目次

1. 医薬品の構造 3
2. 主薬理作用 4
3. 申請効能又は効果、用法及び用量 4
4. 参考文献 5

図の目次

図 2.6.1.1-1　T-DXd の構造 3
図 2.6.1.1-2　DXd の構造 3

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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
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.　医薬品の構造

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、抗ヒト上皮増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）モノクローナル抗体（monoclonal antibody: mAb）とトポイソメラーゼ 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共有結合させた HER2 を標的とした抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）である。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。薬物リンカーは、mAb の軽鎖－重鎖間又は重鎖－重鎖間ジスルフィド結合を還元することにより生成したシステイン残基とのチオエーテル結合を介して、mAb に結合している。1 抗体あたりの薬物抗体比は約 8 である。リンカーは、標的腫瘍細胞内に内在化した後にリソソーム酵素により特異的に切断されるようにデザインした[1,2]。

したがって、T-DXd が HER2 に結合し、腫瘍細胞に内在化した後、T-DXd から遊離した DXd が腫瘍細胞に対してトポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及び細胞死を誘導する。T-DXd の構造を図 2.6.1.1-1 に、DXd の構造を図 2.6.1.1-2 に示す。

図 2.6.1.1-1　T-DXd の構造

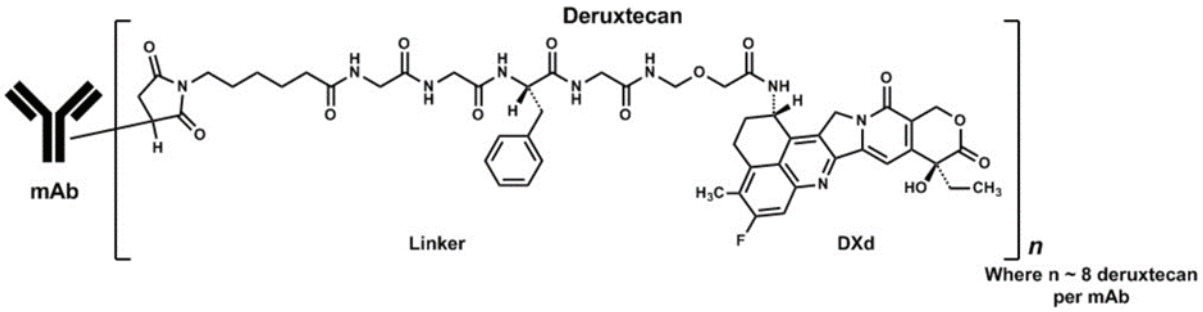
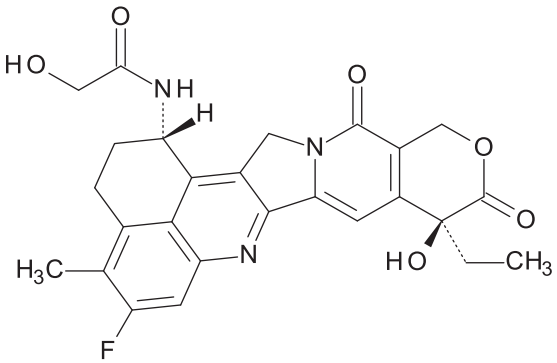


図 2.6.1.1-2　DXd の構造



2.　主薬理作用

T-DXd は、T-DXd から遊離した DXd のトポイソメラーゼ I 阻害により HER2 発現癌細胞で抗腫瘍活性を示す。また、T-DXd は、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC）活性と HER2 を介した Akt リン酸化阻害活性も示す。In vitro の検討では、T-DXd は HER2 発現に依存した細胞増殖抑制活性を示し、HER2 結合活性及び ADCC 活性において薬物の結合による影響はほとんどないことが確認された。HER2 陽性腫瘍移植マウスモデルを用いた in vivo の検討では、T-DXd は HER2 を標的とした抗腫瘍活性及び腫瘍退縮効果を示し、この活性は T-DXd に使用している抗 HER2 抗体に比べ強力であることが確認された。

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[3]。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、変異の多くは 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[4,5,6,7,8,9,10,11,12]。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[13]。遺伝子変異により活性化した HER2 でも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[14]。

HER2 遺伝子変異陽性腫瘍では、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[14]。野生型又は 15 種の変異型の HER2 遺伝子を導入した NSCLC 細胞株 NCI-H322 では、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。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 患者由来腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: 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[14]。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。

3.　申請効能又は効果、用法及び用量

本申請で予定している効能・効果及び用法・用量については、1.8.1 に記載した。

4. 参考文献

1. Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2365-70.
2. Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(6):1542-5.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.
8. 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.
9. 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.
10. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. Cancer Discov. 2015;5(8):832-41.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

目次

1. まとめ....4
1.1 効力を裏付ける試験....4
1.2 副次的薬理試験....5
2. 効力を裏付ける試験....5
2.1 In vitro 試験....5
2.1.1 野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 における T-DXd 内在化活性....5
2.2 In vivo 試験....7
2.2.1 HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性....7
2.2.2 HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性....8
2.2.3 野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性....9
3. 副次的薬理試験....14
3.1 受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する DXd の in vitro 薬理作用 14
4. 安全性薬理試験....14
5. 薬力学的薬物相互作用....15
6. 考察及び結論....15
7. 参考文献....16

表一覧

表 2.6.2.1-1　T-DXd の効力を裏付ける試験の概要 5
表 2.6.2.2-1　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 における T-DXd の in vitro 内在化活性 6
表 2.6.2.2-2　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の 50%有効用量 13
表 2.6.2.2-3　野生型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルと比較した各変異型 HER2 モデルでの T-DXd の in vivo 有効性 14

図一覧

図 2.6.2.2-1　HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性 7
図 2.6.2.2-2　HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性 8
図 2.6.2.2-3　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性 10

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制率
WT	wild type	野生型

[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.　まとめ

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 [1,2] 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。リンカーは、T-DXd が標的腫瘍内に取り込まれた後にリソソーム酵素によって特異的に切断されるよう設計した [3,4]。したがって、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阻害する。また、T-DXd は抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC）活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害も示す。

T-DXd の初回承認時には、一連の非臨床薬理試験を実施し、その試験成績を提出し（1.13.1.2）、審査済である。本概要文では、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。

1.1　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける in vitro 及び in vivo 試験を表 2.6.2.1-1 に示す。

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 [5]。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 患者由来腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: 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 [5]。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。

表 2.6.2.1-1　T-DXd の効力を裏付ける試験の概要

試験名	試験系	被験物質及び対照物質	投与経路	添付資料番号
In vitro				
内在化活性	NCI-H322; 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-H1781; HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する NSCLC 細胞株	T-DXd	In vitro	4.2.1.1-1
In vivo				
抗腫瘍活性（HER2 遺伝子変異 NSCLC）	NOD *Scid* gamma マウス; HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC PDX モデル	T-DXd, T-DM1, neratinib	静脈内又は経口	4.2.1.1-2
抗腫瘍活性（HER2 遺伝子変異 NSCLC）及び腫瘍での HER2 発現	ヌードマウス; HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する NSCLC 細胞株 NCI-H1781 を移植したモデル、 ヌードマウス; 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 を移植したモデル	T-DXd	静脈内	4.2.1.1-3 4.2.1.1-4

NSCLC, 非小細胞肺癌; PDX, 患者由来腫瘍組織移植; T-DM1, トラスツズマブ エムタンシン; T-DXd, トラスツズマブ デルクステカン

1.2　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。

2.　効力を裏付ける試験

2.1　In vitro 試験

2.1.1　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 における T-DXd 内在化活性

添付資料番号: 4.2.1.1-1

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。既報の方法[5]に倣い、野生型 HER2 又は HER2 活性化変異の可能性のある種々の変異型 HER2 遺伝子[6,7,8,9,10,11,12,13,14]を強制発現させた NSCLC 細胞株を用いて、T-DXd の内在化活性を測定し、各変異型 HER2 を野生型 HER2 と比較した。

NSCLC 細胞株である NCI-H322 細胞に、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 遺伝子を導入した細胞株を作製し、4°C の状態で細胞表面の HER2 に T-DXd を結合させた後、37° C で培養して HER2 を内在化させた。細胞表面の HER2 に結合する T-DXd の量を内在化前及び 3 時間後にフローサイトメトリーによって測定した。T-DXd の内在化活性は、T-DXd 処理前細胞の細胞表面の HER2 量に対する T-DXd 処理後 3 時間に内在化した HER2 量の比として算出した。また、HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する NSCLC 細胞株 NCI-H1781[15] での T-DXd の内在化活性も評価した。

結果を表 2.6.2.2-1 に示す。T-DXd の内在化活性は野生型 HER2 遺伝子を発現させた細胞では 23.2%、変異型 HER2 遺伝子を発現させた細胞では 26.9%～71.3%であった。複数の変異型 HER2 遺伝子を発現させた細胞では、野生型 HER2 遺伝子を発現させた細胞より有意に高い内在化活性が認められた。また、NCI-H1781 細胞（G776delinsVC 変異）における T-DXd の内在化活性は 60.1% ± 3.9%（平均値 ± 標準誤差）であった。

以上の結果より、T-DXd は変異型 HER2 遺伝子を導入した腫瘍細胞において、様々なレベルの内在化活性を示した。今回検討した変異型 HER2 においては、野生型 HER2 と比べ T-DXd の内在化が亢進する傾向が認められた。

表 2.6.2.2-1　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 における T-DXd の in vitro 内在化活性

HER2 Type	**Internalization Activity (%)**	***P* value**
WT	23.2 ± 1.8	Not applicable
S310F	31.8 ± 1.2	0.0157*
V659E	55.5 ± 0.9	0.0018**
G660D	33.6 ± 1.2	0.0145*
R678Q	28.8 ± 1.0	0.0370*
V697L	31.0 ± 1.8	0.1446
L755S	53.6 ± 1.9	0.0007***
L755P	71.3 ± 0.8	0.0020**
D769Y	37.6 ± 1.1	0.0077**
A775_G776insYVMA	69.2 ± 1.1	0.0013**
G776delinsVC	63.3 ± 0.7	0.0031**
G776_V777insVGC	45.1 ± 1.1	0.0061**
V777_G778insGSP	38.5 ± 1.8	0.0010**
V777L	26.9 ± 2.5	0.0730
V842I	30.8 ± 1.3	0.0186*
T862A	27.6 ± 2.1	0.3112

WT, wild type.
Data are shown as mean ± standard error for 3 independent experiments.
The paired t-test was used to compare internalization activity of T-DXd in each line of NCI-H322-derived transgenic cells expressing mutated HER2 and that in the NCI-H322-derived transgenic cells expressing WT HER2.
*P <0.05, **P <0.01, ***P <0.001

2.2　In vivo 試験

2.2.1　HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性

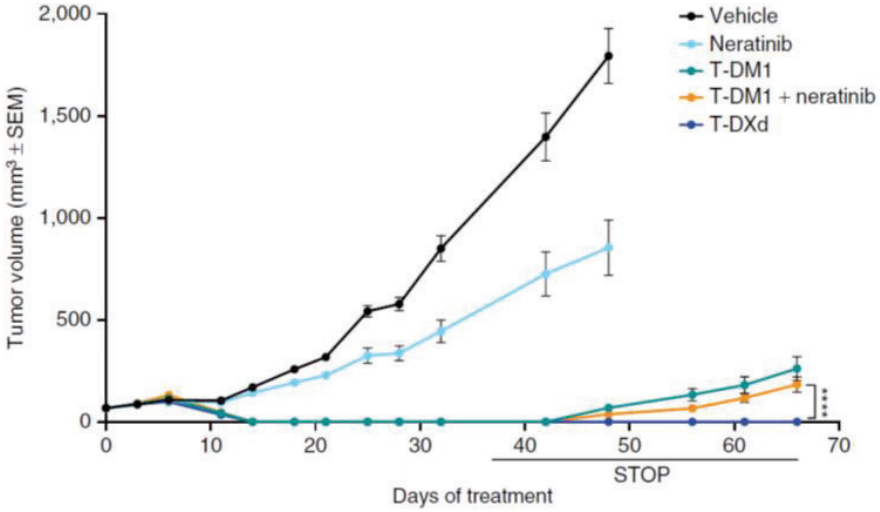
添付資料番号: 4.2.1.1-2

HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC PDX マウスモデルを用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した[5]。腫瘍組織を雌性 NOD *scid* gamma マウスに移植し、T-DXd を 10 mg/kg の投与量でマウス（各群 6 例）に 3 週毎に静脈内投与した（投与開始日：Day 0）。また、T-DM1（15 mg/kg を 1 週毎に静脈内投与）、ネラチニブ（20 mg/kg を 1 週間のうち 5 日間経口投与）、及びネラチニブ併用 T-DM1 の抗腫瘍活性も検討した。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回測定した。

結果を図 2.6.2.2-1 に示す。T-DXd、T-DM1、及びネラチニブ併用 T-DM1 は投与期間中には良好な抗腫瘍活性を示したが、T-DM1 及びネラチニブ併用 T-DM1 では投与期間終了後から腫瘍の再増殖が認められた。一方、T-DXd は投与期間終了 1 ヵ月後まで腫瘍増殖は認められなかった。T-DXd の抗腫瘍活性はネラチニブ併用 T-DM1 よりも有意に優れていた（$P \leq 0.0001$, two-way ANOVA）。

以上の結果から、T-DXd は HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する NSCLC に有効であり、その効果は T-DM1 よりも高いことが示唆された。

図 2.6.2.2-1　HER2 遺伝子変異（A775_G776insYVMA）を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性



The data are expressed as the mean ± standard error (n = 6).
Estimated tumor volume for each mouse was calculated using the following equation:
Estimated tumor volume (mm^3) = 0.52 × length × $width^2$
****$P \leq 0.0001$

2.2.2　HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性

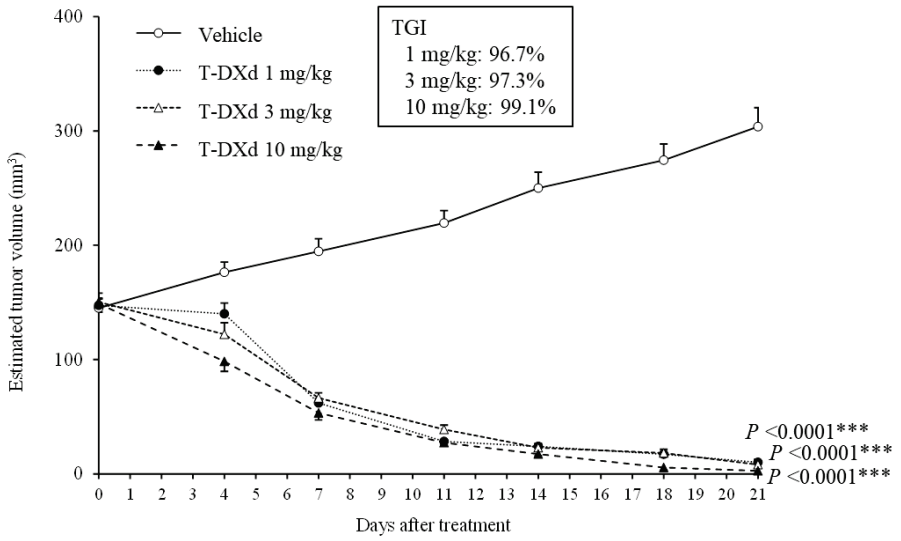
添付資料番号: 4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4

HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する 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。腫瘍細胞を雌性 CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj マウス（ヌードマウス）に移植し、T-DXd を 1、3、及び 10 mg/kg の投与量でマウス（各群 6 例）に単回静脈内投与した（投与日 Day 0）。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。

結果を図 2.6.2.2-2 に示す。T-DXd は 1、3、及び 10 mg/kg で腫瘍増殖を有意に抑制し、溶媒コントロールと比較して投与 21 日後の腫瘍増殖抑制率（tumor growth inhibition: TGI）はそれぞれ 96.7%、97.3%、99.1%であった（いずれも $P < 0.0001$、Dunnett 検定）。溶媒コントロールに比べて 50%の腫瘍増殖阻害を示す推定投与量である 50%有効用量（50% effective dose: ED_{50}）は 1 mg/kg 未満であった。本モデルの腫瘍中 HER2 発現は低かった（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］1+）。

以上の結果から、HER2 発現が低く（IHC 1+）とも、T-DXd は HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する NSCLC に有効であることが示唆された。

図 2.6.2.2-2　HER2 遺伝子変異（G776delinsVC）を有する非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1781 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性



TGI, tumor growth inhibition.
Each point and bar represents mean and standard error, respectively (n = 6).
Mice were subcutaneously inoculated with NCI-H1781 cells.
Estimated tumor volume for each mouse was calculated using the following equation:
Estimated tumor volume (mm^3) = 0.5 × length × $width^2$
Tumor volumes of treated groups were compared that of vehicle control at the evaluation point using Dunnett's test.　***: $P < 0.0001$

2.2.3　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性

添付資料番号: 4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4

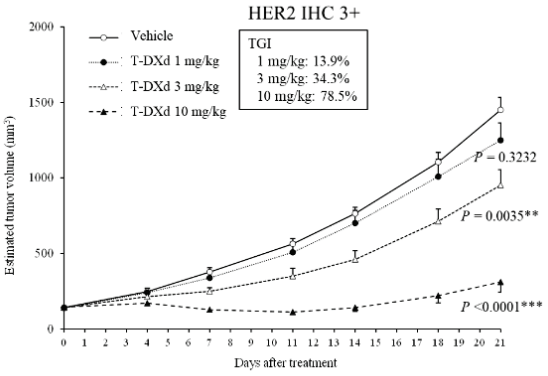
変異型 HER2 発現腫瘍に対する T-DXd の抗腫瘍活性を野生型 HER2 発現腫瘍と比較するため、野生型 HER2 又は種々の変異型 HER2 遺伝子（細胞外ドメイン変異の S310F、膜貫通ドメイン変異の V659E 及び G660D、膜近傍ドメイン変異の R678Q 及び V697L、細胞内キナーゼドメイン変異の L755S、L755P、D769Y、A775_G776insYVMA、G776delinsVC、G776_V777insVGC、V777_G778insGSP、V777L、V842I、及び T862A）を強制発現させた NSCLC 細胞株 NCI-H322 を移植したマウスモデルを用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。腫瘍細胞を雌性 CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj マウス（ヌードマウス）に移植し、T-DXd を 1、3、及び 10 mg/kg の投与量でマウス（各群 6 例）に単回静脈内投与した（投与日 Day 0）。各マウスの腫瘍径及び体重を週 2 回、投与 21 日後まで測定した。抗腫瘍活性は投与 21 日後、あるいはいずれかの動物がそれ以前に安楽殺となった場合は、すべての動物のデータが得られている最終測定日に評価を行った。また、各変異型 HER2 モデルに対する T-DXd の in vivo での有効性を野生型 HER2 モデルと比較するため、平行線検定により効力比を求めた。

検討したすべてのモデルにおいて、T-DXd は 10 mg/kg で溶媒コントロールと比べ腫瘍増殖を有意に阻害した。モデルによっては、より低い用量である 1 又は 3 mg/kg でも有意な効果が認められた（図 2.6.2.2-3）。ED_{50} は、野生型 HER2 モデルでは 4.3531 mg/kg、変異型 HER2 モデルでは 1.1167～6.2382 mg/kg であった（表 2.6.2.2-2）。野生型 HER2 モデルに対する各変異型 HER2 モデルでの T-DXd の効力比は 0.7991～4.0257 であり、T-DXd は複数の変異型 HER2 モデルにおいて、野生型 HER2 モデルに比べて高い有効性を示した（表 2.6.2.2-3）。

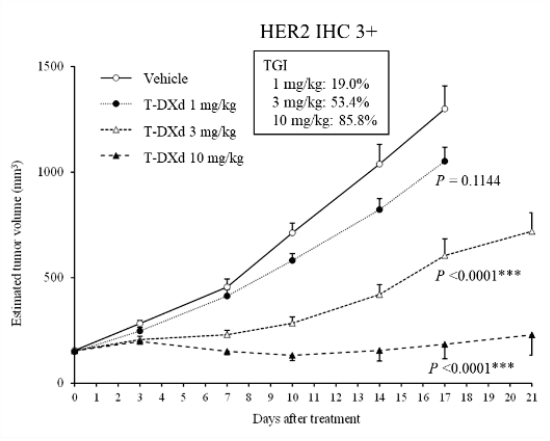
以上の結果から、T-DXd は種々の変異型 HER2 を発現する腫瘍に対して抗腫瘍活性を示し、複数の変異型 HER2 に対して野生型 HER2 より高い有効性を示すことが示唆された。

図 2.6.2.2-3　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性

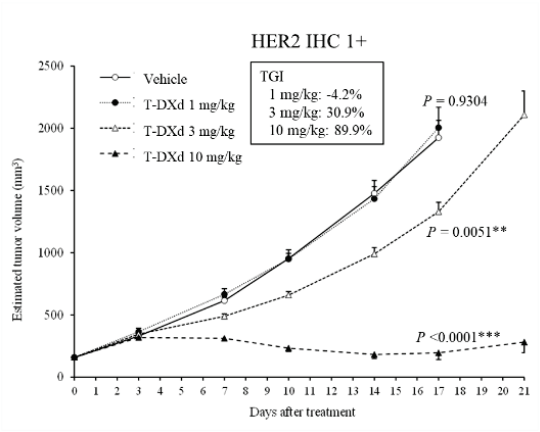
(1) HER2_WT



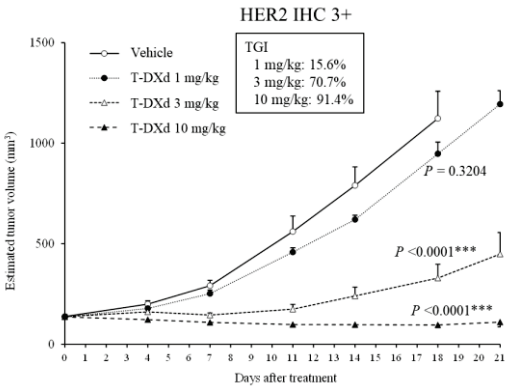
(2) HER2_S310F



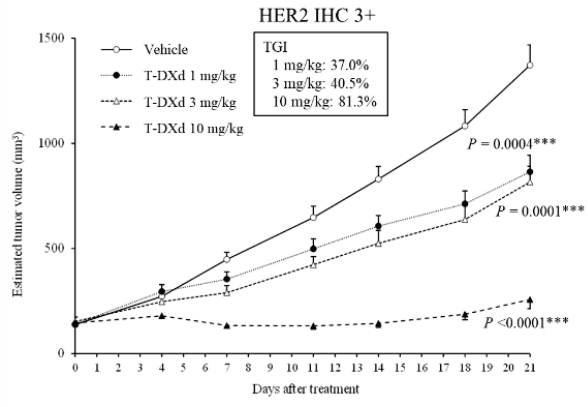
(3) HER2_V659E



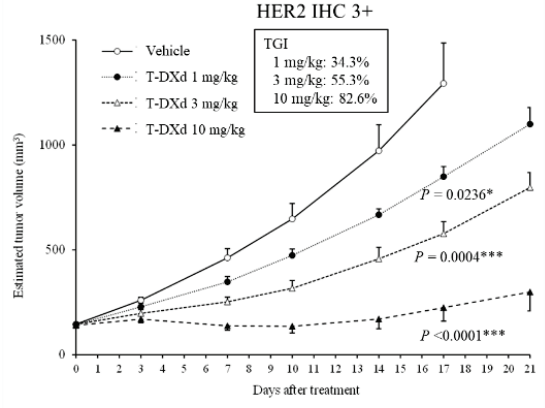
(4) HER2_G660D



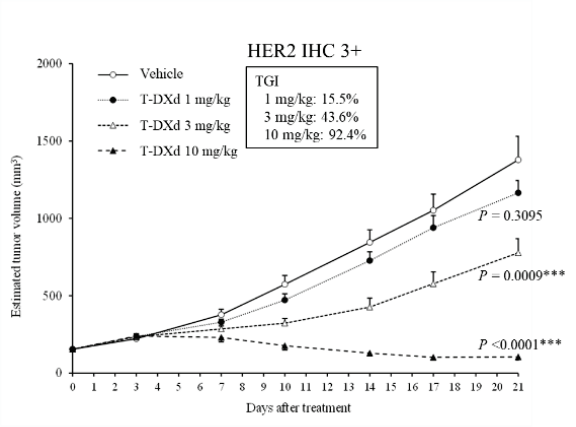
(5) HER2_R678Q



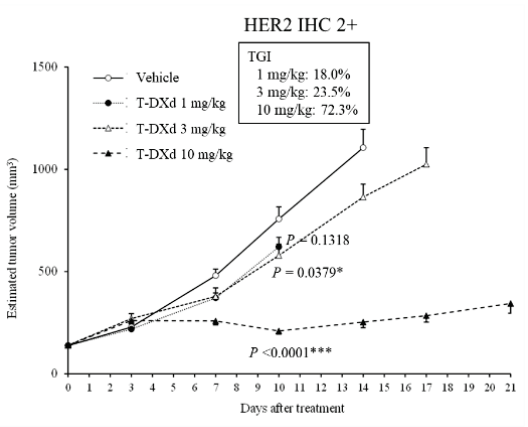
(6) HER2_V697L



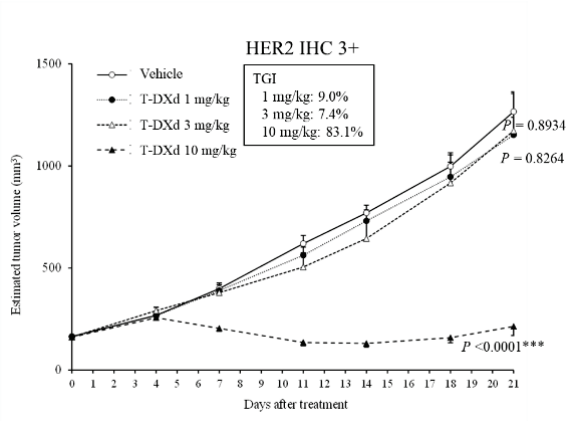
(7) HER2_L755S



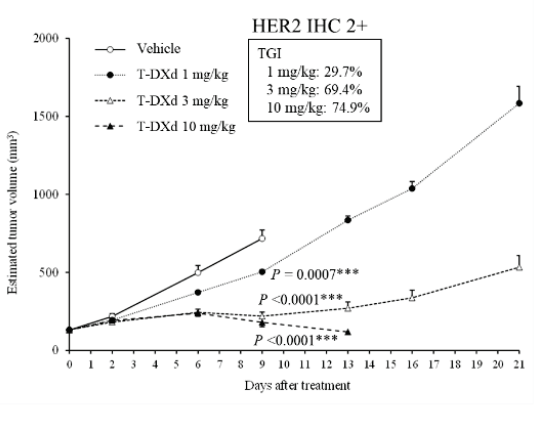
(8) HER2_L755P



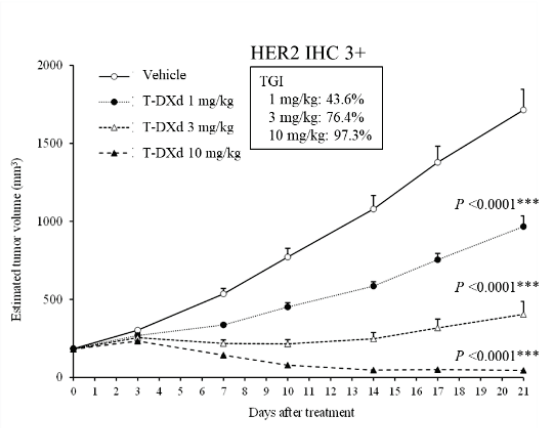
(9) HER2_D769Y



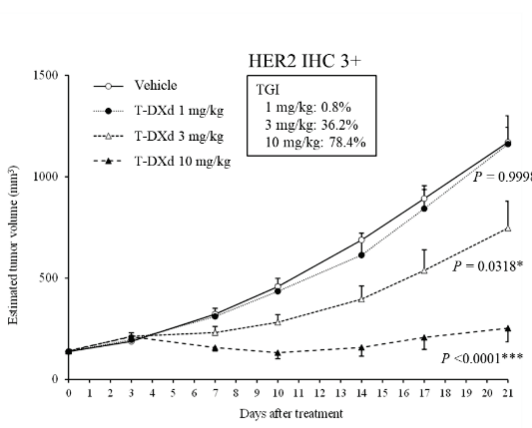
(10) HER2_A775_G776insYVMA



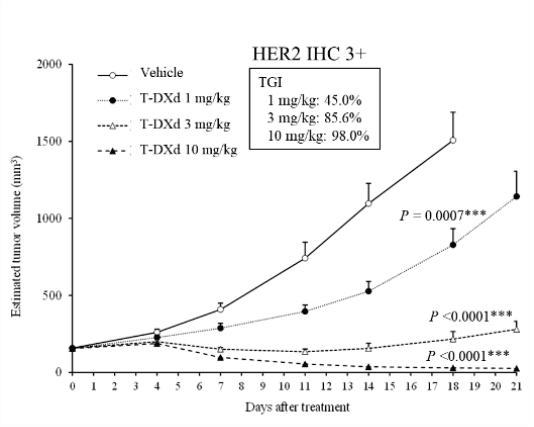
(11) HER2_G776delinsVC



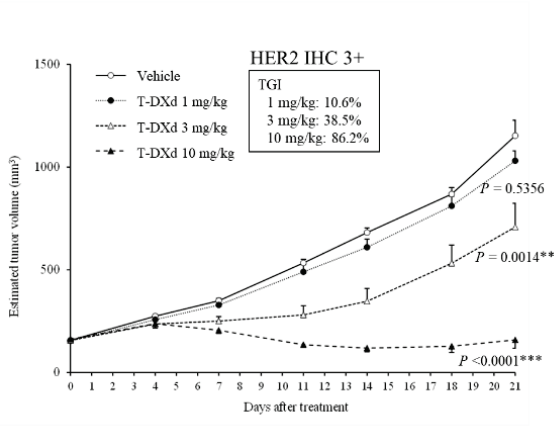
(12) HER2_G776_V777insVGC



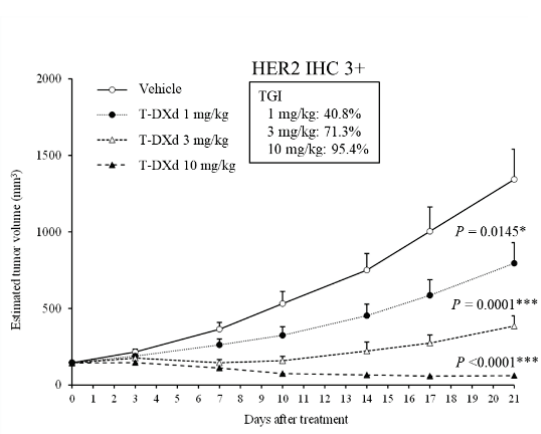
(13) HER2_V777_G778insGSP



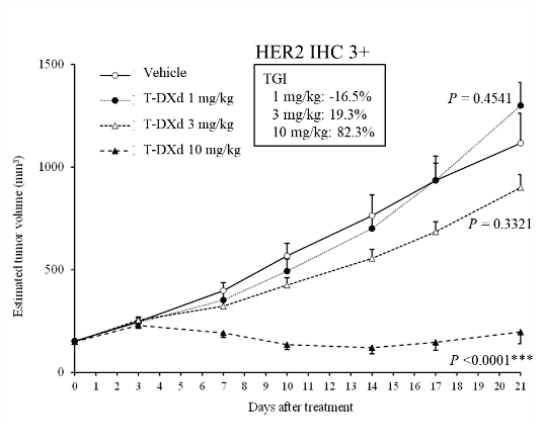
(14) HER2_V777L



(15) HER2_V842I



(16) HER2_T862A



IHC, immunohistochemistry; TGI, tumor growth inhibition at the evaluation point for each model; WT, wild type.
Each point and bar represent mean and standard error, respectively (n = 6), shown at the measurement points when data from all the mice in the group were obtained.
Mice were subcutaneously inoculated with NCI-H322-derived transgenic cells.
Estimated tumor volume for each mouse was calculated using the following equation:
Estimated tumor volume (mm^3) = 0.5 × length × $width^2$
Tumor volumes of treated groups were compared that of vehicle control at the evaluation point for each model using Dunnett's test.　*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$
HER2 IHC staining was conducted using Hercep Test II (Agilent Technologies, Inc.) and IHC scores were assessed according to package insert of Hercep Test II and guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer[16]

表 2.6.2.2-2　野生型又は変異型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルでの T-DXd の 50%有効用量

Model	**HER2 IHC**	**ED_{50} (mg/kg)**	**95% Confidence Interval**
HER2_WT	3+	4.3531	3.1796 to 5.9598
HER2_S310F	3+	2.7491	2.1360 to 3.5381
HER2_V659E	1+	4.1373	3.3146 to 5.1643
HER2_G660D	3+	2.0750	1.7320 to 2.4861
HER2_R678Q	3+	2.7717	1.8384 to 4.1787
HER2_V697L	3+	2.1429	1.6262 to 2.8238
HER2_L755S	3+	3.2132	2.5830 to 3.9971
HER2_L755P	2+	5.5354	4.0496 to 7.5665
HER2_D769Y	3+	6.2382	4.0894 to 9.5162
HER2_A775_G776insYVMA	2+	1.9455	1.4565 to 2.5986
HER2_G776delinsVC	3+	1.2212	1.0069 to 1.4812
HER2_G776_V777insVGC	3+	4.4788	2.9123 to 6.8881
HER2_V777_G778insGSP	3+	1.1167	0.9243 to 1.3490
HER2_V777L	3+	3.7772	2.8801 to 4.9537
HER2_V842I	3+	1.3699	0.9671 to 1.9404
HER2_T862A	3+	5.4550	3.8943 to 7.6412

ED_{50}, 50 % effective dose which was defined as the estimated dose resulting in 50% tumor growth inhibition compared with the vehicle control; IHC, immunohistochemistry; WT, wild type.
HER2 IHC staining was conducted using Hercep Test II (Agilent Technologies, Inc.) and IHC scores were assessed according to package insert of Hercep Test II and guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer[16].

表 2.6.2.2-3　野生型 HER2 遺伝子を発現させた非小細胞肺癌細胞株 NCI-H322 移植マウスモデルと比較した各変異型 HER2 モデルでの T-DXd の in vivo 有効性

Model	**HER2 IHC**	**Effectiveness Ratio to WT (95% Confidence Interval)**
HER2_S310F	3+	1.4442 (1.0170 to 2.1057)
HER2_V659E	1+	1.0968 (0.8583 to 1.4126)
HER2_G660D	3+	2.3200 (1.6699 to 3.0934)
HER2_R678Q	3+	Not calculable since parallelism was not established
HER2_V697L	3+	1.8555 (1.2517 to 2.9084)
HER2_L755S	3+	1.3054 (0.9401 to 1.8433)
HER2_L755P	2+	0.8025 (0.5786 to 1.0815)
HER2_D769Y	3+	0.7991 (0.5140 to 1.1801)
HER2_ A775_G776insYVMA	2+	2.6187 (1.9756 to 3.4011)
HER2_ G776delinsVC	3+	3.2332 (2.1942 to 5.2029)
HER2_ G776_V777insVGC	3+	0.8853 (0.5533 to 1.3959)
HER2_ V777_G778insGSP	3+	4.0257 (2.9354 to 5.7408)
HER2_V777L	3+	1.0998 (0.7630 to 1.5971)
HER2_V842I	3+	2.8274 (1.8192 to 4.9018)
HER2_T862A	3+	0.8814 (0.6577 to 1.1647)

IHC, immunohistochemistry; WT, wild type.
HER2 IHC staining was conducted using Hercep Test II (Agilent Technologies, Inc.) and IHC scores were assessed according to package insert of Hercep Test II and guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer[16].

3.　副次的薬理試験

3.1　受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する DXd の in vitro 薬理作用

添付資料番号: 4.2.1.2-1

計 86 種類の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する DXd の in vitro 薬理作用を放射性リガンド結合試験及び酵素アッセイによって評価した。本試験は 10 μmol/L で 2 回実施した。

DXd は、86 種類の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対して有意な反応を示さなかった（対照群と比較して 50%未満の阻害率）。

以上より、DXd は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）の濃度で、86 種類のいずれの標的に対しても親和性を示さなかった。

4.　安全性薬理試験

該当なし。

5.　薬力学的薬物相互作用

該当なし。

6.　考察及び結論

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 ADCC 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、及び細胞内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[17]。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[6,7,8,9,10,11,12,13,14]。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[18]。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[5]。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[5]。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 遺伝子を発現させた 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 遺伝子変異陽性非小細胞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 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）の濃度で受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 86 種類）に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。

7. 参考文献

1. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4441-7.
2. De Jager R, Cheverton P, Tamanoi K, et al. DX-8951f: summary of phase I clinical trials. Ann N Y Acad Sci. 2000;922:260-73.
3. Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2365-70.
4. Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(6):1542-5.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, et al. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One. 2011;6(10):e26760.
10. 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.
11. 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.
12. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. Cancer Discov. 2015;5(8):832-41.
13. 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. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.
14. 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. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(2):474-9.
15. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. Cancer Res. 2005;65(5):1642-6.

16. 社団法人 日本病理学会, 胃癌における HER2 病理組織標本作製および病理診断のガイドライン（平成 27 年 4 月 13 日改訂）.
17. 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.
18. 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.

目次

1. 薬理試験： 一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 4
2.1 In vitro 試験 4
2.2 In vivo 試験 5
3. 副次的薬理試験 7
4. 安全性薬理試験 8
5. 薬力学的薬物相互作用試験 9

1. 薬理試験： 一覧表

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
In Vitro						
Internalization activity	Human NSCLC NCI-H322-derived transgenic cells with WT HER2 or mutated HER2 (15 mutations) and HER2-mutant (G776delinsVC) NSCLC NCI-H1781 cells	T-DXd[a]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd., Japan	4.2.1.1-1	4.2.1.1
In Vivo						
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC	NOD *Scid* Gamma mice; PDX model of HER2-mutant (A775_G776insYVMA) NSCLC	T-DXd[a], T-DM1, neratinib	Repeated intravenous for T-DXd and T-DM1, Repeated oral for neratinib	-	4.2.1.1-2	4.2.1.1
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC and HER2 expression in tumors	Nude mice; xenograft model of human HER2-mutant (G776delinsVC) NSCLC NCI-H1781 cells	T-DXd[a]	Single intravenous	[redacted]	4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4	4.2.1.1
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC and HER2 expression in tumors	Nude mice; xenograft model of human NSCLC NCI-H322-derived transgenic cells with WT HER2 or mutated HER2 (15 mutations)	T-DXd[a]	Single intravenous	[redacted]	4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4	4.2.1.1

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Secondary Pharmacodynamics						
Receptor inhibition assay	Assay panel of 86 targets including receptors, channels, transporters, and enzymes	DXd monohydrate[b]	In vitro	[redacted]	4.2.1.2-1	4.2.1.2
Safety Pharmacology						
No new information.						
Pharmacodynamic Drug Interactions						
No studies have been conducted.						

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC, non-small cell lung cancer; PDX, patient-derived xenograft; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; WT, wild type.
[a] T-DXd was referred to DS-8201a in the study reports.
[b] DXd monohydrate was referred to MAAA-1181d in the study report.

2.　効力を裏付ける試験

2.1　In vitro 試験

				Test Article: T-DXd[a]		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Internalization activity	Human NSCLC NCI-H322-derived transgenic cells with WT HER2 or mutated HER2 (15 mutations) and HER2-mutant (G776delinsVC) NSCLC NCI-H1781 cells	In vitro	NA	NA	The internalization activity of T-DXd was 23.2% in the WT HER2-expressing cells and ranged from 26.9% to 71.3% in the mutated HER2-expressing cells. The internalization activity of T-DXd was significantly higher in some mutated HER2-expressing cells than in the WT HER2-expressing cells. The internalization activity of T-DXd in the NCI-H1781 cell line was 60.1% ± 3.9% (mean ± standard error for 3 independent experiments).	4.2.1.1-1

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; WT, wild type.
[a] T-DXd was referred to DS-8201a in the study reports.

2.2　In vivo 試験

				Test Article: T-DXd[a], T-DM1		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC	NOD *Scid* Gamma mice; PDX model of HER2-mutant (A775_G776insYVMA) NSCLC	T-DXd: repeated intravenous, once every 3 weeks T-DM1: repeated intravenous, weekly Neratinib: repeated oral, 5 days a week	T-DXd at 10 mg/kg T-DM1 at 15 mg/kg Neratinib at 20 mg/kg	6/group	Although the model was initially sensitive to both the T-DXd and the T-DM1 regimens, mice receiving T-DM1 or the combination of T-DM1 and neratinib showed tumor relapse shortly after treatment was discontinued. In contrast, mice receiving T-DXd showed no signs of tumor regrowth up to 1 month after treatment discontinuation. Antitumor activity of T-DXd was significantly superior to the combination of T-DM1 and neratinib ($P \leq 0.0001$, two-way ANOVA test).	4.2.1.1-2
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC and HER2 expression in tumors	Nude mice; xenograft model of human HER2-mutant (G776delinsVC) NSCLC NCI-H1781 cells	Single intravenous	1, 3, or 10 mg/kg	Female, 6/group	T-DXd at 1, 3, and 10 mg/kg significantly inhibited tumor growth by 96.7%, 97.3%, and 99.1%, respectively, compared with the vehicle control on Day 21 ($P < 0.0001$ for all comparisons, Dunnett's test). The 50% effective dose (ED_{50}), which was defined as the estimated dose resulting in 50% tumor growth inhibition compared with the vehicle control, was <1 mg/kg. HER2 expression in the xenografted tumor was determined as immunohistochemistry score 1+.	4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4

				Test Article: T-DXd[a], T-DM1		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Antitumor activity in HER2-mutant NSCLC and HER2 expression in tumors	Nude mice; xenograft model of human NSCLC NCI-H322-derived transgenic cells with WT or mutated HER2 (15 mutations)	Single intravenous	1, 3, or 10 mg/kg	Female, 6/group	T-DXd at 10 mg/kg significantly inhibited tumor growth in all models tested. T-DXd also showed significant antitumor activity at the lower doses of 1 and 3 mg/kg, depending on the model. The ED_{50} value of T-DXd for the WT HER2 model was estimated to be 4.3531 mg/kg, and for the 15 mutated HER2 models were estimated to range from 1.1167 mg/kg to 6.2382 mg/kg. Effectiveness ratios of T-DXd in each mutated HER2 model, compared with the WT HER2 model, ranged from 0.7991 to 4.0257. T-DXd was suggested to provide greater in vivo effectiveness in some mutated HER2 models than in the WT HER2 model. HER2 expressions in the xenografted tumors were determined as immunohistochemistry scores ranging from 1+ to 3+.	4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4

ED_{50},50% effective dose; NSCLC, non-small cell lung cancer: PDX, patient-derived xenograft; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; WT, wild type.
[a] T-DXd was referred to DS-8201a in the study reports.

3.　副次的薬理試験

				Test Article: DXd monohydrate[a]		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Concentration (µmol/L)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Receptor inhibition assay	Assay panel of 86 targets (receptors, channels, transporters, and enzymes)	In vitro	10	Duplicates/ assay	All results were less than 50% inhibition of baseline, indicating no relevant off-target activity.	4.2.1.2-1

[a] DXd monohydrate was referred to MAAA-1181d in the study report.

4.　安全性薬理試験

該当なし。

5.　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。