目次

1. 非臨床試験計画概略 3
2. 薬理試験 3
2.1 効力を裏付ける試験 3
2.2 副次的薬理試験 4
3. 薬物動態試験 4
4. 毒性試験 4
5. 総括及び結論 4
5.1 薬理試験 4
6. 参考文献一覧 6

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
DXd[a] (MAAA-1181a)	the topoisomerase I inhibitor derivative of exatecan released from trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカンから遊離した、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
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PDX	patient-derived xenograft	患者由来腫瘍組織移植
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
T-DXd[b] (DS-8201a)	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン

[a] 非臨床試験報告書では、DXd 一水和は MAAA-1181d と記載
[b] 非臨床試験報告書では、T-DXd は DS-8201a と記載

1.　非臨床試験計画概略

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）は、ヒト上皮増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とした抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であり、抗 HER2 モノクローナル抗体（monoclonal antibody: mAb）にトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（DXd）を切断可能なペプチド含有リンカーを介して結合させ、1 抗体あたりの薬物抗体比は約 8 である。この mAb は、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。T-DXd は、日本では 2020 年 3 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能又は効果として、医薬品の条件付き早期承認制度のもと、製造販売承認された（販売名：エンハーツ®点滴静注用 100mg）。また、2020 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能又は効果として、一部変更承認された。今回、HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の適応追加のため、承認事項一部変更承認申請を行う。

T-DXd の初回承認申請時には、非臨床薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験を実施し、その試験成績を提出し（1.13.1.2）、審査済である。本概括評価では、HER2 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）に対する T-DXd の主薬理試験成績及び乳癌治療を適応とした欧州の販売承認後に実施した DXd の副次的薬理試験成績をまとめた。

HER2 遺伝子変異陽性腫瘍においては、遺伝子変異により活性化した HER2 を介した腫瘍細胞への抗 HER2 ADC 内在化の亢進が抗 HER2 ADC の作用機序に寄与すると想定されている [1]。野生型 HER2 又は HER2 活性化変異の可能性がある様々な変異型 HER2 遺伝子 [2,3,4,5,6,7,8,9,10] を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 を用いて、T-DXd の内在化活性を測定し、各変異型 HER2 と野生型 HER2 とで比較した。

In vivo 薬理試験では、HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC 患者由来腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: PDX）マウスモデル及び HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有しかつ HER2 低発現の NSCLC 細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルを用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。さらに、野生型 HER2 又は 15 種の変異型 HER2 遺伝子を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 を移植したマウスモデルを用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。

副次的薬理試験では、受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 86 種類）に対する DXd の in vitro 薬理作用を評価した。

2.　薬理試験

2.1　効力を裏付ける試験

HER2 遺伝子変異陽性腫瘍においては、遺伝子変異により活性化した HER2 を介した腫瘍細胞への抗 HER2 ADC 内在化の亢進が抗 HER2 ADC の作用機序に寄与すると想定されてい

る[1]。野生型又は 15 種の変異型（細胞外ドメイン変異の S310F、膜貫通ドメイン変異の V659E 及び G660D、膜近傍ドメイン変異の R678Q 及び V697L、細胞内キナーゼドメイン変異の L755S、L755P、D769Y、A775_G776insYVMA、G776delinsVC、G776_V777insVGC、V777_G778insGSP、V777L、V842I、及び T862A）の HER2 遺伝子を導入した NSCLC 細胞株 NCI-H322 において、活性の差はあるものの、変異型 HER2 では野生型 HER2 と比べ T-DXd の内在化が亢進する傾向を示した。

T-DXd は HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC PDX マウスモデルで、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（trastuzumab emtansine: T-DM1）及びネラチニブ併用 T-DM1 よりも強い抗腫瘍活性を示した[1]。T-DXd は HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有しかつ HER2 低発現の NSCLC 細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでも強い抗腫瘍活性を示した。

また、T-DXd は 15 種の変異型 HER2 遺伝子を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでも抗腫瘍活性を示し、複数の変異型 HER2 モデルに対して野生型 HER2 モデルより高い有効性を示した。

2.2　副次的薬理試験

受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 86 種類）に対する DXd の in vitro 薬理作用を評価した。DXd は 10 μmol/L の濃度でいずれの標的に対しても有意な反応を示さず（阻害率 50%未満）、関連あるオフターゲット作用は認められなかった。

3.　薬物動態試験

該当なし。

4.　毒性試験

該当なし。

5.　総括及び結論

5.1　薬理試験

初回承認時に示したとおり、T-DXd は HER2 を発現する腫瘍に特異的に結合し、DXd のトポイソメラーゼ I 阻害によって腫瘍の増殖を抑制する。また、T-DXd は抗体依存性細胞障害活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害も示す。

肺癌を含む様々な癌腫で、HER2 遺伝子変異は、HER2 遺伝子の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、膜近傍ドメイン、及びキナーゼドメインなど、様々なドメインに存在していることが報告されている[11]。変異の場所及び変異の種類（点変異、挿入欠失変異）は様々であるが、多くの変異は HER2 を活性化し腫瘍形成を促進することが報告されている[2,3,4,5,6,7,8,9,10]。活性化した HER2 は内在化及びその後の分解が亢進することが示唆されている[12]。遺伝子変異により活性化した HER2 では内在化及び分解が亢進し、その結果、抗 HER2 ADC は効率

的に HER2 遺伝子変異陽性腫瘍細胞に取り込まれ抗腫瘍活性を発揮すると想定されている[1]。実際に、T-DM1 は変異型 HER2 遺伝子（S310F 又は L755S）を強制発現させた細胞株で野生型 HER2 発現細胞株よりも内在化が亢進することが報告されている[1]。T-DXd も同様な作用機序で抗腫瘍活性を示すと考えられた。

これら仮説を検証するために、野生型又は 15 種の変異型 HER2 を発現させた NSCLC 細胞株での T-DXd の内在化活性を検討した。変異型 HER2 発現腫瘍細胞では、活性の差はあるものの、野生型 HER2 より T-DXd の内在化亢進の傾向を示した。以上の結果は T-DXd の抗腫瘍活性をより深く理解する上で有用と考えられる。

In vivo 試験の結果、T-DXd は HER2 遺伝子変異陽性肺癌に有効であることが示唆された。T-DXd は HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC PDX マウスモデル及び HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有しかつ HER2 低発現の NSCLC 細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルで強い抗腫瘍活性を示した。また、種々の変異型 HER2 遺伝子を発現する NSCLC 細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでも抗腫瘍活性を示し、複数の変異型 HER2 に対しては野生型 HER2 より高い有効性を示した。

以上、in vitro 及び in vivo の検討によって、HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対して T-DXd が有効性を発揮することを支持するデータが得られた。

副次的薬理試験では、DXd は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）の濃度でいずれの受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 86 種類）に対しても有意な反応を示さなかった（阻害率 50%未満）。この濃度と臨床試験（DS8201-A-U206）で 5.4 mg/kg の T-DXd を投与した患者における DXd の Cmax（15.0 ng/mL）には十分な曝露マージンがあった。

6. 参考文献一覧

1. Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. Cancer Discov. 2020;10(5):674-87.
2. Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res. 2018;24(20):5112-22.
3. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 2013;3(2):224-37.
4. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. 2006;10(1):25-38.
5. Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.
6. Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations. Cancer Cell. 2018;34(5):792-806.
7. Suzawa K, Toyooka S, Sakaguchi M, et al. Antitumor effect of afatinib, as a human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapy, in lung cancers harboring HER2 oncogene alterations. Cancer Sci. 2016;107(1):45-52.
8. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. Cancer Discov. 2015;5(8):832-41.
9. Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Pros Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.
10. Perera SA, Li D, Shimamura T, et al. HER2^{YVMA} drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Pros Natl Acad Sci U S A. 2009;106(2):474-9.
11. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018;554(7691):189-94.
12. Scaltriti M, Verma C, Guzman M. et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene. 2009;28(6):803-14.