目次

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

図一覧

図 2.6.1.1-1　Dato-DXd の構造概略、並びに MAAA-1162a 及び DXd の構造 4

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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
TROP	trophoblast cell surface antigen	－

－: 該当する表記なし

用語一覧

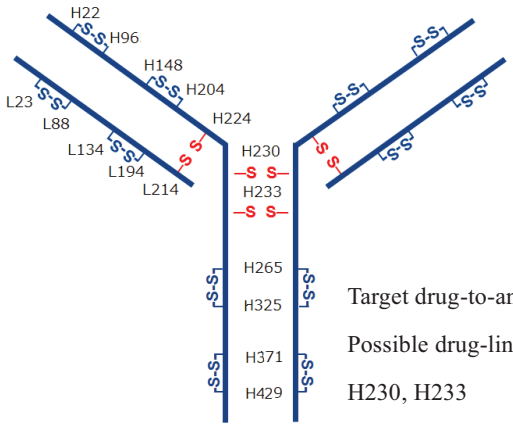
用語	定義
Dato-DXd	DS-1062a: TROP2 に対するヒト化免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体 datopotamab に薬物－リンカー結合体である MAAA-1162a を、チオエーテル結合を介して共有結合させた抗体薬物複合体。1 抗体あたりの薬物抗体比（目標値）は 4。国際一般名称は datopotamab deruxtecan、日本医薬品一般的名称はダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
DXd	MAAA-1181a: Dato-DXd の薬物部分、DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
MAAA-1162a	薬物－リンカー、DXd とマレイミドテトラペプチドリンカーの複合体

1. 医薬品の構造

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 とデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）トポイソメラーゼ I 阻害剤である膜透過性の MAAA-1181a（DXd）を、腫瘍細胞内で選択的に切断される、安定なテトラペプチドリンカー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。薬物－リンカー（MAAA-1162a）は、ダトポタマブの重鎖－軽鎖間又は重鎖－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、ダトポタマブに結合している。1 抗体あたりの薬物抗体比は約 4 である。Dato-DXd の構造概略、並びに MAAA-1162a 及び DXd の構造を図 2.6.1.1-1 に示す。

図 2.6.1.1-1　Dato-DXd の構造概略、並びに MAAA-1162a 及び DXd の構造

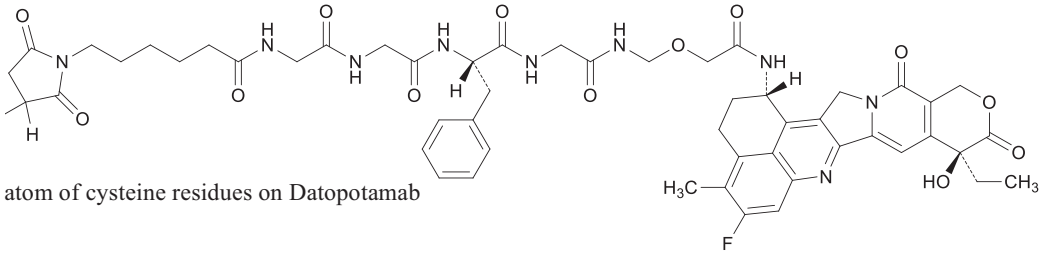
Datopotamab Deruxtecan



Target drug-to-antibody ratio = 4

Possible drug-linker binding sites: L214, H224, H230, H233

Datopotamab*

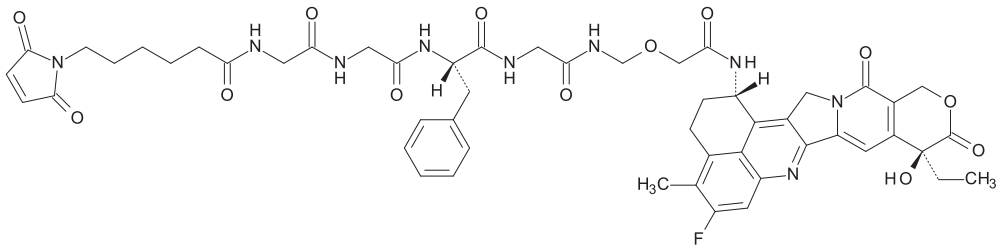
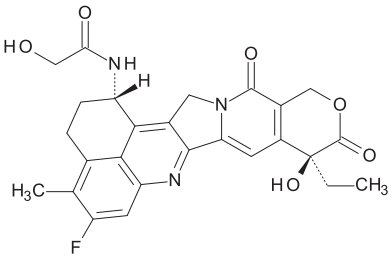


*: Linking to sulfur atom of cysteine residues on Datopotamab

DXd moiety

Deruxtecan

Datopotamab Deruxtecan

MAAA-1162a （Drug-linker）	
DXd	

2.　薬理的特性

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。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 を阻害した。Dato-DXd は、TROP2 発現ヒト腫瘍細胞に対して、Dato-DXd から遊離した DXd が DNA トポイソメラーゼ I 阻害することにより DNA 損傷及びアポトーシスを誘導した。DXd は細胞膜透過性を有するため、隣接腫瘍細胞に浸透し細胞傷害作用を引き起こす可能性がある。薬物部分が DXd である ADC は、標的腫瘍細胞内で ADC から遊離した DXd が隣接細胞へ拡散し、バイスタンダー抗腫瘍効果を示すことが報告されている [1]。また Dato-DXd は抗体依存性細胞傷害活性を示した。担癌マウスモデルを用いた in vivo 試験では、Dato-DXd による TROP2 発現腫瘍の増殖抑制／退縮が確認されている。

以上、Dato-DXd は TROP2 発現腫瘍に対して有効性が期待される。

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.　Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-46.

目次

1. まとめ....6
1.1 効力を裏付ける試験....6
1.2 副次的薬理試験....7
1.3 安全性薬理試験....8
2. 効力を裏付ける試験....8
2.1 In Vitro 試験....8
2.1.1 ヒト TROP ファミリータンパク質に対する Dato-DXd の結合親和性の評価....8
2.1.2 他動物種 TROP2 相同タンパク質に対する Dato-DXd の種間交差反応性及び結合親和性の評価....8
2.1.3 Dato-DXd のヒト癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性....8
2.1.4 DXd のヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性....9
2.1.5 ヒト膵腺癌細胞株での Dato-DXd によるデオキシリボ核酸損傷及びアポトーシスの誘導....10
2.1.6 Dato-DXd の抗体依存性細胞傷害活性....11
2.2 In Vivo 試験....11
2.2.1 ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性....11
2.2.2 ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H292 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性....12
2.2.3 ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性....13
2.2.4 ヒト乳癌細胞株 HCC1806 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性....15
3. 副次的薬理試験....16
3.1 DXd（一水和物）の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（合計 86 種類）に対する In Vitro 薬理作用....16
4. 安全性薬理試験....17
4.1 心血管系....17
4.1.1 ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子導入チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた DXd（一水和物）のヒト遅延整流カリウムイオンチャネル電流に対する影響を評価する安全性薬理試験（GLP 適用）....17
4.2 心血管系、呼吸系、及び中枢神経系....17
4.2.1 Dato-DXd を静脈内投与したサルの心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する影響を評価する安全性薬理試験（GLP 適用）....17
5. 薬力学的薬物相互作用....18

6.　考察及び結論.....18
7.　参考文献.....19

表一覧

表 2.6.2.1-1　Dato-DXd の効力を裏付ける試験の概要 7
表 2.6.2.2-1　Dato-DXd、Dato、Isotype Control IgG-DXd、及び DXd の細胞増殖抑制活性と TROP2 発現 9

図一覧

図 2.6.2.2-1　Dato-DXd、isotype control IgG-DXd、Dato、及び DXd による DNA 損傷及びアポトーシスマーカーの変化 10
図 2.6.2.2-2　ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性 12
図 2.6.2.2-3　ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H292 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性 13
図 2.6.2.2-4　ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性 14
図 2.6.2.2-5　ヒト乳癌細胞株 HCC1806 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性. 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）
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
Chk1	checkpoint kinase 1	チェックポイントキナーゼ 1
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FOB	functional observational battery	―
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
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
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
I_{Kr}	rapidly activating component of delayed rectifier potassium current	急速活性型遅延整流カリウム電流
MFD	maximum feasible dose	投与可能な最大用量
n	number of animals	動物数
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PARP	poly adenosine diphosphate-ribose polymerase	ポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
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	―

―: 該当する表記なし

用語一覧

用語	定義
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 ADC。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
isotype control IgG-DXd	MAAA-9001a, MAAA-9199b: ヒト化 IgG1 アイソタイプ対照モノクローナル抗体と Dato-DXd と同じ薬物－リンカーを結合した対照 ADC。

1. まとめ

1.1 効力を裏付ける試験

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

Dato-DXd の遺伝子組換えヒト trophoblast cell surface antigen（TROP）ファミリータンパク質に対する結合親和性を評価した。Dato-DXd は TROP2 タンパク質に特異的に結合したが、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。ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスの TROP2 を過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣（chinese hamster ovary: CHO）-K1 細胞を用いて Dato-DXd の種間交差反応性及び結合親和性を評価した。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。

TROP2 発現ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 及び BxPC-3、並びに TROP2 非発現ヒト未分化癌細胞株 Calu-6 を用いて Dato-DXd の細胞増殖抑制作用を検討した。Dato-DXd は TROP2 発現細胞株 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。

MAAA-1181a（DXd、Dato-DXd の薬物部分）のヒトデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）トポイソメラーゼ I 阻害活性を DNA 超らせん緩和測定法によって検討した結果、DXd がヒト DNA トポイソメラーゼ I に対して阻害活性を有することが示された。Dato-DXd、MAAP-9001a（Dato、Dato-DXd の抗体部分）、及び DXd の DNA 損傷及びアポトーシス誘導作用を、TROP2 発現ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 を用いて検討した。その結果、Dato-DXd 及び DXd はチェックポイントキナーゼ 1（checkpoint kinase 1: Chk1）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（poly adenosine diphosphate-ribose polymerase: PARP）の切断を誘導したが、Dato は作用を示さなかった。以上の結果から、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 の主な抗腫瘍活性の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 に対してヒト末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cells: PBMC）の存在下で抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxic: ADCC）活性を示した。

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を用いて、Dato-DXd の抗腫瘍活性を検討した。ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 を移植したマウスモデルでは、Dato-DXd（0.5～4.0 mg/kg）は有意かつ用量依存的な抗腫瘍活性を示した。ヒト NSCLC 細胞株 NCI-H292 及び HCC827、並びにヒト乳癌細胞株 HCC1806 を移植したマウスモデルでは、Dato-DXd（10 mg/kg）は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%、82.8%、及び 96.1%であったが、Dato（10 mg/kg）及び

MAAA-9199b（ヒト免疫グロブリン G［immunoglobulin G: IgG］1 アイソタイプ対照モノクローナル抗体と Dato-DXd と同じ薬物－リンカーを結合した対照抗体薬物複合体［antibody-drug conjugate: ADC］: isotype control IgG-DXd、10 mg/kg）は腫瘍増殖を有意には抑制しなかった。

表 2.6.2.1-1　Dato-DXd の効力を裏付ける試験の概要

試験名	試験系	被験物質	投与経路	添付資料番号
In vitro				
結合活性	In vitro 無細胞系	Dato-DXd[a]	NA	4.2.1.1-1
種間交差反応性及び結合親和性	マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP2 を過剰発現させた CHO-K1 細胞	Dato-DXd[a]	NA	4.2.1.1-2
細胞増殖抑制活性	ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 及び BxPC-3、ヒト未分化癌細胞株 Calu-6	Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	NA	4.2.1.1-3
ヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性	In vitro 無細胞系	DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	NA	4.2.1.1-4
DNA 損傷及びアポトーシス誘導	ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1	Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	NA	4.2.1.1-5
ADCC 活性	ヒト PBMC（エフェクター細胞）及びヒト肺癌細胞株 NCI-H322（ターゲット細胞）	Dato-DXd[a]	NA	4.2.1.1-6
In vivo				
抗腫瘍活性（用量依存性）	ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 異種移植ヌードマウス	Dato-DXd[a]	静脈内	4.2.1.1-7
抗腫瘍活性（NSCLC）	ヒト NSCLC 細胞株 NCI-H292 異種移植ヌードマウス	Dato-DXd[a]	静脈内	4.2.1.1-8
抗腫瘍活性（NSCLC）	ヒト NSCLC 細胞株 HCC827 異種移植ヌードマウス	Dato-DXd[a]	静脈内	4.2.1.1-9
抗腫瘍活性（乳がん）	ヒト乳癌細胞株 HCC1806 異種移植ヌードマウス	Dato-DXd[a]	静脈内	4.2.1.1-10

ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; CHO = Chinese hamster ovary; DNA = deoxyribonucleic acid; NA = not applicable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; TROP = trophoblast cell surface antigen
[a] Dato-DXd was referred to DS-1062a in the reports.
[b] DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O was referred to MAAA-1181c in the reports.

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。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。

1.3　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（maximum feasible dose: MFD）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、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）チャネル電流を阻害しなかった。

2.　効力を裏付ける試験

2.1　In Vitro 試験

2.1.1　ヒト TROP ファミリータンパク質に対する Dato-DXd の結合親和性の評価

添付資料番号: 4.2.1.1-1

【方法】遺伝子組換えヒト TROP ファミリータンパク質である EpCAM 及び TROP2 に対する Dato-DXd の結合親和性を酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA）で評価した。

【結果】Dato-DXd は、TROP2 に対して特異的に結合したが、EpCAM に対して結合しなかった。陰性対照 MAAA-9001a（isotype control IgG-DXd）は、EpCAM 及び TROP2 のいずれにも結合しなかった。

以上の結果より、Dato-DXd はヒト TROP2 に対して特異的な結合親和性を示した。

2.1.2　他動物種 TROP2 相同タンパク質に対する Dato-DXd の種間交差反応性及び結合親和性の評価

添付資料番号: 4.2.1.1-2

【方法】マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト TROP2 を過剰発現させた CHO-K1 細胞に対する Dato-DXd の種間交差反応性及び結合親和性を ELISA で評価した。

【結果】Dato-DXd はカニクイザル及びヒト TROP2 に結合したが、マウス及びラット TROP2 に結合しなかった。カニクイザル及びヒト TROP2 に対する Dato-DXd の解離定数（50%有効濃度［50% effective concentration: EC_{50}］、95%信頼区間［confidence interval: CI］）を算出したところ、それぞれ 97.65 ng/mL（77.70～122.72 ng/mL）及び 110.42 ng/mL（80.32～151.79 ng/mL）であった。

以上の結果より、Dato-DXd はカニクイザル TROP2 とヒト TROP2 に対して同程度の結合親和性を示し、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。

2.1.3　Dato-DXd のヒト癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性

添付資料番号: 4.2.1.1-3

【方法】ヒト膵腺癌細胞株（CFPAC-1 及び BxPC-3）、並びにヒト未分化癌細胞株 Calu-6

に対する Dato-DXd の細胞増殖抑制活性を評価した。各癌細胞株に対して Dato-DXd、Dato、又は isotype control IgG-DXd を終濃度が 0.305～20,000 ng/mL、もしくは DXd を終濃度が 0.0153～1000 nmol/L となるように添加し、6 日間培養後の生細胞数を CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay によって測定した。各癌細胞株の TROP2 発現はフローサイトメトリー分析によって定量した。

【結果】50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）及び TROP2 発現を表 2.6.2.2-1 に示す。TROP2 は CFPAC-1 及び BxPC-3 で発現していたが、Calu-6 では発現が認められなかった。Dato-DXd は TROP2 発現細胞株 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。一方、Dato 及び isotype control IgG-DXd は、これらすべての細胞株に対し、生細胞率を 50%未満に低下させるような細胞増殖抑制活性を示さなかった。CFPAC-1、BxPC-3、及び Calu-6 は DXd に感受性を示した。

以上の結果より、Dato-DXd は TROP2 発現ヒト癌細胞に対し、TROP2 依存性の細胞増殖抑制活性を示した。

表 2.6.2.2-1　Dato-DXd、Dato、Isotype Control IgG-DXd、及び DXd の細胞増殖抑制活性と TROP2 発現

細胞株	IC_{50}				TROP2 発現 (rMFI)
	Dato-DXd (ng/mL)	Dato (ng/mL)	Isotype Control IgG-DXd (ng/mL)	DXd (nmol/L)	
CFPAC-1	706	≥20,000	≥20,000	2.82	22.1
BxPC-3	74.6	≥20,000	≥20,000	1.58	47.9
Calu-6	≥20,000	≥20,000	≥20,000	1.15	1.1

IC_{50} = 50% inhibitory concentration; rMFI = relative geometric mean of fluorescence intensity; TROP2 = trophoblast cell surface antigen 2

2.1.4　DXd のヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性

添付資料番号: 4.2.1.1-4

DXd（Dato-DXd の薬物部分）は Dato-DXd が TROP2 に結合し、腫瘍細胞内に取り込まれた後に、Dato-DXd から細胞質内に遊離すると想定される。

【方法】DXd のヒト DNA トポイソメラーゼ I 阻害活性を DNA 超らせん緩和測定法によって検討した。遺伝子組換えヒト DNA トポイソメラーゼ I を 78.125～20,000 nmol/L の DXd と 5 分間反応させた後、超らせん型 DNA を加えて 37°C で 30 分間反応させた。アガロースゲル電気泳動後に超らせん型 DNA の量を定量した。

【結果】DXd は、ヒト DNA トポイソメラーゼ I による超らせん型 DNA の緩和を濃度依存的に阻害した（IC_{50} = 3581.19 nmol/L）。

以上の結果より、DXd がヒト DNA トポイソメラーゼ I に対して阻害活性を有することが示された。

2.1.5　ヒト膵腺癌細胞株での Dato-DXd によるデオキシリボ核酸損傷及びアポトーシスの誘導

添付資料番号: 4.2.1.1-5

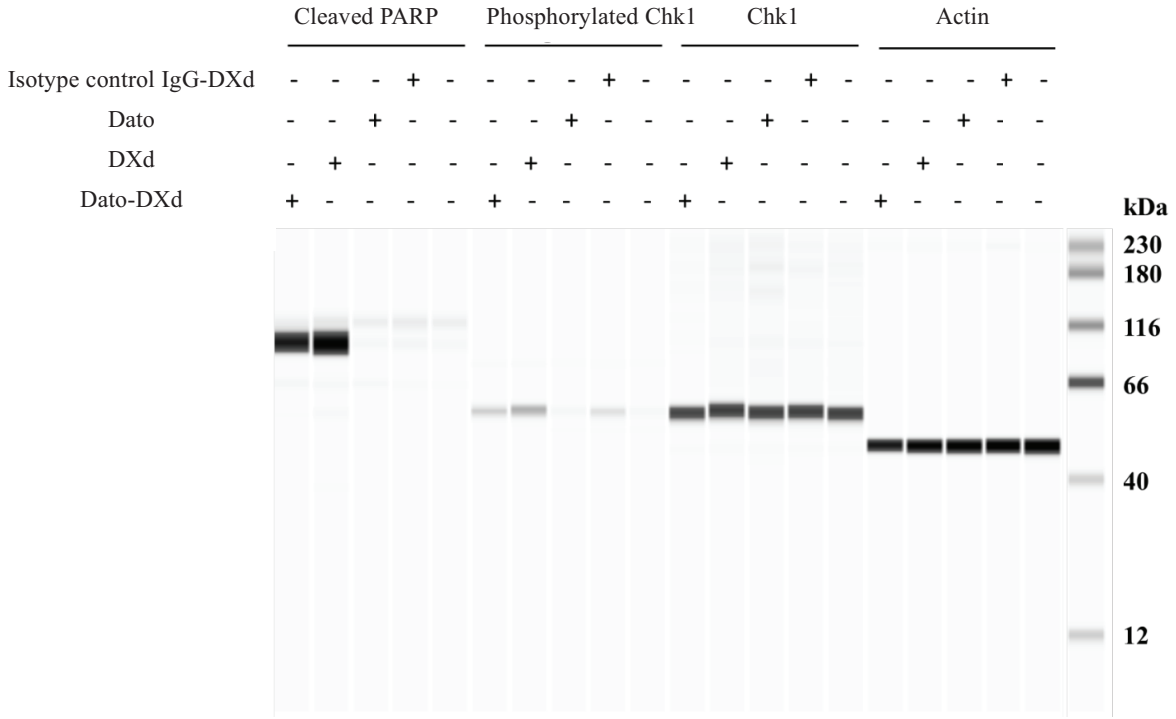
DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤は二本鎖 DNA 切断及びアポトーシスを誘導することが報告されている。DNA 損傷のマーカーとして Chk1 のリン酸化、アポトーシスのマーカーとして切断化 PARP が報告されている。

【方法】Dato-DXd、Dato、及び DXd の DNA 損傷及びアポトーシスの誘導作用を、ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 を用いて検討した。CFPAC-1 に Dato-DXd、isotype control IgG-DXd、Dato、又は DXd を添加し、3 日間培養後にリン酸化 Chk1 及び切断化 PARP を Simple Western システムによって検出した。

【結果】結果を図 2.6.2.2-1 に示す。Dato-DXd 及び DXd は Chk1 のリン酸化及び PARP の切断を誘導した。一方、isotype control IgG-DXd 及び Dato は作用を示さなかった。以上の結果より、DXd と同様に Dato-DXd も DNA 損傷とアポトーシスを誘導することが示された。

したがって、Dato-DXd から遊離した DXd のトポイソメラーゼ I 阻害活性が Dato-DXd の抗腫瘍活性の主な作用機序の一つと考えられる。

図 2.6.2.2-1　Dato-DXd、isotype control IgG-DXd、Dato、及び DXd による DNA 損傷及びアポトーシスマーカーの変化



ADC = antibody-drug conjugate; Chk1 = checkpoint kinase 1; DNA = deoxyribonucleic acid; PARP = poly adenosine diphosphate-ribose polymerase
After the CFPAC 1 cells were treated with Dato-DXd (10 µg/mL), DXd (10 nmol/L), Dato (10 µg/mL), or isotype control IgG-DXd (10 µg/mL) for 3 days, DNA damage and apoptosis were evaluated by the detection of phosphorylated Chk1 (56 kDa) and cleaved PARP (89 kDa) using the Simple Western system.　The expression levels of total Chk1 (56 kDa) and Actin (45 kDa), which were used as internal controls, were also confirmed.

2.1.6　Dato-DXd の抗体依存性細胞傷害活性

添付資料番号: 4.2.1.1-6

【方法】健康人ドナー3 名の血液からそれぞれ分離したヒト PBMC をエフェクター細胞、ヒト肺癌細胞株 NCI-H322 をターゲット細胞として、Dato-DXd 及び isotype control IgG-DXd の ADCC 活性を評価した。エフェクター細胞と ^{51}Cr で標識したターゲット細胞に、Dato-DXd 又は isotype control IgG-DXd を終濃度が 0.0169～3000 ng/mL となるように添加し、培養 4 時間後、ターゲット細胞から遊離した放射線量に基づき ADCC 活性を算出した。NCI-H322 の TROP2 発現は、フローサイトメトリー分析によって定量した。

【結果】Dato-DXd は NCI-H322 に対して ADCC 活性を示した。Dato-DXd の EC_{50} 及び最大効果（maximum effect: Emax）は 3 名のドナー検体でそれぞれ 206 ng/mL（95% CI: 9.09～4660 ng/mL）及び 25.1%、10.8 ng/mL（95% CI: 6.97～16.8 ng/mL）及び 32.9%、並びに 5.27 ng/mL（95% CI: 4.26～6.52 ng/mL）及び 64.1%であった。一方、isotype control IgG-DXd は ADCC 活性を示さなかった。NCI-H322 は TROP2 発現が認められた。

以上の結果より、Dato-DXd はヒト PBMC の存在下で NCI-H322 に対して ADCC 活性を示した。

2.2　In Vivo 試験

2.2.1　ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性

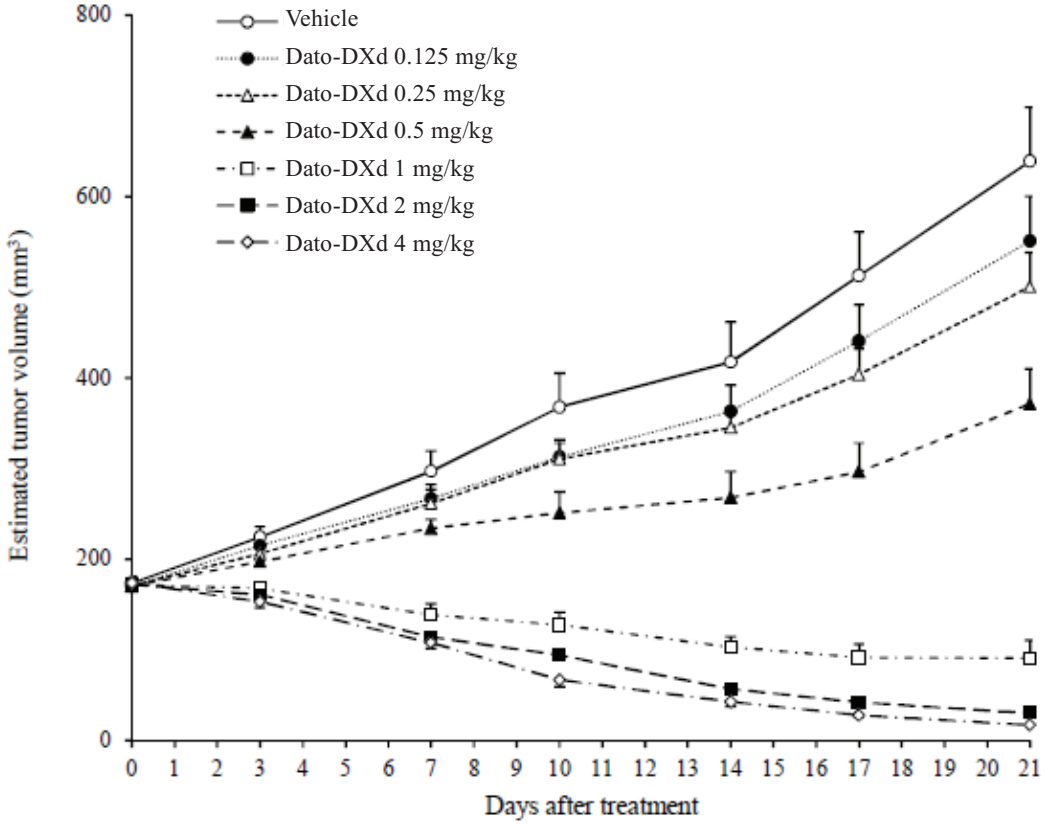
添付資料番号: 4.2.1.1-7

【方法】ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 を皮下移植した雌ヌードマウス（CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj）を用いて、Dato-DXd の抗腫瘍活性を検討した。皮下移植 22 日後に推定腫瘍体積に基づき担癌マウスを 7 群（各群 6 例）に割り付けし、Dato-DXd を 0（溶媒）、0.125、0.25、0.5、1、2、又は 4 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（Day 0）。各マウスの腫瘍径（短径・長径）及び体重を投与 21 日後まで測定し、推定腫瘍体積及び体重変化を算出した。

【結果】結果を図 2.6.2.2-2 に示す。Dato-DXd は 0.5、1、2、及び 4 mg/kg の投与で腫瘍増殖を有意に抑制し、Day 21 の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 41.9%、85.7%、95.3%、及び 97.3%であった（各群で $P < 0.0001$、対溶媒群、Dunnett 検定）。しかし、0.125 及び 0.25 mg/kg の投与では腫瘍増殖を有意に抑制しなかった（それぞれ $P = 0.3513$ 及び $P = 0.0510$、対溶媒群、Dunnett 検定）。Dato-DXd の抗腫瘍活性は用量依存性を示した（Spearman の順位相関係数: −0.9380）。試験期間中、Dato-DXd 投与によって、いずれの動物にも一般状態の異常又は著しい体重変化は認められなかった。

以上の結果より、Dato-DXd は用量依存的な抗腫瘍活性を示し、0.5～4 mg/kg の用量で腫瘍増殖を有意に阻害した。

図 2.6.2.2-2　ヒト膵腺癌細胞株 CFPAC-1 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性



The mean estimated tumor volume and standard error (n = 6) are represented on the graph.

2.2.2　ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H292 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性

添付資料番号: 4.2.1.1-8

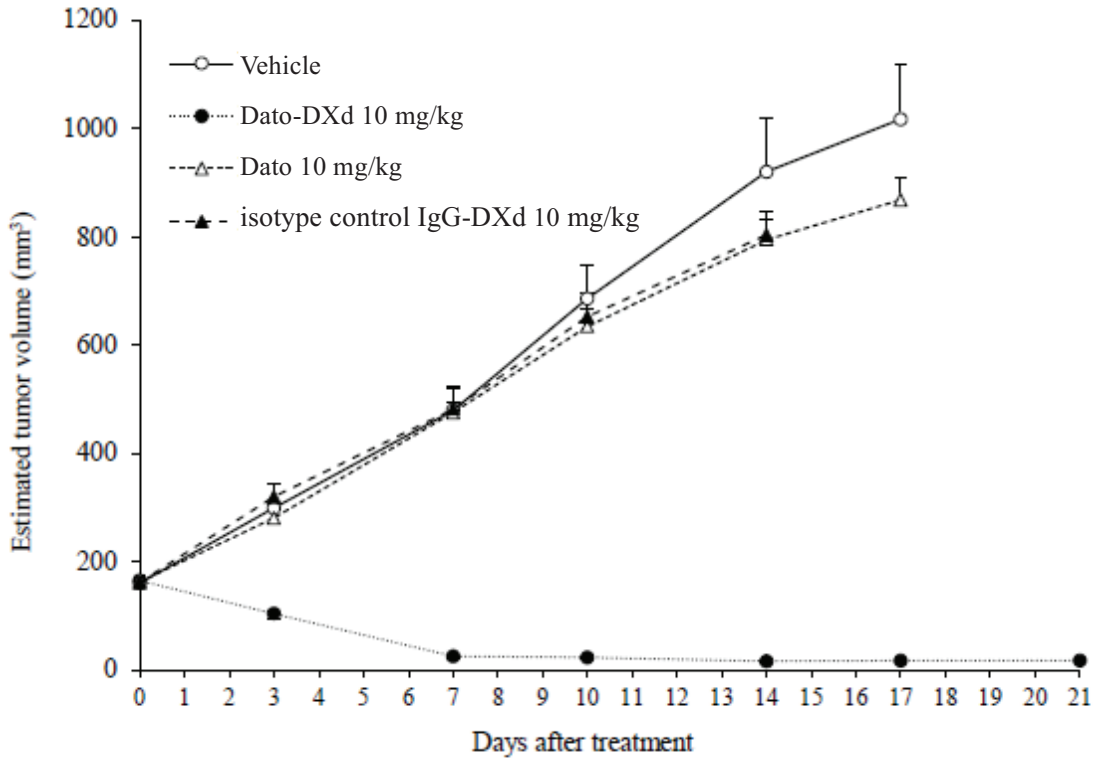
【方法】ヒト NSCLC 細胞株 NCI-H292（actionable 遺伝子変異なし [1]）を皮下移植した雌ヌードマウス（CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj）を用いて、Dato-DXd の抗腫瘍活性を検討した。皮下移植 7 日後に推定腫瘍体積に基づき担癌マウスを溶媒群及び治療群（各群 6 例）に割り付けし、Dato-DXd、Dato、又は isotype control IgG-DXd を 10 mg/kg の用量でマウスに単回静脈内投与した（Day 0）。各マウスの腫瘍径（短径・長径）及び体重を投与 21 日後まで測定し、推定腫瘍体積及び体重変化を算出した。NCI-H292 腫瘍の TROP2 発現を免疫組織化学染色（immunohistochemistry: IHC）で評価した。

【結果】結果を図 2.6.2.2-3 に示す。溶媒群との比較では、Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で腫瘍増殖を有意に抑制し、Day 14 の腫瘍増殖抑制率は 98.3%であった（$P < 0.0001$、Dunnett 検定）。一方、Dato 及び isotype control IgG-DXd は腫瘍増殖をそれぞれ 13.6%及び 12.6%抑制したが、統計学的有意差は示されなかった（それぞれ $P = 0.6145$ 及び $P =$

0.6722、Dunnett 検定）。対照群との比較では、Dato-DXd は、Dato 及び isotype control IgG-DXd に比べ腫瘍増殖を有意に抑制した（$P < 0.0001$、Student の t 検定）。試験期間中、溶媒、Dato、及び isotype control IgG-DXd を投与したマウスのうち、それぞれ 6 例、5 例、及び 3 例が衰弱した。Dato-DXd 投与によって、いずれの動物にも一般状態の異常や体重減少は認められなかった。NCI-H292 腫瘍（全 3 検体）の TROP2 発現スコアはいずれも IHC 3+ であった。

以上の結果より、TROP2 発現ヒト NSCLC 細胞株 NCI-H292 の異種移植マウスモデルにおいて、Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で有意な抗腫瘍活性を示した。

図 2.6.2.2-3　ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H292 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性



The mean estimated tumor volume and standard error (n = 6) are represented on the graph.

2.2.3　ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性

添付資料番号: 4.2.1.1-9

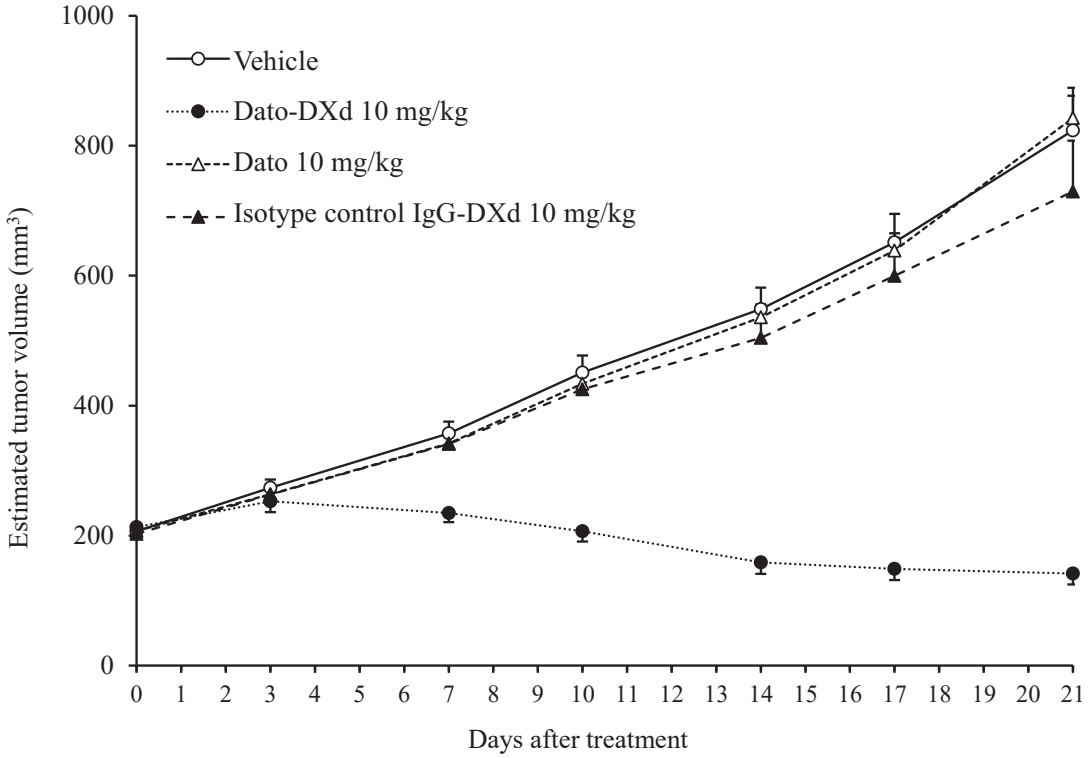
【方法】ヒト NSCLC 細胞株 HCC827（actionable 遺伝子変異あり [2]）を皮下移植した雌ヌードマウス（CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj）を用いて、Dato-DXd の抗腫瘍活性を検討した。皮下移植 21 日後に推定腫瘍体積に基づき担癌マウスを溶媒群及び治療群（各群 6 例）に割り

付けし、Dato-DXd、Dato、又は isotype control IgG-DXd を 10 mg/kg の用量でマウスに単回静脈内投与した（Day 0）。各マウスの腫瘍径（短径・長径）及び体重を投与 21 日後まで測定し、推定腫瘍体積及び体重変化を算出した。HCC827 腫瘍の TROP2 発現を IHC で評価した。

【結果】結果を図 2.6.2.2-4 に示す。溶媒群との比較では、Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で腫瘍増殖を有意に抑制し、Day 21 の腫瘍増殖抑制率は 82.8%であった（$P < 0.0001$、Dunnett 検定）。一方、Dato 及び isotype control IgG-DXd は腫瘍増殖をそれぞれ−2.3%及び 11.4%抑制したが、統計学的有意差は示されなかった（それぞれ $P = 0.9898$ 及び $P = 0.6305$、Dunnett 検定）。対照群との比較では、Dato-DXd は、Dato 及び isotype control IgG-DXd に比べ腫瘍増殖を有意に抑制した（$P < 0.0001$、Student の t 検定）。試験期間中に、いずれの動物にも一般状態の異常や体重減少は認められなかった。HCC827 腫瘍（全 3 検体）の TROP2 発現スコアはいずれも IHC 3+であった。

以上の結果より、TROP2 発現ヒト NSCLC 細胞株 HCC827 の異種移植マウスモデルにおいて、Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で有意な抗腫瘍活性を示した。

図 2.6.2.2-4　ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性



The mean estimated tumor volume and standard error (n = 6) are represented on the graph.

2.2.4　ヒト乳癌細胞株 HCC1806 異種移植マウスモデルでの Dato-DXd の抗腫瘍活性

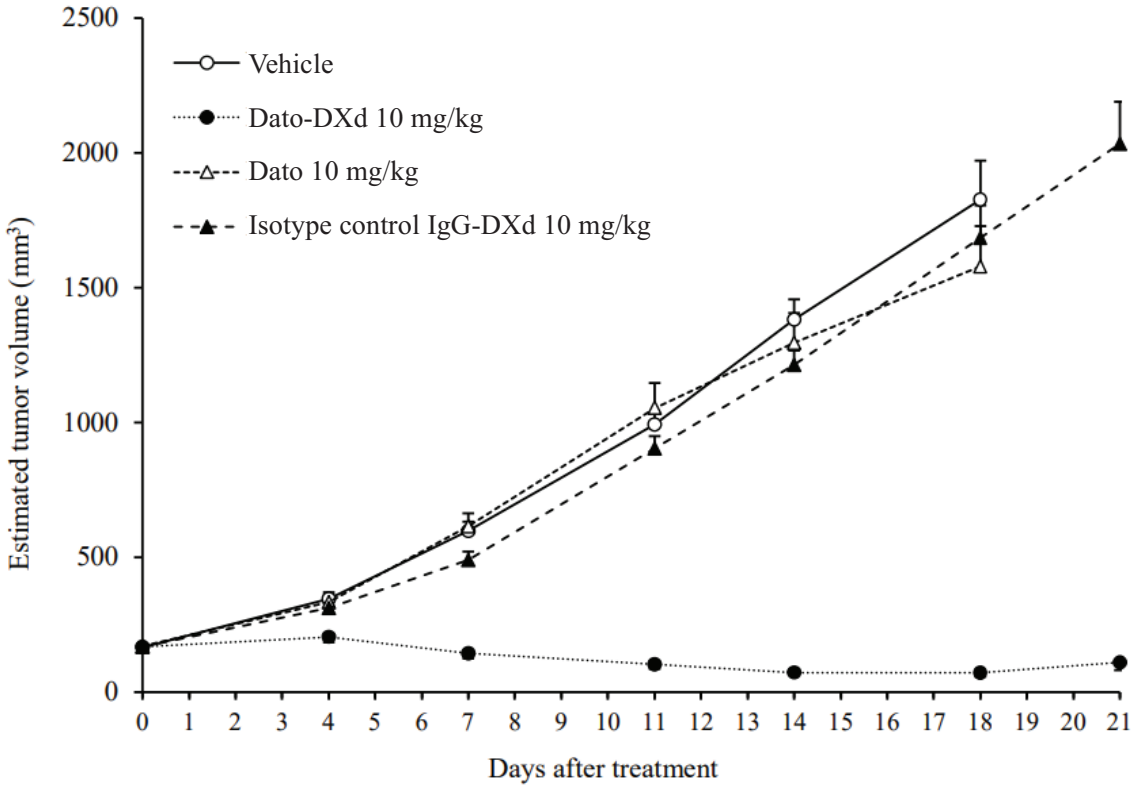
添付資料番号: 4.2.1.1-10

【方法】ヒト乳癌細胞株 HCC1806 を皮下移植した雌ヌードマウス（CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj）を用いて、Dato-DXd の抗腫瘍活性を検討した。皮下移植 11 日後に推定腫瘍体積に基づき担癌マウスを溶媒群及び治療群（各群 6 例）に割り付けし、Dato-DXd、Dato、又は isotype control IgG-DXd を 10 mg/kg の用量でマウスに単回静脈内投与した（Day 0）。各マウスの腫瘍径（短径・長径）及び体重を投与 21 日後まで測定し、推定腫瘍体積及び体重変化を算出した。HCC1806 腫瘍の TROP2 の発現量を IHC で測定した。

【結果】結果を図 2.6.2.2-5 に示す。Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で腫瘍増殖を有意に抑制し、Day 18 の腫瘍増殖抑制率（溶媒群との比較）は 96.1%であった（$P < 0.0001$、Dunnett 検定）。一方、Dato 及び isotype control IgG-DXd は腫瘍増殖をそれぞれ 13.6%及び 7.8%抑制したが、有意な抑制を示さなかった（それぞれ $P = 0.6763$ 及び $P = 0.9322$、Dunnett 検定）。Dato-DXd は、Dato 及び isotype control IgG-DXd に比べ腫瘍増殖を有意に抑制した（$P < 0.0001$、Student の t 検定、Day 18）。溶媒を投与したマウス 1 例では Day 20 及び 21 に衰弱及び自発運動の抑制、Day 21 に低体温症が認められた。Dato を投与したマウス 1 例が Day 19 に死亡した。Dato-DXd 及び isotype control IgG-DXd の投与による一般状態の異常や体重変化の異常は認められなかった。HCC1806 腫瘍（全 3 検体）の TROP2 発現スコアはいずれも IHC 3+であった。

以上の結果より、TROP2 発現ヒト乳癌細胞株 HCC1806 の異種移植マウスモデルにおいて、Dato-DXd は 10 mg/kg の投与で有意な抗腫瘍活性を示した。

図 2.6.2.2-5　ヒト乳癌細胞株 HCC1806 異種移植ヌードマウスでの Dato-DXd の抗腫瘍活性



The mean estimated tumor volume and standard error (n = 6) are represented on the graph.

3.　副次的薬理試験

3.1　DXd（一水和物）の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（合計 86 種類）に対する In Vitro 薬理作用

添付資料番号: 4.2.1.2-1

【方法】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（10 μmol/L、n = 2）の in vitro 薬理作用を評価した。

【結果】DXd は 86 種類の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素のいずれに対しても有意な反応を示さなかった（50%阻害未満）。

以上の結果より、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、有意な親和性を示さなかった。

4.　安全性薬理試験

4.1　心血管系

4.1.1　ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子導入チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた DXd（一水和物）のヒト遅延整流カリウムイオンチャネル電流に対する影響を評価する安全性薬理試験（GLP 適用）

添付資料番号: 4.2.1.3-1

【方法】急速活性型遅延整流カリウム電流（rapidly activating component of delayed rectifier potassium current: I_{Kr}）に寄与する hERG チャネル電流に対する DXd の作用を、ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した。DXd（一水和物）を 1、3、及び 10 μmol/L の濃度で hERG 導入 CHO 細胞に室温条件下で灌流した（n = 5／濃度）。テールピーク電流を hERG 電流の指標とし、被験物質の hERG 電流に対する作用は陰性対照群により補正したテールピーク電流の抑制率（補正抑制率）によって評価した。Tyrode 液で 188 倍希釈した生理食塩液を陰性対照として、また I_{Kr} に対する選択的阻害薬として知られている E-4031 の 0.1 μmol/L を陽性対照として DXd と同様の方法で評価した。

【結果】DXd の 1、3、及び 10 μmol/L を適用したときのテールピーク電流の補正抑制率は、それぞれ−4.24%、0.42%、及び−0.74%であった。DXd は陰性対照と比較して、いずれの濃度でもテールピーク電流に対して統計学的有意な影響を与えなかった。陽性対照である E-4031 は、0.1 μmol/L の濃度で陰性対照と比較して統計学的有意にテールピーク電流を減少させた（79.34%）。本試験系が被験物質の hERG 電流抑制作用を検出する上で十分な信頼性と感度を有していることが示された。

以上の結果より、DXd は 10 μmol/L の濃度まで hERG 導入 CHO 細胞の hERG チャネル電流に対して影響を及ぼさなかった。

4.2　心血管系、呼吸系、及び中枢神経系

4.2.1　Dato-DXd を静脈内投与したサルの心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する影響を評価する安全性薬理試験（GLP 適用）

添付資料番号: 4.2.1.3-2

【方法】Dato-DXd の心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する影響を、テレメトリーシステム、血液ガス分析、及び機能観察総合評価（functional observational battery: FOB）法によって、覚醒・非拘束下の雄性カニクイザル（各群 5 例、5〜6 歳齢）を用いて評価した。テレメトリ―システム装着カニクイザルを用いた安全性薬理試験では、QT 間隔を延長する可能性のある陽性参照化合物を含む背景情報が雄で充実している [3]。そのため、本試験でも雄を用いた。まず Day 1 に、溶媒（10 mmol/L-ヒスチジン緩衝液［pH 6.0］、9%精製白糖、0.02%ポリソルベート 80）を全 10 例に単回静脈内投与した（投与容量: 4 mL/kg、投与速度: 3 mL/min）。次に Day 29 に、Dato-DXd を 10 又は 80 mg/kg の用量で各 5 例に単回静脈内投与し、投与後 3 週間にわたり評価を実施した。最高用量は、カニクイザルで MFD に基づいて設定した。

心拍数、血圧（収縮期、拡張期、及び平均血圧）、各心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、及び QTc 間隔［Bazett の式で補正］）、呼吸数、及び体温を、投与前、投与 1、2、4、7、24、48、72、及び 168 時間後、並びに 2 及び 3 週間後に評価した。不整脈の発生頻度も、投与直後から投与 24 時間後まで連続評価した後、投与 48、72、及び 168 時間後、並びに 2 及び 3 週間後に評価した。各血液ガスパラメータ（酸素分圧、炭酸ガス分圧、pH、及び酸素飽和度）を、投与前、投与 4.5、7.5、24.5、48.5、72.5、及び 168.5 時間後、並びに 2 及び 3 週間後に評価した。FOB 法による評価は、投与前、投与 25 時間後、並びに 2 及び 3 週間後に実施した。さらに、一般状態、体重、及び摂餌量も評価した。

【結果】いずれの用量でも、心拍数、血圧、心電図パラメータ、不整脈の発生頻度、一般状態、呼吸数、血液ガスパラメータ、体温、FOB パラメータ、体重、及び摂餌量に、Dato-DXd 投与に起因する変化はみられなかった。

以上の結果より、雄性サルに単回静脈内投与した場合、80 mg/kg まで心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に影響はみられなかった。

5.　薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

6.　考察及び結論

Dato-DXd はヒト TROP2 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 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。Dato-DXd は TROP2 発現ヒト癌細胞に対して特異的な増殖抑制活性を示したが、TROP2 非発現ヒト癌細胞に対して増殖抑制活性を示さなかった。一方、Dato 及び isotype control IgG-DXd は TROP2 発現及び非発現ヒト癌細胞のいずれに対しても増殖抑制活性を示さなかった。作用機序に関する検討では、DXd は DNA トポイソメラーゼ I を阻害し、Dato-DXd は細胞内で遊離した DXd によって DNA 損傷及びアポトーシスを誘導した。Dato-DXd は、TROP2 発現ヒト肺癌細胞に対してヒト PBMC の存在下で ADCC 活性を示した。TROP2 発現ヒト NSCLC 細胞及びヒト乳癌細胞を移植したマウスモデルで、Dato-DXd は Dato 及び isotype control IgG-DXd と比べて強い抗腫瘍活性を示したことから、ADCC 活性の抗腫瘍活性への寄与は限定的と考えられる。以上より、Dato-Dxd が TROP2 発現細胞に特異的に結合し内在化した後、Dato-DXd から遊離した 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、TROP2 発現 NSCLC 及び乳癌に有効であることが期待される。

副次的薬理試験では、DXd は 10 μmol/L（約 5000 ng/mL）の濃度で 86 種類の受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素のいずれの標的に対しても有意な親和性を示さなかった（50%阻害未満）。この濃度は臨床試験（TROPION-Pan Tumor01 [TP01, DS1062-A-J101]）で 6 mg/kg の Dato-DXd が投与された NSCLC 被験者における DXd の最高血漿中濃度

（maximum plasma concentration: Cmax、2.63 ng/mL、反復投与［3 回目投与］）と比較して十分な曝露マージンを有していた。

安全性薬理試験では、Dato-DXd を単回静脈内投与した雄性カニクイザルでは、80 mg/kg まで心血管系、呼吸系、及び中枢神経系への作用はなかった。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、心血管系、呼吸系、及び中枢神経系を含む毒性プロファイル及びトキシコキネティクスパラメータに明らかな性差はなかった。したがって、雄性カニクイザルのみを用いた安全性薬理成績からヒト安全性を十分に考察可能であると判断された。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。この濃度は臨床試験（TP01）で 6 mg/kg の Dato-DXd が投与された NSCLC 被験者における Cmax（2.63 ng/mL、反復投与［3 回目投与］）と比較して十分な曝露マージンを有していた。

7. 参考文献

1. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. 2012;483(7391):603-7.
2. Steiner P, Joynes C, Bassi R, et al. Tumor growth inhibition with cetuximab and chemotherapy in non-small cell lung cancer xenografts expressing wild-type and mutated epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res. 2007;13(5):1540-51.
3. Ando K, Hombo T, Kanno A, et al. QT PRODACT: in vivo QT assay with a conscious monkey for assessment of the potential for drug-induced QT interval prolongation. J Pharmacol Sci. 2005;99(5):487-500.

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 6
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						
Binding activity	In vitro cell-free system	Dato-DXd[a]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.1.1-1	4.2.1.1
Species cross-reactivity and binding affinity	CHO-K1 cells overexpressing mouse, rat, cynomolgus monkey and human TROP2	Dato-DXd[a]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.1.1-2	4.2.1.1
Cell growth inhibitory activity	CFPAC-1 and BxPC-3 (human pancreas adenocarcinoma cell lines), Calu-6 (human anaplastic carcinoma cell line)	Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.1.1-3	4.2.1.1
Inhibitory activity against human topoisomerase I	In vitro cell-free system	DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.1.1-4	4.2.1.1
Induction of DNA damage and apoptosis	CFPAC-1 (human pancreas adenocarcinoma cell line)	Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.1.1-5	4.2.1.1
ADCC activity	Human peripheral blood mononuclear cells as effector cells and NCI-H322 (human lung cancer cell line) cells as target cells	Dato-DXd[a]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.1.1-6	4.2.1.1
In Vivo						
Dose dependency in antitumor activity	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, CFPAC-1 (human pancreatic cancer cell line) xenograft model	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.1.1-7	4.2.1.1

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Antitumor activity in NSCLC	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, NCI-H292 (human NSCLC cell line) xenograft model	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.1.1-8	4.2.1.1
Antitumor activity in NSCLC	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, HCC827 (human NSCLC cell line) xenograft model	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.1.1-9	4.2.1.1
Antitumor activity in breast cancer	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, HCC1806 (human breast cancer cell line) xenograft model	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.1.1-10	4.2.1.1
Secondary Pharmacodynamics						
Receptor, channel, transporter, and enzyme inhibition assay	Assay panel of 86 targets including receptors, channels, transporters, and enzymes	DXd monohydrate[c]	In vitro	[redacted] Taiwan	4.2.1.2-1	4.2.1.2
Safety Pharmacology						
In Vitro						
Inhibitory effects on hERG channels[c]	hERG transfected CHO cells	DXd monohydrate[c]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.1.3-1	4.2.1.3
In Vivo						
Effects on cardiovascular, respiratory, and central nervous systems[d]	Cynomolgus monkeys with a telemetry system	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted]., Japan	4.2.1.3-2	4.2.1.3
Pharmacodynamic Drug Interactions						
No studies have been conducted.						

ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; CHO = Chinese hamster ovary; DNA = deoxyribonucleic acid; hERG = human ether-à-go-go-related gene; NSCLC = non-small cell lung cancer; TROP = trophoblast cell surface antigen

[a] Dato-DXd was referred to DS-1062a in the reports.

[b] DXd· 3/10 C_2H_3N· 2/5 CH_4O· 3/10 H_2O was referred to MAAA-1181c in the reports.

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

[d] Studies were conducted in accordance with Good Laboratory Practice.

2.　効力を裏付ける試験

2.1　In Vitro 試験

					Test Article: Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]	
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Sex and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Binding activity	In vitro cell-free system	In vitro	1 μg/mL	Triplicate wells/ concentration	Dato-DXd specifically bound to human TROP2, but not to the other human TROP family protein, epithelial cell adhesion molecule.	4.2.1.1-1
Species cross-reactivity and binding affinity	CHO-K1 cells overexpressing mouse, rat, cynomolgus monkey and human TROP2	In vitro	1.372, 4.115, 12.35, 37.04, 111.1, 333.3, 1000, 3000, 9000 ng/mL	Triplicate wells/ concentration	Dato-DXd bound to cynomolgus monkey and human TROP2 with similar dissociation constant values (50% effective concentration), but not to mouse and rat TROP2.	4.2.1.1-2
Cell growth inhibitory activity	CFPAC-1 and BxPC-3 (human pancreas adenocarcinoma cell lines), Calu-6 (human anaplastic carcinoma cell line)	In vitro	Dato-DXd: 0.305, 1.22, 4.88, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000, 20,000 ng/mL DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O: 0.0153, 0.0610, 0.244, 0.977, 3.91, 15.6, 62.5, 250, 1000 nmol/L	Triplicate wells /concentration	Human TROP2 was expressed on the CFPAC-1 and BxPC-3 cells, but not on the Calu-6 cells. Dato-DXd showed cell growth inhibitory activity against TROP2-positive CFPAC-1 and BxPC-3 cells, but not against TROP2-negative Calu-6 cells. CFPAC-1, BxPC-3, and Calu-6 cells were sensitive to DXd.	4.2.1.1-3

				Test Article: Dato-DXd[a], DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[b]		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Sex and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Inhibitory activity against human topoisomerase I	In vitro cell-free system	In vitro	DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O: 78.125, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000, 10,000, 20,000 nmol/L	Duplicate wells/ concentration	DXd inhibited the relaxation of supercoiled DNA caused by human topoisomerase I in a dose-dependent manner with the IC_{50}value of 3581.19 nmol/L.	4.2.1.1-4
Induction of DNA damage and apoptosis	CFPAC-1 (human pancreas adenocarcinoma cell line)	In vitro	Dato-DXd: 10 µg/mL, DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O: 10 nmol/L	Single well/ concentration	Dato-DXd and DXd induced Chk1 phosphorylation and PARP cleavage after 3 day-treatment.	4.2.1.1-5
ADCC activity	Human PBMC as effector cells and NCI-H322 (human lung cancer cell line) cells as target cells	In vitro	0.0169, 0.0508, 0.152, 0.457, 1.37, 4.12, 12.3, 37.0, 111, 333, 1000, 3000 ng/mL	Triplicate wells/concentration, human peripheral blood mononuclear cells from 3 donors	Dato-DXd showed ADCC activity against NCI-H322 cells.	4.2.1.1-6

ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; Chk1 = checkpoint kinase 1; CHO = Chinese hamster ovary; DNA = deoxyribonucleic acid; EpCAM = epithelial cell adhesion molecule; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; PARP = poly adenosine diphosphate-ribose polymerase; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; TROP = trophoblast cell surface antigen

[a] Dato-DXd was referred to DS-1062a in the reports.

[b] DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O was referred to MAAA-1181c in the reports.

2.2　In Vivo 試験

				Test Article: Dato-DXd[a]		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Sex and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Dose dependency in antitumor activity	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, CFPAC-1 (human pancreatic cancer cell line) xenograft model	Intravenous	0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 mg/kg	Female, 6/group	Dato-DXd at 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, and 4 mg/kg inhibited the tumor growth by 13.8%, 21.6%, 41.9%, 85.7%, 95.3%, and 97.3%, respectively, compared with the vehicle 21 days after administration.	4.2.1.1-7
Antitumor activity in NSCLC	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, NCI-H292 (human NSCLC cell line) xenograft model	Intravenous, single dose	10 mg/kg	Female, 6/group	Dato-DXd at 10 mg/kg significantly inhibited the tumor growth by 98.3% compared with the vehicle 14 days after administration ($P < 0.0001$ by Dunnett's test).	4.2.1.1-8
Antitumor activity in NSCLC	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, HCC827 (human NSCLC cell line) xenograft model	Intravenous, single dose	10 mg/kg	Female, 6/group	Dato-DXd at 10 mg/kg significantly inhibited the tumor growth by 82.8% compared with the vehicle 21 days after administration ($P < 0.0001$ by Dunnett's test).	4.2.1.1-9
Antitumor activity in breast cancer	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice, HCC1806 (human breast cancer cell line) xenograft model	Intravenous, single dose	10 mg/kg	Female, 6/group	Dato-DXd at 10 mg/kg significantly inhibited the tumor growth by 96.1% compared with the vehicle 18 days after administration ($P < 0.0001$ by Dunnett's test).	4.2.1.1-10

NSCLC = non-small cell lung cancer.
[a] Dato-DXd was referred to DS-1062a in the reports.

3.　副次的薬理試験

				Test Article: DXd monohydrate[a]		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Sex and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Receptor, channel, transporter, and enzyme inhibition assay	Assay panel of 86 targets (receptors, channels, transporters, and enzymes)	In vitro	10 µmol/L	Duplicates/ assay	No significant response (<50% inhibition)	4.2.1.2-1

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

4.　安全性薬理試験

				Test Article: Dato-DXd[a], DXd monohydrate[b]			
Organ Systems Evaluated	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Sex and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Attachment Number**
hERG channels	hERG transfected CHO cells	In vitro	DXd monohydrate: 1, 3, and 10 μmol/L	5/concentration	No statistically significant effect on tail peak currents.	Yes	4.2.1.3-1
Cardiovascular, respiratory, and central nervous systems	Cynomolgus monkeys with a telemetry system	Intravenous	Dato-DXd: 10, 80 mg/kg	Male, 5	No effects on cardiovascular, respiratory, or central nervous system.	Yes	4.2.1.3-2

CHO = Chinese hamster ovary; GLP = Good Laboratory Practice; hERG = human ether-à-go-go-related gene.
[a] Dato-DXd was referred to DS-1062a in the report.
[a] DXd monohydrate was referred to MAAA-1181d in the report.

5.　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用相互作用試験は実施していない。