0.24, 166.51)	31.7 (17.7)	33.3 (16.6)	0.263 (0.250)
6.4 mg/kg					
N	122	122	122	103	115
Mean (SD)[a]	10.5 (9.34)	6.84 (0.34, 191.47)	43.7 (32.4)	43.6 (31.4)	0.351 (0.244)
7.4 mg/kg					
N	21	21	21	19	20
Mean (SD)[a]	10.6 (4.48)	6.89 (4.03, 23.23)	36.0 (9.42)	39.1 (9.93)	0.307 (0.114)
8.0 mg/kg					
N	2	2	2	2	2
Mean (SD)[a]	7.57 (1.82)	6.82 (6.80, 6.83)	39.9 (9.02)	39.9 (9.02)	0.457 (0.236)

SD = standard deviation.
Values are presented as N / mean (SD) except for Tmax.
a: Values are presented as N / median (range).
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.2.3.

図 2.7.2.3-2　投与サイクルごとの MAAA-1181a の Cmin 観測値



IQR = interquartile range; Released drug = MAAA-1181a.
Note: Individual observed MAAA-1181a concentrations in the 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg dose groups within the first 8 treatment cycles from the final population PK analysis dataset were used. Some outlying data points with extreme values were excluded to allow better visualization of the observed concentration range in each cycle and dose group. Boxes represent quartiles and whiskers represent 1.5 IQR.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 10-26

表 2.7.2.3-5　PPK 解析モデルから得られた個別 post hoc 推定値に基づく MAAA-1181a の定常状態（Cycle 10）での AUC の予測値（HER2 陽性乳癌患者）

PK Parameter (unit)	Dose		
	5.4 mg/kg (N = 389)	6.4 mg/kg (N = 389)	7.4 mg/kg (N = 389)
Cmax (ng/mL), mean (SD)	4.72 (2.41)	5.59 (2.85)	6.46 (3.30)
AUC (ng·d/mL), mean (SD)	30.2 (14.7)	35.8 (17.5)	41.4 (20.2)
Cmin (ng/mL), mean (SD)	0.489 (0.255)	0.580 (0.302)	0.671 (0.349)

SD = standard deviation.
Source: 5.3.3.5-1 Table 10-10

In vitro の検討で、MAAA-1181a のタンパク結合は 96.8%～98.0%と高く、CYP3A4、OATP1B、P-gp、BCRP、MATE2-K、及び MRP1 の基質であることが示された。また、^{14}C-DS-8201a をサルに単回静脈内投与したマスバランス試験（糞中排泄率: 約 70%、尿中排泄率: 約 20%）及び ^{14}C-MAAA-1181a をラットに単回静脈内投与したマスバランス試験（糞中排泄率: 約 70%、尿中排泄率: 約 30%）から、主に未変化体として糞中に排泄されることが示されており、代謝や尿中排泄の寄与は低いものと推定された。

3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因

各内因性要因が DS-8201a、MAAA-1181a、及び総抗 HER2 抗体の PK に及ぼす影響について、モデルに依存しない解析及び PPK 解析（3.5）を用いて評価した。

3.2.1　体重

PPK 解析で、体重は DS-8201a 及び MAAA-1181a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、体重が大きい被験者でクリアランスが大きくなることが示された。

体重が 5～95 パーセンタイルの被験者（42～86 kg）では、典型値（57.8 kg）の被験者と比較して DS-8201a の AUCss が 0.82 倍～1.28 倍に変化することが示された。95 パーセンタイルの体重の被験者（86 kg）の AUCss は 28%上昇したが、体重が及ぼす影響には臨床的意義はないと考えられた。

体重が 5～95 パーセンタイルの被験者（42～86 kg）では、典型値（57.8 kg）の被験者と比較して MAAA-1181a の AUCss は 0.81 倍～1.30 倍に変化することが示された。95 パーセンタイルの体重（86 kg）の被験者の AUCss は 30%上昇したが、臨床的意義はないと考えられた。

以上より、体重は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.2　年齢

PPK 解析で、年齢は MAAA-1181a の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、年齢が高い被験者で分布容積が大きくなることが示された。

年齢が 5～95 パーセンタイルの被験者（37～74 歳）では、典型値（57 歳）の被験者に対する MAAA-1181a の AUCss 比は 0.8 倍～1.25 倍の範囲内で、年齢は MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.3　性別

PPK 解析の対象となった被験者は主に女性（87.5%）であった。性別は DS-8201a のクリアランス及び分布容積に影響する共変量として選択され、男性で DS-8201a のクリアランス及び分布容積が大きくなる傾向が認められた。性別は MAAA-1181a のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす共変量ではないことが示された。

女性と比較して男性では DS-8201a の AUCss が約 15%の減少であったことから、性別は DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された。

3.2.4　人種

各人種（白人、アジア人、アフリカ系アメリカ人、及びその他）の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK を比較した結果、曝露に大きな差はなかった。

PPK 解析で、人種（白人、アジア人、アフリカ系アメリカ人、及びその他）は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

定常状態の DS-8201a のアジア人での曝露は、非アジア人と同程度であった。その幾何平均比は 0.93～1.01 であり、人種間で DS-8201a の曝露は同程度であることが示された。定常状態の MAAA-1181a のアジア人での曝露は、非アジア人と同程度であった。その幾何平均

比は 0.95～1.03 であり、人種間で MAAA-1181a の曝露は同程度であることが示された（図 2.7.2.3-13）。

なお、実施国間（日本及び非日本）の比較は 3.9.1.2 に示す。

3.2.5　腎機能

腎機能が DS-8201a 及び MAAA-1181a の曝露に及ぼす影響は、クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）を共変量として PPK 解析で評価した。CLcr は DS-8201a 及び MAAA-1181a で評価したすべてのパラメータに対して、影響を及ぼす共変量として選択されなかった。ただし、試験に組み入れられた多くの被験者の CLcr は> 40 mL/min であった。

正常腎機能患者に対して、軽度の腎機能障害患者の MAAA-1181a の曝露（Cmin,ss、Cmax,ss、及び AUCss）は約 10%低かった。中等度の腎機能障害患者は 57 名、重度の腎機能障害患者は 1 名のみの評価であったが、曝露に対する明らかな変化は認められなかった（3.5.1）。

PPK 解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。重度の腎機能障害患者は投与経験が限られることから、当該患者への投与は推奨しない。

なお、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.2.6　肝機能

肝機能が MAAA-1181a のクリアランスと分布容積に及ぼす影響は、肝機能パラメータ（ALT、AST、及び TBL）を共変量候補として PPK 解析で検討した。AST 及び TBL が、MAAA-1181a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、AST 及び TBL が増加するに従って MAAA-1181a のクリアランスが低下する傾向が認められた。

AST が 5 パーセンタイル（16 U/L）の被験者での MAAA-1181a の AUCss は、典型値（30 U/L）の被験者と比較して 13%減少し、95 パーセンタイル（83 U/L）の被験者では 25%増加すると推定された。TBL が 5 パーセンタイル（4 µmol/L）の被験者での MAAA-1181a の AUCss は、典型値（8 µmol/L）の被験者と比較して 13%減少し、95 パーセンタイル（17 µmol/L）の被験者では 17%増加すると推定された。Cmax 及び Cmin でも同じ傾向が認められた。

正常肝機能患者に対して、軽度の肝機能障害患者の MAAA-1181a の曝露比は 1.03～1.11 であった。中等度肝機能障害患者は 1 名、肝機能不明患者は 3 名であった（3.5.1）。

MAAA-1181a のクリアランスへの影響は MAAA-1181a の消失経路が主に胆汁中排泄又は代謝であることを反映していると考えられた。

PPK 解析の結果、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。中等度の肝機能障害患者は投与経験が限られることから、当該患者への投与は推奨しない。

なお、肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施しておらず、重度の肝機能障害患

者への投与経験はない。

3.2.7　アルブミン

PPK 解析で、アルブミンは DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、アルブミンが増加するに従い、DS-8201a のクリアランスが減少する傾向を示した。

アルブミン値が 31～45 g/L の被験者（5～95 パーセンタイル）で DS-8201a の典型的（40 g/L）な被験者に対する AUCss 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、アルブミンは DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.8　腫瘍サイズ

PPK 解析で、ベースラインの腫瘍サイズは DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、ベースラインの腫瘍サイズが大きくなるに従い、DS-8201a のクリアランスが増加する傾向を示した。

ベースラインの腫瘍サイズが 17～163 mm の被験者（5～95 パーセンタイル）で DS-8201a の典型的（57 mm）な被験者に対する AUCss 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、ベースラインの腫瘍サイズは DS-8201a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.9　癌種

PPK 解析で、癌種は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

J101 試験では DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の曝露は HER2 陽性乳癌患者及び HER2 低発現乳癌患者で同程度であった。MAAA-1181a の曝露は、評価した各癌種で同程度であった（2.2.1）。

3.3　DS-8201a の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響

3.3.1　併用薬が DS-8201a 及び MAAA-1181a の薬物動態に及ぼす影響

In vitro の検討で、MAAA-1181a は主に CYP3A により代謝されることが示されたが、in vivo で代謝の寄与は小さいと考えられた（3.1.3）。

MAAA-1181a は P-gp、OATP1B、BCRP、MATE2-K 及び MRP1 の基質であることが in vitro の検討から確認された。MATE2-K は主に腎臓に発現する排出トランスポーターであり、非臨床試験のサルの結果から尿中排泄率が約 20%であることを考慮すると、MATE2-K の阻害剤の影響は大きくないと考えられる。また、MRP1 は肝臓以外の主な組織（腎臓など）に発現している排出トランスポーターであるが、これら組織からの排出には P-gp など複数のトランスポーターの関与が考えられることから、MRP1 の阻害剤による影響は小さいと考えられる。

A104 試験では、強い CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール並びに OATP1B、CYP3A4、及び P-gp の阻害剤であるリトナビルを用いて DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に与える影響を評価した。イトラコナゾール併用時の DS-8201a の Cmax 及び AUC17d 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。MAAA-1181a の Cmax 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であったが、AUC17d 比の点推定値及び 90% CI は 1.1778（1.1081～1.2519）であり、上限は 1.25 をわずかに上回った。リトナビル併用時の DS-8201a の Cmax 及び AUC17d 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。MAAA-1181a の Cmax 比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であったが、AUC17d 比（90% CI）は 1.2151（1.0780～1.3696）で、リトナビル併用により MAAA-1181a の曝露が約 22%上昇することが示された。CYP3A の強い阻害剤（イトラコナゾール及びリトナビル）による MAAA-1181a の曝露の上昇はわずかであり、CYP3A の代謝への寄与は少ないと考えられた。また、CYP3A/OATP1B 阻害剤（リトナビル）による MAAA-1181a の曝露の上昇が約 22%とわずかであったことから、MAAA-1181a の OATP1B による肝取り込みのクリアランスへの寄与は小さいと推察された。

P-gp 阻害剤を用いた試験は別途実施していないものの、イトラコナゾールとリトナビルは P-gp の阻害能を持っており [1,2]、A104 試験の結果から、P-gp 阻害剤による DS-8201a 及び MAAA-1181a の臨床的意義のある曝露の上昇はないと考えられた。

MAAA-1181a は BCRP の基質であることが in vitro の結果から示されたが、リトナビルは BCRP の阻害能を持つとの報告があることから [1,3]、BCRP 阻害剤を用いた試験は別途実施していない。A104 試験の結果から、BCRP 阻害剤による DS-8201a 及び MAAA-1181a の臨床的意義のある曝露の上昇はないと考えられた。

以上の結果から、イトラコナゾール及びリトナビルの併用は DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に臨床的意義のある影響を及ぼさず、CYP3A 阻害剤、OATP1B 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び BCRP 阻害剤の併用による用量調整は必要ないと考えられた。

3.4　他の薬物の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験で、MAAA-1181a は CYP3A4 を含むその他主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）に対する阻害作用を有さない（IC_{50} > 50 μmol/L）ことが示された。また、CYP3A4、CYP1A2 又は CYP2B6 に対する誘導作用を 30 μmol/L まで有さないことが示された。

In vitro 試験で、MAAA-1181a は P-gp 及び BCRP を含むその他主要なトランスポーター（OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、及び BSEP）に対する阻害作用を有さない（IC_{50} > 30 μmol/L）ことが示された。一方、MAAA-1181 は OAT1 及び OATP1B1 に対する弱い阻害作用（IC_{50}: 12.7 及び 14.4 μmol/L）を示したが、8.0 mg/kg を被験者に投与したときの Cmax（9.65 ng/mL［0.020 μmol/L］）をはるかに上回る値であった。

以上の結果から、臨床用量の範囲では CYP 及びトランスポーターの阻害又は CYP の誘導作用を示す可能性はないと考えられた。

3.5　母集団薬物動態解析

以下の目的で PPK 解析を実施した。

1) J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験を対象に DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK を特徴付ける。
2) DS-8201a 及び MAAA-1181a の PK に対する共変量の影響を評価する。
3) 曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定する。

なお、総抗 HER2 抗体の PK プロファイルは DS-8201a と類似したため、解析対象とはしなかった。

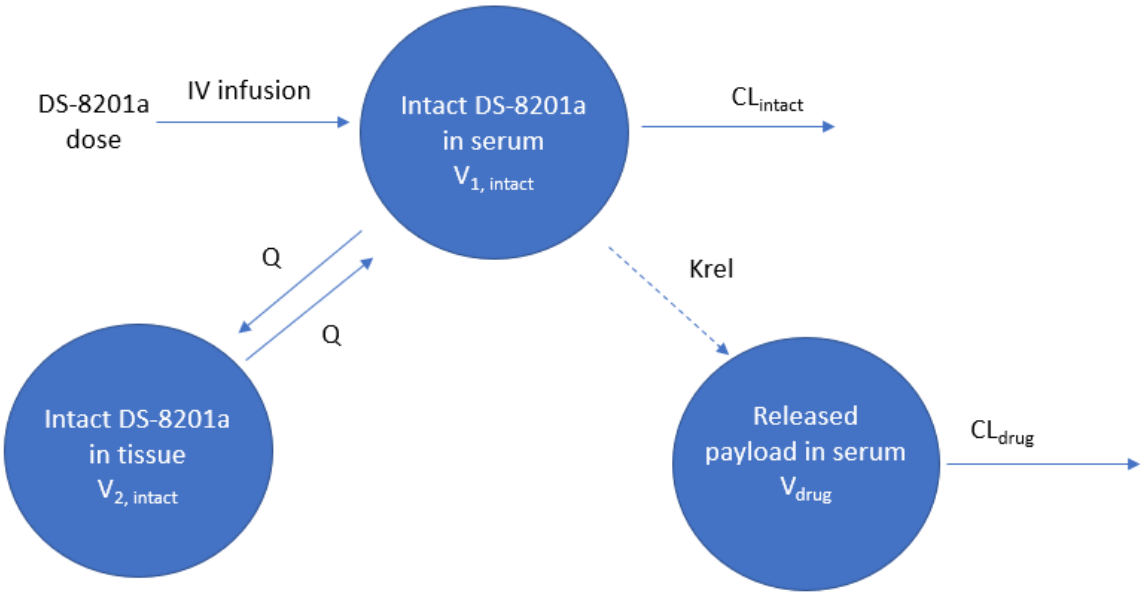
3.5.1　結果

解析データセットには 0.8～8.0 mg/kg の用量範囲を評価した 5 試験、639 名の被験者、11495 点の血清中 DS-8201a 濃度、11527 点の血清中 MAAA-1181a 濃度が含まれた。各試験の人口統計学的データは各試験の総括報告書に示す。解析対象被験者の平均年齢（標準偏差）は 57（11.6）歳、人種の分布は白人 33.2%、アジア人 61.7%、アフリカ系アメリカ人 2.0%、その他 2.3%、不明 0.8%で、実施国の分布は、日本が 48.8%、日本以外のアジアが 13.2%、非アジア（米国、欧州を含む）が 38.0%であった。データセットに関するさらなる詳細は PPK 報告書に記載した（5.3.3.5-1）。

DS-8201a 及び MAAA-1181a の最終モデルを図 2.7.2.3-3 に示す。

DS-8201a の PK は一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで最もよく記述された。最終モデルで、DS-8201a の消失クリアランス（CL_{intact}）に対して体重、アルブミン、ベースライン腫瘍サイズ、実施国（日本及び非日本）、及び性別、中心コンパートメントの分布容積（$V_{1,intact}$）に対して体重及び性別、末梢コンパートメント（$V_{2,intact}$）の分布容積に対して実施国が統計学的に有意な共変量として選択された。

図 2.7.2.3-3　DS-8201a と MAAA-1181a の最終モデル



CL_{drug} = elimination clearance of released drug; CL_{intact} = elimination clearance of intact DS-8201a; IV = intravenous; Krel = release rate constant; Q = distributional clearance; $V_{1, intact}$ = intact DS-8201a central volume of distribution; $V_{2, intact}$ = intact DS-8201a peripheral volume of distribution; V_{drug} = released drug volume of distribution.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 3-1

CL_{intact}（L/d）に関する回帰式:

$$CL_{intact} = 0.421 \times (Weight/57.8)^{0.370} \times (Albumin/40)^{-0.533} \times (Tumor\ burden/57)^{0.071}$$
$$(\times 0.903, \text{ if Japan})$$
$$(\times 1.174, \text{ if male})$$

Equation 3-1

$V_{1,intact}$ 及び $V_{2,intact}$（L）に関する回帰式:

$$V1_{intact} = 2.77 \times (Weight/57.8)^{0.489} (\times 1.197, \text{ if male})$$
$$V2_{intact} = 5.16 (\times 0.738, \text{ if Japan})$$

Equation 3-2

CL_{intact} は高体重、低アルブミン、高ベースライン腫瘍サイズ、及び男性の被験者で大きく、日本人で小さかった。$V_{1,intact}$ は、高体重及び男性の被験者で大きく、$V_{2,intact}$ は日本の被験者で小さかった。

CL_{intact}、コンパートメント間クリアランス（Q_{intact}）、$V_{1,intact}$ 及び $V_{2,intact}$ に個体間変動項を加えた。さらに、CL_{intact} と $V_{1,intact}$ の個体間変動に共分散項を加えた。CL_{intact} 及び $V_{1,intact}$ の個体間変動は変動係数としてそれぞれ 25%及び 16%であった。

残差変動モデルとして比例成分と付加成分からなる混合誤差モデルを用いた。比例成分は変動係数として 16%で、付加成分は 1181 ng/mL と推定された。

パラメータ推定値の相対標準誤差（SE）はいずれも 30%未満であり、十分な精度で推定

された。個別 post hoc パラメータの random between-subject effect（ETA）shrinkage の範囲は 6%～29%であり、良好に推定された。DS-8201a の最終モデルでのパラメータを表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6　最終モデルの DS-8201a に関するパラメータ

Variable	Estimate	Relative SE	Between-subject Variability (%CV)
Clearance (CL_{intact}, L/d)	0.421	1.59	25.1
Central volume of distribution ($V_{1,intact}$, L)	2.77	0.793	15.8
Distributional clearance (Q_{intact}, L/d)	0.199	1.91	30.0
Peripheral volume of distribution ($V_{2,intact}$, L)	5.16	5.15	65.6
Albumin on CL_{intact}	-0.533	13.0	-
Country (Japan) on CL_{intact}	-0.097	22.0	-
Sex (male) on CL_{intact}	0.174	27.3	-
Tumor size on CL_{intact}	0.071	21.1	-
Body weight on CL_{intact}	0.370	14.8	-
Sex (male) on $V_{1,intact}$	0.197	11.7	-
Body weight on $V_{1,intact}$	0.489	6.89	-
Country (Japan) on $V_{2,intact}$	-0.262	19.6	-
Residual variability			
Proportional residual error SD	0.163	0.370	-
Additive residual error SD (ng/mL)	1181	2.90	-
Between-subject variability			
Variance of CL_{intact}	0.063	6.20	-
Covariance of CL_{intact} and $V_{1,intact}$	0.021	9.58	-
Variance of $V_{1,intact}$	0.025	5.16	-
Correlation between CL_{intact} and $V_{1,intact}$	0.539	-	-

CL_{intact} = elimination clearance of intact DS-8201a; CV = coefficient of variation; Q_{intact} = distributional clearance of intact DS-8201a; SD = standard deviation; SE = standard error; $V_{1,intact}$ = intact DS-8201a central volume of distribution; $V_{2,intact}$ = intact DS-8201a peripheral volume of distribution.
Note: Relative standard error is calculated as the standard error of the estimate divided by the estimate × 100.
Source: 5.3.3.5-1 Table 5-9

MAAA-1181a の PK は経時変化する生成速度定数（Krel）と 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。本モデルでは 1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）と分子量で調整した DS-8201a の経時推移に依存して MAAA-1181a が生成され、Krel、MAAA-1181a クリアランス（CL_{drug}）、MAAA-1181a 分布容積（V_{drug}）から構造モデルが構成される。Krel は時間依存的に減少する 2 つの要素で記述された。Cycle 2 以降で Cycle 1 の Krel から 17%減少する要素とサイクルごとに減少する要素である。これらの組み合わせによって、全治療期間での MAAA-1181a の経時推移を経験的に記述した。

CL_{drug}（L/h）及び V_{drug}（L）に関する回帰式:

$$CL_{drug} = 19.2 \times (Weight/57.8)^{0.440} \times (Bilirubin/8)^{-0.207} \times (AST/30)^{-0.219}$$
$$(\times 0.897, \text{ if itraconazole}) (\times 0.887, \text{ if ritonavir})$$
$$V_{drug} = 17 \times BSA \times (Age/57)^{0.562}$$
$$(\times 1.255 \text{ if FL-DP2}) (\times 0.788 \text{ if FL-DP1})$$

Equation 3-3

CL_{drug}は高体重、低ビリルビン及び低 AST の被験者で大きく、イトラコナゾール及びリトナビル併用で低下した。V_{drug}は文献値[4]に基づき 17 L/m^{2}とした。V_{drug}は高年齢及び FL-DP2 を投与した被験者で大きく、FL-DP1 を投与した被験者で小さかった。

CL_{drug}、V_{drug}、Krel、及び Cycle 2 以降での Krel の Cycle 1 に対する割合（Fraction of Krel when Cycle > 1）に個体間変動項を加えた。それぞれの大きさは変動係数として 25.4%、42.0%、37.6%、及び 22.9%であった。残差変動モデルとして比例誤差モデルを採用し、変動係数として 28%であった。

パラメータ推定値の相対 SE は 30%未満であり、十分な精度で推定された。個別 post hoc パラメータの ETA shrinkage の範囲は 16%～38%であり、良好に推定された。最終モデルの MAAA-1181a のパラメータを表 2.7.2.3-7 に示す。

表 2.7.2.3-7　最終モデルの MAAA-1181a のパラメータ

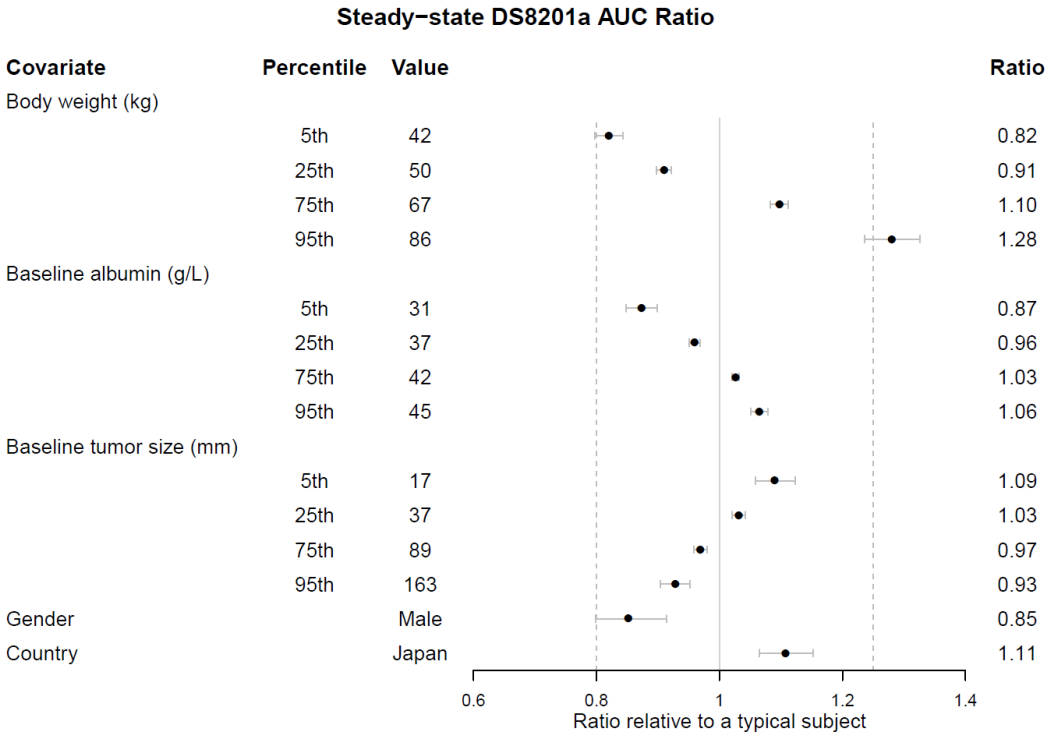
Variable	Estimate	Relative SE	Between-subject Variability (%CV)
Released drug clearance (CL_{drug}, L/h)	19.2	4.41	25.4
Released drug volume of distribution (V_{drug}, L)	Fixed 17*BSA	-	42.0
Release rate (Krel, 1/h)	0.0159	4.42	37.6
Fraction of Krel when Cycle >1	0.830	1.62	22.9
Cycle effect on Krel	-0.137	5.23	-
Ritonavir on CL_{drug}	-0.113	13.9	-
Itraconazole on CL_{drug}	-0.103	19.0	-
AST on CL_{drug}	-0.219	14.5	-
Total bilirubin on CL_{drug}	-0.207	18.4	-
Body weight on CL_{drug}	0.440	18.9	-
Age on V_{drug}	0.562	16.8	-
FL-DP2 formulation on V_{drug}	0.255	28.0	-
FL-DP1 formulation on V_{drug}	-0.212	20.4	-
Residual variability			
Proportional residual error SD	0.279	0.483	-
Between-subject variability			
Variance of CL_{drug}	0.0647	12.6	-
Variance of V_{drug}	0.176	9.28	-
Variance of K_{rel}	0.142	9.13	-
Variance of fraction of K_{rel} when Cycle>1	0.0524	8.01	-

BSA = body surface area; CL_{drug} = elimination clearance of MAAA 1181a; CV = coefficient of variation; Krel = release rate constant; SD = standard deviation; SE = standard error; V_{drug} = volume of released drug (MAAA-1181a).
Note: Relative standard error is calculated as the standard error of the estimate divided by the estimate × 100.
Source: 5.3.3.5-1 Table 5-13

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、各共変量が DS-8201a 及び MAAA-1181a の AUCss、Cmin,ss、及び Cmax,ss に与える影響を図 2.7.2.3-4、図 2.7.2.3-5、及び図 2.7.2.3-6 に示す。予測値は極端値を持つ被験者と典型値を持つ被験者との比で示した。典型値の被験者は、女性、非日本人、体重 57.8 kg、アルブミン 40 g/L、腫瘍サイズ 57 mm、Lyo-DP 投与である。

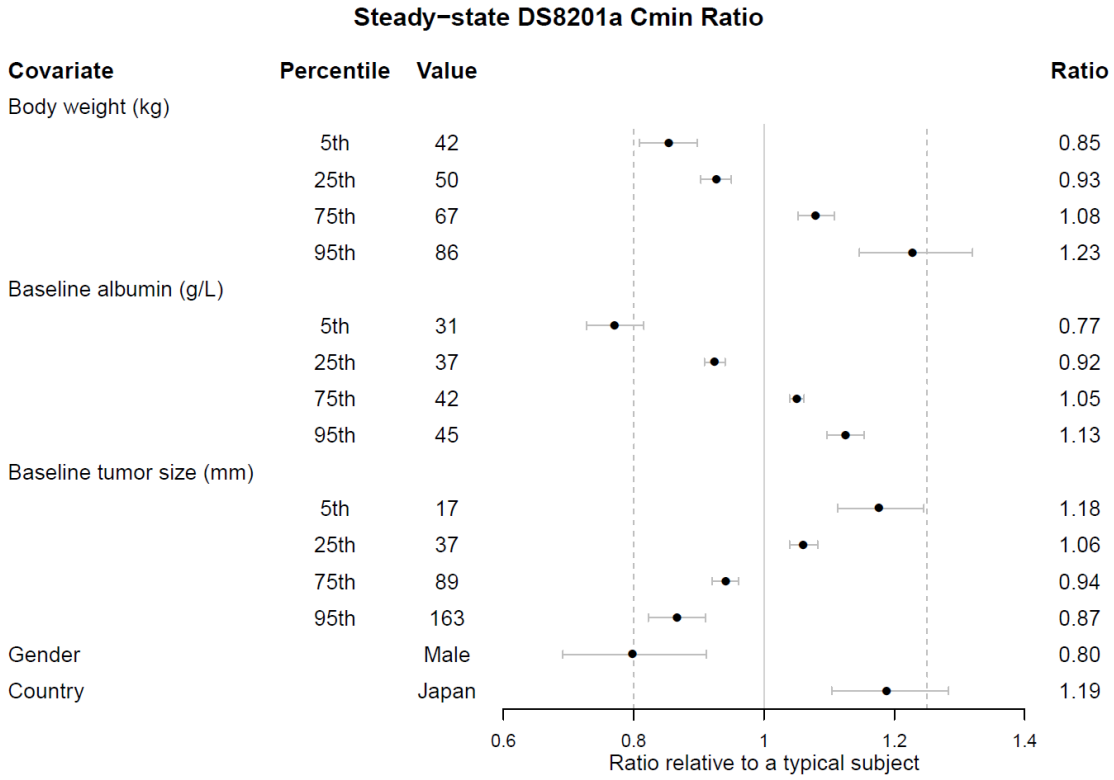
高体重（86 kg）の被験者での AUCss 比は 0.8～1.25 の範囲を超えることが示された。高体重被験者の AUCss 比が 1 を超えるのは、DS-8201a が体重あたりの投与（mg/kg）であることに対し、CL_{intact} に対するべき指数が 1 未満であることに起因する。Cmin,ss は低アルブミン（31 g/L）の被験者で 0.8～1.25 の範囲を超え、Cmax,ss ではどの共変量の影響も範囲内に収まった。

図 2.7.2.3-4　定常状態での DS-8201a の AUC に各共変量が及ぼす効果の forest plot



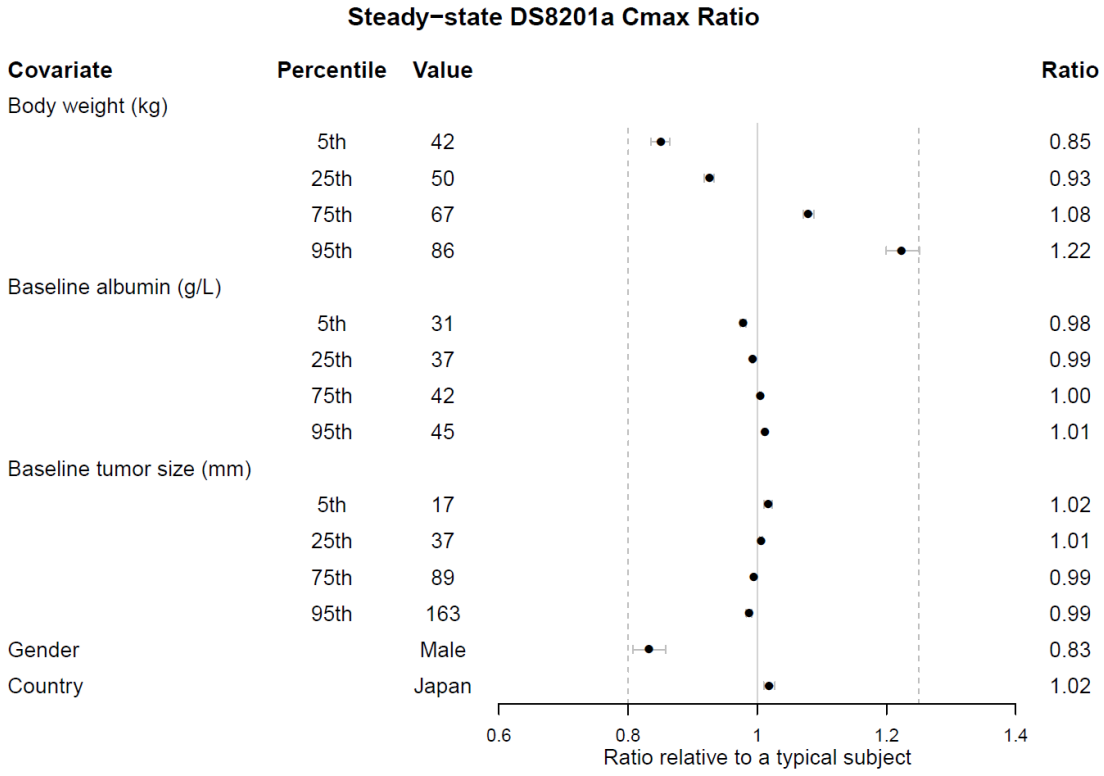
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-13

図 2.7.2.3-5　定常状態での DS-8201a の Cmin に各共変量が及ぼす効果の forest plot



Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-13

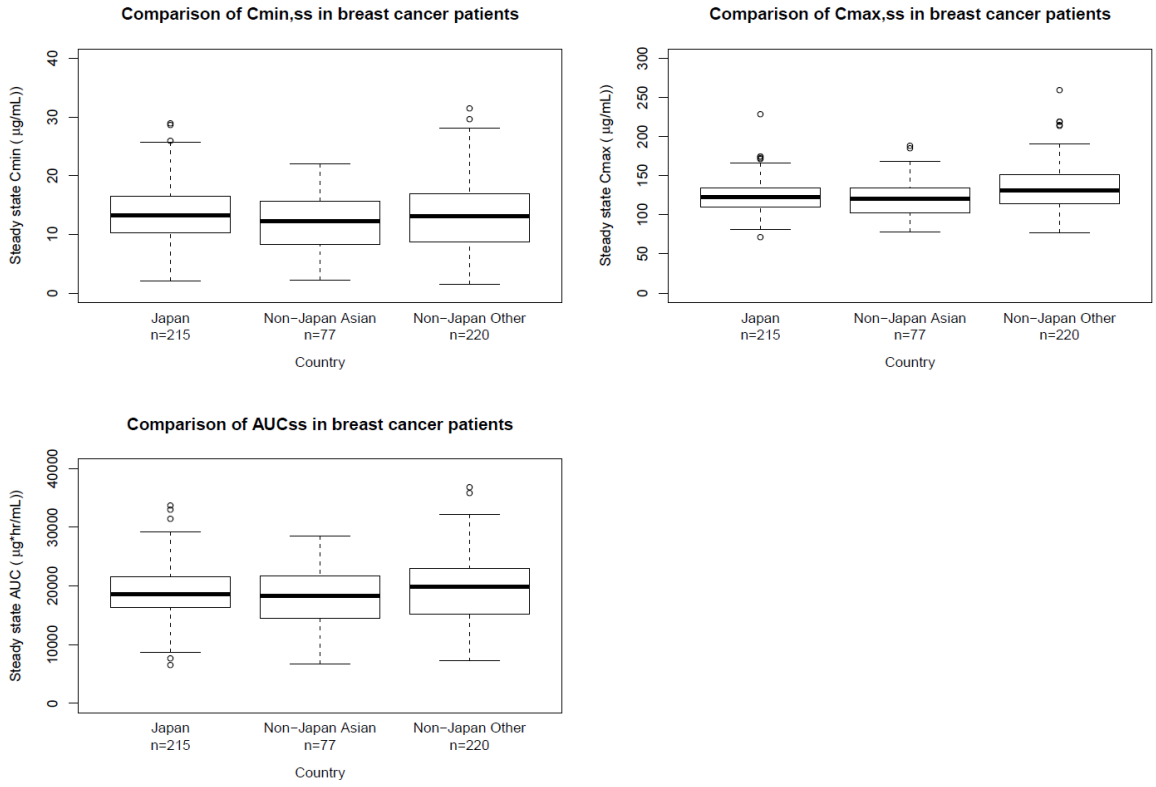
図 2.7.2.3-6　定常状態での DS-8201a の Cmax に各共変量が及ぼす効果の forest plot



Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-13

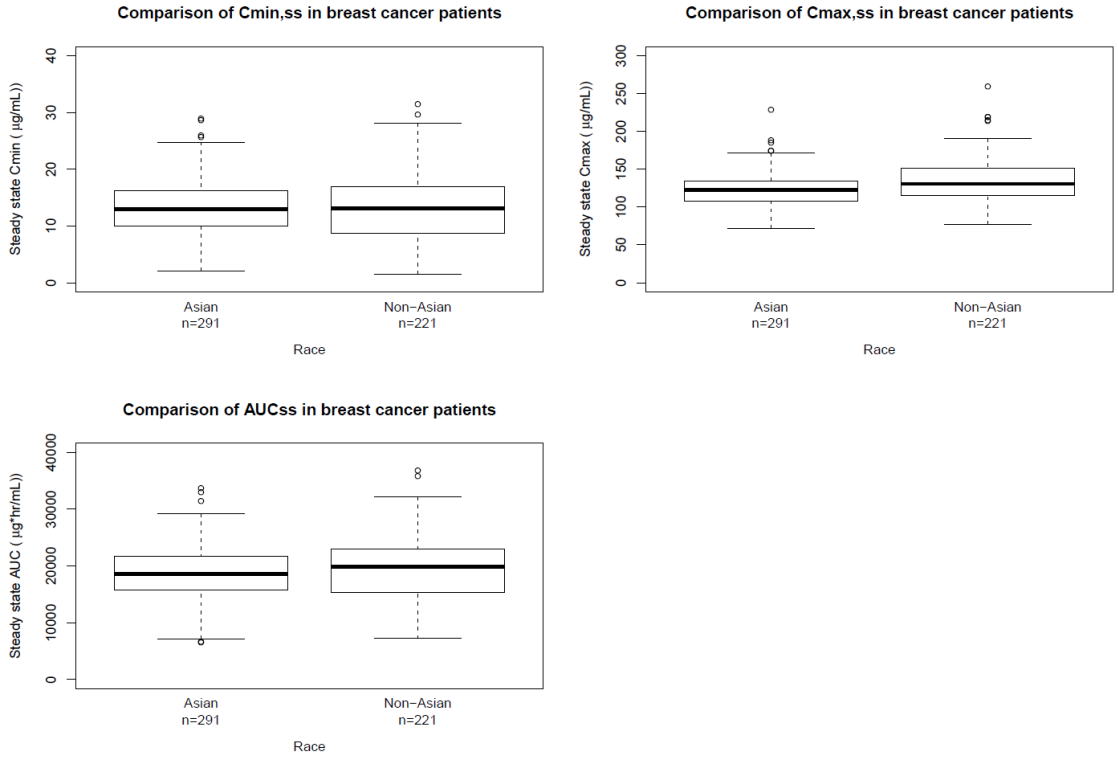
個別 post-hoc 推定値に基づき算出した乳癌患者の定常状態での曝露を実施国又は人種で層別して図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示した。実施国及び人種間で Cmin,ss、Cmax,ss、AUCss は類似していた。

図 2.7.2.3-7　実施国で層別した定常状態での DS-8201a 曝露の box plot



Note: Boxes show the median and interquartile range of data.　Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.　Points represent data outside the whiskers
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-22

図 2.7.2.3-8　人種で層別した定常状態での DS-8201a 曝露の box plot

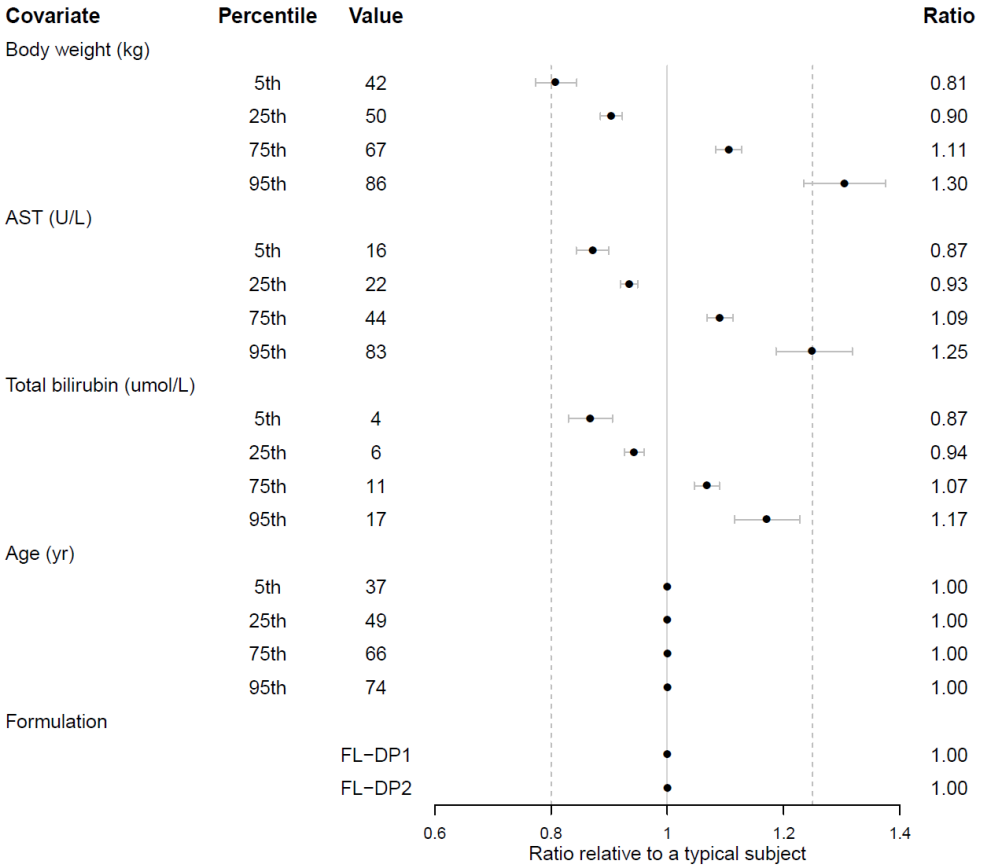


Note: Boxes show the median and interquartile range of data.　Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.　Points represent data outside the whiskers
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-20

最終モデルに含まれる各共変量が MAAA-1181a の曝露（AUCss、Cmin,ss、及び Cmax,ss）に与える影響を forest plot により評価した（図 2.7.2.3-9、図 2.7.2.3-10、及び図 2.7.2.3-11）。体重以外のすべての共変量の影響は 0.8～1.25 の範囲に収まった。高体重（86 kg）の被験者では、典型的（57.8 kg）な被験者に比べて AUCss が 30%、Cmax が 26%高いことが推定された。製剤（FL-DP1 又は FL-DP2）は、V_{drug} の共変量であったが、曝露への影響は非常に限定的あった。これは MAAA-1181a の血清中濃度推移は主に血清中 DS-8201a 濃度の消失速度に規定され、その結果、V_{drug} は初期の濃度上昇にのみ影響するためと考えられた。

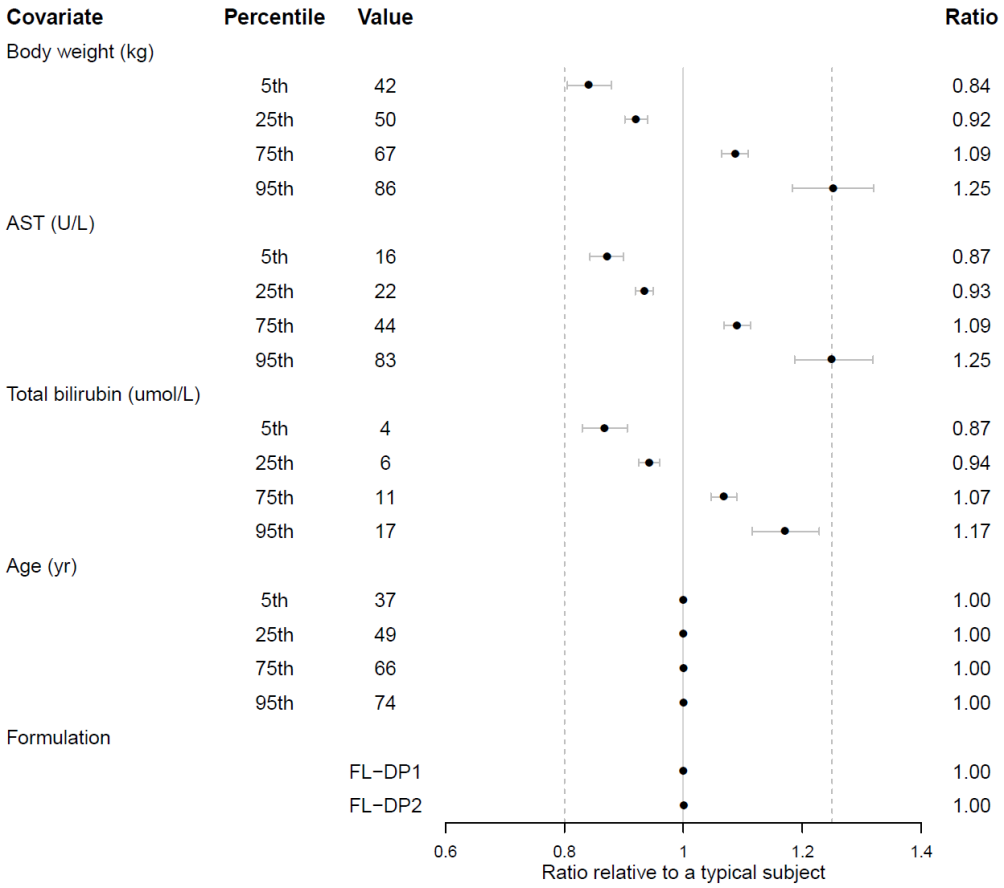
高 AST 被験者では、典型的な被験者と比べて MAAA-1181a の AUCss、Cmin,ss 及び Cmax,ss が 20%以上高いことが推定された（図 2.7.2.3-9、図 2.7.2.3-10、及び図 2.7.2.3-11）。

図 2.7.2.3-9　定常状態での MAAA-1181a の AUC に各共変量が及ぼす効果の forest plot



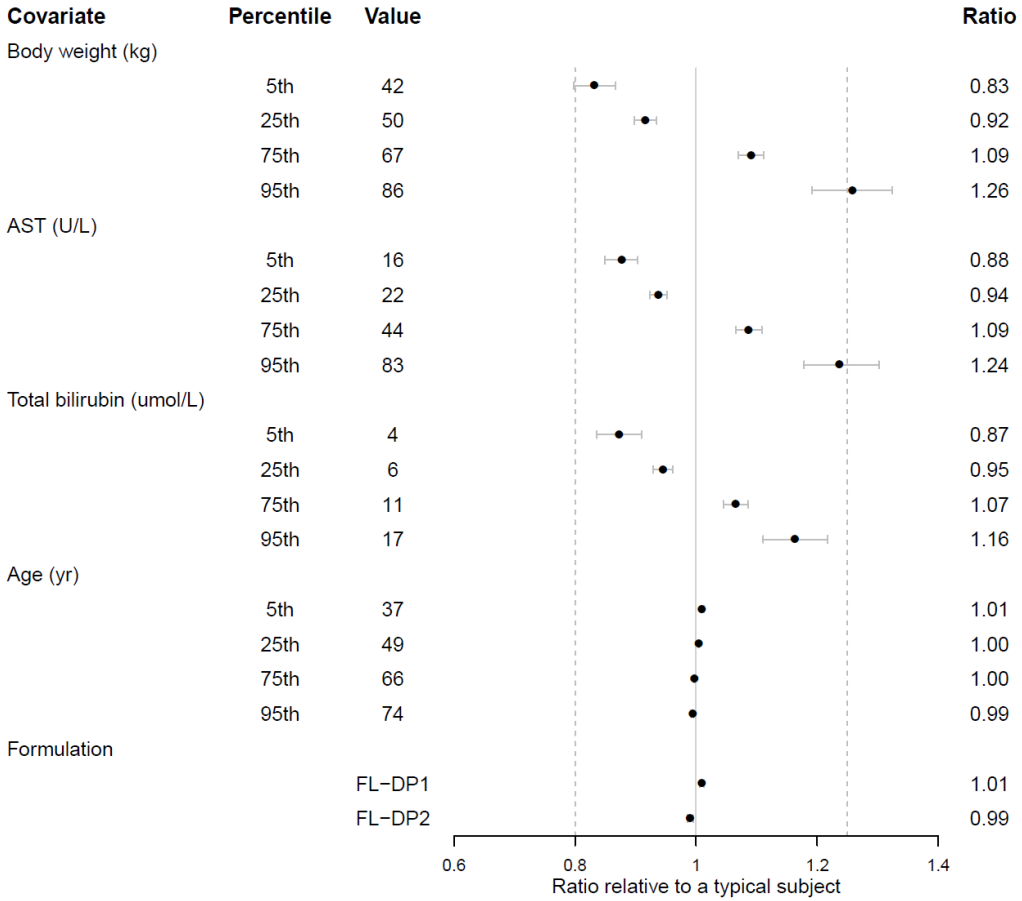
AST = aspartate aminotransferase.
Note: Points and whiskers represent the median and 90% confidence interval, respectively.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-19

図 2.7.2.3-10　定常状態での MAAA-1181a の Cmin に各共変量が及ぼす効果の forest plot



AST = aspartate aminotransferase.
Note: Points and whiskers represent the median and 90% confidence interval, respectively.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-19

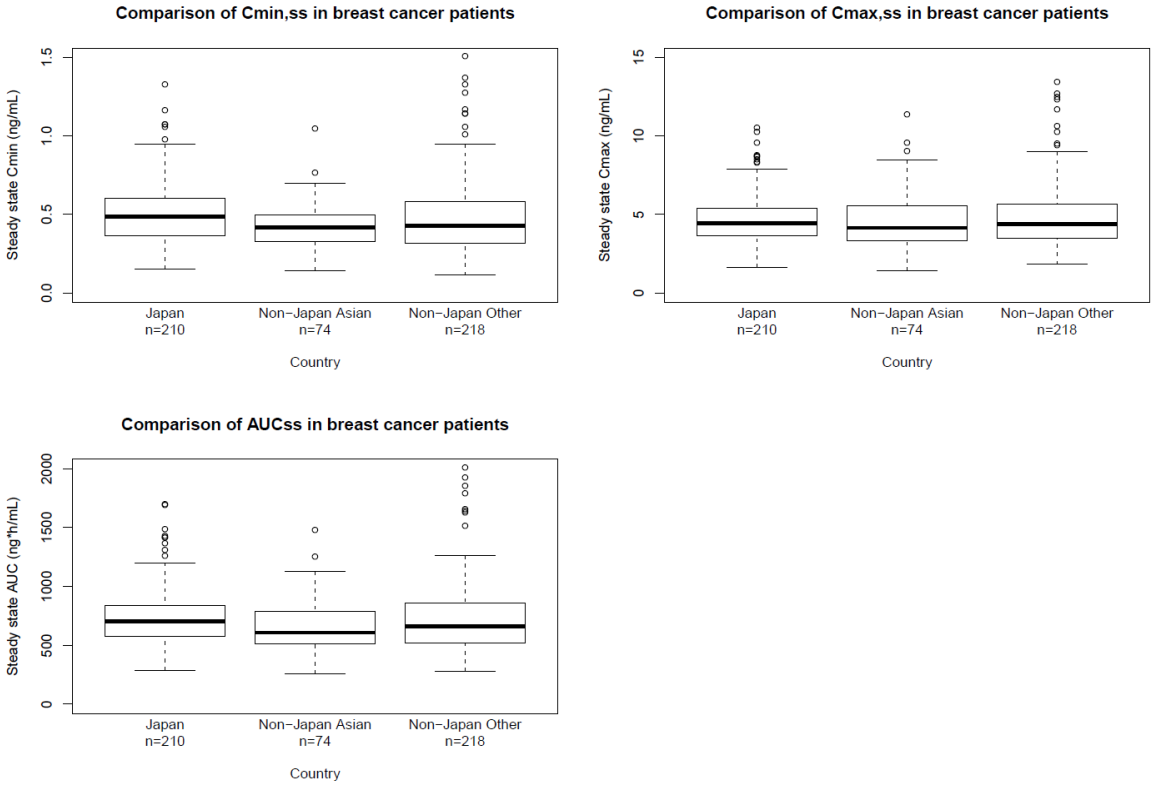
図 2.7.2.3-11　定常状態での MAAA-1181a の Cmax に各共変量が及ぼす効果の forest plot



AST = aspartate aminotransferase.
Note: Points and whiskers represent the median and 90% confidence interval, respectively.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-19

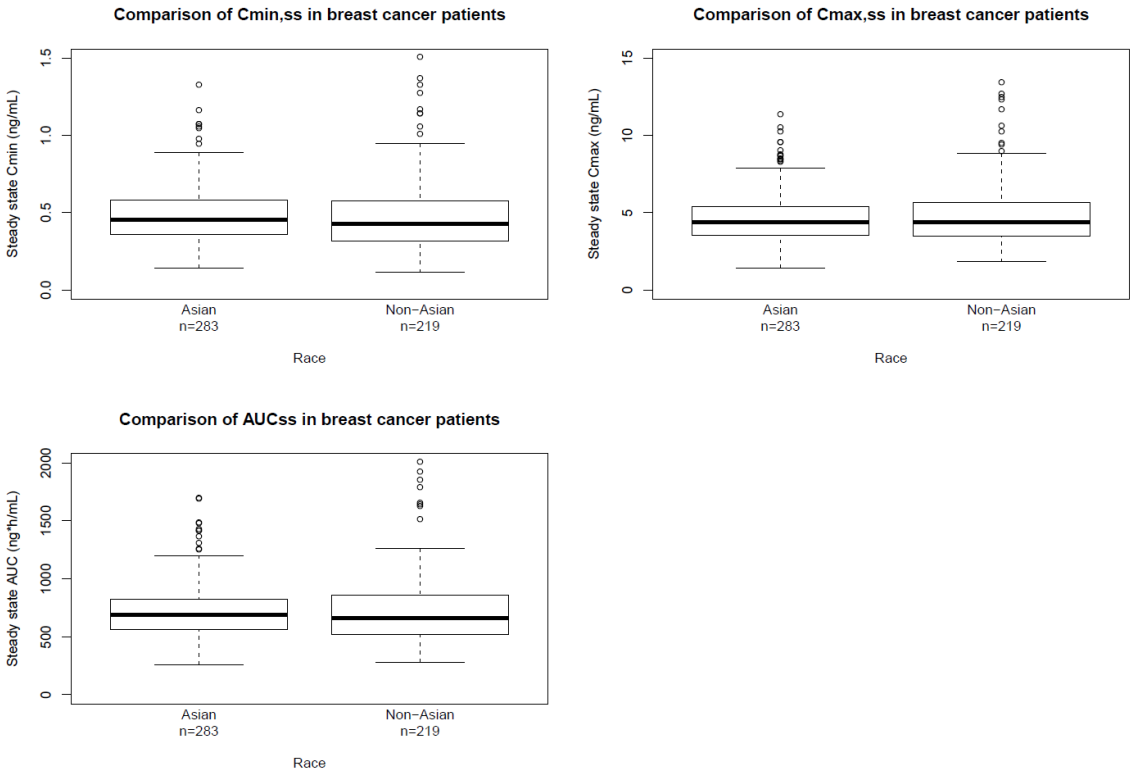
個別 post-hoc 推定値に基づき算出した乳癌患者の定常状態での MAAA-1181a の曝露を実施国、人種、肝機能又は腎機能で層別して図 2.7.2.3-12～図 2.7.2.3-15 に示した。実施国に関して Cmin,ss、Cmax,ss、AUCss の日本と非アジアでの幾何平均比は、それぞれ 1.08、0.97、1.02 であり、日本以外のアジアと非アジアでは、それぞれ 0.901、0.916、0.918 であった。軽度肝機能障害患者の正常肝機能患者に対する比は、それぞれ 1.11、1.03、1.07、軽度腎機能障害患者の正常腎機能患者に対する比は、それぞれ 0.95、0.91、0.92 であった。

図 2.7.2.3-12　実施国で層別した定常状態での MAAA-1181a 曝露の box plot



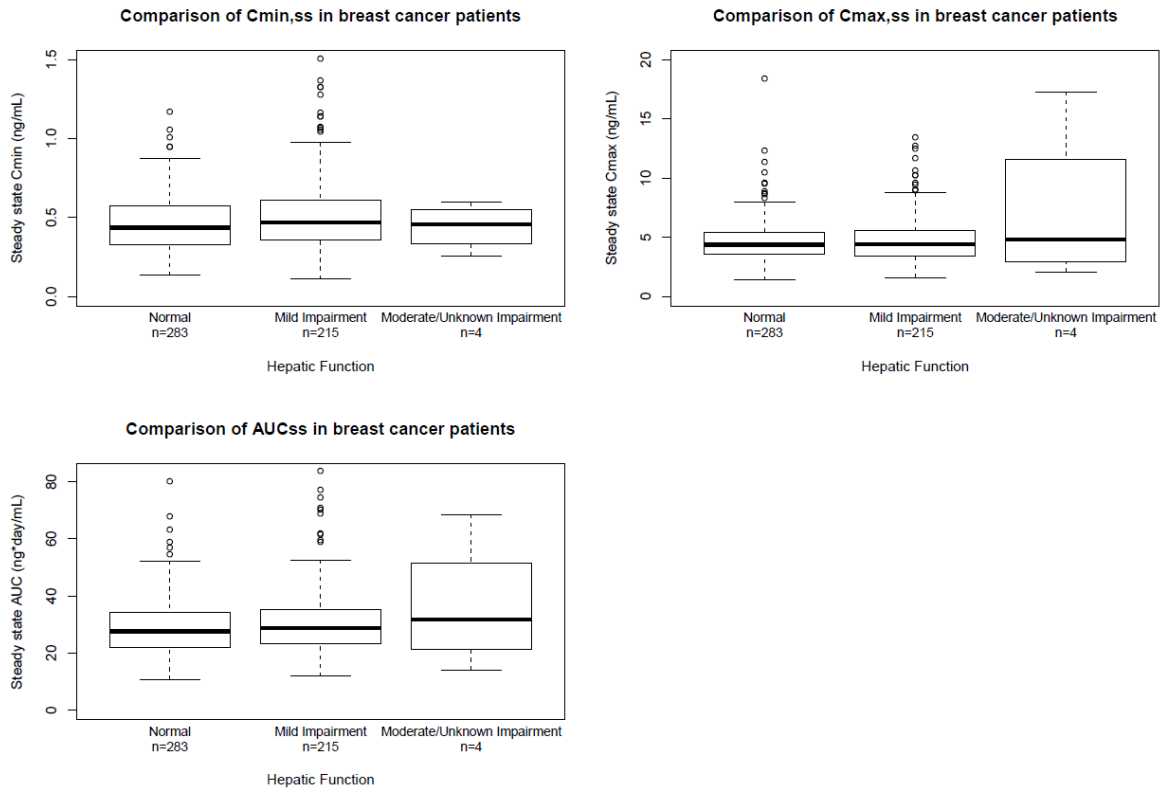
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-23.

図 2.7.2.3-13　人種で層別した定常状態での MAAA-1181a 曝露の box plot



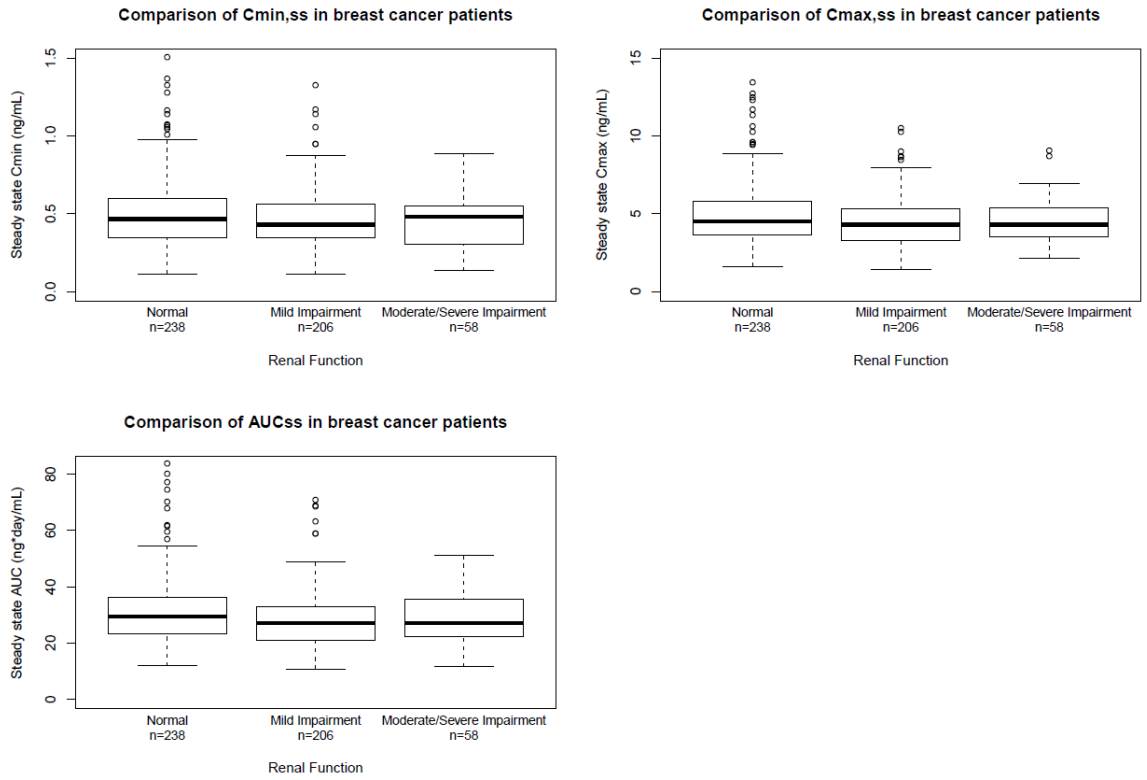
Note: Boxes show the median and interquartile range of data.　Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range.　Points represent data outside the whiskers
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-21

図 2.7.2.3-14　肝機能で層別した定常状態での MAAA-1181a 曝露の box plot



NCI ODWG = National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group.
Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers. Hepatic function was categorized using the NCI ODWG criteria.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-25

図 2.7.2.3-15　腎機能で層別した定常状態での MAAA-1181a 曝露の box plot



Note: Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 5-24

3.5.2　結論

DS-8201a

- DS-8201a の PK は一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。
- CL_{intact} は 0.421 L/d、$V_{1,intact}$ は 2.77 L、$V_{2,intact}$ は 5.16 L と推定された。CL_{intact} の個体間変動は変動係数として 25%であった。
- 体重は CL_{intact} と正の相関を示した。低体重（42 kg）又は高体重（86 kg）の被験者の AUCss は典型的な被験者に比べて 0.82 倍～1.28 倍の範囲であった。
- 低アルブミン（31 g/L）又は高アルブミン（45 g/L）の被験者の Cmin,ss は典型的な被験者に比べて 0.77 倍～1.13 倍の範囲であった。
- ベースライン腫瘍サイズ、実施国、性別は CL_{intact} に対して、体重及び性別は $V_{1,intact}$ に対して、実施国は $V_{2,intact}$ に対して統計学的に有意な共変量であった。しかし、これらの共変量が定常状態での曝露に及ぼす影響は 0.8～1.25 の範囲に収まった。
- 製剤、年齢、LDH、HER2 の発現状況、癌種、及び過去の HER2 療法の有無は統計学的に有意な共変量とならなかった。
- 実施国ごとあるいは人種ごとの個別 post hoc 推定値に基づく定常状態の曝露（AUCss、Cmin,ss、Cmax,ss）は類似していた。

MAAA-1181a

- MAAA-1181a の PK は経時変化する Krel と 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。長期の治療期間での血清中濃度推移を表現するために、サイクル数の増加に伴って二相的に減少する Krel を採用した。
- 体重は CL_{drug} と正の相関を示した。低体重（42 kg）又は高体重（86 kg）の被験者の AUCss 及び Cmax,ss は典型的な被験者に比べそれぞれ 0.81～1.30 倍及び 0.83～1.26 倍の範囲であった。
- ビリルビン及び AST は CL_{drug} と負の相関を示した。高 AST 被験者では典型的な被験者に比べ、AUCss 及び Cmin,ss がともに 25%高いことが推定された。軽度肝機能障害患者での個別 post hoc 推定値に基づく AUCss の正常肝機能患者に対する幾何平均値の比は 1.07 であった。
- CLcr は MAAA-1181a の PPK パラメータに対する有意な共変量とならなかった。個別 post hoc 推定値に基づく曝露（Cmax,ss、Cmin,ss 及び AUCss）を腎機能ごとに比較した結果、軽度腎機能障害患者では正常腎機能患者に比べ約 5%～10%低いことが示された。58 名のみのデータに基づく結果ではあるものの、中等度及び重度腎機能障害患者の曝露に明確な違いは認められなかった。
- イトラコナゾール及びリトナビルの併用は曝露を約 10%上昇させることが推定された。
- 年齢及び製剤は V_{drug} の統計学的に有意な共変量となったが、定常状態の曝露に影響を及ぼさなかった。
- 実施国ごと又は人種ごとの個別 post hoc 推定値に基づく定常状態の曝露（Cmax,ss、Cmin,ss 及び AUCss）は類似しており、日本とその他実施国での幾何平均値の比は 0.97～1.08 の範囲であった。アジア人と非アジア人でも同様に類似しており、0.95～1.03 の範囲であった。

以上より、本解析の結果、共変量に基づくあるいは特殊集団に対する用量調整の必要性がないことが示された。

3.6　曝露-反応解析

DS-8201a の曝露-反応モデルを有効性及び安全性について構築した。目的は以下のとおりである。

1) J101 試験及び U201 試験を対象として、HER2 陽性乳癌患者での独立中央機関判定による奏効率、PFS、及び奏効期間に対する曝露-反応関係を特徴付ける。
2) J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験を対象として、各安全性エンドポイント（治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、ILD、LVEF 低下）に対する曝露-反応関係

を特徴付ける。

3) 有効性及び安全性に関して曝露-反応関係に対する共変量を評価し、各部分集団での有効性及び安全性の違いを説明する。

3.6.1　有効性に対する曝露-反応解析

HER2 陽性乳癌患者を対象に有効性に対する曝露-反応解析を実施した。有効性エンドポイントは奏効率、PFS、及び奏効期間で、J101 試験及び U201 試験で検討されたすべての用量を解析に含めた。年齢の中央値は 56 歳であった。人種の分布は白人 45%、アジア人 48%、アフリカ系アメリカ人 3%、及びその他又は不明 4%であった。さらなる詳細は曝露-反応解析報告書に記載した（5.3.5.3-1）。

曝露-反応解析で使用した曝露指標は、3.5 に記載した PPK モデルに基づき算出した。検討した曝露指標は DS-8201a 及び MAAA-1181a の Cycle 1 及び定常状態での Cmax、Cmin、及び AUC に加え、イベント発現までの平均血清中濃度（Cavg）であった。DS-8201a、MAAA-1181a ともにすべての曝露指標は互いに相関していた。これらの中から各有効性エンドポイントに対して最も統計学的に有意な相関を示した曝露指標を最終モデルに採用した。

有効性に対する曝露-反応解析で、実施国（日本、日本以外のアジア、非アジア）、年齢、性別、人種（アジア人、白人、アフリカ系アメリカ人、その他）、HER2 の発現状態（陽性、陰性、不明）、HER2 細胞外ドメイン（extracellular domain of HER2: HER2ECD）、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）、ベースライン腫瘍サイズ、ホルモン受容体の発現状況（陽性、陰性、不明）、脳転移の有無、以前の HER2 療法（2 以上、未満）、及びホルモン治療を除いた前治療のレジメン数（6 以上、未満）を含む多くの共変量が評価された。

二値変数である奏効率は以下に示す線形ロジスティック回帰によって解析した。

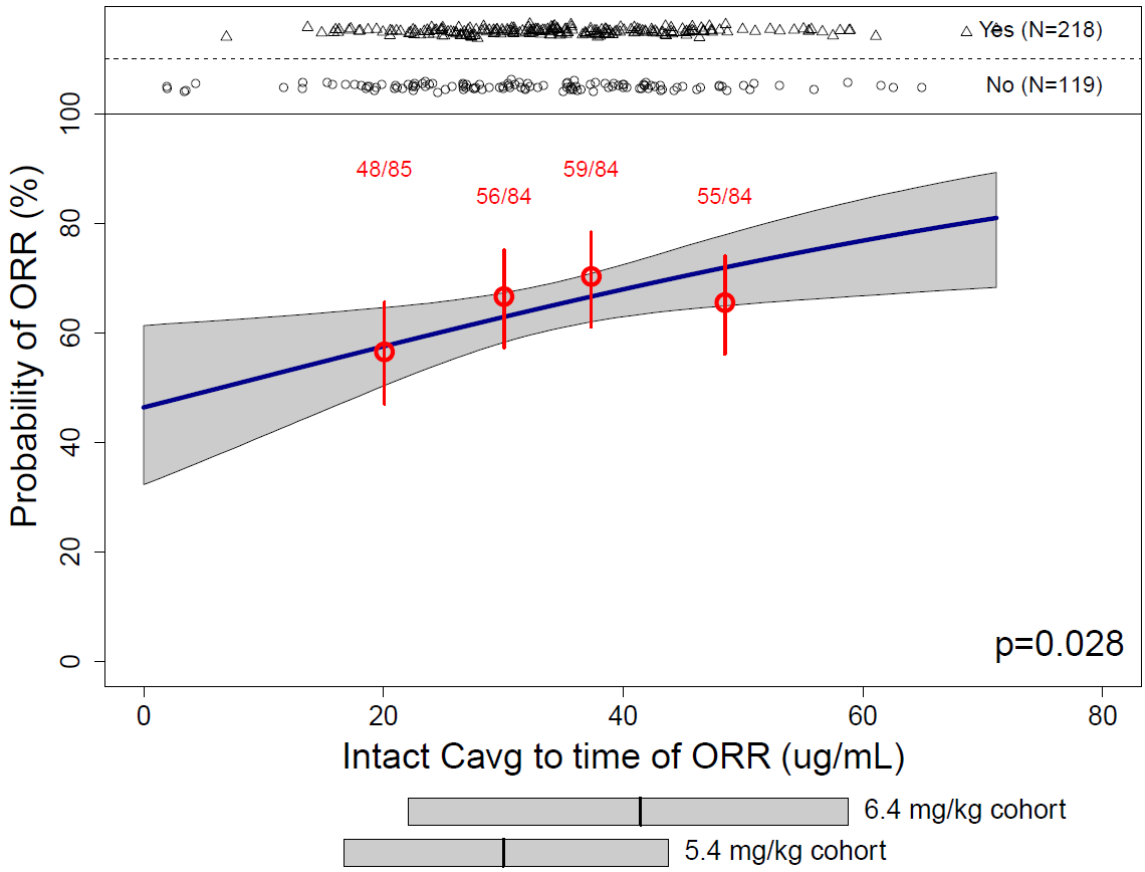
$$\text{logit}(Pr) = \text{Intercept} + \text{Slope} \times \text{Exposure}$$

イベント発現までの時間である PFS 及び奏効期間は以下に示す Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(\text{Slope} \times \text{Exposure})$$

奏効率をロジスティック回帰により解析した結果、Cavg と統計学的に有意に相関した（$P = 0.028$）。ロジスティック回帰の適合度を図 2.7.2.3-16 に、パラメータ推定値を表 2.7.2.3-8 に示す。

図 2.7.2.3-16　曝露と奏効率の関係



Intact = DS-8201a.
Note: Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience ORR.　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and ORR rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the ORR rate. Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit. The plot shows data for all dose groups.　Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-2

表 2.7.2.3-8　奏効率に対する最終モデルのパラメータ推定値

Exposure Metric	Endpoint	Parameter	Estimate	Standard Error
CavgORR	Confirmed central ORR	Intercept	-0.146	0.360
		Slope	0.022	0.010

CavgORR = average concentration to time of ORR; ORR = objective response rate.
ORR was read centrally.
Source: 5.3.5.3-1 Table 4-6

統計学的に有意な共変量は検出されなかった。

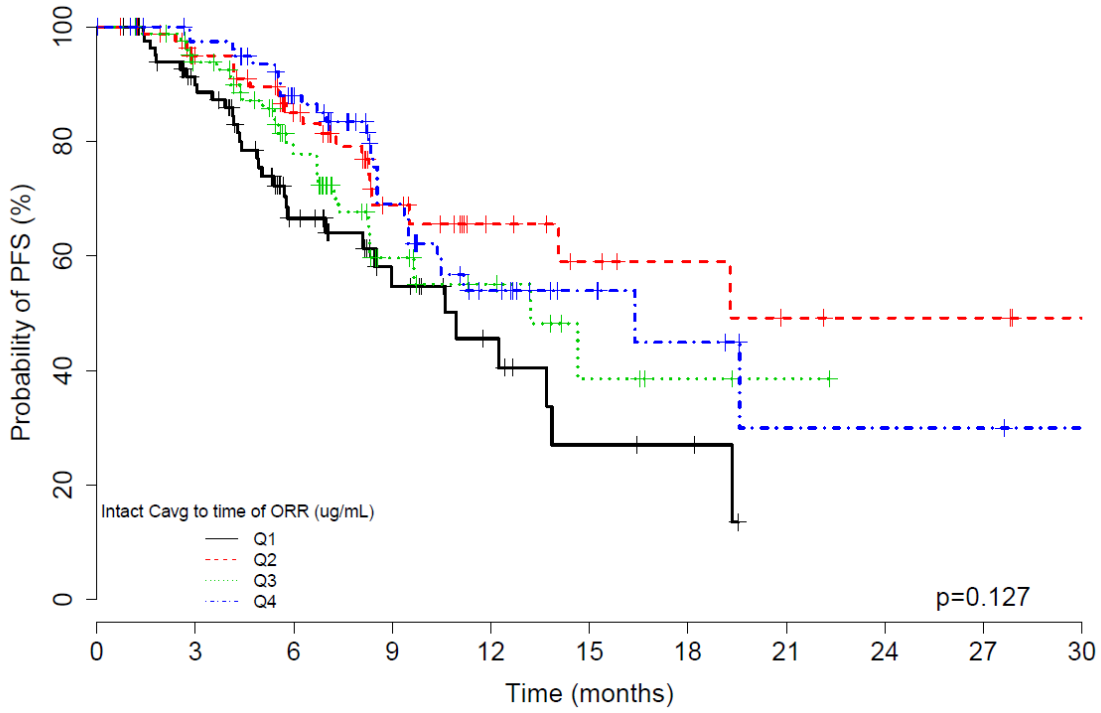
曝露-反応解析の結果に基づき、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 相当の曝露での奏効率（90% CI）はそれぞれ 63%（55-70）及び 68%（58-77）と予測された。これらの予測値は奏効率の観測値と一致していた。

PFS 及び奏効期間に対する統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。この理

由として、現時点のデータセットに打ち切り被験者が多かったため、結果として各曝露範囲でイベント数が少なかったことが考えられる。

曝露指標に基づき四分位範囲により層別した PFS 及び奏効期間に対する探索的な Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-18 に示す。

図 2.7.2.3-17　曝露の四分位範囲により層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線

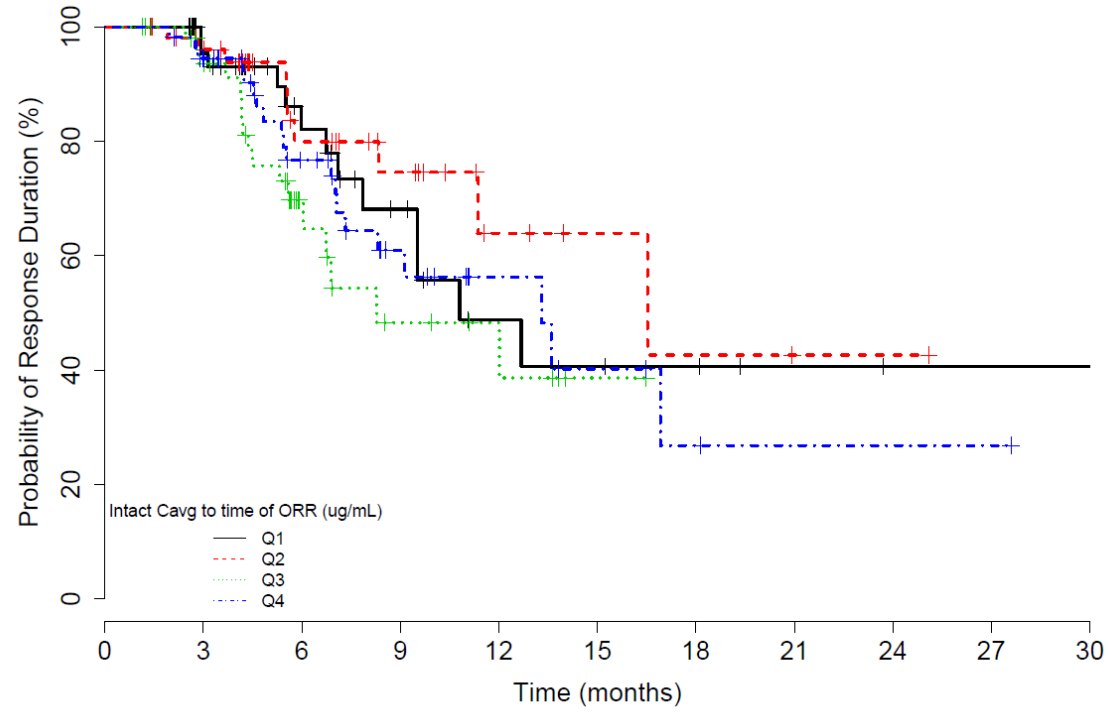


No. at Risk

Q1	85	68	34	17	10	5	4	1	1	1	1
Q2	84	72	49	24	13	9	7	5	4	4	2
Q3	84	74	44	18	11	5	3	2	1	1	1
Q4	84	78	61	35	16	9	6	3	3	3	2

Intact = DS-8201a; Q = quartile.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-5

図 2.7.2.3-18　曝露の四分位範囲により層別した奏効期間の Kaplan-Meier 曲線



No. at Risk

Q1	55	43	21	13	7	6	5	3	2	2	2
Q2	54	48	22	15	6	4	3	2	2	1	1
Q3	54	42	15	8	6	2	1	1	1	1	1
Q4	55	50	30	14	8	5	3	2	2	2	1

Intact = DS-8201a; Q = quartile.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-4

有効性に対する曝露-反応解析により DS-8201a の Cavg と独立中央機関判定による奏効率の統計学的に有意な関係が明らかとなった。PFS 及び奏効期間に対する有意な曝露-反応関係は認められなかった。特に奏効期間に関しては、打ち切り被験者が多く 6 ヵ月後も 40%の被験者で奏効期間が継続していたことが可能性として考えられる。

3.6.2　安全性に対する曝露-反応解析

5 試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験及び U201 試験）を対象に以下の安全性エンドポイントに対して曝露-反応解析を実施した。ILD 以外はロジスティック回帰、ILD は Cox 比例ハザードモデルにより解析した。有効性に対する曝露-反応解析と同様に、曝露指標は 3.5 に記載した PPK モデルに基づき算出した。検討した曝露指標は DS-8201a 及び MAAA-1181a の Cycle 1 及び定常状態での Cmax、Cmin、及び AUC に加え、Cavg であった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 治験薬の減量に至った有害事象
- 投与延期（中断）に至った有害事象

- Grade 3 以上の有害事象
- 重篤な有害事象
- 貧血、好中球数減少、血小板数減少：全 Grade 及び Grade3 以上
- ILD: 全 Grade 及び Grade 3 以上
- LVEF 低下: Grade 2 以上

安全性に対する曝露-反応解析で、実施国（日本、日本以外のアジア、非アジア）、年齢、性別、人種（アジア人、白人、アフリカ系アメリカ人、その他）、HER2 の発現状態（陽性、陰性、不明）、ECOG PS、肺転移の有無、ホルモン治療を除いた前治療のレジメン数（6 以上、未満）、ベースライン血小板数、ベースラインヘモグロビン、ベースライン好中球数を含む多くの共変量が評価された。

これらの解析で、評価したすべての安全性エンドポイントに対して最低 1 つの曝露指標との統計学的に有意な（$P < 0.05$）曝露-反応関係が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD（全 Grade）に対して DS-8201a の AUCss、LVEF 低下及び Grade 3 以上の ILD に対して DS-8201a の Cmax,ss、残りすべての安全性エンドポイントに対して MAAA-1181a の Cavg が各安全性エンドポイントに対する予測因子として選択された。

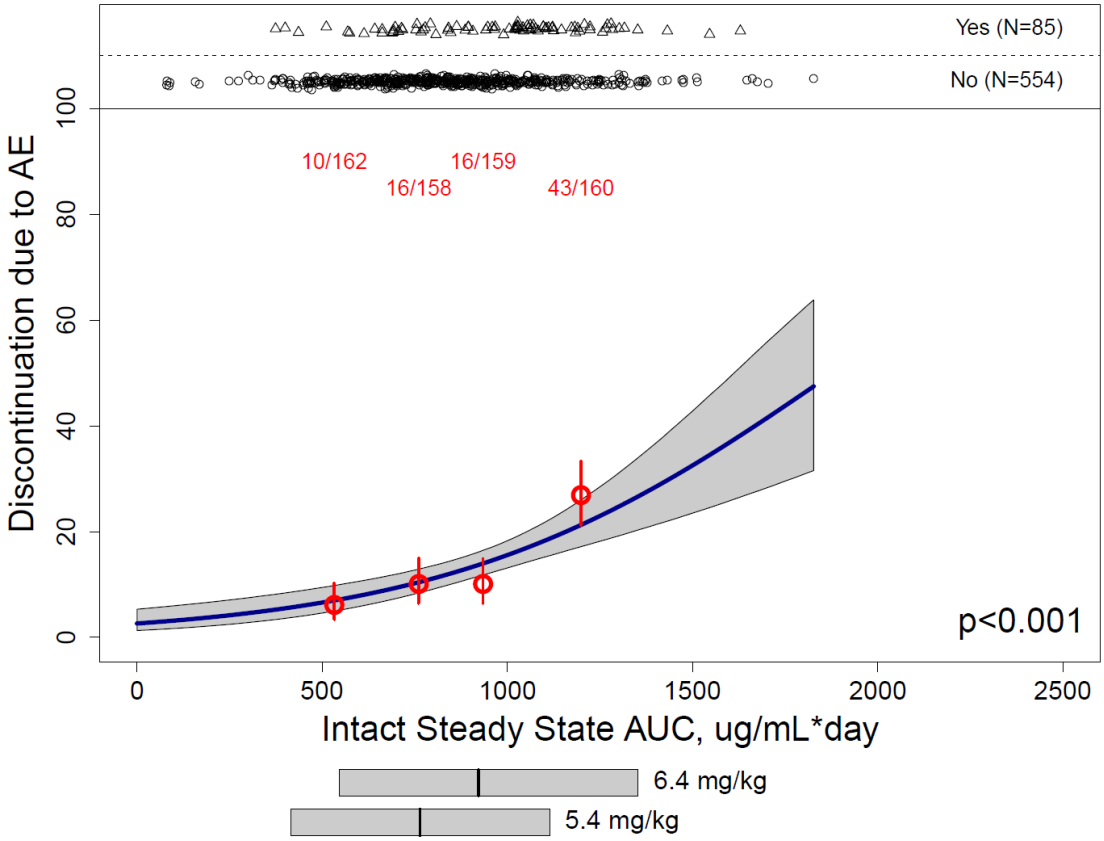
各安全性エンドポイントに対して統計学的に有意な共変量として以下のとおり同定された。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象（DS-8201a の AUCss と相関）：人種／実施国及びホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上）
- 治験薬の減量に至った有害事象（MAAA-1181a の Cavg と相関）：体重、ホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上）、及び HER2 の発現状態
- 投与延期（中断）に至った有害事象（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国及びホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上）
- Grade 3 以上の有害事象（MAAA-1181a の Cavg と相関）：体重
- 重篤な有害事象（MAAA-1181a の Cavg と相関）: ECOG PS
- 全 Grade の貧血（MAAA-1181a の Cavg と相関）：性別、ベースラインヘモグロビン、及び体重
- Grade 3 以上の貧血（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国、ECOG PS、年齢、及びベースラインヘモグロビン
- 全 Grade の好中球数減少（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国、性別、及びベースライン好中球数
- Grade 3 以上の好中球数減少（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国及びベースライン好中球数
- 全 Grade の血小板数減少（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国及びベースライン血小板数
- Grade 3 以上の血小板数減少（MAAA-1181a の Cavg と相関）：人種／実施国及びホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上）

- 全 Grade の ILD（DS-8201a の AUCss と相関）：人種／実施国
- Grade 3 以上の ILD（DS-8201a の Cmax,ss と相関）：統計学的に有意な共変量なし
- LVEF 低下（DS-8201a の Cmax,ss と相関）：統計学的に有意な共変量なし

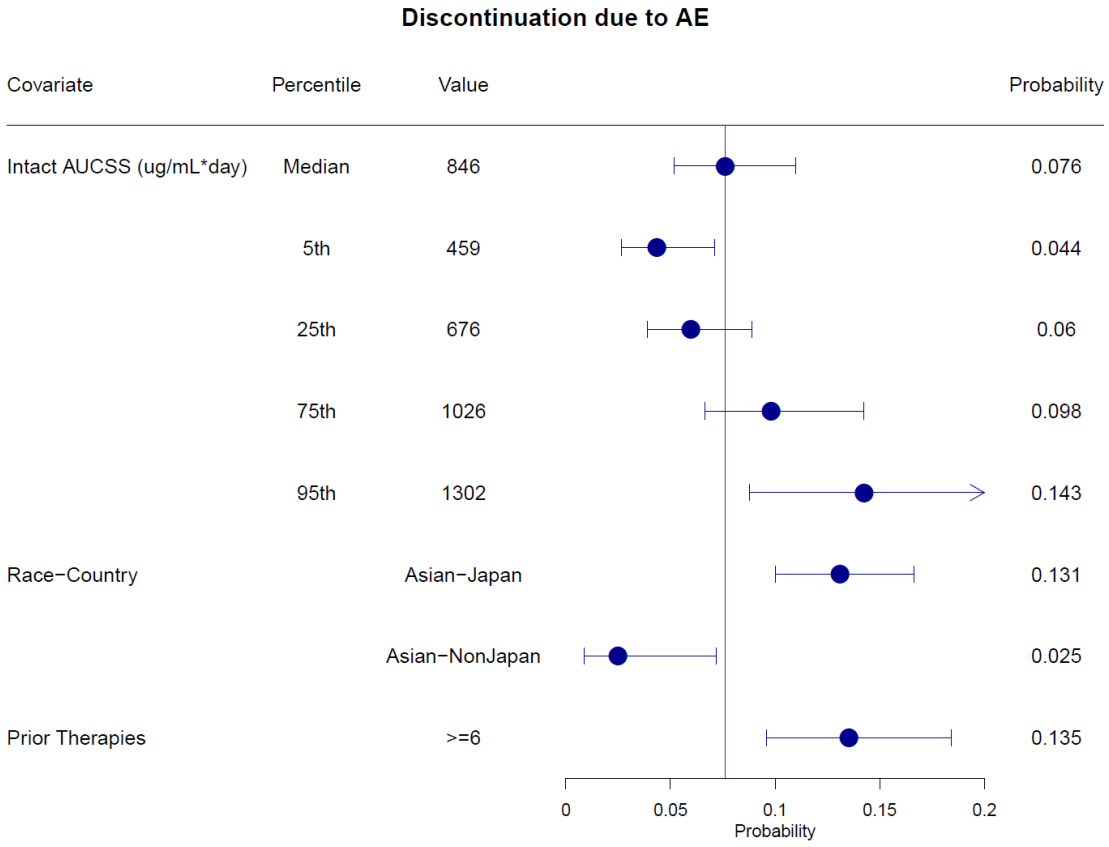
各評価エンドポイントに対するロジスティック回帰の結果と統計学的に有意となった共変量に関する forest plot を図 2.7.2.3-19～図 2.7.2.3-34 に示した。

図 2.7.2.3-19　治験薬の投与中止に至った有害事象に対するロジスティック回帰



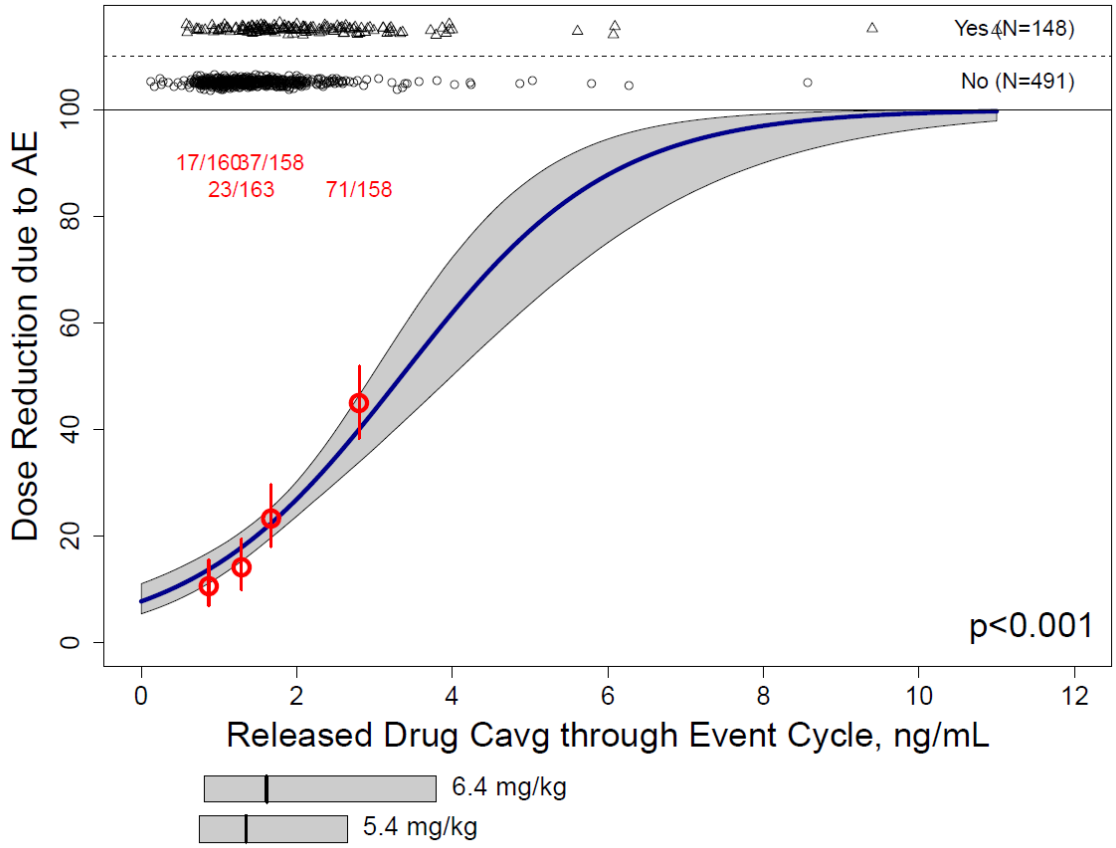
AE = adverse event; Intact = DS-8201a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure. Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience discontinuation associated with AEs. Subjects are stratified into exposure quartiles. Red points are mean exposure and AE rate per quartile. Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate. Blue line is the linear logistic regression fit. Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit. The plot shows data for all dose groups. Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg. The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-7

図 2.7.2.3-20　治験薬の投与中止に至った有害事象の forest plot



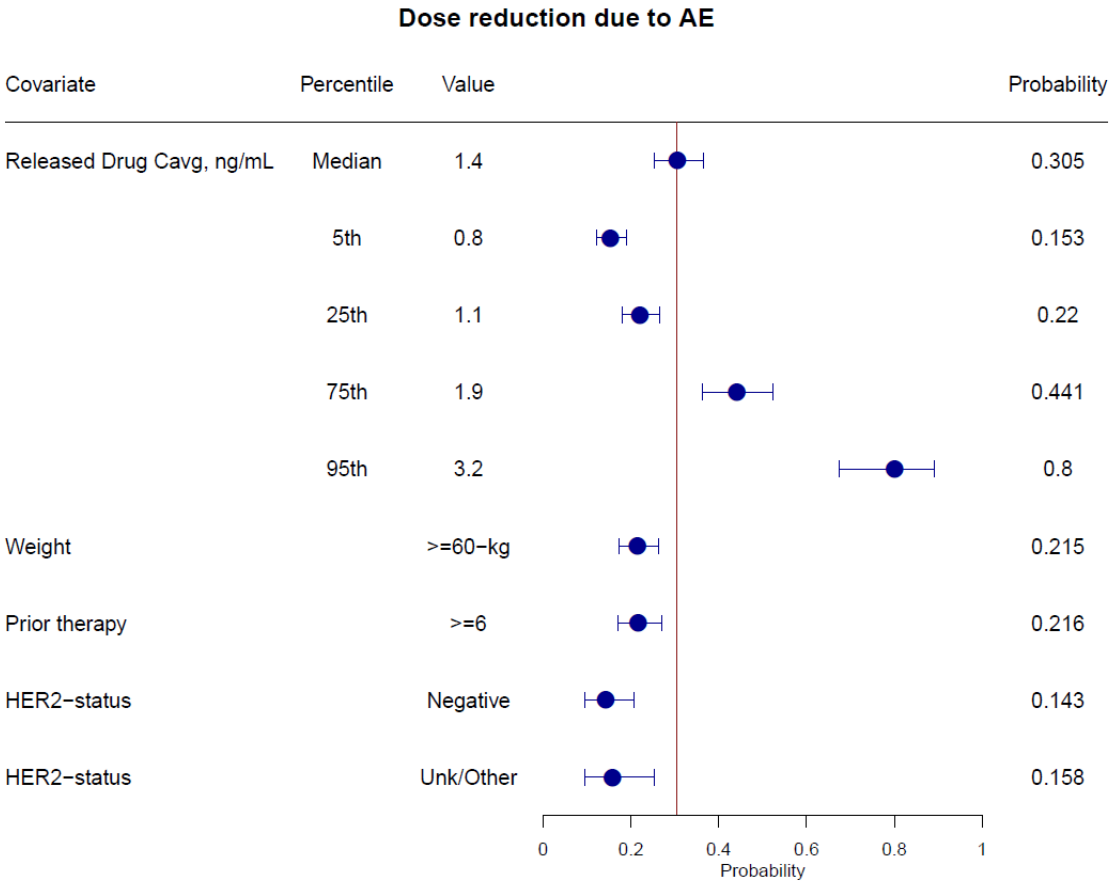
AE = adverse event; AUCSS = area under the serum concentration-time curve at steady state; Intact = DS-8201a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　The arrow indicates the upper 90% CI exceeds the right boundary of the x-axis.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian with <6 prior therapies, and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-9

図 2.7.2.3-21　治験薬の減量に至った有害事象に対するロジスティック回帰



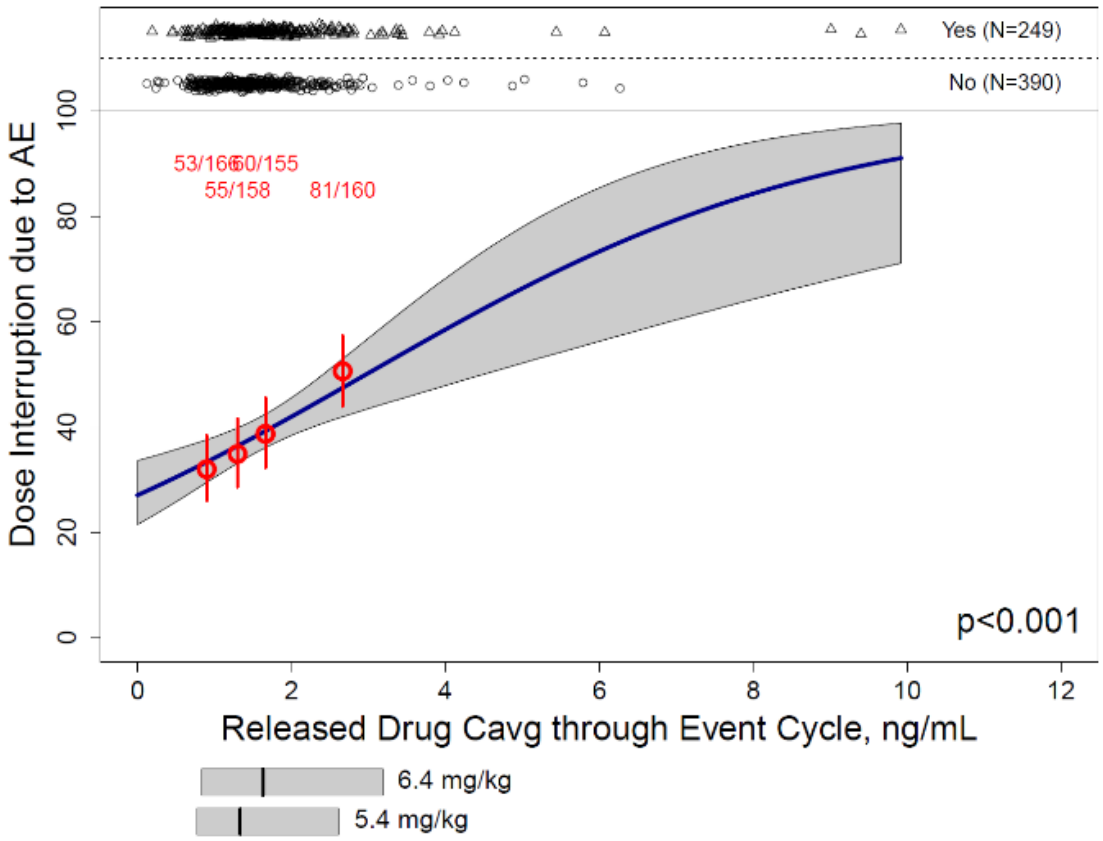
AE = adverse event; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience dose reduction associated with AEs.　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plot shows data for all dose groups. Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-11

図 2.7.2.3-22　治験薬の減量に至った有害事象の forest plot



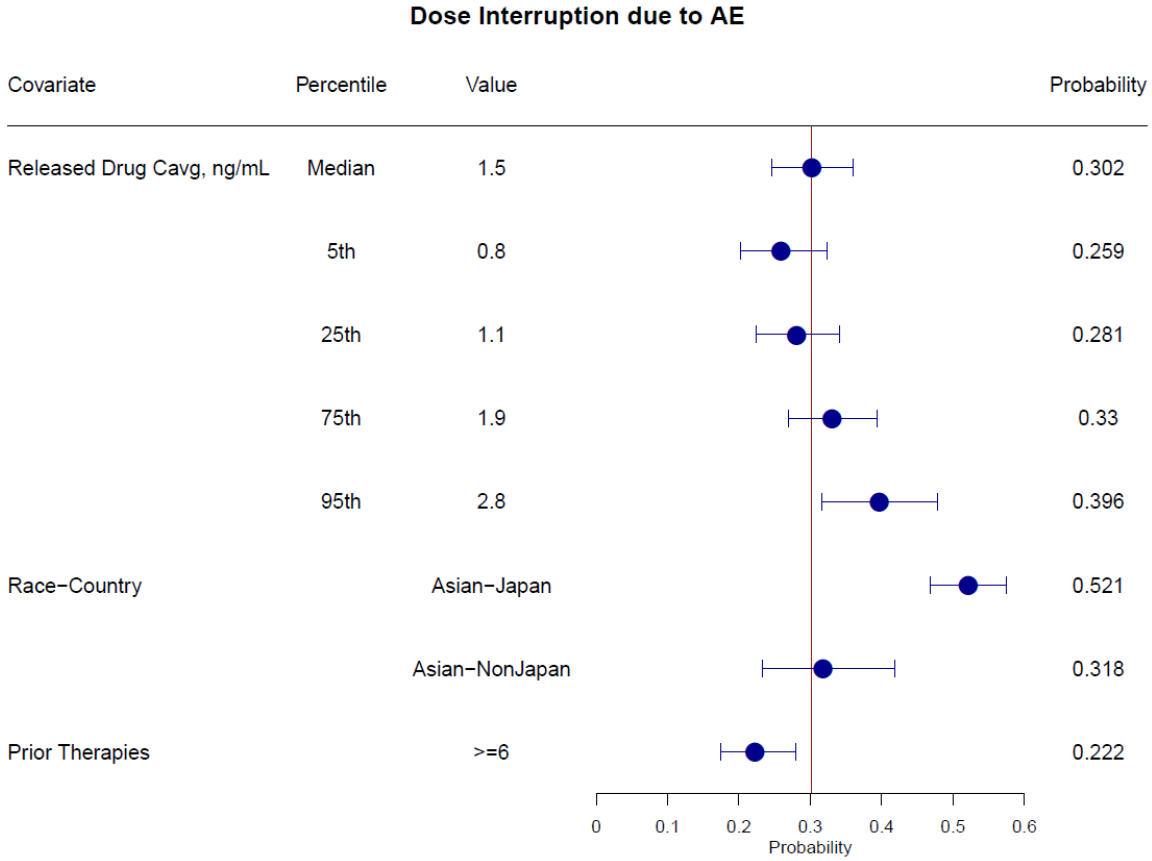
AE = adverse event; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, with HER2-status positive, weight <60 kg, <6 prior therapies, and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-13

図 2.7.2.3-23　投与延期（中断）に至った有害事象に対するロジスティック回帰



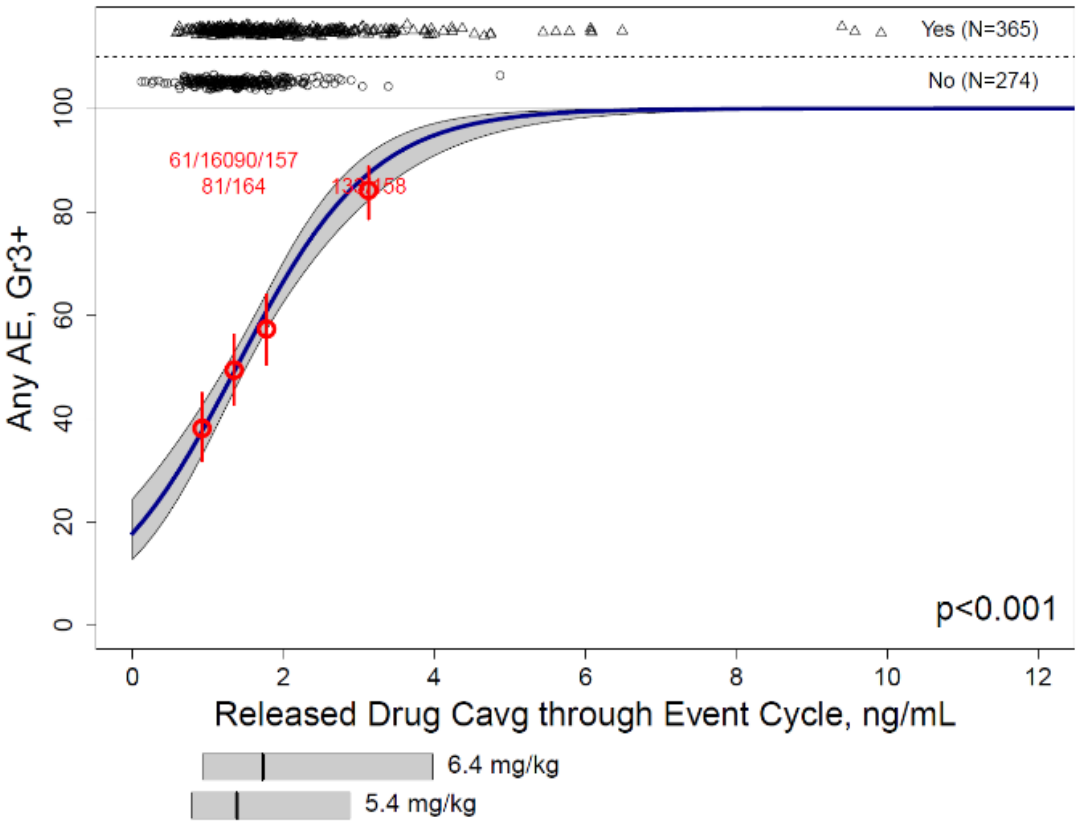
AE = adverse event; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience dose interruption associated with AEs.　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plot shows data for all dose groups.　Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg. The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-15

図 2.7.2.3-24　投与延期（中断）に至った有害事象の forest plot



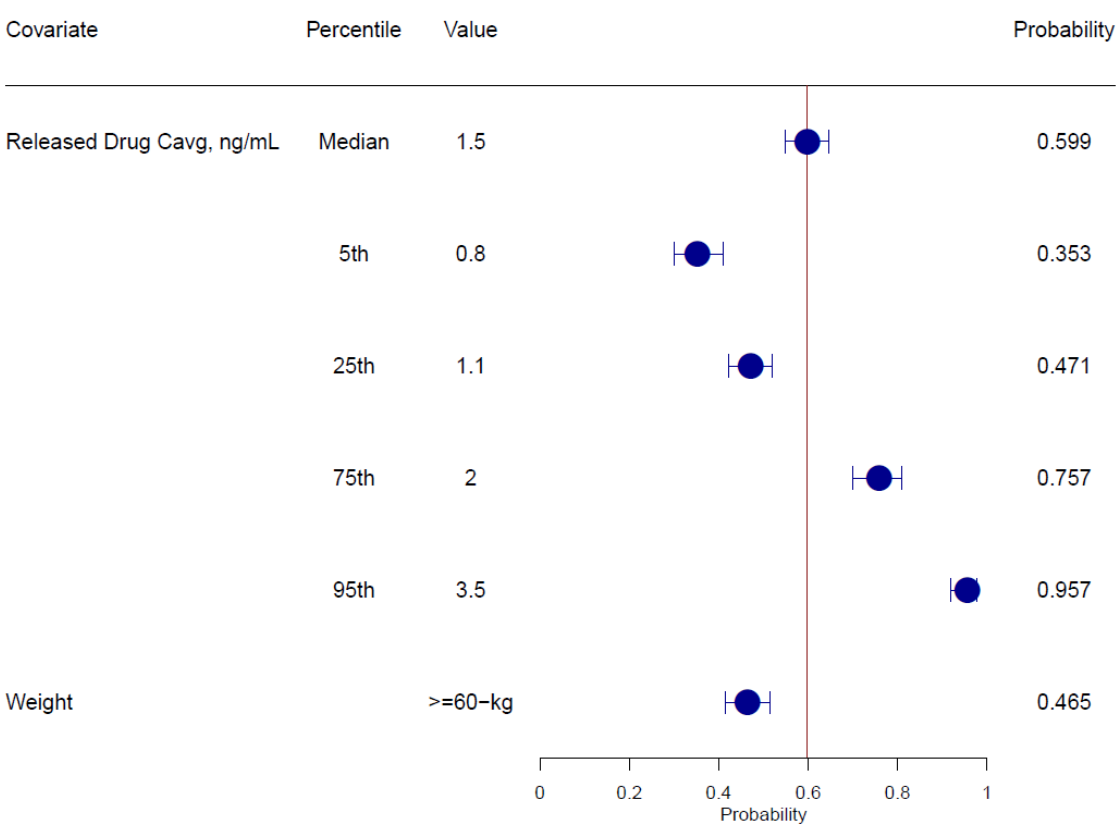
AE = adverse event; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian with <6 prior therapies and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-17

図 2.7.2.3-25　Grade 3 以上の有害事象に対するロジスティック回帰



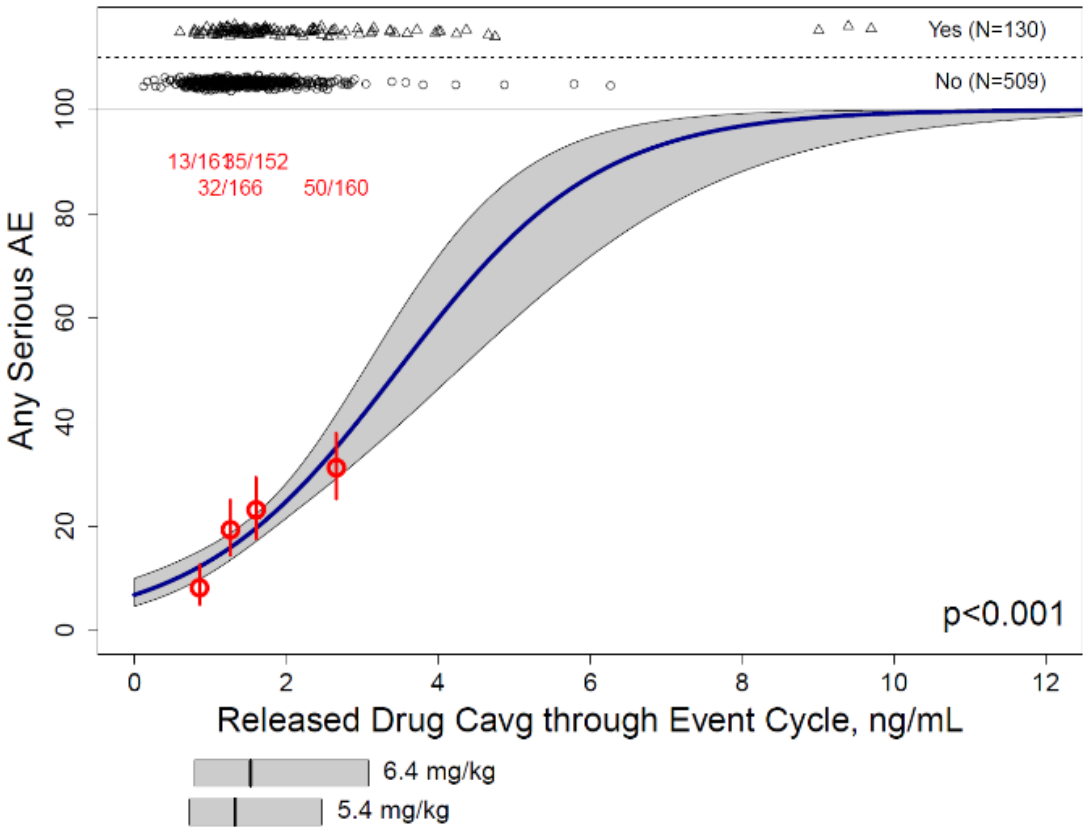
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience Grade 3+ AEs.　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plot shows data for all dose groups.　Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-19

図 2.7.2.3-26　Grade 3 以上の有害事象の forest plot



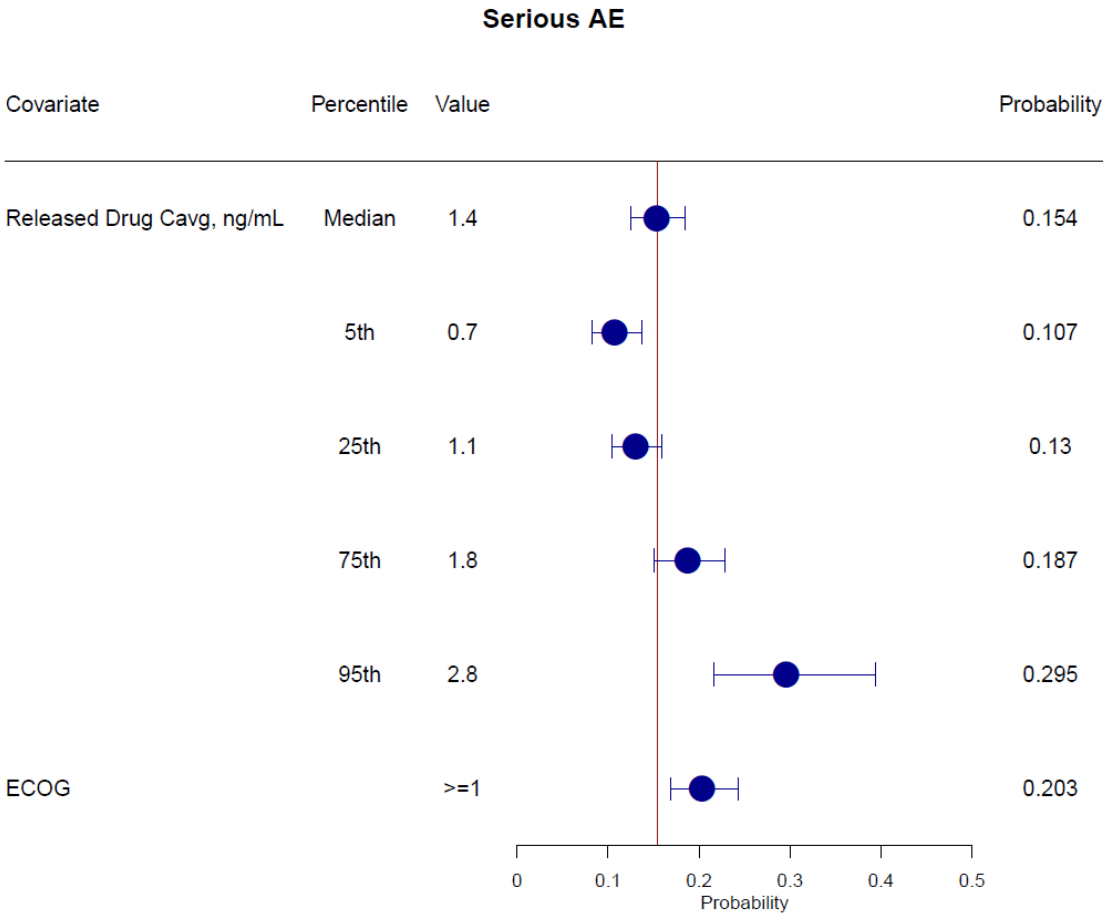
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who weighs <60 kg and with the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-21

図 2.7.2.3-27　重篤な有害事象に対するロジスティック回帰



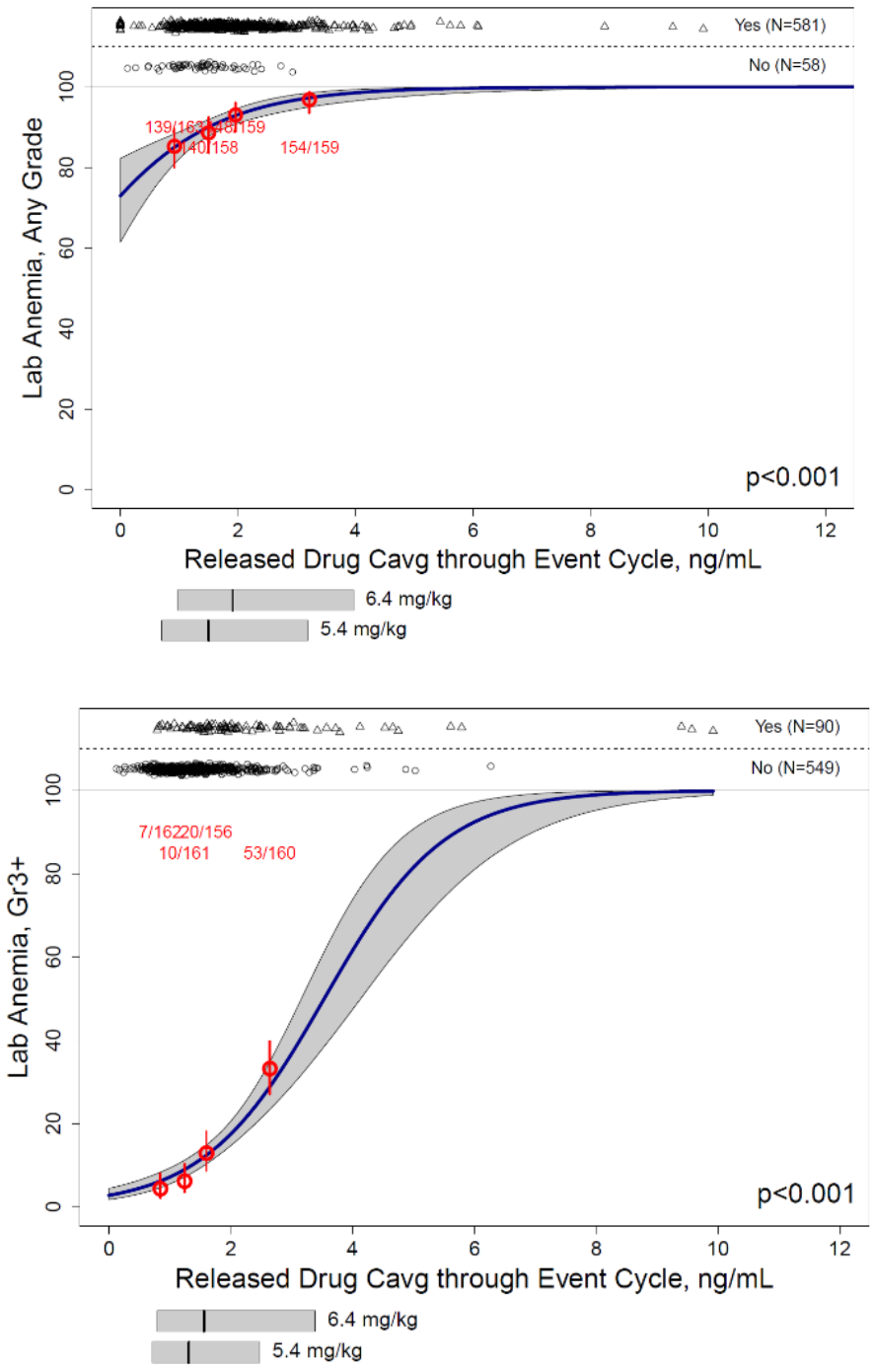
AE = adverse event; Released Drug = MAAA 1181a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience serious AEs.　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit. Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plot shows data for all dose groups. Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-23

図 2.7.2.3-28　重篤な有害事象の forest plot



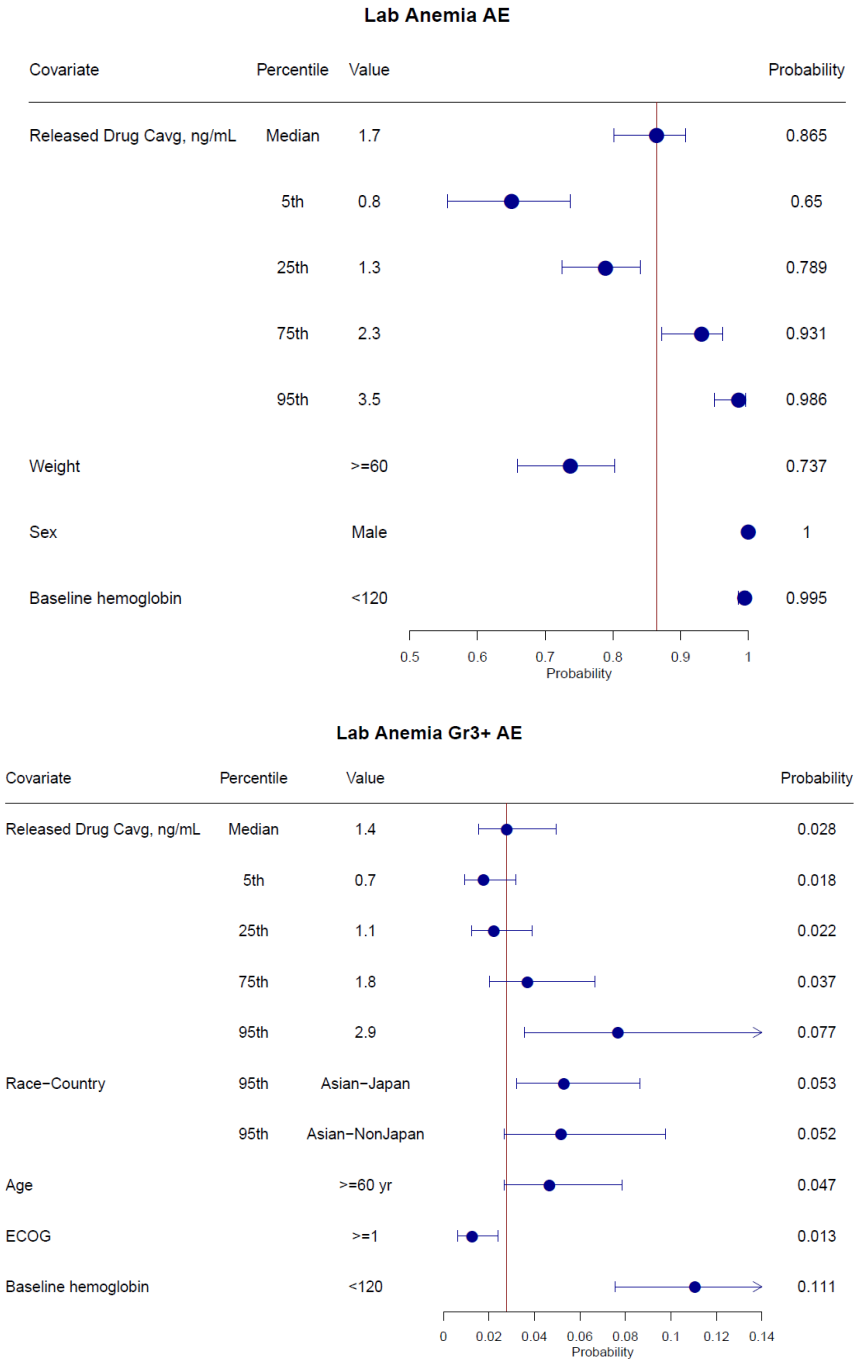
AE = adverse event; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, with ECOG PS score of 0 and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-25

図 2.7.2.3-29　貧血（全 Grade 及び Grade 3 以上）に対するロジスティック回帰



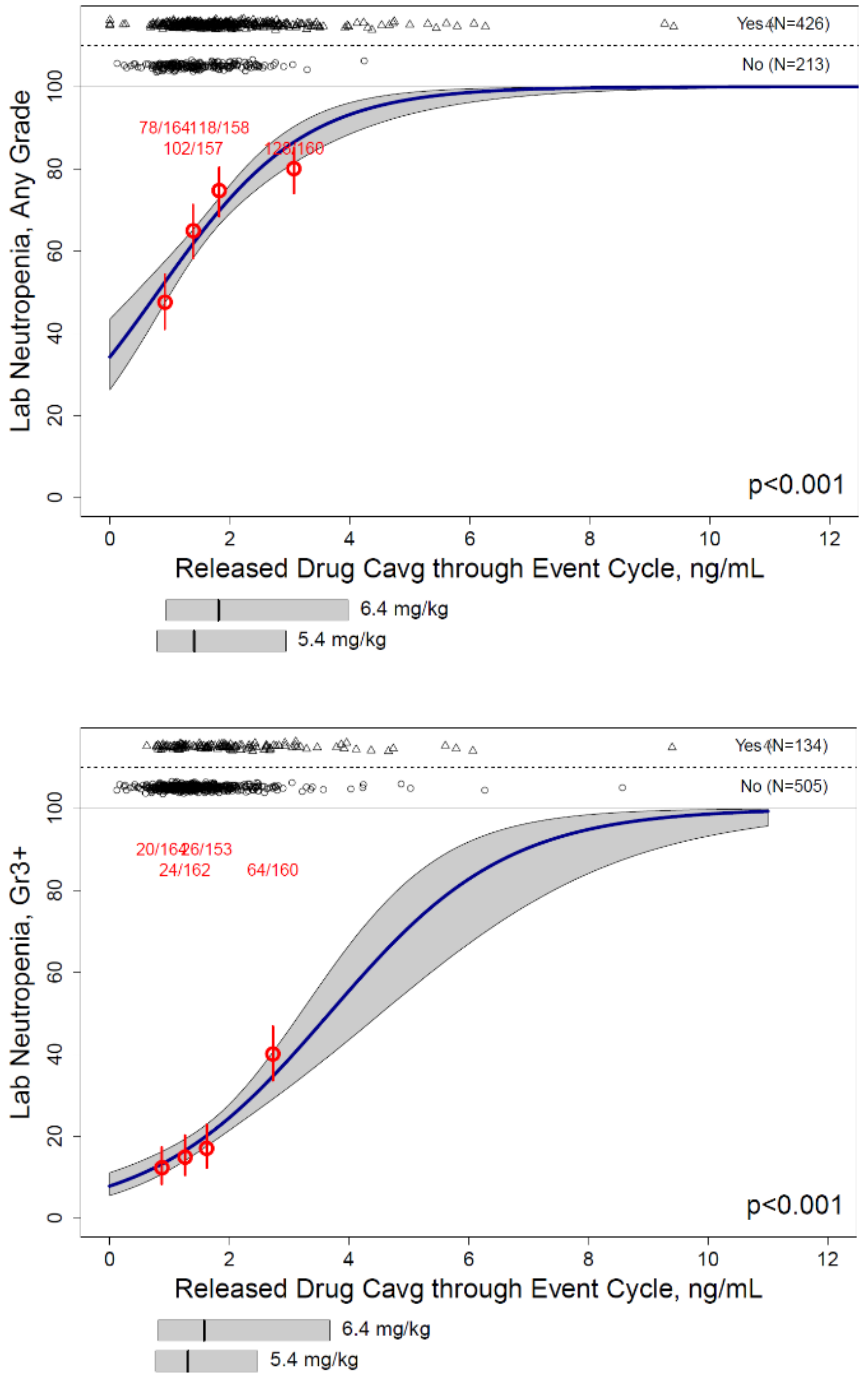
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plots show probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience anemia (Any Grade or Grade 3+).　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plots show data for all dose groups.　Horizontal bars below the plots illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg. The p values are for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-27

図 2.7.2.3-30　貧血（全 Grade 及び Grade 3 以上）の forest plot



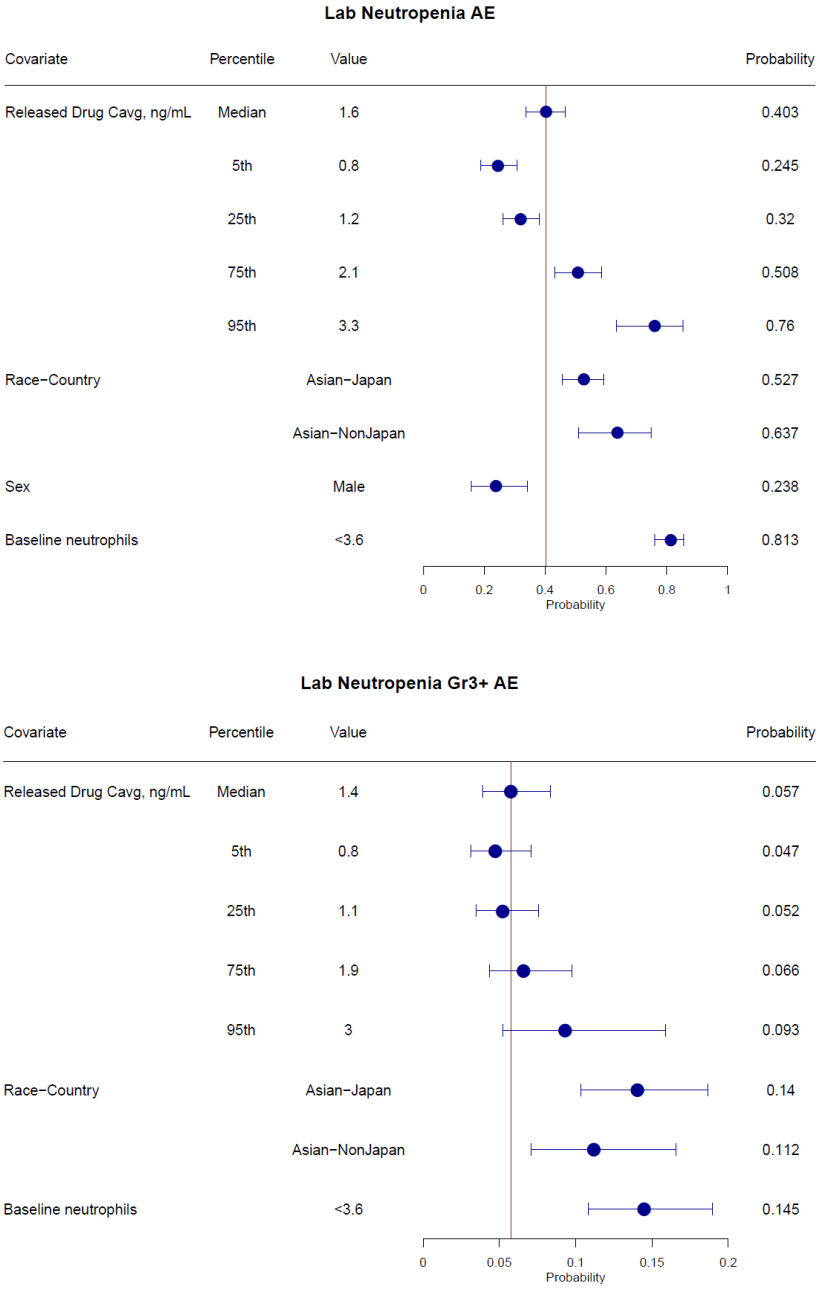
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　The arrow indicates the upper 90% CI exceeds the right boundary of the x-axis.　Vertical line for any Grade anemia corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who weighs <60 kg, female, with baseline hemoglobin ≥120 g/L, and the indicated median exposure.　The vertical line for Grade 3+ anemia corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian, aged <60 years, with ECOG PS score of 0, baseline hemoglobin ≥120 g/L, and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-29

図 2.7.2.3-31　好中球数減少（全 Grade 及び Grade 3 以上）に対するロジスティック回帰



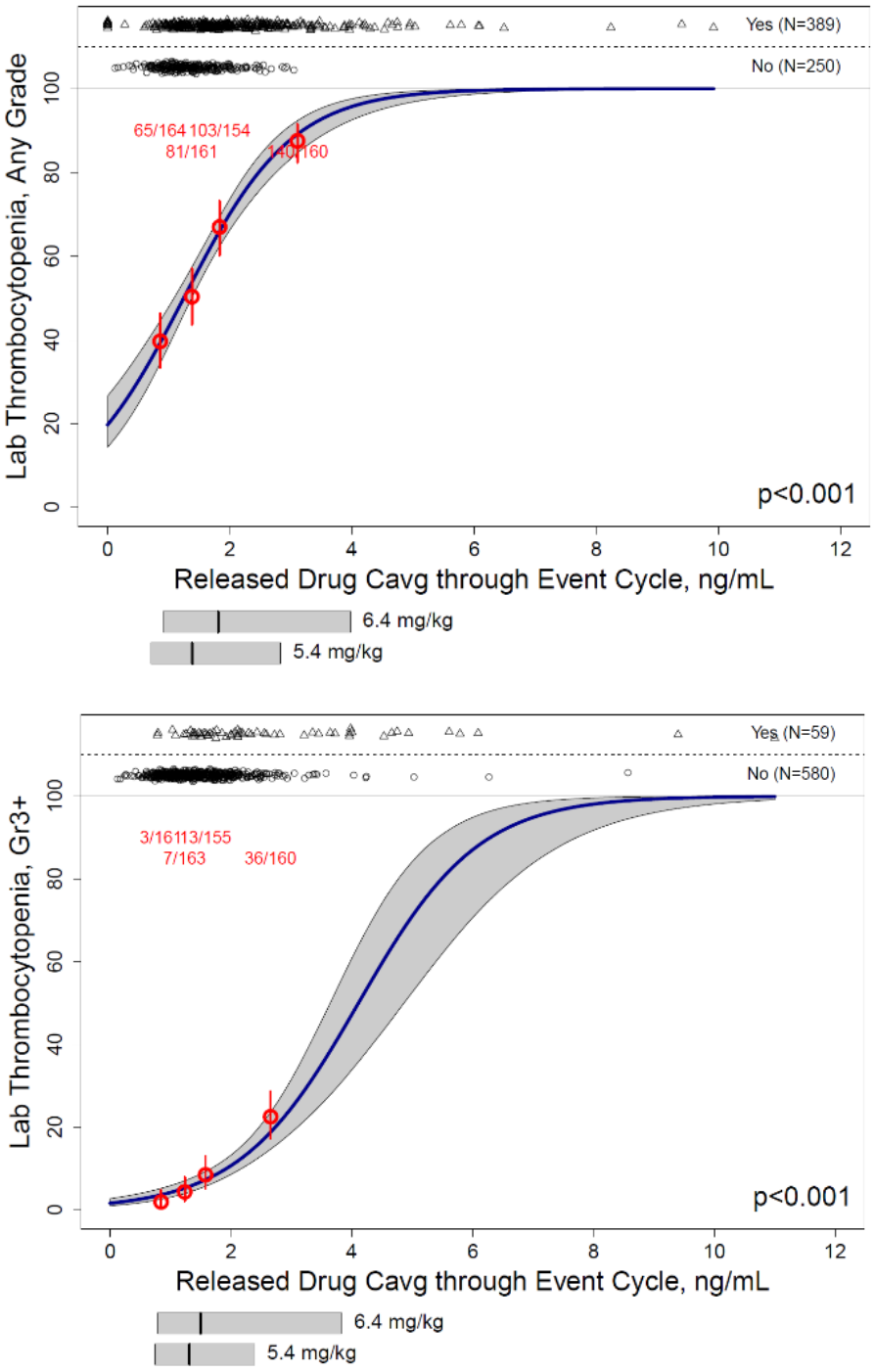
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure. Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience neutropenia (Any Grade or Grade 3+). Subjects are stratified into exposure quartiles. Red points are mean exposure and AE rate per quartile. Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate. Blue line is the linear logistic regression fit. Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit. The plot shows data for all dose groups. Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg. The p value is for the slope of the logistic regression fit
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-31

図 2.7.2.3-32　好中球数減少（全 Grade 及び Grade 3 以上）の forest plot



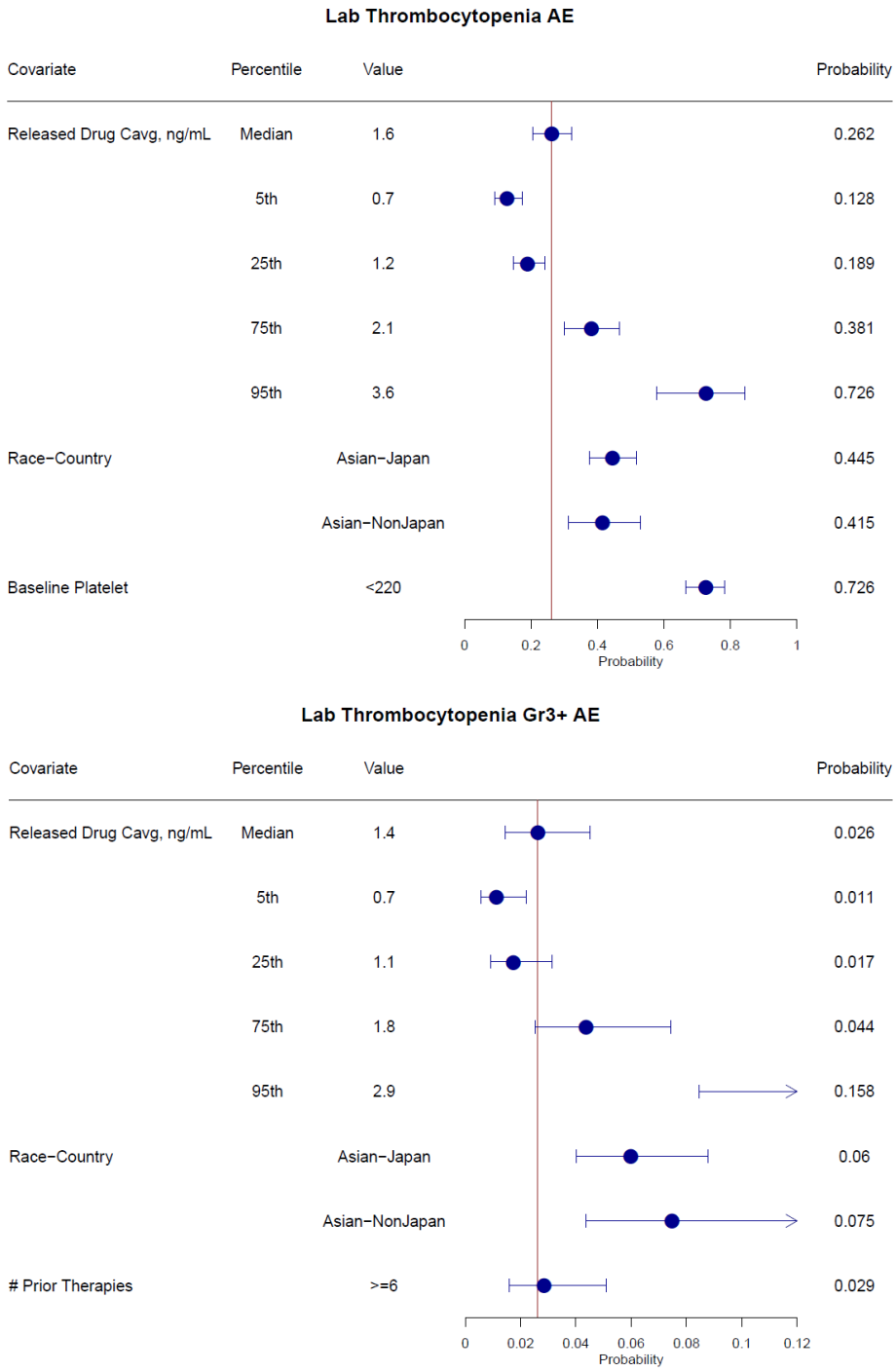
AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　Vertical line for any Grade neutropenia corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian with baseline neutrophils $<3.6\times10^9$/L and the indicated median exposure.　The vertical line for a Grade 3+ neutropenia is for the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian, weighs <60 kg, with baseline neutrophils $<3.6\times10^9$/L, and the indicated exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-33

図 2.7.2.3-33　血小板数減少（全 Grade 及び Grade 3 以上）に対するロジスティック回帰



AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Plots show probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience thrombocytopenia (any Grade or Grade 3+).　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plots show data for all dose groups.　Horizontal bars below the plots illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p values are for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-35

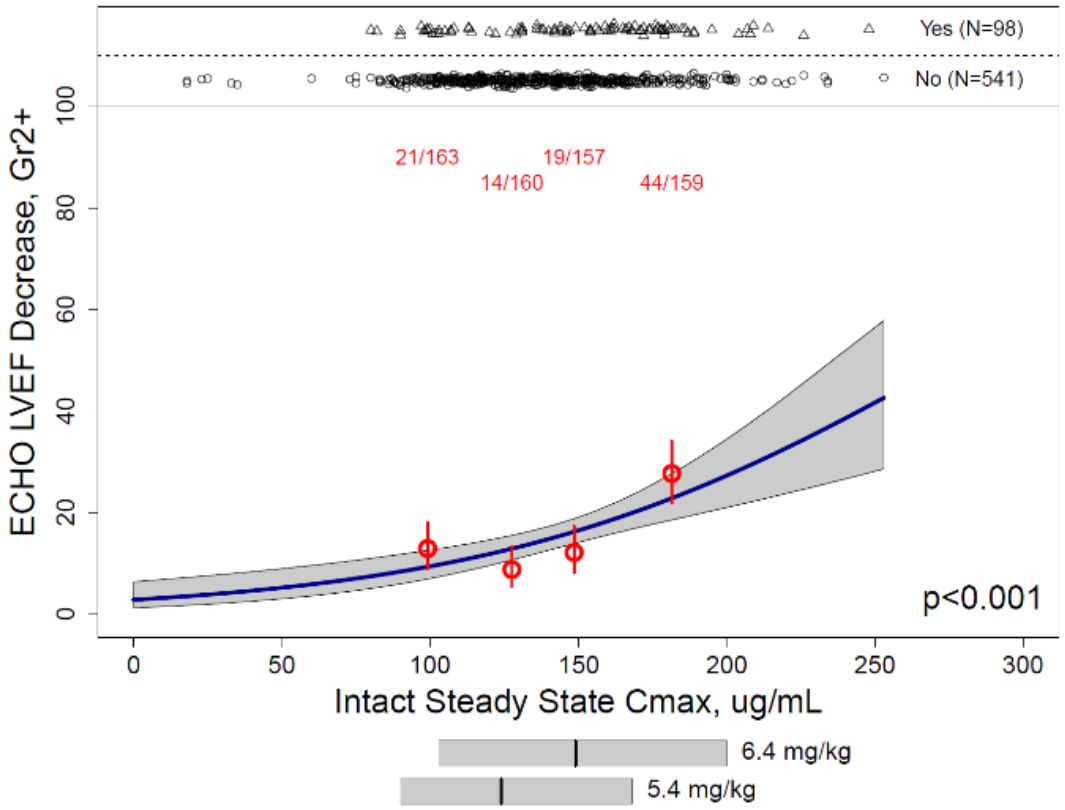
図 2.7.2.3-34　血小板数減少（全 Grade 及び Grade 3 以上）の forest plot



AE = adverse event; Gr3+ = Grade 3+; Lab = laboratory; Released Drug = MAAA-1181a.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　The arrow indicates the upper 90% CI exceeds the right boundary of the x-axis.　Vertical line for any Grade thrombocytopenia corresponds to the model-predicted probability for a typical subject, who is non-Asian with baseline platelets ≥200×10^9/L and the indicated median exposure.　The vertical line for Grade 3+ thrombocytopenia corresponds to model-predicted probability for a typical subject, who is a non-Asian with <6 prior therapies and the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-37

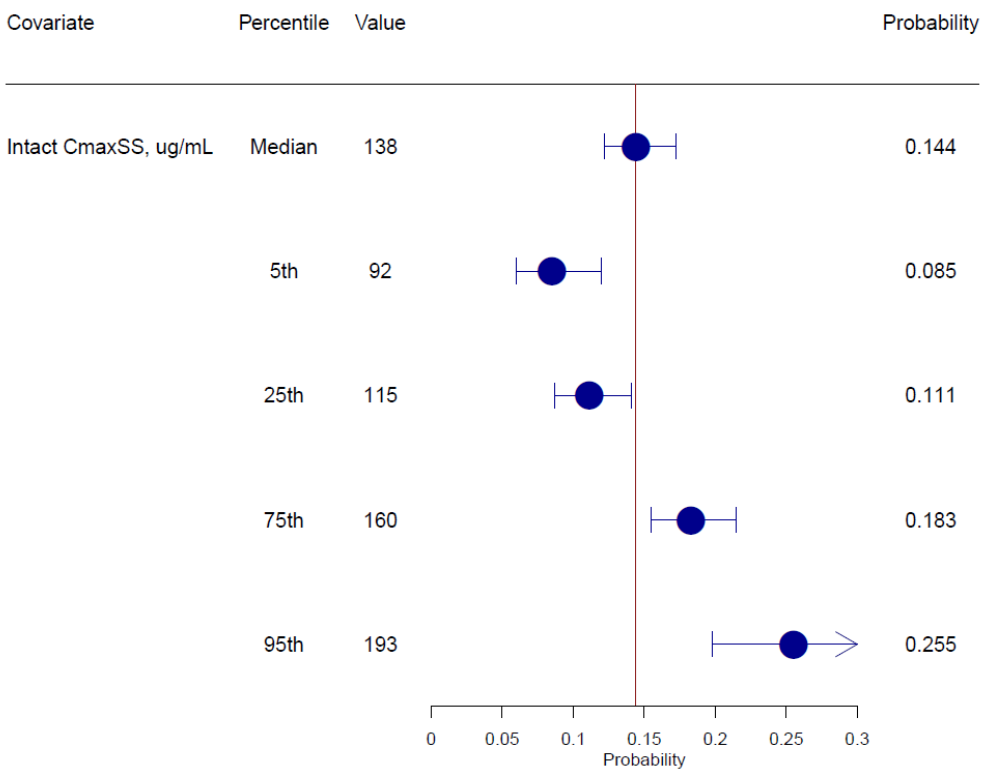
LVEF 低下に関しては統計学的に有意な共変量が選択されなかったため、基本モデルを最終モデルとした（図 2.7.2.3-35）。DS-8201a の Cmax,ss が LVEF 低下（Grade 2 以上）の発現率に及ぼす影響を forest plot で示した（図 2.7.2.3-36）。

図 2.7.2.3-35　LVEF 低下（Grade 2 以上）に対するロジスティック回帰



ECHO = echocardiography; Gr2+ = Grade 2+; Intact = DS-8201a.
Note: Plot shows probability of AE versus exposure.　Yes and No refer to if subjects experienced or did not experience LVEF decrease (Grade 2+ by ECHO).　Subjects are stratified into exposure quartiles.　Red points are mean exposure and AE rate per quartile.　Vertical red bars are 90% CIs of the AE rate.　Blue line is the linear logistic regression fit.　Gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit.　The plot shows data for all dose groups.　Horizontal bars below the plot illustrate the 5th, 50th, and 95th percentile of exposures for 2 selected dose groups of 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg.　The p-value is for the slope of the logistic regression fit.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-40

図 2.7.2.3-36　LVEF 低下（Grade 2 以上）の forest plot



CmaxSS = maximum serum concentration at steady state; ECHO = echocardiography; Intact = DS-8201a; LVEF = left ventricular ejection fraction.
Note: Dot and horizontal line corresponds to the probability estimate and 90% CI, respectively, for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty.　The arrow indicates the upper 90% CI exceeds the right boundary of the x-axis.　Vertical line corresponds to the model-predicted probability for a typical subject with the indicated median exposure.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-42

日本人の曝露は、非日本人（日本人以外のアジア人及び非アジア人）と類似していた（3.5）。しかし、安全性に対する曝露-反応解析の結果から、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、及び血液毒性の発現割合は、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 両方で日本人被験者では非アジア人被験者に比べて高頻度と推定された。全体として、日本人及び非日本人のすべての集団において 6.4 mg/kg 相当の曝露では 5.4 mg/kg に比べ数値的に高い発現割合が推定された（表 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-9　モデルから予測されたイベント発現割合

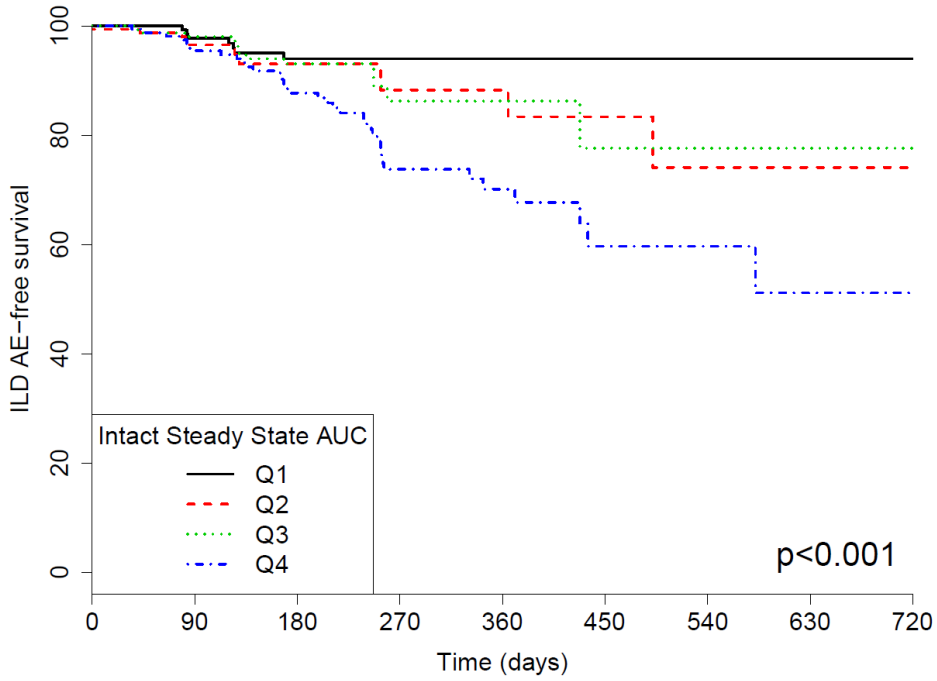
Dose	Race-Country	Model-Predicted Rate (%)				
		Discon. Associated with AE	Dose Interruption Associated with AE	Grade 3+ Anemia	Grade 3+ Neutropenia	Grade 3+ Thrombocytopenia
5.4 mg/kg	All Subjects	11.3	38.0	12.3	19.1	7.6
	Non-Asian	10.3	26.7	8.2	9.6	3.7
	Asian-Japan	14.2	49.7	15.5	26.4	10.0
	Asian-Non-Japan	3.4	28.0	12.4	20.0	10.0
6.4 mg/kg	All Subjects	14.4	39.9	15.7	22.4	10.5
	Non-Asian	12.7	28.4	10.2	10.5	4.8
	Asian-Japan	18.7	51.8	19.9	31.5	13.9
	Asian-Non-Japan	3.5	29.7	15.8	23.6	14.4

AE = adverse event; Discon. = discontinuation.
Note: Simulations are based on all subjects in the indicated race-country group, using subject-specific exposures and covariates.
Source: 5.3.5.3-1 Table 4-17, Table 4-25, Table 4-37, Table 4-41, Table 4-45

DS-8201a の曝露（AUCss）と ILD 発現割合（全 Grade）には統計学的に有意な関係が認められ（$P < 0.05$）、高曝露では ILD リスクが高かった。

曝露指標（DS-8201a の AUCss）に基づき四分位に分割した ILD（全 Grade）に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-37 に、曝露の四分位範囲ごとの Cox 回帰の結果を図 2.7.2.3-38（非アジア人）及び図 2.7.2.3-39（日本人）に示した。

図 2.7.2.3-37　曝露の四分位範囲により層別した ILD（全 Grade）の Kaplan-Meier 曲線

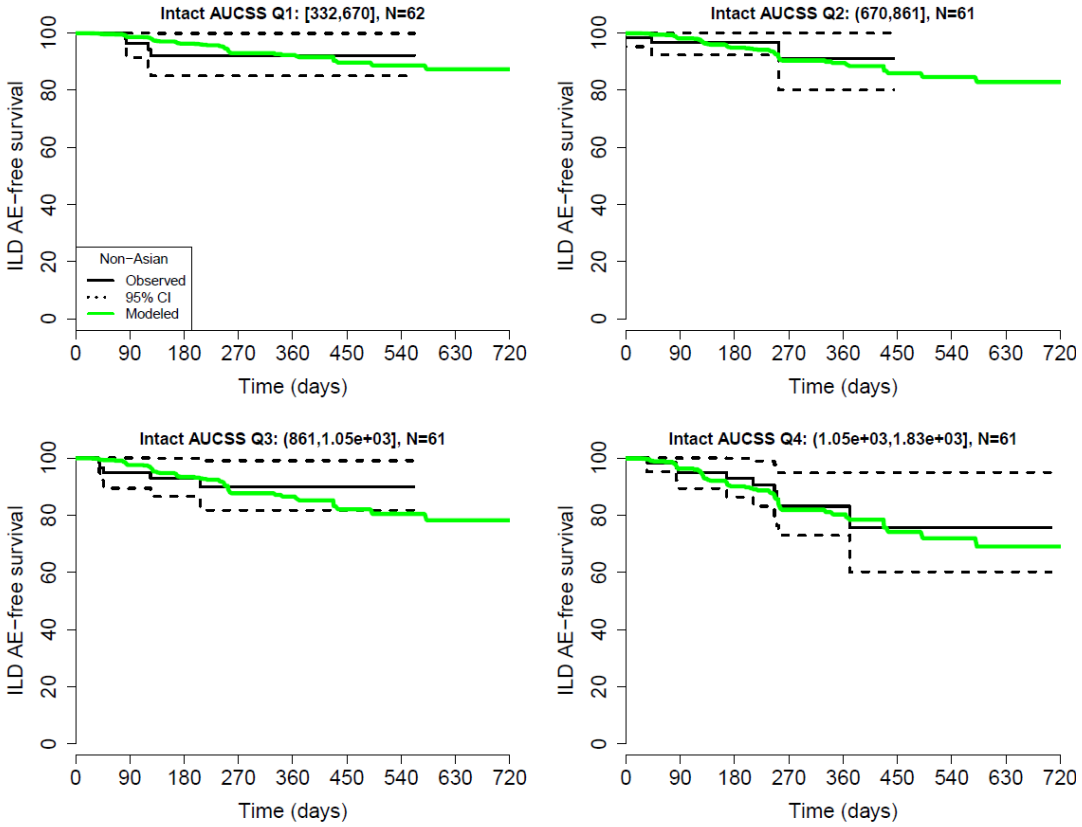


N at risk

Q1	160	121	81	38	24	14	10	6	3
Q2	160	124	80	31	20	12	9	6	3
Q3	159	137	89	29	16	7	7	5	4
Q4	160	143	105	65	34	12	10	6	3

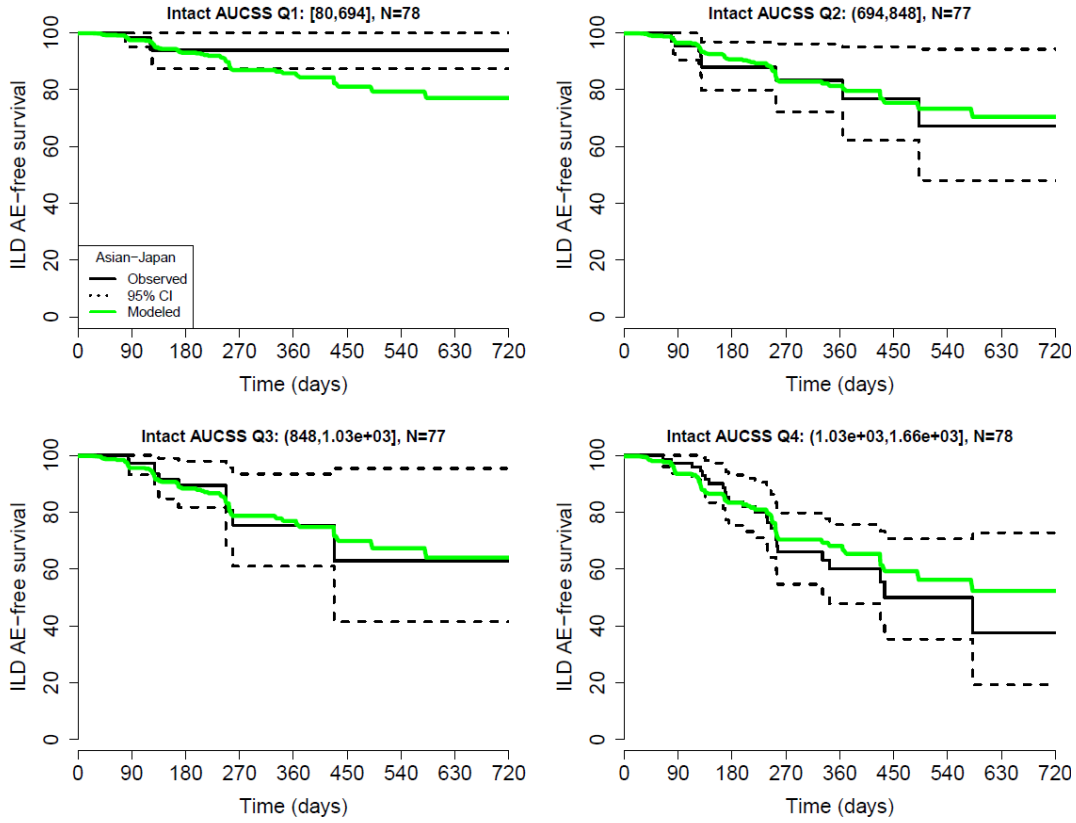
AE = adverse event; ILD = interstitial lung disease; Intact = DS-8201a; Q = quartile.
Note: The p-value is for a log-rank test.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-45

図 2.7.2.3-38　曝露の四分位範囲により層別した ILD（全 Grade）の Kaplan-Meier 曲線: 非アジア人



AE = adverse event; AUCSS = area under the serum concentration-time curve at steady state; ILD = interstitial lung disease; Intact = DS-8201a; Q = quartile.
Note: The exposure metric and exposure quartile are indicated in the title of each plot. The solid black line represents the survival curve estimated by the Kaplan-Meier method. The dashed lines are 95% confidence intervals. The solid green line represents the estimated survival curve estimated with multivariate Cox-regression.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-47

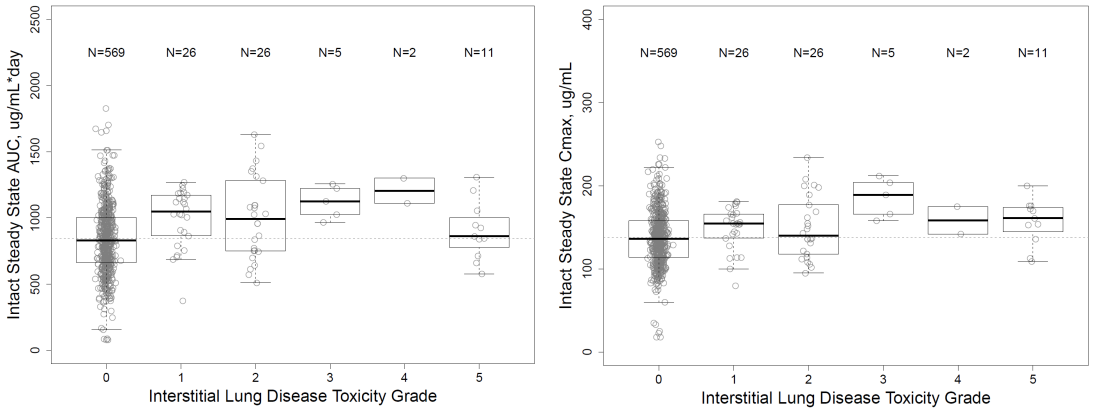
図 2.7.2.3-39　曝露の四分位範囲により層別した ILD（全 Grade）の Kaplan-Meier 曲線: 日本人



AE = adverse event; AUCSS = area under the serum concentration-time curve at steady state; ILD = interstitial lung disease; Intact = DS-8201a; Q = quartile.
Note: The exposure metric and exposure quartile are indicated in the title of each plot. The solid black line represents the survival curve estimated by the Kaplan-Meier method. The dashed lines are 95% confidence intervals. The solid green line represents the estimated survival curve estimated with multivariate Cox-regression.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-47

ILD の Grade ごとの DS-8201a の曝露を図 2.7.2.3-40 に示す。特に AUCss で、ILD 発現の有無と曝露に明確な関係性が確認された。

図 2.7.2.3-40　曝露と ILD Grade の関係



Intact = DS-8201a.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-51

5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与での ILD 発現割合（Grade3 以上及び全 Grade）について、モデルからの予測値を人種／実施国ごとに表 2.7.2.3-10 に示す。

表 2.7.2.3-10　モデルから予測された ILD（全 Grade 及び Grade 3 以上）発現割合

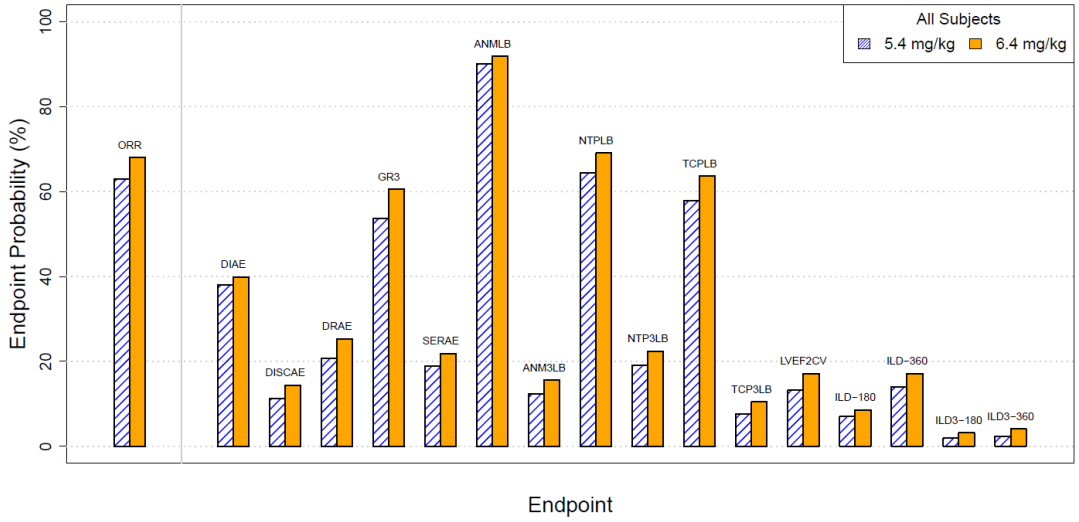
Adverse Event	Landmark	DS-8201a Dose	Race-Country	Rate of Adverse Event (%)	
				Estimate	90% CI
Any ILD	180-day	5.4 mg/kg	All Subjects	7.0	5.2, 7.8
			Non-Asian	5.7	3.5, 7.2
			Asian-Japan	9.6	7.2, 10.5
			Asian-Non-Japan	1.1	0.0, 2.6
		6.4 mg/kg	All Subjects	8.6	6.9, 9.6
			Non-Asian	7.1	4.6, 8.9
			Asian-Japan	11.8	9.3, 13
			Asian-Non-Japan	1.3	0.0, 3.3
	360-day	5.4 mg/kg	All Subjects	14.0	11.5, 15.6
			Non-Asian	11.5	7.8, 14.6
			Asian-Japan	19.2	15.7, 20.9
			Asian-Non-Japan	2.3	0.0, 5.7
		6.4 mg/kg	All Subjects	17.0	14.8, 19.2
			Non-Asian	14.3	10.2, 18.0
			Asian-Japan	23.1	19.9, 25.4
			Asian-Non-Japan	2.8	0.0, 7.2
ILD Grade 3+	180-day	5.4 mg/kg	All Subjects	1.9	1.3, 2.6
			Non-Asian	2.2	1.5, 2.9
			Asian-Japan	1.6	1.1, 2.3
			Asian-Non-Japan	1.8	1.2, 2.5
		6.4 mg/kg	All Subjects	3.2	2.0, 4.0
			Non-Asian	3.8	2.2, 4.8
			Asian-Japan	2.7	1.8, 3.5
			Asian-Non-Japan	3.0	1.9, 3.8
	360-day	5.4 mg/kg	All Subjects	2.4	1.7, 3.2
			Non-Asian	2.8	1.9, 3.6
			Asian-Japan	2.1	1.5, 2.9
			Asian-Non-Japan	2.3	1.6, 3.1
		6.4 mg/kg	All Subjects	4.0	2.6, 5.1
			Non-Asian	4.9	2.9, 6.1
			Asian-Japan	3.5	2.3, 4.4
			Asian-Non-Japan	3.8	2.5, 4.9

ILD = interstitial lung disease.
Note: Simulations were based on all subjects in the indicated race-country group, using subject-specific exposures and covariates. The 90% CI was based on model uncertainty and covariate variability.
Source: 5.3.5.3-1 Table 4-52

3.6.3　曝露-反応解析の要約と結論

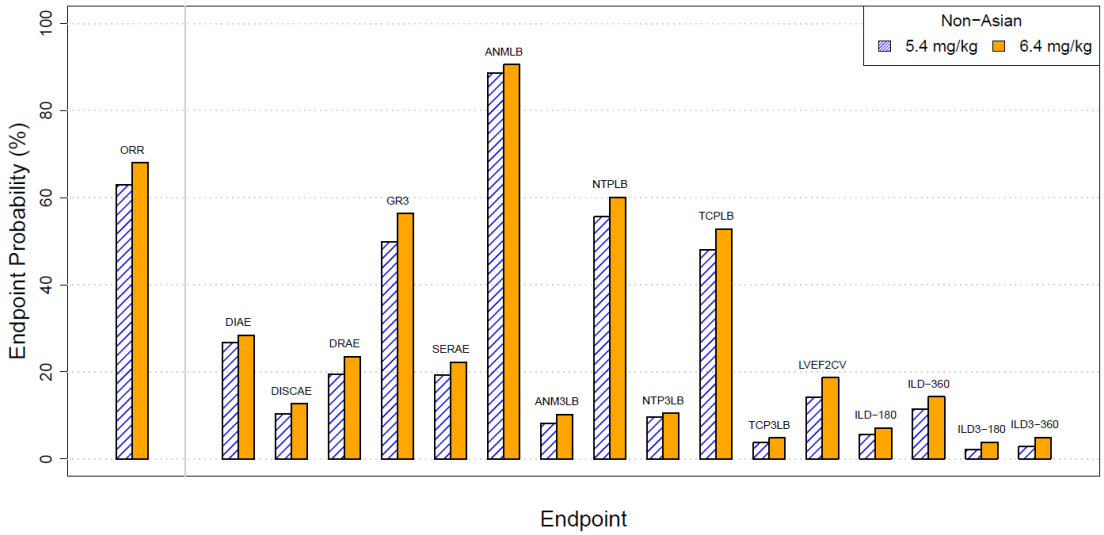
最終モデルに基づき予測した有効性及び安全性エンドポイントの発現割合を全集団について図 2.7.2.3-41 に、非アジア人について図 2.7.2.3-42 に、日本人について図 2.7.2.3-43 に、日本人以外のアジア人について図 2.7.2.3-44 に要約する。

図 2.7.2.3-41　モデルから予測した有効性及び安全性エンドポイントの発現割合: 全集団



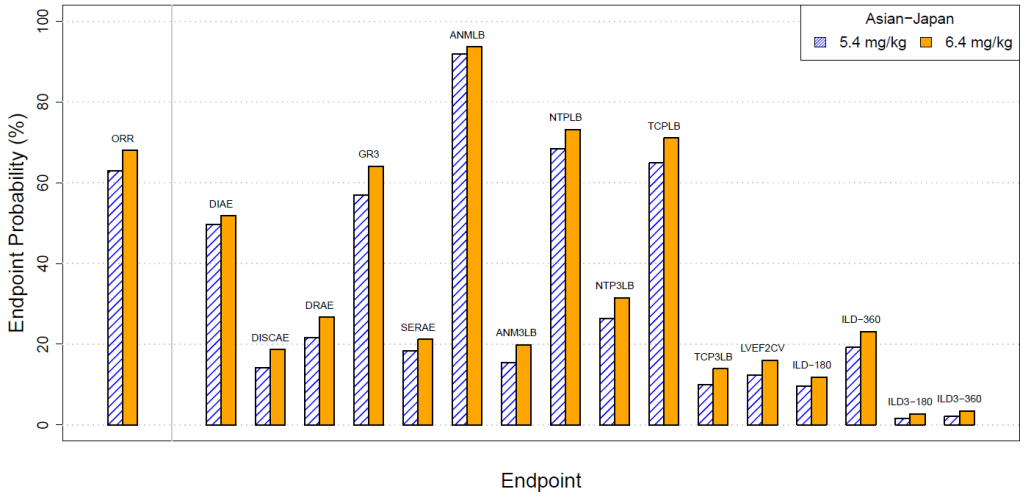
AE = adverse event; ANMLB = any anemia; ANM3LB = Grade 3+ anemia; DIAE = dose interruption associated with AE; DISCAE = discontinuation associated with AE; DRAE = dose reduction associated with AE; GR3 = Grade 3+ AE; ILD-180 = any interstitial lung disease event for 180 days; ILD-360 = any interstitial lung disease event for 360 days; ILD3-180 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 180 days; ILD3-360 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 360 days; LVEF2CV = left ventricular ejection fraction decrease Grade 2+ by echocardiogram; NTPLB = any neutropenia; NTP3LB = Grade 3+ neutropenia; SERAE = serious adverse events; TCPLB = any thrombocytopenia; TCP3LB = Grade 3+ thrombocytopenia.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-52

図 2.7.2.3-42　モデルから予測した有効性及び安全性エンドポイントの発現割合: 非アジア人



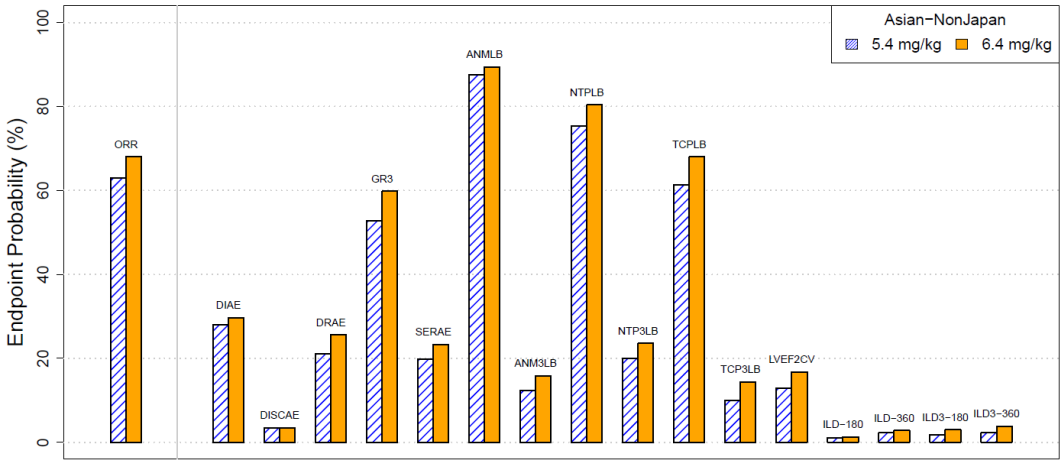
AE = adverse event; ANMLB = any anemia; ANM3LB = Grade 3+ anemia; DIAE = dose interruption associated with AE; DISCAE = discontinuation associated with AE; DRAE = dose reduction associated with AE; GR3 = Grade 3+ AE; ILD-180 = any interstitial lung disease event for 180 days; ILD-360 = any interstitial lung disease event for 360 days; ILD3-180 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 180 days; ILD3-360 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 360 days; LVEF2CV = left ventricular ejection fraction decrease Grade 2+ by echocardiogram; NTPLB = any neutropenia; NTP3LB = Grade 3+ neutropenia; SERAE = serious adverse events; TCPLB = any thrombocytopenia; TCP3LB = Grade 3+ thrombocytopenia.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-53

図 2.7.2.3-43　モデルから予測した有効性及び安全性エンドポイントの発現割合: 日本人



AE = adverse event; ANMLB = any anemia; ANM3LB = Grade 3+ anemia; DIAE = dose interruption associated with AE; DISCAE = discontinuation associated with AE; DRAE = dose reduction associated with AE; GR3 = Grade 3+ AE; ILD-180 = any interstitial lung disease event for 180 days; ILD-360 = any interstitial lung disease event for 360 days; ILD3-180 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 180 days; ILD3-360 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 360 days; LVEF2CV = left ventricular ejection fraction decrease Grade 2+ by echocardiogram; NTPLB = any neutropenia; NTP3LB = Grade 3+ neutropenia; SERAE = serious adverse events; TCPLB = any thrombocytopenia; TCP3LB = Grade 3+ thrombocytopenia.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-54

図 2.7.2.3-44　モデルから予測した有効性及び安全性エンドポイントの発現割合:
日本人以外のアジア人



AE = adverse event; ANMLB = any anemia; ANM3LB = Grade 3+ anemia; DIAE = dose interruption associated with AE; DISCAE = discontinuation associated with AE; DRAE = dose reduction associated with AE; GR3 = Grade 3+ AE; ILD-180 = any interstitial lung disease event for 180 days; ILD-360 = any interstitial lung disease event for 360 days; ILD3-180 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 180 days; ILD3-360 = Grade 3+ interstitial lung disease event for 360 days; LVEF2CV = left ventricular ejection fraction decrease Grade 2+ by echocardiogram; NTPLB = any neutropenia; NTP3LB = Grade 3+ neutropenia; SERAE = serious adverse events; TCPLB = any thrombocytopenia; TCP3LB = Grade 3+ thrombocytopenia.
Source: 5.3.5.3-1 Figure 4-55

3.6.3.1　曝露-反応解析の結論

有効性

- 奏効率は DS-8201a の Cavg と統計学的に有意に相関していた（$P = 0.028$）。統計学的に有意な共変量は検出されなかった。
- 5.4 mg/kg から 6.4 mg/kg 相当の曝露範囲で奏効率に 4.6%の差分が認められた。
- PFS 及び奏効期間に対して統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。この理由として、現時点のデータセットに打ち切り被験者が多く、結果として各曝露群でイベント数が少なかったことが考えられる。

安全性

- すべての安全性エンドポイントに曝露-反応関係があり、6.4 mg/kg では 5.4 mg/kg に比べて高頻度の発現割合を示した。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD（全 Grade）は DS-8201a の AUCss と統計学的に有意に相関した。Grade 3 以上の ILD 及び LVEF 低下（Grade 2 以上）は DS-8201a の Cmax,ss と、その他の安全性エンドポイントは MAAA-1181a の Cavg と有意に相関した。
- 実施国及び人種間で曝露は類似しているにも関わらず、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、ILD（全 Grade）及び血液毒性（貧血、血小板数減少及び好中球数減少）の発現割合は、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれの用量でも非アジア人に比べて日本人で高かった。その他の有害事象（重篤な有害事象、LVEF 低下、及び ILD 発現（Grade3 以上）は日本人と非アジア人で同様であった。
- これらの結果は HER2 陽性乳癌患者に対する推奨用量として 5.4 mg/kg を支持するものであった。

3.7　QTc 間隔に及ぼす影響

J102 試験で、DS-8201a 6.4 mg/kg 投与したとき、Cycle 1 及び Cycle 3 で評価したすべての時点で、ΔQTcF の両側 90% CI の上限は陰性判定基準の 10 ms 未満であり、QT 延長は認められなかった。

Cycle 1 及び Cycle 3 の ΔQTcF は、DS-8201a 及び MAAA-1181a の血清中濃度の増加に伴ってわずかに増加する傾向が認められた。また、DS-8201a 及び MAAA-1181a の Cycle1 及び Cycle 3 の Cmax（平均値）での ΔQTcF の予測値の両側 90% CI の上限は、それぞれ 3.8 及び 3.9 ms、5.3 及び 2.7 ms であり、いずれの Cycle でも 10 ms 未満であった。

以上の結果から、いずれの評価時点でも ΔQTcF の両側 90% CI 上限は 10 ms を下回っており、血清中 DS-8201a 及び MAAA-1181a 濃度増加に伴う ΔQTcF 増加が認められたものの、各 Cycle の DS-8201a 及び MAAA-1181a の Cmax の平均値での ΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms を超えなかった。また、検討した薬物濃度範囲で ΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms 未満であり、DS-8201a が QTc 間隔に対して臨床的意義のある影響を示さないことが

確認された。

3.8　Model-Based Meta Analysis

トラスツズマブ及び化学療法を受けたことのある 2 次治療以降の HER2 陽性進行性又は転移性乳癌患者での奏効率、PFS 中央値、及び全生存期間（overall survival: OS）中央値を定量的に評価することを目的に、Model-based meta analysis（MBMA）を実施した。

これらの解析の詳細は報告書（5.3.5.3-5）に記載した。以下に簡単な要約を示す。

文献レビュー及び解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses（PRISMA）ガイドラインに従って実施された。主要な情報源は PubMed であり、以前にトラスツズマブ及びタキサン／化学療法を受けた HER2 陽性進行性又は転移性乳癌患者の治療に関するプロスペクティブ又はレトロスペクティブ試験の報告を検索した。副次的な情報源として、臨床試験登録（ClinicalTrials.gov 等）、学会議事録、及び承認薬の資料に関する FDA のウェブサイトを用いた。

線形混合効果ロジスティック回帰を奏効率に対して、線形混合効果回帰を PFS 中央値及び OS 中央値に対して実施した。探索的な共変量として ECOG PS、年齢、以前の化学療法の回数、プロゲステロン及びエストロゲン受容体の発現状況、並びに中枢神経系／内臓障害を候補とした。

合計 258 報の文献がレビュー対象となり、うち 64 試験がデータ抽出対象として選択された。37 試験の 48 治療群から合計 8827 名の被験者が奏効率、PFS 中央値、及び OS 中央値の解析対象として選択された。評価項目ごとの被験者数を表 2.7.2.3-11 に要約する。

表 2.7.2.3-11　評価項目ごとの被験者数

Variable	ORR	Median PFS	Median OS	Total
# Subjects	3878	8457	7963	8827
# Arms	40	43	36	48
# Studies	31	32	30	37

ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.
Source: 5.3.5.3-5 Table 4-3

解析の過程で、奏効率に対するロジスティックモデル、並びに PFS 中央値及び OS 中央値の対数変換値に対する線形回帰モデルで、共変量を切片、傾き、及び試験間変動に対して評価した。奏効率に対して評価された共変量は、いずれも統計学的に有意とならなかった。OS 中央値と ECOG PS が 0 の被験者の割合に統計学的に有意な関係が確認され、ECOG PS が 0 の被験者の割合が大きいほど OS 中央値が長かった。

以前に受けた化学療法数の中央値、エストロゲン受容体陽性又はプロゲステロン受容体陽性被験者の割合、中枢神経系障害及び内臓障害も共変量候補として評価したが、いずれも欠損が多く検討するのに十分ではなかった。

トラスツズマブ及びタキサン又は化学療法を受けたことのある 2 次治療以降の HER2 陽性進行性又は転移性乳癌患者での奏効率、PFS 中央値及び OS 中央値の予測値と 95%予測区間

を表 2.7.2.3-12 に示す。

表 2.7.2.3-12　MBMA に基づくトラスツズマブ及びタキサン又は化学療法を受けたことのある 2 次治療以降の HER2 陽性進行性又は転移性乳癌患者での奏効率、PFS 中央値、及び OS 中央値

Endpoint	Covariates	Covariate Value	Modeled Response [95% PI]
ORR (%)	None	--	25.5 [17.1, 36.1]
Median PFS (mo)	None	--	5.8 [3.2, 10.5]
Median OS (mo)	None	--	20.0 [9.1, 44.2]
Median OS (mo)	ECOG PS 0 (%)	20	11.9 [7.0, 20.5]
Median OS (mo)	ECOG PS 0 (%)	40	16.1 [9.4, 27.6]
Median OS (mo)	ECOG PS 0 (%)	60	21.7 [12.7, 37.3]
Median OS (mo)	ECOG PS 0 (%)	80	29.4 [17.1, 50.4]

ECOG PS 0 = Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0; MBMA = model-based meta-analysis; mo = months; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PI = prediction interval.
Source: 5.3.5.3-5 Table 4-12

入手可能な文献によると、T-DM1 治療歴のある被験者及び 3 次治療以降の被験者での奏効率、PFS 中央値、及び OS 中央値は MBMA に基づく 2 次治療以降の集団での推定値と類似していた。

MBMA による奏効率の推定値（25.5%）は有効性に関する併合解析及び曝露-反応解析に基づく DS-8201a 5.4 mg/kg 投与後の奏効率（それぞれ 58.3%及び 62.9%）より低いことが示された。

3.9　日本人と外国人の比較

3.9.1　薬物動態

3.9.1.1　ノンコンパートメントモデル解析による比較

J101 試験及び併合解析（J101 試験及び U201 試験）の乳癌患者のデータを用いて、日本人と非日本人（日本人以外のアジア人及びその他）の DS-8201a、MAAA-1181a、及び総抗 HER2 抗体の PK を比較した。

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の DS-8201a の PK は日本人と非日本人で類似していた。DS-8201a の Tmax の中央値は約 2 時間、t1/2 の平均値は約 6 日であり、日本人と非日本人で同程度であった（表 2.7.2.2-11）。DS-8201a の Cmax 及び AUClast の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった（表 2.7.2.3-13）。

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の総抗 HER2 抗体の PK は日本人と非日本人で類似していた。総抗 HER2 抗体の Tmax の中央値及び t1/2 の平均値は、DS-8201a と同様に約 2 時間及び約 6 日であった（表 2.7.2.2-12）。総抗 HER2 抗体の Cmax 及び AUClast の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった（表 2.7.2.3-14）。

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、初回投与後の MAAA-1181a の PK は日本人と非日本人で類似していた。MAAA-1181a の Tmax の中央値は日本人で約 7 時間、非日本

人で約 4 時間、t1/2 の平均値は日本人及び非日本人で DS-8201a と同程度（約 6 日）であった（表 2.7.2.2-13）。MAAA-1181a の Cmax 及び AUClast の平均値は、日本人と非日本人で概ね同程度であった（表 2.7.2.3-15）。

表 2.7.2.3-13　Cycle 1 での DS-8201a の PK パラメータ（実施国別）

Dose (mg/kg)	Country	Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUC21d (μg·d/mL)		Ctrough (μg/mL)	
		N		N		N		N		N	
5.4	Japan	51	121 (25.6)	51	3.82 (0.05-7.01)	51	563 (134)	45	585 (146)	49	5.80 (2.87)
	Asian non-Japan	33	118 (23.4)	33	3.84 (0.02, 7.01)	33	551 (144)	28	569 (158)	31	4.96 (2.36)
	Rest of the world	148	127 (36.2)	148	2.00 (0.02-167)	148	537 (176)	117	569 (177)	135	5.51 (6.14)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.5.1

表 2.7.2.3-14　Cycle1 での総抗 HER2 抗体の PK パラメータ（実施国別）

Dose (mg/kg)	Country	Cmax (μg/mL)		Tmax (h)		AUClast (μg·d/mL)		AUC21d (μg·d/mL)		Ctrough (μg/mL)	
		N		N		N		N		N	
5.4	Japan	51	120 (28.2)	51	4.01 (0.05-7.13)	51	696 (243)	43	702 (223)	49	10.2 (8.00)
	Asian non-Japan	33	113 (23.7)	33	3.79 (0.02, 6.79)	33	664 (223)	29	762 (302)	31	11.0 (9.36)
	Rest of the world	148	130 (38.4)	148	1.50 (0.02-311)	148	730 (360)	124	799 (422)	131	14.8 (15.3)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.5.2

表 2.7.2.3-15　Cycle1 での MAAA-1181a の PK パラメータ（実施国別）

Dose (mg/kg)	Country	Cmax (ng/mL)		Tmax (h)		AUClast (ng·d/mL)		AUC21d (ng·d/mL)		Ctrough (ng/mL)	
		N		N		N		N		N	
5.4	Japan	51	7.32 (2.87)	51	6.90 (3.53-23.8)	51	31.2 (8.61)	32	32.3 (8.12)	50	0.289 (0.138)
	Asian non-Japan	33	6.39 (3.87)	33	6.77 (3.74-7.18)	33	27.0 (14.4)	13	28.5 (15.6)	32	0.226 (0.122)
	Rest of the world	148	8.89 (6.63)	148	6.74 (0.24-166.51)	148	33.0 (20.3)	64	34.8 (19.6)	144	0.263 (0.297)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.5.3

3.9.1.2　母集団薬物動態解析による比較

日本人及び非日本人の DS-8201a 及び MAAA-1181a の曝露を PPK 解析で比較した。

PPK 解析で、DS-8201a のクリアランスと末梢の分布容積に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として実施国が選択されたが、日本人の非日本人被験者に対する AUC 比は 0.8～1.25 の範囲内であった。また、実施国（日本及び非日本）は MAAA-1181a の PK に及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与したとき、個別 post hoc 推定値に基づく日本人での定常状態の DS-8201a の曝露（Cmin,ss、Cmax,ss、及び AUCss）は、非日本人（日本以外のアジア人及びその他）と同程度であり、その比は 0.931～1.06 であった（5.3.3.5-1）。

同様に、日本人での定常状態の MAAA-1181a の曝露（Cmin,ss、Cmax,ss、及び AUCss）は、非日本人と同程度であり、その比は 0.965～1.08 であった（5.3.3.5-1）。

3.9.2　曝露-反応関係

3.9.2.1　有効性の曝露-反応関係

有効性（奏効率）の曝露-反応関係に及ぼす実施国（日本及び非日本）の影響を検討した結果、実施国は統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

3.9.2.2　安全性の曝露-反応関係

安全性（治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、及び ILD 及び LVEF 低下）の曝露-反応関係に及ぼす人種／実施国（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）の影響を検討した。

共変量探索の結果、治験薬の減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、貧血（全 Grade）、ILD（Grade 3 以上）、及び LVEF 低下の曝露-反応関係に人種／実施国は統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

一方、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与延期（中断）に至った有害事象、貧血（Grade 3 以上）、好中球数減少（全 Grade、Grade 3 以上）、血小板数減少（全 Grade、Grade 3 以上）、及び ILD（全 Grade）の曝露-反応関係に人種／実施国が統計学的に有意な共変量として選択された。

DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週間に 1 回投与したとき、治験薬の投与中止に至った有害事象は、非アジア人で 10.3%であるのに対して日本人では 14.2%と推定された。この頻度の差は主に日本人と非日本人での ILD 発現の差によるものと考えられた。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週間に 1 回投与したとき、180 日及び 360 日での ILD（全 Grade）の発現割合は、日本人でそれぞれ 9.6%及び 19.2%と推定され、非アジア人（5.7%及び 11.5%）より高かった。DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週間に 1 回投与したとき、日本人では Grade 1 及び Grade 2 の頻度が高かったものの、Grade 3 以上では日本人と非アジア人で頻度の差（360 日: 2.1% vs 2.8%）は認められなかった。日本人と非日本人の ILD の発現割合の差の原因は、これまでに遺伝的

要因や臨床診療での違いなど多くの仮説が提示されているが[5,6,7]、明確な理由は不明である。

Grade 3 以上の血液毒性（貧血、好中球数減少、及び血小板数減少）の発現割合は日本人でそれぞれ 15.5%、26.4%、及び 10.0%と推定され、非アジア人（8.2%、9.6%及び 3.7%）と比較して高かったが、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg の日本人では投与中止に至った事象は認められなかった。

3.10 薬物動態及び薬力学評価に基づく用法・用量設定

3.10.1 用法・用量の設定の経緯

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する DS-8201a の推奨用法・用量は、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。J101 試験及び U201 試験の有効性データ、並びに J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験の安全性データから、DS-8201a を 5.4 mg/kg 投与したときのベネフィット・リスクバランスは良好と考えられた。さらに、有効性及び安全性に関する曝露-反応解析結果からも、この用量選択は支持された。DS-8201a の用法・用量設定根拠の詳細を 5.3.5.3-10 に示す。

5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与する用法・用量は、J101 試験及び U201 試験で段階的に選択した。

J101 試験では、進行性乳癌及び胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象に、FL-DP1 を用いて用量漸増パート（Part 1）では DS-8201a 0.8 mg/kg～8.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。8.0 mg/kg まで MTD には到達せず、Cycle 1 の Day 1 から Day 21 で用量制限毒性は認められなかった。全体として、投与量と有害事象の発現との間に明らかな相関は認められなかったが、高投与量コホートでは 3.2 mg/kg 以下の投与量と比較して Grade 3 以上の有害事象の発現増加が認められた。また、0.8 mg/kg～8.0 mg/kg の用量範囲全体で有効性が認められ、奏効率は 43%（10/23、95% CI: 23.2～65.5）であり、そのうち 5.4 mg/kg 以上の投与群では 10 名中 9 名（90%）で奏効が認められた。病勢コントロール率は 91%（21/23、95% CI: 72.0～98.9）であった。J101 試験の用量漸増パート（Part 1）のデータを用いた予備的な PPK 並びに安全性及び有効性に関する曝露-反応解析では、DS-8201a を 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与したときの奏効率はそれぞれ約 39%及び約 45%、Grade 3 以上の血小板数減少の発現割合はそれぞれ約 1.8%及び約 4.6%と推定された。

臨床試験データ及び予備的な解析結果より、有効性と安全性のバランスに基づき、J101 試験の展開用量パート（Part 2）の用量として 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg を選択した。

U201 試験 Part 1 の PK ステージでは FL-DP2 を用い、DS-8201a を 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、及び 7.4 mg/kg 投与した。5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg は、J101 試験の有効性及び安全性データ、並びに安全性及び有効性に関する曝露-反応解析から、ベネフィット・リスクのバランスが良好であると考え選択した。7.4 mg/kg は、FL-DP1 と FL-DP2 間の非臨床の PK 比較結果に基づき、FL-DP2 で FL-DP1 よりも曝露が低くなる可能性を考慮して設定した。

J101 試験で FL-DP1 及び U201 試験 PK ステージで FL-DP2 を投与したときの曝露が同程

度であったため、PK ステージで評価した 3 つの投与量のうち、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg を用量設定ステージの投与量として選択した。用量設定ステージでは、FL-DP2 を用いて 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg を投与後の PK、安全性、及び有効性を評価した。

U201 試験 Part 2 及び転移性乳癌患者を対象に実施中の第 III 相試験の投与量として 5.4 mg/kg を選択した。これは、J101 試験（用量漸増パート［Part 1］及び展開用量パート［Part 2］）及び U201 試験 Part 1 での 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の安全性及び有効性のデータと、J101 試験（Part 1 及び Part 2）及び U201 試験の Part 1 の中間データを用いた有効性及び安全性に関する曝露-反応解析に基づいている。6.4 mg/kg 投与群では、5.4 mg/kg 投与群と比較して奏効率の増加傾向が認められ、有害事象の発現割合も増加した。いずれの投与量もベネフィット・リスクバランスは良好であったが、よりプロファイルが優れた 5.4 mg/kg を選択することとした。

3.10.2 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する最終推奨用法・用量

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者の治療の推奨用法・用量は、J101 試験及び U201 試験の安全性及び有効性データ、並びに PK、有効性、及び安全性に関する曝露-反応解析結果より、5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。

有効性:

J101 試験及び U201 試験のデータを用いて、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg を投与したときの有効性を比較した。これらの試験の 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群の治療期間中央値は、6.9 ヵ月～9.7 ヵ月であった。他の第 I 相試験のデータは、試験デザイン、試験対象が異なること、投与期間が比較的短いことから評価に含めなかった。これらの比較の詳細は 2.7.3 及び 5.3.5.3-10 に示す。

5.4 mg/kg 投与群の独立中央機関判定による奏効率（95% CI）は、J101 試験及び U201 試験の併合データ（N = 235）で 58.3（51.7～64.7）%であり、J101 試験及び U201 試験それぞれで 51.0（36.6～65.2）%及び 60.3（52.9～67.5）%であった。6.4 mg/kg 投与群は、J101 試験及び U201 試験それぞれで 53.7（41.1～66.0）%及び 68.8（53.8～81.3）%であった。

J101 試験で、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg 投与群の奏効期間及び PFS の中央値はいずれも同程度であった（約 13 ヵ月～14 ヵ月）。

以上より、J101 試験及び U201 試験の 5.4 mg/kg 群及び 6.4 mg/kg 群は臨床的に意義のある有効性を示し、6.4 mg/kg 群の奏効率は 5.4 mg/kg 群をわずかに上回った。

安全性:

J101 試験及び U201 試験の併合データで、HER2 陽性乳癌患者 5.4 mg/kg 併合群（HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群、N = 234）及び HER2 陽性乳癌患者 6.4 mg/kg 以上（6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、8.0 mg/kg）併合群（HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群、N = 137）を比較した。これらの比較の詳細は 2.7.4 及び 5.3.5.3-10 に示す。これらの併合群の治療期間中央値は約 6.9 ヵ月～9.0 ヵ月であった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群は、HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群よりも安全性プロファイルが良好であり、全癌種でも同様の結果であった。HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群及び全癌種 5.4 mg/kg 併合群のいずれでも、HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群及び全癌種 ≥6.4 mg/kg 併合群よりも以下の事象の発現割合が低かった。

- Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用
- 重篤な有害事象及び重篤な副作用
- 投与延期（中断）、治験薬の減量又は中止に至った有害事象
- 投与延期（中断）、治験薬の減量又は中止に至った副作用

ILD は、5.4 mg/kg 群と比較して≥6.4 mg/kg 群で一貫して発現割合が高かった。ILD の評価は、すべての臨床試験データを対象とした。これらの試験の治療期間中央値は 4.6 ヵ月～7.4 ヵ月であった。ILD の発現割合は、HER2 陽性 BC ≥6.4 mg/kg 併合群（21.9%［30/137］が独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された）と比較して、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群（9.4%［22/234］が独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された）で低かった。全癌種でも、5.4 mg/kg 併合群で ILD 発現割合が低かった。

以上より、乳癌患者では 5.4 mg/kg 群の安全性プロファイルは良好であった。全癌種で比較した場合も、同様の傾向が認められた。

PPK 解析及び曝露-反応解析:

J101 試験及び U201 試験、並びに他の第 I 相試験 3 試験のデータを用いて、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する推奨用法・用量を検討するため、PPK 解析、有効性及び安全性に関する曝露-反応解析を実施した。これらの解析の詳細は 5.3.3.5-1 及び 5.3.5.3-1 に示す。

PPK 解析は、DS-8201a 又は MAAA-1181a の濃度データが利用可能な被験者（N = 639）のデータを用いて行った。PPK 解析では、体重、ベースラインの腫瘍サイズ、アルブミン、性別、及び実施国（日本、非日本）が DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、体重、年齢、AST、TBL、イトラコナゾール併用、リトナビル併用、及び製剤が MAAA-1181a のクリアランス又は分布容積に影響する統計学的に有意な共変量として選択された。しかし、これらの共変量は、DS-8201a 及び MAAA-1181a の定常状態での曝露に対して臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。また、軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式による推定 CLcr: 60～89 mL/min）及び中等度腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min）と、軽度肝機能障害患者（NCI Organ Dysfunction Working Group criteria for hepatic dysfunction に基づく）では、用量調節が不要であることも示された。重度肝機能障害患者への投与経験は無い。

有効性に関する曝露-反応解析は、J101 試験及び U201 試験を対象とし、有効性エンドポイントは奏効率、奏効期間、及び PFS とした。実施国（日本、日本以外のアジア、非アジア）、年齢、性別、人種（アジア人、白人、アフリカ系アメリカ人、その他）、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）、ベースラインの腫瘍サイズ、ホ

ルモン受容体の発現状態（陽性、陰性、不明）、脳転移の有無、アルブミン、抗 HER2 療法歴（2 レジメン以上、未満）、ホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上、未満）などの共変量について、曝露-反応関係に及ぼす影響を評価した。

解析の結果、DS-8201a の曝露（Cavg）と奏効率との間に統計学的に有意な関係が認められ（$P = 0.028$）、曝露の増加に伴う奏効率の増加が認められた。検討した共変量はいずれも統計学的に有意な影響は認められなかった。PFS 及び奏効期間は統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかったが、これは使用したデータセットで、これらエンドポイントの打ち切りが多かったことによると考えられる。

有効性に関する曝露-反応解析に基づき、奏効率（90% CI）は、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg でそれぞれ 63（55～70）%及び 68（58～76）%と予測された。これらの奏効率の推定値は、臨床試験データと一貫していた。5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg はともに臨床的に意義のある有効性を示し、6.4 mg/kg の奏効率は 5.4 mg/kg をわずかに上回った。

安全性に関する曝露-反応解析は、5 つの臨床試験（J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、U201 試験）の併合データセットを用い（N = 639）、以下の安全性エンドポイントについて実施した。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 治験薬の減量に至った有害事象
- 投与延期（中断）に至った有害事象
- Grade 3 以上の有害事象
- 重篤な有害事象
- 貧血、好中球数減少、血小板数減少（全 Grade、Grade 3 以上）（有害事象共通用語規準［Common Terminology Criteria for Adverse Event: CTCAE］評価基準による重症度グレードに基づく）
- 特に注目すべき有害事象である ILD（全 Grade、Grade 3 以上）及び LVEF 低下（Grade 2 以上）（CTCAE 評価基準による重症度グレードに基づく）

安全性に関する曝露-反応解析では、実施国（日本、日本以外のアジア、非アジア）、年齢、性別、人種（アジア人、白人、アフリカ系アメリカ人、その他）、HER2 発現状態（陽性、陰性、不明）、ECOG PS、肺転移の有無、ホルモン療法を除いた前治療のレジメン数（6 以上、未満）、ベースラインの血小板、ヘモグロビン、好中球などの共変量について、曝露-反応関係に及ぼす影響を評価した。

評価したすべての安全性エンドポイントについて、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められた（$P < 0.05$）。DS-8201a の AUCss は治験薬の投与中止に至った有害事象及び ILD 発現（全 Grade）に関する統計学的に有意な予測因子であり、DS-8201a の Cmax,ss は Grade 3 以上の ILD 発現及び Grade 2 以上の LVEF 低下の統計学的に有意な予測因子であった。一方、MAAA-1181a の Cavg は他の安全性エンドポイントの有意な予測因子であった。日本人の曝露は日本人以外のアジア人、非アジア人と同程度であったが、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg のいずれでも、日本人の有害事象の発現割合は概ね他の集団よりも高かった。6.4 mg/kg 投

与群のこれら安全性評価項目の発現割合（約 1%～7%）は、日本人及び非アジア人で 5.4 mg/kg 投与群よりも高いと推定された。同様の傾向は日本人以外のアジア人でも認められた。

ILD に関しては、DS-8201a の曝露（AUCss）と全 Grade の ILD 発現割合の間に統計学的に有意な関係が認められ（$P < 0.05$）、曝露が高いほど ILD 発現のリスクが高かった。

臨床試験の有効性及び安全性データ、PPK 解析、並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析の結果から、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者において 5.4 mg/kg 投与は 6.4 mg/kg 投与と比較して、有効性を有意に低下させず、有害事象の発現割合が低い用法・用量と判断した。また、日本人では全 Grade の ILD 発現及び血液毒性の発現割合が他の集団と比較して高いものの、Grade 3 以上の ILD の発現割合は他の集団と同程度であること、血液毒性は減量や処置等によって投与継続が可能なことから、日本人でも 5.4 mg/kg が妥当な用法・用量と判断した。

3.10.3 推奨する用法・用量

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する DS-8201a の推奨用量は 5.4 mg/kg であり、最初の Cycle では 90 分かけて静脈内投与する。安全性に問題がない場合は、その後の Cycle では投与時間を 30 分まで短縮することが可能であり、3 週間ごとに 1 回静脈内投与する。

4. 特別な試験

4.1 免疫原性

すべての試験を併合した結果、ベースライン時及び DS-8201a 投与後の抗 DS-8201a 抗体の陽性率は低く、それぞれ 3.5%及び 1.1%であった。DS-8201a 投与により陽性となった、あるいは力価上昇が認められた被験者は 4 名（0.6%）であり、頻度は低かった。1 名はベースライン時に陰性で DS-8201a 投与により陽性、1 名はベースライン時の抗 DS-8201a 抗体が欠測、2 名はベースライン時から抗 DS-8201a 抗体の力価の上昇が認められた被験者であった（表 2.7.2.4-1）。DS-8201a 投与により陽性となった、あるいは力価上昇が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 ID [redacted]（J101 試験、6.4 mg/kg 投与群）：抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された時点はベースライン時、Cycle 1 Day 8、及び Cycle 2 Day 1 であり、最高力価は 16 であった。その他の評価時点では、抗 DS-8201a 抗体は陰性であった。当該被験者は完全奏効を達成した。
- 被験者 ID [redacted] U201 試験、7.4 mg/kg 投与群）：抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された時点は Cycle 9 Day 1 のみであり、力価は 2 未満であった。その他の評価時点では、抗 DS-8201a 抗体は陰性であった。当該被験者は部分奏効を達成した。
- 被験者 ID [redacted]（U201 試験、6.4 mg/kg 投与群）：抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された時点はベースライン時、Cycle 2 Day 1、Cycle 4 Day 1、Cycle 8 Day 1 及び 40 DAY FOLLOW-UP であり、最高力価は Cycle 2 Day 1 の 32 であった。Q3 MONTH

FOLLOW-UP で抗 DS-8201a 抗体は陰性となった。当該被験者は部分奏効を達成した。

- 被験者 ID [redacted]（U201 試験、5.4 mg/kg 投与群）：抗 DS-8201a 抗体が陽性と判定された時点は Cycle 2 Day 1 のみであり、力価は 2、Cycle 4 Day 1 で抗 DS-8201a 抗体は陰性となった。当該被験者の病状は安定であった。

抗 DS-8201a 抗体の陽性率は低く、免疫原性が PK 及び有効性に及ぼす影響は認められなかった。

安全性の併合解析で、注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）が 14 名で報告され、そのうち 2 名が抗 DS-8201a 抗体が陽性であったが、この 2 名はベースライン時に抗 DS-8201a 抗体が陽性であった。DS-8201a 投与後に抗 DS-8201a 抗体が陽性となった被験者では IRR は認められず、抗 DS-8201a 抗体及びアレルギー反応性に関連性は認められなかった。

表 2.7.2.4-1　DS-8201a の免疫原性評価の結果

Statistic		Clinical Study					Overall
		DS8201-A-J101	DS8201-A-J102	DS8201-A-A103	DS8201-A-A104	DS8201-A-U201	
Baseline Assessment							
	N	284	51	12	40	250	637
ADA Positive at baseline	N (%)	5 (1.8)	3 (5.9)	0	1 (2.5)	13 (5.2)	22 (3.5)
Post treatment assessment							
	N	289	51	12	39	249	640
Total ADA Positive Post-Baseline[a]	N(%)	1 (0.3)	1 (2)	0	0	5 (2)	7 (1.1)
ADA Positive at Baseline and Post-Baseline[b]	N(%)	1 (0.3)	1 (2)	0	0	3 (1.2)	5 (0.8)
Treatment emergent ADA Positive[c]	N (%)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.2)	4 (0.6)

ADA = anti-drug antibody（抗 DS-8201a 抗体）.
a: Includes all subjects who were ADA positive post baseline regardless of baseline ADA status
b: Includes all subjects who were ADA positive at baseline and post baseline
c: Includes all subjects who were ADA negative at baseline and became ADA positive post treatment or subjects who were ADA positive at baseline and post treatment but had an increase in ADA titer from baseline to post treatment or subjects who had missing ADA data at baseline and ADA positive post treatment
Source: 5.3.3.2-3 Table 14.2.1.1

5. 参考文献

1. Bierman WF, Scheffer GL, Schoonderwoerd A, et al. Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines. J Antimicrob Chemother. 2010 Aug;65(8):1672-80.
2. FDA Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017.
3. Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, et al. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jul;310(1):334-41.
4. Rowinsky E. Preclinical and Clinical Development of Exatecan (DX-8951f): a Hexacyclic Camptothecin Analog. In: Adams V, Burke T, editors. Camptothecins in Cancer Therapy. Totowa, NJ: Humana Press.
5. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun;177(12):1348-57.
6. Pinheiro L, Blake K, Januskiene J, et al. Geographical variation in reporting Interstitial Lung Disease as an adverse drug reaction: findings from an European Medicines Agency analysis of reports in EudraVigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Jun;25(6):705-12.
7. Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, et al. National differences in reporting 'pneumonia' and 'pneumonia interstitial': an analysis of the WHO International Drug Monitoring Database on 15 drugs in nine countries for seven pulmonary conditions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Nov;14(11):775-87.

6. 付録

表 2.7.2.6-1　初回投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK の要約（薬物相互作用試験以外の試験）（薬物動態解析対象集団）（1/2）

DS8201-A-J101								
Location in CTD	Study Objectives			Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.3.2-1	Determination of the MTD or the RP2D of DS-8201a, assessment of the PK profiles of DS-8201a, MAAA-1181a, and total anti-HER2 antibody, evaluation of efficacy, and assessment of safety and tolerability			Open-label, non-randomized, multiple-dose, dose escalation followed by dose expansion	292 (63/229); Patients with advanced solid tumors; 58 (23-83)		Part 1 (dose escalation) 0.8 to 8.0 mg/kg, FL-DP1, IV Part 2 (dose expansion) 5.4 and 6.4 mg/kg, FL-DP1 and FL-DP2, IV	
		Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUClast (μg·d/mL)	AUCinf (μg·d/mL)	t1/2 (d)	CL (mL/d/kg)	Vss (mL/kg)
DS-8201a	0.8 mg/kg	22.9 (3.76)	1.95 (1.62-1.98)	51.7 (13.1)	55.0 (11.9)	2.18 (0.671)	15.0 (2.89)	45.0 (8.96)
	1.6 mg/kg	36.2 (4.98)	4.03 (1.87-4.08)	116 (58.7)	121 (58.9)	3.07 (1.22)	16.1 (9.27)	58.3 (10.0)
	3.2 mg/kg	78.2 (16.1)	4.12 (1.95-6.88)	325 (142)	340 (150)	4.23 (1.24)	11.3 (6.52)	56.8 (14.4)
	5.4 mg/kg	127 (17.2)	2.02 (1.87-2.07)	544 (165)	590 (186)	6.03 (0.603)	10.1 (3.90)	75.2 (24.2)
	6.4 mg/kg	181 (33.1)	2.06 (1.50-3.97)	901 (155)	1030 (209)	7.33 (1.64)	6.41 (1.12)	58.6 (11.0)
	8.0 mg/kg	224 (41.0)	1.97 (1.70-6.80)	996 (229)	1100 (259)	6.44 (0.793)	7.60 (1.73)	62.1 (14.0)
総抗 HER2 抗体	0.8 mg/kg	19.3 (4.30)	1.65 (1.62-1.98)	83.8 (73.4)	93.5 (82.1)	3.49 (2.51)	NA	NA
	1.6 mg/kg	41.2 (12.7)	1.87 (1.67-4.03)	200 (191)	227 (225)	4.35 (2.77)	NA	NA
	3.2 mg/kg	67.5 (13.8)	4.12 (3.97-6.88)	302 (97.8)	313 (102)	3.93 (0.863)	NA	NA
	5.4 mg/kg	116 (13.9)	2.03 (1.87-6.88)	609 (151)	682 (172)	6.78 (2.39)	NA	NA
	6.4 mg/kg	146 (18.9)	3.94 (2.05-6.87)	878 (97.1)	1050 (149)	8.25 (2.16)	NA	NA
	8.0 mg/kg	188 (23.3)	2.07 (1.97-6.83)	1120 (213)	1270 (261)	6.79 (0.821)	NA	NA
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·d/mL)	AUCinf (ng·d/mL)	t1/2 (d)		
MAAA-1181a	0.8 mg/kg	1.17 (0.757)	6.77 (6.75-22.25)	4.84 (1.89)	4.89 (1.89)	2.50 (0.579)	NA	NA
	1.6 mg/kg	1.72 (0.193)	6.98 (6.82-24.05)	8.53 (2.15)	8.76 (2.34)	3.48 (1.09)	NA	NA
	3.2 mg/kg	5.69 (0.530)	6.88 (4.00-6.88)	24.0 (7.58)	24.9 (7.98)	4.68 (0.969)	NA	NA
	5.4 mg/kg	10.8 (7.56)	5.38 (3.83-23.75)	40.6 (19.8)	43.6 (21.2)	6.11 (0.811)	NA	NA
	6.4 mg/kg	6.80 (1.72)	6.83 (4.05-7.15)	31.0 (5.11)	34.2 (5.63)	6.28 (1.17)	NA	NA
	8.0 mg/kg	9.65 (2.56)	6.80 (2.07-7.00)	40.3 (5.66)	44.5 (7.03)	6.45 (1.56)	NA	NA

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）、NA = not applicable.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1.3.4.2.1, Table 14.8.4, Table 14.8.5, Table 14.8.6

表 2.7.2.6-1　初回投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK の要約（薬物相互作用試験以外の試験）（薬物動態解析対象集団）（2/2）

DS8201-A-U201					
Location in CTD	Study Objectives		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)	Treatment (Dose, Dosage Form, Route)
5.3.5.2-1	Determination of the PK and RP2D of DS-8201a, evaluation of ER relationships for efficacy and safety, and evaluation of efficacy and safety		Open-label, non-comparative, multiple-dose, PK/dose-finding followed by evaluation of RP2D	253 (0/253); Patients with HER2-positive BC; 56 (28-96)	Part 1 (PK/dose-finding) 5.4, 6.4 or 7.4 mg/kg, FL-DP2 and Lyo-DP, IV Part 2 (RP2D evaluation) 5.4 mg/kg, FL-DP2 and Lyo-DP, IV
			Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC21d (μg·d/mL)
DS-8201a					
Part 1 PK Stage		5.4 mg/kg	138.27 (27.963)	3.79 (0.05, 6.86)	617.89 (153.161)
		6.4 mg/kg	170.68 (75.232)	1.94 (0.02, 7.01)	727.62 (255.211)
		7.4 mg/kg	173.10 (27.564)	2.04 (0.02, 6.89)	793.68 (191.635)
Part 1 Dose Finding Stage		5.4 mg/kg	125.52 (33.960)	3.96 (0.02, 165.50)	566.13 (158.462)
		6.4 mg/kg	161.20 (37.007)	4.01 (0.05, 7.01)	779.69 (197.849)
Part 2		5.4 mg/kg	120.92 (30.683)	3.84 (0.02, 166.73)	573.49 (169.085)
総抗 HER2 抗体					
Part 1 PK Stage		5.4 mg/kg	130.44 (27.560)	1.99 (0.05, 6.86)	736.97 (241.725)
		6.4 mg/kg	163.35 (84.234)	1.08 (0.02, 6.84)	859.97 (392.787)
		7.4 mg/kg	165.86 (26.486)	0.24 (0.02, 6.74)	924.46 (283.629)
Part 1 Dose Finding Stage		5.4 mg/kg	118.25 (29.031)	3.96 (0.02, 310.66)	658.09 (212.428)
		6.4 mg/kg	159.37 (66.401)	0.23 (0.02, 7.01)	841.00 (255.011)
Part 2		5.4 mg/kg	125.83 (38.360)	0.50 (0.02, 166.73)	809.45 (429.896)
			Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC21d (ng·d/mL)
MAAA-1181a					
Part 1 PK Stage		5.4 mg/kg	8.56 (3.095)	6.90 (3.53, 25.34)	31.87 (8.847)
		6.4 mg/kg	14.07 (19.032)	6.94 (3.82, 28.13)	55.21 (63.138)
		7.4 mg/kg	10.64 (4.463)	6.89 (4.03, 23.23)	39.06 (9.924)
Part 1 Dose Finding Stage		5.4 mg/kg	7.10 (3.735)	6.82 (3.79, 165.50)	29.68 (10.857)
		6.4 mg/kg	9.80 (7.089)	6.76 (0.34, 141.31)	38.83 (13.774)
Part 2		5.4 mg/kg	8.32 (6.211)	6.79 (0.24, 166.51)	35.17 (24.966)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.2.1, Table 14.4.4.1, Table 14.4.5.1, and Table 14.4.6.1

表 2.7.2.6-2　反復投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK の要約（薬物相互作用試験以外の試験）（薬物動態解析対象集団）（1/2）

DS8201-A-J102							
Location in CTD	Study Objectives			Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)	Treatment (Dose, Dosage Form, Route)	
5.3.4.2-1	Assessment of the PK of DS-8201a after multiple dosing, assessment of the effect of DS-8201a on the QTc interval, and evaluation of efficacy and safety			Open-label, non-comparative, multiple-dose	51 (0/51); Patients with HER2-positive BC; 56 (31-79)	6.4 mg/kg, Lyo-DP, IV	
		Cmax (μg/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	AR (Cycle 3/Cycle 1)	Tmax (h)	Ctrough (μg/mL)	t1/2 (d)
DS-8201a	Cycle 1	179 (112)	677 (141)	NA	2.08 (1.55-7.02)	6.03 (2.96)	5.82 (1.11)
	Cycle 3	154 (23.3)	905 (189)	1.35 (0.150)	2.12 (0.70-7.15)	11.8 (4.33)	7.40 (1.48)
総抗 HER2 抗体	Cycle 1	165 (110)	752 (185)	NA	2.07 (1.48-7.02)	8.61 (5.72)	6.35 (2.01)
	Cycle 3	142 (27.0)	1030 (256)	1.36 (0.219)	2.07 (0.60-7.15)	16.7 (7.97)	8.27 (1.97)
		Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	AR (Cycle 3/Cycle 1)	Tmax (h)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (d)
MAAA-1181a	Cycle 1	12.6 (4.49)	39.0 (11.2)	NA	6.93 (3.88-191.47)	0.296 (0.128)	5.74 (1.29)
	Cycle 3	9.60 (3.89)	41.5 (13.8)	1.09 (0.194)	6.92 (1.95-70.65)	0.409 (0.150)	6.57 (1.81)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
NA = not applicable.
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1.2.1, Table 14.4.2.1.1A, Table 14.4.2.1.1B, Table 14.4.2.1.2A, Table 14.4.2.1.2B, Table 14.4.2.1.3A, Table 14.4.2.1.3B, Table 14.4.2.1.4, Table 14.4.2.1.5, Table 14.4.2.1.6

表 2.7.2.6-2　反復投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK の要約（薬物相互作用試験以外の試験）（薬物動態解析対象集団）（2/2）

DS8201-A-A103						
Location in CTD	Study Objectives		Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)
5.3.3.2-2	Assessment of the PK profiles of DS-8201a, MAAA-1181a, and total anti-HER2 antibody, assessment of safety and tolerability, and investigation of anti-tumor activity		Open-label, non-comparative, multiple-dose	12 (0/12); Patients with advanced solid tumors; 55 (36-69)		6.4 mg/kg, Lyo-DP, IV
		Cmax (µg/mL)	AUCtau (µg·d/mL)	AR (Cycle 3/Cycle 1)	Ctrough (µg/mL)	t1/2 (d)
DS-8201a	Cycle 1	157 (19.1)	631 (173)	NA	6.21 (2.94)	5.68 (0.881)
	Cycle 3	163 (19.5)	991 (109)	1.57 (0.218)	13.3 (4.60)	7.82 (1.14)
総抗 HER2 抗体	Cycle 1	150 (22.6)	821 (312)	NA	13.3 (10.3)	6.11 (1.44)
	Cycle 3	154 (16.6)	1180 (208)	1.44 (0.295)	17.8 (8.78)	8.28 (1.80)
		Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	AR (Cycle 3/Cycle 1)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (d)
MAAA-1181a	Cycle 1	11.9 (3.79)	36.1 (9.71)	NA	0.288 (0.145)	5.94 (1.43)
	Cycle 3	9.01 (1.36)	41.3 (5.06)	1.24 (0.239)	0.495 (0.0904)	6.77 (0.798)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
NA = not applicable.
Source: 5.3.3.2-2 Table 14.1.3.1.1, Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, Table 14.4.2.3, Table 14.4.2.4, Table 14.4.2.5, Table 14.4.2.6, Table 14.4.2.7, Table 14.4.2.8, Table 14.4.2.9

表 2.7.2.6-3　反復投与後の血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、MAAA-1181a の PK の要約（薬物相互作用試験）（薬物動態解析対象集団）

DS8201-A-A104					
Location in CTD	Study Objectives	Study Design	Subjects: No. (M/F); Type; Mean age, years (range)		Treatment (Dose, Dosage Form, Route)
5.3.3.4-1	Evaluation of the effects of ritonavir and itraconazole on the PK of DS-8201a and MAAA-1181a, assessment of safety, and evaluation of efficacy	Open-label, single sequence crossover, multiple-dose	40 (18/22); Patients with HER2-expressing advanced solid malignant tumors; 57 (31-80)		DS-8201a: 5.4 mg/kg, Lyo-DP, IV Ritonavir: 100 mg tablet, oral Itraconazole: 100 mg capsule, oral
Cohort 1 (ritonavir)		Cmax (μg/mL)	AUC17d (μg·d/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)
DS-8201a	DS-8201a alone	133 (25.5)	650 (168)	701 (185)	2.00 (0.72-2.07)
	DS-8201a + ritonavir	140 (23.0)	754 (137)	810 (153)	2.03 (0.70-7.03)
総抗 HER2 抗体	DS-8201a alone	121 (22.2)	723 (191)	791 (217)	2.00 (0.62-4.20)
	DS-8201a + ritonavir	126 (23.1)	796 (155)	860 (170)	2.00 (0.58-4.00)
		Cmax (ng/mL)	AUC17d (ng·d/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	Tmax (h)
MAAA-1181a	DS-8201a alone	8.98 (2.83)	32.7 (7.45)	35.0 (8.10)	5.45 (2.00-22.92)
	DS-8201a + ritonavir	8.95 (3.68)	37.2 (6.93)	39.2 (7.98)	6.95 (3.98-72.90)
Cohort 2 (itraconazole)		Cmax (μg/mL)	AUC17d (μg·d/mL)	AUCtau (μg·d/mL)	Tmax (h)
DS-8201a	DS-8201a alone	139 (23.6)	644 (188)	706 (211)	3.89 (0.70-6.82)
	DS-8201a + itraconazole	142 (23.9)	710 (187)	789 (217)	2.02 (0.68-6.87)
総抗 HER2 抗体	DS-8201a alone	119 (19.1)	707 (194)	790 (224)	2.00 (0.53-4.00)
	DS-8201a + itraconazole	130 (18.2)	781 (196)	883 (238)	2.02 (1.82–6.87)
		Cmax (ng/mL)	AUC17d (ng·d/mL)	AUCtau (ng·d/mL)	Tmax (h)
MAAA-1181a	DS-8201a alone	8.65 (2.03)	29.9 (8.31)	32.4 (9.21)	3.95 (1.97-6.85)
	DS-8201a + itraconazole	8.93 (1.77)	34.8 (8.04)	37.7 (8.87)	6.79 (1.92-7.02)

平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4-1 Table 14.1.3.1.2, Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, Table 14.4.2.3, Table 14.4.2.4, Table 14.4.2.5, Table 14.4.2.6

表 2.7.2.6-4　PPK 解析に用いた試験の概要

Study Number Module	Dev. Phase	Study Objectives	N	Dose	Sampling time points
DS8201-A-J101 5.3.3.2-1	1	Determination of the MTD or the RP2D of DS-8201a, assessment of the PK profiles of DS-8201a, MAAA-1181a, and total anti-HER2 antibody, evaluation of efficacy, and assessment of safety and tolerability	292	0.8, 1.6, 3.2, 5.4, 6.4, and 8.0 mg/kg	Cycle 1: Predose, end of infusion (EOI), 2, 4, and 7 hours, and 1, 3, 7, and 14 days after start of administration (SOA). Cycle 3: Predose, EOI, 4 hours, and 7 and 14 days after SOA. Cycles 2, 4, 6 and 8: Predose and EOI.
DS8201-A-J102 5.3.4.2-1	1	Assessment of the PK of DS-8201a after multiple dosing, assessment of the effect of DS-8201a on the QTc interval, and evaluation of efficacy and safety	51	6.4 mg/kg	Cycles 1 and 3: Predose, EOI, 2, 4, and 7 hours, and 1, 3, 7, and 14 days after SOA. Cycles 2, 4, 6 and 8: Predose and EOI.
DS8201-A-A103 5.3.3.2-2	1	Assessment of the PK profiles of DS-8201a, MAAA-1181a, and total anti-HER2 antibody, assessment of safety and tolerability, and investigation of anti-tumor activity	12	6.4 mg/kg	Cycles 1 and 3: Predose, EOI, 2, 4, and 7 hours, and 1, 3, 7, and 14 days after SOA. Cycles 2, 4, 6 and 8: Predose and EOI.
DS8201-A-A104 5.3.3.4-1	1	Evaluation of the effects of ritonavir and itraconazole on the PK of DS-8201a and MAAA-1181a, assessment of safety, and evaluation of efficacy	40	5.4 mg/kg	Cycles 1, 4, 6 and 8: Predose and EOI. Cycles 2 and 3: Predose, EOI, 2, 4, and 7 hours, and 1, 3, 7, 11, and 16 days after SOA.
DS8201-A-U201 5.3.5.2-1	2	Determination of the PK and RP2D of DS-8201a, evaluation of ER relationships for efficacy and safety, and evaluation of efficacy and safety	253	5.4, 6.4, and 7.4 mg/kg	Part 1 PK: Cycle 1: Predose, EOI, 2, 4, and 7 hours, and 1, 3, 7, and 14 days after SOA Cycle 2, 4, 6, and 8: Predose and EOI. Cycle 3: Predose, EOI, and 4 and 7 hours after SOA. Dose-finding/RP2D Evaluation: Cycle 1: Predose, EOI, 4 and 7 hours, and 7 and 14 days after SOA. Cycles 2, 4, 6, and 8: Predose and EOI. Cycle 3: Predose, EOI, and 4 and 7 hours after SOA.

EOI = end of infusion; ER = exposure-response; RP2D = recommended Phase 2 dose; SOA = start of administration.