目次

1. 非臨床試験計画概略 5
2. 薬理試験 7
2.1 効力を裏付ける試験 7
2.2 副次的薬理試験 7
2.3 安全性薬理試験 8
3. 薬物動態試験 8
3.1 吸収 8
3.2 分布 8
3.3 代謝 9
3.4 排泄 9
4. 毒性試験 9
5. 総括及び結論 11
5.1 薬理作用 11
5.1.1 薬力学的特性 11
5.1.2 安全性薬理 11
5.2 薬物動態特性 12
5.3 毒性試験 12
5.3.1 毒性の標的臓器 12
5.3.1.1 肺毒性 12
5.3.1.2 角膜毒性 13
5.3.1.3 皮膚毒性 13
5.3.1.4 肝毒性 14
5.3.1.5 口内炎、粘膜炎症 14
5.3.1.6 消化管毒性 14
5.3.1.7 リンパ造血器毒性 14
5.3.1.8 腎毒性 15
5.3.1.9 生殖器毒性 15
5.3.1.10 心毒性 15
5.3.1.11 切歯毒性 16
5.3.2 遺伝毒性 16
5.3.3 胚及び胎児発生毒性 17
5.3.4 光毒性 17
5.3.5 注入に伴う反応（IRR） 17
5.3.6 安全域 17
6. 参考文献 21

表一覧

表 2.4.5-1　ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験の 平均トキシコキネティクスパラメータ及び曝露マージン 18
表 2.4.5-2　ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験での 毒性の標的臓器ごとの曝露マージン 20

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
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC1d	area under the plasma concentration-time curve up to 1 day	投与 1 日後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC21d	area under the plasma concentration-time curve up to 21 days	投与 21 日後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C0	initial plasma concentration at time 0	初期血漿中濃度
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CRA	cytokine release assay	サイトカイン放出試験
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule	上皮細胞接着分子
GDLD	gelatinous drop-like corneal dystrophy	膠様滴状角膜変性症
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
MIP	macrophage inflammatory protein	－
MoE	margin of exposure	曝露マージン
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
STD_{10}	severely toxic dose in 10% of the animals	10%に重篤な毒性が発現する投与量
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TP01	TROPION-PanTumor01: DS1062-A-J101	進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験
TROP	trophoblast cell surface antigen	－
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferases	ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素

－: 該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
^{14}C-DXd	［^{14}C］標識 DXd
Dato	MAAP-9001a: Dato-DXd の抗体部分、TROP2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体、datopotamab
Dato-DXd	DS-1062a: TROP2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体 datopotamab に薬物－リンカー結合体である MAAA-1162a を、チオエーテル結合を介して共有結合させた抗体薬物複合体、1 抗体あたりの薬物抗体比（目標値）は 4、国際一般名称は datopotamab deruxtecan、日本医薬品一般的名称はダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
DXd	MAAA-1181a: Dato-DXd の薬物部分、DNA 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
MAAP-9002b	Dato-DXd と同じ抗体、リンカー、及び薬物部分からなる抗体薬物複合体、1 抗体あたりの薬物抗体比（平均値）は約 7
総抗 TROP2 抗体	薬物結合型及び非結合型抗 TROP2 抗体の和

1. 非臨床試験計画概略

ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan、Dato-DXd、DS-1062a）は、trophoblast cell surface antigen（TROP）2 に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である datopotamab（Dato、MAAP-9001a）に、薬物－リンカー結合体である MAAA-1162a を、チオエーテル結合を介して共有結合させた抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）である。1 抗体あたりの薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR、目標値）は 4 である。Dato-DXd の薬物リンカーは、高い血中安定性を有するとともに、標的腫瘍細胞内に内在化した後に、腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類（B や L など）などのリソソーム酵素によって特異的に切断されるようにデザインされている[1,2]。したがって、Dato-DXd は TROP2 を発現する腫瘍細胞に結合し、細胞内に内在化した後に選択的にリソソーム酵素によって切断され、遊離した MAAA-1181a（Dato-DXd の薬物部分、DXd）が標的腫瘍細胞に対して、デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）トポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及びアポトーシスを誘導する。

Dato-DXd の非臨床試験の項目は、製剤特性、並びに米国食品医薬品局ガイダンス「十分に特性が明らかなバイオテクノロジー応用治療薬を含む医薬品の第 I 相試験に必要な新薬治験開始申請の内容及びフォーマット」（1995 年 11 月）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」（2009 年 6 月）、ICH S6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2011 年 6 月）、ICH S7A「安全性薬理試験ガイドラインについて」（2000 年 11 月）、ICH S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（2005 年 5 月）、及び ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（2009 年 10 月）等の米国、EU、及び日本の現行の規制ガイドラインに基づいて策定された。

DXd の DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性及び Dato-DXd の遺伝子組換えヒト TROP2 タンパク質への特異的結合活性を確認した。また、TROP2 発現ヒト癌細胞を用いた in vitro 試験で、TROP2 発現に依存した細胞増殖抑制活性、DNA トポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及びアポトーシスの誘導、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC）活性など Dato-DXd の作用機序を評価した。In vivo 薬理試験では、TROP2 発現ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1、ヒト非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）細胞株 NCI-H292 及び HCC827、並びにヒト乳癌細胞株 HCC1806 の異種移植マウスモデルで抗腫瘍活性を確認した。In vitro 副次的薬理試験で、DXd の radioligand binding（potential off-target effects）を評価した。

ICH S6（R1）に従い、マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP2 に対する Dato-DXd の結合親和性を評価し、安全性薬理及び毒性学的評価に適切な動物種を選択した。Dato-DXd はカニクイザル及びヒト TROP2 に同程度の親和性で結合したが、ラット及びマウス TROP2 に結合しなかった。したがって、カニクイザルは Dato-DXd の薬物動態

（pharmacokinetics: PK）及び毒性に関する非臨床評価に適した動物種と判断した。

カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与した際の PK、並びにラット及びカニクイザルの反復静脈内投与毒性試験で Dato-DXd のトキシコキネティクス（toxicokinetics: TK）を抗薬物抗体（anti-drug antibody: ADA）である抗 Dato-DXd 抗体産生も含めて評価した。

［^{14}C］標識 DXd（^{14}C-DXd）の生体内分布プロファイルをラット及びカニクイザルで評価した。Dato-DXd の in vitro 血漿中安定性はマウス、ラット、サル、及びヒト血漿で評価した。DXd の in vitro 血漿タンパク結合率及び ^{14}C-DXd の放射能の in vitro 血球移行率をマウス、ラット、サル、及びヒトの血漿又は血液で検討した。DXd の代謝に関与するヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種を同定した。DXd のラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームでのウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（uridine diphosphate-glucuronosyltransferase: UGT）に対する代謝安定性を評価した。ラット及びサルに ^{14}C-DXd を静脈内投与した際の尿中、糞中、及び胆汁中への放射能の排泄、並びに尿中、糞中、及び胆汁中の代謝物を評価した。

Dato-DXd 及び MAAP-9002b（Dato-DXd と同じ抗体、リンカー、及び薬物部分からなる ADC、平均 DAR は約 7）のカニクイザルを用いた間歇静脈内投与毒性試験及び Dato-DXd 及び Dato（Dato-DXd の抗体部分である MAAP-9001a）の in vitro サイトカイン放出試験（cytokine release assay: CRA）を除くすべての安全性薬理及び毒性試験は、厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（1997 年 3 月 26 日）及び厚生労働省令第 114 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2008 年 6 月 13 日）を遵守して実施された。さらに、経済協力開発機構の定める薬食審査発 0323 第 1 号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2012 年 3 月 23 日）を遵守して実施された。

カニクイザルの心血管系、呼吸系、中枢神経系に対する作用を評価し、Dato-DXd が生命維持機能に及ぼす有害作用の可能性について検討した。DXd については、ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene: hERG）導入チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて hERG 電流に対する影響を評価した。

Dato-DXd の毒性試験では、交差種としてカニクイザルを使用し、標的非依存的な作用の評価を目的としてラットを使用した。Dato-DXd の一般毒性プロファイルを評価するため、ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／3 週、計 5 回）及び 2 ヵ月間回復性試験を実施した。

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

Dato-DXd の潜在的な交差反応性を評価するため、ヒト及びカニクイザル正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験を実施した。DXd の一般毒性プロファイルを評価するため、ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／週、計 5 回）及び 4 週間回復性試験を実施した。DXd の光毒性リスクを評価するため、in vitro 3T3 ニュートラ

ルレッド取り込み（neutral red uptake: NRU）光毒性試験及びラットを用いた in vivo 光毒性試験を実施した。Dato-DXd によるサイトカイン放出及び免疫細胞活性化を誘導する可能性を評価するため、ヒト末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell: PBMC）を用いた固相法及びヒト全血を用いた液相法による Dato-DXd 及び Dato の in vitro CRA を実施した。MAAP-9002b について、カニクイザルを用いて 2 週間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／週、計 2 回）を実施した。

2.　薬理試験

2.1　効力を裏付ける試験

Dato-DXd はヒト TROP2 組換えタンパク質に特異的に結合したが、ヒト TROP ファミリーに属する他のタンパク質である上皮細胞接着分子（epithelial cell adhesion molecule: EpCAM）には結合しなかった。Dato-DXd はカニクイザル及びヒト TROP2 に対して同程度の結合親和性を示したが、マウス及びラット TROP2 には結合しなかった。したがって、カニクイザルは Dato-DXd の薬物動態及び毒性に関する非臨床評価に適した動物種と判断した。

Dato-DXd は TROP2 発現ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 及び BxPC-3 に対して細胞増殖抑制活性を示したが、TROP2 非発現ヒト未分化癌細胞株 Calu-6 に対しては細胞増殖抑制活性を示さなかった。

DXd はヒト DNA トポイソメラーゼ I に対して阻害活性を示した。Dato-DXd 及び DXd はチェックポイントキナーゼ 1 のリン酸化及びポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼの切断を誘導したが、Dato は作用を示さなかった。Dato-DXd は、癌細胞に対して DXd と同様に DNA 損傷及びアポトーシスを誘導したことから、細胞内に遊離した DXd による DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性が Dato-DXd の抗腫瘍活性の主な作用機序の一つであると考えられた。

Dato-DXd は TROP2 発現ヒト肺癌細胞株 NCI-H322 に対してヒト PBMC の存在下で ADCC 活性を示した。

Dato-DXd（0.5～4.0 mg/kg）は TROP2 発現ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 の異種移植マウスモデルで有意かつ用量依存的な抗腫瘍活性を示した。Dato-DXd（10 mg/kg）は TROP2 発現ヒト NSCLC 細胞株 NCI-H292 及び HCC827 の異種移植マウスモデルで腫瘍増殖を有意に抑制し、腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 98.3%及び 82.8%であった。また、Dato-DXd（10 mg/kg）は TROP2 発現ヒト乳癌細胞株 HCC1806 の異種移植マウスモデルで腫瘍増殖を有意に抑制し、腫瘍増殖抑制率は 96.1%であった。

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。10 μmol/L で 86 種類のいずれの標的に対しても有意な反応を示さず（50%阻害未満）、非特異的活性を有さないことが示唆された。

2.3　安全性薬理試験

テレメトリー送信機を装着した雄性カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与した結果、投与可能な最大用量である 80 mg/kg まで心血管系、呼吸系、及び中枢神経系への作用は認められなかった。また、DXd は評価した最高濃度である 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）まで、hERG チャネル電流を阻害しなかった。

3.　薬物動態試験

3.1　吸収

Dato-DXd をカニクイザルに単回静脈内投与した際の PK を評価した。Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体（薬物結合型及び非結合型抗 TROP2 抗体の和）の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve: AUC）は、0.2 から 6 mg/kg の範囲で用量の増加に伴い増加した。一方、全身クリアランスは用量の増加に伴い減少傾向を示した。2 及び 6 mg/kg では、血漿中 DXd 濃度が数時点で検出されたが低濃度であった。

ラット及びカニクイザルにおける TK を評価した。Dato-DXd のラットを用いた 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（20、60、及び 200 mg/kg、1 回／3 週）では、Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の初期血漿中濃度（initial plasma concentration at time 0: C0）及び AUC、並びに DXd の最高血漿中濃度（maximum plasma concentration: Cmax）及び AUC は用量の増加に伴い増加した。Dato-DXd のカニクイザルを用いた 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（GLP 非適用、10 及び 30 mg/kg、1 回／3 週）では、総抗 TROP2 抗体の C0 及び AUC、並びに DXd の Cmax 及び AUC は概して用量の増加に伴い増加した。Dato-DXd のカニクイザルを用いた 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（10、30、及び 80 mg/kg、1 回／3 週）では、Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の C0 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。10 mg/kg の反復投与によって、ADA 産生に起因したと考えられる Dato-DXd 曝露量の低下が認められた。

3.2　分布

^{14}C-DXd の放射能の組織分布をラット及びサルの定量全身オートラジオグラフィーによって評価した。ラットに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、特定の組織に残留することなく組織から消失した。大腸壁、小腸壁、膀胱壁、盲腸粘膜、腎臓（腎髄質及び腎皮質）、肝臓、下垂体、ハーダー腺、膵臓、及び大動脈で高い放射能濃度（血漿中 Cmax の約 2 倍以上）が認められた。脳、水晶体、及び脊髄中の濃度は、いずれの時点でも定量下限未満（below the lower limit of quantification: BLQ）であった。大部分の組織で最高濃度到達時間（time to reach maximum concentration: Tmax）は投与 0.25 時間後（最も早い観察時点）であり、放射能は投与 8 時間後には BLQ であった。皮膚（非有色）及び腎臓（腎髄質及び腎皮質）以外のすべての組織の放射能は、投与 96 時間後には BLQ であった。

サルに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布

し、特定の組織に残留することなく組織から消失した。大腸壁、小腸壁、盲腸粘膜、胆嚢、膀胱壁、腎臓（腎髄質及び腎皮質）、肝臓、褐色脂肪、皮膚（有色）、白色脂肪（鼠径部）、毛様体、精嚢、強膜、及び大動脈で、高い放射能濃度（血漿中 Cmax の約 2 倍以上）が認められた。前房、脳、角膜、水晶体、下垂体、脊髄、及び硝子体液中の放射能は、いずれの時点でも BLQ であった。大部分の組織で Tmax は投与 1 時間後（最も早い観察時点）であり、食道壁、肝臓、小腸壁、脾臓、胃壁（腺）、及び腎臓（腎髄質及び腎皮質）以外のすべての組織の放射能は、投与 96 時間後には BLQ であった。

DXd（10～100 ng/mL）の in vitro 血漿タンパク結合率はマウスで 90.3%～92.5%、ラットで 94.2%～96.7%、サルで 86.5%～89.1%、ヒトで 96.8%～98.0%であった。

^{14}C-DXd（10～100 ng/mL）の放射能の in vitro 血球移行率は、マウスで 31.6%～33.8%、ラットで 27.8%～32.7%、サルで 36.4%～39.7%、ヒトで 13.0%～17.7%であった。放射能の血液／血漿中濃度比は、マウスで 0.82～0.85、ラットで 0.81～0.87、サルで 0.92～0.95、ヒトで 0.59～0.62 であった。

3.3　代謝

マウス、ラット、サル、及びヒトの血漿を用いた in vitro 安定性試験では、Dato-DXd（10～100 ng/mL）から遊離した DXd の割合は 21 日間のインキュベート期間を通して 6.5%以下であった。

ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験結果より、DXd の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 と考えられた。DXd は、ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームで UGT に対して代謝的に安定であった。ラット及びサルに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を静脈内投与後に、尿、糞、及び胆汁中に排泄された主な放射能成分は、未変化体の DXd であった。

3.4　排泄

ラット及びサルに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を静脈内投与後の放射能の主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であった。ラットでは投与 7 日後までに投与量の 70.4%が糞中に、27.2%が尿中に排泄され、サルでは投与 4 日後までに投与量の 61.8%が糞中に、15.4%が尿中に排泄された。

4.　毒性試験

Dato-DXd はカニクイザル及びヒト TROP2 に結合する一方で、マウス及びラット TROP2 には結合しないことが、ELISA によって確認された。したがって、Dato-DXd の交差種としてカニクイザルを使用し、標的非依存的な作用の評価を目的としてラットを使用した。

Dato-DXd の一般毒性プロファイルを評価するため、カニクイザルの 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／3 週、計 3 回）、並びにラット及びサルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／3 週、計 5 回）及び 2 ヵ月間回復性試験を実施した。

Dato-DXd のラットを用いた 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（0、20、60、及び 200 mg/kg、1 回／3 週）では、投与可能な最大用量である 200 mg/kg まで死亡又は瀕死はなかった。毒性所見が 20 mg/kg 以上で胸腺、60 mg/kg 以上で腎臓、消化管、及び切歯、200 mg/kg で肺、皮膚、生殖器、及びリンパ造血器に認められた。これら変化はいずれも重篤ではなく、精巣の変化を除き、2 ヵ月間の回復期間終了時までに可逆性を示した。したがって、10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量（severely toxic dose in 10% of the animals: STD_{10}）は、200 mg/kg より大きいと判断した。

Dato-DXd のカニクイザルを用いた 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（GLP 非適用、10 及び 30 mg/kg、1 回／3 週）では、30 mg/kg まで死亡又は瀕死はなかった。30 mg/kg では肺、胸腺、及び十二指腸で変化が認められたが、重篤ではなかった。したがって、重篤な毒性が発現しない最大投与量（highest non-severely toxic dose: HNSTD）は 30 mg/kg と判断した。

Dato-DXd のカニクイザルを用いた 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験（0、10、30、及び 80 mg/kg、1 回／3 週）では、投与可能な最大用量である 80 mg/kg まで、死亡又は瀕死はなかった。肺胞水腫及び間質の線維化を伴う重篤な肺毒性が 30 及び 80 mg/kg の各 1 例で認められた。80 mg/kg の回復期間終了後、重篤ではない肺毒性が 1 例で認められた。その他の毒性所見が 10 mg/kg 以上で消化管、30 mg/kg 以上で角膜、皮膚、胸腺、及び肝臓、並びに 80 mg/kg で腎臓に認められた。80 mg/kg では歩行異常を伴う関節軟骨毒性も観察された。TK 解析では、10 mg/kg の反復投与後、ADA 産生に起因したと考えられる Dato-DXd 曝露量の低下が認められた。ADA 陽性を示した動物で、免疫介在性反応を示唆する所見はなかった。肺、角膜、及び皮膚の一部所見を除き、ほぼすべての所見で可逆性が示された。重篤な肺毒性が 30 mg/kg 以上で観察されたことから、HNSTD は 10 mg/kg と判断した。

DXd の遺伝毒性を評価するため、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びラット骨髄を用いた小核試験を実施した。細菌に対して遺伝子突然変異誘発性を示さなかったが、哺乳類培養細胞に対して染色体の構造異常を誘発した。ラットの骨髄を用いた小核試験では、小核誘発性が示された。

Dato-DXd のカニクイザル及びヒト正常組織パネルを用いた in vitro 組織交差反応性を評価した。カニクイザルとヒトで共通して、膀胱、眼、卵管、食道、胃、肝臓、肺、膵臓、唾液腺、皮膚、甲状腺、扁桃腺、尿管、及び子宮の上皮系細胞において、細胞膜上の陽性像が認められた。さらに、ヒトの乳房、腎臓、胸腺、及び胎盤、並びにカニクイザルの小腸及び精巣でも、細胞膜上の陽性像が認められた。

DXd の毒性を調べる目的で、ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間間歇静脈内投与毒性試験（1 回／週、計 5 回）を実施した。DXd のラットを用いた 4 週間間歇静脈内投与毒性試験（0、3、10、及び 30 mg/kg）では、最高用量の 30 mg/kg まで死亡又は瀕死はなかった。毒性所見が 3 mg/kg 以上でリンパ造血器、消化管、及び角膜に認められた。DXd のカニクイザルを用いた 4 週間間歇静脈内投与毒性試験（0、1、3、及び 12 mg/kg）でも、1 mg/kg 以上でラットと同様の所見が認められた。また、カニクイザルでは最高用量の 12 mg/kg で雌 1 例の死亡、雄 1 例の瀕死が認められた。瀕死例では心毒性及び肝毒性が認められた。こ

れら 2 例で認められた摂餌量の持続的減少、骨髄毒性、及び消化管毒性に関連した状態悪化が、瀕死及び最終的な死亡の原因と考えられた。

紫外線・可視光波長領域において DXd が光吸収を示したことから、光毒性を評価するため、in vitro 3T3 NRU 光毒性試験及びラットを用いた in vivo 光毒性試験を実施した。in vitro 3T3 NRU 光毒性試験で、DXd は光毒性陽性と判断された。しかし、有色ラットを用いた DXd の in vivo 単回投与光毒性試験では、最高用量の 3 mg/kg まで光毒性反応はなかった。

ヒト PBMC を用いた CRA 固相法では、溶媒と比べて Dato-DXd で、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）-α 及び macrophage inflammatory protein（MIP）-1β の高値が認められた。また、溶媒と比べて Dato で、TNF-α、interleukin（IL）-6、IL-10、及び MIP-1β の高値が認められた。Dato-DXd 及び Dato 曝露後のこれらサイトカイン濃度は、臨床における注入に伴う反応（infusion-related reaction: IRR）の発生率が 3%未満の bevacizumab と同等かそれ以下であった [3]。Dato-DXd 及び Dato による細胞増殖性は認められず、免疫細胞の活性化能がないことが示唆された。ヒト全血を用いた CRA 液相法では、Dato-DXd 又は Dato はいずれのサイトカインも放出させなかった。

MAAP-9002b のカニクイザルを用いた 2 週間間歇静脈内投与毒性試験（GLP 非適用、11、33、及び 89 mg/kg、1 回／週）を実施した。89 mg/kg で雄 1 例の死亡及び雌 1 例の瀕死が認められた。毒性所見が 11 mg/kg 以上で皮膚、食道、膣、及び乳腺、33 mg/kg 以上で角膜及び前立腺、並びに 89 mg/kg で肝臓、消化管、骨髄、心臓、腎臓、及び卵巣に認められた。

5.　総括及び結論

5.1　薬理作用

5.1.1　薬力学的特性

Dato-DXd は TROP2 に特異的に結合し、Dato-DXd が TROP2 発現細胞内に取り込まれてから遊離した DXd が DNA トポイソメラーゼ I を阻害することによってアポトーシスを誘導する。担癌マウスモデルを用いた in vivo 試験では、Dato-DXd 投与による TROP2 発現腫瘍の増殖抑制／退縮が確認されている。

5.1.2　安全性薬理

カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与した安全性薬理試験では、80 mg/kg までの用量で心血管系、呼吸系、及び中枢神経系への影響はみられなかった。また、臨床試験（TROPION-PanTumor01［TP01、DS1062-A-J101］）で、6.0 mg/kg の Dato-DXd を投与した NSCLC 患者での DXd の Cmax（3.13 ng/mL、初回投与）と比較して、十分な曝露マージン（margin of exposure: MoE）がある 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）までの DXd 濃度で hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかった。

5.2　薬物動態特性

カニクイザルに Dato-DXd（0.2～6 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、Dato-DXd の AUC は用量の増加に伴い増加した。CL は用量の増加に伴い減少傾向を示した。Dato-DXd を 2 及び 6 mg/kg 投与したサルでは血漿中に DXd が投与 3 日後まで検出された。ラット（20、60、及び 200 mg/kg、1 回／3 週）及びカニクイザル（10、30、及び 80 mg/kg、1 回／3 週）を用いた間歇静脈内投与毒性試験において、Dato-DXd 及び DXd は総じて用量の増加に伴い増加した。ラット及びカニクイザルの各用量で、Dato-DXd と総抗 TROP2 抗体の間で PK 及び TK パラメータに差がなかった。

ラット及びサルに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を単回静脈内投与後、放射能は速やかに全身に分布し、特定の組織に残留することなく組織から消失した。

DXd（10 ng/mL）の in vitro 血漿タンパク結合率はヒト血漿中で 98.0%であった。DXd（10 ng/mL）の in vitro 血球移行率はヒトで 14.8%であった。

DXd の in vitro 代謝に関与する主な CYP 分子種は、CYP3A4 であった。DXd は、ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームで UGT に対して代謝的に安定であった。

ラット及びサルに ^{14}C-DXd（1 mg/kg）を静脈内投与後の放射能の主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であった。ラット及びサルの尿、糞、及び胆汁中に排泄された主な放射能成分は、未変化体の DXd であった。

5.3　毒性試験

ラット（0、20、60、及び 200 mg/kg）及びカニクイザル（0、10、30、及び 80 mg/kg）に Dato-DXd を 3 ヵ月間間歇静脈内投与（1 回／3 週）し、2 ヵ月間の回復期間を設けた毒性試験では、いずれの用量でも死亡又は瀕死はなかった。ラットでは 200 mg/kg まで、カニクイザルでは 10 mg/kg まで Dato-DXd に対する良好な忍容性が示された。ラット及びカニクイザルで共通した Dato-DXd による毒性の標的臓器は、消化管、肺、胸腺、皮膚、及び腎臓であった。その他の Dato-DXd による毒性の標的臓器は、カニクイザルでは角膜、肝臓、及び股関節軟骨、ラットではリンパ造血器（脾臓及び骨髄）、生殖器、及び切歯であった。

ラット（0、3、10、及び 30 mg/kg）及びカニクイザル（0、1、3、及び 12 mg/kg）に DXd（一水和物）を 4 週間間歇静脈内投与（1 回／週）した結果、共通した DXd による毒性の標的臓器は、消化管、リンパ造血器、及び角膜であった。その他、カニクイザルでは致死量（12 mg/kg）で心臓及び肝臓に病理組織学的変化が観察された。

Dato-DXd の毒性試験の総括を、以下に記載する。

5.3.1　毒性の標的臓器

5.3.1.1　肺毒性

Dato-DXd に関連した最も重要な変化は、30 mg/kg 以上を投与したカニクイザルでみられた重度肺障害であった。病理組織学的検査では、肺胞における水腫及び出血、泡沫状肺胞マクロファージの集簇、並びに肺胞及び間質における炎症が観察された。胸部 CT 検査では肺

の浸潤影、血液化学的検査では血清 surfactant protein D の増加、血液ガス分析では酸素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度の減少が 30 mg/kg 以上で認められた。ラットでも 200 mg/kg の Dato-DXd 投与によって肺胞の出血、好中球浸潤、肺胞上皮の再生、及び泡沫状肺胞マクロファージの集簇といった非重篤な肺毒性所見が認められた。一方、DXd（一水和物）を投与したラットでは 30 mg/kg まで、カニクイザルでは 12 mg/kg まで肺毒性はなかった。ヒト肺における TROP2 発現が報告されている[4]が、Dato-DXd による肺毒性の詳細な機序は未だ不明である。

5.3.1.2　角膜毒性

Dato-DXd の 30 mg/kg 以上を投与したカニクイザルにおいて、眼科学的検査で角膜色素沈着、病理組織学的検査で角膜上皮の単細胞壊死及び褐色色素沈着が認められた。80 mg/kg では角膜上皮の萎縮が認められた。2 ヵ月間の回復期間後、角膜上皮の色素沈着を除き、角膜所見の可逆性が示された。このことから、投与期間中に角膜上皮のターンオーバーが一過性に障害された結果、カニクイザルで角膜病変が誘発されたと考えられ、角膜上皮幹細胞への明らかな影響は示唆されなかった。DXd（一水和物）を投与したラットでは 3 mg/kg 以上、カニクイザルでは 12 mg/kg で角膜上皮の単細胞壊死が認められた。したがって、Dato-DXd 及び DXd（一水和物）による角膜毒性は、DXd の細胞傷害機序によると考えられた。カニクイザルの角膜上皮は、TROP2 を発現することが報告されている[4]。一般的に、血液―房水関門が ADC を含む薬物の分布を阻害する[5]ため、Dato-DXd 投与カニクイザルの角膜毒性で、TROP2 を介した分布が関与したかは不明である。TROP2 の遺伝子変異によって、ヒトでは膠様滴状角膜ジストロフィー（gelatinous drop-like corneal dystrophy: GDLD）が起こる[6]。本疾患の特徴的所見は、角膜上皮の基底膜へのアミロイド沈着であり、タイトジャンクション形成不全によって、糖タンパク質が基底膜に浸透することで生じると考えられている[6,7]。Dato-DXd 投与カニクイザルでは GDLD の特徴的な所見がなかったため、カニクイザルの角膜病変とヒト GDLD との関連性は低いと考えられた。

5.3.1.3　皮膚毒性

ラットでは Dato-DXd の 200 mg/kg で脱毛、カニクイザルでは Dato-DXd の 30 mg/kg 以上で皮膚色異常、表皮剥離、びらん、及び痂皮といった非重篤な皮膚毒性が認められた。病理組織学的検査において、ラットでは表皮の壊死及び毛包の単細胞壊死、カニクイザルでは表皮の色素沈着、線維化、表皮及び真皮における細胞浸潤、痂疲、並びにびらんが認められた。回復期間後、30 mg/kg 以上のカニクイザルでみられた表皮の褐色色素沈着を除き、ラット、カニクイザルともに皮膚所見の可逆性が示された。ヒト表皮において TROP2 の発現が報告されている[4]が、Dato-DXd の非交差種であるラットでも類似の皮膚病変がみられたことから、皮膚毒性に対する TROP2 の関与は不明である。なお、DXd（一水和物）を投与したラットでは 30 mg/kg まで、カニクイザルでは 12 mg/kg まで明らかな皮膚毒性は認められなかった。

5.3.1.4　肝毒性

Dato-DXd の 30 mg/kg を投与したカニクイザルで、肝細胞の単細胞壊死が認められた。DXd（一水和物）の 12 mg/kg を投与したカニクイザルで、肝逸脱酵素パラメータの高値を伴う肝細胞の単細胞壊死、限局性壊死、細胞分裂の増加、毛細胆管の拡張及び胆汁栓子、並びにクッパー細胞の褐色色素沈着が認められた。一方、ラットでは Dato-DXd の 200 mg/kg、DXd（一水和物）の 30 mg/kg まで、明らかな肝毒性はなかった。免疫組織化学的には、肝細胞における TROP2 発現が報告されておらず[4]、Dato-DXd 投与カニクイザルでみられた肝細胞所見に対する TROP2 の関与は低いと考えられた。

5.3.1.5　口内炎、粘膜炎症

MAAP-9002b のカニクイザルを用いた 2 週間間歇静脈内投与毒性試験（GLP 非適用、1 回／週、計 2 回、11、33、89 mg/kg）において、11 mg/kg 以上で食道の粘膜壊死及び細胞浸潤が認められた。Dato-DXd の 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験において、ラットでは 200 mg/kg まで、サルでは 80 mg/kg まで、DXd（一水和物）の 4 週間間歇静脈内投与毒性試験において、ラットでは 30 mg/kg まで、サルでは 12 mg/kg まで同様の所見はなかった。ヒト食道の重層扁平上皮は TROP2 を発現する[4]ため、MAAP-9002b を投与したカニクイザルの食道でみられた所見は、TROP2 を介した変化の可能性がある。Dato-DXd 投与カニクイザルで同様の粘膜障害がなかった要因として、Dato-DXd 及び MAAP-9002b の DAR 及び投与間隔の違いが考えられた。

5.3.1.6　消化管毒性

Dato-DXd のカニクイザルを用いた 6 週間間歇静脈内投与毒性試験（GLP 非適用、1 回／3 週、計 3 回、10 及び 30 mg/kg）では、30 mg/kg で嘔吐、流涎、軟便、及び粘液便が認められた。Dato-DXd の 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験では、ラットでは 60 mg/kg 以上、カニクイザルでは 10 mg/kg 以上で、腸管陰窩上皮の単細胞壊死が認められた。回復期間後、ラット及びカニクイザルともに消化管所見の可逆性が示された。同様の消化管毒性は、ラット及びカニクイザルを用いた DXd（一水和物）の毒性試験でも認められた。消化管毒性はヒトにおけるトポイソメラーゼ I 阻害剤の典型的な用量制限毒性である。したがって、消化管毒性は DXd の細胞毒性作用に起因するものであり、血中の遊離 DXd がある程度関与すると考えられた。

5.3.1.7　リンパ造血器毒性

リンパ系組織の毒性として、ラットでは Dato-DXd の 20 mg/kg 以上で胸腺の可染小体マクロファージの増加、200 mg/kg で胸腺皮質及び脾臓の動脈周囲リンパ鞘の萎縮が認められた。カニクイザルでは Dato-DXd の 30 mg/kg 以上で胸腺の萎縮が認められた。造血器毒性として、ラットでは Dato-DXd の 200 mg/kg で網状赤血球数、白血球数、好中球数、及びリ

ンパ球数の減少が認められた。カニクイザルでは Dato-DXd の 10 mg/kg で投与 4 及び 5 回目以降、血小板数の減少が認められた。10 mg/kg で血小板減少を示したカニクイザルは ADA 陽性で、反復投与後、初回投与時と比較して血漿 Dato-DXd 濃度の低値、血漿 DXd 濃度の高値が認められた。この血漿 DXd 濃度の高値が、用量相関性のない血小板減少に関連した可能性がある。さらに、80 mg/kg で赤血球数、ヘモグロビン濃度、及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球比率の増加が認められた。回復期間後、ラット及びカニクイザルのリンパ造血器毒性は可逆性を示した。DXd（一水和物）を投与したラット及びカニクイザルでも、リンパ造血器毒性が認められた。したがって、リンパ造血器毒性は DXd の細胞毒性作用に起因するものであり、血中の遊離 DXd がある程度関与すると考えられた。実際、トポイソメラーゼ I 阻害剤を含む細胞障害性抗がん剤による骨髄毒性は、ヒトにおける典型的な用量制限毒性である。

5.3.1.8　腎毒性

60 mg/kg 以上の Dato-DXd を投与したラットで、軽度の尿細管の変化が認められた。200 mg/kg では糸球体病変として足細胞の変性も認められた。Dato-DXd の 80 mg/kg を投与したカニクイザルでも、軽度の尿細管変化（近位尿細管の核の大小不同）が認められた。尿検査において、ラットでは 200 mg/kg でタンパク尿、カニクイザルでは 30 mg/kg 以上で尿 pH の低下及びケトン体の増加が認められた。血液化学的検査において、ラットでは 200 mg/kg でアルブミン及びアルブミン／グロブリン比の減少、尿素窒素の増加が認められた。回復期間終了後、ラット及びカニクイザルの腎毒性の可逆性が示された。DXd（一水和物）を投与したラットでは 30 mg/kg まで、カニクイザルでは 12 mg/kg まで明らかな腎毒性はなかった。免疫組織化学的に、近位尿細管での TROP2 発現が報告されていない[4]ことから、カニクイザルの尿細管の変化は、Dato-DXd のオフターゲット作用によると考えられた。

5.3.1.9　生殖器毒性

200 mg/kg の Dato-DXd を投与したラットでは、精巣の精上皮変性及び精細管萎縮、精巣上体の細胞残渣、精子数減少、並びに精巣上体の管腔上皮の単細胞壊死が認められた。回復期間終了後も 200 mg/kg で精細管萎縮が認められ、明らかな可逆性は示されなかった。また、200 mg/kg の Dato-DXd を投与したラットでは、卵巣の閉鎖卵胞数増加、膣の粘膜上皮の単細胞壊死が認められた。これら変化では可逆性が示唆された。カニクイザルでは Dato-DXd の 80 mg/kg まで、生殖器に明らかな変化はなかった。DXd（一水和物）の 4 週間間歇静脈内投与毒性試験では、ラットでは 30 mg/kg まで、カニクイザルでは 12 mg/kg まで同様の所見はなかった。

5.3.1.10　心毒性

ラットでは 200 mg/kg まで、カニクイザルでは 80 mg/kg まで、Dato-DXd による心毒性は

なかった。一方、DXd の 12 mg/kg が投与され、瀕死剖検されたカニクイザルの 1 例では、心筋の変性及び壊死が認められた。DXd（一水和物）の 4 週間間歇静脈内投与毒性試験では、ラットで 30 mg/kg まで同所見はなかった。Dato-DXd の 80 mg/kg を投与したカニクイザルでの DXd の平均 Cmax は 1.51～1.61 ng/mL、投与 21 日後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve up to 21 days: AUC21d）は 10.9～11.3 ng·d/mL（初回及び 4 回目投与）であった。DXd の 12 mg/kg で心毒性を示したカニクイザルの C0 は 40,500 ng/mL、投与 1 日後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve up to 1 day: AUC1d）は 346 ng·d/mL（DXd として計算）であった。したがって、DXd の 12 mg/kg で心毒性を示したカニクイザルでは、最高用量（80 mg/kg）の Dato-DXd が投与されたカニクイザルと比べて、Cmax 換算で約 25,000 倍、AUC 換算で約 31 倍もの高い DXd に曝露されたことになる。安全性薬理試験では、Dato-DXd を単回静脈内投与したテレメトリ―システムを装着したカニクイザルにおいて、80 mg/kg まで心血管パラメータ（心電図、心拍数、及び血圧）に影響はなかった。さらに、DXd は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）まで hERG チャネル電流に対して阻害作用を示さなかった。以上のことから、Dato-DXd がヒトで心毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

5.3.1.11　切歯毒性

Dato-DXd の 60 mg/kg 以上を投与したラットでは、切歯の変化（破折、白色化、及び過成長）が認められた。病理組織学的検査では、60 mg/kg 以上でエナメル芽細胞の壊死、200 mg/kg で象牙質形成異常、エナメル器の単細胞壊死、及び歯根における出血及び壊死が認められた。ラット切歯は生涯伸び続ける常生歯のため、本変化はげっ歯類特有と考えられ、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

5.3.2　遺伝毒性

DXd の in vitro 遺伝毒性試験では、細菌において遺伝子突然変異誘発性が示されなかったが、哺乳類培養細胞において染色体の構造異常が誘発された。雄ラットを用いた in vivo 骨髄小核試験では、DXd（一水和物）の 0.05 mg/kg（DXd として計算）以上の単回静脈内投与によって小核誘発性も示された。DXd（一水和物）の 3 mg/kg を雄性ラットに単回静脈内投与した際の AUC1d は、27.8 ng･d/mL であった。DXd（一水和物）を単回静脈内投与したラットの薬物動態が線形と仮定した場合、0.05 mg/kg の AUC1d は約 0.5 ng･d/mL となる。臨床試験（TP01）において、6 mg/kg の Dato-DXd が投与された非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）被験者での DXd の投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval: AUCtau）は 19.2 ng･d/mL であった。したがって、6 mg/kg の Dato-DXd が投与されたヒトでの血漿 DXd 濃度は、ラット骨髄で小核が誘発された曝露レベルよりも高く、Dato-DXd の遺伝毒性による二次発がんの可能性は否定できない。

5.3.3　胚及び胎児発生毒性

Dato-DXd の生殖発生毒性試験は実施されていない。

胚発生及び妊娠における TROP2 の役割を評価するため、文献調査を行った。角膜毒性（5.3.1.2 参照）で触れたとおり、TROP2 遺伝子は GDLD の原因遺伝子として同定されている[6]。TROP2 遺伝子の機能喪失は、角膜におけるタイトジャンクション関連タンパク質の発現低下及び細胞内局在の変化をもたらす[8]。ヒトでは、他の先天性異常は特定されていない。TROP2 ノックアウトマウスは生存可能かつ生殖能力を有し、明らかな発育障害もないことから、TROP2 はマウスの胚発生及び生殖能力に必須ではないと考えられる[9]。TROP2 の相同タンパク質である EpCAM を発現しない角膜上皮を除き、TROP2 の機能喪失は EpCAM によって代償される可能性があり[10,11]、ヒトにおける胚発生及び妊娠における TROP2 の役割は低いと考えられた。

ICH S9 では、遺伝毒性があり、細胞分裂の盛んな細胞を標的とする抗がん剤、又は生殖発生毒性を誘発することが十分に示されている薬剤群に属する医薬品について、胚及び胎児発生に関する試験は必須ではないとされている。Dato-DXd 又は DXd のラット及びサルを用いた毒性試験では、細胞分裂の盛んな細胞（リンパ造血器、消化管、及び精巣）に対する毒性作用が示された。さらに、DXd は哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験及びラット in vivo 小核試験で遺伝毒性を示した。以上の DXd の特性から、Dato-DXd が妊婦に投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

5.3.4　光毒性

DXd の in vitro 3T3 NRU 試験では、光毒性に対する潜在的なリスクが示唆された。しかし、有色ラットを用いた DXd の単回投与光毒性試験では、最高用量である 3 mg/kg まで光毒性はなかった。3 mg/kg を投与したラットでの血漿中 DXd 濃度は 90.5 ng/mL であり、臨床試験（TP01）で 6 mg/kg の Dato-DXd が投与された NSCLC 被験者での Cmax（3.13 ng/mL、初回投与）と比較して 29 倍高かった。以上のことから、Dato-DXd 投与に伴うヒト光毒性リスクは限定的と考えられる。

5.3.5　注入に伴う反応（IRR）

Dato-DXd の IRR リスクは、ヒト PBMC を用いた in vitro CRA（固相法）及びヒト全血を用いた in vitro CRA（液相法）の結果からは低いと考えられた。

5.3.6　安全域

ラット及びカニクイザルを用いた Dato-DXd の 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験での TK パラメータ、さらに臨床試験（TP01）で 6 mg/kg（1 回／3 週）の Dato-DXd が投与された NSCLC 被験者 50 名の PK パラメータに対する各用量の MoE を表 2.4.5-1 に示す。

6 mg/kg 投与時の被験者と比べて、20 mg/kg 以上の Dato-DXd を投与したラットの血漿中 Dato-DXd 濃度（C0 及び AUC）は高値であった。一方、200 mg/kg の Dato-DXd を投与した

ラットの血漿中 DXd 濃度（Cmax 及び AUC）は低値であった。カニクイザルでは、重篤な毒性用量である 30 mg/kg 以上の Dato-DXd を投与した際の血漿中 Dato-DXd 濃度（C0 及び AUC）は、6 mg/kg 投与時の被験者と比べて 3 倍以上高値であった。一方、10 mg/kg の Dato-DXd を投与したカニクイザルの血漿中 Dato-DXd 濃度（C0 及び AUC）は、初回投与後は 6 mg/kg の被験者とほぼ同等であり、反復投与後は ADA 産生によって被験者より低くなった。カニクイザルの血漿中 DXd 濃度（Cmax 及び AUC）は、全評価用量で 6 mg/kg の被験者と同等か低値であった。

表 2.4.5-1　ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験の平均トキシコキネティクスパラメータ及び曝露マージン

	ラット			カニクイザル		
用量 (mg/kg)	20	60	200	10	30	80
動物数	雄 4, 雌 4	雄 4, 雌 4	雄 4, 雌 4	雄 3, 雌 3	雄 5, 雌 5	雄 5, 雌 5
Dato-DXd, C0 (μg/mL)						
初回投与	452	1600	4720	216	610	1550
MoE *	**3.1**	**11**	**32**	**1.5**	**4.1**	**10**
4 回目投与	658	2270	6170 [a]	125	645	1710
MoE **	**4.1**	**14**	**39**	**0.78**	**4.0**	**11**
Dato-DXd, AUC21d (μg･d/mL)						
初回投与	1890	6130	18700	665	2540	7450
MoE *	**2.8**	**9.1**	**28**	**0.98**	**3.8**	**11**
4 回目投与	2580	8740	25100 [a]	217	2520	8610
MoE **	**3.0**	**10**	**29**	**0.25**	**2.9**	**10**
DXd, Cmax (ng/mL)						
初回投与	0.146	0.434	1.96	0.192	0.511	1.51
MoE *	**0.047**	**0.14**	**0.63**	**0.061**	**0.16**	**0.48**
4 回目投与	0.302	0.992	3.71 [a]	5.43	0.68	1.6
MoE **	**0.11**	**0.38**	**1.4**	**2.1**	**0.26**	**0.61**
DXd, AUC21d (ng･d/mL)						
初回投与	0.577	3.22	9.83	0.922	4.25	11.3
MoE *	**0.030**	**0.17**	**0.51**	**0.046**	**0.22**	**0.59**
4 回目投与	1.61	5.12	16.9 [a]	16.4	4.53	10.8
MoE **	**0.084**	**0.27**	**0.88**	**0.85**	**0.24**	**0.56**

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; AUCtau = area under the plasma concentration-time curve during dosing interval; C0 = initial plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; MoE = margin of exposure; NSCLC = non-small cell lung cancer

[a] 雌 3 例の平均値（投与 64 日目に TK 群の雌 1 例が死亡したため）

* ラット及びカニクイザルの各用量と NSCLC 被験者の 6 mg/kg（初回投与、TP01 試験）での MoE
- Dato-DXd: Cmax 148 μg/mL, AUCtau 677 μg･d/mL
- DXd: Cmax 3.13 ng/mL, AUCtau 19.2 ng･d/mL

** ラット及びカニクイザルの各用量と NSCLC 被験者の 6 mg/kg（反復投与［3 回目投与］、TP01 試験）での MoE
- Dato-DXd: Cmax 160 μg/mL, AUCtau 861 μg･d/mL
- DXd: Cmax 2.63 ng/mL, AUCtau 19.2 ng･d/mL

ラット及びカニクイザルにおける毒性の標的臓器ごとの無毒性量（no-observed-adverse-effect level: NOAEL）と NSCLC 被験者（TP01 試験）における 6 mg/kg（反復投与［3 回目投与］）の MoE（AUC 比）を表 2.4.5-2 に示す。ラットの肺、角膜、皮膚、肝、造血器、腎、及び生殖器毒性に対する血漿中 Dato-DXd 濃度の MoE は、総じて 1 より大であった。ラットでは、20 mg/kg 以上で軽度なリンパ系（胸腺）毒性が認められ、血漿中 Dato-DXd 濃度の

MoE は 1 未満であった。血漿中 DXd 濃度については、ラットの 200 mg/kg よりもヒトの 6 mg/kg で高値傾向であった。なお、ラットでみられた所見は精巣毒性を除いて、いずれも軽度かつ可逆的であった。

カニクイザルでは、10 mg/kg 以上で軽度の消化管毒性が認められ、血漿中 Dato-DXd 濃度の MoE は 1 未満であった。カニクイザルにおける肺、角膜、皮膚、肝、及びリンパ系（胸腺）毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg と判断された。3 ヵ月間の間歇投与期間終了時、10 mg/kg では 6 例中 5 例のカニクイザルが ADA 陽性を示し、初回投与時と比較して、4 回目投与時に血漿中 Dato-DXd 濃度の低下が認められた。そのため、10 mg/kg でみられた毒性に関する血漿中 Dato-DXd 濃度に基づいた安全域は、正確には算出できなかった。Dato-DXd の臨床試験では、間質性肺疾患及び眼表面毒性について注意深く評価されている。なお、腎毒性に対する MoE は、カニクイザルでも 1 より大であった。カニクイザルでは、反復投与後の血漿中 DXd 濃度は、30 mg/kg 以上よりも 10 mg/kg で高く、ADA の関与が示唆された。カニクイザルの血漿 DXd 濃度に対する MoE は、消化管毒性を除き、1 程度であった。

以上より、毒性の標的臓器ごとの MoE、並びに各所見の重篤度及び可逆性から、Dato-DXd の非臨床安全性成績は、進行がんに対する Dato-DXd の臨床での応用を支持するものと考えられた。

表 2.4.5-2　ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験での毒性の標的臓器ごとの曝露マージン

毒性の標的臓器	ラット 用量: 20、60、200 mg/kg	カニクイザル 用量: 10、30、80 mg/kg
肺	200 mg/kg: 肺胞上皮再生、肺胞における好中球浸潤（NOAEL: 60 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 10 ・MoE of DXd: 0.27	≥30 mg/kg: 間質性肺炎（NOAEL: 10 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 0.25 ・MoE of DXd: 0.85
角膜	著変なし（NOAEL: 200 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 29 ・MoE of DXd: 0.88	≥30 mg/kg: 角膜上皮の単細胞壊死及び色素沈着（NOAEL: 10 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 0.25 ・MoE of DXd: 0.85
皮膚	200 mg/kg: 表皮壊死及び脱毛等（NOAEL: 60 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 10 ・MoE of DXd: 0.27	≥30 mg/kg: 色素沈着、びらん、炎症等（NOAEL: 10 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 0.25 ・MoE of DXd: 0.85
肝臓	著変なし（NOAEL: 200 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 29 ・MoE of DXd: 0.88	≥30 mg/kg: 肝細胞の単細胞壊死（NOAEL: 10 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 0.25 ・MoE of DXd: 0.85
消化管	≥60 mg/kg: 腸陰窩上皮の単細胞壊死（NOAEL: 20 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 3.0 ・MoE of DXd: 0.084	≥10 mg/kg: 腸陰窩上皮の単細胞壊死 ・MoE of Dato-DXd: ND (<0.25) ・MoE of DXd: ND (<0.85)
リンパ系組織	≥20 mg/kg: 胸腺の可染小体マクロファージ増加 ・MoE of Dato-DXd: ND (<3.0) ・MoE of DXd: ND (<0.084)	≥30 mg/kg: 胸腺の萎縮（NOAEL: 10 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 0.25 ・MoE of DXd: 0.85
造血器	200 mg/kg: 網状赤血球及び白血球数減少（NOAEL: 60 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 10 ・MoE of DXd: 0.27	80 mg/kg: 赤血球系パラメータ及び血小板数減少（NOAEL: 30 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 2.9 ・MoE of DXd: 0.24
腎臓	≥60 mg/kg: 尿円柱及び尿細管再生（NOAEL: 20 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 3.0 ・MoE of DXd: 0.084	80 mg/kg: 近位尿細管の核の大小不同（NOAEL: 30 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 2.9 ・MoE of DXd: 0.24
雄性生殖器	200 mg/kg: 精細管委縮（NOAEL: 60 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 12* ・MoE of DXd: 0.31*	著変なし（NOAEL: 80 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 10* ・MoE of DXd: 0.56*
雌性生殖器	200 mg/kg: 卵巣の閉鎖卵胞数増加、膣の粘膜上皮の単細胞壊死（NOAEL: 60 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 8.5* ・MoE of DXd: 0.22*	著変なし（NOAEL: 80 mg/kg） ・MoE of Dato-DXd: 10* ・MoE of DXd: 0.57*

AUC = area under the plasma concentration-time curve; MoE = margin of exposure; ND = not determined; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; NSCLC = non-small cell lung cancer

MoE は、ラット及びカニクイザルの毒性の標的臓器ごとの NOAEL（4 回目投与）と NSCLC 被験者の 6 mg/kg（3 回目投与、TP01 試験）での AUC 比である。

* 雄性又は雌性動物での MoE

6. 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. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. Oncologist. 2008;13(6):725-32.
4. Stepan LP, Trueblood ES, Hale K, et al. Expression of Trop2 Cell Surface Glycoprotein in Normal and Tumor Tissues: Potential Implications as a Cancer Therapeutic Target. J Histochem Cytochem. 2011;59(7):701-10.
5. Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. Pharmaceutics. 2020;12(3):269.
6. Lenárt S, Lenárt P, Šmarda J, et al. Trop2: Jack of All Trades, Master of None. Cancers (Basel). 2020;12(11):3328.
7. Takaoka M, Nakamura T, Ban Y, et al. Phenotypic Investigation of Cell Junction-Related Proteins in Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(3):1095-101.
8. Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Tumor-associated calcium signal transducer 2 is required for the proper subcellular localization of claudin 1 and 7: implications in the pathogenesis of gelatinous drop-like corneal dystrophy. Am J Pathol. 2010;177(3):1344-55.
9. Wang J, Zhang K, Grabowska D, et al. Loss of Trop2 promotes carcinogenesis and features of epithelial to mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. Mol Cancer Res. 2011;9(12):1686-95.
10. Xu P, Kai C, Kawasaki S, et al. A New in Vitro Model of GDLD by Knocking Out TACSTD2 and Its Paralogous Gene EpCAM in Human Corneal Epithelial Cells. Transl Vis Sci Technol. 2018;7(6):30.
11. Szabo R, Ward JM, Artunc F, et al. EPCAM and TROP2 share role in claudin stabilization and development of intestinal and extraintestinal epithelia in mice. Biol Open. 2022;11(7):bio.059403.